



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0104241
(43) 공개일자 2012년09월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/20 (2006.01) *A61K 31/438* (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7015233

(22) 출원일자(국제) 2010년12월13일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2012년06월13일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/069465

(87) 국제공개번호 WO 2011/073119
국제공개일자 2011년06월23일

(30) 우선권주장
09179043.6 2009년12월14일
유럽특허청(EPO)(EP)
61/286,091 2009년12월14일 미국(US)

(71) 출원인
엠에스데 오쓰 베.베.
네덜란드왕국 오스 5349 에이비 클루스테르스트라
트6

(72) 발명자
바르프, 티저드 안드리스
네덜란드 앤엘-5340 비에이치 오스 피.오. 박스
20 엔.브이. 오르가논
오브리, 아더
네덜란드 앤엘-5340 비에이치 오스 피.오. 박스
20 엔.브이. 오르가논
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
심미성, 양영준, 양영환

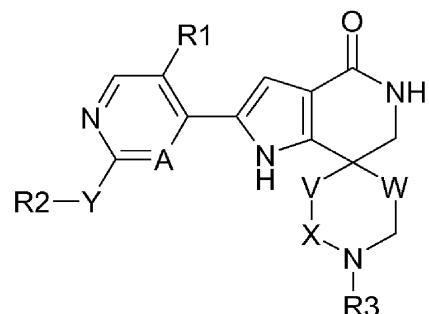
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 MK 2 억제제

(57) 요 약

본 발명은 일반 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 상기 화합물은 면역, 자가면역, 염증성 질환, 심혈관 질환, 감염성 질환, 골 흡수 장애, 신경변성 질환 또는 중식성 질환의 치료에 사용될 수 있다.

<화학식 I>



(72) 발명자

술츠 - 파템레흐트, 카르스텐

네덜란드 엔엘-5340 비에이치 오스 피.오. 박스 20
엔.브이. 오르가논

츠와르트, 에듀어드 월렘

네덜란드 엔엘-5340 비에이치 오스 피.오. 박스 20
엔.브이. 오르가논

후겐붐, 닐스

네덜란드 엔엘-5340 비에이치 오스 피.오. 박스 20
엔.브이. 오르가논

데 월드, 산더 마르티즌

네덜란드 엔엘-5340 비에이치 오스 피.오. 박스 20
엔.브이. 오르가논

캡테인, 알라드

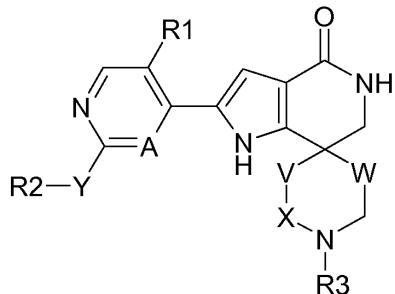
네덜란드 엔엘-5340 비에이치 오스 피.오. 박스 20
엔.브이. 오르가논

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



식 중,

A는 CH 또는 N이고;

Y는 결합, 또는 $-C(O)NH-$ 이고;

X는 결합, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 이고;

V는 $-CH_2-$, O, C(O), $-CHF-$, 또는 $-CF_2-$ 이고, 단, V가 O인 경우, X는 $-CH_2CH_2-$ 이며, V가 C(O)인 경우, X는 $-CH_2-$ 이고;

W는 결합 또는 $-CH_2-$ 이고;

R1은 수소 또는 F이고;

R2는 둘 모두 R4로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환된 (1-12C)하테로아릴 또는 (6-10C)아릴이고;

R3은 수소; (3-6C)시클로알킬; (1-6C)알킬; $-(CH_2)_mOR5$; $-(CH_2)_mNR5R6$; 또는 $-C(O)CH_2NR5R6-$ 이고;

R4는 할로겐; OH; SH; 니트릴, 니트로, NH_2 ; (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알콕시, (1-6C)알콕시 또는 (1-6C)알킬 (모두 1개 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환됨); 폐녹시; $-O(CH_2)_mOR5$, $-O(CH_2)_mNR7R8$, $-OC(O)R7$ (단,

R7은 수소가 아님), $-O(1-12C)하테로아릴$, $-S(1-6C)알킬$; $-S(3-6C)시클로알킬$); $-NR7R8$; $-NR9(CH_2)_mOR7$, $-NR9(CH_2)_mNR7R8$; (1-6C)알킬카르보닐; (3-6C)시클로알킬카르보닐; $-C(O)NR7R8$; $-C(O)NR9(CH_2)_mNR7R8$, $-C(O)NR9(CH_2)_mOR7$, $-C(O)OR7$, $-SO_2(1-6C)알킬$, $-SO_2(3-6C)시클로알킬$); $-O(1-6C)알킬$ 0- (식 중 산소는 (1-12C)하테로아릴 또는 (6-10C)아릴 고리의 2개의 인접 탄소에 결합됨); 폐닐 또는 (1-12C)하테로아릴로부터 선택되고;

R5는 수소; (3-6C)시클로알킬; 또는 (1-6C)알킬이고;

R6은 수소; (3-6C)시클로알킬; (1-6C)알킬; 또는 (1-6C)알킬카르보닐이고;

R7은 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬이고;

R8은 수소; (3-6C)시클로알킬; (1-6C)알킬; 또는 (1-6C)알킬카르보닐이거나; 또는

R7과 R8이 NR7R8에서 그들이 결합되는 질소와 함께 N, O 또는 S로부터 선택되는 1개의 추가적인 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 7-원의 1개 이상 질소 함유 (4-6C)하테로시클릴 고리를 형성할 수 있고;

R9는 수소; (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬이고;

m 은 2 또는 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서, V가 $-\text{CH}_2-$ 또는 0이고, 단, V가 0인 경우, X는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고, R4가 할로겐; OH; NH_2 ; (3-6C)시클로알킬 또는 (1-6C)알킬 (모두 1개 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환됨); (3-6C)시클로알콕시; (1-6C)알콕시; -NR7R8; (1-6C)알킬카르보닐; (3-6C)시클로알킬카르보닐; -C(O)NR7R8; -O(1-6C)알킬0- (식 중 산소는 (1-12C)헤테로아릴 또는 (6-10C)아릴 고리의 2개의 인접 탄소에 결합됨); 페닐 또는 (1-5C)헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, V가 $-\text{CH}_2-$ 인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, W가 $-\text{CH}_2-$ 인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, X가 $-\text{CH}_2-$ 인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R2가 R4로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환된 (1-5C)헤테로아릴이고, 여기서 R4는 -NR7R8; NH_2 또는 (1-6C)알콕시로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R2가 R4로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 R4는 할로겐; OH; (3-6C)시클로알킬 또는 (1-6C)알킬 (모두 1개 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환됨); (1-6C)알콕시; 페녹시; (1-6C)알킬카르보닐; (3-6C)시클로알킬카르보닐; -C(O)NR7R8; -O(1-6C)알킬0- (식 중 산소는 (헤테로)아릴 고리의 2개의 인접 탄소에 결합됨) 또는 페닐로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R3이 수소; $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_5\text{R}_6$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ 인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R3이 수소인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R3이 메틸이고, Y = $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 결합인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 면역, 자가면역 및 염증성 질환, 심혈관 질환, 감염성 질환, 골 흡수 장애, 신경변성 질환 및 중식성 질환으로부터 선택되는 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 면역, 자가면역 및 염증성 질환, 심혈관 질환, 감염성 질환, 골 흡수 장애, 신경변성 질환 또는 중식성 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 16

면역, 자가면역 및 염증성 질환, 심혈관 질환, 감염성 질환, 골 흡수 장애, 신경변성 질환 또는 중식성 질환 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

명세서**기술분야**

[0001] 본 발명은 피롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온 유도체, 그를 포함하는 제약 조성물, 및 면역학적 장애 및 종양 치료용 약제의 제조를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 전-염증성 시토카인의 생산 및 방출의 조절은 염증 과정의 유인 및 전파에 중요한 역할을 한다. 이러한 염증성 시토카인의 과도한 방출은 많은 자가면역 질환의 두드러진 특징이다. 류마티스 관절염 (RA)에서, TNF α 및 IL-6과 같은 전-염증성 시토카인의 작용 조절의 중요성은 항-TNF α 치료 및 항-IL-6R 치료의 효과성에 의해 드러난다. 또한, 항-TNF α 치료는 염증성 장 질환 (IBD) 및 건선에도 효과적이다.

[0003] 항-TNF α 및 항-IL-6R 치료에 있어서의 보고된 효능으로 인하여, TNF α 및 IL-6과 같은 전-염증성 시토카인의 생산을 방해하는 저분자량 약물들이 개발되고 있다. p38/MK2 경로의 조절은 이러한 전-염증성 시토카인의 생산을 조절하는 공격적인 접근법으로 보인다.

[0004] 약물 표적으로서의 MK2 (미토겐 활성화 단백질 키나제 활성화 단백질 키나제-2, MAPKAPK2)에 대한 잠재력을 드러내는 수많은 관찰들이 존재한다. MK2 녹아웃 마우스는 LPS-유도 내독소성 쇼크에 대하여 거의 완전히 내성이 다 (문헌 [Kotlyarov *et al*, Nat. Cell Biol. (1999) 1, 94-97]). 또한, LPS 투여 후, MK2 녹아웃 마우스의 비장 세포는 야생형 마우스에 비해 단지 10-20%의 TNF α 및 IL-6을 분비한다 (문헌 [Kotlyarov *et al*, Nat. Cell Biol. (1999) 1, 94-97]). 또한, CIA 모델에서의 MK2 녹아웃 마우스는 질환 발병률 및 질환 중증도 점수의 강한 감소 (75%)를 나타낸다. 질환 중증도 점수의 분명한 감소는 MK2 이형접합체 마우스에서도 관찰되었다 (50%) (문헌 [Hegen *et al*, J. Immunol. (2006) 177, 1913-1917]). 후자의 발견은 MK2 활성의 완전한 고갈이 MK2에 대한 조절 효과를 초래하는 데에 필수적이지 않을 수 있다는 것을 암시한다.

[0005] 관찰된 효과에 사실상 MK2의 키나제 활성이 요구된다는 것은 MK2 녹아웃 마우스로부터의 골수 유래 대식세포 (BMDM)에서의 LPS-유도 TNF α 생산이 전체 길이 MK2 또는 MK2의 촉매 도메인의 발현에 의해서는 회복될 수 있으나, MK2의 키나제 불활성 돌연변이에 의해서는 그렇지 않다는 발견에 의해 지지되고 있다 (문헌 [Kotlyarov *et al*, Mol. Cell. Biol. (2002) 22, 4825-4835]). MK2는 병변성 건선 피부에서의 TNF α 발현을 번역후 단계에서 조절하는 것으로 여겨지는데 (문헌 [Johansen *et al*, J. Immunol. (2006) 176, 1431-1438]), 감소된 옥사졸론-유도 피부 염증이 MK2 녹아웃 마우스에서 관찰된 바 있다 (문헌 [Funding *et al*, J. Invest. Dermatol. (2009) 129, 891-898]).

[0006] MK2의 전신성 결핍은 고콜레스테롤성 마우스에서 아테롬성 동맥경화증을 감소시켰으며, 핵심 대식세포 동원 매개체인 VCAM-1 및 MCP-1의 대동맥 발현을 감소시켰다 (문헌 [Jagavelu *et al*, Circ. Res. (2007) 101, 1104-1112]). MK2는 또한 골관절염 (OA) 질환 병리와 연관된 핵심 생물학적 경로를 조절하는 것으로 보인다 (문헌 [Jones *et al*, Osteoarthritis & Cartilage (2009), 17, 124-131]). MK2는 OA 인간 관절 연골 및 분리된 1차 인간 연골세포에서 활성이며, MK2는 PGE2, MMP3 및 MMP13의 방출을 매개한다.

[0007] 또한, MK2는 인간 폐 미세혈관 내피 세포에서의 TNF α -유도 ICAM-1의 p38 및 IL-8에 의한 전사후 조절을 매개함

으로써 (문헌 [Su *et al*, *Biochim. Biophysica Acta* (2008) 1783, 1623-1631]), 폐 염증 반응 및 급성 폐 손상에서의 역할을 암시한다. MK2의 제거는 신경염증을 감소시킴으로써, 뉴런 세포 사멸을 방지한다. 파킨슨병에 대한 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 (MPTP) 마우스 모델에서, MK2 결핍 마우스는 흑색질에서의 도파민성 뉴런의 변성 감소를 나타낸다 (문헌 [Thomas *et al*, *J Neurochem.* (2008) 105, 2039-2052]).

[0008] 또한, MK2 유전자가 결실된 마우스에서의 췌장염은 야생형 마우스에 비해 덜 중증이며, TNF α 및 IL-6 혈청 농도의 감소를 동반하는 것이 알려져 있다 (문헌 [Tietz *et al*, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* (2006) 290, G1298-1306]). 마지막으로, MK2 결핍은 마우스에서 신경학적 결손 및 허혈 손상으로부터 뇌를 보호한다 (문헌 [Wang *et al*, *J. Biol. Chem.* (2002) 277, 43968-43972]).

[0009] MK2를 억제하는 피롤로피리딘 화합물이 WO2005014572 및 WO2004058762에서 개시된 바 있다.

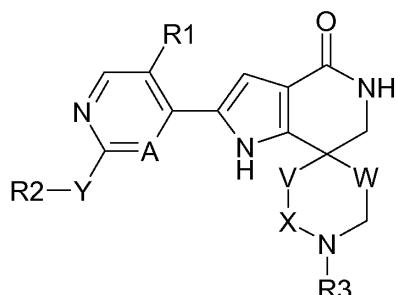
[0010] 미토겐 활성화 단백질 키나제 활성화 단백질 키나제-2 (MK2, MAPKAPK2)를 억제하는 화합물에 대한 필요성은 분명히 존재한다.

발명의 내용

[0011] 그와 같은 목표를 위하여, 본 발명은 피롤로[3,2-c]피리딘]-4'(1'H)-온 유도체를 제공한다.

[0012] 더 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I에 따른 피롤로[3,2-c]피리딘]-4'(1'H)-온 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0013] <화학식 I>



[0014]

[0015] 상기 화학식 중, R1 내지 R9, A, V, W, X 및 Y는 하기의 정의를 갖는다:

[0016] A는 CH 또는 N이고;

[0017] X는 결합, $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고;

[0018] Y는 결합, 또는 카르보닐에 R2가 결합되어 있는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{o}$ 고;

[0019] V는 $-\text{CH}_2-$, O, C(O), $-\text{CHF}-$, 또는 $-\text{CF}_2-\text{o}$ 고, 단, V가 O인 경우, X는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이며, V가 C(O)인 경우, X는 $-\text{CH}_2-$ 이고;

[0020] W는 결합 또는 $-\text{CH}_2-\text{o}$ 고;

[0021] R1은 수소 또는 F이고;

[0022] R2는 둘 모두 R4로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환된 (1-12C)헤테로아릴 또는 (6-10C)아릴이고;

[0023] R3은 수소; (3-6C)시클로알킬; (1-6C)알킬; $-(\text{CH}_2)_m\text{OR5}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{NR5R6}$; 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR5R6}$ 고;

[0024] R2 및 R3에서 정의되는 R4 내지 R6은 하기의 의미를 갖는다:

[0025] R4는 할로겐; OH; SH; 니트릴, 니트로, NH₂; (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알콕시, (1-6C)알콕시 또는 (1-6C)알킬 (모두 1개 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환됨); 폐녹시; $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR5}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR7R8}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R7}$ (단, R7은 수소가 아님), $-\text{O}(1-12\text{C})\text{헤테로아릴}$, $-\text{S}(1-6\text{C})\text{알킬}$; $-\text{S}(3-6\text{C})\text{시클로알킬}-$; NR7R8; $-\text{NR9}(\text{CH}_2)_m\text{OR7}$, $-\text{NR9}(\text{CH}_2)_m\text{NR7R8}$; (1-6C)알킬카르보닐; (3-6C)시클로알킬카르보닐; $-\text{C}(\text{O})\text{NR7R8}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR9}(\text{CH}_2)_m\text{NR7R8}$,

$-C(O)NR_9(CH_2)_mOR_7$, $-C(O)OR_7$, $-SO_2(1-6C)$ 알킬), $-SO_2(3-6C)$ 시클로알킬); $-O(1-6C)$ 알킬)O- (식 중 산소는 (1-12C)혜테로아릴 또는 (6-10C)아릴 고리의 2개의 인접 탄소에 결합됨); 페닐 또는 (1-12C)혜테로아릴로부터 선택되고;

[0026] R5는 수소; (3-6C)시클로알킬; 또는 (1-6C)알킬이고;

[0027] R6은 수소; (3-6C)시클로알킬; (1-6C)알킬; 또는 (1-6C)알킬카르보닐이다.

[0028] 마지막으로, R4에서의 R7 내지 R9는 하기의 의미를 갖는다:

[0029] R7은 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬이고;

[0030] R8은 수소; (3-6C)시클로알킬; (1-6C)알킬; 또는 (1-6C)알킬카르보닐이거나; 또는

[0031] R7과 R8이 NR7R8에서 그들이 결합되는 질소와 함께 5 내지 7-원의 질소 함유 (4-6C)혜테로시클릴 고리 (상기 구성원은 1개의 질소 및 4-6개의 탄소 원자로 이루어지며, 질소 원자 이외에도 임의로 N, O 또는 S로부터 선택되는 1개의 혜테로원자를 함유함)를 형성할 수 있고;

[0032] R9는 수소; (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬이고;

[0033] m은 2 또는 3이다.

[0034] 본 발명의 화합물은 우수한 용해도 및 우수한 억제 효과 (EC_{50})를 갖는다.

[0035] 따라서 일 실시양태에서, 본 발명은 향상된 용해도 및 더 우수한 억제 효과 (pEC_{50})를 가지는, 화학식 I에 따른 화합물을 제공한다.

[0036] 정의에서 사용될 때의 (1-6C)알킬라는 용어는 1-6개의 탄소 원자를 가지는 분지형 또는 비분지형의 알킬 기, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸, n-펜틸 및 n-헥실을 의미한다. (1-5C)알킬 기가 바람직하며, (1-3C)알킬이 가장 바람직하다.

[0037] (1-12C)혜테로아릴이라는 용어는 1-12개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1-4개의 혜테로원자를 가지는 방향족 기, 예컨대 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 피리디닐, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 피라졸릴 또는 푸릴을 의미한다. 바람직한 혜테로원자 수는 1개 또는 2개이다. 바람직한 혜테로아릴 기는 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 피리디닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 티아졸릴, 피리미디닐, 티에닐, 피리미디닐, 및 푸릴이다. 가장 바람직한 것은 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 피리디닐, 또는 피리미디닐이다. (1-12C)혜테로아릴 기는 탄소 원자, 또는 경우에 따라 질소를 통하여 결합될 수 있다.

[0038] (1-5C)혜테로아릴이라는 용어는 1-5개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1-4개의 혜테로원자를 가지는 방향족 기, 예컨대 티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 피라졸릴 또는 푸릴을 의미한다. 바람직한 혜테로원자 수는 1개 또는 2개이다. 바람직한 혜테로아릴 기는 피리디닐, 티아졸릴, 피리미디닐, 티에닐, 피리미디닐, 및 푸릴이다. 가장 바람직한 것은 피리디닐 또는 피리미디닐이다. (1-5C)혜테로아릴 기는 탄소 원자, 또는 경우에 따라 질소를 통하여 결합될 수 있다.

[0039] (4-6C)혜테로시클릴이라는 용어는 4-6개의 탄소 원자 및 임의로 또한 N, O 또는 S로부터 선택되는 1개의 혜테로원자를 포함하는 N-함유 시클로알킬 기, 예컨대 피롤리딜 및 모르포닐릴을 의미한다. 바람직한 것은 1개의 N 혜테로원자를 가지는 시클로알킬 기이다.

[0040] (6-10C)아릴이라는 용어는 6-10개의 탄소 원자를 가지는 아릴 기, 예컨대 페닐 및 나프틸을 의미한다. 바람직한 것은 페닐이다.

[0041] (3-6C)시클로알킬카르보닐이라는 용어는 해당 시클로알킬 기가 3-6개의 탄소 원자를 함유하며, 전기에 정의된 것과 동일한 의미를 가지는 시클로알킬카르보닐 기를 의미한다.

[0042] (3-6C)시클로알킬이라는 용어는 3-6개의 탄소 원자를 가지는 시클로알킬 기, 예컨대 시클로프로필, 에틸시클로프로필, 시클로부틸, 메틸시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 의미한다.

