



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년11월28일
(11) 등록번호 10-0777875
(24) 등록일자 2007년11월13일

(51) Int. Cl.

C07D 211/58 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7004982

(22) 출원일자 2006년03월10일

심사청구일자 2006년03월14일

번역문제출일자 2006년03월10일

(65) 공개번호 10-2006-0087554

공개일자 2006년08월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/025607

국제출원일자 2004년09월03일

(87) 국제공개번호 WO 2005/035499

국제공개일자 2005년04월21일

(30) 우선권주장

60/502,780 2003년09월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO 00/47559 A1

전체 청구항 수 : 총 8 항

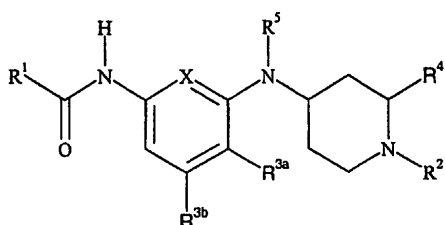
심사관 : 이민정

(54) 5-H T1F 효능제로서의 치환된2-카르보닐아미노-6-피페리딘아미노피리딘 및 치환된1-카르보닐아미노-3-피페리딘아미노벤젠

(57) 요약

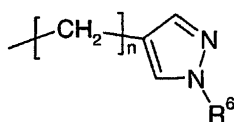
본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식 중, X는 -C(R^{3c})= 또는 -N=이고; R¹은 C₂-C₆ 알킬, 치환된 C₂-C₆ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이고; R²는 수소, C₁-C₃ n-알킬, C₃-C₆ 시클로알킬-C₁-C₃ 알킬, 또는 하기 화학식 II의 기이되,

<화학식 II>



단, R¹이 C₂-C₆ 알킬 또는 치환된 C₂-C₆ 알킬인 경우, R²는 수소 또는 메틸이고; R^{3a}, R^{3b}, 및 X가 -C(R^{3c})=인 경우의 R^{3c}는 각각 독립적으로 수소, 플루오로 또는 메틸이되, R^{3a}, R^{3b}, 및 R^{3c} 중 하나 이하만이 수소 이외의 것일 수 있고; R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R⁵는 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬카르보닐이되, R^{3a}가 수소 이외의 것인 경우, R⁵는 수소이고; R⁶은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고; n은 1 내지 6의 정수이다.

본 발명의 화합물은 5-HT_{1F} 수용체의 활성화, 뉴런성 단백질 혈관외유출의 억제, 및 포유동물에서의 편두통 치료 또는 예방에 유용하다.

(72) 발명자

필라, 산드라, 앤

미국 46112 인디애나주 브라운스버그 아버우즈 드라이브1542

허드지아크, 케빈, 존

미국 46234 인디애나주 인디애나폴리스 매그니피센트 트레인 5944

쿨만, 다니엘, 티모시

미국 46113 인디애나주 캄비 이스트 올드 오토 코트 6281

베네쉬, 다나, 레이

미국 46074 인디애나주 웨스트필드 베크워드 드라이브13287

빅터, 프란츠

미국 46205 인디애나주 인디애나폴리스 노쓰 텍시도스트리트 4855

수, 야오-창

미국 46038 인디애나주 피셔스 팀버 스프링스 드라이브10815

와잉, 바이-펑

미국 46038 인디애나주 피셔스 히든 릿지 7717

자세를, 데안나, 피아트

미국 46060 인디애나주 노블레스빌 프로비던스 드라이브8555

장, 데이이

미국 46032 인디애나주 카르멜 커클리스 드라이브1372

마데스, 브라이언, 마이클

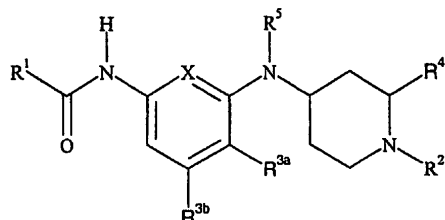
미국 46278 인디애나주 인디애나폴리스 파운 우드 드라이브 7840

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염.

<화학식 I>



상기 식 중,

X는 $-C(R^{3c})=$ 또는 $-N=$ 이고;

R^1 은 C_2-C_6 알킬, 치환된 C_2-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이고;

여기서, 상기 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한 포화 또는 불포화 5- 또는 6-원 고리이고, 상기 고리는 벤조 융합될 수 있고;

상기 치환된 C_2-C_6 알킬 및 치환된 C_3-C_7 시클로알킬은 할로, 히드록시 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 1회 이상 치환되고;

상기 치환된 헤테로사이클은 1 내지 3개의 할로 치환기로 치환되고;

상기 치환된 페닐은

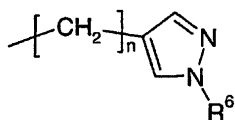
i. 1 내지 3개의 할로 치환기 또는

ii. 할로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기

로 치환되고;

R^2 는 수소, C_1-C_3 n-알킬, C_3-C_6 시클로알킬- C_1-C_3 알킬 또는 하기 화학식 II의 기이되,

<화학식 II>



단, R^1 이 C_2-C_6 알킬 또는 치환된 C_2-C_6 알킬인 경우, R^2 는 수소 또는 메틸이고; 여기서, 상기 치환된 C_2-C_6 알킬은 할로, 히드록시 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 1회 이상 치환되고;

R^{3a} , R^{3b} , 및 X가 $-C(R^{3c})=$ 인 경우의 R^{3c} 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로 또는 메틸이되, R^{3a} , R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하만이 수소 이외의 것일 수 있고;

R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R^5 는 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬카르보닐이되, R^3a 가 수소 이외의 것인 경우, R^5 는 수소이고;

R^6 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

n 은 1 내지 6의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^4 가 수소인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^{3a} , R^{3b} , 및 X 가 $-C(R^{3c})=$ 인 경우의 R^{3c} 가 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이되, R^{3a} , R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하가 수소 이외의 것일 수 있는 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^5 가 수소 또는 메틸인 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 수소 또는 메틸인 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 이 페닐, 치환된 페닐, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이고,

여기서, 상기 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한 포화 또는 불포화 5- 또는 6-원 고리이고, 상기 고리는 벤조 융합될 수 있고,

상기 치환된 헤테로사이클은 1 내지 3개의 할로 치환기로 치환되고,

상기 치환된 페닐은

i. 1 내지 3개의 할로 치환기 또는

ii. 할로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기

로 치환된 것

인 화합물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 페닐, 치환된 페닐, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이고, 여기서 상기 헤테로사이클은 피리디닐, 티오펜 및 푸라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 치환된 페닐은

i. 1 내지 3개의 할로 치환기 또는

ii. 할로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로

선택되는 1 또는 2개의 치환기

로 치환되고;

상기 치환된 헤테로사이클은 하나 이상의 할로 치환기로 치환된 것
인 화합물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

2-클로로-4-플루오로-N-[3-[(1-메틸-4-피페리디닐)아미노]-페닐]-벤즈아미드인 화합물.

명세서

배경 기술

- <1> 최근까지, 편두통의 병리생리학에 관련된 이론은 1938년 이래로 문헌 [Graham and Wolff. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 39:737-63, 1938]의 연구가 지배적이었다. 상기 문헌에서는 편두통의 원인을 외두개골 혈관의 확장이라고 제안하였다. 이러한 관점은 맥각 알칼로이드(ergot alkaloid) 및 수마트립탄(sumatriptan), 즉 혈액-뇌 장벽을 넘지 않는 친수성 5-HT₁ 효능제가 두부 맥관 평활근의 수축을 유도하고 편두통 치료에 효과적이라는 지식에 의해 지지되었다 (문헌 [Humphrey, *et al.*, *Ann. NY Acad. Sci.*, 600: 587-600, 1990]). 그러나, 모스 코비츠(Moskowitz)의 최근 연구는 편두통의 발생이 혈관 직경의 변화와는 무관하다는 것을 밝혀냈다 (문헌 [Cephalalgia, 12:5-7, 1992]).
- <2> 모스코비츠는 현재 미지의 동통 촉발제가 두부 조직 내에 맥관구조를 발달시키는 3차 신경절을 자극하여 맥관구조 상의 축색돌기로부터 혈관성 신경펩티드의 방출을 유발시킨다고 제안한 바 있다. 이렇게 방출된 상기 신경펩티드는 결과적으로 동통을 일으키는 일련의 사건을 활성화시킨다. 이러한 신경성 염증은 5-HT 수용체를 포함하고 3차맥관 섬유 상에 위치하는 5-HT_{1D} 서브타입에 밀접하게 관련된 것으로 여겨지는 메카니즘을 통해 수마트립탄 및 맥각 알칼로이드에 의해 차단된다 (문헌 [Neurology, 43(suppl. 3):S16-S20 1993]). 사실, 수마트립탄은 5-HT_{1B} 및 5-HT_{1D} 수용체에 대해 각각 K_i = 10.3 nM 및 5.1 nM의 높은 친화성을 갖고, 그 활성은 혈관수축 활성의 지표가 될 수 있다. 수마트립탄 및 편두통 치료용으로 이미 사용되고 있는 유사 화합물은 편두통의 선행 기술 모델의 전제하에 이러한 혈관수축 활성을 기준으로 선택되는 경향이 있었다.
- <3> 세로토닌 (5-HT)은 7종 이상의 수용체 군에 의해 매개되는 다양한 생리 활성을 나타내며, 이 중 가장 이질적인 것은 5-HT₁인 것으로 나타났다. 이들 5-HT₁ 수용체 서브타입 중 하나, 즉 5-HT_{1F}를 발현하는 인간 유전자는 카오(Kao)와 그의 공동연구자들에 의해 발견된 바 있다 (문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:408-412, 1993]). 이러한 5-HT_{1F} 수용체는 이제까지 알려진 임의의 세로토닌성 수용체와 상이한 약리학적 프로파일을 나타낸다. 수마트립탄은 상기 언급된 5-HT_{1B} 및 5-HT_{1D} 수용체에 대해 강한 친화성을 가질 뿐 아니라, 5-HT_{1F} 수용체 서브타입에 대해서도 친화성을 갖는 것(K_i = 약 23 nM)으로 밝혀졌다. 이것은 편두통에서 5-HT_{1F} 수용체의 가능한 역할을 제안한다.
- <4> 그 후에, 5-HT_{1F} 수용체의 하위군에 대하여 적당한 선택성을 나타내는 다양한 5-HT_{1F} 수용체 효능제가 개발되었으

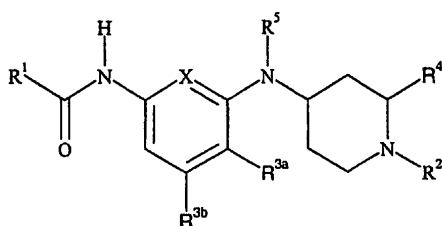
며, 상기 선택성은 일반적으로 편두통 및 관련된 질환의 치료에 대한 잠재적인 제제로서 사용되는 다른 화합물의 혈관수축 활성 특징을 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

- <5> 이러한 5-HT_{1F} 수용체 효능제로는 하기 개시된 화합물들이 있다:
- <6> 미국 특허 제5,708,187호 및 제5,814,653호에 기재된 6-치환된 3-아미노(알킬)-테트라히드로카르바졸 및 7-치환된 4-아미노(알킬)시클로헵타[7,6b]인돌의 족;
- <7> 미국 특허 제5,521,196호, 제5,721,252호, 제5,521,197호, 및 WO 96/29075에 기재된 5-치환된 피페리딘-3-일-인돌 및 5-치환된 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일-인돌의 다양한 족;
- <8> WO 97/13512에 기재된 5-치환된 3-아미노에틸인돌의 족;
- <9> WO 98/46570에 기재된 5-치환된 인돌, 피롤로[3,2-b]피리딘, 벤조푸란 및 벤조티오펜 (옥타히드로인돌리지닐, 옥타히드로-2H-퀴놀리지닐, 데카히드로피리도[1,2-a]아제피닐, 1,2,3,5,8,8a-헥사히드로인돌리지닐, 1,3,4,6,9,9a-헥사히드로-2H-퀴놀리지닐 또는 1,4,6,7,8,9,10,10a-옥타히드로피리도[1,2-a]아제피닐로 3-위치가 치환됨)의 족;
- <10> WO 98/20875 및 WO 99/25348에 기재된 5-치환된 피페리딘-3-일-아자인돌 및 5-치환된 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일-아자인돌의 2 가지 족;
- <11> WO 00/00487에 기재된 5-치환된 (피페리딘-3-일 또는 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)인돌, 아자인돌, 벤조푸란 및 벤조티오펜의 족;
- <12> WO 98/08502에 기재된 8-치환된 1,2,3,4-테트라히드로-2-디벤조푸란아민 및 9-치환된 2-아미노시클로헵타[b]벤조푸란의 족;
- <13> WO 98/55115에 기재된 3-아미노-1,2,3,4-테트라히드로-9H-카르바졸-6-카르복사미드 및 4-아미노-10H-시클로헵타[7,6-b]인돌-7-카르복사미드의 족;
- <14> WO 98/15545에 기재된 3,5-이치환된 인돌 및 벤조푸란의 선택된 족;
- <15> WO 00/00490에 기재된 5-알릴-치환된 (피페리딘-3-일 또는 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-3-일)인돌, 아자인돌, 벤조푸란 및 벤조티오펜의 족;
- <16> WO 00/47559에 기재된 4-(3-치환된 벤조일)피페리딘의 족;
- <17> WO 00/50426에 기재된 3,5-이치환된 아자벤조푸란의 족; 및
- <18> WO 00/34266에 기재된 3-헤테로아릴-5-[2-(아릴 또는 헤테로아릴)-2-옥소에틸]인돌의 족.
- <19> 놀랍게도, 본 발명에서는 계속된 연구로 화학적 및 수용체 결합 성질이 구별되는, 새롭고 기대하지 못한 선택적인 5-HT_{1F} 효능제의 신규 군을 수득하였으며, 이러한 효능제는 상당한 혈관수축 활성을 피하면서 펩티드 혈관의 유출을 억제하기 때문에, 편두통 및 다른 5-HT_{1F} 수용체 연관 질환의 치료에 유용하다.

<20> <발명의 요약>

<21> 본 발명은 하기 화학식 I의 치환된 2-카르보닐아미노-6-피페리딘아미노피리딘 및 치환된 1-카르보닐아미노-3-피페리딘아미노벤젠 화합물, 또는 이들의 제약상 허용되는 산 부가염에 관한 것이다.

화학식 I



<22>

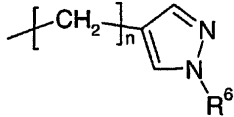
<23> 상기 식 중,

<24> X는 $-C(R^{3c})=$ 또는 $-N=$ 이고;

<25> R^1 은 C_2-C_6 알킬, 치환된 C_2-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이고;

<26> R^2 는 수소, C_1-C_3 n-알킬, C_3-C_6 시클로알킬- C_1-C_3 알킬 또는 하기 화학식 II의 기이되,

화학식 II



<27>

<28> 단, R^1 이 C_2-C_6 알킬 또는 치환된 C_2-C_6 알킬인 경우, R^2 는 수소 또는 메틸이고;

<29> R^{3a} , R^{3b} , 및 X가 $-C(R^{3c})=$ 인 경우의 R^{3c} 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로 또는 메틸이되, R^{3a} , R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하만이 수소 이외의 것일 수 있고;

<30> R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

<31> R^5 는 수소, C_1-C_3 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬카르보닐이되, R^{3a} 가 수소 이외의 것인 경우, R^5 는 수소이고;

<32> R^6 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

<33> n은 1 내지 6의 정수이다.

<34> 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 포유동물, 특히 인간에서 뉴런성 단백질 혈관외유출의 억제 및(또는) 편두통의 치료 또는 예방을 위해 5-HT_{1F} 수용체의 활성화에 적용되는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 함유한 제약 조성물에 관한 것이다.

<35> 또한, 본 발명은 5-HT_{1F} 수용체의 활성화를 필요로 하는 포유동물, 특히 인간에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 5-HT_{1F} 수용체를 활성화시키는 방법에 관한 것이다.

<36> 또한, 본 발명은 뉴런성 단백질 혈관외유출의 억제를 필요로 하는 포유동물, 특히 인간에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 뉴런성 단백질 혈관외유출을 억제하는 방법에 관한 것이다.

<37> 추가적으로, 본 발명은 편두통의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물, 특히 인간에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 편두통을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

<38> 본 발명의 또다른 측면은 의약으로서의 화학식 I의 화합물의 용도, 및 특히 포유동물, 특히 인간에서 5-HT_{1F} 수용체의 활성화, 뉴런성 단백질 혈관외유출의 억제 및(또는) 편두통의 치료 또는 예방에 적용되는 의약으로서 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 즉, 본 발명은 포유동물, 특히 인간에서 5-HT_{1F} 수용체의 활성화, 뉴런성 단백질 혈관외유출의 억제 및(또는) 편두통의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<39> 추가로, 본 발명은 포유동물, 특히 인간에서 5-HT_{1F} 수용체의 활성화, 뉴런성 단백질 혈관외유출의 억제 및(또는) 편두통의 치료 또는 예방을 위한 의약 제조에 있어서 1종 이상의 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것

이다.

<40> 또한, 본 발명은 5-HT_{1F}-매개 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물, 특히 인간에서 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 투여하는 것으로 포함하는, 상기 포유동물에서 5-HT_{1F}-매개 질환을 치료 및(또는) 예방하는 방법을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 5-HT_{1F}-매개 질환은 뉴런성 단백질 혈관외유출 및(또는) 편두통이다.

발명의 상세한 설명

<41> 하기 상세 설명은 본 발명을 수행하는 데 있어서 당업자를 보조하기 위해 제공된다. 그렇다고 해도, 하기 상세 설명은, 본 발명 발견의 취지 또는 범주에서 벗어나지 않는 한, 본원에 개시된 실시양태의 변용 및 변형이 당업자들에 의해 만들어질 수 있다는 점에서 본 발명을 과도하게 제한하지 않을 것이다. 이러한 변용 및 변형은 본 발명의 범주내에 포함된다.

<42> 본 발명의 한 실시양태는 포유동물에서 세로토닌의 신경전달 감소와 관련된 다양한 질환을 치료하기 위해, 혈관 수축 활성을 피하면서 5-HT_{1F} 수용체의 활성화를 증가시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 질환으로는 편두통, 일반적인 통증, 3차 신경통, 치통 또는 측두하악골 관절 기능장애 통증, 불안증, 일반적인 불안 장애, 공황 장애, 우울증, 불면증, 만성 피로 증후군, 월경전 증후군 또는 황체후기 증후군, 외상후 증후군, 기억 상실증, 노인성 치매를 비롯한 치매, 사회 공포증, 자폐증, 주의력결핍 과다행동 장애, 과다행동 장애, 충동 조절 장애, 경계성 인격 장애, 강박성 장애, 조루증, 발기 기능부전, 과식증, 신경성 식욕부진, 알코올 중독, 흡연 남용, 무언증, 및 발모벽이 있다. 본 발명의 화합물은 또한 편두통에 대한 예방성 처치 물질로도 유용하다. 이러한 임의의 방법은 화학식 I의 화합물을 사용한다. 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 투여하여 치료하고자 하는 포유동물은 인간이다.

<43> 세로토닌 효능제에 의해 치료될 수 있는 질환이 확립 및 허용된 분류법에 의해 공지된 경우, 이들의 분류법은 다양한 근거 문헌에서 찾아볼 수 있다. 예를 들어, 현재, 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IVTM)]의 제4판 (1994, 미국 정신과협회(American Psychiatric Association), 워싱턴, D.C.)은 본원에 기재된 다수의 질환을 확인하는 데 사용되는 진단용 기구를 제공한다. 또한, 문헌 [International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10)]도 본원에 기재된 다수의 질환에 대한 분류법을 제공한다. 당업자는 DSM-IV 및 ICD-10에 기재된 질환을 비롯하여 본원에 기재된 질환에 대한 다른 명명법, 질병 분류법 및 분류 시스템이 존재하고, 용어법 및 분류 시스템은 의과학이 진보함에 따라 발전된다는 것을 인지할 것이다.

<44> 5-HT_{1F} 수용체 활성화, (일반적으로, 또는 구체적으로 3차 신경절의 자극에 의한) 뉴런성 펩티드 분출 억제, 및 (또는) 상기 기재된 임의의 질환 치료에 있어서의 화학식 I 화합물의 용도는 모두 본 발명의 실시양태이다. 한 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 제약 유효량의 화학식 I의 화합물을 편두통의 치료를 필요로 하는, 예를 들어 인간과 같은 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 편두통을 치료하는 방법을 제공한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 제약 유효량의 화학식 I의 화합물을 편두통의 치료를 필요로 하는, 예를 들어 인간과 같은 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 편두통을 예방하는 방법을 제공한다.

<45> 이와 마찬가지로, 화학식 I 화합물 또는 1종 이상의 화학식 I 화합물의 조합 제제의, 5-HT_{1F} 수용체 활성화, (일반적으로, 또는 구체적으로 3차 신경절의 자극에 의한) 뉴런성 펩티드 분출 억제, 및(또는) 상기 기재된 임의의 질환 치료를 위한 의약 제제에 있어서의 용도도 또한 모두 본 발명의 실시양태이다.

<46> 본 명세서 전반에 사용된 일반적인 화학 용어는 그들의 통상의 의미를 갖는다. 예를 들어, 용어 "알킬"은 분지 또는 비분지된 포화 탄화수소기를 지칭한다. 용어 "*n*-알킬"은 비분지 알킬기를 지칭한다. 제한은 없지만, 이러한 설명 방법에 따라, 용어 "C₁-C₂ 알킬"은 메틸 및 에틸을 지칭한다. 용어 "C₁-C₃ *n*-알킬"은 메틸, 에틸 및 *n*-프로필을 지칭한다. 용어 "C₁-C₃ 알킬"은 메틸, 에틸, *n*-프로필 및 이소프로필을 지칭한다. 용어 "C₁-C₄ 알킬"은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸 및 *t*-부틸을 지칭한다. 용어 "C₁-C₆ 알킬"은 탄소 원자수가 1 내지 6개인 모든 분지 및 비분지된 알킬기를 지칭한다. 용어 "C₂-C₆ 알킬"은 탄소 원자수가 2 내지 6개인 모든 분지 및 비분지된 알킬기를 지칭한다. 용어 "C₃-C₆ 시클로알킬"은 시클로프로필, 시클

로부틸, 시클로헵틸 및 시클로헥실을 지칭한다. 용어 " C_3-C_7 시클로알킬"은 시클로헵틸을 추가로 포함한다. 시클로알킬알킬은 n -알킬쇄를 통해 연결된 시클로알킬 잔기, 예를 들어, 이에 제한되지는 않지만 " C_3-C_6 시클로알킬- C_1-C_3 알킬"을 지칭하며, 이것은 탄소수가 1 내지 3개인 n -알킬쇄를 통해 연결된 C_3-C_6 시클로알킬 잔기를 지칭하는한다. 각각의 알킬, 시클로알킬 및 시클로알킬알킬기는 본원에서 제공되는 바와 같이 임의 치환될 수 있다. R^1 이 시클로알킬인 화합물 중에서, X 가 $-N=$ 인 화합물은 X 가 $-C(R^2)=$ 인 화합물보다 바람직하다.

<47> 용어 "알콕시", "페닐옥시", "벤질옥시" 및 "피리미디닐옥시"는 각각 산소 원자를 통해 결합된 알킬기, 페닐기, 벤질기 또는 피리미디닐기를 지칭하며, 이들은 본원에 제공되는 바와 같이 각각 임의 치환된다.

<48> 용어 "알킬티오", "페닐티오" 및 "벤질티오"는 각각 황 원자를 통해 결합된 알킬기, 페닐기 또는 벤질기를 지칭하며, 이들은 본원에 제공되는 바와 같이 각각 임의 치환된다.

<49> 용어 " C_1-C_4 아실은" 카르보닐 잔기를 통해 결합된 포르밀기 또는 C_1-C_3 알킬기를 지칭한다. 용어 " C_1-C_4 알콕시 카르보닐"은 카르보닐 잔기를 통해 결합된 C_1-C_4 알콕시기를 지칭한다. 용어 " C_3-C_6 시클로알킬카르보닐"은 카르보닐 잔기를 통해 결합된 C_3-C_6 시클로알킬기를 지칭한다.

<50> 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 지칭한다. 바람직한 할로기는 플루오로, 클로로 및 브로모이다. 보다 바람직한 할로기는 플루오로 및 클로로이다.

<51> 용어 "헤테로사이클"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화된 5- 또는 6-원 고리를 의미하며, 상기 고리는 임의로 벤조융합된다. 본 발명의 목적을 위한 헤테로사이클의 예로는 푸라닐, 티오펜, 피롤릴, 피롤리딘, 피리딘, N-메틸피롤릴, 옥사졸릴, 이소자졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리딘, N-아세틸티아졸리딘, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 등이 포함된다. 본 발명의 목적을 위한 벤조융합된 헤테로사이클의 예로는 이소퀴놀리닐, 벤조자졸릴, 벤조디아졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 인돌릴 등이 포함되며, 이들 모두는 임의로 치환될 수 있고, 또한 헤테로사이클이 벤조융합된 것인 경우 벤조 고리 상에 임의 치환기를 포함한다.

<52> 한 실시양태에서, 바람직한 헤테로사이클에는 푸라닐, 티오펜, 피롤릴, 피리딘, N-메틸피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤조디아졸릴 및 티아졸리딘이 포함되며, 이들 모두는 임의 치환될 수 있다.

<53> 또다른 실시양태에서, 바람직한 헤테로사이클로는 피리딘, 티오펜 및 푸라닐이 포함되며, 이들 모두는 임의 치환될 수 있다.

<54> 치환된 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시 또는 알킬티오는 각각 할로, 히드록시 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 1 내지 3회 독립적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시 또는 알킬 티오기를 의미한다. 시클로알킬알킬 잔기 상의 치환은 고리 부분 또는 알킬 링기 부분 또는 둘다에서 일어날 수 있다. 바람직한 치환은 각각 독립적으로 선택된 할로로 1 내지 5회 치환되는 것이거나, 또는 할로로 1 내지 3회 치환되고 히드록시 및 C_1-C_3 알콕시로부터 선택된 기로 독립적으로 1 또는 2회 치환되는 것이거나, 또는 히드록시 및 C_1-C_3 알콕시로부터 선택된 기로 독립적으로 1 내지 3회 치환되나, 1개 이하의 히드록시 및(또는) 알콕시 치환기가 동일 탄소를 통해 부착될 수 있는 것을 포함한다.

<55> 용어 "치환된 페닐" 및 "치환된 헤테로사이클"은 각 경우의 시클릭 잔기가 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 할로 치환기, 바람직하게는 1 내지 5개, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 할로 치환기로 치환되거나; 또는 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알킬티오, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 (여기서 각각의 알킬, 알콕시 및 알킬티오 치환기는 C_1-C_2 알콕시로 또는 플루오로 및 클로로로부터 선택된 1 내지 5 할로기로 독립적으로 추가 치환됨); 또는 페닐옥시, 벤질옥시, 페닐티오, 벤질티오 및 피리미디닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환될 수 있거나 (여기서 상기 페닐옥시, 벤질옥시, 페닐티오, 벤질티오 및 피리미디닐옥시 잔기는 할로, C_1-C_2 알킬 및 C_1-C_2 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 추가 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 알킬 및 알콕시기는 1 내지 3개의 플루오로기로 추가 치환됨); 또는 C_1-C_4 아실 및 C_1-C_4 알콕시카르

보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고, 할로, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시 및 C₁-C₄ 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 치환기로 추가 치환될 수 있는 것을 의미한다. 치환기가 할로인 경우, 바람직한 할로기는 플루오로, 클로로 및 브로모이다.

<56> 추가 실시양태에서, "치환된 페닐" 및 "치환된 헤테로사이클"에 대한 바람직한 치환은 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 할로 치환기, 바람직하게는 1 내지 5개, 보다 바람직하게는 1 내지 3개로 치환되는 것이거나; 또는 할로, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 치환되는 것 (여기서 각각의 알킬 및 알콕시 치환기는 플루오로 및 클로로로부터 선택된 1 내지 5개의 할로기로 독립적으로 추가 치환될 수 있음)을 포함한다.

<57> 추가 실시양태에서, "치환된 페닐"에 대한 바람직한 치환은 할로 치환기로부터 독립적으로 선택된 1 또는 3개로 치환되는 것이거나; 또는 할로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되는 것을 포함한다.

<58> 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다.

<59> BINAP는 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'비나프틸을 의미한다.

<60> DMF는 N,N-디메틸포름아미드를 의미한다.

<61> DMSO는 디메틸설폭시드를 의미한다.

<62> Pd₂(dba)₃은 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)을 의미한다.

<63> Pd(OAc)₂는 팔라듐 디아세테이트를 의미한다.

<64> THF는 테트라히드로푸란을 의미한다.

<65> 본 명세서에 사용된 용어 "아미노 보호기"는, 화합물 상의 다른 관능기와 반응하는 동안 아미노 관능기를 차단하거나 보호하기 위해 일반적으로 사용되는 치환기를 지칭한다. 이러한 아미노-보호기의 예로는 포르밀기, 트리틸기, 프탈리미도기, 아세틸기, 트리클로로아세틸기, 클로로아세틸, 브로모아세틸 및 요오도아세틸기, 우레탄형 차단기, 예컨대 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐 ("Fmoc"), *t*-부톡시카르보닐 (*t*-BOC) 등; 및 유사 아미노 보호기가 포함된다. 사용되는 아미노 보호기의 종은, 유도된 아미노기가 분자의 다른 위치에서 일어나는 후속 반응의 조건에 대해 안정하고 분자의 나머지 부분을 분열시키지 않으면서 적절한 시점에서 제거될 수 있는 한 결정적이지 않다. 아미노 보호기의 선택 및 사용 (추가 및 추후 제거)는 당업자들에게 공지되어 있다. 상기 용어로 지칭되는 기들의 추가 예는 문헌 [T.W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley and Sons, New York, NY, 1999, chapter 7]에 기재되어 있고, 이 문헌은 이하 "그린(Greene)"으로서 지칭된다.

<66> 본원에서 형용사로서 사용되는 경우의 용어 "제약의" 또는 "제약상 허용되는"이란 수용자에게 실질적으로 무독성이고 실질적으로 무해하다는 것을 의미한다.

<67> "제약 조성물"이란 담체, 용매, 부형제 및 염이 조성물의 활성 성분 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)과 상용성이어야만함을 추가로 의미한다. 당업자들은 용어 "제약 제제" 및 "제약 조성물"이 일반적으로 상호교환가능한 용어이며, 따라서 이들을 본 출원의 목적에 따라 사용함을 이해한다.

<68> 용어 "산 부가염"이란 화합물과 광물산 또는 유기산과의 반응으로 제조된 화합물의 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물은 매우 다양한 유기산 및 무기산과 제약상 허용되는 산 부가염을 형성하고, 제약 화학에서 종종 사용되는 생리학상 허용되는 염을 포함한다. 이러한 염도 역시 본 발명의 실시양태이다. "제약상 허용되는 (산) 부가염"은 당업계에 잘 알려진 바와 같이 제약상 허용되는 산으로부터 형성된다. 이러한 염으로는 당업자들에게 공지되어 있는 문헌 [Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, (1977)]에 예시된 제약상 허용되는 염이 포함된다.

<69> 이러한 염을 형성하는 데 일반적으로 사용되는 무기산으로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산 등이 포함된다. 이러한 염을 형성하는 데 일반적으로 사용되는 유기산으로는 *p*-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 옥살산, *p*-브로모페닐설폰산, 탄산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 아세트산 등이 포함된다. 따라서, 이러한 제약상 허용되는 염으로는 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 포스페이트, 일수소포스페이트, 이수소포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드,

아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 크실렌술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 만델레이트 등이 있다. 상기 화합물은 다양한 몰 비율로 염을 형성하여, 예를 들어 헤미(hemi)-산, 모노-산, 디-산 염 등을 제공할 수 있는 것으로 공지되어 있다.

