



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0126687
(43) 공개일자 2015년11월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/4725* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7028600
(22) 출원일자(국제) 2014년03월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년10월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/022801
(87) 국제공개번호 WO 2014/164558
국제공개일자 2014년10월09일
(30) 우선권주장
61/776,445 2013년03월11일 미국(US)

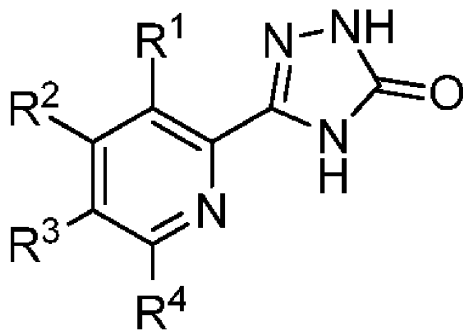
- (71) 출원인
다케다 야쿠힌 교교 가부시카가이사
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1
- (72) 발명자
로슨, 존 데이비드
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10410 타케다 캘리포니아 인코포레이션
사바트, 마크
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10410 타케다 캘리포니아 인코포레이션
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **피리디닐 및 융합 피리디닐 트리아졸론 유도체**

(57) 요약

화학식 1의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 개시되는데, 여기서 R¹, R², R³, 및 R⁴는 명세서에 정의된다. 또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 재료 및 방법, 그를 함유하는 약학적 조성물 및 제 1형 과민 반응(Type I hypersensitivity reactions), 자가면역 질환(autoimmune diseases), 염증성 장애(inflammatory disorders), 암(cancer), 비-악성 증식 장애(non-malignant proliferative disorders) 및 기타 BTK와 관련된 질병들을 치료하기 위한 이들의 용도에 관한 것이다.



1

(52) CPC특허분류

A61K 31/4375 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 31/4725 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

(72) 발명자

스코라, 니콜라스

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10410 타케다 캘리포니아 인코포레이션

스미스, 크리스토퍼

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10410 타케다 캘리포니아 인코포레이션

부, 풍 에이치.

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10410 타케다 캘리포니아 인코포레이션

왕, 헤이시아

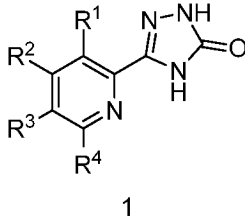
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10410 타케다 캘리포니아 인코포레이션

명세서

청구범위

청구항 1

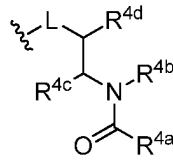
화학식 1의 화합물, 이들의 호변이성질체 또는 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염:



식 중,

R¹은 수소, 할로, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬 및 -OR¹⁴로부터 선택되고;

R² 및 R³는 각각 독립적으로 수소, 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷로부터 선택되거나, 또는 R² 및 R³는, 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 그의 벤젠 고리가 필요에 따라 -CN, R⁶ 및 R⁷로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환되고 그의 피리딘 고리가 필요에 따라 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환되는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리를 형성하며;



R⁴는, 그 가 부착 지점을 나타내는, 화학식 을 갖고;

L은 -O-, -CH₂O- 및 -N(R^{4e})-로부터 선택되고;

R^{4a}는 -CH₂R⁵ 및 필요에 따라 할로, 시아노 및 R⁷로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환되는 에테닐로부터 선택되고;

(a) R^{4c}는 수소이고, R^{4e}는 L이 -N(R^{4e})-인 경우 수소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, R^{4b} 및 R^{4d}는, R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착되는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되거나; 또는

(b) R^{4b}는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, R^{4d}는 수소이고, L은 -N(R^{4e})-이고, R^{4c} 및 R^{4e}는, R^{4c}, R^{4d} 및 R^{4e} 각각이 부착되는 탄소 원자 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되거나; 또는

(c) R^{4d}는 수소이고, R^{4e}는 L이 -N(R^{4e})-인 경우 수소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, R^{4b} 및 R^{4c}는, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착되는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되고;

R⁵는 수소, 할로 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^6 는 $-OR^8$, $-N(R^8)R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NHC(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)NHR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)R^9$, $-C(O)N(R^8)OR^9$, $-C(O)N(R^8)S(O)_2R^7$, $-N(R^8)S(O)_2R^7$, $-SR^8$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$ 및 $-S(O)_2N(R^8)R^9$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^7 은

(a) 각각 필요에 따라 할로, 옥소, $-CN$ 및 R^{10} 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐; 및

(b) 각각 필요에 따라 할로, 옥소, $-CN$, R^{10} 및 필요에 따라 할로, 옥소, $-CN$ 및 R^{10} 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬- $(CH_2)_m-$, C_{6-14} 아릴- $(CH_2)_m-$, C_{2-6} 헤테로시클릴- $(CH_2)_m-$ 및 C_{1-9} 헤테로아릴- $(CH_2)_m-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^8 및 R^9 은

(a) 수소;

(b) 각각 필요에 따라 할로, 옥소, $-CN$ 및 R^{10} 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐; 및

(c) 각각 필요에 따라 할로, 옥소, $-CN$, R^{10} 및 필요에 따라 할로, 옥소, $-CN$ 및 R^{10} 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬- $(CH_2)_m-$, C_{6-14} 아릴- $(CH_2)_m-$, C_{2-6} 헤테로시클릴- $(CH_2)_m-$ 및 C_{1-9} 헤테로아릴- $(CH_2)_m-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{10} 은 $-OR^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-NHC(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NHR^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})OR^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{13}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$ 및 $-S(O)_2N(R^{11})R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{11} 및 R^{12} 는

(a) 수소; 및

(b) 각각 필요에 따라 할로, 옥소, $-CN$, $-OH$ 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-10} 사이클로알킬- $(CH_2)_m-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{13} 은, 각각 필요에 따라 할로, 옥소, $-CN$, $-OH$ 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-10} 사이클로알킬- $(CH_2)_m-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{14} 은 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 및

각각의 m 은 0, 1, 2, 3 및 4로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^7 , R^8 및 R^9 각각의 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 독립적으로 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는데, 상기 헤테로원자 각각은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은 수소인 것인, 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항 및 제2항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^2 및 R^3 각각은 수소, 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항 및 제2항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^2 및 R^3 는, 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 그의 벤젠 고리가 필요에 따라 $-CN$, R^6 및 R^7 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환되고 그의 피리딘 고리가 필요에 따라 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환되는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리를 형성하는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 벤젠 고리 또는 상기 피리딘 고리는, 필요에 따라 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제4항 및 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^2 및 R^3 는, 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 필요에 따라 치환되는 벤젠 고리를 형성하는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

전술한 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{4a} 는, 필요에 따라 1 내지 3개의 메틸기로 치환되는 에테닐인 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제7항에 있어서, R^{4a} 는 비치환된 에테닐인 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{4a} 는 $-CH_2R^5$ 이고, R^5 는 할로인 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

전술한 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{4c} 는 수소이고, R^{4e} 는 L이 $-N(R^{4e})$ -인 경우 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, R^{4b} 및 R^{4d} 는, R^{4b} , R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착되는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제10항에 있어서, R^{4b} 및 R^{4d} 는, R^{4b} , R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착되는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께, 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환되는 피롤리딘 고리를 형성하는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{4c} 는 수소이고, R^{4e} 는 L이 $-N(R^{4e})$ -인 경우 수소이고, R^{4b} 및 R^{4d}

는, R^{4b} , R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착되는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환되는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{4b} , R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착되는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께, R^{4b} 및 R^{4d} 에 의하여 형성되는 고리는, 비치환된 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{4b} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, R^{4d} 는 수소이고, L은 $-N(R^{4e})-$ 이고, R^{4c} 및 R^{4e} 는, R^{4c} , R^{4d} 및 R^{4e} 각각이 부착되는 탄소 원자 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제14항에 있어서, R^{4c} 및 R^{4e} 는, R^{4c} , R^{4d} 및 R^{4e} 각각이 부착되는 탄소 원자 및 질소 원자와 함께, 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는 피롤리딘 고리를 형성하는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염. 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{4b} 는 수소이고, R^{4d} 는 수소이고, L은 $-N(R^{4e})-$ 이고, R^{4c} 및 R^{4e} 는, R^{4c} , R^{4d} 및 R^{4e} 각각이 부착되는 탄소 원자 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환되는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{4c} , R^{4d} 및 R^{4e} 각각이 부착되는 탄소 원자 및 질소 원자와 함께, R^{4c} 및 R^{4e} 에 의하여 형성되는 고리는 비치환된 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{4d} 는 수소이고, R^{4e} 는 L이 $-N(R^{4e})-$ 인 경우 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, R^{4b} 및 R^{4c} 는, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착되는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제18항에 있어서, R^{4b} 및 R^{4c} 는, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착되는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께, 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는 피롤리딘 고리를 형성하는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{4d} 는 수소이고, R^{4e} 는 L이 $-N(R^{4e})-$ 인 경우 수소이고, R^{4b} 및 R^{4c}

는, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착되는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 치환체로 치환되는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착되는 질소 및 탄소 원자와 함께, R^{4b} 및 R^{4c}에 의하여 형성되는 고리는 비치환인 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

전술한 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, L은 -N(R^{4c})-인 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제13항 및 제18항 내지 제21항 중 어느 하나의 항에 있어서, L은 -O- 및 -CH₂O-로부터 선택되는 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제23항에 있어서, L은 -O-인 것인 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제1항에 있어서,

- (R)-3-(1-((1-메트아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (R)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (R,E)-3-(1-((1-(부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- N-(1-(3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (S)-3-(1-(((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메틸)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메톡시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (R)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메톡시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (S)-3-(1-((1-메트아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (S)-3-(1-((1-메트아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (S)-3-(1-(((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)메틸)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (S,E)-5-(1-((1-(4-(di 메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온;
- (S,E)-3-(1-((1-(부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (S)-3-(8-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-1,7-나프티리딘-6-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (S)-3-(8-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-1,7-나프티리딘-6-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
- (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-7-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;

3-(1-((트랜스-1-아크릴로일-4-메틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 3-(1-(((3R,4S)-1-아크릴로일-4-메틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 3-(1-(((3S,4R)-1-아크릴로일-4-메틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-8-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-8-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-7-클로로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-7-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-7-클로로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-8-클로로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-8-클로로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-8-메톡시이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-3-(6-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-3-(6-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-3-(6-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-5-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온;
 (S)-5-(1-((1-(2-클로로아세틸)피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온;
 (S)-5-(1-((1-(2-클로로아세틸)피롤리딘-3-일)아미노)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온;
 (S)-5-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온;
 (S)-5-(1-((1-아세틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온;
 (S)-5-(1-((1-프로피오닐피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온;
 전술한 화합물들 중 어느 하나의 호변이성질체;
 전술한 화합물들 또는 호변이성질체 중 어느 하나의 입체이성질체; 및
 전술한 화합물들, 호변이성질체 또는 입체이성질체 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염
 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염; 및
 약학적으로 허용가능한 첨가제
 를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 27

의약으로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물, 호변이성질체 또는 약학적
 으 허용가능한 염.

청구항 28

대상체에서 BTK를 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물,
 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 29

대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에

기재된 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환, 장애 또는 질병은 BTK와 관련된 것인 방법.

청구항 30

대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환 장애 또는 질병은 제1항 과민 반응, 자가면역 질환, 염증성 장애, 암 및 비-악성 증식 장애로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 31

대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환 장애 또는 질병은 알레르기성 비염, 천식, 아토피성 피부염, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 전신성 홍반 루푸스, 루푸스 신염, 건선, 면역성 혈소판 감소성 자반증, 염증성 장 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 쇼그렌 증후군, 강직성 척추염, 베체트병, 이식편 대 숙주 병, 심상성 천포창, 특발성 형질세포성 림프절 병증, 죽상 동맥 경화증, 심근 경색 및 혈전증으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 32

대상체에서 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환 장애 또는 질병은 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병 및 다발성 골수종으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 유효량과, 1종 이상의 추가적인 약리학적 활성 제제의 배합물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 추가적인 약리학적 활성 제제는 항류마티스 약제(disease modifying antirheumatic drug, DMARD)인 것인 배합물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 DMARD는 메토타렉세이트인 것인 배합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

[0001] 본 발명은 피리디닐 및 융합 피리디닐 트리아졸론 유도체에 관한 것으로, 이들은 브루톤 타이로신 키나아제(Bruton's tyrosine kinase, BTK)의 억제제이며, 본 발명은 이들을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이고, BTK와 관련된 질환, 장애 및 질병들을 치료하기 위한 상기 억제제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

[0002] BTK는 비-수용체 단백질 타이로신 키나아제 중 TEC 패밀리의 일원이고, B-세포 항원 수용체(BCR) 신호 전달을 통한 B-세포 발생, 활성화 및 생존의 조절에 관여한다. 문헌 [W.N. Khan et al., Immunity 3:283-299(1995)]; 및 [A.B. Satterthwaite and O.N. Witte, Immunol. Rev. 175:120-127(2000)] 참조. 인간에 있어서, BTK를 인코딩하는 유전자의 돌연변이는 X-연관 무감마글로불린혈증(X-linked agammaglobulinemia, XLA)으로 알려진 질병을 야기하는데, 이는 면역 기능 저하로 특징화되며, 예컨대 B 세포 성숙 손상, 면역글로불린 및 말초 B 세포 수준 감소, T-세포 비의존성 면역 반응 감소 및 BCR 자극 후 칼슘 이동성 지연 등이다. 문헌 [F.S. Rosen et al., N. Engl. J. Med. 333(7):431-440(1995)]; 및 [J.M. Lindvall et al., Immunol. Rev. 203:200-215(2005)] 참조.

[0003] B-세포 발생 및 BCR 신호전달 경로에서 BTK의 핵심적 역할은 BTK의 억제제 다른 무엇보다 림프종, 염증성 장애 및 자가 면역 질환의 치료를 위하여 치료적 이점을 제공할 수 있다는 것을 시사한다. 리텍시맙 처리를 통하여 성숙 B 세포를 감소시키는 임상적 연구는 류마티스 관절염, 전신성 홍반 루푸스(SLE) 및 다발성 경화증이 B 세포의 과발현으로부터 결과할 수 있음을 나타낸다. 문헌 [J.C. Edwards et al., N. Engl. J. Med. 350:2572-81(2004)]; [C. Favas and D.A. Isenberg Nat. Rev. Rheumatol. 5:711-16(2009)]; 및 [S.L. Hauser et al. N. Engl. J. Med. 358:676-88(2008)] 참조. 다른 연구는 BCR 경로가 비-호지킨 림프종 및 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)에서 종양 세포 생존에 관여할 수 있다는 것을 시사한다. 문헌 [R. Kuppers, Nat. Rev. Cancer 5:251-62(2005)]; 및 [R.E. Davis et al., Nature 463:88-92(2010)] 참조. 전 임상적 연구에서, BTK-결핍 마우스는 쥐과 모델에서 SLE의 질환 진행 감소 및 콜라겐-유도성 관절염에 대한 내성을 증명하였다. 문헌 [M.J. Shlomchik et al., J. Exp. Med. 180:1295-1306(1994)]; 및 [L. Jansson 및 R. Holmdahl, Clin. Exp. Immunol. 94(3):459-65(1993)] 참조. 또한, 선택적인 비가역 BTK 억제제는 마우스에서 콜라겐-유도성 관절염을 완전히 저지하고, SLE의 마우스 모델에서 자가항체 생산 및 신장 질환의 발생을 억제하며, 자발적 B-세포 비-호지킨 림프종을 앓는 개에서 객관적인 임상 반응을 유도함을 보여주었다. 문헌 [L.A. Honigberg et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107(29):13075-80(2010)] 참조.

[0004] 브루톤 타이로신 키나아제의 특정 억제제들이 WO 99/54286 A2, WO 2002/50071 A1, WO 2007/087068 A2, WO 2008/039218 A2, WO 2008/121742 A2, WO 2007/147771 A2, WO 2009/077334 A1, WO 2009/098144 A1, WO 2009/156284 A1, WO 2010/000633 A1, WO 2010/006947 A1, WO 2008/033834 A1, WO 2010/056875 A1, WO 2010/068788 A1, 및 WO 2010/068810 A2에 게시되어 있다.

발명의 내용

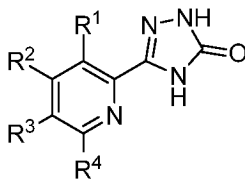
과제의 해결 수단

[0005] 발명의 요약

[0006] 본 발명은 피리디닐 및 융합 피리디닐 트리아졸론 유도체 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 트리아졸론 유도체를 함유하는 약학적 조성물을 제공하고 BTK와 관련된 질환, 장애 및 질병을 치료하기 위한 그 용도를 제공한다.

[0007] 본 발명의 일 측면은

[0008] 화학식 I의 화합물:



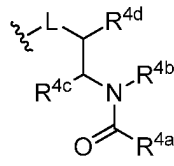
[0009] ,


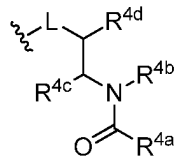
[0010] 이들의 호변이성질체 또는 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고,

[0011] 여기서:

[0012] R¹은 수소, 할로, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬 및 -OR¹⁴로부터 선택되고;

[0013] R² 및 R³는 각각 독립적으로 수소, 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷로부터 선택되거나, 또는 R² 및 R³는, 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 그의 벤젠 고리가 필요에 따라 -CN, R⁶ 및 R⁷로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환되고 그의 피리딘 고리가 필요에 따라 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환되는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리를 형성하며;



- [0014] R⁴는, 그  가 부착 지점을 나타내는, 화학식  을 갖고;
- [0015] L은 -O-, -CH₂O- 및 -N(R^{4e})-로부터 선택되고;
- [0016] R^{4a}는 -CH₂R⁵ 및 필요에 따라 할로, 시아노 및 R⁷로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환되는 에테닐로부터 선택되고;
- [0017] (a) R^{4c}는 수소이고, R^{4e}는 L이 -N(R^{4e})-인 경우 수소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, R^{4b} 및 R^{4d}는, R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착되는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되거나; 또는
- [0018] (b) R^{4b}는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, R^{4d}는 수소이고, L은 -N(R^{4e})-이고, R^{4c} 및 R^{4e}는, R^{4c}, R^{4d} 및 R^{4e} 각각이 부착되는 탄소 원자 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되거나; 또는
- [0019] (c) R^{4d}는 수소이고, R^{4e}는 L이 -N(R^{4e})-인 경우 수소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, R^{4b} 및 R^{4c}는, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착되는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하는데, 각각의 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되고;
- [0020] R⁵는 수소, 할로 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고;
- [0021] 각각의 R⁶는 -OR⁸, -N(R⁸)R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NHC(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)NHR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁸)R⁹, -C(O)N(R⁸)OR⁹, -C(O)N(R⁸)S(O)₂R⁷, -N(R⁸)S(O)₂R⁷, -SR⁸, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷ 및 -S(O)₂N(R⁸)R⁹로부터 독립적으로 선택되고;
- [0022] 각각의 R⁷은
- [0023] (a) 각각 필요에 따라 할로, 옥소, -CN 및 R¹⁰으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐; 및
- [0024] (b) 각각 필요에 따라 할로, 옥소, -CN, R¹⁰ 및 필요에 따라 할로, 옥소, -CN 및 R¹⁰으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬-(CH₂)_m-, C₆₋₁₄ 아릴-(CH₂)_m-, C₂₋₆ 헤테로시클릴-(CH₂)_m- 및 C₁₋₉ 헤테로아릴-(CH₂)_m-로부터 독립적으로 선택되고;
- [0025] 각각의 R⁸ 및 R⁹은
- [0026] (a) 수소;
- [0027] (b) 각각 필요에 따라 할로, 옥소, -CN 및 R¹⁰으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐; 및
- [0028] (c) 각각 필요에 따라 할로, 옥소, -CN, R¹⁰ 및 필요에 따라 할로, 옥소, -CN 및 R¹⁰으로부터 독립적으로 선택되

는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬-(CH₂)_m-, C₆₋₁₄ 아릴-(CH₂)_m-, C₂₋₆ 헤테로시클릴-(CH₂)_m- 및 C₁₋₉ 헤테로아릴-(CH₂)_m-로부터 독립적으로 선택되고;

[0029] 각각의 R¹⁰은 -OR¹¹, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)C(O)R¹², -NHC(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NHR¹², -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹¹)R¹², -C(O)N(R¹¹)OR¹², -C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹³, -NR¹¹S(O)₂R¹³, -SR¹¹, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³ 및 -S(O)₂N(R¹¹)R¹²로부터 독립적으로 선택되고;

[0030] 각각의 R¹¹ 및 R¹²는

[0031] (a) 수소; 및

[0032] (b) 각각 필요에 따라 할로, 옥소, -CN, -OH 및 -NH₂로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C₁₋₆ 알킬 및 C₃₋₁₀ 사이클로알킬-(CH₂)_m-로부터 독립적으로 선택되고;

[0033] 각각의 R¹³은, 각각 필요에 따라 할로, 옥소, -CN, -OH 및 -NH₂로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 C₁₋₆ 알킬 및 C₃₋₁₀ 사이클로알킬-(CH₂)_m-로부터 독립적으로 선택되고;

[0034] 각각의 R¹⁴은 수소, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0035] 각각의 m은 0, 1, 2, 3 및 4로부터 독립적으로 선택되고;

[0036] 여기서 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 각각의 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 독립적으로 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는데, 상기 헤테로원자 각각은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다.

[0037] [0007] 본 발명의 또 다른 측면은 실시예에서 개시되는 화합물군, 이들의 호변이성질체, 상기 실시예 화합물과 그들의 호변이성질체의 입체이성질체, 및 전술한 실시예 화합물, 호변이성질체 및 입체이성질체 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0038] [0008] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 1의 화합물, 그 호변이성질체 또는 상기 정의되는 바 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염 또는 직전 문단에서 정의되는 바 화합물; 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0039] [0009] 본 발명의 또 다른 측면은, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 1의 화합물, 그의 호변이성질체 또는 상기 정의되는 바 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의되는 바 화합물군으로부터 선택되는 화합물을 제공한다.

[0040] [0010] 본 발명의 또 다른 측면은, BTK와 관련된 질병의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화학식 1의 화합물, 그의 호변이성질체 또는 상기 정의되는 바 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의되는 바 화합물군으로부터 선택되는 화합물을 제공한다.

[0041] [0011] 본 발명의 또 다른 측면은, 대상체에서 BTK를 억제하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물, 그의 호변이성질체 또는 상기 정의되는 바 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의되는 바 화합물군으로부터 선택되는 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0042] [0012] 본 발명의 또 다른 측면은, 대상체에서 BTK와 관련된 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물, 그의 호변이성질체 또는 상기 정의되는 바 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의되는 바 화합물군으로부터 선택되는 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0043] [0013] 본 발명의 또 다른 측면은, 대상체에서 BTK와 관련된 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물, 그의 호변이성질체 또는 상기 정의되는 바 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의되는 바 화합물군으로부터 선택되는 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 상기 질환, 장애 또는 질병은 제1형 과민 반응(Type I hypersensitivity

reactions), 자가면역 질환(autoimmune diseases), 염증성 장애(inflammatory disorders), 암(cancer) 및 비-악성 증식 장애(non-malignant proliferative disorders)로부터 선택된다.

- [0044] [0014] 본 발명의 또 다른 측면은, 대상체의 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물, 그의 호변이성질체 또는 상기 정의되는 바 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의되는 바 화합물군으로부터 선택되는 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 상기 질환, 장애 또는 질병은 알레르기 성 비염, 천식, 아토피성 피부염, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 전신성 홍반 루푸스, 루푸스 신염, 건선, 면역성 혈소판 감소성 자반증, 염증성 장 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 쇼그렌 증후군, 강직성 척추염, 베체트병, 심상성 천포창, 특발성 형질세포성 림프절 병증(idiopathic plasmacytic lymphadenopathy), 죽상 동맥 경화증, 심근 경색 및 혈전증으로부터 선택된다.
- [0045] [0015] 본 발명의 또 다른 측면은 대상체의 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 방법은 상기 대상체에게 화학식 1의 화합물, 그의 호변이성질체 또는 상기 정의되는 바 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의되는 바 화합물군으로부터 선택되는 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 상기 질환, 장애 또는 질병은 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병 및 다발성 골수종으로부터 선택된다.
- [0046] [0016] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 1의 화합물, 그의 호변이성질체 또는 상기 정의되는 바 상기 화합물 또는 호변이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의되는 바 화합물군으로부터 선택되는 화합물의 유효량과, 1종 이상의 추가적인 약리학적으로 활성인 제제의 배합을 제공한다.
- [0047] 발명의 상세한 설명
- [0048] [0017] 달리 표시된 경우를 제외하고, 본 개시내용은 이하에 제공된 정의를 이용한다.
- [0049] [0018] "치환된"이란, 화학 치환 혹은 부분(예컨대, C₁₋₆, 알킬기)과 관련하여 이용될 경우, 치환기 혹은 부분의 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 비수소 원자 혹은 기로 대체되는 것을 의미하되, 단, 원자가 요건은 충족시키며 또한 화학적으로 안정한 화합물이 이 치환으로부터 얻어져야 한다.
- [0050] [0019] "약" 또는 "대략"이란, 측정가능한 수치 변수와 관련하여 이용될 경우, 변수의 표시된 값 및 표시된 값의 실험 오차내 혹은 표시된 값의 ±10% 이내(어느 것이든 큰 쪽)인 변수의 모든 값을 의미한다.
- [0051] [0020] "알킬"이란 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소기를 의미한다(예컨대, C₁₋₄ 알킬은 1 내지 4개(즉, 1, 2, 3 또는 4개)의 탄소 원자를 지니는 알킬기를 의미하고, C₁₋₆ 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 지니는 알킬기를 의미한다). 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-뷰틸, s-뷰틸, n-뷰틸, i-뷰틸, 펜트-1-일, 펜트-2-일, 펜트-3-일, 3-메틸뷰트-1-일, 3-메틸뷰트-2-일, 2-메틸뷰트-2-일, 2,2,2-트라이메틸에트-1-일, n-헥실 등을 들 수 있다.
- [0052] [0021] "알케닐"이란 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니면서 또한 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 지니는 직쇄 및 분지쇄의 탄화수소기를 의미한다. 알케닐기의 예로는 에테닐, 1-프로펜-1-일, 1-프로펜-2-일, 2-프로펜-1-일, 1-뷰텐-1-일, 1-뷰텐-2-일, 3-뷰텐-1-일, 3-뷰텐-2-일, 2-뷰텐-1-일, 2-뷰텐-2-일, 2-메틸-1-프로펜-1-일, 2-메틸-2-프로펜-1-일, 1,3-뷰타다이엔-1-일, 1,3-뷰타다이엔-2-일 등을 들 수 있다.
- [0053] [0022] "알키닐"이란 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니면서 또한 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 지니는 직쇄 혹은 분지쇄의 탄화수소기를 의미한다. 알키닐기의 예로는 에티닐, 1-프로핀-1-일, 2-프로핀-1-일, 1-뷰틴-1-일, 3-뷰틴-1-일, 3-뷰틴-2-일, 2-뷰틴-1-일 등을 들 수 있다.
- [0054] [0023] "할로," "할로젠" 및 "할로게노"는 호환적으로 이용될 수 있고, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭한다.
- [0055] [0024] "할로알킬," "할로알케닐" 및 "할로알키닐"이란 각각 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐기를 의미하며, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐은 위에서 정의되어 있고, 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지닌다. 할로알킬기의 예로는 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 클로로메틸, 다이클로로메틸, 트라이클로로메틸 등을 들 수 있다.
- [0056] [0025] "사이클로알킬"이란 고리 또는 고리들을 포함하는 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니는, 포화 단환식(monocyclic) 및 이환식(bicyclic) 탄화수소기를 의미한다(예컨대, C₃₋₁₀ 사이클로알킬이란 고리원으로서 3 내지 10개의 탄소 원자를 지니는 사이클로알킬기를 의미한다). 이환식 탄화수소기는 스피로 고리들(하나의 탄소

원자를 공유하는 2개의 고리), 융합된 고리들(2개의 탄소원자를 공유하며 두 공유 탄소 원자 사이에 결합을 지니는 2개의 고리), 및 가교된 고리들(공동 결합은 아니지만 2개의 탄소 원자를 공유하는 2개의 고리)을 포함한다. 사이클로알킬기는 이러한 부착이 원자가 요건을 위반하지 않는 한 임의의 고리 원자를 통하여 부착될 수 있다.

[0057] [0026] 단환식 사이클로알킬기의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 들 수 있다. 융합된 이환식 사이클로알킬기의 예로는 바이사이클로[2.1.0]펜타닐(즉, 바이사이클로[2.1.0]펜탄-1-일, 바이사이클로[2.1.0]펜탄-2-일 및 바이사이클로[2.1.0]펜탄-5-일), 바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 바이사이클로[3.2.0]헵타닐, 바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 바이사이클로[3.3.0]옥타닐, 바이사이클로[4.2.0]옥타닐, 바이사이클로[4.3.0]노나닐, 바이사이클로[4.4.0]데카닐 등을 들 수 있다. 가교된 사이클로알킬기의 예로는 include 바이사이클로[2.1.1]헥사닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 바이사이클로[4.1.1]옥타닐, 바이사이클로[3.3.1]노나닐, 바이사이클로[4.2.1]J노나닐, 바이사이클로[3.3.2]데카닐, 바이사이클로[4.2.2]데카닐, 바이사이클로[4.3.1]데카닐, 바이사이클로[3.3.3]운데카닐, 바이사이클로[4.3.2]운데카닐, 바이사이클로[4.3.3]도데카닐 등을 들 수 있다. 스피로 사이클로알킬기의 예로는 스피로[3.3]헵타닐, 스피로[2.4]헵타닐, 스피로[3.4]옥타닐, 스피로[2.5]옥타닐, 스피로[3.5]노나닐 등을 들 수 있다.

[0058] [0027] "사이클로알킬리덴"이란, 2가의 단환식 사이클로알킬기를 의미하고, 여기서 사이클로알킬은 상기 정의되고, 이들은 상기 기능기의 하나의 탄소 원자를 통하여 부착되고 일반적으로 고리를 포함하는 특정 수의 탄소 원자를 갖는다(예컨대, C₃₋₆ 사이클로알킬리덴은 고리 원으로서 3 내지 6개의 탄소 원자들을 갖는 사이클로알킬리덴기를 의미한다). 예시로는 사이클로프로필리덴, 사이클로부틸리덴, 사이클로펜틸리덴 및 사이클로헥실리덴을 들 수 있다.

[0059] [0028] "사이클로알케닐"이란, 고리 또는 고리들을 포함하는 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니는, 부분 불포화된 단환식 및 이환식 탄화수소기를 의미한다. 사이클로알킬기와 마찬가지로, 이환식 사이클로알케닐기는 스피로, 융합된 혹은 가교된 고리들을 포함할 수 있다. 마찬가지로, 사이클로알케닐기는 이러한 부착 혹은 치환이 원자가 요건을 위반하지 않는 한 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있고, 언급되는 경우, 임의의 고리 원자를 통하여 부착될 수 있다. 사이클로알케닐기의 예로는, 위에서 기재된 사이클로알킬기들의 부분 불포화 유사체, 예컨대, 사이클로부테닐(즉, 사이클로부텐-1-일 및 사이클로부텐-3-일), 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐 등을 들 수 있다.

[0060] [0029] "아릴"이란 고리원으로 포함하는 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니는, 적어도 하나의 방향족 고리인 단환식과 다환식(polycyclic) 알킬기 양쪽 모두를 지니는 다환식 탄화수소 및 완전 불포화 단환식 방향족 탄화수소를 의미한다(예컨대, C₆₋₁₄ 아릴이란 고리원으로서 6 내지 14개의 탄소 원자를 지니는 아릴기를 의미한다). 상기 기능기는 이러한 부착이 원자가 요건을 위반하지 않는 한 임의의 고리 원소를 통하여 부착될 수 있다. 아릴기의 예로는 페닐, 사이클로부타벤제닐, 인데닐, 나프탈레닐, 벤조사이클로헵타닐, 바이페닐레닐, 플루오레닐, 사이클로헵타트라이엔 양이온으로부터 유도된 기 등을 들 수 있다.

[0061] [0030] "아릴렌"은 2가의 아릴기를 의미하고, 여기서 아릴은 상기 정의된다. 아릴렌기의 예로는 페닐렌(즉, 벤젠-1,2-디일)을 들 수 있다.

[0062] [0031] "헤테로사이클" 및 "헤테로사이클릴"은 호환적으로 이용될 수 있고, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자와 탄소 원자들로 구성된 고리 원자들을 지니는 포화 혹은 부분 불포화 단환식 혹은 이환식기를 의미한다. 단환식기와 이환식기는 모두 일반적으로 그들의 고리 또는 고리들에 특정 수의 탄소 원자를 지닌다(예컨대, C₂₋₆ 헤테로사이클릴은 고리원으로서 2 내지 6개의 탄소 원자와 1 내지 4개의 헤테로원자를 지니는 헤테로사이클릴기를 지칭한다). 사이클로알킬기와 마찬가지로, 이환식 헤테로사이클릴기는 스피로 고리, 융합된 고리 및 가교된 고리들을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴기는 이러한 부착이 원자가 요건을 위반하지 않거나 화학적 불안정환 화합물로 되지 않는 한 임의의 고리 원소를 통하여 부착될 수 있다. 단환식 헤테로사이클릴기의 예로는 옥시라닐, 티이라닐, 아지리디닐(예컨대, 아지리딘-1-일 및 아지리딘-2-일), 옥세타닐, 티에타닐, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페네일, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 1,4-다이옥사닐, 1,4-옥사티아닐, 몰폴리닐, 1,4-다이티아닐, 피페라지닐, 1,4-아자티아닐, 옥세파닐, 티에파닐, 아제파닐, 1,4-다이옥세파닐, 1,4-옥사티에파닐, 1,4-옥사아제파닐, 1,4-다이티에파닐, 1,4-티아제파닐, 1,4-다이아제파닐, 3,4-다이하이드로-2H-피라닐, 5,6-다이하이드로-2H-

피라닐, 2H-피라닐, 1,2-디하이드로피리딘, 1,2,3,4-테트라하이드로피리디닐 및 1,2,5,6-테트라하이드로피리디닐을 들 수 있다.

[0063] [0032] "헤테로사이클-디일"은 그 기능기의 2개의 고리 원자들을 통하여 부착되는 헤테로사이클릴기를 의미하고, 여기서 헤테로사이클릴은 상기 정의된다. 이들은 일반적으로 그 고리 또는 고리들 내에 특정 수의 탄소 원자들을 갖는다(예컨대, C₂₋₆ 헤테로사이클-디일은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 고리 원으로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클-디일기를 의미한다). 헤테로사이클-디일기의 예로는 전술한 헤테로사이클기의 다가 유사체들을 들 수 있고, 예컨대 모르폴린-3,4-디일, 피롤리딘-1,2-디일, 1-피롤리디닐-2-일리덴, 1-피리디닐-2-일리덴, 1-(4H)-피라졸릴-5-일리덴, 1-(3H)-이미다졸릴-2-일리덴, 3-옥사졸릴-2-일리덴, 1-피페리디닐-2-일리덴, 1-피페라지닐-6-일리덴, 등등이다.

[0064] [0033] "헤테로방향족" 및 "헤테로아릴"은 상호교환적으로 사용될 수 있고 적어도 하나의 방향족 고리를 지나는 불포화 단환식 방향족기 및 다환식기를 의미하며, 이들 기의 각각은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자와 탄소 원자들로 구성된 고리 원자들을 지닌다. 단환식기와 이환식기는 모두 일반적으로 고리원으로서 특정 수의 탄소 원자를 지니고(예컨대, C₁₋₉ 헤테로아릴은 고리원으로서 1 내지 9개의 탄소 원자와 1 내지 4개의 헤테로원자를 지니는 헤테로아릴기를 지칭하고), 또한 위에 열거된 단환식 헤테로사이클들 중 하나가 벤젠 고리에 융합된 임의의 이환식 기를 포함할 수 있다. 헤테로아릴기는 이러한 부착이 원자가 요건을 위반하지 않거나 화학적 불안정환 화합물로 되지 않는 한 임의의 고리 원소를 통하여 부착될 수 있다. 헤테로아릴기의 예로는 단환식 기, 예를 들어, 피롤릴(예컨대, 피롤-1-일, 피롤-2-일 및 피롤-3-일), 퓨라닐, 티오펜에일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1-옥사-2,3-다이하졸릴, 1-옥사-2,4-다이하졸릴, 1-옥사-2,5-다이하졸릴, 1-옥사-3,4-다이하졸릴, 1-티아-2,3-다이하졸릴, 1-티아-2,4-다이하졸릴, 1-티아-2,5-다이하졸릴, 1-티아-3,4-다이하졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 들 수 있다.

