(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0059614
(43) 공개일자 2024년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 237/34 (2006.01) *A61K 31/502* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 491/044 (2006.01) *C07D 491/052* (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 237/34 (2013.01)
A61K 31/502 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7005916
(22) 출원일자(국제) 2022년07월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년02월21일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2022/028138
(87) 국제공개번호 WO 2023/003002
국제공개일자 2023년01월26일
(30) 우선권주장
JP-P-2021-120560 2021년07월21일 일본(JP)

(71) 출원인
니코 테라퓨틱스, 인크.
미국 60631 일리노이 시카고 웨스트 히긴스 로드 8755 스위트 1025 아치 벤처 파트너스 씨/오
(72) 발명자
이나가키, 유스케
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
와시오, 다쿠야
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
한상욱, 이유리, 박보현

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **축환 피리다진 화합물**

(57) 요 약

본 발명의 과제는, 의약 조성물, 특히 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료에 적합한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명자들은, NLRP3 인플라마좀 활성화 억제 작용을 갖는 화합물의 탐색을 예의 검토하고, 축환 피리다진 화합물이 NLRP3 인플라마좀 활성화 억제 작용을 갖는 것을 알아내어 본 발명을 완성했다. 본 발명의 축환 피리다진 화합물은, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료약으로서 기대된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/5025 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 491/044 (2013.01)
C07D 491/052 (2013.01)
C07D 495/04 (2013.01)

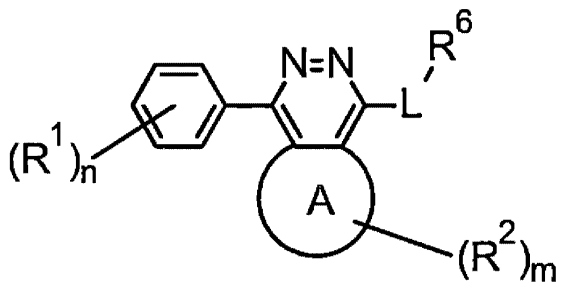
(72) 발명자
고이즈미, 유카
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
도야, 히로키
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
야마시타, 유미
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
구리와키, 이쿠미
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
마에다, 준코
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
고이케, 다카노리
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
가미쿠보, 다카시
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
야마키, 스스무
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
구라모토, 가즈유키
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
사바, 겐고
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스 세이야쿠 가부시키가이샤 내
도미야마, 히로시
일본 3890606 나가노켄 하니시나군 사카키마치 오아자가미고묘 아자히가시카와하라 198 고토부키 세이야쿠 가부시키가이샤 내
이와이, 요시노리
일본 3890606 나가노켄 하니시나군 사카키마치 오아자가미고묘 아자히가시카와하라 198 고토부키 세이야쿠 가부시키가이샤 내
나카무라, 아키히코
일본 3890606 나가노켄 하니시나군 사카키마치 오아자가미고묘 아자히가시카와하라 198 고토부키 세이야쿠 가부시키가이샤 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물 또는 그의 염.



(I)

(식 중,

환 A는 C_{5-8} 시클로알케닐, 5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

R^1은 동일하거나 또는 서로 다르고, OH, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, 시아노, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 또는 -O-C_{3-8} 시클로알킬이고,

R^2는 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 알킬렌-아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 옥소, -C(O)-C_{1-6} 알킬, 또는 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬이고,

L은 -NR^3-, -O- 또는 -CR^4R^5-이고,

R^3은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고,

R^4 및 R^5는 동일하거나 또는 서로 다르고 H 또는 C_{1-6} 알킬이고,

R^6은 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬), -C_{1-6} 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^9로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴), 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴이고,

R^7은 -OR^{12}, -$NR^{13}R^{14}$, 할로겐, 또는 시아노이고,

R^8 및 R^{10}은 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, -OR^{12}, -$NR^{13}R^{14}$, -C_{1-6} 알킬렌-OR^{12}, -C_{1-6} 알킬렌-$NR^{13}R^{14}$, 할로겐, 또는 시아노이고,

R^9 및 R^{11}은 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴, -OR^{12}, -$NR^{13}R^{14}$, -C_{1-6} 알킬렌-OR^{12}, -C_{1-6} 알킬렌-$NR^{13}R^{14}$, 할로겐, 시아노, 옥소, -C(O)-C_{1-6} 알킬, 또는 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬이고,

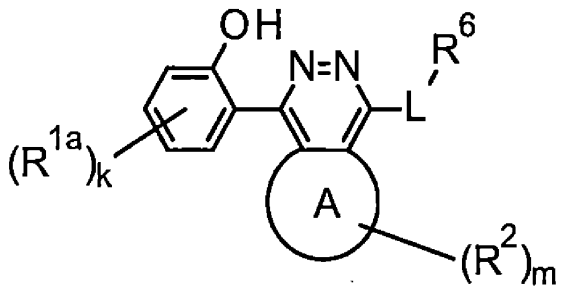
R^{12}는 H, 또는 C_{1-6} 알킬이고,

R^{13} 및 R^{14}는, 동일하거나 또는 서로 다르고, H, C_{1-6} 알킬, 또는 -C(O)-C_{1-6} 알킬이고,

n은 1 내지 4의 정수이고, 치환기인 R^1의 수를 나타내고,

m은 0 내지 3의 정수이고, 치환기인 R^2의 수를 나타내고,

단, 환 A가 아릴 또는 헤테로아릴의 경우, 식 (I)은 식 (Ia)이고,



(Ia)

R^{1a}는 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, 시아노, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 또는 -O-C_{3-8} 시클로알킬이고,

k는 0 내지 3의 정수이고, 치환기인 R^{1a}의 수를 나타낸다.)

청구항 2

제1항에 있어서, 환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐, 5 내지 8원의 부분 불포화 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

R^2가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 알킬렌-아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, -C(O)-C_{1-6} 알킬, 또는 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제2항에 있어서, 식 (I)이 식 (Ia)인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐, 또는 5 내지 8원의 부분 불포화 헤테로시클릴인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 식 (I)이 식 (Ia)이고,

R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, -O-C_{1-6} 알킬, 또는 -O-할로게노 C_{1-6} 알킬이고,

R^2가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 옥소, -C(O)-C_{1-6} 알킬, 또는 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬이고,

L이 $-NR^3-$, -O- 또는 $-CR^4R^5-$이고,

R^3이 H이고,

R^4 및 R^5가 H이고,

R^6이 1개의 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬렌-(1개의 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬), $-C_{1-6}$ 알킬렌-(4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴), 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴이고,

R^7이 $-OR^{12}$ 또는 $-NR^{13}R^{14}$이고,

R^8 및 R^{10}이 C_{1-6} 알킬, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR^{12}, 할로겐, 또는 시아노이고,

R^9 및 R^{11}이 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴, $-OR^{12}$, 옥소, 또는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬이고,

R^{12}가 H이고,

R^{13} 및 R^{14}가 모두 H이거나, 또는 R^{13}이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬이고, R^{14}가 H이고,

k가 0 내지 2의 정수이고, 치환기인 R^{1a}의 수를 나타내고,

m이 0 내지 2의 정수이고, 치환기인 R^2의 수를 나타내는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제5항에 있어서, 환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐 또는 5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴이고,

L이 $-NR^3-$이고,

R^6이 1개의 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬, 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴이고,

R^{10}이 C_{1-6} 알킬, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR^{12}, 할로겐, 또는 시아노이고,

R^{11}이 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴, $-OR^{12}$, 옥소, 또는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제6항에 있어서,

환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐 또는 5 내지 8원의 부분 불포화 헤테로시클릴이고,

R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, 할로게노 C_{1-6} 알킬, 할로겐, 또는 -O-할로게노 C_{1-6} 알킬이고,

R^2가 C_{1-6} 알킬이고,

R^6이 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴이고,

R^{10}이 C_{1-6} 알킬 또는 $-OR^{12}$이고,

R^{11}이 C_{1-6} 알킬 또는 $-OR^{12}$이고,

k가 1 또는 2이고, 치환기인 R^{1a}의 수를 나타내고,

m이 0 또는 1이고, 치환기인 R^2의 수를 나타내는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

식 (I)이 식 (Ia)이고,

환 A가 5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴이고,

R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-O-$할로게노 C_{1-6} 알킬이고,

R^2가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 옥소, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬이고,

L이 $-NR^3-$이고,

R^3이 H이고,

R^6이 1개의 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬, 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴이고,

R^7이 $-OR^{12}$ 또는 $-NR^{13}R^{14}$이고,

R^{10}이 C_{1-6} 알킬, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌$-OR^{12}$, 할로겐, 또는 시아노이고,

R^{11}이 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴, $-OR^{12}$, 옥소, 또는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬이고,

R^{12}가 H이고,

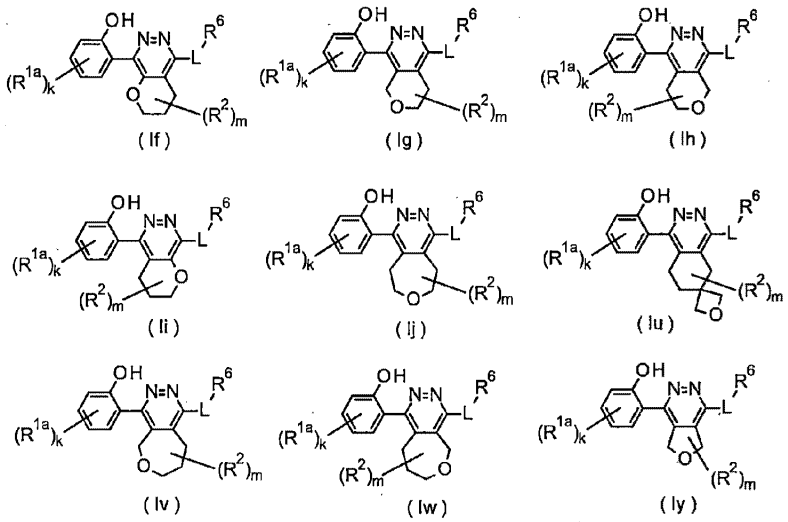
R^{13} 및 R^{14}가 모두 H이거나, 또는 R^{13}이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬이고, R^{14}가 H이고,

k가 0 내지 2의 정수이고, 치환기인 R^{1a}의 수를 나타내고,

m이 0 내지 2의 정수이고, 치환기인 R^2의 수를 나타내는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제8항에 있어서, 식 (I)이 식 (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Iu), (Iv), (Iw), 또는 (Iy)이고,



R^{11}이 C_{1-6} 알킬 또는 $-OR^{12}$이고,

m이 0인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 식 (I)이 식 (Ih)이고,

R^{10}이 C_{1-6} 알킬, $-OR^{12}$, 또는 시아노이고,

R^{13}이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬이고, R^{14}가 H인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제1항에 있어서, 화합물이,

2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀,

2-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,8,9-테트라히드로옥세피노[4,5-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

5-클로로-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)페놀,

5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-

1-일)페놀,

5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 및

5-(디플루오로메틸)-2-(4-{[(1R,3S)-3-히드록시시클로헥실]아미노}-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리다진-1-일)페놀

로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제1항에 있어서, 화합물이,

2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀,

2-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,8,9-테트라히드로옥세피노[4,5-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

5-클로로-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 및

5-(디플루오로메틸)-2-(4-{[(1R,3S)-3-히드록시시클로헥실]아미노}-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리다진-1-일)페놀

로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 13

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염 및 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는, 의약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, NLRP3 인플라마좀 활성화 억제제인, 의약 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료용 의약 조성물인, 의약 조성물.

청구항 16

염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료용 의약 조성물의 제조를 위한, 제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 사용.

청구항 17

염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료를 위한, 제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 사용.

청구항 18

제1항에 있어서, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 화합물 또는 그의 염.

청구항 19

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 NLRP3 인플라마좀 활성화 억제 작용을 갖고, 의약 조성물, 예를 들어 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용하다고 기대되는 축환 피리다진 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다.

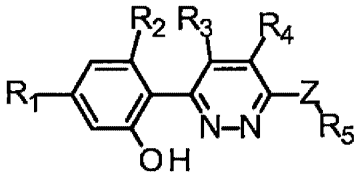
배 경 기 술

[0002] 인플라마좀은 내인성·외인성의 알람 분자에 의해 야기되는 세포 내의 단백질의 집합체이며, 카스파아제 1의 활성화를 통해 염증성 사이토카인 IL-1β, IL-18의 절단에 의한 활성화나 세포사의 유도에 의한 염증 반응의 증폭을 담당하는 기구이다. 알람 분자의 인식 분자로서, NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2 등 복수의 타입이 알려져 있고, NLRP3은 세포 외의 ATP 분자나 병원체의 독소, 요산이나 콜레스테롤의 결정, 단백질의 이상 응집체 등에 의한 세포 스트레스를 인식해서 활성화한다.

[0003] NLRP3의 기능 획득 변이에 기인한 질환으로서, 크리오피린 관련 주기열 증후군(Cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS)이 알려져 있다(Nature Genetics, 제29권, 제3호, 제301-305페이지, 2001년). 또한, 통풍(Arthritis Research and Therapy, 제12권, 제2호, 기사 번호 206, 2010년), 비알콜성 지방성 간염(Journal of Molecular Medicine, 제92권, 제10호, 제1069-1082페이지, 2014년), 염증성 장질환(Gut, 제59권, 제9호, 제1192-1100페이지, 2010년), 알츠하이머병(Nature, 제493권, 제7434호, 제674-678페이지, 2013년), 파킨슨병(PLoS ONE, 제8권, 제1호, 기사 번호 e55375, 2013년), 근위축성 측삭 경화증(Inflammation, 제41권, 제1호, 제93-103페이지, 2018년) 및 다계통 위축증(Journal of Neuropathology and Exprimental Neurology, 제77권, 제11호, 제1055-1065페이지, 2018년) 등, 여러 갈래에 걸친 질환으로 NLRP3 인플라마좀이 활성화하고 있거나, 또는 발현이 증가하고 있는 것이 보고되고 있다.

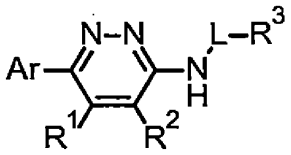
[0004] 또한, α-시누클레인 섬유에 의해 NLRP3이 활성화되어 마이크로글리아로부터의 IL-1β 산생이 촉진되는 것 및 α-시누클레인 섬유에 의해 유발되는 α-시누쿠레이노 패티의 마우스 모델에 있어서 NLRP3 저해제의 투여에 의해 기능 개선이 보이는 것이 알려져 있다(Science Translational Medicine, 제10권, 기사 번호eaah4066, 2018년).

[0005] 특허문헌 1에는, 하기 식으로 표시되는 화합물이 NLRP3 인플라마좀 경로 저해 작용을 갖는 것이 기재되어 있다(R^3, R^4는 H, 시아노, C_{1-4} 알킬, 또는 할로게노 C_{1-4} 알킬이다. 기타 식 중의 기호는 당해 공보를 참조).



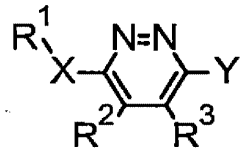
[0006]

[0007] 본원의 우선일 후에 공개된 특허문헌 2에는, 하기 식으로 표시되는 화합물이 NLRP3 인플라마좀 활성화 억제 작용을 갖는 것이 기재되어 있다(식 중의 기호는 당해 공보를 참조).



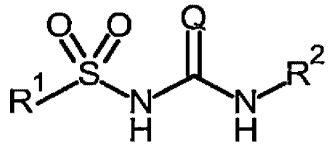
[0008]

[0009] 본원의 우선일 후에 공개된 특허문헌 3에는, 하기 식으로 표시되는 화합물이 NLRP3 저해 작용을 갖는 것이 기재되어 있다(식 중의 기호는 당해 공보를 참조).



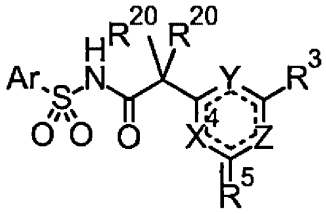
[0010]

[0011] 특허문헌 4에는, 하기 식으로 표시되는 화합물이 NLRP3 저해 작용을 갖는 것이 기재되어 있다(식 중의 기호는 당해 공보를 참조).



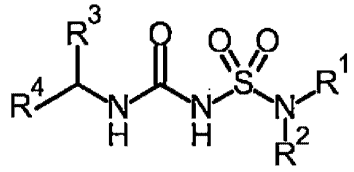
[0012]

[0013] 특허문헌 5에는, 하기 식으로 표시되는 화합물이 NLRP1/3 조절 작용을 갖는 것이 기재되어 있다(식 중의 기호는 당해 공보를 참조).



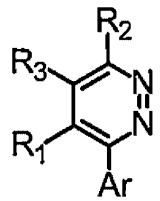
[0014]

[0015] 특허문헌 6에는, 하기 식으로 표시되는 화합물이 NLRP3 인플라마좀 저해 작용을 갖는 것이 기재되어 있다(식 중의 기호는 당해 공보를 참조).



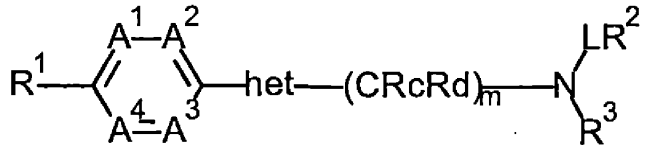
[0016]

[0017] 특허문헌 7에는, 하기 식으로 표시되는 화합물이 C5a 수용체 저해 작용을 갖는 것이 기재되어 있다(식 중의 기호는 당해 공보를 참조).



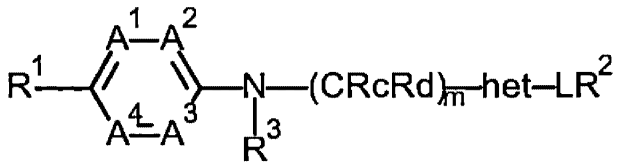
[0018]

[0019] 특허문헌 8에는, 하기 식으로 표시되는 화합물이 헤지호그 시그널 경로 저해 작용을 갖는 것이 기재되어 있다(식 중의 기호는 당해 공보를 참조).



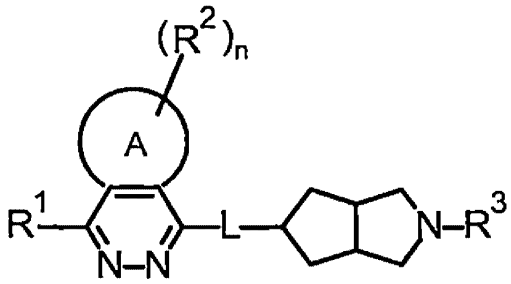
[0020]

[0021] 특허문헌 9에는, 하기 식으로 표시되는 화합물이 헤지호그 시그널 경로 저해 작용을 갖는 것이 기재되어 있다(식 중의 기호는 당해 공보를 참조).



[0022]

[0023] 특허문헌 10에는, 하기 식으로 표시되는 화합물이 무스카린 M4 수용체 안타고니스트 작용을 갖는 것이 기재되어 있다(식 중의 기호는 당해 공보를 참조).



[0024]

선행기술문헌

특허문헌

[0025] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2020/234715호

(특허문헌 0002) 국제 공개 제2021/193897호

(특허문헌 0003) 미국 특허 제11319319호 명세서

(특허문헌 0004) 국제 공개 제2019/008025호

(특허문헌 0005) 국제 공개 제2017/184604호

(특허문헌 0006) 국제 공개 제2018/015445호

(특허문헌 0007) 국제 공개 제2006/004589호

(특허문헌 0008) 국제 공개 제2014/191737호

(특허문헌 0009) 국제 공개 제2015/001348호

(특허문헌 0010) 국제 공개 제2021/067696호

발명의 내용

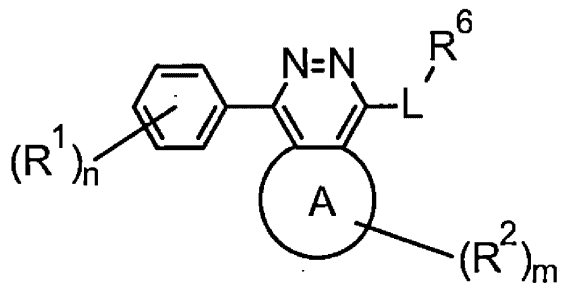
해결하려는 과제

[0026] 의약 조성물, 특히 NLRP3 인플라마좀 활성화 억제 작용을 갖고, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환 등의 예방 및/또는 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용하다고 기대되는 화합물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0027] 본 발명자들은, NLRP3 인플라마좀 활성화 억제 작용을 갖는 화합물에 대해서 예의 검토한 결과, 축환 피리다진 화합물이 NLRP3 인플라마좀 활성화 억제 작용을 갖고, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환 등의 예방 및/또는 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용하다고 기대되는 것을 알아내고 본 발명을 완성했다.

[0028] 즉, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 그리고 식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 1 이상의 부형제를 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.



(I)

[0029]

[0030] (식 중,

[0031] 환 A는 C_{5-8} 시클로알케닐, 5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[0032] R^1은 동일하거나 또는 서로 다르고, OH, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, 시아노, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 또는 -O-C_{3-8} 시클로알킬이고,

[0033] R^2는 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 알킬렌-아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 옥소, -C(O)-C_{1-6} 알킬, 또는 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬이고,

[0034] L은 -NR^3-, -O- 또는 -CR^4R^5-이고,

[0035] R^3은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고,

[0036] R^4 및 R^5는 동일하거나 또는 서로 다르고 H 또는 C_{1-6} 알킬이고,

[0037] R^6은 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬), -C_{1-6} 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^9로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴), 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴이고,

[0038] R^7은 -OR^{12}, -$NR^{13}R^{14}$, 할로겐, 또는 시아노이고,

[0039] R^8 및 R^{10}은 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, -OR^{12}, -$NR^{13}R^{14}$, -C_{1-6} 알킬렌-OR^{12}, -C_{1-6} 알킬렌-

$NR^{13}R^{14}$, 할로겐, 또는 시아노이고,

[0040] R^{9} 및 R^{11}은 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌$-OR^{12}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌$-NR^{13}R^{14}$, 할로겐, 시아노, 옥소, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬이고,

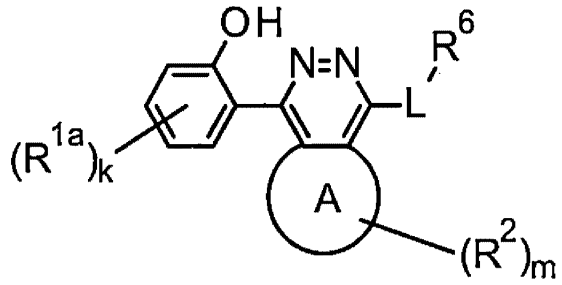
[0041] R^{12}는 H, 또는 C_{1-6} 알킬이고,

[0042] R^{13} 및 R^{14}는, 동일하거나 또는 서로 다르고, H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬이고,

[0043] n은 1 내지 4의 정수이고, 치환기인 R^{1}의 수를 나타내고,

[0044] m은 0 내지 3의 정수이고, 치환기인 R^{2}의 수를 나타내고,

[0045] 단, 환 A가 아릴 또는 헤테로아릴의 경우, 식 (I)은 식 (Ia)이고,



(Ia)

[0046]

[0047] R^{1a}는 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, 시아노, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-$할로게노 C_{1-6} 알킬, 또는 $-O-C_{3-8}$ 시클로알킬이고,

[0048] k는 0 내지 3의 정수이고, 치환기인 R^{1a}의 수를 나타낸다.)

[0049] 또한, 특히 기재가 없는 한, 본 명세서 중 어느 화학식 중의 기호가 다른 화학식에 있어서도 사용되는 경우, 동일한 기호는 동일한 의미를 나타낸다.

[0050] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물, 특히 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료용 의약 조성물에 관한 것이다. 또한, 당해 의약 조성물은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료제를 포함한다.

[0051] 또한, 본 발명은, NLRP3 인플라마좀 활성화 억제제인 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, NLRP3 인플라마좀 활성화 억제제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 NLRP3 인플라마좀 활성화 억제제, NLRP3 인플라마좀 활성화 억제제인 식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료용 약제 또는 의약 조성물의 제조를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 또한, 「대상」이란, 그 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 인간 또는 그 밖의 동물이며, 어느 양태로서는, 그 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 인간이다.

발명의 효과

[0052] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, NLRP3 인플라마좀 활성화 억제 작용을 갖고, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환 등의 예방 및/또는 치료약으로서 사용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0054] 본 명세서 중에서는, 하기의 용어는 특별한 기재가 없는 한, 하기에서 나타나는 의미를 갖는다. 하기의 정의는, 정의된 용어를 명확히 하기 위한 것이고, 한정하는 것은 아니다. 여기서 사용되는 용어가 구체적으로 정의되어 있지 않은 경우, 당해 용어는, 당업자에게 일반적으로 받아들여지고 있는 의미로 사용되고 있다.

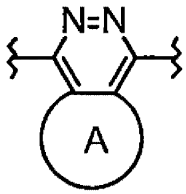
[0055] 본 명세서에 있어서, 「C_{1-6} 알킬」이란, 직쇄 또는 분지상의 탄소수가 1 내지 6(이하 C_{1-6}으로 생략한다)의 포화 탄화수소기이고, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 1-에틸 프로필, n-헥실, 1,3-디메틸부틸, 1-에틸-2-메틸프로필 등이다. 어느 양태로서는 직쇄 또는 분지상의 C_{1-4} 알킬기이고, 어느 양태로서는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸이고, 어느 양태로서는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, 이소부틸이고, 또한 어느 양태로서는 n-프로필, n-부틸, 이소부틸이다. 또 다른 양태로서는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이고, 어느 양태로서는 메틸 또는 에틸이고, 어느 양태로서는 에틸이고, 또한 어느 양태로서는 메틸이다.

[0056] 「C_{1-6} 알킬렌」란, 직쇄 또는 분지상의 C_{1-6}의 2가 포화 탄화수소기이고, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 메틸메틸렌, 1-메틸에틸렌, 2-메틸에틸렌, 1,1-디메틸에틸렌, 2,2-디메틸에틸렌, 2-메틸트리메틸렌, 에틸에틸렌, 1,2-디메틸에틸렌 또는 1,1,2,2-테트라메틸에틸렌이다. 어느 양태로서는, C_{1-4}알킬렌이고, 또한 어느 양태로서는, 메틸렌 또는 에틸렌이고, 또한 어느 양태로서는 에틸렌이고, 또 다른 양태로서는 메틸렌이다.

[0057] 「C_{3-8} 시클로알킬」이란, C_{3-8}의 포화 탄화수소환기이고, 가교를 갖고 있어도 되고, 스피로환을 형성하고 있어도 된다. 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 비시클로[1.1.1]펜틸, 비시클로[3.1.0]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[3.1.1]헵틸, 비시클로[3.3.0]옥틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 스피로[2.2]펜틸, 스피로[3.3]헵틸, 또는 스피로[2.5]옥틸이다. 어느 양태로서는, C_{3-6}의 포화 탄화수소환기이고, 어느 양태로서는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 비시클로[1.1.1]펜틸이고, 또한 어느 양태로서는 시클로프로필이고, 다른 양태로서는 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 비시클로[1.1.1]펜틸이고, 어느 양태로서는 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고, 또한 어느 양태로서는 시클로부틸 또는 시클로헥실이고, 또한 어느 양태로서는 시클로부틸이고, 다른 양태로서는 시클로펜틸이고, 또 다른 양태로서는 시클로헥실이다.

[0058] 「C_{5-8} 시클로알케닐」이란, 분자 내에 하나의 이중 결합을 갖는 C_{5-8}의 탄화수소환기이고, 가교를 갖고 있어도 된다. 예를 들어, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 비시클로[2.2.1]헵테닐, 비시클로[2.2.2]옥테닐이다. 어느 양태로서는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 비시클로[2.2.2]옥테닐이고, 또한 어느 양태로서는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐이고, 또한 어느 양태로서는 시클로펜테닐이고, 다른 양태로서는 시클로헥세닐이고, 또 다른 양태로서는 시클로헵테닐이다.

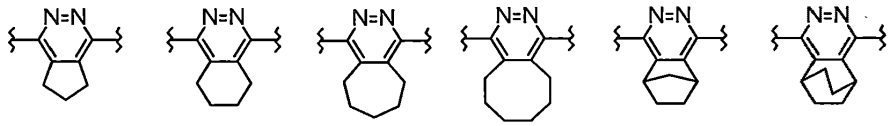
[0059] 환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐인 경우, 식 (I) 및 식 (Ia)의 부분 구조인



[0060]

[0061] (파선은 각각 식 (I)에 있어서의 페닐기 및 L과의 결합부를 나타낸다. 이하 동일하다.)

[0062] 에 있어서, 당해 C_{5-8} 시클로알케닐은 그 이중 결합 부위에서 피리다진환과 축합하고, 예를 들어 이하의 부분 구조를 형성하지만 이것에 한정되지 않는다.

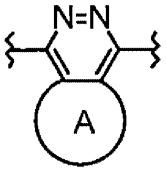


[0063]

[0064] 「4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴」이란, 1 이상의 헤테로 원자, 특히는 산소 원자, 질소 원자 또는 황 원자를 환구성 원자로서 포함하는 4 내지 7원의 포화 탄화수소환기이고, 예를 들어 옥세타닐, 아제티디닐, 티에타닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 테트라히드로티오피라닐, 옥세파닐, 아제파닐, 티에파닐, 디옥솔라닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 디티올라닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥사닐, 피페라지닐, 디티아닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 옥사티아라닐, 디옥세파닐, 디아제파닐, 디티에파닐, 옥사제파닐, 티에아제파닐, 옥사티에파닐이지만 이것에 한정되지 않는다. 어느 양태로서는, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 테트라히드로티오피라닐이고, 또한 어느 양태로서는, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 또는 피페리디닐이고, 또한 어느 양태로서는, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 또는 피페리디닐이고, 또한 어느 양태로서는, 테트라히드로피라닐, 또는 피페리디닐이고, 또한 어느 양태로서는, 테트라히드로푸라닐, 또는 테트라히드로피라닐이고, 또한 어느 양태로서는 테트라히드로푸라닐이고, 또한 어느 양태로서는 테트라히드로피라닐이다. 다른 양태로서는 피롤리디닐, 또는 피페리디닐이고, 또 다른 양태로서는 피롤리디닐이고, 또 다른 양태로서는 피페리디닐이다. 또 다른 양태로서는 옥세타닐이다.

