



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0124455  
(43) 공개일자 2020년11월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/04 (2013.01)

A61K 31/4985 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0047795

(22) 출원일자 2019년04월24일

심사청구일자 2019년04월24일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

김익연

서울특별시 마포구 마포대로24길 16, 109동 202호(아현동, 공덕자이 아파트)

남궁완

인천광역시 연수구 원인재로 124, 103동 1905호(동춘동, 한양1차아파트)

서요한

전라북도 부안군 부안읍 봉신길 19, 104동 402호(부안현대아파트)

(74) 대리인

특허법인 하나

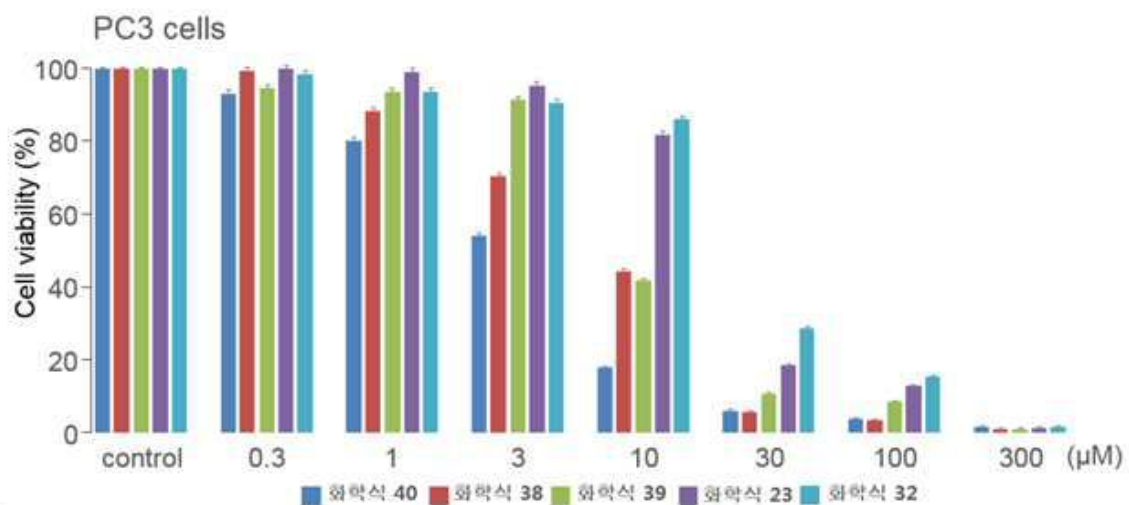
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체, 이의 제조방법 및 용도

(57) 요약

본 발명은 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체, 이의 용도 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2017R1A2A2A05069364
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업
연구과제명	(후속)생리활성 천연물 기반 신규 골격 라이브러리 구축
기 여 율	1/2
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2017.09.01 ~ 2018.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2018R1A6A1A03023718
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기초연구기반구축사업
연구과제명	난치성 질환 치료를 위한 트랜스포톤 제어 기술 개발(1/3, 1단계)
기 여 율	1/2
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2018.06.01 ~ 2019.02.28

---

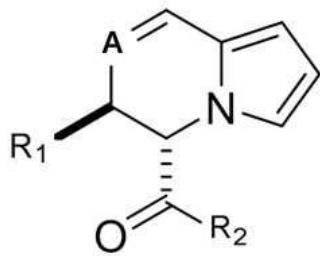
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]

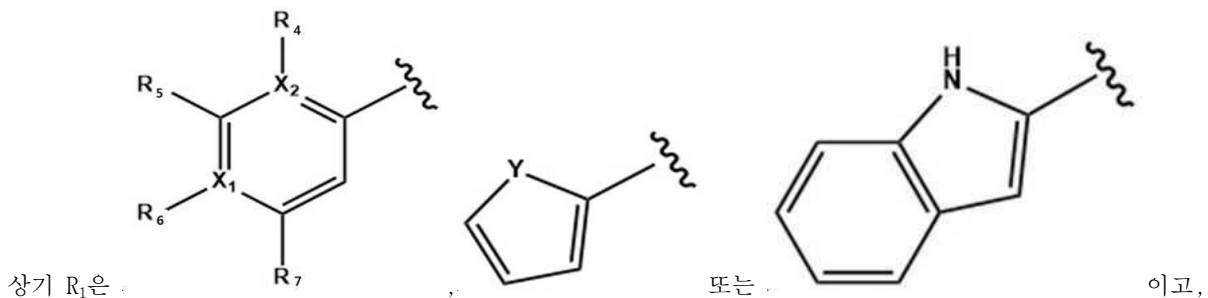


상기 [화학식 1]에서,

상기 A는 N 또는  $N^+$  이고,

상기 A가  $N^+$  인 경우 X에는  $-CH_2COR_3$  가 결합되며,

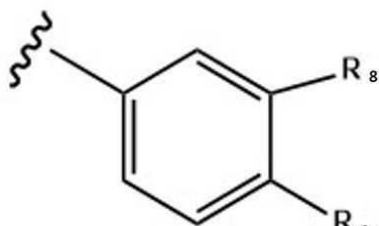
상기  $R_3$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시 및 아릴 중에서 선택되고,



상기  $R_1$ 은

또는

이고,



상기  $R_2$ 는 , 나프탈렌, 바이페닐 및 퓨란 중에서 선택되며,

상기  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_7$ 은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 OMe 또는 H이고,

상기  $R_6$ 은 Me, OMe, Cl, Br, CN,  $NO_2$  또는 H이고,

상기  $R_8$ 은 OMe 또는 H이고,

상기  $R_9$ 는 할로, CN,  $NO_2$ , OMe 또는 H이고,

상기  $X_1$ ,  $X_2$ 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

상기 Y는 0 또는 N이다.

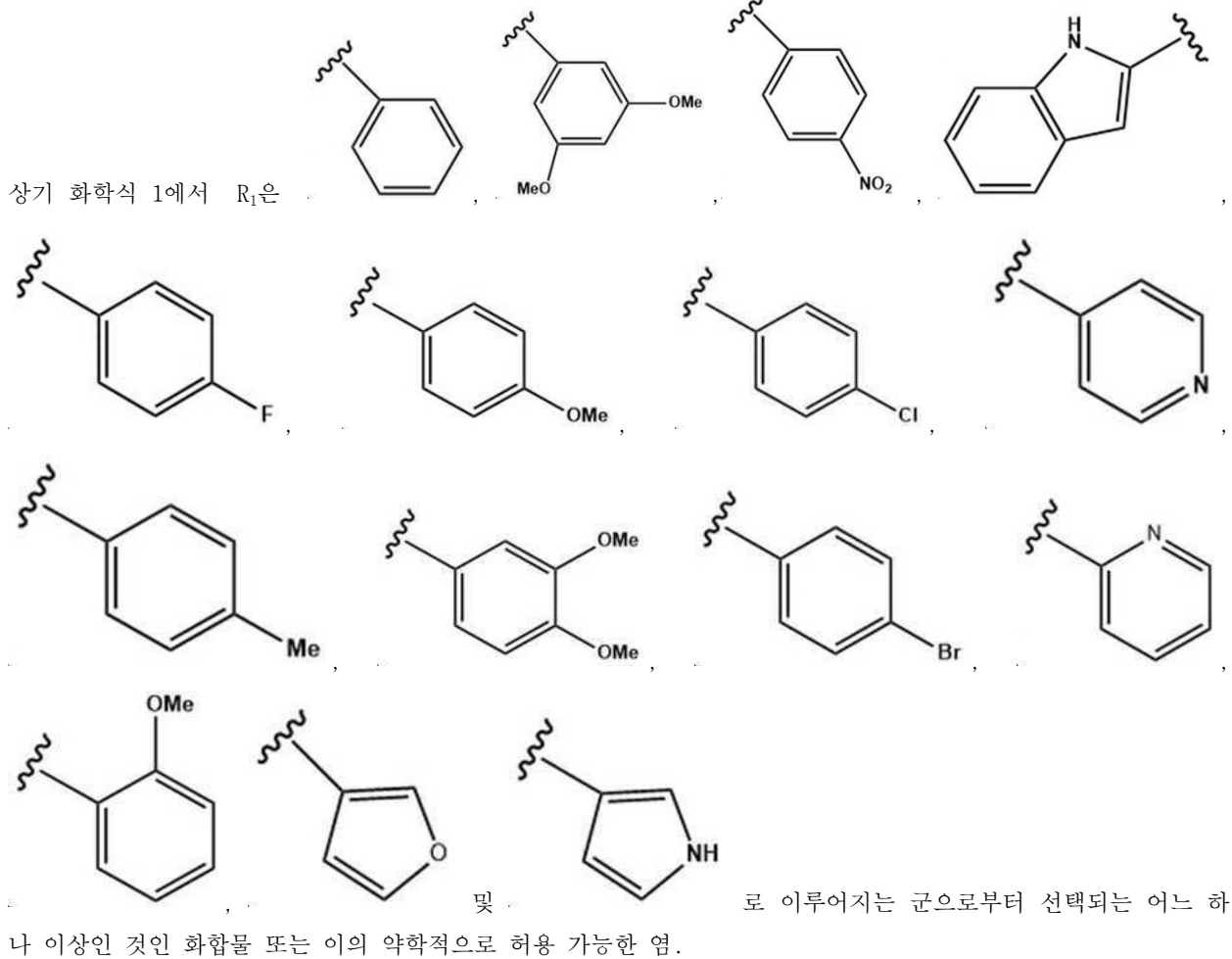
## 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 알콕시는 메톡시(OMe) 또는 에톡시(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)인 것인, 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

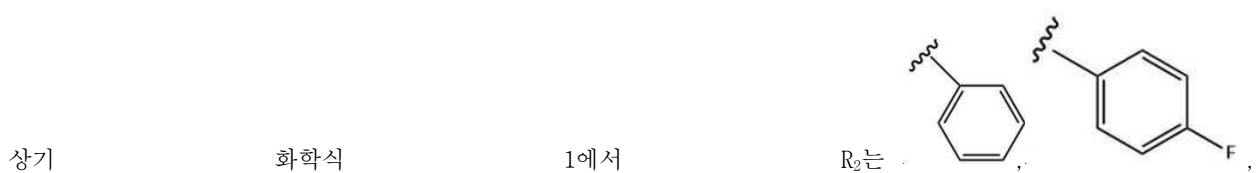
## 청구항 3

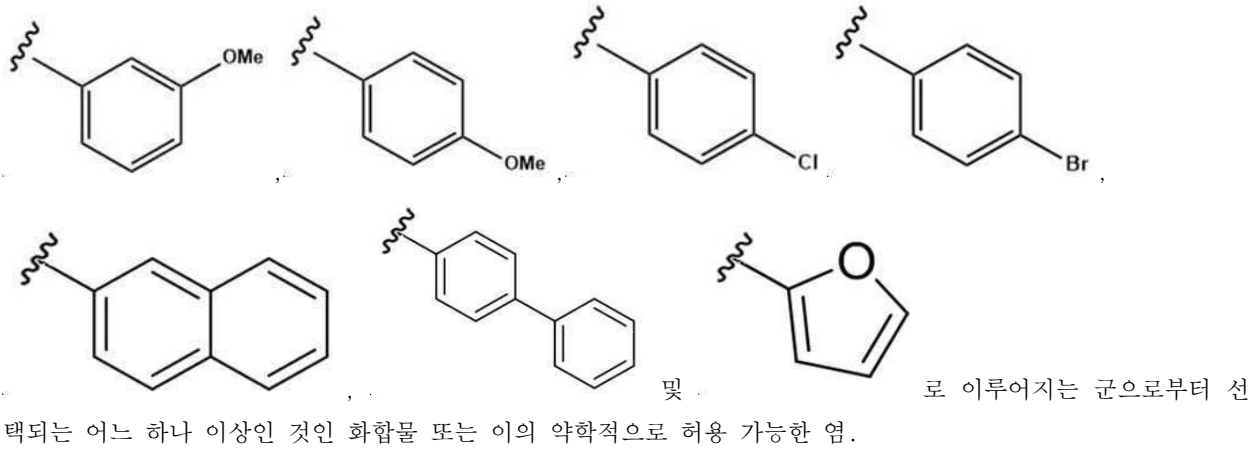
제1항에 있어서,



## 청구항 4

제1항에 있어서,



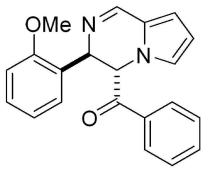


## 청구항 5

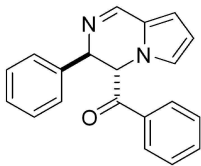
제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2 내지 화학식 40으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

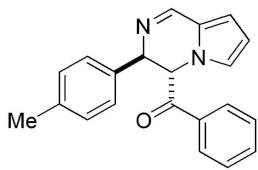
[화학식 2]



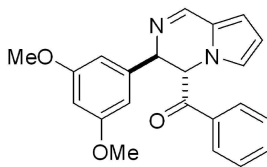
[화학식 3]



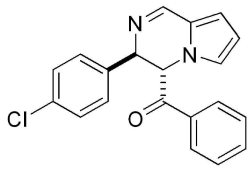
[화학식 4]



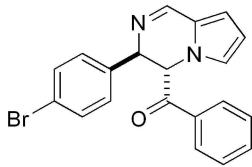
[화학식 5]



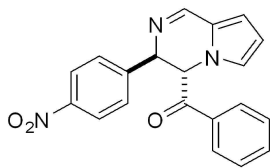
[화학식 6]



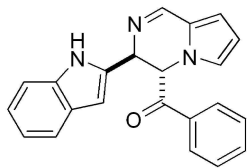
[화학식 7]



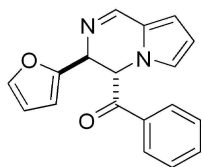
[화학식 8]



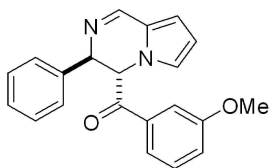
[화학식 9]



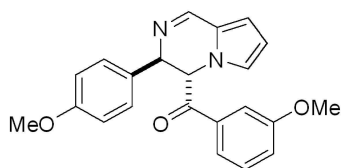
[화학식 10]



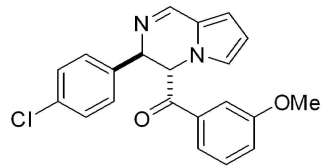
[화학식 11]



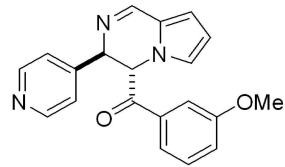
[화학식 12]



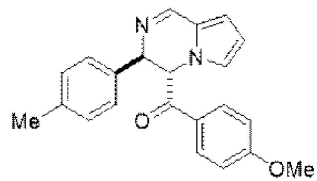
[화학식 13]



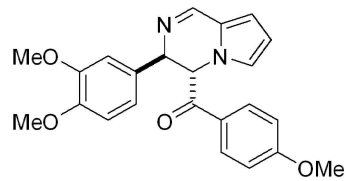
[화학식 14]



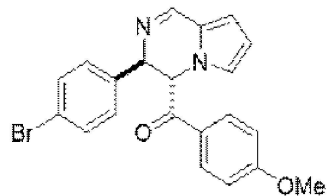
[화학식 15]



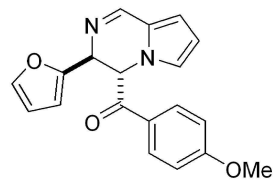
[화학식 16]



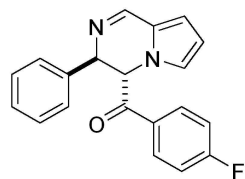
[화학식 17]



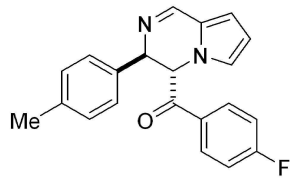
[화학식 18]



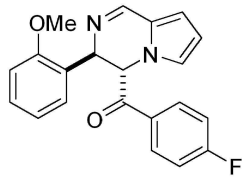
[화학식 19]



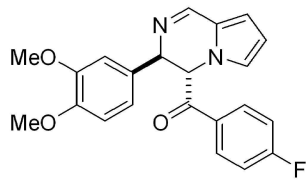
[화학식 20]



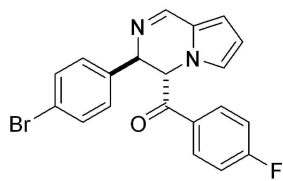
[화학식 21]



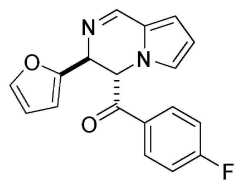
[화학식 22]