[0065] [0034] 헤테로아릴기의 예로는 또한 이환식 기, 예컨대, 벤조 퓨라닐, 아이소벤조퓨라닐, 벤조티오펜에일, 벤조[c]티오펜에일, 인돌릴, 3H-인돌릴, 아이소인돌릴, 1H-아이소인돌릴, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-c]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-c]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 3H-아미다조[4,5-b]피리디닐, 3H-아미다조[4,5-c]피리디닐, 1H-피라졸로[4,3-b]피리디닐, 1H-피라졸로[4,3-c]피리디닐, 1H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐, 7H-퓨리닐, 인돌리지닐, 아미다조[1,2-a]피리디닐, 아미다조[1,5-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피롤로[1,2- $\frac{a}{b}$]피리다지닐, 아미다조[1,2-c]피리미디닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 1,6-나프티리디닐, 1,7-나프티리디닐, 1,8-나프티리디닐, 1,5-나프티리디닐, 2,6-나프티리디닐, 2,7-나프티리디닐, 피리도[3, 2-d]피리미디닐, 피리도[4,3-d]피리미디닐, 피리도 [3, 4-d]피리미디닐, 피리도[2,3-d]피리미디닐, 피리도 [2,3-b]피라지닐, 피리도 [3,4-b]피라지닐, 피리미도 [5,4-]피리미디닐, 피리지노[2,3-b]피라지닐 및 피리미도[4,5-d]피리미디닐을 들 수 있다.

[0066] [0035] "헤테로아릴렌"은 그 기능기의 2개의 고리 우너소들을 통하여 부착되는 헤테로아릴기를 의미하고, 여기서 헤테로아릴렌은 상기 정의된다. 이들은 일반적으로 그들의 고리 또는 고리들 내에 특정 수의 탄소 원자들을 갖는다(예컨대, C₃₋₅ 헤테로아릴렌은 3 내지 5개의 탄소 원자 및 고리 원으로서 1 내지 4개의 헤테로원자들을 갖는 헤테로아릴렌기를 의미한다). 헤테로아릴렌기의 예로는 전술한 헤테로아릴기의 다가 유사체들을 들 수 있고, 예컨대 피리딘-2,3-디일, 피리딘-3,4-디일, 피라졸-4,5-디일, 피라졸-3,4-디일 등등이다.

[0067] [0036] "옥소"란 이중 결합된 산소(=O)를 의미한다.

[0068] [0037] "이탈기"란 치환 반응, 제거 반응 및 부가-제거 반응을 비롯한, 단편화 과정 동안 분자를 떠나는 임의의 기를 의미한다. 이탈기는 이핵성(nucleofugal)일 수 있으며(이때, 해당 기는 이탈기와 분자 간의 결합으로서 이전에 역할하던 전자쌍을 가지고 떠남), 또는 이전자성(electrofugal)(이때 해당 기는 전자의 쌍 없이 떠남)일 수 있다. 이핵성 이탈기의 이탈하는 능력은 그의 염기 강도에 의존하며, 가장 강한 염기가 가장 나쁜 이탈기이다. 통상의 이핵성 이탈기는 질소(예컨대, 다이아조늄염); 알킬설포네이트류(예컨대, 메실레이트), 플루오로알킬설포네이트류(예컨대, 트라이플레이트, 헥사플레이트, 노나플레이트 및 트레실레이트) 및 아릴설포네이트(예컨대, 토실레이트, 브로실레이트, 클로실레이트 및 노실레이트) 등을 비롯한 설포네이트를 포함한다. 그 밖에 카보네이트류, 할라이드 이온, 카복실레이트 음이온, 페놀레이트 이온 및 알콕사이드를 들 수 있다. NH₂ 및 OH 등과 같은 일부 보다 강한 염기는 산에 의한 처리에 의해 보다 양호한 이탈기로 될 수 있다. 통상의 이전자성

이탈기로는 프로톤, CO₂ 및 금속을 들 수 있다.

- [0069] [0038] "상대 거울상이성질체"란 기준 분자의 비중첩 거울상인 분자를 지칭하며, 이는 기준 분자의 입체생성 중심(stereogenic center)을 모두 반전시킴으로써 얻어질 수 있다. 예를 들어, 기준 분자가 S 절대 입체화학 배치 형태를 지닌다면, 상대 거울상이성질체는 R 절대 입체화학 배치 형태를 지닌다. 마찬가지로, 기준 분자가 S,S 절대 입체화학 배치 형태를 지닌다면, 상대 거울상이성질체는 R,R 입체화학 배치 형태를 지니는 등등이다.
- [0070] [0039] 주어진 입체화학 배치 형태를 지니는 화합물의 "입체이성질체" 및 "입체이성질체"란, 화합물의 상대 거울상이성질체 및 화합물의 기하 이성질체(Z/E)를 비롯한 임의의 부분입체이성질체를 의미한다. 예를 들어, 화합물이 S,R,Z 입체화학 배치 형태를 지닌다면, 그의 입체이성질체는 R,S,Z 입체 형태를 지니는 그의 상대 거울상이성질체, 및 S,S,Z 입체 형태, R,R,Z 입체 형태, S,R,E 입체 형태, R,S,E 입체 형태, S,S,E 입체 형태 및 R,R,E 입체 형태를 지니는 그의 부분입체이성질체를 포함할 것이다. 화합물의 입체화학 배치 형태가 특정되지 않았다면, "입체이성질체"란 화합물의 가능한 입체화학 배치 형태들 중 임의의 하나를 의미한다.
- [0071] [0040] "실질적으로 순수한 입체이성질체" 및 그의 변이체란 특정 입체화학 배치 형태를 지니는 샘플 및 샘플의 적어도 약 95%를 포함하는 것을 의미한다.
- [0072] [0041] "순수한 입체이성질체" 및 그의 변이체란 특정 입체화학 배치 형태를 지니는 샘플 및 샘플의 적어도 약 99.5%를 포함하는 것을 의미한다.
- [0073] [0042] "대상체"란 인간을 비롯한 포유동물을 의미한다.
- [0074] [0043] "약학적으로 허용가능한" 물질이란, 대상체에 투여하기에 적합한 물질을 의미한다.
- [0075] [0044] "치료하는"이란 질환, 장애 또는 질병의 하나 이상의 증상을 예방하거나 그의 진행을 역전, 경감 혹은 억제시키거나, 또는 이러한 용어가 적용되는 질환, 장애 또는 질병을 예방하거나 또는 그의 진행을 역전, 경감 혹은 억제시키는 것을 의미한다.
- [0076] [0045] "치료"란 바로 위에서 정의된 바와 같은, "치료하는"의 행위를 의미한다.
- [0077] [0046] "약물", "약물 물질", "활성 약제학적 성분" 등은 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는데 이용될 수 있는 화합물(예컨대, 아속의 화합물들을 비롯한 화학식 1의 화합물들 및 본 명세서에서 구체적으로 명명된 화합물)을 의미한다.
- [0078] [0047] 약물의 "유효량", "치료상 유효량" 등등은 대상체를 치료하는데 이용될 수 있고 또한 특히 대상체의 연령과 체중 및 투여 경로에 의존할 수 있다.
- [0079] [0048] "부형제"란 약물용의 임의의 희석제 또는 비히클을 의미한다.
- [0080] [0049] "약학적 조성물"이란 1종 이상의 약물 물질과 1종 이상의 부형제와의 조합을 의미한다.
- [0081] [0050] "약물 생성물", "약제학적 투약 형태", "투약 형태"(투약 형태), "최종 투약 형태" 등이란, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는데 적합한 약학적 조성물을 의미하며, 일반적으로 정제, 캡슐, 분말이나 과립을 함유하는 사체, 액상 액제 혹은 현탁액, 패취, 필름 등의 형태일 수 있다.
- [0082] [0051] "BTK와 관련된 질병" 및 유사한 구문들은 BTK의 억제가 치료적 또는 예방적 이익을 제공할 수 있는 그러한 대상체의 질환, 장애 또는 질병을 말한다.
- [0083] [0052] 이하의 약어가 본 명세서 전체를 통해서 이용된다: Ac(아세틸); ACN(아세토나이트릴); AIBN(아조-비스-아이소뷰티로나이트릴); API(활성 약제학적 성분); aq(수성); Boc(tert-부톡시카보닐); Cbz(카보벤질옥시); CDI(1,1-카보닐디이미다졸); dba(다이벤질리텐아세톤); DBU(1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-1(7)-엔); DCC(1,3-다이사이클로헥실카보다이이미드); DCM(다이클로로메탄); DIPEA(N,N-다이아이소프로필에틸-아민, 후니그의 염기(Hunig's Base)); DMA(N,N-다이메틸아세트아마이드); DMAP(4-다이메틸아미노피리딘); DMARD(질병 조정 항류마티스 약물); DME(1,2-다이메톡시에탄); DMF(N,N-다이메틸포름아마이드); DMSO(다이메틸설폭사이드); DPPA(디페닐포스포릴 아자이드); dppf(1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센); DTT(다이티오프레이트); EDA(에톡실화 도데실 알코올, Brj®35); EDC(N-(S-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드); EDTA(에틸렌다이아민 테트라아세트산); ee(거울상이성질체 과량); eq(당량); Et(에틸); Et3N(트라이에틸-아민); EtOAc(아세트산에틸); EtOH(에탄올); 5-FAM(5-카복시플루오르세인); HATU(2-(3H-[1,2,3]트라이졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)); HEPES(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-에탄설포산); HOAc

(아세트산); HOBt(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올); IC₅₀(50% 억제에서의 농도); IPA(아이소프로판올); IPAc(아이소프로필 아세테이트); IPE(아이소프로필에터); LDA(리튬 다이아이소프로필아마이드); LiHMDS(리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드); mCPBA(m-클로로퍼옥시벤조산); Me(메틸); MeOH(메탄올); MTBE(메틸 tert-부틸에터); mp(융점); NaOt-Bu(나트륨 터셔리 부톡사이드); NMM(N-메틸모르폴린); NMP(1-메틸-2-피롤리디논); PE(석유에터); Ph(페닐); pIC₅₀(-log₁₀(IC₅₀))(여기서, IC₅₀은 몰(M) 단위로 부여됨); Pr(프로필); i-Pr(아이소프로필); PTFE(폴리테트라플루오로에틸렌); RT(실온, 대략 20°C 내지 25°C); TCEP(트리스(2-카복시에틸)포스핀); Tf(트리플루오로메틸술포닐); TFA(트라이플루오로아세트산); TFAA(2,2,2-트라이플루오로아세트산 무수물); THF(테트라하이드로퓨란); TMS(트리메틸실릴); 및 Tris 완충액(2-아미노-2-하이드록시메틸-프로판-1,3-다이올 완충액).

[0084] [0053] 이하 설명되는 바와 같이, 본 개시내용은 화학식 1의 화합물, 그의 호변이성질체 및 그들의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 화학식 1의 화합물을 제조하는 재료 및 방법, 이들을 함유하는 약학적 조성물 및 화학식 1의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염(필요에 따라 다른 약학적 활성 제제와 조합되는)의 제1형 과민 반응, 자가면역 질환, 염증성 장애, 암, 비-약성 증식 장애 및 기타 BTK와 관련된 질환, 장애 또는 질병들을 치료하기 위한 용도에 관한 것이다.

[0085] [0054] 실시예의 특정 화합물 외에도, 화학식 1의 화합물은, 그의 (i) R¹은 수소, 할로, 메틸 및 -OCH₃로부터 선택; (ii) R¹은 수소, 할로 및 메틸로부터 선택; (iv) R¹은 수소 및 메틸로부터 선택; 또는 (v) R¹은 수소인 것들을 포함한다.

[0086] [0055] 직전 단락의 구현예 (i)-(v) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 (vi) R² 및 R³는 각각 수소, 할로 및 메틸로부터 독립적으로 선택; (vii) R² 및 R³는 각각 수소, 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 독립적으로 선택; (viii) R²는 메틸이고 R³는 수소; (ix) R²는 수소이고 R³는 메틸; 또는 (x) R² 및 R³ 각각은 수소인 것들을 포함한다.

[0087] [0056] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 R² 및 R³가, 그들이 부착하는 탄소 원자와 함께 벤젠 고리를 형성하고: (xi) 그 벤젠 고리는 필요에 따라 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xii) 그 벤젠 고리는 필요에 따라 할로 및 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xiii) 그 벤젠 고리는 필요에 따라 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xiv) 그 벤젠 고리는 필요에 따라 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 치환; 또는 (xv) 그 벤젠 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0088] [0057] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 R² 및 R³가, 그들이 부착하는 탄소 원자와 함께 피리딘 고리를 형성하고: (xvi) 그 피리딘 고리는 필요에 따라 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (xvii) 그 피리딘 고리는 필요에 따라 할로 및 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (xviii) 그 피리딘 고리는 필요에 따라 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (xix) 그 피리딘 고리는 필요에 따라 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (xx) 그 피리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0089] [0058] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 R² 및 R³가, 그들이 부착하는 탄소 원자와 함께, R³에 부착되는 탄소 원자에 직접적으로 결합하는 질소 고리 원자를 갖는 피리딘 고리를 형성하고: (xxi) 그 피리딘 고리는 필요에 따라 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (xxii) 그 피리딘 고리는 필요에 따라 할로 및 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (xxiii) 그 피리딘 고리는 필요에 따라 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (xxiv) 그 피리딘 고리는 필요에 따라 플루오로, 클로로 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (xxv) 그 피리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0090] [0059] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로,

화학식 1의 화합물은, 그의 L은 $-N(R^{4e})-$ 이고, R^{4c} 는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4d} 는, R^{4b} , R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고: (xxvi) R^{4e} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (xxvii) R^{4e} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xxviii) R^{4e} 는 수소이고, 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xxix) R^{4e} 는 수소이고, 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (xxx) R^{4e} 는 수소이고, 그 피롤리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0091]

[0060] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 $-N(R^{4e})-$ 이고, R^{4c} 는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4d} 는, R^{4b} , R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피페리딘 고리를 형성하고: (xxxi) R^{4e} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (xxxii) R^{4e} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xxxiii) R^{4e} 는 수소이고, 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xxxiv) R^{4e} 는 수소이고, 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (xxxv) R^{4e} 는 수소이고, 그 피페리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0092]

[0061] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 $-N(R^{4e})-$ 이고, R^{4d} 는 수소이고, R^{4c} 및 R^{4e} 는, R^{4c} , R^{4d} 및 R^{4e} 각각이 부착하는 탄소 원자 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고: (xxxvi) R^{4b} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (xxxvii) R^{4b} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xxxviii) R^{4b} 는 수소이고, 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (xli) R^{4b} 는 수소이고, 그 피롤리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0093]

[0062] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 $-N(R^{4e})-$ 이고, R^{4d} 는 수소이고, R^{4c} 및 R^{4e} 는, R^{4c} , R^{4d} 및 R^{4e} 각각이 부착하는 탄소 원자 및 질소 원자와 함께 피페리딘 고리를 형성하고: (xli) R^{4b} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (xlii) R^{4b} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xliii) R^{4b} 는 수소이고, 그 피페리딘

고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xliv) R^{4b}는 수소이고, 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (xlv) R^{4b}는 수소이고, 그 피페리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0094]

[0063] 상기 구현에 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현에 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 -N(R^{4e})-이고, R^{4d}는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4c}는, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고: (xlvii) R^{4e}는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (xlviii) R^{4e}는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xlviii) R^{4e}는 수소이고, 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xlix) R^{4e}는 수소이고, 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (l) R^{4e}는 수소이고, 그 피롤리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0095]

[0064] 상기 구현에 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현에 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 -N(R^{4e})-이고, R^{4d}는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4c}는, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피페리딘 고리를 형성하고: (li) R^{4e}는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (lii) R^{4e}는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (liii) R^{4e}는 수소이고, 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (liv) R^{4e}는 수소이고, 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (lv) R^{4e}는 수소이고, 그 피페리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0096]

[0065] 상기 구현에 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현에 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 -O-이고, R^{4c}는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4d}는, R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고: (lvi) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (lvii) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (lviii) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (lix) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (lx) 그 피롤리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0097]

[0066] 상기 구현에 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현에 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 -O-이고, R^{4c}는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4d}는, R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피페리딘 고리를 형성하고: (lxi) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (lxii) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (lxiii) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (lxiv) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1

또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (lxv) 그 피페리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0098]

[0067] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 -O-이고, R^{4d}는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4c}는, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고: (lxvi) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (lxvii) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (lxviii) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (lxix) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (lxx) 그 피롤리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0099]

[0068] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 -O-이고, R^{4d}는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4c}는, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피페리딘 고리를 형성하고: (lxxi) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (lxxii) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (lxxiii) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (lxxiv) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (lxxv) 그 피페리딘 고리는 비치환인 것들을 포함한다.

[0100]

[0069] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 -CH₂O-이고, R^{4c}는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4d}는, R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고: (lxxvi) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (lxxvii) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (lxxviii) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (lxxix) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (lxxx) 그 피롤리딘 고리는 비치환인 것들을 포함하고, 구현예 (lxxvi)-(lxxx)에 있어서, 상기 L의 O 원자는 R^{4d}에 부착된 탄소 원자에 직접적으로 결합한다.

[0101]

[0070] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 -CH₂O-이고, R^{4c}는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4d}는, R^{4b}, R^{4c} 및 R^{4d} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피페리딘 고리를 형성하고: (lxxxi) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (lxxxii) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (lxxxiii) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (lxxxiv) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (lxxxv) 그 피페리딘 고리는 비치환인 것들을 포함하고, 구현예 (lxxxi)-(lxxxv)에 있어서, 상기 L의 O 원자는 R^{4d}에 부착된 탄소 원자에 직접적으로 결합한다.

[0102]

[0071] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 -CH₂O-이고, R^{4d}는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4c}는, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고: (lxxxvi) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (lxxxvii) 그 피롤리딘 고리는 필요에

따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (lxxxviii) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (lxxxix) 그 피롤리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (xc) 그 피롤리딘 고리는 비치환인 것들을 포함하고, 구현예 (lxxxvi)-(xc)에 있어서, 상기 L의 O 원자는 R^{4d}에 부착된 탄소 원자에 직접적으로 결합한다.

[0103] [0072] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은, 그의 L은 -CH₂O-이고, R^{4d}는 수소이고, R^{4b} 및 R^{4c}는, R^{4b} 및 R^{4c} 각각이 부착하는 질소 원자 및 탄소 원자와 함께 피페리딘 고리를 형성하고: (xci) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환; (xcii) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 치환; (xciii) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환; (xciv) 그 피페리딘 고리는 필요에 따라 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환; 또는 (xcv) 그 피페리딘 고리는 비치환인 것들을 포함하고, 구현예 (xci)-(xcv)에 있어서, 상기 L의 O 원자는 R^{4d}에 부착된 탄소 원자에 직접적으로 결합한다.

[0104] [0073] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 상기 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 또는 전술한 단락의 구현예 (xxvi)-(xcv) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은: 그의 (xcvi) R^{4a}는 필요에 따라 할로, 시아노 및 R⁷로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환되는 에테닐; (xcvii) R^{4a}는 필요에 따라 1 내지 3개의 메틸기로 치환되는 에테닐; (xcviii) R^{4a}는 필요에 따라 할로, 시아노 및 R⁷로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 치환되는 에테닐; (xcix) R^{4a}는 필요에 따라 1 또는 2개의 메틸기로 치환되는 에테닐; 또는 (c) R^{4a}는 에테닐인 것들을 포함한다.

[0105] [0074] 상기 구현예 (i)-(v) 중 하나 또는 상기 구현예 (vi)-(xxv) 중 하나 또는 상기 구현예 (xxvi)-(xcv) 중 하나 또는 전술한 직전 단락의 구현예 (xcvi)-(c) 중 하나 외에도, 또는 택일적으로, 화학식 1의 화합물은: 그의 (ci) 각각의 m은 0, 1, 2 및 3로부터 독립적으로 선택; (cii) 각각의 m은 0, 1 및 2로부터 독립적으로 선택; (ciii) 각각의 m은 0 및 1로부터 독립적으로 선택; 또는 (civ) 각각의 m은 0인 것들을 포함한다.

[0106] [0075] 화학식 1의 화합물, 예컨대 전술한 단락에서 개시된 구현예 (i) 내지 (civ) 및 실시예에서 특정히 명명되는 모든 화합물은 염, 착물, 용매화물, 수화물 및 액정으로서 존재할 수 있다. 마찬가지로, 염인 화학식 1의 화합물은 착물, 용매화물, 수화물 및 액정으로서 존재할 수 있다.

[0107] [0076] 화학식 1의 화합물들은, 착물, 염, 용매화물 및 수화물을 형성할 수 있다. 이들 염은 산 부가염(이산(di-acid)을 포함함) 및 염기 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 염화수소산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 인산 등의 무기 산으로부터 유래된 염뿐만 아니라, 지방산 모노- 및 다이카복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록시알칸산, 알칸이산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등의 유기산으로부터 유래된 비독성 염을 포함한다. 이러한 염으로는, 아세트산염, 아디프산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 베실산염, 중탄산염, 탄산염, 중황산염, 황산염, 붕산염, 캄실산염, 시트르산염, 사이클람산염, 에디실산염, 에실산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루세프산염, 글루콘산, 글루쿠론산염, 헥사플루오로인산염, 하이벤즈산염(hibenzate), 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로아이오다이드/아이오다이드, 아세티온산염, 락트산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메실산염, 메틸설폰산염, 나프틸산염, 2-납실산염, 니코틴산염, 질산염, 오르트산염, 옥살산염, 팔미트산염, 과모산염, 인산염, 인산수소염, 다이하이드로겐, 인산염, 피로글루탐산, 당산염(saccharate), 스테아르산염, 숙신산염, 타닌산염, 주석산염, 토실산염, 트라이플루오로아세트산염 및 지나포산염(xinofate) 등을 들 수 있다.

[0108] [0077] 약학적으로 허용가능한 염기 염은, 아민뿐만 아니라, 알칼리 혹은 알칼리 토금속 양이온 등과 같은 금속 양이온을 포함하는 염기로부터 유래된 염을 포함한다. 적절한 금속 양이온의 예로는 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 아연 및 알루미늄을 들 수 있다. 적절한 아민의 예로는, 아르기닌, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로케인, 콜린, 다이에틸아민, 다이에탄올아민, 다이사이클로헥실아민, 에틸렌다이아민, 글라이신, 라이신,

N-메틸글루카민, 올라민, 2-아미노-2-하이드록시메틸-프로판-1,3-다이올 및 프로케인을 들 수 있다. 유용한 산 부가 및 염기 염의 논의에 대해서는 문헌[S. M. Berge et al, *J. Pharm. Sci.*(1977) 66: 1-19; see also Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*(2002)]을 참조할 수 있다.

[0109] [0078] 약학적으로 허용가능한 염은 각종 방법을 이용해서 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 1의 화합물은 적절한 산 혹은 염기와 반응되어 목적으로 하는 염을 수득할 수 있다. 또, 화학식 1의 화합물의 전구체는 산 혹은 염기와 반응되어 산- 혹은 염기-불안정성 보호기를 제거하거나 전구체의 락톤 혹은 락탐기를 개환시킬 수 있다. 부가적으로, 화학식 1의 화합물의 염은 적절한 산 혹은 염기와 처리를 통하여 혹은 이온교환수지와와의 접촉을 통하여 다른 염(또는 유리 형태)로 전환될 수 있다. 반응 후, 이어서 용액으로부터 석출한다면 여과에 의해 염이 단리되거나, 또는 증발에 의해 염을 회수할 수 있다. 상기 염의 이온화도는 완전 이온화된 형태로부터 거의 비이온화된 형태까지 다양할 수 있다.

[0110] [0079] 화학식 1의 화합물들은 완전 비정질(amorphous)에서 완전 결정성까지에 이르는 고체 상태의 연속체로 존재할 수 있다. "비정질"이란 용어는, 재료가 분자 수준에서 장거리 규칙(long range order)을 결여하고 있으며 온도에 따라서, 고체 또는 액체의 물성을 발휘할 수 있는 상태를 의미한다. 전형적으로, 이러한 재료는 독특한 X-선 회절 패턴을 부여하지 않으며, 고체의 특성을 발휘하면서, 더욱형식적으로는 액체로서 기재된다. 가열 시, 고체 특성에서 액체 특성의 변화가 일어나며, 이는 전형적으로 2차("유리 전이")인 상태 변화를 특징으로 한다. "결정성"이란 용어는 재료가 분자 수준에서 규칙적으로 정렬된 내부 구조를 지니며 규정된 피크를 지니는 독특한 X-선 회절 패턴을 부여하는 고체 상을 의미한다. 이러한 재료는, 충분히 가열된 경우, 또한 액체의 특성을 발휘할 것이지만, 고체에서 액체로의 변화는 전형적으로 1차("용점")인 상태 변화를 특징으로 한다.

[0111] [0080] 화학식 1의 화합물들은 또한 비용매화된 형태와 용매화된 형태로 존재할 수 있다. "용매화"란 용어는 상기 화합물과 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 용매 분자(예컨대, 에탄올)를 포함하는 분자 복합체를 기술한다. "수화물"이란 용어는 용매가 물인 용매화물이다. 약학적으로 허용가능한 용매화물로는 용매가 동위원소적으로 치환될 수 있는 것들(예컨대, D₂O, 아세톤-d₆, DMSO-d₆)을 들 수 있다.

[0112] [0081] 유기 화합물의 용매화물 및 수화물에 대한 현재 허용된 분류 시스템은 분리된 부위, 채널 및 금속-이온 배위된 용매화물과 수화물 간에 구별되는 것이다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌[K. R. Morris(H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*(1995)]을 참조할 수 있다. 분리된 부위 용매화물 및 수화물은 용매(예컨대, 물) 분자가 유기 화합물의 분자들을 개입시킴으로써 서로 직접으로부터 분리되어 있는 것이다. 채널 용매화물에 있어서, 용매 분자들은 이들이 다른 용매 분자들에 이웃하는 있는 격자 채널 내에 놓인다. 금속-이온 배위된 용매화물에 있어서, 용매 분자들은 금속 이온에 결합된다.

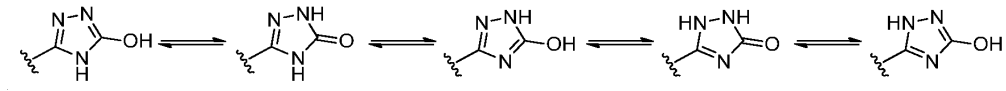
[0113] [0082] 용매 혹은 물이 치밀하게 결합된 경우, 복합체는 습도와 무관한 잘 규정된 화학량론을 지닐 것이다. 그러나, 용매 혹은 물이 약하게 결합된 경우, 채널 용매화물 및 흡수성 화합물에서처럼, 물 혹은 용매 함량은 습도 및 건조 조건에 좌우될 것이다. 이러한 경우에, 비화학량론(non-stoichiometry)이 전형적으로 관찰될 것이다.

[0114] [0083] 화학식 1의 화합물들은 해당 화합물(약물) 및 적어도 하나의 다른 성분이 화학량론적 혹은 비화학량론적인 양으로 존재하는(염 및 용매화물 이외의) 다성분 복합체로서 존재할 수도 있다. 이 유형의 복합체는 포접체(clathrate)(약물-호스트 붕입 복합체) 및 공결정을 포함한다. 후자는 전형적으로 비공유 상호작용을 통해서 함께 결합되는 중성의 분자 구성요소의 결정성 복합체로서 규정되지만, 또한 중성 분자의 염과의 복합체일 수도 있다. 공결정은 용융 결정화에 의해, 용매로부터의 재결정화에 의해, 또는 성분들을 함께 물리적으로 분쇄함으로써 제조될 수 있다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌[O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*(2004) 17: 1889-1896]을 참조할 수 있다. 다성분 복합체의 일반적인 검토에 대해서는, 문헌[J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.*(1975) 64(8): 1269-88]을 참조할 수 있다.

[0115] [0084] 화학식 1의 화합물들은, 적절한 조건이 가해지면, 메조형태 상태(메조상 혹은 액정)로 존재할 수 있다. 메조형태 상태는 결정성 상태와 진성 액체 상태(용융 혹은 용액) 사이에 존재한다. 온도의 변화의 결과로서 나타나는 메조형태는 "써모트로픽"(thermotropic)이라 기술되고, 물 혹은 다른 용매 등과 같은 제2성분의 첨가에 기인하는 메조형태는 "유방성"(lyotropic)으로서 기술된다. 유방성 메조상을 형성할 잠재성을 지니는 화합물은, "양친성"(amphiphilic)으로서 기술되며 극성 이온 부분(예컨대, -COO⁻Na⁺, -COO⁻K⁺, -SO₃⁻Na⁺) 또는 극성 비이온성 부분(-N⁺N(CH₃)₃ 등)을 지니는 분자를 포함한다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌[N. H. Hartshorne and A.

Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope*(4th ed, 1970)]을 참조할 수 있다.

- [0116] [0085] 화학식 1의 화합물들 각각은 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 이들의 어떠한 조합으로서 존재할 수 있고, 동위원소-표지될 수 있고, 전구약물의 투여로부터 결과하거나 투여 후 대사산물을 형성할 수 있다.
- [0117] [0086] "전구약물"이란, 생체내에서 대사될 경우, 목적으로 하는 약리 활성을 지니는 화합물로 전환될 수 있는 약리학적 활성을 거의 혹은 전혀 지니지 않는 화합물을 의미한다. 전구약물은 약리학적으로 활성인 화합물에 존재하는 적절한 작용기를 예를 들어 문헌[H. Bundgaard, Design of Prodrugs(1985)]에 기재된 바와 같은 "프로모이어티"(pro-moiety)로 대체함으로써 제조될 수 있다. 전구약물의 예로는, 각각 카복실산, 하이드록시 혹은 아미노 작용기를 지니는 화학식 1의 화합물의 에스터, 에터 또는 아마이드 유도체를 포함한다. 전구약물의 추가의 논의에 대해서는, 예를 들어, 문헌들[T. Higuchi and V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series 14(1975) 및 E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*(1987)]을 참조할 수 있다.
- [0118] [0087] "대사산물"이란 약리학적으로 활성인 화합물의 투여 시 생체 내에서 형성된 화합물을 지칭한다. 그 예로는 각각 메틸, 알콕시, 3차 아미노, 2차 아미노, 페닐 및 아마이드기를 지니는 화학식 1의 화합물의 하이드록시 메틸, 하이드록시, 2차 아미노, 1차 아미노, 페닐 및 카복실산 유도체를 들 수 있다.
- [0119] [0088] 화학식 1의 화합물들은 하나 이상의 입체 중심, 하나 이상의 이중 결합, 또는 양자 모두의 존재로 인한 결과인 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 상기 입체이성질체는 순수하거나, 실질적으로 순수하거나 또는 혼합물일 수 있다. 이러한 입체이성질체는 또한 그 짝이온이 광학 활성인 산 부가물 또는 염기 염의 결과일 수도 있는데, 예컨대 짝이온이 D-락테이트 또는 L-리신인 경우이다.
- [0120] [0089] 화학식 1의 화합물들은 또한 호변이성 현상으로부터 결과하는 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 호변이성 이성질 현상으로는 이민-엔아민, 케토-엔올, 옥심-니트로소 및 아마이드-이미드산 호변이성을 들 수 있다. 화학식 1의 트리아졸론 모이어티는, 예컨대 하기의 호변이성 형태로 존재할 수 있다:

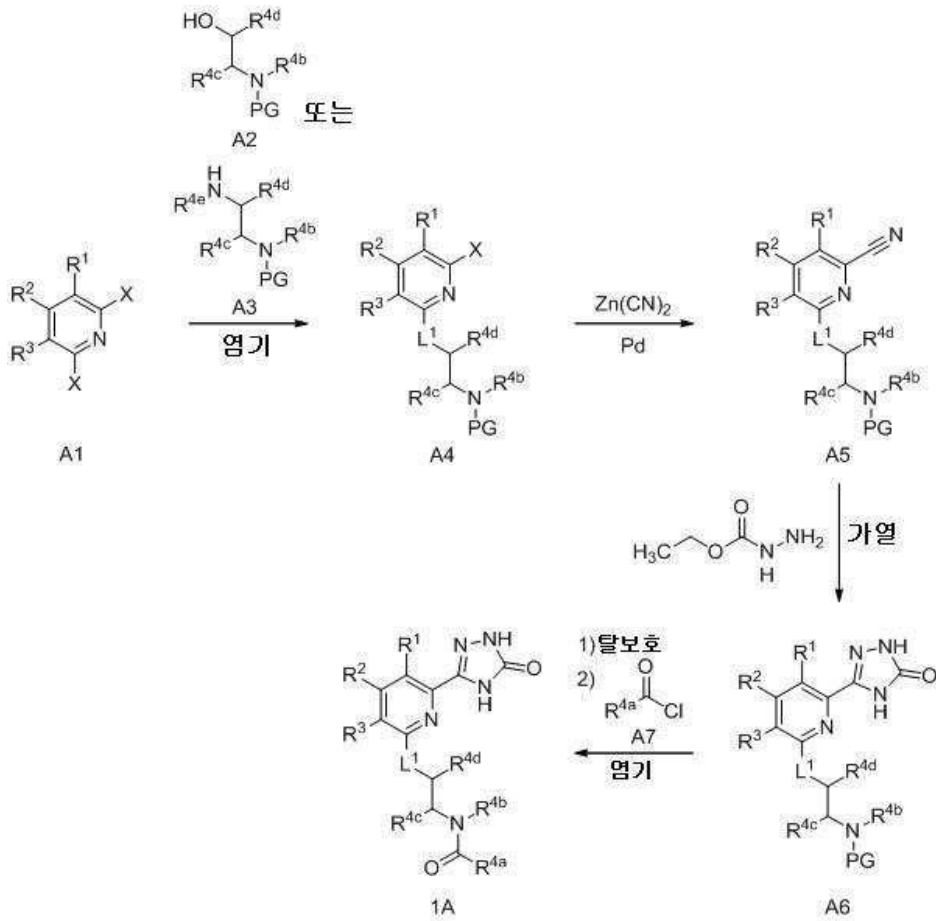


- [0121] [0090] 화학식 1의 화합물들은 1 유형 이상의 이성질 현상을 나타낼 수 있다.
- [0122] [0091] 기하(시스/트랜스) 이성질체들은 크로마토그래피 및 분별 결정 등 종래 기법들에 의하여 분리될 수 있다.
- [0123] [0092] 특정 입체화학적 구조를 갖는 화합물을 제조 또는 분리하는 종래의 기법들은 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는, 예컨대 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용한 라세미체(또는 염이나 유도체의 라세미체)의 분리(resolution)를 들 수 있다. 또는, 라세미체(또는 라세미 전구체)는 적절한 광학 활성 화합물, 예컨대 알코올, 또는 화학식 1의 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티를 함유하는 경우에는 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 같은 산 또는 염기와 반응될 수 있다. 결과하는 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피, 분별 결정 등에 의하여 분리될 수 있고, 적절한 부분입체이성질체는 필수적인 입체화학적 구조를 갖는 화합물로 전환될 수 있다. 입체이성질체를 분리하는 기법들에 대한 추가적인 내용은 문헌 [E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*(1994)]를 참조.
- [0125] [0093] 화학식 1의 화합물들은 동위원소 변이체를 포함할 수 있으며, 이때 적어도 하나의 원자가 동일한 원자 번호를 지니지만, 통상 자연에서 발견되는 원자 질량과는 다른 원자 질량을 지니는 원자로 대체된다. 화학식 1의 화합물들에 내포하기 위하여 적합한 동위원소로는, 예를 들어, ²H 및 ³H 등과 같은 수소의 동위원소; ¹¹C, ¹³C 및 ¹⁴C 등과 같은 탄소의 동위원소; ¹³N 및 ¹⁵N 등과 같은 질소의 동위원소; ¹⁵O, ¹⁷O 및 ¹⁸O 등과 같은 산소의 동위원소; ³⁵S 등과 같은 황의 동위원소; ¹⁸F 등과 같은 불소의 동위원소; ³⁶Cl 등과 같은 염소의 동위원소, ¹²³I 및 ¹²⁵I 등과 같은 요오드의 동위원소를 들 수 있다. 동위원소 변종(예컨대, 중수소, ²H)의 이용은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어, 생체내 반감기의 증가 혹은 용량 요건의 저감에 기인하는 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있다. 또한, 개시된 화합물의 소정의 동위원소 변종은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 이용가능한 방사능 동위원소(예컨대, 삼중수소, ³H, 또는 ¹⁴C)를 내포할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예를 들어, ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, ¹³N 에 의한 치환은 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 PET(Positron Emission Topography) 연구에서 유용할 수 있