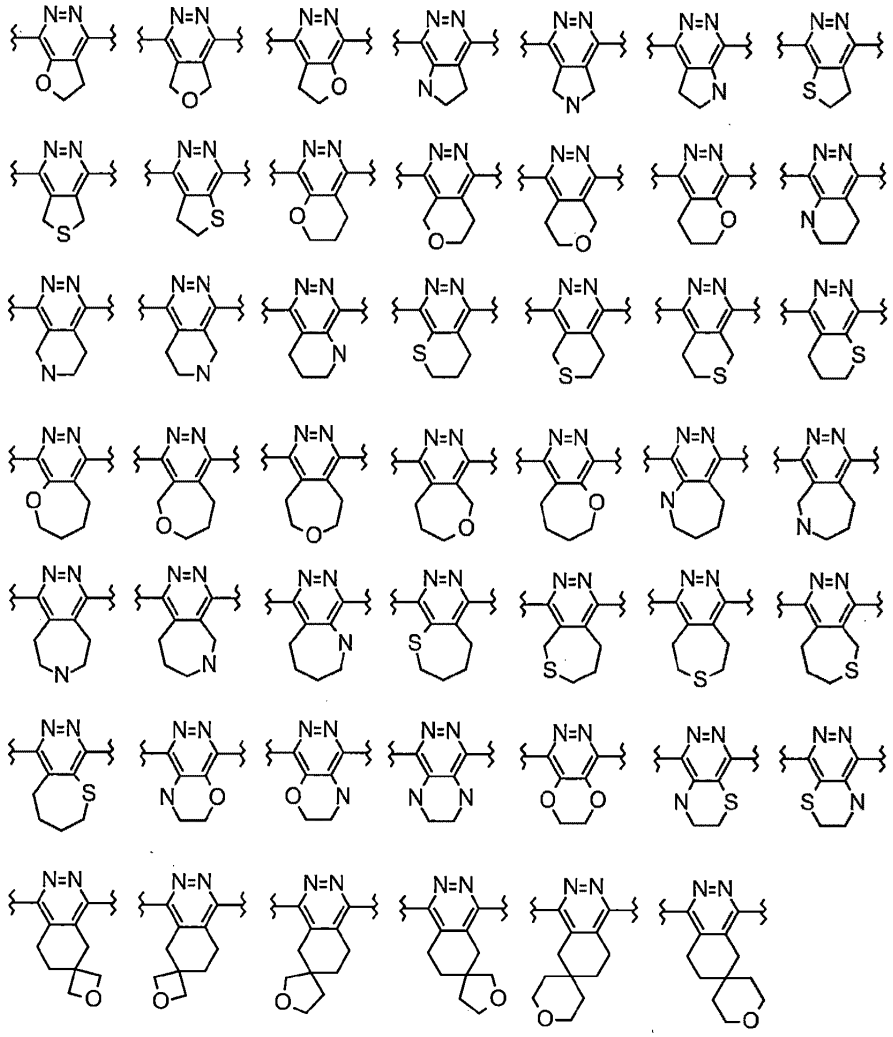
[0065] 「5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴」이란, 1 이상의 헤테로 원자, 특히는 산소 원자, 질소 원자 또는 황 원자를 환구성 원자로서 포함하고, 분자 내에 하나의 이중 결합을 갖는 5 내지 11원의 탄화수소환기이고, 또한 가교를 갖고 있어도 되고, 스피로환을 형성하고 있어도 된다. 예를 들어, 디히드로푸라닐, 디히드로피롤릴, 디히드로티오페닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피리딜, 디히드로티오피라닐, 테트라히드로옥세피닐, 테트라히드로아제피닐, 테트라히드로티에피닐, 테트라히드로옥소시닐, 헥사히드로아조시닐, 테트라히드로티오시닐, 디옥솔릴, 디히드로이미다졸릴, 디히드로피라졸릴, 디티올릴, 디히드로옥사졸릴, 디히드로이소옥사졸릴, 디히드로티아졸릴, 디히드로이소티아졸릴, 디히드로디옥시닐, 테트라히드로피라지닐, 디히드로디티이닐, 디히드로옥사지닐, 디히드로티아디닐, 디히드로옥사티이닐, 디히드로디옥세피닐, 테트라히드로디아제피닐, 디히드로디티에피닐, 테트라히드로옥사제피닐, 테트라히드로티아제피닐, 디히드로옥사티에피닐, 2-옥사스피로[3.5]노네닐, 2-옥사스피로[4.5]데세닐, 3-옥사스피로[5.5]운데세닐이지만 이것에 한정되지 않는다. 어느 양태로서는, 디히드로푸라닐, 디히드로피롤릴, 디히드로티오페닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피리딜, 디히드로티오피라닐, 테트라히드로옥세피닐, 2-옥사스피로[3.5]노네닐이다. 어느 양태로서는 5 내지 8원의 부분 불포화 헤테로시클릴이고, 어느 양태로서는 디히드로푸라닐, 디히드로피롤릴, 디히드로티오페닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피리딜, 디히드로티오피라닐, 테트라히드로옥세피닐, 테트라히드로아제피닐, 테트라히드로티에피닐, 테트라히드로옥소시닐, 헥사히드로아조시닐, 테트라히드로티오시닐, 디옥솔릴, 디히드로이미다졸릴, 디히드로피라졸릴, 디티올릴, 디히드로옥사졸릴, 디히드로이소옥사졸릴, 디히드로티아졸릴, 디히드로이소티아졸릴, 디히드로디옥시닐, 테트라히드로피라지닐, 디히드로디티이닐, 디히드로옥사지닐, 디히드로티아디닐, 디히드로옥사티이닐, 디히드로디옥세피닐, 테트라히드로디아제피닐, 디히드로디티에피닐, 테트라히드로옥사제피닐, 테트라히드로티아제피닐, 디히드로옥사티에피닐이고, 어느 양태로서는, 디히드로피롤릴, 디히드로피라닐, 테트라히드로피리딜, 테트라히드로옥세피닐이고, 또한 어느 양태로서는 디히드로피라닐, 테트라히드로피리딜, 테트라히드로옥세피닐이다. 다른 양태로서는 디히드로푸라닐, 디히드로티오페닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피리딜, 테트라히드로옥세피닐이고, 다른 양태로서는 디히드로푸라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로옥세피닐, 또는 2-옥사스피로[3.5]노네닐이고, 다른 양태로서는 디히드로피라닐이고, 또 다른 양태로서는 테트라히드로피리딜이고, 또 다른 양태로서는 테트라히드로옥세피닐이다.

[0066] 환 A가 5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴인 경우, 식 (I) 및 식 (Ia)의 부분 구조인



[0067]

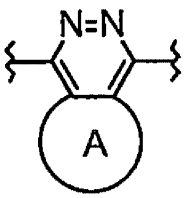
[0068] 에 있어서, 당해 5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴은 그 이중 결합 부위에서 피리다진환과 축합하고, 예를 들어 이하의 부분 구조를 형성하지만 이것에 한정되지 않는다.



[0069]

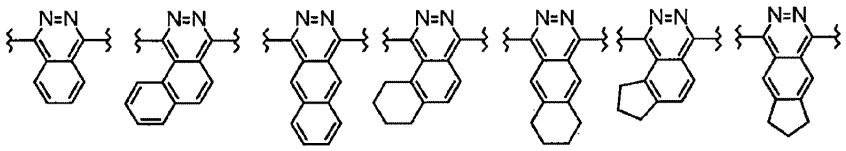
[0070] 「아릴」이란, C_{6-14}의 단환 내지 삼환식 방향족 탄화수소환기이고, C_{5-8} 시클로알켄과 그 이중 결합 부위에서 축합한 쌍환 내지 삼환식 방향족 탄화수소환기를 포함한다. 예를 들어, 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인데닐, 플루오레닐 등이며, 어느 양태로서는 페닐이다.

[0071] 환 A가 아릴인 경우, 식 (I) 및 식 (Ia)의 부분 구조인



[0072]

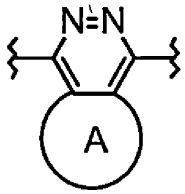
[0073] 에 있어서, 당해 아릴은 그 벤젠환이 피리다진환과 축합하고, 예를 들어 이하의 부분 구조를 형성하지만 이것에 한정되지 않는다.



[0074]

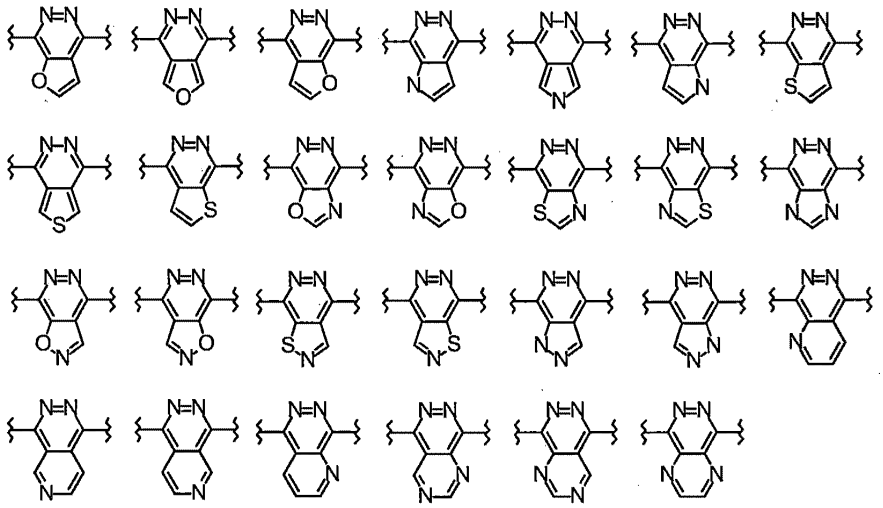
[0075] 「헤테로아릴」이란, 산소, 황 및 질소에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 5 내지 6원의 방향족 탄화수소환기이고, 예를 들어 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라지닐을 들 수 있다. 어느 양태로서는 티에닐 또는 피리딜이고, 또한 어느 양태로서는 피리딜이고, 또한 어느 양태로서는 티에닐이다.

[0076] 환 A가 헤테로아릴인 경우, 식 (I) 및 식 (Ia)의 부분 구조인



[0077]

[0078] 에 있어서, 당해 헤테로아릴은 피리다진환과 축합하고, 예를 들어 이하의 부분 구조를 형성하지만 이것에 한정되지 않는다.



[0079]

[0080] 「할로겐」이란, F, Cl, Br 또는 I를 의미한다. 어느 양태로서는 F 또는 Cl이고, 또한 어느 양태로서는 F이고, 다른 양태로서는 Cl이다.

[0081] 「할로게노 C_{1-6} 알킬」이란, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 직쇄 또는 분지상의 C_{1-6} 알킬기이다. 예를 들어, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로프로필, 2-플루오로-2-메틸프로필, 디플루오로메틸, 디플루오로에틸, 플루오로메틸 또는 클로로메틸을 들 수 있다. 어느 양태로서는 디플루오로에틸, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메틸이고, 또한 어느 양태로서는 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메틸이고, 또한 어느 양태로서는 트리플루오로메틸이고, 다른 양태로서는 디플루오로메틸이다.

[0082] 본 명세서에 있어서, 「치환되어 있어도 된다」란, 비치환, 또는 「1개 이상의 치환기로 치환되어 있다」는 것을

의미한다. 치환은, 당해 기에 있어서 통상 수소가 존재하는 위치이면, 어디든 괜찮다.

[0083] 조합이 구체적으로 기재되어 있지 않아도, 1 또는 2 이상의 양태는, 다른 양태에 조합할 수 있다.

[0084] 본 명세서에 있어서, 「염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환」이 있는 양태로서는 염증성 질환 및 신경 변성 질환이고, 또한 어느 양태로서는 염증성 질환이고, 또한 어느 양태로서는 신경 변성 질환이다.

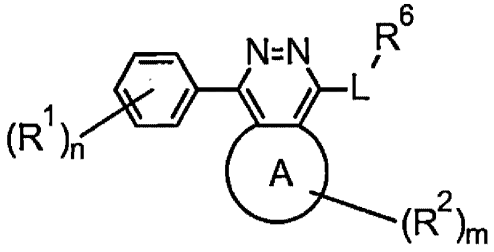
[0085] 본 명세서에 있어서, 「염증성 질환」이란, 크리오피린 관련 주기열 증후군(CAPS), 통풍 및 위통풍을 포함하는 자기 염증성 질환 그리고 비알콜성 지방성 간염(NASH)을 포함하는 질환이지만 이들에 한정되지 않는다. 어느 양태로서는, 자기 염증성 질환이고, 다른 양태로서는 CAPS이며, 또 다른 양태로서는 통풍이다. 또한, 「크리오피린 관련 주기열 증후군(CAPS)」이란, 가족성 한랭 담마진(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS) 및 신생아기발증 다장기계 염증성 질환/만성 유아신경 피부 관절 증후군(NOMID/CINCA 증후군)의 질환군을 포함하는 질환이다.

[0086] 본 명세서에 있어서, 「신경 변성 질환」이란, 파킨슨병, 다계통 위축증 및 루이소체형 인지증을 포함하는 α-시누쿠레이노 패티; 알츠하이머병; 근위축성 측삭 경화증; 그리고 다발성 경화증을 포함하는 질환군이지만 이것에 한정되지 않는다. 어느 양태로서는, 알츠하이머병, 다발성 경화증 및 근위축성 측삭 경화증이고, 또한 어느 양태로서는 다발성 경화증이다. 다른 양태로서는, α-시누쿠레이노 패티이며, 또 다른 양태로서는 파킨슨병이고, 또 다른 양태로서는 다계통 위축증이고, 또 다른 양태로서는 루이소체형 인지증이다.

[0087] 본 명세서에 있어서, 「치료」란, 「치료 목적의 치료」 및 「예방 목적의 치료」의 양쪽을 포함한다. 「치료 목적의 치료」란, 증상을 완화하고, 질환 경과를 변화시키고, 수명을 연장시키는 것 등을 의미하고, 「예방 목적의 치료」란, 질환을 발증하는 리스크가 있는 피험자에 있어서 질환을 발증하는 가능성을 저하시키는 것을 의미한다. 「질환을 발증하는 리스크가 있는 피험자」란, 일반 집단보다 질환을 발증하기 쉬운 기지의 리스크 인자를 갖는 개인을 의미한다.

[0088] 본 발명에 있어서의 식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 있는 양태를 이하에 나타낸다.

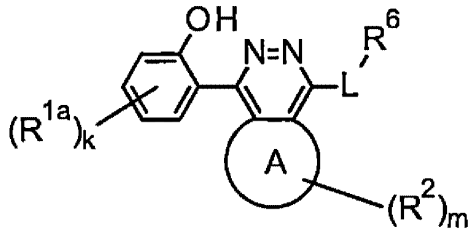
[0089] (1-1) 식 (I)의 화합물 또는 그의 염(n, m은 각각 치환기인 R^1, R^2의 수를 나타낸다. 이하 동일하다.).



(I)

[0090]

[0091] 단, 환 A가 아릴 또는 헤테로아릴의 경우, 식 (I)은 식 (Ia)이다(k는 치환기인 R^{1a}의 수를 나타낸다. 이하 동일하다.).



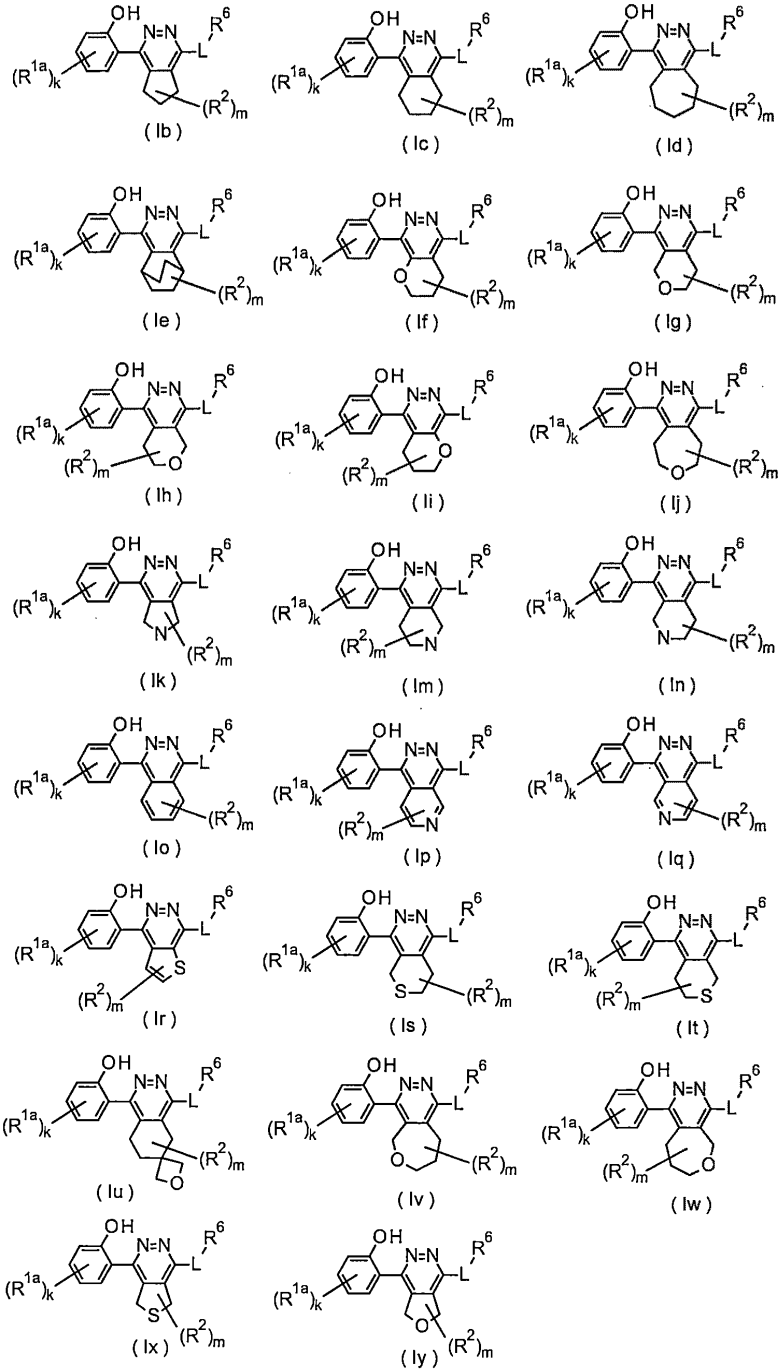
(Ia)

[0092]

[0093] (1-2) 식 (Ia)의 화합물 또는 그의 염.

[0094] (1-3) 식 (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq),

(Ir), (Is), (It), (Iu), (Iv), (Iw), (Ix) 또는 (Iy)의 화합물 또는 그의 염.



[0095]

[0096] (1-4) 식 (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Is), (It), (Iu), (Iv), (Iw), (Ix) 또는 (Iy)의 화합물 또는 그의 염.

[0097] (1-5) 식 (Ib), (Ic), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Is), (It), (Iv), (Iw), (Ix) 또는 (Iy)의 화합물 또는 그의 염.

[0098] (1-6) 식 (Ic), (Ih), (Ij), (Im), (Ix) 또는 (Iy)의 화합물 또는 그의 염.

[0099] (1-7) 식 (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq) 또는 (Ir)의 화합물 또는 그의 염.

[0100] (1-8) 식 (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im) 또는 (In)의 화합물 또는 그의 염.

[0101] (1-9) 식 (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물 또는 그의 염.

[0102] (1-10) 식 (Ib)의 화합물 또는 그의 염.

[0103] (1-11) 식 (Ic)의 화합물 또는 그의 염.

[0104] (1-12) 식 (Id)의 화합물 또는 그의 염.

[0105] (1-13) 식 (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im) 또는 (In)의 화합물 또는 그의 염.

[0106] (1-14) 식 (If), (Ig), (Ih), (Ii) 또는 (Ij)의 화합물 또는 그의 염.

[0107] (1-15) 식 (Ig), (Ih) 또는 (Ij)의 화합물 또는 그의 염.

[0108] (1-16) 식 (Ig)의 화합물 또는 그의 염.

[0109] (1-17) 식 (Ih)의 화합물 또는 그의 염.

[0110] (1-18) 식 (Ij)의 화합물 또는 그의 염.

[0111] (1-19) 식 (Ik), (Im) 또는 (In)의 화합물 또는 그의 염.

[0112] (1-20) 식 (Ik)의 화합물 또는 그의 염.

[0113] (1-21) 식 (Im)의 화합물 또는 그의 염.

[0114] (1-22) 식 (In)의 화합물 또는 그의 염.

[0115] (1-23) 식 (Io), (Ip), (Iq) 또는 (Ir)의 화합물 또는 그의 염.

[0116] (1-24) 식 (Io)의 화합물 또는 그의 염.

[0117] (1-25) 식 (Ip)의 화합물 또는 그의 염.

[0118] (1-26) 식 (Iq)의 화합물 또는 그의 염.

[0119] (1-27) 식 (Ir)의 화합물 또는 그의 염.

[0120] (1-28) 식 (Ic), (Ig), (Ih), (Ij) 또는 (Im)의 화합물 또는 그의 염.

[0121] (1-29) 식 (Ic), (Ih), (Ij) 또는 (Im)의 화합물 또는 그의 염.

[0122] (1-30) 식 (Ic) 또는 식 (Ih)의 화합물 또는 그의 염.

[0123] (1-31) 식 (Ix)의 화합물 또는 그의 염.

[0124] (1-32) 식 (Iy)의 화합물 또는 그의 염.

[0125] (1-33) 식 (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Is), (It), (Iu), (Iv), (Iw), (Ix) 또는 (Iy)의 화합물 또는 그의 염.

[0126] (1-34) 식 (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Iu), (Iv), (Iw), 또는 (Iy)의 화합물 또는 그의 염.

[0127] (1-35) 식 (Ih), (Ij), (Im), (Ix) 또는 (Iy)의 화합물 또는 그의 염.

[0128] (1-36) 식 (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Iv), (Iw), 또는 (Iy)의 화합물 또는 그의 염.

[0129] (2-1) 환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐, 5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염. 단, 환 A가 아릴 또는 헤테로아릴의 경우, 식 (I)이 식 (Ia)이고, R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, 시아노, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 또는 -O-C_{3-8} 시클로알킬이고, k가 0 내지 3의 정수이다.

[0130] (2-2) 환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐, 5 내지 8원의 부분 불포화 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염. 단, 환 A가 아릴 또는 헤테로아릴의 경우, 식 (I)이 식 (Ia)이고, R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, 시아노, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬,

또는 -O-C_{3-8} 시클로알킬이고, k가 0 내지 3의 정수이다.

[0131] (2-3) 환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐 또는 5 내지 8원의 부분 불포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0132] (2-4) 환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐인 화합물 또는 그의 염.

[0133] (2-5) 환 A가 5 내지 8원의 부분 불포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0134] (2-6) 환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐, 5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염. 단, 환 A가 아릴 또는 헤테로아릴의 경우, 식 (I)이 식 (Ia)이고, R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, -O-C_{1-6} 알킬, 또는 -O-할로게노 C_{1-6} 알킬이고, k가 0 내지 2의 정수이다.

[0135] (2-7) 환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐 또는 5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0136] (2-8) 환 A가 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염. 단, 식 (I)이 식 (Ia)이고, R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, 시아노, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 또는 -O-C_{3-8} 시클로알킬이고, k가 0 내지 3의 정수이다.

[0137] (2-9) 환 A가 아릴인 화합물 또는 그의 염. 단, 식 (I)이 식 (Ia)이고, R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, 시아노, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 또는 -O-C_{3-8} 시클로알킬이고, k가 0 내지 3의 정수이다.

[0138] (2-10) 환 A가 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염. 단, 식 (I)이 식 (Ia)이고, R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, 시아노, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 또는 -O-C_{3-8} 시클로알킬이고, k가 0 내지 3의 정수이다.

[0139] (2-11) 환 A가 5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0140] (3-1) R^1이 동일하거나 또는 서로 다르고, OH, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, 시아노, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 또는 -O-C_{3-8} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0141] (3-2) R^1이 동일하거나 또는 서로 다르고, OH, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, -O-C_{1-6} 알킬, 또는 -O-할로게노 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0142] (4-1) R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, 시아노, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 또는 -O-C_{3-8} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0143] (4-2) R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, -O-C_{1-6} 알킬, 또는 -O-할로게노 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0144] (4-3) R^{1a}가 동일하거나 또는 서로 다르고, 할로게노 C_{1-6} 알킬, 할로겐, 또는 -O-할로게노 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0145] (4-4) R^{1a}가 할로게노 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0146] (4-5) R^{1a}가 할로겐인 화합물 또는 그의 염.

[0147] (4-6) R^{1a}가 -O-할로게노 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0148] (4-7) R^{1a}가 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0149] (4-8) R^{1a}가 C_{3-8} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0150] (4-9) R^{1a}가 -O-C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0151] (5-1) R^{2}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 알킬렌-아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, 옥소, -C(O)-C_{1-6} 알킬, 또는 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0152] (5-2) R^{2}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 알킬렌-아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 할로겐, -O-C_{1-6} 알킬, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, -C(O)-C_{1-6} 알킬, 또는 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0153] (5-3) R^{2}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 알킬렌-아릴, 옥소, -C(O)-C_{1-6} 알킬, 또는 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0154] (5-4) R^{2}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 알킬렌-아릴, -C(O)-C_{1-6} 알킬, 또는 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0155] (5-5) R^{2}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, 옥소, -C(O)-C_{1-6} 알킬, 또는 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0156] (5-6) R^{2}가 동일하거나 또는 서로 다르고, C_{1-6} 알킬, -C(O)-C_{1-6} 알킬, 또는 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0157] (5-7) R^{2}가 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0158] (5-8) R^{2}가 -C(O)-C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0159] (5-9) R^{2}가 -$S(O)_2$-C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0160] (5-10) R^{2}가 옥소인 화합물 또는 그의 염.

[0161] (6-1) L이 -NR^{3}-, -O- 또는 -$CR^{4}R^{5}$-인 화합물 또는 그의 염.

[0162] (6-2) L이 -NR^{3}-, 또는 -O-인 화합물 또는 그의 염.

[0163] (6-3) L이 -NR^{3}-인 화합물 또는 그의 염.

[0164] (6-4) L이 -O-인 화합물 또는 그의 염.

[0165] (6-5) L이 -$CR^{4}R^{5}$-인 화합물 또는 그의 염.

[0166] (7-1) R^{3}이 H 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0167] (7-2) R^{3}이 H인 화합물 또는 그의 염.

[0168] (7-3) R^{3}이 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0169] (8-1) R^{4} 및 R^{5}가 동일하거나 또는 서로 다르고 H 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0170] (8-2) R^4 및 R^5가 모두 H인 화합물 또는 그의 염.

[0171] (8-3) R^4 및 R^5가 모두 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0172] (9-1) R^6이 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬), -C_{1-6} 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^9로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴), 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0173] (9-2) R^6이 -C_{1-6} 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬), -C_{1-6} 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^9로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴), 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0174] (9-3) R^6이 1개의 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 알킬렌-(1개의 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬), -C_{1-6} 알킬렌-(4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴), 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0175] (9-4) R^6이 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0176] (9-5) R^6이 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0177] (9-6) R^6이 1 내지 3개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0178] (9-7) R^6이 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0179] (9-8) R^6이 1개의 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0180] (9-9) R^6이 -C_{1-6} 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬)인 화합물 또는 그의 염.

[0181] (9-10) R^6이 -C_{1-6} 알킬렌-(1 내지 3개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬)인 화합물 또는 그의 염.

[0182] (9-11) R^6이 -C_{1-6} 알킬렌-(1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬)인 화합물 또는 그의 염.

[0183] (9-12) R^6이 -C_{1-6} 알킬렌-(1개의 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬)인 화합물 또는 그의 염.

[0184] (9-13) R^6이 $-C_{1-6}$ 알킬렌-C_{3-8} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0185] (9-14) R^6이 $-C_{1-6}$ 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^9로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴)인 화합물 또는 그의 염.

[0186] (9-15) R^6이 $-C_{1-6}$ 알킬렌-(1 내지 3개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^9로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴)인 화합물 또는 그의 염.

[0187] (9-16) R^6이 $-C_{1-6}$ 알킬렌-(1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^9로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴)인 화합물 또는 그의 염.

[0188] (9-17) R^6이 $-C_{1-6}$ 알킬렌-(1개의 R^9로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴)인 화합물 또는 그의 염.

[0189] (9-18) R^6이 $-C_{1-6}$ 알킬렌-(4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴)인 화합물 또는 그의 염.

[0190] (9-19) R^6이 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0191] (9-20) R^6이 1 내지 3개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0192] (9-21) R^6이 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0193] (9-22) R^6이 1개의 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0194] (9-23) R^6이 C_{3-8} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0195] (9-24) R^6이 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0196] (9-25) R^6이 1 내지 3개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0197] (9-26) R^6이 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0198] (9-27) R^6이 1개의 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0199] (9-28) R^6이 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0200] (9-29) R^6이 1개의 R^7로 치환되어 있는 C_{1-6} 알킬, 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0201] (9-30) R^6이 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1 내지 2개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0202] (9-31) R^6이 1개의 R^{10}으로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 1개의 R^{11}로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0203] (10-1) R^7이 $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, 할로겐, 또는 시아노인 화합물 또는 그의 염.

[0204] (10-2) R^7이 $-OR^{12}$, 또는 $-NR^{13}R^{14}$인 화합물 또는 그의 염.

[0205] (10-3) R^7이 $-OR^{12}$인 화합물 또는 그의 염.

[0206] (10-4) R^7이 $-NR^{13}R^{14}$인 화합물 또는 그의 염.

[0207] (10-5) R^7이 할로겐인 화합물 또는 그의 염.

[0208] (10-6) R^7이 시아노인 화합물 또는 그의 염.

[0209] (11-1) R^8이 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR^{12}, $-C_{1-6}$ 알킬렌-$NR^{13}R^{14}$, 할로겐, 또는 시아노인 화합물 또는 그의 염.

[0210] (11-2) R^8이 $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR^{12}, $-C_{1-6}$ 알킬렌-$NR^{13}R^{14}$인 화합물 또는 그의 염.

[0211] (11-3) R^8이 C_{1-6} 알킬, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR^{12}, 할로겐, 또는 시아노인 화합물 또는 그의 염.

[0212] (11-4) R^8이 $-OR^{12}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR^{12}인 화합물 또는 그의 염.

[0213] (11-5) R^8이 $-OR^{12}$인 화합물 또는 그의 염.