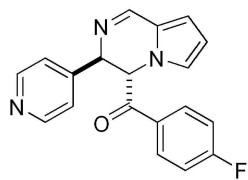
[화학식 23]



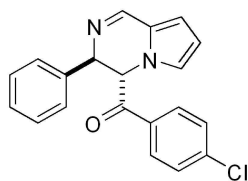
[화학식 24]



[화학식 25]

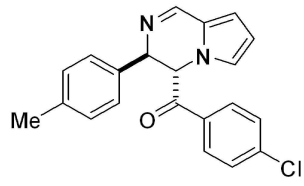


[화학식 26]

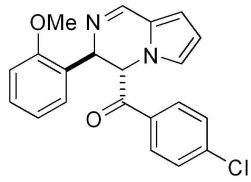




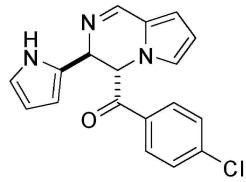
[화학식 27]



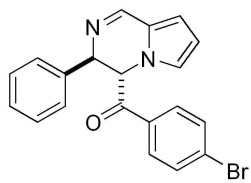
[화학식 28]



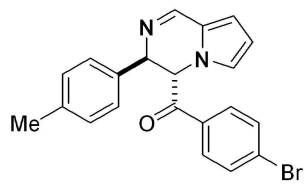
[화학식 29]



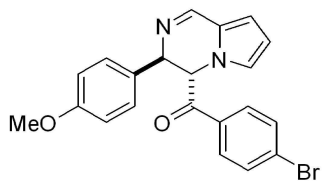
[화학식 30]



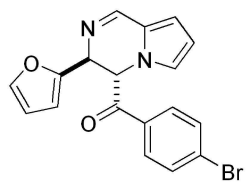
[화학식 31]



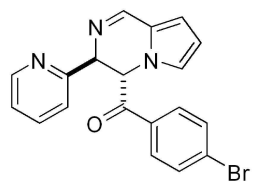
[화학식 32]



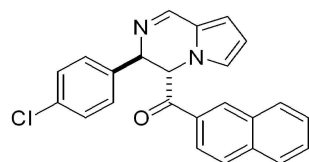
[화학식 33]



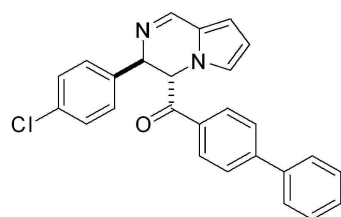
[화학식 34]



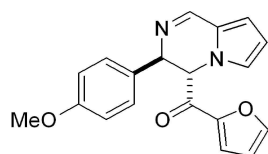
[화학식 35]



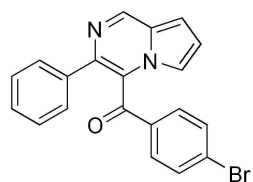
[화학식 36]



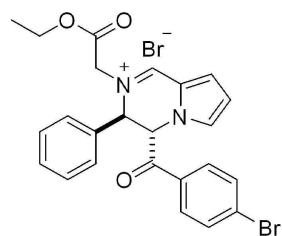
[화학식 37]



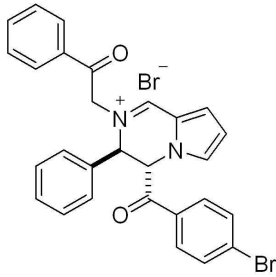
[화학식 38]



[화학식 39]



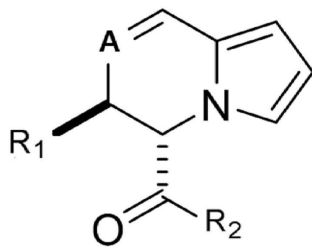
[화학식 40]



### 청구항 6

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 항암용 약학적 조성물.

[화학식 1]

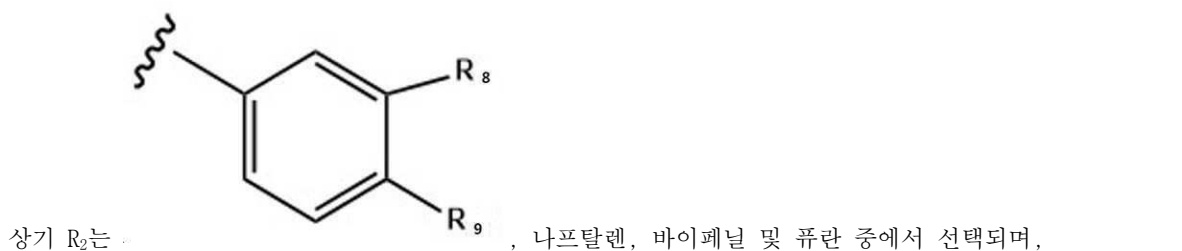
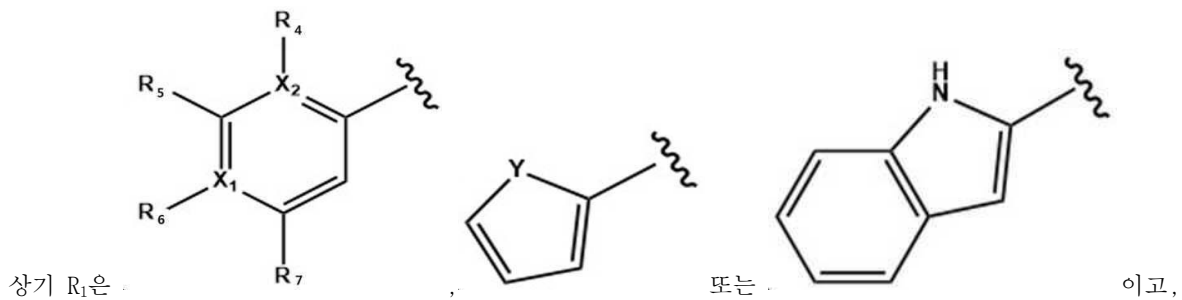


상기 [화학식 1]에서,

상기 A는 N 또는  $N^+$  이고,

상기 A가  $N^+$  인 경우 A에는  $-CH_2COR_3$  가 결합되며,

상기  $R_3$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시 및 아릴 중에서 선택되고,



상기  $R_2$ 는 , 나프탈렌, 바이페닐 및 퓨란 중에서 선택되며,

상기  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_7$ 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 OMe 또는 H이고,

상기  $R_6$ 는 Me, OMe, Cl, Br, CN,  $NO_2$  또는 H이고,

상기  $R_8$ 은 OMe 또는 H이고,

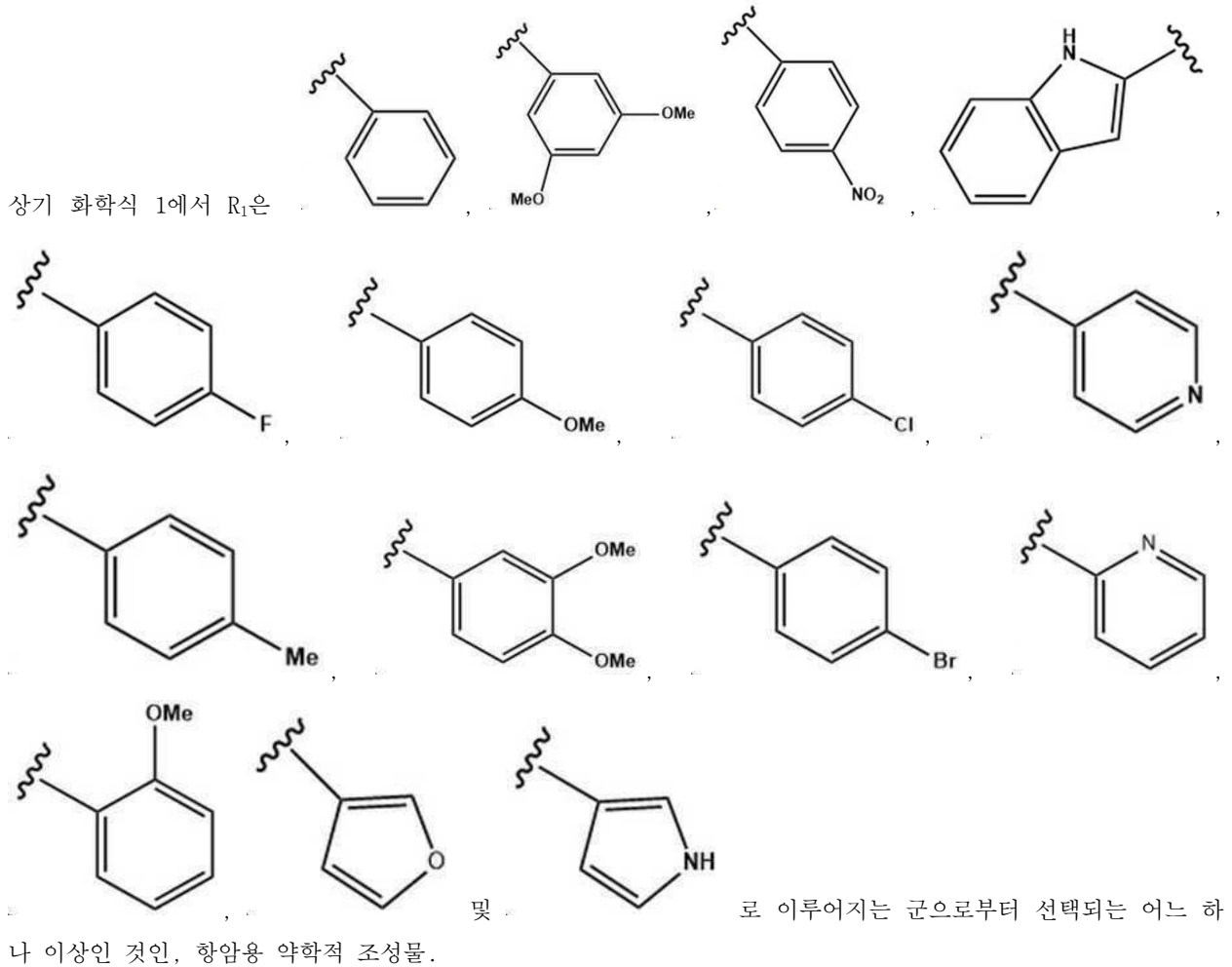
상기  $R_9$ 는 할로, CN,  $NO_2$ , OMe 또는 H이고,

상기  $X_1$ ,  $X_2$ 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

상기 Y는 O 또는 N이다.

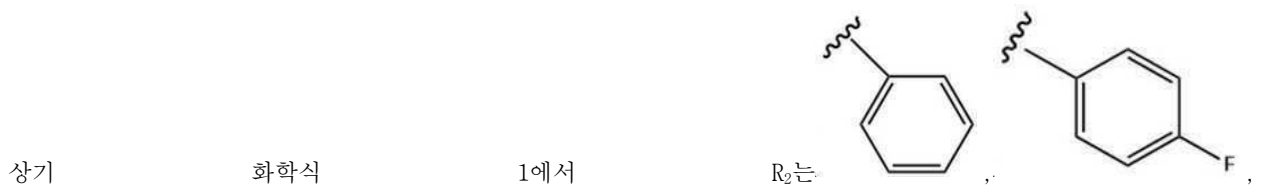
### 청구항 7

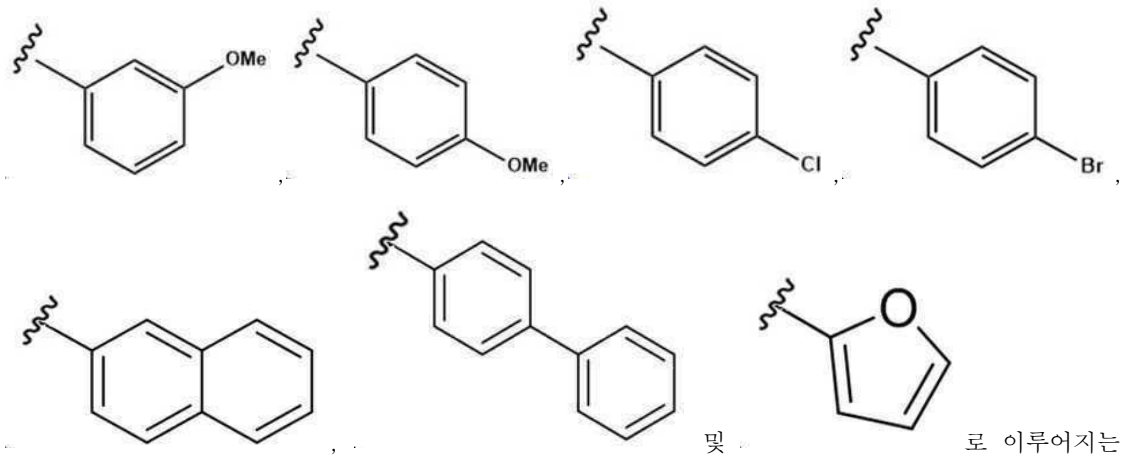
제6항에 있어서,



### 청구항 8

제6항에 있어서,





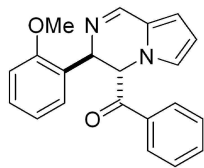
선택되는 어느 하나 이상인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 9

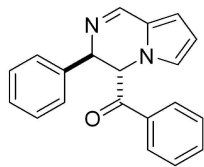
제6항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2 내지 화학식 40으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 항암용 약학적 조성물.

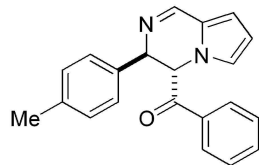
[화학식 2]



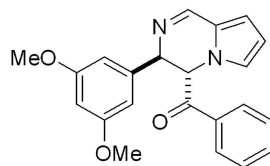
[화학식 3]



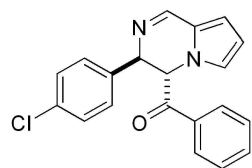
[화학식 4]



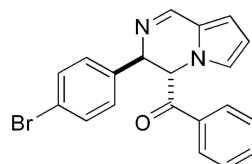
[화학식 5]



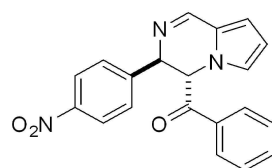
[화학식 6]



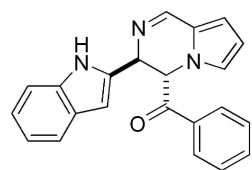
[화학식 7]



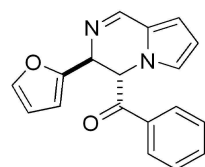
[화학식 8]



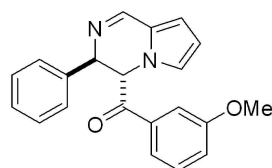
[화학식 9]



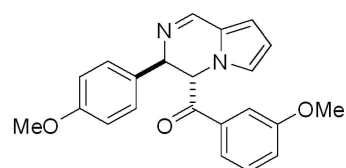
[화학식 10]



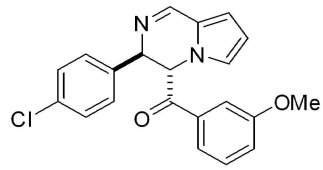
[화학식 11]



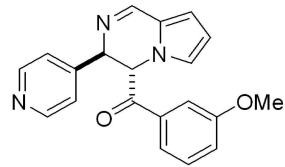
[화학식 12]



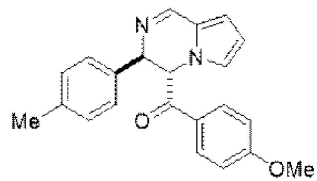
[화학식 13]



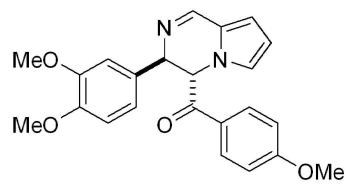
[화학식 14]



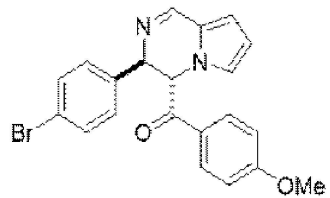
[화학식 15]



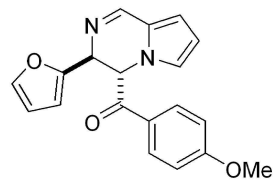
[화학식 16]



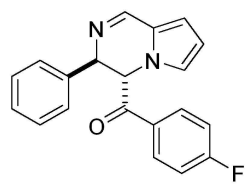
[화학식 17]



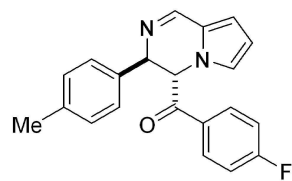
[화학식 18]