- [0043] (1-6C)알콕시라는 용어는 1-6개의 탄소 원자를 가지며, 알킬 모이어티가 전기에 정의된 바와 동일한 의미를 가지는 알콕시 기를 의미한다. (1-3C)알콕시 기가 바람직하다.
- [0044] (1-6C)알킬카르보닐이라는 용어는 해당 알킬 기가 상기 정의된 의미를 가지는 알킬카르보닐 기를 의미한다.
- [0045] 할로겐이라는 용어는 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘을 의미한다.
- [0046] "치환된"이라는 용어는 지정 원자 상의 1개 이상 수소가 표시된 군으로부터 선택된 것에 의해 대체된다는 것을 의미하는데, 존재하는 상황하에서의 지정 원자의 정상적인 원자를 초과하지 않고, 치환이 안정한 화합물로 이어지는 것을 전제로 한다. 치환기 및/또는 가변체의 조합은 해당 조합이 안정한 화합물로 이어지는 경우에만 허용가능하다. "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터의 유용한 정도의 순도까지의 단리, 및 효능있는 치료제로의 제제화를 견뎌낼 정도로 충분히 강한 화합물을 의미한다.
- [0047] "임의로 치환된"이라는 용어는 열거된 기, 라디칼 또는 모이어티에 의한 임의적 치환을 의미한다.
- [0048] 다관능성 기가 포함된 상기 정의에서, 결합 지점이 점선으로 표시되지 않는 한, 결합 지점은 최종 기이다.
- [0049] 제약상 허용되는 염이라는 용어는, 의료적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직에 대한 접촉에 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비에 부합하는 염을 나타낸다. 제약상 허용되는 염에 대해서는 당업계에 잘 알려져 있다. 그것은 본 발명 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에, 또는 유리 염기 관능기를 염산, 인산 또는 황산과 같은 적합한 무기 산과, 또는 예컨대 아스코르브산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 푸마르산, 글리콜산, 숙신산, 프로피온산, 아세트산, 메탄솔폰산 등과 같은 유기 산과 반응시키는 것에 의해 별도로 수득될 수 있다. 산 관능기는 유기 또는 무기 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화리튬과 반응될 수 있다.
- [0050] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 상기 정의된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물을 제공하며, 식 중 V는 $-\text{CH}_2-$ 또는 0이고, 단, V가 0인 경우, X는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고, R4는 할로겐; OH; NH_2 ; (3-6C)시클로알킬 또는 (1-6C)알킬 (모두 1개 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환됨); (3-6C)시클로알콕시; (1-6C)알콕시; 폐녹시; $-\text{NR}_7\text{R}_8$; (1-6C)알킬카르보닐; (3-6C)시클로알킬카르보닐; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$; $-\text{O}(\text{1-6C})\text{알킬}0-$ (식 중 산소는 (1-12C)헤테로아릴 또는 (6-10C)아릴 고리의 2개의 인접 탄소에 결합됨); 폐닐 또는 (1-12C)헤테로아릴로부터 선택된다.
- [0051] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 R7 및 R8이 NR_7R_8 에서 그들이 결합되는 질소와 함께 추가적인 헤테로원자 없이 5 내지 7-원의 (4-6C)헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있는 것인 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0052] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 R4가 할로겐; OH; SH; 니트릴, 니트로, NH_2 ; (3-6C)시클로알킬 또는 (1-6C)알킬 (모두 1개 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환됨); (3-6C)시클로알콕시; (1-6C)알콕시; 폐녹시; $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}_5$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ (단, R7은 수소가 아님), $-\text{O}(\text{1-12C})\text{헤테로아릴}$, $-\text{S}(\text{1-6C})\text{알킬}$; $-\text{S}(\text{3-6C})\text{시클로알킬}0-$; NR_7R_8 ; $-\text{NR}_9(\text{CH}_2)_m\text{OR}_7$, $-\text{NR}_9(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{R}_8$; (1-6C)알킬카르보닐; (3-6C)시클로알킬카르보닐; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9(\text{CH}_2)_m\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SO}_2(\text{1-6C})\text{알킬}$, $-\text{SO}_2(\text{3-6C})\text{시클로알킬}$; $-\text{O}(\text{1-6C})\text{알킬}0-$ (식 중 산소는 (1-12C)헤테로아릴 또는 (6-10C)아릴 고리의 2개의 인접 탄소에 결합됨); 폐닐 또는 (1-12C)헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0053] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 R7이 수소 또는 (3-6C)시클로알킬인 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0054] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 식 중 V가 $-\text{CH}_2-$ 인 화학식 I에 따른 화합물을 제공한다.
- [0055] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 W가 $-\text{CH}_2-$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0056] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 X가 $-\text{CH}_2-$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0057] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 R2가 R4로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환된 (1-5C)헤테로아릴이고, 여기서 R4는 NR_7R_8 ; NH_2 또는 (1-6C)알콕시로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0058] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 R2가 R4로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환된 폐닐이고, 여기서 R4가 할로겐; OH; (3-6C)시클로알킬 또는 (1-6C)알킬 (모두 1개 이상의 할로겐에 의해 임의로

치환됨); (1-6C)알콕시; 폐녹시; (1-6C)알킬카르보닐; (3-6C)시클로알킬카르보닐; $-C(O)NR_7R_8$; $-O(1-6C)알$ 킬)0- (식 중 산소는 (헤테로)아릴 고리의 2개의 인접 탄소에 결합됨) 또는 폐널로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 R3이 수소; $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}5\text{R}6$; 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}5\text{R}6$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 R3이 수소인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 R3이 메틸이고, $Y = -C(O)NH-$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 Y가 결합인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 본원에서 상기 정의된 바와 같은 다양한 본 발명의 측면들에서의 R1 내지 R9, 및 V, W, X 및 Y에 대한 모든 구체적인 정의가 화학식 I의 피롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온 화합물의 정의 내에서 임의의 조합으로 이루어지는 화합물에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은, 식 중 피롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온 골격에 결합되어 있는 스피로 기가 5, 6 또는 7-원의 고리를 형성하는 것인 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다. 바람직하게는, 이와 같은 고리는 5 또는 6-원의 고리이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 20 mg/L 이상의 용해도를 가지는, 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 6.5 이상의 pEC_{50} 을 가지는, 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.

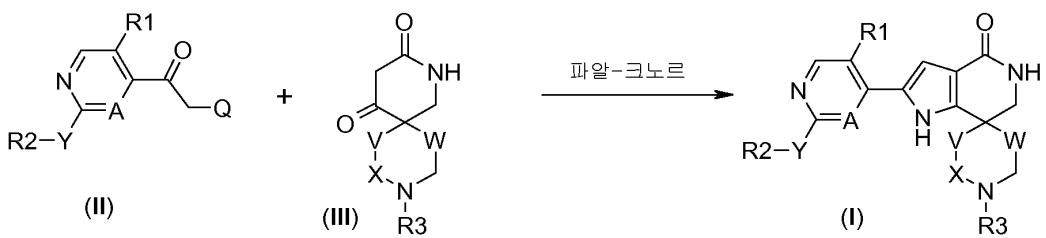
또 다른 측면에서, 본 발명은 용해도 (mg/L 단위) + 20*pEC₅₀이 180 이상인 용해도와 pEC₅₀ 사이의 관계를 가지는, 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 20 mg/L 이상의 용해도, 6.5 이상의 pEC₅₀, 및 용해도 + 20*pEC₅₀이 180 이상인 용해도와 pEC₅₀ 사이의 관계를 가지는, 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.

용해도라는 용어는 하기를 의미하고자 하는 것이다: 고체의 용해도는 특정 온도 및 1 기압에서의 고체 상과 평형상태에 있는 용액 중 화합물의 농도로 정의된다 (문헌 [Handbook of Chemistry and Physics. 95th Edition, 2004-2005]). 용해도는 보통 질량 기준의 농도 (용매 kg 당 용질의 g, 용매 dl (100 mL) 당 g), 몰농도, 몰랄농도, 몰 분획 또는 기타 유사한 내용의 농도 중 어느 것으로 표현된다. 용매의 양 당 용해될 수 있는 용질의 최대 평형량이 특정 조건하에서의 해당 용매 중 해당 용질의 용해도이다.

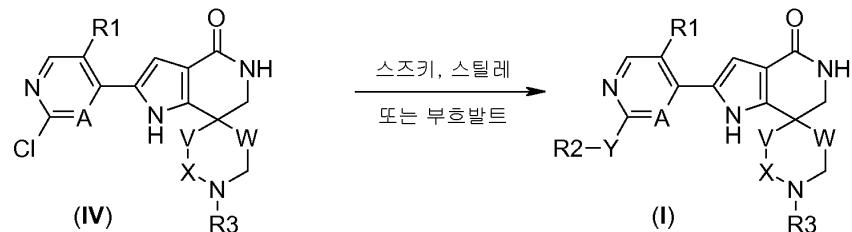
pEC_{50} 이라는 용어는 $\log(EC_{50})$ 의 절대값을 의미하며, 여기서 EC_{50} 은 화합물의 최대로 달성가능한 효과에 비해 반-최대 (50%) 효과를 도출하는 시험 화합물의 농도이다. 상기 같은 예를 들면 실시예 14에 기재되어 있는 바와 같이 측정될 수 있다. 그레프페드 프리즘(Graphpad Prism) 4.03 (그레프페드 사, 캘리포니아 샌 디에고 소재)와 같은 소프트웨어 프로그램을 사용하여 값이 측정될 수 있다.

화학식 I로 대표되는 본 발명의 화합물은 일반적으로 암모늄 아세테이트를 사용한 (II)와 피페리딘-2,4-디온 유도체 (III)의 업계-공지의 한츠슈(Hantzsch) 축합 반응을 통하여 제조될 수 있는데, 식 중 $Q = Br, Cl$, 또는 또 다른 적절한 이탈기이다. 이와 같은 단계는 1-용기 반응(one-pot reaction) (한츠슈)으로, 또는 적절한 염기 및 용매 예컨대 탄산칼륨 및 아세토니트릴을 사용한 (III)에서의 C-알킬화 후, 이어지는 암모늄 아세테이트를 사용한 축합 (파알-크노르(Paal-Knorr))을 통하여 2단계로 수행될 수 있다.



소정의 장식(decoration)의 경우, R2는 한츠슈 또는 파알-크노프 축합 반응 후, Pd-촉매 화학을 이용하며 (IV)에서와 같이 이탈기로서 염소를 이용하는 엑계-공지의 스즈키(Suzuki), 스틸레(Stille) (Y 가 결합인 경우) 또는

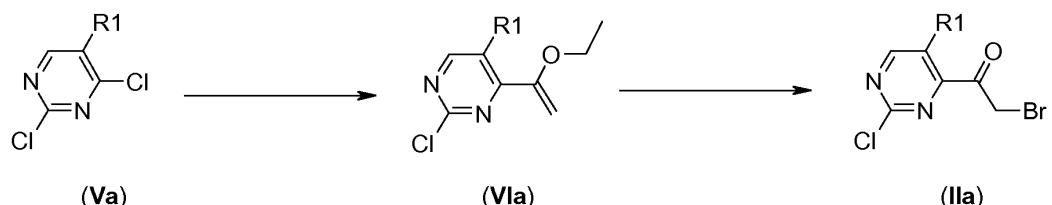
부흐발트(Buchwald) (Y가 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 인 경우) 커플링을 사용하여 도입되어야 한다.



[0074]

[0075]

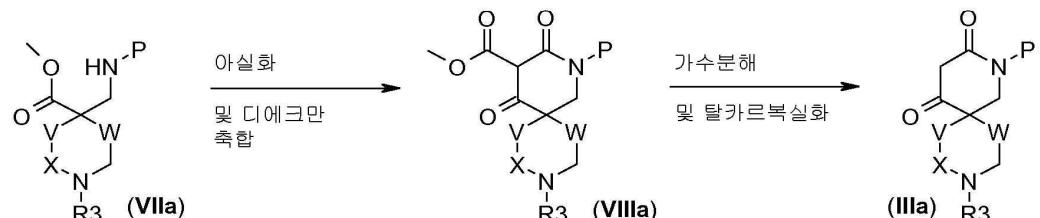
중간체 (II)의 제조는 R1 및 A기에 따라 달라진다. A = CH 인 경우, (II)는 앤더슨(Anderson) 등 (문헌 [J. Med. Chem. (2007), 50, 2647-2654])에 의해 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. A = N 이고 R1 = 수소 또는 F인 경우, 하기의 일반적인 합성이 이용될 수 있다. 첫번째 단계에서는, 디-클로로-페리미딘 유도체 (Va) 상에서 (1-에톡시에테닐)트리부틸주석을 사용한 스틸레 커플링이 수행된다 (문헌 [Langli et al, Tetrahedron (1996), 52, 5625-38]). 생성되는 에놀 에테르 유도체 (VIa)는 반노티(Vanotti) 등 (문헌 [J. Med. Chem. (2008), 51, 487-501])에 의해 기술된 바와 같이 α -브로모케톤 유도체 (IIa)로 브로민화될 수 있다. (II) 유형의 중간체는 한초슈 또는 파알-크노르 축합 반응에 용이하게 사용될 수 있다.



[0076]

[0077]

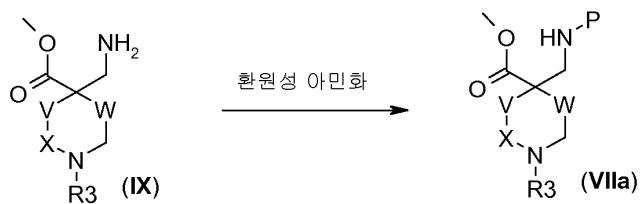
(III) 유형의 중간체는 일반적으로 (클로로포르밀)아세트산 에스테르를 사용한 (VIIa)의 아실화, 및 (VIIIa)로의 디에크만(Dieckmann) 축합을 통한 고리화를 통하여 제조될 수 있다. 이후의 에스테르의 카르복실산으로의 가수분해 및 탈카르복실화는 아세토니트릴/물 혼합물 중에서 승온에서 수행될 수 있다 (WO2005013986). 적절한 N-보호 기 (P)의 도입이 유익할 수 있다 (문헌 [Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition]). R3 = Boc, P = PMB, DMB 또는 TMB가 이용되는 경우, 보호기는 승온에서 DCM 중 TFA 또는 순수 TFA와 같은 산성 조건하에 임의의 합성 단계에서 제거될 수 있다 (문헌 [Vasse et al, Tetrahedron (2003), 59, 4911-4921]).



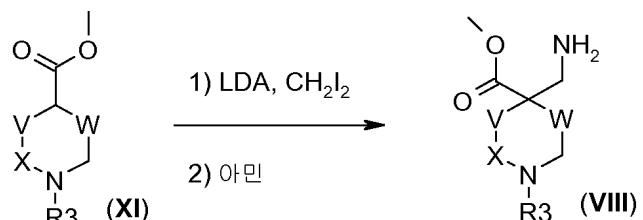
[0078]

[0079]

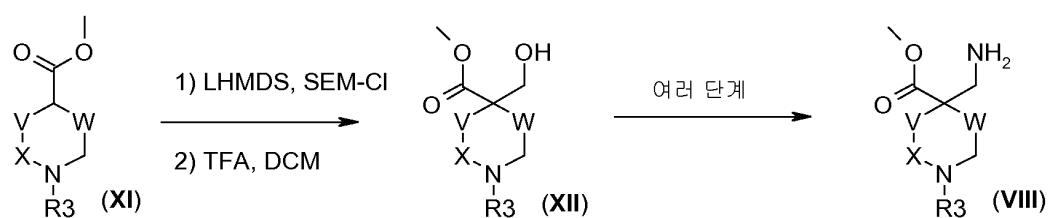
PMB, DMB 또는 TMB와 같은 보호기는 MeOH 중에서의 (IX) 및 필수적인 치환 벤즈알데히드 및 나트륨 시아노보로히드라이드를 사용한 환원성 아민화를 통하여 도입될 수 있다. 별법으로, 환류되는 아세토니트릴 중에서의 (X) 및 필수적인 벤질아민을 사용한 친핵성 치환이 수행됨으로써, (VII) 유형의 중간체가 산출될 수 있다. 이와 같은 경우, Q는 아이오딘, 브로민, 0토실 또는 또 다른 적절한 이탈기일 수 있다.



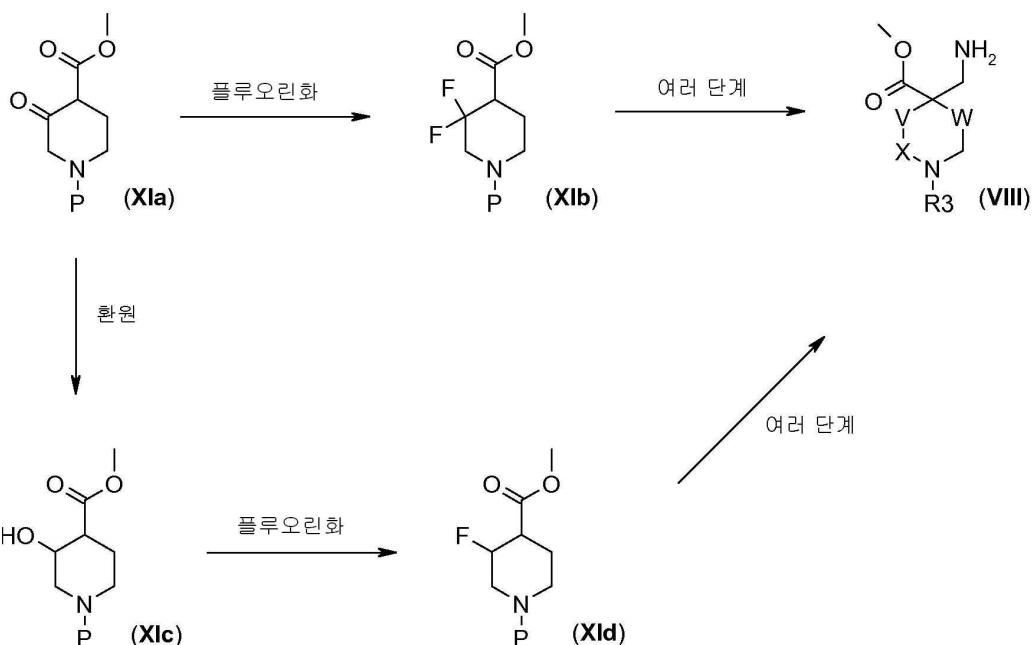
[0080] (VIII) 유형의 중간체는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 디아이오도메탄 및 적절한 염기 예컨대 LDA를 통하여 (XI) 상에 메틸아미노 기가 도입될 수 있다 (문헌 [Lombart et al, Bioorg. Med. Chem. Letters (2007), 17, 4333-4337]). 이후, 암모니아를 사용한 친핵성 치환으로 (VIII)이 산출된다. 별법으로, 나트륨 아지드가 제2 단계에서 친핵체로 사용된 후, 1차 아민으로의 환원이 이어질 수 있다.



[0081] (VIII) 유형의 중간체는 메틸알콜 유도체 (XII)를 통하여 제조될 수도 있다. 이는 THF 중 LHMDS 및 SEM 클로라이드를 사용하여 수행될 수 있다 (문헌 [Eichelberger et al, Tetrahedron (2002) 58, 545-559]). SEM-기는 DCM 중 TFA와 같은 산성 조건하에서 제거될 수 있다. 적절한 이탈기의 도입 및 상기한 바와 같은 친핵성 치환으로 (VIII)을 산출하게 된다.

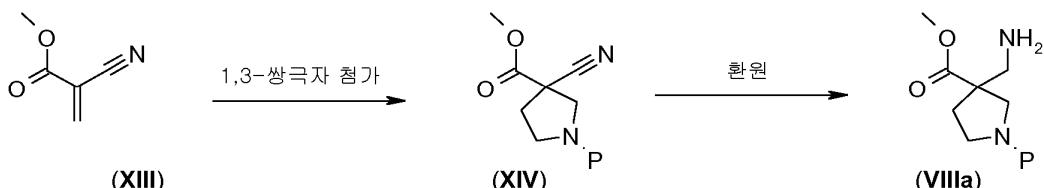


[0082] [0083] V = CF₂일 경우, (XIb)는 상업적으로 입수가능한 (XIa)로부터 시작하여, 직접 케톤 상에서의 트리플루오린화 디알킬아미노황 (다스트(DAST) 사, 데옥소플루오르(Deoxofluor)®)과 같은 당업계 공지의 작용제를 사용한 플루오린화를 통해 제조될 수 있다 (문헌 [Zhang et al, Bioorg. Med. Chem. Letters (2009) 19, 1101-1104]). V = CHF인 유도체는 케톤의 알콜 (XIc)로의 환원 후, 이어지는 상기 언급된 플루오린화제를 사용한 플루오린화를 통하여 제조될 수 있다 (문헌 [Bio et al, Synthesis (2008) 6, 891-896]).



[0086]

[0087] (VIII) 유형 중간체의 제조를 위한 또 다른 대안은 전자-결핍 울레핀에서의 1,3-쌍극자 첨가의 사용이다. 피롤리딘 고리의 구축은 TFA 및 DCM 중에서 시아노아크릴레이트 (XIII)를 N-보호 1-메톡시-N-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민으로 처리하는 것에 의해 수행될 수 있다 (문헌 [Hosomi et al, Chem. Letters (1984) 7, 1117-1120]). 생성되는 (XIV)의 환원은 MeOH 중 수소 (기체)를 사용하고 촉매로서 Ra-Ni를 사용하여 수행될 수 있다.