[0214] (11-6) R^8이 $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR^{12}인 화합물 또는 그의 염.

[0215] (12-1) R^9가 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR^{12}, $-C_{1-6}$ 알킬렌-$NR^{13}R^{14}$, 할로겐, 시아노, 옥소, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0216] (12-2) R^9가 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴, $-OR^{12}$, 옥소, 또는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0217] (13-1) R^{10}이 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR^{12}, $-C_{1-6}$ 알킬렌-$NR^{13}R^{14}$, 할로겐, 또는 시아노인 화합물 또는 그의 염.

[0218] (13-2) R^{10}이 C_{1-6} 알킬, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR^{12}, 할로겐, 또는 시아노인 화합물 또는 그의 염.

[0219] (13-3) R^{10}이 C_{1-6} 알킬, 또는 $-OR^{12}$인 화합물 또는 그의 염.

[0220] (13-4) R^{10}이 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0221] (13-5) R^{10}이 $-OR^{12}$인 화합물 또는 그의 염.

[0222] (13-6) R^{10}이 $-NR^{13}R^{14}$인 화합물 또는 그의 염.

[0223] (13-7) R^{10}이 $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR^{12}인 화합물 또는 그의 염.

[0224] (13-8) R^{10}이 할로겐인 화합물 또는 그의 염.

[0225] (13-9) R^{10}이 시아노인 화합물 또는 그의 염.

[0226] (13-10) R^{10}이 C_{1-6} 알킬, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, 또는 시아노인 화합물 또는 그의 염.

[0227] (13-11) R^{10}이 C_{1-6} 알킬, $-OR^{12}$, 또는 시아노인 화합물 또는 그의 염.

[0228] (13-12) R^{10}이 C_{1-6} 알킬, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌$-OR^{12}$, 또는 시아노인 화합물 또는 그의 염.

[0229] (14-1) R^{11}이 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌$-OR^{12}$, $-C_{1-6}$ 알킬렌$-NR^{13}R^{14}$, 할로겐, 시아노, 옥소, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0230] (14-2) R^{11}이 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴, $-OR^{12}$, 옥소, 또는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0231] (14-3) R^{11}이 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0232] (14-4) R^{11}이 C_{3-8} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0233] (14-5) R^{11}이 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염.

[0234] (14-6) R^{11}이 $-OR^{12}$인 화합물 또는 그의 염.

[0235] (14-7) R^{11}이 옥소인 화합물 또는 그의 염.

[0236] (14-8) R^{11}이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0237] (14-9) R^{11}이 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴, $-OR^{12}$, 옥소, 또는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0238] (14-10) R^{11}이 C_{1-6} 알킬 또는 $-OR^{12}$인 화합물 또는 그의 염.

[0239] (14-11) R^{11}이 C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{12}$, 또는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0240] (15-1) R^{12}가 H, 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0241] (15-2) R^{12}가 H인 화합물 또는 그의 염.

[0242] (15-3) R^{12}가 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0243] (16-1) R^{13} 및 R^{14}가 동일하거나 또는 서로 다르고, H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0244] (16-2) R^{13} 및 R^{14}가 동일하거나 또는 서로 다르고, H, 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염.

[0245] (16-3) R^{13} 및 R^{14}가 모두 H인 화합물 또는 그의 염.

[0246] (16-4) R^{13} 및 R^{14}가 모두 H이거나, 또는 R^{13}이 -C(O)-C_{1-6} 알킬이고, R^{14}가 H인 화합물 또는 그의 염.

[0247] (16-5) R^{13}이 -C(O)-C_{1-6} 알킬이고, R^{14}가 H인 화합물 또는 그의 염.

[0248] (17-1) n이 1 내지 4의 정수인 화합물 또는 그의 염.

[0249] (17-2) n이 1 내지 3의 정수인 화합물 또는 그의 염.

[0250] (17-3) n이 1 또는 2인 화합물 또는 그의 염.

[0251] (17-4) n이 2인 화합물 또는 그의 염.

[0252] (17-5) n이 1인 화합물 또는 그의 염.

[0253] (18-1) m이 0 내지 3의 정수인 화합물 또는 그의 염.

[0254] (18-2) m이 0 내지 2의 정수인 화합물 또는 그의 염.

[0255] (18-3) m이 0 또는 1인 화합물 또는 그의 염.

[0256] (18-4) m이 1인 화합물 또는 그의 염.

[0257] (18-5) m이 0인 화합물 또는 그의 염.

[0258] (19-1) k가 0 내지 3의 정수인 화합물 또는 그의 염.

[0259] (19-2) k가 0 내지 2의 정수인 화합물 또는 그의 염.

[0260] (19-3) k가 0 또는 1인 화합물 또는 그의 염.

[0261] (19-4) k가 1인 화합물 또는 그의 염.

[0262] (19-5) k가 0인 화합물 또는 그의 염.

[0263] (19-6) k가 1 또는 2인 화합물 또는 그의 염.

[0264] (20) 상기 (1-1) 내지 (19-6)에 기재된 기의 양태 중, 서로 모순되지 않는 2 이상의 조합인 화합물 또는 그의 염. 예를 들어 이하의 조합을 들 수 있지만 이것에 한정되지 않는다.

[0265] (20-1) 상기 (1-1), (2-2), (3-1), (4-1), (5-2), (6-1), (7-1), (8-1), (9-1), (10-1), (11-1), (12-1), (13-1), (14-1), (15-1), (16-1), (17-1), (18-1) 및 (19-1)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0266] (20-2) 상기 (1-2), (2-2), (4-1), (5-2), (6-1), (7-1), (8-1), (9-1), (10-1), (11-1), (12-1), (13-1), (14-1), (15-1), (16-1), (18-1) 및 (19-1)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0267] (20-3) 상기 (1-2), (2-3), (4-1), (5-2), (6-1), (7-1), (8-1), (9-1), (10-1), (11-1), (12-1), (13-1), (14-1), (15-1), (16-1), (18-1) 및 (19-1)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0268] (20-4) 상기 (1-2), (2-6), (4-2), (5-5), (6-1), (7-2), (8-2), (9-3), (10-2), (11-3), (12-2), (13-2), (14-9), (15-2), (16-4), (18-2) 및 (19-2)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0269] (20-5) 상기 (1-2), (2-7), (4-2), (5-5), (6-3), (7-2), (9-29), (10-2), (13-2), (14-9), (15-2), (16-4), (18-2) 및 (19-2)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0270] (20-6) 상기 (1-2), (2-3), (4-3), (5-7), (6-3), (7-2), (9-30), (13-3), (14-10), (15-2), (18-3) 및 (19-6)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0271] (20-7) 상기 (1-2), (2-11), (4-2), (5-5), (6-3), (7-2), (9-29), (10-2), (13-2), (14-9), (15-2), (16-4), (18-2) 및 (19-2)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0272] (20-8) 상기 (1-34), (4-2), (5-5), (6-3), (7-2), (9-29), (10-2), (13-2), (14-10), (15-2), (16-4), (18-5) 및 (19-2)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0273] (20-9) 상기 (1-17), (4-2), (6-3), (7-2), (9-29), (10-2), (13-11), (14-10), (15-2), (16-5), (18-5) 및 (19-2)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0274] (20-10) 상기 (1-6), (4-3), (5-7), (6-3), (7-2), (9-31), (13-5), (14-3), (15-2), (18-3) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0275] (20-11) 상기 (1-35), (4-3), (5-7), (6-3), (7-2), (9-31), (13-5), (14-3), (15-2), (18-3) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0276] (20-12) 상기 (1-7), (4-2), (5-4), (6-1), (7-2), (8-2), (9-3), (10-2), (11-4), (13-2), (14-2), (15-2), (16-4), (18-3) 및 (19-2)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0277] (20-13) 상기 (1-28), (4-3), (5-7), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-3), (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0278] (20-14) 상기 (1-11), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0279] (20-15) 상기 (1-17), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0280] (20-16) 상기 (1-17), (4-6), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0281] (20-17) 상기 (1-11), (4-6), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0282] (20-18) 상기 (1-21), (4-4), (5-7), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-4) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0283] (20-19) 상기 (1-18), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0284] (20-20) 상기 (1-17), (4-5), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0285] (20-21) 상기 (1-16), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0286] (20-22) 상기 (1-16), (4-6), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0287] (20-23) 상기 (1-16), (4-5), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0288] (20-24) 상기 (1-31), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0289] (20-25) 상기 (1-32), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0290] (20-26) 상기 (1-17), (4-6), (6-3), (7-2), (9-27), (14-3), (18-5) 및 (19-4)의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0291] 본 발명에 포함되는 구체적 화합물의 예로서, 이하의 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 염을 들 수 있다.

[0292] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0293] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0294] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀,

[0295] 2-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0296] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,8,9-테트라히드로옥세피노[4,5-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0297] 5-클로로-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

[0298] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0299] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)페놀,

[0300] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

[0301] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

[0302] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 및

[0303] 5-(디플루오로메틸)-2-(4-{[(1R,3S)-3-히드록시시클로헥실]아미노}-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리다진-1-일)페놀.

[0304] 또한, 본 발명에 포함되는 구체적 화합물이 있는 양태로서, 이하의 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 염을 들 수 있다.

[0305] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0306] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0307] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀,

[0308] 2-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0309] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,8,9-테트라히드로옥세피노[4,5-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0310] 5-클로로-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

[0311] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0312] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)페놀 및

[0313] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀.

[0314] 또한, 본 발명에 포함되는 구체적 화합물이 있는 양태로서, 이하의 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 염을 들 수 있다.

[0315] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0316] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀,

[0317] 2-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0318] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,8,9-테트라히드로옥세피노[4,5-d]피리다진-1-일)-5-(트리플

루오로메틸)페놀,

[0319] 5-클로로-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

[0320] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0321] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

[0322] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

[0323] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 및

[0324] 5-(디플루오로메틸)-2-(4-{[(1R,3S)-3-히드록시시클로헥실]아미노}-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리다진-1-일)페놀.

[0325] 또한, 본 발명에 포함되는 구체적 화합물이 있는 양태로서, 이하의 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 염을 들 수 있다.

[0326] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0327] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀,

[0328] 2-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0329] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,8,9-테트라히드로옥세피노[4,5-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0330] 5-클로로-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

[0331] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

[0332] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 및

[0333] 5-(디플루오로메틸)-2-(4-{[(1R,3S)-3-히드록시시클로헥실]아미노}-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리다진-1-일)페놀.

[0334] 또한, 본 발명에 포함되는 구체적 화합물이 있는 양태로서, 이하의 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 염을 들 수 있다.

[0335] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0336] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀,

[0337] 2-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀,

[0338] 5-클로로-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀,

[0339] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 및

[0340] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-

일)페놀.

[0341] 본 발명에 포함되는 구체적 화합물의 예로서, 이하의 화합물을 들 수 있다.

[0342] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 일염산염,

[0343] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 일염산염,

[0344] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀 일염산염 및

[0345] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 이염산염.

[0346] 또한, 본 발명에 포함되는 구체적 화합물이 있는 양태로서, 이하의 화합물을 들 수 있다.

[0347] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 일염산염,

[0348] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀 일염산염 및

[0349] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 이염산염.

[0350] 식 (I)의 화합물에는, 치환기의 종류에 따라, 호변 이성체나 기하 이성체가 존재할 수 있다. 본 명세서중, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 이성체의 일 형태만으로 기재 되는 경우가 있지만, 본 발명은, 그 이외의 이성체도 포함하고, 이성체의 분리된 것, 혹은 그들의 혼합물도 포함한다.

[0351] 또한, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 비대칭 중심 또는 축 비대칭을 갖는 경우가 있고, 이것에 기초한 에난티오머(광학 이성체)가 존재할 수 있다. 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 단리된 개개의 (R)체, (S)체 등의 에난티오머, 그들의 혼합물(라세미 혼합물 또는 라세미가 아닌 혼합물을 포함한다)의 모두 포함한다. 어느 양태에서는, 에난티오머는, 「입체 화학적으로 순수」이다. 「입체 화학적으로 순수」란, 당업자가, 실질적으로 입체 화학적으로 순수라 인식할 수 있는 정도의 순도를 말한다. 다른 양태로서는, 에난티오머는, 예를 들어 90%ee(enantiomeric excess) 이상, 95%ee 이상, 98%ee 이상, 99%ee 이상의 입체 화학적 순도를 갖는 화합물이다.

[0352] 또한, 본 발명은, 식 (I)로 표시되는 화합물의 제약학적으로 허용되는 프로드러그도 포함한다. 제약학적으로 허용되는 프로드러그란, 가용매 분해에 의해 또는 생리학적 조건 하에서, 아미노기, 수산기, 카르복실기 등에 변환될 수 있는 기를 갖는 화합물이다. 프로드러그를 형성하는 기로서는, 예를 들어 Prog. Med.,5,2157-2161(1985)이나, 「의약품의 개발」(히로카와 쇼텐, 1990년) 제7권 분자 설계 163-198에 기재된 기를 들 수 있다.

[0353] 또한, 식 (I)의 화합물의 염이란, 식 (I)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 염이며, 치환기의 종류에 따라, 산 부가 염 또는 염기와의 염을 형성하는 경우가 있다. 구체적으로는, 염산, 브롬화수소산, 요오드화 수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산이나, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 만델산, 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디 톨루오일 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 아스파르트산, 글루탐산 등의 유기산과의 산 부가 염, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 등의 무기 염기, 메틸아민, 에틸아민, 에탄올아민, 리신, 오르니틴 등의 유기 염기와의 염, 아세틸 류신 등의 각종 아미노산 및 아미노산 유도체와의 염이나 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0354] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 각종 수화물이나 용매화물 및 결정 다형의 물질도 포함한다.

[0355] 또한, 본 발명은, 제약학적으로 허용되는, 1 이상의 방사성 또는 비방사성의 동위체로 라벨된 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 모두 포함한다. 본 발명 화합물의 동위체 라벨에 사용되는 적합한 동위체의 예로서는, 수소(^{2}H 및 ^{3}H 등), 탄소(^{11}C, ^{13}C 및 ^{14}C 등), 질소(^{13}N 및 ^{15}N 등), 산소(^{15}O, ^{17}O 및 ^{18}O 등), 불소(^{18}F 등), 염소(^{36}Cl

등), 요오드(^{123}I 및 ^{125}I 등), 인(^{32}P 등), 황(^{35}S 등)의 동위체가 포함된다. 동위체로 라벨된 본원 발명의 화합물, 약물 및/또는 기질의 조직 분포 연구 등의 연구 등에 사용할 수 있다. 예를 들어, 트리튬(^{3}H), 탄소14(^{14}C) 등의 방사성 동위체는, 라벨의 용이함 및 검출의 간편함으로부터, 본 목적으로 사용할 수 있다. 더 무거운 동위체로의 치환, 예를 들어 수소의 중수소(^{2}H)로의 치환은, 대사 안정성이 향상됨으로써 치료상 유리(예를 들어, 생체 내에서의 반감기의 증가, 필요 용량의 감소, 약물 상호 작용의 감소)한 경우가 있다. 양전자 방출 동위체(^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N 등)로의 치환은, 기질 수용체 점유율을 시험하기 위해서 포지트론 단층법 (PET) 시험에서 사용할 수 있다. 본 발명의 동위체로 라벨된 화합물은, 일반적으로, 당업자에게 알려진 종래의 방법에 의해, 또는 라벨 되어 있지 않은 시약 대신에 동위체 라벨된 적절한 시약을 사용하여, 실시예 또는 제조예와 마찬가지인 제법 등에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 2-[4-(4-아미노부톡시)프탈라진-1-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀(제조예 64의 화합물)에 대하여, 공지된 [^{11}C]아세틸화 반응(International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes, 제39권, 제4호, 제287-290페이지, 1988년)을 행함으로써, 실시예 81의 화합물의 카르보닐기의 탄소 원자가 ^{11}C로 치환된 화합물을 얻을 수 있다.

[0356] (제조법)

[0357] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 그 기본 구조혹은 치환기의 종류에 기초한 특징을 이용하고, 다양한 공지된 합성법을 적용해서 제조할 수 있다. 그 때, 관능기의 종류에 따라서는, 당해 관능기를 원료로부터 중간체에 이르는 단계에서 적당한 보호기(용이하게 당해 관능기에 전화 가능한 기)로 치환해 두는 것이 제조 기술상 효과적인 경우가 있다. 이러한 보호기로서는, 예를 들어 우츠(P.G.M.Wuts) 및 그린(T.W.Greene)저, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(제4판, 2006년)」에 기재된 보호기 등을 들 수 있고, 이들의 반응 조건에 따라서 적절히 선택해서 사용하면 된다. 이러한 방법에서는, 당해 보호기를 도입해서 반응을 행한 뒤, 필요에 따라 보호기를 제거함으로써, 원하는 화합물을 얻을 수 있다.

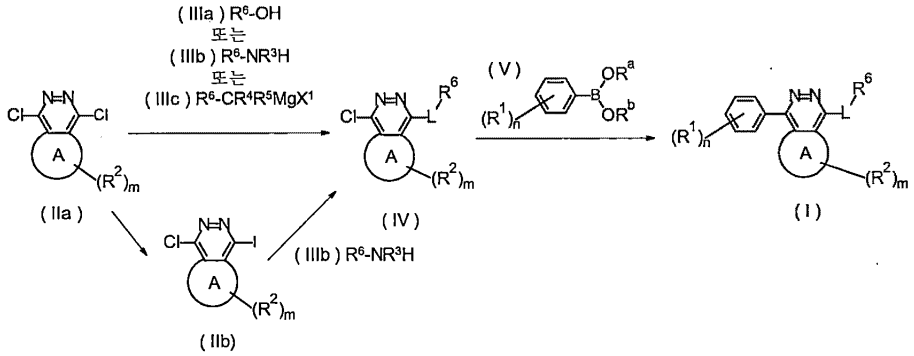
[0358] 또한, 식 (I)의 화합물의 프로드러그는, 상기 보호기와 마찬가지로, 원료로부터 중간체에 이르는 단계에서 특정한 기를 도입, 혹은 얻어진 식 (I)의 화합물을 사용해서 또한 반응을 행함으로써 제조할 수 있다. 반응은 통상의 에스테르화, 아미드화, 탈수 등, 당업자에게 공지된 방법을 적용함으로써 행할 수 있다.

[0359] 이하, 식 (I)의 화합물의 대표적인 제조법을 설명한다. 각 제법은, 당해 설명에 첨부한 참고 문헌을 참조하여 행할 수도 있다. 또한, 본 발명의 제조법은 이하에 나타낸 예에 한정되지는 않는다.

[0360] 본 명세서에 있어서, 이하의 약호를 사용하는 경우가 있다.

[0361] CN: 시아노, COMU: ({[(1-시아노-2-옥소에틸리덴)아미노]옥시}-4-모르폴리노 메틸렌)디메틸암모늄헥사플루오로인산염, DMF: N,N-디메틸포름아미드, DMSO: 디메틸술폭시드, DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민, EDC·HCl: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염, HATU: 헥사플루오로인산1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥시드, HOBt: 1-히드록시벤조트리아졸, NMP: 1-메틸피롤리딘-2-온, Me: 메틸, 옥손(등록상표): 퍼옥시일황산칼륨, Pd-118: [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), $PdCl_2(PPh_3)_2$: 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드, $PdCl_2$(dppf): [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드, $PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2: [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드·디클로로메탄 부가물, $Pd_2(dba)_3$: (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온/팔라듐(3:2), $Pd(PPh_3)_4$: 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, RuPhos Pd G3: (2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)메탄술폰산염, SPhos Pd G3: (2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)메탄술폰산, TBS: tert-부틸(디메틸)실릴, THF: 테트라히드로푸란, Tf: 트리플루오로메탄술포닐, TFA: 트리플루오로아세트산, XPhos: 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐, ODS: 옥타데실실릴.

[0362] (제1 제법)



[0363]

[0364] (X^1은 할로겐이고, R^a와 R^b는 모두 H이거나, 또는 R^a와 R^b는 당해 R^a와 R^b가 결합하는 보론산 잔기와 일체로 되어 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 형성한다. 이하 동일하다.)

[0365] (제1 공정)

[0366] 본 공정은, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIIa) 내지 (IIIc)의 화합물의 반응에 의해, 식 (IV)의 화합물을 얻는 공정이다. 링커인 L의 종류에 따라, 이하의 1 내지 5의 공정에서 선택할 수 있다.

[0367] (제1 공정-1)

[0368] 본 공정은, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIIa)의 화합물의 반응에 의해, 식 (IV)의 화합물 중 L이 -O-인 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIIa)의 화합물을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하여, 이들 혼합물을, 염기의 존재 하, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 하, 바람직하게는 0 내지 190℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄소류, 피리딘, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 및 이들 혼합물을 들 수 있다. 염기의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 수소화나트륨, 칼륨-tert-부톡시드, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등을 들 수 있다. 염화벤질트리메틸암모늄, 브롬화테트라부틸암모늄, 18-크라운-6-에테르 등의 상간 이동 촉매의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다. 또한, 본 반응은 마이크로파 조사 하에서 행해도 된다.

[0369] (제1 공정-2)

[0370] 본 공정은, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIIb)의 화합물의 반응에 의해, 식 (IV)의 화합물 중 L이 $-NR^3-$인 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIIb)의 화합물을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하여, 이들 혼합물을, 반응에 불활성의 용매 중 또는 무용매 하, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 220℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 시클로펜탄올 등의 알코올류, 물, 피리딘, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 및 이들 혼합물을 들 수 있다. 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 유기 염기, 또는 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등의 무기 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다. 또한, 본 반응은 마이크로파 조사 하에서 행해도 된다.

[0371] (제1 공정-3)

[0372] 본 공정은, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIIb)의 화합물의 반응에 의해, 식 (IV)의 화합물 중 L이 $-NR^3-$인 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIIb)의 화합물을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하고, 이들 혼합물을, 촉매, 리간드 및 염기의 존재 하, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 촉매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 아세트산팔라듐, $Pd_2(dba)_3$ 등을 들 수 있다. 리간드의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸, 트리-tert-부틸포스핀, XPhos 등을 들 수 있다. 염기의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 인산삼칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나

트륨, 나트륨-tert-부톡시드, 칼륨-tert-부톡시드 등을 들 수 있다. 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 물, 피리딘, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 및 이들 혼합물을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 마이크로파 조사 하에서 행해도 된다.

[0373] [문헌]

[0374] Journal of the American Chemical Society, 127, pp 4685-4696(2005)

[0375] (제1 공정-4)

[0376] 본 공정은, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIIb)의 화합물의 반응에 의해, 식 (IV)의 화합물 중 L이 $-NR^3-$인 화합물을 얻는 공정이다. 이 공정은, 식 (IIa)의 화합물을 식 (IIb)의 화합물로 변환하는 제1 단계와, 식 (IIb)의 화합물을 식 (IV)의 화합물로 변환하는 제2 단계를 포함한다.

[0377] (제1 단계)

[0378] 이 반응에서는, 식 (IIa)의 화합물을, 금속 요오드화물의 존재 하, 요오드화 수소산중으로 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 100℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 금속 요오드화물의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 요오드화나트륨, 요오드화 칼륨 등을 들 수 있다.

[0379] (제2 단계)

[0380] 이 반응에서는, 식 (IIb)의 화합물과 식 (IIIb)의 화합물을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하고, 이들 혼합물을, 촉매 및 염기의 존재 하, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 190℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 촉매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 요오드화구리 (I), 산화구리 (I), 브롬화구리 (I), 염화구리 (I), 2-티오펜카르복실산구리 (I) 등을 들 수 있다. 프롤린, 에틸렌디아민 등의 리간드의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다. 염기의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 인산삼칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 나트륨-tert-부톡시드, 칼륨-tert-부톡시드, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다. 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 에탄올, 2-프로판올, 1-부탄올, 에틸렌글리콜 등의 알코올류, 물, 피리딘, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 및 이들 혼합물을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 마이크로파 조사 하에서 행해도 된다.

[0381] (제1 공정-5)

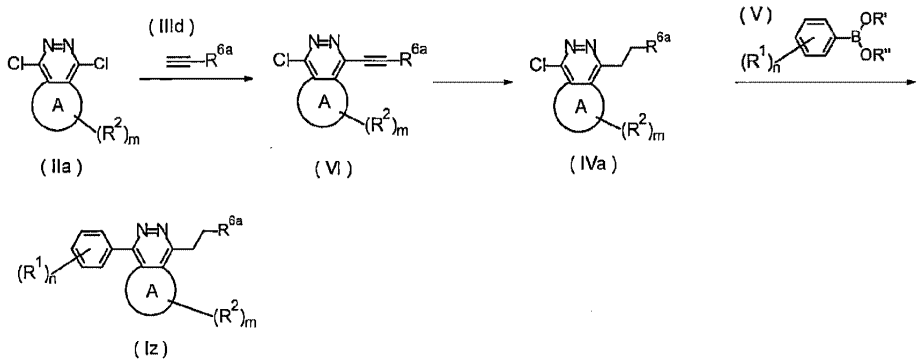
[0382] 본 공정은, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIIc)의 화합물의 반응에 의해, 식 (IV)의 화합물 중 L이 $-CR^4R^5-$인 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIIc)의 화합물을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하고, 이들 혼합물을, 촉매의 존재 하, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 촉매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 요오드화구리 (I), 아세틸아세톤 철(III) 등을 들 수 있다. 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 물, 피리딘, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 및 이들 혼합물을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 마이크로파 조사 하에서 행해도 된다.

[0383] (제2 공정)

[0384] 본 공정은, 식 (IV)의 화합물과 식 (V)의 화합물의 반응에 의해 식 (I)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (IV)의 화합물과 식 (V)의 화합물을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하고, 이들 혼합물을, 촉매 및 염기의 존재 하, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 촉매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $PdCl_2(dppf)$, $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, RuPhos Pd G3, SPhos Pd G3, Pd-118 등을 들 수 있다. 염기의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 인산삼칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 아세트산칼륨, 수산화나트륨, 나트륨-tert-부톡시드 등을 들 수 있다. 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 물, 피리딘, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 및 이들 혼합물을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 마이

크로파 조사 하에서 행해도 된다.

[0385] (제2 제법)



[0386]

[0387] (R^{6a}는 1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^7로 치환되어 있는 C_{1-5} 알킬, $-C_{1-5}$ 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬), 또는 $-C_{1-5}$ 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^9로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴)이다. 이하 동일하다.)

[0388] 본 제법은, 식 (I)의 화합물 중, L이 $-CR^4R^5-$이고, R^4 및 R^5가 모두 H이고, R^6이 $-CH_2-$(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^7로 치환되어 있는 C_{1-5} 알킬), $-CH_2-C_{1-5}$ 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^8로 치환되어 있어도 되는 C_{3-8} 시클로알킬), 또는 $-CH_2-C_{1-5}$ 알킬렌-(1 내지 4개의 동일하거나 또는 서로 다른 R^9로 치환되어 있어도 되는 4 내지 7원의 포화 헤테로시클릴)인 화합물 (Iz)을 얻는 제법이다.

[0389] (제1 공정)

[0390] 본 공정은, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIId)의 화합물의 반응에 의해 식 (VI)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (IIa)의 화합물과 식 (IIId)의 화합물을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하고, 이들 혼합물을, 촉매 및 염기의 존재 하, 바람직하게는 구리염의 존재 하, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 촉매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $PdCl_2(dppf)$, $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$ 등을 들 수 있다. 염기의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 인산삼칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 나트륨-tert-부톡시드, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 디이소프로필아민, 피롤리딘 등을 들 수 있다. 구리염으로서는, 요오드화구리 (I) 등을 들 수 있다. 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 물, 피리딘, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 및 이들 혼합물을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 마이크로파 조사 하에서 행해도 된다. 또한, 본 반응은, 식 (IIa)의 화합물을, 제1 제법에 기재된 제일 공정-4 중의 제1 단계의 반응에 의해, 식 (IIb)의 화합물로 변환한 후에 행해도 된다.

[0391] [문헌]

[0392] Chemical Reviews, 107, pp 874-922(2007)

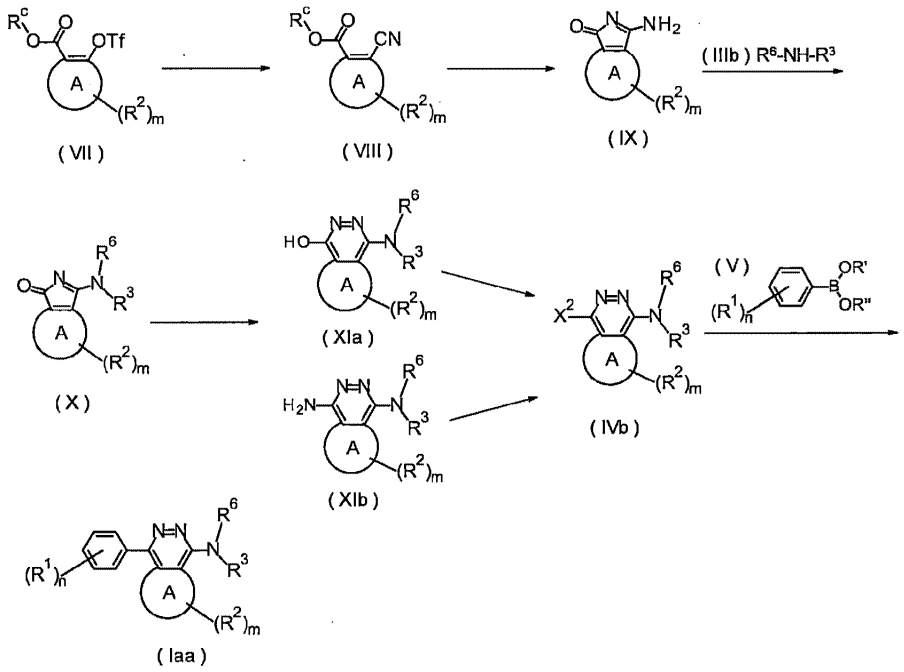
[0393] (제2 공정)

[0394] 본 공정은, 식 (VI)의 화합물의 환원 반응에 의해 식 (IVa)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (VI)의 화합물을, 촉매의 존재 하, 수소 분위기 하에서, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 50℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 촉매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 팔라듐 담지 탄소, 수산화 팔라듐, 산화백금 등을 들 수 있다. 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 알코올류, 물, 아세트산에틸, 아세트산 및 이들 혼합물을 들 수 있다.