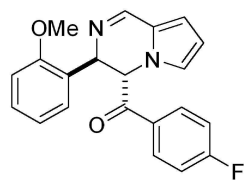
[화학식 19]



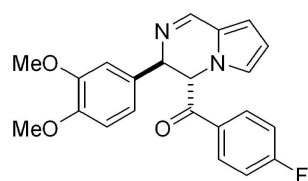
[화학식 20]



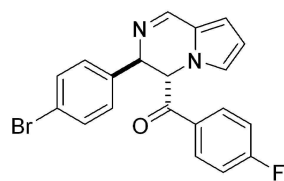
[화학식 21]



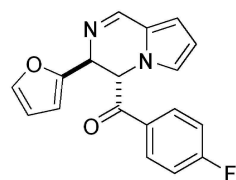
[화학식 22]



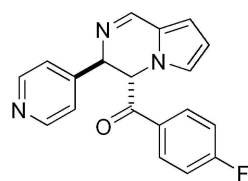
[화학식 23]



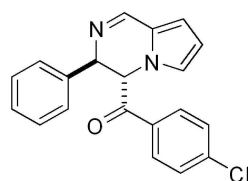
[화학식 24]



[화학식 25]

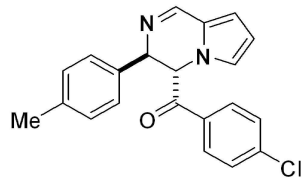


[화학식 26]

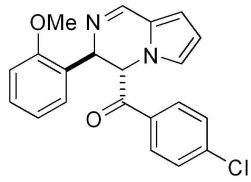




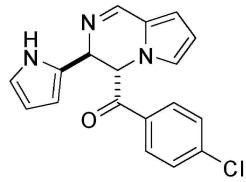
[화학식 27]



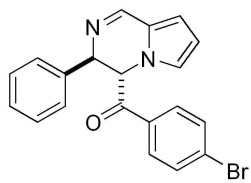
[화학식 28]



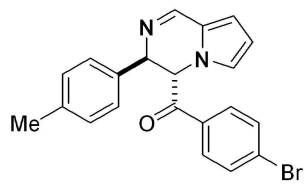
[화학식 29]



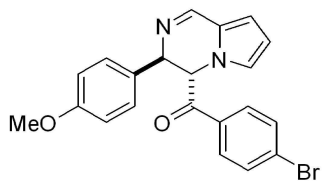
[화학식 30]



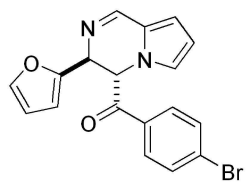
[화학식 31]



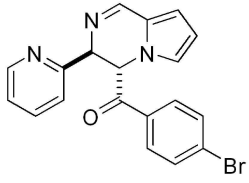
[화학식 32]



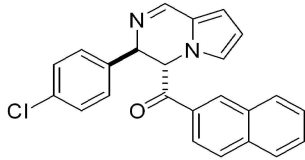
[화학식 33]



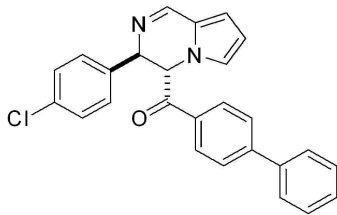
[화학식 34]



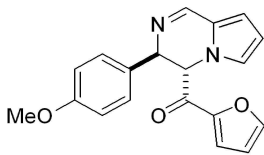
[화학식 35]



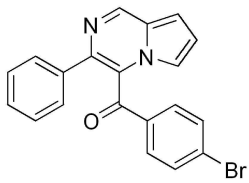
[화학식 36]



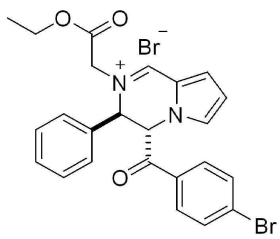
[화학식 37]



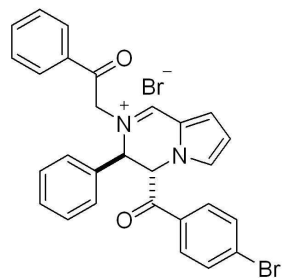
[화학식 38]



[화학식 39]



[화학식 40]



#### 청구항 10

제6항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 전립선암, 유방암, 갑상선암, 위암, 대장암, 폐암, 간암, 췌장암, 고환암, 구강암, 기저세포암, 뇌종양, 담낭암, 담도암, 후두암, 망막세포종, 바터팽대부암, 방광암, 복막암, 부신암, 비소세포폐암, 설암, 소세포폐암, 소장암, 수막종, 식도암, 신우요관암, 신장암, 악성골종양, 악성연부조직종양, 악성뿔프종, 악성흑색종, 안종양, 요도암, 위암, 육종, 인두암, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전이성뇌종양, 직장암, 질암, 척수종양, 침샘암, 편도암, 편평상피세포암 및 항문암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 암에 대해 항암 효과를 나타내는 것인, 항암용 약학적 조성물.

#### 청구항 11

제6항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 암세포 또는 종양세포의 사멸 또는 전이억제 효과를 나타내는 것인, 항암용 약학적 조성물.

#### 청구항 12

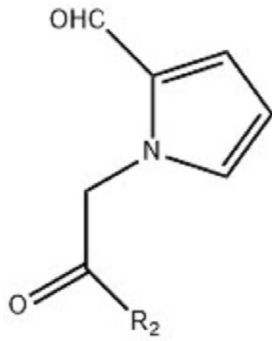
제6항에 있어서,

상기 염은 수화물, 용매화물 및 결정으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 형태인 것인, 항암용 약학적 조성물.

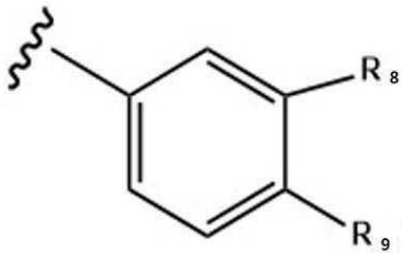
#### 청구항 13

하기 [화학식 41]의 화합물에 알데하이드(aldehyde) 및 아세트산암모늄( $\text{NH}_4\text{OAc}$ )을 혼합하여 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 [화학식 1]로 표시되는 4-아실 3, 4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체의 제조방법.

[화학식 41]



상기 [화학식 41]에서,

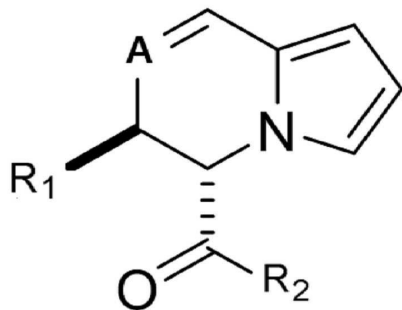


상기 R<sub>2</sub>는 , 나프탈렌, 바이페닐 및 퓨란 중에서 선택되며,

상기 R<sub>8</sub>은 OMe 또는 H이고,

상기 R<sub>9</sub>는 할로, CN, NO<sub>2</sub>, OMe 또는 H이다.

[화학식 1]

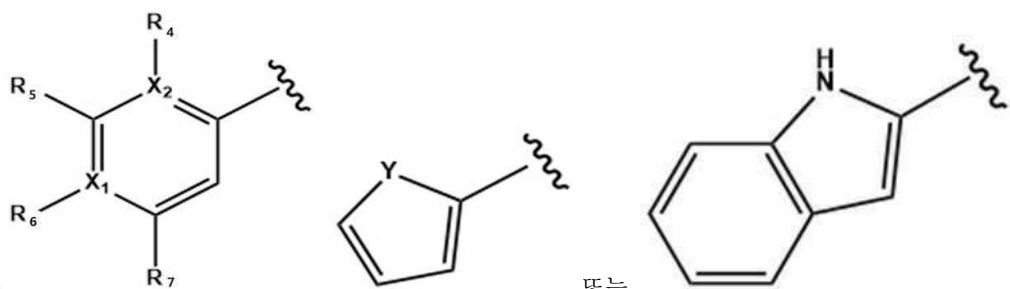


상기 [화학식 1]에서,

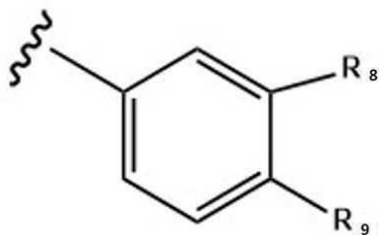
상기 A는 N 또는 N<sup>+</sup> 이고,

상기 A가 N<sup>+</sup> 인 경우 X에는 -CH<sub>2</sub>COR<sub>3</sub> 가 결합되며,

상기 R<sub>3</sub>는 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시 및 아릴 중에서 선택되고,



상기 R<sub>1</sub>은 , 또는 이고,



상기 R<sub>2</sub>는 , 나프탈렌, 바이페닐 및 퓨란 중에서 선택되며,

상기 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 OMe 또는 H이고,

상기 R<sub>6</sub>은 Me, OMe, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub> 또는 H이고,

상기 R<sub>8</sub>은 OMe 또는 H이고,

상기 R<sub>9</sub>는 할로, CN, NO<sub>2</sub>, OMe 또는 H이고,

상기 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

상기 Y는 O 또는 N이다.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진유도체, 이의 용도 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002] 피롤로[1,2-a]피라진(pyrrolo[1,2-a]pyrazine)은 다양한 생물학적 활성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 피롤로[1,2-a]피라진을 포함하는 화합물은 항불안제, HIF-1 억제제, PI3K 억제제, Eis 억제제 등으로 이미 널리 알려져 있으며(WO 2016064957 A1 20160428, Lee, Y. H., et al. Bioorg. Med. Chem. **2016**, *24*, 2843., Yarkova, M. A., et al. Pharm. Chem. J. **2016**, *50*, 501, Garan, A., et al. ACS Infect. Dis. **2017**, *3*, 302., Desplat, V., et al. ChemMedChem **2017**, *12*, 940., Aiello, F., et al. ChemMedChem **2017**, *12*, 1279), 방향족 고리 주위의 치환기의 종류 및 치환 패턴에 따라 다양한 약리 기능을 나타낼 수 있다.

[0003] 암은 인간에게 불치의 병으로 이를 위한 치료방법이 수십여 년 간의 노력에도 불구하고, 암은 아직까지 질병에 의한 현대인의 사망요인 1, 2위를 차지하는 질환으로 남아있으며, 기존 치료법에 의한 치료 효과의 한계성에 대한 인식이 확산되고 있다. 이에 따라 새로운 기전 및 종류의 항암제의 개발이 지속적으로 요구되고 있다.

[0004] 한편, 피롤로[1,2-a]피라진에 아실기를 달기 위한 시도는 있어왔으나(Zhu, H., et al. Org. Lett. 2011, *13*, 2792, Kim, M., et al. J. Org. Chem. **2013**, *78*, 10395), 현재까지 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체의 C<sub>4</sub>에 아실기를 연결하는 방법 및 이를 항암제로서 활용하는 방법은 개발되지 않고 있으며, 새로운 치환기의 접목을 통한 신규 용도 개발이 요구되고 있다.

## 선행기술문헌

## 특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 국제공개공보 WO 2016064957 A1 20160428

## 발명의 내용

## 해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

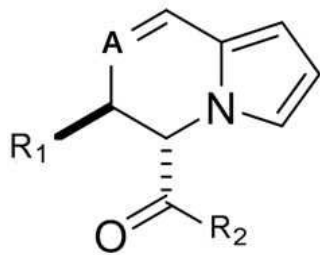
[0007] 본 발명의 다른 목적은 상기 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 항암용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0009] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 1로 표시되는 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

### 화학식 1



[0010]

[0011] 상기 [화학식 1]에서,

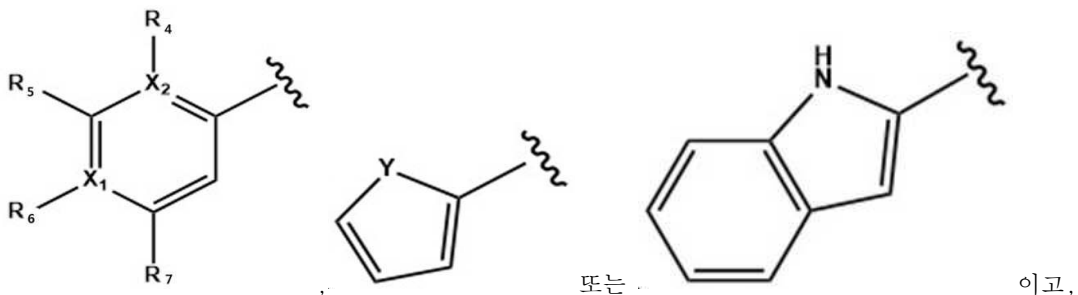
[0012] 상기 A는 N 또는  $N^+$  이고,

[0013] 상기 A가  $N^+$  인 경우 X에는  $-CH_2COR_3$  가 결합되며,

[0014] 상기 R<sub>3</sub>는 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시 및 아릴 중에서 선택되고,

[0015]

상기 R<sub>1</sub>은



[0016]

상기 R<sub>2</sub>는 , 나프탈렌, 바이페닐 및 퓨란 중에서 선택되며,

[0017]

상기 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 OMe 또는 H이고,

[0018]

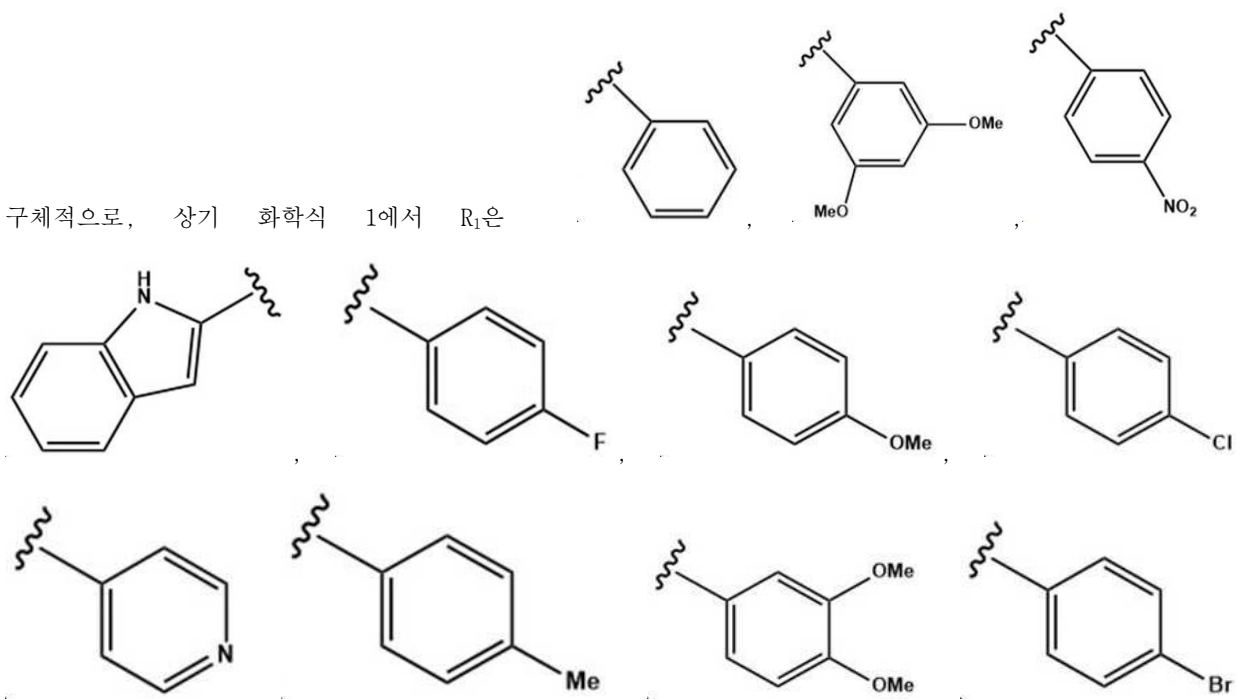
상기 R<sub>6</sub>은 Me, OMe, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub> 또는 H이고,

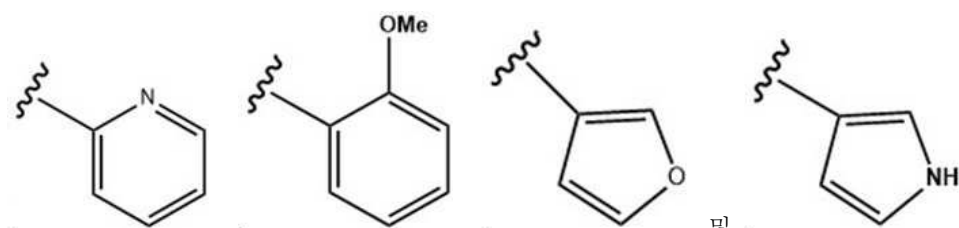
[0019]

상기 R<sub>8</sub>은 OMe 또는 H이고,

- [0020] 상기  $R_9$ 는 할로젠, CN,  $NO_2$ , OMe 또는 H이고,
- [0021] 상기  $X_1$ ,  $X_2$ 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C 또는 N이고,
- [0022] 상기 Y는 O 또는 N이다.
- [0023] 본 발명에 있어서, 상기  $C_{1-6}$  알킬은 직쇄상 또는 분쇄상 알킬일 수 있으며, 구체적으로 메틸, 에틸, 노말프로필, 이소프로필, 노말부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, 노말프로필, 이소프로필, 노말헥실 및 이소헥실로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다.
- [0024] 본 발명에 있어서, 상기  $C_{1-6}$  알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있으며, 구체적으로 메톡시(OMe) 또는 에톡시( $OCH_2CH_3$ )인 것일 수 있다.
- [0025] 본 발명에 있어서, 상기 “할로젠”은 플루오린(F), 클로린(Cl), 브로민(Br) 및 아이오딘(I)으로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다.
- [0026] 본 발명에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 것이면 특별히 제한은 없으며, 구체적인 예로는 염산, 브롬산, 술폰산, 아미도황산, 인산 및 질산과 같은 무독성의 무기산이나 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 젖산, 타르타르산, 시트르산, 파라톨루엔설폰산 및 메탄설폰산과 같은 무독성의 유기산을 이용하여 염을 형성할 수 있다. 또한, 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 다이하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 테카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\beta$ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함할 수 있다.