- <70> 용어 "유효량"은 5-HT_{1F} 수용체를 활성화시키고(거나) 뉴런성 단백질 혈관외유출을 억제할 수 있는 화학식 I의 화합물의 양을 의미한다.
- <71> 용어 "적합한 용매"란 반응물을 충분히 용해시켜 목적하는 반응을 달성하기 위한 범위에서 매질을 제공하는, 반응을 진행하는 데 불활성인 임의의 용매 또는 용매의 혼합물을 지칭한다.
- <72> 본 발명의 화합물은 입체이성질체로서 존재할 수 있음을 이해한다. 이와 같이, 모든 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 특이적인 입체화학이 본 출원에서 확인되는 경우, 상대적인 입체화학의 (R)-과 (S)-의 칸-프레로그-인골드(Cahn-Prelog-Ingold) 명명 및 시스와 트랜스 명명이 특이적 이성질체 및 상대적 입체화학을 지칭한다. 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 이들의 혼합물 모두가 본 발명 내에 포함되는 경우, 바람직한 실시양태는 단일 거울상 이성질체 및 단일 부분입체 이성질체이다.
- <73> 본 발명의 모든 화합물이 5-HT_{1F} 효능제로서 유용한 경우, 특정 군은, 예를 들어 하기 열거된 임의의 선택된 치환기를 갖는 화합물 군이 바람직하다.
- <74> 1) R¹이 페닐, 치환된 페닐, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클인 화합물;
- <75> 2) R¹이 치환된 페닐인 화합물;
- <76> 3) R¹이 일- 또는 이-치환된 페닐이며, 여기서 상기 치환기는 할로, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 페닐옥시, 벤질옥시, 시아노 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물;
- <77> 4) R¹이 일- 또는 이-치환된 페닐이며, 여기서 상기 치환기는 할로, C₁-C₂ 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로에톡시로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물;
- <78> 5) R¹이 일- 또는 이-치환된 페닐이며, 여기서 상기 치환기는 할로, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물;
- <79> 6) R¹이 일-, 이- 또는 삼-할로 치환된 페닐인 화합물;
- <80> 7) R¹이 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클인 화합물;
- <81> 8) R¹이 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이며, 여기서 상기 헤테로사이클은 푸라닐, 티오펜, 피롤릴, 피롤리디닐, 피리디닐, N-메틸피롤릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, N-아세틸티아졸리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 이소퀴놀리닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디아졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜 및 인돌릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물;
- <82> 9) R¹이 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이며, 여기서 상기 헤테로사이클은 피리디닐, 인돌릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티오펜, 벤조디아졸릴 및 티아졸리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물;
- <83> 10) R¹이 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이며, 여기서 상기 헤테로사이클은 피리디닐, 티오펜 및 푸라닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물;

- <84> 11) R^1 이 일-, 이- 또는 삼-할로-치환된 헤테로사이클이며, 각각의 할로기는 독립적으로 선택된 것인 화합물;
- <85> 12) R^1 이 일- 또는 이-치환된 헤테로사이클이며, 여기서 치환기 중 하나는 C_1-C_2 알콕시, 페녹시 및 페닐티오로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물;
- <86> 13) R^1 이 일-치환된 헤테로사이클이며, 여기서 상기 치환기는 할로 또는 니트로인 화합물;
- <87> 14) R^1 이 일-할로 치환된 헤테로사이클인 화합물;
- <88> 15) R^1 이 비치환된 헤테로사이클인 화합물;
- <89> 16) R^1 이 C_2-C_6 알킬인 화합물;
- <90> 17) R^1 이 할로로 1 내지 5회 치환된 C_6-C_6 알킬인 화합물;
- <91> 18) R^1 이 C_3-C_7 시클로알킬인 화합물;
- <92> 19) R^1 이 C_3-C_7 시클로알킬이고, X가 -N=인 화합물;
- <93> 20) R^1 이 시클로프로필인 화합물;
- <94> 21) R^1 이 수소 또는 C_1-C_3 n-알킬인 화합물;
- <95> 22) R^2 가 수소 또는 메틸인 화합물;
- <96> 23) R^2 가 피라졸릴알킬 또는 N-치환된 피라졸릴알킬인 화합물;
- <97> 24) R^2 가 피라졸-4-일-에틸인 화합물;
- <98> 25) R^2 가 1-(C_1-C_3 알킬)피라졸-4-일-에틸인 화합물;
- <99> 26) R^2 가 시클로프로필메틸인 화합물;
- <100> 27) R^{3a} , R^{3b} , 및 존재한다면 R^{3c} 가 각각 수소인 화합물;
- <101> 28) R^{3b} , 또는 존재한다면 R^{3c} 중 하나가 플루오로인 화합물;
- <102> 29) R^4 가 수소인 화합물;
- <103> 30) X가 $-C(R^{3c})=$ 인 경우, R^4 가 메틸인 화합물;
- <104> 31) R^5 가 수소인 화합물;
- <105> 32) R^5 가 메틸인 화합물;
- <106> 33) R^{3a} , R^{3b} , 및 존재한다면 R^{3c} 가 수소 또는 플루오로이되, R^{3a} , R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하가 수소 이외의 것일 수 있는 화합물;
- <107> 34) R^{3a} , R^{3b} , 및 존재한다면 R^{3c} 가 수소 또는 플루오로이되, R^{3a} , R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하가 수소 이외의 것일 수 있고, R^4 가 수소인 화합물;
- <108> 35) R^{3a} , R^{3b} , 및 존재한다면 R^{3c} 가 수소 또는 플루오로이되, R^{3a} , R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하가 수소 이외의 것

일 수 있고, R^4 가 수소이고, R^5 가 수소 또는 메틸인 화합물;

<109> 36) R^{3b} , 및 존재한다면 R^{3c} 가 수소 또는 플루오로이되, R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하가 수소 이외의 것일 수 있고, R^4 가 수소이고, R^5 가 수소 또는 메틸인 화합물;

<110> 37) R^2 가 수소 또는 메틸이고, R^{3a} , R^{3b} , 및 존재한다면 R^{3c} 가 각각 수소 또는 플루오로이되, 단 R^{3a} , R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하가 수소 이외의 것일 수 있고, R^4 가 수소이고, R^5 가 수소 또는 메틸인 화합물;

<111> 38) R^1 이 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐이고 (여기서 상기 치환기는 할로, C_1-C_2 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로에톡시로부터 독립적으로 선택됨), R^2 가 수소 또는 메틸이고, R^{3a} , R^{3b} , 및 존재한다면 R^{3c} 가 각각 수소 또는 플루오로이되, 단 R^{3a} , R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하가 수소 이외의 것일 수 있고, R^4 가 수소이고, R^5 가 수소 또는 메틸인 화합물;

<112> 39) R^1 이 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐이고 (여기서 상기 치환기는 할로로부터 독립적으로 선택됨), R^2 가 수소 또는 메틸이고, R^{3a} , R^{3b} , 및 존재한다면 R^{3c} 가 각각 수소 또는 플루오로이되, 단 R^{3a} , R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하가 수소 이외의 것일 수 있고, R^4 가 수소이고, R^5 가 수소 또는 메틸인 화합물;

<113> 40) R^1 이 피리디닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 푸라닐, 티오펜일, 벤조디옥솔릴 및 티아졸리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고, R^2 가 수소 또는 메틸이고, R^{3a} , R^{3b} , 및 존재한다면 R^{3c} 가 각각 수소 또는 플루오로이되, 단 R^{3a} , R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하가 수소 이외의 것일 수 있고, R^4 가 수소이고, R^5 가 수소 또는 메틸인 화합물;

<114> 41) R^1 이 피리디닐, 티오펜일 및 푸라닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고, R^2 가 수소 또는 메틸이고, R^{3a} , R^{3b} , 및 존재한다면 R^{3c} 가 각각 수소 또는 플루오로이되, 단 R^{3a} , R^{3b} , 및 R^{3c} 중 하나 이하가 수소 이외의 것일 수 있고, R^4 가 수소이고, R^5 가 수소 또는 메틸인 화합물;

<115> 상기 군을 조합하여 추가 바람직한 군, 예를 들어 2개 이상의 치환기에 대한 바람직한 선택의 조합을 형성할 수 있음을 이해할 것이다. 추가 바람직한 군을 형성하는 바람직한 군의 조합의 예를 하기에 설명한다.

<116> 42) 바람직한 군 1) 내지 20) 중 임의의 하나와 바람직한 군 21) 내지 26) 중 임의의 하나와의 조합;

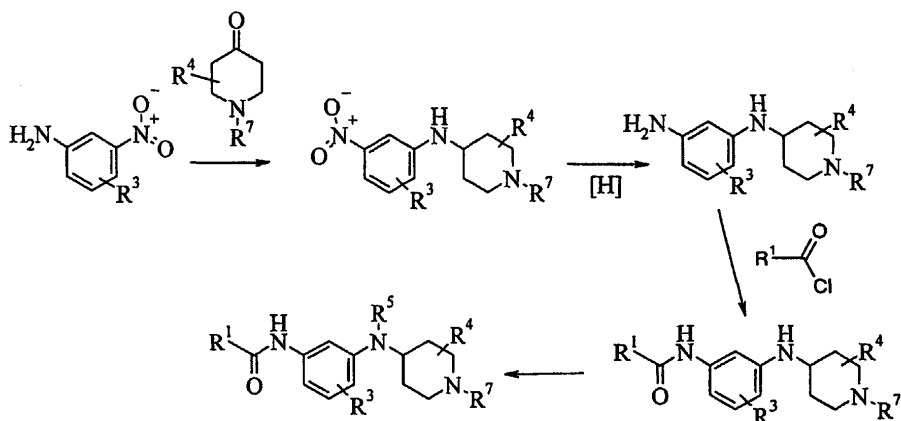
<117> 43) 바람직한 군 42) 중 임의의 하나와 바람직한 군 27) 또는 28)과의 조합;

<118> 44) 바람직한 군 42) 또는 43) 중 임의의 하나와 바람직한 군 29) 또는 30)과의 조합;

<119> 45) 바람직한 군 42), 43) 또는 44) 중 임의의 하나와 바람직한 군 31) 또는 32)와의 조합;

<120> 본 발명의 화합물은 다수의 선택적 경로에 따라 합성될 수 있다. 반응식 1 내지 7은 X가 $-C(R^{3c})=$ 인 화합물의 합성에 관한 것이다. 반응식 8 및 9는 X가 $-N=$ 인 화합물의 합성에 관한 것이다. 이러한 반응식의 단계에 적합한 반응 조건은 당업계에 공지되어 있고, 용매 및 공동-시약의 적절한 치환은 당업계의 기술 내에 있다. 이와 마찬가지로, 합성 중간체는 필요에 따라 또는 목적하는 바에 따라 공지된 다양한 기술에 의해 단리 및(또는) 정제될 수 있음이 당업자들에 의해 인정될 것이고, 빈번하게는 다양한 중간체를 약간 정제하거나 또는 정제 없이 후속 합성 단계에 직접적으로 사용하는 것이 가능할 것이다. 모든 치환기는 달리 나타내지 않는 한 상기 정의된 바와 같고, 모든 시약은 당업계에 공지되어 있고 인정되어 있다.

반응식 1



<121>

<122>

X가 -CH=인 본 발명의 화합물을 상기 반응식 1에 따라 합성할 수 있으며, 여기서 R^7 은 C_1 - C_3 *n*-알킬, C_3 - C_6 시클로알킬- C_1 - C_3 알킬 또는 상기 화학식 II의 기, 또는 적합한 질소 보호기이다. 상기 반응식은 임의로 R^3 -치환된 3-아미노니트로벤젠과 적절한 피페리딘-4-온 시약을 환원성 아민화시킨 다음, 니트로기를 환원시키고, 마지막으로 1급 아민을 적절한 R^1 -아실클로라이드로 아실화하는 것을 포함한다. 임의로는, 그후 또다른 환원성 아민화를 수행하여 R^5 가 수소 이외의 것인 화합물을 얻을 수 있다. R^7 이 보호기인 경우, 보호기를 제거하여 R^2 가 수소인 본 발명의 화합물을 제공한다. 이어서, R^2 가 수소 이외의 것인 추가 화합물은 피페리딘 질소의 알킬화에 의해 전진 방식으로 제조될 수 있다.

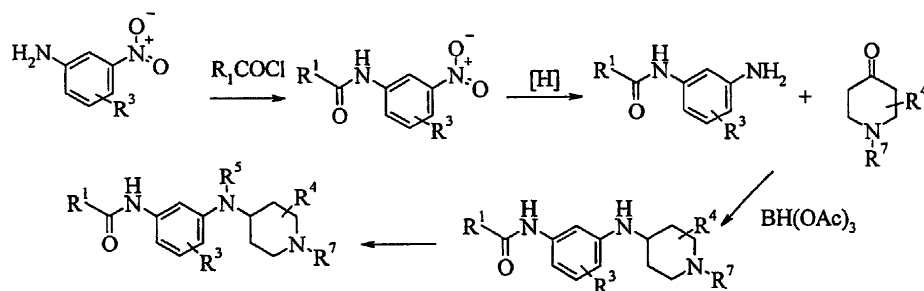
<123>

3-아미노니트로벤젠을 적절한 피페리딘-4-온 시약으로 환원성 아민화시키는 것은 디클로로메탄, THF, 톨루엔 등의 불활성 용매 중, 전형적으로 약 0 내지 40℃의 온도에서 나트륨 붕수소화물, 나트륨 트리아세톡시붕수소화물, 나트륨 시아노붕수소화물 등과 같은 붕수소화물 존재하에 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응은 디클로로메탄 중 주변 온도에서 나트륨 트리아세톡시붕수소화물의 존재하에 수행된다. Pd/C의 존재하에 촉매적 수소화에 의한 니트로 관능기의 환원은 전형적으로 약 20 내지 40℃의 온도에서 적절한 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등 중에서 수행된다. 바람직하게는, 상기 수소화는 주변 온도에서 메탄올 중에 수행된다. 마지막으로, 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, 휘니그(Hunig) 염기 등의 존재하에 적절한 용매, 예컨대 THF, CH_2Cl_2 , 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 디옥산, DMF, 톨루엔, 에틸아세테이트, 아세톤 등 중에서 전형적으로 약 0 내지 40℃의 온도하에서 상기 1급 아민을 과량, 전형적으로 약 1.1 내지 1.3 당량의 산 클로라이드로 아실화시킨다. 바람직하게는, 상기 아실화는 THF, 아세톤 또는 에틸 아세테이트 중 주변 온도에서 트리에틸아민 2.2 당량의 존재하에 산 클로라이드 1.1 당량으로 수행된다.

<124>

R^5 가 C_1 - C_3 알킬인 화합물은 유기산 및 적합한 붕수소화물의 존재하에 적절한 알데히드와의 환원성 아민화에 의해 제조될 수 있다. 바람직하게는, 이러한 제2 아민화는 메탄올 중 주변 온도에서 아세트산 및 나트륨 시아노붕수소화물과 수행될 수 있다. R^5 가 C_3 - C_6 시클로알킬카르보닐인 화합물은 상기 기재된 바와 유사한 아실화 조건하에 적절한 시클로알킬카르보닐 클로라이드 시약과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

반응식 2



<125>

<126>

별법으로, X가 -CH=인 본 발명의 화합물은 상기 반응식 2에 따른 방법으로 합성될 수 있으며, 여기서 임의로 R³-치환된 3-아미노니트로벤젠을 적절한 R¹-아실클로라이드와 먼저 축합시킨 다음, 니트로기를 환원시키고, 적절한 피페리딘-4-온 시약과 환원성 아민화시킨다. 반응식 1에서와 같이, R⁵가 수소 이외의 것인 화합물은 링커 질소에서 추가 환원성 아민화시켜 수득될 수 있다. 또한, 반응식 1에서와 같이, R⁷이 보호기인 경우, 보호기의 제거는 R²가 수소인 본 발명의 화합물을 제공한다. R²가 수소 이외의 것인 추가 화합물은 이어서 피페리디닐 질소를 알킬화시켜 전진 방식으로 제조될 수 있다.

<127>

전형적으로, 임의로 R³-치환된 3-아미노니트로벤젠을 적절한 용매, 예컨대 디옥산, 피리딘, THF, N,N-디메틸아세트아미드 등과 배합한다. 이 혼합물을 적절한 산 클로라이드 (1.0 내지 2.0 당량)로 처리한다. 반응물을 0 내지 40℃에서 약 2 내지 48 시간 동안, 예를 들어 실온에서 약 16 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트 또는 다른 적합한 용매 내로 옮기고, 수성 HCl (1N), 수성 NaOH (1N), 포화 수성 NaCl로 연속적으로 세척한다. 유기 층을 일반적인 절차로 후처리하여 벤즈아미드 중간체를 수득한다.

<128>

벤즈아미드 중간체를 에탄올 중 SnCl₂ · 2H₂O의 가온 용액 (약 35 내지 70℃, 즉 약 55℃)에 가하였다. 진한 HCl을 첨가한 다음, 혼합물을 약 50 내지 65℃, 즉 약 60℃에서 약 20 내지 60 분, 즉 약 30 분 동안 교반하고 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 혼합물을 약 pH 14로 수성 NaOH로 염기화시킨다. 생성물을 적절한 용매, 예컨대 에틸아세테이트 등으로 추출한다. 합친 유기 층을 일반적인 절차로 후처리하여 아미노벤즈아미드 중간체를 수득한다.

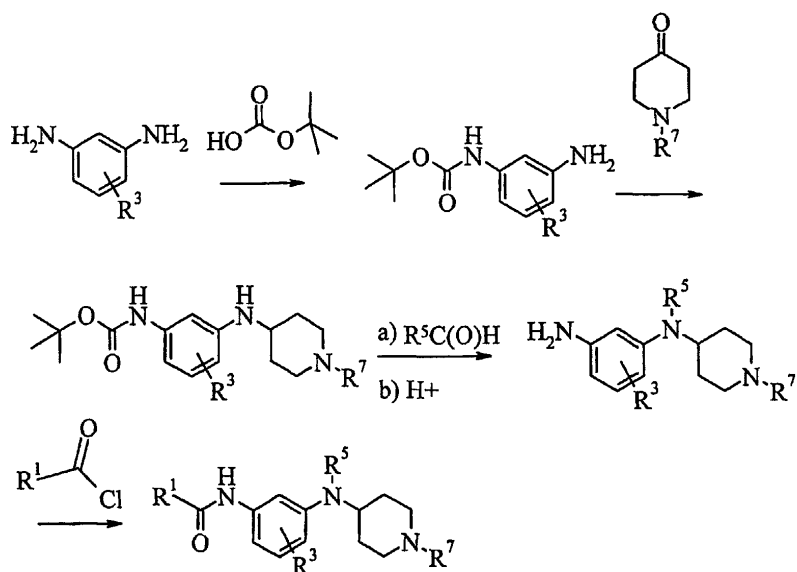
<129>

아미노벤즈아미드 중간체, N-보호된-4-피페리돈 및 분말화 분자체 (4Å)의 혼합물을 적절한 용매, 예컨대 THF, 디클로로에탄, 메틸렌 클로라이드 등 중에서 불활성 분위기 하에 교반한다. 빙초산을 첨가한다. 약 1 내지 8 시간, 즉 약 1 시간 후에, NaBH(OC(O)CH₃)₃을 첨가한다. 상기 혼합물을 약 8 내지 24 시간 동안 약 0 내지 40℃, 즉 약 실온에서 반응시킨다. 반응 혼합물을 적합한 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드, 에틸아세테이트 등에 붓고, 수성 NaOH로 세척한다. 유기 층을 일반적인 절차로 후처리하여 목적 피페리디닐벤즈아미드를 수득한다.

<130>

반응식 1에서와 같이, 링커 질소는 R⁵가 수소 이외의 것인 화합물을 수득하고자 하는 경우 임의로 치환될 수 있다.

반응식 3

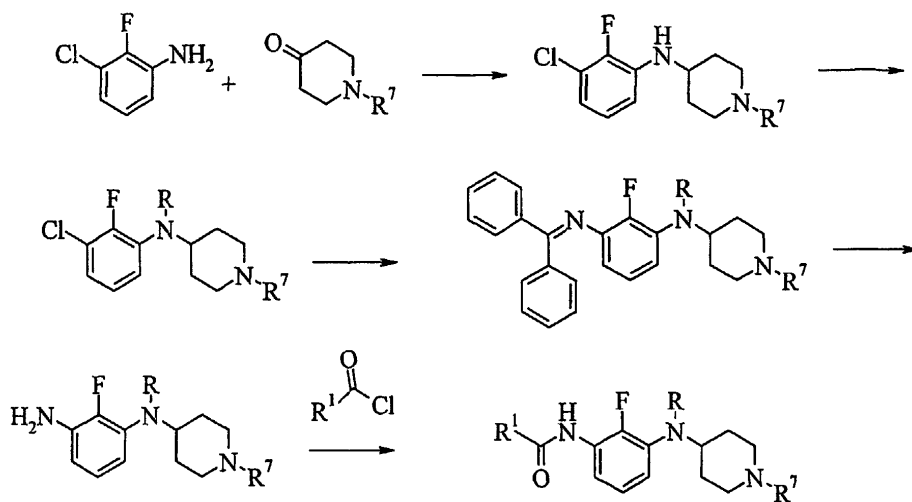


<131>

<132>

X가 -CH=인 본 발명의 화합물은 또한 1,3 디아미노벤젠의 하나의 아미노기를 보호하고, 적절한 피페리딘-4-온 시약으로 환원성 아민화시키고, 탈보호하고, 마지막으로 1급 아민을 적절한 R¹-아실클로라이드로 아실화하는 것을 포함하는, 상기 반응식 3에 따른 방법으로 합성될 수 있다. 반응 조건은 상기 반응식 1 및 2와 유사하다. 또한, 링커 질소의 치환은 목적하는 바에 따라 아실화 단계 전 또는 후에 수행될 수 있음을 주의한다.

반응식 4

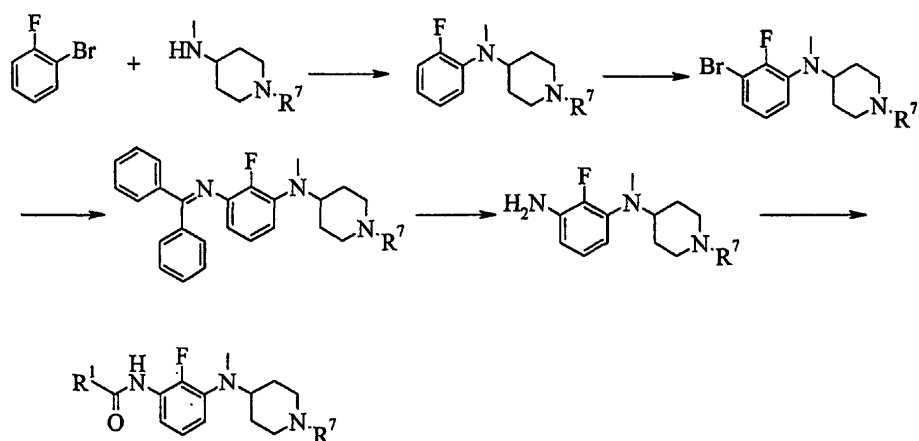


<133>

<134>

R^{3c}가 플루오로인 본 발명의 화합물은 상기 반응식 4에 나타낸 바와 같이 합성될 수 있다. 3-아미노-1-클로로-2-플루오로벤젠과 적절하게 치환된 4-피페리돈과 개시 환원성 아민화시켜 클로로기에서 아미노기로 전환시킨 후, 적절한 R¹-아실할라이드 화합물과 후속 축합시킨다. 반응 조건은 상기 반응식 1 내지 3과 유사하다. 또한, 링커 질소의 치환은 목적하는 바에 따라 아실화 단계 전 또는 후에 수행될 수 있음을 주의한다.

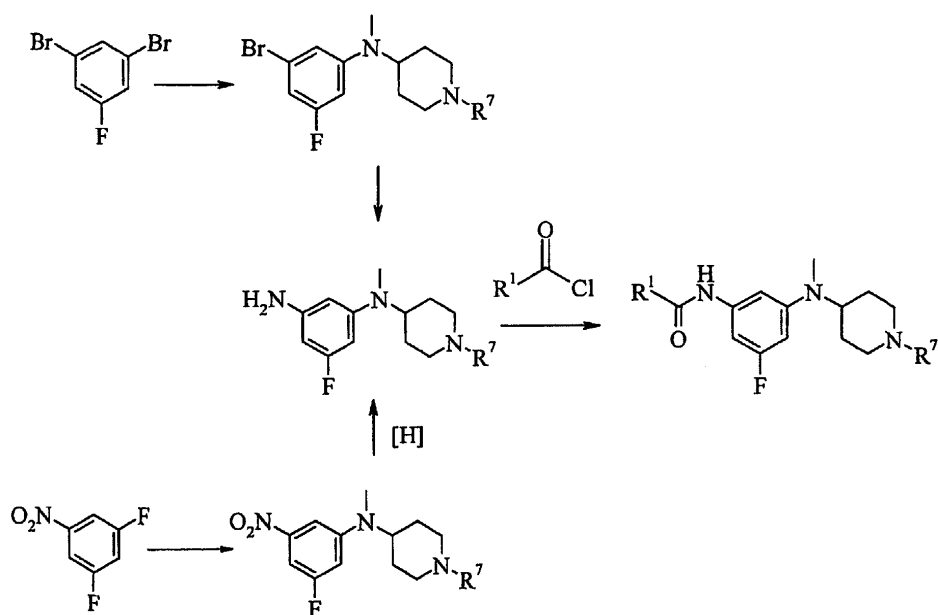
반응식 5



<135>

<136> R^{3c} 가 플루오로이고, R^5 가 C_1-C_3 알킬인 화합물은 R^5 = 메틸인 경우를 예로써 보여주는 반응식 5에 나타난 바와 같이 합성될 수 있다. 1-브로모-2-플루오로벤젠을 적절하게 치환된 4-아미노피페리딘과 개시 축합한 다음, 벤질 고리를 할로겐화시키고, 할로기가 아미노기로 전환시킨 후, 적절한 R^1 -아실할라이드 화합물과 후속 축합시킨다.

반응식 6



<137>

<138> R^{3b} 가 플루오로이고, R^5 가 C_1-C_3 알킬인 본 발명의 화합물은 R^5 = 메틸인 경우를 예로써 보여주는 반응식 6에 나타난 바와 같이 합성될 수 있다. 1,3-디브로모-5-플루오로벤젠을 적절하게 치환된 4-아미노피페리딘과 개시 축합시킨 다음, 잔여 브로모기를 아미노기로 전환시킨 후, 적절한 R^1 -아실할라이드 화합물과 후속 축합시킨다. 별 방법으로, 1,3-디플루오로-5-니트로벤젠을 사용하여 적절하게 치환된 4-아미노피페리딘과 개시 축합시킨 다음, 니트로기를 아미노기로 환원시키고, 적절한 R^1 -아실할라이드 화합물과 후속 축합시킬 수 있다.

<139> 전형적으로 적절한 용매, 예컨대 톨루엔, 벤젠 등 중에 용해된 1,3-디브로모-5-플루오로벤젠을 메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)아민, 나트륨 *t*-부톡사이드, Pd_2dba_3 , 및 BINAP와 배합하고, 예를 들어, 50 내지 100℃, 즉 약 80℃에서 약 1 내지 3 시간, 즉 약 2 시간 동안 가열한다. 상기 반응물을, 예를 들어 물을 첨가하거나 또는 다른 적합한 수단을 이용하여 켄칭한다. (3-브로모-5-플루오로페닐)-메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)-아민 중간체를 일

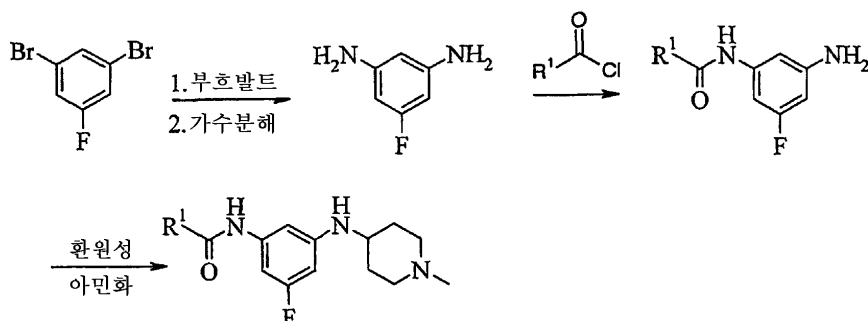
반적인 절차, 예를 들어, 용매 제거, 추출 절차 및(또는) 크로마토그래피에 의한 추가 정제 등으로 후처리할 수 있다.

<140> 이어서, (3-브로모-5-플루오로페닐)-메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)-아민 중간체를 벤조 3-위치에서, 예를 들어, 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 등 중에서 불활성 분위기 하에 약 1 내지 3 시간, 즉 약 2 시간 동안 약 50 내지 100℃, 즉 약 80℃에서 중간체를 BINAP, Pd₂dba₃, 벤즈히드릴리텐아민 및 나트륨 *t*-부톡시드와 반응시킴으로써 아민화시킨다. 생성된 중간체를 0℃ 내지 주변 온도, 바람직하게는 주변 온도에서 1 내지 2 시간, 즉 약 1 시간 동안 적합한 용매, 예컨대 THF 중의 1M HCl 등으로 처리한다. 이어서, 생성된 중간체, 5-플루오로-N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤젠-1,3-디아민을 일반적인 절차, 예를 들어, 이에 제한되지는 않지만 용매 제거, 추출 및(또는) 크로마토그래피 등에 의해 분리하고 정제할 수 있다.

<141> 이후, 최종 화합물은 R¹-아실클로라이드와의 축합으로 합성될 수 있다. 전형적으로, 5-플루오로아미노벤젠 중간체를 주변 온도 내지 약 100℃, 바람직하게는 약 50 내지 100℃에서 반응이 완결될 때까지, 예를 들어 약 1 내지 4 시간, 즉 약 2 시간 동안 적절한 용매, 예컨대 디옥산, 피리딘, DMF 등 중에서 적절한 R¹-아실클로라이드와 반응시킨다. 이어서, 반응물에 물을 첨가하여 켄칭하고, 최종 생성물을 일반적인 후처리 절차로 정제한다.

<142> 별법으로, 5-플루오로-N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤젠-1,3-디아민 중간체는 나트륨 아세테이트의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 에탄올 등 중에서 약 8 내지 16 시간, 즉 약 12 시간 동안 80 내지 120℃, 즉 약 100℃의 밀봉된 튜브 내에서 1,3-디플루오로-5-니트로 벤젠을 메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)아민과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이어서, 반응물에 물 등을 첨가하여 켄칭하고, (3-플루오로-5-니트로페닐)-메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)아민 중간체를 일반적인 후처리 절차로 정제한다. 이어서, 예를 들어 적합한 용매, 예컨대 메탄올 등 중에서 약 8 시간 내지 밤새, 즉 약 16 시간 동안 약 80 내지 100℃, 즉 약 100℃에서 철 및 1M HCl로 처리함으로써 니트로기를 아미노기로 환원시킨다. 5-플루오로-N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤젠-1,3-디아민 중간체는 이어서 일반적인 절차로 분리 및 정제될 수 있다.

반응식 7



<143>

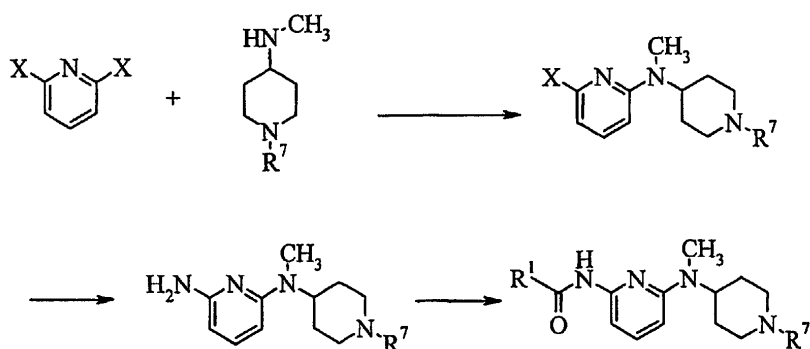
<144> R^{3b}가 플루오로이고, R⁵가 수소인 본 발명의 화합물은 반응식 7에 나타낸 바와 같이 합성할 수 있으며, 여기서 1,3-디브로모-5-플루오로벤젠은 1,3-디아미노 화합물로 전환되고, 적절한 R¹-아실할라이드 화합물과 축합된 다음, 적절하게 치환된 4-아미노피페리딘과 환원성 아민화된다

<145> 전형적으로, 1,3-디브로모-5-플루오로벤젠, 벤조페논 이민, Pd₂(dba)₃, BINAP 및 나트륨 *t*-부톡시드를 적합한 용매, 예컨대 톨루엔, 크실렌, 1,4-디옥산 등 중에 혼합하고, 예를 들어 약 8 내지 20 시간, 즉 약 15 시간 동안 60 내지 130℃에서 가열한다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, 유기 용매, 예컨대 에틸아세테이트, 메틸렌 디클로라이드 등으로 수회 추출한다. 유기 층을 합치고, 용매를 제거한다. 그 잔사를 적합한 용매, 예컨대 THF, 에테르, 메탄올 등에 용해시키고, 수성 HCl, 예를 들어, 1 내지 6 N HCl, 즉 약 5 N HCl을 첨가한다. 반응 혼합물을 약 1 내지 3 시간 동안 약 0 내지 60℃, 즉 약 주변 온도에서 교반한다. 반응 혼합물을 이어서 묽은 수성 HCl로 희석하고, 에틸 아세테이트/헥산 용매계 또는 등가물로 추출한다. 유기 층을 묽은 수성 HCl로 세척하고, 이후 수성 층을 NaOH로 염기화시키고, 유기 용매, 예컨대 메틸렌 디클로라이드 등으로 추출한다. 추출물을 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 크로마토그래피로 추가 정제하여 디아미노 중간체를 수득한다.

<146>

적절한 용매, 예컨대 디옥산, 피리딘, THF 또는 DMF 중 디아미노 중간체와 목적하는 R¹-아실클로라이드의 혼합물을 적절한 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민, N-메틸모르폴린 또는 디이소프로필에틸아민과 함께 약 0 내지 40 °C에서 반응이 완결될 때까지, 예를 들어 약 2 내지 20 시간, 즉 약 12 시간 동안 교반한다. 이어서, 반응물에 묽은 수성 NaOH를 첨가하여 켄칭한다. 일반적인 후처리 및 정제 절차로 아마이드 중간체를 수득한다. 이어서, 나트륨 트리아세톡시붕소수화물을 적절한 용매, 예컨대 THF, 디클로로에탄, 메틸렌 디클로라이드 등 중 아마이드 중간체, 적절한 1-치환된 또는 N-보호된 4-피페리돈, 아세트산 및 분자체 (전형적으로 약 4 Å)의 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 약 8 내지 20 시간, 즉 약 12 시간 동안 약 0 내지 40 °C, 즉 약 주변 온도에서 교반한다. 이어서, 반응물을 묽은 수성 NaOH로 켄칭하고, 적합한 유기 용매, 예컨대 메틸렌 디클로라이드, 에틸아세테이트 등으로 추출한다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 예를 들어 크로마토그래피로 추가 정제하여 목적 생성물을 수득한다. R⁷이 보호기인 경우, 적절한 탈보호 방법을 이용하여 R²가 수소인 화합물을 수득한다. 목적하는 경우, 비치환된 피페리딘 잔기를 이후 일반적인 환원성 알킬화 방법으로 알킬화시켜 R²가 수소 이외의 것인 화합물을 수득한다.