다. 동위원소-표지된 화합물은 비표지 시약 대신에 적절한 동위원소 표지된 시약을 이용해서 개시내용의 어딘가 다른 곳에서 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

- [0126] [0094] 화학식 1의 화합물들은 이하에 기재된 수법을 이용해서 제조될 수 있다. 반응식 및 실시예의 일부는, 유기 화학 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지된, 산화, 환원 등을 비롯한 통상의 반응, 분리 수법(추출, 증발, 석출, 크로마토그래피, 여과, 분쇄, 결정화 등), 및 분석 절차의 상세는 생략할 수 있다. 이러한 반응 및 수법의 상세는 문헌[Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*(1999)]을 포함하는 많은 논문, Michael B. Smith 등에 의해 편집된 여러 권의 시리즈[*Compendium of Organic Synthetic Methods*(1974 et seq.)]에서 발견될 수 있다. 출발 물질 및 시약은 상업적 공급원으로부터 얻어질 수 있거나, 또는 문헌 방법을 이용해서 제조될 수 있다. 반응식의 일부는 화학 변형에 기인하는 부생성물(예컨대, 에스터의 가수분해로부터의 알코올, 이산의 탈카복실화로부터의 CO₂ 등)을 생략할 수 있다 또한, 몇몇 경우에, 반응 중간체는 단리 혹은 정제 없이 다음 단계에서 이용될 수 있다(즉, 동소에서(in situ)).
- [0127] [0095] 이하의 반응식 및 실시예의 일부에 있어서, 소정의 화합물은 보호기를 이용해서 제조될 수 있으며, 이는 다른 반응 부위에서 바람직하지 않은 화학 반응을 방지한다. 보호기는 또한 화합물의 용해도를 증가시키거나 다르게는 물성을 변경시키는데 이용될 수 있다. 보호기 전략의 논의에 대해서는, 재료와, 보호기를 설치 및 제거하는 방법, 그리고 아민, 카복실산, 알코올, 케톤, 알데하이드 등을 비롯한 통상의 작용기에 대한 이용가능한 보호기의 편집의 상세에 대해서는, 문헌들[T. W. Greene and P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry*(1999) 및 P. Kocienski, *Protective Groups*(2000)]을 참조할 수 있다.
- [0128] [0096] 일반적으로, 명세서를 통하여 설명된 화학 변형은, 소정 반응이 과잉량의 하나 이상의 반응물을 이용함으로써 유리할 수 있다고 해도, 실질적으로 화학량론적인 양의 반응물을 이용해서 수행될 수 있다. 또한, 명세서를 통해 개시된 반응물의 다수는 대략 실온(RT) 및 주위 압력에서 수행될 수 있지만, 몇몇 반응은, 반응 속도, 수율 등에 따라서, 상승된 압력에서 시행될 수 있거나 보다 높은 온도(예컨대, 환원 조건) 또는 보다 낮은 온도(예컨대, -78°C 내지 0°C)를 이용할 수 있다. 화학량론 범위, 온도 범위, pH 범위 등에 대한 논의의 임의의 참조는, "범위"라는 단어를 명확하게 이용하든지 이용하지 않든지 간에, 표시된 종말점을 포함한다.
- [0129] [0097] 많은 화학적 변형은 또한 반응속도 및 수율에 영향을 미칠 수도 있는 하나 이상의 상용성 용매를 이용할 수 있다. 반응의 속성에 따라서, 1종 이상의 용매는 극성의 양자성 용매(물을 포함함), 극성의 비양자성 용매, 비극성 용매 또는 몇몇 조합일 수 있다. 대표적인 용매로는 포화 지방족 탄화수소(예컨대, n-펜탄, n-헥산, n-헵탄, n-옥탄); 방향족 탄화수소(예컨대, 벤젠, 톨루엔, 자일렌); 할로겐화 탄화수소(예컨대, 염화메틸렌, 클로로포름, 사염화탄소); 지방족 알코올(예컨대, 메탄올, 에탄올, 프로판-1-올, 프로판-2-올, 뷰탄-1-올, 2-메틸-프로판-1-올, 뷰탄-2-올, 2-메틸-프로판-2-올, 펜탄-1-올, 3-메틸-뷰탄-1-올, 헥산-1-올, 2-메톡시-에탄올, 2-에톡시-에탄올, 2-부톡시-에탄올, 2-(2-메톡시-에톡시)-에탄올, 2-(2-에톡시-에톡시)-에탄올, 2-(2-부톡시-에톡시)-에탄올); 에터(예컨대, 다이에틸 에터, 다이-아이소프로필 에터, 다이부틸 에터, 1,2-다이메톡시-에탄, 1,2-다이에톡시-에탄, 1-메톡시-2-(2-메톡시-에톡시)-에탄, 1-에톡시-2-(2-에톡시-에톡시)-에탄, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산); 케톤(예컨대, 아세톤, 메틸 에틸 케톤); 에스터(아세트산메틸, 아세트산에틸); 질소-함유 용매(예컨대, 포름아마이드, N,N-다이메틸포름아마이드, 아세트나이트릴, N-메틸-피롤리돈, 피리딘, 퀴놀린, 나이트로벤젠); 황-함유 용매(예컨대, 이황화탄소, 다이메틸 설펝사이드, 테트라하이드로-티오펜-1,1-다이옥사이드); 및 인-함유 용매(예컨대, 헥사메틸포스포릭 트라이아마이드)를 들 수 있다.
- [0130] [0098] 이하의 모식도들에 있어서, 치환 식별자(substituent identifier)(예컨대, R¹, R², R³ 등)는 화학식 1에 대해서 위에서 정의된 바와 같다. 그러나, 초기에 언급된 바와 같이, 출발 물질과 중간체의 일부는 보호기를 포함하며, 이는 최종 생성물 전에 제거된다. 이러한 경우에, 치환 식별자는 화학식 1에서 정의된 부분을 지칭하며 적절한 보호기를 지닌 부분도 지칭한다. 예를 들어, 반응식 중 출발 물질 혹은 중간체는 잠재적으로 반응성 아민을 지니는 모이어티인 치환 식별자를 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 상기 치환 식별자는, 즉 아민에 부착된 Boc 혹은 Cbz기를 지니거나 지니지 않는 부분을 포함할 것이다.
- [0131] [0099] 모식도 A 및 B는, 그 L이 -O-이거나 -N(R^{4c})-인 화학식 1의 화합물의 일반적 제조 방법을 묘사하고 있다. 모식도 A에서 나타나는 바, 디할로피리딘 유도체(A1)은 비친핵성 또는 무기 염기(예컨대, NaH, Et₃N, Cs₂CO₃ 등)의 존재 하에서 알코올(A2) 또는 아민(A3)과 반응한다. 화학식 A1에서, X는 할로(통상 Cl 또는 Br)이고, 화학식 A2 및 A3에서, PG는 아민 보호기, 예컨대 Boc이다. 반응은 상용 용매(예컨대, NMP, DMF, THF 등)

에서, 및 RT 내지 약 140°C의 범위일 수 있는 온도에서 수행된다. 결과하는 중간 물질(A4, 여기서 L¹은 -O- 또는 -N(R^{4c})-)는, 팔라듐 촉매(예컨대, Pd(PPh₃)₄) 및 용매(예컨대, DMF, DMA 등)의 존재 하에서, 및 승온(예컨대, 약 150-165°C) 상태로 시안화아연과 반응하게 된다. 결과하는 니트릴(A5)은 상용 용매(예컨대, NMP)에서 에틸 하이드라진카복실레이트와 배합되어 가열(예컨대, 약 175°C), 트리아졸론 중간 물질(A6)를 생산한다. 후속하는 비친핵성 염기(예컨대, 2,6-디메틸피리딘) 및 상용 용매(예컨대, DCM, NMP, DMSO 등)의 존재 하 아민 보호기의 제거(예컨대, PG가 Boc인 경우, 산 처리를 통하여) 및 염화아실(A7)과의 반응은 목적하는 화학식 1A의 화합물을 얻게 한다.

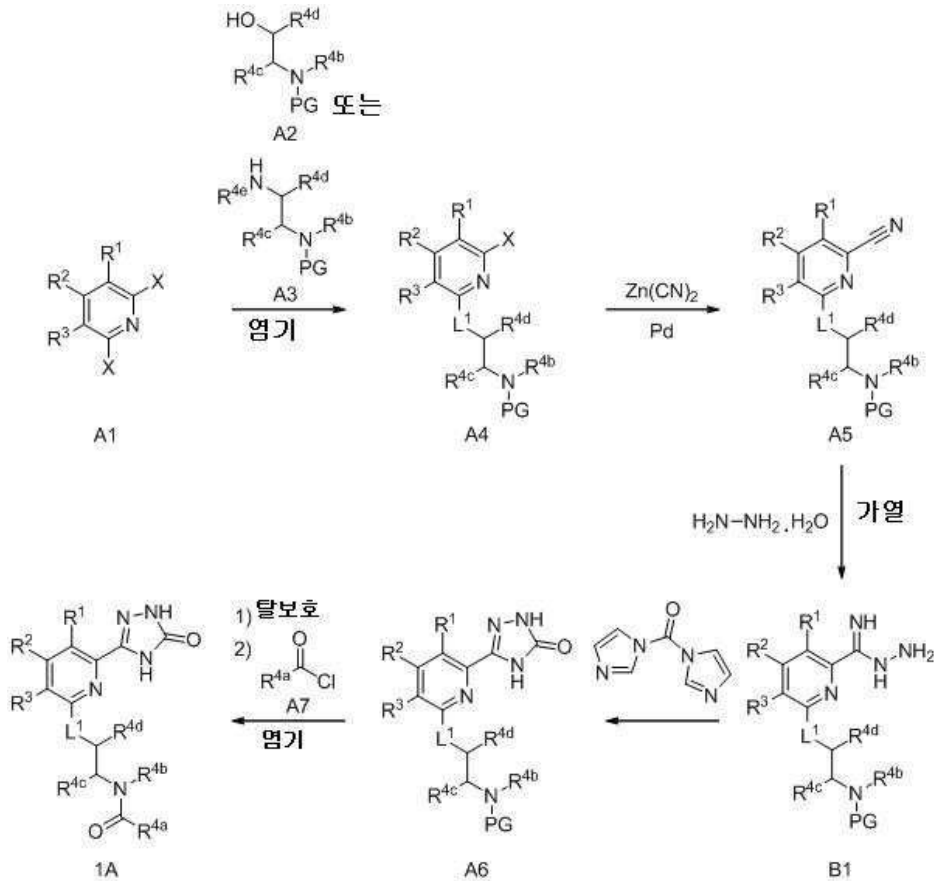


모식도 A

[0132]

[0133]

[0100] 모식도 B는 트리아졸 모이어티를 구축하는 대안법을 제공하고 있다. 모식도 A에서와 같이, 디할로피리딘 유도체(A1)은 비친핵성 또는 무기 염기의 존재하에서 알코올(A2) 또는 아민(A3)과 반응하게 되어, 결과하는 중간 물질(A4)가 팔라듐 촉매 및 용매의 존재 하에서 시안화아연과 반응하게 된다. 모식도 A와는 달리, 결과하는 니트릴(A5)는 상용 용매(예컨대, MeOH)에서 하이드라진 수화물과 배합되어, 승온된 온도에서 가열(예컨대, 환류)되어 피콜린이미도하이드라자이드 중간 물질(B1)을 얻는다. 상기 피콜린이미도하이드라자이드 유도체(B1)은 뒤이어 상용 용매(예컨대, 디옥산) 내에서 및 승온된 온도에서(예컨대, 환류) 1,1'-카보닐디이미다졸(CDI)과 반응하게 되어 트리아졸론 중간 물질(A6)이 생성된다. 모식도 A에서와 같이, 비친핵성 염기 및 상용 용매 조건 하에서 보호기(PG)는 제거되고 결과하는 아민(도시하지 않음)이 염화아실(A7)과 반응하여 목적하는 화학식 1A의 화합물을 얻는다.

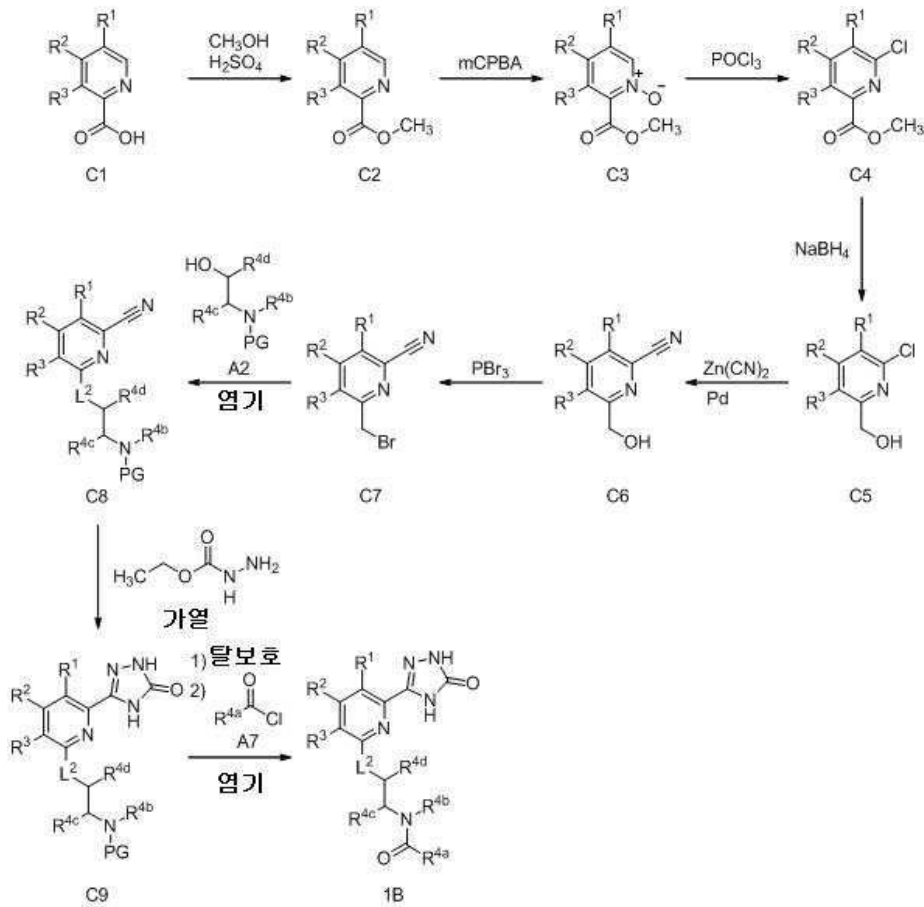


모식도 B

[0134]

[0135]

[0101] 모식도 C는 그 L이-CH₂O-인 화학식 1의 화합물을 제조하는 일반적인 방법을 묘사하고 있다. 모식도 C에서 보여지듯이, 피콜린산 유도체(C1)는 승온된 온도(예컨대, 약 65℃)에서 메탄올과 황산과 함께 반응되게 된다. 결과하는 메틸 피콜리네이트 유도체(C2)는 상용 용매(예컨대, DCM) 내에서 *m*-클로로퍼옥시벤조산 처리를 통하여 활성화되어, 뒤이어서 승온된 온도(예컨대, 약 100℃)에서 포스포릴 트리클로라이드와 반응하게 되는 *N*-옥사이드 중간 물질(C3)을 생성한다. 결과하는 메틸 6-클로로피콜리네이트 유도체(C4)는 소듐 боро하이드라이드와 메탄올로 처리되어(6-클로로피리딘-2-일)메탄올 유도체(C5)를 생성하는데, 이는 팔라듐 촉매(예컨대, Pd₂(dba)₃), 임의적인 리간드(예컨대, XPhos) 및 용매(예컨대, DMF, DMA, 등)의 존재 하에서 승온된 온도(예컨대, 약 150-165℃)에서 시안화아연과 반응하게 된다. 결과하는 6-(하이드록시메틸)피콜리노니트릴 유도체(C6)는 상용 용매(예컨대, THF)에서 트리브로모포스핀과 반응하여 브롬화 중간 물질(C7)을 생성하고, 이는 염기 존재 하에서 알코올(A2)과 반응하여 그 L²가 -CH₂O-인 니트릴(C8)을 생성한다. 모식도 A에서와 같이, 니트릴(C8)은 상용 용매에서 에틸 하이드라진카복실레이트와 배합되어 가열되고 트리아졸론 중간 물질(C9)을 생성한다. 후속하는 친핵성 염기 및 상용 용매의 존재 하에서의 아민 보호기의 제거 및 아실 클로라이드(A7)와의 반응은 목적하는 화학식 1B의 화합물을 생성한다.



[0136]

[0137]

[0102] 모식도 A, B 및 C에 묘사된 방법은 필요하다면 변경될 수 있다. 예컨대, 추가적인 보호기가 경로상 다양한 단계에서 추가되거나 제거될 수 있다. 중간 물질은, 예컨대 알킬화, 아실화, 가수분해, 산화, 환원, 아마이드화, 술폰화, 알킨화 등등을 통하여 더 수식되어 목적하는 최종 산물을 생성할 수 있다. 또한, 임의의 라세미체 중간 산물이 필요에 따라 키랄 컬럼 크로마토그래피(예컨대, 초임계액 크로마토그래피)에 의하여 정제될 수 있고 또는 전술한 바와 같이 광학-순수 재제를 이용하여 유도체화됨으로써 정제되어 목적하는 입체이성질체를 생성한다.

[0138]

[0103] 실시예에서 명명된 화합물들을 포함하는 화학식 1의 화합물들, 및 그들의 약학적으로 허용가능한 복합물, 염, 용매화물 및 수화물은, 적절한 투약 형태 및 투여 경로를 선택하기 위하여 pH에 의한 용해도 및 용액 안정성, 투과성 등의 그들의 생물학적 특성을 위해 평가되어야 한다. 약제학적 용도를 위해 의도된 화합물은 결정성 혹은 비결정성 제품으로서 투여될 수 있고, 예를 들어, 석출, 결정화, 동결 건조, 분무 건조, 증발 건조, 마이크로파 건조 혹은 무선 주파수 건조 등과 같은 방법에 의해 고체 플러그, 분말 혹은 필름으로서 얻어질 수 있다.

[0139]

[0104] 화학식 1의 화합물은 단독으로 혹은 서로 조합하여, 혹은 화학식 1의 화합물들과는 다른 약리학적으로 활성인 화합물 1종 이상과 조합하여 투여될 수 있다. 일반적으로, 1종 이상의 이들 화합물은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 결합하여 약제학적 조성물(제형)으로서 투여된다. 부형제의 선택은 특히 투여의 특정 모드, 부형제의 용해도 및 안정성에 대한 효과, 및 투약 형태의 속성에 의존한다. 유용한 역제학적 조성물 및 이들의 제조방법은, 예를 들어, 문헌[A. R. Gennaro(ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(20th ed., 2000)]에서 발견될 수 있다.

[0140]

[0105] 화학식 1의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관을 통해서 혈류로 도입되는 경우에 연하(swallowing)와 연루될 수 있다. 대안적으로 혹은 부가적으로, 경구 투여는 화합물이 경구 점막을 통해서 혈류로 도입되도록 점막 투여(예컨대, 볼내, 설하, 혀위(supralingual) 투여)를 내포할 수 있다.

- [0141] [0106] 경구 투여에 적합한 제형으로는 정제 등과 같은 고체, 반고체 및 액체; 다수 혹은 나노-입상체, 액체 혹은 분말을 함유하는 연질 혹은 경질 캡슐; 액체 충전될 수 있는 로젠지; 씹는 제품; 겔; 신속 분산형 투약 형태; 필름; 소란(ovule); 스프레이; 및 볼내 혹은 점막부착성 패치를 들 수 있다. 액상 제제로는 현탁제, 액제, 시럽 및 엘릭시르를 들 수 있다. 이러한 제형은 연질 혹은 경질 캡슐(예컨대, 젤라틴 혹은 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 제조됨) 중의 충전제로서 이용될 수 있고, 전형적으로 담체(예컨대, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜, 메틸셀룰로스 또는 적절한 오일) 및 1종 이상의 유화제, 현탁 제제 혹은 양쪽 모두를 포함한다. 액체 제형은 또한 고체의 재구성에 의하여 제조될 수 있다(예컨대, 사체이로부터).
- [0142] [0107] 화학식 1의 화합물들은 또한 문헌[Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents*(2001) 11(6):981-986]에 기재된 것들과 같이 신속-용해, 신속-붕해 투약 형태로 이용될 수 있다.
- [0143] [0108] 정제 투약 형태를 위하여, 용액에 따라서, 활성 약제학적 성분(API)은 투약 형태의 약 1 wt% 내지 약 80 wt% 이상, 전형적으로 투약 형태의 약 5 wt% 내지 약 60 wt%를 포함할 수 있다. 정제는, API 이외에도, 1종 이상의 붕해제, 결합제, 희석제, 계면활성제, 활택제, 윤활제, 향산화제, 착색제, 향미제, 보존제 및 맛 차폐제 (taste-masking agent)를 포함할 수 있다. 붕해제의 예로는 전분 글라이콜산 나트륨, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세 결정성 셀룰로스, C₁₋₆ 알킬-치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 전분, 호화전분 및 알긴산 나트륨을 들 수 있다. 일반적으로, 붕해제는 투약 형태의 약 1 wt% 내지 약 25 wt% 또는 약 5 wt% 내지 약 20 wt%를 포함할 것이다.
- [0144] [0109] 결합제는 일반적으로 정제 제형에 응집 품질을 부여하는데 이용된다. 적절한 결합제로는 미세결정성 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글라이콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 호화전분, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 들 수 있다. 정제는 또한 락토스(1수화물, 분무 건조된 1수화물, 무수), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 미세결정성 셀룰로스, 전분 및 이염기성 인산칼슘 2수화물 등과 같은 희석제를 함유할 수도 있다.
- [0145] [0110] 정제는 라우릴황산 나트륨 및 폴리솔베이트 80 등과 같은 표면활성제, 이산화규소 및 활석 등과 같은 활택제를 포함할 수도 있다. 표면활성제는, 존재할 경우, 정제의 약 0.2 wt% 내지 약 5 wt%를 포함할 수 있고, 활택제는 정제의 약 0.2 wt% 내지 약 1 wt%를 포함할 수 있다.
- [0146] [0111] 정제는 또한 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 스테아르산마그네슘과 라우릴황산나트륨과의 혼합물 등과 같은 윤활제를 함유할 수 있다. 윤활제는 정제의 약 0.25 wt% 내지 약 10 wt% 또는 약 0.5 wt% 내지 약 3 wt%를 함유할 수 있다.
- [0147] [0112] 정제 블렌드는 정제를 형성하기 위하여 롤러 압착에 의해 혹은 직접 압축될 수 있다. 정제 블렌드 혹은 블렌드의 일부는 대안적으로 정제화 전에 습식-, 건조-, 혹은 용융-과립화, 용융 응고화 혹은 압출될 수 있다. 필요한 경우, 배합하기 전에 성분들 중 하나 이상은 스크리닝 혹은 밀링 혹은 둘 모두에 의해 크기조절될 수 있다. 최종 투약 형태는 하나 이상의 층을 포함할 수 있고, 또한 코팅, 비코팅 혹은 캡슐화될 수 있다. 예시적인 정제는 API 약 80 wt%, 결합제 약 10 wt% 내지 약 90 wt%, 희석제 약 0 wt% 내지 약 85 wt%, 붕해제 약 2 wt% 내지 약 10 wt% 및 윤활제 약 0.25 wt% 내지 약 10 wt%까지 함유할 수 있다. 배합, 과립화, 밀링, 스크리닝, 정제화, 코팅뿐만 아니라 약물 제품을 제조하기 위한 대안적인 수법의 설명에 대해서는, 문헌[A. R. Gennaro(ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al.(ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3*(2d ed., 1990); 및 D. K. Parikh & C. K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81*(1997).]을 참조할 수 있다.
- [0148] [0113] 인간 혹은 수의학적 용도를 위한 소비자 경구 필름은 신속하게 분해 혹은 점막부착될 수 있는 유연한 수용성 혹은 수팽윤성 박막 투약 형태이다. 전형적인 필름(막)은, API 이외에도, 1종 이상의 필름 형성 폴리머, 결합제, 용매, 흡습제, 가소제, 안정제 혹은 에멀전화제, 점도-조절제, 및 용매를 포함한다. 기타 필름 성분은 향산화제, 착색제, 풍미 및 향미 증강제, 보존제, 침샘 자극제, 냉각제, 공-용매(오일을 포함함), 에모일런트, 벌크화제(bulking agent), 소포제, 계면활성제, 및 맛 차폐제를 포함할 수 있다. 제형에 대한 일부 성분은 하나 이상의 기능을 수행할 수도 있다.
- [0149] [0114] 투약 조건에 부가해서, 필름 내의 API의 양은 그의 용해도에 의존할 수 있다. 수 가용성이면, API는 전형적으로 필름 내 비용매 성분(용질)을 약 1 wt% 내지 약 80 wt% 또는 필름 내의 용질을 약 20 wt% 내지 약 50 wt% 포함할 것이다. 덜 가용성인 API는 조성물의 보다 큰 비율, 전형적으로 필름 내 비용매 성분의 약 88 wt%까지 포함할 수 있다.

- [0150] [0115] 필름 형성 폴리머는 천연 다당류, 단백질, 혹은 합성 하이드로콜로이드로부터 선택될 수 있고, 전형적으로 필름의 약 0.01 wt% 내지 약 99 wt% 또는 약 30 wt% 내지 약 80 wt%를 포함한다.
- [0151] [0116] 필름 투약 형태는 박리가능한 이면지지체 혹은 종이 상에 코팅된 수성 박막의 증발 건조에 의해 제조되고, 이는 동결건조장치 혹은 진공 오븐에서, 건조 오븐 혹은 터널(예컨대, 조합된 코팅-건조 장치 내)에서 수행될 수 있다.
- [0152] [0117] 경구 투여용의 유용한 고체 제형은 즉시 방출 제형 및 변형된 방출 제형을 포함할 수 있다. 변형된 방출 제형은 지연-, 지속-, 펄스-, 제어-, 표적화- 및 프로그래밍화-방출을 포함할 수 있다. 적절한 변형된 방출 제형의 일반적인 설명에 대해서는, 미국 특허 제6,106,864호 공보를 참조할 수 있다. 고 에너지 분산제, 및 삼투 및 코팅 입자 등과 같은 기타 유용한 이형 수법의 상세에 대해서는, 문헌[Verma et al, *Pharmaceutical Technology On-line*(2001) 25(2): 1-14]을 참조할 수 있다.
- [0153] [0118] 화학식 1의 화합물은 대상체의 혈류, 근육, 혹은 내부 기관으로 직접 투여될 수도 있다. 비경구 투여를 위한 적절한 수법으로는, 정맥내, 동맥내, 복강내, 척수강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액내 (intrasynovial) 및 경피 투여를 포함한다. 비경구 투여를 위한 적절한 기구로는 미세바늘 주사기를 비롯한 바늘 주사기, 바늘 없는 주사기 및 주입 기구 등을 들 수 있다.
- [0154] [0119] 비경구 제형은 전형적으로 염, 카보수화물 및 완충제(예컨대, pH 약 3 내지 약 9) 등과 같은 부형제를 함유할 수 있는 수성 액제이다. 그러나, 몇몇 용도를 위하여, 화학식 1의 화합물은 멸균, 발열성 물질 무함유수 (pyrogen-free water) 등과 같은 적절한 비히클과 함께 이용되도록 멸균 비수성 액제로서 혹은 건조된 형태로서 적절하게 조제될 수 있다. 멸균 조건 하에(예를 들어, 동결건조에 의해) 비경구 제형의 제조는 표준 약제학적 수법을 이용해서 용이하게 달성될 수 있다.
- [0155] [0120] 비경구 액제의 제조에 이용되는 화합물의 용해도는 용해도-증강제의 내포 등과 같은 적절한 조제 수법을 통해 증가될 수 있다. 경피 투여를 위한 제형은 즉시 혹은 변경된 방출이 되도록 조제될 수 있다. 변경된 방출 제형은 지연, 지속, 펄스, 제어, 표적화 및 프로그래밍화된 방출을 포함한다. 따라서, 화학식 1의 화합물은, 활성 화합물의 변경된 방출을 제공하는 이식된 테포로서 투여하기 위한 현탁제, 고체, 반고체 혹은 텍스트로피 액체로서 조제될 수 있다. 이러한 제형의 예로는 약물-코팅된 스텐트 및 약물-장입된 폴리(DL-락트산-코글라이)산 (PLGA) 미세구를 포함하는 반고체 및 현탁제를 들 수 있다.
- [0156] [0121] 화학식 1의 화합물은 피부 혹은 점막에 국소, 피부내 혹은 경피 방식으로 투여될 수도 있다. 이 목적을 위한 전형적인 제형으로는 겔, 하이드로겔, 로션, 액제, 크림, 연고, 살포성 분말(dusting powder), 드레싱, 발포제, 필름, 피부패치, 웨이퍼, 이식물, 스폰지, 섬유, 밴드 및 마이크로에멀전을 들 수 있다. 리포솜이 이용될 수도 있다. 전형적인 담체로는 알코올, 물, 광유, 액체 석유, 백색 와셀린(white petrolatum), 글라이세린, 폴리에틸렌 글라이콜 및 프로필렌 글라이콜을 들 수 있다. 국소 제형은 침투 증강제를 또 포함할 수 있다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌들[Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88(10):955-958(1999)]을 참조할 수 있다.
- [0157] [0122] 기타 국소 투여 수단은 전기영동, 이온영동, 음과영동, 초음파영동 및 미세바늘 혹은 바늘-없는(예컨대, Powderject™ 및 Bioject™) 주사에 의한 전달을 포함한다. 국소 투여용의 제형은 즉시 혹은 변경된 방출이 되도록 조제될 수 있다.
- [0158] [0123] 화학식 1의 화합물들은 전형적으로 건조 산제, 에어로졸 분무, 혹은 비강 점적의 형태로 흡입에 의해 혹은 비강내에 투여될 수 있다. 흡입기는 API 단독, API와 락토스 등과 같은 희석제와의 분말 혼합물, 또는 락토스, API와 포스파티딜콜린 등과 같은 인지질을 포함하는 혼합 성분입자를 포함하는 건조 산제를 투여하는 데 이용될 수 있다. 비강내 이용을 위하여, 산제는 예컨대, 키토산 혹은 사이클로덱스트린 등과 같은 생체 접착제를 포함할 수 있다. 가압 용기, 펌프, 분사기, 분무기 혹은 네블라이저(nebulizer)는 API, API의 분산, 가용화 혹은 방출 연장을 위한 제제(예컨대, 물과 함께 혹은 물없이 EtOH), 추진제로서 역할하는 1종 이상의 용매(예컨대, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판), 및 임의선택적 계면활성제, 예컨대, 트라이올레산 솔비탄, 올레산 혹은 올리고락트산을 포함하는 액제 혹은 현탁액으로부터 에어로졸 분무를 생성하는데 이용될 수 있다. 전기수력학을 이용하는 분무기가 미세 연무를 생성하는데 이용될 수 있다.
- [0159] [0124] 건조 분말 혹은 현탁액 제형에 이용하기 전에, 약물 제품은 통상 흡입에 의한 전달에 적합한 입자 크기 (전형적으로 체적에 의거해서 5 마이크론 미만의 최대 치수를 지니는 입자 90%)로 분쇄된다. 이것은 스파이럴 제트 밀링, 유동상 제트 밀링, 초임계 유체 처리, 고압 균질화 혹은 분무건조 등과 같은 임의의 적절한 크기 저

감법에 의해 달성될 수 있다.

- [0160] [0125] 흡입기 혹은 취입기(insufflator)에 이용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴 혹은 하이드록시프로필메틸 셀룰로스로 제조됨)는 활성 화합물, 락토스 혹은 전분 등과 같은 적절한 분말 기재, 및 1-로이신, 만니톨 또는 스테아르산 마그네슘 등과 같은 성능 개질제의 분말 혼합물을 함유하도록 조제될 수 있다. 기타 적절한 부형제로는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 솔비톨, 자일리톨, 프럭토스, 수크로스 및 트레할로스를 들 수 있다.
- [0161] [0126] 전기수력학을 이용하는 분무기에 이용하여 미세 연무를 생성하기 위한 적절한 액체 제형은 조작 당 API 약 1 μg 내지 약 20mg를 함유할 수 있고, 조작 용적은 약 1 μl 내지 약 100 μl 로 다양할 수 있다. 전형적인 제형은 1종 이상의 화학식 1의 화합물들, 프로필렌 글라이콜, 멸균수, EtOH 및 NaCl을 포함할 수 있다. 프로필렌 글라이콜 대신에 이용될 수 있는 대안적인 용매로는, 글라이세롤 및 폴리에틸렌 글라이콜을 들 수 있다.
- [0162] [0127] 흡입 투여, 비강내 투여 또는 둘 모두 용의 제형은 직접 혹은 예를 들어 PGLA를 이용한 변형된 방출이 되도록 조제될 수도 있다. 멘톨 및 레보멘톨 등과 같은 적절한 향미제, 또는 사카린 혹은 사카린 나트륨 등과 같은 감미료가 흡입/비강내 투여를 위하여 의도된 제형에 첨가될 수 있다.
- [0163] [0128] 건조 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우에, 투약 유닛은 계량된 양을 전달하는 밸브에 의해서 결정된다. 유닛은 전형적으로 API 약 10 μg 내지 약 1000 μg 을 함유하는 "puff" 혹은 계량된 양을 투여하도록 배열된다. 전체 1일 용량은 전형적으로 단일 용량으로 또는 통상 하루를 통하여 분할된 용량으로 투여될 수 있는 약 100 μg 내지 약 10mg의 범위일 것이다.
- [0164] [0129] 활성 화합물은, 예컨대, 좌제, 페서리(pessary) 혹은 관장제의 형태로 직장으로 혹은 질로 투여될 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌제 기재이지만, 각종 대안품이 적절할 경우 이용될 수 있다. 직장 혹은 질 투여 용의 제형은 전술한 바와 같은 직접 혹은 변형된 방출이 되도록 조제될 수도 있다.
- [0165] [0130] 화학식 1의 화합물들은 전형적으로 등장성, pH-조절된 멸균 식염수 중에 미세화된 현탁액 혹은 용액의 액적의 형태로 눈 혹은 귀에 직접 투여될 수 있다. 눈 및 귀 투여에 적합한 기타 제형으로는, 연고, 젤, 생분해성 이식물(예컨대, 흡수성 젤 스폰지, 콜라겐), 비생분해성 이식물(예컨대, 실리콘), 웨이퍼, 렌즈 및 입상체 및 소포계, 예컨대, 니오솜(niosome) 혹은 리포솜을 들 수 있다. 이 제형은 1종 이상의 폴리머 및 보존제, 예컨대, 염화벤잘코늄을 포함할 수 있다. 전형적인 폴리머로는 가교 폴리아크릴산, 폴리비닐 알코올, 히알루론산, 셀룰로스 폴리머(예컨대, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스), 및 헥세로 폴리사카라이드 폴리머(예컨대, 젤란검)을 들 수 있다. 이러한 제형은 또한 이온영동에 의해 전달될 수도 있다. 안구 및 귀 투여용의 제형은 전술한 바와 같은 직접 혹은 변형된 방출이 되도록 조제될 수도 있다.
- [0166] [0131] 화학식 1의 화합물들은, 그들의 용해도, 용해 속도, 맛 차폐, 생체이용률 혹은 안정성을 향상시키기 위하여, 사이클로덱스트린 및 그의 유도체, 및 폴리에틸렌 글라이콜-함유 폴리머를 비롯한 가용성 거대분자 부분과 조합될 수 있다. 예를 들어, API-사이클로덱스트린 복합체는 일반적으로 대부분의 투약 형태 및 투여 경로에 대해서 유용하다. 봉입 및 미봉입 복합물이 모두 이용될 수 있다. API와의 복합체화를 지향하는 대안으로서, 사이클로덱스트린이 보조 첨가제, 즉, 예컨대, 담체, 희석제 또는 가용화제로서 이용될 수 있다. 알파-, 베타- 및 감마-사이클로덱스트린이 이들 목적을 위하여 통상 이용된다. 이에 대해서는, 예를 들어, 특허 공보들[WO 91/11172, WO 94/02518 및 WO 98/55148]을 참조할 수 있다.
- [0167] [0132] 실시예에서 언급되는 바와 같이, 위에서 구체적으로 명명된 화합물들을 포함하는 1종 이상의 화학식 1의 화합물들, 및 그들의 약학적으로 활성인 복합물, 염, 용매화물 및 수화물은, 각종 질병, 장애 또는 질환을 치료하기 위하여 서로 또는 1종 이상의 약학적으로 활성인 화합물과 병용될 수 있다. 이러한 경우, 상기 활성인 화합물은 전술한 바와 같은 단일 투약 형태로 병용될 수 있거나, 또는 조성물의 공동투여에 적합한 키트의 형태로 제공될 수 있다. 해당 키트는(1) 2종 이상의 상이한 약제학적 조성물(그중 적어도 1종은 화학식 1의 화합물을 함유함); 및(2) 분할된 병 혹은 분할된 호일 팩킷 등과 같은 두 약제학적 조성물을 개별적으로 보유하는 기구를 포함한다. 이러한 키트의 예로는, 정제 혹은 캡슐의 패키징에 적합한 친숙한 블리스터 팩이다. 키트는 상이한 유형의 투약 형태(예컨대, 경구 및 비경구)를 위하여 또는 별도의 용량 간격으로 상이한 약제학적 조성물을 투여하기 위하여 또는 서로에 대해서 상이한 약제학적 조성물을 적정(titrating)하기 위하여 적합하다. 환자 순응도를 돕기 위하여, 키트는 전형적으로 투여를 위한 지시를 포함하고, 기억을 돕기 위하여 제공될 수 있다.
- [0168] [0133] 인간 환자에게 투여하기 위하여, 청구되고 개시된 화합물의 총 1일 용량은 투여 경로에 따라서 약 0.1mg 내지 약 3000mg의 범위이다. 예를 들어, 경구 투여는 약 1mg 내지 약 3000mg의 총 1일 용량을 필요로 할 수 있

지만, 정맥내 용량은 단지 약 0.1mg 내지 약 300mg의 총 1일 용량을 필요로 할 수도 있다. 총 1일 용량은 단일 혹은 분할된 용량으로 투여될 수 있고, 이는 전문의의 재량으로 상기 부여된 전형적인 범위 밖일 수도 있다. 이들 용량은 약 60kg 내지 약 70kg 질량의 평균 인간 대상체를 기준으로 하고 있지만, 전문의는 이 중량 범위를 벗어나는 질량을 지니는 환자(예컨대, 유아)에 대해서 적절한 용량을 결정하는 것이 가능할 것이다.