[0027] 구체적으로, 상기 화학식 1에서  $R_1$ 은

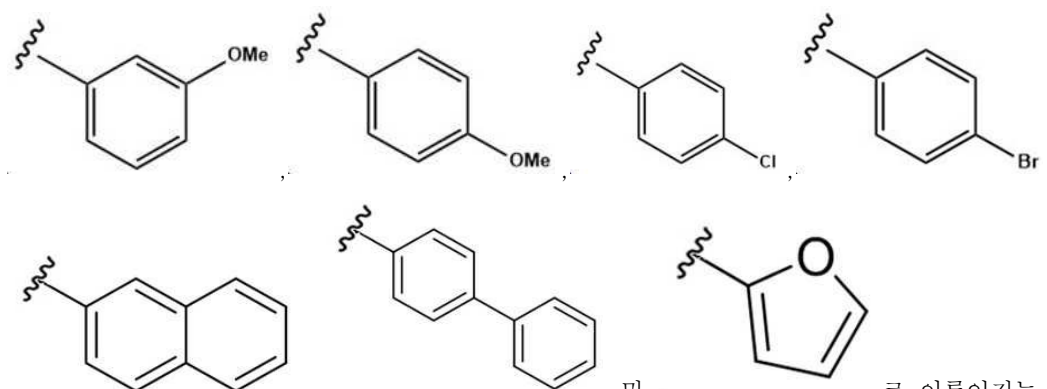
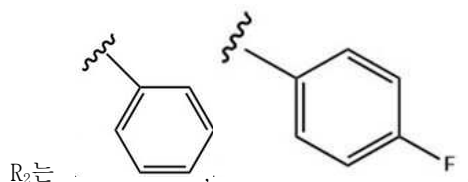




선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있다.

[0028]

또한 구체적으로, 상기 화학식 1에서

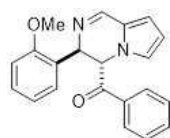


는 어느 하나 이상인 것일 수 있다.

[0029]

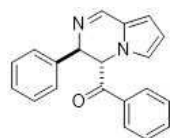
또한 구체적으로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 예시로 하기 화학식 2 내지 화학식 40으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

### 화학식 2



[0030]

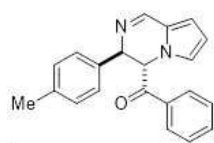
### 화학식 3



[0031]

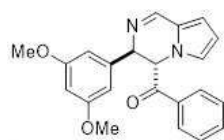


화학식 4



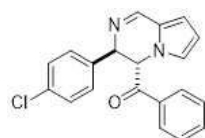
[0032]

화학식 5



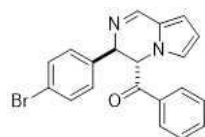
[0033]

화학식 6



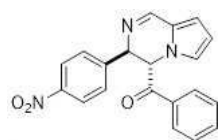
[0034]

화학식 7



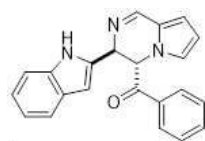
[0035]

화학식 8



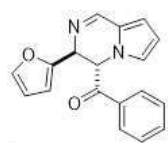
[0036]

화학식 9



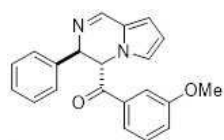
[0037]

화학식 10



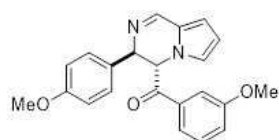
[0038]

화학식 11



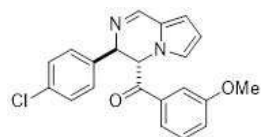
[0039]

화학식 12



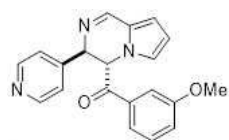
[0040]

화학식 13



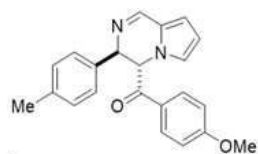
[0041]

화학식 14



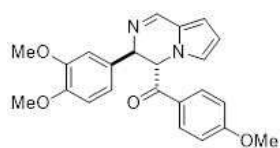
[0042]

화학식 15



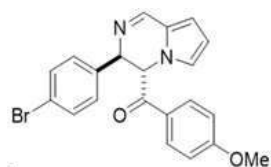
[0043]

화학식 16



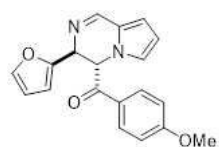
[0044]

화학식 17



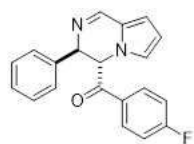
[0045]

화학식 18



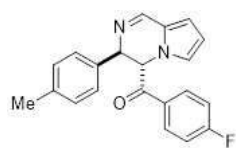
[0046]

화학식 19



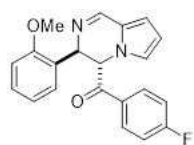
[0047]

화학식 20



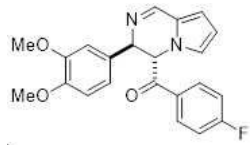
[0048]

화학식 21



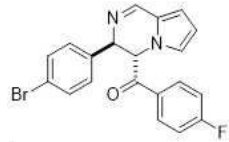
[0049]

화학식 22



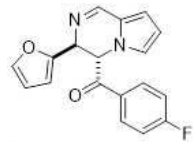
[0050]

화학식 23



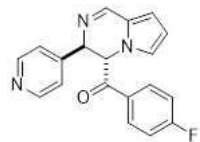
[0051]

화학식 24



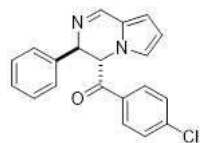
[0052]

화학식 25



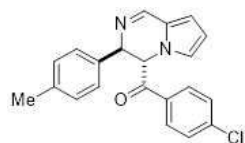
[0053]

화학식 26



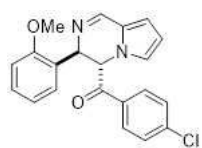
[0054]

화학식 27



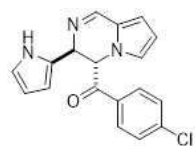
[0055]

화학식 28



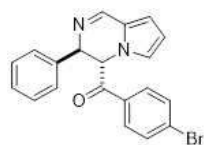
[0056]

화학식 29



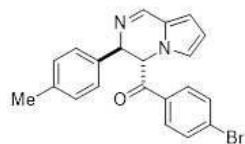
[0057]

화학식 30



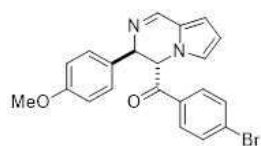
[0058]

화학식 31



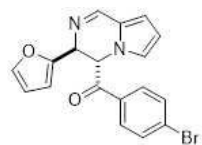
[0059]

화학식 32



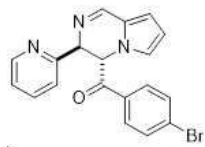
[0060]

화학식 33



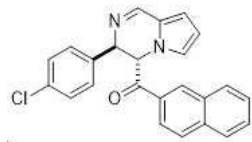
[0061]

화학식 34



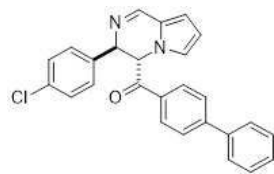
[0062]

화학식 35



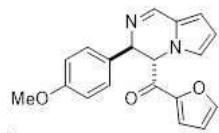
[0063]

화학식 36



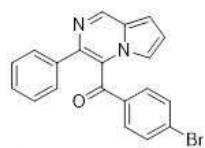
[0064]

화학식 37



[0065]

화학식 38



[0066]

화학식 39



[0067]

화학식 40



[0068]

[0070] 본 발명의 다른 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 항암용 약학적 조성물에 관한 것이다. 화학식 1의 화합물로 표시되는 본 발명의 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로 [1,2-a]피라진 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 설명한 바와 같다.

[0071] 본 발명의 용어 “암”은 세포가 정상적인 성장 한계를 무시하고 분열 및 성장하는 공격적(aggressive) 특성, 주위 조직에 침투하는 침투적(invasive)특성 및 체내의 다른 부위로 퍼지는 전이적(metastatic)특성을 갖는 세포에 의한 질병을 총칭하는 의미이다.

[0072] 구체적으로, 상기 화학식 1의 화합물은 전립선암, 유방암, 갑상선암, 위암, 대장암, 폐암, 간암, 췌장암, 고환암, 구강암, 기저세포암, 뇌종양, 담낭암, 담도암, 후두암, 망막세포종, 바터팡대부암, 방광암, 복막암, 부신암, 비소세포폐암, 설암, 소세포폐암, 소장암, 수막종, 식도암, 신우요관암, 신장암, 악성골종양, 악성연부조직종양, 악성림프종, 악성흑색종, 안종양, 요도암, 위암, 육종, 인두암, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전이성뇌종양, 직장암, 질암, 척수종양, 침샘암, 편도암, 편평상피세포암 및 항문암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 암에 대해 항암 효과를 나타내는 것일 수 있다.

[0073] 또한 구체적으로, 상기 화학식 1의 화합물은 암세포 또는 종양세포의 사멸 또는 전이억제 효과를 나타내는 것일 수 있다.

[0074] 또한 구체적으로, 상기 염은 수화물, 용매화물 및 결정으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 형태일 수 있으며, 본 발명에서 적용 가능한 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 설명한 바와 같다.

[0075] 본 발명의 일 실시예에서는 전립선암 세포인 PC3 세포 및 유방암 세포인 MCF7 세포 모두에 대해 본 발명 화합물이 사멸 효과를 나타냄을 확인하였으며(표 1), 나아가 처리 농도가 증가할수록 암세포 사멸 및 억제 효과가 증가함을 확인하였다(도 1 내지 도 4).

[0076] 또한, 본 발명의 일 실시예에서는 전립선암 세포인 PC3 세포 및 유방암 세포인 MCF7 세포 모두에 대해 본 발명 화합물이 전이 억제 효과를 나타냄을 확인하였는 바(도 5), 본 발명의 화합물들은 암세포의 성장 및 이동을 억제함으로써 항암용 약학적 조성물로 활용될 수 있음을 확인하였다.

[0077] 본 발명에 따른 항암용 약학적 조성물은 대상 내 투여된 후 암 세포의 성장 및/또는 이동을 억제할 수 있는 효과가 잘 발휘되기 있도록 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 약학적 제형으로 제조될 수 있다. 제형의 제조에 있어서, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다.

[0078] 상기 약학적으로 허용가능한 담체는 통상적으로 사용되는 것들, 예컨대 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 증진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제, 기타 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

[0079] 상기 암 예방 또는 치료용 약학 조성물의 투여 방법은 특별한 제한이 있는 것은 아니지만, 바람직하게는 동맥 또는 정맥 내로 투입하거나, 피하로, 직장으로, 비강으로, 임의의 다른 비경구로도 투입될 수 있다.

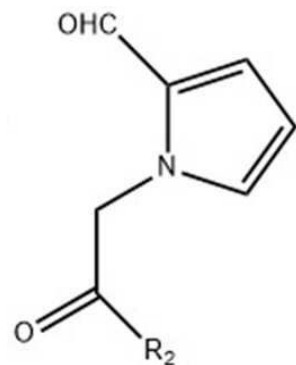
[0080] 상기 조성물로부터 선택되는 투여 수준은 화합물의 활성, 투여 경로, 치료되는 병태의 중증도 및 치료되는 환자의 병태 및 이전 병력에 따를 것이다. 그러나 원하는 치료 효과의 달성을 위해 요구되는 것보다 낮은 수준의 화

합물의 용량에서 시작하여, 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 서서히 증가시키는 것은 당업계의 지식 내에 있으며, 바람직한 투여량은 나이, 성별, 체형, 체중에 따라 결정될 수 있다. 상기 조성물은 약제학적 허용가능한 제약 제제로 제제화되기 전에 추가로 가공될 수 있으며, 바람직하게는 더 작은 입자들로 분쇄 또는 연마될 수 있다. 또한 상기 조성물은 병태 및 치료되는 환자에 따라 달라질 것이지만, 이는 비-독창적으로 결정할 수 있다.

[0081] 본 발명의 약학적 조성물은 마우스, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여(예를 들어, 도포 또는 정맥 내, 피하, 복강 내 주사)할 수 있으나 경구 투여가 바람직하다. 질병의 예방 및 치료를 위해서는 질 내로 투여할 수 있다. 경구 투여를 위한 고형제제에는 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 연질캡슐제, 환제 등이 포함될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 에어로졸 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제로는 각각 통상의 방법에 따라 멸균된 수용액, 액제, 비수성용제, 현탁제, 에멀전, 점안제, 시럽, 좌제, 에어로졸 등의 외용제 및 멸균 주사제제의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 구체적으로는 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니먼트제, 안연고제, 점안제, 파스타제 또는 카타플 라스마제의 약학적 조성물을 제조하여 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 국소 투여를 위한 제제는 임상적 처방에 따라 무수형 또는 수성형일 수 있다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

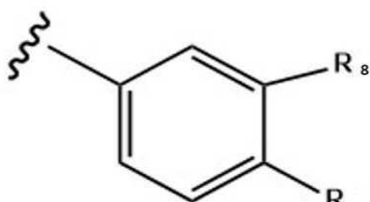
[0082] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 [화학식 41]의 화합물에 알데하이드(aldehyde) 및 아세트산암모늄( $\text{NH}_4\text{OAc}$ )을 혼합하여 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 [화학식 1]로 표시되는 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

#### 화학식 41



[0083]

[0084] 상기 [화학식 41]에서,



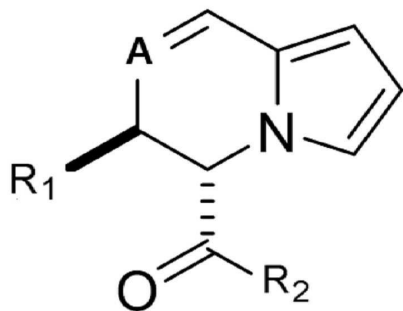
[0085] 상기  $\text{R}_2$ 는 , 나프탈렌, 바이페닐 및 퓨란 중에서 선택되며,

[0086] 상기  $\text{R}_8$ 은 OMe 또는 H이고,

[0087] 상기  $\text{R}_9$ 는 할로, CN,  $\text{NO}_2$ , OMe 또는 H이다.