[0088]

[0089] 본 발명의 화합물은 수화물 또는 용매화물을 형성할 수 있다. 당업자라면, 하전된 화합물이 물과 함께 동결건조될 경우 수화된 화학종을 형성하거나, 또는 적절한 유기 용매를 사용하여 용액 중에서 농축될 경우 용매화된 화학종을 형성한다는 것을 알고 있다. 본 발명의 화합물에는 열거된 화합물들의 전구약물, 수화물 또는 용매화물이 포함된다.

[0090] 전구약물에 대한 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press]에 제공되어 있다. "전구약물"이라는 용어는 생체 내에서 변형되어 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 산출하는 화합물 (예컨대 약물 전구체)을 의미한다. 상기 변형은 예를 들면 혈액 중에서의 가수분해를 통하는 것과 같은 다양한 기작 (예컨대 대사 또는 화학적 과정에 의함)에 의해 이루어질 수 있다. 전구약물의 사용에 대한 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있다.

[0091] 1종 이상의 본 발명 화합물은 비용매화는 물론, 제약상 허용되는 용매 예컨대 물, 에탄올 등에 의해 용매화된 형태로 존재할 수 있기 때문에, 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 모두를 포함하고자 한다. "용매화물"은 본 발명 화합물의 1종 이상 용매 분자와의 물리적 회합을 의미한다. 이와 같은 물리적 회합은 수소 결합을 포함한 이온 및 공유 결합의 정도가 달라지는 것을 수반한다. 어떤 경우, 예를 들면 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 도입되는 경우에는, 용매화물은 단리할 수 있게 된다. "용매화물"에는 용액-상 및 단리가능 용매화물 모두가 포함된다. 적합한 용매화물의 비-제한적인 예에는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등이 포함된다. "수화물"은 용매 분자가 H₂O인 용매화물이다.

- [0092] 화학식 I의 화합물은 역시 본 발명의 영역에 속하는 염을 형성할 수 있다. 본원에서, 화학식 I 화합물에 대한 언급은 다르게 표시되지 않는 한, 그의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 양해된다. 본원에서 사용될 때, "염(들)"이라는 용어는 무기 및/또는 유기 산을 사용하여 형성되는 산성 염은 물론, 무기 및/또는 유기 염기를 사용하여 형성되는 염기성 염을 나타낸다. 또한, 화학식 I의 화합물이 비제한적으로 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 모이어티, 및 비제한적으로 카르복실산과 같은 산성 모이어티 모두를 함유하는 경우, 양쪽성이온("분자내염(inner salt)")이 형성될 수 있는데, 이는 본원에서 사용되는 바와 같은 "염(들)"이라는 용어에 포함된다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성이며, 생리학적으로 허용되는) 염이 바람직하지만, 다른 염들 역시 유용하다. 화학식 I 화합물의 염은 예를 들면 염이 침전되는 것과 같은 매질 중에서, 또는 동결건조로 이어지는 수성 매질 중에서, 화학식 I의 화합물을 당량과 같은 일정량의 산 또는 염기와 반응시키는 것에 의해 형성될 수 있다.
- [0093] 화학식 I의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 그에 따라 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I 화합물의 모든 입체이성질체 형태는 물론, 라세미 혼합물을 포함한 그의 혼합물들은 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 하고자 한다. 또한, 본 발명은 모든 기하 및 위치 이성질체들을 포함한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태 모두는 물론, 혼합물들도 본 발명의 영역 내에 포함된다.
- [0094] 부분입체이성질체 혼합물은 그의 물리 화학적 차이에 기초하여, 예를 들면 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의한 것과 같이 당업자에게 잘 알려져 있는 방법에 의해 해당 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 적절한 광학 활성 화합물(예컨대 키랄 알콜 또는 모셔 산 클로라이드(Mosher's acid chloride)와 같은 키랄 보조제)과의 반응에 의해 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키는 것, 부분입체이성질체를 분리하는 것, 및 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수 거울상이성질체로 전환시키는 것(예컨대 가수분해하는 것)에 의해 분리될 수 있다. 또한, 일부 화학식 I 화합물은 아트로프이성질체(atropisomer)(예컨대 치환될 2아릴)일 수 있으며, 본 발명의 일부로 간주된다. 거울상이성질체는 또한 키랄 HPLC 칼럼의 사용에 의해서도 분리될 수 있다.
- [0095] 화학식 I의 화합물이 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 것 역시 가능하며, 그와 같은 형태는 본 발명의 영역 내에 포함된다. 또한 예를 들면, 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태가 본 발명에 포함된다.
- [0096] 본 발명 화합물(화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물은 물론, 전구약물의 염, 용매화물 및 에스테르인 것들 포함)의 모든 입체이성질체(예를 들면, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등), 예컨대 거울상이성질체 형태(비대칭 탄소의 부재시에도 존재할 수 있음), 회전이성질체 형태, 아트로프이성질체, 및 부분입체이성질체 형태를 포함하여 다양한 치환체들 상의 비대칭 탄소로 인하여 존재할 수 있는 것들은 본 발명의 영역에 속하는 것으로 하고자 하며, 위치 이성질체도 그러하다. 본 발명 화합물의 개별 입체이성질체들은 예컨대 다른 이성질체가 실질적으로 없을 수 있거나, 또는 예컨대 라세미체로서 또는 모든 다른 것들, 또는 다른 선택된 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 권고에 의해 정의된 바와 같은 S 또는 R 배열을 가질 수 있다. "염", "용매화물", "에스테르", "전구약물" 등의 용어 사용은 본 발명 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 위치 이성질체, 라세미체 또는 전구약물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물에도 동일하게 적용되는 것으로 하고자 한다.
- [0097] 본 발명의 피롤로[3,2-c]피리딘]-4'(1'H)-온 화합물은 MK2를 억제하는 것으로 밝혀졌다. MK2 키나제 억제를 측정하는 방법은 물론, 생물학적 활성을 측정하는 시험관내 및 생체내 검정에 대해서는 잘 알려져 있다. 가능한 일 검정에서는, MK2 키나제가 시험될 화합물과 함께 인큐베이션된 후, 키나제 경로의 단백질들 중 1종의 인산화 억제가 측정된다.
- [0098] 또 다른 검정에서는, IMAP 검정(인화학-기반 결합 검정을 위한 고정 금속 검정; Immobilized Metal Assay for Phosphochemicals-based coupled assay)을 사용하여 MK2 키나제 활성이 측정될 수 있다. IMAP는 인산화된 펩티드 기질의 친화성 포획에 기초한 균질 형광 편광도(FP) 검정이다. IMAP는 단백질 키나제에 의한 인산화시 3가의 금속 촉물을 사용하여 유도체화된 소위 IMAP 나노입자에 결합하는 형광물질-표지 펩티드 기질을 사용한다. 그와 같은 결합은 펩티드의 분자 동작 비율의 변화를 야기함으로써, 기질 펩티드에 결합되는 형광물질 표지에 대하여 관찰되는 FP 값의 증가를 초래한다. 그와 같은 검정에서, MK2는 형광물질-표지된 펩티드 기질을 인산화한다(실시예 14 참조).
- [0099] MK2 활성을 또한 THP1 세포와 같은 단핵구 세포주에서, 또는 1차 세포 검정, 예컨대 인간, 래트 또는 마우스로

부터의 PBMC 또는 전혈에서 측정될 수 있다. MK2 활성의 억제는 LPS-유도 TNF α 및 IL-6 생산, 또는 Hsp27 및 TTP (트리스테트라프롤린)의 인산화를 측정함으로써 조사될 수 있다. 예를 들면, LPS로 THP1 세포를 자극하고, 4 내지 24시간 인큐베이션 후 배양 배지를 수집하고, ELISA에 의해 시토카인 생산을 정량한다.

[0100] 마우스 및 래트에서, 생체내 MK2 억제제의 활성은 TNF α 및 IL-6의 LPS-유도 생산을 측정함으로써 조사될 수 있다. 통상적인 실험에서, TNF α 및 IL-6은 각각 LPS 주사 1.5시간 및 4시간 후, 동물의 혈액에서 측정된다. TNF α 및 IL-6 수준은 ELISA에 의해 정량된다.

[0101] 용해도는 HPLC-UV 기반의 방법인 자동화된 동적 수용해도(Automated Kinetic Aqueous Solubility) (AKASol) 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 상기 방법은 96-웰 마이크로타이터 플레이트 형식에 적합화되어 있는 전통적인 포화 진탕-플라스크 용해도 방법으로부터 유래하기 때문에, DMSO 원액의 사용을 가능케 한다. 용해도는 DMSO에 용해된 화합물의 외부 검정 곡선에 의해 정량되는 포화 수용액 중 화합물의 양을 측정함으로써 측정된다. 용해도 (mg/L)는 pH 7.4, 실온에서 측정되며, 샘플 용액 중 DMSO의 최종 농도는 1%이다.

[0102] 또 다른 측면에서, 본 발명은 전기한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 및 임의로 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 상기 보조제는 조성물의 다른 성분들과 상용성이며 그의 수용자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다.

[0103] 조성물에는 예를 들면 모두 투여용 단위 투여 형태에서 경구, 설하, 피하, 정맥내, 근육내, 비내, 국소, 또는 직장 투여 등에 적합한 것들이 포함된다.

[0104] 경구 투여에 있어서, 활성 성분은 정제, 캡슐, 분말, 과립, 용액, 혼탁액 등과 같이 별개의 단위로 존재할 수 있다.

[0105] 비경구 투여에 있어서, 본 발명의 제약 조성물은 단위-용량 또는 다-용량 용기, 예를 들면 밀봉된 바이알 및 앰플 내에 예컨대 예정량의 주사액으로 존재할 수 있으며, 사용 전에 멸균된 액체 담체, 예컨대 물의 첨가만을 필요로 하는 냉동 건조 (동결건조) 상태로 저장될 수도 있다.

[0106] 예컨대 표준 참조문헌인 [Gennaro, A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy [20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000]], (특히 Part 5: Pharmaceutical Manufacturing 참조)에 기재되어 있는 바와 같은 제약상 허용되는 보조제와 혼합된 활성제는 환제, 정제와 같은 고체 투여 단위로 압축되거나, 또는 캡슐 또는 좌제로 가공될 수 있다. 제약상 허용되는 액체를 이용하여, 활성제는 액체 조성물, 예컨대 주사 제제로, 용액, 혼탁액, 예멀젼의 형태로, 또는 스프레이, 예컨대 비내 스프레이로 적용될 수 있다.

[0107] 고체 투여 단위를 제조하기 위해서는, 충전제, 착색제, 중합체 결합제 등과 같은 통상적인 첨가제의 사용이 고려된다. 일반적으로, 활성 화합물의 기능을 방해하지 않는 어떠한 제약상 허용되는 첨가제도 사용될 수 있다. 고체 조성물로서 본 발명의 활성제가 투여될 수 있는 적합한 담체에는 적합량으로 사용되는 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체 등, 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 비경구 투여의 경우, 제약상 허용되는 분산제 및/또는 습윤제, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 부틸렌 글리콜을 함유하는 수성 혼탁액, 등장성 염수 용액 및 멸균 주사가능 용액이 사용될 수 있다.

[0108] 본 발명에는 또한 해당 조성물에 적합한 포장 재료와 조합된 이전에 기술된 바와 같은 제약 조성물이 포함되며, 상기 포장 재료는 이전에 기술된 바와 같은 용도를 위한 조성물의 사용 설명서를 포함한다.

[0109] 활성 성분 또는 그 제약 조성물의 정확한 용량 및 요법은 구체적인 화합물, 투여 경로, 및 약제가 투여되어야 하는 개별 대상체의 연령 및 상태에 따라 달라질 수 있다.

[0110] 일반적으로, 비경구 투여는 흡수율에 더 영향을 받는 다른 투여 방법에 비해 더 적은 투여량을 필요로 한다. 그러나, 인간에 대한 적합한 투여량은 체중 1 kg 당 0.1-1000 mg, 바람직하게는 체중 1 kg 당 10-300 mg 사이일 수 있다. 원하는 투여량은 1회 용량으로, 또는 하루 내내 적절한 간격으로 투여되는 다수회의 하위용량으로 제공될 수 있다. 사용되는 실제 투여량은 환자의 요구도 및 치료되는 상태의 중증도에 따라 숙련 임상의의 판단에 의해 달라질 수 있다.

[0111] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구 약물을 면역, 자가면역 및 염증성 질환, 심혈관 질환, 감염성 질환, 골 흡수 장애, 신경변성 질환 및 증식성 질환으로부터 선택되는 질환의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체, 특히 인간에서의 상기 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0112] 이전에 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 MK2 억제제로 작용함으로써, 전염증성 시토카인의 감소를 유도한다. 따라서, 본 화합물은 MK2가 역할을 하는 질환을 치료 또는 예방하는 데에 유용할 것으로 기대된다. 여기에는 TNF α , MCP-1, IL-1, IL-6 또는 IL-8과 같은 시토카인의 과다생산이 질환 개시 및/또는 진행에 있어서 핵심적인 조절 역할을 하는 질환들이 포함된다. 이러한 질환에는 면역, 자가면역 및 염증성 질환, 심혈관 질환, 감염성 질환, 골 흡수 장애, 신경변성 질환 및 중식성 질환이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 이들 질환의 치료에 유용하다. 더욱 특히, 본 발명의 화합물은 면역, 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 유용하다.

[0113] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 면역, 자가면역 및 염증성 질환에는 류마티스성 질환 (예컨대 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 감염성 관절염, 진행성 만성 관절염, 변형성 관절염, 골관절염, 외상성 관절염, 통풍 관절염, 라이터 증후군, 다발연골염, 급성 활막염 및 척추염), 사구체신염 (신 증후군 동반 또는 비동반), 자가면역 혈액 장애 (예컨대 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 특발성 혈소판감소증, 및 호중구감소증), 자가면역 위염, 및 자가면역 염증성 장 질환 (예컨대 궤양성 대장염 및 크론병), 숙주 대 이식편 질환, 동종이식편 거부, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 경피증, 당뇨병 (제I형 및 제II형), 활동성 간염 (급성 및 만성), 궤장염, 1차 담도 경화증, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 전신성 홍반 루푸스, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 피부 일광화상, 혈관염 (예컨대 베체트병), 만성 신 부전, 스티븐스-존슨 증후군, 염증성 통증, 특발성 스프루, 약액질, 사르코이드증, 길랑-바레 증후군, 포도막염, 결막염, 각질 결막염, 중이염, 치주질환, 폐 간질 섬유증, 천식, 기관지염, 비염, 부비동염, 진폐증, 폐 부전 증후군, 폐 기종, 폐 섬유증, 규폐증, 만성 염증성 폐 질환 (예컨대 만성 폐쇄성 폐 질환) 및 기타 기도상의 염증성 또는 폐쇄성 질환이 포함된다.

[0114] 치료 또는 예방될 수 있는 심혈관 질환에는 특히 심근 경색증, 심장 비대증, 심 부전, 협혈성 재관류 장애, 혈전증, 트롬빈-유도 혈소판 응집, 급성 관상동맥 증후군, 아테로스클로로시스 및 뇌혈관 사고가 포함된다.

[0115] 치료 또는 예방될 수 있는 감염성 질환에는 특히 패혈증, 패혈성 쇼크, 내독소성 쇼크, 그람-음성 박테리아에 의한 패혈증, 이질, 수막염, 뇌 말라리아, 폐렴, 결핵, 바이러스성 심근염, 바이러스성 간염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염), HIV 감염, 시토메갈로바이러스에 의해 야기되는 망막염, 인플루엔자, 헤르페스, 중증 화상과 연관된 감염의 치료, 감염에 의해 야기되는 근육통, 감염에 부수되는 약액질, 및 수의학적 바이러스 감염 예컨대 렌티바이러스, 염소 관절염 바이러스, 비스나-마에디 바이러스, 고양이 면역결핍 바이러스, 소 면역결핍 바이러스 또는 개 면역결핍 바이러스가 포함된다.

[0116] 치료 또는 예방될 수 있는 골 흡수 장애에는 특히 골다공증, 골관절염, 외상성 관절염, 통풍 관절염, 및 다발성 골수종과 관련된 골 장애가 포함된다.

[0117] 치료 또는 예방될 수 있는 신경변성 질환에는 특히 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌경색, 및 외상성 신경변성 질환이 포함된다.

[0118] 치료 또는 예방될 수 있는 중식성 질환에는 특히 자궁내막증, 고형 종양, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 카포시 육종, 다발성 골수종, 전이성 흑색종 및 혈관형성 장애 예컨대 눈 혈관신생 및 영아 혈관종이 포함된다.

[0119] 본 발명에 따른 화합물은 치료에 사용될 수 있다. 그것은 상기한 장애의 치료에 사용될 수 있다. 구체적으로, 그것은 류마티스 관절염, 건선 또는 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)의 치료에 사용될 수 있다.

[0120] 상기에 정의된 MK2 억제 치료는 단독 치료로서 적용될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물 이외에, 비제한적으로 염증 및 면역 조절 및 진통 작용제 (소분자 또는 생물제제 중 어느 것)를 포함한 다른 작용제와의 공동-투여를 수반할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0121] 하기의 실시예로써 본 발명을 예시한다:

[0122] 실시예

[0123] 약어

[0124] Boc = t-부틸-카르바메이트

[0125] DCM = 디클로로메탄

- [0126] DMB = 2,4-디메톡실벤질
- [0127] DMF = 디메틸포름아미드
- [0128] DMSO = 디메틸 술록시드
- [0129] EtOAc = 에틸 아세테이트
- [0130] EtOH = 에탄올
- [0131] HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피
- [0132] K₂CO₃ = 탄산칼륨
- [0133] LDA = 리튬 디이소프로필아미드
- [0134] LHMDS = 리튬 헥사메틸디실라지드
- [0135] MgSO₄ = 황산마그네슘
- [0136] MeOH = 메탄올
- [0137] NaCl = 염화나트륨
- [0138] NaHCO₃ = 중탄산나트륨
- [0139] Na₂SO₄ = 황산나트륨
- [0140] NH₄Cl = 염화 암모늄
- [0141] NH₄OAc = 암모늄 아세테이트
- [0142] NMP = N-메틸피롤리돈
- [0143] PMB = 4-메톡시벤질
- [0144] SCX (-2) = 강 양이온 교환
- [0145] SEM 클로라이드 = 트리메틸실릴에톡시메틸 클로라이드
- [0146] TBTU = O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
- [0147] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0148] THF = 테트라히드로푸란
- [0149] TMB = 2,4,6-트리메톡시벤질
- [0150] UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피
- [0151] **정제**
- [0152] 다르게 설명되어 있지 않을 경우, 하기에서 언급되는 실시예의 순수 샘플은 방법 A (산성 절차) 또는 B (염기성 절차)로 나타낸 표준 준-정제용 HPLC 절차를 사용하여 수득하였다.
- [0153] **방법 A:**
- [0154] 길슨(Gilson)-시스템에 루나(Luna) C-18 (150×21.2 mm, 5 μ m) 칼럼을 장착하였다. 사용된 방법은 10-80% 또는 10-100% 구배의 아세토니트릴과 조합된 물 중 0.3% TFA-용액의 연속류로 이루어지며, 물이 반대 용리제로 이용되는 25-분의 전개이었다.
- [0155] **방법 B:**
- [0156] 워터스(Waters)-시스템에 엑스테라(XTerra) MS C-18 (10×50 mm, 5 μ m) 칼럼을 장착하였다. 사용된 방법은 10-100% 구배의 아세토니트릴을 사용하며, 중탄산 암모늄의 5 mM 수용액이 반대 용리제로 이용되는 7-분의 전개이었다.

[0157] 분석

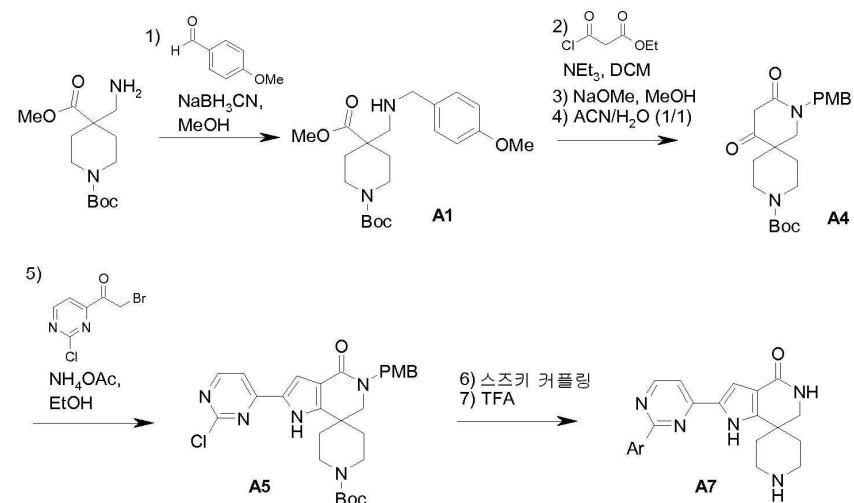
[0158] 다르게 설명되어 있지 않을 경우, 하기의 모든 합성 중간체 및 실시예들은 하기의 표준 방법을 사용하여 LC-MS로 분석하였다:

[0159] 워터스-LCMS-시스템에 엑스브릿지(XBridge) (C18, 3.5 μ m, 4.6×20 mm) 칼럼을 장착하였다. 사용된 방법은 0.05% TFA의 연속류와 함께 물 중 0-100% 구배의 아세토니트릴을 사용하는 5-분의 전개이었다.