[0395] (제3 공정)

[0396] 본 공정은, 제1 제법의 제2 공정과 마찬가지로 하여, 식 (IVa)의 화합물과 식 (V)의 화합물의 반응에 의해 식 (Iz)의 화합물을 얻는 공정이다.

[0397] (제3 제법)



[0398]

[0399] (R^c는 C_{1-6} 알킬이고, X^2는 할로겐 또는 -OTf이다. 이하 동일하다.)

[0400] 본 제법은, 식 (I)의 화합물 중, L이 $-NR^3-$인 화합물 (Iaa)를 얻는 제법이다.

[0401] (제1 공정)

[0402] 본 공정은, 식 (VII)의 화합물의 시아노화 반응에 의해 식 (VIII)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (VII)의 화합물과 시안화 금속을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하고, 이들 혼합물을, 촉매의 존재 하, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 시안화 금속의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 시안화아연, 시안화구리, 시안화나트륨, 시안화칼륨 등을 들 수 있다. 촉매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $PdCl_2(dppf)$, $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$ 등을 들 수 있다. 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 물, 피리딘, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 및 이들 혼합물을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 마이크로파 조사 하에서 행해도 된다.

[0403] (제2 공정)

[0404] 본 공정은, 식 (VIII)의 화합물과 암모니아와의 반응에 의해 식 (IX)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (VIII)의 화합물과 암모니아를, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 100℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 알코올류를 들 수 있다. 또한, 본 반응은 마이크로파 조사 하에서 행해도 된다.

[0405] (제3 공정)

[0406] 본 공정은, 식 (IX)의 화합물과 식 (IIIb)의 화합물의 반응에 의해 식 (X)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (IX)의 화합물과 식 (IIIb)의 화합물을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하고, 이들 혼합물을, 반응

에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 시클로펜탄올 등의 알코올류, 물, 피리딘, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 및 이들 혼합물을 들 수 있다. 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 유기 염기, 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등의 무기 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다. 또한, 본 반응은 마이크로파 조사 하에서 행해도 된다.

[0407] (제4 공정)

[0408] 본 공정은, 식 (X)의 화합물과 히드라진 일수화물의 반응에 의해 식 (XIa)의 화합물 및/또는 식 (XIb)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (X)의 화합물과 히드라진 일수화물을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하고, 이들 혼합물을, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 100℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 알코올류, 아세토니트릴 등을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 마이크로파 조사 하에서 행해도 된다.

[0409] (제5 공정)

[0410] 본 공정은, 식 (XIa) 또는 식 (XIb)의 화합물로부터 식 (IVb)의 화합물을 얻는 공정이다. 출발 원료 및 X^2의 종류에 따라, 이하의 1 내지 3의 공정에서 선택할 수 있다.

[0411] (제5 공정-1)

[0412] 본 공정은, 식 (XIa)의 화합물로부터, 식 (IVb)의 화합물 중 X^2가 -OTf인 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (XIa)의 화합물과 트리플루오로메탄술포닐화제를, 염기의 존재 하, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 실온에 있어서 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 트리플루오로메탄술포닐화제의 예로서는, 특히 한정은 되지 않지만, 트리플루오로메탄술폰산 무수물, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메탄술포닐)메탄술폰아미드 등을 들 수 있다. 염기의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 수소화나트륨, 칼륨-tert-부톡시드, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등을 들 수 있다. 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄소류, 물, 피리딘, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 및 이들 혼합물을 들 수 있다.

[0413] (제5 공정-2)

[0414] 본 공정은, 식 (XIa)의 화합물로부터, 식 (IVb)의 화합물 중 X^2가 할로겐인 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (XIa)의 화합물과 할로겐화제를, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 150℃에 있어서 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 할로겐화제의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 옥시염화인, 옥시브롬화인, 염화티오닐 등을 들 수 있다. 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄소류, NMP, DMF 및 이들 혼합물을 들 수 있다.

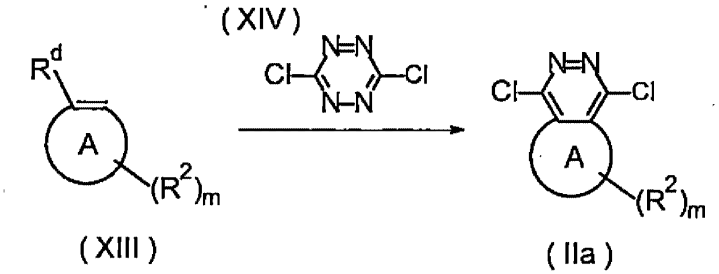
[0415] (제5 공정-3)

[0416] 본 공정은, 식 (XIb)의 화합물로부터, 식 (IVb)의 화합물 중 X^2가 할로겐인 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (XIb)의 화합물과 디아조화제를, 할로겐화구리의 존재 하, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 실온에 있어서 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 디아조화제의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 아질산나트륨, 아질산tert-부틸 등을 들 수 있다. 할로겐화구리의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 염화구리 (I), 브롬화구리 (I), 요오드화구리 (I) 등을 들 수 있다. 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄소류, 아세토니트릴, NMP, DMF 및 이들 혼합물을 들 수 있다. 염산, 브롬화수소산, 요오드화 수소산 등의 할로겐화수소의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0417] (제6 공정)

[0418] 본 공정은, 식 (IVb)의 화합물과 식 (V)의 화합물의 반응에 의해 식 (Iaa)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (IVb)의 화합물과 식 (V)의 화합물을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하고, 이들 혼합물을, 촉매 및 염기의 존재 하, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 촉매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $PdCl_2(dppf)$, $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, RuPhos Pd G_3 등을 들 수 있다. 염기의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 인산삼칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 나트륨-tert-부톡시드 등을 들 수 있다. 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 물, 피리딘, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 및 이들 혼합물을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 마이크로파 조사 하에서 행해도 된다.

[0419] (원료 합성-1)

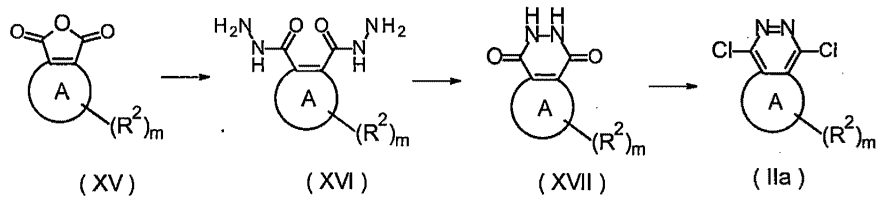


[0420]

[0421] (R^d는 트리(C_{1-6} 알킬)실릴옥시기, 또는 피롤리딘-1-일기이다. 이하 동일하다.)

[0422] 본 제법은, 식 (XIII)의 화합물과 식 (XIV)의 화합물의 반응에 의해, 식 (IIa)의 화합물 중 환 A가 C_{5-8} 시클로알케닐 또는 5 내지 11원의 부분 불포화 헤테로시클릴인 화합물을 얻는 제법이다. 이 제법에 있어서의 반응에서는, 식 (XIII)의 화합물과 식 (XIV)의 화합물을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하고, 이들 혼합물을, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 본 반응에 사용하는 용매로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄소류 등 및 이들 혼합물을 들 수 있다.

[0423] (원료 합성-2)



[0424]

[0425] 본 제법은 식 (XV)의 화합물로부터 식 (IIa)의 화합물을 얻는 제법이다.

[0426] (제1 공정)

[0427] 본 공정은 식 (XV)의 화합물과 히드라진 일수화물의 반응에 의해 식 (XVI)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 히드라진 일수화물을 과잉량 사용하고, 식 (XV)의 화합물과의 혼합물을, 무용매 또는 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 200℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 본 반응에 사용하는 용매로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 에탄올, 2-프로판올, 1-부탄올, 에틸렌글리콜 등의 알코올류, 아세토니트릴, DMF, NMP, DMSO 등 및 이들 혼합물을 들 수 있다.

[0428] (제2 공정)

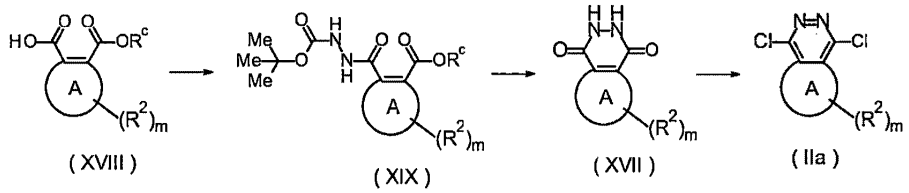
[0429] 본 공정은 식 (XVI)의 화합물로부터 식 (XVII)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 산의 존재 하, 식 (XVI)의 화합물을, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 산의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만,

염산, 황산, 아세트산 등을 들 수 있다. 본 반응에 사용하는 용매로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 에탄올, 2-프로판올, 1-부탄올, 에틸렌글리콜 등의 알코올류, 물, 아세토니트릴, DMF, NMP, DMSO 등 및 이들 혼합물을 들 수 있다.

[0430] (제3 공정)

[0431] 본 공정은 식 (XVII)의 화합물과 클로로화제와의 반응에 의해 식 (XIIa)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 클로로화제를 과잉량 사용하고, 식 (XVII)의 화합물과의 혼합물을, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 200℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 클로로화제의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 옥시염화인, 염화티오닐 등을 들 수 있다. 소량의 DMF를 첨가하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0432] (원료 합성-3)



[0433]

[0434] 본 제법은 식 (XVIII)의 화합물로부터 식 (IIa)의 화합물을 얻는 제법이다.

[0435] (제1 공정)

[0436] 본 공정은, 식 (XVIII)의 화합물과 카르바즈산tert-부틸과 의 반응에 의해 식 (XIX)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 식 (XVIII)의 화합물과 카르바즈산tert-부틸을 등량 혹은 어느 것을 과잉량 사용하고, 이들 혼합물을, 축합제 및 염기의 존재 하, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 축합제의 예로서는, 특히 한정은 되지 않지만, HATU, EDC·HCl, COMU 등을 들 수 있다. 염기의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 트리에틸아민, DIPEA 등을 들 수 있다. 본 반응에 사용하는 용매로서는, 특히 한정은 되지 않지만, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄소류, 아세토니트릴, NMP, DMF, DMSO 등 및 이들 혼합물을 들 수 있다. HOBt의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0437] (제2 공정)

[0438] 본 공정은, 식 (XIX)의 화합물로부터 식 (XVII)의 화합물을 얻는 공정이다. 이 반응에서는, 산의 존재 하, 식 (XIX)의 화합물을, 반응에 불활성의 용매 중, 냉각 하에서부터 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 산의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 염산, 황산 등을 들 수 있다. 본 반응에 사용하는 용매로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 물, 아세트산에틸, 1,4-디옥산 등을 들 수 있다.

[0439] (제3 공정)

[0440] 본 공정은, 원료 합성-2의 제3 공정과 마찬가지로, 식 (XVII)의 화합물과 클로로화제와의 반응에 의해 식 (XIIa)의 화합물을 얻는 공정이다.

[0441] (기타 제법)

[0442] 상기 제법에서 얻은 식 (I)의 화합물을 원료로 하고, 또한 알킬화, 벤질화, 에스테르화, 아미드화, 아실화, 술포닐화, 산화 반응, 보호 반응, 탈보호 반응 등의 당업자가 통상 사용하는 화학 수식 반응을 행함으로써, 다른 식 (I)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0443] 식 (I)의 화합물은, 유리 화합물, 그의 염, 수화물, 용매화물, 혹은 결정 다형의 물질로서 단리되어, 정제된다. 식 (I)의 화합물의 염은, 통상의 방법의 조염 반응에 부침으로써 제조할 수도 있다. 단리, 정제는, 추출, 분별결정화, 각종 분획 크로마토그래피 등, 통상의 화학 조작을 적용해서 행해진다. 각종 이성체는, 적당한 원료 화합물을 선택함으로써 제조할 수 있고, 혹은 이성체간의 물리화학적 성질의 차를 이용해서 분리할 수 있다.

예를 들어, 광학 이성체는, 라세미체가 일반적인 광학 분할법(예를 들어, 광학 활성나 염기 또는 산과의 디아스테레오머 염에 유도하는 분별 결정화나, 키랄 칼럼 등을 사용한 크로마토그래피 등)에 의해 얻어지고, 또한 적당한 광학 활성나 원료 화합물에서 제조할 수도 있다.

[0444] 식 (I)의 화합물의 약리 활성은 이하의 몇 가지의 시험에 의해 확인되었다. 또한, 당해 약리 활성은, 주지의 개량 시험에 의해 확인할 수도 있다.

[0445] 시험예 1 THP-1 IL-1β 산생 억제 시험

[0446] THP-1 세포에 50ng/mL의 PMA(포르볼 미리스테이트 아세테이트(phorbol myristate acetate), SIGMA, P1585)를 첨가해서 2일간 37℃에서 배양했다. 배양액을 무혈청 RPMI-1640 배지로 교환하고, 농도 기지의 화합물을 첨가해서 37℃에서 15분간 배양했다. 최종 농도가 각각 50ng/mL, 5mM이 되도록 LPS(리포 다당류(Lipopolysaccharide), SIMGA, L2880), ATP(아데노신 트리포스페이트(Adenosine triphosphate), SIGMA, A2383)를 첨가하고, 37℃에서 2시간 배양했다. 상청을 회수하고, ELISA법에 의해 IL-1β의 농도를 측정했다(DuoSet ELISA human IL-1β, R&D Systems, DY201). 피험 화합물의 농도의 대수값에 대하여, IL-1β 농도를 플롯하고, 시그모이드 Emax 모델 비선형 회귀 분석에 의해 IC_{50}값을 산출했다.

[0447] 결과를 표 1에 나타낸다. 실시예 화합물은, NLRP3 인플라마좀 의 활성화를 억제하고, IL-1β 산생을 억제하는 것이 확인되었다.

[0448] [표 1]

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
1	10	25	4.6	52(2)	27	75	54
2(1)	3.4	26	15	53	15	76	23
2(2)	14	27	4.1	54	21	77	33
3(1)	2.2	28	14	55	36	78	54
3(2)	7.0	29	18	56(1)	7.0	79	4800
4(1)	2.5	30	22	56(2)	36	80	5200
4(2)	15	31	44	57(1)	19	81	33
5	4.7	32	76	57(2)	94	82	28
6	9000	33	100	58	88	83	4.8
7	8500	34	3.9	59	40	84	18
8	210	35	16	60	1600	85	58
9	1300	36	32	61	96	86	11
10	24	37	18	62(1)	6.1	87	6.5
11	16	38	54	62(2)	27	88	1.8
12	58	39	19	63	9.4	89	31
13	15	40	50	64	6.3	90	12
14	7.6	41	40	65	48	91	560
15	2.8	42	37	66(1)	990	92	47
16(1)	1.9	43	8.7	66(2)	180	93	200
16(2)	20	44	6.8	67	13	94	5.1
17	20	45	14	68	11	95	61
18	34	46	11	69	6.5	96	45
19	81	47	16	70	2.1	97	3.4
20	22	48	36	71	150	98	95
21	81	49	22	72(1)	27	99	16
22	69	50	8.2	72(2)	14		
23	17	51	13	73	7.6		
24	74	52(1)	4.1	74	1400		

[0449]

(이어서)

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
100	4.9	108(2)	3.0	118	4.8	128	3.3
101(1)	2.0	109	1.5	119	6.0	129	86
101(2)	8.6	110	1.4	120	1.0	130	22
102	5.1	111	2.9	121	8.5	131(1)	3.0
103	4.4	112	1.3	122	8.4	131(2)	79
104	3.5	113	1.2	123	47	132	95
105	8.9	114	15	124	0.62	133	1.3
106	4.8	115	11	125	1.5	134	4.6
107	3.6	116	4.4	126	7.1	135	2.9
108(1)	27	117	130	127	5.6	136	2.2

[0450]

[0451] 시험예 2 TNF-α 산생 억제 시험

[0452] THP-1 세포에 50ng/mL의 PMA(포르볼 미리스테이트 아세테이트, SIGMA, P1585)을 첨가해서 2일간 37℃에서 배양했다. 배양액을 무혈청 RPMI-1640 배지로 교환하고, 농도 기지의 화합물을 첨가해서 37℃에서 15분간 배양했다. 최종 농도가 각각 50ng/mL이 되도록 LPS(리포 다당류, SIMGA, L2880)을 첨가하고, 37℃에서 2시간 배양했다. 상청을 회수하고, ELISA법에 의해 TNF-α의 농도를 측정했다(DuoSet ELISA human TNF-α, R&D Systems, DY210). 피험 화합물의 농도의 대수값에 대하여, TNF-α 농도를 플롯하고, 시그모이드 Emax 모델 비선형 회귀 분석에 의해 IC_{50}값을 산출했다.

[0453] 식 (I)의 화합물인 실시예 1, 2(1), 3(1), 4(1), 5, 70, 73, 83, 88, 99, 111, 124 및 125는, 본 시험에 있어서 10μM 이상의 IC_{50}값을 나타내는 것이 확인되었다.

[0454] 시험예 3 래트 중추 신경 IL-1β 산생 시험

[0455] 10 내지 14주령의 웅성 Wistar 래트에 이소플루란 마취 하에서 12.5μg/5μL의 LPS(SIGMA, L2880)를 대조 내에 투여하고, 그 2시간 후에 피험 화합물을 경구 투여했다. 또한 1시간 후에 50μg/5μL의 BzATP(2'(3')-O-(4-벤조일벤조일)아데노신5'-트리포스페이트트리에틸암모늄염, SIGMA, B6396)를 대조 내에 투여하고, 30분 후에 뇌척수액을 회수했다. 뇌척수액은 항IL-1β 항체(Millipore, AB1832P)를 사용한 웨스턴 블롯법으로 IL-1β p17을 정량하고, 용매 투여군에 대한 억제율을 산출했다.

[0456] 식 (I)의 화합물인 실시예 1,2(1), 3(1) 및 124에 대해서, 용매 투여군에 대한 IL-1β p17의 억제율을, 이하의 표에 나타낸다. 또한, 표 중, Dose는 각 피험 화합물의 투여량을, Ex1, Ex2(1), Ex3(1) 및 Ex124는 실시예 1, 실시예 2(1), 실시예 3(1) 및 실시예 124를, 미측정의 경우를 NT로 나타낸다. 이들 화합물은 IL-1β 산생 억제 작용을 나타내는 것이 확인되었다.

[0457] [표 2]

Dose	Ex1	Ex2(1)	Ex3(1)	Ex124
0.1 mg/kg	NT	NT	NT	55%
0.3 mg/kg	-12%	81%	75%	49%
1 mg/kg	74%	75%	82%	96%
3 mg/kg	84%	88%	72%	NT

[0458]

[0459] 시험예 4 마우스 α-시누클레인 섬유 유발 신경염증 모델에 있어서의 운동 기능 평가

[0460] 웅성 C57BL/6J 마우스에, 8μg의 마우스 α-시누클레인 섬유화 단백질(StressMarq Biosciences Inc., SPR-324)을 좌측의 선조체에 투여했다. 14 내지 15주일 후에, 0.5% 메틸셀룰로오스 용액에 현탁한 피험 화합물을 하루 1회 경구 투여했다. 음성 대조군에는, 0.5% 메틸셀룰로오스 용액을 투여했다. 투여 개시부터 4주일 후에 hanging 와이어 시험에서 운동 기능을 평가했다. 수평하게 붙인 철사에 마우스를 잡히게 하고, 낙하하면 다시

잡히게 하는 조작을 3분간 계속하고, 낙하한 횟수를 기록했다. 본 시험에 있어서, 특정한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 운동 장애에 대한 개선 효과를 나타내는 것이 확인되었다.

[0461] 시험예 5 마우스 생체 밖 IL-1β 산생 시험

[0462] 웅성 C57BL/6J 마우스에 0.5% 메틸셀룰로오스에 현탁한 화합물을 임의의 용량으로 단회 또는 복수회의 경구 투여를 행하여, 임의의 시간 후의 혈액을 채취한다. 혈액에 LPS를 최종 농도 50ng/mL이 되도록 첨가하고, 37℃에서 3시간 배양한다. 그 후, ATP 을 최종 농도 5mM이 되도록 첨가하고, 37℃에서 30분간 배양한다. 원심 분리에 의해 혈구를 제외한 후, ELISA법에 의해 IL-1β의 농도를 측정한다(DuoSet ELISA mouse IL-1β, R&D Systems, DY401).

[0463] 시험예 6 시험관 내 광독성 시험

[0464] 시험관 내 광독성 시험의 평가는, ICH S10: 의약품의 광 안전성 평가 가이드 라인(약식심사발 0521 제1호)에 준하여, OECD 가이드 라인(OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 432: 시험관 내 3T3 NRU Phototoxicity Test, 2019)에 기재된 방법에 준해서 행하였다. 본 시험에 있어서, 실시예 1, 실시예 2(1), 실시예 3(1) 및 실시예 124의 화합물은 광독성 작용이 없는 것이 확인되었다.

[0465] 시험예 7 안전성 약리 시험

[0466] 안전성 약리 시험으로서, human Ether-a-go-go Related Gene(이하, hERG로 나타낸다) 채널 저해 작용의 평가를 행하였다. hERG 채널 저해 작용의 평가는, Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 12, 1, 78-95(2009) 기재의 방법을 개변한 방법을 사용했다. 본 시험에 있어서, 실시예 1, 실시예 2(1), 실시예 3(1) 및 실시예 124의 화합물은 10μM 이상의 IC_{50}값을 나타냈다.

[0467] 이상의 결과로부터, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 안전성이 높은 의약품으로서, 염증성 질환 및/또는 신경변성 질환 등의 예방 및/또는 치료 등에 사용할 수 있을 것이 기대된다.

[0468] 표 1에 나타나는 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 시험예 1에 의해 IL-1β의 산생을 억제하는 것이 나타나고, 또한 실시예 1, 실시예 2(1), 실시예 3(1) 및 실시예 124의 화합물은, 시험예 3에 의해 중추 신경계에 있어서도 IL-1β의 산생 억제 작용을 갖는 것이 나타났다. 또한, 특정한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 시험예 4에 기재된 α-시누클레인 섬유에 의해 유발되는 α-시누쿠레이노 패티의 마우스 모델에 있어서 운동 기능을 개선하는 것이 나타났다. 이상의 결과로부터, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환, 특히 파킨슨병, 다계통 위축증 및 루이소체형 인지증을 포함하는 α-시누쿠레이노 패티의 예방 및/또는 치료에 사용할 수 있는 것이 강하게 기대된다.

[0469] 또한, 시험예 6, 7의 결과로부터, 실시예 1, 실시예 2(1), 실시예 3(1) 및 실시예 124의 화합물은 광독성 작용을 나타내지 않고 hERG 채널 저해 작용도 약한 것이 나타났다. 이상의 결과로부터, 실시예 1, 실시예 2(1), 실시예 3(1) 및 실시예 124의 화합물은 안전성이 높은 의약품이 될 것이 강하게 기대된다.

[0470] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 1종 또는 2종 이상을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, 당분야에 있어서 통상 사용되고 있는 부형제, 즉, 약제용 부형제나 약제용 담체 등을 사용하여, 통상 사용되고 있는 방법에 의해 조제할 수 있다.

[0471] 투여는 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제, 액제 등에 의한 경구 투여, 또는 관절내, 정맥내, 근육내 등의 주사제조, 좌제, 점안제, 안연고, 경피용 액제, 연고제, 경피용 첩부제, 경점막 액제, 경점막 첩부제, 흡입제 등에 의한 비경구 투여의 어느 형태여도 된다.

[0472] 경구 투여를 위한 고체 조성물로서는, 정제, 산제, 과립제 등이 사용된다. 이러한 고체 조성물에 있어서는, 1종 또는 2종 이상의 유효 성분을, 적어도 1종의 불활성의 부형제와 혼합된다. 조성물은, 통상법에 따라서, 불활성의 첨가제, 예를 들어 활택제나 붕괴제, 안정화제, 용해 보조제를 함유하고 있어도 된다. 정제, 산제, 과립제 또는 환제는 필요에 따라 왁스, 당의 또는 위용성 혹은 장용성 물질의 필름으로 피막해도 된다.

[0473] 경구 투여를 위한 액체 조성물은, 약제적으로 허용되는 유탁제, 용액제, 현탁제, 시럽제 또는 엘릭시르제 등을 포함하고, 일반적으로 사용되는 불활성의 희석제, 예를 들어 정제수 또는 에탄올을 포함한다. 당해 액체 조성물은 불활성의 희석제 이외에 가용화제, 습윤제, 현탁제와 같은 보조제, 감미제, 풍미제, 방향제, 방부제를 함유하고 있어도 된다.

[0474] 비경구 투여를 위한 주사제는, 무균의 수성 또는 비수성의 용액제, 현탁제 또는 유탁제를 함유한다. 수성의 용

제로서는, 예를 들어 주사용 증류수 또는 생리 식염액이 포함된다. 비수성의 용제로서는, 예를 들어 에탄올과 같은 알코올류가 있다. 이러한 조성물은, 또한 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제, 또는 용해 보조제를 포함해도 된다. 이들은 예를 들어 박테리아 보류 필터를 관철하는 여과, 살균제의 배합 또는 조사에 의해 무균화된다. 또한, 이들은 무균의 고체 조성물을 제조하고, 사용 전에 무균수 또는 무균의 주사용 용매에 용해 또는 현탁해서 사용할 수도 있다.

[0475] 외용제로서는, 연고제, 경고제, 크림제, 젤리제, 찜질제, 분무제, 로션제, 점안제, 안연고 등을 포함한다. 일반적으로 사용되는 연고 기제, 로션 기제, 수성 또는 비수성의 액제, 현탁제, 유제 등을 함유한다.

[0476] 흡입제나 경비제 등의 경점막제는 고체, 액체 또는 반고체 상의 것이 사용되고, 종래 공지된 방법에 따라서 제조할 수 있다. 예를 들어 공지된 부형제나, 또한 pH 조정제, 방부제, 계면 활성제, 활택제, 안정제나 증점제 등이 적절히 첨가 되어 있어도 된다. 투여는 적당한 흡입 또는 취송을 위한 디바이스를 사용할 수 있다. 예를 들어, 계량 투여 흡입 디바이스 등의 공지된 디바이스나 분무기를 사용하고, 화합물을 단독으로 또는 처방된 혼합물의 분말로서, 혹은 의약적으로 허용할 수 있는 담체와 조합해서 용액 또는 현탁액으로서 투여 할 수 있다. 건조 분말 흡입기 등은, 단회 또는 다수회의 투여용의 것이어도 되고, 건조 분말 또는 분말 함유 캡슐을 이용할 수 있다. 혹은, 적당한 구출제, 예를 들어 클로로플로오로알칸 또는 이산화탄소 등이 적합한 기체를 사용한 가압 에어로졸 스프레이 등의 형태여도 된다.

[0477] 통상 경구 투여의 경우, 1일의 투여량은, 체중당 약 0.001 내지 100㎎/kg, 바람직하게는 0.1 내지 30㎎/kg, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 10㎎/kg이 적당하고, 이것을 1회에서 혹은 2회 내지 4회로 나누어서 투여한다. 정맥내 투여되는 경우에는, 1일의 투여량은, 체중당 약 0.0001 내지 10㎎/kg이 적당하고, 1일 1회 내지 복수회로 나누어서 투여한다. 또한, 경점막제로서는, 체중당 약 0.001 내지 100㎎/kg을 1일 1회 내지 복수회로 나누어서 투여한다. 투여량은 증상, 연령, 성별 등을 고려해서 개개의 경우에 따라서 적절히 결정된다.

[0478] 투여 경로, 제형, 투여 부위, 부형제나 첨가제의 종류에 따라 상이하지만, 본 발명의 의약 조성물은 0.01 내지 100중량%, 어느 양태로서는 0.01 내지 50중량%의 유효 성분인 1종 또는 그 이상의 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유한다.

[0479] 식 (I)의 화합물은, 전술한 식 (I)의 화합물이 유효성을 나타내면 생각되는 질환의 다양한 치료제 또는 예방제와 병용할 수 있다. 당해 병용은 동시 투여, 혹은 별개에 연속하거나, 혹은 원하는 시간 간격을 두고 투여해도 된다. 동시 투여 제제는, 배합제이거나 별개로 제제화되어 있어도 된다.

[0480] 실시예

[0481] 이하, 실시예에 기초하여, 식 (I)의 화합물의 제조법을 더욱 상세하게 설명한다. 또한, 본 발명은, 하기 실시예에 기재된 화합물에 한정되는 것은 아니다. 또한, 원료 화합물의 제법을 제조예에 나타낸다. 또한, 식 (I)의 화합물의 제조법은, 이하에 나타내지는 구체적 실시예의 제조법에만 한정되는 것이 아니고, 식 (I)의 화합물은 이들의 제조법의 조합, 혹은 당업자에게 자명한 방법에 의해서도 제조될 수 있다.

[0482] 또한, 이하의 조건에서 측정해서 얻어진 DSC 곡선의 온세트 온도를 하기 표 중에 기재했다. DSC 측정은 DSC Q2000(TA 인스트루먼츠(Instruments) 제)을 사용하고, 측정 온도 범위: 25 내지 300℃, 승온 속도: 10℃/min, 질소 유량: 50mL/min의 조건에서, 알루미늄제 샘플 팬을 사용하여, 샘플 팬에는 덮개를 덮지 않는 상태에서 측정을 행하였다. DSC 곡선의 온세트 온도는 측정 조건에 따라 다소 바뀔 수 있는 것이기 때문에, 엄격하게 해석되어서는 안된다.

[0483] 분말 X선 회절은, Empyrean(PANalytical제)을 사용하여, 관구: Cu, 관 전류:40㎃, 관 전압: 45㎸, 스텝 폭: 0.013°, 파장: 1.5418Å, 측정 회절각 범위(2θ): 2.5 내지 40°의 조건 또는 SmartLab(Rigaku제)을 사용하여, 관구: Cu, 관 전류: 200㎃, 관 전압: 45㎸, 스텝 폭: 0.005°, 파장: 1.5418Å, 측정 회절각 범위(2θ): 2.5 내지 40°의 조건에서 측정했다. 또한, 분말 X선 회절 패턴은 데이터의 성질상, 결정의 동일성 인정에 있어서는, 결정 격자 간격이나 전체적인 패턴이 중요해서, 분말 X선 회절에 있어서의 회절각(2θ(°))의 오차 범위는, 통상± 0.2°이지만, 회절각 및 회절 강도는 결정 성장의 방향, 입자의 크기, 측정 조건에 따라 다소 바뀔 수 있는 것이기 때문에, 엄격하게 해석되어서는 안된다.