반응식 8

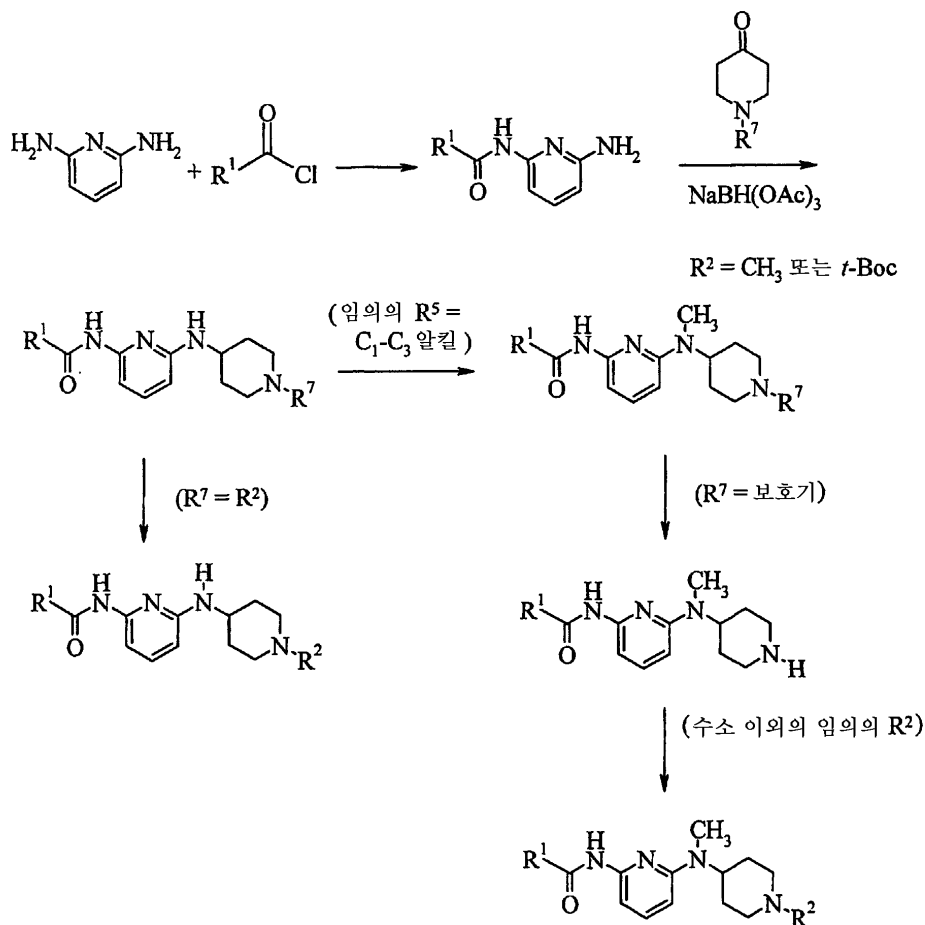


<147>

<148>

2,6-디할로피리딘 (X = Cl 또는 Br)을 염기, 예컨대 탄산칼륨, n-부틸리튬, 수소화나트륨 등의 존재하에 DMF, 아세토니트릴, THF 또는 유사 용매 중에서 적절하게 치환된 4-(메틸아미노)피페리딘으로 알킬화시킨다. 별법으로, 2,6-디할로피리딘을 톨루엔 (또는 유사 용매) 중의 BINAP (또는 다른 허용되는 리간드), Pd(OAc)₂, 피페리딘 및 나트륨 tert-부톡시드 (또는 다른 적합한 염기)와 반응시켜 중간체 1-메틸-4-(N-(6-할로피리디닐)메틸아미노)피페리딘을 수득할 수 있다. 이어서, 할로피리딘을 톨루엔 (또는 유사 용매) 중에서 BINAP (또는 다른 허용되는 리간드), Pd(OAc)₂, 벤조페논 이민 (또는 다른 아민 등가물) 및 나트륨 tert-부톡시드 (또는 다른 적합한 염기)로 처리하여 중간체인 치환된 4-(N-(6-아미노피리디닐)메틸아미노)피페리딘을 수득한다. 이어서, 상기 아민을 피리딘, THF, 1,4-디옥산 또는 유사 용매 중에서 다양한 산 클로라이드로 아실화시켜 최종 생성물을 수득한다. 유사하게, R⁵가 에틸 또는 프로필인 화합물은 적절한 4-(에틸아미노)피페리딘 또는 4-(프로필아미노)피페리딘을 사용하여 제조될 수 있다.

반응식 9



<149>

<150> 전형적으로, 적합한 용매, 예컨대 디옥산, THF, DMF 등 중 R¹-아실 클로라이드와 2,6-디아미노피리딘의 혼합물을 약 주변 온도 내지 약 100℃에서 약 2 내지 20 시간, 즉 약 12 시간 동안 교반한다. 일반적인 후처리 절차, 예컨대 추출, 여과 및(또는) 크로마토그래피로 N-(6-아미노피리딘-2-일)아미드 중간체를 수득한다.

<151> 이어서, 나트륨 트리세톡시붕소수산화물을 적절한 용매, 예컨대 THF, 디클로로에탄, 메틸렌 디클로라이드 등 중 상기 중간체와 적절한 1-치환된 4-피페리돈, 아세트산 및 분자체의 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 약 0 내지 40℃, 즉 약 주변 온도에서 약 8 내지 20 시간, 즉 약 12 시간 동안 교반한다. 전형적으로 피페리돈 시약과 나트륨 트리아세톡시붕소수산화물의 또다른 분취액을 가하고, 임의의 잔여 N-(6-아미노피리딘-2-일)아미드 중간체와 반응시킨다. 이어서, 반응물을 묽은 수성 NaOH로 켄칭한다. 통상의 후처리 및 정제 절차로 N-(5-피페리딘-4-일아미노)아미드 화합물을 수득한다. R⁷이 목적하는 R² 잔기인 경우, 일반적인 최종 정제 절차를 이용하여 최종 생성물을 수득한다. R⁷이 보호기인 경우, 보호기를 적절한 절차로 제거하여 R²가 수소인 화합물을 수득한다. 목적한다면 이러한 화합물을 공지된 절차로 추가 알킬화시켜 R²가 수소 이외의 것인 최종 생성물을 수득한다.

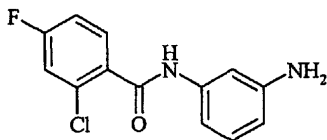
<152> 하기 제법 및 실시예는 본 발명의 수행을 보다 잘 설명하기 위해 제공되며, 어떠한 방법으로도 본 발명의 범주를 제한하려는 것은 아니다.

실시예

<153>

제법

<154> 제법 1. N-(3-아미노페닐)-2-클로로-4-플루오로벤즈아미드



<155>

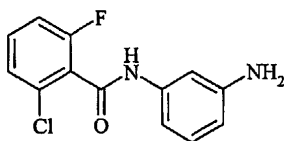
<156> 3-니트로아닐린 (3.0 g, 21.7 mmol), 디클로로메탄 (100 mL), 피리딘 (2.11 mL, 26.0 mmol) 및 2-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드 (3.07 mL, 23.9 mmol)를 배합하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 백색 침전물을 여과하고, 에테르 (2 x 10 mL)로 세정하고, 진공하에 건조시키고 2-클로로-4-플루오로-N-(3-니트로페닐)벤즈아미드 (4.92 g, 77%)를 수득하였다. 상기 2-클로로-4-플루오로-N-(3-니트로페닐)벤즈아미드 (4.92 g, 16.7 mmol)를 에탄올 (150 mL), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (18.9 g, 83.6 mmol) 및 진한 염산 (8.24 mL, 83.6 mmol)과 배합하였다. 질소 분위기 하에 2 시간 동안 환류 교반하였다. 수산화암모늄 (15 mL)으로 중화시켰다. 셀라이트를 통해 여과하고, 디클로로메탄 (2 x 15 mL)으로 세척하고, 여액을 분리하고, 디클로로메탄 (2 x 80 mL)으로 추출하고, 합친 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 건조하여 표제 중간체를 회백색 고체로서 수득하였다 (3.04 g, 69%):

질량 스펙트럼

(이온 분무): $m/z = 265.0(M+1)$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 10.16 (bs, N-H), 7.60 (dd, $J = 6.2 \text{ Hz}, 8.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.54 (dd, $J = 2.5 \text{ Hz}, 9.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.30 (td, $J = 2.5 \text{ Hz}, 8.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.04 (t, $J = 2.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.93 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.74 (bd, $J = 7.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.29 (dd, $J = 2.2 \text{ Hz}, 7.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 5.10 (bs, 2H).

<157>

<158> 제법 2. N-(3-아미노페닐)-2-클로로-6-플루오로벤즈아미드



<159>

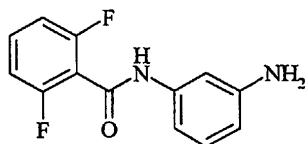
<160> 제법 1과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로-6-플루오로벤조일 클로라이드 (1.0 g, 3.39 mmol)를 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (820 mg, 91%):

질량 스펙트럼 (이온

분무): $m/z = 265.1(M+1)$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 10.42 (bs, N-H), 7.50 (td, $J = 6.2 \text{ Hz}, 8.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.40 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.34 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.03 (t, $J = 2.1 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.94 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.71 (dd, $J = 2.1 \text{ Hz}, 8.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.31 (dd, $J = 2.1 \text{ Hz}, 8.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 5.13 (bs, 2H).

<161>

<162> 제법 3. N-(3-아미노페닐)-2,6-디플루오로벤즈아미드



<163>

<164> 제법 1과 유사한 방법을 이용하여, 2,6-디플루오로벤조일 클로라이드 (1.0 g, 3.59 mmol)를 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (723 mg, 81%):

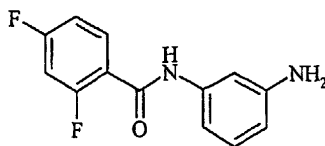
질량 스펙트럼 (이온 분무) : m/z

= 248.9 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.44 (bs, N-H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 2.1$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.14 (bs, 2H).

<165>

<166>

제법 4. N-(3-아미노페닐)-2,4-디플루오로벤조아미드



<167>

<168>

제법 1과 유사한 방법을 이용하여, 2,4-디플루오로벤조일 클로라이드 (1.0 g, 3.59 mmol)를 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (664 mg, 74%):

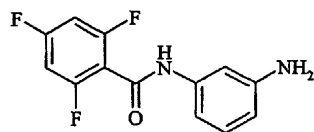
질량 스펙트럼 (이온 분무) : m/z

= 248.9(M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.08 (bs, N-H), 7.68 (dd, $J = 8.1$ Hz, 15.1 Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 2.5$ Hz, 10.2 Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 2.5$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 (bd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 1.9$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H).

<169>

<170>

제법 5. N-(3-아미노페닐)-2,4,6-트리플루오로벤조아미드



<171>

<172>

제법 1과 유사한 방법을 이용하여, 2,4,6-트리플루오로벤조일 클로라이드 (1.0 g, 3.37 mmol)를 사용해 표제 화합물을 수득하였다 (485 mg, 54%):

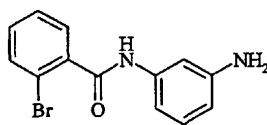
질량 스펙트럼 (이온 분무) : $m/z =$

266.9 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.43 (bs, N-H), 7.34 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.15 (bs, 2H).

<173>

<174>

제법 6. N-(3-아미노페닐)-2-브로모벤조아미드



<175>

<176>

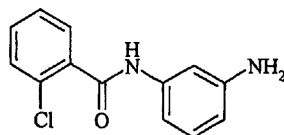
제법 1과 유사한 방법을 이용하여, 2-브로모벤조일 클로라이드 (1.0 g, 3.11 mmol)를 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (744 mg, 82%):

질량 스펙트럼 (이온 분무) : $m/z =$

293.0 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.14 (bs, N-H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.37 (td, $J = 2.5$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.74 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.29 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H).

<177>

제법 7. N-(3-아미노페닐)-2-클로로벤즈아미드

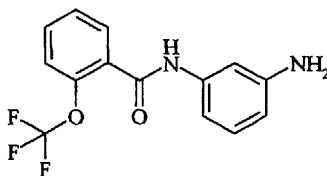


제법 1과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로벤조일 클로라이드 (4.0 g, 14.5 mmol)를 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (2.8 g, 78%):

질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z =$

247.0 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.16 (bs, N-H), 7.54 – 7.39 (m, 4H), 7.06 (bs, 1H), 6.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.28 (bd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H).

제법 8. N-(3-아미노페닐)-2-트리플루오로메톡시벤즈아미드

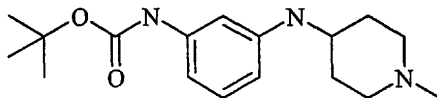


제법 1과 유사한 방법을 이용하여, 2-트리플루오로메톡시벤조일 클로라이드 (300 mg, 1.01 mmol)를 사용해 표제 중간체를 백색 발포체로서 수득하였다 (274 mg, 69%):

질량

스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 394.2$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): 8.18 (bs, N-H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.70 – 3.63 (bm, 1H), 3.38 – 3.28 (bm, 1H), 3.85 – 3.77 (bm, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 – 2.04 (bm, 4H), 1.57 – 1.46 (bm, 2H).

제법 9. (3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)카르바산 tert-부틸 에스테르



클로로포름 (100 mL + 세정용 100 mL) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (5.04 g, 23.11 mmol)의 용액을 클로로포름 (100 mL) 중 1,3-페닐렌디아민 (5.0 g, 46.23 mmol)의 용액에 가하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 수산화나트륨 (1N 수성, 200 mL)으로 세척하고, 유기 층을 분리하였다. 플래쉬(flash) 크로마토그래피 (에틸아세테이트/헥산 1/4 내지 1/1)를 통해 정제하여 (3-아미노-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다 (4.17 g, 87%).

(3-아미노페닐)카르바산 tert-부틸 에스테르 (0.156 g, 0.756 mmol), 1-메틸피페리딘-4-온 (0.093 mL, 0.756 mmol), 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (208 mg, 0.982 mmol), 아세트산 (0.043 mL, 0.756 mmol) 및 디클로로메탄 (8 mL)을 배합하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로메탄 (5 mL)으로 희석시키고, 수산화나트륨 (10 mL 1N 수성)으로 2회 세척하였다. 유기 층을 합치고, 포화 수성 NaCl (10 mL)로 세척하였다. 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에 여과하고, 농축 건조하였다. 메탄올 중 디클로로메탄과 2N 암모니아의 20/1 혼합물로 용출하면서 바이오티지(Biotage)[®] 실리카 카트리지 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다. 그 잔사를 디에틸 에테르 중에 용해시키고, 에테르계 염화수소로 처리하였다.

생성된 검(gum)을 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: mp 124-5℃;

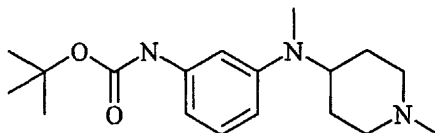
질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 306.2 (M+1)$,

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (bs, 1H), 6.51 - 6.48 (m, 1H), 6.42 (bs, 1H), 6.30 - 6.27 (m, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.30 (bs, 1H), 2.80 (bd, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 4H), 1.89 (bs, 2H), 1.52 (s, 9 H).

<190>

<191>

제법 10. (3-(메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)페닐)카르바산 tert-부틸 에스테르



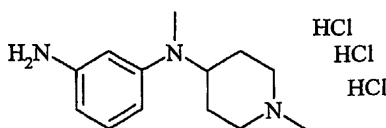
<192>

<193>

(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)카르바산 tert-부틸 에스테르 (제법 9, 1.15 g, 3.77 mmol), 메탄올 (15 mL) 및 포름알데히드 (37% 수성, 0.92 mL, 11.3 mmol)를 배합하였다. 실온에서 45 분 동안 교반하였다. 0℃로 냉각하였다. 아세트산 (0.22 mL, 3.77 mmol) 및 나트륨 시아노붕소소화물 (414 mg, 6.59 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 농축 건조하였다. 그 잔사를 에틸 아세테이트와 헥산의 2/1 혼합물 (20 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 (1N 수성, 2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과하고 감압하에 농축하였다. 메탄올 중 디클로로메탄과 2M 암모니아의 20/1 혼합물로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (990 mg, 82%): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 320.3 (M+1)$.

<194>

제법 11. 1-메틸-4-(N-(3-아미노페닐)-N-메틸아미노)피페리딘 트리히드로클로라이드



<195>

<196>

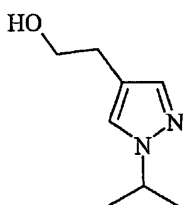
아세틸 클로라이드 (5 mL)를 질소 분위기 하의 0℃에서 무수 메탄올 (10 mL)과 배합하였다. 1 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 메탄올 (2 mL) 중의 (3-(메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)페닐)카르바산 tert-부틸 에스테르 (제법 10, 990 mg, 3.1 mmol)의 용액을 가하였다. 밤새 교반하였다. 감압하에 농축하였다. 디에틸 에테르 (1 mL)로 연화처리하여 표제 중간체를 수득하였다 (671 mg, 66%):

질량 스펙트럼(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 220.3 (M+1)$. $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_3$ 에 대한
분석 계산치: C, 47.50; H, 7.36; N, 12.78. 실측치: C, 47.28; H, 7.28; N, 12.46.

<197>

<198>

제법 12. 4-(2-히드록시에틸)-1-이소프로필-1H-피라졸



<199>

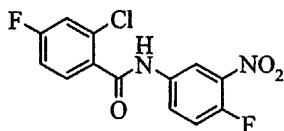
<200>

2,3-디히드로푸란 (25 mL, 0.33 mol)과 트리에틸오르토포르메이트 (93.3 mL, 0.56 mol)를 배합한 다음, 빠르게 교반하면서 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테르산 (2.0 mL, 0.017 mol)을 서서히 첨가하였다. 18 시간 동안 계속 반응시켰다. 8 mmHg 진공하의 60℃에서 반응물을 증류시켜 잉여의 2,3-디히드로푸란 및 트리에틸오르토포르메이트를 제거하였다. 잔류 잔사 부분 (10 g, 45 mmol)을 1 N HCl 중에서 이소프로필 히드라진 (3.4 g, 45 mmol)과 함께 환류하에 가열하였다. 2 시간 후에, 온도를 80℃로 감온시키고, 반응물을 18 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 1 N NaOH를 사용하여 pH > 12까지 염기화시키고, CH_2Cl_2 로 희석시켰다. 수성 층을 분리하고 CH_2Cl_2 (2회)로 추출하고, 유기 층을 합치고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. CH_2Cl_2

중 0 내지 10% (메탄올 중 2M NH₃)의 구배로 용출하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 표제 중간체를 갈색 고체로서 수득하였다 (3.6 g, 52%).

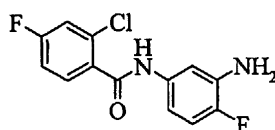
질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 155.2$ (M+1); ¹H NMR (DMSO, ppm) 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.59 (t, $J = 5.5, 10.6$ Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

제법 13. 2-클로로-4-플루오로-N-(4-플루오로-3-니트로페닐)벤즈아미드



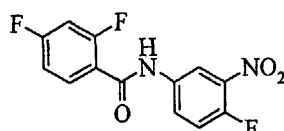
4-플루오로-3-니트로아닐린 (1.0 g, 6.4 mmol)을 디옥산 (20 mL)과 배합하였다. 혼합물을 2-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드 (1.6 g, 8.3 mmol)로 처리하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (220 mL)에 옮긴 다음, 수성 HCl (1N, 50 mL), 수성 NaOH (1N, 50 mL), 포화 수성 NaCl (50 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 용매를 감압하에 증발시켰다. 헥산 중 10 내지 30% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 그 잔사를 실리카겔 상의 크로마토그래피로 추가 정제하여 표제 중간체를 수득하였다 (1.7 g, 85% 수율): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 313.0$ (M+1).

제법 14. N-(3-아미노-4-플루오로페닐)-2-클로로-4-플루오로벤즈아미드



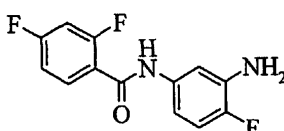
2-클로로-4-플루오로-N-(4-플루오로-3-니트로페닐)벤즈아미드(제법 11, 1 g, 3.2 mmol)을 에탄올 (25 mL) 중 SnCl₂ · 2H₂O (3.6 g, 16 mmol)의 가온 용액 (55℃)에 가하였다. 진한 HCl (25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하고 60℃에서 30 분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 다음 수성 NaOH를 사용하여 pH 14까지 염기화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트 (3 x 150 mL)로 3회 추출하였다. 유기 층을 합치고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 추가로, 그 잔사를 헥산 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트의 구배를 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 중간체를 수득하였다 (800 mg, 수율 89%): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 283.0$ (M+1).

제법 15. 2,4-디플루오로-N-(4-플루오로-3-니트로페닐)벤즈아미드



제법 13과 유사한 방법을 이용하여, 4-플루오로-3-니트로아닐린 (1.0 g, 6.4 mmol), 디옥산 (20 mL) 및 2,4-디플루오로벤조일 클로라이드 (1.46 g, 8.3 mmol)를 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (1.6 g, 84% 수율): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 297.0$ (M+1).

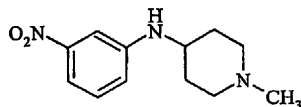
제법 16. 2,4-디플루오로-N-(3-아미노-4-플루오로페닐)벤즈아미드



제법 14와 유사한 방법을 이용하여, 2,4-디플루오로-N-(4-플루오로-3-니트로페닐)벤즈아미드(제법 13) (1.0 g,

3.38 mmol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.8 g, 16.9 mmol), 에탄올 (25 mL) 및 진한 HCl (25 mL)을 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (803 mg, 89% 수율): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 267.0$ (M+1).

<214> 제법 17. 1-메틸-4-(3-니트로페닐아미노)피페리딘



<215>

<216> 3-니트로아닐린 (25.0 g, 180.0 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (40.9 mL, 360.0 mmol) 및 아세트산 (21.7 mL, 360.0 mmol)을 디클로로에탄 350 mL 중에 배합하였다. 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (76.4 g, 360.0 mmol)을 몇 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 의 첨가로 켄칭하고, CH_2Cl_2 및 물에 분배하였다. 수성 상을 약 pH 8로 조정하고, CH_2Cl_2 로 3 회 추출하였다. 유기 분획을 합치고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 에틸아세테이트 중 110% 메탄올 구배로 용출하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 추가 정제하여 표제 중간체를 수득하였다 (23.8 g, 56% 수율):

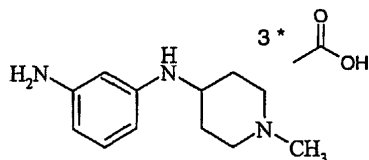
질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 236.2$ (M+1); $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치:

이론치: C, 59.88; H, 7.37; N, 17.45. 실측치: C, 60.07; H, 7.18; N, 17.09.

<217>

<218> 별법으로, 질소하 디클로로메탄 (7.2 L) 중 3-니트로아닐린 (360 g, 2.6 mol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (1.38 kg, 6.5 mol)을 부분씩 1 시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, T_{mass} 가 25°C 를 넘지 않는 속도로 아세트산 (370 mL, 6.5 mol)을 첨가한 다음, 1-메틸 4-피페리돈 (450 g, 3.98 mol)을 첨가하였는데, 이때 이를 150 분에 걸쳐 도입하였고, 온도를 25°C 미만으로 유지하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 추가 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (280 g, 1.32 mol), 아세트산 (74 mL, 1.29 mol) 및 1-메틸 4-피페리돈 (90 g, 0.8 mol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (4 L)로 켄칭하고, 30% 수산화나트륨을 사용하여 pH를 8 내지 9로 조정하였다. 유기 층을 추출하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 L)으로 세척하였다. 합친 유기 층을 물 (1 L)로 세척하고, MgSO_4 (100 g) 상에서 건조시키고, 농축하였다 (2X). 생성된 현탁액을 여과하고, 디클로로메탄 (500 mL)으로 세척하고, 그 여액을 감압하에 (40°C) 농축하여 조질의 1-메틸-4-(3-니트로페닐아미노)피페리딘을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (620 g). 조질의 1-메틸-4-(3-니트로페닐아미노)피페리딘 (590 g)을 물 (5.9 L)과 이소프로판올 (590 mL)의 혼합물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 생성된 황색 결정을 여과하고, 물 (600 mL)과 이소프로판올 (60 mL)의 혼합물로 세정하고, 감압하 실온에서 밤새 건조시켜 1-메틸-4-(3-니트로페닐아미노)피페리딘을 수득하였다 (524 g, 94% 수율).

<219> 제법 18. 1-메틸-4-(3-아미노페닐아미노)피페리딘 트리아세테이트



<220>

<221> 1-메틸-4-(3-니트로페닐아미노)피페리딘 (제법 17) (8.2 g, 34.8 mmol), 아세트산 (6.3 g, 110 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐 (10%, 2.1 g)을 에탄올 300 mL 중에 배합하였다. 반응 플라스크를 비우고, H_2 기체 (대기압)로 충전시키고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하고, 농축하여 표제 중간체 13.1 g을 수득하고, 이를 전형적으로 추가 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 트리아세테이트 염을 용해시킴으로써 추가 정제한 소량 샘플의 유리 염기 아민을 메탄올 중에 용해시키고, 1 g SCX 컬럼 (메가 본드 용출, 바리안(Varian)) 상에 놓고, 메탄올로 세척하고, 메탄올 중 2 M NH_3 으로 용출하고, 진공하에 농축하였다:

질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 206.2$ (M+1); ^1H

NMR δ (CDCl_3 , ppm) 6.93 (t, $J = 7.9, 15.8$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.46 (bs, 3H), 3.24 (bs, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

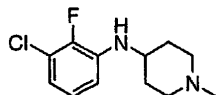
<222>

<223>

별법으로, 2 L 파르(Parr) 병에 1-메틸-4-(3-니트로페닐아미노)피페리딘 (100 g; 0.425 mol), 10% Pd/C (5 g) 및 메탄올 (1 L)을 채웠다. 혼합물을 4 atm의 개시 수소압하에 밤새 진탕시키면서, 온도를 35°C 미만으로 유지하였다. 촉매를 여과 제거하고, 메탄올 (100 mL)로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하여 1-메틸-4-(3-아미노페닐아미노)피페리딘을 적색 오일로서 수득하였고 (95.7 g, 100% 수율), 이를 실온에 방치함으로써 결정화하였다.

<224>

제법 19. 1-메틸-4-(3-클로로-2-플루오로페닐아미노)피페리딘



<225>

<226>

3-클로로-2-플루오로아닐린 (4.37 g, 30 mmol), 1-메틸피페리딘-4-온 (3.39 g, 30 mmol), 나트륨 트리아세톡시붕소수화물 (5.26 g, 33 mmol) 및 아세트산 (5.4 g, 90 mmol)을 배합하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 NH_4OH 함유 포화 수성 NaCl에 분배하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시키고, 메탄올 중 디클로로메탄-2M NH_3 의 구배를 사용하는 실리카겔 컬럼 (110 g) 상에서 정제하여, 표제 화합물 2.34 g (32% 수율)을 수득하였다:

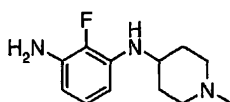
질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 243$ (M+1); ^1H NMR (CDCl_3): 6.88

(ddd, 1H), 6.63 (ddd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 3.85 (br d, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.53 (m, 2H). (file: mn4-b6k-284-2)

<227>

<228>

제법 20. 2-플루오로-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤젠-1,3-디아민



<229>

<230>

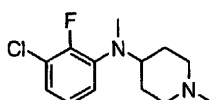
1-메틸-4-(3-클로로-2-플루오로페닐아미노)피페리딘 (제법 19) (0.439 g, 1.8 mmol), 벤조페논 이민 (0.393 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.1 mg), 2-(디시클로헥실포스포노)비페닐 (4.7 mg) 및 나트륨 *t*-부톡사이드 (0.242 g)를 톨루엔 (5 mL)과 배합하고, 밤새 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 메탄올 중에 용해시키고, SCX 컬럼 (10 g)을 통해 여과하고, 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2M NH_3 로 용출하고, 용매를 증발시키고, 실리카겔 컬럼 (35 g, 메탄올 중 디클로로메탄-2M NH_3 의 구배 사용) 상에서 추가 정제하여 조질의 1-메틸-4-(3-벤즈히드릴리덴아미노-2-플루오로페닐아미노)피페리딘 (0.372 g)을 수득하였다. 1 N HCl (2 mL)을 THF (10 mL) 중 벤즈히드릴리덴 중간체의 용액에 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. NH_4OH 로 염기화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시키고, 메탄올 중 디클로로메탄-2M NH_3 의 구배를 사용하는 실리카겔 컬럼 (10 g) 상에서 정제하여 표제 중간체 (0.08 g)를 수득하였다:

질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 224$ (M+1); ^1H NMR (CDCl_3): 6.75 (ddd, 1H), 6.12 (m, 2H), 3.70 (br d, 1H), 3.62 (br s, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.53 (m, 2H).

<231>

<232>

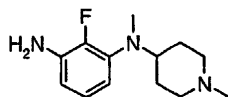
제법 21. 1-메틸-4-(N-(3-클로로-2-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘



<233>

<234> 1-메틸-4-(3-클로로-2-플루오로페닐아미노)피페리딘 (제법 19) (0.961 g), 포름알데히드 (37%)(0.973 g), 나트륨 시아노붕소화물 (0.917 g) 및 아세트산 (1.66 g)을 메탄올 (50 mL) 중에 혼합하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 포름알데히드 (37%)(0.973 g), 나트륨 시아노붕소화물 (0.917 g) 및 아세트산 (2 mL)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 포화 수성 NaCl에 분배하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시키고, 메탄올 중 디클로로메탄-2M NH₃의 구배를 사용하는 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 표제 중간체 1.06 g을 수득하였다.

<235> 제법 22. 1-메틸-4-(N-(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘

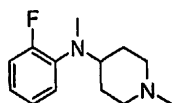


<236>

<237> 톨루엔 (10 mL) 중 1-메틸-4-(N-(3-클로로-2-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘 (제법 21) (0.77 g), 벤조페논 이민 (0.652 g), Pd₂(dba)₃ (6.9 mg), 라세미 BINAP (7.9 mg) 및 나트륨 *t*-부톡사이드 (0.404 g)의 혼합물을 44 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, SCX 컬럼 (10 g) 상에 로딩하고, 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2M NH₃으로 용출하고, 증발시키고, 메탄올 중 디클로로메탄-2M NH₃의 구배를 사용하는 실리카겔 컬럼 (110 g) 상에서 정제하여 1-메틸-4-(N-(3-벤즈히드릴리데닐아미노-2-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘 0.21 g을 수득하였다.

<238> 디아민 (0.21 g) 용액 내로 1N HCl 2 mL로 첨가하고, 30 분 동안 교반하고, NH₄OH로 염기화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시키고, 메탄올 중 디클로로메탄-2M NH₃의 구배를 사용하는 실리카겔 컬럼 (10 g) 상에서 정제하여 표제 중간체 44 mg을 수득하였다.

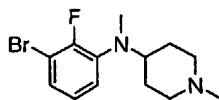
<239> 제법 23. 1-메틸-4-(N-(2-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘



<240>

<241> 1-브로모-2-플루오로벤젠 (3.50 g), 1-메틸-4-(메틸아미노)피페리딘 (2.56 g), Pd₂(dba)₃ (0.366 g), 라세미 BINAP (0.498 g) 및 나트륨 *t*-부톡사이드 (2.70 g)를 톨루엔 (40 mL) 중에 혼합하고, 2 일 동안 환류 가열하였다. 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 디클로로메탄 및 포화 수성 NaCl에 분배하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시키고, 메탄올 중 디클로로메탄-2M NH₃의 구배를 사용하는 실리카겔 컬럼 (35 g) 상에서 정제하여 표제 중간체 1.1 g을 수득하였다.

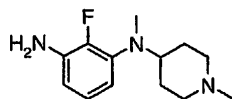
<242> 제법 24. 1-메틸-4-(N-(2-플루오로-3-브로모페닐)메틸아미노)피페리딘



<243>

<244> *n*-부틸 리튬 (헥산 중 1.6 M, 4.3 mL)을 THF (10 mL) 중 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘 (0.97 g)의 용액을 -78 °C에서 첨가하고, 30 분 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 1-메틸-4-(N-(2-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘 (제법 23, 1.02 g)의 용액을 부분씩 첨가하고, 10 분 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄 (1.50 g)을 적가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 냉각조를 제거하고, 30 분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 포화 수성 NaCl에 분배하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시키고, 메탄올 중 디클로로메탄-2M NH₃의 구배를 사용하는 실리카겔 컬럼 (110 g) 상에서 정제하여 표제 중간체 0.49 g을 수득하였다.

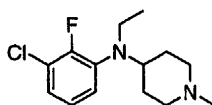
<245> 제법 25. 1-메틸-4-(N-(2-플루오로-3-아미노페닐)메틸아미노)피페리딘



<246>

<247> 1-메틸-4-(N-(2-플루오로-3-브로모페닐)메틸아미노)피페리딘 (제법 24, 0.42 g), 벤조페논 이민 (0.303 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg), 라세미 BINAP (35 mg) 및 나트륨 *t*-부톡사이드 (0.187 g)를 톨루엔 (10 mL) 중에 혼합하고, 3 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (5 mL)로 희석하고, SCX 컬럼 (10 g) 상에 로딩하고, 메탄올로 세척하고, 메탄올 중 2M NH_3 으로 용출하고, 증발시키고, 메탄올 중 디클로로메탄-2M NH_3 의 구배를 사용하는 실리카겔 컬럼 (10 g) 상에서 추가 정제하여 표제 중간체 0.44 g을 수득하였다.

<248> 제법 26. 1-메틸-4-(N-(2-플루오로-3-클로로페닐)에틸아미노)피페리딘



<249>

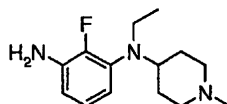
<250> 아세트알데히드 (0.817 g)를 메탄올 (20 mL) 중 1-메틸-4-(3-클로로-2-플루오로페닐아미노)피페리딘 (제법 19) (0.45 g), 나트륨 시아노붕소화물 (0.123 g) 및 트리플루오로아세트산 (0.633 g)의 용액에 첨가하고, 밀봉 튜브 중 80°C에서 3일 동안 가열하였다. SCX 컬럼 (10 g) 상에 로딩하고, 메탄올로 세척하고, 메탄올 중 2M NH_3 으로 용출하고, 증발시키고, 메탄올 중 디클로로메탄-2M NH_3 의 구배를 사용하는 실리카겔 컬럼 (35 g) 상에서 추가 정제하여 표제 중간체 0.50 g을 무색 오일로서 수득하였다:

질량 스펙트럼 (전자 분무) $m/z = 271$ ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3):

6.94 (m, 3H), 3.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.84 (br d, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

<251>

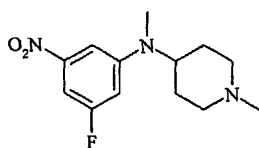
<252> 제법 27. 1-메틸-4-(N-(2-플루오로-3-아미노페닐)에틸아미노)피페리딘



<253>

<254> 1-메틸-4-(N-(2-플루오로-3-클로로페닐)에틸아미노)피페리딘 (제법 26) (0.367 g), 벤조페논 이민 (0.295 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg), 2-(디-*t*-부틸포스포노)비페닐 (32 mg) 및 나트륨 *t*-부톡사이드 (0.182 g)를 톨루엔 (10 mL) 중에 혼합하고, 3일 동안 환류 가열하였다. 메탄올 (5 mL)로 희석하고, 5N HCl 2 mL를 첨가한 후 30 분에, SCX 컬럼 (10 g) 상에 로딩하고, 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2M NH_3 으로 용출하고, 증발시키고, 메탄올 중 디클로로메탄-2M NH_3 의 구배를 사용하는 실리카겔 컬럼 (35 g) 상에서 정제하여 표제 화합물 39 mg을 수득하였다: 질량 스펙트럼 (전자 분무) $m/z = 252$ ($M+1$).