[0169] [0134] 위에서 언급된 바와 같이, 화학식 1의 화합물들은 BTK의 억제를 보이는 질병, 장애 또는 질환을 치료하는 데 이용될 수 있다. 이러한 질병, 장애 또는 질환은 일반적으로 BTK의 억제가 치료적 혜택을 제공하는 대상체에서 어떠한 건강하지 않은 혹은 비정상 상태를 의미한다. 특히, 이러한 질병, 장애 또는 질환으로는, 제1형 과민성(알레르기) 반응(알레르기 비염, 알레르기 천식 및 아토피 피부염); 자가면역 질환(류마티스관절염, 다발경화증, 전신 홍반 루푸스, 건선, 루푸스신염 및 면역혈소판감소자색반, 쇼그렌 증후군, 강직성 척추염 및 베체트 병); 염증성 장 질환; 폐의 염증(만성 폐쇄 폐질환), 죽상동맥경화증, 혈전증 및 심근경색을 비롯한 면역 체계 및 염증과 연루될 수 있다. 화학식 1의 화합물들은 또한, 폐암(소세포 폐암 및 비소세포 폐암), 췌장암 및 결장암 등과 같은 상피암(즉, 암종)뿐만 아니라, 급성 골수성 백혈병, B-세포 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종(예컨대, 외투세포 림프종) 및 T-세포 림프종(예컨대, 말초성 T-세포 림프종) 및 다발성 골수종 등과 같은 혈액학적 악성종양을 비롯한, 비정상 세포 성장과 관련된 질병, 장애 또는 질환을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0170] [0135] 화학식 1의 화합물들은, 전술한 혈액학적 악성종양 및 상피암 이외에도, 또한 특히 기타 유형의 암, 예를 들어, 백혈병(만성 골수성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병); 유방암, 비뇨생식기암, 피부암, 뼈암, 전립선암 및 간암; 뇌암; cancer of the 후두, 담낭, 직장, 부갑상선, 갑상선, 부신, 신경 조직, 방광, 머리, 목, 위, 기관지 및 신장의 암; 기저세포 암종, 편평세포암종, 전이성 피부 암종, 골육종, 유방 육종, 베타글로블린 세포 육종 및 카포시 육종; 골수종, 거대 세포 종양, 섬 세포 종양, 급성 및 만성 림프구 및 과립구 종양, 털 모양 종양, 선종, 수질 암종, 크롬친화세포종, 점막 신경종, 장간 신경절신경종, 과다증식성 각막 신경 종양, 마르파노이드 체질 종양, 윌름스 종양, 고환종, 난소 종양, 평활근 종양, 자궁경부 형성이상증, 신경모세포종, 망막모세포종, 골수형이상 증후군, 횡문근육종, 별아교세포종, 비호지킨 림프종, 악성 고칼슘혈증, 진성 적혈구증가증, 썸암종, 다형성아교모세포종, 신경아교종, 림프종 및 악성 흑색종을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0171] [0136] 화학식 1의 화합물들은, 암 이외에도, 특히, 비정상 세포 성장, 예컨대, 양성 전립선 비대증, 수지병(restinosis), 과다형성증, 윤향낭 증식 장애, 특발성 형질세포성 임파선염(idiopathic plasmacytic lymphadenopathy), 망막병증 혹은 눈의 기타 신생혈관 장애 등과 같은 비악성 증식성 질환과 관련된 기타 질환, 장애 또는 질병을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0172] [0137] 화학식 1의 화합물들은 또한 위에 열거된 것들 이외에도 자가면역 질환, 장애 또는 질병을 치료하는데 이용될 수 있다. 이러한 질병, 장애 또는 질환으로는 특히 크론병, 피부근육염, 제1형 당뇨병, 굿파스처 증후군, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 하시모토병, 혼합 결합 조직 손상, 중증근육무력증, 기면증, 보통 천포창, 악성 빈혈, 다발근육염, 원발성 담증성 간경변, 측두 동맥염, 궤양성 대장염, 혈관염, 및 베게너 육아종 등을 들 수 있다.

[0173] [0138] 화학식 1의 화합물들은 천식, 만성 염증, 만성 전립선염, 사구체신염, 과민증, 염증성 장 질환(크론병 이외에 궤양성 대장염), 골반 염증 질환, 재관류 손상, 이식 거부, 혈관염, 및 전신성 염증 반응 증후군을 비롯한 염증 질환, 장애 또는 질병을 치료하는 데 이용될 수 있다.

[0174] [0139] 화학식 1의 화합물들은 또한 관절염을 비롯한, 위에서 기재된 하나 이상의 일반적인 장애 내에 들어갈 수 있는 특정 질환 또는 질병을 치료하는데 이용될 수 있다. 화학식 1의 화합물들은, 소아 및 청소년에 있어서의 류마티스관절염, 쇼그렌 증후군, 전신 홍반 루푸스, SLE 이외에도, 또한 특히, 기타 관절염 질환, 예컨대, 강직 척추염, 무혈성 괴사, 베체트병(Bechet's disease), 윤향낭염, 피로인산칼슘 이수화물 결정 침착질환(가성 통풍), 손목굴 증후군, 엘러스-단로스 증후군, 섬유근육통, 감염홍반, 거대 세포 동맥염, 통풍, 청소년 피부근육염, 청소년 류마티스관절염, 청소년 척추관절질환, 라임병, 마르판 증후군(Marfan syndrome), 근육염, 골관절염, 불완전 골생성증, 골다공증, 파제트병(Paget's disease), 건선 관절염, 레이노현상, 반응성 관절염, 반사 교감신경 이상증, 경피증, 척추관협착증(spinal stenosis), 스틸병(Still's disease), 및 힘줄염을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0175] [0140] 청구된 및 개시된 화합물은 면역 체계, 염증 및 비정상 세포 성장과 연루된 것들을 비롯한, BTK가 나타내는 하나 이상의 질병, 장애 또는 질환을 치료하기 위한 1종 이상의 기타 약리학적으로 활성인 화합물 또는 요법과 병용될 수 있다. 예를 들어, 실시예에서 특별히 지칭된 화합물들을 포함하는 화학식 1의 화합물들, 및 그들의 약학적으로 허용가능한 복합체, 염, 용매화물 및 수화물은, 류마티스관절염 및 골관절염을 비롯한 관절염

을 치료하기 위한, 또는 급성 골수성 백혈병, B-세포 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 다발성 골수종 등과 같은 혈액학적 악성종양, 및 폐암, 췌장암 및 결장암 등과 같은 암종을 치료하기 위한 하나 이상의 화합물 혹은 요법과 조합하여 동시에, 순차적으로 혹은 별도로 투여될 수 있다. 이러한 조합은 부작용의 저감, 의료취약 환자 모집단을 치료하는 능력의 향상 혹은 상승작용적 활성을 비롯한 충분한 이점을 제공할 수 있다.

[0176] [0141] 예를 들어, 화학식 1의 화합물들은, 관절염을 치료하는데 이용될 경우, 1종 이상의 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 진통제, 코르티코스테로이드, 생물학적 반응 조절제 및 단백질-A 면역흡착 요법과 병용될 수 있다. 대안적으로 혹은 부가적으로, 류마티스관절염을 치료할 경우, 화학식 1의 화합물들은 하나 이상의 질환 조절 항류마티스약(DMARD)과 병용될 수 있고, 골관절염을 치료할 경우, 화학식 1의 화합물들은 하나 이상의 골다공증제와 병용될 수 있다.

[0177] [0142] 대표적인 NSAID류로는, 아파존, 아스피린, 셀레콕시브, 다이클로페낙(미소프로스톨을 구비하거나 구비하지 않음), 다이플루니살, 에토돌락, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 메클로페나메이트 나트륨, 메페남산, 멜록시감, 나부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 페닐부타존, 피록시감, 콜림 및 마그슘 살리실산염, 살살레이트(salsalate) 및 설린달을 들 수 있다. 대표적인 진통제로는 아세트아미노펜 및 몰핀 황산염뿐만 아니라, 코데인, 하이드로코돈, 옥시코돈, 프로폭시펜 및 트라마돌을 들 수 있고, 이들은 모두 아세트아미노펜을 구비하거나 구비하지 않는다. 대표적인 코르티코스테로이드류로는, 베타메타손, 코티손 아세테이트, 텍사메타손, 하이드로코티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 프레드니손을 들 수 있다. 대표적인 생물학적 반응 조절제로는, 아달리무맙, 에타너셉트(etanercept) 및 인플릭시맙 등의 TNF- α 억제제; 리툭시맙 등의 선택적 B-세포 억제제; 아나킨라 등의 IL-1 억제제 및 아바타셉트 등의 선택적 공자극 조절제를 들 수 있다.

[0178] [0143] 대표적인 DMARD류로는, 오라노핀(auranofin)(경구용 금), 아자티오프린, 클로람부실, 사이클로포스아마이드, 사이클로스포린, 금 나트륨 티오말레이트(주사가능한 금), 하이드록시클로로퀸, 레플루오노마이드, 메토티렉세이트, 미노사이클린, 마이오페놀레이트 모페틸, 페니실아민, 설파살라진 및 JAK3 억제제(예컨대, 토파시티닙) 등을 들 수 있다. 대표적인 골다공증약으로는, 알렌드로네이트, 이반드로네이트, 리세드로네이트 및 졸레드로닉산 등의 비스포스포네이트류; 드롤록시펜, 라소폭시펜 및 랄록시펜 등의 선택적 에스트로겐 수용체 조절제; 칼시토닌, 에스트로겐 및 부갑상선 호르몬 등의 호르몬류; 및 아자티오프린, 사이클로스포린 및 라파마이신 등의 면역억제제를 들 수 있다.

[0179] [0144] 류마티스관절염을 치료하기 위한 특히 유용한 조합으로는, 화학식 1의 화합물과 메토티렉세이트; 화학식 1의 화합물과 1종 이상의 생물학적 반응 조절제, 예컨대, 레플루오노마이드, 에타너셉트, 아달리무맙 및 인플릭시맙 등; 또는 화학식 1의 화합물, 메토티렉세이트 및 1종 이상의 생물학적 반응 조절제, 예컨대, 레플루오노마이드, 에타너셉트, 아달리무맙 및 인플릭시맙을 들 수 있다.

[0180] [0145] 혈전증 및 재협착의 치료를 위하여, 화학식 1의 화합물들은 칼슘 통로 차단제, 스타틴, 피브레이트, 베타-차단제, ACE 억제제 및 응집 억제제 등과 같은 1종 이상의 심혈관계제와 병용될 수 있다.

[0181] [0146] 화학식 1의 화합물들은 또한 암을 치료하기 위하여 1종 이상의 화합물 또는 요법과 병용될 수 있다. 이들은 알킬화제, 항생제, 항대사물질, 식물-유래 제제 및 국소이성화효소 억제제 등의 화학치료제(즉, 세포독성 혹은 항신생물제)뿐만 아니라 중앙 성장 및 진행과 연루된 특정 분자를 간섭함으로써 암의 성장 및 확산을 차단하는 분자 표적화된 약물을 포함한다. 분자 표적화된 약물은 소분자와 생명작용(biologies)의 양쪽 모두를 포함한다.

[0182] [0147] 대표적인 알킬화제로서는 비스클로로에틸아민류(질소 머스터드, 예컨대, 클로람부실, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 메클로레타민, 멜팔란 및 유라실 머스터드); 아지리딘류(예컨대, 티오테파); 알킬 알콘 설포네이트류(예컨대, 부설판); 니트로소유레아(예컨대, 카무스틴, 로무스틴 및 스트렙토조신); 비고전적인 알킬화제(예컨대, 알트레타민, 다카바진 및 프로카바진); 및 백금 화합물(예컨대, 카보플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 세트라플라틴 및 트라이플라틴 테트라나이트레이트)을 들 수 있다.

[0183] [0148] 대표적인 항생제로는 안트라사이클린류(예컨대, 아클라루비신, 암루비신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 피라루비신, 발루비신 및 조루비신); 안트라센다이온류(예컨대, 니톡산트론 및 픽산트론); 및 스트렙토마이세스류(예컨대, 악티노마이신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 미토마이신 C 및 플리카마이신)를 들 수 있다.

- [0184] [0149] 대표적인 항대사물질로는 다이하이드로폴레이트 환원효소 억제제(예컨대, 아미노프테린, 메토틱렉세이트 및 페메트렉세드); 히미딜레이트 합성효소 억제제(예컨대, 락트트레세드 및 페메트렉세드); 폴린산(예컨대, 로이코보린); 아데노신 탈 미노효소 억제제(예컨대, 펜토스타틴); 할로겐화/리보뉴클레오타이트 환원효소 억제제(예컨대, 클라드리빈, 클로파라빈 및 플루다라빈); 티오피린류(예컨대, 티오구아닌 및 머캄토포린); 티미딜레이트 합성 억제제(예컨대, 플루오로유라실, 세페시타빈, 테가퍼(tegafur), 카모퍼(carmofur) 및 플록수리딘(floxuridine)); DNA 중합효소 억제제(예컨대, 사이타라빈); 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제(예컨대, 겐시타빈); 하이포메틸화제(예컨대, 아자시티딘 및 텍시타빈); 및 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제(예컨대, 하이드록시우레아); 및 아스파라긴 고갈제(depletor)(예컨대, 아스파라기나제)를 들 수 있다.
- [0185] [0150] 대표적인 식물-유래 제제로는 빈카 알칼로이드류(예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 빈줄리딘 및 비노렐빈), 포도필로톡신류(podophyllotoxins)(예컨대, 에토포사이드 및 테니포사이드), 및 탁산류(예컨대, 독세탁셀, 오르타탁셀, 파클리탁셀 및 테세탁셀)를 들 수 있다.
- [0186] [0151] 대표적인 제1형 국소이성화효소 억제제로는 벨로테칸, 이리노케탄, 루비테칸 및 토포테칸 등의 캄프토테신류를 들 수 있다. 대표적인 제1형 국소이성화효소 억제제로는 에피포도필로톡신류의 유도체인, 암사크린, 에토포사이드, 에토포사이드 인산염 및 테니포사이드를 들 수 있다.
- [0187] [0152] 분자 표적화된 요법은 사이토카인류 및 기타 면역-조절제 등과 같은 생물학적 제제를 포함한다. 유용한 사이토카인류로는 인터루킨-2(IL-2, 알데스루킨), 인터루킨 4(IL-4), 인터루킨 12(IL-12) 및 인터페론을 들 수 있고, 인터페론은 23개 이상의 관련된 아형을 포함한다. 기타 사이토카인류로는 과립구 집락 자극 인자(CSF)(예컨대, 필그라스티프) 및 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF 또는 CSF2)(예컨대, 사그라모시프, 나미물랍)를 들 수 있다. 기타 면역조절제로는, 칼메트-게랭균(bacillus Calmette-Guerin), 레바미솔 및 옥트레오타이드; 트라스투주맵 및 리톡시맵 등과 같은, 중앙 항원에 대한 단클론성 항체; 중앙에 대한 면역 반응을 유발하는 암 백신을 들 수 있다.
- [0188] [0153] 또, 중앙 성장 및 진행에 연루된 특정 분자를 간섭하는 분자 표적화 약물로는 표피 성장인자(EGF), 전환 성장인자-알파(TGF_α), TGF_β, 히레굴린(heregulin), 인슐린-유사 성장인자(IGF), 섬유모세포 성장인자(FGF), 각 질형성세포 성장인자(KGF), 집락 자극 인자(CSF), 적혈구 형성인자(EPO), 인터루킨-2(IL-2), 신경성장인자(NGF), 혈소판 유래 성장인자(PDGF), 간세포 성장인자(HGF), 혈관 내피 성장인자(VEGF), 안지오펜이에틴(angiopoietin), 표피 성장인자 수용체(EGFR), 인간 표피 성장인자 수용체 2(HER2), HER4, 인슐린-유사 성장인자 1 수용체(IGF1R), IGF2R, 섬유모세포 성장인자 1 수용체(FGF1R), FGF2R, FGF3R, FGF4R, 혈관 내피 성장인자 수용체(VEGFR), 면역글로불린-유사 및 표피 성장인자-유사 도메인 2(Tie-2)를 지니는 티로신 키나제, 혈소판 유래 성장인자 수용체(PDGFR), Abl, Bcr-Abl, Raf, FMS-유사 티로신 키나제 3(FLT3), c-Kit, Src, 단백질 키나제 c(PKC), 트로포미오신 수용체 키나제(Trk), 리파마이신의 포유동물 표적(mTOR), 오로라 키나제, 폴로형(polo-like) 키나제(PLK), 미토겐 활성화 단백질 키나제(MAPK), 중간엽-상피 전이 인자(c-MET), 사이클린 의존성 키나제(CDK), Akt, 세포의 신호조절 키나제(ERK), 폴리(ADP) 리보소 폴리메라제(PARP)의 억제제 등을 들 수 있다.
- [0189] [0154] 특정 분자 표적화 약물로는 타목시펜, 토레미펜, 폴베스트란트 및 랄록시펜 등의 선택적 에스트로겐 수용체 조절제; 비칼루타마이드, 닐록타마이드, 메제스트롤 및 플루타마이드 등의 항안드로젠; 및 에제메스탄, 아나스트로졸 및 레트로졸 등의 아로마타제 억제제를 들 수 있다. 기타 구체적인 분자 표적화 약물로는, 이마티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 트라스투주맵, 게피티닙, 에를로티닙, 세톡시맵, 라페티닙, 파니투무맵 및 템시롤리머스 등과 같은 신호 전달을 억제하는 제제; 보테조밋 등과 같은 세포자멸사를 유발하는 제제; 베바시주맵, 소라페닙 및 서니티닙 등과 같은 혈관 형성을 차단하는 제제; 리톡시맵 및 아렘투주맵 등과 같은 면역 체계 파괴 암세포를 돕는 제제; 및 겐투주맵 오조가미신, 토시투모맵(tositumomab), 131I-토시투모맵 및 티옥세탄(tiuxetan) 등과 같은, 암 세포에 독성 분자를 전달하는 단클론성 항체를 들 수 있다.
- [0190] [0155] **생물학적 활성**
- [0191] [0156] BTK 억제제로서 화합물들의 활성은 다양한 방법, 예컨대 시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 방법에 의하여 측정될 수 있다. 이하 시험관 내 시험은 시료 화합물의 FAM-표지된 기질, 5-FAM-EEPLYWSPAKKK-NH₂에 대한 BTK-매개 인산화를 억제하는 능력을 측정한다.
- [0192] [0157] 정제 BTK는 하기와 같이 얻을 수 있다(클론 SBVC-1603_9P 사용). 인간 BTK의 잔기 382 내지 659를 인코딩하는 cDNA 서열을 벡터 pSXB4 내로 클로닝한다. 이 컨스트럭트는 친화 정제에 사용하기 위한 글루타티온-S-트랜스퍼라아제(GST) 단백질과 함께 인-프레임 번역 융합 제조된다. 이 컨스트럭트로부터 유래하는 융합 단백질은

GST 친화 태그로부터 BTK를 유리시키기 위한 단백질분해효소 o인식 서열을 함유한다. Bac-to-Bac® 시스템 (Invitrogen)을 이용하여 생성된 고량의 배칼로바이러스 스톡을 사용하여 10 L 웨이브 백에서 *Spodoptera frugiperda* Sf9 세포에서 상기 재조합 단백질을 발현시킨다. 글루타티온 세파로오스 4B(GE Healthcare)를 통과시켜 재조합 단백질을 세포 추출물로부터 분리하고, PreScission 단백질 분해효소 처리에 의하여 BTK 모이어티를 GST 친화 태그로부터 분리한다. BTK 재조합 단백질은 20 mM Hepes(pH 7.4), 50 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0.25 mM TCEP 및 0.1 mM EDTA를 함유하는 완충액에서의 크기 배제 크로마토그래피로 더 정제된다(HiLoad 16/60 Superdex 200, GE Healthcare). 분획의 순도를 SDS PAGE로 평가하고, Amicon Ultra-15 Centrifugal Filter Devices(Millipore)를 이용하여 피크 단백질 분획을 모아 농축한다.

[0193]

[0158] BTK에 대한 화합물들의 억제 특성을, 50 mM Hepes, 10 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0.2 mM EDTA, 0.01% Brij35®, 1 mM DTT 및 0.1 mg/mL BSA를 함유하는 pH 7.3의 완충액에서 흑색 384-웰-플레이트 포맷을 이용하여 측정한다. 시료 화합물은 2-배 계대 희석을 이용하여 DMSO로, 11개의 데이터 지점에 대하여 제조되고, 이를 완충액에 첨가하여 각각의 희석물은 3% DMSO를 함유한다. 분석 개시를 위하여, 5 µL의 3 µM 5FAM-EEPLYWSFPAKKK-NH₂(완충액 내), 5 µL의 희석 시료 화합물(완충액 중 3% DMSO) 및 완충액 중의 5 µL의 9 nM BTK 및 150 µM ATP를 각 웰 내에서 배합한다. 반응 혼합물을 실온에서 60 분간 반응시킨 후 25 µL의 50 mM EDTA를 첨가하여 종결시킨다. 형광-표지된 기질 및 반응 후 산물을 정량하기 위하여, 시험 플레이트를 Caliper LC-3000 상에 놓는데, 이는 마이크로플루이드-기반 분리에 o의하여 전환 백분율을 측정한다. 대응하는 IC₅₀ 값은 화합물 농도 및 표준 IC₅₀ 방정식에 대한 억제 백분율으로 맞춘 비선형 곡선에 의하여 계산되고, pIC₅₀, 즉 -log(IC₅₀)로서 보고되는데, 여기서 IC₅₀은 50% 억제의 몰농도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0194]

실시예

[0195]

[0159] 이하의 실시예는 예시적이고 비제한적으로 의도된 것으로 본 발명의 구체적인 실시형태를 나타내고 있다.

[0196]

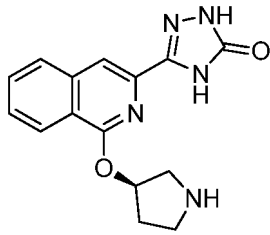
[0160] ¹H 핵자기공명(NMR) 스펙트럼은 이하의 실시예에서 다수의 화합물에 대해서 얻었다. 특징적인 화학적 이동(δ)은 s(singlet), d(doublet), t(triplet), q(quartet), m(multiplet) 및 br(broad)를 포함하는, 주된 피크의 표시를 위한 종래의 약어를 이용하여 테트라메틸실란으로부터의 ppm(parts-per-million) 다운필드에 부여된다. 이하의 약어는 통상 용매에 대해서 이용된다: CDCl₃(듀테로클로로폼), DMSO-d₆(듀테로다이메틸설폭사이드), CD₃OD(듀테로메탄올), CD₃CN(듀테로아세토니트릴) 및 THF-d₈(듀테로테트라하이드로퓨란). 질량 스펙트럼(M+H)은 전기분무 이온화(electrospray ionization: ESI-MS) 또는 대기압 화학 이온화(atmospheric pressure chemical ionization: APCI-MS)를 이용해서 기록하였다.

[0197]

[0161] 표시되는 경우, 소정의 제법 및 실시예의 생성물은 질량-트리거링된 HPLC(Pump: Waters™ 2525; MS: ZQ™; Software: MassLynx™), 플래시 크로마토그래피 혹은 분취용 박막 크로마토그래피(TLC)에 의해 정제된다. 역상 크로마토그래피는 통상 산성 조건하에서("산성 모드") 컬럼상(Gemini™ 5 µm C18 110Å, Axia™, 30 x 75 mm, 5 µm)에서 수행되고 각각 0.035% 및 0.05% 트리플루오로아세트산(TFA)를 함유하는 ACN 및 물 이동상으로 용출하거나, 또는 염기성 조건하에서("염기성 모드") 물 및 20/80(v/v) 물/아세토니트릴 이동상으로 용출하는데 양자는 모두 10mM NH₄HCO₃를 함유한다. 분취용 TLC는 통상 60 F₂₅₄ 플레이트 상에서 수행된다. 크로마토그래피에 의한 분리 후, 용매는 제거되고, 생성물은 원심분리 증발기(예컨대, Gene Vac™), 회전 증발기, 진공배기 플라스크 등에서 건조에 의해 얻어진다. 불활성(예컨대, 질소) 혹은 반응성(예컨대, H₂) 분위기 중에서의 반응은 전형적으로 약 1기압(14.7 psi)에서 수행된다.

[0198]

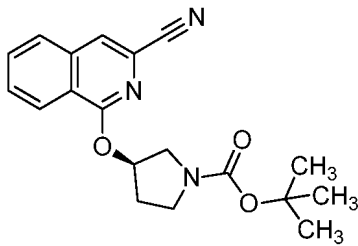
[0162] 제조 x1: (R)-3-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0199]

[0200]

[0163] 단계 A: (R)-tert-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



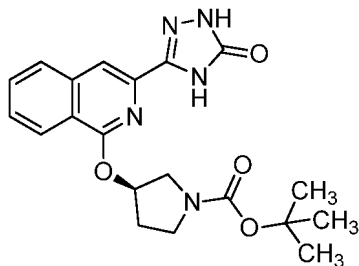
[0201]

[0202]

[0164] 0°C에서 NMP (4 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (496 mg, 2.65 mmol) 혼합물을 NaH (106 mg, 2.65 mmol)로 처리하고 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 1-클로로이소퀴놀린-3-카보닐트릴 (500 mg, 2.65 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15 분간 교반한 후 마이크로웨이브 반응기에서 15 분간, 140°C에서 가열하였다. 크루드 반응 혼합물을, 이것은 표제의 화합물을 함유하는데, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0203]

[0165] 단계 B: (R)-tert-부틸 3-((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0204]

[0205]

[0166] 크루드 (R)-tert-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트에 에틸 하이드라진카복실레이트 (1.104 g, 10.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 175°C에서 밤새 가열하고 이어서 냉각하여 EtOAc로 회석하였다. 유기상을 브라인으로 수세, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축하여 표제의 화합물을 얻었는데, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

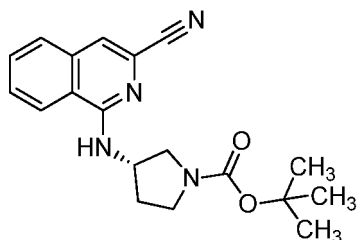
[0206]

[0167] 단계 C: (R)-3-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0207]

[0168] 크루드 (R)-tert-부틸 3-((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트에 최소량의 NMP 및 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 10 분간 교반하고 농축하였다. 크루드 산물을 수(水)중 15-22% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 조제 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (229 mg, 3 단계에 걸쳐 29%).

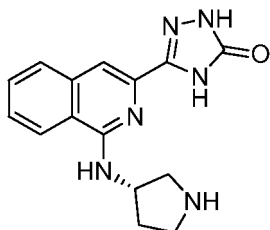
[0208] [0169] 제조 x2: (S)-tert-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



[0209]

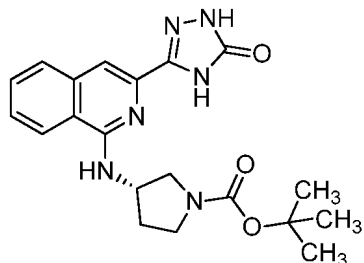
[0170] 0℃에서 NMP (2.5 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (434 mg, 2.333 mmol) 혼합물을 NaH (93 mg, 2.333 mmol)로 처리하고 1 시간 동안 교반하였다. 다음으로, 1-클로로이소퀴놀린-3-카보닐트릴 (400 mg, 2.121 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 15 분간 교반한 후 마이크로웨이브 반응기에서 15 분간 140℃에서 가열하였다. 크루드 반응 혼합물을, 이는 표제의 화합물을 함유하는데, 추가 정제없이 사용하였다. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 339.4.

[0211] [0171] 제조 x3: (S)-3-(1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0212]

[0213] [0172] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



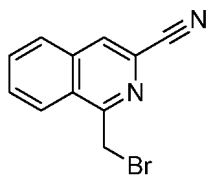
[0214]

[0215] [0173] To a crude reaction mixture containing (S)-tert-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트를 함유하는 크루드 반응 혼합물 (717 mg)에 NMP (2 mL) 및 에틸 하이드라진카복실레이트 (883 mg, 8.484 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 175℃에서 밤새 가열하였고 이어서 냉각, EtOAc로 희석하고 NH₄Cl 수용액으로 수세하였다. 유기층을 분리 및 농축하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0216] [0174] 단계 B: (S)-3-(1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

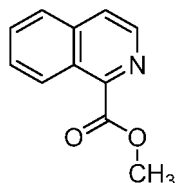
[0217] [0175] 크루드 (S)-tert-부틸 3-((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트에 DCM (3 mL) 및 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 농축하였다. 크루드 산물을 수중 5-30% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 조제 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (8 mg).

[0218] [0176] 제조 x4: 1-(브로모메틸)이소퀴놀린-3-카보니트릴



[0219]

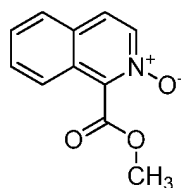
[0220] [0177] 단계 A: 메틸 이소퀴놀린-1-카복실레이트



[0221]

[0222] [0178] 0°C에서 MeOH (150 mL) 중의 이소퀴놀린-1-카복시산 (10 g, 57.74 mmol) 용액에 농축 황산 (15 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 65°C로 데우고 65°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 DCM 및 포화 NaHCO₃ 수용액간 분할하였다. 유기층을 분리하여 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 용매를 감압하에서 증발시켜 황색 오일로서의 표제의 화합물을 얻었다 (11.2 g, 100%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 188.

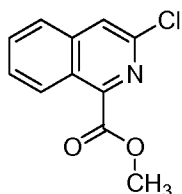
[0223] [0179] 단계 B: 1-(메톡시카보닐)이소퀴놀린 2-옥사이드



[0224]

[0225] [0180] 0°C에서 DCM (150 mL) 중의 메틸 이소퀴놀린-1-카복실레이트 (11.2 g, 59.8 mmol) 현탁액에 3-클로로퍼옥시벤조산 (15.5 g, 89.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데우고 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. NaHCO₃ 수용액으로 반응을 종결시키고 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 용매를 감압하에서 증발시켰다. 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 EtOAc (1:1)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (9.5 g, 78%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 204.

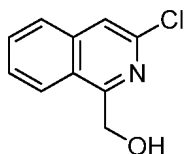
[0226] [0181] 단계 C: 메틸 3-클로로이소퀴놀린-1-카복실레이트



[0227]

[0228] [0182] 1-(메톡시카보닐)이소퀴놀린 2-옥사이드 (9.5 g, 46.75 mmol) 및 POCl₃ (50 mL) 혼합물을 100°C에서 4 시간 동안 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 냉각하고 농축하여 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 EtOAc (15:1)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (5.1 g, 49%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 222.

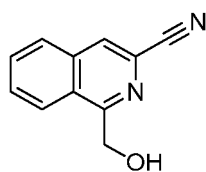
[0229] [0183] 단계 D: (3-클로로이소퀴놀린-1-일)메탄올



[0230]

[0184] MeOH (50 mL) 중의 메틸 3-클로로이소퀴놀린-1-카복실레이트 (5.1 g, 23.0 mmol) 용액에 NaBH₄ (2.17 g, 57.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수용액으로 반응을 종결시키고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 Na₂SO₄ 상에서 건조, 감압 하에서 용매를 증발시켜 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (3.94 g, 88%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 194.

[0232] [0185] 단계 E: 1-(하이드록시메틸)이소퀴놀린-3-카보니트릴



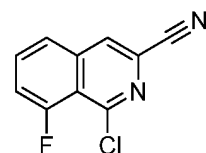
[0233]

[0186] DMF (15 mL) 중의 (3-클로로이소퀴놀린-1-일)메탄올 (1.0 g, 5.17 mmol), 시안화아연 (672 mg, 5.68 mmol), Pd₂(dba)₃ (190 mg, 0.21 mmol), XPhos (241 mg, 0.52 mmol) 현탁액을 마이크로웨이브 반응기에서 질소 조건 하에 150°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 이어서 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 EtOAc (4:1)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (330 mg, 34%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 185.1.

[0235] [0187] 단계 F: 1-(브로모메틸)이소퀴놀린-3-카보니트릴

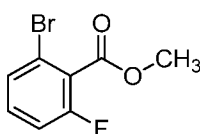
[0188] THF (0.8 mL) 중의 1-(하이드록시메틸)이소퀴놀린-3-카보니트릴 (0.150 g, 0.814 mmol) 현탁액에 PBr₃ (0.814 mL, 0.814 mmol)를 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 얼음 위에 붓고 포화 NaHCO₃ 수용액으로 중화시켰다. 혼합물을 실온으로 데우고 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기상을 분리, MgSO₄ 상에서 건조, 진공에서 여과 및 농축하여 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다. 크루드 산물을 고압에서 건조시키고 추가 정제없이 사용하였다 (0.15 g, 75%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 247.5.

[0237] [0189] 제조 x5: 1-클로로-8-플루오로이소퀴놀린-3-카보니트릴



[0238]

[0239] [0190] 단계 A: 메틸 2-브로모-6-플루오로벤조에이트

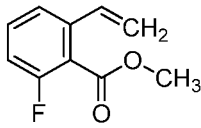


[0240]

[0191] N,N-디메틸포름아마이드 (250 mL) 중의 2-브로모-6-플루오로벤조산 (50 g, 0.229 mol) 및 탄산칼슘 (31.6 g, 0.229 mol) 용액에 30 분 시간에 걸쳐 메틸 요다이드 (51.83 g, 0.365 mol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 결과하는 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 300 mL)로

추출하였다. 유기층 배합물을 1M HCl 수용액 (100 mL)으로 수세, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조, 감압 하에서 여과 및 농축하여 표제의 화합물을 얻었다 (53 g, 99.7%).