[0088] [화학식 1]



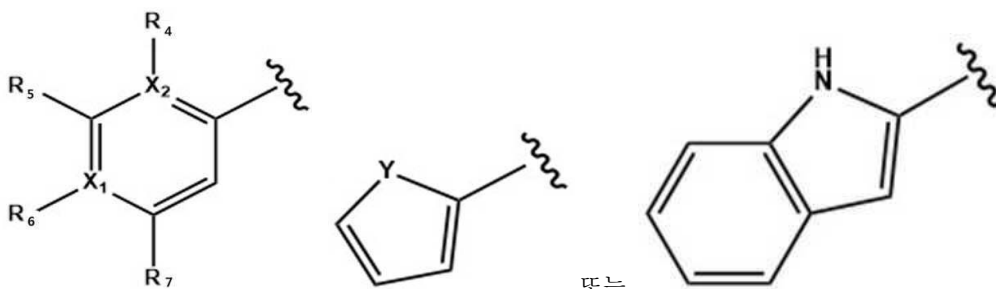
[0089]

[0090] 상기 [화학식 1]에서,

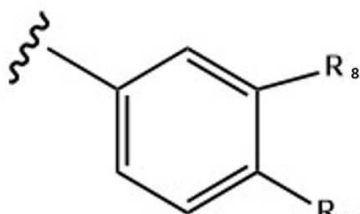
[0091] 상기 A는 N 또는  $N^+$  이고,

[0092] 상기 A가  $N^+$  인 경우 X에는  $-CH_2COR_3$  가 결합되며,

[0093] 상기  $R_3$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시 및 아릴 중에서 선택되고,



[0094] 상기  $R_1$ 은 , 또는 이고,



[0095] 상기  $R_2$ 는 , 나프탈렌, 바이페닐 및 퓨란 중에서 선택되며,

[0096] 상기  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_7$ 은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 OMe 또는 H이고,

[0097] 상기  $R_6$ 은 Me, OMe, Cl, Br, CN,  $NO_2$  또는 H이고,

[0098] 상기  $R_8$ 은 OMe 또는 H이고,

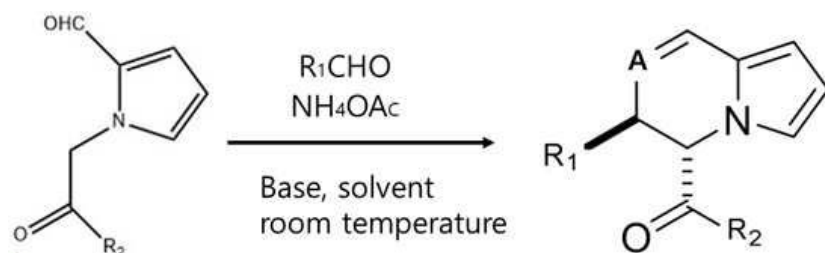
[0099] 상기  $R_9$ 는 할로, CN,  $NO_2$ , OMe 또는 H이고,

[0100] 상기  $X_1$ ,  $X_2$ 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C 또는 N이고,

[0101] 상기 Y는 O 또는 N이다.

[0102] 본 발명 일 실시예에서는 화학식 41의 화합물을 출발물질로 하여 알데하이드(aldehyde) 및 아세트산암모늄( $NH_4OAc$ )을 혼합하여 4-아실 3,4-다이하드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체를 제조하였으며, 더욱 구체적으로 하기 반응식 1을 이용하여 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다. 하기 반응식 1 내의 치환기  $R_1$  및  $R_2$ 는 필요에 따라 변경하여 적용할 수 있다.

[0103] [반응식 1]



[0104]

### 발명의 효과

[0105]

본 발명의 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체 화합물은 우수한 암세포 사멸효과 및 전이 억제 효과를 나타내는 바, 항암 용도로 널리 활용될 수 있다.

[0106]

본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정된 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

### 도면의 간단한 설명

[0107]

도 1은 PC3세포에서 본 발명의 화합물의 농도에 따른 암세포 사멸 효과를 확인한 그래프이다.

도 2는 PC3세포에서 본 발명의 화합물의 농도에 따른 암세포 억제 효과를 확인한 그래프이다.

도 3은 MCF7세포에서 본 발명의 화합물의 농도에 따른 암세포 사멸 효과를 확인한 그래프이다.

도 4는 MCF7세포에서 본 발명의 화합물의 농도에 따른 암세포 억제 효과를 확인한 그래프이다.

도 5는 PC3세포에서 본 발명 화학식 40 화합물의 암세포 전이 억제 효과를 확인한 것이다.

도 6은 MCF7세포에서 본 발명 화학식 40 화합물의 암세포 전이 억제 효과를 확인한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0108]

이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0109]

하기 본 발명의 합성에 있어서, '농축'은 회전 증발기를 이용하여 증류를 통해 용매를 제거하는 것을 의미한다. '건조'란 무수황산마그네슘과 같은 건조제를 첨가하거나 또는 건조제가 있는 공간으로 통과시켜 수분을 제거한 후 여과하는 것을 의미한다.

[0110]

플래시 크로마토그래피(flash chromatography)는 헥산(hexanes), 에틸 아세테이트(ethyl acetate) 및 디클로로메탄(dichloromethane)을 용리액으로 사용하는 실리카 겔(230-400mesh)을 사용하여 수행하였으며, UV광으로 가시화된 0.25mm 실리카 플레이트(F-254)상의 박층 크로마토그래피(thin-layer chromatography)로 모든 반응을 모니터링 하였다. 융점은 모세관 융점 장치(capillary melting point apparatus)를 사용하여 측정 하였다.

[0111]

$^1\text{H}$  및  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트럼은 400 MHz NMR 분광기상에서 기록되었고 화학적 쉬프트, 다중도(s, 단일체; d, 이중선; t, 삼중 항; q, 4 중주; m, 다중 선), 헤르츠(Hz)의 커플링 상수, 양성자의 수로 표시되었다. HRMS는 전자 분사 이온화(ESI) 및 Q-TOF 질량 분석기로 측정되었다.

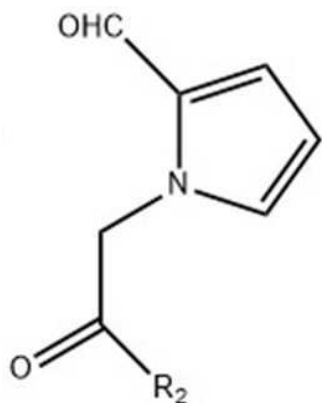
[0112]

### 제조예. 반응 최적화

[0113]

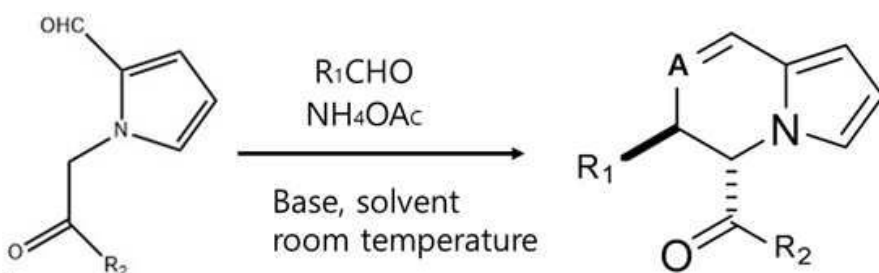
하기 반응식 1에 따라 수행하였으며, 하기 화학식 38의 화합물을 출발물질로 하여 알데하이드(aldehyde) 및 아세트산암모늄( $\text{NH}_4\text{OAc}$ )을 혼합하여 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체를 제조하였다. 하기 화학식 41 및 반응식 1 내의 치환기  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 필요에 따라 변경하여 적용할 수 있다.

[0114] [화학식 41]



[0115]

[0116] [반응식 1]



[0117]

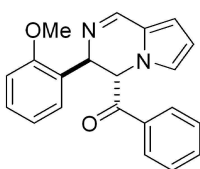
[0118] **실시예 1. 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체의 합성**

[0119] 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체 화합물인 화학식 2 내지 38의 화합물을 합성하였으며, 올바르게 합성되었는지 여부를 확인하기 위하여  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz),  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz) 및 HRMS 분석을 실시하였다.

[0120] 1-1. ((3R\*, 4S\*)-3-(2-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논(((3R\*, 4S\*)-3-(2-Methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)(phenyl)methanone) 합성

[0121] 에탄올(1.0 mL)에 2-메톡시벤즈알데하이드(16.3 mg, 1.2 equiv) 및 암모늄아세테이트(9.2 mg, 1.2 equiv)가 교반된 용액에 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드(21.3 mg, 1 equiv)와 염기(6.9 mg, 0.5 equiv)를 상온에서 첨가하였다. 그 후, 상기 혼합물을 상온에서 14시간 동안 교반하였으며, 박층 크로마토그래피로 반응을 확인하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 감압증류한 후 디클로로메탄(3x10 mL)으로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 각각 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과 한 후 진공상태에서 증류하여 농축한 잔사물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/디클로로메탄/헥산=1:1:8)로 정제하여 ((3R\*, 4S\*)-3-(2-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논 (31 mg, 94%)를 수득하였다.

[0122] [화학식 2]



[0123]

[0124] 흰색 고체(white solid), mp: 216.5-218.7 °C (94%);

[0125]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.27-6.29 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.76 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H);

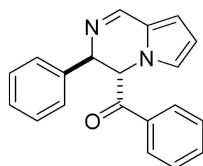
[0126]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.4, 156.4, 153.1, 134.7, 133.9, 129.1, 129.0, 128.7, 128.4, 126.3, 126.2, 124.3, 121.1, 111.7, 110.7, 110.5, 62.4, 57.7, 55.3;

[0127] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$  계산 값: 353.1260, 측정값: 353.1268.

[0128] 1-2.  $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)$ -3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일 메타논( $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)$ -3-Phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)methanone) 합성

[0129] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 벤즈알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여  $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)$ -3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일 메타논을 합성하였다.

[0130] [화학식 3]



[0131]

[0132] 흰색 고체(white solid), mp: 171.4-172.2  $^{\circ}\text{C}$  (94%);

[0133]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.63 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.28-7.29 (m, 3H), 7.21-7.23 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 6.66 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.71 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 5.32 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H);

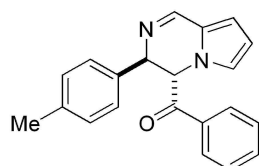
[0134]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.6, 151.7, 139.8, 134.8, 134.1, 129.1, 129.0, 128.6, 128.2, 127.4, 125.8, 124.1, 112.0, 110.9, 64.2, 62.9;

[0135] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{ONa}$  계산값: 323.1155, 측정값: 323.1164.

[0136] 1-3. 페닐( $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)$ -3-(*p*-톨릴)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논(Phenyl( $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)$ -3-(*p*-tolyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)methanone) 합성

[0137] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-톨루알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 페닐( $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)$ -3-(*p*-톨릴)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논을 합성하였다.

[0138] [화학식 4]



[0139]

[0140] 연한 노란색 고체(pale yellow solid), mp: 179.5-180.2  $^{\circ}\text{C}$  (95%);

[0141]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.08 (s, 4H), 6.62 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.32-6.34 (m, 1H), 5.68 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 5.29 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H);

[0142]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.4, 151.5, 137.9, 136.9, 134.6, 134.1, 129.7, 129.1, 128.6, 127.2, 125.8, 124.1, 111.9, 110.8, 63.7, 63.1, 21.2;

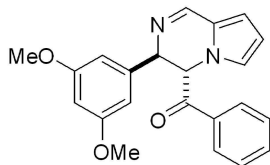
[0143] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$  계산값: 315.1492, 측정값: 315.1498.

[0144] 1-4.  $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)$ -3-(3,5-디메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논( $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)$ -

3-(3,5-Dimethoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(phenyl)methanone) 합성

[0145] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 3,5-다이메톡시벤즈알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 ((3R\*,4S\*)-3-(3,5-디메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논을 합성하였다.

[0146] [화학식 5]



[0147]

[0148] 연한 노란색 고체(Pale yellow solid), mp: 139.4-140.5 °C (87%);

[0149] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 6.57-6.60 (m, 2H), 6.31-6.32 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.67 (s, 6H);

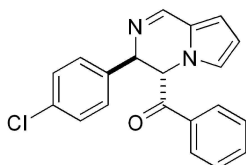
[0150] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.5, 161.2, 151.7, 142.0, 134.8, 134.2, 129.1, 128.6, 125.6, 124.1, 112.1, 110.9, 105.5, 100.0, 64.2, 62.6, 55.4;

[0151] HRMS (ESI-QTOF) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 계산값: 361.1547, 측정값: 361.1556.

1-5. ((3R\*,4S\*)-3-(4-클로로페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논(((3R\*,4S\*)-3-(4-Chlorophenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(phenyl)methanone) 합성

[0153] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-클로로벤즈알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 ((3R\*,4S\*)-3-(4-클로로페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논을 합성하였다.

[0154] [화학식 6]



[0155]

[0156] 흰색 고체(white solid), mp: 208.4-209.5 °C (89%);

[0157] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H);

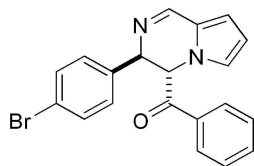
[0158] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.4, 152.0, 138.3, 134.8, 134.3, 134.0, 129.2, 129.1, 128.9, 128.5, 125.7, 124.2, 112.3, 111.0, 63.6, 62.7;

[0159] HRMS (ESI-QTOF) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O 계산값: 335.0946, 측정값: 335.0952.

1-6. ((3R\*,4S\*)-3-(2-브로모페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논(((3R\*,4S\*)-3-(34-Bromophenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(phenyl)methanone) 합성

[0161] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-브로모벤즈알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 ((3R\*,4S\*)-3-(2-브로모페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논을 합성하였다.

[0162] [화학식 7]



[0163]

[0164] 흰색 고체(white solid), mp: 196.0–197.1 °C (86%);

[0165]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.60–7.64 (m, 1H), 7.46–7.49 (m, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.08 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 2H), 6.64 (d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ , 1H), 6.58 (s, 1H), 6.32–6.34 (m, 1H), 5.62 (d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 5.24 (d,  $J = 4.9\text{ Hz}$ , 1H);

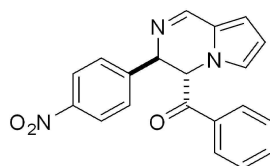
[0166]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.3, 152.0, 138.8, 134.8, 134.3, 132.1, 129.2, 129.2, 128.5, 125.7, 124.2, 122.2, 112.4, 111.0 63.7, 62.6;

[0167] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{ONa}$  계산값: 401.0260, 측정값: 401.0268.

[0168] 1-7.  $((3\text{R}^*,4\text{S}^*)\text{-3-(4-니트로페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(\text{페닐})\text{메타논}(((3\text{R}^*,4\text{S}^*)\text{-3-(4-Nitrophenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)})(\text{phenyl})\text{methanone})$  합성

[0169] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-니트로벤즈알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여  $((3\text{R}^*,4\text{S}^*)\text{-3-(4-니트로페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(\text{페닐})\text{메타논}$ 을 합성하였다.

[0170] [화학식 8]



[0171]

[0172] 흰색 고체(white solid), mp: 191.7–192.6 °C (73%);

[0173]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{acetone-d}_6$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 5.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.66–7.70 (m, 3H), 7.56–7.60 (m, 2H), 7.46–7.50 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.25 (d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ , 2H), 5.40 (d,  $J = 3.8\text{ Hz}$ , 1H);

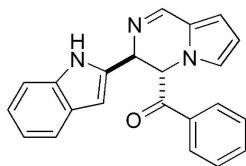
[0174]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{acetone-d}_6$ )  $\delta$  194.9, 151.8, 148.0, 134.9, 132.8, 130.3, 129.3, 129.2, 128.9, 128.7, 125.8, 124.2, 112.2, 110.8, 63.7, 62.5;

[0175] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$  계산값: 368.1006, 측정값: 368.1016.

[0176] 1-8.  $((3\text{S}^*,4\text{S}^*)\text{-3-(1H-인돌-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(\text{페닐})\text{메타논}(((3\text{R}^*,4\text{S}^*)\text{-3-(1H-Indol-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)})(\text{phenyl})\text{methanone})$  합성

[0177] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 인돌-2-카복스알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여  $((3\text{S}^*,4\text{S}^*)\text{-3-(1H-인돌-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(\text{페닐})\text{메타논}$ 을 합성하였다.

[0178] [화학식 9]



[0179]

[0180] 흰색 고체(white solid), mp: 167.7-168.6 °C (70%);

[0181]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.36 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.60 (s, 1H);

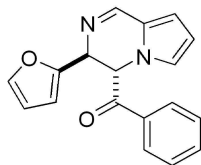
[0182]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.4, 152.4, 136.5, 136.1, 134.5, 131.5, 129.4, 128.7, 126.6, 125.2, 124.6, 122.3, 120.5, 120.1, 113.1, 111.2, 111.2, 99.8, 61.1, 57.5;

[0183] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{ONa}$  계산값: 362.1264, 측정값: 362.1272.

[0184] 1-9. ((3S\*,4S\*)-3-(퓨란-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논((3S\*,4S\*)-3-(Furan-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(phenyl)methanone) 합성

[0185] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 퍼퓨랄을 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 ((3S\*,4S\*)-3-(퓨란-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논을 합성하였다.