<255> 제법 28. 1-메틸-4-(N-(3-니트로-5-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘



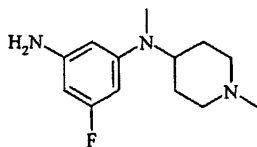
<256>

<257> 1,3-디플루오로-5-니트로-벤젠 (1.78 mL, 15.7 mmol), 1-메틸-4-(메틸아미노)피페리딘 (2.74 mL, 18.85 mmol), 나트륨 아세테이트 (2.45 g, 29.8 mmol) 및 무수 에탄올 (10 mL)을 밀봉된 튜브에 배합하였다. 100°C에서 16 시간 동안 가열 및 교반하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 물 (100 mL)에 부었다. 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 포화 수성 NaCl 용액 (100 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상

에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 CH_2Cl_2 중 10% (메탄올 중 2M NH_3)로 용출하는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 중간체 0.06 g (1.4%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 6.7 (m, 1H),
3.6 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

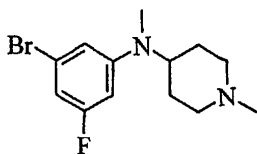
제법 29. 1-메틸-4-(N-(3-아미노-5-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘



1-메틸-4-(N-(3-니트로-5-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘 (제법 28) (0.06 g, 0.22 mmol), 철 분진 (0.06 g, 1.12 mmol), 메탄올 (5 mL) 및 1M HCl (0.22 mL, 0.22 mmol)을 배합하고, 교반하고, 18 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 염기성 (pH=9)이 될 때까지 1N 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 중간체 0.036 g (69%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 5.9 (m, 1H), 5.7 (m, 2H), 3.6 (bs, 2H),
3.4 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

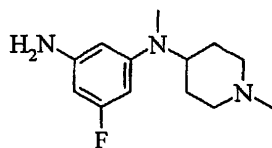
제법 30. 1-메틸-4-(N-(3-브로모-5-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘



1,3-디브로모-5-플루오로벤젠 (5.0 g, 19.7 mmol), 1-메틸-4-(메틸아미노)피페리딘 (2.58 mL, 17.7 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸 (0.49 g, 0.79 mmol), 나트륨 *t*-부톡사이드 (2.57 g, 27.58 mmol) 및 톨루엔 (100 mL)을 배합하고, 교반하고, 80°C에서 가열하였다. 10 분 후에, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.49 g, 0.79 mmol)을 첨가하였다. 80°C에서 3 시간 후에, 주변 온도로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석시키고, 물 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축하였다. 그 잔사를 CH_2Cl_2 중 10% (2M NH_3 -메탄올)로 용출하는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 중간체 2.95 g (55%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 6.6 (s, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (s,
3H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

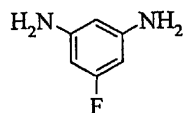
제법 31. 1-메틸-4-(N-(3-아미노-5-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘



1-메틸-4-(N-(3-브로모-5-플루오로페닐)메틸아미노)피페리딘 (제법 30, 2.90g, 9.63 mmol), 벤조페논 이민 (1.94 mL, 11.55 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸 (0.24 g, 0.39 mmol), 나트륨 *t*-부톡사이드 (1.26 g, 13.48 mmol) 및 톨루엔 (60 mL)을 배합하고, 교반하고, 80°C로 가열하였다. 10 분 후에, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.17 g, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 80°C에서 3 시간 후에, 주변 온도로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트 (100

mL)로 희석하고, 물 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 이 물질을 테트라히드로푸란 (120 mL) 중에 용해시키고, 1M 수성 염산 용액 (40 mL)으로 처리하였다. 주변 온도에서 1 시간 동안 교반한 후에, 염기성이 될 때까지 2M 수산화나트륨 용액 (21 mL)을 첨가하였다. 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 NaCl 용액 (75 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축하였다. 잔사를 CH_2Cl_2 중 10% (메탄올 중 2M NH_3)로 용출하는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.96 g (86%)을 수득하였다.

<270> 제법 32. 1,3-디아미노-5-플루오로벤젠



<271>

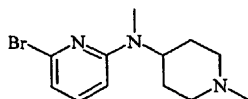
<272> 1,3-디브로모-5-플루오로벤젠 (5.078 g, 20 mmol), 벤조페논 이민 (8.700 g, 48 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (366 mg, 0.4 mmol), BINAP (747 mg, 1.2 mmol) 및 나트륨 *t*-부톡사이드 (4.998 g, 52 mmol)를 톨루엔 (100 mL)에 가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 15 시간 동안 가열하였다. 반응물을 포화 NaHCO_3 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔사를 얻었다. 그 잔사를 THF (80 mL) 중에 용해시키고, 5N HCl (14 mL)을 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.1N HCl로 희석하고, 에틸아세테이트/헥산 (1:2)으로 2회 추출하였다. 합친 유기 층을 0.1N HCl로 1회 세척하고, 수성 층을 합치고, 5N NaOH를 사용하여 pH>11로 조정하였다. 탁한 혼합물을 CH_2Cl_2 로 3회 추출하였다. 유기 층을 합치고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 오렌지색 오일을 수득하였다. 헥산 중 30 내지 60% 에틸아세테이트로 용출하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하고, 표제 중간체를 황색 오일로서 수득하였다 (1.955 g, 77%):

질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z =

127.1 ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 5.82 (m, 3H), 3.67 (s, br, 2H).

<273>

<274> 제법 33. 1-메틸-4-(N-(6-브로모피리디닐)메틸아미노)피페리딘



<275>

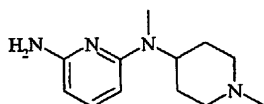
<276> 2,6-디브로모피리딘 (5.0 g, 21.1 mmol), (±)-BINAP (1.09 g, 1.76 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (805 mg, 0.88 mmol)을 톨루엔 (50 mL) 중에 용해시켰다. 이를 교반하고, 1-메틸-4-(메틸아미노)피페리딘 (2.56 mL, 17.6 mmol)에 이어 나트륨 *t*-부톡사이드 (2.37 g, 24.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 40 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 SCX 컬럼 상에 로딩하고, 메탄올로 세척하였다. 메탄올 중 2M 암모니아로 용출하고, 진공하에 농축하였다. 생성물을 CH_2Cl_2 중 2 내지 10% (메탄올 중 2M NH_3)의 구배를 사용하는 컬럼 실리카겔 상의 크로마토그래피로 추가 정제하여 표제 중간체를 수득하였다 (632 mg, 13%):

질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z 286.0 ($M+1$); ^1H NMR: δ

(CDCl_3 , ppm) 7.25 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

<277>

<278> 제법 34. 1-메틸-4-(N-(6-아미노피리디닐)메틸아미노)피페리딘



<279>

<280>

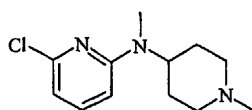
1-메틸-4-(N-(6-브로모피리딘)메틸아미노)피페리딘 (1.02 g, 3.59 mmol) (제법 33), (±)-BINAP (224 mg, 0.36 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (164 mg, 0.18 mmol)을 톨루엔 (20 mL) 중에 혼합하였다. 벤조페논 이민 (723 μL , 4.31 mmol) 및 나트륨 *tert*-부톡사이드 (483 mg, 5.03 mmol)를 반응물에 첨가하고, 80°C로 19 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 그 잔사를 1:1 THF/ H_2O 50 mL 중에 용해시키고, 수성 1N HCl 50 mL로 2 시간 동안 처리하였다. 용액을 SCX 컬럼 상에 로딩하고, 1:1 THF/ H_2O , 메탄올 및 마지막으로 메탄올 중 2M 암모니아로 차례로 세척하였다. 염기성 세척액을 진공하에 농축시키고, 그 잔사를 CH_2Cl_2 중 2 내지 10% (메탄올 중 2M NH_3)의 구배를 사용하는 컬럼 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 중간체를 수득하였다 (459 mg, 58%):

<281>

질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 221.2 (M+1)$; $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot 0.1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에
대한 분석 계산치: C, 63.51; H, 8.90; N, 24.49. 실측치: C, 63.42; H, 8.56; N, 24.25.

<282>

제법 35. 1-메틸-4-(N-(6-클로로피리딘-2-일)메틸아미노)피페리딘



<283>

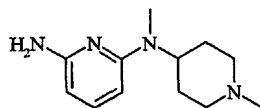
<284>

1-메틸-4-(메틸아미노)피페리딘 (10 mL, 68.8 mmol)을 테트라히드로푸란 (50 mL) 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. *n*-부틸리튬 (헥산 중 1.6 N, 43 mL, 68.8 mmol)을 반응 혼합물에 서서히 가하고, -78°C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 2,6-디클로로피리딘 (11.2 g, 75.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 15 분 동안 교반하고, 실온으로 가온한 다음, 60°C로 19 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 그 잔사를 CH_2Cl_2 중 2 내지 10% (메탄올 중 2M NH_3)의 구배를 사용하는 컬럼 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 중간체를 수득하였다 (11.91 g, 72%):

<285>

<286>

제법 36. 1-메틸-4-(N-(6-아미노피리딘)메틸아미노)피페리딘



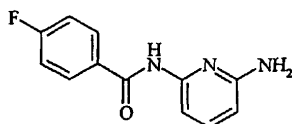
<287>

<288>

1-메틸-4-(N-(6-클로로피리딘-2-일)메틸아미노)피페리딘 (제법 35, 1.62 g, 6.76 mmol), (±)-BINAP (420 mg, 0.68 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (310 mg, 0.34 mmol)을 (15 mL)에 넣었다. 벤조페논 이민 (1.36 mL, 8.11 mmol) 및 나트륨 *tert*-부톡사이드 (910 mg, 9.46 mmol)를 반응물에 첨가하고, 80°C로 20 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 그 잔사를 SCX 컬럼 상에 로딩하고, 메탄올로 세척하고, 메탄올 중 2M 암모니아로 용출하고, 진공하에 농축하였다. 그 잔사를 1:1 THF/ H_2O 50 mL에 용해시키고, 1N HCl 50 mL로 2 시간 동안 처리하였다. 용액을 SCX 컬럼 상에 로딩하고, 1:1 THF/ H_2O , 메탄올, 및 마지막으로 메탄올 중 2M 암모니아로 차례로 세척하였다. 염기성 세척액을 진공하에 농축하고, 그 잔사를 CH_2Cl_2 중 2 내지 10%의 구배 (메탄올 중 2M NH_3)를 사용하는 컬럼 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 중간체를 수득하였다 (1.38 g, 93%):

질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 221.1$ (M+1); $^1\text{H NMR}$: δ (CDCl₃, ppm) 7.23 (t, $J = 9.2, 17.2$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.13 (bs, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

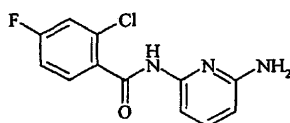
제법 37. N-(6-아미노피리딘-2-일)-4-플루오로벤조아미드



트리에틸아민 (15.8 mL, 111.0 mmol) 및 2,6-디아미노피리딘 (6.5 g, 59.6 mmol)을 디옥산 (200 mL) 중에 배합하였다. 4-플루오로벤조일 클로라이드 (5.46 mL, 44.7 mmol)를 소증분으로 가하였다. 첨가 완료 후, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 물에 붓고, 에틸 아세테이트와 물로 회석하였다. 수성 층을 분리하고 CH₂Cl₂로 2회 추출하고, 유기 분획을 합치고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. CH₂Cl₂ 중 0 내지 10% (메탄올 중 2M NH₃)의 구배로 용출하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 표제 중간체를 수득하였다 (8.91 g, 86.3%):

질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 232.3 (M+1); C₁₂H₁₀N₃OF·0.1 H₂O에 대한 분석 계산치: C, 61.85; H, 4.41; N, 18.03. 실측치: C, 61.75; H, 4.08; N, 17.66.

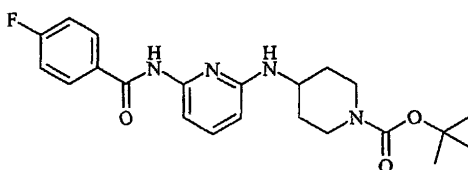
제법 38. N-(6-아미노피리딘-2-일)-2-클로로-4-플루오로벤조아미드



제법 37과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드를 사용해 표제 중간체를 황갈색 고체로서 수득하였다:

질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 266.2$ (M+1); C₁₂H₉N₃OCIF에 대한 분석 계산치: C, 54.25; H, 3.41; N, 15.82. 실측치: C, 53.98; H, 3.23; N, 15.54.

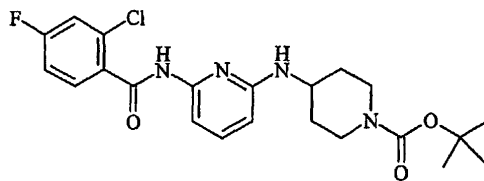
제법 39. 4-(6-(4-플루오로벤조일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 에스테르



N-(6-아미노피리딘-2-일)-4-플루오로벤조아미드 (제법 37) (2 g, 8.3 mmol) 및 1-boc-4-피페리돈 (15.0 g, 83 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (20 mL) 중에 넣었다. 1 시간 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시붕소수산화물 (4.38 g, 20.8 mmol)을 가하였다. 36 시간 동안 교반한 후에, 1 N NaOH로 켄칭하고, CH₂Cl₂로 회석하였다. 수성 층을 분리하고 CH₂Cl₂로 2회 추출하고, 유기물을 합치고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 그 잔사를 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 2개의 10 g SCX 컬럼에 놓았다. 컬럼을 CH₂Cl₂에 이어 메탄올로 차례로 세척하였다. 생성물을 메탄올 중 2M NH₃으로 용출하였다. 이를 농축하고, CH₂Cl₂ 중 0 내지 10% (메탄올 중 2M NH₃)의 구배로 용출하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 표제 중간체 3.11 g (90%)을 수득하였다: 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z 415.4 (M+1); mp 82.7°C.

제법 40. 4-(6-(2-클로로-4-플루오로벤조일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 에스테르

르



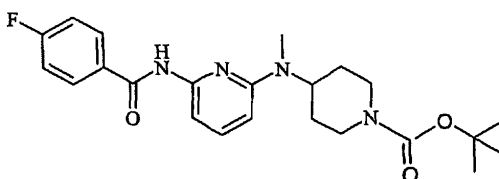
<302>

<303>

제법 39와 유사한 방법을 이용하여, N-(6-아미노피리딘-2-일)-2-클로로-4-플루오로벤조아미드(제법 38, 2.0 g, 7.5 mmol)를 사용해 표제 중간체를 백색 고체로서 수득하였다: 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 449.4$ (M+1); mp 82.0°C.

<304>

제법 41. 4-((6-(4-플루오로벤조일아미노)피리딘-2-일)메틸아미노)피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 에스테르



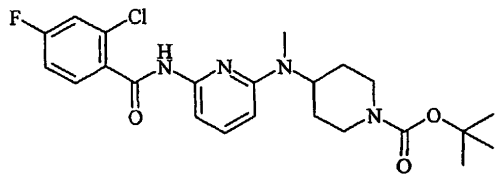
<305>

<306>

4-(6-(4-플루오로벤조일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 에스테르(제법 39) (3.1 g, 7.4 mmol) 및 포름알데히드 (물 중 37%) (6.1 mL, 74 mmol)을 메탄올 (10 mL) 중에 넣고, 36 시간 동안 교반하였다. 나트륨 시아노붕수소화물 (2.3 g, 37.0 mmol)을 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N NaOH로 켄칭하고, CH₂Cl₂로 희석하였다. 수성 층을 분리하고 CH₂Cl₂로 2회 추출하고, 3:1 CHCl₃:이소프로판올로 1회 추출하였다. 유기 분획을 합치고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. CH₂Cl₂ 중 0 내지 10%의 구배 (메탄올 중 2M NH₃)로 용출하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 표제 중간체를 수득하였다 (0.97 g, 30.6%): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 429.4$ (M+1); mp 77.7°C.

<307>

제법 42. 4-((6-(2-클로로-4-플루오로벤조일아미노)피리딘-2-일)메틸아미노)피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 에스테르



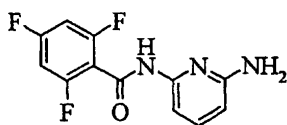
<308>

<309>

제법 41과 유사한 방법을 이용하여, 4-(6-(2-클로로-4-플루오로벤조일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 에스테르(제법 40, 2.11 g, 4.6 mmol)를 사용해 표제 중간체를 백색 고체로서 수득하였다: 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 463.3$ (M+1); mp 79.1°C.

<310>

제법 43. N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,4,6-트리플루오로벤조아미드



<311>

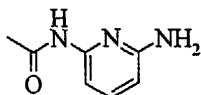
<312>

2,4,6-트리플루오로벤조일 클로라이드 (3.891 g, 20 mmol), 2,6-디아미노피리딘 (6.548 g, 60 mmol) 및 디옥산 (25 mL)을 배합하고, 1 시간 동안 실온에서 교반한 다음 40°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (100 mL)로 희석하고, 0.1N NaOH 용액으로 세척하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂로 3회 세척하였다. 유기 층을 합치고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 잔사로 농축하였다. 헥산 중 40 내지 50% 에틸아세테이트의 구배로 용출하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 표제 중간체를 수득하였다 (3.95 g, 74%):

질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 267.9$ (M+1);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 8.28 (s, br, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.36 (s, br, 2H).

제법 44. N-(6-아미노-피리딘-2-일)아세트아미드

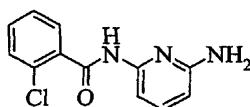


2,6-디아미노피리딘 (9.822 g, 90 mmol)을 디옥산 (100 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 아세틸 클로라이드 (2.355 g, 2.1 mL, 30 mmol)를 서서히 첨가하고, 1 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 빙조를 제거하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액으로 켄칭하고, 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 층을 합치고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 고체를 얻었다. 헥산 중 60 내지 70% 에틸아세테이트의 구배로 용출하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 표제 중간체를 수득하였다 (3.45 g, 76%):

질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 152.1$ (M+1); $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3 , ppm): 7.49 (m, 3H), 6.28 (d, 1H), 4.31 (s, br, 2H), 2.19 (s, 3H).

제법 45. N-(6-아미노피리딘-2-일)-2-클로로벤즈아미드

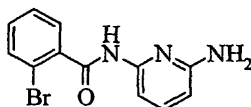


제법 44와 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로벤조일 클로라이드 (875 mg, 5.0 mmol)를 사용해 표제 중간체를 백색 고체로서 수득하였다 (1.172 g, 95%):

질량 스펙트럼 (이온 분무) $m/z = 247.9$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 8.37 (s, 1H),

7.72 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 6.31 (d, 1H), 4.36 (s, br, 2H).

제법 46. N-(6-아미노-피리딘-2-일)-2-브로모벤즈아미드



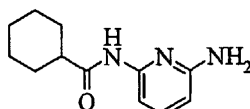
제법 44와 유사한 방법을 이용하여, 2-브로모벤조일 클로라이드 (1.097 g, 5.0 mmol)를 사용해 표제 중간체를 백색 고체로서 수득하였다 (1.445 g, 99%):

질량 스펙트럼

(이온 분무): $m/z = 291.9$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 8.27 (s, br, 1H), 7.65 (m, 4H),

7.34 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 4.36 (s, br, 2H).

제법 46. 시클로헥산카르복실산 (6-아미노피리딘-2-일)아미드

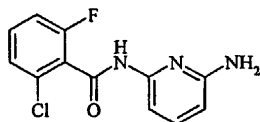


제법 44와 유사한 방법을 이용하여, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 (733 mg, 5.0 mmol)를 사용해 표제 중간체를 백색 고체로서 수득하였다 (1.137 g, 100%):

질량 스펙트럼

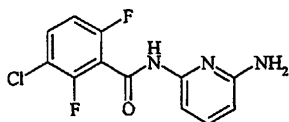
(이온 분무) : $m/z = 242.0$ (M+Na); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.97 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.40 (s, br, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.66 (1H), 1.46 (2H), 1.20 (m, 3H).

제법 48. N-(6-아미노피리딘-2-일)-2-클로로-6-플루오로벤조아미드



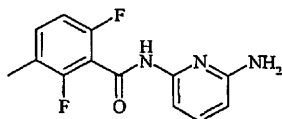
2,6-디아미노피리딘 (1.3 g, 12 mmol)을 디옥산 (30 mL) 중에 용해시켰다. 2-클로로-6-플루오로벤조일 클로라이드 (768 mg, 4 mmol)를 첨가하였다. 질소 하에서 교반하였다 (40℃, 64 시간). 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 옮겼다. 포화 중탄산나트륨 용액 (80 mL)으로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 크로마토그래피 (실리카겔, 10% 에틸 아세테이트/헥산)로 깨끗하게 하여 표제 중간체를 수득하였다 (820 mg, 78% 수율): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 266.0$ (M+1).

제법 49. N-(6-아미노피리딘-2-일)-3-클로로-2,6-디플루오로벤조아미드



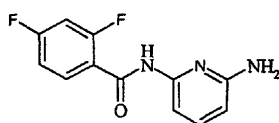
제법 48와 유사한 방법을 이용하여, 3-클로로-2,6-디플루오로벤조일 클로라이드 (840 mg, 4 mmol)를 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (761 mg, 67% 수율): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 284.0$ (M+1).

제법 50. N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,6-디플루오로-3-메틸벤조아미드



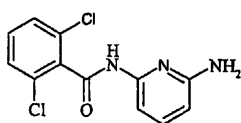
제법 48와 유사한 방법을 이용하여, 2,6-디플루오로-3-메틸벤조일 클로라이드 (760 mg, 4 mmol)를 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (669 mg, 64% 수율): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 264.1$ (M+1).

제법 51. N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,4-디플루오로벤조아미드



제법 48와 유사한 방법을 이용하여, 2,4-디플루오로벤조일 클로라이드 (704 mg, 4 mmol, 25℃에서 16 시간 동안 교반함)를 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (625 mg, 63% 수율): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 250.0$ (M+1).

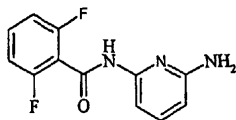
제법 52. N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,6-디클로로벤조아미드



제법 48와 유사한 방법을 이용하여, 2,6-디아미노피리딘 (2.6 g, 24 mmol), 디옥산 (75 mL) 및 2,6-디클로로벤조일 클로라이드 (1.68 g, 8 mmol)(25℃에서 16 시간 동안 교반함)를 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (1.5 g,

66% 수율): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 282.0$ (M+1)

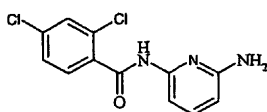
<345> 제법 53. N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,6-디플루오로벤즈아미드



<346>

<347> 제법 48와 유사한 방법을 이용하여, 2,6-디아미노피리딘 (2.6 g, 24 mmol), 디옥산 (75 mL) 및 2,6-디플루오로벤조일 클로라이드 (1.4 g, 8 mmol) (25°C에서 16 시간 동안 교반함)을 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (1.5 g, 75% 수율): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 250.1$ (M+1).

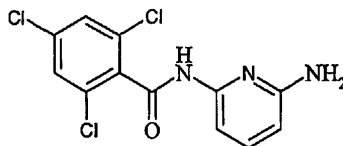
<348> 제법 54. N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,4-디클로로벤즈아미드



<349>

<350> 제법 48과 유사한 방법을 이용하여, 2,4-디클로로벤조일 클로라이드 (838 mg, 4 mmol) (0°C 내지 25°C에서 16 시간 동안 교반함)를 사용해 표제 중간체 (621 mg, 56% 수율)를 수득하였다: 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 282.0$ (M+1).

<351> 제법 55. N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,4,6-트리클로로벤즈아미드

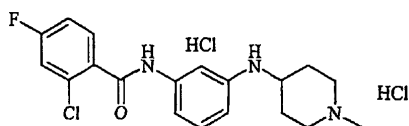


<352>

<353> 제법 48와 유사한 방법을 이용하여, 2,6-디아미노피리딘 (2.6 g, 12 mmol), 디옥산 (80 mL) 및 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드 (1.95g, 8 mmol) (0°C 내지 25°C에서 16 시간 동안 교반함)를 사용해 표제 중간체를 수득하였다 (1.0 g, 39% 수율): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 316.0$ (M+1).

<354> 실시예

<355> 실시예 1. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<356>

<357> 2-클로로-4-플루오로-N-(3-아미노페닐)벤즈아미드 (제법 1, 200 mg, 0.756 mmol), 1-메틸피페리딘-4-온 (0.093 mL, 0.756 mmol), 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (208 mg, 0.982 mmol), 아세트산 (0.043 mL, 0.756 mmol) 및 디클로로메탄 (8 mL)을 배합하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로메탄 (5 mL)으로 희석하고, 수산화나트륨 (10 mL 1N 수성)으로 2회 세척하였다. 유기 층을 합치고, 포화 수성 NaCl (10 mL)로 세척하였다. 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에 여과하고, 농축 건조하였다. 메탄올 중 디클로로메탄과 2N 암모니아의 20/1 혼합물로 용출하는 바이오티지® 실리카 카트리지 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다 (239 mg, 87%). 그 잔사를 디에틸 에테르에 용해시키고, 에테르계 염화수소로 처리하였다. 생성된 겉을 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을백색 고체로서 수득하였다 (31 mg): mp 180°C;

질량 스펙트럼(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 362.1(M+1)$, 1H

NMR (유리 염기, $CDCl_3$): 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.23 (bs, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.68 (bd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.36 (bs, 1H), 2.92 – 2.81 (bm, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.82 – 2.17 (bm, 2H), 2.10 (bd, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.64 – 1.51 (bm, 2H). $C_{15}H_{23}Cl_3FN_3O$ 에 대한 분석 계산치: C, 51.95; H, 5.39; N, 9.57. 실측치: C, 52.03; H, 5.46; N, 9.17.

<358>

<359>

별법으로, 무수 THF (1 L) 중 1-메틸-4-(3-아미노페닐아미노)피페리딘 (92 g, 17 mmol)와 트리에틸아민 (156 mL, 39 mmol)의 용액에 2-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드 (3.6 g, 18.6 mmol)를 질소하에 1 시간에 걸쳐 T_{mass} 을 20 내지 26°C로 유지하면서 적가하였다. 현탁액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL) 및 30% NaOH (40 mL)로 켄칭하여 2상 용액 (pH 약 8 내지 9)을 얻었다. 메틸 *t*-부틸 에테르 (500 mL)로 추출하고, 유기 층을 물 (100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드를무정형 고체로서 얻었다. 상기 고체를 메틸 *t*-부틸 에테르 (400 mL)로 현탁시키고, 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가온하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 시클로헥산 (100 mL) 및 메틸 *t*-부틸 에테르 (250 mL)를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과하고, 메틸 *t*-부틸 에테르 (160 mL)로 세정하고, 감압하 50°C에서 밤새 건조시켜 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드를 백색 분말로서 수득하였다 (123 g, 76% 수율).

<360>

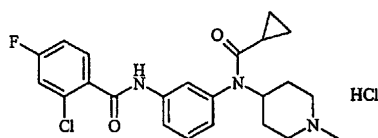
실시예 1A. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 푸마레이트 염.

<361>

푸마르산 (170 mg; 1.46 mmol)을 이소프로판올 (5 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 (실시예 1의 유리 염기, 500 mg, 1.38 mmol)의 현탁액에 실온에서 가하였다. 상기 현탁액을 환류하에 1 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각 저하시키고, 2 시간 동안 사후 교반하였다. 결정을 여과하고, 이소프로판올 (2 x 0.5 mL)로 세척하고, 감압하에 40°C에서 건조시켜 백색 고체를 얻었다 (665 mg, 100% 수율). 이러한 결정 (100 mg; 0.21 mmol)을 물 (1 mL)에 재현탁시키고, 실온에서 교반하였다. 교반 5 분 후에, 현탁액은 옅은색 균질 용액이 되고 (약 5 분 후), 그 후 미세 결정이 나타났다 (약 10 분 후). 혼합물을 밤새 사후 교반하였다. 이어서, 상기 현탁액을 여과하고, 고체를 물 (0.1 mL)로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 순수한 백색 고체로서 수득하였다 (76 mg, 76% 수율).

<362>

실시예 2. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(N-시클로프로필카르보닐-N-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드 히드로클로라이드



<363>

<364>

2-클로로-4-플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드히드로클로라이드 (실시예 1, 48 mg, 0.134 mmol), 디옥산 (1 mL) 및 시클로프로필카르보닐 클로라이드 (0.013 mL, 0.148 mmol)를 배합하였다. J-Kem[®] 반응 블록(Reaction Block)에서 2 시간 동안 진탕 및 가열 (106°C)하였다. SCX 컬럼 (바리안) 상에 로딩하고, 2 M 암모니아 메탄올로 용출하여 표제 화합물의 유리 염기를 얻었다 (54 mg, 93%). 실시예 1에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법에 따라 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (47 mg): mp 133-6°C;

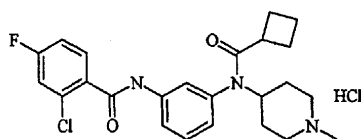
질량 스펙트럼(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 430.1$

(M+1), ^1H NMR (유리 염기, CDCl_3): 8.31 (bs, N-H), 7.76 (dd, $J = 6.0$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 2.4$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.62 – 4.53 (m, 1H), 2.80 (bd, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (td, $J = 2.2$ Hz, 12.1 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (bm, 2H), 1.59 – 1.37 (bm, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 1H), 0.99 – 0.89 (bm, 2H), 0.56 (bd, $J = 7.4$ Hz, 2H). $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 57.46; H, 5.79; N, 8.74. 실측치: C, 57.16; H, 5.73; N, 8.70.

<365>

<366>

실시예 3. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(N-시클로부탄카르보닐-N-(1-메틸피페리딘-4-일))아미노)페닐)벤즈아미드 히드로클로라이드



<367>

<368>

실시예 2와 유사한 방법을 이용하여, 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (0.017 mL, 0.148 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (유리 염기, 46 mg, 78%; 히드로클로라이드, 30 mg):

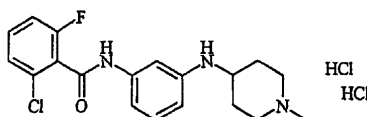
질량 스펙트럼(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 444.2$ (M+1), ^1H

NMR (유리 염기, CDCl_3): 8.29 (bs, N-H), 7.77 (dd, $J = 6.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 – 7.48 (bs, 1H), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 2.3$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 4.56 (tt, $J = 4.2$ Hz, 12.1 Hz, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 3H), 2.32 – 2.18 (m, 5H), 2.06 (td, $J = 2.1$ Hz, 12.1 Hz, 2H), 1.82 – 1.64 (bm, 6H), 1.54 – 1.32 (bm, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 57.83; H, 6.07; N, 8.43. 실측치: C, 57.77; H, 5.97; N, 8.36.

<369>

<370>

실시예 2. 2-클로로-6-플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<371>

<372>

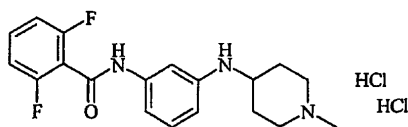
실시예 1과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로-6-플루오로-N-(3-아미노페닐)벤즈아미드 (제법 2, 300 mg, 1.133 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (유리 염기 358 mg, 87%; 디히드로클로라이드 415 mg):

mp 192-4°C; 질량 스펙트럼

(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 362.0$ (M+1), ^1H NMR (유리 염기, CDCl_3): 7.41 (bs, N-H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.24 (bs, 1H), 7.13 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 0.9$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 2.1$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.69 (bd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.35 (bs, N-H), 2.88 – 2.80 (bm, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (bt, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.12 – 2.05 (bm, 2H), 1.61 – 1.50 (bm, 2H). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 52.49; H, 5.33; N, 9.66. 실측치: C, 52.24; H, 5.43; N, 9.27.

<373>

<374> 실시예 5. 2,6-디플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<375>

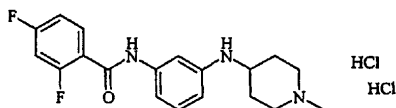
<376> 실시예 1과 유사한 방법을 이용하여, 2,6-디플루오로-N-(3-아미노페닐)벤즈아미드 (제법 3, 300 mg, 1.208 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (유리 염기 355 mg, 85%; 디히드로클로라이드 411 mg):

mp 198°C (분해), 질량 스펙트럼

(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 346.0$ (M+1), $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.55 (bs, N-H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.24 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.66 (dd, $J = 1.4$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.67 (bd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.34 (bs, N-H), 2.83 (bd, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (bt, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.08 (bd, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 54.55; H, 5.54; N, 10.04. 실측치: C, 54.78; H, 5.69; N, 9.78.

<377>

<378> 실시예 6. 2,4-디플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<379>

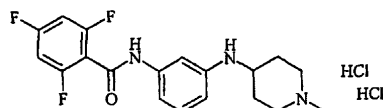
<380> 실시예 1과 유사한 방법을 이용하여, 2,4-디플루오로-N-(3-아미노페닐)벤즈아미드 (제법 4, 307 mg, 1.236 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (유리 염기 394 mg, 92%; 디히드로클로라이드 394 mg):

mp 262°C (분해); 질량

스펙트럼(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 346.0$ (M+1), $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 8.20 – 8.02 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.92 – 6.80 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 1.3$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 1.9$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 3.58 (bd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.27 (bs, N-H), 2.73 (bd, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (bt, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.01 (bd, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 2H).