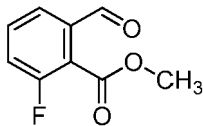
[0242] [0192] 단계 B: 메틸 2-플루오로-6-비닐벤조에이트



[0243]

[0244] [0193] 디옥산 및 H₂O (3:1, 600 mL) 중의 메틸 2-브로모-6-플루오로벤조에이트 (53 g, 0.228 mol) 및 포타슘 트리플루오로(비닐)보레이트 (33.63 g, 0.251 mol) 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (5 g, 6.84 mmol) 및 탄산나트륨 (69 g, 0.684 mol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 조건 하에서 12 시간 동안 100°C에서 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축, 물로 희석하고 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기층 배합물을 브라인으로 수세, 무수 Na₂CO₃ 상에서 건조, 여과 및 농축하였다. 크루드 산물을 EtOAc (1-100%) 및 PE 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (31.4 g, 76.5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45-7.36 (m, 2H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H), 5.41-5.39 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.95(s, 3H).

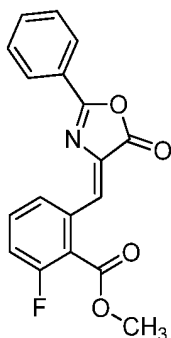
[0245] [0194] 단계 C: 메틸 2-플루오로-6-포밀벤조에이트



[0246]

[0247] [0195] 드라이 디클로로메탄 (300 mL) 중의 메틸 2-플루오로-6-비닐벤조에이트 (31 g, 0.172 mol) 용액에 30분에 걸쳐서 -78°C에서 O₃를 버블링시켰다. 다음으로, 질소 가스를 용액이 무색이 될 때까지 버블링시켰다. 상기 용액에 디메틸설파 (84.13 g, 1.36 mol)을 적가하고, 뒤이어 실온으로 데워 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 물 (30 mL)로 수세하고 DCM (3 x 300 mL)으로 추출하였다. 유기층 배합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 산물을 EtOAc (10-100%) 및 PE 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (21 g, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.01 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.56-7.53 (dd, J₁=5.2 Hz, J₂=8.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

[0248] [0196] 단계 D: (Z)-메틸 2-플루오로-6-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸) 벤조에이트

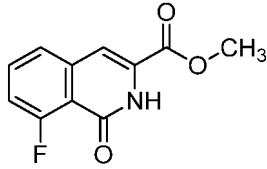


[0249]

[0250] [0197] 이 단계를 5개의 개별 배치에서 수행하였다. 각각의 배치에 대하여, 아세트산 무수물 (30 mL) 중의 메틸 2-플루오로-6-포밀벤조에이트 (3 g, 16.5 mmol), 2-벤즈아미도아세트산 (3.6, 20 mmol) 및 소듐 아세테이트 (1.62 g, 19.7 mmol)를, 질소 조건 하에서 2 시간 동안 마이크로웨이브 반응기 (100 W, 150 psi)에서 100°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고 포화 Na₂CO₃ 수용액으로 수세하였다. 유기층 배합물을

진공 농축하여 갈색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (15 g). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 326.2.

[0251] [0198] 단계 E: 메틸 8-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복실레이트

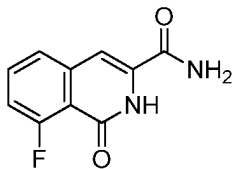


[0252]

[0199] 아세트산 무수물 (150 mL) 중의 (Z)-메틸 2-플루오로-6-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸) 벤조에이트 (15 g) 및 포타슘 하이드록사이드 (2.58 g, 46 mmol) 크루드 용액을 100°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 진공에서 용매를 제거하고 잔여물을 물 (30 mL)로 희석하였다. 결과하는 혼합물을 1M HCl 수용액 (100 mL)으로 중화시키고 여과하였다. 고체를 진공에서 건조하여 하기 기술하는 바와 같이 메틸 에스테르로 전환되는 8-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복시산 (4 g, ESI-MS m/z [M+H]⁺ 208.0)을 얻었다. 여과물을 감압 하에서 농축하여 크루드 산물을 얻고, 이를 EtOAc (30-100%) 및 PE 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제1 배치의 표제의 화합물을 얻었다 (2 g, 19.6%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ = 222.1.

[0200] MeOH (100 mL) 중의 8-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복시산 (4 g, 19.3 mmol) 용액에 SOCl₂ (20 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분간 교반한 후 5 시간 동안 환류하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EtOAc=1:1-1:2 구배)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제2 배치의 표제의 화합물을 얻었다 (3 g, 80%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.19 (s, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0201] 단계 F: 8-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복사아마이드



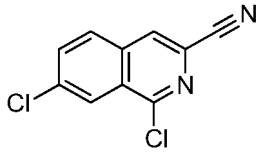
[0256]

[0202] NH₃/MeOH (140 mL)를 함유하는 용기에 메틸 8-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복실레이트 (5 g, 15 mmol)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고 용액을 실온에서 30 분간 교반한 후 2 시간 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제의 화합물을 얻었고 이를 추가 정제없이 사용하였다 (5 g, 85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.26 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82-7.81 (m, 1H), 7.61-7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H).

[0203] 단계 G: 1-클로로-8-플루오로이소퀴놀린-3-카보니트릴

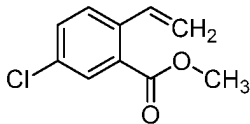
[0204] POCl₃ (46.23 g) 중의 8-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복사아마이드 (5 g, 5.5 mmol) 용액을 4 시간 동안 가열 환류하고 이어서 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EtOAc=5:1-2:1 구배)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (3.2 g, 35%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 207.1.

[0260] [0205] 제조 x6: 1,7-디클로로이소퀴놀린-3-카보니트릴



[0261]

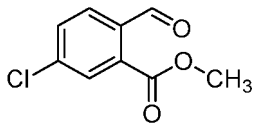
[0262] [0206] 단계 A: 메틸 5-클로로-2-비닐벤조에이트



[0263]

[0264] [0207] 디옥산 (150 mL) 및 물 (15 mL) 중의 메틸 2-브로모-5-클로로벤조에이트 (10 g, 40.08 mmol), 포타슘 트리플루오로(비닐)보레이트 (8.05 g, 60.12 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.64 g, 2.0 mmol) 및 탄산나트륨 (8.5 g, 80.16 mmol)의 교반된 현탁액을 질소 조건 하에서 8 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과, 농축하고 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EtOAc=100:1-50:1 구배)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (31.4 g, 76.4%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 5.57 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

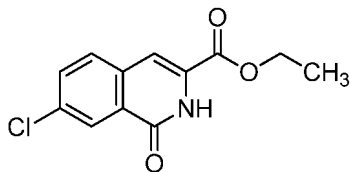
[0265] [0208] 단계 B: 메틸 5-클로로-2-포밀벤조에이트



[0266]

[0267] [0209] 드라이 DCM (250 mL) 중의 메틸 5-클로로-2-비닐벤조에이트 (16.3 g, 82.89 mmol) 용액에 30 분에 걸쳐서 -78°C에서 O₃를 버블링시켰다. 다음으로, 질소 가스를 용액이 무색이 될 때까지 버블링시켰다. 디메틸술폰 (10.3 g, 165.79 mmol)을 적가하였다. 결과하는 혼합물을 실온으로 데우고, 2 시간 동안 교반하고 농축하였다. 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EtOAc=40:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (10 g, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.52 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.0 Hz 및 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

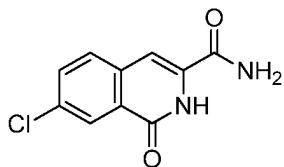
[0268] [0210] 단계 C: 에틸 7-클로로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복실레이트



[0269]

[0270] [0211] DMF (20 mL) 중의 NaH (1.81 g, 30.3 mmol) 교반된 혼합물에, 20 분에 걸쳐서 40°C에서 DMF (60 mL) 중의 메틸 5-클로로-2-포밀벤조에이트 (5.0 g, 25 mmol) 및 에틸 2-이소시아노아세테이트 (2.85 g, 25 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 20°C에서 교반하였다. 아세트산 (10%)으로 그 pH를 7.0으로 맞추고 혼합물을 DCM (3 x 200 mL)으로 추출하였다. 유기층을 배합하여, 브라인 (200 mL)으로 수세하고 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축하였다. 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EtOAc=15:1-5:1 구배)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (2.0 g, 31%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 252.1.

[0271] [0212] 단계 D: 7-클로로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복스아마이드



[0272]

[0273] [0213] 에틸 7-클로로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복실레이트 (580 mg, 2.30 mmol)를 NH₃/MeOH (4.0M, 15 mL)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 결과하는 잔여물을 페트롤리움 에테르로 수세하고 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (200 mg, 38%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 223.1.

[0274]

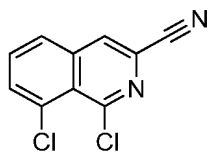
[0214] 단계 E: 1,7-디클로로이소퀴놀린-3-카보니트릴

[0275]

[0215] POCl₃ (10 mL) 중의 7-클로로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복스아마이드 (550 mg, 2.46 mmol) 용액을 6 시간 동안 가열 환류하였다. 이어서 용매를 진공에서 제거하고 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EA=30:1)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (450 mg, 81.8%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.35 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.6 Hz 및 8.0 Hz, 1H).

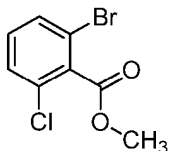
[0276]

[0216] 제조 x7: 1,8-디클로로이소퀴놀린-3-카보니트릴



[0277]

[0278] [0217] 단계 A: 메틸 2-브로모-6-클로로벤조에이트

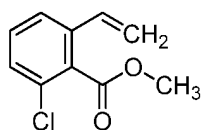


[0279]

[0280] [0218] N,N-디메틸포름아마이드 (50 mL) 중의 2-브로모-6-클로로벤조산 (9.5 g, 0.041 mol) 및 탄산칼륨 (8.6 g, 0.061 mol) 용액에 메틸 요다이드 (11.2 g, 0.081 mol)를 10 분에 걸쳐서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반하고 이어서 물 (500 mL)로 희석하였다. 수성상을 EtOAc (3 x 300 mL)로 역-추출하였다. 유기층을 배합, 1M HCl 수용액 (100 mL)으로 수세하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조, 감압 하에서 여과 및 농축하여 표제의 화합물을 얻었다 (10.0 g, 99.4%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.413 (d, J=8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8 Hz, 1H), 7.137 (t, J=8 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H).

[0281]

[0219] 단계 B: 메틸 2-클로로-6-비닐벤조에이트

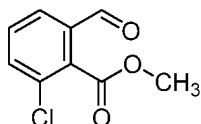


[0282]

[0283] [0220] 디옥산 및 H₂O (10:1, 100 mL) 중의 메틸 2-브로모-6-클로로벤조에이트 (7.5 g, 0.03 mol) 및 포타슘 트리플루오로(비닐)보레이트 (6.07 g, 0.045 mol) 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (739 mg, 0.906 mmol) 및 탄산나트륨 (6.4 g, 0.06 mol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 조건 하에서 12 시간 동안 100°C에서 가열하였다. 이

어서 혼합물을 진공에서 농축하고 물로 희석하였다. 수성상을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 배합, 브라인으로 수세하고 무수 Na₂CO₃ 상에서 건조, 여과 및 농축하였다. 크루드 산물을 EtOAc (0-90%) 및 PE 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (6.7 g, 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39-7.41 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 6.55-6.62 (m, 1H), 5.68 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=11.2 Hz, 1H).

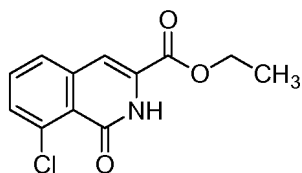
[0284] [0221] 단계 C: 메틸 2-클로로-6-포밀벤조에이트



[0285]

[0222] 드라이 DCM (100 mL) 중의 메틸 2-클로로-6-비닐벤조에이트 (6.7 g, 34 mmol) 용액에 30 분에 걸쳐서 -78°C에서 O₃를 버블링시켰다. 다음으로, 용액이 무색이 될 때까지 용액 내로 질소 가스를 버블링시켰다. 디메틸 술폰 (4.3 g, 68 mmol)을 적가하고 결과하는 혼합물을 실온으로 데우고 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 수세하고 DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 배합, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축하였다. 크루드 산물을 EtOAc (0-90%) 및 PE 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (3.8 g, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.89 (s, 1H), 7.728 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.606 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.489 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

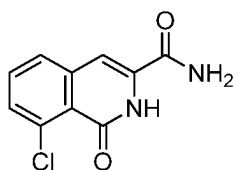
[0287] [0223] 단계 D: 에틸 8-클로로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복실레이트



[0288]

[0224] DMF (20 mL) 중의 NaH (652.8 mg, 16.32 mmol) 용액에 DMF (5 mL) 중의 메틸 2-클로로-6-포밀벤조에이트 (2.7 g, 13.6 mmol) 및 에틸 2-이소시아노아세테이트 (1.55 g, 13.6 mmol)를 20 분에 걸쳐 40°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 30 분 동안 20°C에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고 포화 Na₂CO₃ 수용액으로 수세하였다. 유기상을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (0.5 g, 15.6%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 252.1.

[0290] [0225] 단계 E: 8-클로로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복사마이드



[0291]

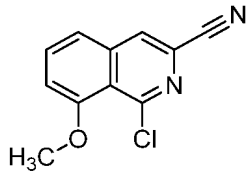
[0226] NH₃/MeOH (10 mL)를 함유하는 용기에 에틸 8-클로로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복실레이트 (500 mg, 1.99 mmol)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고 결과하는 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 이어서 진공에서 농축하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (0.5 g, 98%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 223.1.

[0293] [0227] 단계 F: 1,8-디클로로이소퀴놀린-3-카보니트릴

[0228] POCl₃ (10 mL) 중의 8-클로로-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복사마이드 (0.5 g, 1.99 mmol) 용액을 4 시간 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 이어서 진공 농축하고 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EtOAc=5:1-2:1 구배)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻

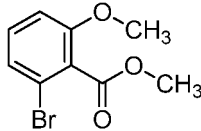
었다 (200 mg, 40%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 223.1.

[0295] [0229] 제조 x8: 1-클로로-8-메톡시이소퀴놀린-3-카보니트릴



[0296]

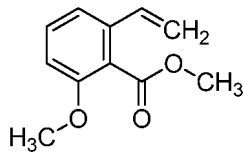
[0297] [0230] 단계 A: 메틸 2-브로모-6-메톡시벤조에이트



[0298]

[0299] [0231] DMF (300 mL) 중의 2-브로모-6-메톡시벤조산 (40 g, 0.176 mol) 혼합물에 K_2CO_3 (24.8 g, 0.176 mol) 및 CH_3I (37 g, 0.264 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 1M HCl 수용액으로 반응을 종결시키고 혼합물을 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 표제의 화합물을 얻었다 (41 g, 99%).

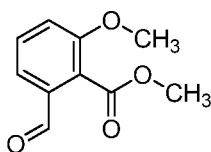
[0300] [0232] 단계 B: 메틸 2-메톡시-6-비닐벤조에이트



[0301]

[0302] [0233] 디옥산 및 H_2O (5:1, 360 mL) 중의 메틸 2-브로모-6-메톡시벤조에이트 (30 g, 0.12 mol) 및 포타슘 트리플루오로(비닐)보레이트 (18 g, 0.13 mol) 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.63 g, 0.0036 mol) 및 Na_2CO_3 (25.4 g, 0.24 mol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 2 시간 동안 질소 조건 하에서 가열하였다. 혼합물을 이어서 진공에서 농축하고, 물로 희석, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층들을 배합, 브라인으로 수세하고 무수 Na_2CO_3 상에서 건조, 여과 및 농축하였다. 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 (1-2%) 및 EtOAc 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (22 g, 95%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J=11.0, 17.4$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 193.

[0303] [0234] 단계 C: 메틸 2-포밀-6-메톡시벤조에이트

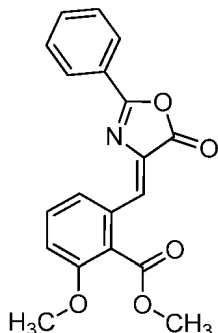


[0304]

[0305] [0235] 무수 DCM (400 mL) 중의 메틸 2-메톡시-6-비닐벤조에이트 (22 g, 0.11 mol) 용액에 30 분에 걸쳐서 -78°C에서 O_3 를 버블링시켰다. 다음으로, 용액이 무색이 될 때까지 용액에 질소 가스를 버블링시켰다. 디메틸설파 (20 mL)을 적가하고 결과하는 혼합물을 실온으로 데우고 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 수세하고 수성층을 DCM (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층들을 배합하고, Na_2SO_4 상에서 건조 및 농축하였다. 크루드 산물을 EtOAc (0-90%) 및 PE 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다

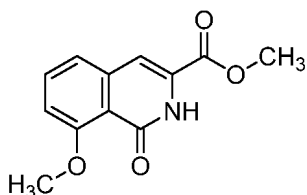
(11.8 g, 53.6%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.97 (s, 1H), 7.56 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

[0306] [0236] 단계 D: (*Z*)-메틸 2-메톡시-6-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5*H*)-일리덴)메틸)벤조에이트



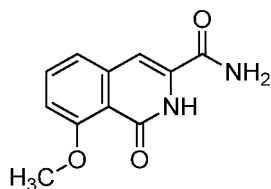
[0307] [0237] 아세트산 무수물 (10 mL) 중의 메틸 2-포밀-6-메톡시벤조에이트 (1.6 g, 8.24 mmol) 용액에 2-벤즈아미도아세트산 (1.77 g, 9.88 mmol) 및 NaOAc (810 mg, 9.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 100°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL) 및 H₂O (50 mL) 간 분리하였다. 유기층을 포화 Na₂CO₃ 수용액 (5 x 30 mL)으로 수세, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축하여 표제의 화합물을 얻었다 (7 g). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 338.1.

[0309] [0238] 단계 E: 메틸 8-메톡시-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복실레이트



[0310] [0239] MeOH (50 mL) 중의 (*Z*)-메틸 2-메톡시-6-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5*H*)-일리덴)메틸)벤조에이트 (4.2 g, 12.45 mmol) 용액에 KOH (2.1 g, 37.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 이어서 제거하고 잔여물을 물 (30 mL) 및 EtOAc (20 mL) 간 분리하였다. 수성층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층들을 배합하고, 진공에서 농축, MeOH 중의 4M HCl 용액으로 pH=3으로 맞추고 농축하였다. 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EtOAc=5:1-1:1 구배)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제되는 결과하는 갈색의 표제 화합물이 얻어졌다 (1 g, 2 단계에 걸쳐 26.3%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.58 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.67 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

[0312] [0240] 단계 F: 8-메톡시-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복사마이드



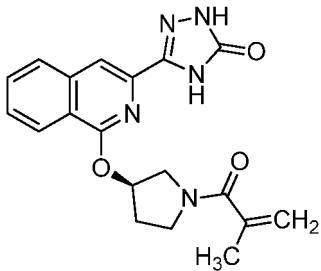
[0313] [0241] NH₃/MeOH (20 mL)를 함유하는 용기에 메틸 8-메톡시-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복실레이트 (800 mg, 3.43 mmol)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고 용액을 16 시간 동안 50°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 이어서 진공에서 농축하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (800 mg). $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.22 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 219.

[0315] [0242] 단계 G: 1-클로로-8-메톡시이소퀴놀린-3-카보니트릴

[0316] [0243] POCl₃(40 mL) 중의 8-메톡시-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-카복시아마이드 (800 mg, 3.66 mmol) 용액을 1 시간 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 이어서 진공에서 농축하여 표제의 화합물을 얻었다 (660 mg, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.78 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.48 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.20(d, 1H, *J*=8.0 Hz), 4.05 (s, 3H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 219.

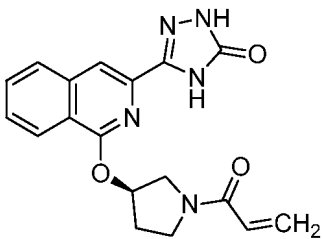
[0317] [0244] 실시예 1: (*R*)-3-(1-((1-메트아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0318]

[0319] [0245] DCM (3 mL) 중의 (*R*)-3-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (30 mg, 0.101 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.023 mL, 0.202 mmol)을 0°C에서 첨가한 후 메트아크릴로일 클로라이드 (21.10 mg, 0.202 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 결과, 개시 물질의 소량 전환이 있었다. 이어서 반응 혼합물을 과량의 2,6-디메틸피리딘 및 메트아크릴로일 클로라이드로 처리, 30 분간 교반하고 농축하였다. 잔여물을 MeOH로 처리하고 크루드 산물을 수중 25-45% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 조제 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (6 mg, 16%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (회전이성질체 관찰됨) δ ppm 1.83 (s, 1.5 H), 1.89 (s, 1.5H), 2.10-2.75 (m, 2 H), 3.50-4.24 (m, 4 H), 5.10- 5.40 (m, 2 H), 6.14 (d, *J*=12.38 Hz, 1 H), 7.62-7.70 (m, 1 H), 7.81 (t, *J*=7.58 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.01 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 8.11-8.22 (m, 1 H), 11.80 (s, 1 H), 12.04 (d, *J*=14.40 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 366.5.

[0320] [0246] 실시예 2: (*R*)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온

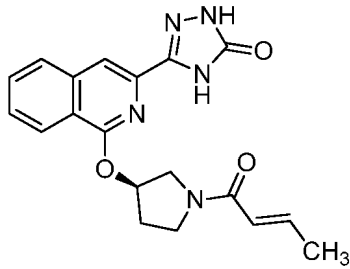


[0321]

[0322] [0247] DCM (3mL) 중의 (*R*)-3-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (11 mg, 0.037 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (5.80 킬, 0.050 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 아크릴로일 클로라이드 (8.08 킬, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하여 백색 고체를 형성하였다. 고체를 여과하고 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (4 mg, 23%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 2.22-2.51 (m, 2 H), 3.09-3.17 (m, 1 H), 3.68-3.91 (m, 2 H), 3.94 (br s, 1 H), 4.06 (d, *J*=12.13 Hz, 1 H), 5.60-5.76 (m, 1 H), 5.98 (br s, 1 H), 6.06 (br s, 1 H), 7.47-7.62 (m, 1 H), 7.62-7.74 (m, 1 H), 7.79 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 352.0.

[0323]

[0248] 실시예 3: (*R,E*)-3-(1-((1-(but-2-에노일)피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



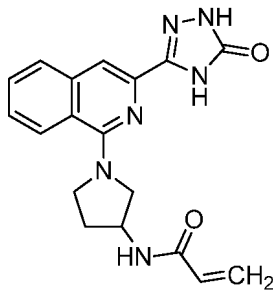
[0324]

[0325]

[0249] DCM (3 mL) 중의 (*R*)-3-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (30 mg, 0.101 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.016 mL, 0.136 mmol)을 0°C에서 첨가한 후, (*E*)-부트-2-에노일 클로라이드 (28.5 mg, 0.273 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 결과, 출발 물질의 소량 전환이 있었다. 이어서, 반응 혼합물을 과량의 2,6-디메틸피리딘 및 (*E*)-부트-2-에노일 클로라이드로 처리하고 30 분간 교반하고 농축하였다. MeOH로 반응을 종결시키고 크루드 산물을 수증 25-45% ACN 구배로 용리하는 조제 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (10 mg, 20%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (회전이성질체 관찰됨) δ ppm 1.81 (d, *J*=1.52 Hz, 1.5H), 1.86 (d, *J*=1.52 Hz, 1.5H), 2.19-2.70 (m, 2 H), 3.59-4.11 (m, 4 H), 6.14 (m, 0.5 H), 6.22 (m, 0.5 H), 6.27 (dd, *J*=15.16 Hz, 1.77 Hz, 0.5 H), 6.37 (dd, *J*=15.16, 1.77 Hz, 0.5 H), 6.63-6.77 (m, 1 H), 7.61-7.70 (m, 1 H), 7.77-7.84 (m, 1 H), 7.99 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 11.80 (br s, 1 H), 12.05 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 366.5.

[0326]

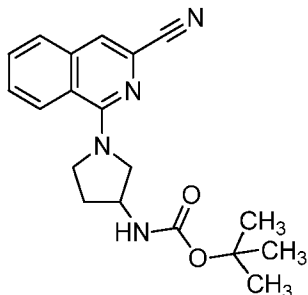
[0250] 실시예 4: *N*-(1-(3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드



[0327]

[0328]

[0251] 단계 A: *tert*-부틸 (1-(3-시아노이소퀴놀린-1-일)피롤리딘-3-일)카바메이트

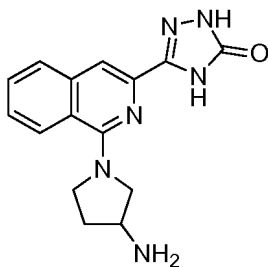


[0329]

[0330]

[0252] NMP (3 mL) 중의 1-클로로이소퀴놀린-3-카보니트릴 (438 mg, 2.322 mmol), *tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 (519 mg, 2.79 mmol) 및 Et₃N (0.653 mL, 4.64 mmol) 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 30 분간 160°C에서 가열하였다. 크루드 반응 혼합물을, 이는 표제의 화합물을 함유하는데, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0331] [0253] 단계 B: 3-(1-(3-아미노피롤리딘-1-일)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



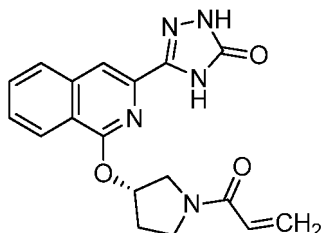
[0332]

[0333] [0254] To a crude reaction mixture containing *tert*-부틸 (1-(3-시아노이소퀴놀린-1-일)피롤리딘-3-일)카바메이트 (786 mg)를 함유하는 크루드 반응 혼합물에 NMP (5 mL) 중의 에틸 하이드라진카복실레이트 (242 mg, 2.323 mmol)를 첨가하였다. 결과하는 현탁액을 175°C에서 밤새 가열하고 이어서 냉각, MeOH로 희석 및 여과하였다. 크루드 산물을 수중 20-45% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 매스-트리거드 HPLC로 정제하였다. 산물-함유 분획을 농축하여 표제의 화합물을 얻었다 (117 mg, 17.0% over 2 단계s). ESI-MS m/z [M+]⁺ 297.5.

[0334] [0255] 단계 C: *N*-(1-(3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드

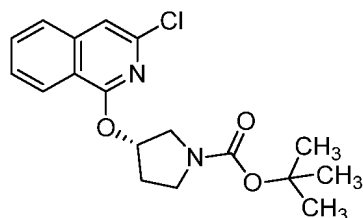
[0335] [0256] DCM (3 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-(3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)피롤리딘-3-일)카바메이트 (80 mg, 0.202 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.023 mL, 0.202 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 아크릴로일 클로라이드 (0.033 mL, 0.404 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 농축하고 EtOAc 및 물 간 분리하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축 및 여과하였다. 크루드 산물을 수중 15-40% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 매스-트리거드 HPLC로 정제하였다. 산물-함유 분획을 농축하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (1 mg, 1.4%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3.45 (br s, 1 H), 3.61 (br s, 1 H), 3.85 (br s, 1 H), 4.03 (br s, 1 H), 4.13 (br s, 1 H), 4.28 (br s, 1 H), 4.58 (br s, 1 H), 5.67 (br s, 1 H), 6.27 (br s, 2 H), 7.56 (br s, 1 H), 7.66 (br s, 2 H), 7.82 (br s, 1 H), 8.33 (br s, 1 H); ESI-MS m/z [M+]⁺ 351.4.

[0336] [0257] 실시예 5: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0337]

[0338] [0258] 단계 A: (S)-*tert*-부틸 3-((3-클로로이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



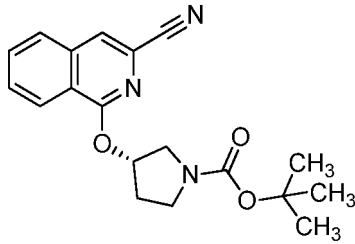
[0339]

[0340] [0259] 0°C에서, NMP (10 mL) 중의 (S)-*tert*-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (1.134 g, 6.06 mmol)에 NaH (60%) (202 mg, 5.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5 분간 교반하고 1,3-디클로로이소퀴놀린 (1.000 g, 5.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분간 교반한 후 마이크로웨이브 반응기에서 30 분간 135°C에서 가열하였다. 혼합물을 물 (400 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 125 mL)로 추출하였다. 유기층을 배합하

고, 브라인으로 수세, Na₂SO₄ 상에서 건조, 진공에서 여과 및 농축하였다. 크루드 혼합물을 헥산 중의 25-50% EtOAc 구배로 용리하는 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (5.29 g, 75%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 (d, *J*=14.16 Hz, 9 H), 2.12-2.34 (m, 2 H), 3.42-3.58 (m, 3 H), 3.69 (td, *J*=12.33, 4.64 Hz, 1 H), 5.63-5.76 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (ddd, *J*=8.30, 7.08, 1.22 Hz, 1 H), 7.81 (td, *J*=7.57, 1.46 Hz, 1 H), 7.87-7.92 (m, 1 H), 8.11-8.19 (m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H-*tert*-부틸]⁺ 293.5.

[0341]

[0260] 단계 B: (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



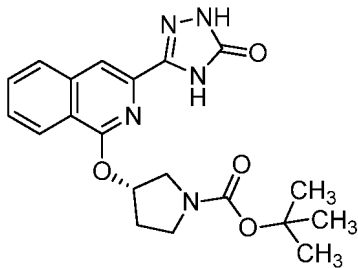
[0342]

[0343]

[0261] DMF (36.3 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-클로로이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (4.430 g, 12.70 mmol), 시안화아연 (2.980 g, 25.40 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (1.468 g, 1.27 mmol) 용액을 160°C에서 20 분간 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 물 (400 mL)로 희석하고 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기상들을 배합하고 브라인으로 수세, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 내지 연한 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (3.570 g, 83%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 (d, *J*=13.18 Hz, 9 H), 2.23 (d, *J*=11.23 Hz, 2 H), 3.42-3.59 (m, 3 H), 3.65-3.75 (m, 1 H), 5.68-5.80 (m, 1 H), 7.82-7.89 (m, 1 H), 7.91-7.98 (m, 1 H), 8.06 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H), 8.21-8.30 (m, 2 H); ESI-MS *m/z* [M+H-*tert*-부틸]⁺ 284.6.

[0344]

[0262] 단계 C: (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트

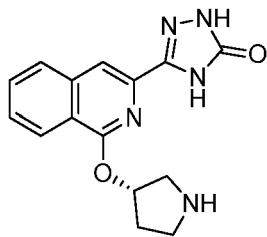


[0345]

[0346]

[0263] (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (4.670 g, 13.76 mmol), 에틸 하이드라진카복실레이트 (7.160 g, 68.80 mmol), DBU (1.037 mL, 6.88 mmol) 및 NMP (34.6mL)를 200 mL 고압 반응 용기에서 혼합하였다. 결과하는 현탁액을 170°C에서 밤새 가열한 후 실온으로 냉각하였다. 부순 얼음을 첨가하고 혼합물을 교반하였다. 황색 침전이 진공 여과에 의하여 수집, 추가의 물로 수세하고 밤새 45°C의 진공 오븐에서 건조하여 표제의 화합물을 얻었으며, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다 (5.47 g). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.51 (m, 9 H), 2.09-2.38 (m, 2 H), 3.39-3.60 (m, 3 H), 3.75 (dd, *J*=12.20, 4.88 Hz, 1 H), 6.03-6.22 (m, 1 H), 7.62-7.71 (m, 1 H), 7.81 (td, *J*=7.57, 1.46 Hz, 1 H), 7.95-8.05 (m, 1 H), 8.11-8.29 (m, 2 H), 11.78 (s, 1 H), 12.03 (br s, 1 H).

[0347] [0264] 단계 D: (S)-3-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



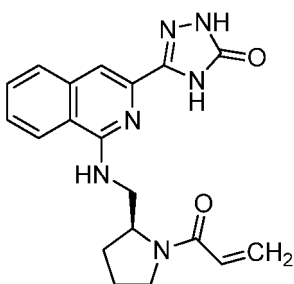
[0348]

[0349] [0265] 크루드 (S)-tert-부틸 3-((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (5.47 g) 및 디옥산 (27.5 mL)으로 채운 200 mL 둥근바닥 플라스크에 디옥산 중의 4M HCl (13.76 mL, 55.1 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 HPLC로 주기적 모니터링하면서 실온에서 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 밝은 황갈색 분말로서의 표제 화합물의 HCl 염을 얻었고, 이를 건조하여 추가 정제없이 사용하였다. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 298.6.

[0350] [0266] 단계 E: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

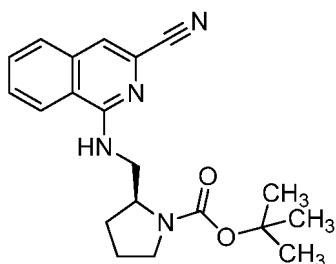
[0351] [0267] DCM (48.1 mL) 중의 (S)-3-(1-(피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 하이드록로라이드 (4.29 g) 현탁액에 2,6-디메틸피리딘 (3.19 mL, 27.4 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 0°C로 냉각하면서, 아크릴로일 클로라이드 (1.3 mL, 15.9 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 15 분간 교반하고 90 분에 걸쳐서 실온으로 데웠다. 추가적인 2,6-디메틸피리딘 (1.68 mL, 14.43 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (0.469 mL, 5.77 mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 HPLC가 반응 완료를 표시할 때까지 교반하였다. 진공 여과로 산물을 수집하고 DCM으로 수세하고 건조하여 연한 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (1.929 g, 3 단계에 걸쳐 39.9%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.16-2.43 (m, 2 H), 3.58-3.73 (m, 1 H), 3.74-3.91 (m, 2 H), 4.10 (dd, J=11.72, 4.88 Hz, 1 H), 5.60-5.74 (m, 1 H), 6.10-6.25 (m, 2 H), 6.53-6.73 (m, 1 H), 7.62-7.69 (m, 1 H), 7.77-7.85 (m, 1 H), 7.95-8.05 (m, 2 H), 8.17 (d, J=8.30 Hz, 1 H), 11.78 (s, 1H), 12.03 (d, J=13.18 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 352.6.

[0352] [0268] 실시예 6: (S)-3-(1-(((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메틸)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0353]

[0354] [0269] 단계 A: (S)-tert-부틸 2-(((3-시아노이소퀴놀린-1-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트

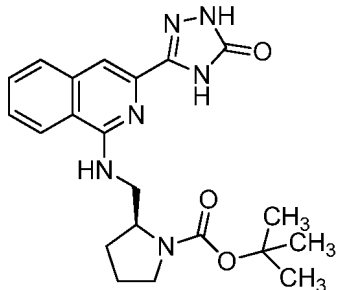


[0355]

[0356] [0270] 0°C에서 NMP (4 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (350 mg, 1.750 mmol) 혼합물을 NaH (70.0 mg, 1.750 mmol)로 처리하고 1 시간 동안 교반하였다. 다음으로, 1-클로로이소퀴놀린

-3-카보니트릴 (300 mg, 1.591 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 15 분간 실온에서 교반한 후 마이크로웨이브 반응기에서 15 분간 140°C에서 가열하였다. 크루드 반응 혼합물을, 이는 표제의 화합물을 함유하는데, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

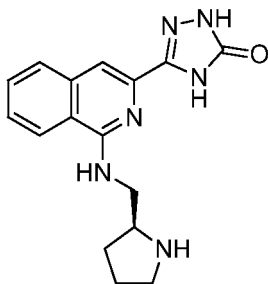
[0357] [0271] 단계 B: (S)-tert-부틸 2-(((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트



[0358]

[0359] [0272] (S)-tert-부틸 2-(((3-시아노이소퀴놀린-1-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.561 g)을 함유하는 크루드 반응 혼합물에 에틸 하이드라진카복실레이트 (0.663 g, 6.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 175°C에서 밤새 가열하고 이어서 냉각, EtOAc로 희석하고 포화 NH₄Cl 수용액으로 수세하였다. 수성층 및 유기층들을 분리하였다. 유기층을 농축하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0360] [0273] 단계 C: (S)-3-(1-((피롤리딘-2-일메틸)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



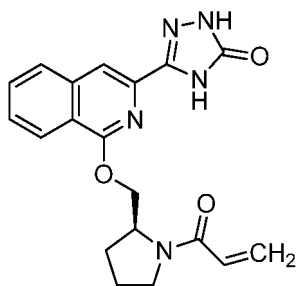
[0361]

[0362] [0274] DCM (3 mL)에 현탁된 크루드 (S)-tert-부틸-2-(((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (653 mg)에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후 농축하였다. 산물을 수중 5-30% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다.

