(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0163465
(43) 공개일자 2023년11월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/4365* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/4365 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7036603
(22) 출원일자(국제) 2022년03월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년10월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/057940
(87) 국제공개번호 WO 2022/200578
국제공개일자 2022년09월29일
(30) 우선권주장
21165284.7 2021년03월26일
유럽특허청(EPO)(EP)

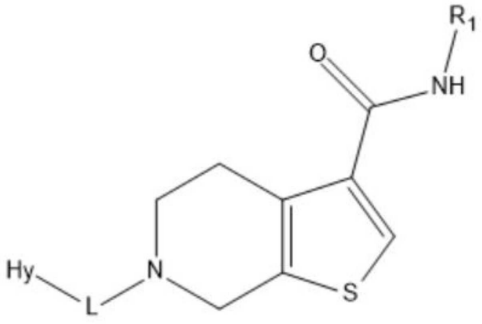
(71) 출원인
키에시 파르마슈티시 엣스. 피. 에이.
이탈리아, 아이-43122 파르마, 26/에이. 비아 팔레르모
(72) 발명자
카르자니가, 로라
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
란카티, 파비오
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
권영준

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **DDR 억제제로서 테트라하이드로싸이에노 피리딘 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 디스코이딘 도메인 수용체(Discoidin Domain Receptors)를 억제하는 일반식 (I)의 화합물(DDR 억제제), 상기 화합물을 제조하는 방법, 이들을 가지고 있는 약제학적 조성물 및 이들의 치료학적 사용에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 DDR 매커니즘과 연관된 많은 질병의 치료에 유용할 수 있다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61K 31/444 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 9/0073 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)

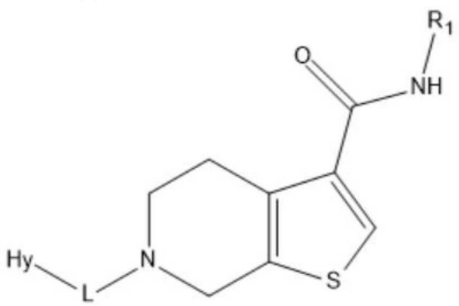
(72) 발명자
리치, 안드레아
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
나이트, 키스 크리스토퍼
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
카라바익치크, 아나
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
월렉, 바바라 카롤리나
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
멀린스, 토비 매튜 그로버
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
휘태커, 벤 폴
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:



(I)

여기서

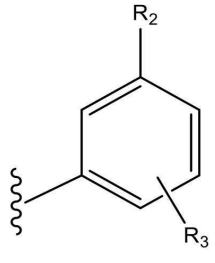
L은 -C(O)- 및 $-CH_2-$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Hy는 $-(C_1-C_4)$알킬, 할로젠 원자, 사이아노, $-(CH_2)_nNR_4R_5$, -NH-헤테로사이클로알킬, $-O-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$할로알킬, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_4R_5$, $-O-(C_1-C_6)$알킬렌-사이클로알킬, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$알킬, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_4R_5$, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$알킬렌$-O-(C_1-C_4)$알킬, $-NH-(C_1-C_6)$알킬렌$-O-(C_1-C_4)$알킬, $-NH-(C_1-C_6)$알킬렌-OH, 하나 이상의 $-(C_1-C_4)$알킬에 의해 선택적으로 치환된 -헤테로아릴, -NH-헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 $-(C_1-C_4)$알킬에 의해 선택적으로 치환됨, 및 옥소(oxo) 및 $-(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

R_1은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:

- Het, 이는 $-(C_1-C_4)$알킬, $-(C_1-C_4)$할로알킬 및 아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴은 $-(C_1-C_4)$알킬 및 할로젠 원자로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

- X



(X)

여기서

R_2는 $-O(C_1-C_4)$할로알킬, 할로젠 원자, $-O(C_3-C_7)$사이클로알킬 및 $-(C_1-C_4)$할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_3는 H이거나 또는 할로젠 원자, 사이아노, $-O(C_1-C_4)$알킬, $-O(C_1-C_4)$할로알킬, 헤테로사이클로알킬$-(C_1-C_4)$알킬렌-, $-(C_1-C_4)$알킬렌-헤테로사이클로알킬$-NR_4R_5$, 및 하나 이상의 $-(C_1-C_4)$알킬로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로

이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

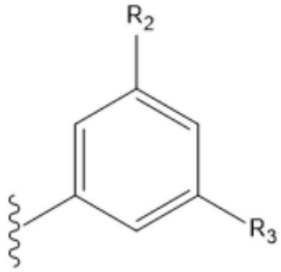
R_4는 H 또는 -(C_1-C_4)알킬이고;

R_5는 H 또는 -(C_1-C_4)알킬이다.