[0186] [화학식 10]



[0187]

[0188] 흰색 고체(white solid), mp: 169.7-170.6 °C (75%);

[0189]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.60-6.62 (m, 2H), 6.30-6.32 (m, 1H), 6.24-6.25 (m, 1H), 6.09 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 5.98 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 5.49 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H);

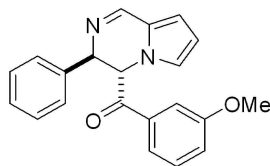
[0190]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.7, 152.9, 151.7, 142.5, 134.3, 134.2, 129.2, 128.7, 125.3, 124.4, 112.5, 110.8, 110.7, 107.8, 60.7, 58.3;

[0191] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$  계산값: 313.0947, 측정값: 313.0956.

[0192] 1-10. (3-메톡시페닐)((3R\*,4S\*)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논((3-Methoxyphenyl)((3R\*,4S\*)-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)methanone) 합성

[0193] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(3-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드의 화합물을 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (3-메톡시페닐)((3R\*,4S\*)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논을 합성하였다.

[0194] [화학식 11]



[0195]

[0196] 흰색 고체(white solid), mp: 147.7-148.6 °C (90%);

[0197]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.16 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.29-6.30 (m, 1H), 5.63 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 5.27 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H);

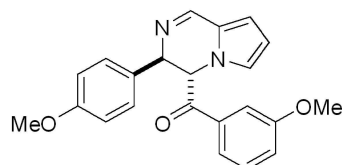
[0198]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.4, 160.2, 151.7, 139.8, 136.1, 130.0, 129.0, 128.2, 127.4, 125.8, 124.1, 120.9, 120.8, 112.9, 112.0, 110.8, 64.2, 63.0, 55.6;

[0199] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$  계산값: 331.1441, 측정값: 331.1448.

[0200] 1-11. (3-메톡시페닐)((3R\*,4S\*)-3-(4-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논((3-Methoxyphenyl)((3R\*,4S\*)-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)methanone) 합성

[0201] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-메톡시벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1*H*-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-2-(3-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-1*H*-피롤-2-카르보알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (3-메톡시페닐)((3R\*,4S\*)-3-(4-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논을 합성하였다.

[0202] [화학식 12]



[0203]

[0204] 연한 노란색 고체(Pale yellow solid), mp: 179.7-180.9 °C (88%);

[0205]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.10-7.15 (m, 3H), 6.80 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.63 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 5.26 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H);

[0206]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.4, 160.2, 159.5, 151.4, 136.1, 132.0, 130.0, 128.5, 125.7, 124.0, 120.9, 120.7, 114.4, 112.9, 111.8, 110.8, 63.6, 63.2, 55.6, 55.4;

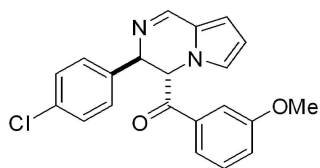
[0207] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$  계산값: 361.1547, 측정값: 361.1555.

[0208] 1-12. ((3R\*,4S\*)-3-(4-클로로페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(3-메톡시페닐)메타논(((3R\*,4S\*)-3-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a] pyrazine-4-yl)(3-methoxyphenyl)methanone) 합성

[0209] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-클로로벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1*H*-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(3-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-1*H*-피롤-2-카르보알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 ((3R\*,4S\*)-3-(4-클로로페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(3-메톡시페닐)메타논을 합성하였다.



[0210] [화학식 13]



[0211]

[0212] 흰색 고체(white solid), mp: 172.7-173.6 °C (85%);

[0213]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 3H), 6.63 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.33 (t,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 5.59 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.26 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H);

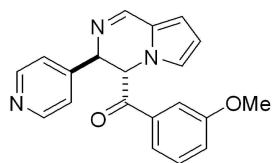
[0214]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.2, 160.3, 152.0, 138.3, 136.1, 134.1, 130.1, 129.1, 128.8, 125.7, 124.2, 120.8, 113.0, 112.3, 111.0, 63.6, 62.8, 55.6;

[0215] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2$  계산값: 365.1501, 측정값: 365.1062.

[0216] 1-13. (3-메톡시페닐)((3R\*,4S\*)-3-(피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a] 피라진-4-일)(페닐)메타논((3-Methoxyphenyl)((3R\*,4S\*)-3-(pyridine-4-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a] pyrazine-4-yl)(phenyl)methanone)합성

[0217] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-피리딘카르브알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(3-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (3-메톡시페닐)((3R\*,4S\*)-3-(피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논을 합성하였다.

[0218] [화학식 14]



[0219]

[0220] 노란색 고체(yellow solid), mp: 167.7-168.6 °C (72%);

[0221]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.45 - 6.47 (m, 1H), 5.66 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 5.36 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H);

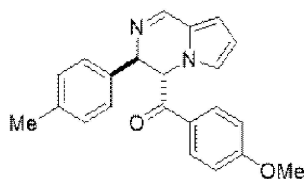
[0222]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  196.5, 160.4, 151.2, 140.6, 135.5, 134.8, 132.6, 130.3, 129.9, 126.2, 124.0, 121.0, 115.4, 113.2, 112.7, 66.0, 64.5, 55.8;

[0223] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$  계산값: 332.1394, 측정값: 332.1401.

[0224] 1-14. (4-메톡시페닐)((3R\*,4S\*)-3-(p-톨릴)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논((4-Methoxyphenyl)((3R\*,4S\*)-3-(p-tolyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a] pyrazine-4-yl)(phenyl)methanone)합성

[0225] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-톨루알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(4-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-메톡시페닐)((3R\*,4S\*)-3-(p-톨릴)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(페닐)메타논을 합성하였다.

[0226] [화학식 15]



[0227]

[0228] 흰색 고체(white solid), mp: 179.7-180.6 °C (92%);

[0229]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.9Hz, 2H), 7.08 (s, 4H), 6.93 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.30-6.32 (m, 1H), 5.62 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 5.26 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.29 (s, 3H);

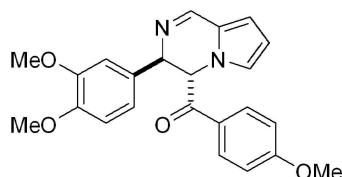
[0230]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.8, 164.3, 151.4, 137.8, 137.0, 131.0, 129.6, 127.6, 127.2, 125.8, 124.0, 114.3, 111.7, 110.7, 64.1, 62.6, 55.7, 21.2;

[0231] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$  계산값: 345.1598, 측정값: 345.1605.

[0232] 1-15.  $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(3,4-디메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(4\text{-메톡시페닐})\text{메타논}$   
 $((((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(4-methoxyphenyl)methanone})\text{합성}$

[0233] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 3,4-디메톡시벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(4-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여  $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(3,4-디메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(4\text{-메톡시페닐})\text{메타논}$ 을 합성하였다.

[0234] [화학식 16]



[0235]

[0236] 흰색 고체(white solid), mp: 187.7-188.6 °C (86%);

[0237]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.60 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.17 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 1H);

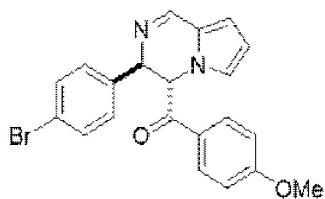
[0238]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.1, 164.4, 151.4, 149.2, 148.8, 132.6, 131.0, 128.1, 125.7, 123.8, 119.9, 114.3, 111.8, 111.3, 110.8, 110.5, 64.4, 62.3, 56.0, 55.9, 55.7;

[0239] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$  계산값: 391.1652, 측정값: 391.1660.

[0240] 1-16.  $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(4-브로모페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(4\text{-메톡시페닐})\text{메타논}$   
 $((((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(4-Bromophenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(4-methoxyphenyl)methanone})\text{합성}$

[0241] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-브로모벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(4-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여  $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(4-브로모페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(4\text{-메톡시페닐})\text{메타논}$ 을 합성하였다.

[0242] [화학식 17]



[0243]

[0244] 흰색 고체(white solid), mp: 172.7-173.6 °C (85%);

[0245]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.55 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 5.20 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H);

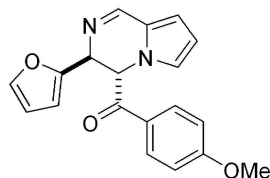
[0246]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.7, 164.5, 151.9, 139.0, 132.0, 131.0, 129.3, 127.9, 125.7, 124.0, 122.1, 114.4, 112.2, 110.9, 64.0, 62.1, 55.8;

[0247] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_2$  계산값: 409.0546, 측정값: 409.0552.

[0248] 1-17. ((3S\*,4S\*)-3-(퓨란-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논  
((((3S\*,4S\*)-3-(Furan-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(4-methoxyphenyl)methanone)합성

[0249] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 퍼퓨랄을 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(4-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 ((3S\*,4S\*)-3-(퓨란-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논을 합성하였다.

[0250] [화학식 18]



[0251]

[0252] 흰색 고체(white solid), mp: 167.7-168.9 °C (75%);

[0253]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.10 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 5.93 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 5.46 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H);

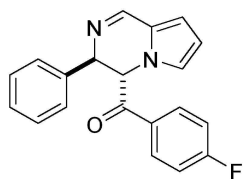
[0254]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.0, 164.4, 152.8, 151.9, 142.4, 131.1, 127.2, 125.4, 124.3, 114.4, 112.3, 110.7, 110.7, 107.8, 60.3, 58.5, 55.7;

[0255] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$  계산값: 321.1234, 측정값: 321.1242.

[0256] 1-18. (4-플루오로페닐)((3R\*,4S\*)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논  
((((4-Fluorophenyl)((3R\*,4S\*)-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(4-methoxyphenyl)methanone)합성

[0257] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-플루오로페닐)((3R\*,4S\*)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논을 합성하였다.

[0258] [화학식 19]



[0259]

[0260] 흰색 고체(white solid), mp: 155.7-156.8 °C (84%);

[0261]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (s, 3H), 7.17 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.62 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.32 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 5.61 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.21 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H);

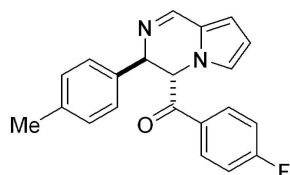
[0262]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.7, 151.7, 140.8, 139.5, 133.2, 129.9, 129.4, 129.1, 128.3, 127.4, 125.7, 124.0, 112.2, 110.0, 64.4, 62.9;

[0263] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}$  계산값: 319.1241, 측정값: 319.1251.

[0264] 1-19. (4-플루오로페닐)((3R\*,4S\*)-(*p*-톨릴)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논((4-Fluorophenyl)((3R\*,4S\*)-3-(*p*-tolyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-4-yl)(4-methoxyphenyl)methanone)합성

[0265] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-톨루알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1*H*-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-1*H*-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-플루오로페닐)((3R\*,4S\*)-(*p*-톨릴)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논을 합성하였다.

[0266] [화학식 20]



[0267]

[0268] 흰색 고체(white solid), mp: 161.7-162.9 °C (87%);

[0269]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.04-7.09 (m, 4H), 6.62 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.33 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 5.61 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 5.21 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H);

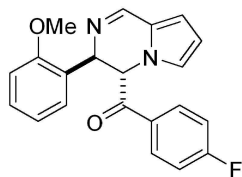
[0270]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.4, 151.4, 140.5, 138.0, 136.5, 132.9, 129.8, 129.6, 129.3, 127.0, 125.5, 123.8, 111.9, 110.8, 63.8, 62.9, 21.1;

[0271] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}$  계산값: 333.1398, 측정값: 333.1403.

[0272] 1-20. (4-플루오로페닐)((3R\*,4S\*)-3-(2-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논((4-Fluorophenyl)((3R\*,4S\*)-3-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-4-yl)(4-methoxyphenyl)methanone)합성

[0273] 상기 1-1의 합성과정에서, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1*H*-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-1*H*-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-플루오로페닐)((3R\*,4S\*)-3-(2-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논을 합성하였다.

[0274] [화학식 21]



[0275]

[0276] 흰색 고체(white solid), mp: 175.7-176.6 °C (80%);

[0277]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.91 (s, 3H);

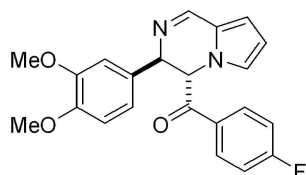
[0278]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.3, 156.3, 153.2, 140.4, 132.9, 130.4, 129.2, 129.0, 128.4, 126.2, 126.1, 124.3, 121.2, 111.7, 110.7, 110.6, 62.5, 57.8, 55.4;

[0279] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2$  계산값: 349.1347, 측정값: 349.1354.

[0280] 1-21.  $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(3,4-디메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(4\text{-플루오로페닐})\text{메타논}$   
 $((((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)}(4\text{-fluorophenyl)methanone})\text{합성}$

[0281] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 3,4-디메톡시벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여  $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(3,4-디메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(4\text{-플루오로페닐})\text{메타논}$ 을 합성하였다.

[0282] [화학식 22]



[0283]

[0284] 연한 노란색 고체(Pale yellow solid), mp: 142.8-144.9 °C (76%);

[0285]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.59-6.63 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.33 (dd,  $J$  = 3.7, 2.7 Hz, 1H), 5.60 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J$  = 5.7, 2.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H);

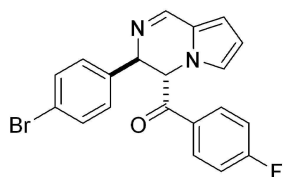
[0286]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.8, 151.5, 149.9, 149.0, 140.8, 133.4, 132.2, 129.9, 129.4, 125.6, 123.9, 119.8, 112.1, 111.3, 111.0, 110.4, 64.2, 62.8, 56.0, 55.9;

[0287] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_3$  계산값: 379.1452, 측정값: 379.1458.

[0288] 1-22.  $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(4-브로모페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(4\text{-플루오로페닐})\text{메타논}$   
 $((((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(4-Bromophenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)}(4\text{-fluorophenyl)methanone})\text{합성}$

[0289] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-브로모벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여  $((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)\text{-3-(4-브로모페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일})(4\text{-플루오로페닐})\text{메타논}$ 을 합성하였다.

[0290] [화학식 23]



[0291]

[0292] 흰색 고체(white solid), mp: 196.7-197.9 °C (78%);

[0293]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.63 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.32-6.34 (m, 1H), 5.55 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.19 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H);

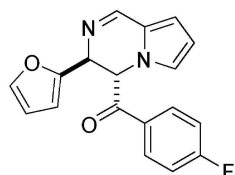
[0294]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.4, 152.0, 141.0, 138.6, 133.1, 132.2, 129.9, 129.6, 129.2, 125.6, 124.1, 122.3, 112.5, 111.2, 63.7, 62.7;

[0295] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$  계산값: 397.0346, 측정값: 397.0346.

[0296] 1-23. (4-플루오로페닐)((3S\*,4S\*)-3-(퓨란-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메탄논((4-Fluorophenyl)((3S\*,4S\*)-3-(furan-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(4-methoxyphenyl)methanone)합성

[0297] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 퍼퓨랄을 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-플루오로페닐)((3S\*,4S\*)-3-(퓨란-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메탄논을 합성하였다.

[0298] [화학식 24]



[0299]

[0300] 흰색 고체(white solid), mp: 164.7-165.6 °C (70%);

[0301]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 2H), 6.31 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.10 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 5.92 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 5.43 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H);

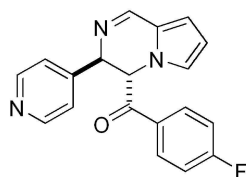
[0302]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.8, 152.9, 151.5, 142.5, 140.9, 132.6, 130.0, 129.6, 125.3, 124.4, 112.6, 110.9, 110.8, 108.0, 60.7, 58.3;

[0303] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2$  계산값: 309.1034, 측정값: 309.1040.

[0304] 1-24. (4-플루오로페닐)((3R\*,4S\*)-3-(피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메탄논((4-Fluorophenyl)((3R\*,4S\*)-3-(pyridine-4-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(4-methoxyphenyl)methanone)합성

[0305] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-피리딘카르보알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-플루오로페닐)((3R\*,4S\*)-3-(피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메탄논을 합성하였다.

[0306] [화학식 25]



[0307]

[0308] 노란색 고체(yellow solid), mp: 187.7-188.6 °C (70%);

[0309]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 8.40 (s, 3H), 7.92 (d,  $J$  = 6.7Hz, 2H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.02-6.21 (m, 1H), 5.55 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 5.33 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H);

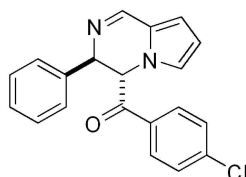
[0310]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.2, 180.4, 149.7, 141.2, 133.3, 131.8, 130.6, 130.5, 129.5, 126.4, 121.4, 111.9, 111.3, 74.3, 64.2;

[0311] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}$  계산값: 320.1194, 측정값: 320.1199.