[0363] [0275] 단계 D: (S)-3-(1-(((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메틸)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0364] [0276] DCM (3 mL) 중의 (S)-3-(1-((피롤리딘-2-일메틸)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (50 mg, 0.161 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.056 mL, 0.483 mmol)을 0°C에서 첨가하고 아크릴로일 클로라이드 (0.026 mL, 0.322 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분간 교반한 후 진공에서 농축하였다. 잔여물을 MeOH에 취하여 수중 15-40% ACN 구배로 용리되는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제된 산물은 표제 화합물의 TFA 염이었다 (10 mg, 17%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.08-2.25 (m, 4 H), 3.53 (dd, J=13.64, 8.34 Hz, 1 H), 3.58-3.71 (m, 1 H), 3.79 (t, J=8.34 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J=13.39, 3.79 Hz, 1 H), 4.68 (br s, 1 H), 5.84 (d, J=9.85 Hz, 1 H), 6.50-6.61 (m, 1 H), 6.61-6.72 (m, 1 H), 7.60-7.73 (m, 2 H), 7.78 (t, J=7.20 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=8.08 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 365.5.

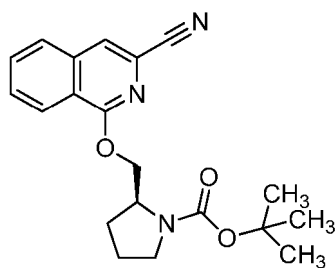
[0365] [0277] 실시예 7: (S)-3-(1-(((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메톡시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0366]

[0367]

[0278] 단계 A: (S)-tert-부틸 2-(((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트



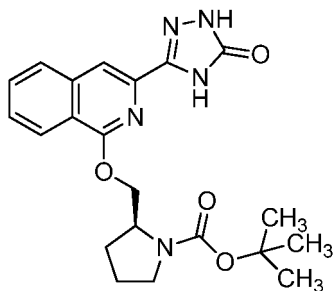
[0368]

[0369]

[0279] 0°C에서 NMP (4 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (222 mg, 1.103 mmol)를 Cs₂CO₃ (345 mg, 1.060 mmol)로 처리하고 1 시간 동안 교반하였다. 다음으로, 1-클로로이소퀴놀린-3-카보닐트릴 (200 mg, 1.060 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 15 분간 실온에서 교반한 후 140°C에서 15 분간 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 크루드 반응 혼합물을, 이는 표제의 화합물을 함유하는데, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0370]

[0280] 단계 B: (S)-tert-부틸 2-(((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트



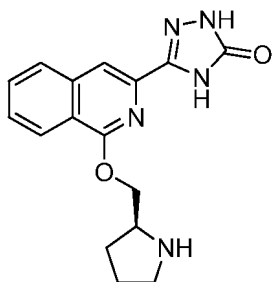
[0371]

[0372]

[0281] (S)-tert-부틸 2-(((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.562 g)를 함유하는 크루드 반응 혼합물에 NMP (2 mL)를 첨가하고 에틸 하이드라진카복실레이트 (0.663 g, 6.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 175°C에서 가열하고 이어서 냉각, EtOAc로 희석하고 브라인으로 수세하였다. 유기층을 분리, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축하여 표제의 화합물을 얻었으며, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0373]

[0282] 단계 C: (S)-3-(1-(피롤리딘-2-일메톡시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0374]

[0375]

[0283] DCM (1 mL)에 현탁된 크루드 (S)-tert-부틸 2-(((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 10 분간 교반한 후 농축하였다. 산물을 수중 15-22% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다.

[0376]

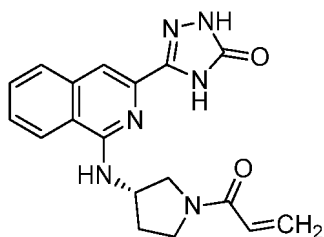
[0284] 단계 D: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메톡시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0377]

[0285] DCM (3 mL) 중의 (S)-3-(1-(피롤리딘-2-일메톡시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (50 mg, 0.161 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.056 mL, 0.482 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 아크릴로일 클로라이드 (0.026 mL, 0.321 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분간 실온에서 교반한 후 농축하였다. 잔여물을 MeOH 및 물에 취하여, 수중 30-50% ACN 구배로 용리되는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제된 산물은 표제 화합물의 TFA 염이었다 (14 mg, 24%); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 366.5.

[0378]

[0286] 실시예 8: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



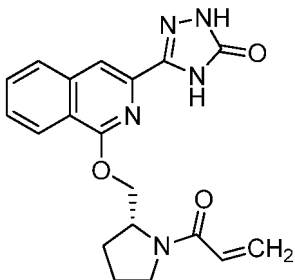
[0379]

[0380]

[0287] DCM (3 mL) 중의 (S)-3-(1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (8 mg, 0.027 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (9.40 μL, 0.081 mmol)을 0°C에서 첨가한 후, 아크릴로일 클로라이드 (4.39 μL, 0.054 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30 분간 교반하고 농축하였다. 잔여물을 물에 분산시키고 수중 5-30% ACN 구배로 용리되는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제되는 산물은 표제 화합물의 TFA 염이었다 (2 mg, 21%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 351.4.

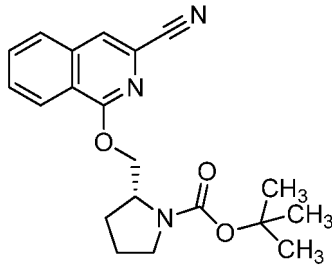
[0381]

[0288] 실시예 9: (R)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메톡시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0382]

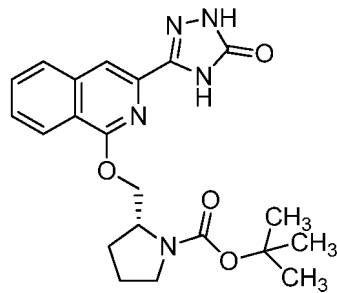
[0383] [0289] 단계 A: (*R*)-*tert*-부틸 2-(((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트



[0384]

[0385] [0290] NMP (4mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (444 mg, 2.206 mmol) 및 Cs₂CO₃ (719 mg, 2.206 mmol) 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 다음으로, 1-클로로이소퀴놀린-3-카보닐트릴 (400 mg, 2.121 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 140℃에서 15 분간 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 추가의 Cs₂CO₃ (719 mg, 2.206 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 140℃에서 1 시간 동안 가열하여 표제의 화합물을 얻었고 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

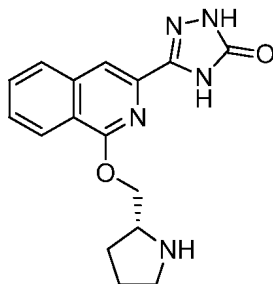
[0386] [0291] 단계 B: (*R*)-*tert*-부틸 2-(((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트



[0387]

[0388] [0292] (*R*)-*tert*-부틸 2-(((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.749 g)를 함유하는 크루드 반응 혼합물에 NMP (2 mL) 및 에틸 하이드라진카복실레이트 (0.883 g, 8.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 175℃에서 밤새 가열하고 이어서 냉각, EtOAc로 희석 및 포화 NH₄Cl로 수세한 후 물로 수세하였다. 유기층을 분리하고 농축하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0389] [0293] 단계 C: (*R*)-3-(1-(피롤리딘-2-일메톡시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0390]

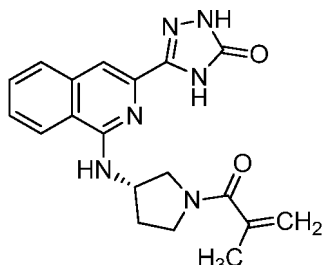
[0391] [0294] 크루드 (*R*)-*tert*-부틸 2-(((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트에 DCM (3 mL)을 첨가하고 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 용매를 진공에서 제거하였다. 크루드 산물을 수중 10-25% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (10 mg, 3 단계에 걸쳐서 1.5%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 312.4.

[0392] [0295] 단계 D: (*R*)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메톡시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온

[0393] [0296] DCM (3 mL) 중의 (*R*)-3-(1-(피롤리딘-2-일메톡시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (10

mg, 0.032 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.011 mL, 0.096 mmol)을 0°C에서 첨가하고 아크릴로일 클로라이드 (5.22 μ l, 0.064 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분간 교반하였다. 이어서 용매를 진공에서 제거하고 잔여물을 MeOH에서 취하여 수증 35-60% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제되는 산물은 표제 화합물의 TFA 염이었다 (1.8 mg, 15%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366.4.

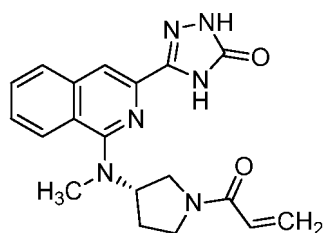
[0394] [0297] 실시예 10: (S)-3-(1-((1-메트아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0395]

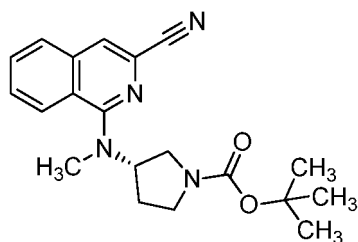
[0298] DCM (3 mL) 중의 (S)-3-(1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (13 mg, 0.044 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.015 mL, 0.132 mmol)을 0°C에서 첨가하고 메트아크릴로일 클로라이드 (6.88 mg, 0.066 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 물 및 DCM 간 분리하였다. 유기상을 분리하여 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 수증 20-45% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제한 산물은 표제 화합물의 TFA 염이었다 (0.5 mg, 2%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 365.4.

[0397] [0299] 실시예 11: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0398]

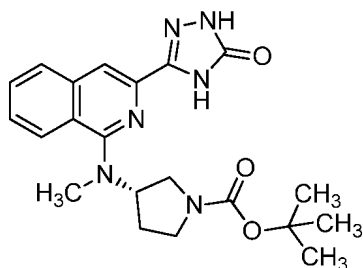
[0399] [0300] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



[0400]

[0301] DMF (6 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (235 mg, 0.694 mmol)에 NaH (27.8 mg, 0.694 mmol) 및 메틸 요다이드 (0.052 mL, 0.833 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하면서 실온까지 데워지게 두고 이어서 EtOAc로 희석하고 NH₄Cl 수용액, 물 및 브라인으로 수세하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 톨루엔 (2 x 5 mL)을 첨가하고 진공에서 제거하여 크루드 잔여물로서 표제의 화합물을 얻었다.

[0402] [0302] 단계 B: (S)-tert-부틸 3-(메틸(3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



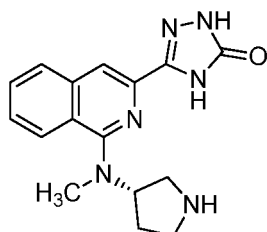
[0403]

[0404]

[0303] NMP (1 mL) 중의 크루드 (S)-tert-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.245 g)에 에틸 하이드라진카복실레이트 (0.289 g, 2.78 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 175°C에서 2 일간 가열하고 이어서 냉각, EtOAc로 희석하고 NH₄Cl 수용액으로 수세하였다. 유기상을 분리, 건조 및 농축하였다. 크루드 산물을 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (91 mg, 2 단계에 걸쳐 32%).

[0405]

[0304] 단계 C: (S)-3-(1-(메틸(피롤리딘-3-일)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0406]

[0407]

[0305] DCM 중의 (S)-tert-부틸 3-(메틸(3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (91 mg, 0.222 mmol)에 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 2 시간 후 용매를 진공에서 제거하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0408]

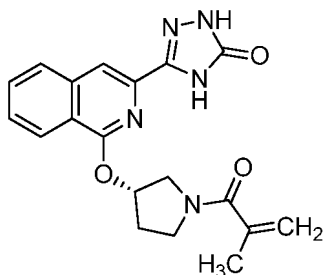
[0306] 단계 D: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)(메틸)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0409]

[0307] DCM (10 mL) 중의 (S)-3-(1-(메틸(피롤리딘-3-일)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (69 mg) 크루드 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.077 mL, 0.667 mmol)을 0°C에서 첨가하고 아크릴로일 클로라이드 (0.023 mL, 0.278 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 물을 이용하여 반응 종결시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (19 mg, 2 단계에 걸쳐 24%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (회전이성질체 관찰됨) δ ppm 1.99-2.20 (m, 1 H), 2.20-2.40 (m, 1 H), 3.06 (s, 1.5H), 3.04 (s, 1.5H), 3.15-3.25 (m, 0.5 H), 3.30-3.47 (m, 1 H), 3.50-3.64 (m, 0.5 H), 3.65-3.75 (m, 0.5 H), 3.80-3.90 (m, 0.5 H), 3.98-4.06 (m, 0.5 H), 4.22 (dd, J=9.85, 7.58 Hz, 0.5 H), 4.63-4.92 (m, 1 H), 5.66 (ddd, J=19.58, 10.23, 2.53 Hz, 1 H), 6.15 (ddd, J=16.67, 5.81, 2.53 Hz, 1 H), 6.49-6.72 (m, 1 H), 7.47-7.68 (m, 1 H), 7.68-7.81 (m, 1 H), 7.89-8.03 (m, 2 H), 8.16 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 11.75 (s, 1 H), 11.93 (d, J=3.79 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 365.4.

[0410]

[0308] 실시예 12: (S)-3-(1-((1-메트(아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



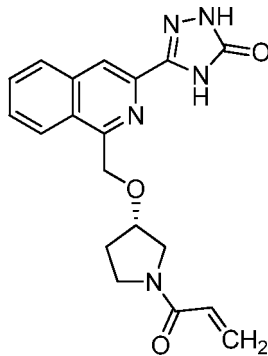
[0411]

[0412]

[0309] NMP (3 mL) 중의 (S)-3-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (17 mg, 0.057 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (8.97 μ l, 0.077 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 메트아크릴로일 클로라이드 (10.57 μ l, 0.108 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 MeOH로 희석 및 여과하였다. 크루드 산물을 수중 25-50% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 매스-트리거드 HPLC로 정제하였다. 산물-함유 분획을 농축하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (10 mg, 35%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15-1.24 (m, 4 H), 3.59-3.83 (m, 3 H), 3.84-3.98 (m, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 5.19 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 6.02 (d, $J=15.16$ Hz, 1 H), 7.52-7.59 (m, 1 H), 7.68 (td, $J=7.58, 1.26$ Hz, 1 H), 7.78-7.93 (m, 2 H), 8.06-8.20 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.4.

[0413]

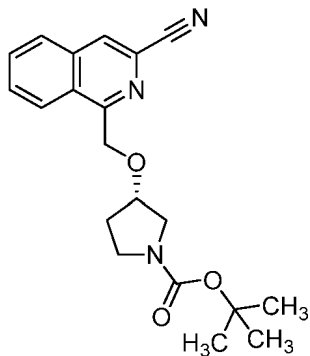
[0310] 실시예 13: (S)-3-(1-(((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)메틸)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0414]

[0415]

[0311] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)메톡시)피롤리딘-1-카복실레이트



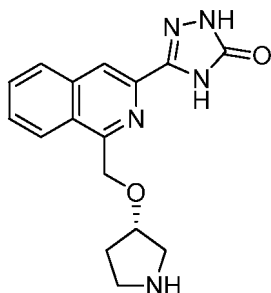
[0416]

[0417]

[0312] DCM (6 mL) 중의 1-(브로모메틸)이소퀴놀린-3-카보니트릴 (0.150 g, 0.607 mmol)에 (S)-tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (0.114 g, 0.607 mmol) 및 AgOTf (0.016 g, 0.061 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 15 분간 실온에서 교반한 후 45°C에서 밤새 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각, 실리카에 흡수시켜 DCM 중 0-5% MeOH 구배로 용리시켰다. 강화 분획들을 진공에서 농축하여 추가 정제없이 사용되는 황색 잔여물로써의 표제의 화합물을 얻었다 (54.6 mg, 25.4%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{tert 부틸}]^+$ 298.6.

[0418]

[0313] 단계 B: (S)-3-(1-((피롤리딘-3-일옥시)메틸)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0419]

[0420]

[0314] NMP (0.4 mL) 중의 (S)-*tert*-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)메톡시)피롤리딘-1-카복실레이트 (54.6 mg, 0.154 mmol), 에틸 하이드라진카복실레이트 (80 mg, 0.772 mmol) 및 DBU (0.012 mL, 0.077 mmol)의 혼합물을 170°C에서 밤새 가열한 후 여과하였다. 여과물 중의 산물을 수증 35-60% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 매스-트리거드 HPLC로 정제하였다. 산물-함유 분획들을 진공 농축, 순수 TFA (1 mL)로 5 분간 처리하고 다시 진공에서 농축하였다. 농축물을 ACN/물 (1:1)에 분산시키고 동결건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (7.5 mg, 16%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 312.6.

[0421]

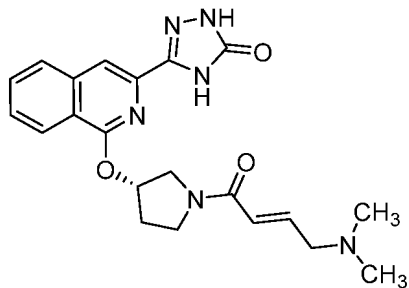
[0315] 단계 C: (S)-3-(1-(((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)메틸)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0422]

[0316] DCM (134 μ l) 및 2,6-디메틸피리딘 (5.61 μ l, 0.048 mmol) 중의 (S)-3-(1-((피롤리딘-3-일옥시)메틸)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (7.5 mg, 0.024 mmol) 현탁액을 0°C로 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드 (3.91 μ l, 0.048 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 서서히 교반하면서 실온으로 데웠다. 반응 혼합물을 이어서 진공에서 농축, DMSO에서 재구성하고 산물을 수증 20-35% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 매스-트리거드 HPLC로 분리하였다. 산물-함유 분획들을 배합, 진공에서 농축하고 동결건조하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (0.9 mg, 10%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.22-1.39 (m, 2 H), 1.96-2.31 (m, 1 H), 3.51 (d, $J=9.28$ Hz, 1 H), 3.57-3.88 (m, 2 H), 5.15-5.29 (m, 3 H), 5.70 (ddd, $J=16.96, 10.62, 1.71$ Hz, 1 H), 6.23 (td, $J=17.09, 1.95$ Hz, 1 H), 6.45-6.63 (m, 1 H), 7.74 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H), 7.81 (t, $J=7.57$ Hz, 1 H), 7.85-7.96 (m, 1 H), 7.97-8.12 (m, 1 H), 8.30-8.47 (m, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366.5.

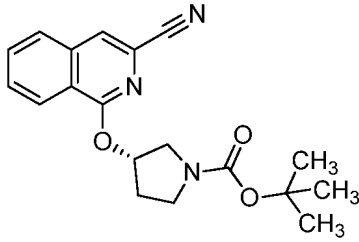
[0423]

[0317] 실시예 14: (S,E)-5-(1-((1-(4-(di 메틸아미노)but-2-에노일)피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온



[0424]

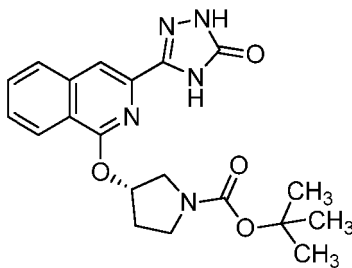
[0425] [0318] 단계 A: (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0426]

[0427] [0319] NMP (10 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (1.906 g, 10.18 mmol)에 0℃에서 NaH (0.339 g, 8.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5 분간 교반한 후 1-클로로이소퀴놀린-3-카보닐트릴 (1.6 g, 8.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 160℃에서 30 분간 마이크로웨이브 반응기에서 가열하고 이어서 물로 희석 및 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축하였다. 크루드 산물을 헥산 중의 0-75% EtOAc 구배로 용리하는 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (1.61 g, 55.9%). ESI-MS *m/z* [M+H-*tert*-부틸]⁺ 284.2.

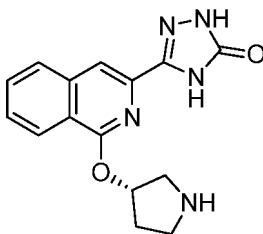
[0428] [0320] 단계 B: (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0429]

[0430] [0321] NMP (8 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.61 g, 4.74 mmol) 및 에틸 하이드라진카복실레이트 (1.482 g, 14.23 mmol) 혼합물을 160℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 (2 x) 수세하였다. 수성층을 EtOAc로 역-추출하였다. 유기층들을 배합하고, MgSO₄ 상에서 건조, 진공에서 여과 및 증발시켜 연한 오일로서의 표제의 화합물을 얻었고 이를 추가 정제없이 사용하였다. ESI-MS *m/z* [M+H-*tert*-부틸]⁺ 342.3.

[0431] [0322] 단계 C: (*S*)-3-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0432]

[0433] [0323] 크루드 (*S*)-*tert*-부틸-3-((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)-피롤리딘-1-카복실레이트 (1 g, 1.258 mmol)를 디옥산 중의 4N HCl 용액 (0.315 mL, 1.258 mmol)에 용해시키고 실온에서 30 분간 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 결과하는 오일을 고압 하에서 건조하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 298.3.

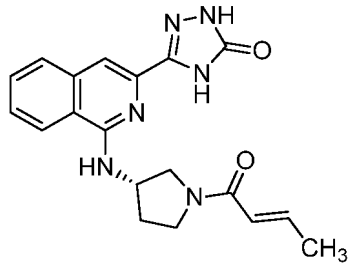
[0434] [0324] 단계 D: (*S,E*)-5-(1-((1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3*H*-1,2,4-트리아졸-3-온

[0435] [0325] DCM (3 mL) 중의 (*E*)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔산 하이드로클로라이드 (23.40 mg, 0.141 mmol), (*S*)-

3-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (100 mg, 0.135 mmol) 및 HATU (61.4 mg, 0.161 mmol) 혼합물에 Hunig's Base (0.070 mL, 0.404 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 이어서 EtOAc로 희석하고 물로 수세하였다. 산물은 수성층에 잔류하고, 이를 농축하여 잔여물을 얻었다. 크루드 산물을 수중 25-50% ACN 구배로 용리하는 (염기 모드) 제조 HPLC로 정제하였다. 동결건조로 용매를 제거하여 표제의 화합물을 얻었다 (26 mg, 47%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.33-2.44 (m, 1 H), 2.44-2.53 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 3.53 (d, *J*=6.06 Hz, 1 H), 3.59 (d, *J*=6.57 Hz, 1 H), 3.72-3.91 (m, 1 H), 3.91-4.00 (m, 2 H), 4.14-4.18 (m, 1H), 6.15 (d, *J*=18.44 Hz, 1 H), 6.65-6.89 (m, 2 H), 7.58-7.69 (m, 1 H), 7.73-7.83 (m, 1 H), 7.90 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 409.5.

[0436]

[0326] 실시예 15: (S,*E*)-3-(1-((1-(부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)아미노)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



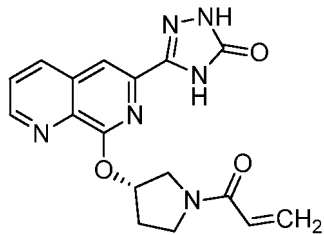
[0437]

[0438]

[0327] DCM (10 mL) 중의 (S)-3-(1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (70 mg, 0.236 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.082 mL, 0.709 mmol)을 0°C에서 첨가하고 (*E*)-부트-2-에노일 클로라이드 (0.027 mL, 0.283 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응을 물로 종결시키고 용매를 진공에서 제거하여 잔여물을 얻었다. 크루드 산물을 수중 20-45% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (10 mg, 12%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (회전이성질체 관찰됨) δ ppm 1.82 (dd, *J*=6.82, 1.52 Hz, 1.5 H), 1.86 (dd, *J*=6.82, 1.52 Hz, 1.5 H), 1.93-2.14 (m, 1 H), 2.15-2.39 (m, 1 H), 3.22-3.77 (m, 1 H), 3.75-3.95 (m, 2.5 H), 4.13 (dd, *J*=9.98, 7.20 Hz, 0.5 H), 5.10-5.34 (m, 1 H), 6.22-6.41 (m, 1 H), 6.64-6.78 (m, 1 H), 7.48-7.63 (m, 3 H), 7.63-7.73 (m, 1 H), 7.83 (dd, *J*=7.83, 3.03 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 11.67 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 11.81 (d, *J*=3.28 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 365.4.

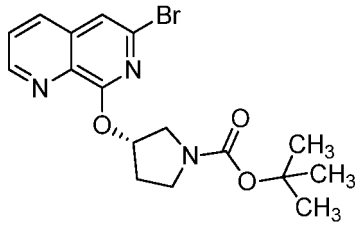
[0439]

[0328] 실시예 16: (S)-3-(8-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-1,7-나프티리딘-6-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0440]

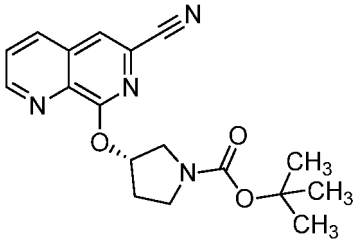
[0441] [0329] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((6-브로모-1,7-나프티리딘-8-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0442]

[0443] [0330] N-메틸-2-피롤리딘온 (16 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (890 mg, 4.75 mmol)에 0℃에서 NaH (60%) (158.4 mg, 3.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5 분간 교반하였다. 다음으로, 1,3-디브로모이소퀴놀린 (1139 mg, 3.96 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 5 분간 교반한 후 마이크로웨이브 반응기에서 135℃에서 30 분간 및 160℃에서 다른 30 분간 가열하였다. 이어서 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 유기상을 분리, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축하였다. 크루드 산물을 헥산 중의 0-75% EtOAc 구배로 용리하는 실리카 컬럼 크로마토그래피로 45 분에 걸쳐 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (1.3 g, 2개의 뱃치로부터 70%).

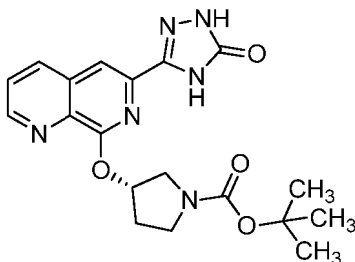
[0444] [0331] 단계 B: (S)-tert-부틸 3-((6-시아노-1,7-나프티리딘-8-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0445]

[0446] [0332] DMSO (9 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((6-브로모-1,7-나프티리딘-8-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (1400 mg, 3.55 mmol), 시안화아연 (834 mg, 7.1 mmol) 및 N1,N1,N2,N2-테트라메틸에탄-1,2-디아민 (0.106 mL, 0.71 mmol) 용액을 질소를 이용하여 5 분간 탈기체화하였다. 잔포스 (xantphos)(206 mg, 0.355 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (325 mg, 0.355 mmol)를 첨가하고 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 160℃에서 15 분간 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 (2 x) 수세하였다. 유기층을 분리하여 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (181 mg, 15%).

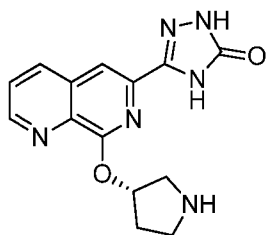
[0447] [0333] 단계 C: (S)-tert-부틸 3-((6-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,7-나프티리딘-8-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0448]

[0449] [0334] NMP (5mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((6-시아노-1,7-나프티리딘-8-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (181 mg, 0.532 mmol) 및 에틸 하이드라진카복실레이트 (277 mg, 2.66 mmol) 현탁액을 175℃에서 밤새 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 여과하였다. 크루드 산물을 수중 25-50% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 매스-트리거드 HPLC를 이용하여 정제하였다. 산물-함유 분획들을 수집, 농축하여 황색 막으로서의 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (100 mg, 47.2%).

[0450] [0335] 단계 D: (S)-3-(8-(피롤리딘-3-일옥시)-1,7-나프티리딘-6-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



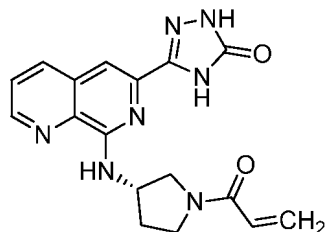
[0451]

[0452] [0336] 디옥산 (10 mL) 중에 현탁된 (S)-tert-부틸 3-((6-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,7-나프티리딘-8-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (100 mg, 0.251 mmol)에 디옥산 중의 4M HCl (0.251 mL, 1.004 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분간 교반하고 농축하여 표제 화합물의 HCl 염을 얻었다 (74 mg, 88%). 이 물질을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0453] [0337] 단계 E: (S)-3-(8-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-1,7-나프티리딘-6-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

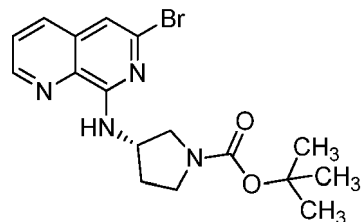
[0454] [0338] DMSO (3 mL) 중의 (S)-3-(8-(피롤리딘-3-일옥시)-1,7-나프티리딘-6-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (74.0 mg, 0.248 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.030 mL, 0.258 mmol)을 0°C에서 첨가하고 아크릴로일 클로라이드 (65.4 mg, 0.724 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 이어서 MeOH로 희석하고 PTFE 멤브레인을 통하여 여과하였다. 여과물에 포함된 산물을, 수중 15-30% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 매스-트리거드 HPLC를 이용하여 분리하였다. 산물-함유 분획들을 농축하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (14 mg, 2개의 배치로부터 12%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.34-2.58 (m, 2 H), 3.76-3.99 (m, 2 H), 3.99-4.11 (m, 1 H), 4.16 (dd, J=12.25, 4.42 Hz, 1 H), 5.64-5.85 (m, 1 H), 6.19 (br s, 1 H), 6.29 (ddd, J=16.80, 3.66, 2.02 Hz, 1 H), 6.52-6.76 (m, 1 H), 7.82 (dd, J=8.21, 4.17 Hz, 1 H), 8.00-8.15 (m, 1 H), 8.44 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.95 (br s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 353.3.

[0455] [0339] 실시예 17: (S)-3-(8-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-1,7-나프티리딘-6-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0456]

[0457] [0340] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((6-브로모-1,7-나프티리딘-8-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



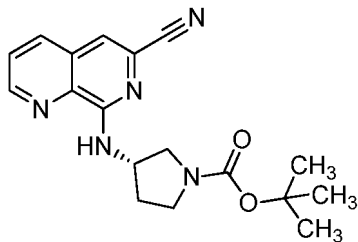
[0458]

[0459] [0341] N-메틸-2-피롤리딘온 (12 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (0.776 g, 4.17 mmol)에 0°C에서 NaH (0.139 g, 3.47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5 분간 교반하였다. 다음으로, 6,8-디브로모-1,7-나프티리딘 (1 g, 3.47 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5 분간 교반한 후 135°C에서 30 분간 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 유기층들을 배합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축하였다. 크루드 산물을 핵산 중의 0-75% EtOAc 구배로 용리하는 실리카 컬

럼 크로마토그래피를 이용하여 45 분에 걸쳐 정제하여 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (1.3 g, 95%).

[0460]

[0342] 단계 B: (S)-tert-부틸 3-((6-시아노-1,7-나프티리딘-8-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



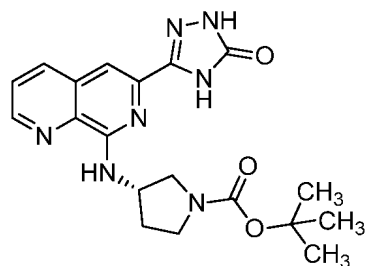
[0461]

[0462]

[0343] NMP 중의 (S)-tert-부틸 3-((6-브로모-1,7-나프티리딘-8-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (1141 mg, 2.9 mmol), 시안화아연 (681 mg, 5.80 mmol) 및 N1,N1,N2,N2-테트라메틸에탄-1,2-디아민 (87 μ l, 0.580 mmol) 용액을 5 분간 질소로 탈기체화하였다. 잔포스 (168 mg, 0.290 mmol) 및 Pd₂dba₃ (266 mg, 0.290 mmol)를 첨가하고 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 160°C에서 10 분간 가열하였다. 반응 혼합물을 이어서 EtOAc로 희석하였다. 유기상을 물로 수세하고 (2 x), 건조 및 진공 농축하였다. 크루드 산물을 수중 45-70% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (175 mg, 17.8%).

[0463]

[0344] 단계 C: (S)-tert-부틸 3-((6-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,7-나프티리딘-8-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



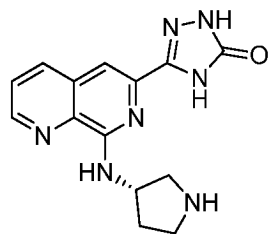
[0464]

[0465]

[0345] NMP (1.5 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((6-시아노-1,7-나프티리딘-8-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (210 mg, 0.619 mmol)에 에틸 하이드라진카복실레이트 (258 mg, 2.475 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 175°C에서 2 일간 가열한 후 냉각, EtOAc로 희석하고 NH₄Cl로 수세하였다. 유기상을 건조하고 농축하였다. 크루드 산물을 수중 35-60% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (80 mg, 33%).

[0466]

[0346] 단계 D: (S)-3-(8-(피롤리딘-3-일아미노)-1,7-나프티리딘-6-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0467]

[0468]

[0347] DCM (3 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((6-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,7-나프티리딘-8-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (80 mg, 0.201 mmol)을 TFA (1.5 mL)로 2 시간 동안 처리하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0469]

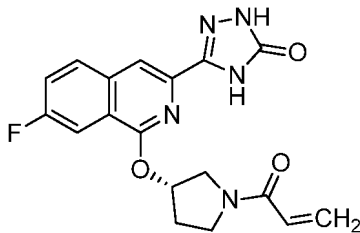
[0348] 단계 E: (S)-3-(8-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-1,7-나프티리딘-6-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0470]

[0349] DCM (3 mL) 중의 (S)-3-(8-(피롤리딘-3-일아미노)-1,7-나프티리딘-6-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (36 mg, 0.121 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.042 mL, 0.363 mmol)을 0°C에서 첨가하고 아크릴로일 클로라

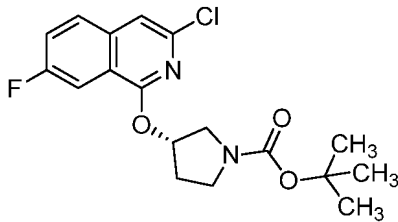
이드 (0.015 mL, 0.182 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 반응을 물을 이용하여 종결시키고 혼합물을 진공 농축하였다. 크루드 산물을 수중 15-40% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (16 mg, 38%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (회전이성질체가 관찰됨) δ ppm 1.94-2.30 (m, 2 H), 3.20-3.50 (m, 1.5 H), 3.51-3.67 (m, 1 H), 3.72-3.91 (m, 1 H), 4.05 (dd, *J*=9.85, 7.07 Hz, 0.5 H), 4.99-5.25 (m, 1 H), 5.60 (ddd, *J*=16.11, 10.29, 2.40 Hz, 1 H), 6.00-6.16 (m, 1 H), 6.43-6.65 (m, 1 H), 7.47 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 7.65 (ddd, *J*=8.27, 4.23, 1.39 Hz, 1 H), 7.73-7.88 (m, 1 H), 8.23 (dt, *J*=8.34, 1.77 Hz, 1 H), 8.74 (dt, *J*=4.29, 1.52 Hz, 1 H), 11.66 (s, 1 H), 11.83 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 352.4.

[0471] [0350] 실시예 18: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-7-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0472]

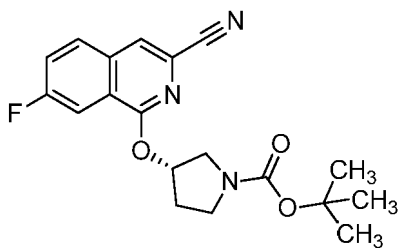
[0473] [0351] 단계 A: (S)-*tert*-부틸 3-((3-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0474]

[0475] [0352] THF (20 mL) 중의 (S)-*tert*-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (1.56 g, 8.3 mmol) 용액에 NaH (0.33 g, 8.3 mmol)을 질소 조건하 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 30 분에 걸쳐 실온으로 데우고 1,3-디클로로-7-플루오로이소퀴놀린 (0.9 g, 4.17mmol)을 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 10 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 NH₄Cl 수용액 (100 mL)으로 반응 종결시키고 EtOAc (3 x 100 mL)로 수세하였다. 유기층 배합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축하였다. 크루드 산물을 페트릴리에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EtOAc=50:1-10:1 구배)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (1.1 g, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.00-7.98 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 5.67-5.63 (d, *J*=16Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.53-3.487 (m, 3H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.41-1.39 (d, *J*=10.8Hz, 2H).