[0160] 실시예에 기재되어 있는 최종 생성물의 명칭은 켐드로우 울트라(ChemDraw Ultra) 9.0.7 프로그램 (버전: 9.0.7.1009, 캠브리지소프트 코포레이션(CambridgeSoft Corp.))을 사용하여 생성시켰다.

[0161] 실시예 1-1:

[0162] 2'-(2-(벤조푸란-2-일)파리미딘-4-일)-5',6'-디하드로스페로[파페리딘-4,7'-파를로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온 유도체 (A7)의 합성



[0163]

[0164] 단계 1: 1-tert-부틸 4-메틸 4-((4-메톡시벤질아미노)메틸)파페리딘-1,4-디카르복실레이트 (A1)

[0165] 무수 MeOH (40 mL) 중의 상업적으로 입수 가능한 1-tert-부틸 4-메틸 4-(아미노메틸)파페리딘-1,4-디카르복실레이트 (10.10 mmol, 2.75 g) 및 4-메톡시벤즈알데히드 (15.15 mmol, 2.062 g)를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로히드라이드 (20.19 mmol, 1.269 g)의 첨가 후, 반응액을 45°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발시키고, EtOAc 및 포화 수성 비카르보네이트(bicarb.)에 용해시켰다. 유기 상의 분리 후, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc: 10에서 100%)에 의해 정제함으로써, 2.3 g의 오일 (58%)을 산출하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 300K): δ = 1.40 (2H, s), 1.45 (9H, s), 2.07 (2H, dt, J = 13.3 Hz, J = 3.4 Hz), 2.66 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.76 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.3 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 300K): δ = 28.8, 31.9, 47.3, 52.3, 53.9, 55.7, 57.3, 79.8, 114.0, 129.4, 132.8, 155.2, 159.0, 176.1. MS (ES) C₂₁H₃₂N₂O₅ 요구치: 392, 관측치: 393.3 [M+H]⁺.

[0166]

[0167] 단계 2: 1-tert-부틸 4-메틸 4-((3-에톡시-N-(4-메톡시벤질)-3-옥소프로판아미노)메틸)파페리딘-1,4-디카르복실레이트 (A2)

[0168] A1 (5.61 mmol, 2.2 g), 4-디메틸아미노파리딘 (0.561 mmol, 0.068 g) 및 파리딘 (16.82 mmol, 1.357 mL, 1.330 g)을 무수 DCM (25 mL)에 용해시킨 다음, DCM (5 mL) 중 (클로로포르밀)아세트산 에틸 에스테르 (6.17 mmol, 0.862 mL, 1.031 g)를 천천히 첨가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 층을 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 여과하여, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc: 10에서 80%)에 의해 정제함으로써, 원하는

생성물 A2와 미지의 관련 생성물의 혼합물인 2.6 g의 오일을 산출하였다.

[0169] MS (ES) $C_{26}H_{38}N_2O_8$ 요구치: 506, 관측치: 507.2 $[M+H]^+$.

[0170] 단계 3: 9-tert-부틸 4-메틸 2-(4-메톡시벤질)-3,5-디옥소-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-4,9-디카르복실레이트 (A3)

[0171] 단계 2로부터의 혼합물을 무수 MeOH (50 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡시드 (25.6 mmol, 1.384 g)를 첨가한 다음, 혼탁액을 60°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 2 N HCl에 용해시킨 후, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에 건조하고, 여과한 후, 진공에서 농축함으로써, 원하는 생성물인 A3 (2.02 g)를 오일로서 산출하였다.

[0172] MS (ES) $C_{24}H_{32}N_2O_7$ 요구치: 460, 관측치: 461.2 $[M+H]^+$.

[0173] 단계 4: tert-부틸 2-(4-메톡시벤질)-3,5-디옥소-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-카르복실레이트 (A4)

[0174] 조 생성물인 A3을 아세토니트릴 (50 mL) 및 물 (50 mL)에 용해시키고, 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 아세토니트릴을 증발 제거하고, 고체를 여과 분리한 후, 물로 세척하여, DCM에 용해시켰다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 생성물인 A4 (1.57 g)를 백색의 고체로서 수득하였다. 전체 수율 (A2 내지 A4)은 70%이었다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 300K): δ = 1.23 (2H,

[0175] m), 1.41 (9H, s), 1.76 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.26 (2H, s), 3.37 (2H, m), 3.39 (2H, s),

3.81 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (d, J = 8.6 Hz). ^{13}C NMR (100

MHz, $CDCl_3$, 300K): δ = 28.8, 30.0, 46.3, 47.1, 49.8, 51.7, 55.7, 80.2, 114.6, 128.4,

130.5, 154.9, 159.8, 166.4, 206.8. MS (ES) $C_{22}H_{30}N_2O_5$ 요구치: 402, 관측치: 425.2

[0176] $[M+Na]^+$.

[0177] 단계 5: tert-부틸 2'-(2-클로로페리미딘-4-일)-5'-(4-메톡시벤질)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스피로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-1-카르복실레이트 (A5)

[0178] A4 (3.98 mmol, 1.6 g) 및 NH_4OAc (11.93 mmol, 0.919 g)를 EtOH (100 mL)에 15분 동안 용해시켰다. 다음에, 2-브로모-1-(2-클로로페리미딘-4-일)에탄온 (3.98 mmol, 0.936 g)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 EtOAc (400 mL)에 용해시키고, 1 N HCl로 2회, 염수로 1회 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조한 후, 진공에서 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵坦: 10에서 100% EtOAc)에 의해 정제함으로써, A5를 황색의 고체 (1.32 g, 61%)로서 산출하였다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 300K): δ = 1.45 (9H, s), 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.64 (1H, br s). MS (ES) $C_{28}H_{32}ClN_5O_4$ 요구치: 537, 관측치: 538.2 $[M+H]^+$.

[0180] 단계 6: tert-부틸 2'-(2-(벤조푸란-2-일)페리미딘-4-일)-5'-(4-메톡시벤질)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스피로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-1-카르복실레이트 (A6)

[0181] tert-부틸 2'-(2-클로로페리미딘-4-일)-5'-(4-메톡시벤질)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스피로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-1-카르복실레이트 (A5) (4.5 g, 8.36 mmol), 2-벤조푸란보론산 (4.06 g, 25.09 mmol) 및 3염기성 인산칼륨 7수화물 (8.49 g, 25.09 mmol)의 혼합물을 무수 디옥산 (105 mL)에 용해시켰다. 생성 용액을 질소로 페징한 후, 이어서 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐(II)클로라이드 (676 mg, 0.836 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 다시 질소로 페징하고, 마이크로웨이브 중에서 45분 동안 140°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$ 으로 3회, 염수로 1회 세척하여,

Na_2SO_4 상에서 건조한 후, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 툴루엔으로 연화처리함으로써, tert-부틸 2'-(2-(벤조푸란-2-일)페리미딘-4-일)-5'-(4-메톡시벤질)-4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하드로스페로[페페리딘-4, 7'-페롤로[3, 2-c]페리딘]-1-카르복실레이트 (A6)를 백색의 고체 (3.60 g, 70%)로서 산출하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.42 (9H, s), 1.55 (2H, br d, J = 13.0 Hz), 2.08 (2H, br dt, J = 13.4 Hz), 2.65 (2H, br s), 3.56 (2H, br s), 3.74 (3H, s), 3.80 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.43 (1H, s), 7.46 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.03 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 5.4 Hz), 11.75 (1H, s). MS (ES) $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5$ 요구치: 619, 관측치: $620.2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 7: 실시예 1_1: 2'-(2-(벤조푸란-2-일)페리미딘-4-일)-5', 6'-디하드로스페로[페페리딘-4, 7'-페롤로[3, 2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

A6 (3.60 g, 5.81 mmol)을 TFA (29.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 마이크로웨이브 중에서 40분 동안 140°C로 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 용리액으로 MeOH를 사용하여 강 양이온 교환 (SCX)에 의해 정제한 후, 이어서 MeOH 중 0.7 N NH_3 으로 세정함으로써, 순수 유리 염기 를 황색의 고체 (2.22 g)로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.64 (2H, d, J = 12.8 Hz), 2.15 (2H, br dt, J = 13.0 Hz), 2.71 (2H, t, J = 11.9 Hz), 2.89 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.46 (2H, s), 4.12 (1H, br s), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.46 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 5.4 Hz), 11.78 (1H, br s); MS (ES) $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ 요구치: 399, 관측치: $400.1 [\text{M}+\text{H}]^+$.

이와 같은 방법에 따라 하기의 실시예(들)을 제조하였다:

실시예 1_2: 2'-(2'-아미노-2,5'-비페리미딘-4-일)-5', 6'-디하드로스페로[페페리딘-4, 7'-페롤로[3, 2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

2-아미노페리미딘-5-일보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (방법 B).

MS (ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}$ 요구치: 376, 관측치: 377.2

$[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 1_3: 2'-(2-(5-메톡시페리딘-3-일)페리미딘-4-일)-5', 6'-디하드로스페로[페페리딘-4, 7'-페롤로[3, 2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

5-메톡시페리딘-3-일보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (방법 B).

MS (ES) $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ 요구치: 390, 관측치: 391.2

$[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 1_4: 2'-(2-(2-플루오로페닐)페리미딘-4-일)-5', 6'-디하드로스페로[페페리딘-4, 7'-페롤로[3, 2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

2-플루오로페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (방법 B).

[0195]

MS (ES) $C_{21}H_{20}FN_5O$ 요구치: 377, 관측치: 378.2 $[M+H]^+$.

[0196]

실시예 1_5: 2'-(2-(3-플루오로페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0197]

3-플루오로페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (방법 B).

[0198]

MS (ES) $C_{21}H_{20}FN_5O$ 요구치: 377, 관측치: 378.1 $[M+H]^+$.

[0199]

실시예 1_6: 2'-(2-(4-아세틸페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0200]

4-아세틸페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ =1.91 (2H, br d, J = 14.1 Hz), 2.33 (2H, dt, J 1 = 14.1 Hz, J 2 = 3.9 Hz), 2.66 (3H, s), 3.12 (2H, q, 12.2 Hz), 3.53 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.37 (1H, m), 8.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.73 (1H, m), 8.85 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.83 (1H, s); MS (ES) $C_{23}H_{23}N_5O_2$ 요구치: 401, 관측치: 402.3 $[M+H]^+$.

[0201]

실시예 1_7: 2'-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0203]

3,4-메틸렌디옥시벤젠보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.91 (2H, d, J = 14.1 Hz), 2.31 (2H, br t, J = 14.1 Hz), 3.12 (2H, q, J = 12.2 Hz), 3.31 (2H, m), 6.17 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40 (1H, br s), 7.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.20 (1H, dd, J 1 = 8.3 Hz, J 2 = 1.2 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.71 (1H, br s), 8.72 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.74 (1H, s); MS (ES) $C_{22}H_{21}N_5O_3$ 요구치: 403, 관측치: 404.3 $[M+H]^+$.

[0204]

실시예 1_8: N-(5-(4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리미딘-2-일)페리미딘-2-일)아세트아미드

[0206]

2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페리딘을 사용하여 실시예 1_1 단계 6에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. DCM (800 μ L) 및 페리딘 (200 μ L) 중 이와 같은 중간 스크리 생성물 (0.053 mmol, 25 mg)의 용액에, 0°C에서 아세틸 클로라이드 (0.053 mmol, 3.75 μ L)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 24 내지 36시간 사이에, 반응이 완료될 때까지, 추가 분취량의 아세틸 클로라이드 (총 4 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc에 희석한 다음, 물로 1회 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 여과 및 증발 후, DCM/MeOH를 사용하여 용리되는 실리카 젤 상 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 조 혼합물을 정제하였다. 순수 분획을 증발시킴으로써, N-아세틸화 중간체를 백색의 고체로서 산출하였다. 상기 중간체 (0.028 mmol, 14.5 mg)를 디옥산 (1 mL) 중 4 N HCl을 사용하여 MeOH 중에서 N-Boc 탈보호하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 진공에서 증발시킴으로써, 표제 화합물을 디-HCl 염으로서 산출하였다.MS (ES) $C_{22}H_{23}N_7O_2$ 요구치: 417,관측치: 418.2 $[M+H]^+$.

[0207]

실시예 1_9: N-(5-(4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페

리미딘-2-일)파리딘-2-일)프로피온아미드

[0209] 프로피오닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1_13에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 디-HCl 염으로서 단리하였다.

MS (ES)

C₂₃H₂₅N₇O₂ 요구치: 431, 관측치: 432.2 [M+H]⁺.

[0211] 실시예 1_10: 2'-(2-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[파페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

[0212] 3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

D6, 300K): δ = 1.92 (2H, br d, J = 13.4 Hz), 2.32 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.53 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.44 (1H, br s), 7.46 (1H, d, J = 2.0), 7.93 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.72 (1H, br s), 8.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.89 (1H, s), 11.91 (1H, s); MS (ES) C₂₂H₁₉ClF₃N₅O 요구치: 461, 관측치: 461.1 [M+H]⁺.

[0214] 실시예 1_11: 2'-(2-(3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[파페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

[0215] 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-D6, 300K): δ = 1.90 (2H, br d, J = 14.1 Hz), 2.17 (2H, 5중선, J = 5.5 Hz), 2.31 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.52 (2H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (4H, q, J = 5.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 (1H, br s), 7.74 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.18 (1H,

dd, J1 = 8.3 Hz, J2 = 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.30 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.74 (br s), 11.80 (1H, s); MS (ES) C₂₄H₂₅N₅O₃ 요구치: 431, 관측치: 431.2 [M+H]⁺.

[0218] 실시예 1_12: 2'-(2-(비페닐-4-일)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[파페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

[0219] (1,1'-비페닐-4-일)보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₇H₂₅N₅O 요구치: 435,

관측치: 436.2 [M+H]⁺.

[0221] 실시예 1_13: 2'-(2-(3,4-디클로로페닐)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[파페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

[0222] 3,4-디클로로페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₁H₁₉Cl₂N₅O 요구치: 427,

관측치: 428.1 [M+H]⁺.

[0224] 실시예 1_14: 2'-(2-(3-이소프로필페닐)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[파페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]파리

딘]-4'(1'H)-온

[0225] 3-이소프로필벤젠보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₄H₂₇N₅O 요구치: 401,

관측치: 402.2 [M+H]⁺.

실시예 1_15: 2'-(2-(4-페녹시페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0228] 4-페녹시페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₇H₂₅N₅O₂ 요구치: 451, 관측치:

452.2 [M+H]⁺.

실시예 1_16: 2'-(2-(3-트리플루오로메톡시)페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0231] 3-(트리플루오로메톡시)페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₂H₂₀F₃N₅O₂

요구치: 443, 관측치: 444.2 [M+H]⁺.

실시예 1_17: 2'-(2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0234] 4-트리플루오로메틸벤젠보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₂H₂₀F₃N₅O 요구치: 427,

관측치: 428.1 [M+H]⁺.

실시예 1_18: 2'-(2-(4-시클로헥실페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0237] 4-시클로헥실페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K):

δ = 1.21-1.53 (6H, m), 1.69-1.95 (7H, m), 2.30 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.52 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.38 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.28 (1H, m), 8.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.71 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.76 (1H, s); MS (ES) C₂₇H₃₁N₅O 요구치: 441, 관측치: 442.4 [M+H]⁺.

실시예 1_19: 2'-(2-(3-tert-부틸-5-메틸페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0240] 3-tert-부틸-5-메틸페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

[0241] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, 300K): δ = 1.36 (9H, s), 1.92 (2H, br d, J = 13.8 Hz), 2.28 (2H, dt, J 1 = 13.8 Hz, J 2 = 3.5 Hz), 2.44 (3H, s), 3.12 ((2H, q, J = 11.8 Hz), 3.34 (2H, m), 3.52 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, br d, J = 5.9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.26 (1H, s), 8.31 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.75 (1H, br d, J = 11.0 Hz), 8.80 (1H, d, J = 5.1 Hz), 11.83 (1H, s); MS (ES) C₂₆H₃₁N₅O 요구치: 429, 관측치: 430.4 [M+H]⁺.

[0242] 실시예 1_20: 2'-(2-(4-히드록시-3-메톡시페닐)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스파로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

[0243] 4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

[0244] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, 300K): δ = 1.90 (2H, br d, J = 13.8 Hz), 2.29 (2H, dt, J 1 = 13.8 Hz, J 2 = 3.5 Hz), 3.11 (2H, q, J = 11.8 Hz), 3.32 (2H, m), 3.51 (2H, br s), 3.89 (3H, s), 7.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.40 (1H, br s), 7.69 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.29 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.72 (1H, br s), 9.56 (1H, br s), 11.75 (1H, s); MS (ES) C₂₂H₂₃N₅O₃ 요구치: 405, 관측치: 406.2 [M+H]⁺.

[0245] 실시예 1_21: 2'-(2-(퀴놀린-3-일)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스파로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

[0246] 퀴놀린-3-일보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (방법 B).

[0247] MS (ES) C₂₄H₂₂N₆O 요구치: 410, 관측치: 411.2 [M+H]⁺.

[0248] 실시예 1_22: 2'-(2-(4-tert-부틸페닐)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스파로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

[0249] 4-tert-부틸페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₅H₂₉N₅O 요구치: 415, 관측치:

[0250] 416.2 [M+H]⁺.

[0251] 실시예 1_23:

2'-(2-(4-օ)소부틸페닐)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스파로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

[0252] 4-օ)소부틸페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₅H₂₉N₅O 요구치: 415, 관측치:

[0253] 416.2 [M+H]⁺.

[0254] 실시예 1_24: 2'-(2-(나프탈렌-2-일)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스파로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

[0255] 나프탈렌-2-일보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₅H₂₃N₅O 요구치: 409, 관측치:410.2 [M+H]⁺.실시예 1_25: 2'-(2-(3,5-디클로로페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

3,5-디클로로페닐보론산 (THF/물 (9:1) 중 50%)을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES)

C₂₁H₁₉Cl₂N₅O 요구치: 427, 관측치: 428.1 [M+H]⁺.실시예 1_26: 2'-(2-(디벤조[b,d]푸란-2-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

2-(디벤조[b,d]푸란-2-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₇H₂₃N₅O₂ 요구치: 449, 관측치: 450.2 [M+H]⁺.실시예 1_27: 2'-(2-(4-이소부톡시페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

4-이소부톡시페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₅H₂₉N₅O₂ 요구치: 431,관측치: 432.2 [M+H]⁺.실시예 1_28: 2'-(2-(벤조[b]티오펜-2-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

벤조[b]티오펜-2-일보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K):

δ = 1.93 (2H, br d, J = 13.8 Hz), 2.33 (2H, dt, J 1 = 14.2 Hz, J 2 = 3.5 Hz), 3.13 (2H, m), 3.54 (2H, d, J = 2.3 Hz), 7.40-7.49 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.96 (1H, m), 8.05 (1H, m) 8.41 (1H, m) 8.57 (1H, s), 8.74 (1H, br s), 8.77 (1H, d, J = 5.4 Hz), 11.81 (1H, s);

MS (ES) C₂₃H₂₁N₅OS 요구치: 415, 관측치: 416.2 [M+H]⁺.실시예 1_29: 3-(4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리미딘-2-일)벤즈아미드

3-아세틸페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.92 (2H, d, J = 14.2 Hz), 2.31 (2H, dt, J 1 = 14.2 Hz, J 2 = 3.8 Hz), 3.12 (2H, q, J = 11.9 Hz), 3.32 (2H, m), 7.42 (1H, d, 1.9 Hz), 7.48 (1H, s), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.15 (1H, s), 8.36 (1H, m), 8.74 (1H, br s) 8.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.84 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.98 (1H, s), 11.81 (1H, s); MS (ES) C₂₂H₂₂N₆O₂ 요구치: 402, 관측치: 403.3 [M+H]⁺.

[0271] [0272] 실시예 1_30: 2'-(2-(3-아세틸페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0273] 3-아세틸페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.92 (2H, br d, J = 13.8 Hz), 2.30 (2H, dt, J 1 = 13.8 Hz, J 2 = 3.5 Hz), 3.12 (2H, q, J = 12.1 Hz), 3.53 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.43 (1H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.32 (1H, m), 8.73 (1H, m), 8.85 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.05 (1H, s), 11.86 (1H, s); MS (ES) C₂₃H₂₃N₅O₂ 요구치: 401, 관측치: 402.2 [M+H]⁺.