[0312] 1-25. (4-클로로페닐)((3R\*,4S\*)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논((4-Chlorophenyl)((3R\*,4S\*)-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)methanone)합성

[0313] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-클로로페닐)((3R\*,4S\*)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논을 합성하였다.

[0314] [화학식 26]



[0315]

[0316] 흰색 고체(white solid), mp: 155.1-155.3 °C (86%);

[0317]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 7.5, 5.6 Hz, 2H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.16 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 7.09 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.60 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.20 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H);

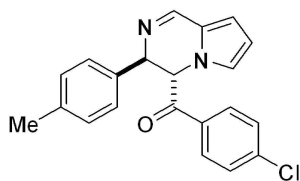
[0318]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.2, 151.7, 139.6, 131.3, 131.3, 129.1, 189.3, 127.4, 125.7, 124.0, 116.4, 112.2, 111.0, 64.5, 62.8;

[0319] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{ONa}$  계산값: 357.0765, 측정값: 357.0775.

[0320] 1-26. (4-클로로페닐)((3R\*,4S\*)-3-(p-톨릴)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논((4-Chlorophenyl)((3R\*,4S\*)-3-(p-tolyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)methanone)합성

[0321] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-톨루알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-클로로페닐)((3R\*,4S\*)-3-(p-톨릴)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논을 합성하였다.

[0322] [화학식 27]



[0323]

[0324] 흰색 고체(white solid), mp: 154.7-155.8 °C (88%);

[0325]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.07-7.13 (m, 6H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.29 (s, 1H);

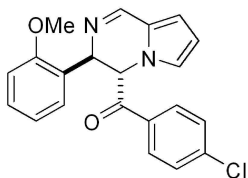
[0326]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.1, 151.5, 138.1, 136.7, 131.4, 131.3, 129.7, 127.2, 125.7, 124.0, 116.4, 116.2, 112.0, 110.9, 64.0, 63.0, 21.2;

[0327] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{ONa}$  계산값: 371.0922, 측정값: 371.0931.

[0328] 1-27. ((4-클로로페닐)((3R\*,4S\*)-3-(2-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논((4-Chlorophenyl)((3R\*,4S\*)-3-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)methanone)합성

[0329] 상기 1-1의 합성과정에서, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 ((4-클로로페닐)((3R\*,4S\*)-3-(2-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논을 합성하였다.

[0330] [화학식 28]



[0331]

[0332] 흰색 고체(white solid), mp: 150.6-151.8 °C (84%);

[0333]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.11 (dd,  $J$  = 7.5, 5.9 Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.15 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.70 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H);

[0334]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.8, 156.3, 153.2, 131.8, 131.7, 129.2, 128.4, 126.2, 124.3, 121.2, 116.0, 115.8, 111.7, 110.7, 110.6, 62.4, 57.8, 55.4;

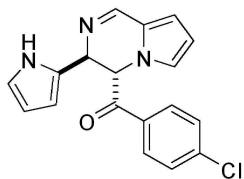
[0335] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Na}$  계산값: 387.0871, 측정값: 387.0881.

[0336] 1-28. ((3S\*,4S\*)-3-(1H-피롤-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-클로로페닐)메타논(((3S\*,4S\*)-3-(1H-Pyrrol-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(4-chlorophenyl)methanone)합성

[0337] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 1H-피롤-2-카르브알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 ((3S\*,4S\*)-3-(1H-피롤-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-클로로페닐)메타논을 합성하였다.



[0338] [화학식 29]



[0339]

[0340] 흰색 고체(white solid), mp: 152.7-153.6 °C (73%);

[0341]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.17 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.61 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.33-6.35 (m, 1H), 6.07 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.79 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 5.40 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H);

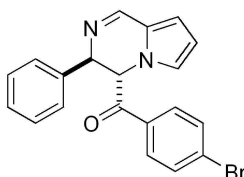
[0342]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.9, 151.4, 131.3, 131.3, 129.1, 128.3, 127.4, 125.7, 124.0, 116.4, 116.2, 112.1, 110.8, 107.1, 102.8, 62.6, 59.1;

[0343] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$  계산값: 324.0898, 측정값: 324.0910.

[0344] 1-29. (4-브로모페닐)((3R\*,4S\*)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논((4-Bromophenyl)((3R\*,4S\*)-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)methanone)합성

[0345] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-브로모페닐)((3R\*,4S\*)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논을 합성하였다.

[0346] [화학식 30]



[0347]

[0348] 흰색 고체(white solid), mp: 167.5-168.6 °C (85%);

[0349]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 8.6Hz, 2H), 7.56 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.15-7.19 (m, 2H) 6.61 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.30-6.32 (m, 1H), 5.59 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 5.20 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H);

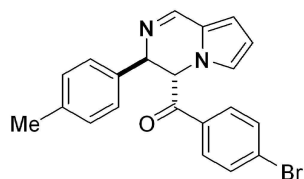
[0350]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.9, 151.7, 139.6, 132.4, 130.0, 129.6, 129.1, 128.4, 128.2, 127.4, 125.7, 124.0, 112.2, 111.2, 64.4, 62.9;

[0351] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{ONa}$  계산값: 401.0260, 측정값: 401.0269.

[0352] 1-30. (4-브로모페닐)((3R\*,4S\*)-(p-톨릴)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논((4-Bromophenyl)((3R\*,4S\*)-3-(p-tolyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)methanone)합성

[0353] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-톨루알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-브로모페닐)((3R\*,4S\*)-(p-톨릴)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논을 합성하였다.

[0354] [화학식 31]



[0355]

[0356] 흰색 고체(white solid), mp: 171.7-172.9 °C (87%);

[0357]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.32-6.34 (m, 1H), 5.60 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 5.21 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H);

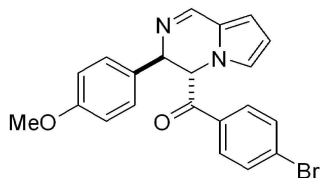
[0358]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.8, 151.5, 138.1, 136.6, 133.5, 132.4, 130.0, 129.7, 129.5, 127.2, 125.7, 124.0, 112.1, 110.9, 63.9, 63.0, 21.2;

[0359] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{ONa}$  계산값: 415.0416, 측정값: 415.0427

[0360] 1-31. (4-브로모페닐)((3R\*,4S\*)-3-(4-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논((4-Bromophenyl)((3R\*,4S\*)-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)methanone)합성

[0361] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-메톡시벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 4-브로모페닐((3R\*,4S\*)-3-(4-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논을 합성하였다.

[0362] [화학식 32]



[0363]

[0364] 흰색 고체(white solid), mp: 165.2-166.5 °C (80%);

[0365]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.62 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.32-6.34 (m, 1H), 5.59 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 5.18 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H);

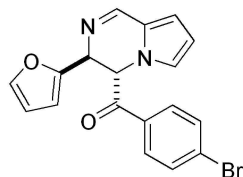
[0366]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.9, 159.5, 151.4, 133.6, 132.4, 131.7, 130.0, 129.5, 128.5, 125.6, 124.0, 114.4, 112.0, 110.9, 63.7, 63.0, 55.4;

[0367] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_2$  계산값: 409.0546, 측정값: 409.0555.

[0368] 1-32. (4-브로모페닐)((3S\*,4S\*)-3-(퓨란-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논((4-Bromophenyl)((3S\*,4S\*)-3-(furan-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)methanone)합성

[0369] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 피푸랄을 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-브로모페닐)((3S\*,4S\*)-3-(퓨란-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논을 합성하였다.

[0370] [화학식 33]



[0371]

[0372] 노란색 고체(yellow solid), mp: 153.1-154.4 °C (80%);

[0373]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.28-6.31 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.91 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 5.42 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H);

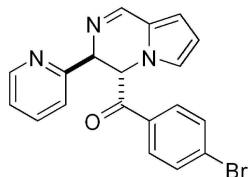
[0374]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.0, 152.9, 151.4, 142.5, 133.0, 132.6, 130.1, 129.7, 125.3, 124.4, 112.6, 110.9, 110.8, 108.0, 60.7, 58.3;

[0375] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Na}$  계산값: 391.0053, 측정값: 391.0061.

[0376] 1-33. (4-브로모페닐)((3R\*,4S\*)-3-(피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논((4-Bromophenyl)((3R\*,4S\*)-3-(pyridine-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)methanone)합성

[0377] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 2-포르밀피리딘을 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (4-브로모페닐)((3R\*,4S\*)-3-(피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논을 합성하였다.

[0378] [화학식 34]



[0379]

[0380] 노란색 고체(yellow solid), mp: 151.4-152.6 °C (73%);

[0381]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 2H), 6.51 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.25-6.27 (m, 1H), 5.65 (s, 1H);

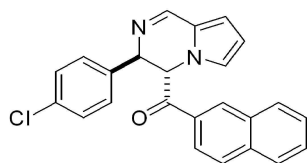
[0382]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.5, 158.4, 154.5, 149.9, 148.3, 137.1, 136.5, 132.5, 130.7, 124.2, 122.1, 121.8, 118.0, 112.3, 110.7, 64.2, 61.8;

[0383] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{ONa}$  계산값: 402.0213, 측정값: 402.0225.

[0384] 1-34. (3R\*,4S\*)-3-(4-클로로페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일(나프탈렌-2-일)메타논((3R\*,4S\*)-3-(4-Chlorophenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)(naphthalen-2-yl)methanone)합성

[0385] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-클로로벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드 대신 1-(2-(나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르보알데하이드의 화합물을 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 (3R\*,4S\*)-3-(4-클로로페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일(나프탈렌-2-일)메타논을 합성하였다.

[0386] [화학식 35]



[0387]

[0388] 노란색 고체(yellow solid), mp: 140.4-142.2 °C (88%);

[0389]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89-7.90 (m, 4H), 7.65 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.65 - 6.66 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.34-6.35 (m, 1H), 5.77 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 5.31 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H);

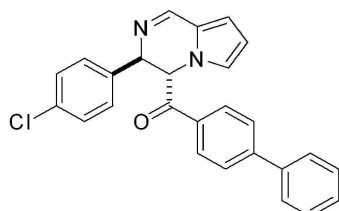
[0390]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.4, 151.9, 138.5, 136.1, 134.1, 132.5, 132.3, 130.6, 129.8, 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 128.0, 127.4, 125.7, 124.1, 123.8, 112.3, 111.1, 63.9, 62.7;

[0391] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}$  계산값: 385.1102, 측정값: 385.1116.

[0392] 1-35. [1,1'-바이페닐]-4-일((3R\*,4S\*)-3-(4-클로로페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논  
([1,1'-Biphenyl]-4-yl((3R\*,4S\*)-3-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)methanone) 합성

[0393] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-클로로벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-([1,1'-바이페닐]-4-일)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드의 화합물을 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 [1,1'-바이페닐]-4-일((3R\*,4S\*)-3-(4-클로로페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논을 합성하였다.

[0394] [화학식 36]



[0395]

[0396] 흰색 고체(white solid), mp: 129.5-131.0 °C (89%);

[0397]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.34 - 6.35 (m, 1H), 5.65 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.28 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H);

[0398]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.9, 152.0, 147.1, 139.5, 138.3, 134.1, 133.5, 132.8, 129.2, 129.2, 128.9, 128.8, 127.8, 127.4, 125.7, 124.2, 112.5, 111.1, 63.7, 62.7;

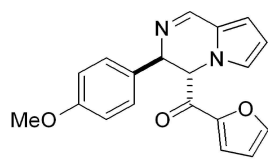
[0399] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}$  계산값: 411.1259, 측정값: 411.1266.

[0400] 1-36. 퓨란-2-일((3R\*,4S\*)-3-(4-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논(Furan-2-yl((3R\*,4S\*)-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)methanone) 합성

[0401] 상기 1-1의 합성과정에서, 2-메톡시벤즈알데하이드 대신 4-메톡시벤즈알데하이드를 사용하고, 1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드 대신 1-(2-(퓨란-2-일)-2-옥소에틸)-1H-피롤-2-카르브알데하이드의 화합물을 사용한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 퓨란-2-일((3R\*,4S\*)-3-(4-메톡시페닐)-3,4-다이하이드로피롤로

[1,2-a]피라진-4-일)메타논을 합성하였다.

[화학식 37]



노란색 고체(yellow solid), mp: 165.2-167.4 °C (83%);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.57-6.60 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.43 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 5.32 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H);

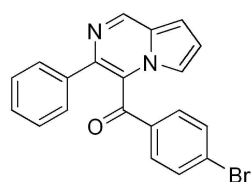
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.3, 159.4, 151.7, 151.2, 147.4, 131.8, 128.5, 125.7, 124.0, 119.2, 114.2, 113.1, 111.8, 110.8, 63.9, 63.5, 55.4;

HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$  계산값: 321.1234, 측정값: 321.1247.

1-37. (4-브로모페닐)(3-페닐피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논((4-Bromophenyl)(3-phenylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-yl)methanone)합성

에탄올(1.0 mL)에 (4-브로모페닐)((3R\*,4S\*)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논(37.9 mg, 0.1 mmol)과  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (20.7 mg, 1.5 equiv)를 넣은 혼합물을 7시간동안 80 °C에서 가열 환류하였으며, 박층 크로마토그래피로 반응을 확인하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 증류시키고 에틸아세테이트(3x10 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 각각 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 후 얻은 잔사물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산 = 1:8)로 정제하여 상기 화학식 35의 (4-브로모페닐)(3-페닐피롤로[1,2-a]피라진-4-일)메타논(33.9 mg, 90%)을 수득하였다.

[화학식 38]



노란 형광색 고체(yellow fluorescent solid), mp: 177.7-178.9 °C (90%);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.99 (s, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (dd,  $J$  = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.21-7.23 (m, 3H), 6.98 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.7, 145.8, 139.8, 137.7, 135.3, 132.0, 130.9, 129.8, 128.9, 128.5, 128.3, 116.5, 116.2, 105.5;

HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}$  계산값: 377.0284, 측정값: 377.0292.

실시예 2. 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체의 합성

4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체 화합물 39 및 40을 합성하였으며, 올바르게 합성되었는지 여부를 확인하기 위하여  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) 및 HRMS 분석을 실시하였다.

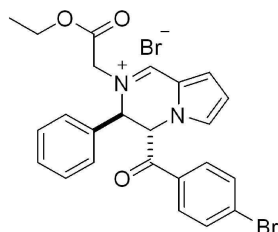
2-1. ((3R\*,4S\*)-4-(4-브로모벤조일)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-

2-늄 브로마이드((3R\*,4S\*)-4-(4-Bromobenzoyl)-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ium bromide)합성

[0419] 아세트니트릴(5.0 mL)에 (4-브로모페닐)((3R\*,4S\*)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-4-일)(4-메톡시페닐)메타논(37.9 mg, 0.1 mmol)과 에틸 브로모아세테이트(33.4 mg, 0.2 mmol)가 혼합된 혼합물을 1시간동안 환류시켰으며, 박층 크로마토그래피로 반응을 확인하였다.

[0420] 반응이 종료된 후 반응 혼합물을 상온에서 냉각시키고, 침전물을 여과하여 상기 화학식 36의 ((3R\*,4S\*)-4-(4-브로모벤조일)-2-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2-늄 브로마이드(51.5 mg, 95%)를 수득하였다.

[0421] [화학식 39]



[0422]

[0423] 노란색 고체(yellow solid), mp: 224.5-226.6 °C (95%);

[0424] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-d<sub>6</sub>) 9.93 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 3H), 6.71 (dd, *J* = 4.2, 2.3 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.99-4.09 (m, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);

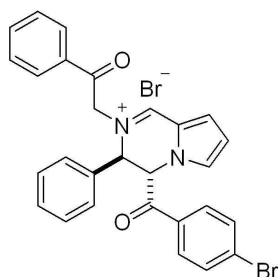
[0425] <sup>13</sup>C NMR (100 MHz acetone-d<sub>6</sub>) δ 192.7, 167.3, 155.6, 139.3, 134.1, 133.4, 133.0, 132.4, 130.5, 130.4, 129.5, 129.3, 127.7, 125.1, 117.3, 65.8, 63.7, 62.8, 57.4, 14.2;

[0426] HRMS (ESI-QTOF) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 계산값: 466.0881, 측정값: 466.0872.