[0476] [0353] 단계 B: (S)-*tert*-부틸 3-((3-시아노-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트

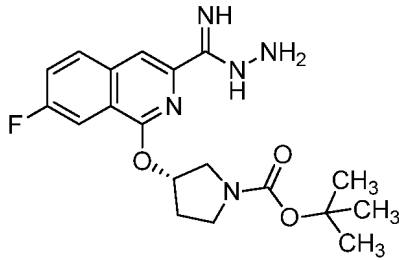


[0477]

[0478] [0354] DMF (10 mL) 중의 (S)-*tert*-부틸 3-((3-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (1 g, 2.73 mmol) 용액에 Zn(CN)₂ (0.64 g, 5.46 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.316 g, 0.273 mmol)를 N₂ 조건 하에

첨가하였다. 혼합물을 160℃에서 30 분간 마이크로웨이브 반응기에서 가열하고 이어서 EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL) 간 분리하였다. 수성상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 역-추출하고 유기층들을 배합하여 포화 NaCl 수용액 (3 x 50 mL)으로 수세 및 진공 농축하였다. 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EtOAc=20:1-5:1 구배)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (0.65 g, 65%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.28 (s, 1H), 8.19-8.16 (dd, *J*₁=5.2 Hz, *J*₂=3.6 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 5.73-5.69 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 3H), 2.25-2.24 (d, *J*=4 Hz, 2H), 1.42-1.39 (d, *J*=12 Hz, 9H).

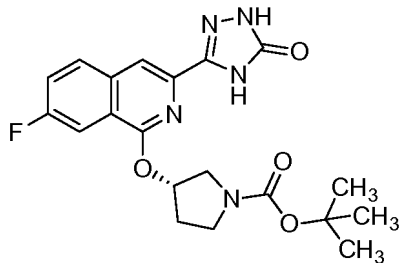
[0479] [0355] 단계 C: (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-플루오로-3-(hydrazinyl(imino)메틸)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0480]

[0481] [0356] in MeOH (5 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-시아노-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (400 mg, 1.12 mmol) 혼합물에 NH₂NH₂·H₂O (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류 하였다. 이어서, 용매를 제거하여 백색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었고, 이를 정제없이 다음 단계에 사용하였다 (450 mg, 100%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 390.

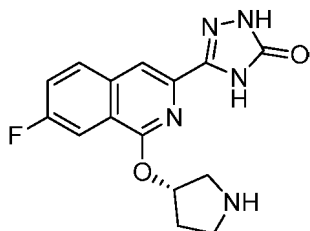
[0482] [0357] 단계 D: (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-플루오로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0483]

[0484] [0358] 디옥산 (10 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-플루오로-3-(hydrazinyl(imino)메틸)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.45 g, 1.12 mmol) 용액에 CDI (0.72 g, 2.24 mmol)를 N₂ 조건 하에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하고 이어서 진공 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (70 mg, 40%). ESI-MS *m/z* [M+H-Boc]⁺ 316.

[0485] [0359] 단계 E: (*S*)-3-(7-플루오로-1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0486]

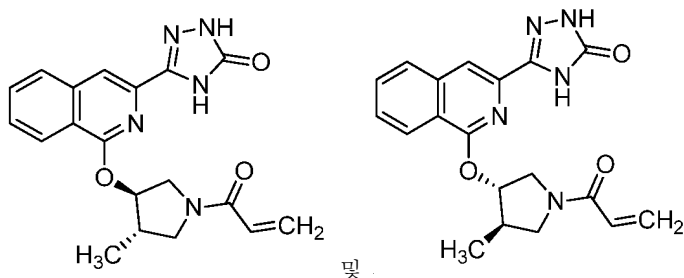
[0487] [0360] HCl/EtOAc (5 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-플루오로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (70 mg, 0.15mmol) 용액을 30 분간 실온에서 교반하였다. 이

어서, 혼합물을 진공에서 농축하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다 (60 mg, 100%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 316.

[0488] [0361] 단계 F: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-7-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

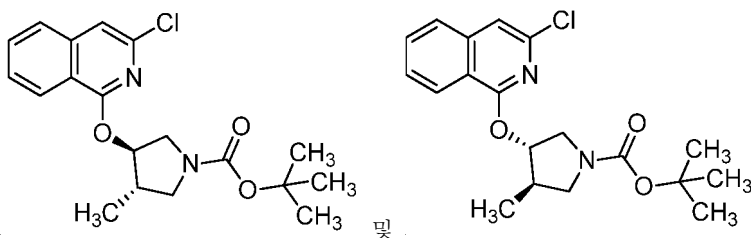
[0489] [0362] DCM (10 mL) 중의 (S)-3-(7-플루오로-1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (60 mg, 1.61 mmol)에 2,6-디메틸피리딘 (51 mg, 0.475 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -40°C까지 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드 (17 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고 혼합물을 30 분에 걸쳐 0°C로 데웠다. 이어서, 반응을 MeOH (5 mL)로 종결시키고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (16.4 mg, 27%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.06 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.17-8.13 (t, $J=8$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88-7.85 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7.78-7.76 (t, $J=8$ Hz, 1H), 6.50-6.70 (m, 1H), 6.19-6.13 (m, 2H), 5.73-5.67 (dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 4.11-4.08 (m, 0.5H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1.5H), 2.38-2.25 (m, 2H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 370.

[0490] [0363] 실시예 19: 3-(1-(((3R,4S)-1-아크릴로일-4-메틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 및 3-(1-(((3S,4R)-1-아크릴로일-4-메틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (거울상이성질체 혼합물)



[0491] 및

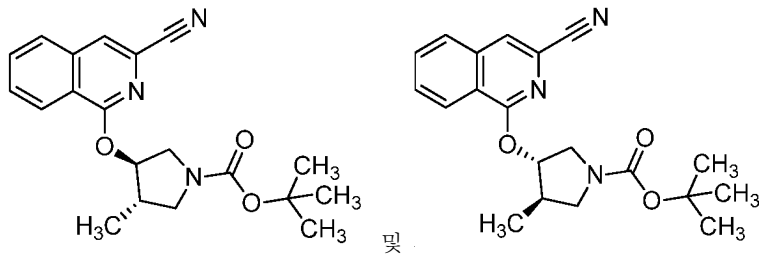
[0492] [0364] 단계 A: *tert*-부틸 트랜스-3-((3-클로로이소퀴놀린-1-일)옥시)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트



[0493] 및

[0494] [0365] 25 mL 마이크로웨이브 바이알에 *N*-메틸-2-피롤리돈 (10.00 mL) 및 *tert*-부틸 트랜스-3-하이드록시-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 (1.118 g, 5.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 조건 하에서 0°C로 냉각하였다. 이 혼합물에, 분획 별로 (portion-wise) NaH (광물 오일 중의 60% 현탁액, 0.202 g, 5.05 mmol)를 첨가하였다. 5 분 후, 혼합물을 실온까지 데워지게 두고 10 분간 교반하였다. 다음으로, 1,3-디클로로이소퀴놀린 (1 g, 5.05 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 135°C에서 30 분간 가열하였다. 반응 혼합물을 이어서 물 (100 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층들을 배합하고, 브라인으로 수세, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 실리카 상에서 농축하였다. 크루드 산물을 EtOAc 중의 5-50% 헵탄 구배로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여 백색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (1.066 g, 58.2%). 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 2.60 (br s, 1 H), 3.23 (br s, 1 H), 3.49 (br s, 1 H), 3.74 (br s, 1 H), 3.94 (br s, 1 H), 5.38 (br s, 1 H), 7.23-7.32 (m, 1 H), 7.51 (ddd, 1 H), 7.61-7.71 (m, 2 H), 8.17 (d, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 307.6.

[0495] [0366] 단계 B: *tert*-부틸 트랜스-3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트



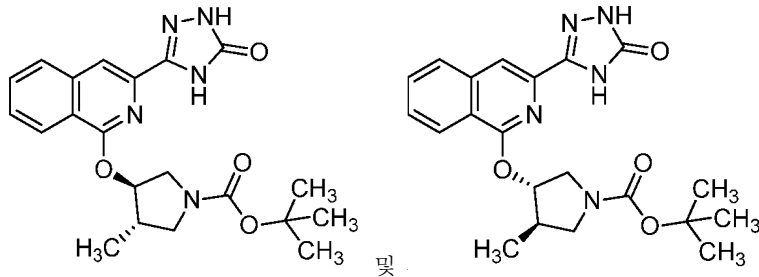
[0496]

[0497]

[0367] *tert*-부틸 트랜스-3-((3-클로로이소퀴놀린-1-일)옥시)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 (1 g, 2.76 mmol), 시안화아연 (0.647 g, 5.51 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.318 g, 0.276 mmol) 및 DMF (7.83 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 160°C에서 20 분간 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)에 취하여 브라인 (50 mL) 및 물 (50 mL)로 수세, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 실리카 겔 상에서 농축하였다. 크루드 산물을 EtOAc 중의 5-50% 구배의 헵탄으로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여 백색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (0.796 g, 82%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, 3 H), 1.41-1.54 (m, 9 H), 2.60 (br s, 1 H), 3.26 (br s, 1 H), 3.45-3.65 (br s, 1 H), 3.74 (br s, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 5.40 (dt, 1 H), 7.67-7.87 (m, 4 H), 8.27 (d, 1 H); ESI-MS m/z [M+H-*tert*-부틸]⁺ 298.6.

[0498]

[0368] 단계 C: *tert*-부틸 트랜스-3-메틸-4-((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



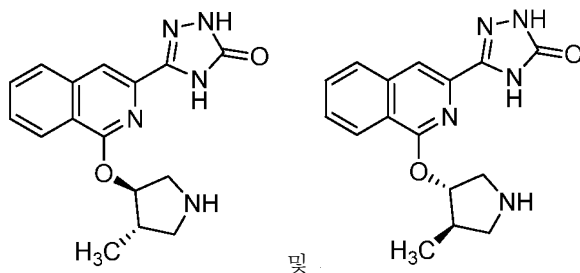
[0499]

[0500]

[0369] *N*-메틸-2-피롤리딘온 (5.6 mL) 중의 *tert*-부틸 트랜스-3-((3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 (790 mg, 2.235 mmol), 에틸 하이dra진카복실레이트 (1164 mg, 11.18 mmol) 및 DBU (168 μl, 1.118 mmol) 혼합물을, 질소 조건 하에서, 170°C에서 밀봉된 바이알에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 두고 빙냉수 상에 부어, 연한 황색 침전이 형성되게 하였다. 얼음이 녹은 후 (총 부피 100 mL), 고체를 여과하고 건조하여 연한 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (647 mg, 70.3%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12 (d, 3 H), 1.40 (d, 9 H), 3.11 (d, 1 H), 3.70 (dd, 2H), 3.86-4.04 (m, 2 H), 5.70-5.80 (1H, m), 7.68 (t, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 7.98 (s, 1H), 8.02 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 11.79 (s, 1 H), 12.03 (d, 1 H); ESI-MS m/z [M+H-Boc]⁺ 312.7.

[0501]

[0370] 단계 D: 3-(1-((트랜스-4-메틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0502]

[0503]

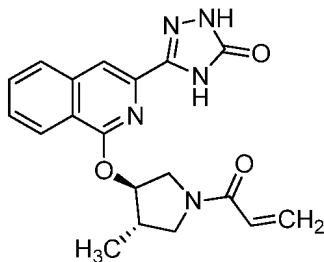
[0371] *tert*-부틸 트랜스-3-메틸-4-((3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복

실레이트 (0.640 g, 1.555 mmol) 및 1,4-디옥산 (3.8 mL, 15.55 mmol) 중의 HCl 혼합물을 30 분간 교반하여, 머스타드 색의 침전을 형성하였다. 침전을 여과, 디에틸 에테르로 수세하고 건조하여 표제 화합물의 HCl 염을 얻었다 (0.550 g, 정량적 수율). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, 3 H), 2.68-2.74 (m, 1 H), 3.03 (dd, 1 H), 3.27-3.60 (m, 3 H), 3.86 (dd, 1 H), 5.73-5.85 (m, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.78-7.90 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.04 (d, 1H), 8.21-8.30 (m, 1 H), 9.48 (br s, 1 H), 9.67 (br s, 1 H), 11.8 (s, 0.5H), 12.01 (s, 0.5H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 312.6.

[0504] [0372] 단계 E: 3-(1-(((3*R*,4*S*)-1-아크릴로일-4-메틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 및 3-(1-(((3*S*,4*R*)-1-아크릴로일-4-메틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (거울상이성질체의 혼합물)

[0505] [0373] DCM (13 mL) 중의 3-(1-((트랜스-4-메틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온, HCl (0.55 g, 1.58 mmol) 및 2,6-디메틸피리딘 (0.37 mL, 3.16 mmol) 현탁액을 0°C로 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드 (0.26 mL, 3.16 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 10 분간 교반하여 연한 황색 침전을 형성하였다. NaHCO₃ 수용액 (15 mL)으로 반응을 종결시키고 혼합물을 여과하였다. 침전을 수집, DCM (2 x 5 mL) 및 물 (2 x 5 mL)로 수세하고 건조하여 백색 고체로서의 표제의 화합물 (거울상이성질체 혼합물)을 얻었다 (300 mg, 52%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.83 Hz, 3 H), 2.53-2.65 (m, 1 H), 3.25-3.45 (1H, m), 3.55 (ddd, 1 H), 3.81-4.03 (m, 1 H), 4.20 (1H, ddd), 5.65 (ddd, 1 H), 5.73-5.88 (m, 1 H), 6.15 (ddd, *J*=16.84, 9.76, 2.20 Hz, 1 H), 6.60 (1H, ddd), 7.67 (td, *J*=7.32, 3.42 Hz, 1 H), 7.81 (t, *J*=7.57 Hz, 1 H), 7.93-8.08 (m, 2 H), 8.19 (d, *J*=8.30 Hz, 1 H), 11.79 (br s, 1 H), 12.03 (br s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 366.

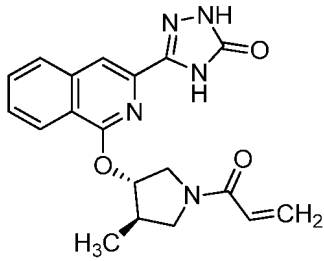
[0506] [0374] 실시예 20: 3-(1-(((3*R*,4*S*)-1-아크릴로일-4-메틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0507]

[0508] [0375] 실시예 19의 거울상이성질체를 CO₂, IPA 및 0.1% 디에틸 아민으로 용리하는 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)로 분리하였다. SFC 분리 도중, 표제의 화합물과 함께 디에틸아민 부가체가 1:1의 비로 형성되었다. 제조 HPLC를 통한 추가적인 정제는 백색 고체로서의 표제의 화합물을 생성하였다 (22 mg). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (d, 3 H), 2.45-2.58 (m, 1 H), 3.20 (dd, 1 H), 3.54 (dd, 1 H), 3.76 (dd, 1 H), 3.89-4.08 (m, 1 H), 5.51-5.67 (m, 1 H), 5.67-5.78 (m, 1 H), 6.08 (ddd, 1 H), 6.50 (dd, 1 H), 7.60 (td, 1 H), 7.74 (t, 1 H), 7.88-8.01 (m, 2 H), 8.12 (d, 1 H), 11.73 (s, 1 H), 11.96 (d, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 366.6.

[0509] [0376] 실시예 21: 3-(1-(((3*S*,4*R*)-1-아크릴로일-4-메틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



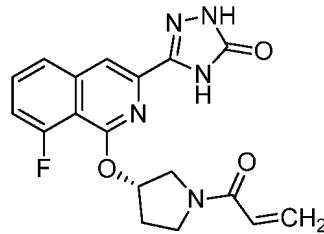
[0510]

[0511]

[0377] 실시예 19의 거울상이성질체를 CO₂, IPA 및 0.1% 디에틸 아민으로 용리하는 키랄 초임계 유체 크로마토 그래피로 분리하였다. SFC 분리 도중, 표제의 화합물과 함께 디에틸아민 부가체가 1:1의 비로 형성되었다. 제조 HPLC를 통한 추가적인 정제는 백색 고체로서의 표제의 화합물을 생성하였다 (24 mg). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (3H, d), 2.55-2.65 (m, 1 H), 3.20 (dd, 1 H), 3.54 (dd, 1 H), 3.76 (dd, 1 H), 3.89-4.08 (m, 1 H), 5.54-5.76 (m, 2 H), 6.09 (ddd, 1 H), 6.50 (dd, 1 H), 7.60 (td, 1 H), 7.74 (t, 1 H), 7.87-8.01 (m, 2 H), 8.12 (d, 1 H), 11.73 (s, 1 H), 11.96 (d, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 366.6.

[0512]

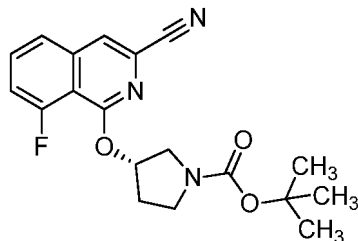
[0378] 실시예 22: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-8-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0513]

[0514]

[0379] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((3-시아노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



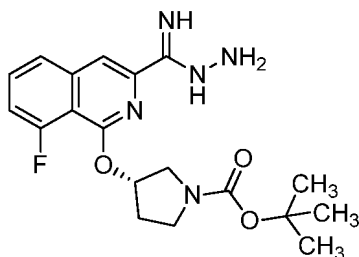
[0515]

[0516]

[0380] THF (50 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (2.18 g, 12 mmol) 용액에 NaH (0.464 g, 12 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였다. 다음으로 1-클로로-8-플루오로이소퀴놀린-3-카보닐트릴 (1.6 g, 8 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 데워 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 H₂O (20 mL)로 종결시키고 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층들을 배합하여 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (1 g, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (s, 2H), 7.61-7.59 (d, J=8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (t, J=12 Hz, 1H), 5.8 (s, 1H), 3.75-3.59 (m, 4H), 2.29-2.28 (d, J=4Hz, 2H).

[0517]

[0381] 단계 B: (S)-tert-부틸 3-((8-플루오로-3-(하이드라지닐(이미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



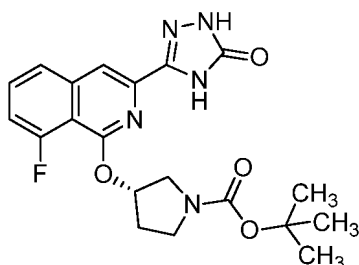
[0518]

[0519]

[0382] MeOH (15 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((3-시아노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (600 mg, 1.61 mmol) 혼합물에 NH₂NH₂·2O (10 mL)를 첨가하고 결과하는 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 진공에서 제거하여 백색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (500 mg).

[0520]

[0383] 단계 C: (S)-tert-부틸 3-((8-플루오로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



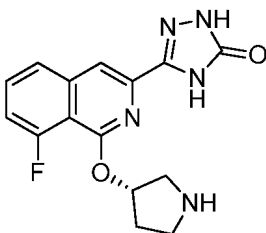
[0521]

[0522]

[0384] 디옥산 (10 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((8-플루오로-3-(하이드라지닐(이미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (500 mg, 1.12 mmol) 혼합물에 CDI (362 mg, 2.24mmol)를 첨가하고 결과하는 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 크루드 산물을 얻었고, 이를 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (220 mg, 47.4%). ESI-MS m/z [M+H-Boc]⁺ 316.

[0523]

[0385] 단계 D: (S)-3-(8-플루오로-1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0524]

[0525]

[0386] HCl/EtOAc (4M, 10 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((8-플루오로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (90 mg, 0.224 mmol)를 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물의 HCl 염을 얻었다 (80 mg, 100%).

[0526]

[0387] 단계 E: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-8-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

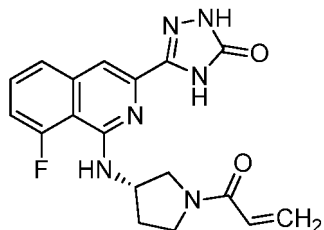
[0527]

[0388] DCM (5 mL) 중의 (S)-3-(8-플루오로-1-(피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 하이드로클로라이드 (80 mg, 0.22 mmol) 혼합물에 2,6-디메틸피리딘 (70 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -40°C로 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드 (25 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 30 분에 걸쳐서 0°C로 데웠다. 반응을 MeOH (5 mL)로 종결시키고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (43 mg, 54%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.07 (s, 1H), 11.88 (s,

1H), 8.01 (s, 1H), 7.85-7.83 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.78-7.76 (t, $J=4$ Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 2H), 5.72-5.66 (m, 1H), 4.06 (m, 0.5H), 3.85-3.58 (m, 3.5H), 2.29-2.25 (m, 2H).

[0528]

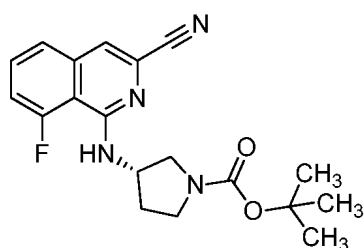
[0389] 실시예 23: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-8-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0529]

[0530]

[0390] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((3-시아노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



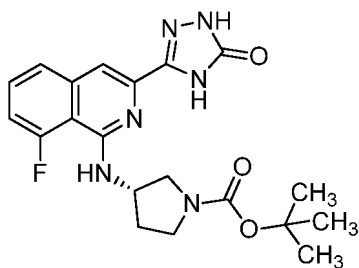
[0531]

[0532]

[0391] NMP (5 mL) 중의 1-클로로-8-플루오로이소퀴놀린-3-카보닐트릴 (0.8 g, 3.88 mmol) 및 Et₃N (0.78 g, 7.76 mmol) 현탁액에 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (0.87 g, 4.66 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 160°C에서 30 분간 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 반응을 물로 종결시키고 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 크루드 산물을 에틸 아세테이트 및 페트롤리움 에테르 (EtOAc/PE=1:50-1:9 구배)로 용리하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (1.12 g, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56-7.52 (m, 1H), 7.44-7.42 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.29 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.47-6.43 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.77-3.72 (dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=11.6$ Hz, 1H), 3.48-3.19 (m, 3H), 2.26 (br s, 1H), 1.90 (br s, 1H), 1.41 (s, 9H); ESI-MS m/z [M+H-tert-부틸]⁺ 301.2.

[0533]

[0392] 단계 B: (S)-tert-부틸 3-((8-플루오로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



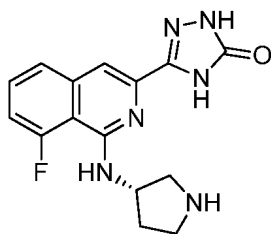
[0534]

[0535]

[0393] (S)-tert-부틸 3-((3-시아노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.0 g, 2.81 mmol), 에틸 하이드라진카복실레이트 (7.74 g, 74.40 mmol) 및 2,3,4,5,7,8,9,10-옥타하이드로피리도[1,2-a][1,3]디아제핀 (1.13 g, 7.44 mmol)의 혼합물에 촉매량의 NaH (10 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 170°C까지 30 분간 가열하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 연한 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (300 mg, 25.7%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 415.2.

[0536]

[0394] 단계 C: (S)-3-(8-플루오로-1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0537]

[0538]

[0395] EtOAc (5 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((8-플루오로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (300 mg, 0.72 mmol) 혼합물에 EtOAc 중의 4M HCl 용액 (5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45 분간 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물의 HCl 염을 얻었다 (250 mg, 99.2%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 315.2.

[0539]

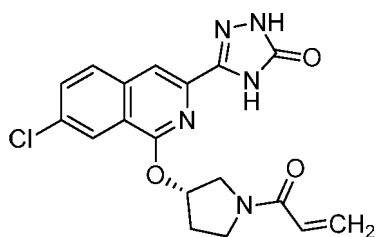
[0396] 단계 D: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-8-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0540]

[0397] DCM (15 mL) 중의 (S)-3-(8-플루오로-1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 하이드로클로라이드 (250 mg, 0.71 mmol) 혼합물에 DCM (1 mL) 중의 2,6-디메틸피리딘 (192 mg, 1.8 mmol) 용액을 첨가하였다. DCM (1.35 mL) 중의 아크릴로일 클로라이드 (135 mg, 1.5 mmol)를 -78°C에서 시린지를 통하여 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30 분간 교반하였다. for 30 minutes. Additional DCM (0.32 mL) 중의 2,6-디메틸피리딘 (32 mg, 0.3 mmol)을 추가로 첨가한 후 DCM (0.45 mL) 중의 아크릴로일 클로라이드 (45 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10°C에서 20 분간 교반하였다. 반응을 MeOH (1 mL)로 종결시키고 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 백색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (40.58 mg, 15.5%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.91 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.60-7.58 (m, 1H), 6.61-6.55 (m, 2H), 6.18-6.13 (m, 1H), 5.67-5.64 (m, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.25-2.03 (m, 2H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 369.1.

[0541]

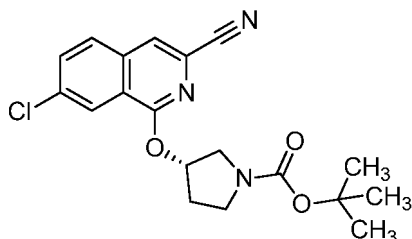
[0398] 실시예 24: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-7-클로로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0542]

[0543]

[0399] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((7-클로로-3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0544]

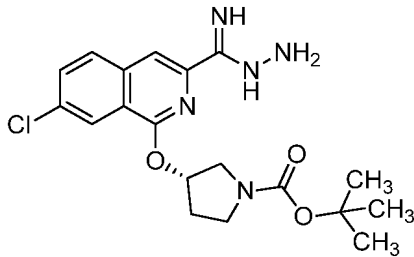
[0545]

[0400] THF (5 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (201 mg, 1.076 mmol) 용액에 0°C에서 NaH (81 mg, 1.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였다. 다음으로, 1,7-디

클로로이소퀴놀린-3-카보니트릴 (200 mg, 0.897 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐서 실온으로 데웠다. 포화 NH₄Cl 수용액 (10 mL)으로 반응을 종결시키고 결과하는 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층들을 배합, 브라인으로 수세, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축하였다. 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EtOAc=3:1)로 용리하는 제조 TLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (200 mg, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.65-7.71 (m, 3H), 5.74 (br, 1H), 3.46-3.69 (m, 4H), 2.23 (s, 1H), 1.49 (s, 9H).

[0546]

[0401] 단계 B: (S)-tert-부틸 3-((7-클로로-3-(하이드라지닐(이미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



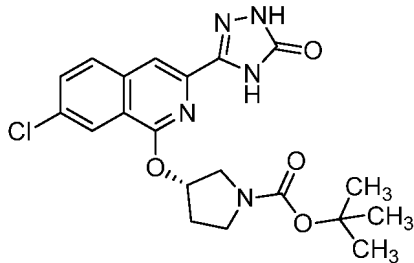
[0547]

[0548]

[0402] MeOH (4 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((7-클로로-3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (300 mg, 1.61 mmol) 혼합물에 NH₂NH₂ · H₂O (5 mL)를 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 406.1.

[0549]

[0403] 단계 C: (S)-tert-부틸 3-((7-클로로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



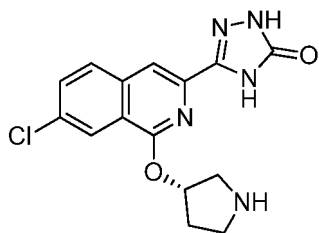
[0550]

[0551]

[0404] 디옥산 (8 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((7-클로로-3-(하이드라지닐(이미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (350 mg, 0.862 mmol) 혼합물에 CDI (210 mg, 1.293 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하고 이어서 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (200 mg, 57%).

[0552]

[0405] 단계 D: (S)-3-(7-클로로-1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0553]

[0554]

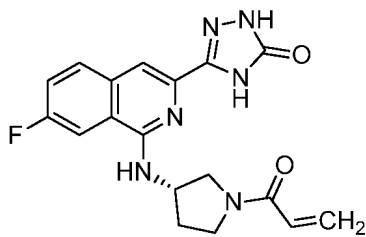
[0406] 4M HCl/EtOAc (5 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((7-클로로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (200 mg, 0.463 mmol) 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반

하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제의 화합물을 얻었다 (180 mg, 100%).

[0555] [0407] 단계 E: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-7-클로로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

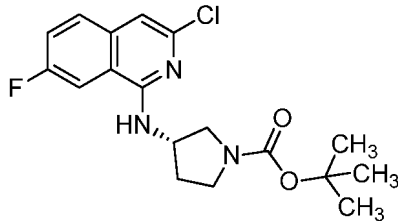
[0556] [0408] DCM (10 mL) 중의 (S)-3-(7-클로로-1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (180 mg, 0.489 mmol) 혼합물에 2,6-디메틸피리딘 (157 mg, 1.467 mmol)을 -20℃에서 첨가하고, 아크릴로일 클로라이드 (88 mg, 0.978 mmol, 드라이 DCM 내 10 mg/mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 30 분에 걸쳐서 0℃로 데웠다. 반응을 MeOH (5 mL)로 종결시키고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (35 mg, 18%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.06 (br, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (dd, *J*=1.8 Hz 및 8.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 6.55-6.72 (m, 1H), 6.12-6.19 (m, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H), 4.65-4.12 (m, 4H), 2.25-2.42 (m, 2H).

[0557] [0409] 실시예 25: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-7-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0558]

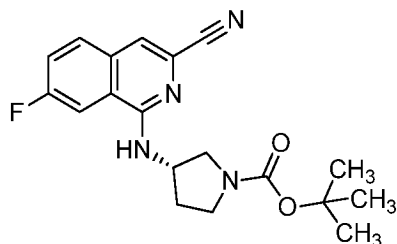
[0559] [0410] 단계 A: (S)-*tert*-부틸 3-((3-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



[0560]

[0561] [0411] NMP (15 mL) 중의 1,3-디클로로-7-플루오로이소퀴놀린 (1 g, 4.6 mmol) 용액에 (S)-*tert*-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (1.72 g, 9.3 mmol) 및 Et₃N (1.4 g, 14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 160℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서 화합물을 H₂O (20 mL) 및 EtOAc (20 mL) 간 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층들을 배합, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축하였다. 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EA=10:1-5:1 구배)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (1.2 g, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.26-8.23 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 7.82-7.80 (dd, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=5.2 Hz, 1H), 7.68-7.67 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.63-7.60 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.40(s, 9H).

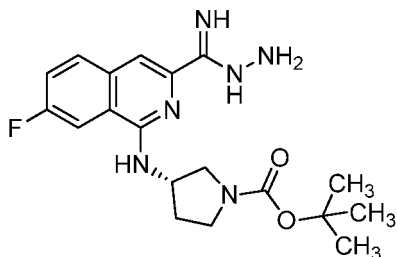
[0562] [0412] 단계 B: (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-시아노-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



[0563]

[0413] DMF (15 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.5g, 1.37mmol) 용액에 Zn(CN)₂ (0.48 g, 4.1 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(0.16g,0.14 mmol)를 질소 조건 하에서 첨가하였다. 혼합물을 160℃에서 30 분간 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL) 간 분리하였다. 수성층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층들을 배합, 포화 NaCl (3 x 50 mL)로 수세 및 진공 농축하였다. 크루드 산물을 페트롤리움 에테르 및 에틸 아세테이트 (PE/EtOAc=10:1-5:1 구배)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (0.36 g, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.38-8.35 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 3H), 4.66-4.58 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.28-3.27 (m, 1H), 2.2 (s, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

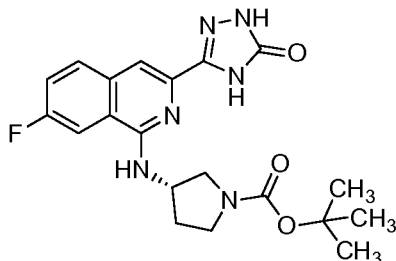
[0565] [0414] 단계 C: (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-플루오로-3-(하이드라지닐(이미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



[0566]

[0415] MeOH (10 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-시아노-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (350 mg, 1 mmol) 혼합물에 NH₂NH₂ · H₂O (10 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 제거하여 백색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (350 mg, 92%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 389.2.

[0568] [0416] 단계 D: (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-플루오로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트

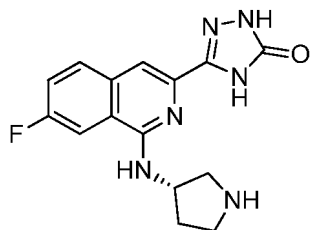


[0569]

[0417] 디옥산 (10 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-플루오로-3-(하이드라지닐(이미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.35 g, 1 mmol) 용액에 CDI (0.36 g, 2 mmol)를 질소 조건 하에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하고 이어서 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (120 mg, 34%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 415.2.

[0571]

[0418] 단계 E: (S)-3-(7-플루오로-1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0572]

[0573]

[0419] 4M HCl/EtOAc (10 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((7-플루오로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (120 mg, 0.29 mmol) 용액을 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (100 mg, 100%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 315.2.

[0574]

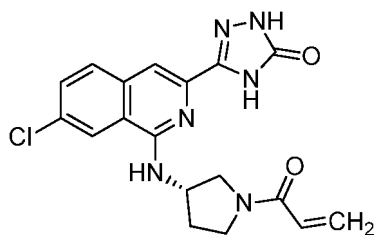
[0420] 단계 F: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-7-플루오로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0575]

[0421] DCM (10 mL) 중의 (S)-3-(7-플루오로-1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (100 mg, 0.35 mmol) 혼합물에 2,6-디메틸피리딘 (122 mg, 1.15 mmol)을 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 -40°C까지 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드 (45 mg, 0.49 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 -40°C에서 30 분간 교반하였다. MeOH (5 mL)로 반응을 종결시키고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (79 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.84 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.25-8.22 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.97-7.96 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.55-7.54 (m, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 6.21-6.15 (m, 1H), 5.68-5.65 (dd, J₁=10.4 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 0.5H), 3.70- 3.67 (m, 2H), 3.69-3.45 (m, 1.5H), 3.25 (m, 0.5H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H).

[0576]

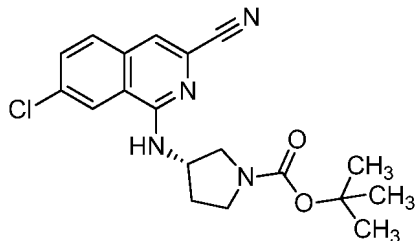
[0422] 실시예 26: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-7-클로로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0577]

[0578]

[0423] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((7-클로로-3-시아노이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



[0579]

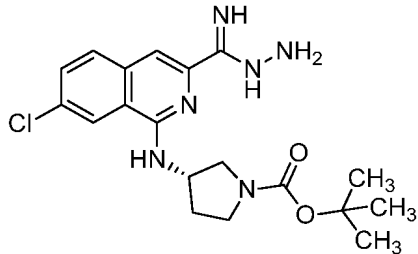
[0580]

[0424] NMP (5 mL) 중의 1,7-디클로로이소퀴놀린-3-카보니트릴 (500 mg, 2.24 mmol) 용액에 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (460 mg, 2.46 mmol) 및 Et₃N (453 mg, 4.48 mmol)을 첨가하였다. 용액을 160 °C에서 30 분간 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 반응을 H₂O (20 mL)로 종결시키고 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 추출물을 진공에서 농축하여 크루드 산물을 얻었다. 크루드 산물을 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (100 mg, 100%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 315.2.

L)로 추출하였다. 유기층들을 배합하고 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 에틸 아세테이트 및 페트롤리움 에테르 (EtOAc/PE=1:10 to 1:5 구배)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (660 mg, 79%). ESI-MS m/z [M+H-*tert*-부틸]⁺ 317.