<381>

<382> 실시예 7. 2,4,6-트리플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



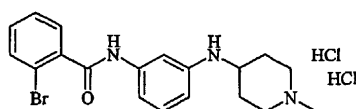
<383>

<384> 실시예 1과 유사한 방법을 이용하여, 2,4,6-트리플루오로-N-(3-아미노페닐)벤즈아미드 (제법 5, 290 mg, 1.089 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (유리 염기 355 mg, 90%; 디히드로클로라이드 355 mg):

mp 257°C (분해); 질량 스펙트럼

(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 364.0$ (M+1), $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.43 (bs, N-H), 7.13 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.4$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 1.9$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.59 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.25 (bs, N-H), 2.72 (bd, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (bt, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.00 (bd, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 2H).

실시예 8. 2-브로모-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드

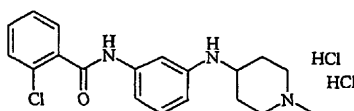


실시예 1과 유사한 방법을 이용하여, 2-브로모-N-(3-아미노페닐)벤즈아미드 (제법 6, 304 mg, 1.044 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (유리 염기 377 mg, 93%; 디히드로클로라이드 395 mg):

mp 192-3°C; 질량 스펙트럼

(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 388.1$ (M+1), $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.57 (bs, N-H), 7.40 (td, $J = 1.1$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 1.7$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.24 (bt, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 1.5$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.68 (bd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.38 – 3.29 (bm, 1H), 2.82 (bd, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (bt, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.08 (bd, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H). $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 49.00; H, 5.30; N, 9.02. 실측치: C, 49.11; H, 5.36; N, 8.69.

실시예 9. 2-클로로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드

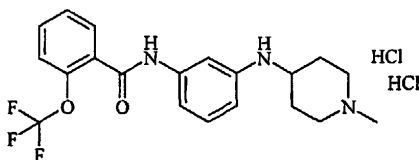


실시예 1과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로-N-(3-아미노페닐)벤즈아미드 (제법 7, 300 mg, 1.216 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (유리 염기 331 mg, 79%; 디히드로클로라이드 333 mg):

mp 206-8°C; 질량 스펙트럼

(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 344.0$ (M+1), $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.75 (bs, N-H), 7.73 (dd, $J = 2.0$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.25 (bt, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 1.3$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.67 (bd, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.39 – 3.29 (bm, 1H), 2.83 (bd, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (bt, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.09 (bd, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.59 – 1.48 (bm, 2H). $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 53.60; H, 5.92; N, 9.87. 실측치: C, 53.94; H, 5.91; N, 9.70.

실시예 10. 2-트리플루오로메톡시-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<396>

실시에 1과 유사한 방법을 이용하여, 2-트리플루오로메톡시-N-(3-아미노페닐)벤즈아미드 (제법 8, 300 mg, 1.013 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (유리 염기 274 mg, 69%; 디히드로클로라이드 325 mg):

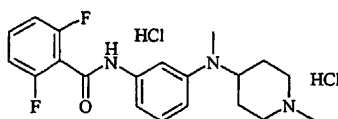
mp 159-62°C; 질량 스펙트럼

(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 394.2 (M+1)$, 1H NMR (유리 염기, $CDCl_3$): 8.18 (bs, N-H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.67 (bd, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.38 – 3.28 (bm, 1H), 2.81 (bd, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 – 2.04 (bm, 4H), 1.58 – 1.46 (bm, 2H).

<397>

<398>

실시에 11. 2,6-디플루오로-N-(3-(N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<399>

<400>

1-메틸-4-(N-(3-아미노페닐)-N-메틸아미노)피페리딘 (제법 11, 101 mg, 0.307 mmol), 디클로로메탄 (6 mL) 및 피리딘 (0.125 mL, 1.535 mmol)을 0°C에서 배합하였다. 순수한 2,6-디플루오로벤조일 클로라이드 (0.048 mL, 0.384 mmol)를 첨가하고, 1 시간 동안 계속 교반하였다. 디클로로메탄 (5 mL)으로 희석하고, 수산화나트륨 (1N 수성, 2 x 8 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 합치고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에 여과하고, 농축 건조하였다. 디클로로메탄/(메탄올 중 2N 암모니아)의 20/1 혼합물로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다 (88 mg, 80%). 실시에 1에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법에 따라 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (89 mg):

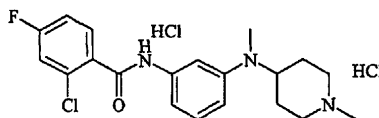
질량 스펙트럼

(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 360.1 (M+1)$, 1H NMR (유리 염기, $CDCl_3$): 7.56 (bs, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 2.2$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.71 – 3.63 (bm, 1H), 3.14 – 3.04 (bm, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (bs, 3H), 2.11 – 1.97 (bm, 2H), 1.79 (bd, $J = 13$ Hz, 2H).

<401>

<402>

실시에 12. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<403>

<404>

실시에 11과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드 (0.049 mL, 0.384 mmol)를 사용해 표제 화합물을 수득하였다 (유리 염기 102 mg, 89%; 디히드로클로라이드 67 mg, 백색 고체):

mp 172°C; 질량 스펙트럼(유리 염기, 이온 분무):

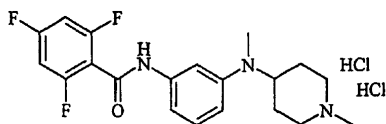
$m/z = 376.1 (M+1)$, 1H NMR (유리 염기, $CDCl_3$): 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.30 (bs, N-H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.09 (td, $J = 2.4$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 2.1$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.03 (bd, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.23 – 2.15 (bm, 2H), 2.01 – 1.89 (bm, 2H), 1.76 (bd, $J = 12.0$ Hz, 2H). $C_{20}H_{25}Cl_3FN_3 \cdot 0.25H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 53.53; H, 5.61; N, 9.36. 실측치: C, 53.19; H, 5.79; N, 9.36.

<405>

<406>

실시에 13. 2,4,6-트리플루오로-N-(3-(N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드

이드



<407>

<408>

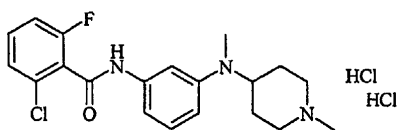
메탄올 (2 ml) 중 1-메틸-4-(N-(3-아미노페닐)-N-메틸아미노)피페리딘트리히드로클로라이드 (제법 11, 240 mg, 1.094 mmol)를 SCX 컬럼 (2 g 카트리지, 바리안) 상에 로딩하였다. 암모니아 (메탄올 중 2.0 M)로 용출하여 상응하는 유리 염기를 얻었다. 농축 건조하였다. 생성된 갈색 오일을 디옥산 (2 mL) 중에 용해시키고, 용액을 2 개의 분취액 (2 x 1 mL)으로 분할하였다. 하나의 분취액을 취하고, 디옥산 (1 mL)을 가하였다. 순수한 2,4,6-트리플루오로-벤조일 클로라이드 (0.052 mL, 0.401 mmol)를 첨가하였다. 106.5°C에서 2 시간 동안 진탕 및 가열하였다. 주변 온도로 냉각시키고, SCX 컬럼 (1 g 카트리지, 바리안) 상에 로딩하였다. 암모니아 (메탄올 중 2.0 M)로 용출하였다. 메탄올 중 디클로로메탄과 2.0 M 암모니아의 20/1 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 추가 정제하여 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다 (86 mg, 62%). 실시예 1과 유사한 염 형성 방법에 따라 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (99 mg):

mp 199-200°C; 질량 스펙트럼(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 378.2$ (M+1), $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.44 (bs, N-H), 7.31 (bs, 1H), 7.19 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.80 – 6.73 (m, 3H), 6.60 (dd, $J = 2.2$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.64 (tt, $J = 4.0$ Hz, 11.9 Hz, 1H), 3.05 (bd, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 – 2.17 (bm, 2H), 2.06 – 1.92 (bm, 2H), 1.76 (bd, $J = 12.2$ Hz, 2H).

<409>

<410>

실시예 14. 2-클로로-6-플루오로-N-(3-(N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드디히드로클로라이드



<411>

<412>

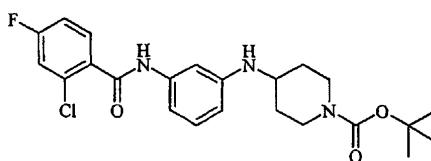
실시예 13과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로-6-플루오로벤조일 클로라이드 (0.052 mL, 0.401 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (유리 염기 100 mg, 73%; 디히드로클로라이드 114 mg):

mp 214-7°C; 질량 스펙트럼(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 376.2$ (M+1), $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.44 (bs, N-H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.09 (bd, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (bm, 2H), 2.12 – 1.99 (bm, 2H), 1.79 (bd, $J = 11.9$ Hz, 2H). $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 53.53; H, 5.61; N, 9.36. 실측치: C, 53.85; H, 5.72; N, 8.99.

<413>

<414>

제법 56. 4-(3-(2-클로로-4-플루오로벤조일아미노)페닐아미노)피페리딘-1-카르복실산-부틸 에스테르



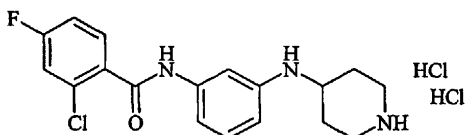
<415>

<416>

실시예 1과 유사한 방법을 이용하여, 1-*t*-부톡시카르보닐-4-피페리돈 (158 mg, 0.793 mmol)을 사용해 표제 유리 염기 화합물을 회백색 발포체로서 수득하였다 (288 mg, 97%):

질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 446.2$ (M-1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.81 (bs, N-H), 7.76 (dd, $J = 6.1$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 2.3$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.72 (bd, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.45 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.09 – 3.99 (bm, 1H), 3.50 – 3.41 (bm, 1H), 2.92 (bt, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.09 – 2.01 (bm, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.71 – 1.54 (bm, 2H), 1.39 – 1.33 (bm, 2H).

실시예 15. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드

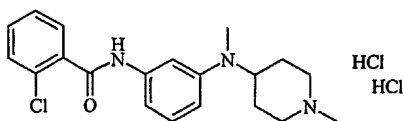


아세트릴 클로라이드 (5 mL)와 무수 메탄올 (10 mL)을 0°C 에서 질소 분위기 하에 배합하였다. 1 시간 동안 0°C 에서 교반하였다. 메탄올 (2 mL) 중 4-(3-(2-클로로-4-플루오로벤조일아미노)페닐아미노)피페리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스테르 (제법 56, 72 mg, 0.161 mmol)의 용액을 첨가하였다. 밤새 교반하였다. 감압하에 농축하였다. 디에틸 에테르 (1 mL)로 연화처리하여 표제 화합물의 담황색 발포체를 수득하였다:

mp $255-7^\circ\text{C}$; 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 348.2$ (M+1). $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O} \cdot$

$1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 49.28; H, 5.28; N, 9.58. 실측치: C, 49.15; H, 4.96; N, 9.56.

실시예 16. 2-클로로-N-(3-(N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드

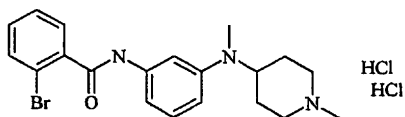


2-클로로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드 (실시예 9, 100 mg, 0.240 mmol), 메탄올 (3 mL) 및 포름알데히드 (37% 수성, 0.195 mL, 2.39 mmol)를 배합하였다. 실온에서 45 분 동안 교반하였다. 0°C 로 냉각시켰다. 아세트산 (0.412 mL, 7.20 mmol) 및 나트륨 시아노붕소수화물 (26 mg, 0.420 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 농축 건조하였다. 그 잔사를 에틸 아세테이트와 헥산의 2/1 혼합물 (8 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 (1N 수성, 2 x 6 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과하고, 감압하에 농축하였다. 메탄올 중 2M 암모니아와 디클로로메탄의 20/1 혼합물로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다 (69 mg, 80%). 실시예 1과 유사한 염 형성 방법에 따라 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (83 mg, 백색 고체):

질량 스펙트럼(유리

염기, 이온 분무): $m/z = 358.2$ (M+1), $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.97 (bs, N-H), 7.66 (dd, $J = 1.7$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 4H), 7.17 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 1.5$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.59 (tt, $J = 3.9$ Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.90 (bd, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (td, $J = 2.3$ Hz, 12.0 Hz, 2H), 1.82 (qd, $J = 3.9$ Hz, 12.0 Hz, 2H), 1.70 (bd, $J = 12.0$ Hz, 2H). $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O} \cdot 0.25$ H_2O 에 대한 분석 계산치: C, 55.18; H, 6.14; N, 9.65. 실측치: C, 55.03; H, 6.11; N, 9.26.

<426> 실시예 17. 2-브로모-N-(3-(N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<427>

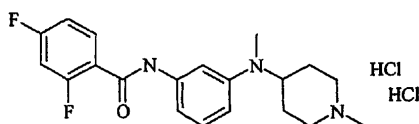
<428> 실시예 16과 유사한 방법을 이용하여, 2-브로모-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드 (실시예 8, 100 mg, 0.217 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (유리 염기 62 mg, 71%; 디히드로클로라이드 73 mg):

mp 196-

7°C; 질량 스펙트럼(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 402.2$ (M+1), $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.76 (bd, $J = 11.3$ Hz, N-H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.42 – 7.16 (m, 4H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 6.63 – 6.56 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (bm, 1H), 2.98 – 2.89 (bm, 2H), 2.79 (bs, 3H), 2.27 (bs, 3H), 2.13 – 2.02 (bm, 2H), 1.92 – 1.78 (bm, 2H), 1.77 – 1.68 (bm, 2H). $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 49.61; H, 5.62; N, 8.68. 실측치: C, 49.84; H, 5.85; N, 8.36.

<429>

<430> 실시예 18. 2,4-디플루오로-N-(3-(N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<431>

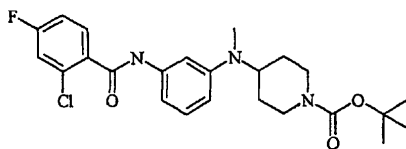
<432> 실시예 16과 유사한 방법을 이용하여, 2,4-디플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드 (실시예 6, 100 mg, 0.239 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (유리 염기 79 mg, 92%; 디히드로클로라이드 94 mg):

mp 165-8°C; 질량 스펙트럼(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 360.3$

(M+1), $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 8.28 (bd, $J = 13.8$ Hz, N-H), 8.21 – 8.12 (bm, 1H), 7.29 – 7.23 (bm, 1H), 7.19 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06 – 6.77 (bm, 3H), 6.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.65 – 3.53 (bm, 1H), 2.99 – 2.88 (bm, 2H), 2.81 (bs, 3H), 2.30 (bs, 3H), 2.09 (bt, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.92 – 1.78 (bm, 2H), 1.73 (bd, $J = 11.0$ Hz, 2H). $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 55.56; H, 5.83; N, 9.72. 실측치: C, 55.62; H, 5.95; N, 9.69.

<433>

<434> 제법 57. 4-(N-(3-(2-클로로-4-플루오로벤조일아미노)페닐)메틸아미노)피페리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스테르



<435>

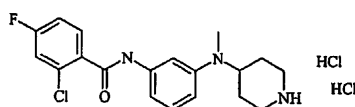
<436> 실시예 16과 유사한 방법을 이용하여, 4-(3-(2-클로로-4-플루오로벤조일아미노)페닐아미노)피페리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스테르 (제법 56, 165 mg, 0.368 mmol)을 사용해 표제 유리 염기 화합물을 수득하였다 (169 mg, 99%):

질량

스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 462.2$ (M+1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.13 (bs, N-H), 7.67 (dd, $J = 6.0$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.31 (bt, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (td, $J = 2.3$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.83 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.24 – 4.14 (bm, 2H), 3.72 (tt, $J = 3.8$ Hz, 11.5 Hz, 1H), 2.76 – 2.73 (m, 5H), 1.74 – 1.56 (bm, 4H), 1.45 (s, 9H).

<437>

<438> 실시예 19. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(N-피페리딘-4-일)메틸아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



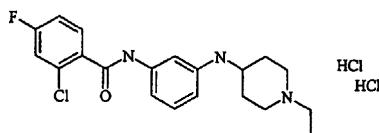
<439>

<440> 실시예 15와 유사한 방법을 이용하여, 4-(N-(3-(2-클로로-4-플루오로벤조일아미노)페닐)메틸아미노)피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 (제법 57, 169 mg, 0.366 mmol)을 사용해 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다:

질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 362.1$ (M+1); $^1\text{HNMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.84 (bs, N-H), 7.68 (dd, $J = 6.1$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 7.00 (td, $J = 2.3$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.75 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 2.1$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.68 – 3.59 (bm, 1H), 3.25 – 3.08 (bm, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.73 – 2.62 (bm, 2H), 1.81 – 1.60 (bm, 4H). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 52.27; H, 5.36; N, 9.63. 실측치: C, 52.60; H, 5.75; N, 9.29.

<441>

<442> 실시예 20. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(1-에틸피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<443>

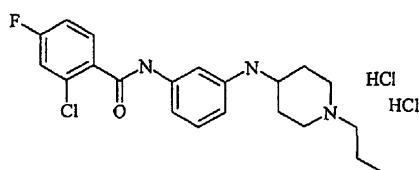
<444> 실시예 1과 유사한 방법을 이용하여, 1-에틸피페리딘-4-온 (0.102 mL, 0.756 mmol)을 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (143 mg, 50%):

질량 스펙트럼(유리

염기, 이온 분무): $m/z = 376.1$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.77 (bs, N-H), 7.76 (dd, $J = 6.1$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 2.5$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 2.5$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.67 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.67 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.39 – 3.29 (bm, 1H), 2.92 – 2.85 (bm, 2H), 2.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.16 – 2.05 (bm, 4H), 1.55 – 1.44 (bm, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

<445>

<446> 실시예 21. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(1-프로필피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<447>

<448> 실시예 1과 유사한 방법을 이용하여, 1-프로필피페리딘-4-온 (0.114 mL, 0.756 mmol)을 사용해 표제 화합물을

백색 고체로서 수득하였다 (262 mg, 89%):

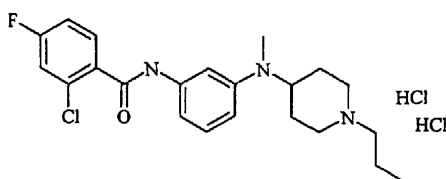
질량 스펙트럼(유리

염기, 이온 분무): $m/z = 390.2$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.89 (bs, N-H), 7.71 (dd, $J = 6.0$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.19 (bt, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 2.5$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 2.5$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.68 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.67 (bd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.36 – 3.26 (bm, 1H), 2.86 (bd, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.32 – 2.27 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (bm, 4H), 1.56 – 1.43 (bm, 4H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

<449>

<450>

실시예 22. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(N-(1-프로필피페리딘-4-일)메틸아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<451>

<452>

실시예 16과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(1-프로필피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드 (실시예 21, 71 mg, 0.153 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (43 mg, 69%):

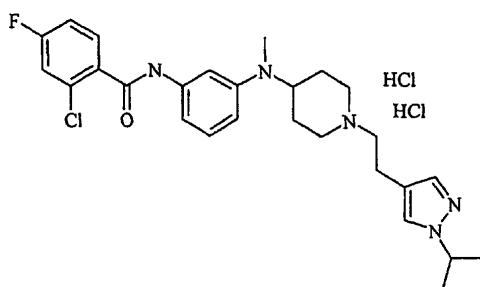
질량 스펙트럼(유리 염기,

이온 분무): $m/z = 404.1$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.87 (bs, N-H), 7.64 (dd, $J = 6.1$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.97 (td, $J = 2.3$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 2.1$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 3.54 (tt, $J = 3.8$ Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.97 (bd, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.27 – 2.22 (m, 2H), 1.98 (bt, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.80 (bqd, $J = 3.5$ Hz, 12.5 Hz, 2H), 1.66 (bd, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

<453>

<454>

실시예 23. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(N-(1-(2-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)에틸)피페리딘-4-일)메틸아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드



<455>

<456>

THF 30 mL 중에 1-이소프로필-2-히드록시에틸-1H-피라졸 (제법 10, 2 g, 12.9 mmol)과 트리에틸아민 (3.6 mL, 25.9 mmol)을 배합하였다. 메탄술포닐 클로라이드 (1.3 mL, 15.6 mmol)를 첨가하고, 36 시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 분리하고 CH_2Cl_2 (2 회)로 추출하였다. 유기물을 합치고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조질의 혼합물의 부분 (55 mg, 0.237 mmol)을 취하여 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(N-피페리딘-4-일)메틸아미노)페닐)벤즈아미드 디히드로클로라이드 (실시예 19, 78 mg, 0.179 mmol), 탄산칼륨 (99 mg, 0.716 mmol) 및 아세트니트릴 (3 mL)과 배합하였다. 80°C에서 밤새 교반 및 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 실리카 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 농축하였다. 메탄올 중 2.0 M

암모니아와 CH_2Cl_2 의 20/1 혼합물로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 그 잔사를 디에틸 에테르 중에 용해시키고, 에테르계 염화수소로 처리하였다. 생성된 겜을 에테르로 연화처리하여 표제 화합물 회백색 고체로서 수득하였다 (53 mg, 60%):

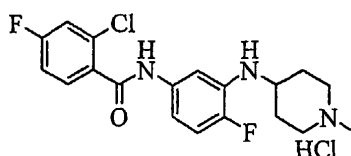
질량 스펙트럼(유리 염기, 이온 분무): $m/z = 498.1$ (M+1);

$^1\text{H NMR}$ (유리 염기, CDCl_3): 7.79 (bs, N-H), 7.78 (dd, $J = 6.0$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.23 – 7.18(m, 2H), 7.09 (td, $J = 2.5$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.80 (bd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 4.44 (7중선, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.69 – 3.60 (bm, 1H), 3.11 (bd, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.71 – 2.64 (bm, 2H), 2.60 – 2.55 (bm, 2H), 2.21 – 2.11 (bm, 2H), 1.94 – 1.83 (bm, 2H), 1.81 – 1.74 (bm, 2H), 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

<457>

<458>

실시예 24. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-플루오로페닐)벤즈아미드 히드로클로라이드



<459>

<460>

불활성 분위기 하에, 2-클로로-4-플루오로-N-(3-아미노-4-플루오로페닐)벤즈아미드 (제법 14, 481 mg, 1.7 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (384 mg, .42 mL, 3.4 mmol), 1,2-디클로로에탄 (15 mL), 분말화 분자체 4 Å (1 g)의 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 빙초산 (306 mg, 0.3 mL, 5.1 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 후에, 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (900 mg, 4.25 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 진행시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)에 붓고, 수성 NaOH (2N, 30 mL)로 1회 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 그 잔사를 CH_2Cl_2 중 (메탄올 중 2M NH_3)의 4 내지 6% 구배를 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다 (443 mg, 69% 수율). 생성물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고 디에틸 에테르 중 1.0M HCl의 과량으로 처리함으로써 그의 HCl 염으로 전환시켰다. 추가 에테르를 첨가하여 표제 화합물을 백색 고체로서 침전시켰다:

질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 380.2$ (M+1)

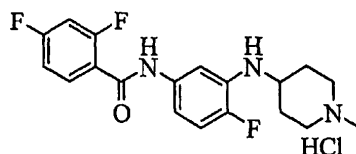
; $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 52.54; H, 5.34; N, 9.68. 실측치:

C, 52.93; H, 5.29; N, 9.65; LY 653915: $^1\text{H NMR}$ δ (메탄올- d_4) 7.72(dd, 1H), 7.60(m, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.14(m, 3H), 3.74(m, 1H), 3.62(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.88(s, 3H), 2.36(d, 2H), 1.93(m, 2H)

<461>

<462>

실시예 25. 2,4-디플루오로-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-플루오로페닐)벤즈아미드 히드로클로라이드



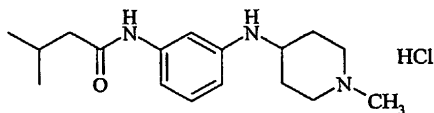
<463>

<464>

실시예 24와 유사한 방법을 이용하여, 2,4-디플루오로-N-(3-아미노-4-플루오로페닐)벤즈아미드 (제법 16, 452 mg, 1.7 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (384 mg, .42 mL, 3.4 mmol), 1,2-디클로로에탄 (15 mL), 분말화 분자체 4 Å (1 g), 빙초산 (306 mg, 0.3 mL, 5.1 mmol), 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (900 mg, 4.25 mmol)를 사용해 표제 화합물의 유리 염기 (434 mg, 70% 수율) 및 표제 화합물을 수득하였다:

질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 364.1$ (M+1); $C_{19}H_{20}F_3N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$
 에 대한 분석 계산치: C, 54.61; H, 5.55; N, 10.06. 실측치: C, 54.48; H, 5.36; N, 9.93;
 1H NMR δ (메탄올- d_4) 7.79(m, 1H), 7.63(d, 1H), 7.11(m, 4H), 3.74(m, 1H), 3.62(d,
 2H), 3.30(dd, 2H), 2.88(s, 3H), 2.36(d, 2H), 1.93(m, 2H)

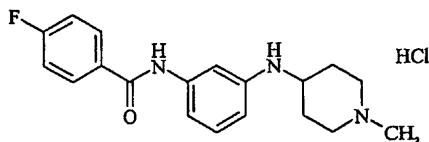
실시예 26. 3-메틸-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)페닐)부티르아미드 히드로클로라이드



1-메틸-4-(3-아미노페닐아미노)피페리딘 트리아세테이트 (제법 18, 460 mg, 1.17 mmol) 및 CH_2Cl_2 (13 mL)을 배합하고; 0℃ 교반 및 냉각하였다. 이소발레릴 클로라이드 (135 μ l, 1.05 mmol)를 첨가하고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 5 g SCX 카트리지 (메가 본드 용출, 바리안) 상에 로딩하였다. 수지를 메탄올로 세척한 다음, 생성물을 메탄올 중 2 M 암모니아로 용출하였다. 진공하에 농축하고, CH_2Cl_2 중 1 내지 15% (메탄올 중 2M 암모니아)의 구배로 용출하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 진공하에 농축하였다. 정제된 오일 (115 mg, 38% 단리 수율)을 메탄올 중에 용해시키고, 고체 NH_4Cl (21.2 mg, 1 당량)을 첨가하고, 용액을 실온에서 15 분 동안 초음파처리하였다. 진공하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다:

질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 290.2$ (M+1); $C_{17}H_{28}ClN_3O \cdot 0.1 H_2O$
 에 대한 분석 계산치: 이론치: C, 62.31; H, 8.67; N, 12.82. 실측치: C, 62.32; H,
 8.78; N, 12.56.

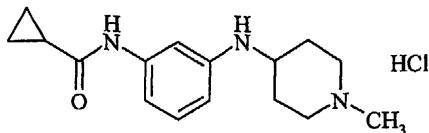
실시예 27. 4-플루오로-N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 히드로클로라이드



실시예 26과 유사한 방법을 이용하여, 4-플루오로벤조일 클로라이드를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (127 mg):

질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 328.1$ (M+1);
 $C_{19}H_{23}ClFN_3O \cdot 0.1 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: 이론치: C, 62.41; H, 6.39; N, 11.49.
 실측치: C, 62.13; H, 6.55; N, 11.14.

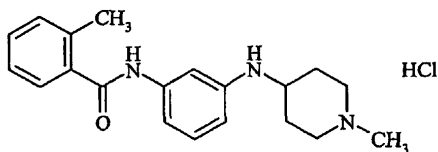
실시예 28. 시클로프로판-N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)카르복스아미드 히드로클로라이드



실시예 26과 유사한 방법을 이용하여, 시클로프로판카르보닐 클로라이드를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (80 mg):

질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 274.1$ (M+1);
 $C_{16}H_{24}ClN_3O \cdot 1.0 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: 이론치: C, 58.62; H, 7.99; N, 12.82.
 실측치: C, 58.47; H, 8.00; N, 12.73.

<478> 실시예 29. 2-메틸-N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 히드로클로라이드



<479>

<480> 실시예 26과 유사한 방법을 이용하여, 2-메틸벤조일 클로라이드를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (32 mg):

질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 324.2$ (M+1); ^1H

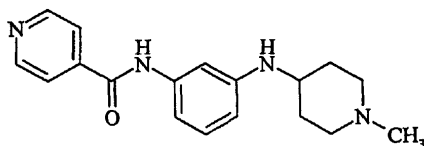
NMR δ (DMSO, ppm) 10.02 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8.1$, 16.1

Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.40 (m, 2H),

3.11 (bs, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)

<481>

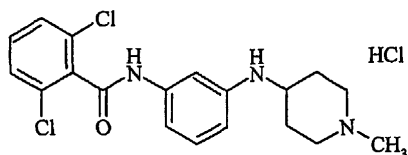
<482> 실시예 30. N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)이소니코틴아미드



<483>

<484> 실시예 26과 유사하지만 HCl 염을 만들지 않는 방법을 이용하여, 이소니코티닐 클로라이드를 사용해 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (30 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 310.0$ (M+1).

<485> 실시예 31. 2,6-디클로로-N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 히드로클로라이드



<486>

<487> 실시예 26과 유사한 방법을 이용하여, 2,6-디클로로벤조일 클로라이드를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (174 mg):

질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 378.0$ (M+1);

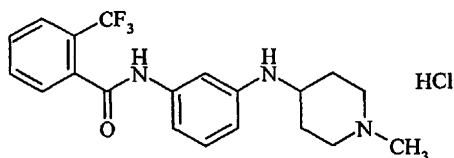
^1H NMR δ (DMSO, ppm) 10.45 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 8.1$, 16.1

Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.40

(m, 2H), 3.17 (bs, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

<488>

<489> 실시예 32. N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드 히드로클로라이드



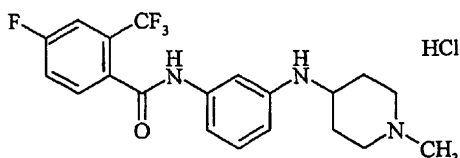
<490>

<491> 실시예 26과 유사한 방법을 이용하여, 2-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (147 mg):

질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 378.1$

(M+1); $^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO, ppm) 10.29 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.04 (t, $J = 8.1, 16.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.10 (bs, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).

실시예 33. 4-플루오로-N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)-2-트리플루오로메틸벤즈아미드히드로클로라이드

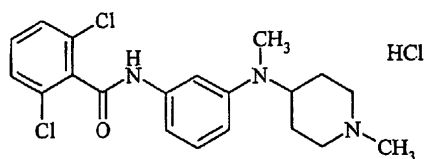


실시예 26과 유사한 방법을 이용하여, 4-플루오로-2-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (174 mg):

질량 스펙트럼(이온 분무):

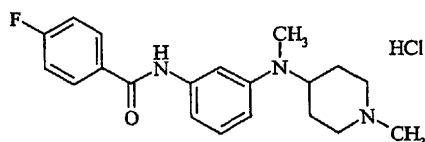
$m/z = 396.1$ (M+1); $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: 이론치: C, 54.49; H, 5.26; N, 9.53. 실측치: C, 54.88; H, 5.56; N, 9.89.

실시예 34. 2,6-디클로로-N-(3-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)페닐)벤즈아미드 히드로클로라이드



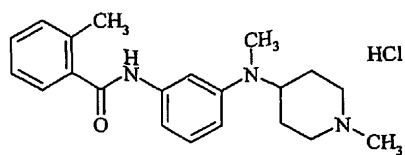
2,6-디클로로-N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드히드로클로라이드 (실시예 31, 168 mg, 0.40 mmol)를 메탄올 5 mL 중에 용해시켰다. 과량의 50% 수성 포름알데히드 용액 (600 μl)을 첨가하고, 그 반응물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 아세트산을 첨가하여 용액의 pH를 5로 조정하고, 나트륨 시아노붕소수소화물 (100 mg)을 첨가하고, 그 반응물을 추가 18 시간 동안 교반하였다. 5 g SCX 카트리지 (메가 본드 용출, 바리안) 상에 로딩하였다. 수지를 메탄올로 세척하고, 이어서 생성물을 2M NH_3 /메탄올로 수거하였다. 생성된 오일 (153 mg, 98% 단리 수율)을 메탄올 중에 용해시키고, NH_4Cl (20.9 mg, 1 당량)을 고체로서 첨가하고, 용액을 실온에서 15 분 동안 초음파처리하였다. 진공하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다: 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 392.3$ (M+1); mp 164.2 $^{\circ}\text{C}$.

실시예 35. 4-플루오로-N-(3-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)페닐)벤즈아미드 히드로클로라이드



실시예 34와 유사한 방법으로, 4-플루오로-N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드히드로클로라이드 (실시예 27)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (102 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 342.4$ (M+1); mp 76.1 $^{\circ}\text{C}$.

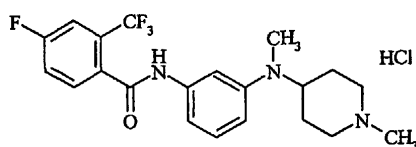
<503> 실시예 36. 2-메틸-N-(3-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)페닐)벤즈아미드 히드로클로라이드



<504>

<505> 실시예 34와 유사한 방법으로, 2-메틸-N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)벤즈아미드 히드로클로라이드 (실시예 39)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (25 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 338.4 (M+1); mp 82.4°C.

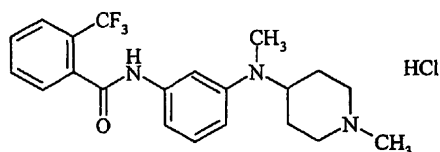
<506> 실시예 37. 4-플루오로-N-(3-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)페닐)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드히드로클로라이드



<507>

<508> 실시예 34와 유사한 방법으로, 4-플루오로-N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드 히드로클로라이드 (실시예 33)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (114 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 410.4 (M+1); mp 113.8°C.