[0274] [0275] 실시예 1_31: 2-클로로-N-시클로헥실-4-(4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리미딘-2-일)벤즈아미드

[0276] 3-클로로-4-(시클로헥실카르바모일)페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.15 (1H br t, J = 12.0 Hz), 1.30 (4H, m, J = 10.1 Hz), 1.59 (1H, d, J = 12.6 Hz), 1.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 1.75 (1H, d, J = 4.0 Hz), 1.88 (3H, m, J = 9.3 Hz), 1.94 (1H, s), 2.33 (2H, dt, J 1 = 4.0 Hz, J 2 = 14.2 Hz), 3.12 (2H, q, J = 11.7 Hz), 3.33 (2H, d, J = 11.9 Hz), 3.53 (2H, s), 3.75 (1H, br s), 7.43 (1H, m, J = 2.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.38 (1H, br d, J = 10.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.78 (1H, br d, J = 10.5 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.4 Hz), 11.89 (1H, s); MS (ES) C₂₈H₃₁ClN₆O₂ 요구치: 519, 관측치: 519.2 [M].

[0277] [0278] 실시예 1_32: 2'-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0279] 4-클로로-2-플루오로페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.89 (2H, d, J = 14.3 Hz), 2.27 (2H, dt, J 1 = 3.6 Hz, J 2 = 15.0 Hz), 3.10 (2H, q, J = 10.7 Hz), 3.30 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.51 (2H, s), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.42 (1H, br s), 7.46 (1H, dd, J 1 = 1.5 Hz, J 2 = 8.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J 1 = 1.5 Hz, J 2 = 10.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.26 (2H, t, J = 8.7 Hz), 8.74 (1H, d, J = 10.7 Hz), 8.84 (1H, d, J = 5.6 Hz), 11.76 (1H, s) ; MS (ES) C₂₁H₁₉ClFN₅O 요구치: 411, 관측치: 412.1 [M+H]⁺.

[0280]

[0281] 실시예 1_33: 2'-(2-(비페닐-3-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0282]

비페닐-3-일보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.92 (2H, d, J = 13.7 Hz), 2.31 (2H, dt, J 1 = 4.7 Hz, J 2 = 14.1 Hz), 3.12 (2H, q, J = 12.5 Hz), 3.32 (2H, d, J = 12.1 Hz), 3.53 (2H, d, J = 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.85 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.36 (1H, br d, J = 9.3 Hz), 8.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.77 (2H, s), 8.84 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.84 (1H, s) ; MS (ES) C₂₇H₂₅N₅O 요구치: 435, 관측치: 436.2 [M+H]⁺.

[0283]

[0284] 실시예 1_34: 2'-(2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0285]

3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.94 (2H, d, J = 14.0 Hz), 2.31 (2H, dt, J 1 = 14.0 Hz, J 2 = 4.0 Hz), 3.13 (2H, q, J = 11.9 Hz), 3.34 (2H, br d, J = 11.9 Hz), 3.54 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.97 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.34 (1H, s), 8.46 (1H, m), 8.82 (1H, d, J = 10.2 Hz), 8.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.15 (1H, s), 12.00 (1H, s) ; MS (ES) C₂₃H₁₉F₆N₅O 요구치: 495, 관측치: 496.1 [M+H]⁺.

[0287]

[0288] 실시예 1_35: 2'-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0289]

3-(트리플루오로메틸)페닐보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

[0290] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.92 (2H, d, J = 14.5 Hz), 2.32 (2H, dt, J 1 = 3.9 Hz, J 2 = 14.5 Hz), 2.98 (1H, br s), 3.13 (2H, q, J = 12.1 Hz), 3.33 (2H, d, J = 12.1 Hz), 3.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43 (2H, s), 7.81 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.40 (1H, br d, J = 10.6 Hz), 8.76 (1H, br d, J = 10.2 Hz), 8.85 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 11.88 (1H, s); MS (ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 요구치: 427, 관측치: 428.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0291] 실시예 1_36: N-시클로헥실-4-(4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리미딘-2-일)벤즈아미드

[0292] N-시클로헥실-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)벤즈아미드를 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

[0293] MS (ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ 요구치: 484, 관측치: 485.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0294] 실시예 2_1:

[0295] 2'-(2-(벤조푸란-2-일)페리미딘-4-일)-1-메틸-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온 유도체의 합성



[0296] 실시예 2_1: 2'-(2-(벤조푸란-2-일)페리미딘-4-일)-1-메틸-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0297] 실시예 1_1 (76.9 mg, 0.193 mmol)을 아세토니트릴 (6 mL)에 혼탁시켰다. 포름알데하이드 (37%, 0.101 mL, 1.348 mmol), 나트륨 시아노보로히드라이드 (36.3 mg, 0.578 mmol) 및 몇 방울의 아세트산을 혼탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 SCX-칼럼에 적재하고, MeOH로 세정하였다. MeOH 중 0.7 M NH_3 을 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 세척 제거하였다. 진공하에서의 생성물의 농축 후, 준-정제용 HPLC에 의해 잔류물을 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

[0298] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.99 (2H, d, J = 14.0 Hz), 2.45 (2H, dt, J 1 = 3.3 Hz, J 2 = 14.2 Hz), 2.87 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.20 (2H, q, J = 13.0 Hz), 3.46 (2H, d, J = 12.1 Hz), 3.57 (2H, d, J = 2.3 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.41 (1H, s), 7.47 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.54 (1H, br s), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.07 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.66 (1H, br s), 11.76 (1H, s); MS (ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ 요구치: 413, 관측치: 414.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0300] 이와 같은 방법에 따라 하기의 실시예(들)을 제조하였다:

[0301] 실시예 2_2: 2'-(2-(벤조푸란-2-일)페리미딘-4-일)-1-에틸-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0302] 아세트알데하이드를 사용하여 실시예 2_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

[0303] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.83 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.00 (2H, d, J = 14.5 Hz), 3.13 (2H, q, J = 12.9 Hz), 3.20 (2H, m), 3.39 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 3.5 Hz), 3.57 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.46 (1H, dt, J_1 = 1.1 Hz, J_2 = 7.4 Hz), 7.52 (1H, s), 7.75 (2H, t, J = 9.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.14 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.61 (1H, br s), 11.68 (1H, s) ; MS (ES) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ 요구치: 427, 관측치: 428.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

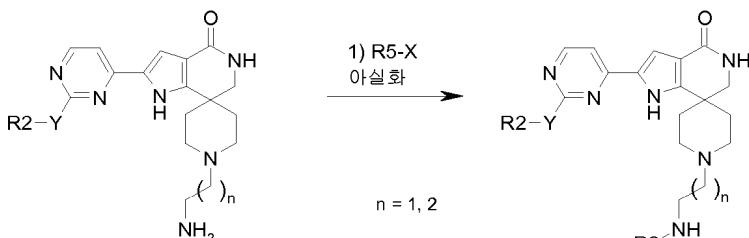
[0304] [0305] 실시예 2_3: 1-(2-아미노에틸)-2'-(2-(벤조푸란-2-일)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[파페리딘-4,7'-파를로[3,2-c]파리딘]-4'(1H)-온

[0306] [0307] (2-옥소-에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 2_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 DCM과 TFA의 1:1 혼합물에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

[0308] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 2.02 (2H, br d, J = 12.5 Hz), 2.59 (2H, br s), 2.73 (1H, s), 2.89 (1H, s), 3.37 (2H, br s), 3.59 (4H, br s), 7.36 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.54 (1H, br s), 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.08 (3H, br s), 8.19 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.57 (1H, s) ; MS (ES) $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ 요구치: 442, 관측치: 443.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0309] [0310] 실시예 3_1:

$\text{N}-(2'-(2-(벤조푸란-2-일)파리미딘-4-일)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스페로[파페리딘-4,7'-파를로[3,2-c]파리딘]-1-일)에틸)아세트아미드$ 유도체의 합성



[0311] [0312] 실시예 3_1: $\text{N}-(2'-(2-(벤조푸란-2-일)파리미딘-4-일)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스페로[파페리딘-4,7'-파를로[3,2-c]파리딘]-1-일)에틸)아세트아미드$

실시예 2_3 (19.5 mg, 0.025 mmol)을 DCM (2 mL)에 혼탁시켰다. 아세틸 클로라이드 (2.6 μL , 0.037 mmol) 및 트리에틸아민 (8.6 μL , 0.062 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 수 액적의 물을 사용하여 반응을 켄칭하고, 진공에서 농축함으로써, 조 생성물을 산출하였다. 상기 조 생성물을 MeOH에 용해시키고, SCX-칼럼에 적재한 후, 이어서 MeOH로 세정하였다. MeOH 중 0.7 M NH_3 을 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 세척 제거하였다. 진공하에서의 생성물의 농축 후, 준-정제용 HPLC에 의해 잔류물을 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

[0313] MS (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ 요구치: 484, 관측치: 485.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0314] 이와 같은 방법에 따라 하기의 실시예(들)을 제조하였다:

[0315] [0316] 실시예 3_2: $\text{N}-(3-(2'-(2-(벤조푸란-2-일)파리미딘-4-일)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스페로[파페리딘-4,7'-파를로[3,2-c]파리딘]-1-일)프로필)아세트아미드$

[0316] 실시예 1_1 (85.5 mg, 0.136 mmol)을 아세토니트릴 (5 mL)과 물 (2 mL)의 혼합물에 용해시켰다. K_2CO_3 (37.7 mg, 0.273 mmol) 및 3-(Boc-아미노)프로필 브로마이드 (64.9 mg, 0.273 mmol)를 상기 용액에 첨가하고, 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, SCX-칼럼에 적재한 후, 이어서 MeOH로 세정하였다. MeOH 중 0.7 M NH_3 을 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 세척 제거하였다. 진공하에서의 생성물의 농축 후, 준-정제용 HPLC에 의해 잔류물을 정제하여 (방법 A), 1-(3-아미노프로필)-2'-(2-(벤조푸란-2-일)파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스피로[파페리딘-4,7'-파롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온을 TFA-염으로서 산출하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ =

2.03 (4H, d, J = 13.0), 2.62 (2H, dt, J 1 = 3.1 Hz, J 2 = 14.9 Hz), 2.94 (2H, m), 3.13-3.17 (4H, m), 3.53 (2H, d), 3.58 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.52 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.91 (3H, br s), 8.20 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 5.5 Hz), 10.10 (1H, br s), 11.62 (1H, s);

MS (ES) $C_{26}H_{28}N_6O_2$ 요구치: 456, 관측치: 457.3 $[M+H]^+$.

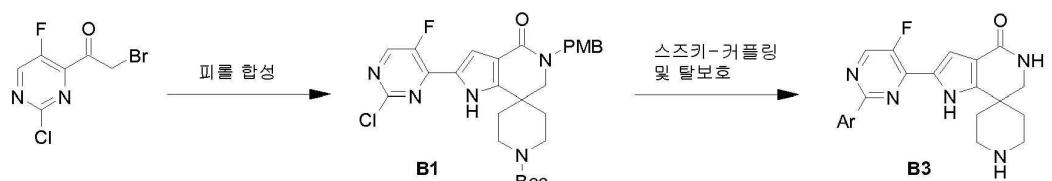
[0317] [0318] 아세틸 클로라이드를 사용하여 실시예 3_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 상기 중간체 아민을 아세틸화하였다. 준-정제용 HPLC에 의해 조 생성물을 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

[0319] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.86 (5H, m), 1.99

(2H, d, J = 14.1 Hz), 3.05-3.22 (6H, m), 3.26-3.47 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.57 (2H, d, J = 1.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.47 (1H, dt, J 1 = 1.1 Hz, J 2 = 8.1 Hz), 7.52 (1H, br s), 7.74 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.08 (1H, s), 8.12 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.80 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.61 (1H, br s), 11.77 (1H); MS (ES) $C_{28}H_{30}N_6O_3$ 요구치: 498, 관측치: 499.3 $[M+H]^+$.

실시예 4_1:

[0322] 2'-(2-(벤조푸란-2-일)-5-플루오로파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스피로[파페리딘-4,7'-파롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온 유도체 (B3)의 합성



[0323]

[0324] 단계 1: tert-부틸 2'-(2-클로로-5-플루오로파리미딘-4-일)-5'-(4-메톡시벤질)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스피로[파페리딘-4,7'-파롤로[3,2-c]파리딘]-1-카르복실레이트 (B1)

[0325] 2-브로모-1-(2-클로로-5-플루오로파리미딘-4-일)에탄온을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 준-정제용 HPLC (20-95%; 아세토니트릴, 물, TFA; 60분)에 의해 정제를 수행하였다. 분획들을 수집하고, 적은 부피로 농축한 후, 수성 $NaHCO_3$ 을 사용하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 층을 합쳐, Na_2SO_4 상에서 건조한 후, 증발 건조함으로써, 표제 화합물 (200 mg, 23%)을 산출하였다.

[0326] MS (ES) $C_{28}H_{31}ClFN_5O_4$ 요구치: 555, 관측치: 556.3 $[M+H]^+$.

[0327] 실시예 4_1: 2'-(2-(벤조푸란-2-일)-5-플루오로파리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스피로[파페리딘-4,7'-파롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

[0328] B1을 사용하여 실시예 1_1 단계 6 및 7에 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 준-정제용 HPLC에 의해 조 생성물을 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다: 물 + TFA 중 0에서 60% 아세토니트

릴로씨 (5 mg, 35%) 산출.

[0329] MS (ES) $C_{23}H_{20}FN_5O_2$ 요구치: 417, 관측치: 418.2 $[M+H]^+$.

[0330] 전기 방법에 따라 하기의 실시예(들)을 제조하였다:

[0331] 실시예 4_2: 2'-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-5-플루오로페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0332] 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일보론산을 사용하여 실시예 4_1에 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 준-정제용 HPLC에 의해 조 생성물을 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) $C_{22}H_{20}FN_5O_3$

[0333] 요구치: 421, 관측치: 422.1 $[M+H]^+$.

[0334] 실시예 4_3: 2'-(5-플루오로-2-(퀴놀린-3-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0335] 퀴놀린-3-일보론산을 사용하여 실시예 4_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ =

1.95 (2H, br d, J = 14.2 Hz), 2.39 (4H, m), 2.50 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.34 (2H, br d, J = 13.9 Hz), 3.57 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J 1 = 7.6 Hz, J 2 = 15.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J 1 = 7.6 Hz, J 2 = 15.4 Hz) 8.12 (2H, br d, J = 8.5 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.75 (1H, br s), 9.01 (1H, s), 9.45 (1H, s), 10.10 (1H, s, J = 2.1 Hz), 12.01

[0336] (1H, s); MS (ES) $C_{24}H_{21}FN_6O$ 요구치: 428, 관측치: 429.2 $[M+H]^+$.

[0337] 실시예 4_4: 4-(5-플루오로-4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리미딘-2-일)-N-메틸벤즈아미드

[0338] 4-(메틸카르바모일)페닐보론산을 사용하여 실시예 4_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 100:0에서 80:20의 DCM:MeOH을 사용하여 용리하는 실리카 겔 상 플래쉬 크로마토그래피 후, 이어서 MeOH:암모니아 = 100:0에서 99:1을 사용하여 용리되는 SCX-2 칼럼에 의해 조 생성물을 정제하였다.

1H NMR

(400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ 1.63 (2H, br d, J = 13.3 Hz), 2.25 (2H, dt, J 1 = 13.3 Hz, J 2 = 4.1 Hz), 2.73 (2H, t, J = 12.0 Hz), 2.83 (3H, d, J = 4.1 Hz), 2.91 (2H, br d, 12.0 Hz), 3.17 (1H, d, J = 4.1 Hz), 3.47 (2H, d, J = 2.1), 7.16 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.31 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.58 (1H, q, J = 5.0 Hz), 8.70 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.88 (1H, d, 3.3 Hz), 11.90 (1H, s); MS (ES) $C_{23}H_{23}FN_6O_2$ 요구치: 434, 관측치: 435.1 $[M+H]^+$.

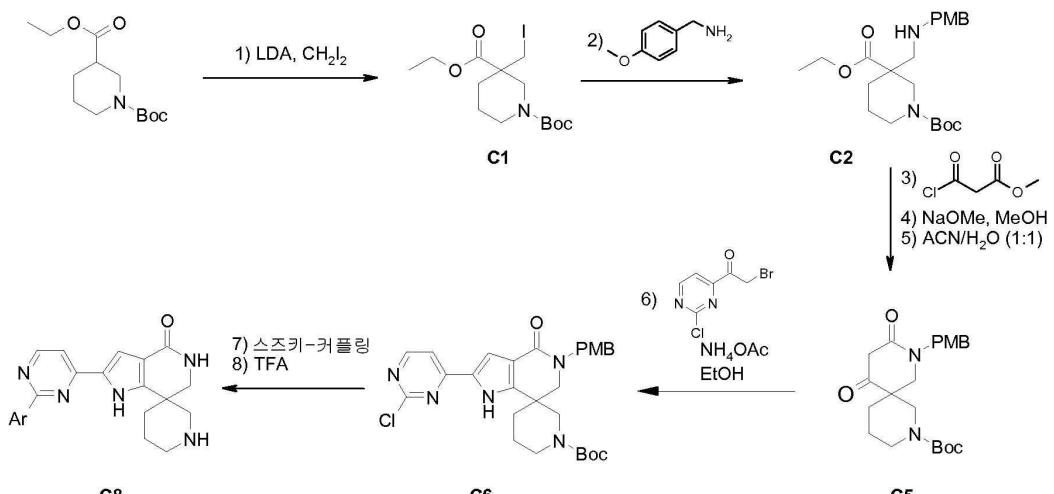
[0341] 실시예 4_5: 2'-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-플루오로페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0342] 4-클로로-2-플루오로페닐보론산을 사용하여 실시예 4_1에 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 준-정제용 HPLC에 의해 조 생성물을 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, 300K): δ = 1.89 (2H, br d, *J* = 14.2 Hz), 2.32 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.53 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.17 (1H, s), 7.48 (2H, br m), 7.65 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 8.21 (1H, br s), 8.27 (1H, dd, *J*₁ = 8.5 Hz, *J*₂ = 16.9 Hz), 8.74 (1H, br s), 8.95 (1H, s), 11.86 (1H, s); MS (ES) C₂₁H₁₈ClF₂N₅O 요구치: 429, 관측치: 430.2 [M+H]⁺.

실시예 5_1:

2'-(2-(베조푸란-2-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온유도체 (C8)의 합성



단계 1: 1-tert-부틸 3-에틸 3-(아이오도메틸)피페리딘-1,3-디카르복실레이트 (C1)

THF (15 mL) 중 디이소프로필아민 (14.6 mmol, 2.05 mL)의 용액을 -78°C 로 냉각하였다. N-부틸리튬 (헥산 중 1.6 M) (16 mmol, 10 mL)을 적가하고, 용액을 0°C 에서 30분 동안 교반하였다. -78°C 로 냉각한 후, THF 20 mL 중 1-tert-부틸 3-에틸 피페리딘-1,3-디카르복실레이트 (14.6 mmol, 3.75 g)의 용액을 첨가하고, 용액을 -78°C 에서 3시간 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 디아이오도메탄 (16 mmol, 1.3 mL)의 용액을 첨가하고, 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 물의 첨가에 의해 반응을 켄칭하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 여과하여, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc: 10에서 50%)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (C1) (4.5 g, 74%)을 산출하였다.

MS (ES)

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{INO}_4$ 요구치: 397, 관측치: 420.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

단계 2: 1-tert-부틸 3-에틸 3-((4-메토시벤질아미노)메틸)파페리딘-1-3-디카르복실레이트 (C2)

1-tert-부틸 3-에틸 3-(아이오도메틸)파페리딘-1,3-디카르복실레이트 (C1) (4.13 mmol, 1.64 g)을 THF (5 mL)에 용해시키고, (4-메톡시페닐)메탄아민 (6.19 mmol, 0.81 mL) 및 탄산세슘 (6.19 mmol, 2.02 g)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브 중에서 145°C에서 8시간 동안 가열하였다. 혼합물을 PE-필터 상에서 여과하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc: 0에서 45%)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (C2) (340 mg, 20%)을 산출하였다.

1 H

¹H NMR (400MHz, DMSO, 300K): δ = 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.67 (1H, m), 1.89 (1H, m), 2.64 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.77 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.21 (1H, m), 3.51 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.70 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).

7.2 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).