[0581]

[0425] 단계 B: (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-클로로-3-(하이드라지닐(이미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



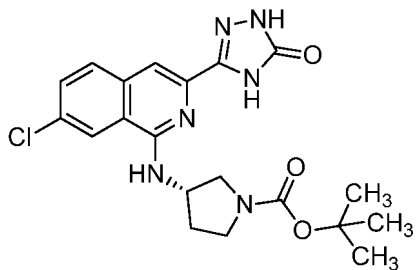
[0582]

[0583]

[0426] MeOH (5 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-클로로-3-시아노이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (660 mg, 1.77 mmol) 혼합물에 NH₂NH₂ · H₂O (5 mL)를 첨가하고 결과하는 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하였다. 이어서 용매를 제거하여 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (710 mg). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 405.

[0584]

[0427] 단계 C: (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-클로로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



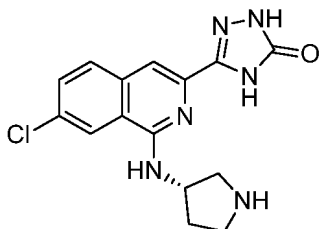
[0585]

[0586]

[0428] 디옥산 (10 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-클로로-3-(하이드라지닐(이미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (710 mg) 혼합물에 CDI (42.6 mg, 2.63 mmol)를 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (130 mg, 17% over 2 단계 s). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 431.

[0587]

[0429] 단계 D: (*S*)-3-(7-클로로-1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0588]

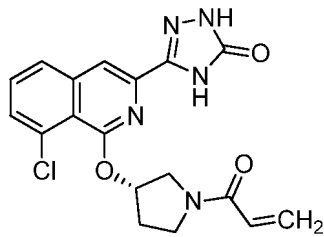
[0589]

[0430] 4M HCl/EtOAc (4 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((7-클로로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (130 mg, 0.30 mmol) 용액을 실온에서 50 분간 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물의 HCl 염을 얻었다 (120 mg). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 331.

[0590] [0431] 단계 E: (S)-3-(1-((1-아크틸로일피롤리딘-3-일)아미노)-7-클로로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

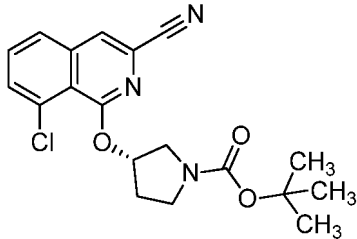
[0591] [0432] DCM (8 mL) 중의 (S)-3-(7-클로로-1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 하이드로클로라이드 (120 mg) 혼합물에 2,6-디메틸피리딘 (105 mg, 0.978 mmol)을 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 -78°C로 냉각하고 아크틸로일 클로라이드 (48 mg, 0.530 mmol, 드라이 DCM 내 10 mg/mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30 분간 교반하였다. 반응을 MeOH (5 mL)로 종결시키고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (22 mg, 2 단계에 걸쳐서 18%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.87 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J=4.0 Hz), 6.55-6.57 (m, 1H), 6.13-6.19 (m, 1H), 5.63-5.70 (m, 1H), 5.17-5.18 (m, 1H), 3.65-4.17 (m, 4H), 2.01-2.37 (m, 2H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 385.

[0592] [0433] 실시예 27: (S)-3-(1-((1-아크틸로일피롤리딘-3-일)옥시)-8-클로로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0593]

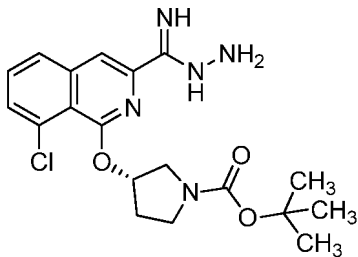
[0594] [0434] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((8-클로로-3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0595]

[0596] [0435] THF (5 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (126 mg, 0.674 mmol) 용액에 NaH (26.8 mg, 0.677 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 30 분간 교반하였다. 다음으로, 1,8-디클로로이소퀴놀린-3-카보니트릴을 첨가하고 반응 혼합물을 실온까지 4 시간 동안 데웠다. 반응을 H₂O (2 mL)로 종결시키고 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층들을 배합, 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 TLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (120 mg, 73.2%).

[0597] [0436] 단계 B: (S)-tert-부틸 3-((8-클로로-3-(하이드라지닐(아미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



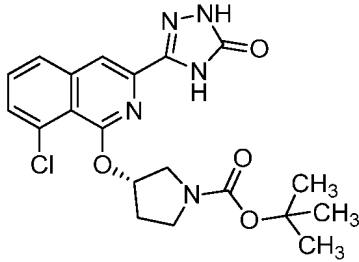
[0598]

[0599] [0437] MeOH (50 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((8-클로로-3-시아노이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (120 mg, 0.32 mmol)에 NH₂NH₂·H₂O (5 mL)를 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류한 후 냉각 및 진공에서 농축하여 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (130.3 mg,

100%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 406.2.

[0600]

[0438] 단계 C: (S)-tert-부틸 3-((8-클로로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



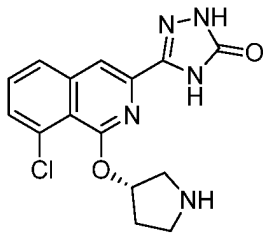
[0601]

[0602]

[0439] 디옥산 (10 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((8-클로로-3-(하이드라지닐(이미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (130 mg, 1.61 mmol)에 CDI (78 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류한 후 냉각 및 진공 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (50 mg, 35%). ESI-MS m/z $[M+H-Boc]^+$ 332.2.

[0603]

[0440] 단계 D: (S)-3-(8-클로로-1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0604]

[0605]

[0441] HCl/EtOAc (10 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((8-클로로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (50 mg, 0.116 mmol) 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이어서 진공 농축하여 표제 화합물의 HCl 염을 얻었다 (42.6 mg). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 332.2.

[0606]

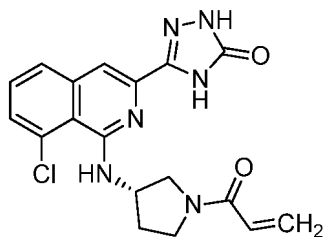
[0442] 단계 E: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-8-클로로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0607]

[0443] DCM (25 mL) 중의 (S)-3-(8-클로로-1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 하이드로클로라이드 (42.6 mg, 0.116 mmol)에 2,6-디메틸피리딘 (37.24 mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 -20°C까지 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드 (26.1 mg, 0.29 mmol, 드라이 DCM 내 10 mg/mL)를 적가하고 반응 혼합물을 0°C까지 30 분간 데웠다. 반응을 MeOH (5 mL)로 종결시키고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (22.02 mg, 49.25%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.09 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.71-7.70 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 6.67-6.57 (m, 1H), 6.26-6.14 (m, 2H), 5.72-5.63 (m, 1H), 4.01-3.71 (m, 4H), 2.33-2.24 (m, 2H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 386.1.

[0608]

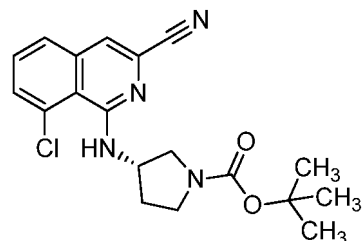
[0444] 실시예 28: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-8-클로로이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0609]

[0610]

[0445] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((8-클로로-3-시아노이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



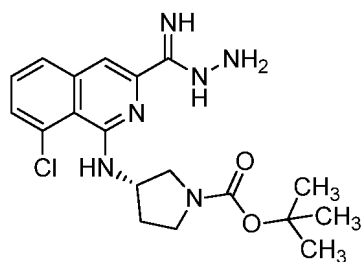
[0611]

[0612]

[0446] NMP (5 mL) 중의 1,8-디클로로이소퀴놀린-3-카보니트릴 (0.3 g, 1.35 mmol) 및 Et₃N (0.27 g, 2.7 mmol) 현탁액에 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (0.3 g, 1.62 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 160°C에서 30 분간 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. 이어서 반응을 물로 종결시키고 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 크루드 산물을 에틸 아세테이트 및 페트롤리움 에테르 (EtOAc/PE=1:10-1:2 구배)로 용리하는 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (0.45 g, 85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.92-7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.79-7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 3.75-3.72 (t, J=8.0 Hz, 3H), 3.52-3.35 (m, 3H), 2.31-2.30 (br s, 1H), 2.11-2.07 (br s, 1H), 1.47-1.45 (s, 9H).

[0613]

[0447] 단계 B: (S)-tert-부틸 3-((8-클로로-3-(하이드라지닐(이미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



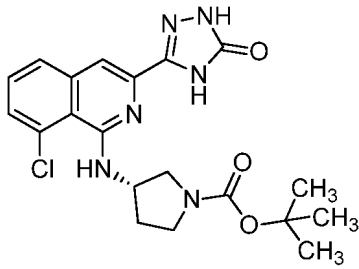
[0614]

[0615]

[0448] MeOH (5 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((8-클로로-3-시아노이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (450 mg, 1.21 mmol) 혼합물에 NH₂NH₂·H₂O (5 mL)를 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하고 이어서 용매를 제거하여 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (450 mg, 91%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 405.2.

[0616]

[0449] 단계 C: (S)-tert-부틸 3-((8-클로로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



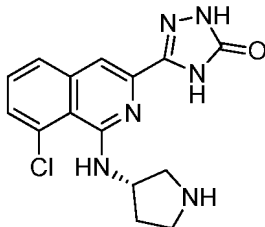
[0617]

[0618]

[0450] 디옥산 (10 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((8-클로로-3-(하이드라지닐(이미노)메틸)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (450 mg, 1.1 mmol) 혼합물에 CDI (360 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하고 이어서 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (170 mg, 45%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 431.1.

[0619]

[0451] 단계 D: (*S*)-3-(8-클로로-1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 하이드로클로라이드



[0620]

[0621]

[0452] HCl/EtOAc (10 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((8-클로로-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (170 mg, 0.52 mmol) 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물의 HCl 염을 얻었다 (160 mg, 100%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.90 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 9.134 (s, 2H), 7.86-7.84 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 3H), 7.57-7.56 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.0 (s, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H).

[0622]

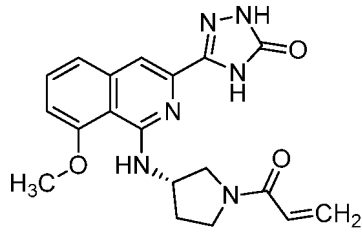
[0453] 단계 E: (*S*)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-8-클로로이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온

[0623]

[0454] DCM (20 mL) 중의 (*S*)-3-(8-클로로-1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 하이드로클로라이드 (100 mg, 0.3 mmol) 혼합물에 2,6-디메틸피리딘 (97 mg, 0.91 mmol)을 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 -40°C까지 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드 (51 mg, 0.6 mmol, 드라이 DCM 내 10 mg/mL)를 적가하고 혼합물을 -40°C에서 30 분간 교반하였다. 이어서 반응을 MeOH (5 mL)로 종결시키고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (57 mg, 52%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.91 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.61 -7.59 (m, 3H), 7.49-7.47 (m, 1H), 6.6-6.5 (m, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.67-5.63 (m, 1H), 5.18-5.16 (m, 1H), 4.18-4.17 (m, 0.5H), 3.69-3.65 (m, 0.5H), 3.42(m, 0.5H), 3.32-3.31 (m, 1.5H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 385.1.

[0624]

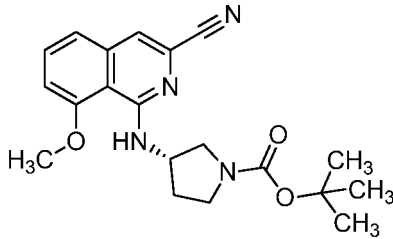
[0455] 실시예 29: (*S*)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-8-메톡시이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0625]

[0626]

[0456] 단계 A: (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-시아노-8-메톡시이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



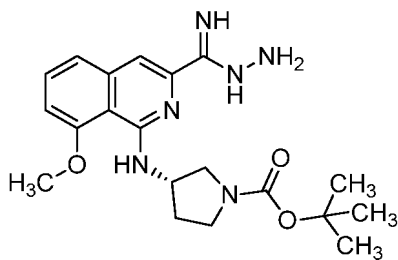
[0627]

[0628]

[0457] NMP (5 mL) 중의 1-클로로-8-메톡시이소퀴놀린-3-카보닐트릴 (230 mg, 1.05 mmol) 용액에 (*S*)-*tert*-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (294 mg, 1.57 mmol) 및 Et₃N (212 mg, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 130°C에서 45 분간 마이크로웨이브 반응기에서 가열하고 이어서 H₂O (20 mL)로 반응 종결시켰다. 수성상을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층들을 배합하고 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 에틸 아세테이트 및 페트롤리움 에테르 (EtOAc/PE=1:20-1:2 구배)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (380 mg, 2 batches, 52%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.55 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.25 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 4.60-4.80 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78-3.79 (m, 1H), 3.27-3.57 (m, 3H), 2.29-2.34 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

[0629]

[0458] 단계 B: (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-(하이드라지닐(이미노)메틸)-8-메톡시이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



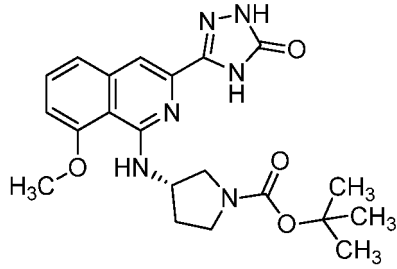
[0630]

[0631]

[0459] MeOH (5 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((3-시아노-8-메톡시이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (380 mg, 1.03 mmol) 혼합물에 NH₂NH₂·H₂O (5 mL)를 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 제거하여 황색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었고 이를 추가 정제없이 사용하였다 (660 mg). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 401.

[0632]

[0460] 단계 C: (*S*)-*tert*-부틸 3-((8-메톡시-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트



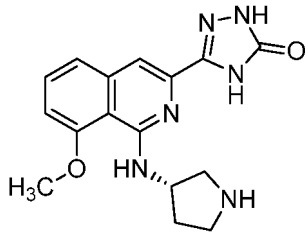
[0633]

[0634]

[0461] 디옥산 (10 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((3-(하이드라지닐(이미노)메틸)-8-메톡시이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (400 mg, 1.0 mmol) 혼합물에 CDI (245 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류한 후 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (80 mg, 18% over 2 단계s). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 427.

[0635]

[0462] 단계 D: (S)-3-(8-메톡시-1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0636]

[0637]

[0463] HCl/EtOAc (5 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((8-메톡시-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (80 mg, 0.187 mmol) 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물의 HCl 염을 얻었다, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (120 mg). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 327.

[0638]

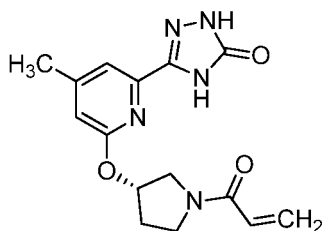
[0464] 단계 E: (S)-3-(1-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-8-메톡시이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0639]

[0465] DCM (8 mL) 중의 (S)-3-(8-메톡시-1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 하이드로클로라이드 (120 mg, 0.33 mmol) 혼합물에 2,6-디메틸피리딘 (106 mg, 0.99 mmol)을 첨가하였다. 결과하는 혼합물을 -78°C로 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드 (120 mg, 1.20 mmol, 드라이 DCM 내 10 mg/mL)를 적가하고 반응 혼합물을 -78°C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. MeOH (5 mL)로 반응을 종결시키고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (34 mg, 27%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.81 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 7.85 (dd, J=7.1, 14.5 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.43 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.72-6.54 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.73-5.61 (m, 1H), 5.21-5.03 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.42-2.21 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 381.

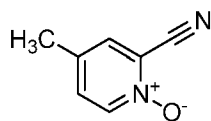
[0640]

[0466] 실시예 30: (S)-3-(6-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0641]

[0642] [0467] 단계 A: 2-시아노-4-메틸피리딘-1-옥사이드

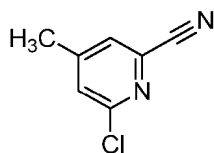


[0643]

[0468] DCM (25 mL) 중의 4-메틸피롤리노니트릴 (5 g, 42.3 mmol) 용액을 얼음/브라인 수조에서 냉각하였다. 이 용액에, mCPBA (14.61 g, 85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데워 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 DCM으로 모든 고체가 용해될 때까지 희석하고 1N NaOH (2 x 200 mL) 및 브라인으로 수세하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조, 진공에서 여과 및 농축하여 백색 고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (4.03 g, 71%).

ESI-MS m/z [M+H]⁺ 135.1.

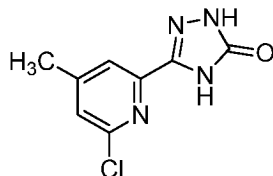
[0645] [0469] 단계 B: 6-클로로-4-메틸피롤리노니트릴



[0646]

[0470] 포스포릴 트리클로라이드 (80 mL, 858 mmol) 중의 2-시아노-4-메틸피리딘-1-옥사이드 (4.03g, 30 mmol) 혼합물을 밤새 가열 환류하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 얼음으로 처리하고 그 pH를 포화 NaOH 용액을 이용하여 0°C에서 염기성으로 만들었다. 수성 층을 DCM (3 x)으로 추출하였다. 유기 층들을 배합, MgSO₄ 상에서 건조, 진공에서 여과 및 증발시켜 표제의 화합물을 얻었다 (3.7 g, 81%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 153.6.

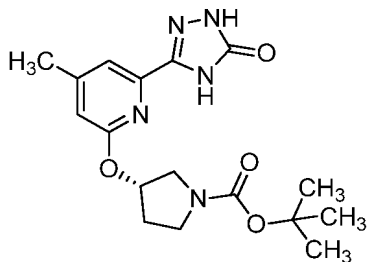
[0648] [0471] 단계 C: 3-(6-클로로-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0649]

[0472] NMP (6 mL) 중의 6-클로로-4-메틸피롤리노니트릴 (3 g, 19.66 mmol) 및 에틸 하이드라진카복실레이트 (8.19 g, 79 mmol) 혼합물을 밀봉된 튜브에서 160°C에서 밤새 가열하였다. 잔여물을 헵탄 중의 0-80% EtOAc 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 산물-함유 분획들을 수집 및 진공에서 증발시켜 황색 반고체로서의 표제의 화합물을 얻었다 (428 mg). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 211.6.

[0651] [0473] 단계 D: (S)-tert-부틸 3-((4-메틸-6-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트

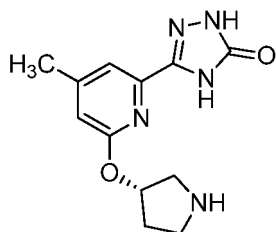


[0652]

[0474] N-메틸-2-피롤리돈 (7 mL) 중의 3-(6-클로로-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (428 mg, 2.032 mmol), (S)-tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (457 mg, 2.439 mmol) 및 소듐 하이드라이드 (81 mg, 2.032 mmol) 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 140°C에서 30 분간 가열하였다. 냉각 후, 물

을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 수성 층을 1M HCl 수용액으로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층들을 배합, MgSO₄ 상에서 건조, 진공에서 여과 및 증발시켜 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. ESI-MS [M+H-*tert*-부틸]⁺ 306.2.

[0654] [0475] 단계 E: (S)-3-(4-메틸-6-(피롤리딘-3-일옥시)피리딘-2-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



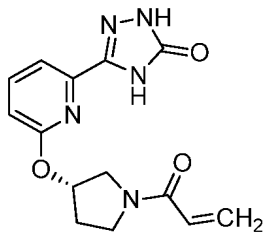
[0655]

[0476] (S)-*tert*-부틸 3-((4-메틸-6-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (700 mg, 1.937 mmol) 및 TFA (3 mL, 38.9 mmol) 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 크루드 산물을 수중 5-40% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하였다. 산물-함유 분획들을 수집 및 진공에서 증발시켜 표제의 화합물을 얻었다 (12 mg, 2%).

[0657] [0477] 단계 F: (S)-3-(6-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-4-메틸피리딘-2-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온

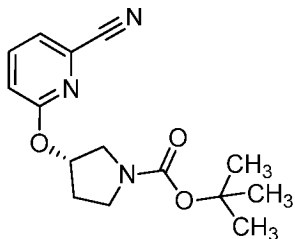
[0478] 최소량의 DCM에 용해시킨, (S)-3-(4-메틸-6-(피롤리딘-3-일옥시)피리딘-2-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (23 mg, 0.088 mmol)에, 2,6-디메틸피리딘 (20.44 μl, 0.176 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (9.56 mg, 0.106 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 이어서 물로 희석하여 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 유기층들을 배합, MgSO₄ 상에서 건조, 진공에서 여과 및 증발시켰다. 크루드 산물을 수중 20-45% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하였다. 산물-함유 분획들을 배합하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (12 mg). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 316.3.

[0659] [0479] 실시예 31: (S)-3-(6-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온



[0660]

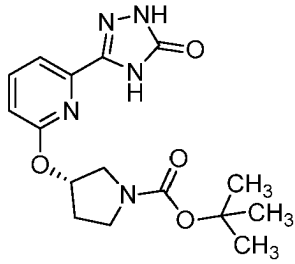
[0661] [0480] 단계 A: (S)-*tert*-부틸 3-((6-시아노피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0662]

[0481] NMP (4 mL) 중의 (S)-*tert*-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (676 mg, 3.61 mmol)에 0°C에서 Cs₂CO₃ (1176 mg, 3.61 mmol)를 첨가한 후 6-클로로피콜리노니트릴 (500 mg, 3.61 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 140°C에서 15 분간 마이크로웨이브 반응기에서 가열하여 표제의 화합물을 얻었다. 크루드 산물을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0664] [0482] 단계 B: (S)-*tert*-부틸 3-((6-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



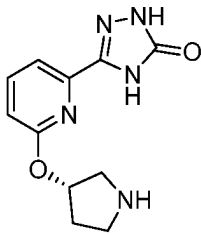
[0665]

[0666]

[0483] NMP (1.5 mL) 중의 크루드 (S)-tert-부틸 3-((6-시아노피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.044 g)에 에틸 하이드라진카복실레이트 (0.752 g, 7.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 175°C에서 밤새 가열하고 이어서 냉각 및 EtOAc로 희석하였다. 유기상을 포화 NH₄Cl 수용액으로 수세, 건조 및 농축하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0667]

[0484] 단계 C: (S)-3-(6-(피롤리딘-3-일옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0668]

[0669]

[0485] 크루드 (S)-tert-부틸 3-((6-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트를 DCM (4 mL) 및 TFA (2 mL)로 2 시간 동안 실온에서 처리한 후 농축하였다. 크루드 산물을 수중 1-25% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (125 mg, 3 단계에 걸쳐 14.0%).

[0670]

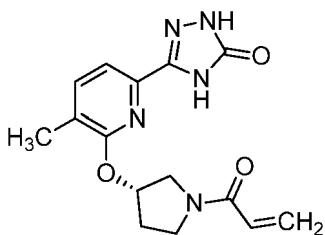
[0486] 단계 D: (S)-3-(6-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0671]

[0487] DCM (10 mL) 중의 (S)-3-(6-(피롤리딘-3-일옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (84 mg, 0.340 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.118 mL, 1.019 mmol)을 0°C에서 첨가하고 아크릴로일 클로라이드 (0.041 mL, 0.510 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서 반응을 물로 종결시키고 용매를 회전 증발기에서 제거하였다. 크루드 산물을 수중 20-31% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (7 mg, 7%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (회전이성질체가 관찰됨) δ ppm 1.90-2.25 (m, 2 H), 3.35-3.75 (m, 3.5 H), 3.90-4.00 (m, 0.5 H), 5.75-5.90 (m, 1H), 5.60 (ddd, J=18.57, 10.36, 2.40 Hz, 1 H), 6.00-6.13 (m, 1 H), 6.43-6.64 (m, 1 H), 6.80 (dd, J=8.34, 4.55 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.68-7.80 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 302.3.

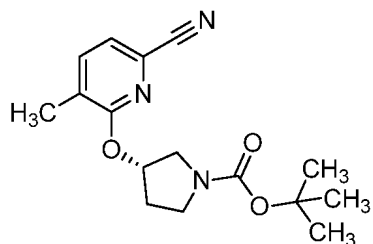
[0672]

[0488] 실시예 32: (S)-3-(6-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-5-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0673]

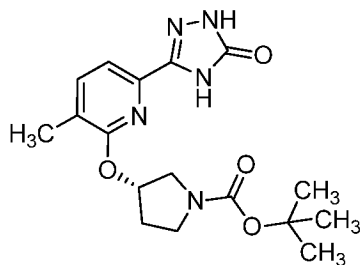
[0674] [0489] 단계 A: (S)-tert-부틸 3-((6-시아노-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0675]

[0490] NMP (4 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (491 mg, 2.62 mmol)에 Cs₂CO₃ (1025 mg, 3.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하고, 그때 6-클로로-5-메틸피콜리노니트릴 (400 mg, 2.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 140°C에서 1 시간 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하여 크루드 반응 혼합물 중의 표제 화합물을 얻었고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

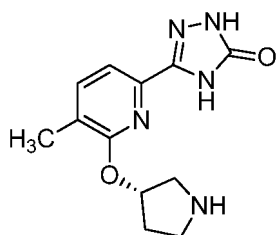
[0677] [0491] 단계 B: (S)-tert-부틸 3-((3-메틸-6-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트



[0678]

[0492] (S)-tert-부틸 3-((6-시아노-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.095 g)를 함유하는 반응 혼합물에 NMP (1.5 mL) 및 에틸 하이드라진카복실레이트 (0.752 g, 7.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 175°C에서 1.5 일간 가열하고 이어서 냉각 및 EtOAc로 희석하였다. 유기상을 NH₄Cl 수용액으로 수세, 건조 및 농축하였다. 크루드 산물을 수중 35-60% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (0.042 g, 2 단계에 걸쳐서 4.4%).

[0680] [0493] 단계 C: (S)-3-(5-메틸-6-(피롤리딘-3-일옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온



[0681]

[0494] DCM (5 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-((3-메틸-6-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.042 g, 0.115 mmol) 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔여물을 고압에서 건조하여 표제의 화합물을 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

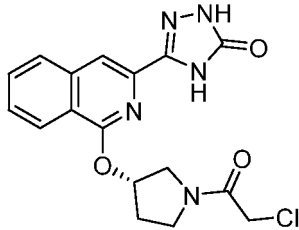
[0683] [0495] 단계 D: (S)-3-(6-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시))-5-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

[0684] [0496] DCM (10 mL) 중의 (S)-3-(5-메틸-6-(피롤리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (30 mg, 0.115 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.040 mL, 0.344 mmol)을 0°C에서 첨가하고 아크릴로일 클로라이드 (0.014 mL, 0.172 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응을 물로 종결시키고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 크루드 산물을 수중 20-37% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (6 mg, 17%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.14-2.29 (m, 1 H), 2.32 (br s, 1 H),

3.39 (s, 3 H), 3.45-3.99 (m, 4 H), 5.49-5.70 (m, 1 H), 5.74 (br s, 1 H), 6.09 (ddd, $J=16.74, 8.53, 2.27$ Hz, 1 H), 6.47-6.68 (m, 1 H), 7.56-7.68 (m, 1 H), 7.76 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.93-8.05 (m, 1 H), 8.13 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 316.3.

[0685]

[0497] 실시예 33: (S)-5-(1-((1-(2-클로로아세틸)피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온



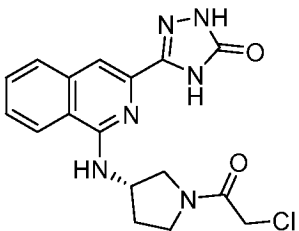
[0686]

[0687]

[0498] DCM (3mL) 중의 (S)-3-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (10 mg, 0.034 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (5.28 μ l, 0.045 mmol)을 0°C에서 첨가하고 2-클로로아세틸 클로라이드 (5.06 μ l, 0.064 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 백색 고체가 형성되었고, 이를 여과하였다. 이 고체를 신속히 검화되었고 (gummed up) MeOH로 처리하였다. 결과하는 액체를 여과물과 배합, 멤브레인을 통과시키고 수중 25-45% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 매스-트리거드 HPLC로 정제하였다. 산물-함유 분획들을 농축하여 황색 막으로서의 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (5.9 mg, 35%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.35 - 2.57 (m, 2H), 3.71 - 3.99 (m, 3H), 4.12 (dd, $J=12.38, 4.29$ Hz, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 6.16 (br s, 1 H), 6.22 (br s, 1 H), 7.63 -7.71 (m, 1 H), 7.76 -7.84 (m, 1 H), 7.90 -8.03 (m, 2 H), 8.26 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 374.4.

[0688]

[0499] 실시예 34: (S)-5-(1-((1-(2-클로로아세틸)피롤리딘-3-일)아미노)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온



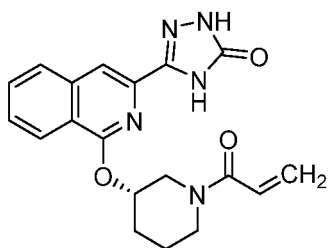
[0689]

[0690]

[0500] DCM (5mL) 중의 (S)-3-(1-(피롤리딘-3-일아미노)이소퀴놀린-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (0.028 g, 0.093 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.054 mL, 0.465 mmol)을 0°C에서 첨가하였고 2-클로로아세틸 클로라이드 (0.011 mL, 0.140 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온까지 데워지도록 둔 후, 물로 반응 종결시키고 건조까지 농축하였다. 크루드 잔여물을 제조 HPLC로 정제하여 황색 고체로서의 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (1.9 mg). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 373.4.

[0691]

[0501] 실시예 35: (S)-5-(1-((1-(아크릴로일)피페리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온



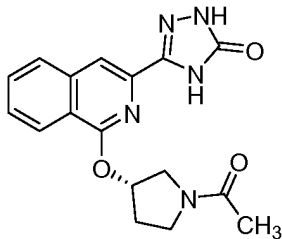
[0692]

[0693]

[0502] DCM (3 mL) 중의 (S)-3-(1-(피페리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (175 mg, 0.562 mmol) 용액에 2,6-디메틸피리딘 (0.131 mL, 1.124 mmol)을 0°C에서 첨가한 후 아크릴로일 클로라이드 (0.091 mL, 1.124 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 크루드 반응 혼합물을 여과하고 20-65% ACN으로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다. 관련 화합물, (S)-1-(3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)이소퀴놀린-1-일)피페리딘-3-일 아크릴레이트 역시 상기 크로마토그래피 분리 중에 분리되었다. 피크 1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.28 (s, 1 H), 1.53 - 1.67 (m, 1 H), 1.80 (dd, *J*=9.85, 3.79 Hz, 1 H), 1.93 - 2.09 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 3.03 - 3.17 (m, 1 H), 3.24 (t, *J*=10.11 Hz, 1 H), 3.63 - 3.77 (m, 1 H), 3.86 (d, *J*=12.88 Hz, 1 H), 4.03 (dt, *J*=8.46, 4.36 Hz, 1 H), 6.09 (dd, *J*=10.48, 1.64 Hz, 1 H), 6.70 (dd, *J*=17.18, 1.77 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.19 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.33 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H); 피크 2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.66 - 1.95 (m, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 2.12 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H), 2.76 (s, 2 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H), 3.71 - 3.83 (m, 1 H), 4.02 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H), 5.34 (dt, *J*=8.15, 4.39 Hz, 1 H), 5.88 - 5.99 (m, 1 H), 6.22 (dd, *J*=17.31, 10.48 Hz, 1 H), 6.49 (dd, *J*=17.43, 1.52 Hz, 1 H), 7.61 (ddd, *J*=8.27, 6.88, 1.26 Hz, 1 H), 7.66 - 7.77 (m, 1 H), 7.85 - 7.97 (m, 1 H), 8.16 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H).

[0694]

[0503] 실시예 36: (S)-5-(1-((1-아세틸피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3*H*-1,2,4-트리아졸-3-온



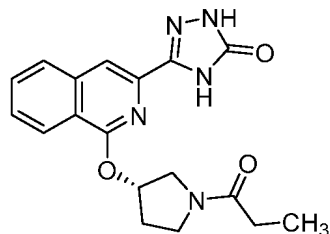
[0695]

[0696]

[0504] DCM (4 mL) 중의 (S)-5-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-3*H*-1,2,4-트리아졸-3-온 (200 mg, 0.677 mmol) 및 2,6-디메틸피리딘 (0.079 mL, 0.677 mmol) 용액을 30 분간 혼합하였다. 새로 제조된 DCM (1 mL) 중의 아세틸 클로라이드 (80 mg, 1.016 mmol), 2,6-디메틸피리딘 (0.079 mL, 0.677 mmol) 혼합물을 적가하였다. 반응 혼합물을 20 분간 교반한 후 농축하였다. 산물을 수중 25-55% ACN 구배로 용리하는 (산 모드) 제조 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (15 mg, 7%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.93 - 2.06 (m, 3 H), 2.09 - 2.43 (m, 2 H), 3.38 (br s, 4 H), 3.48 - 3.86 (m, 4 H), 3.93 - 4.18 (m, 1 H), 6.04 - 6.31 (m, 1 H), 7.63 - 7.74 (m, 1 H), 7.76 - 7.87 (m, 1 H), 7.94 - 8.08 (m, 2 H), 8.18 (dd, *J*=8.21, 0.88 Hz, 1 H), 11.80 (s, 1 H), 12.04 (br s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 340.2.

[0697]

[0505] 실시예 37: (S)-5-(1-((1-프로피오닐피롤리딘-3-일)옥시)이소퀴놀린-3-일)-2,4-디하이드로-3*H*-1,2,4-트리아졸-3-온



[0698]

[0699]

[0506] DCM (4 mL) 중의 (S)-5-(1-(피롤리딘-3-일옥시)이소퀴놀린-3-일)-3*H*-1,2,4-트리아졸-3-온 (200 mg, 0.677 mmol) 및 2,6-디메틸피리딘 (0.079 mL, 0.677 mmol) 용액을 30 분간 혼합하였다. 새로 제조된 DCM (1 mL) 중의 프로피오닐 클로라이드 (94 mg, 1.016 mmol), 2,6-디메틸피리딘 (0.079 mL, 0.677 mmol) 혼합물을 적가하였다. 반응 혼합물을 20 분간 교반한 후 농축하였다. 산물을 수중 25-55% ACN 구배로 용리하는 (산 모드)

제조 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (12 mg, 5%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.95 - 1.04 (m, 3 H), 2.16 - 2.40 (m, 4 H), 2.48 - 2.52 (m, 8 H), 2.64 (s, 1 H), 3.13 (dt, $J=3.16, 1.71$ Hz, 3 H), 3.50 - 3.79 (m, 3 H), 4.11 (s, 10 H), 6.08 - 6.18 (m, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.76 (t, $J=7.19$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=5.13$ Hz, 2 H), 8.16 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.1.

[0700]

[0507] 하기 표 1은 실시예에 개시된 많은 화합물들에 대한 BTK 억제 결과를 보여주는데, 더 큰 pIC_{50} 값일수록 더 높은 효능을 나타낸다. 화합물들은 본 명세서의 단락 [0158]에 개시된 시험에 따라 평가되었다.

[0701]

[0508] 이 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 이용하는 바와 같이, 단수 표현은 달리 명백하게 표시된 경우를 제외하고 단일의 대상체 혹은 복수의 대상체를 지칭할 수 있다. 이와 같이 해서, 예를 들어, "화합물"을 함유하는 조성물에 대한 언급은 단일의 화합물 또는 2종 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 이상의 설명은 예시적인 것만 제한적이지 않도록 의도된 것으로 이해될 것이다. 전술한 설명을 읽고 모든 구현예들은 이 기술 분야의 숙련자에게 명확할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 첨부된 특허청구범위를 참조하여 결정되어야만 하고 이러한 특허청구범위에 부여된 등가물의 전체 범위를 포함한다. 특허, 특허 출원 및 간행물들을 비롯하여 모든 논문 및 인용문헌의 개시내용은 모든 목적을 위하여 참조로 그들의 전문이 본 명세서에 포함된다.

표 1: 실시예 화합물들에 대한 BTK 억제 (pIC₅₀)

실시예 No.	pIC ₅₀	실시예 No.	pIC ₅₀
1	6.7	21	6.9
2	7.1	22	>8.9
3	6.5	23	>8.9
4	>8.1	24	>8.9
5	>8.7	25	>8.6
6	8.0	26	>8.6
7	8.0	27	>8.9
8	>8.6	28	>8.6
9	>7.9	29	>8.6
10	7.5	30	>8.6
11	8.5	31	7.2
12	6.9	32	8.3
13	>8.0	33	>8.2
14	8.2	34	>8.6
15	7.6	35	7.5
16	>8.5		
17	>8.6		
18	>8.2		
19	>8.2		
20	>8.6		

[0702]