[0484] 또한, 실시예, 제조예 및 후기 표 중에 있어서, 이하의 약호를 사용하는 경우가 있다.

[0485] PEx: 제조예 번호, Ex: 실시예 번호, PSyn: 마찬가지 방법으로 제조한 제조예 번호, Syn: 마찬가지 방법으로 제조한 실시예 번호, Str: 화학 구조식, DAT: 물리 화학적 데이터, EI+: 질량 분석에 있어서의 m/z값(전자 이온화

법 EI, 달리 언급이 없는 경우 [M]+), ESI+: 질량 분석에 있어서의 m/z값(이온화법 ESI, 달리 언급이 없는 경우 [M+H]+), FAB: 질량 분석에 있어서의 m/z값(이온화법 FAB, 달리 언급이 없는 경우 [M+H]+), CI: 질량 분석에 있어서의 m/z값(이온화법 CI, 달리 언급이 없는 경우 [M+H]+), ^{1}H-NMR(400㎒, $CDCl_3$): $CDCl_3$ 중의 ^{1}H-NMR에 있어서의 시그널의 δ값(ppm), ^{1}H-NMR(500㎒, $CDCl_3$): $CDCl_3$ 중의 ^{1}H-NMR에 있어서의 시그널의 δ값(ppm), ^{1}H-NMR(400㎒, DMSO-d_6): DMSO-d_6 중의 ^{1}H-NMR에 있어서의 시그널의 δ값(ppm), ^{1}H-NMR(500㎒, DMSO-d_6): DMSO-d_6 중의 ^{1}H-NMR에 있어서의 시그널의 δ값(ppm), J: 커플링 상수, s: 일중선, d: 이중선, t: 삼중선, q: 사중선, dd: 이중 이중선, br: 광폭선(예: br s), m: 다중선, DSC^1: DSC 측정에서 흡열 피크(분해점)를 인정하는 온도(온세트 온도), DSC^2: DSC 측정에서 흡열 피크(비정질의 분해점)를 인정하는 온도(온세트 온도), 2Θ: 분말 X선 회절에 있어서의 피크의 회절각을 각각 나타낸다.

[0486] 후기 표 중의 PSyn 및 Syn의 란에 있어서 -(하이픈)을 기재한 것은, 제조예 또는 실시예의 항목에 있어서 제조 방법을 문장으로서 기재한 것을 나타낸다.

[0487] 또한, 편의상, 농도 mol/L를 M으로서 나타낸다. 예를 들어, 1M 수산화나트륨 수용액은 1mol/L의 수산화나트륨 수용액인 것을 의미한다.

[0488] 제조예 1

[0489] 1,4-디클로로-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진(10.92g), (1R,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올 일염산염(16.3g), DIPEA(28mL), 시클로펜탄올(55mL)의 혼합물을 160℃에서 2일간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, 물/포화 염화나트륨 수용액(1/1), 클로로포름/메탄올(9/1)을 첨가하고, 유기층을 분리했다. 수층을 클로로포름/메탄올(9/1)로 추출하고, 유기층을 합쳐서 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/아세트산에틸)로 정제하고, (1R,2R)-2-[(4-클로로-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올(8.24g)을 고체로서 얻었다.

[0490] 제조예 2

[0491] 1,4-디클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진(1g), 시클로펜탄올(5mL)의 혼합물에, (1R,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올 일염산염(1.48g), DIPEA(1.7mL)을 실온에서 첨가하고, 160℃에서 44시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 클로로포름, 물을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, (1R,2R)-2-[(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올, (1R,2R)-2-[(4-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올의 혼합물(386㎎)을 고체로서 얻었다.

[0492] 제조예 3

[0493] 6-벤질-1,4-디클로로-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진(1.145g), (1R,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올 일염산염(890㎎), DIPEA(2.7mL), NMP(15mL)의 혼합물을 160℃에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물에 (1R,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올 일염산염(420㎎), DIPEA(1.3mL)을 첨가하고, 160℃에서 20시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, 아세트산에틸, 물을 첨가하고, 유기층을 분리했다. 수층을 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 합쳐서 물/포화 염화나트륨 수용액(1/1), 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 저극성측의 분획으로부터 (1R,2R)-2-[(6-벤질-1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올(36.1㎎)을 고체로서, 고극성측의 분획으로부터 (1R,2R)-2-[(6-벤질-4-클로로-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올(504.8㎎)을 유상물로서 얻었다.

[0494] 제조예 4

[0495] 1,4-디클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진(1g), 시클로펜탄올(5mL)의 혼합물에 (1S,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올 일염산염(1.48g), DIPEA(1.68mL)을 실온에서 첨가하고, 160℃에서 12시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, DIPEA(1mL)를 첨가하고, 160℃에서 12시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 클로로포름/메탄올(9/1), 물/포화 염화나트륨 수용액(1/1)을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 유

기층을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용액을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, (1S,2R)-2-[(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올과 (1S,2R)-2-[(4-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올의 혼합물(774mg)을 고체로서 얻었다.

[0496] 제조예 5

[0497] 1,4-디클로로-5,6,8,9-테트라히드로옥세피노[4,5-d]피리다진(502.7mg), 시클로펜탄올(3mL)의 혼합물에 (1R,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올 일염산염(394mg), DIPEA(0.393mL)을 실온에서 첨가하고, 아르곤 분위기 하에서, 160℃에서 2일간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 클로로포름/메탄올(9/1), 포화 염화나트륨 수용액/물(1/1)을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 유기층을 분리하고, 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/아세트산에틸)로 정제하고, (1R,2R)-2-[(4-클로로-5,6,8,9-테트라히드로옥세피노[4,5-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올(57.4mg)을 유상물로서 얻었다.

[0498] 제조예 42

[0499] 2,3-디히드로피리드[3,4-d]피리다진-1,4-디온(1g), 메탄올(20mL)의 혼합물에 염산(12M, 0.6mL), 산화백금(100mg)을 첨가하고, 수소 분위기 하에서, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(20mL), DMF(20mL)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에서, 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 감압 하, 여액을 농축했다. 얻어진 잔사에 톨루엔을 첨가하고, 감압 하, 농축했다. 얻어진 고체에 아세트산에틸을 첨가하여 트리츄레이션했다. 고체를 여과 취출하고, 아세트산에틸로 세정하고, 2,3,5,6,7,8-헥사히드로피리드[3,4-d]피리다진-1,4-디온 일염산염(1.19g)을 고체로서 얻었다.

[0500] 제조예 43

[0501] 2,3,5,6,7,8-헥사히드로피리드[3,4-d]피리다진-1,4-디온 일염산염(800mg), 디클로로메탄(16mL)의 혼합물에 DIPEA(0.250mL), 벤즈알데히드(0.500mL), 트리아세톡시 수소화 붕소나트륨(1.1g)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름/메탄올(5/1)로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, 6-벤질-2,3,5,6,7,8-헥사히드로피리드[3,4-d]피리다진-1,4-디온(515mg)을 고체로서 얻었다.

[0502] 제조예 44

[0503] 6-벤질-2,3,5,6,7,8-헥사히드로피리드[3,4-d]피리다진-1,4-디온(100mg), 염화 포스포릴(2mL)의 혼합물을 120℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축한 후, 톨루엔을 첨가하고, 감압 하, 농축했다. 얻어진 잔사에 클로로포름(3mL)을 첨가하고, 빙랭 하에서 DIPEA(1mL)를 첨가했다. 반응 혼합물에 물을 첨가한 후, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 6-벤질-1,4-디클로로-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진(87mg)을 유상물로서 얻었다.

[0504] 제조예 45

[0505] 질소 분위기 하에서, 1,4-디클로로프탈라진(720mg), 4-히드록시-1λ^{6}-티안-1,1-디온(540mg), THF(14mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 수소화나트륨(55%, 유동 파라핀 분산체, 190mg)을 첨가하고, 동온에서 30분간 교반한 후, 실온에 승온하고 3일간 교반했다. 반응 혼합물에 물, 아세트산에틸을 첨가하고, 고체를 여과 취출하고, 물, 아세트산에틸로 세정하고, 4-[(4-클로로프탈라진-1-일)옥시]-1λ^{6}-티안-1,1-디온(681mg)을 고체로서 얻었다.

[0506] 제조예 47

[0507] (1R,2R)-2-[(4-클로로-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올(100mg), 1,4-디옥산(3.2mL)의 혼합물에, 2-[4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시메톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(350mg), RuPhos Pd G3(45mg), 탄산칼륨(147mg), 물(0.64mL)을 첨가하고, 마이크로파 조사 하, 100℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 클로로포름, 물을 첨가하고, 유기층을 분리했다. 용액을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, (1R,2R)-2-({4-[4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시메톡시)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일}아미노)시클로헥산-1-올(106mg)을 고체로서 얻었다.

[0508] 제조예 48

[0509] 아르곤 분위기 하에서, (1R,2R)-2-[(6-벤질-1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올(34㎎), [2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(38㎎), RuPhos Pd G3(3㎎), 탄산칼륨(38㎎), 1,4-디옥산(1mL), 물(0.100mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사 하, 130℃에서 60분간 교반했다. 반응 혼합물에 물, 클로로포름을 첨가하고, 유기층을 분리했다. 수층을 클로로포름으로 추출한 후, 유기층을 합쳐서 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 2-(6-벤질-4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(15.6㎎)을 고체로서 얻었다.

[0510] 제조예 63

[0511] [4-({4-[2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]프탈라진-1-일}옥시)부틸]카르밤산tert-부틸(1.38g), 디클로로메탄(14mL), 트리에틸아민(1.21mL)의 혼합물에, 무수 아세트산(0.330mL), 4-디메틸 아미노피리딘(71㎎)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제한 후, 얻어진 고체를 헥산/아세트산에틸(4/1)로 세정하고, 아세트산2-(4-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]부톡시}프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐(1.24g)을 고체로서 얻었다.

[0512] 제조예 64

[0513] 아세트산2-(4-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]부톡시}프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐(1.24g), 디클로로메탄(13mL)의 혼합물에, 트리플루오로아세트산(1.83mL)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 1M 수산화나트륨 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올/암모니아수)에서 정제했다. 얻어진 잔사와 클로로포름, 메탄올을 혼합하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축하고, 얻어진 고체를 헥산/아세트산에틸(4/1)로 세정함으로써, 2-[4-(4-아미노부톡시)프탈라진-1-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀(607㎎)을 고체로서 얻었다.

[0514] 제조예 65

[0515] 2-[4-(4-아미노부톡시)프탈라진-1-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀(403㎎), 염화 아세틸(0.075mL), DIPEA(0.495mL), 디클로로메탄(4mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 염화 아세틸(0.075mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 DIPEA(0.495mL), 염화 아세틸(0.075mL)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 염화 아세틸(0.075mL)을 첨가하고, 실온에서 4일간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, 아세트산2-[4-(4-아세트아미드부톡시)프탈라진-1-일]-5-(트리플루오로메틸)페닐(401㎎)을 고체로서 얻었다.

[0516] 제조예 67

[0517] 아르곤 분위기 하에서, 1-클로로-4-요오도-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리다진(500㎎), (2R)-부타-3-인-2-올(0.150mL), THF(8mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 $PdCl_2(PPh_3)_2$(126㎎), 요오드화구리 (I)(17㎎), 디이소프로필아민(0.755mL)을 첨가한 후, 실온에 승온하고 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물, 포화 염화암모늄수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 수층을 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 합쳐서 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, (2R)-4-(4-클로로-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리다진-1-일)부타-3-인-2-올(267㎎)을 유상물로서 얻었다.

[0518] 제조예 69

[0519] (2R)-4-(4-클로로-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리다진-1-일)부타-3-인-2-올(267㎎), 에탄올(6mL)의 혼합물에, 산화백금(67㎎)을 첨가하고, 수소 분위기 하에서, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 셀라이트(등록상표)을 첨가해서 교반한 후, 혼합물을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 감압 하, 여액을 농축함으로써, (2R)-4-(4-클로로-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리다진-1-일)부탄-2-올(260㎎)을 유상물로서 얻었다.

[0520] 제조예 70

[0521] 아르곤 분위기 하에서, 1,4-디클로로-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리다진(1.50g), 요오드화나트륨(3.1g), 57% 요오드화 수소산(9mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사 하, 100℃에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 티오황산나트륨 수용액, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 1-클로로-4-요오도-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리다진(1.9g)을 고체로서 얻었다.

[0522] 제조예 72

[0523] 아르곤 분위기 하에서, 1,4-디클로로-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진(100mg), (3-아미노비시클로[1.1.1] 펜탄-1-일)메탄올 일염산염(95mg), 아세트산팔라듐(22mg), (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(90mg), 탄산세슘(385mg), 1,4-디옥산(2mL)의 혼합물을, 100℃에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 감압 하, 여액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, {3-[(4-클로로-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)아미노]비시클로[1.1.1] 펜탄-1-일}메탄올(46.2mg)을 고체로서 얻었다.

[0524] 제조예 73

[0525] tert-부틸[(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)옥시]디(메틸)실란(1.42g), 톨루엔(20mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 3,6-디클로로-1,2,4,5-테트라진(1g)을 첨가하고, 실온에서 0.5시간, 120℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 감압 하, 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 1,4-디클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진(1.08g)을 고체로서 얻었다.

[0526] 제조예 74

[0527] 아르곤 분위기 하에서,tert-부틸디(메틸)[(2,3,6,7-테트라히드로옥세핀-4-일)옥시]실란과 tert-부틸디(메틸)[(2,5,6,7-테트라히드로옥세핀-4-일)옥시]실란의 혼합물(11.67g)에, 톨루엔(121mL), 3,6-디클로로-1,2,4,5-테트라진(6.61g)을 첨가하고, 120℃에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 메탄올, 클로로포름을 사용해서 여과했다. 감압 하, 용액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/아세트산에틸)로 정제하고, 1,4-디클로로-5,6,8,9-테트라히드로옥세피노[4,5-d]피리다진(502.7mg)을 고체로서 얻었다.

[0528] 제조예 76

[0529] 2-아미노-5-시클로프로필 페놀(3.50g), 에탄올(50mL)의 혼합물에 -15℃에서 염산(12M, 15.8mL)을 첨가하고, 동온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 -15℃에서 아질산아밀(9.6mL)을 첨가하고, 동온에서 30분간 교반한 후, -15℃에서 요오드화 칼륨(50.6g)과 물(50mL)의 혼합물을 적하하고, 실온에 승온하고 20시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산에틸을 첨가하고, 유기층을 분리했다. 유기층을 포화 티오황산나트륨 수용액, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 5-시클로프로필-2-요오도페놀(5g)을 유상물로서 얻었다.

[0530] 제조예 77

[0531] 1-브로모-4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시메톡시)벤젠(920mg), 1,4-디옥산(9.2mL)의 혼합물에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란(1.24g), $PdCl_2$(dppf)(238mg), 아세트산칼륨(957mg)을 첨가하고, 100℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, $PdCl_2$(dppf)(238mg)을 첨가하고, 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란(620mg)을 첨가하고, 100℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 헥산을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 감압 하, 여액을 농축함으로써, 2-[4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시메톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.98g)을 유상물로서 얻었다.

[0532] 제조예 81

[0533] 4-브로모-3-히드록시벤즈알데히드(2.86g), 디클로로메탄(30mL)의 혼합물에 DIPEA(2.93mL), 클로로메틸메틸에테

르(1.19mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 유기층을 분리한 후, 감압 하, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 4-브로모-3-(메톡시메톡시)벤즈알데히드(1.35g)를 유상물로서 얻었다.

[0534] 제조예 83

[0535] 4-브로모-3-(메톡시메톡시)벤즈알데히드(1.35g), 디클로로메탄(20mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 디에틸아미노술퍼트리플루오라이드(2.2mL)을 첨가하고, 동온에서 1시간 교반한 후, 실온에 승온하고 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 빙수, 탄산수소나트륨, 클로로포름의 혼합물에 첨가하고, 교반했다. 유기층을 분리하고, 감압 하, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 1-브로모-4-(디플루오로메틸)-2-(메톡시메톡시)벤젠(1.3g)을 유상물로서 얻었다.

[0536] 제조예 84

[0537] 탄산칼륨(1.65g), DMF(7.4mL)의 혼합물에, 95℃에서 4-브로모-3-(메톡시메톡시)페놀(1.86g), 클로로디(플루오로)아세트산나트륨(2.43g), DMF(11mL)의 혼합물을 1시간에 걸쳐 적하하고, 동온에서 15분간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 탄산칼륨(1.65g), 클로로디(플루오로)아세트산나트륨(2.43g)을 첨가하고, 95℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 아세트산에틸, 물을 첨가하고, 유기층을 분리했다. 수층을 아세트산에틸로 추출하고, 합친 유기층을 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-브로모-4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시메톡시)벤젠(920mg)을 유상물로서 얻었다.

[0538] 제조예 85

[0539] 아르곤 분위기 하에서, 1-클로로-4-요오도-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진(500mg), (1R,2R)-2-아미노-1-메틸시클로헥산-1-올(270mg), 요오드화구리 (I)(30mg), 인산칼륨(725mg), 에틸렌글리콜(0.100mL), 1-프로판올(5mL)의 혼합물을 90℃에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, 클로로포름, 포화 염화암모늄수용액을 첨가하고, 유기층을 분리했다. 수층을 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 합쳐서 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, (1R,2R)-2-[(4-클로로-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)아미노]-1-메틸시클로헥산-1-올(292mg)을 고체로서 얻었다.

[0540] 제조예 86

[0541] 아르곤 분위기 하에서, 1-벤질-5-[(트리플루오로메탄술포닐)옥시]-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복실산에틸(3.37g), 시안화아연(1.5g), $Pd(PPh_3)_4$(1.2g), DMF(42mL)의 혼합물을 100℃에서 1.5시간 교반했다. 실온까지 방랭한 후, 반응 혼합물에 물, 아세트산에틸을 첨가하고, 유기층을 분리했다. 수층을 아세트산에틸로 추출한 후, 유기층을 합쳐서 물/포화 염화나트륨 수용액(1/1), 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 1-벤질-5-시아노-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복실산에틸(2.04g)을 유상물로서 얻었다.

[0542] 제조예 87

[0543] 아르곤 분위기 하에서, 5-[(트리플루오로메탄술포닐)옥시]-3,6-디히드로-2H-피란-4-카르복실산에틸(7.4g), 시안화아연(4.3g), $Pd(PPh_3)_4$(2.8g), DMF(74mL)의 혼합물을 100℃에서 2시간 교반했다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물에 아세트산에틸, 물을 첨가하고, 셀라이트(등록상표) 여과했다. 2층을 분리한 후, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 합친 유기층을 물/포화 염화나트륨 수용액(1/1)로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 5-시아노-3,6-디히드로-2H-피란-4-카르복실산에틸(4g)을 유상물로서 얻었다.

[0544] 제조예 88

[0545] 1-벤질-5-시아노-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-카르복실산에틸(930mg), 암모니아(7M 메탄올 용액, 8mL)의 혼합물을 빙랭 하에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 냉장고에서 18시간 정치한 후, 실온에 승온하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하, 농축하고, 3-아미노-5-벤질-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-1-

온(828㎎)을 고체로서 얻었다.

[0546] 제조예 89

[0547] 빙랭 하, 5-시아노-3,6-디히드로-2H-피란-4-카르복실산에틸(4g)에 암모니아 (7M 메탄올 용액, 44mL)을 첨가하고, 0℃에서 3일간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하고, 3-아미노-6,7-디히드로피라노[3,4-c]피롤-1(4H)-온(3.261g)을 고체로서 얻었다.

[0548] 제조예 90

[0549] 3-아미노-5-벤질-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온(825㎎), (1R,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올 일염산염(530㎎), DIPEA(0.7mL), 아세토니트릴(20mL)의 혼합물을 70℃에서 19시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, 감압 하, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, 5-벤질-3-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온(1.12g)을 고체로서 얻었다.

[0550] 제조예 91

[0551] 3-아미노-6,7-디히드로피라노[3,4-c]피롤-1(4H)-온(3.26g), (1R,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올 일염산염(3.4g), DIPEA(5.5mL), 아세토니트릴(70mL)의 혼합물을 70℃에서 18시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, 감압 하, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, 3-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6,7-디히드로피라노[3,4-c]피롤-1(4H)-온(5.63g)을 고체로서 얻었다.

[0552] 제조예 92

[0553] 5-벤질-3-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온(560㎎), 에탄올(10mL)의 혼합물에, 히드라진 일수화물(0.16mL)을 첨가하고, 실온에서 3일간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하, 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, 6-벤질-4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-올(201㎎)을 고체로서 얻었다.

[0554] 제조예 93

[0555] 아르곤 분위기 하에서, 6-벤질-4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-올(90㎎), THF(3mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 수소화나트륨(55%, 유동 파라핀 분산체, 12㎎)을 첨가하고, 동온에서 20분간 교반했다. 반응 혼합물에 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메탄술포닐)메탄술폰아미드(108㎎)을 첨가하고, 빙랭 하에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물, 클로로포름을 첨가하고, 유기층을 분리했다. 수층을 클로로포름으로 추출한 후, 유기층을 합쳐서 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸, 그 후 클로로포름/아세트산에틸)로 정제하고, 트리플루오로메탄술폰산 6-벤질-4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일(40㎎)을 고체로서 얻었다.

[0556] 제조예 94

[0557] (3R)-3-히드록시피페리딘-1-카르복실산tert-부틸(2g), 디클로로메탄(5mL)의 혼합물에, 수산화나트륨(0.596g), 염화 벤질트리에틸암모늄(0.922g)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 1,4-디클로로프탈라진(2.37g)을 첨가하고, 실온에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물에 물, 디클로로메탄을 첨가하고, 유기층을 분리한 후, 수층을 디클로로메탄으로 추출했다. 합친 유기층을 물로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, (3R)-3-[(4-클로로프탈라진-1-일)옥시]피페리딘-1-카르복실산tert-부틸(0.960g)을 고체로서 얻었다.

[0558] 제조예 96

[0559] (3R)-3-[(4-클로로프탈라진-1-일)옥시]피페리딘-1-카르복실산tert-부틸(960㎎), 디클로로메탄(10mL)의 혼합물에, 염화수소 1,4-디옥산 용액(4M, 10mL)을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 감압 하, 반응 혼합물을 농축한 후, 얻어진 고체에 디에틸에테르를 첨가해서 트리츄레이션했다. 고체를 여과 취출하고, 1-클로로-4-{[(3R)-피페리딘-3-일]옥시}프탈라진 일염산염(850㎎)을 고체로서 얻었다.

[0560] 제조예 97

[0561] 1-클로로-4-{[(3R)-피페리딘-3-일]옥시}프탈라진 일염산염(100㎎), 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에, 트리에틸아민(0.26mL)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하고, 염화 아세틸(0.04mL)을 첨가하여 동온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물, 아세트산에틸을 첨가하고, 유기층을 분리한 후, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 합친 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 하, 용액을 농축했다(혼합물 A로 한다). 1-클로로-4-{[(3R)-피페리딘-3-일]옥시}프탈라진 일염산염(300㎎), 디클로로메탄(10mL)의 혼합물에, 트리에틸아민(0.70mL)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하고, 염화 아세틸(0.10mL)을 첨가해 동온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물, 아세트산에틸을 첨가하고, 유기층을 분리한 후, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 합친 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 하, 용액을 농축했다(혼합물 B로 한다). 혼합물 A와 혼합물 B를 합치고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 1-{(3R)-3-[(4-클로로프탈라진-1-일)옥시]피페리딘-1-일}에탄-1-온(280㎎)을 얻었다.

[0562] 제조예 98

[0563] 옥세판-4-온(5g), 디에틸에테르(50mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 트리에틸아민(6.3mL)을 첨가한 후, 트리플루오로메탄술폰산tert-부틸디(메틸)실릴(12.3mL)을 첨가하고, 동온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 트리에틸아민(1.4mL)을 첨가하고, 빙랭 하에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 헥산, 물을 첨가하고, 유기층을 분리했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용액을 농축하고, tert-부틸디(메틸)[(2,3,6,7-테트라히드로옥세핀-4-일)옥시]실란과 tert-부틸디(메틸)[(2,5,6,7-테트라히드로옥세핀-4-일)옥시]실란의 혼합물(11.7g)을 유상물로서 얻었다.

[0564] 제조예 99

[0565] 3-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6,7-디히드로피라노[3,4-c]피롤-1(4H)-온(500㎎), 2-프로판올(20mL)의 혼합물에, 히드라진 일수화물(0.300mL)을 첨가하고, 실온에서 20시간 교반했다. 감압 하, 반응 혼합물을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, (1R,2R)-2-[(1-아미노-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올(200㎎)을 고체로서 얻었다.

[0566] 제조예 100

[0567] 아르곤 분위기 하에서, (1R,2R)-2-[(1-아미노-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올(198㎎), 염화구리 (I)(75㎎), 염산(12M, 2.5mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 아질산나트륨(80㎎)을 첨가하고, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙랭 하에서 디클로로메탄(10mL), 물, 트리에틸아민(4.2mL)을 첨가해 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 세정했다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 추출했다. 합친 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, (1R,2R)-2-[(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올(170㎎)을 고체로서 얻었다.

[0568] 제조예 101

[0569] 2-(6-벤질-4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(131.6㎎), 10% 팔라듐 담지 탄소 (51% 함수, 84.5㎎), 메탄올(3mL)의 혼합물을, 수소 분위기 하에서, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 클로로포름을 첨가하고, 셀라이트(등록상표) 여과한 후, 감압 하, 여액을 농축하고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(89.3㎎)을 고체로서 얻었다.

[0570] 제조예 102

[0571] 시클로부타논(0.640g), 디클로로메탄(25mL)의 혼합물에 실온에서 [(3R)-피페리딘-3-일]카르밤산tert-부틸(1.524g), 트리아세톡시 수소화 붕소나트륨(2.416g)을 첨가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 부어서, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하고, [(3R)-1-시클로부틸 피페리딘-3-일]카르밤산tert-부틸(1.940g)을 고체로서 얻었다.

[0572] 제조예 103

[0573] [(3R)-1-시클로부틸 피페리딘-3-일]카르밤산tert-부틸(225㎎), 디클로로메탄(1.8mL)의 혼합물에 실온 교반 하, 염화수소 1,4-디옥산 용액(4M, 1.8mL)을 첨가한 후, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고,

(3R)-1-시클로부틸 피페리딘-3-아민 이염산염(250㎎)을 고체로서 얻었다.

[0574] 제조예 104

[0575] (1R,2R)-N^1-(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)시클로헥산-1,2-디아민 및 (1R,2R)-N^1-(4-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)시클로헥산-1,2-디아민의 혼합물(393㎎)에 디클로로메탄(14mL), 트리에틸아민(0.23mL), 이탄산디-tert-부틸(0.34mL)을 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, {(1R,2R)-2-[(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥실}카르밤산tert-부틸 및 {(1R,2R)-2-[(4-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥실}카르밤산tert-부틸의 혼합물(352㎎)을 고체로서 얻었다.

[0576] 제조예 105

[0577] 1,4-디클로로-6-(트리페닐메틸)-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-d]피리다진(1.569g), 디클로로메탄(18mL)의 혼합물에 실온 교반 하, 염화수소 1,4-디옥산 용액(4M, 6mL)을 첨가한 후, 실온에서 18.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과 취출한 고체를 디에틸에테르으로 세정한 후, 감압 하 건조하고, 1,4-디클로로-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-d]피리다진 일염산염(770㎎)을 얻었다.

[0578] 제조예 106

[0579] 1,4-디클로로-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-d]피리다진 일염산염(765㎎), 디클로로메탄(23mL)의 혼합물에 빙랭 교반 하, 트리에틸아민(1.4mL), 이탄산디-tert-부틸(1.2mL)을 첨가하고, 실온까지 자연 승온시키면서 17시간 교반했다. 반응 혼합물을 물에 부어서, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 고체에 디에틸에테르를 첨가해서 트리츄레이션했다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 감압 하 건조하고, 1,4-디클로로-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-d]피리다진-6-카르복실산tert-부틸(788㎎)을 고체로서 얻었다. 여액을 감압 하 농축해서 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 1,4-디클로로-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-d]피리다진-6-카르복실산tert-부틸(142㎎)을 고체로서 얻었다.

[0580] 제조예 114

[0581] 1,4-디클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진(700㎎)과 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실산tert-부틸(1.4g)의 혼합물을 120℃에서 24시간 교반했다. 실온까지 방랭한 후, 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, (3R)-3-[(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실산tert-부틸과 (3R)-3-[(4-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]피페리딘-1-카르복실산tert-부틸의 혼합물(481㎎)을 고체로서 얻었다.

[0582] 제조예 116

[0583] 1,4-디클로로-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진(384㎎), (1R,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올(426㎎), DIPEA(0.77mL), 시클로펜탄올(7.4mL)의 혼합물을, 아르곤 분위기 하에서, 145 내지 155℃에서 18.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각 후, 물, 포화 염화나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, (1R,2R)-2-[(4-클로로-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올(236㎎)을 고체로서 얻었다.

[0584] 제조예 120

[0585] 1,4-디클로로-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리다진(500㎎), (1S,3R)-3-아미노시클로헥산-1-올 일염산염(795㎎), DIPEA(1.8mL), 시클로펜탄올(5mL)의 혼합물을, 120 내지 130℃에서 22시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각 후, 물에 부어서, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸, 그 후 아세트산에틸/메탄올)로 정제하고, (1S,3R)-3-[(4-클로로-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올(556㎎)을 고체로서 얻었다.

[0586] 제조예 122

[0587] 2,3,5,7-테트라히드로티에노[3,4-d]피리다진-1,4-디온(78㎎), 옥시염화인(1mL)의 혼합물을, 98 내지 100℃에서 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각 후, 빙수에 부어서, 빙수와 디클로로메탄으로 씻었다. 실온 교반 하, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 적하해서 pH 약 8로 하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축하고, 1,4-디클로로-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진(92㎎)을 고체로서 얻었다.

[0588] 제조예 128

[0589] (3R)-3-[(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]피페리딘-1-카르복실산tert-부틸과 (3R)-3-[(4-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]피페리딘-1-카르복실산tert-부틸의 혼합물(478㎎), 2-[4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시메톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(680㎎), RuPhos Pd G3(163㎎), 탄산칼륨(450㎎), 1,4-디옥산(10mL), 물(2mL)의 혼합물을 100℃에서 4시간 교반했다. 실온까지 방랭한 후, 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, (3R)-3-({1-[4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시메톡시)페닐]-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일}아미노)피페리딘-1-카르복실산tert-부틸(150㎎)과 (3R)-3-({4-[4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시메톡시)페닐]-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일}아미노)피페리딘-1-카르복실산tert-부틸(200㎎)을 각각 고체로서 얻었다.