- [0353] 단계 3: 1-tert-부틸 3-에틸 3-((3-메톡시-N-(4-메톡시벤질)-3-옥소프로판아미도)메틸)페페리딘-1,3-디카르복실레이트 (C3)
- [0354] tert-부틸 8-(4-메톡시벤질)-9-옥소-2,8-디아자스피로[5.5]운데칸-2-카르복실레이트 (C2)를 사용하여 실시예 1_1 단계 2에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc (1:1))에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (C3) (1.7 g, 100%)을 산출하였다.
- [0355] MS (ES) $C_{26}H_{38}N_2O_8$ 요구치: 506, 관측치: $507.3 [M+H]^+$.
- [0356] 단계 4: 2-tert-부틸 10-메틸 8-(4-메톡시벤질)-9,11-디옥소-2,8-디아자스피로[5.5]운데칸-2,10-디카르복실레이트 (C4)
- [0357] 1-tert-부틸 3-에틸 3-((3-메톡시-N-(4-메톡시벤질)-3-옥소프로판아미도)메틸)페페리딘-1,3-디카르복실레이트 (C3)를 사용하여 실시예 1_1 단계 3에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물 (C4)을 그대로 다음 반응에 사용하였다.
- MS (ES) $C_{24}H_{32}N_2O_7$ 요구치: 460, 관측치: 483.3
 $[M+Na]^+$.
- [0358] 단계 5: tert-부틸 8-(4-메톡시벤질)-9,11-디옥소-2,8-디아자스피로[5.5]운데칸-2-카르복실레이트 (C5)
- [0360] 2-tert-부틸 10-메틸 8-(4-메톡시벤질)-9,11-디옥소-2,8-디아자스피로[5.5]운데칸-2,10-디카르복실레이트 (C4)를 사용하여 실시예 1_1 단계 4에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc: 20에서 60%)에 의해 정제함으로써, C5를 산출하였다.
- MS (ES) $C_{22}H_{30}N_2O_5$
 요구치: 402, 관측치: $425.2 [M+Na]^+$.
- [0361] 단계 6: tert-부틸 2'-(2-클로로페리미딘-4-일)-5'-(4-메톡시벤질)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스피로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-1-카르복실레이트 (C6)
- [0363] tert-부틸 8-(4-메톡시벤질)-9,11-디옥소-2,8-디아자스피로[5.5]운데칸-2-카르복실레이트 (C5)를 사용하여 실시예 1_1 단계 5에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc = 100:0에서 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (C6) (403 mg, 60%)을 산출하였다.
- MS (ES) $C_{28}H_{32}ClN_5O_4$ 요구치: 537, 관측치: $538.1 [M+H]^+$.
- [0365] 실시예 5_1: 2'-(2-(벤조프uran-2-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스피로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온
- [0366] C6을 사용하여 실시예 1_1 단계 6 및 7의 제조에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 준-정제용 HPLC에 의해 조 생성물을 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ 1.74 (1H, m), 1.89 (2H, br d, J = 12.8 Hz), 2.28 (1H, m), 2.84 (br q, J = 11.6 Hz), 3.37 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.63 (1H, dd, J 1 = 12.8 Hz, J 2 = 2.9 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.47 (2H, m), 7.74 (1H, d, 8.3 Hz), 7.84 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.52 (1H, m), 8.81 (1H, d, J = 5.0 Hz), 9.14 (1H, br d, 10.9 Hz), 11.9 (1H, s); MS (ES) $C_{23}H_{21}N_5O_2$ 요구치: 399, 관측치: $400.2 [M+H]^+$.
- [0368] 전기 방법에 따라 하기의 실시예(들)을 제조하였다:
- [0369] 실시예 5_2: 2'-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스피로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0370]

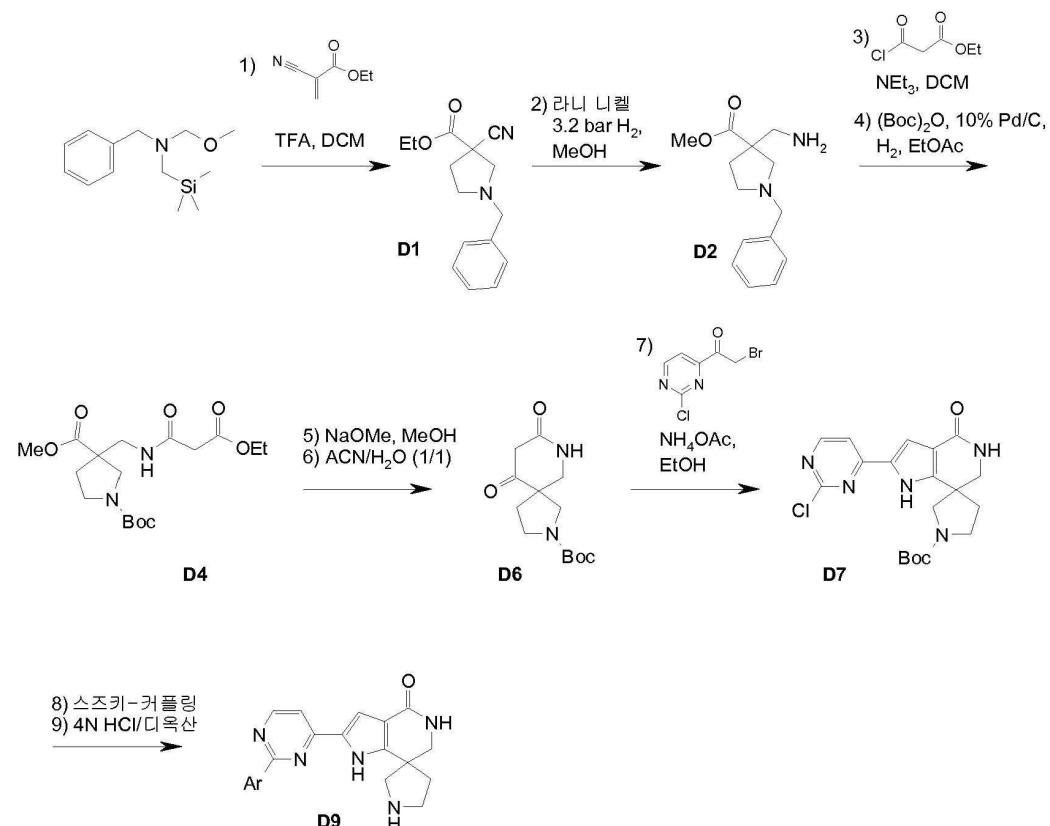
벤조[d][1,3]디옥솔-5-일보론산을 사용하여 실시예 5_1의 제조에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 준-정제용 HPLC에 의해 조생성물을 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS

(ES) $C_{22}H_{21}N_5O_3$ 요구치: 403, 관측치: 404.2 $[M+H]^+$.

실시예 6_1:

2'-(2-(퀴놀린-3-일)피리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[피롤리딘-3,7'-피롤로[3,2-c]피리딘]-4'(1'H)-온 유도체 (D9)의 합성



[0374]

단계 1: 에틸 1-벤질-3-시아노피롤리딘-3-카르복실레이트 (D1)

[0376]

DCM (100 mL) 중 에틸 2-시아노아크릴레이트 (17.58 mmol, 2.20 g)의 용액에 질소 분위기 하에서 TFA (4.31 mmol, 0.49 g)를 첨가하였다. 이어서, 반응 온도를 실온으로 유지하기 위하여 (발열 반응) 얼음-조를 이용하여 냉각하면서, DCM (50 mL) 중 N-벤질-1-메톡시-N-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민 (21.49 mmol, 5.10 g)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 빔새 교반하였다. 다음에, 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (100 mL)로 세척하였다. 수성 상을 DCM (100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 진공에서 증발시켰다. 조생성물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (100% 헵탄에서 50% EtOAc)에 의해 정제함으로써, 4.27 g의 무색 오일 (94%)을 산출하였다.

1H -NMR (400 MHz,

$CDCl_3$, 300K): δ = 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.44 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.99 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.17 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.69 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.29 (5H, m).

[0377]

단계 2: 메틸 3-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카르복실레이트 (D2)

[0379]

물 중 50% 라니 니켈(Raney Nickel) (5.84 mmol, 1.00 g)을 MeOH에 혼탁시키고, 경사분리하였다. 이와 같은 절차를 2회 수행하였다. 최종적으로, 라니 니켈을 MeOH (5 mL) 중 혼탁액으로서 MeOH (10 mL) 중 D1 (2.05

mmol, 0.53 g)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 파아르 장치 (3.2 bar H₂)에서 실온에서 2시간 동안 전탕하였다. 라니 니켈을 여과 제거하였다. 여과물을 농축하고, 디옥산과 공동-증발시킴으로써, 0.48 g의 무색 오일을 생성시켰는데, ¹H-NMR에 따르면 이는 원하는 생성물과 상응하는 그의 에틸 에스테르 유사체의 혼합물이었다.

[0380] 단계 3: 메틸 1-벤질-3-((3-에톡시-3-옥소프로판아미도)메틸)파롤리딘-3-카르복실레이트 (D3)

DCM (60 mL) 중 D2 (22.15 mmol, 5.50 g) 및 트리에틸아민 (71.80 mmol, 7.26 g)의 용액을 0°C로 냉각하였다. 다음에, DCM (40 mL) 중 에틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트 (32.60 mmol, 4.91 g)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에 도달하도록 21시간 동안 방치하였다. 0°C에서 추가 트리에틸아민 (22.15 mmol, 2.24 g) 및 에틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트 (11.08 mmol, 1.67 g)를 첨가하고, 반응을 완료시키기 위하여 혼합물을 실온에 도달하도록 다시 60분 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 물 (80 mL)로 세척하였다. 수성 상을 DCM (65 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 염수 (80 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피 (100% DCM에서 10% MeOH)에 의해 정제함으로써, 9.58 g의 황색 오일을 산출하였는데, ¹H-NMR에 따르면 이는 원하는 생성물과 상응하는 그의 디에틸 에스테르 유사체의 혼합물이었다.

[0382] 단계 4: 1-tert-부틸 3-((3-에톡시-3-옥소프로판아미도)메틸)파롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (D4)

[0383] D3 (14.43 mmol, 5.23 g) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (17.32 mmol, 3.78 g)를 EtOAc (180 mL)에 용해시켰다. 다음에, 활성 탄소 (0.909 mmol, 1.077 g) 상 10% 팔라듐을 첨가하고, 실온에서 21시간 동안 혼합물을 통하여 H₂-기체를 폭기함으로써, 수소화를 수행하였다. 혼합물을 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 9/1에서 100% EtOAc)에 의해 정제함으로써, 황색의 오일로서 3.02 g을 산출하였는데, ¹H-NMR에 따르면 이는 원하는 생성물과 상응하는 그의 디에틸 에스테르 유사체의 혼합물이었다.

[0384] MS (ES) C₁₇H₂₈N₂O₇ 요구치: 372, 관측치: 373.4 [M+H]⁺.

[0385] 단계 5: 2-tert-부틸 9-메틸 8,10-디옥소-2,7-디아자스피로[4.5]데칸-2,9-디카르복실레이트 (D5)

[0386] 나트륨 (31.60 mmol, 0.73 g) 및 MeOH (8.45 mL)를 사용하여 새로운 나트륨 메톡시드의 용액을 제조하였다. MeOH (4.48 mL) 중 D4 (4.10 mmol, 1.53 g)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 교반하였다. 다음에, 혼합물을 실온으로 냉각하였다. THF를 첨가하고, 3% 수성 시트르산을 사용하여 혼합물을 pH 7이 되게 하였다. 이어서, 수성 상을 NaCl로 포화시켰다. 2개 층의 분리 후, 수성 상을 THF로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피 (100% DCM에서 10% MeOH)에 의해 정제함으로써, 0.62 g의 황색 오일 (46%)을 생성시켰다.

MS (ES) C₁₅H₂₂N₂O₆ 요구치:

[0387] 326, 관측치: 327.3 [M+H]⁺.

[0388] 단계 6: tert-부틸 8,10-디옥소-2,7-디아자스피로[4.5]데칸-2-카르복실레이트 (D6)

[0389] 40 mL 아세토니트릴/물 (1/1) 중 D5 (1.90 mmol, 0.62 g)의 용액을 5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 95/5)에 의해 정제함으로써, 0.34 g의 황색 오일 (66%)을 산출하였다.

[0390] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300K): δ = 1.46 (9H, s), 1.88 (1H, m),

2.26 (1H, m), 3.50 (8H, m), 6.70 (1H, br d, 34.8 Hz); MS (ES) C₁₃H₂₀N₂O₄ 요구치:

[0391] 268, 관측치: 269.4 [M+H]⁺.

[0392] 단계 7: tert-부틸 2'-(2-클로로파리미딘-4-일)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스피로[파롤리딘-3,7'-파롤리딘-3,2-c]파리딘]-1-카르복실레이트 (D7)

[0393] EtOH (20 mL) 중 2-브로모-1-(2-클로로파리미딘-4-일)에탄온 (1.04 mmol, 0.24 g), D6 (1.04 mmol, 0.28 g) 및 암모늄 아세테이트 (4.15 mmol, 0.32 g)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

농축하였다. 잔류물을 물 (20 mL)에 용해시키고, 5% 수성 NaHCO_3 을 사용하여 pH 7이 되게 하였다. 침전물을 여과 제거하고, 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피 (100% DCM에서 10% MeOH)에 의해 정제함으로써, 0.11 g의 황색 고체 (26%)를 산출하였다.

[0394] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300K): δ = 1.49 (9H, s), 2.28 (2H, m), 3.55 (6H, m), 5.70 (1H, br s), 7.30 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.84 (1H, br s); MS (ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_3$ 요구치: 403, 관측치: 404.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0395] 단계 8 및 9: 실시예 6_1: 2'-(2-(퀴놀린-3-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페롤리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0396] 퀴놀린-3-일보론산 (53.2 μmol , 9.2 mg), D7 (53.2 μmol , 21.5 mg), 2 N 수성 K_2CO_3 (106 μL), 톨루엔 (837 μL) 및 EtOH (209 μL)의 혼합물을 질소로 폐징하였다. 다음에, 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.7 μmol ; 3.1 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 중에서 140°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (1 mL)로 세척하였다. 수성 상에 염수 (1 mL)를 첨가한 후, 이어서 EtOAc (2×2 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 농축하였다. 잔류물을 실온에서 30분 동안 디옥산 (2 mL) 중 4 N HCl로 처리하였다. 혼합물을 원심분리한 후, 경사분리하였다. 이어서, 잔류물을 다시 2회 디에틸 에테르에 혼탁시키고, 원심분리한 후, 경사분리하였다. 잔류물을 진공에서 건조하고, 준-정제용 HPLC에 의해 정제함으로써 (방법 A), 10.1 mg의 원하는 생성물을 TFA 염 (37%)으로서 수득하였다.

[0397] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 2.21 (1H, m), 2.55 (1H, m), 3.50 (6H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.56 (1H, br s), 7.73 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 5.4 Hz); 8.14 (1H, br d, J = 8.6 Hz), 8.23 (1H, br d, J = 8.2 Hz), 8.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.10 (1H, br s), 9.25 (1H, br s), 9.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.08 (1H, d, 2.1 Hz), 12.02 (1H, br s); MS (ES) $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ 요구치: 396, 관측치: 397.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0398] 전기 방법에 따라 하기의 실시예들을 제조하였다:

[0400] 실시예 6_2: 2'-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페롤리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0401] 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일보론산을 사용하여 실시예 6_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (방법 A). 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다.

MS (ES)

[0402] $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ 요구치: 389, 관측치: 390.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0403] 실시예 6_3: 2'-(2-p-톨릴페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페롤리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0404] p-톨릴보론산을 사용하여 실시예 6_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (방법 A). 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다.

MS (ES) $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ 요구치:

[0405] 359, 관측치: 360.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0406] 실시예 6_4: 2'-(2-(3-플루오로페닐)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페롤리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0407] 3-플루오로페닐보론산을 사용하여 실시예 6_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한

후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (방법 A). 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다.

MS (ES) $C_{20}H_{18}FN_5O$

[0408] 요구치: 363, 관측치: $364.3 [M+H]^+$.

[0409] 실시예 6_5: 2'-(2-(벤조푸란-2-일)피리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[피롤리딘-3,7'-피롤로[3,2-c]피리딘]-4'(1'H)-온

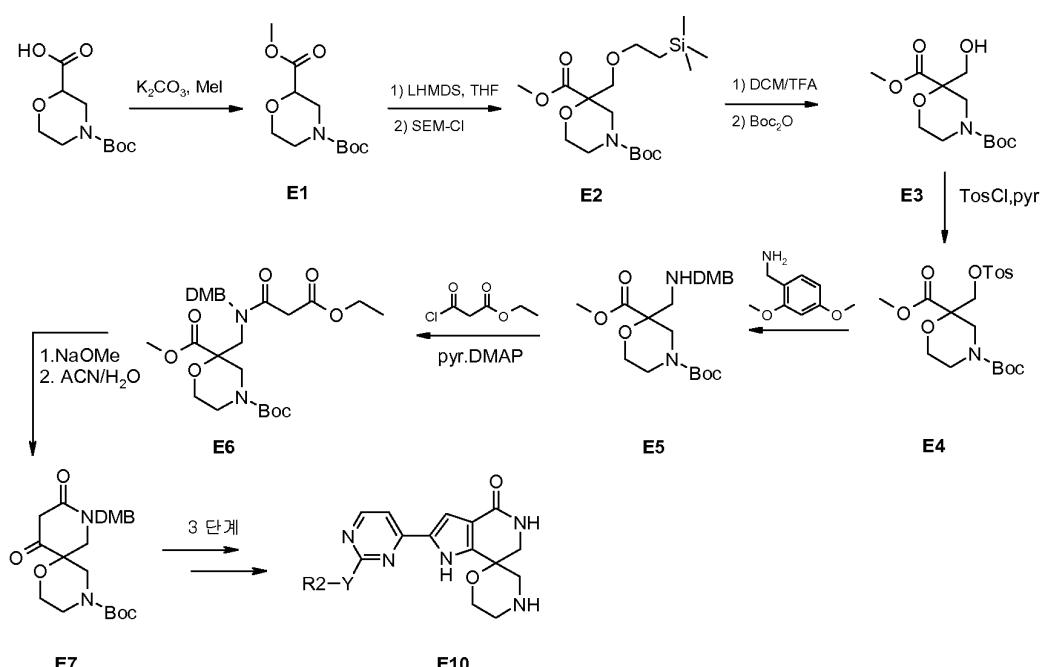
[0410] 단계 7에서 2-브로모-1-(2-클로로피리딘-4-일)에탄온을 사용한 것 이외에는, 벤조푸란-2-일보론산을 사용하여 실시예 6_1의 제조에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 물질을 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA 염으로서 단리하였다.

MS (ES) $C_{23}H_{20}N_4O_2$

[0411] 요구치: 384, 관측치: $385.3 [M+H]^+$.

[0412] 실시예 7_1:

[0413] 2'-(2-(벤조푸란-2-일)피리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[모르폴린-2,7'-피롤로[3,2-c]피리딘]-4'(1'H)-온 유도체 (E10)의 합성



[0414]

[0415] 단계 1: 4-tert-부틸 2-메틸 모르폴린-2,4-디카르복실레이트 (E1)

[0416] 4-Tert-부틸 2-메틸 모르폴린-2,4-디카르복실레이트 (5 g, 21.62 mmol)를 DMF (60 mL)에 용해시키고, K_2CO_3 (9.10 g, 64.9 mmol) 및 아이오도메탄 (4.98 mL, 80 mmol)을 첨가한 후, 혼탁액을 $60^\circ C$ 에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 NH_4Cl 에 부은 후, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 포화 NH_4Cl 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조한 후, 여과하여, 진공에서 농축하였다. 짧은 실리카 칼럼 (헵탄:EtOAc 100:0에서 50:50)을 통하여 잔류물을 정제함으로써, 4-tert-부틸 2-메틸 모르폴린-2,4-디카르복실레이트 (5.09 g, 96%)를 백색의 고체로서 산출하였다.

MS (ES) $C_{11}H_{19}NO_5$ 요구치: 245,

[0417] 관측치: $268.2 [M+Na]^+$.

[0418] 단계 2: 4-tert-부틸 2-메틸 2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)모르폴린-2,4-디카르복실레이트 (E2)

[0419] E1 (5.0 g, 20.39 mmol)을 THF (45 mL)에 용해시키고, $-78^\circ C$ 로 냉각하였다. LHMDS (헥산/에틸벤젠 중 1 M) (40.8 mL, 40.8 mmol)를 30분 이내에 첨가하고, 용액을 $-78^\circ C$ 에서 35분 동안 교반하였다. (2-(클로로메톡시)에

틸)트리메틸실란 (10.02 mL, 56.5 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 밤새 방치하였다. 포화 NH_4Cl 을 사용하여 반응 혼합물을 켄칭하고, EtOAc 로 2회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 여과하여, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄: EtOAc = 100:0에서 70:30)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (6.09 g, 80%)을 산출하였다.