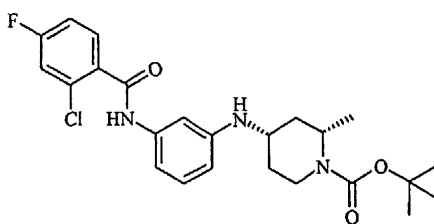
<509> 실시예 38. N-(3-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)페닐)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드히드로클로라이드



<510>

<511> 실시예 34와 유사한 방법으로, N-(3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)페닐)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드히드로클로라이드 (실시예 32)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (125 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 392.4 (M+1); mp 84.5°C.

<512> 제법 58. (2S,4S)-4-(3-(2-클로로-4-플루오로-벤조일아미노)-페닐아미노)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<513>

<514> N-(3-아미노-페닐)-2-클로로-4-플루오로-벤즈아미드 (제법 1, 200 mg, 0.756 mmol) 및 (2S)-2-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (161 mg, 0.756 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 mL) 중에 용해시켰다. 아세트산 (52 μ l, 0.907 mmol) 및 나트륨 트리야세톡시붕소수화물 (192 mg, 0.907 mmol)을 첨가하고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 45°C로 4 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, SCX 컬럼 상에 메탄올로 로딩하였다. 컬럼을 메탄올로 세척하고, 메탄올 중 2M 암모니아로 플러싱(flush)하고, 진공 하에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (20% 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물 161 mg (46%)을 수득하였다.

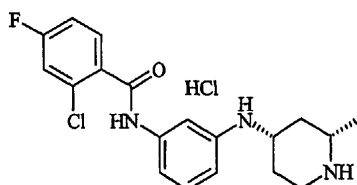
질량 스펙트럼

(이온 분부) : m/z 462.4 (M+1); $^1\text{H NMR}$: δ (CDCl_3 , ppm) 7.76 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.67 (bs, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27, (m, 4H).

<515>

<516>

실시예 39. 2-클로로-4-플루오로-N-((2S,4S)-3-(2-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-벤즈아미드히드로클로라이드



<517>

<518>

(2S,4S)-4-(3-(2-클로로-4-플루오로-벤조일아미노)-페닐아미노)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (제법 58, 137 mg, 0.296 mmol)를 톨루엔 (10 mL) 중에 용해시켰다. *p*-톨루엔술포닐 클로라이드 (152 mg, 0.798 mmol)를 첨가하고, 100°C로 2 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, SCX 컬럼 상에 메탄올로 로딩하였다. 컬럼을 메탄올로 세척하고, 메탄올 중 2M 암모니아로 플러싱하고, 진공하에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (메탄올 중 0 내지 15% 2M $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 오일을 수득하였다. 메탄올 중 용해시킨 암모늄 클로라이드 1 당량과 함께 초음파처리함으로써 히드로클로라이드 염을 제조하여 표제 화합물 75 mg (64%)을 수득하였다.

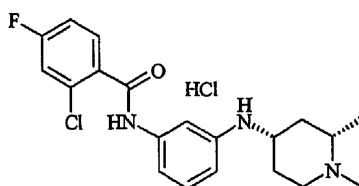
질량 스펙트럼

(이온 분부) : m/z =362.1 (M+1); $^1\text{H NMR}$ δ ($\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$, ppm) 7.78 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.21 (t, $J = 9$ Hz, 18 Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 9.0$ Hz, 18.0 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); mp 202°C (dec.).

<519>

<520>

실시예 40. 2-클로로-N-((2S,4S)-3-(1,2-디메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-4-플루오로-벤즈아미드히드로클로라이드



<521>

<522>

2-클로로-4-플루오로-N-((2S,4S)-3-(2-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-벤즈아미드 히드로클로라이드 (실시예 39, 50 mg, 0.125 mmol)를 메탄올 (5 mL) 중에 용해시켰다. 아세트산 (22 μL , 0.375 mmol)에 이어 나트륨 시아노붕소화물 (11.8 mg, 0.188 mmol)을 첨가하였다. 0°C로 냉각시키고, 37% 포름알데히드 (11.2 μL , 0.138 mmol)를 첨가하였다. 실온으로 가온하고, 18 시간 동안 교반하였다. 수성 포화 중탄산나트륨 및 디클로로메탄을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 물질을 디클로로메탄 (2 x 25 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (메탄올 중 0% 내지 10% 2M $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 오일을 수득하였다. 메탄올 중에 용해시킨 암모늄 클로라이드 1 당량과 함께 초음파 처리함으로써 히드로클로라이드 염을 제조하여 표제 화합물 28 mg (54%)을 수득하였다:

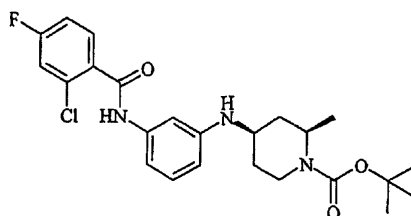
질량 스펙트럼(이온 분무) : m/z

376.2 (M+1); $^1\text{H NMR } \delta$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$, ppm) 7.71 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); mp 91-4°C.

<523>

<524>

제법 59. (2R,4R)-4-(3-(2-클로로-4-플루오로-벤조일아미노)-페닐아미노)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르



<525>

<526>

N-(3-아미노-페닐)-2-클로로-4-플루오로-벤즈아미드 (제법 1, 200 mg, 0.756 mmol) 및 (2R)-2-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (161 mg, 0.756 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 mL) 중에 용해시켰다. 아세트산 (52 μl , 0.907 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시붕소수화물 (192 mg, 0.907 mmol)을 첨가하고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 45°C로 4 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, SCX 컬럼 상에 메탄올로 로딩하였다. 컬럼을 메탄올로 세척하고, 메탄올 중 2M 암모니아로 플러싱하고, 진공하에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (20 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물 80 mg (23%)을 수득하였다:

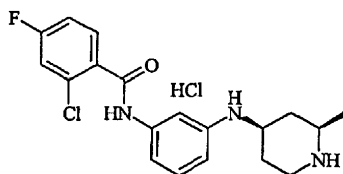
질량

스펙트럼(이온 분무): $m/z = 462.4$ (M+1); $^1\text{H NMR}: \delta$ (CDCl_3 , ppm) 7.76 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.67 (bs, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27, (m, 4H).

<527>

<528>

실시예 41. 2-클로로-4-플루오로-N-((2R,4R)-3-(2-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-벤즈아미드히드로클로라이드



<529>

<530>

(2R,4R)-4-(3-(2-클로로-4-플루오로-벤조일아미노)-페닐아미노)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (제법 59, 119 mg, 0.258 mmol)를 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시켰다. p-톨루엔술포닐 클로라이드 (152 mg, 0.798 mmol)를 첨가하고, 100°C로 3 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, SCX 컬럼 상에 메탄올로 로딩하였다. 컬럼을 메탄올로 세척하고, 메탄올 중 2M 암모니아로 플러싱하고, 진공하에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (메탄올 중 0 내지 10% 2M $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 오일을 수득하였다. 메탄올 중에 용해시킨 암모늄 클로라이드 1 당량과 함께 초음파처리함으로써 히드로클로라이드 염을 제조하여 표제 화합물 40 mg (39%)을 수득하였다:

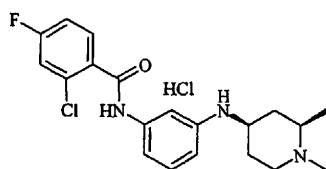
질량

스펙트럼(이온 분무) : m/z = 362.1 (M+1); ^1H NMR δ ($\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$, ppm) 7.78 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 18.0 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 9.0 Hz, 18.0 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H); mp 182-5°C.

<531>

<532>

실시예 42. 2-클로로-N-((2R,4R)-3-(1,2-디메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-4-플루오로-벤즈아미드 히드로클로라이드



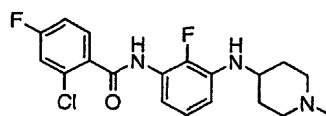
<533>

<534>

2-클로로-4-플루오로-N-((2R,4R)-3-(2-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-벤즈아미드 히드로클로라이드 (실시예 41, 30 mg, 0.075 mmol)를 메탄올 (5 mL) 중에 용해시켰다. 아세트산 (13 μL , 0.225 mmol)에 이어 나트륨 시아노붕소수화물 (7.1 mg, 0.113 mmol)을 첨가하였다. 0°C로 냉각시키고, 37% 포름알데히드 (6.7 μL , 0.083 mmol)를 첨가하였다. 실온으로 가온시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 수성 포화 중탄산나트륨 및 디클로로메탄을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 물질을 디클로로메탄 (2 x 25 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (메탄올 중 0 내지 0% 2M $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 오일을 수득하였다. 메탄올 중에 용해시킨 암모늄 클로라이드 1 당량과 함께 초음파 처리함으로써 히드로클로라이드 염을 제조하여 표제 화합물 21 mg (68%)을 수득하였다. 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 376.4 (M+1); mp 159-62°C.

<535>

실시예 43. 2-클로로-4-플루오로-N-(2-플루오로-3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-벤즈아미드



<536>

<537>

2-플루오로-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤젠-1,3-디아민 (제법 20) (0.08 g) 및 2-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드 (83 mg)를 1,4-디옥산 (5 mL)에 혼합하고, 2 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 NaCl에 분배하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시키고, 실리카겔 컬럼 (10 g) (디클로로메탄-메탄올 중 2M NH_3 , 구배) 상에서 정제하여 표제 화합물 0.106 g (78% 수율)을 수득하였다:

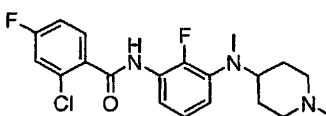
<538>

<539>

벤즈아미드를 메탄올 중에 용해시키고, 에테르 중 1 N HCl 0.28 mL을 첨가하고, 증발시켜 그의 모노히드로클로라이드 염을 수득하였다.

<540>

실시예 44. 2-클로로-4-플루오로-N-(2-플루오로-3-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-페닐)-벤즈아미드



<541>

<542>

2-플루오로-N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤젠-1,3-디아민 (제법 22, 44 mg)을 2-클로로-4-플루오로벤조일

클로라이드 (40 mg)와 함께 1,4-디옥산 (5 mL) 중에서 2 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (5 mL)로 희석시키고, SCX 컬럼 (10 g) 상에 로딩하였다. 메탄올로 세척한 후에, 생성물을 메탄올 중 2 M NH₃로 용출하고, 증발시켜 표제 화합물 73 mg을 수득하였다:

질량 스펙트럼 (전자 분무)

$m/z = 394$ (M+1); ¹H NMR (CDCl₃): 8.29 (br d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.77 (ddd, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

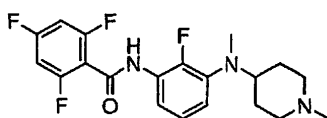
<543>

벤즈아미드를 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 에테르 중 1N HCl 0.185 mL를 첨가하고, 증발시키고, 진공하에 건조시켜 그의 모노히드로클로라이드 염을 수득하였다.

<544>

실시예 45. 2,4,6-트리플루오로-N-(2-플루오로-3-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-페닐)-벤즈아미드

<545>



<546>

1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-플루오로-N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤젠-1,3-디아민 (제법 22, 60 mg)과 2,4,6-트리플루오로벤조일 클로라이드 (59 mg)의 혼합물을 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (5 mL)로 희석시키고, SCX 컬럼 (10 g) 상에 로딩하였다. 메탄올로 세척한 후에, 생성물을 메탄올 중 2M NH₃으로 용출시키고, 증발시키고, 실리카겔 컬럼 (4 g, 용매: 디클로로메탄-메탄올 중 2M NH₃, 구배) 상에서 정제하여 표제 화합물 94 mg을 수득하였다:

<547>

질량 스펙트럼 (전자

분무) $m/z = 396$ (M+1); ¹H NMR (CDCl₃): 7.96 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 3.48 (d, 1H), 3.16 (m, 3H), 2.91 (br d, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

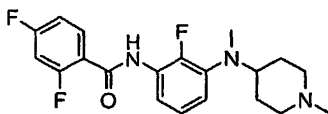
<548>

벤즈아미드를 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 에테르 (0.24 mL) 중 1N HCl을 첨가하고, 증발시켜 그의 모노히드로클로라이드 염을 수득하였다.

<549>

실시예 46. 2,4-디플루오로-N-(2-플루오로-3-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-페닐)-벤즈아미드

<550>



<551>

실시예 45와 유사한 방법을 이용하여, 2,4-디플루오로벤조일 클로라이드를 사용해 표제 화합물을 수득하였다:

<552>

질량 스펙트럼 (전자 분무) $m/z = 378$ (M+1); ¹H NMR (CDCl₃):

8.67 (br d, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.90 (br d, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

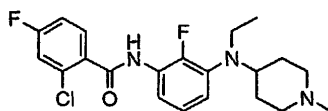
<553>

상기 실시예와 유사한 방법을 이용하여, 모노히드로클로라이드 염을 수득하였다.

<554>

실시예 47. 2-클로로-N-(3-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-2-플루오로-페닐)-4-플루오로-벤즈아미드

<555>



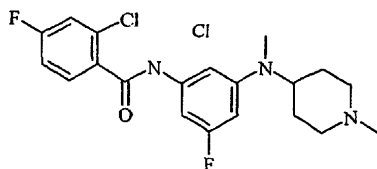
<556>

<557>

1,4-디옥산 (5 mL) 중 N-에틸-2-플루오로-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤젠-1,3-디아민 (제법 27)과 2-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드 (23 mg)의 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열하였다. 메탄올 (5 mL)로 희석하고, SCX 컬럼 (10 g) 상에 로딩하고, 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2M NH₃으로 용출하고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: 질량 스펙트럼 (전자 분무) m/z = 408 (M+1). HPLC로 추가 정제하여 디-트리플루오로아세트산 염을 수득하였다.

<558>

실시예 48. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-플루오로-5-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-페닐)-벤즈아미드



<559>

<560>

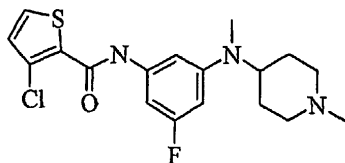
5-플루오로-N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤젠-1,3-디아민 (제법 29, 0.036 g, 0.15 mmol), 2-클로로-4-플루오로-벤조일 클로라이드 (0.044 g, 0.23 mmol) 및 1,4-디옥산 (2 mL)을 배합하고, 교반하고, 환류 가열하였다. 3 시간 후에, 주변 온도로 냉각시켰다. SCX 컬럼 (10 g) 상에 로딩하고, 메탄올로 세척하고, 2M 암모니아-메탄올으로 용출하였다. 용출액을 농축하여 표제 화합물 0.059 g (100%)을 유리 염기로서 수득하였다. 디클로로메탄 (5 mL) 중에 이 물질을 용해시키고, 에테르 중 1M 염산 (0.15 mL, 0.15 mmol)로 처리하였다. 농축하여 표제 화합물을 갈색 분말로서 수득하였다: 고해상도 질량 스펙트럼: 관측치 m/z 394.1495; 계산치 m/z 394.1497;

유리 염기의 ¹H NMR (CDCl₃): 7.8 (bs, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.2 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

<561>

<562>

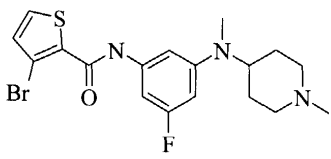
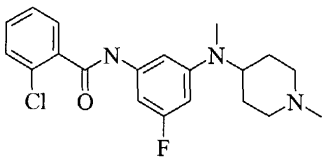
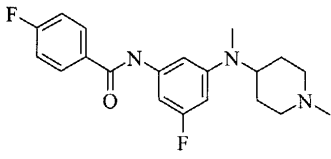
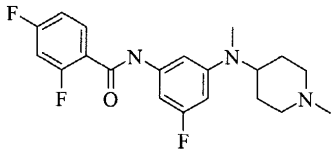
실시예 49 내지 52



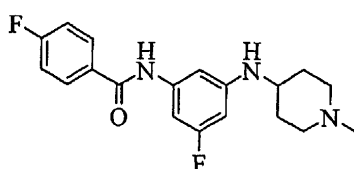
<563>

<564>

실시예 48과 유사한 방법을 이용하여, 하기 화합물을 제조하고, 분리하고, 모노히드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

번호	Ar	구조	데이터
49	2-(3-브로모-티오펜)		질량 스펙트럼: 관측치 m/z 426.14; 계산치 m/z 426.06; mp 175-180°C. ^1H NMR (CDCl_3): 10.5 (bs, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.6 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.8 (m, 2H).
50	2-클로로-페닐		질량 스펙트럼: 관측치 m/z 376.1613, 계산치 m/z 376.1592; mp 170-175°C; $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 57.01; H, 5.98; N, 9.97. 실측치: C, 56.96; H, 5.92; N, 9.96
51	4-플루오로-페닐		질량 스펙트럼: 관측치 m/z 360.1890; 계산치 m/z 360.1887; mp 175 °C; $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 1.35\text{HCl}$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.78; H, 6.01; N, 10.28. 실측치: C, 58.73; H, 5.95; N, 10.24.
52	2,4-디플루오로-페닐		질량 스펙트럼: 관측치 m/z 378.25; 계산치 m/z 378.17; mp 175°C; $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot 2.38\text{HCl}$ 에 대한 분석 계산치: C, 51.75; H, 5.29; N, 9.05. 실측치: C, 51.81; H, 5.14; N, 8.95.

실시예 53. 4-플루오로-N-(3-플루오로-5-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-벤즈아미드디히드로클로라이드 염



4-플루오로벤조일 클로라이드 (403 mg, 2.54 mmol)를 트리에틸아민 (514 mg, 0.71 mL, 5.08 mmol)과 THF (10 mL) 중 5-플루오로-벤젠-1,3-디아민 (제법 32, 320 mg, 2.54 mmol)의 용액에 0°C에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 점진적으로 실온으로 상승시켰다. 반응물을 0.1N NaOH 용액으로 켄칭하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 층을 합치고, 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 고체를 수득하였다. 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 25 내지 40% 에틸아세테이트로

용출)로 정제하여 N-(3-아미노-5-플루오로-페닐)-4-플루오로-벤즈아미드 379 mg (60%)을 수득하였다.

<569>

상기 벤즈아미드 (379 mg, 1.53 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (345 mg, 3.06 mmol), THF (1.5 mL), 1,2-디클로로에탄 (15 mL), 분자체 4Å (0.7 g) 및 아세트산 (276 mg, 0.26 mL, 4.59 mmol)을 배합하였다. 나트륨 트리아세톡시붕소화물을 부분씩 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 0.1N NaOH 용액으로 켄칭하고, 혼합물을 CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 유기 층을 합치고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조질의 잔사를 얻었다. 크로마토그래피 (실리카겔, CH₂Cl₂ 중 5.5% 2M NH₃-메탄올로 용출)로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기 434 mg (82%)을 수득하였다:

유리 염기: 질량 스펙트럼(이온 분무):

$m/z = 346.1$; ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 7.86 (m, 3H), 7.14 (t, 2H), 6.88 (s, br, 1H), 6.60 (dt, 1H), 6.10 (dt, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).

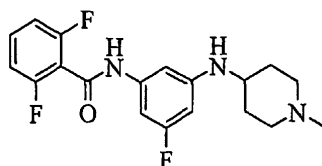
<570>

<571>

유리 염기를 메탄올 중에 용해시키고, 디에틸에테르 중 1 N HCl 2 당량을 첨가하였다. 용매를 제거하고, 디에틸에테르로 세척하였다. 용매를 제거하여 표제 화합물을 수득하였다: 디-히드로클로라이드 염: C₁₉H₂₁F₂N₃O₂HCl에 대한 분석치: C, 54.55; H, 5.54; N, 10.04. 실측치: C, 54.58; H, 5.45; N, 9.84.

<572>

실시예 54. 2,6-디플루오로-N-(3-플루오로-5-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-벤즈아미드히드로클로라이드 염



<573>

<574>

실시예 53과 유사한 방법을 이용하여, 2,6-디플루오로벤조일 클로라이드 (448 mg, 2.54 mmol)를 사용해 표제 화합물의 유리 염기 515 mg (56% 2-단계 수율)을 수득하였다. 실시예 59에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법을 이용하여 표제 화합물을 수득하였다:

유리 염기: 질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 364.1$ (M+1); ¹H NMR (CDCl₃,

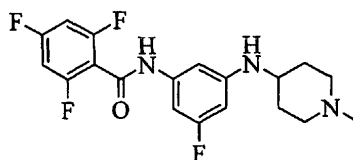
ppm): 7.63 (s, br, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.02 (s, br, 1H), 6.67 (dt, 1H), 6.24 (dt, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 (m, 4H), 1.60 (m, 2H). 디-히드로클로라이드 염: C₁₉H₂₀F₃N₃O₂·2HCl에 대한 분석 계산치:

C, 52.31; H, 5.08; N, 9.63. 실측치: C, 52.65; H, 4.96; N, 9.44.

<575>

<576>

실시예 55. 2,4,6-트리플루오로-N-(3-플루오로-5-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-벤즈아미드히드로클로라이드 염



<577>

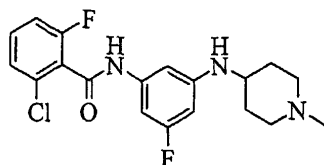
<578>

실시예 53과 유사한 방법을 이용하여, 2,4,6-트리플루오로벤조일 클로라이드 (494 mg, 2.54 mmol)를 사용해 표제 화합물의 유리 염기 525 mg (54% 2-단계 수율)을 수득하였다. 실시예 59에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법을 이용하여 HCl 1 당량을 사용해 표제 화합물을 수득하였다:

유리 염기: 질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z =$

382.1 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.87 (s, br, 1H), 6.85 (s, br, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 6.11 (dt, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.49 (m, 2H). 모노-히드로클로라이드 염: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 52.36; H, 5.09; N, 9.64. 실측치, C, 52.71; H, 4.78; N, 9.62.

실시예 56. 2-클로로-6-플루오로-N-(3-플루오로-5-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-벤조아미드히드로클로라이드 염

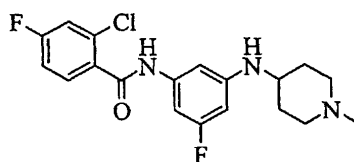


실시예 53과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로-6-플루오로벤조일 클로라이드 (490 mg, 2.54 mmol)를 사용해 표제 화합물의 유리 염기 667 mg (69% 2-단계 수율)을 수득하였다. 실시예 59에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법을 이용하여 표제 화합물을 수득하였다:

유리 염기: 질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 380.0$ (M+1); $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3 , ppm): 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.91 (s, br, 1H), 6.56 (dt, 1H), 6.14 (dt, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.55 (m, 2H). 디-히드로클로라이드 염: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 49.61; H, 5.00; N, 9.14. 실측치: C, 49.27; H, 4.55; N, 9.08.

실시예 57. 2-클로로-4-플루오로-N-(3-플루오로-5-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐)-벤조아미드히드로클로라이드 염

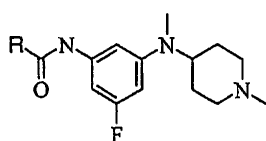


실시예 53과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드 (490 mg, 2.54 mmol)를 사용해 표제 화합물의 유리 염기 654 mg (68% 2-단계 수율)을 수득하였다. 실시예 59에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법을 이용하여 표제 화합물을 수득하였다:

유리 염기: 질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 380.0$ (M+1); $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3 , ppm): 7.82 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.90 (s, br, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.15 (dt, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.08 (m, 4H), 1.53 (m, 2H). 디-히드로클로라이드 염: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ 에 대한 분석 계산치: C, 50.40; H, 4.89; N, 9.28. 실측치: C, 50.43; H, 4.60; N, 9.29.

실시예 58 내지 65

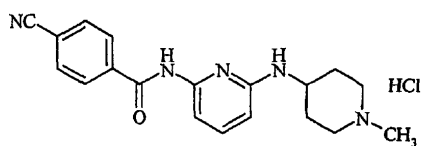


실시예 58 내지 65를 5-플루오로-N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤젠-1,3-디아민(제법 31, 디옥산 중 0.5M 용액 200 μl) 및 적절한 R-산 클로라이드 (0.10 mmol)를 90 $^{\circ}\text{C}$ 로 2시간 동안 가열함으로써 합성하였다. 반응 혼

합물을 10% 아세트산/메탄올 (0.5 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 2 g SCX 컬럼에 직접 추가하였다. 메탄올로 철저히 세척한 후에, 컬럼을 1M 암모니아-메탄올로 용출하고, 용출액을 농축하고, 초고속 질량 유도 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 화합물은 4.5 분 동안 용매 B의 10 내지 90% 구배를 사용하는 메타켄 (Metachem)TM C18 컬럼 (모노크롬 3 미크론, 2.5 x 25 cm)를 이용하는 크로마토그래피에 의해 특징화되며, 여기서 용매 A는 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 용매 B는 아세트오닐트릴 중 0.1% 트리플루오로아세트산이다. 절차를 실시예 64 내지 71에 대해 동일하게 반복하였다.

실시예	구조	명칭	데이터
58		2,6-디플루오로-N-(3-플루오로-5-(N'-메틸-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.54 분, m/e 378 (M+1).
59		3-클로로-N-(3-플루오로-5-(N'-메틸-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)아미노)페닐)티오펜아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.72 분, m/e 382 (M+1).
60		2,4,6-트리플루오로-N-(3-플루오로-5-(N'-메틸-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.61 분, m/e 396 (M+1).
61		3,4-디플루오로-N-(3-플루오로-5-(N'-메틸-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.65 분, m/e 378 (M+1).
62		2-브로모-N-(3-플루오로-5-(N'-메틸-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.58 분, m/e 422 (M+1).
63		N-(3-플루오로-5-(N'-메틸-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)아미노)페닐)이소니코틴아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.24 분, m/e 343 (M+1).
64		2,4-디클로로-N-(3-플루오로-5-(N'-메틸-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.73 분, m/e 410 (M+1).
65		2-클로로-6-플루오로-N-(3-플루오로-5-(N'-메틸-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.58 분, m/e 394 (M+1).

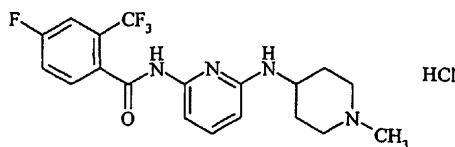
<592> 실시예 66. 4-시아노-N-(6-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드 히드로클로라이드



<593>

<594> 4-시아노벤조일 클로라이드 (300 μ l, 1.80 mmol), 2,6-디아미노피리딘 (600 mg, 5.5 mmol), 및 디옥산 (10 mL)을 배합하고; 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물에 붓고, 5N NaOH를 첨가하여 pH>12로 조정하였다. CH_2Cl_2 로 2회 추출하고, 유기물을 합치고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 크로마토그래피 (실리카겔, 0 내지 10% 메탄올/ CH_2Cl_2 로 용출)하였다. THF (10 mL) 중 정제된 중간체 N-(6-아미노-피리딘-2-일)-4-시아노-벤즈아미드 (202 mg, 0.84 mmol, 47%)를 용해시켰다. 여기에 1-메틸-4-피페리돈 (77 mg, 0.68 mmol), 아세트산 (150 μ l, 2.5 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (440 mg, 2.10 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 포화 수성 NaHCO_3 의 첨가로 켄칭하였다. 수성 층을 에틸아세테이트로 2회 추출하고, 합친 유기물을 포화 수성 NaCl로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 물질을 크로마토그래피 (실리카겔, 메탄올 중 0 내지 20% 2M NH_3 / CH_2Cl_2 로 용출)하였다. 깨끗한 물질 (10.4 mg, 5%)을 메탄올 중에 용해시키고, NH_4Cl 1 당량 (1.7 mg)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15 분 동안 초음파처리한 다음, 농축하여 표제 화합물을 수득하였다: 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 336.0 ($M+1$).

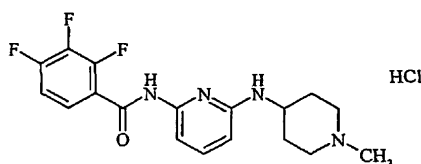
<595> 실시예 67. 4-플루오로-N-(3-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)페닐)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드히드로클로라이드



<596>

<597> 실시예 66과 유사한 방법으로, 4-플루오로-2-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (42 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 397.0 ($M+1$); mp 84.9°C.

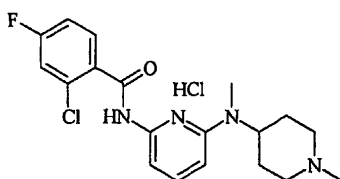
<598> 실시예 68. N-(3-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)페닐)-2,3,4-트리플루오로-벤즈아미드히드로클로라이드



<599>

<600> 실시예 66과 유사한 방법으로, 2,3,4-트리플루오로벤조일 클로라이드를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (32 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 365.3 ($M+1$); mp 231.4°C (분해).

<601> 실시예 69. 2-클로로-4-플루오로-N-(6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드히드로클로라이드



<602>

<603> N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34) (200 mg, 0.907 mmol) 및 2-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드 (263 mg, 1.36 mmol)로 출발하고, 피리딘을 용매로서 사용하여 실시예 66의 절차에 따라 제

조하여 표제 화합물 185 mg (49%)을 수득하였다:

질량 스펙트럼(이온 분무) : m/z

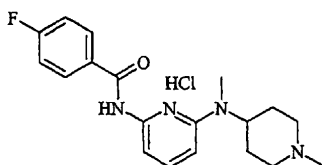
≈ 377.2 (M+1); $C_{19}H_{23}N_4O_2FCl_2 \cdot 0.6 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 53.80; H, 5.75; N, 13.21.

실측치: C, 53.55; H, 5.66; N, 13.28; mp 229-31°C.

<604>

<605>

실시예 70. 4-플루오로-N-(6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드히드로클로라이드



<606>

<607>

N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34) (200 mg, 0.91 mmol) 및 4-플루오로벤조일 클로라이드 (160 μ l, 1.36 mmol)로 출발하여 실시예 69에 따라 제조하여 표제 화합물 309 mg (90%)을 수득하였다:

질량 스펙트럼

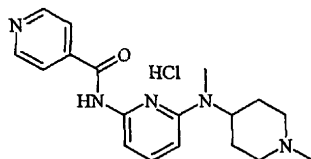
(이온 분무) : $m/z \approx 343.3$ (M+1); $C_{19}H_{24}N_4O_2FCl \cdot 0.6 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C,

58.56; H, 6.52; N, 14.38. 실측치: C, 58.31; H, 6.37; N, 14.39; mp 250-2°C.

<608>

<609>

실시예 71. N-(6-(메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)피리딘-2-일)이소니코틴아미드 히드로클로라이드



<610>

<611>

N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34) (175 mg, 0.794 mmol), 이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드 (212 mg, 1.19 mmol) 및 피리딘 (15 mL)으로 출발하여 실시예 69에 따라 제조하여 표제 화합물 247 mg (86%)을 수득하였다:

질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z \approx 326.1$ (M+1);

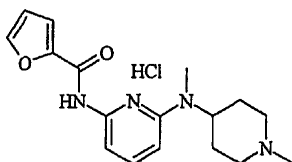
$C_{18}H_{24}N_5OCl \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.29; H, 6.79; N, 18.88. 실측치: C,

58.49; H, 6.79; N, 19.22. mp 274-7°C.

<612>

<613>

실시예 72. 푸란-2-카르복실산 (6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-아미드히드로클로라이드



<614>

<615>

N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34, 175 mg, 0.794 mmol), 2-푸로일 클로라이드 (117 μ l, 1.19 mmol) 및 피리딘 (15 mL)으로 출발하여 실시예 69에 따라 제조하여 표제 화합물 243 mg (87%)을 수득하였다:

질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 315.1$ (M+1); $C_{17}H_{23}N_4O_2Cl \cdot 0.2 H_2O$

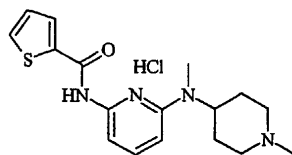
에 대한 분석 계산치: C, 57.60; H, 6.65; N, 15.81. 실측치: C, 57.31; H, 6.72; N, 15.81.

mp 116-9°C.

<616>

<617>

실시예 73. 티오펜-2-카르복실산 (6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-티오펜아미드히드로 클로라이드



<618>

<619>

N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34) (175 mg, 0.794 mmol), 티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (127 μ l, 1.19 mmol) 및 피리딘 (15 mL)으로 출발하여 실시예 69에 따라 제조하여 표제 화합물 238 mg (82%)을 수득하였다:

질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 331.1$ (M+1); $C_{17}H_{23}N_4OSCl$

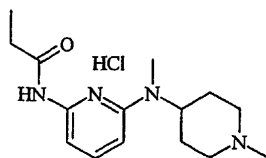
에 대한 분석 계산치: C, 55.65; H, 6.32; N, 15.27. 실측치: C, 55.46; H, 6.49; N,

15.41. mp 126-8°C.

<620>

<621>

실시예 74. N-(6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-프로피온아미드 히드로클로라이드



<622>

<623>

N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34, 175 mg, 0.794 mmol), 프로피온산 무수물 (152 μ l, 1.19 mmol) 및 피리딘 (15 mL)으로 출발하여 실시예 69에 따라 제조하여 표제 화합물 134 mg (54%)을 수득하였다:

질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 277.1$ (M+1); $C_{15}H_{25}N_4OCl \cdot 0.2 H_2O$ 에

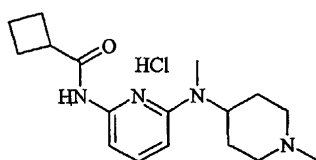
대한 분석 계산치: C, 57.11; H, 7.80; N, 17.76. 실측치: C, 56.73; H, 8.16; N, 17.94.

mp 216-8°C.

<624>

<625>

실시예 75. 시클로부탄카르복실산 (6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-아미드 히드로클로라이드



<626>

<627>

N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34) (175 mg, 0.794 mmol), 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (136 μ l, 1.19 mmol) 및 피리딘 (15 mL)으로 출발하여 실시예 69에 따라 제조하여 표제 화합물 237 mg (88%)을 수득하였다:

질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 303.1$ (M+1); $C_{17}H_{27}N_4OCl \cdot 0.1$

H_2O 에 대한 분석 계산치: C, 59.93; H, 8.05; N, 16.45. 실측치: C, 59.81; H, 7.93,

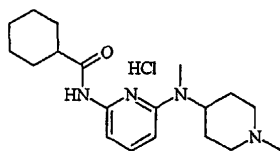
N, 16.45. mp 258-60°C.