[0590] 제조예 134

[0591] 아르곤 분위기 하에서, (1S,3R)-3-[(4-클로로-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올(155㎎), 2-[4-(디플루오로메틸)-2-(메톡시메톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(361㎎), $PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2(94㎎), 탄산칼륨(159㎎), 1,4-디옥산(6mL), 물(1.4mL)의 혼합물을, 90 내지 110℃에서 20시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물에 부은 후, 셀라이트(등록상표) 여과하고, 여액을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸, 그 후 아세트산에틸/메탄올)로 정제하고, (1S,3R)-3-({4-[4-(디플루오로메틸)-2-(메톡시메톡시)페닐]-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리다진-1-일}아미노)시클로헥산-1-올(128㎎)을 고체로서 얻었다.

[0592] 제조예 144

[0593] 제조예 74와 마찬가지 반응으로, 부생성물로서 1,4-디클로로-5,7,8,9-테트라히드로옥세피노[3,4-d]피리다진을 고체로서 얻었다.

[0594] 제조예 152

[0595] 4-{[(1R,2S)-2-{[tert-부틸디(메틸)실릴]옥시}시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-올(261㎎), 2,6-루티딘(0.16mL), 디클로로메탄(6mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 트리플루오로메탄술폰산 무수물(0.17mL)을 첨가하고, 동온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 디클로로메탄, 물을 첨가해서 교반한 후, 2층을 분리했다. 수층을 디클로로메탄으로 추출하고, 합친 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 트리플루오로메탄술폰산 4-{[(1R,2S)-2-{[tert-부틸디(메틸)실릴]옥시}시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일(311㎎)을 고체로서 얻었다.

[0596] 제조예 154

[0597] 아르곤 분위기 하에서, 5,5-디메틸-4-옥소티올란-3-카르복실산에틸(16.169g), DIPEA(15.3mL), 디클로로메탄(80mL)의 혼합물에, -30℃에서 교반 하, 트리플루오로메탄술폰산 무수물(14.1mL)을 적하하면서 첨가한 후, 반응 혼합물을 -45 내지 -15℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 실온까지 승온한 후, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 5,5-디메틸-4-[(트리플루오로메탄술포닐)옥시]-2,5-디히드로티오펜-3-카르복실산에틸(17.559g)을 유상물로서 얻었다.

[0598] 제조예 159

[0599] (1S,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올 일염산염(608㎎), 디클로로메탄(8mL), 2,6-루티딘(1.1mL)의 혼합물에, 빙랭

하에서 트리플루오로메탄술폰산tert-부틸디메틸실릴(1.2mL)을 첨가하고, 동온에서 1시간 교반하고, 실온에서 3시간 교반했다. 얻어진 혼합물에, 실온에서 2,6-루티딘(0.16mL), 트리플루오로메탄술폰산tert-부틸디메틸실릴(0.3mL)을 첨가하고, 동온에서 20시간 교반했다. 반응 혼합물에 디클로로메탄과 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가해서 교반한 후, 2층을 분리했다. 수층을 디클로로메탄으로 추출하고, 합친 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, (1R,2S)-2-{[tert-부틸디(메틸)실릴]옥시}시클로헥산-1-아민(445mg)을 유상물로서 얻었다.

[0600] 제조예 160

[0601] (3R)-3-({1-[4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시메톡시)페닐]-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일}아미노)피페리딘-1-카르복실산tert-부틸(150mg)과 메탄올(3mL)의 혼합물에, 실온에서 염산(12M, 0.5mL)을 첨가하고, 60℃에서 1시간 교반했다. 실온까지 방랭한 후, 반응 혼합물을 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사에 클로로포름/메탄올(9/1)과 염기성 실리카겔을 첨가하고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(염기성 실리카, 클로로포름/메탄올)로 정제하고, 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(102mg)을 고체로서 얻었다.

[0602] 제조예 162

[0603] (1R,2R)-2-[(1-클로로-5,7,8,9-테트라히드로옥세피노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올과 (1R,2R)-2-[(4-클로로-5,7,8,9-테트라히드로옥세피노[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올의 혼합물(113mg)을 역상 분취HPLC(ODS 칼럼, 0.1% 포름산/메탄올)로 정제하고, (1R,2R)-2-[(1-클로로-5,7,8,9-테트라히드로옥세피노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올(62.4mg)을 유상물로서 얻었다.

[0604] 제조예 163

[0605] 1-클로로-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-아민 이염산염(110mg)과 DMF(6mL)의 혼합물에, 25℃에서 탄산칼륨(197.99mg)과 요오드화메틸(58.10mg)을 첨가하고, 동온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 용액을 농축하고, 1-클로로-N-[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-아민(110mg)을 유상물로서 얻었다.

[0606] 제조예 164

[0607] 3-시클로프로필 페놀(20g)과 클로로포름(200mL)의 혼합물에, 0℃에서 N-브로모숙신이미드(23.88g)을 첨가하고, 15℃에서 16시간 교반했다. 감압 하, 반응 혼합물을 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르)로 정제하고, 2-브로모-5-시클로프로필 페놀(7.7g)을 유상물로서 얻었다.

[0608] 제조예 165

[0609] 2,5-디히드로티오펜-3,4-디카르보히드라지드(127mg), 10% 황산(8mL)의 혼합물을, 115 내지 120℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각 후, 여과했다. 여과 취출한 고체를 물로 세정하고, 건조시키고, 2,3,5,7-테트라히드로티에노[3,4-d]피리다진-1,4-디온(94mg)을 고체로서 얻었다.

[0610] 제조예 166

[0611] 4, 6-디히드로-1H,3H-티에노[3,4-c]푸란-1,3-디온(308mg), 히드라진 일수화물(0.96mL), 2-프로판올(20mL)의 혼합물을, 100℃에서 가열 환류시키면서 14.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 여과했다. 여과 취출한 고체를 2-프로판올로 세정 후, 건조하고, 2,5-디히드로티오펜-3,4-디카르보히드라지드(246mg)을 고체로서 얻었다.

[0612] 제조예 167

[0613] 2-[4-(에톡시카르보닐)-2,2-디메틸-2,5-디히드로티오펜-3-카르보닐]히드라진-1-카르복실산tert-부틸(6.259g), 염화수소 1,4-디옥산 용액(4M, 9.1mL), 아세트산에틸(90mL)의 혼합물을, 60 내지 67℃에서 19시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 여과했다. 여과 취출한 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 건조시키고, 5,5-디메틸-2,3,5,7-테트라히드로티에노[3,4-d]피리다진-1,4-디온(2.717g)을 고체로서 얻었다.

[0614] 제조예 168

[0615] 4-(에톡시카르보닐)-2,2-디메틸-2,5-디히드로티오펜-3-카르복실산(5.095g),

[0616] 카르바즈산tert-부틸(3.509g), HATU(10.095g), DIPEA(7.73mL), DMF(110mL)의 혼합물을, 실온에서 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 디에틸에테르에서 추출했다. 유기층을 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 2-[4-(에톡시카르보닐)-2,2-디메틸-2,5-디히드로티오펜-3-카르보닐]히드라진-1-카르복실산tert-부틸(6.259g)을 유상물로서 얻었다.

[0617] 제조예 169

[0618] 아르곤 분위기 하에서, 5,5-디메틸-4-[(트리플루오로메탄술포닐)옥시]-2,5-디히드로티오펜-3-카르복실산에틸(15.556g), 포름산나트륨(9.493g), 무수 아세트산(8.8mL), DIPEA(16.3mL), 염화리튬(5.917g), 아세트산팔라듐(1.045g), DMF(230mL)의 혼합물을, 실온에서 17시간 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액에 10% 염산을 첨가해서 pH 약 1로 한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제했다. 얻어진 정제물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가해서 실온에서 교반하고, pH 약 8로 한 후, 아세트산에틸로 세정했다. 수층에 대하여, 실온에서 교반 하, 10% 염산을 첨가해서 pH 약 1로 한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 하 농축하고, 4-(에톡시카르보닐)-2,2-디메틸-2,5-디히드로티오펜-3-카르복실산(9.659g)을 유상물로서 얻었다.

[0619] 실시예 1

[0620] 아르곤 분위기 하에서, (1R,2R)-2-[(4-클로로-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올(4.4g), [2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(4.5g), RuPhos Pd G3(1.3g), 탄산칼륨(5.4g), 1,4-디옥산(40mL), 물(8mL)의 혼합물을 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 [2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(965mg), RuPhos Pd G3(260mg)을 첨가하고, 100℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 [2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(965mg), RuPhos Pd G3(260mg)을 첨가하고, 100℃에서 19시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, 물, 클로로포름을 첨가해서 유기층을 분리했다. 수층을 클로로포름으로 추출하고, 합친 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(염기성 및 중성 실리카겔, 클로로포름/메탄올)로 정제했다. 얻어진 정제물에 아세트산에틸(10mL), 헥산(50mL)을 첨가하고, 실온에서 18시간 교반했다. 고체를 여과 취출하고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(3.97g)을 고체로서 얻었다.

[0621] 실시예 2

[0622] (1R,2R)-2-[(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올과 (1R,2R)-2-[(4-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올의 혼합물(386mg)에, 1,4-디옥산(12mL), [2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(562mg), RuPhos Pd G3(171mg), 탄산칼륨(563mg), 물(2.5mL)을 첨가하고, 마이크로파 조사 하, 100℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 클로로포름/메탄올(9/1), 물을 첨가해서 유기층을 분리했다. 유기층을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(중성 실리카겔 사용으로 클로로포름/아세트산에틸, 그 후, 염기성 실리카겔 사용으로 클로로포름/메탄올)로 정제했다. 얻어진 2개의 정제물에 각각 디에틸에테르(3mL), 헥산(12mL)을 첨가하고, 15분간 교반했다. 고체를 여과 취출하고, 저극성측의 분획으로부터 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(108mg), 고극성측의 분획으로부터 2-(1-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(172mg)을 각각 고체로서 얻었다.

[0623] 실시예 3

[0624] (1R,2R)-2-[(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올과 (1R,2R)-2-[(4-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올의 혼합물(440mg)에, 1,4-디옥산(14mL), [2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]보론산(690mg), RuPhos Pd G3(195mg), 탄산칼륨(643mg), 물(2.9mL)을 첨가하고, 마이크로파 조사 하, 100℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 클로로포름/메탄올(9/1), 물을 첨가해서 유기층을 분리했다. 유기층을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(중성 실리카겔 사용으로 헥산/아세트산에틸, 그 후, 염기성 실리카겔 사용으로 클로로포름/

메탄올)로 정제했다. 얻어진 2개의 정제물에 각각 디에틸에테르(2mL), 헥산(8mL)을 첨가하고, 30분간 교반했다. 고체를 여과 취출하고, 저극성측의 분획으로부터 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀(124mg), 고극성측의 분획으로부터 2-(1-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀(242mg)을 각각 고체로서 얻었다.

[0625] 실시예 4

[0626] (1S,2R)-2-[(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올과 (1S,2R)-2-[(4-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올의 혼합물(380mg)에, 1,4-디옥산(12.2mL), [2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(553mg), RuPhos Pd G3(168mg), 탄산칼륨(555mg), 물(2.4mL)을 첨가하고, 마이크로파 조사 하, 100℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 클로로포름/메탄올(9/1), 물을 첨가해서 유기층을 분리했다. 유기층을 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(중성 실리카겔 사용으로 클로로포름/아세트산에틸, 그 후, 염기성 실리카겔 사용으로 클로로포름/메탄올)로 정제했다. 얻어진 2개의 정제물에 각각 디에틸에테르(2mL), 헥산(6mL)을 첨가하고, 1시간 교반했다. 고체를 여과 취출하고, 저극성측의 분획으로부터 2-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(93mg), 고극성측의 분획으로부터 2-(1-{[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(103mg)을 각각 고체로서 얻었다.

[0627] 실시예 5

[0628] 아르곤 분위기 하에서, (1R,2R)-2-[(4-클로로-5,6,8,9-테트라히드로옥세피노[4,5-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올(57.4mg), [2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(59.8mg), 탄산칼륨(80mg), 1,4-디옥산(2.4mL), 물(0.600mL)의 혼합물에, RuPhos Pd G3(17mg)을 첨가하고, 100℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 RuPhos Pd G3(16mg)을 첨가하고, 100℃에서 1시간 교반한 후, RuPhos Pd G3(17.7mg), 1,4-디옥산(0.800mL), 물(0.200mL)을 첨가하고, 100℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 클로로포름/메탄올(9/1), 포화 염화나트륨 수용액, 물을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 유기층을 분리하고, 농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(중성 실리카겔 사용으로 클로로포름/아세트산에틸, 그 후, 염기성 실리카겔 사용으로 클로로포름/메탄올)로 정제하고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,8,9-테트라히드로옥세피노[4,5-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(9.1mg)을 고체로서 얻었다.

[0629] 실시예 70

[0630] 아르곤 분위기 하에서, (1R,2R)-2-[(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올(150mg), (4-클로로-2-히드록시페닐)보론산(120mg), RuPhos Pd G3(46mg), 탄산칼륨(150mg), 1,4-디옥산(4mL), 물(0.5mL)의 혼합물을 100℃에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 (4-클로로-2-히드록시페닐)보론산(120mg), RuPhos Pd G3(22mg)을 첨가하고, 100℃에서 8시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, 염기성 실리카겔을 첨가하고, 감압 하, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(염기성 실리카겔 사용으로 클로로포름/메탄올, 그 후, 중성 실리카겔 사용으로 클로로포름/메탄올)로 정제하고, 고체를 얻었다. 얻어진 고체에 헥산/아세트산에틸(10/1)을 첨가하고, 고체를 여과 취출하고, 5-클로로-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(25.2mg)을 고체로서 얻었다.

[0631] 실시예 73

[0632] 2-(6-벤질-4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(14mg), 포름알데히드(37% 수용액, 0.020mL), 10% 팔라듐 담지 탄소(50% 함수, 10mg), 메탄올(1mL)의 혼합물을 수소 분위기 하에서, 실온에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물에 클로로포름을 첨가하고, 셀라이트(등록상표) 여과하고, 감압 하, 여액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(5.6mg)을 고체로서 얻었다.

[0633] 실시예 79

[0634] (2R)-1-({6-벤질-1-[2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-4-일}아미노)프로판-2-올(30mg), 메탄올(1mL)의 혼합물에 10% 팔라듐 담지 탄소(50% 함수, 6mg)을 첨가하고, 수소 분위기 하에서, 실온에서 8시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 감압 하, 여액을 농축했다.

얻어진 잔사와 디클로로메탄(1mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 트리에틸아민(0.020mL), 염화 아세틸(6mg)을 첨가하고, 동온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, 1-{1-[2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐]-4-{[(2R)-2-히드록시프로필]아미노}-7,8-디히드로피리드[3,4-d]피리다진-6(5H)-일}에탄-1-온(18mg)을 고체로서 얻었다.

[0635] 실시예 80

[0636] (2R)-1-({6-벤질-1-[2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-4-일}아미노)프로판-2-올(30mg), 메탄올(1mL)의 혼합물에 10% 팔라듐 담지 탄소(50% 함수, 6mg)를 첨가하고, 수소 분위기 하에서, 실온에서 8시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 감압 하, 여액을 농축했다. 얻어진 잔사와 디클로로메탄(1mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 트리에틸아민(0.020mL), 염화 메탄술포닐(8mg)을 첨가하고, 동온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, (2R)-1-({1-[2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐]-6-(메탄술포닐)-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-4-일}아미노)프로판-2-올(15mg)을 고체로서 얻었다.

[0637] 실시예 81

[0638] 아세트산2-[4-(4-아세트아미드부톡시)프탈라진-1-일]-5-(트리플루오로메틸)페닐(398mg), 메탄올(8mL)의 혼합물에 수산화나트륨 수용액(1M, 1.73mL)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 염산(1M, 1.73mL), 물을 첨가하고, 클로로포름/2-프로판올(4/1)로 추출했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸로 세정하고, N-[4-({4-[2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]프탈라진-1-일}옥시)부틸]아세트아미드(309mg)을 고체로서 얻었다.

[0639] 실시예 82

[0640] [(1R,2R)-2-({4-[2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]프탈라진-1-일}아미노)시클로헥실]카르밤산tert-부틸(0.440g), 1,4-디옥산(10mL)의 혼합물에 0℃에서 염화수소 1,4-디옥산 용액(4M, 4mL)을 첨가하고, 실온에 승온하고, 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 5℃에서 염화수소 1,4-디옥산 용액(4M, 4mL)을 첨가하고, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하고, 얻어진 고체를 디에틸에테르으로 세정하고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 이염산염(0.375g)을 고체로서 얻었다.

[0641] 실시예 83

[0642] (1R,2R)-2-({4-[4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시메톡시)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일}아미노)시클로헥산-1-올(106mg), 메탄올(1.1mL)의 혼합물에 염산(12M, 0.060mL)을 첨가하고, 60℃에서 10시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산에틸, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리한 후, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 합친 유기층을 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(중성 실리카겔 사용으로 헥산/아세트산에틸, 그 후, 염기성 실리카겔 사용으로 클로로포름/메탄올)로 정제했다. 얻어진 고체에 디에틸에테르(1mL), 헥산(3mL)을 첨가하고, 15분간 교반한 후, 고체를 여과 취출하고, 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)페놀(62mg)을 고체로서 얻었다.

[0643] 실시예 88

[0644] 아르곤 분위기 하에서, (1R,2R)-2-[(1-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)아미노]시클로헥산-1-올(162mg), 1,4-디옥산(2mL), 물(0.500mL)의 혼합물에 탄산칼륨(159mg), 2-[4-(디플루오로메톡시)-2-(메톡시메톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(564mg), RuPhos Pd G3(49.3mg)을 첨가하고, 100℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 메탄올(2mL), 염산(12M, 0.590mL)을 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 염기성 실리카겔을 첨가해서 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(염기성 실리카겔 사용으로 클로로포름/메탄올, 그 후, 중성 실리카겔 사용으로 클로로포름/메탄올)로 정제했다. 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 디이소프로필에테르를 첨가하고, 소니케이션한 후, 고체를 여과 취출하고, 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(46.3mg)을 고체로서 얻었다.

[0645] 실시예 90

[0646] 4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-1-[2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-7,8-디히드로피리드[3,4-d]피리다진-6(5H)-카르복실산tert-부틸(171mg), 디클로로메탄(2.6mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 염화수소 1,4-디옥산 용액(4M, 0.84mL)을 첨가하고, 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하, 농축하고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 이염산염(162mg)을 고체로서 얻었다.

[0647] 실시예 92

[0648] 아르곤 분위기 하에서, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(46.7mg), 디클로로메탄(2mL), THF(1mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 염화 아세틸(0.041mL), 피리딘(0.010mL)을 첨가하고, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온에 승온하고, 수산화나트륨 수용액(1M, 1mL)을 첨가하고, 동온에서 7시간 교반했다. 반응 혼합물을 빙랭하고, 염산(1M, 1mL)을 첨가한 후, 실온에 승온하고, 클로로포름을 첨가하고, 동온에서 10분간 교반했다. 유기층을 분리하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, 1-[4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-1-[2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-7,8-디히드로피리드[3,4-d]피리다진-6(5H)-일]에탄-1-온(17.2mg)을 고체로서 얻었다.

[0649] 실시예 93

[0650] 아르곤 분위기 하에서, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(18.5mg), 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 염화 메탄술포닐(0.004mL), DIPEA(0.039mL)을 첨가하고, 동온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액, 클로로포름을 첨가하고, 실온에 승온하고, 5분간 교반했다. 유기층을 분리하고, 농축했다(혼합물 A로 한다). 아르곤 분위기 하에서, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(22.9mg), 디클로로메탄(3mL)의 혼합물에, 빙랭 하에서 염화 메탄술포닐(0.005mL), DIPEA(0.048mL)을 첨가하고, 동온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액, 클로로포름을 첨가하고, 실온에 승온하고, 5분간 교반했다. 유기층을 분리하고, 농축했다(혼합물 B로 한다). 혼합물 A와 혼합물 B를 합치고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올)로 정제하고, 2-[4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6-(메탄술포닐)-5,6,7,8-테트라히드로피리드[3,4-d]피리다진-1-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀(13.8mg)을 고체로서 얻었다.

[0651] 실시예 94

[0652] 아르곤 분위기 하에서, (1R,2R)-2-({4-[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]티에노 [2,3-d]피리다진-7-일}아미노)시클로헥산-1-올(210mg), 디클로로메탄(2.5mL)의 혼합물에 빙랭 교반 하, 3브롬화붕소(17% 디클로로메탄 용액, 2.5mL)을 적하해서 첨가하고, 0℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 메탄올을 첨가하고, 디클로로메탄/메탄올로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 얻어진 정제물에 디클로로메탄을 첨가해서 트리츄레이션했다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 디클로로메탄으로 세정한 후, 감압 하 건조하고, 2-(7-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}티에노 [2,3-d]피리다진-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(75mg)을 고체로서 얻었다.

[0653] 실시예 95

[0654] [(1R,2R)-2-({4-[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일}아미노)시클로헥실]카르밤산tert-부틸(73mg), 디클로로메탄(1mL)의 혼합물에 빙랭 교반 하, 3브롬화붕소(17% 디클로로메탄 용액, 0.7mL)을 첨가하고, 실온까지 자연 승온시키면서 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올)로 정제하고, 2-(1-{[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(44mg)을 고체로서 얻었다.

[0655] 실시예 96

[0656] (3R)-3-({4-[2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일}아미노)피페리딘-1-카

르복실산tert-부틸(194㎎), 디클로로메탄(4mL), 트리플루오로아세트산(0.66mL)의 혼합물을 실온에서 5.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 수층을 디클로로메탄으로 세정했다. 유기층을 10% 염산으로 추출하고, 수층을 합치고, 탄산칼륨, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가해서 염기성으로 하였다. 수층을 디클로로메탄/메탄올로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사에 디클로로메탄, 헥산을 첨가해서 트리츄레이션했다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 감압 하 건조하고, 2-(4-{[(3R)-피페리딘-3-일]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(80㎎)을 고체로서 얻었다. 여액을 감압 농축하고, 2-(4-{[(3R)-피페리딘-3-일]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(42㎎)을 고체로서 얻었다.

[0657] 실시예 97

[0658] 2-(4-{[(3R)-피페리딘-3-일]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(42㎎), 디클로로메탄(1mL), 메탄올(0.1mL), 3-옥세타논(19.9μL), 트리아세톡시 수소화 붕소나트륨(68㎎)의 혼합물을 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 3-옥세타논(39.9μL), 트리아세톡시 수소화 붕소나트륨(136㎎)을 첨가하고, 실온에서 14시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 디클로로메탄/메탄올로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하고, 2-(4-{[(3R)-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(45㎎)을 고체로서 얻었다.

[0659] 실시예 98

[0660] 1-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-4-[2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-d]피리다진-6-카르복실산tert-부틸(264㎎), 디클로로메탄(5mL), 트리플루오로아세트산(0.9mL)의 혼합물을 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙랭 교반 하, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 디클로로메탄, 메탄올을 첨가했다. 디클로로메탄으로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사에 아세트산에틸을 첨가해서 트리츄레이션했다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 감압 하 건조하고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(72㎎)을 고체로서 얻었다. 여액을 감압 하 농축하고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(21㎎)을 고체로서 얻었다.

[0661] 실시예 99

[0662] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(70㎎), 메탄올(1.8mL), 37% 포름알데히드 수용액(20μL)의 혼합물에 실온 교반 하, 트리아세톡시 수소화 붕소나트륨(75㎎)을 첨가하고, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 석출한 고체를 여과 취출하고, 물로 세정했다. 여과 취출한 고체를 건조시킨 후, 헥산/아세트산에틸을 첨가해서 트리츄레이션했다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 헥산으로 세정한 후 건조시키고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6-메틸-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(35㎎)을 고체로서 얻었다.

[0663] 실시예 111

[0664] 아르곤 분위기 하에서, (1R,2R)-2-[(4-클로로-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진-1-일)아미노]시클로헥산-1-올(236㎎), [2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(342㎎), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(68㎎), 탄산칼륨(229㎎), 1,4-디옥산(8mL), 물(2mL)의 혼합물을, 107 내지 112℃에서 14시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, [2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(171㎎), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(68㎎)을 첨가하고, 110 내지 120℃에서 또한 2시간 교반했다. 반응액을 물과 포화 염화나트륨 수용액의 혼합액에 부어서, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제했다. 얻어진 정제물을 소량의 디클로로메탄에 용해한 후, 헥산을 첨가하고, 석출한 고체를 여과 취출해서 건조시키고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(39㎎)을 고체로서 얻었다.

[0665] 실시예 112

[0666] 1-[4-시클로프로필-2-(메톡시메톡시)페닐]-N-[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-아민(250㎎)과 아세트산에틸(5mL)의 혼합물에 25℃에서 염화수소 아세트산에틸 용액(4M, 4mL)을 첨가하

고, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압 하, 용액을 농축한 후, 얻어진 잔사를 역상 분취HPLC(ODS 칼럼, 암모니아수+탄산수소암모늄수용액/아세토니트릴)에서 정제하고, 5-시클로프로필-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(29.3㎎)을 고체로서 얻었다.

[0667] 실시예 114

[0668] (1S,3R)-3-({4-[4-(디플루오로메틸)-2-(메톡시메톡시)페닐]-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리다진-1-일}아미노)시클로헥산-1-올(122㎎), 트리플루오로아세트산(0.48mL), 디클로로메탄(2mL)의 혼합물을, 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 빙랭 하 교반하면서, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 발포가 멈출될 때까지 첨가한 후, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 5-(디플루오로메틸)-2-(4-{[(1R,3S)-3-히드록시시클로헥실]아미노}-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(58㎎)을 고체로서 얻었다.

[0669] 실시예 117

[0670] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(62㎎), DIPEA(33㎕), 디클로로메탄(1.6mL)의 혼합물에, 빙랭 하 교반하면서 무수 아세트산(18㎕)을 첨가하고, 그 후 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과 취출한 고체를 디클로로메탄으로 세정 후, 건조하고, 1-(1-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-4-[2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-d]피리다진-6-일)에탄-1-온(58㎎)을 고체로서 얻었다.

[0671] 실시예 124

[0672] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(100㎎)과 THF(4mL)의 혼합물에, 실온에서 (1H-벤조트리아졸-1-일)메탄올(86㎎)과 아세트산나트륨(55㎎)을 첨가하고, 동온에서 10분간 교반했다. 얻어진 혼합물에 트리아세톡시 수소화 붕소나트륨(125㎎)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후, 클로로포름/메탄올(9/1)로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(염기성 실리카겔, 클로로포름/메탄올)로 정제했다. 얻어진 정제물에 헥산/아세트산에틸을 첨가해서 트리츄레이션했다. 고체를 여과 취출하고, 감압 하 건조하고, 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(72㎎)을 고체로서 얻었다.

[0673] 실시예 126

[0674] 2-(4-{[(3R)-피페리딘-3-일]아미노}-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(71㎎), [(1-에톡시시클로프로필)옥시]트리(메틸)실란(72㎕), 시아노 수소화 붕소나트륨(17㎎), 아세트산(16㎕), THF(1mL), 메탄올(1mL)의 혼합물을, 49 내지 54℃에서 15.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 10% 수산화나트륨 수용액을 첨가해서 pH 약 7 내지 8로 한 후, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하고, 2-(4-{[(3R)-1-시클로프로필 피페리딘-3-일]아미노}-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(15㎎)을 고체로서 얻었다.

[0675] 실시예 127

[0676] 2-(4-{[(1R,2S)-2-{[tert-부틸디(메틸)실릴]옥시}시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀(60㎎)과 메탄올(2mL)의 혼합물에, 실온에서 염산(12M, 0.5mL)을 첨가하고, 동온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 빙랭하고, 수산화나트륨 수용액(1M, 6mL)을 첨가한 후, 클로로포름과 클로로포름/메탄올(9/1)로 추출했다. 합친 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(염기성 실리카겔, 클로로포름/메탄올)로 정제했다. 얻어진 정제물에 헥산/아세트산에틸을 첨가해서 트리츄레이션했다. 고체를 여과 취출하고, 감압 하 건조하고, 2-(4-{[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀(25.7㎎)을 고체로서 얻었다.

[0677] 실시예 128

[0678] (3R)-3-({1-[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-4-일}아미노)피페리딘-1-카르복실산tert-부틸(29㎎)과 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에, 실온에서 TFA(0.5mL)을 첨가하고, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하, 농축한 후, 잔사에 THF(4mL), 아세트산나트륨(15㎎), (1H-벤조트리아졸-1-일)메탄올(25㎎)을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 얻어진 혼합물에 트리아세톡시 수소화 붕소나트륨(36㎎)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 염화나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름/메탄올(9/1)로 추출했다. 수층에 1M 염산을 첨가해서 중화한 후, 클로로포름/메탄올(9/1)로 추출했다. 합친 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 하, 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(염기성 실리카겔, 클로로포름/메탄올)로 정제했다. 얻어진 정제물에 헥산/아세트산에틸을 첨가해서 트리츄레이션했다. 고체를 여과 취출하고, 감압 하 건조하고, 2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀(14.3㎎)을 고체로서 얻었다.

[0679] 실시예 129

[0680] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-티오피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(300㎎), 아세토니트릴(5mL), 물(5mL)의 혼합물에 25℃에서 옥손(등록상표)(1.3g)을 첨가하고, 동온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 용액을 농축했다. 얻어진 잔사에 아세토니트릴, 물을 첨가하고, 동결 건조하고, 4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-1-[2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-7,8-디히드로-6λ^6-티오 피라노[3,4-d]피리다진-6,6(5H)-디온(185㎎)을 고체로서 얻었다.

[0681] 실시예 132

[0682] 2-(7, 7-디메틸-4-{[(3R)-피페리딘-3-일]아미노}-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(50㎎), 트리플루오로메탄술폰산 2,2-디플루오로에틸(19μL), 트리에틸아민(49μL), 에탄올(1.2mL)의 혼합물을, 54 내지 62℃에서 17시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 감압 하 농축한 후, 물을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸, 그 후 디클로로메탄/메탄올)로 정제했다. 얻어진 정제물을 톨루엔에 용해하고, 5% 수산화나트륨 수용액, 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 추출했다. 수층을 톨루엔으로 세정하고, 10% 염산을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/헥산/메탄올, 그 후 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 2-(4-{[(3R)-1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-3-일]아미노}-7,7-디메틸-5,7-디히드로티에노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(6㎎)을 고체로서 얻었다.