2-2. ((3R\*,4S\*)-4-(4-브로모벤조일)-2-(2-옥소-2-페닐에틸)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2-늄 브로마이드((3R\*,4S\*)-4-(4-Bromobenzoyl)-2-(2-oxo-2-phenylethyl)-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ium bromide)합성

[0428] 상기 실시예 2-1과 동일한 방법을 이용하여 합성하였으며, 에틸 브로모아세테이트 대신 페나실 브로마이드를 사용하여 상기 화학식 37의 ((3R\*,4S\*)-4-(4-브로모벤조일)-2-(2-옥소-2-페닐에틸)-3-페닐-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2-늄 브로마이드를 합성하였다(97%).

[0429] [화학식 40]



[0430]

[0432] 노란색 고체(yellow solid), mp: 247.7-248.6 °C (97%);

[0433] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-d<sub>6</sub>) δ 9.90 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.7

Hz, 2H), 7.72-7.75 (m, 3H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.35 (s, 3H), 6.61 (d,  $J = 17.6$  Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.19 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H);

[0434]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  193.2, 191.9, 155.3, 138.9, 134.9, 134.9, 134.4, 133.8, 132.8, 132.5, 130.3, 130.3, 129.6, 129.6, 128.9, 128.7, 127.7, 125.0, 116.8, 66.2, 63.7, 63.0;

[0435] HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$  계산값: 500.0912, 측정값: 500.0899.

[0436] **실험예 1. 암세포의 사멸 효과 확인**

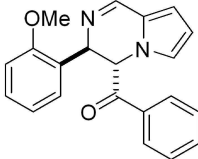
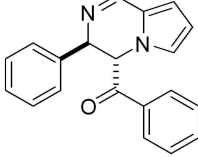
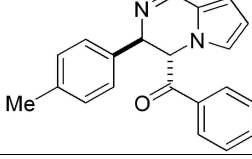
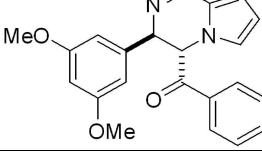
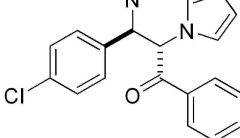
[0437] PC3(전립선암) 세포와 MCF7(유방암) 세포는 FBS(fetal bovine serum) 3%가 첨가된 배지에서 배양하였다. PC3세포와 MCF7세포를 96개 웰 마이크로 플레이트(96 well micro plate)에 약  $5 \times 10^3$  개씩 도포하고, 24시간에 한번씩 표 1의 화합물을 30  $\mu\text{M}$  씩 각 세포에 처리해주었다.

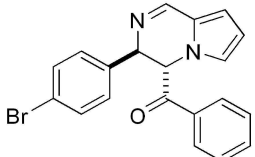
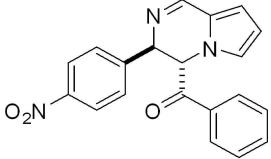
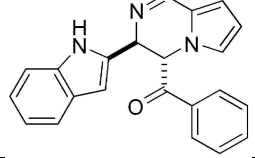
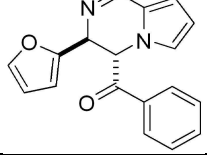
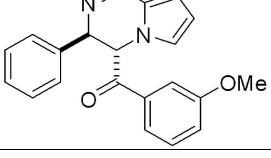
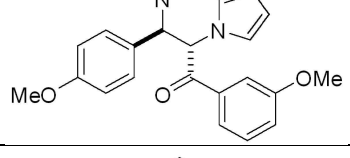
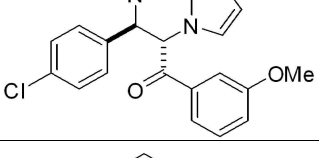
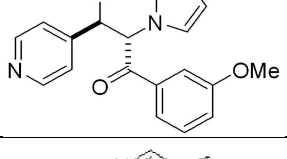
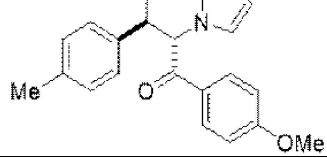
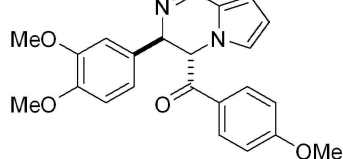
[0438] 48시간 후 MTS 용액을 각 웰당 20  $\mu\text{l}$  씩 넣어 37°C에서 30분동안 5%  $\text{CO}_2$ 에서 배양한 후 마이크로 플레이트 리더기(micro plate reader)로 490nm의 흡광도를 측정하였다. 세포 생존율은 MTS분석에 의한 평균값으로 결정하였다(평균  $n=3$ ).

[0439] 그 결과, 하기 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 암세포에 대해 사멸효과를 나타냄을 확인하였으며, 특히 화학식 10, 18, 23, 30, 32, 38, 39 및 40 화합물은 PC3 세포에서, 화학식 23, 30, 32, 38, 39 및 40 화합물은 MCF7 세포에서 우수한 암세포 사멸 효과를 나타냄을 확인하였다. 그 중 화학식 23, 30, 32, 38, 39, 40 화합물은 PC3 세포 및 MCF7 세포 모두에서 사멸 효과가 뛰어난 바, 항암용 조성물로서 암세포의 종류에 관계없이 적용될 수 있음을 확인하였다. 하기 표 1은 본 발명 화합물 처리시의 세포생존율(%)을 나타낸 것이다.

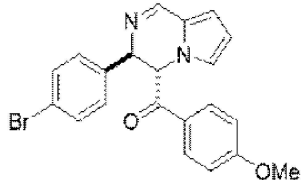
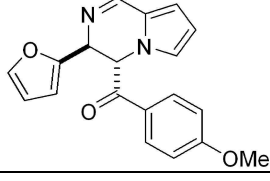
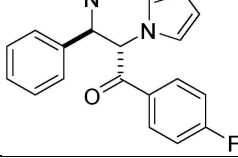
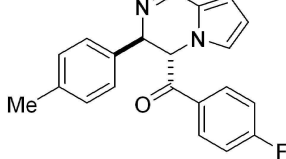
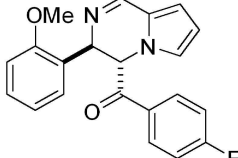
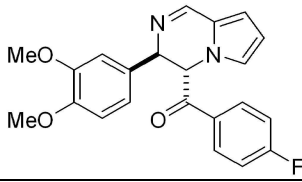
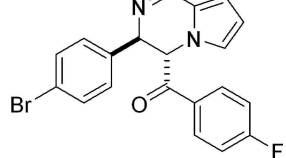
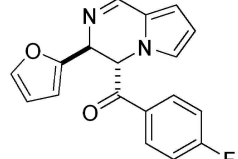
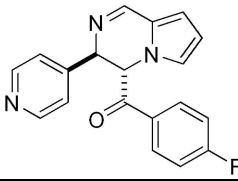
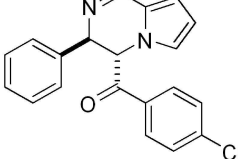
**표 1**

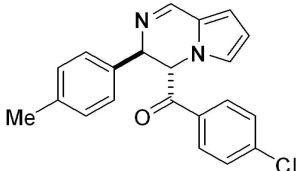
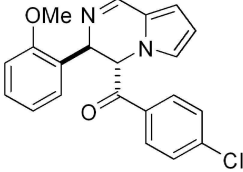
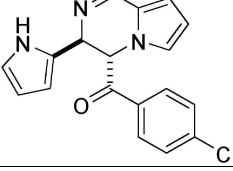
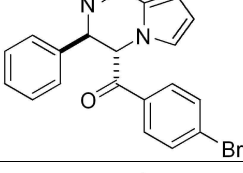
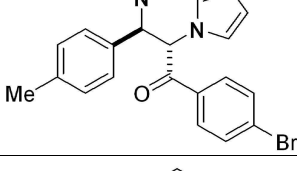
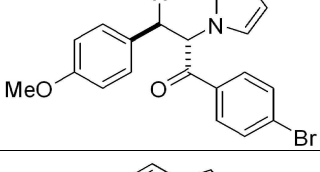
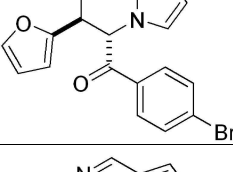
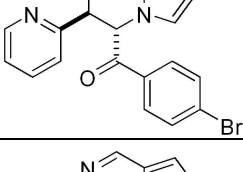
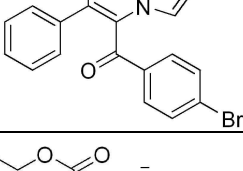
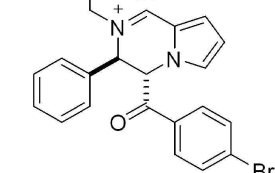
[0440]

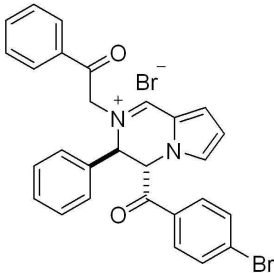
화학식 No.	구조	PC3	MCF7
2		96.4	100.0
3		106.0	104.5
4		107.9	108.1
5		105.8	102.5
6		84.8	101.7

7		83.3	99.9
8		86.9	85.1
9		95.5	106.8
10		59.0	95.3
11		103.7	103.8
12		83.8	77.9
13		99.6	118.1
14		92.1	105.6
15		81.3	77.4
16		102.0	98.0



17		91.4	95.5
18		55.7	99.9
19		76.0	70.3
20		99.8	110.9
21		86.4	69.3
22		96.7	72.8
23		18.5	31.1
24		99.4	70.0
25		100.0	78.5
26		99.9	99.3

27		103.5	100.4
28		99.5	96.5
29		102.4	102.0
30		68.5	66.9
31		99.0	99.9
32		28.6	39.8
33		99.2	96.5
34		73.2	67.5
38		5.8	37.0
39		10.7	24.0

40		9.1	25.5
----	---	-----	------

[0441] 또한, 화학식 23, 32, 38, 39 및 40 화합물에 대해 농도가 증가할수록 PC3 세포 및 MCF 세포 모두에서 암세포 사멸 효과 및 억제 효과가 증가함을 확인하였다(도 1 내지 도 4).

## [0442] 실험예 2. 암세포의 전이 억제 효과 확인

[0443] PC3(전립선암) 세포와 MCF7(유방암) 세포를 96 웰 마이크로 플레이트(96 well micro plate)에 도포한 후, FBS(fetal bovine serum) 3%가 첨가된 배지에서 배양하였다. 24시간 이후 세포의 밀도가 약 98%에 도달하였다. 세포의 밀도가 약 98% 도달한 이후에 WoundMaker™(Essen BioScience, Michigan, USA)로 일정 간격의 상처(wound)를 주었다. 그 다음, 배지를 FBS가 없는 무혈청 배지로 변경하여 2번 세척하고, 3%의 FBS가 첨가된 배양액을 넣은 뒤 본 발명 화학식 40의 화합물을 각 웰에 1  $\mu$ M, 3  $\mu$ M, 10  $\mu$ M 농도별로 처리하였다. 2시간 간격으로 24시간 동안 IncuCyte ZOOM (Essen BioScience)로 세포의 이동 억제 정도를 측정하였다(평균값, n=3).

[0444] 그 결과, PC3 세포 및 MCF 세포 모두에서 암세포의 전이가 억제됨을 확인하였으며, 나아가 농도가 증가할수록 암세포 전이 억제효과가 증가함을 확인하였다. 특히, MCF7 세포에서는 3  $\mu$ M의 농도만 처리하더라도 60%에 가까운 전이 억제 효과가 나타났으며, 10  $\mu$ M 처리시 90% 이상의 전이 억제 효과가 나타남을 확인하였다(도 5 및 도 6).

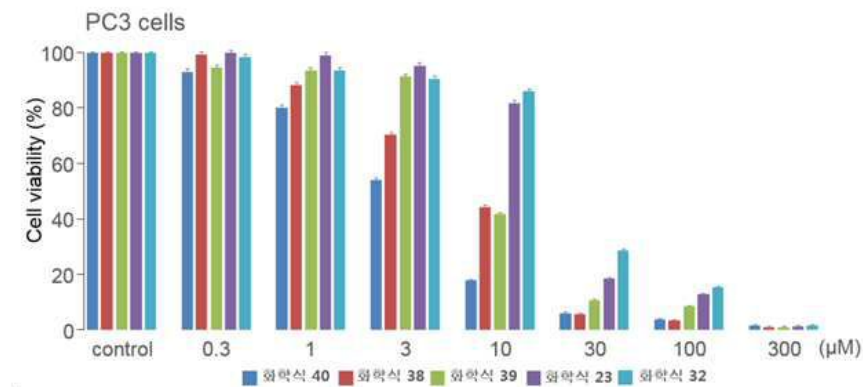
[0445] 상기와 같은 결과는 본 발명의 4-아실 3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진 유도체 화합물들이 암세포의 성장 및 이동을 억제함으로써 항암효과가 있다는 것을 나타내는 것이다.

[0446] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

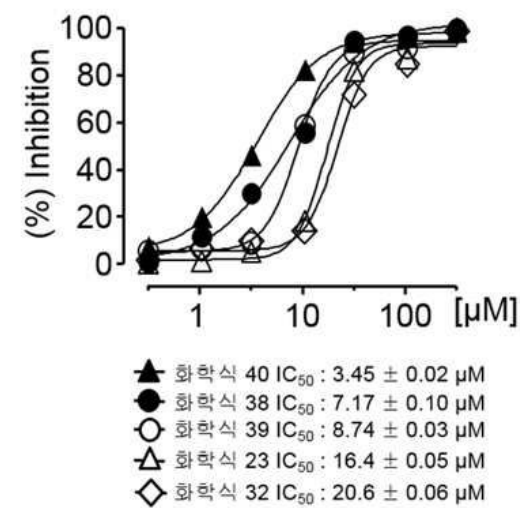
[0447] 본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

## 도면

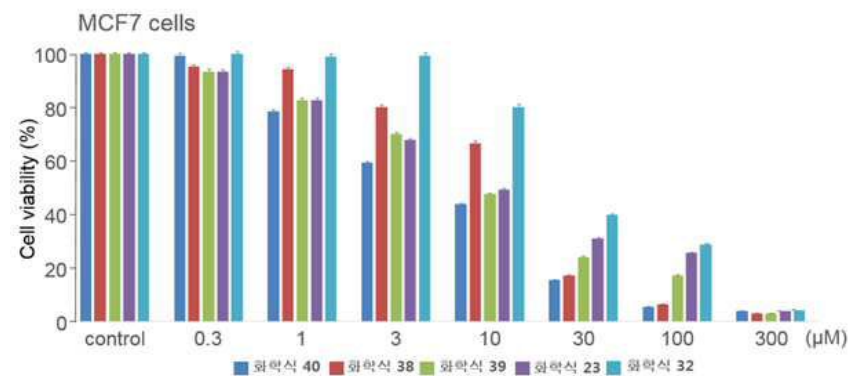
### 도면1



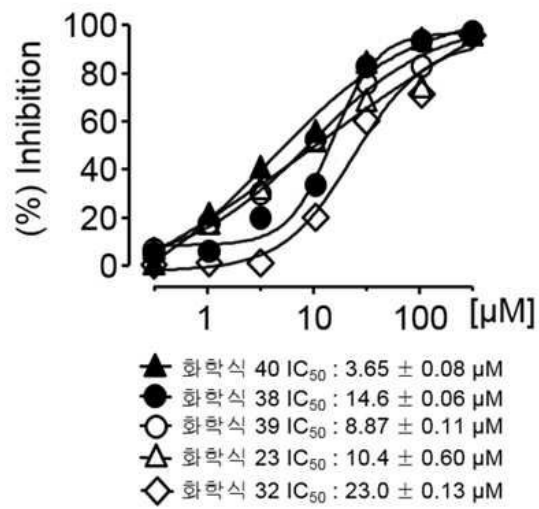
### 도면2



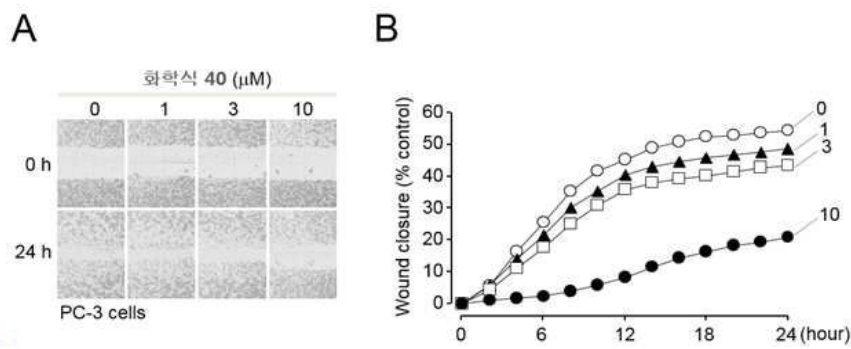
### 도면3



도면4



도면5



도면6