<628>

<629>

실시예 76. 시클로헥산카르복실산 (6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-아미드 히드로클로

라이드



<630>

<631>

N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34, 175 mg, 0.794 mmol), 시클로헥산카르보닐 클로라이드 (159 μ l, 1.19 mmol) 및 피리딘 (15 mL)으로 출발하여 실시예 69에 따라 제조하여 표제 화합물 257 mg (88%)을 수득하였다.

질량 스펙트럼(이온 분무) : m/z 331.2 (M+1); $C_{19}H_{31}N_4OCl$

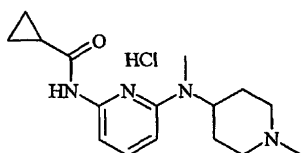
에 대한 분석 계산치: C, 62.19; H, 8.51; N, 15.27. 실측치: C, 61.22; H, 8.44; N, 15.39.

mp 250-2°C.

<632>

<633>

실시예 77. 시클로프로판카르복실산 (6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-아미드 히드로클로라이드



<634>

<635>

N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34, 175 mg, 0.794 mmol), 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (108 μ l, 1.19 mmol) 및 피리딘 (15 mL)으로 출발하여 실시예 69에 따라 제조하여 표제 화합물 190 mg (74%)을 수득하였다:

질량 스펙트럼(이온 분무) : m/z 289.1 (M+1); $C_{16}H_{25}N_4OCl \cdot 0.1 H_2O$

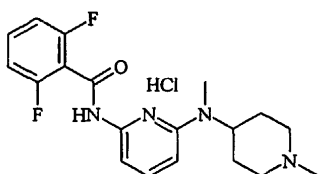
에 대한 분석 계산치: C, 58.83; H, 7.78; N, 17.15. 실측치: C, 58.69; H, 7.71;

N, 17.31. mp 258-60°C.

<636>

<637>

실시예 78. 2,6-디플루오로-N-(6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드히드로클로라이드



<638>

<639>

N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34, 200 mg, 0.907 mmol), 2,6-디플루오로벤조일 클로라이드 (125 μ l, 0.998 mmol) 및 1,4-디옥산 (10 mL)으로 출발하여 실시예 66에 따라 제조하여 표제 화합물 289 mg (80%)을 수득하였다:

질량 스펙트럼(이온 분무) : m/z =361.3 (M+1); $C_{19}H_{23}N_4OF_2Cl \cdot 0.5$

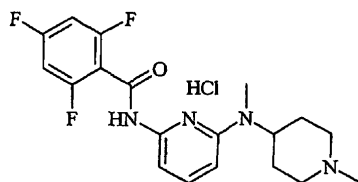
H_2O 에 대한 분석 계산치 : C, 56.22; H, 5.96; N, 13.80. 실측치: C, 56.49; H,

5.80; N, 14.15. mp 308°C (분해).

<640>

<641>

실시예 79. 2,4,6-트리플루오로-N-(6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드히드로클로라이드



<642>

<643> N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2,4,6-트리플루오로벤조일 클로라이드 (130 μ l, 0.998 mmol) 및 1,4-디옥산 (10 mL)으로 출발하여 실시예 66에 따라 제조하여 표제 화합물 302 mg (80%)을 수득하였다:

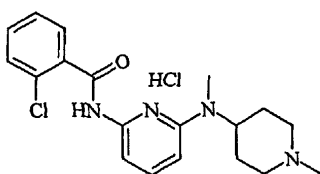
질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 379.2$ (M+1);

$C_{19}H_{22}N_4OF_3Cl \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 53.84; H, 5.47; N, 13.22. 실측치:

C, 54.02; H, 5.32; N, 13.56. mp 302°C (분해).

<644>

<645> 실시예 80. 2-클로로-N-(6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 히드로클로라이드



<646>

<647> N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-클로로벤조일 클로라이드 (126 μ l, 0.998 mmol) 및 1,4-디옥산 (10 mL)으로 출발하여 실시예 66에 따라 제조하여 표제 화합물 340 mg (95%)을 수득하였다:

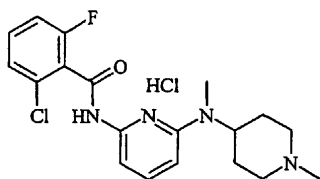
질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 359.3$ (M+1); $C_{19}H_{24}N_4OCl_2$

$\cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 56.44; H, 6.23; N, 13.86. 실측치: C, 56.21; H, 5.91;

N, 14.23. mp 90-2°C.

<648>

<649> 실시예 81. 2-클로로-6-플루오로-N-(6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드히드로클로라이드



<650>

<651> N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-클로로-6-플루오로벤조일 클로라이드 (179 mg, 0.998 mmol) 및 1,4-디옥산 (10 mL)으로 출발하여 실시예 66에 따라 제조하여 표제 화합물 310 mg (83%)을 수득하였다:

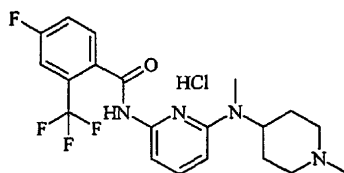
질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 377.2$ (M+1);

$C_{19}H_{23}N_4OCl_2F \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 54.03; H, 5.73; N, 13.27. 실측치:

C, 53.71; H, 5.71; N, 13.45. mp 283-6°C.

<652>

<653> 실시예 82. 4-플루오로-N-(6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드 히드로클로라이드



<654>

<655> N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34) (200 mg, 0.907 mmol), 4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (165 μ l, 1.09 mmol) 및 1,4-디옥산 (10 mL)으로 출발하여 실시예 66에 따라 제조하여 표제 화합물 332 mg (82%)을 수득하였다:

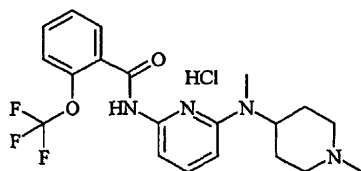
질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 410.8 (M+1)$;

$C_{20}H_{23}N_4OCF_4 \cdot 1.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 50.69; H, 5.53; N, 11.82. 실측치:

C, 50.66; H, 5.17; N, 12.01. mp 100-2°C.

<656>

<657> 실시예 83. N-(6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-2-트리플루오로메톡시-벤즈아미드 히드로클로라이드



<658>

<659> N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-(트리플루오로메톡시)벤조일 클로라이드 (175 μ l, 1.09 mmol) 및 1,4-디옥산 (10 mL)으로 출발하여 실시예 66에 따라 제조하여 표제 화합물 357 mg (88%)을 수득하였다:

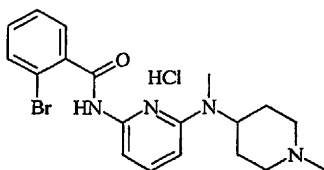
질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 408.8 (M+1)$;

$C_{20}H_{24}N_4O_2F_3Cl \cdot 1.0 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 51.89; H, 5.66; N, 12.10. 실측치:

51.64; 5.50; 12.48. mp 102-4°C.

<660>

<661> 실시예 84. 4-브로모-N-(6-(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 히드로클로라이드



<662>

<663> N-메틸-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-브로모벤조일 클로라이드 (142 μ l, 1.09 mmol) 및 1,4-디옥산 (10 mL)으로 출발하여 실시예 66에 따라 제조하여 표제 화합물 335 mg (84%)을 수득하였다:

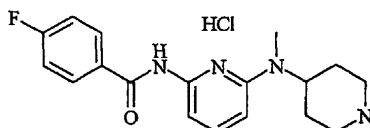
질량 스펙트럼(이온 분무) : $m/z = 404.3 (M+1)$;

$C_{19}H_{24}N_4OBrCl \cdot 1.1 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 49.65; H, 5.75; N, 12.19. 실측치: C,

49.39; H, 5.51; N, 12.46.; mp 121-3°C.

<664>

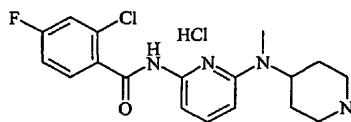
<665> 실시예 85. 4-플루오로-N-(6-(메틸-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 히드로클로라이드



<666>

<667> CH_2Cl_2 20 mL 중 4-(N-(6-(4-플루오로벤조일아미노)피리딘-2-일)-N-메틸아미노)피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (제법 41, 0.94 g, 2.2 mmol)를 넣고, 트리플루오로아세트산 (3.16 mL, 21.9 mmol)을 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 다음, 10 g SCX 컬럼 상에 직접 붓고, 메탄올로 세척하였다. 생성물을 메탄올 중 2M NH_3 으로 수거하고, 진공하에 농축하였다. 크로마토그래피 (실리카겔, 메탄올 중 0 내지 20% 2M $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용출)하여 생성물 0.54 g (75%)을 수득하였다. 깨끗한 물질을 메탄올 중에 용해시키고, NH_4Cl 1 당량 (87.9 mg)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15 분 동안 초음파처리한 다음, 농축하여 표제 화합물을 수득하였다: 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 329.3 (M+1); mp 152.4°C.

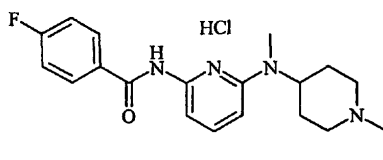
<668> 실시예 86. 2-클로로-4-플루오로-N-(6-메틸-피페리딘-4-일-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 히드로클로라이드



<669>

<670> 실시예 85와 유사한 방법으로, 4-((6-(2-클로로-4-플루오로-벤조일아미노)-피리딘-2-일)-메틸-아미노)-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르, (제법 42)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (720 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 363.25 (M+1); mp 152.1°C.

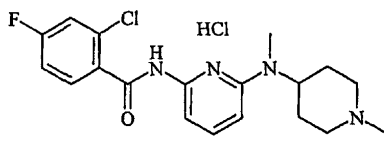
<671> 실시예 87. N-(6-((1-에틸-피페리딘-4-일)-메틸-아미노)-피리딘-2-일)-4-플루오로-벤즈아미드히드로클로라이드



<672>

<673> 4-플루오로-N-(6-메틸-피페리딘-4-일-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드(실시예 85의 유리-염기, 0.19 g, 0.57 mmol)을 1,2-디클로로에탄 6 mL 중에 넣고, 아세트알데히드 (0.11 mL, 2.3 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (0.31 g, 1.4 mmol)을 첨가하고, 18 시간 동안 교반하였다. 1N NaOH로 쉐킹하고, 물 및 CH_2Cl_2 로 희석하였다. 수성 층을 분리하고 CH_2Cl_2 (2 회)로 추출하고, 유기물을 합치고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 크로마토그래피 (실리카겔, 메탄올 중 0 내지 10% 2M $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용출)로 정제하여 생성물 0.119 g (60%)을 수득하였다. 깨끗한 물질을 메탄올 중에 용해시키고, NH_4Cl 1 당량 (17.9 mg)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15 분 동안 초음파처리한 다음, 농축하여 표제 화합물을 수득하였다: 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 357.3 (M+1); mp 75.6°C.

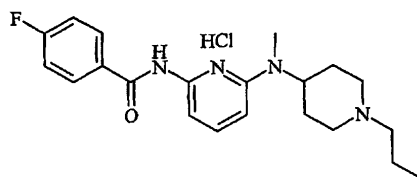
<674> 실시예 88. 2-클로로-N-(6-((1-에틸-피페리딘-4-일)-메틸-아미노)-피리딘-2-일)-4-플루오로-벤즈아미드히드로클로라이드



<675>

<676> 실시예 87과 유사한 방법으로, 2-클로로-4-플루오로-N-(6-메틸-피페리딘-4-일-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 (실시예 86의 유리-염기)를 사용해 표제 화합물을 황-백색 고체로서 수득하였다 (102 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 391.3 (M+1); mp 132.9°C.

<677> 실시예 89. 4-플루오로-N-(6-(메틸-(1-프로필-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드히드로클로라이드

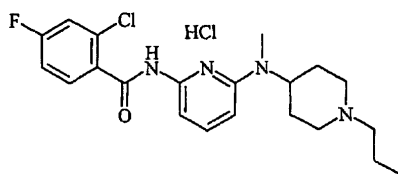


<678>

<679> 실시예 87과 유사한 방법으로, 아세트알데히드 대신 4-플루오로-N-(6-메틸-피페리딘-4-일-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 (실시예 85의 유리-염기) 및 프로피온알데히드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (77 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 371.4$ (M+1); mp 84.7°C.

<680>

실시예 90. 2-클로로-4-플루오로-N-(6-((1-프로필-피페리딘-4-일)-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 히드로클로라이드

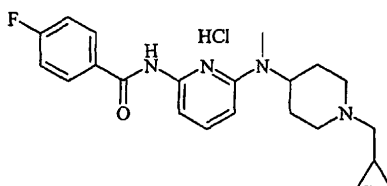


<681>

<682> 실시예 87과 유사한 방법으로, 아세트알데히드 대신 2-클로로-4-플루오로-N-(6-메틸-피페리딘-4-일-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 (실시예 86의 유리-염기) 및 프로피온알데히드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (41 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 405.32$ (M+1); mp 258°C (분해).

<683>

실시예 91. N-(6-((1-시클로프로필메틸-피페리딘-4-일)-메틸-아미노)-피리딘-2-일)-4-플루오로-벤즈아미드 히드로클로라이드

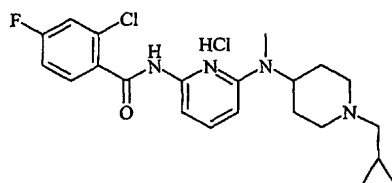


<684>

<685> 실시예 87과 유사한 방법으로, 아세트알데히드 대신 4-플루오로-N-(6-메틸-피페리딘-4-일-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 (실시예 85의 유리-염기) 및 시클로프로판 카르복스알데히드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (130 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무) $m/z = 383.2$ (M+1); mp 81.6°C.

<686>

실시예 92. 2-클로로-N-(6-((1-시클로프로필메틸-피페리딘-4-일)-메틸-아미노)-피리딘-2-일)-4-플루오로-벤즈아미드 히드로클로라이드

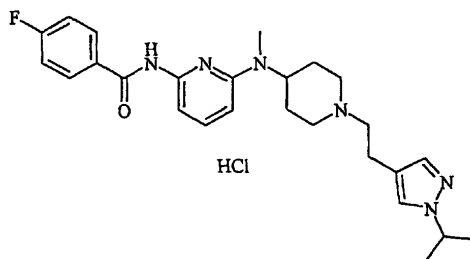


<687>

<688> 실시예 87과 유사한 방법으로, 아세트알데히드 대신 2-클로로-4-플루오로-N-(6-메틸-피페리딘-4-일-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 (실시예 86로부터의 유리-염기 생성물) 및 시클로프로판 카르복스알데히드를 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (143 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 417.3$ (M+1); mp 257.5°C.

<689>

실시예 93. 4-플루오로-N-(6-((1-(2-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-에틸)-피페리딘-4-일)-메틸-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 히드로클로라이드



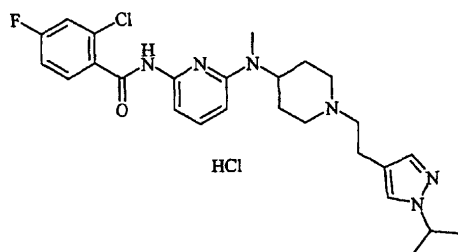
<690>

<691>

2-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-에탄올 (제법 12, 2 g, 12.9 mmol) 및 트리에틸아민 (3.6 mL, 25.9 mmol)을 THF 30 mL 중에 배합하였다. 메탄술포닐 클로라이드 (1.3 mL, 15.6 mmol)를 첨가하고, 36 시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 분리하고 CH₂Cl₂ (2 회)로 추출하였다. 유기물을 합치고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 이러한 조질의 혼합물 (0.17 g, 0.73 mmol) 부분을 취하고, 4-플루오로-N-(6-메틸-피페리딘-4-일-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 (실시에 85의 유리-염기, 0.20 g, 0.60 mmol)와 함께 DMF 4 mL 중에 합쳤다. 탄산칼륨 (0.25 g, 1.8 mmol)을 첨가하고, 80°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 냉각시키고, 물 및 CH₂Cl₂로 희석하였다. 수성 층을 분리하고 CH₂Cl₂ (2 회)로 추출하였다. 유기물을 합치고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 크로마토그래피 (실리카겔, 0 내지 10% 2M NH₃-메탄올/CH₂Cl₂로 용출)하여 생성물 0.158 g (57%)을 수득하였다. 메탄올 중 정제된 오일을 용해시키고, NH₄Cl (18.2 mg, 1 당량)을 고체로서 첨가하고, 용액을 실온에서 15 분 동안 초음파처리하였다. 농축하여 표제 화합물을 수득하였다: 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 465.4 (M+1); mp 85.8°C.

<692>

실시예 94. 2-클로로-4-플루오로-N-(6-((1-(2-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-에틸)-피페리딘-4-일)-메틸-아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 히드로클로라이드



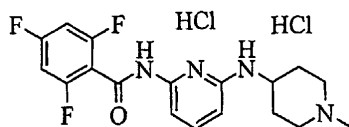
<693>

<694>

실시에 93과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로-4-플루오로-N-(6-메틸피페리딘-4-일아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드 (실시에 86, 150 mg, 0.4 mmol)를 사용해 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (114 mg): 질량 스펙트럼 (이온 분무): m/z = 499.36 (M+1); mp 96.7°C.

<695>

실시예 95. 2,4,6-트리플루오로-N-(6-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드디히드로클로라이드



<696>

<697>

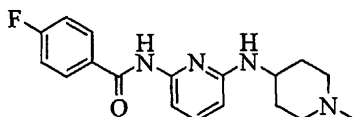
N-(6-아미노-피리딘-2-일)-2,4,6-트리플루오로-벤즈아미드 (제법 43, 668 mg, 2.5 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (566 mg, 5.0 mmol), 아세트산 (450 mg, 0.43 mL, 7.5 mmol), 분자체 4 Å (1 g) 및 1,2-디클로로에탄을 배합하고, 30 분 동안 실온에서 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (1.325 g, 6.25 mmol)을 부분씩 첨가하였다. 밤새 반응시킨 후에 출발 벤즈아미드가 여전히 남아 있다면, 추가 배치의 1-메틸-피페리돈 (566 mg, 5.0 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (1.325 g, 6.25 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0.1N NaOH 용액으로 토크하였다. 혼합물을 에틸아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기 층을 합치고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔사를 얻었다. 크로마토그래피 (실리카겔, CH₂Cl₂ 중 4% 2M NH₃-메탄올)하여 표제 화합물의 유리 염기 571 mg (63%)을 수득하였다. 유리 염기를 CH₂Cl₂ (1 mL) 중에 용해시키고, 1M HCl/Et₂O (5.6 mL,

5.6 mmol)을 첨가하고, 상청액을 제거하고, 백색 고체를 에테르로 4회 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물의 유리 염기 600 mg (88%)을 수득하였다. 실시예 53에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법을 이용하여 표제 화합물을 수득하였다:

유리 염기: 질량 스펙트럼(이온 분무)

: $m/z = 365.0$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 8.50 (1H, s), 7.49 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (m, 4H), 1.51 (m, 2H). 디-히드로클로라이드 염: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ 에 대한 분석 계산치: C, 49.44; H, 4.84; N, 12.81. 실측치: C, 49.31; H, 4.96; N, 12.49.

실시예 96. 4-플루오로-N-(6-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드 디히드로클로라이드 염

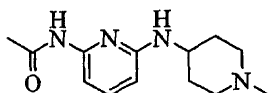


2,6-디아미노피리딘 (1.637 g, 15 mmol)을 디옥산 (15 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 10 분 동안 냉각시켰다. 4-플루오로벤조일 클로라이드 (793 mg, 0.59 mL, 5.0 mmol)를 서서히 첨가하였다. 40 분 후에, 빙조를 제거하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 제법 43에 기재된 후처리 및 정제 절차를 이용하여 N-(6-아미노-피리딘-2-일)-4-플루오로-벤즈아미드를 연황색 고체로서 수득하였다 (1.170 g, 100%): 질량 스펙트럼 (이온 분무): $m/z = 232.0$ (M+1).

제법 43과 유사한 방법을 이용하여, 상기 벤즈아미드 (580 mg, 2.51 mmol, 493 mg)를 사용하여 표제 화합물 493 mg (60%)을 백색 고체로서 수득하였다. 실시예 53에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법을 이용하여 표제 화합물을 수득하였다:

유리 염기: 질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 329.2$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 8.16 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.20 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (m, 4H), 1.53 (m, 2H). 디-히드로클로라이드 염: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 51.56; H, 6.01; N, 13.36. 실측치: C, 51.78; H, 5.65; N, 13.36.

실시예 97. N-(6-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-피리딘-2-일)-아세트아미드 디히드로클로라이드 염

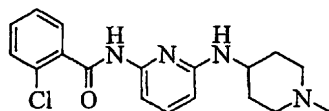


실시예 95와 유사한 방법을 이용하고, THF를 반응 용매 (40 mL)로서 사용하여, N-(6-아미노-피리딘-2-일)-아세트아미드 (제법 44, 1.512 g, 10 mmol)를 사용해 표제 화합물의 유리 염기 597 mg (24%)을 수득하였다. 실시예 53에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법을 이용하여 표제 화합물을 수득하였다:

유리 염기: 질량 스펙트럼(이온 분무)

: $m/z = 249.1$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.60 (s, br, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (m, 4H), 1.56 (m, 2H). 디-히드로클로라이드 염: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 47.93; H, 6.96; N, 17.20. 실측치: C, 47.94; H, 7.18; N, 16.77.

<708> 실시예 98. 2-클로로-N-(6-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드디히드로클로라이드 염



<709>

<710> 실시예 95와 유사한 방법을 이용하고 1,2-디클로로에탄/THF를 용매 (1:1, 20 mL)로서 사용하여, N-(6-아미노-피리딘-2-일)-2-클로로-벤즈아미드 (제법 45, 500 mg, 2.02 mmol)를 사용해 표제 화합물의 유리 염기 285 mg (34%)을 백색 고체로서 수득하였다. 실시예 53에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법을 이용하여 표제 화합물을 수득하였다:

유리 염기: 질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 345.1$ (M+1); $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3 , ppm): 8.21 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 6.19 (d, 1H), 4.32

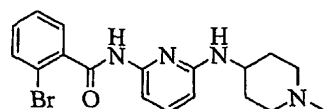
(d, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.51 (m, 2H).

디-히드로클로라이드 염: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ 에 대한 분석 계산치: C, 51.75; H, 5.55;

N, 13.41. 실측치: C, 51.47; H, 5.38; N, 13.18.

<711>

<712> 실시예 99. 2-브로모-N-(6-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드디히드로클로라이드 염



<713>

<714> 실시예 98와 유사한 방법을 이용하여, N-(6-아미노-피리딘-2-일)-2-브로모-벤즈아미드 (제법 46, 495 mg, 1.69 mmol)를 사용해 표제 화합물의 유리 염기 195 mg (25%)을 백색 고체로서 수득하였다. 실시예 53에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법을 이용하여 표제 화합물을 수득하였다:

유리 염기: 질량 스펙트럼(이온 분무):

$m/z = 389.1$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 8.09 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.40 (m, 3H),

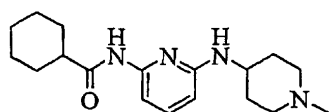
6.19 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.54

(m, 2H). 디-히드로클로라이드 염: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치:

C, 45.88; H, 5.13; N, 11.89. 실측치: C, 45.95; H, 5.10; N, 11.73.

<715>

<716> 실시예 100. 시클로헥산카르복실산 (6-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-피리딘-2-일)-아미드디히드로클로라이드 염



<717>

<718> 실시예 98와 유사한 방법을 이용하여, 시클로헥산카르복실산 (6-아미노-피리딘-2-일)-아미드 (제법 47, 510 mg, 2.33 mmol)를 사용해 표제 화합물의 유리 염기 352 mg (39%)을 수득하였다. 실시예 53에 기재된 바와 유사한 염 형성 방법을 이용하여 표제 화합물을 수득하였다:

유리 염기: 질량 스펙트럼(이온 분무):

$m/z = 317.2$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.52 (s, br, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.13 (dd, 1H),

4.24 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24-1.94 (m, 7H), 1.83 (m, 2H),

1.74 (m, 1H), 1.58 (m, 4H), 1.27 (m, 3H). 디-히드로클로라이드 염: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot$

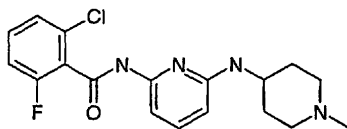
$0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C, 54.27; H, 7.84; N, 14.06. 실측치: C, 54.36; H, 7.83; N,

13.91.

<719>

<720>

실시예 101. 2-클로로-6-플루오로-N-(6-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드, 유리 염기 및 디히드로클로라이드 염



<721>

<722>

불활성 분위기 하에, N-(6-아미노피리딘-2-일)-2-클로로-6-플루오로벤즈아미드(제법 48, 810 mg, 3.0 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (339 mg, 0.37 mL, 3.0 mmol), 무수 THF (50 mL), 빙초산 (0.52 mL, 9.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시붕소소화물 (1 g, 4.6 mmol)을 첨가하였다. 반응을 4 일 동안 진행시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 내로 옮긴 다음, 수성 NaOH (2N, 30 mL)로 1회 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 그 잔사를 크로마토그래피 (실리카겔; 4% 내지 6% (메탄올 중 2M NH₃/CH₂Cl₂)로 정제하였다. 유리 염기 생성물을 수집하고, 디에틸 에테르 중 1.0M HCl의 과량의 용액으로 CH₂Cl₂ 중에서 이것을 처리하고 추가 에테르를 첨가함으로써 그의 디히드로클로라이드 염으로 전환시켜 그의 백색 고체로서 침전시켰다 (268 mg, 20% 수율):

질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 363.2$ (M+1); C₁₈H₂₀ClFN₄O·

2HCl·H₂O에 대한 분석 계산치: C, 47.64; H, 5.33; N, 12.35. 실측치: C, 47.69; H,

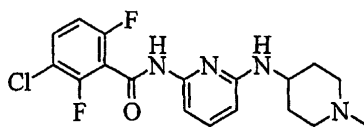
5.59; N, 11.85; ¹H NMR δ (메탄올-d₄) 8.01(dd, 1H), 7.60(q, 1H), 7.44(d, 1H), 7.31(t, 1H), 6.91(d, 1H), 6.65(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H),

2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H)

<723>

<724>

실시예 102. 3-클로로-2,6-디플루오로-N-(6-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드 및 디히드로클로라이드 염



<725>

<726>

실시예 101과 유사한 방법을 이용하여, N-(6-아미노피리딘-2-일)-3-클로로-2,6-디플루오로벤즈아미드(제법 49, 764 mg, 2.7 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (305 mg, .3 mL, 2.7 mmol), 무수 THF (50 mL), 빙초산 (0.46 mL, 8.1 mmol), 나트륨 트리아세톡시붕소소화물 (848 mg, 4.0 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다 (디히드로클로라이드 염: 335 mg, 27% 수율):

질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 381.0$ (M+1);

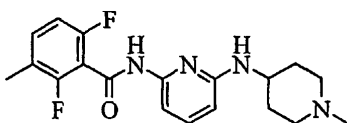
C₁₈H₁₉ClF₂N₄O·2HCl·H₂O에 대한 분석 계산치: C, 45.83; H, 4.91; N, 11.88. 실측치:

C, 46.33; H, 5.02; N, 11.36; (LY 635146) ¹H NMR δ (메탄올-d₄) 7.99(dd, 1H), 7.77(m, 1H), 7.23(t, 1H), 6.91(d, 1H), 6.69(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H).

<727>

<728>

실시예 103. 2,6-디플루오로-3-메틸-N-(6-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드 및 디히드로클로라이드 염



<729>

<730>

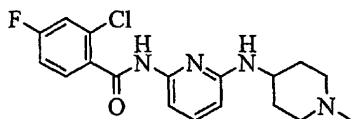
실시예 101과 유사한 방법을 이용하여, N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,6-디플루오로-3-메틸벤즈아미드(제법 50, 662 mg, 2.5 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (282 mg, .26 mL, 2.5 mmol), 무수 THF (50 mL), 빙초산 (0.42 mL, 7.5

mmol), 나트륨 트리야세톡시붕소수소화물 (795 mg, 3.75 mmol)을 사용해 표제 화합물을 수득하였다 (디히드로클로라이드 염: (208 mg, 19% 수율):

질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 361.1$

(M+1); $C_{19}H_{22}F_2N_4O \cdot 2HCl$ 에 대한 분석 계산치: C, 52.66; H, 5.58; N, 12.93. 실측치: C, 52.70; H, 5.46; N, 12.75; 1H NMR δ (메탄올- d_4) 8.02(dd, 1H), 7.51(q, 1H), 7.09(t, 1H), 6.90(d, 1H), 6.63(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 2.31(s, 3H), 1.93(m, 2H)

실시예 104. 2-클로로-4-플루오로-N-(6-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드 및 디히드로클로라이드 염

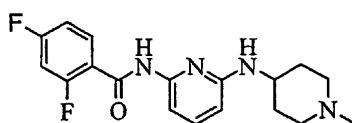


불활성 분위기 하에, N-(6-아미노피리딘-2-일)-2-클로로-4-플루오로벤즈아미드(제법 38, 433 mg, 1.63 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (369.5 mg, 0.4 mL, 3.27 mmol), 1,2-디클로로에탄 (20 mL), 분말화 분자체 4Å (1 g)의 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 빙초산 (294 mg, 0.28 mL, 4.89 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 후에 나트륨 트리야세톡시붕소수소화물 (869 mg, 4.1 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 진행시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 옮긴 다음, 수성 NaOH (2N, 30 mL)로 1회 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 그 잔사를 크로마토그래피 (실리카겔; 5% 내지 6% (메탄올 중 2M NH_3)/ CH_2Cl_2)로 정제하였다. 유리 염기 생성물을 수집하였다 (226 mg, 38% 수율). 디에틸 에테르 중 1.0M HCl의 과량의 용액으로 CH_2Cl_2 중에서 처리하고 추가 에테르를 첨가함으로써 생성물을 그의 디히드로클로라이드 염으로 전환시켜 이를 백색 고체로서 침전시켰다:

질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 363.0$ (M+1); $C_{18}H_{20}ClFN_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$

에 대한 분석 계산치: C, 48.61; H, 5.21; N, 12.60. 실측치: C, 48.43; H, 5.11; N, 12.28; (LY 635148) 1H NMR δ (메탄올- d_4) 8.00(dd, 1H), 7.77(m, 1H), 7.45(d, 1H), 7.29(m, 1H), 6.90(d, 1H), 6.65(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H)

실시예 105. 2,4-디플루오로-N-(6-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드 및 디히드로클로라이드 염



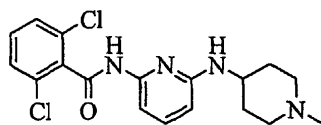
실시예 101과 유사한 방법을 이용하여, N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,4-디플루오로벤즈아미드(제법 51, 617 mg, 2.48 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (280 mg, 0.3 mL, 2.48 mmol), 무수 THF (50 mL), 빙초산 (0.42 mL, 7.4 mmol), 나트륨 트리야세톡시붕소수소화물 (784 mg, 3.7 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 수득하였다 (디히드로클로라이드 염: 56.4 mg, 5% 수율):

질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 347.3$

(M+1); $C_{18}H_{20}F_2N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 50.48; H, 5.41; N, 13.08. 실측치: C, 50.63; H, 5.43; N, 12.84; (LY 635150) 1H NMR δ (메탄올- d_4) 7.95(m, 2H), 7.20(m, 2H), 6.86(d, 1H), 6.73(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H)

<740>

실시예 106. 2,6-디클로로-N-(6-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드 및 그의 디히드로클로라이드 염



<741>

<742>

실시예 104와 유사한 방법을 이용하여, N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,6-디클로로벤즈아미드 (제법 52, 569 mg, 2.0 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (450 mg, 0.5 mL, 4.0 mmol), 1,2-디클로로에탄 (15 mL), 분말화 분자체 4Å (1 g), 빙초산 (360 mg, 0.34 mL, 6.0 mmol), 나트륨 트리야세톡시붕소수소화물 (1.06 g, 5.0 mmol)을 사용해 표제 화합물을 수득하였다 (491 mg, 66% 수율):

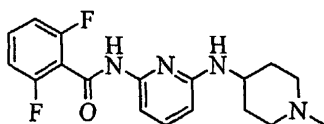
디-히드로클로라이드 염: 질량 스펙트럼

(이온 분무) : $m/z = 379.2$ (M+1); $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O \cdot 2HCl$ 에 대한 분석 계산치: C, 47.81; H, 4.90; N, 12.39. 실측치: C, 47.59; H, 5.21; N, 12.00; (LY 641053) 1H NMR δ ($CDCl_3$) 7.79(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.47(t, 1H), 7.34(m, 3H), 6.18(d, 1H), 4.26(d, 1H), 3.55(m, 1H), 2.73(d, 2H), 2.28(s, 3H), 2.11(m, 4H), 1.50(m, 2H)

<743>

<744>

실시예 107. 2,6-디플루오로-N-(6-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드유리 염기 및 디히드로클로라이드 염



<745>

<746>

실시예 104와 유사한 방법을 이용하여, N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,6-디플루오로벤즈아미드 (제법 53, 536 mg, 2.2 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (486 mg, .53 mL, 4.3mmol), 1,2-디클로로에탄 (15 mL), 분말화 분자체 4Å (1 g), 빙초산 (396 mg, 0.38 mL, 6.6 mmol), 나트륨 트리야세톡시붕소수소화물 (1.16 g, 5.5 mmol)을 사용해 표제 화합물을 수득하였다 (596 mg, 78% 수율):

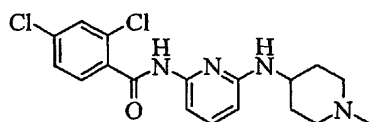
디-히드로클로라이드 염: 질량 스펙트럼

(이온 분무) : $m/z = 347.2$ (M+1); $C_{18}H_{20}F_2N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 50.48, H, 5.41, N, 13.08. 실측치: C, 50.76, H, 5.77, N, 12.70; 1H NMR δ ($CDCl_3$) 7.94(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.41(m, 2H), 6.97(t, 2H), 6.18(d, 1H), 4.26(d, 1H), 3.55(m, 1H), 2.73(d, 2H), 2.28(s, 3H), 2.11(m, 4H), 1.50(m, 2H)

<747>

<748>

실시예 108. 2,4-디클로로-N-(6-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-피리딘-2-일)-벤즈아미드유리 염기 및 디히드로클로라이드 염



<749>

<750>

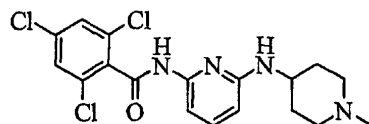
실시예 104와 유사한 방법을 이용하여, N-(6-아미노피리딘-2-일)-2,4-디클로로벤즈아미드 (제법 54, 621 mg, 2.24 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (510 mg, 0.55 mL, 4.48 mmol), 1,2-디클로로에탄 (15 mL), 분말화 분자체 4Å (1 g), 빙초산 (403.5 mg, 0.38 mL, 6.72 mmol), 나트륨 트리야세톡시붕소수소화물 (1.2 g, 5.6 mmol)을 사용해 표제 화합물을 수득하였다 (397 mg, 46% 수율): 디히드로클로라이드 염:

질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 379.0$ (M+1); $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.4H_2O$
 에 대한 분석 계산치: C, 47.06; H, 5.00; N, 12.20. 실측치: C, 47.49; H, 5.31; N,
 11.72; 1H NMR δ (메탄올- d_4) 8.01(dd, 1H), 7.69(m, 2H), 7.53(d, 1H), 6.90(d, 1H),
 6.67(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m,
 2H).