[0683] 실시예 133

[0684] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(150㎎)과 디클로로메탄(1.5mL)의 혼합물에 실온에서 염화수소 1,4-디옥산 용액(4M, 0.11mL)을 첨가하고, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하 농축한 후, 아세트산에틸(3mL)을 첨가해서 50℃에서 48시간 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 고체를 여과 취출하고, 냉 아세트산에틸(1mL)으로 세정했다. 감압 하 건조하고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 일염산염(149㎎)을 결정으로서 얻었다.

[0685] 실시예 134

[0686] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(100㎎)과 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 실온에서 염화수소 1,4-디옥산 용액(4M, 0.074mL)을 첨가하고, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하 농축한 후, 아세트산에틸(2mL)을 첨가해서 실온에서 120시간 교반했다. 혼합물을 빙랭한 후, 고체를 여과 취출하고, 냉 아세트산에틸(1mL)으로 세정했다. 감압 하 건조하고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로프탈라진-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 일염산염(103㎎)을 고체로서 얻었다.

[0687] 실시예 135

[0688] 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로

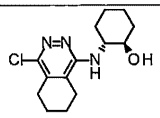
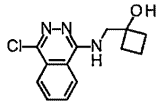
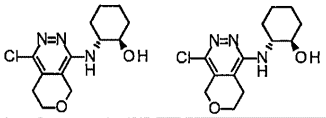
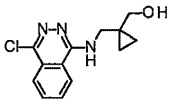
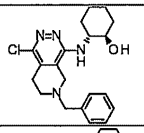
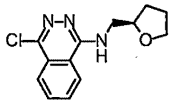
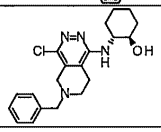
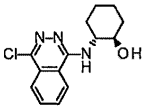
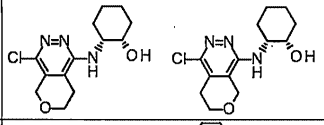
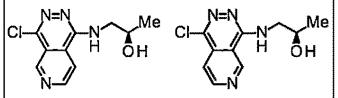
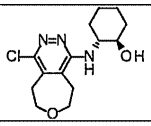
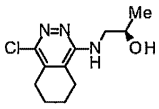
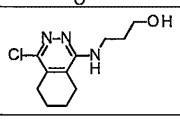
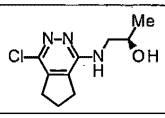
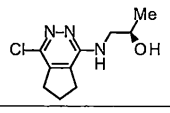
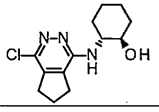
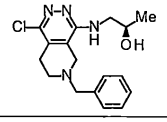
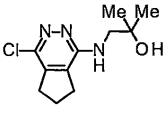
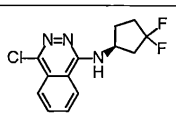
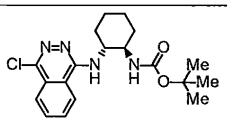
메톡시)페놀(100㎎)과 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 실온에서 염화수소 1,4-디옥산 용액(4M, 0.071mL)을 첨가하고, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하 농축한 후, 아세트산에틸(2mL)을 첨가해서 실온에서 120시간 교반했다. 혼합물을 빙랭한 후, 고체를 여과 취출하고, 냉 아세트산에틸(1mL)으로 세정했다. 감압 하 건조하고, 2-(4-{[(1R,2R)-2-히드록시시클로헥실]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀 일염산염(95㎎)을 결정으로서 얻었다.

[0689] 실시예 136

[0690] 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(100㎎)과 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 실온에서 염화수소 1,4-디옥산 용액(4M, 0.147mL)을 첨가하고, 동온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하 농축한 후, 아세트산에틸(2mL)을 첨가해서 실온에서 120시간 교반했다. 혼합물을 빙랭한 후, 고체를 여과 취출하고, 냉 아세트산에틸(1mL)으로 세정했다. 감압 하 건조하고, 5-(디플루오로메톡시)-2-(4-{[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]아미노}-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 이염산염(122㎎)을 고체로서 얻었다.

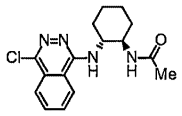
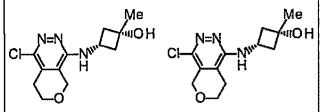
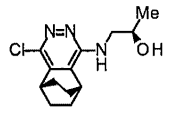
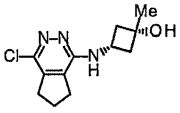
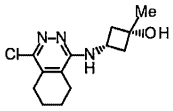
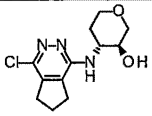
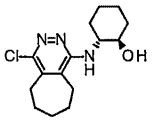
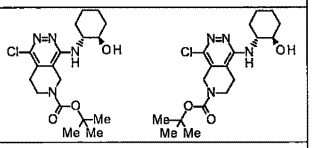
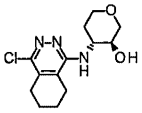
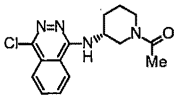
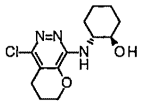
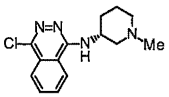
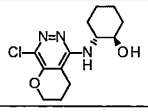
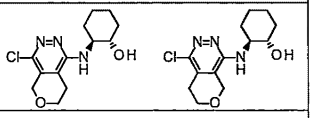
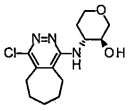
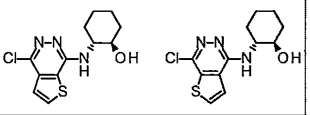
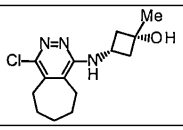
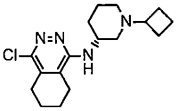
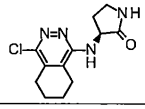
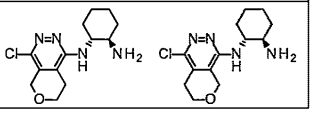
[0691] 상기 제조예 혹은 실시예의 방법과 마찬가지로 하여, 후기 표에 나타내는 제조예 및 실시예의 화합물을 제조했다.

[0692] [표 3-1]

PEx	Str	PEx	Str
1		10	
2		11	
3(1)		12	
3(2)		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	

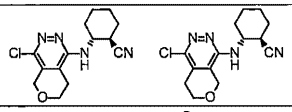
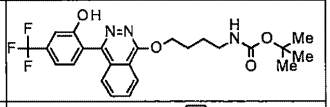
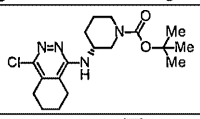
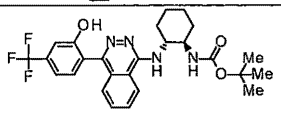
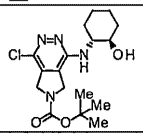
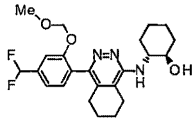
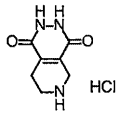
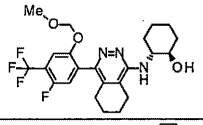
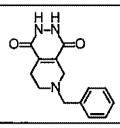
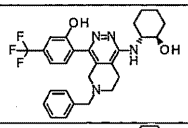
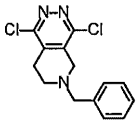
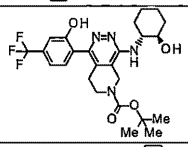
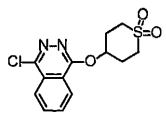
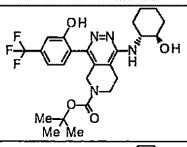
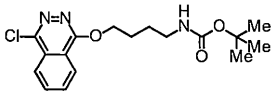
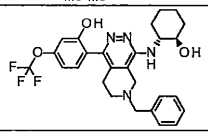
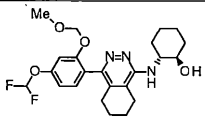
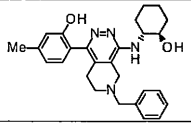
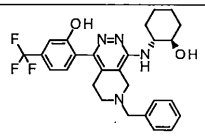
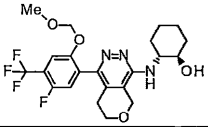
[0693]

[0694] [표 3-2]

PEx	Str	PEx	Str
20		29	
21		30	
22		31	
23		32	
24		33	
25(1)		34	
25(2)		35	
26		36	
27		37	
28		38	

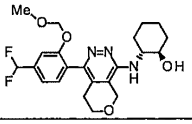
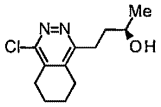
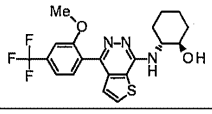
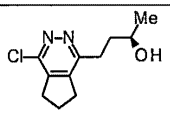
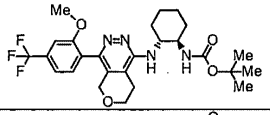
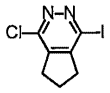
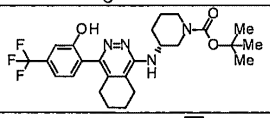
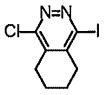
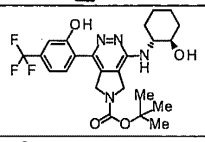
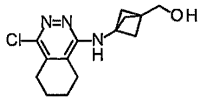
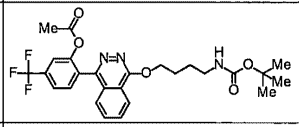
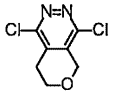
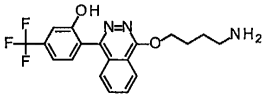
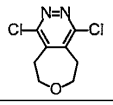
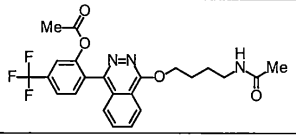
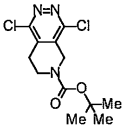
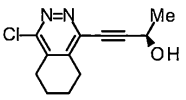
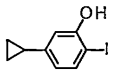
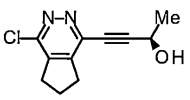
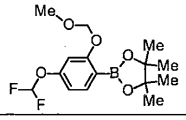
[0695]

[0696] [표 3-3]

PEx	Str	PEx	Str
39		49	
40		50	
41		51	
42		52	
43		53	
44		54(1)	
45		54(2)	
46		55	
47		56	
48		57	

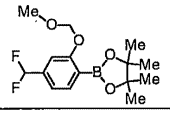
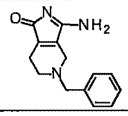
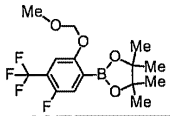
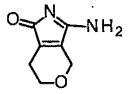
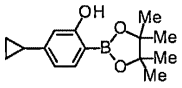
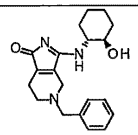
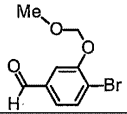
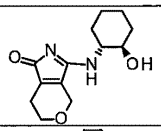
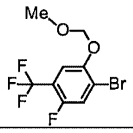
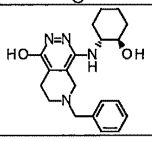
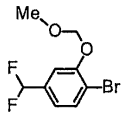
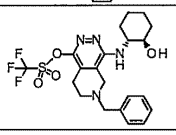
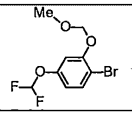
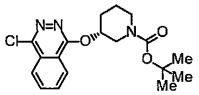
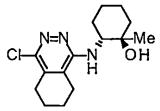
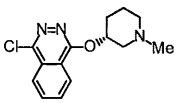
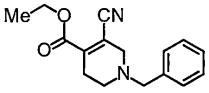
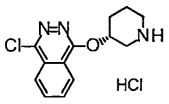
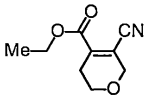
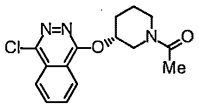
[0697]

[0698] [표 3-4]

PEx	Str	PEx	Str
58		68	
59		69	
60		70	
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	

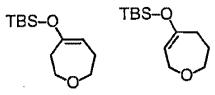
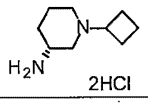
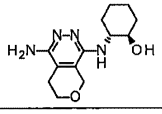
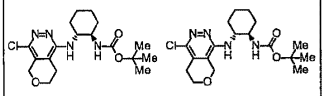
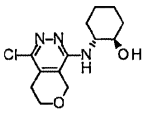
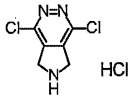
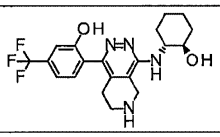
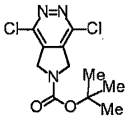
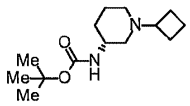
[0699]

[0700] [표 3-5]

PEx	Str	PEx	Str
78		88	
79		89	
80		90	
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	
86		96	
87		97	

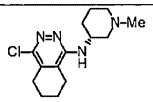
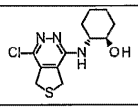
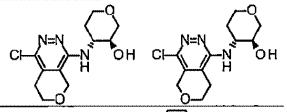
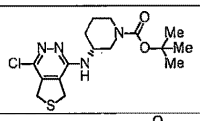
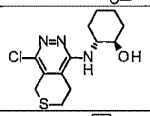
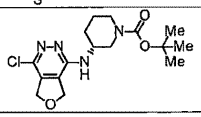
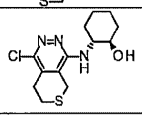
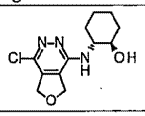
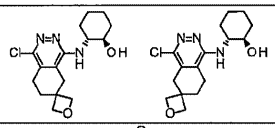
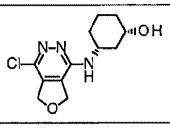
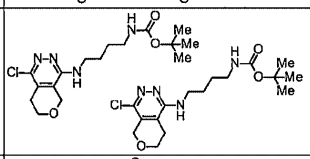
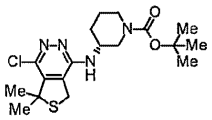
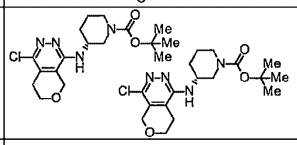
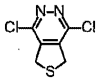
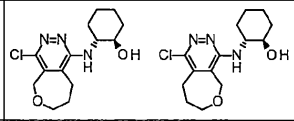
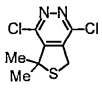
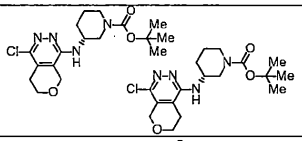
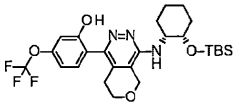
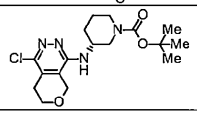
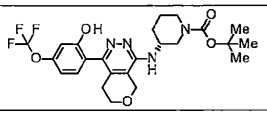
[0701]

[0702] [표 3-6]

PEx	Str	PEx	Str
98		103	
99		104	
100		105	
101		106	
102			

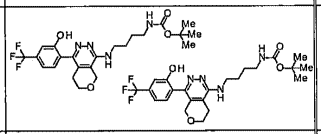
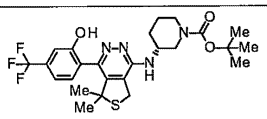
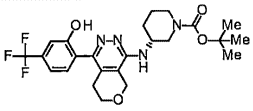
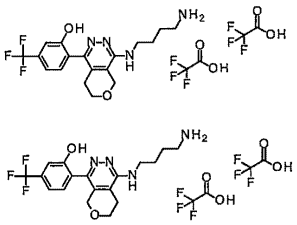
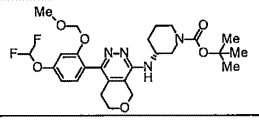
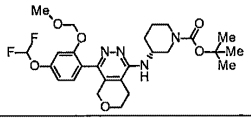
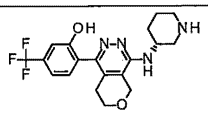
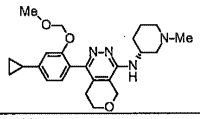
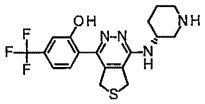
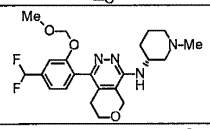
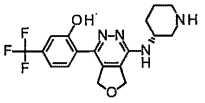
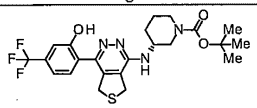
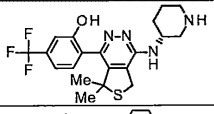
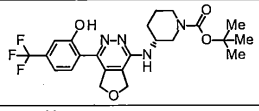
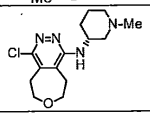
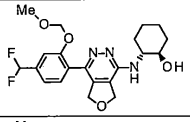
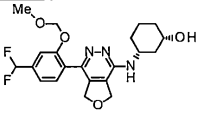
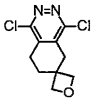
[0703]

[0704] [표 3-7]

PEx	Str	PEx	Str
107		116	
108		117	
109(1)		118	
109(2)		119	
110		120	
111		121	
112		122	
113		123	
114		124	
115		125	

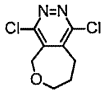
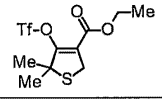
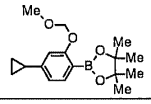
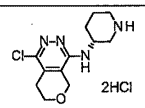
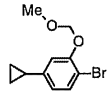
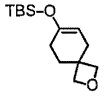
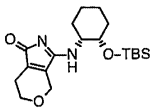
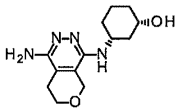
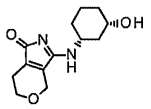
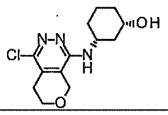
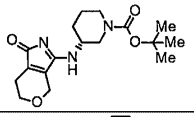
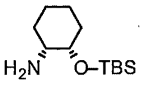
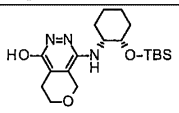
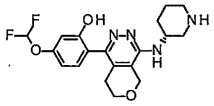
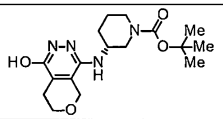
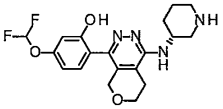
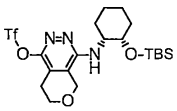
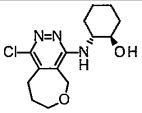
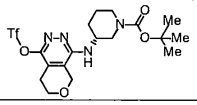
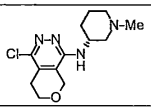
[0705]

[0706] [표 3-8]

PEx	Str	PEx	Str
126		135	
127		136	
128(1)			
128(2)		137	
129		138	
130		139	
131		140	
132		141	
133		142	
134		143	

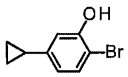
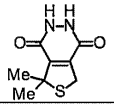
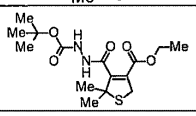
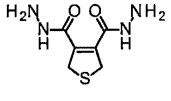
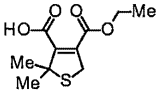
[0707]

[0708] [표 3-9]

PEx	Str	PEx	Str
144		154	
145		155	
146		156	
147		157	
148		158	
149		159	
150		160	
151		161	
152		162	
153		163	

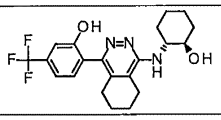
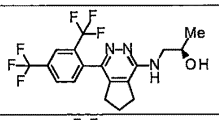
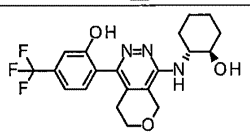
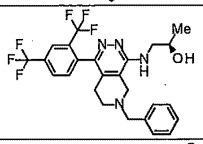
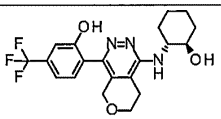
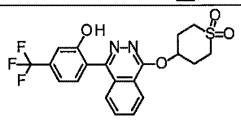
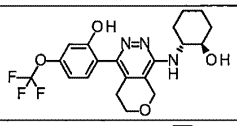
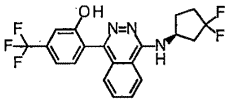
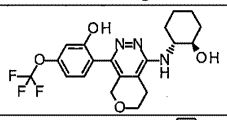
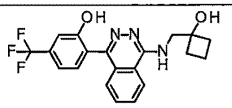
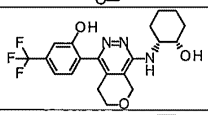
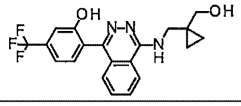
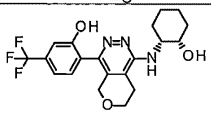
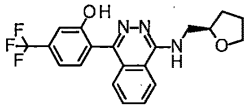
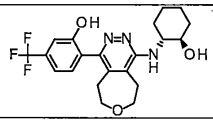
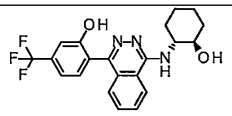
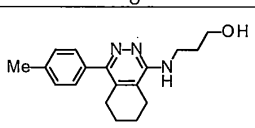
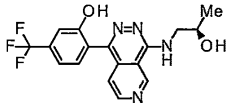
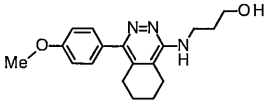
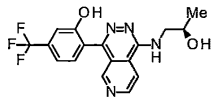
[0709]

[0710] [표 3-10]

PEx	Str	PEx	Str
164		167	
165		168	
166		169	

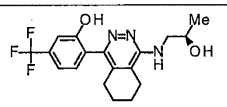
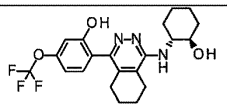
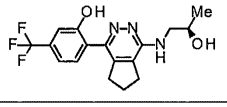
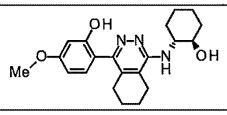
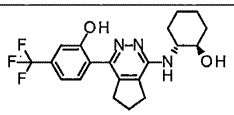
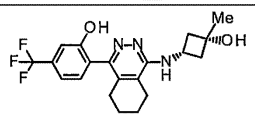
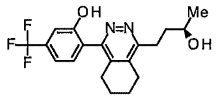
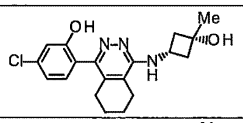
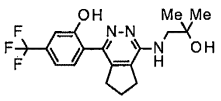
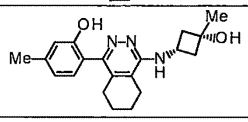
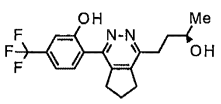
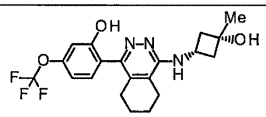
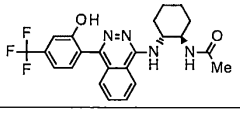
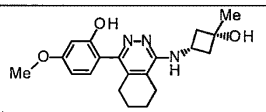
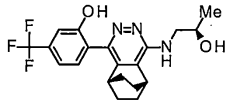
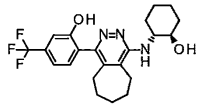
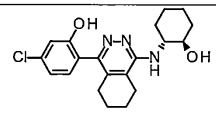
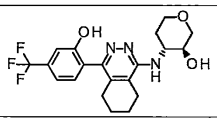
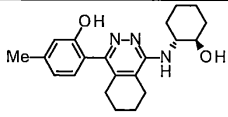
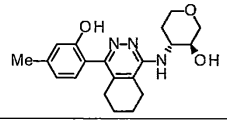
[0711]

[0712] [표 4-1]

Ex	Str	Ex	Str
1		8	
2(1)		9	
2(2)		10	
3(1)		11	
3(2)		12	
4(1)		13	
4(2)		14	
5		15	
6		16(1)	
7		16(2)	

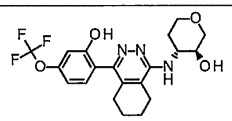
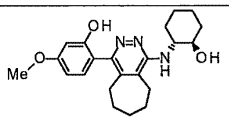
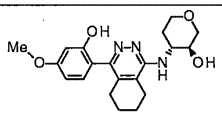
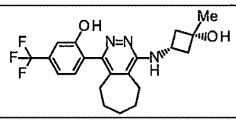
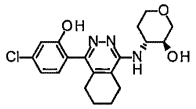
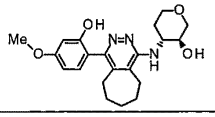
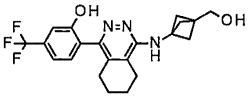
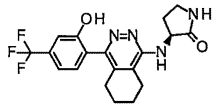
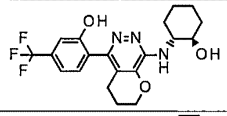
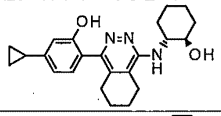
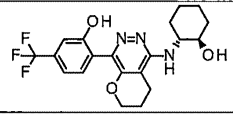
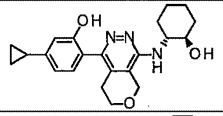
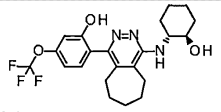
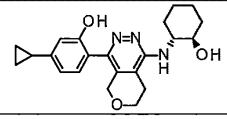
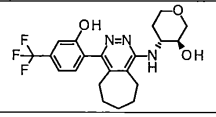
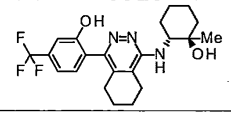
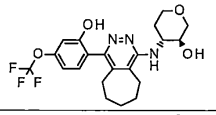
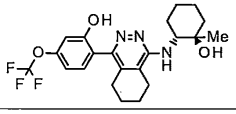
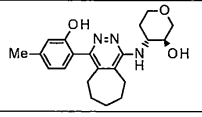
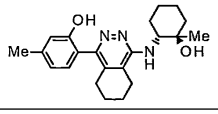
[0713]

[0714] [표 4-2]

Ex	Str	Ex	Str
17		27	
18		28	
19		29	
20		30	
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	

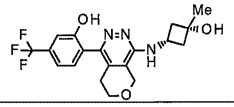
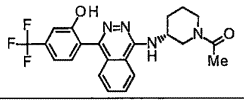
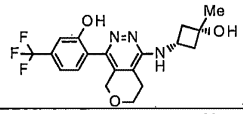
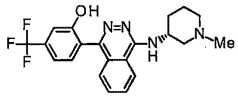
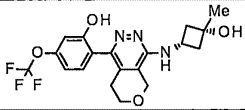
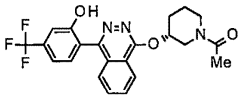
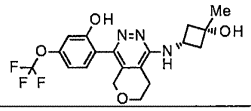
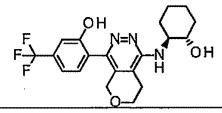
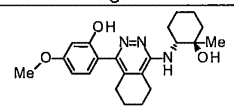
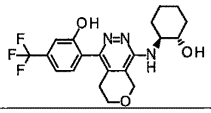
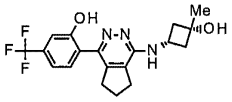
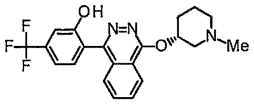
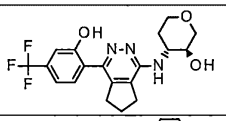
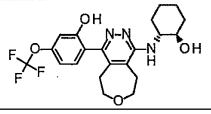
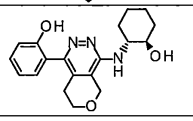
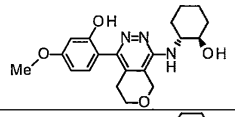
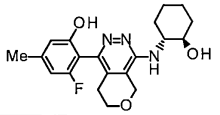
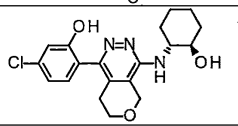
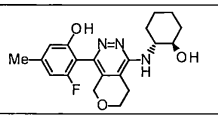
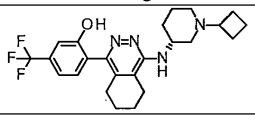
[0715]

[0716] [표 4-3]

Ex	Str	Ex	Str
37		47	
38		48	
39		49	
40		50	
41		51	
42		52(1)	
43		52(2)	
44		53	
45		54	
46		55	

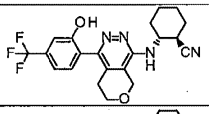
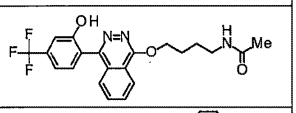
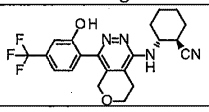
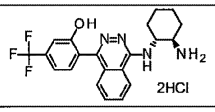
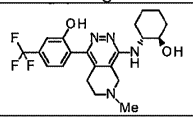
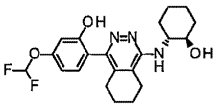
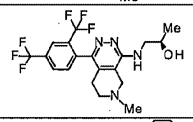
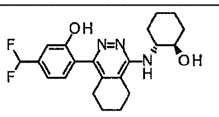
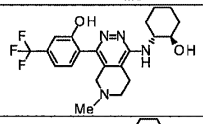
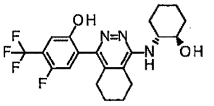
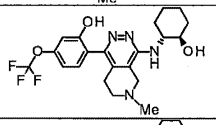
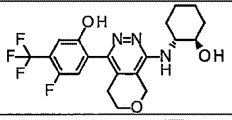
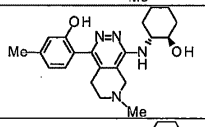
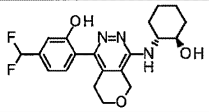
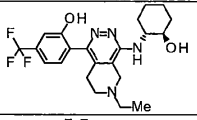
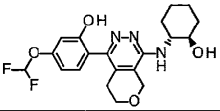
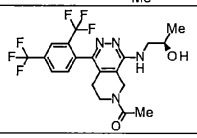
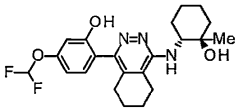
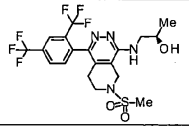
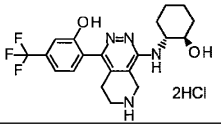
[0717]

[0718] [표 4-4]

Ex	Str	Ex	Str
56(1)		63	
56(2)		64	
57(1)		65	
57(2)		66(1)	
58		66(2)	
59		67	
60		68	
61		69	
62(1)		70	
62(2)		71	