[0420] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300K): δ 0.00 (3H, s), 0.92 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.47 (9H, s), 3.02 (2H, d, J = 13.3 Hz), 3.55 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.83 (3H, m), 4.34 (1H, d, J = 13.3 Hz). MS (ES) $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Si}$ 요구치: 375, 관측치: 398.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0421] 단계 3: 4-tert-부틸 2-메틸 2-(히드록시메틸)모르폴린-2,4-디카르복실레이트 (E3)

[0422] E2 (6.09 g, 16.22 mmol)를 DCM (100 mL)에 용해시키고, TFA (26.5 mL, 357 mmol)를 첨가한 후, 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DCM (100 mL)에 용해시켰다. N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (15 mL, 86 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (10.62 g, 48.7 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 여과하여, 진공에서 농축하였다. 툴루엔:아세톤 100:0에서 50:50의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제함으로써, 표제 화합물 (3.22 g, 72%)을 산출하였다.

[0423] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300K): δ 1.46 (9H, s), 2.24 (1H, m), 3.05 (2H, m), 3.64-4.14 (7H, m), 4.32 (1H, d, J = 13.7 Hz); MS (ES) $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ 요구치: 275, 관측치: 298.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0424] 단계 4: 4-tert-부틸 2-메틸 2-(토실옥시메틸)모르폴린-2,4-디카르복실레이트 (E4)

[0425] E3 (3.2 g, 11.62 mmol)을 피리딘 (75 mL)에 용해시키고, p-톨루엔су포닐 클로라이드 (2.66 g, 13.95 mmol)를 대략 10분 이내에 4 분획으로 첨가한 후, 용액을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc 로 2회 추출하였다. 유기 층을 1 N HCl 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 여과하여, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄: EtOAc 100:0에서 40:60)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (4.0 g, 80%)을 산출하였다.

[0426] MS (ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_8\text{S}$ 요구치: 429, 관측치: 452.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0427] 단계 5: 4-tert-부틸 2-메틸 2-((2,4-디메톡시벤질아미노)메틸)모르폴린-2,4-디카르복실레이트 (E5)

[0428] E4 (365 mg, 0.850 mmol)를 아세토니트릴 (10 mL)에 용해시키고, (2,4-디메톡시페닐)메탄아민 ($700 \mu\text{L}$, 4.66 mmol)을 첨가한 후, 용액을 환류 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 물/ EtOAc 로 추출한 후, 물로 2회 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 여과하여, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 툴루엔: EtOAc 100:0에서 20:80의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (115 mg, 32%)을 산출하였다.

[0429] MS (ES) $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ 요구치: 424, 관측치: 425.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0430] 단계 6: 4-tert-부틸 2-메틸 2-((N-(2,4-디메톡시벤질)-3-에톡시-3-옥소프로판아미도)메틸)모르폴린-2,4-디카르복실레이트 (E6)

[0431] E5를 사용하여 실시예 1_1 단계 2의 제조를 위한 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (툴루엔: EtOAc 100:0에서 50:50)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (1.72 g, 92%)을 산출하였다.

[0432] MS (ES) $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}$ 요구치: 538, 관측치: 561.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0433] 단계 7: tert-부틸 8-(2,4-디메톡시벤질)-9,11-디옥소-1-옥사-4,8-디아자스페로[5.5]운데칸-4-카르복실레이트 (E7)

[0434] E6을 사용하여 실시예 1_1 단계 3 및 4의 제조에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (톨루엔:EtOAc 100:0에서 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (772 mg, 66%)을 산출하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 300K): δ 1.46 (9H, s), 3.04-3.36 (4H, m), 3.41-3.67 (4H, m), 3.80 (3H, m), 3.81 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.46 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 300K): δ 28.71, 44.85, 45.75, 46.34, 50.42, 55.80, 62.97, 81.10, 98.92, 104.9, 116.9, 131.8, 157.0, 159.0, 161.1, 165.9, 201.9. MS (ES) C₂₂H₃₀N₂O₇ 요구치: 434, 관측치: 435.1 [M+H]⁺. 정밀 질량 [M+H]⁺ = 435.2116.

[0435]

[0436] 단계 8: tert-부틸 2'-(2-클로로페리미딘-4-일)-5'-(4-메톡시벤질)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라하이드로스페로[모르폴린-2,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4-카르복실레이트 (E8)

[0437]

E7을 사용하여 실시예 1_1 단계 5의 제조에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (톨루엔:EtOAc 100:0에서 20:80)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (160 mg, 16%)을 산출하였다.

[0438]

MS (ES) C₂₈H₃₂ClN₅O₅ 요구치: 569, 관측치: 570.2 [M+H]⁺.

[0439]

실시예 7_1: 2'-(2-(벤조푸란-2-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디하이드로스페로[모르폴린-2,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0440]

E8 및 2-벤조푸란보론산을 사용하여 실시예 1_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

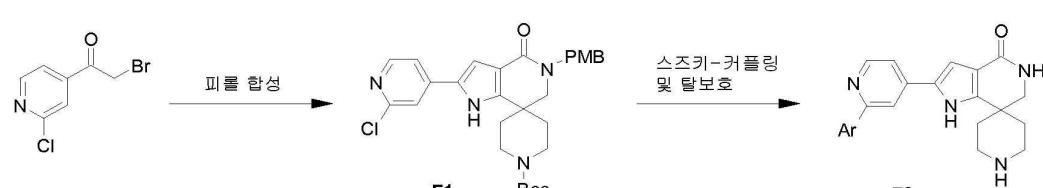
[0441]

MS (ES) C₂₂H₁₉N₅O₃ 요구치: 401, 관측치: 402.1[M+H]⁺.

[0442] 실시예 8_1:

[0443]

2'-(2-(벤조푸란-2-일)페리딘-4-일)-5',6'-디하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온 유도체 (F3)의 합성



[0444]

[0445] 단계 1: tert-부틸 2'-(2-클로로페리딘-4-일)-5'-(4-메톡시벤질)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-1-카르복실레이트 (F1)

[0446]

2-브로모-1-(2-클로로페리딘-4-일)에탄온을 사용하여 실시예 1_1 단계 5의 제조에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc = 90:10에서 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (2.08 g, 52%)을 산출하였다. 추가적으로 준-정제용 HPLC에 의해 소량 샘플을 정제하였다 (방법 A). 원하는 분획을 포화 NaHCO₃에 용해시키고, EtOAc로 추출함으로써, 분석용 샘플을 산출하였다.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ 1.40 (9H, s), 1.52 (2H, br d, J = 13.7 Hz), 1.89 (2H, m), 2.62 (2H, br s), 3.52 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.78 (2H, br s), 4.54 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.29 (2H, d, 8.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J 1 = 5.4, J 2 = 1.2 Hz), 7.87 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.4 Hz), 11.57 (1H, s). ¹³C NMR (100MHz, DMSO-D6, 300K): δ 28.47, 31.73, 34.38, 48.13, 51.42, 55.45, 60.11, 79.17, 108.9, 114.2, 115.4, 117.6, 117.8, 128.5, 130.0, 130.5, 142.5, 146.1, 150.3, 151.5, 154.0, 158.8, 162.8. MS (ES) C₂₉H₃₃ClN₄O₄ 요구치: 536, 관측치: 537.1[M+H]⁺.

[0447] [0448] 실시예 8_1: 2'-(2-(벤조푸란-2-일)파리딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[파페리딘-4,7'-파롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온 (F3)

[0449] F1을 사용하여 실시예 1_1 단계 6 + 7의 제조에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

D6, 300K): δ = 1.93 (2H, br d, J = 14.1 Hz), 2.26 (2H, dt, J 1 = 13.9 Hz, J 2 = 3.7 Hz), 3.12 (2H, br.q, 12.0 Hz), 3.33 (2H, br d, 12.8 Hz), 3.52 (2H, d, J = 1.9 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.35 (2H, m), 7.43 (1H, dt, J 1 = 7.5 Hz, J 2 = 1.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, m), 8.61 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.85 (1H, br d, J = 9.9 Hz), 11.84 (1H, s). MS (ES) C₂₄H₂₂N₄O₂ 요구치: 398, 관측치: 399.1 [M+H]⁺.

[0450] [0451] 전기 방법에 따라 하기의 실시예(들)을 제조하였다:

[0452] [0453] 실시예 8_2: 2'-(2-(퀴놀린-3-일)파리딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[파페리딘-4,7'-파롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

퀴놀린-3-일보론산을 사용하여 실시예 8_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (방법 B).

[0454] MS (ES) C₂₅H₂₃N₅O 요구치: 409, 관측치: 410.2 [M+H]⁺.

[0455] [0456] 실시예 8_3: 2'-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)파리딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[파페리딘-4,7'-파롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온

벤조[d][1,3]디옥솔-5-일보론산을 사용하여 실시예 8_1의 제조에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES) C₂₃H₂₂N₄O₃

[0457] 요구치: 402, 관측치: 403.1 [M+H]⁺.

[0458] 실시예 9_1:

[0459] 2'-(2-(벤조[d]티아졸-2-일)파리딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[파페리딘-4,7'-파롤로[3,2-c]파리딘]-4'(1'H)-온 유도체의 합성



[0460]

실시예 9_1: 2'-(2-(벤조[d]티아졸-2-일)페리딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0462] F1 (실시예 8_1 단계 1) (150 mg, 0.14 mmol)과 2-(트리부틸스tan닐)벤조[d]티아졸 (89 mg, 0.209 mmol)의 혼합물을 톨루엔 (4 mL) 및 NMP (0.1 mL)에 용해시켰다. 생성 용액을 질소로 페징한 후, 이어서 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (20 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 다시 질소로 페징하고, 마이크로웨이브 중에서 150°C로 60분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl에 끊고, EtOAc로 1회 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 NH₄Cl 및 포화 수성 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조한 후, 여과하여, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 TFA (2 mL)에 용해시키고, 마이크로웨이브 중에서 140°C로 40분 동안 가열하였다. 조 생성물을 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

[0463]

MS (ES) C₂₃H₂₁N₅OS 요구치: 415, 관측치: 416.1 [M+H]⁺.

[0464]

전기 방법에 따라 하기의 실시예(들)을 제조하였다:

실시예 9_2: 2'-(2-(벤조[d]티아졸-2-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0466] A5 및 2-(트리부틸스tan닐)벤조[d]티아졸을 사용하여 실시예 9_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

D6, 300K): δ = 1.92 (2H, d J = 14.1 Hz), 2.30 (2H, dt, J1 = 3.9 Hz, J2 = 14.5 Hz), 3.12 (2H, t, J = 12.5 Hz), 3.31 (1H, s), 3.53 (2H, d, J = 2.3 Hz), 7.42 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.60 (2H, m), 8.01 (1H, d J = 5.5 Hz), 8.21 (2H, t, J = 8.6 Hz), 8.91 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.93 (1H, s) ; MS (ES) C₂₂H₂₀N₆OS 요구치: 416, 관측치: 417.1 [M+H]⁺.

[0467]

실시예 9_3: 2'-(2-(티아졸-2-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온

[0469] A5 및 2-(트리부틸스tan닐)티아졸을 사용하여 실시예 9_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

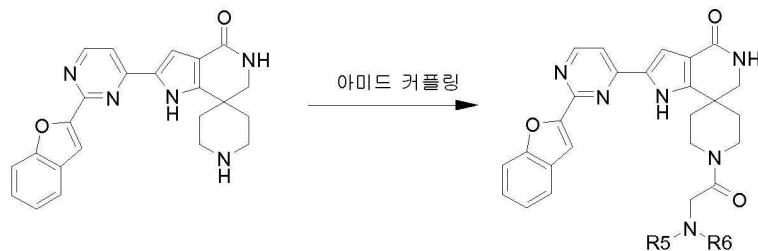
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6,

300K): δ = 1.90 (2H, d, J = 14.1 Hz), 2.27 (2H, dt, J1 = 4.3 Hz, J2 = 14.4 Hz), 3.12 (2H, q, J = 11.7 Hz), 3.30 (2H, s), 3.52 (2H, d, J = 2.3), 7.36 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.44 (1H, br s), 7.92 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.26 (1H, br d, J = 10.2 Hz), 8.78 (1H, br d, J = 9.4 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.84 (1H, s) ; MS (ES) C₁₈H₁₈N₆OS 요구치: 366, 관측치: 367.1 [M+H]⁺.

[0470]

실시예 10_1:

1-(2-아미노아세틸)-2'-(2-(벤조푸란-2-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온 유도체의 합성



[0473]

[0474] 실시예 10_1: 1-(2-아미노아세틸)-2'-(2-(벤조프uran-2-일)피리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[피페리딘-4,7'-피롤로[3,2-c]피리딘]-4'(1'H)-온

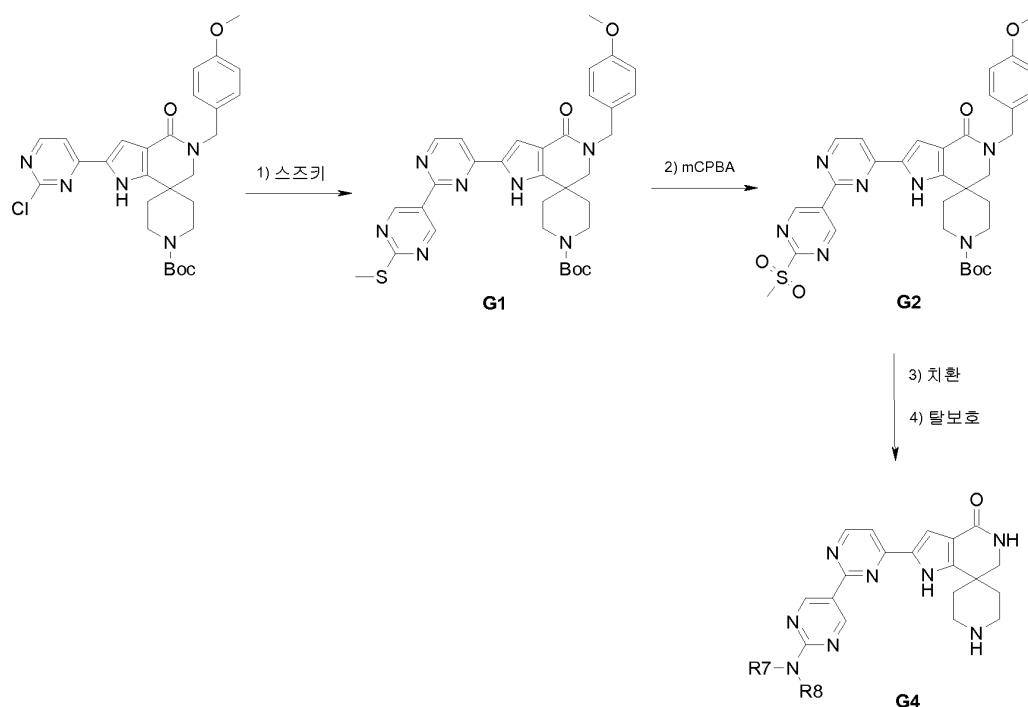
[0475] 실시예 1_1 (70 mg, 0.11 mmol)을 DCM (4 mL)과 DMF (1 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 디이소프로필-에틸아민 (92 μ L, 0.56 mmol), TBTU (90 mg, 0.28 mmol) 및 boc-아민옥시아세트산 (48.9 mg, 0.28 mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 MeOH에 용해시키고, SCX-칼럼에 적재한 후, 이어서 MeOH로 세정하였다. MeOH 중 0.7 M NH₃을 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 세척 제거하였다. 진공하에서의 농축 후, 잔류물을 DCM (2 mL) 및 TFA (1 mL)에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (방법 A). 표제 화합물을 TFA-염으로서 단리하였다.

MS (ES)

[0476] C₂₅H₂₄N₆O₃ 요구치: 456, 관측치: 457.0 [M+H]⁺.

[0477] 실시예 11_1:

[0478] 2'-(2'-(시클로펜틸아미노)-2,5'-비피리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[피페리딘-4,7'-피롤로[3,2-c]피리딘]-4'(1'H)-온 유도체 (G4)의 합성



[0479]

[0480] 단계 1: tert-부틸 5'-(4-메톡시벤질)-2'-(2'-(메틸티오)-2,5'-비피리미딘-4-일)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라히드로스페로[피페리딘-4,7'-피롤로[3,2-c]피리딘]-1-카르복실레이트 (G1)

[0481] 2-(메틸티오)피리미딘-5-일보론산을 사용하여 실시예 1_1 단계 6에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 MeOH에 용해시키고, SCX-칼럼에 적재한 후, 이어서 MeOH로 세정하였다. MeOH 중 0.7 M NH₃을 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 세척 제거하였다. 조 생성물 G1을 베이지색의 고체로서 수득하였다.

MS (ES) C₃₃H₃₇N₇O₄S요구치: 627, 관측치: 628.2 [M+H]⁺.단계 2: tert-부틸 5'-(4-메톡시벤질)-2'-(2'-(메틸솔포닐)-2,5'-비페리미딘-4-일)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-1-카르복실레이트 (G2)

G1 (71 mg, 0.11 mmol)을 무수 DCM (2 mL)에 용해시켰다. 용액을 0°C로 냉각하였다. 냉각 후, 3-클로로벤조페옥소산 (84 mg, 0.34 mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. NaHCO₃-수용액을 사용하여 반응을 켄칭한 후, 이어서 DCM 및 NaHCO₃-수용액으로 추출하였다. 유기 층을 합쳐, 상-추출 필터로 분리하고, 회전증발기를 사용하여 농축함으로써, 조 생성물 (74.2 mg, 99%)을 산출하였다.

MS (ES) C₃₃H₃₇N₇O₆S 요구치:659, 관측치: 660.2 [M+H]⁺.단계 3: tert-부틸 2'-(2'-(시클로펜틸아미노)-2,5'-비페리미딘-4-일)-5'-(4-메톡시벤질)-4'-옥소-1',4',5',6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-1-카르복실레이트 (G3)

G2 (74.2 mg, 0.11 mmol)를 N-메틸-2-페롤리돈 (1 mL)에 용해시켰다. 아미노시클로펜탄 (1 mL, 10.10 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 140°C에서 2시간 동안 교반하였다. 약간의 물을 첨가함으로써, 반응을 켄칭하였다. DCM 및 NH₄Cl 수용액을 사용하여 반응 혼합물을 2개의 층으로 분할하였다. 유기 층을 물로 3회, 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 합쳐, 상-추출 필터로 분리하고, 회전증발기를 사용하여 농축함으로써, 조 생성물 (75 mg, 100%)을 산출하였다.

MS

(ES) C₃₇H₄₄N₈O₄ 요구치: 664, 관측치: 665.4 [M+H]⁺.단계 4: 실시예 11_1: 2'-(2'-(시클로펜틸아미노)-2,5'-비페리미딘-4-일)-5',6'-디하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'('1'H)-온

실시예 1_1 단계 7에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 G3으로부터 표제 화합물을 제조한 후, 준-정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (방법 A). 표제 화합물을 TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ =

1.56 (4H, m), 1.71 (2H, br s), 1.92 (4H, m), 2.30 (2H, dt, J1 = 3.9 Hz, J2 = 14.1 Hz), 2.69 (1H, s), 3.12 (2H, q, J = 11.3 Hz), 3.31 (2H, q, J = 12.5 Hz), 3.52 (2H, d, J = 2.3 Hz), 4.27 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.32 (1H, br d, J = 10.5 Hz), 8.76 (1H, br d, J = 10.6 Hz), 9.32 (1H, br s), 9.42 (1H, br s), 11.65 (1H, s); MS (ES) C₂₄H₂₈N₈O 요구치: 444,

관측치: 445.4 [M+H]⁺.실시예 12:N-(4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 유도체의 합성실시예 12_1: N-(4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리

딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[0496]

F1 (실시예 8_1 단계 1) (90 mg, 0.168 mmol), 4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (70 mg, 0.370 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (26 mg, 0.045 mmol) 및 나트륨 tert-부톡시드 (71 mg, 0.739 mmol)의 혼합물을 DMF (4 mL)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 질소로 펴징한 후, 이어서 팔라듐(II) 아세테이트 (5.1 mg, 0.023 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 다시 질소로 펴징하고, 마이크로웨이브 중에서 150°C에서 40분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 SCX-2 칼럼에 적재하고, 메탄올, 물 및 메탄올로 세척하였다. 메탄올 중 0.7 N NH₃을 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 세정 제거한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 마이크로웨이브 중에서 140°C로 25분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 후, 잔류물을 SCX-2 칼럼에 적재하고, 메탄올, 물 및 메탄올로 세척하였다. 메탄올 중 0.7 N NH₃을 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 세정 제거한 후, 진공에서 농축하였다. 준-정제용 HPLC에 의해 잔류물을 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.84 (2H, br d, J = 13.9 Hz), 2.22 (2H, dt, J 1 = 13.9 Hz, J 2 = 4.3 Hz, 3.11 (2H, q, J = 12.6 Hz), 3.31 (2H, d, J = 12.6 Hz), 3.50 (2H, d, J = 1.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.35 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.23 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.38 (1H, dd, J 1 = 5.2 Hz, J 2 = 1.3 Hz), 8.40 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 10.4 Hz), 11.13 (1H, s), 11.75 (1H, s); MS (ES)

[0497]

C₂₄H₂₂F₃N₅O₂ 요구치: 469, 관측치: 470.1 [M+H]⁺.