<751>

<752>

실시예 109. 2,4,6-트리클로로-N(6-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드 유리 염기 및 HCl 염



<753>

<754>

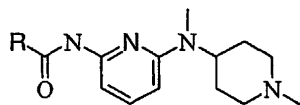
실시예 104와 유사한 방법을 이용하여, N-(6-아미노-피리딘-2-일)-2,4,6-트리클로로-벤즈아미드 (제법 55, 375 mg, 1.18 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (270 mg, 0.29 mL, 2.37 mmol), 1,2-디클로로에탄 (15 mL), 분말화 분자체 4Å (1 g), 빙초산 (0.21 g, 0.20 mL, 3.54 mmol), 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물 (625 mg, 2.95 mmol)을 사용해 표제 화합물을 수득하였다 (187 mg, 45% 수율): 디히드로클로라이드 염:

질량 스펙트럼(이온 분무): $m/z = 412.0$ (M+1), 1H NMR δ ($CDCl_3$) 7.78(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.45(t, 1H), 7.36(s, 2H), 6.18(d, 1H), 4.26(d, 1H), 3.55(m, 1H), 2.73(d, 2H), 2.28(s, 3H), 2.11(m, 4H), 1.50(m, 2H).

<755>

<756>

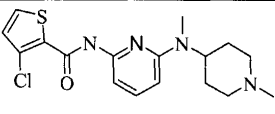
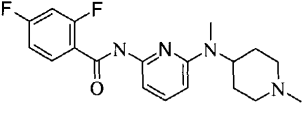
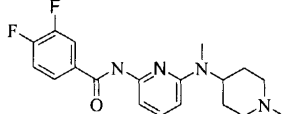
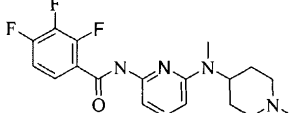
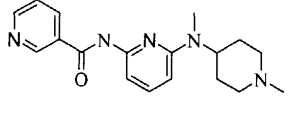
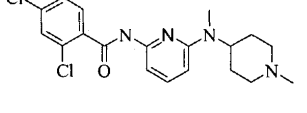
실시예 110 내지 115



<757>

<758>

실시예 110 내지 115에 대하여, N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-피리딘-2,6-디아민 (제법 34, 디옥산 중 0.5M 용액 200 μ l) 및 적절한 R-산 클로라이드 (0.10 mmol)을 90°C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 10% 아세트산/메탄올 (0.5 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 2 g SCX 컬럼 상에 직접 부가하였다. 메탄올로 철저하게 세척한 후에, 컬럼을 1M 암모니아-메탄올로 용출하고, 용출액을 농축하고, 초고속 질량 유도 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 화합물은 4.5 분 동안 용매 B의 10 내지 90% 구배를 사용하는 메타캠™ C18 컬럼 (모노크롬 3 마이크로, 2.5 x 25 cm)를 이용하는 크로마토그래피에 의해 특징화되며, 여기서 용매 A는 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 용매 B는 아세토니트릴 중 0.1% 트리플루오로아세트산이다. 절차를 실시예 110 내지 115에 대해 동일하게 반복하였다.

실시예	구조	명칭	데이터
110		3-클로로-N-(6-(N'-메틸-N'-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)피리딘-2-일)티오펜아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.47 분, m/e 365 (M+1).
111		2,4-디플루오로-N-(6-(N'-메틸-N'-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.36 분, m/e 361 (M+1).
112		3,4-디플루오로-N-(6-(N'-메틸-N'-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)피리딘-2-일)벤즈아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.46 분, m/e 361(M+1).
113		2,3,4-트리플루오로-N-(3-플루오로-5-(N'-메틸-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.46 분, m/e 379 (M+1).
114		N-(6-(N'-메틸-N'-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)피리딘-2-일)니코틴아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.05 분, m/e 326 (M+1).
115		2,4-디클로로-N-(3-플루오로-5-(N'-메틸-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)아미노)페닐)벤즈아미드	LCMS 254 nm 에서 Rf 1.54 분, m/e 393 (M+1).

<759>

<760>

본 발명의 화합물은 5-HT_{1F} 수용체의 활성화를 증가시키는 데 유용하다. 5-HT_{1F}의 활성화의 증가는 포유동물에서 세로토닌의 신경전달 감소와 연관된 다양한 질환, 예를 들어 편두통을 치료하는 데 유용하다. 5-HT_{1F} 수용체의 활성화와 편두통 간의 관계를 입증한 미국 특허 제5,708,008호를 참조한다. 편두통 치료에 있어서 본 발명의 화합물의 용도를 입증하기 위하여 5-HT_{1F} 수용체 결합 친화성을 측정한다. 본 발명의 화합물이 5-HT_{1F} 수용체 서브타입에 결합하는 능력은 본질적으로 문헌 [N. Adham, et al., *Proceedings of the National 15 Academy of Sciences (USA)*, 90:408-412, 1993]에 기재된 바와 같이 측정된다.

<761>

막 제조:

<762>

100% 밀집도가 될 때까지 증식시킨 형질감염된 Ltk-세포 (인간 5-HT_{1F} 수용체 서열로 형질감염됨)로부터 막을 제조하였다. 세포를 포스페이트-완충 염수로 2회 세척하고, 배양 디쉬로부터 떼어내어 빙냉 포스페이트-완충 염수 5 mL에 넣고, 200×g로 4℃에서 5 분 동안 원심분리하였다. 펠렛을 빙냉 트리스 완충액 (20 mM 트리스 HCl, 23℃에서 pH 7.4, 5 mM EDTA) 2.5 mL에 재현탁하고, 위튼(Wheaton) 조직 분쇄기로 균질화시켰다. 이어서, 균질화된 세포를 200×g로 4℃에서 5 분 동안 원심분리하여 거대 단편을 펠렛화시켜, 이를 제거하였다. 상층액을 수집하고, 40,000×g로 4℃에서 20 분 동안 원심분리하였다. 생성된 펠렛을 빙냉 트리스 세척 완충액으로 1회 세척하고, 23℃에서 pH가 7.4인 50 mM 트리스 HCl 및 0.5 mM EDTA를 함유한 최종 완충액에 재현탁하였다. 막 제제를 얼음 상에서 보관하고, 상기 제제의 방사리간드 결합 분석을 위하여 2 시간 이내에 사용하였다. 단백질 농도를 브래드포드(Bradford) 방법에 의해 측정하였다 (문헌 [Anal. Biochem., 72:248-254, 1976]).

<763>

방사리간드 결합:

<764>

5-HT_{1D} 분석 조건 (헤릭-데이비스(Herrick-Davis)와 티텔러(Titelier)의 문헌 [J. Neurochem., 50:1624-1631, 1988]에 의해 보고됨)에서 리간드 마스킹을 생략하여 약간 변형시킨 방법을 이용하여 [³H] 5-HT 결합을 분석하였다. 방사리간드 결합 연구는 96 웰 미세적정 플레이트에서 총 부피 250 μL의 완충액 (50 mM 트리스, 10 mM

MgCl₂, 0.2 mM EDTA, 10 μM 파르길린, 0.1% 아스코르베이트, 37℃에서 pH 7.4) 중의 37℃에서 수행하였다. 포화 연구는 12 가지 다른 농도 (0.5 nM 내지 100 nM의 범위)의 [³H] 5-HT를 사용하여 수행하였다. 대체 (displacement) 연구는 4.5 내지 5.5 nM의 [³H] 5-HT를 사용하여 수행하였다. 6 내지 12 가지 농도의 화합물을 사용하여 경쟁 실험에서의 약물의 결합 프로파일을 얻었다. 평형 결합 조건을 측정하는 초기 조사에 기초하여, 포화 및 대체 연구의 인큐베이션 시간은 30 분으로 하였다. 비특이적인 결합은 10 μM 5-HT의 존재하에 정의되었다. 막 균질물 (10 내지 20 μg) 50 μl를 첨가함으로써 결합을 개시하였다. 48R 브란델 세포 수확기(Brandel Cell Harvester) (메릴랜드주 게이더스버그)를 이용하여 미리 침지시킨 (0.5% 폴리에틸렌이민) 필터를 통해 고속 여과시킴으로써 반응을 종결시켰다. 이어서, 필터를 5 초 동안 빙냉 완충액 (50 mM 트리스 HCl, 4℃에서 pH = 7.4)으로 세척하고, 건조시키고, 이들을 2.5 mL 레디-세이프(Readi-Safe) (캘리포니아주 풀러튼 소재의 베크만(Beckman))를 함유하는 바이알에 개별적으로 넣고, 베크만 LS 5000TA 액체 섬광 계수기를 이용하여 방사활성을 측정하였다. [³H] 5-HT 계수 효율은 평균 45 내지 50%이었다. 결합 데이터를 컴퓨터-보조 비선형 회귀 분석법 (오하이오주 차그린 폴스 소재의 아큐피트 앤드 아큐컴프, 룬덴 소프트웨어(Accufit and Accucomp, Lunden Software))에 의해 분석하였다. IC₅₀ 값을 쉹-프루소프(Cheng-Prusoff) 방정식을 이용하여 K_i 값으로 전환하였다 (문헌 [Biochem. Pharmacol., 22:3099-3108 (1973)]). 모든 실험을 3회 반복 수행하였다. 본 발명의 대표적인 화합물을 상기 기재된 방법에 따라 분석하였고, 5-HT_{1F} 수용체에 대하여, 예를 들어, K_i 값이 600 nM 이하의 높은 친화도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 바람직한 화합물은 K_i 값이 300 nM 이하이다. 보다 더 바람직한 화합물은 K_i 값이 200 nM 이하이다. 특히 바람직한 화합물은 K_i 값이 50 nM 이하이다. 예시된 화합물은 K_i 값이 약 200 nM 이하이다.

<765> cAMP 형성 측정

<766> 5-HT_{1F} 수용체는, 세로토닌 및 세로토닌성 약물이 5-HT_{1F} 수용체로 형질감염된 NIH3T3 세포에서 포스콜린 자극에 의한 cAMP 생성을 억제하는 능력에 의해 측정된 바와 같이 G-단백질에 기능적으로 커플링된다 (문헌 [R. L. Weinshank, et al., W093/14201]에 의해 보고됨). 표준 기술을 이용하여 아데닐레이트 시클라제 활성을 측정하였다. 세로토닌에 의해 최대 효과가 달성되었다. E_{max}는 시험 화합물의 억제 정도를 최대 효과로 나누어 억제율을 측정함으로써 결정되었다 (문헌 엔. 아담 등의 상기 문헌; [R.L. Weinshank, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 89:3630-3634, 1992]; 및 상기 문헌들에 인용된 참고문헌 참조).

<767> 인간 5-HT_{1F} 수용체로 형질감염된 NIH3T3 세포 (1 지점 경쟁 연구로부터 측정된 B_{max} = 단백질 1 mg 당 488 fmol)를 DMEM, 5 mM 테오필린, 10 mM HEPES (4-[2-히드록시에틸]-1-피페라진에탄술포산) 및 10 μM 파르길린 중에서 20 분 동안 37℃ 및 5% CO₂에서 배양하였다. 6가지 최종 농도 범위의 시험 화합물을 사용해 병행 인큐베이션하여 약물 투여량-효과 곡선을 얻었다. 경쟁적인 길항작용을 입증하기 위하여, 고정된 메티오테핀 투여량 (0.32 μM)을 사용하여 병행 측정된 5-HT에 대한 투여량-반응 곡선을 얻었다. 세포에 시험 화합물 또는 5-HT를 첨가한 후 즉시 포스콜린 (10 μM)을 첨가함으로써 자극에 의한 cAMP 생성을 개시하였다. 세포를 10 분 동안 37℃ 및 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 배지를 흡입하고, 100 mM HCl을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 플레이트를 4℃에서 15 분 동안 냉각시키고, 원심분리 (5 분, 500×g)하여 세포 잔해를 펠렛화시키고, 상층액을 바이알에 분취하여 -20℃에 보관한 후, 방사면역분석 (cAMP 방사면역분석 키트; 메사추세츠주 캠브리지 소재의 어드밴스드 마그네틱스(Advanced Magnetics))에 의해 cAMP 형성을 평가하였다. 데이터 축약(data reduction) 소프트웨어가 장착된 팩커드 COBRA 오토 감마(Packard COBRA Auto Gamma) 계수기를 이용하여 방사활성을 정량하였다. 본 발명의 대표적인 화합물을 상기 기재된 바와 같이 본질적으로 분석하여 5-HT_{1F} 수용체의 효능제임을 밝혀내었다.

<768> 단백질 혈관외유출 분석

<769> 뉴런성 단백질 혈관외유출의 억제 여부는 편두통의 신경 메카니즘에 대한 기능적 분석이다. 뉴런성 단백질 혈관외유출을 억제하는 화합물의 능력은 하기 분석법에 기재된 바와 같이 시험될 수 있다.

<770> 찰스 리버 레보러터리즈(Charles River Laboratories)로부터 수득한 할란 스프라그-돌리(Harlan Sprague-Dawley) 래트 (225 내지 325 g) 또는 기니아 피그 (225 내지 325 g)를 나트륨 펜토바르비탈 (각각 65 mg/kg 또는 45 mg/kg)로 마취시켰다. 각 동물에 대하여, 래트의 경우 -3.5 mm, 또는 기니아 피그의 경우 -4.0 mm로 세

팅된 앞니 바(bar)가 장착된 뇌 정위법 프레임 (데이비드 코프 인스트루먼트(David Kopf Instruments))에 올려 놓았다. 중앙 시상 두피를 절개한 후에, 두개골을 통해 양측에 2 쌍의 구멍을 뚫었다 (래트의 경우, 후부는 6 mm, 측부는 2.0 및 4.0 mm; 기니아 피그의 경우, 후부는 4 mm, 측부는 3.2 및 5.2 mm, 모든 좌표는 전정 (bregma)을 기준으로 함). 말단을 제외한 부분이 절연되어 있는, 스테인리스강으로 이루어진 자극용 전극 1 쌍을 (로데스 메디칼 시스템즈, 인크.(Rhodes Medical Systems, Inc.)) 양쪽 반구의 구멍을 통해 뇌경막으로부터 9 mm (래트), 또는 10.5 mm (기니아 피그)의 깊이로 하강 삽입하였다.

<771> 대퇴부 정맥을 노출시키고, 시험 화합물 또는 염수 음성 대조군의 소정 투여량을 정맥내 주사하였다 (1 mL/kg). 대략 7 분 후에, 에반스 블루(Evans Blue; 형광 염료) 50 mg/kg의 투여량도 정맥내 주사하였다. 에반스 블루는 혈액에서 단백질과 복합체를 형성하였고, 단백질 혈관외유출에 대한 마커로서의 기능하였다. 시험 화합물을 주사한지 정확히 10 분 후에, 모델 273 일정전위기/정전류기 (EG&G 프린스턴 어플라이드 리서치; EG&G Princeton Applied Research)를 이용하여 좌측 3차 신경절을 1.0 mA (5 Hz, 4 msec간 지속)의 전류 세기로 3 분 동안 자극하였다.

<772> 자극시킨지 15 분 후에, 동물을 안락사시키고, 염수 20 mL로 방혈시켰다. 두개골 상부를 제거하여 뇌경막 샘플의 수집을 용이하게 하였다. 막 샘플을 양쪽 반구로부터 분리하고, 물로 세정하고, 현미경용 슬라이드글라스 위에 편평하게 스프레딩하고, 현미경용 슬라이드 가온기 상에서 조직을 건조시키고, 70% 글리세롤/물 용액을 첨가하고 이를 ×커버글라스로 덮었다.

<773> 격자 모노크로미터(monochromator), 분광 광도계, 컴퓨터로 가동되어 모니터링되는 재물대 및 개인용 컴퓨터로의 인터페이스가 장착된 형광 현미경 (Zeiss)을 이용하여 각각의 샘플에서 에반스 블루 염료의 양을 정량하였다. 각각 2쌍의 막 샘플에 대하여, 대략 535 nm의 여기 파장을 사용하고 파장 600 nm에서의 방출 강도를 측정하여 25개의 지점 ($2.5 \times 2.5 \text{ mm}^2$ 영역을 커버하는 500 μm 스텝)에서 형광을 측정하였다. 측정치의 평균 및 표준 편차를 측정하였다.

<774> 3차 신경절의 전기 자극에 의해 유도된 혈관외유출은 동측(ipsilateral) 효과였다 (즉, 3차 신경절을 자극시킨 뇌경막 쪽에서만 발생함). 이로 인해, 자극된 뇌경막을 시험 조직으로 사용하고, 자극시키지 않은 절반의 뇌경막을 대조군으로 사용한다. 자극시키지 않은 쪽의 뇌경막에서 혈관외유출된 양에 대한 자극시킨 쪽의 뇌경막에서 혈관외유출된 양의 비를 계산하였다. 염수 대조군에서 상기 비율은, 래트에서는 대략 2.0, 기니아 피그에서는 1.8이었다. 반면, 자극시킨 쪽의 뇌경막에서 혈관외유출되는 것을 효과적으로 방지하는 화합물은, 상기 비율이 대략 1.0일 것이다. 각 투여량 수준에 대한 화합물 투여량 범위 및 다양한 동물을 이용하여, 투여량-반응 곡선을 그리고, 혈관외유출을 50% 억제하는 투여량 (ID_{50})의 근사치를 구하였다. 본 발명의 화합물이 뉴런성 단백질의 혈관외유출을 유의하게 억제한다는 것이 밝혀졌고, 따라서 이들은 편두통에 대한 뉴런성 혈장 단백질 혈관유출 모델에서 유용하다.

<775> 토끼 복재 정맥(saphenous vein) 수축

<776> 수컷 뉴질랜드 백색 토끼(New Zealand White rabbit) (3-6 lbs) (미시간주 칼라마주 소재의 헤즐레톤 (Hazleton))를, 귀 정맥에 치사량 (325 mg)의 나트륨 펜토바르비탈을 주사함으로써 안락사시켰다. 조직을 결합 조직이 없는 상태로 절개하고, 폴리에틸렌 배관 (PE50, 외부 직경 = 0.97 mm)으로 제자리에(in situ) 캐놀라를 삽관하고, 변형된 크랩스(Kreb's) 용액 (118.2 mMol NaCl, 4.6 mMol KCl, 1.6 mMol $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.2 mMol KH_2PO_4 , 1.2 mMol MgSO_4 , 10.0 mMol 텍스트로스 및 24.8 mMol NaHCO_3)을 함유하는 페트리 접시에 올려놓았다. 2 개의 30-게이지 스테인리스강 피하 주사기 바늘의 끝부분을 L-형으로 구부리고, 폴리에틸렌 배관에 밀어 넣었다. 혈관을 캐놀라로부터 바늘 위로 부드럽게 밀었다. 이어서, 바늘을 분리하여, 아래쪽에 있는 바늘은 고정된 유리 막대에 실로 부착시키고, 위쪽에 있는 바늘은 변환기 (스타트함(Statham) UC-3)에 실로 묶었다.

<777> 변형된 크랩스 용액 10 mL를 함유하는 기관 조 (organ bath)에 조직을 올려 놓았다. 조직 조(tissue bath) 용액을 37°C에서 유지시키고, 95% O_2 및 5% CO_2 를 공급하였다. 최적의 초기 정지력(resting force; 4 g)을 정맥 조직에 가하였다. 등척성 수축은, 스타트함 UC-3 변환기 및 미세규모 부속물이 장착된 베크만 디노그래프(Beckman Dynograph) 상에서 힘의 g 수치 변화로 기록하였다. 조직을 1 내지 2 시간 동안 평형화시킨 후, 시험 화합물에 노출시켰다. 67 mM KCl을 상기 조에 첨가하고, 최대 수축을 기록하였다. 상기 조를 비우고, 조직을 4 g의 정지력으로 재평형화시키고, 시험 화합물을 가하고, 수축력을 기록하였다. 추가 화합물을 가함으로써 화합물 농도 범위에서의 그 다음 농도를 달성하여, 각 시험 화합물에 대한 누적 효능제 농도-반응 곡선을 그렸다.

평균 EC_{50} 을 계산하고, 각각의 조직에 처음 투여된 67 mM KCl에 대한 최대 조직수축 반응의 비율로 나타내낸 최대 화합물 반응을 계산하였다.

<778> 이 혈관수축 분석은 두 가지 중요한 파라미터인 복재 정맥 수축 (EC_{50}) 및 최대 KCl 반응 비율로서의 최대 수축 ($\%_{max}$ KCl)을 측정하였다. 복재 정맥 수축 (EC_{50})은 특이적인 화합물이 매개할 수 있는 최대 반응의 50%로 조직을 수축시키기 위해 필요한 투여량을 측정된 값이다. 고농도 (67 mM)의 KCl을 투여한 후에 복재 정맥이 나타낼 수 있는 최대 반응을 측정하였다. $\%_{max}$ KCl 수축비율은, 특이적인 화합물이 매개할 수 있는 최대 반응을 KCl로 자극시켰을 때 조직이 생성할 수 있는 최대 반응으로 나눈 비율이다. 이러한 적용을 목적으로 하여, 상기 기재된 바와 같이 본질적으로 분석하였을 때, 화합물의 최대 수축 정도가 100 μ M까지의 화합물 농도에서 67 mM KCl 양성 대조군에 의해 생성된 수축의 5% 이하인 경우, 이 화합물은 유의한 혈관수축 활성을 갖지 않는 것으로 간주할 수 있다.

<779> 본 발명의 대표적인 화합물을 상기 기재된 바와 같이 복재 정맥 분석으로 혈관 수축 활성을 시험하여, 본 발명의 화합물이 혈관을 유의하게 수축시키지 않는다는 것을 밝혀냈다. 시험된 본 발명의 모든 화합물은 $\%_{max}$ KCl이 10% 이하였다. 이러한 사실은 편두통 치료를 위해 신경 혈관수축 모델을 표적으로 하는 선행 기술의 편두통 치료용 화합물과 매우 대조되는데, 이는 선행 기술의 화합물이 강한 혈관수축 활성을 기준으로 선택되었기 때문이다 (예를 들어, 상기 분석에서 EC_{50} 이 0.66 mM이고, $\%_{max}$ KCl이 64.20인 수마트립탄).

<780> 5-HT_{1F} 수용체에 대한 선택성

<781> 본 발명의 화합물은, 특히 다른 5-HT 수용체 서브타입 (구체적으로, 5-HT₁ 하위군 중 5-HT_{1F}를 제외한 수용체, 예를 들어 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} 및 5-HT_{1E} 수용체 서브타입 등)에 비하여 5-HT_{1F} 수용체에 대해 상대적으로 선택적이다. 상기 다른 수용체 서브타입에 대한 친화성은 5-HT_{1F} 수용체 서브타입으로 형질감염된 세포 대신 원하는 수용체 서브타입으로 형질감염된 세포를 이용하여 약간 변형시킨, 상기 기재된 방사리간드 수용체 결합 분석에 의해 용이하게 측정될 수 있다. 본 발명의 대표적인 화합물의 결합 친화성을 상기 분석에 의해 측정하여 이 화합물이 5-HT_{1F} 수용체에 대하여 선택적이라는 것을 발견하였다 (즉, 화합물의 5-HT_{1F} 수용체에 대한 친화성은 다른 모든 수용체 서브타입 (특히, 5-HT_{1B} 및 5-HT_{1D} 수용체 서브타입)보다 높음).

<782> 특이성 인덱스(Index)

<783> 본 발명의 화합물이 나타내는 혈관수축 활성에 대한 5-HT_{1F} 매개의 뉴런성 단백질 혈관외유출 억제 특이성을 특이성 인덱스로 표현할 수 있으며, 이는 뉴런성 단백질 혈관외유출 억제 효능에 대한 혈관수축의 비이다:

<784> 특이성 인덱스 = 보정된 혈관수축 EC_{50} (M)/혈관외유출 ID_{50} (mMol/kg)

<785> 보정된 혈관수축은 각 개별 화합물에 대하여 KCl에 대한 최대 수축을 고려해야 하며, $\%_{max}$ KCl값으로 나눈 혈관수축 EC_{50} 값으로 정의하였다.

<786> 예를 들어, 수마트립탄의 보정된 혈관수축 EC_{50} 은 1.03×10^{-8} M (0.66 mM EC_{50} /64.20 $\%_{max}$ KCl)이고, 혈관외유출 억제 ID_{50} 은 2.6×10^{-8} mMol/kg으로, 이 경우의 특이성 인덱스는 0.40이다.

<787> 따라서, 임의의 주어진 화합물의 특이성 인덱스를 결정하는 방법은 하기와 같다:

<788> 1. 상기 기재된 방사리간드 결합 방법을 이용하여 5-HT_{1F} 수용체에 대한 화합물의 친화성을 측정하고,

<789> 2. 일단 5-HT_{1F} 수용체에 대한 친화성이 확립되면, 상기 기재된 cAMP 분석에서 화합물의 반응에 의해, 화합물이 5-HT_{1F} 수용체의 효능제인지, 부분적인 효능제인지 또는 길항제인지의 여부를 결정하고,

<790> 3. 화합물이 E_{max} 가 약 50% 이상인 효능제 또는 부분적인 효능제로 밝혀지는 경우, 상기 기재된 분석을 이용하여 화합물의 단백질 혈관외유출 및 복재 정맥 수축 억제 효능을 측정하고,

<791> 4. 상기 나타낸 바와 같이 특이성 인덱스를 계산한다.

- <792> 특이성 인덱스가 1을 초과하는 화합물이 본 발명의 방법 및 용도에 유용하기는 하지만, 특이성 인덱스 수치는 높을수록 바람직하다. 특이성 인덱스가 높다는 것은 혈관수축 효능보다 뉴런성 단백질 혈관외유출을 억제하는 효능에 대한 특이성이 보다 높다는 것을 의미한다. 따라서, 바람직한 화합물의 특이성 인덱스는 10 이상, 바람직하게는 100 이상이다. 보다 바람직한 화합물의 특이성 인덱스는 1000 이상이고, 보다 더 바람직한 화합물의 특이성 인덱스는 5000 이상이다.
- <793> 제약 조성물
- <794> 본 발명의 방법에 사용되는 화합물을 투여하기 위하여 사용되는 제약 조성물의 유형은 선택된 특정 화합물, 투여 경로로부터 기대되는 약동학 프로파일의 유형 및 환자의 상태에 의해 지정될 수 있다.
- <795> 경구, 설하, 비강 또는 주사 투여할 수 있는 제약 조성물은 제약 업계에 공지된 방법으로 제조되며, 1종 이상의 활성 화합물을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [REMIN GTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16th ed. 1980)] 참조).
- <796> 일반적으로, 본 발명의 제약 조성물은 활성 성분 (화합식 I의 화합물)을 포함하고, 통상적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제로 희석되거나, 또는 캡슐, 사체 (sachet), 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 포함된다. 부형제를 희석제로 사용하는 경우, 이는 고체, 반-고체 또는 액체 물질일 수 있으며, 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로 작용한다. 따라서, 제약 조성물은 정제, 환제, 산제, 로젠지제, 사체제, 카세제, 엘릭시르(elixir), 현탁액제, 에멀전, 용액제, 시럽제, (고체로서의, 또는 액체 매질 중의) 에어로졸, 예를 들어 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고제, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐제, 겔제, 좌제, 멸균 주사용 용액제 및 멸균 포장된 산제의 형태일 수 있다.
- <797> 제약 조성물 제조시, 활성 화합물을 다른 성분과 혼합하기 전에 분쇄하여 적절한 입도를 제공해야 할 수도 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우, 이는 통상적으로 200 메쉬 미만의 입도로 분쇄된다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우, 입도를 통상적으로 분쇄 방법에 의해 조정하여, 제약 조성물에서 실질적으로 균일한 분포를 갖는 입도 (예를 들어, 약 40 메쉬)를 제공한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 입도 범위는 약 0.1 내지 약 100 μm 이다.
- <798> 적합한 부형제의 몇몇 예로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로스가 있다. 제약 조성물은 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 미네랄 오일과 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁화제; 메틸히드록시벤조에이트 및 프로필히드록시벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 및 향료를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 환자에게 투여된 후에 활성 성분이 즉시, 지속 또는 지연 방출되도록 제제화될 수 있다.
- <799> 본 발명의 방법에 사용되는 화합물을 임의로 제제화하지 않고 직접 투여하는 것도 가능하지만, 화합물은 통상적으로 제약상 허용되는 부형제 및 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여된다. 이들 제제는 경구, 구강, 직장, 비강내, 경피, 피하, 정맥내 및 근육내 투여를 비롯한 다양한 경로로 투여될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용된 다수의 화합물은 주사용 및 경구용 조성물로서 효과적이다.
- <800> 경피 투여하기 위해서는, 경피 전달 장치 ("패치(patch)")가 필요하다. 상기 경피 패치는 본 발명의 화합물을 양을 조절하면서 연속 또는 비연속적으로 주입하는 데 사용될 수 있다. 제약 제제 전달용 경피 패치의 제작법 및 사용법이 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 미국 특허 제5,023,252호 참조). 상기 패치는 제약 제제를 연속적으로, 간헐적으로, 또는 요구가 있는 즉시 전달하기 위해 제작될 수 있다.
- <801> 종종, 제약 조성물을 직접 또는 간접적으로 뇌에 도입하는 것이 바람직하거나, 필수적이 될 것이다. 직접 도입 기술은 통상적으로 숙주의 심실계에 약물 전달 카테터를 설치하여 혈뇌 장벽을 통과시키는 것과 관련이 있다. 인체의 특정 해부 영역에 생물학적 인자를 수송하는 데 사용되는 상기 이식형 전달 시스템 중 하나가 미국 특허 제5,011,472호 (본원에 참고문헌으로 포함된 것으로 간주함)에 기재되어 있다. 친수성 약물의 전달은 혈뇌 장벽을 순간적으로 개방할 수 있는 고장액을 동맥내에 주입함으로써 강화될 수 있다.
- <802> 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서는, 1종 이상의 상기 기재된 활성 화합물을 구강 및(또는) 설하, 또는 비강 투여용으로 적합한 제약 조성물로 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 이 실시양태는 위장 시스템에 의한 및(또는) 간을 통한 1차 통과 대사와 같은, 위장에서의 문제를 피하는 방법으로 활성 화합물을 투여하는 방법을 제공한다. 이러한 투여 경로는 또한 흡수 시간을 단축시켜 치료 효과가 보다 빠르게 개시되도록 할 수 있다. 본 발명의 화합물은 특히 유리한 용해도 프로파일을 제공하여 설하/구강용 제약 제제화를 용이하게 할 수 있다.

통상적으로, 제약 조성물이 표면 영역과 접촉하는 비교적 짧은 기간 동안 설하/구강 점막의 제한된 영역에 충분한 양의 활성 성분을 전달하기 위해서는, 상기 제약 조성물이 활성 성분을 비교적 높은 농도로 함유해야만 활성 성분의 흡수가 가능하다. 따라서, 본 발명 화합물의 매우 높은 활성은 이들의 설하/구강 제약 조성물에 대한 적합성을 조장한다.

<803> 화학식 I의 화합물은 단위 투여 형태로 제제화되는 것이 바람직하며, 각각의 투여 형태는 활성 성분을 약 0.001 내지 약 100 mg, 보다 통상적으로는 약 1.0 내지 약 30 mg 함유한다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 기타 포유동물에게 단일 투여하기에 적합한 물리적으로 분리된 단위를 나타내며, 각각의 단위는 상기 기재된 적합한 제약 부형제와 함께 원하는 치료 효과를 생성할 것으로 계산된 소정 양의 활성 물질을 함유한다.

<804> 화합물은 일반적으로 광범위한 투여 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 일일 투여량은 통상적으로 약 0.0001 내지 약 30 mg/kg(체중)의 범위내에 있다. 성인을 치료할 때에는, 약 0.1 내지 약 15 mg/kg/일을 한 번에, 또는 수회로 나누어 투여하는 것을 특히 바람직하다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 치료되는 증상, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물(들), 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 및 환자 징후의 중증도를 비롯한 관련 상황을 고려하여 전문의에 의해 결정되는 것으로 이해될 것이며, 따라서 상기 투여 범위는 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하지 않는다. 어떤 경우에는, 상기 언급된 범위의 하한선보다 낮은 투여 수준이 보다 더 적당할 수 있으며, 다른 경우에는 훨씬 많은 투여량 (단, 우선 여러 개의 소투여량으로 나누고, 이를 하루에 걸쳐 투여하는 경우)이 어떠한 해로운 부작용도 초래하지 않고 사용될 수 있다.