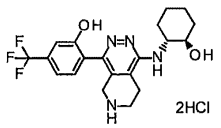
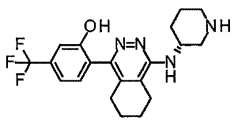
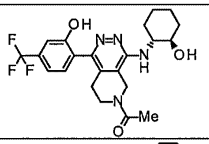
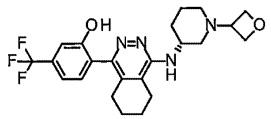
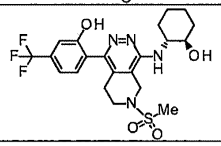
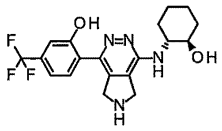
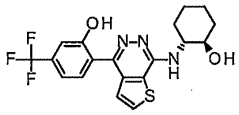
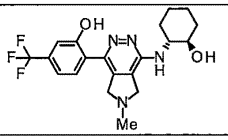
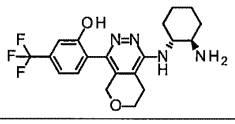
[0719]

[0720] [표 4-5]

Ex	Str	Ex	Str
72(1)		81	
72(2)		82	
73		83	
74		84	
75		85	
76		86	
77		87	
78		88	
79		89	
80		90	

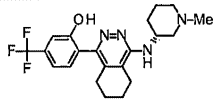
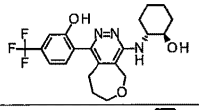
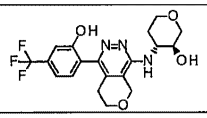
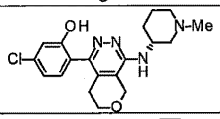
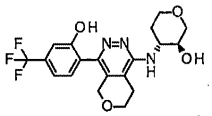
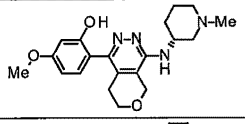
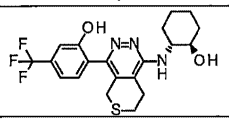
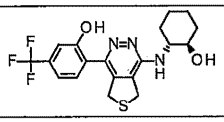
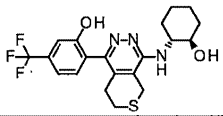
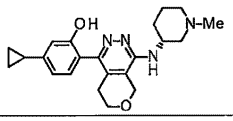
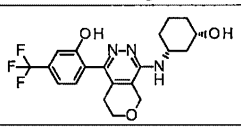
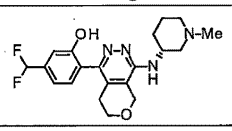
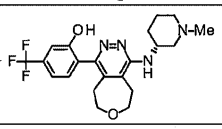
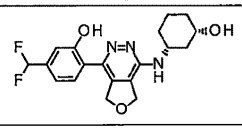
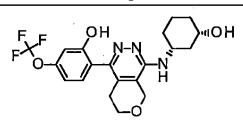
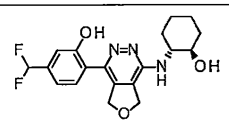
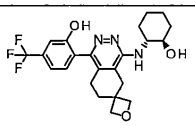
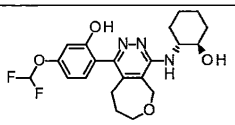
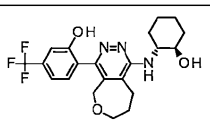
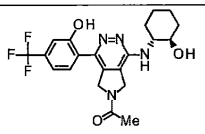
[0721]

[0722] [표 4-6]

Ex	Str	Ex	Str
91		96	
92		97	
93		98	
94		99	
95			

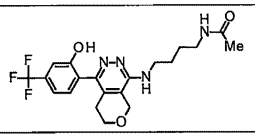
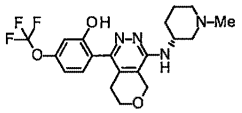
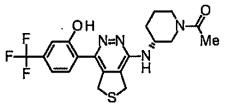
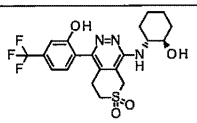
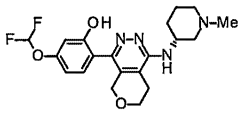
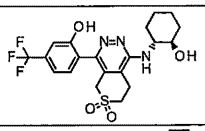
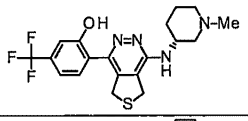
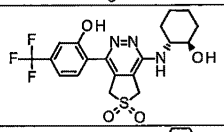
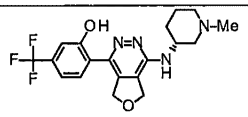
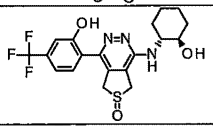
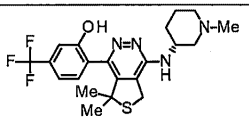
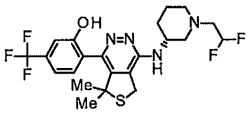
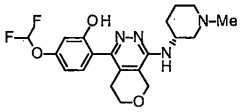
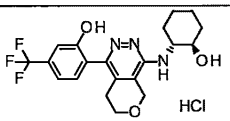
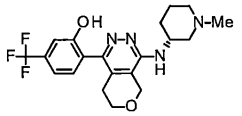
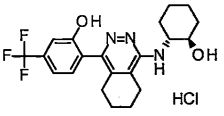
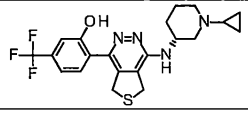
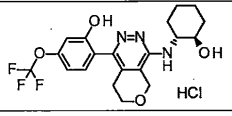
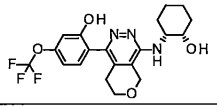
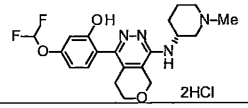
[0723]

[0724] [표 4-7]

Ex	Str	Ex	Str
100		108(2)	
101(1)		109	
101(2)		110	
102		111	
103		112	
104		113	
105		114	
106		115	
107		116	
108(1)		117	

[0725]

[0726] [표 4-8]

Ex	Str	Ex	Str
118		128	
119		129	
120		130	
121		131(1)	
122		131(2)	
123		132	
124		133	
125		134	
126		135	
127		136	

[0727]

[0728] [표 5-1]

PEx	PSyn	DAT
1	-	ESI+; 282.2, 284.2
2	-	ESI+; 284.2, 286.1
3(1)	-	ESI+; 373.2, 375.2
3(2)	-	ESI+; 373.2, 375.2
4	-	ESI+; 284.1, 286.1
5	-	ESI+; 298.1, 300.2
6	1	FAB; 242.2
7	1	ESI+; 228.1, 230.1
8	1	ESI+; 333.2, 335.2
9	1	ESI+; 284.3, 286.3
10	1	ESI+; 264.3, 266.3
11	1	ESI+; 264.2, 266.2
12	1	ESI+; 264.3, 266.3
13	1	ESI+; 278.3, 280.3
14	1	ESI+; 239.1, 241.1
15	1	ESI+; 242.1, 244.0
16	1	ESI+; 228.1, 230.1
17	1	ESI+; 268.2, 270.2
18	1	ESI+; 242.2, 244.2
19	1	FAB; 377.1
20	1	FAB; 319.0
21	1	FAB; 268.0
22	1	ESI+; 268.1, 270.1
23	1	ESI+; 296.1, 298.2
24	1	ESI+; 284.2, 286.1
25(1)	1	ESI+; 284.1, 286.1
25(2)	1	ESI+; 284.1, 286.1
26	1	ESI+; 298.1, 300.1
27	1	ESI+; 282.2, 284.2
28	1	ESI+; 267.1, 269.1
29	1	ESI+; 270.1, 272.1
30	1	FAB; 254.0
31	1	FAB; 270.0
32	1	ESI+; 383.2, 385.2
33	1	FAB; 305.0

[0729]

[0730] [표 5-2]

PEx	PSyn	DAT
34	1	FAB; 277.0
35	1	ESI+; 284.1, 286.1
36	1	ESI+; 284.2, 286.2
37	1	ESI+; 321.3, 323.3
38	1	ESI+; 283.2, 285.2
39	1	ESI+; 293.0, 295.0
40	1	ESI+; 367.2, 369.2
41	1	ESI+; 369.3, 371.4
42	-	ESI+; 168.3
43	-	ESI+; 258.3
44	-	ESI+; 294.3, 296.3, 298.3
45	-	ESI+; 313.2
46	45	ESI+; 352.4
47	-	ESI+; 450.3
48	-	ESI+; 499.3
49	47	ESI+; 478.4
50	47	FAB; 503.6
51	47	ESI+; 434.3
52	47	ESI+; 470.3
53	47	ESI+; 499.2
54(1)	47	ESI+; 509.2
54(2)	47	ESI+; 509.2
55	47	ESI+; 515.2
56	47	ESI+; 445.3
57	47	ESI+; 472.3
58	47	ESI+; 436.3
59	47	ESI+; 424.4
60	47	ESI+; 523.3
61	47	ESI+; 493.5
62	47	ESI+; 495.5
63	-	ESI+; 520.4
64	-	ESI+; 378.2
65	-	ESI+; 462.3
66	67	FAB; 236.9
67	-	ESI+; 223.1, 225.1

[0731]

[0732] [표 5-3]

PEx	PSyn	DAT
68	69	FAB; 241.0
69	-	ESI+; 227.1, 229.1
70	-	ESI+; 281.0
71	70	ESI+; 295.0
72	-	ESI+; 280.1, 282.1
73	-	ESI+; 205.0, 207.0
74	-	ESI+; 219.0, 221.0
75	73	ESI+; 304.1
76	-	ESI-; 259.0
77	-	ESI+; 353.2 [M+Na]+
78	77	EI; 314.2
79	77	EI; 350.1
80	77	ESI+; 283.2 [M+Na]+
81	-	ESI+; 245.0
82	81	EI; 302.0
83	-	EI; 266.0
84	-	CI; 282.9
85	-	ESI+; 296.2, 298.2
86	-	ESI+; 271.2
87	-	ESI+; 182.1
88	-	ESI+; 242.1
89	-	ESI+; 153.0
90	-	ESI+; 340.2
91	-	ESI+; 251.2
92	-	ESI+; 355.2
93	-	ESI+; 487.2
94	-	FAB; 364.1
95	94	FAB; 278.0
96	-	FAB; 264.0
97	-	FAB; 306.0
98	-	CI; 229.1
99	-	ESI+; 265.2
100	-	ESI+; 284.1, 286.0
101	-	ESI+; 409.3
102	-	ESI+; 255.2

[0733]

[0734] [표 5-4]

PEx	PSyn	DAT
103	-	ESI+; 155.2
104	-	ESI+; 383.3, 385.2
105	-	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.75 (4 H, s) 10.51 (2 H, br s)
106	-	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.53 (9 H, s) 4.77 - 4.82 (4 H, m)

[0735]

[0736] [표 5-5]

PEx	PSyn	DAT
107	72	ESI+; 281.1
108	1	ESI+; 286.1
109(1)	1	ESI+; 300.1, 302.1
109(2)	1	ESI+; 300.1, 302.1
110	1	ESI+; 324.2
111	1	ESI+; 357.0
112	1	ESI+; 369.2, 371.2
113	1	ESI+; 298.2, 300.2
114	-	ESI+; 369.3
115	1	ESI+; 369.0
116	-	ESI+; 286.1, 288.0
117	1	ESI+; 371.2, 373.3
118	1	ESI+; 377.3, 379.3 $[M+Na]^+$
119	1	ESI+; 270.1, 272.1
120	-	ESI+; 270.1, 272.0
121	1	ESI+; 421.3, 423.3 $[M+Na]^+$
122	-	^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.40 (4 H, s)
123	44	^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.88 (6 H, s) 4.25 (2 H, s)
124	47	ESI+; 540.5
125	47	ESI+; 511.4
126	47	ESI+; 483.3
127	47	ESI+; 495.3
128(1)	-	ESI+; 537.4
128(2)	-	ESI+; 537.4
129	47	ESI+; 425.2
130	47	ESI+; 435.2
131	47	ESI+; 497.3
132	47	ESI+; 481.4
133	47	ESI+; 422.3
134	-	ESI+; 422.3
135	47	ESI+; 525.1
136	64	-
137	64	ESI+; 395.2
138	64	ESI+; 397.2
139	64	ESI+; 381.3

[0737]

[0738] [표 5-6]

PEx	PSyn	DAT
140	64	ESI+; 425.2
141	72	ESI+; 297.2, 299.2
142	73	ESI+; 221.1
143	73	ESI+; 244.8
144	-	ESI+; 219.0, 221.0
145	77	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.68 - 0.74 (2 H, m) 0.95 - 0.98 (2 H, m) 1.33 (12 H, s) 1.83 - 1.87 (1 H, m) 3.52 (3 H, s) 5.18 (2 H, s) 6.66 - 6.69 (1 H, m) 6.76 (1 H, d, *J*=1.2 Hz) 7.58 (1 H, d, *J*=7.6 Hz)
146	81	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.65 - 0.68 (2 H, m) 0.94 - 0.99 (2 H, m) 1.80 - 1.88 (1 H, m) 3.52 (3 H, s) 5.23 (2 H, s) 6.52 - 6.57 (1 H, m) 6.90 (1 H, d, *J*=2.0 Hz) 7.38 (1 H, d, *J*=8.3 Hz)
147	90	ESI+; 365.3
148	90	ESI+; 251.2
149	90	ESI+; 336.2
150	92	ESI+; 380.3
151	92	ESI+; 351.2
152	-	ESI+; 512.3
153	152	ESI+; 483.3
154	-	ESI+; 357.3 $[M+Na]^+$
155	96	ESI+; 269.1
156	98	-
157	99	ESI+; 265.2
158	100	ESI+; 284.1, 286.1
159	-	ESI+; 230.2
160	-	ESI+; 393.3
161	160	ESI+; 393.5
162	-	ESI+; 298.1, 300.1
163	-	ESI+; 283.1
164	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.65 - 0.68 (2 H, m) 0.94 - 0.98 (2 H, m) 1.79 - 1.85 (1 H, m) 5.41 (1 H, s) 6.53 - 6.55 (1 H, m) 6.71 (1 H, d, *J*=2.0 Hz) 7.30 (1 H, d, *J*=8.4 Hz)
165	-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.10 (4 H, s) 11.26 (1 H, br s) 11.97 (1 H, br s)
166	-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.05 (4 H, s) 6.43 (6 H, br s)

[0739]

[0740] [표 5-7]

PEx	PSyn	DAT
167	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.85 (6 H, s) 4.23 (2 H, s)
168	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (3 H, t, *J*=7.1 Hz) 1.49 (9 H, s) 1.70 (6 H, s) 3.97 (2 H, s) 4.22 (2 H, q, *J*=7.1 Hz) 6.54 (1 H, br s) 7.33 (1 H, br d, *J*= 2.3 Hz)
169	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (3 H, t, *J*=7.1 Hz) 1.68 (6 H, s) 4.00 (2 H, s) 4.26 (2 H, q, *J*=7.2 Hz)

[0741]

[0742] [표 6-1]

Ex	Syn	DAT
1	-	ESI+; 408.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.35 (4 H, m) 1.56 - 1.72 (4 H, m) 1.72 - 1.82 (2 H, m) 1.88 - 1.98 (1 H, m) 2.06 - 2.16 (1 H, m) 2.29 - 2.48 (4 H, m) 3.46 - 3.54 (1 H, m) 3.85 - 3.93 (1 H, m) 4.79 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.55 (1 H, d, *J*=6.9 Hz) 7.17 - 7.23 (2 H, m) 7.34 (1 H, d, *J*=7.7 Hz) 10.39 (1 H, br s)
2(1)	-	ESI+; 410.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.35 (4 H, m) 1.58 - 1.72 (2 H, m) 1.87 - 1.99 (1 H, m) 2.01 - 2.10 (1 H, m) 2.34 - 2.47 (2 H, m) 3.43 - 3.53 (1 H, m) 3.72 - 3.83 (2 H, m) 3.90 - 4.01 (1 H, m) 4.48 (1 H, d, *J*=16.9 Hz) 4.53 (1 H, d, *J*=16.7 Hz) 4.71 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.61 (1 H, d, *J*=7.5 Hz) 7.17 - 7.26 (2 H, m) 7.40 (1 H, d, *J*=7.8 Hz) 10.53 (1 H, br s)
2(2)	-	ESI+; 410.2
3(1)	-	ESI+; 426.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.35 (4 H, m) 1.56 - 1.75 (2 H, m) 1.86 - 1.98 (1 H, m) 2.00 - 2.11 (1 H, m) 2.33 - 2.48 (2 H, m) 3.42 - 3.53 (1 H, m) 3.70 - 3.84 (2 H, m) 3.89 - 4.00 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, *J*=16.8 Hz) 4.52 (1 H, d, *J*=16.9 Hz) 4.71 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.57 (1 H, d, *J*=7.5 Hz) 6.83 - 6.90 (2 H, m) 7.26 - 7.32 (1 H, m) 10.50 (1 H, br s)
3(2)	-	ESI+; 426.2
4(1)	-	ESI+; 410.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.41 (2 H, m) 1.44 - 1.84 (6 H, m) 2.37 - 2.48 (2 H, m) 3.70 - 3.85 (2 H, m) 3.92 - 4.02 (1 H, m) 4.06 - 4.16 (1 H, m) 4.48 - 4.63 (2 H, m) 4.74 (1 H, br s) 5.69 (1 H, br s) 7.19 - 7.29 (2 H, m) 7.42 (1 H, d, *J*=7.8 Hz) 10.61 (1 H, br s)
4(2)	-	ESI+; 410.3
5	-	ESI+; 424.3 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 - 1.52 (4 H, m) 1.72 - 1.84 (2 H, m) 2.09 - 2.24 (2 H, m) 2.84 - 2.94 (2 H, m) 3.04 - 3.14 (2 H, m) 3.44 - 3.51 (1 H, m) 3.64 (1 H, s) 3.75 - 3.97 (4 H, m) 3.97 - 4.09 (1 H, m) 4.48 (1 H, d, *J*=6.6 Hz) 7.12 - 7.21 (2 H, m) 7.29 (1 H, s) 10.59 (1 H, br s)

[0743]

[0744] [표 6-2]

Ex	Syn	DAT
6	1	ESI+; 298.1
7	1	FAB; 314.3
8	1	ESI+; 406.3
9	1	ESI+; 511.2
10	1	ESI+; 439.3
11	1	ESI+; 410.3
12	1	ESI+; 390.3
13	1	ESI+; 390.4
14	1	ESI+; 390.3
15	1	ESI+; 404.2
16(1)	1	FAB; 365.1
16(2)	1	FAB; 365.0
17	1	ESI+; 368.1
18	1	ESI+; 354.2
19	1	ESI+; 394.3
20	1	FAB; 367.2
21	1	ESI+; 368.2
22	1	ESI+; 353.2
23	1	FAB; 445.2
24	1	FAB; 394.2
25	1	ESI+; 374.2, 376.1
26	1	ESI+; 354.2
27	1	ESI+; 424.2
28	1	ESI+; 370.3
29	1	ESI+; 394.2
30	1	ESI+; 360.2, 362.1
31	1	ESI+; 340.2
32	1	ESI+; 410.2
33	1	ESI+; 356.2
34	1	ESI+; 422.3
35	1	ESI+; 410.2
36	1	ESI+; 356.2

[0745]

[0746] [표 6-3]

Ex	Syn	DAT
37	1	ESI+; 426.2
38	1	ESI+; 372.2
39	1	ESI+; 376.2, 378.2
40	1	ESI+; 406.3
41	1	ESI+; 410.3
42	1	ESI+; 410.2
43	1	ESI+; 438.3
44	1	ESI+; 424.2
45	1	ESI+; 440.2
46	1	ESI+; 370.3
47	1	ESI+; 384.3
48	1	ESI+; 408.2
49	1	ESI+; 386.3
50	1	ESI+; 393.2
51	1	ESI+; 380.3
52(1)	1	ESI+; 382.3
52(2)	1	ESI+; 382.3
53	1	ESI+; 422.3
54	1	ESI+; 438.2
55	1	ESI+; 368.3
56(1)	1	ESI+; 396.2
56(2)	1	ESI+; 396.2
57(1)	1	ESI+; 412.2
57(2)	1	ESI+; 412.2
58	1	ESI+; 384.3
59	1	FAB; 380.4
60	1	ESI+; 395.8
61	1	ESI+; 342.2

[0747]

[0748] [표 6-4]

Ex	Syn	DAT
62(1)	1	ESI+; 374.2
62(2)	1	ESI+; 374.2
63	1	ESI+; 430.9
64	1	ESI+; 402.9
65	1	FAB; 432.2
66(1)	1	ESI+; 410.2
66(2)	1	ESI+; 410.3
67	1	FAB; 404.2
68	1	ESI+; 440.3
69	1	ESI+; 372.3
70	-	ESI+; 376.2, 378.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.34 (4 H, m) 1.60 - 1.72 (2 H, m) 1.89 - 1.96 (1 H, m) 2.02 - 2.09 (1 H, m) 2.37 - 2.47 (2 H, m) 3.42 - 3.52 (1 H, m) 3.72 - 3.81 (2 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, J=16.8 Hz) 4.52 (1 H, d, J=16.9 Hz) 4.71 (1 H, d, J=4.4 Hz) 5.56 (1 H, d, J=7.3 Hz) 6.91 - 6.96 (2 H, m) 7.19 (1 H, d, J=8.3 Hz) 10.38 (1 H, br s)
71	1	ESI+; 447.5
72(1)	1	ESI+; 419.3
72(2)	1	ESI+; 419.3
73	-	ESI+; 423.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11 - 1.41 (4 H, m) 1.59 - 1.74 (2 H, m) 1.89 - 1.98 (1 H, m) 2.04 - 2.13 (1 H, m) 2.39 (3 H, s) 2.42 - 2.58 (2 H, m) 3.20 - 3.40 (4 H, m) 3.44 - 3.54 (1 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.72 (1 H, d, J=4.7 Hz) 5.62 (1 H, d, J=7.3 Hz) 7.18 - 7.23 (2 H, m) 7.37 (1 H, d, J=7.8 Hz) 10.47 (1 H, br s)
74	73	ESI+; 435.4
75	73	ESI+; 423.2
76	73	ESI+; 439.3
77	73	ESI+; 369.3
78	73	ESI+; 437.3
79	-	ESI+; 463.4

[0749]

[0750] [표 6-5]

Ex	Syn	DAT
80	-	ESI+; 499.3
81	-	ESI+; 420.3
82	-	FAB; 403.1
83	-	ESI+; 406.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.38 (4 H, m) 1.52 - 1.83 (6 H, m) 1.86 - 2.00 (1 H, m) 2.05 - 2.17 (1 H, m) 2.28 - 2.47 (4 H, m) 3.43 - 3.55 (1 H, m) 3.80 - 3.93 (1 H, m) 4.81 (1 H, d, *J*=4.6 Hz) 5.48 (1 H, d, *J*=6.7 Hz) 6.61 - 6.73 (2 H, m) 7.13 - 7.18 (1 H, m) 7.23 (1 H, t, *J*=74.2 Hz) 10.20 (1 H, br s)
84	83	ESI+; 390.3
85	83	ESI+; 426.2
86	83	ESI+; 428.3
87	83	ESI+; 392.2
88	-	ESI+; 408.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.35 (4 H, m) 1.59 - 1.73 (2 H, m) 1.87 - 1.98 (1 H, m) 2.01 - 2.11 (1 H, m) 2.38 - 2.47 (2 H, m) 3.41 - 3.52 (1 H, m) 3.71 - 3.82 (2 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, *J*=16.7 Hz) 4.52 (1 H, d, *J*=16.6 Hz) 4.72 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.55 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 6.66 - 6.73 (2 H, m) 7.20 - 7.25 (1 H, m) 7.24 (1 H, t, *J*=74.1 Hz) 10.36 (1 H, br s)
89	88	ESI+; 420.3
90	-	ESI+; 409.2
91	90	ESI+; 409.2
92	-	ESI+; 451.3
93	-	ESI+; 487.3
94	-	ESI+; 410.2
95	-	ESI+; 409.2
96	-	ESI+; 393.3
97	-	ESI+; 449.4
98	-	ESI+; 395.3
99	-	ESI+; 409.3

[0751]

[0752] [표 6-6]

Ex	Syn	DAT
100	1	ESI+; 407.2
101(1)	1	ESI+; 412.4
101(2)	1	ESI+; 412.1
102	1	ESI+; 426.3
103	1	ESI+; 426.3
104	1	ESI+; 410.3
105	1	ESI+; 423.3
106	1	ESI+; 426.3
107	1	ESI+; 450.2
108(1)	1	ESI+; 424.3
108(2)	1	ESI+; 424.3
109	1	ESI+; 375.1, 377.0
110	1	ESI+; 371.1
111	-	ESI+; 412.1 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 - 1.50 (4 H, m) 1.78 - 1.84 (2 H, m) 2.15 - 2.28 (2 H, m) 3.52 (1 H, dt, *J*=4.1, 10.1 Hz) 4.06 - 4.15 (3 H, m) 4.35 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 4.60 (2 H, t, *J*=3.2 Hz) 7.14 (1 H, d, *J*=8.7 Hz) 7.35 (1 H, s) 7.57 (1 H, d, *J*=8.3 Hz)
112	-	ESI+; 381.3
113	112	ESI+; 391.2
114	-	ESI+; 378.1 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 - 1.53 (2 H, m) 1.60 - 1.68 (3 H, m) 1.85 - 1.95 (3 H, m) 2.21 - 2.24 (1 H, m) 4.07 - 4.10 (1 H, m) 4.41 - 4.49 (1 H, m) 5.01 -5.08 (3 H, m) 5.47 - 5.48 (2 H, m) 6.62 (1 H, t, *J*=56.5 Hz) 7.05 (1 H, d, *J*=7.8 Hz) 7.15 (1 H, d, *J*=8.3 Hz) 7.22 (1 H, s)
115	114	ESI+; 378.2
116	88	ESI+; 422.5
117	-	ESI+; 437.4

[0753]

[0754] [표 6-7]

Ex	Syn	DAT
118	117	ESI+; 447.0 $[M+Na]^+$
119	117	ESI+; 439.2
120	124	ESI+; 407.3
121	97	ESI+; 411.3
122	97	ESI+; 395.3
123	97	ESI+; 439.3
124	-	ESI+; 407.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.41 (1 H, m) 1.49 - 1.61 (1 H, m) 1.65 - 1.74 (1 H, m) 1.79 - 1.94 (3 H, m) 2.18 (3 H, s) 2.40 - 2.46 (2 H, m) 2.60 - 2.69 (1 H, m) 2.90 - 2.99 (1 H, m) 3.76 (2 H, t, J=5.6 Hz) 4.19 - 4.28 (1 H, m) 4.46 (2 H, s) 5.57 (1 H, d, J=7.6 Hz) 6.66 - 6.73 (2 H, m) 7.08 - 7.40 (2 H, m) 10.31 (1 H, br s)
125	97	ESI+; 409.3
126	-	ESI+; 437.2
127	-	ESI+; 426.3
128	-	ESI+; 425.3
129	-	ESI+; 458.1
130	129	ESI+; 458.1
131(1)	129	ESI+; 444.2
131(2)	129	ESI+; 428.2
132	-	ESI+; 489.4

[0755]

[0756] [표 6-8]

Ex	Syn	DAT
133	-	ESI+; 410.5 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.39 (3 H, m) 1.40 - 1.55 (1 H, m) 1.62 - 1.77 (2 H, m) 1.84 - 2.00 (2 H, m) 2.40 - 2.63 (2 H, m) 3.46 - 3.60 (1 H, m) 3.77 - 3.91 (3 H, m) 4.63 (1 H, d, *J*=17.7 Hz) 4.74 (1 H, d, *J*=17.7 Hz) 5.14 (1 H, br s) 7.29 - 7.37 (2 H, m) 7.50 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 7.92 (1 H, br s) 11.06 (1 H, br s) 14.74 (1 H, br s) 2θ(°)=6.0, 7.0, 10.1, 10.5, 13.5, 15.2, 17.4, 21.1, 22.2, 27.2 DSC^1; 184℃
134	-	ESI+; 408.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.39 (3 H, m) 1.43 - 1.59 (1 H, m) 1.61 - 1.75 (4 H, m) 1.75 - 1.85 (2 H, m) 1.85 - 2.00 (2 H, m) 2.34 - 2.48 (2 H, m) 2.48 - 2.70 (2 H, m) 3.51 - 3.62 (1 H, m) 3.77 - 3.88 (1 H, m) 5.08 (1 H, br s) 7.27 - 7.36 (2 H, m) 7.46 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 7.92 (1 H, br s) 10.92 (1 H, br s) 14.44 (1 H, br s) DSC^2;161℃
135	-	ESI+; 426.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 - 1.37 (3 H, m) 1.39 - 1.52 (1 H, m) 1.64 - 1.75 (2 H, m) 1.86 - 2.00 (2 H, m) 2.45 - 2.62 (2 H, m) 3.46 - 3.59 (1 H, m) 3.74 - 3.94 (3 H, m) 4.62 (1 H, d, *J*=17.6 Hz) 4.72 (1 H, d, *J*=17.6 Hz) 5.10 (1 H, br s) 6.94 - 6.99 (1 H, m) 6.99 (1 H, s) 7.40 (1 H, d, *J*=8.4 Hz) 7.84 (1 H, br s) 10.97 (1 H, br s) 14.70 (1H, br s) 2θ(°)=5.7, 6.5, 7.4, 9.7, 10.3, 11.5, 12.7, 16.0, 16.9, 17.6 DSC^1;165℃
136	-	ESI+; 407.3 ^{1}H NMR (500 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.69 - 1.81 (1 H, m) 1.87 - 2.00 (1 H, m) 2.09 - 2.18 (1 H, m) 2.18 - 2.31 (1 H, m) 2.69 - 2.77 (2 H, m) 2.83 - 3.05 (5 H, m) 3.49 - 3.59 (1 H, m) 3.74 - 3.82 (1 H, m) 3.90 - 4.00 (2 H, m) 4.43 - 4.56 (1 H, m) 4.73 (2 H, s) 6.81 (1 H, d, *J*=2.3 Hz) 6.86 (1 H, dd, *J*=8.5, 2.2 Hz) 6.94 (1 H, t, *J*=73.3 Hz) 7.38 - 7.44 (1 H, m) DSC^2; 121℃

[0757]

산업상 이용가능성

[0758] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, NLRP3 인플라마좀 활성화 억제 작용을 갖고, 염증성 질환 및/또는 신경 변성 질환의 예방 및/또는 치료약으로서 사용할 수 있을 것이 기대된다.