[0498]

실시예 12_2: 3,4-디메틸-N-(4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라하이드로스피로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드

[0499]

3,4-디메틸벤즈아미드를 사용하여 실시예 12_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6, 300K):

δ = 1.89 (2H, br.d, J = 14.4 Hz), 2.21 (2H, dt, J 1 = 14.3 Hz, J 2 = 3.4 Hz), 2.31 (6H, s), 3.11 (2H, q, J = 12.4 Hz), 3.31 (2H, d, J = 12.4 Hz), 3.50 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J 1 = 5.3 Hz, J 2 = 1.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.88 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.38 (1H, s), 8.40 (1H, m), 8.79 (1H, d, J = 10.8 Hz), 10.77 (1H, s), 11.77 (1H, s); MS (ES) C₂₅H₂₇N₅O₂

[0500]

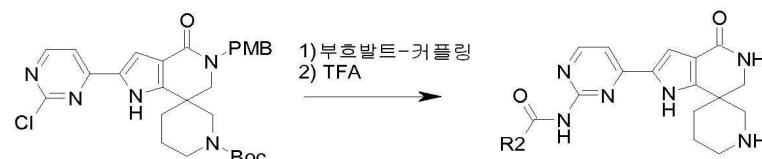
요구치: 429, 관측치: 430.2 [M+H]⁺.

[0501]

실시예 13:

[0502]

N-(4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라하이드로스피로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 유도체의 합성



[0503]

실시예 13_1: N-(4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라하이드로스피로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[0504]

C6 (실시예 5_1 단계 6) (80 mg, 0.149 mmol), 4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (62 mg, 0.327 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (24 mg, 0.041 mmol) 및 나트륨 tert-부톡시드 (65 mg, 0.676 mmol)의 혼합물을 DMF (4 mL)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 질소로 펴징한 후, 이어서 팔라듐(II) 아세테이트 (4.7 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 다시 질소로 펴징하고, 마이크로웨이브 중에서 150°C로 30분 동안

가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 에 붓고, 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 유기 층을 포화 NH_4Cl , 포화 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 후, 여과하여, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 마이크로웨이브 중에서 140°C로 25분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 후, 잔류물을 SCX-2 칼럼에 적재하고, 메탄올, 물 및 메탄올로 세척하였다. 메탄올 중 0.7 N NH_3 을 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 세정 제거한 후, 진공에서 농축하였다. 준-정제용 HPLC에 의해 잔류물을 정제하여 (방법 A), TFA-염으로서 단리하였다.

^1H NMR

(400 MHz, DMSO-D6, 300K): δ = 1.69 (1H, m), 1.82 (2H, d, J = 12.1 Hz), 2.17 (1H, dt, J_1 = 13.4 Hz, J_2 = 3.0 Hz), 2.78 (1H, m), 3.24-3.48 (4H, m), 3.60 (1H, d, J = 13.0 Hz), 7.29 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.90 (2H, d, J = 7.80 Hz), 8.16 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.46 (1H, m), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.06 (1H, d, J = 10.4 Hz), 11.17 (1H, s), 11.79 (1H, s); MS (ES) $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ 요구치: 470, 관측치: 471.1 [M+H]⁺.

[0506]

실시예 13_2: N-(4-(4'-옥소-1',4',5',6'-테트라하이드로스페르[피페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드

[0508]

3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드를 사용하여 실시예 13_1에 대하여 기록되어 있는 일반 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6,

300K): δ = 1.70 (1H, m), 1.83 (2H, d, J = 12.1 Hz), 2.18 (1H, dt, J_1 = 13.0 Hz, J_2 = 3.5 Hz), 2.78 (1H, q, J = 11.7 Hz), 3.26-3.48 (4H, m), 3.60 (1H, dd, J_1 = 13.4 Hz, J_2 = 2.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.44 (1H, s), 7.62-7.71 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.48 (1H, m), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.17 (1H, s), 11.80 (1H, s); MS (ES) $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ 요구치: 486, 관측치: 487.1 [M+H]⁺.

[0509]

실시예 14:

MK2 효소 활성

[0512]

MK2 효소 활성은 하기에 개발되는 바와 같은 IMAP (고정 금속 이온 친화성-기반 형광 편광도) 검정을 사용하여 측정하였다.

[0513]

사용 전일에, 효소를 KR 완충제 (10 mM 트리스(Tris)-HCl, 10 mM MgCl_2 , 0.01% 트윈(Tween)-20, 0.05% NaN_3 , 2 mM DTT, pH 7.2)에 100 U/mL로 희석하여, 밤새 -20°C로 저장하였다.

[0514]

100% DMSO 중에서, 시험 화합물 2 mM 내지 63.2 nM의 연속 log10 희석액을 제조하였다. 다음에, 검정시 10 μ M 내지 0.316 nM의 최종 화합물 농도 범위를 산출하도록, 상기 DMSO 중 희석액을 KR-완충제 중에 50-배 희석하였다 (이 중 5 μ l가 검정에 사용됨).

[0515]

KR 완충제 중 시험 화합물 5 μ L/웰 (검정시 최종 DMSO 농도는 0.5%임)을 0.1 U/mL MK2 효소 5 μ L/웰 (활성 효소 (펩티드 46-말단 (밀리포어(Millipore)), 검정시 최종 농도는 25 mU/mL임))과 혼합하였다. 시험 화합물 및 MK2 효소를 실온에서 30분 예비-인큐베이션한 후, KR-완충제 중 200 nM 플루오레세인 표지 기질 웅티드 (플루오(Fluo)-베타(beta)A-11A 네오(Neo)MPS, 최종 기질 웅티드 농도는 50 nM임) 5 μ l/웰을 첨가하였다. KR-완충제 중 4 μ M ATP (최종 ATP 농도는 1 μ M ATP임, MK2 IMAP 분석에서의 K_m ATP) 5 L/웰을 첨가함으로써, 키나제 검정을 개시하였다. 실온에서의 2시간 동안의 인큐베이션 후, IMAP 진행성 결합 용액(IMAP Progressive Binding Solution) (공급자 (몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices)) 프로토콜에 따라, 1:400 진행성 결합 용액과 함께 100% 1× 완충제 A 사용) 20 μ L/웰을 첨가함으로써, 효소 반응을 중지하였다. 암 중 실온에서 60 분 인큐베이션 후, FP 신호를 관찰하였다. 평행 및 직각 필터를 사용하여 535 nm에서의 형광을 측정함으로써, 비드에 대한 인산화된 기질 웅티드의 결합으로 인한 회전의 차이를 측정하였다. ATP의 존재 및 부재 하의 대조군의 관찰값 차이 (ΔmPi) 중 백분율로서 값을 계산하였다. EC_{50} 값은 활성 염기(Activity Base)를 사용한 실

험 결과의 곡선 피팅에 의해 측정하였다.

[0516] 실시예 1_14, 1_18, 1_19, 1_20, 1_26, 1_33, 1_34, 2_2, 2_3, 3_2, 7_1, 9_3, 10_1, 13_1, 13_2는 6.5-7.5의 pEC₅₀ 값을 가졌다.

[0517] 실시예 1_1, 1_3, 1_4, 1_5, 1_6, 1_7, 1_8, 1_9, 1_10, 1_11, 1_12, 1_13, 1_15, 1_16, 1_17, 1_21, 1_22, 1_23, 1_24, 1_25, 1_27, 1_28, 1_29, 1_30, 1_31, 1_32, 1_35, 1_36, 2_1, 3_1, 4_1, 4_2, 4_4, 4_5, 5_1, 5_2, 6_2, 6_3, 6_4, 6_5, 8_1, 9_1, 9_2는 7.5-8.5의 pEC₅₀ 값을 가졌다.

[0518] 실시예 1_2, 4_3, 6_1, 8_2, 8_3, 11_1, 12_1, 12_2는 ≥8.5의 pEC₅₀ 값을 가졌다.

실시예 15:

MK2 억제제의 용해도 측정

[0521] 10 mM DMSO 원액으로부터 샘플을 제조하였다. 조사되는 각 화합물에 대하여, 팩카드 멀티프로브(Packard Multiprobe) II 로봇 액체 조작 시스템을 사용하여 DMSO 원액으로부터 일정 부피 (9 μ L)의 DMSO 원액을 96 딥 웰(deep well) 플레이트 내의 891 μ L의 완충제 용액 (피아이온 인크.(pION inc.)의 시스템 용액)에 이전하였는데, 이는 대략 1% DMSO에 해당하였다. NaOH를 첨가함으로써, 완충제의 pH를 pH 7.4로 수동 조정하였다. 각 샘플에 대하여, 이와 같은 절차를 이중으로 수행하였다. 볼텍스 빅서 (헤이돌프(Heidolph), 티트라맥스 (Titramax) 101)에서 450 rpm 및 실온 (21-23°C)에서 24시간 동안 진탕한 후, 300 μ L의 인큐베이션된 샘플을 딥 웰 플레이트로부터 진공 매니폴드 상 필터 플레이트 (PVDF, 0.45 μ m)로 이전하였다. 침전을 억제하기 위하여 여과물 (150 μ L)에 1-프로판올 (50 μ L)을 첨가한 다음, 이 용액을 UPLC에 의해 분석하였다. 용해도는 미리 준비된 검정선을 사용하여 측정하였다.

표준물의 제조 및 검정선의 구축

[0523] 검정선은 동일한 10 mM DMSO 원액으로부터 제조된 상이한 농도의 시험 화합물 (표준물)을 사용하여 구축되었다. 0.25 mM의 농도를 가지는 용액을 산출하도록, 동일한 DMSO 원액으로부터의 일정 부피 (7 μ L)를 DMSO (273 μ L)으로 희석하였다. 이 용액으로부터, 3종의 상이한 주입 부피 (0.2, 1, 1.8 μ L)를 UPLC에 주입하였다. 검정선을 구축하기 위하여, 화합물에 양에 대비하여 각 피크 면적을 플로팅하였다. 상기 검정선은 검정 표준물의 피크 면적 범위에 가장 가까운 피크 면적을 생성시키는 주입을 선택함으로써, 각 샘플 중 용해된 화합물의 양을 측정하는 데에 사용되었다. 다음에, 이와 같은 결과를 mg/L의 용해도로 전환하였다.

[0524] 하기의 실시예들은 ≥20-50 mg/L의 용해도를 가졌다: 1_1, 1_2, 1_3, 1_4, 1_5, 1_6, 1_7, 1_12, 1_14, 1_18, 1_21, 1_26, 2_1, 4_1, 4_2, 4_4, 6_1, 6_4, 8_2, 12_1, 13_1, 13_2.

[0525] 하기의 실시예들은 ≥50 mg/L의 용해도를 가졌다: 1_8, 1_9, 1_10, 1_11, 1_13, 1_15, 1_16, 1_17, 1_19, 1_20, 1_22, 1_23, 1_24, 1_25, 1_27, 1_28, 1_29, 1_30, 1_31, 1_32, 1_33, 1_34, 1_35, 1_36, 2_2, 2_3, 3_1, 3_2, 4_3, 4_5, 5_1, 5_2, 6_2, 6_3, 6_5, 7_1, 8_1, 8_3, 9_1, 9_2, 9_3, 10_1, 11_1, 12_2.

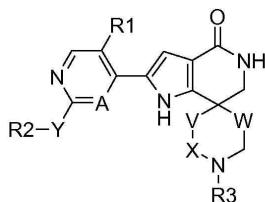
실시예 16:

화학식 I와 화학식 XV의 구조의 비교

[0528] (XV) 유형의 구조는 이전에 MK2 억제제로서 확인된 바 있다 (WO2004058762). WO2004058762에 기재되어 있는 실험 절차에 따라 화학식 XV를 가지는 실시예를 제조하여, 실시예 14 및 15에 기재되어 있는 바와 같이 MK2 효소 활성 및 용해도에 대하여 시험하였다. 이어서, 화학식 I 및 XV의 실시예를 MK2 활성 및 용해도에 대하여 전면적으로 비교하였다 (표 1, 실시예 16_1 - 16_8). 본 발명에 따른 화학식 I에 따른 MK2 억제제는 다른 면에서 정확하게 동일한 치환기 R1, R2 및 A를 가지고 있으면서도 (표 1), 아민-함유 스피로 고리의 도입 (V, X 및 W = -CH₂-이며, R3 = H임)으로 인하여 항상된 활성 및 용해도를 가졌다. 스피로 변형이 없는 비교용 화합물 (XV)은 우수한 용해도를 가지나 더 낮은 MK2 억제율을 가지거나, 또는 허용가능한 MK2 억제율을 가지나 저조한 용해도를 가지는 것 중 어느 하나였다 (표 1).

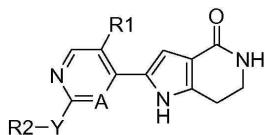
[0529]

<화학식 I>



[0530]

<화학식 XV>



[0532]

표 1

실시 예	R1	R2	A	Y	스페로 고리	화학식 I		화학식 XV	
						용해도 pH 7.4 (mg/L)	pEC50	용해도 pH 7.4 (mg/L)	pEC50
16_1	H	퀴놀린-3-일	CH	결합	4-페리딜	35	8.9	2	7.2
16_2	H	퀴놀린-3-일	N	결합	4-페리딜	23	8.2	0	8
16_3	H	3-F-페닐	N	결합	4-페리딜	36	8.1	32	6.3
16_4	H	2-F-페닐	N	결합	4-페리딜	36	7.5	44	6
16_5	H	3,4-메틸렌-디옥소-페닐	N	결합	4-페리딜	37	8.4	5	6.9
16_6	H	벤조프uran-2-일	N	결합	4-페리딜	84	8.2	2	7.3
16_7	H	벤조프uran-2-일	CH	결합	4-페리딜	66	8.5	2	6.9
16_8	H	4-MeCO-페닐	N	결합	4-페리딜	35	8.2	3	6.9

[0533]

실시 예 17:

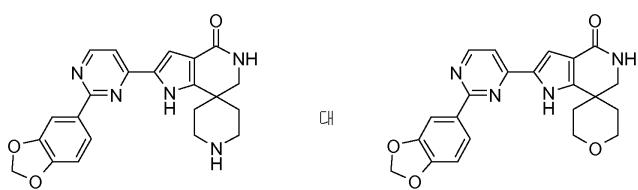
[0535]

화학식 I와 화학식 XVI의 구조의 비교

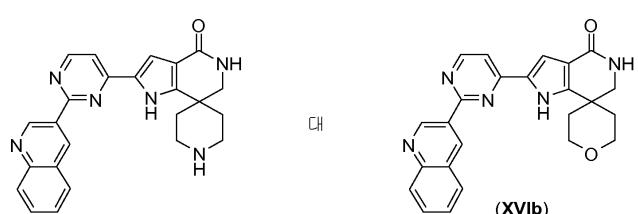
[0536]

(I) 유형의 구조에 대하여 기술된 제조와 유사하게 (XVI) 유형의 구조를 제조하였다. 실시예 14 및 15에 기재되어 있는 바와 같이 MK2 효소 활성 및 용해도를 측정하였다. 이어서, 화학식 I 및 XVI의 실시예를 MK2 활성 및 용해도에 대하여 전면적으로 비교하였다 (표 2, 실시예 17_1 ~ 17_4). 본 발명에 따른 화학식 I에 따른 MK2 억제제는 다른 면에서는 정확하게 동일한 치환기 R1, R2 및 A를 가지고 있으면서도 (표 2), 4-페리딜 또는 3-페리딜 고리와 같은 아민-함유 스페로 고리의 도입으로 인하여 향상된 활성 및 용해도를 가졌다. 아민이 없는 비교용 화합물은 더 낮은 용해도 및 더 낮은 MK2 억제율을 가졌다 (표 2).

[0537]

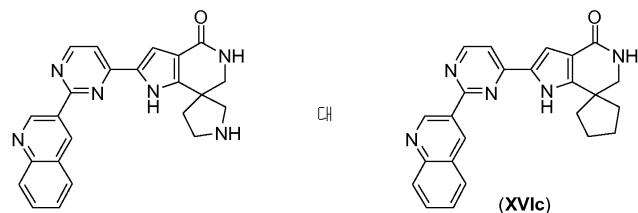
실시 예 17_1:

[0538]

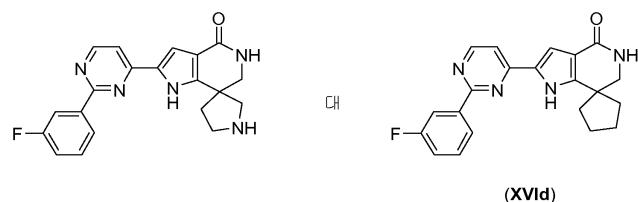
실시 예 17_2:

[0540]

[0541]

실시예 17_3:

[0542]

실시예 17_4:

[0544]

표 2

실시예	R1	R2	A	Y	스페로고리	화학식 I		화학식 XVI	
						용해도pH 7.4 (mg/L)	pEC50	용해도pH 7.4 (mg/L)	pEC50
17_1	H	3,4-메틸렌-디옥소-페닐	N	결합	4-페페리딜 대 4-THP	37	8.4	2	6.1
17_2	H	퀴놀린-3-일	N	결합	4-페페리딜 대 4-THP	23	8.2	3	6.5
17_3	H	퀴놀린-3-일	N	결합	3-페페리딜 대 시클로펜닐	37	8.6	0	6.6
17_4	H	3-F-페닐	N	결합	3-페페리딜 대 시클로펜닐	48	7.9	0	6.5

[0545]

실시예 18:

본원에서 기재된 합성법을 사용하여 하기의 화합물들을 제조하였다:

2'-(2-(6-아미노페리딘-3-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온;

2'-(2-(페리딘-3-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온;

2'-(2-(페리딘-3-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온;

(R)-2'-(2-(페리딘-3-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온;

2'-(2-(3-메톡시프로포시)페리딘-3-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온;

(S)-2'-(2-(6-(3-메톡시프로포시)페리딘-3-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온;

(R)-2'-(2-(5-메톡시페리딘-3-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온;

(S)-2'-(2-(5-메톡시페리딘-3-일)페리미딘-4-일)-5',6'-디히드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온;

- [0558] (R)-2'-(2-(5-메톡시페리딘-3-일)페리미딘-4-일)-5', 6'-디히드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온;
- [0559] 2'-(2'-(시클로펜틸아미노)-2,5'-비페리미딘-4-일)-5', 6'-디히드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-4'(1'H)-온;
- [0560] 3,4-디메틸-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리미딘-2-일)벤즈아미드;
- [0561] 3,4-디메틸-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0562] 3-플루오로-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0563] 3-플루오로-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0564] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)페콜린아미드;
- [0565] 4-플루오로-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리미딘-2-일)벤즈아미드;
- [0566] 4-플루오로-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0567] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리미딘-2-일)-2-나프타미드;
- [0568] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-2-나프타미드;
- [0569] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리미딘-2-일)-1-나프타미드;
- [0570] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-1-나프타미드;
- [0571] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)비페닐-4-카르복스아미드;
- [0572] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;
- [0573] 3-(디메틸아미노)-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0574] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)이소니코틴아미드;
- [0575] 6-메톡시-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)페콜린아미드;
- [0576] 3,4-디메틸-N-(4-(1-메틸-4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0577] 3,4-디메틸-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0578] (S)-3,4-디메틸-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;

- [0579] (R)-3,4-디메틸-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0580] 3,4-디메틸-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페롤리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0581] N-(4-(1-메틸-4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드;
- [0582] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드;
- [0583] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페롤리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드;
- [0584] 3-플루오로-N-(4-(1-메틸-4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0585] 3-플루오로-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0586] 3-플루오로-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페롤리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0587] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)페콜린아미드;
- [0588] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페롤리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)페콜린아미드;
- [0589] 4-플루오로-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0590] (S)-4-플루오로-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0591] (R)-4-플루오로-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0592] 4-플루오로-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페롤리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0593] N-(4-(1-메틸-4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-4,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)-2-나프타미드;
- [0594] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-2-나프타미드;
- [0595] (S)-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-2-나프타미드;
- [0596] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페롤리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-2-나프타미드;
- [0597] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;
- [0598] 3,5-디플루오로-N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0599] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-1-나프타미드;

- [0600] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)퀴놀린-2-카르복스아미드;
- [0601] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)이소퀴놀린-1-카르복스아미드;
- [0602] N-(4-(4'-옥소-1', 4', 5', 6'-테트라하이드로스페로[페페리딘-3,7'-페롤로[3,2-c]페리딘]-2'-일)페리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드.
- [0603] 실시예 14 및 15에서 기재된 검정에 따라 측정하였을 때, 모든 화합물이 6.5 이상의 pEC₅₀ 및 20 mg/L 이상의 용해도를 가졌다.