청구항 2

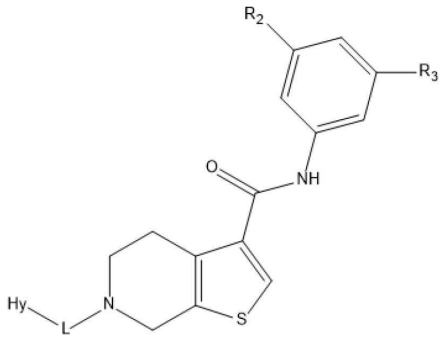
제1항에 있어서,

R_1은 X'이고,



(X')

식 (Ia)에 의해 표현되는,



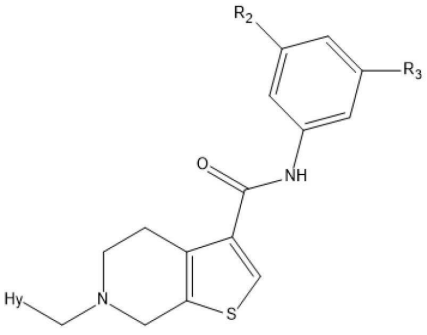
(Ia)

식 (I)의 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

L은 -CH_2-이고, 식 (Iaa)에 의해 표현되는,



(Iaa)

식 (I)의 화합물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

N-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리딘-3-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-(피리미딘-5-일메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-사이아노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((4-(2-메톡시아세트아마이도)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((5-사이아노피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((5-클로로피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((5-메톡시피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((5-메틸피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-(피리딘-3-일메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((3-아미노피라진-2-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((5-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((5-(1,1-다이옥사이도싸이오모폴리노)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((5-(2-(다이메틸아미노)아세트아마이도)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((2-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((2-아세트아마이도피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((2-((2-메톡시에틸)아미노)피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((6-아세트아마이도피리딘-3-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((2-아미노피리딘-3-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((2-((2-하이드록시에틸)아미노)피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((4-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((3-아미노피라진-2-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((6-(메틸아미노)피리딘-3-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

(R)-6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

(R)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((4-(2-플루오로프로판-2-일)피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

(R)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((4-메톡시피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

(R)-6-((4-사이클로프로폭시피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

(R)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-((다이메틸아미노)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

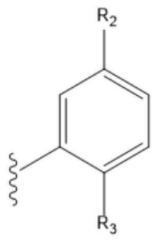
6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-사이아노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드;

중 적어도 하나로부터 선택되는 식 (Ia) 또는 식 (Iaa)의 화합물.

청구항 5

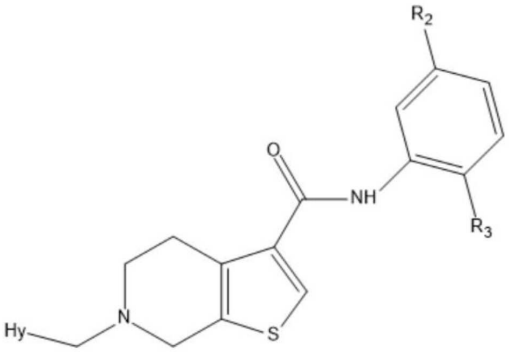
제1항에 있어서,

L은 $-CH_2-$이고, R_1은 X''이고,



(X'')

식 (Iaa')에 의해 표현되는,



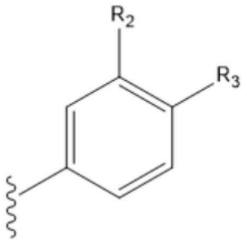
(Iaa')

식 (I)의 화합물.

청구항 6

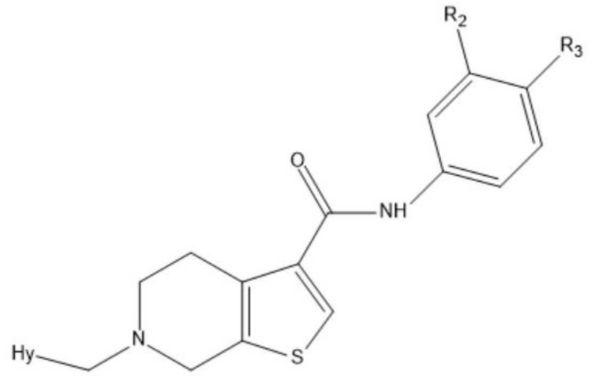
제1항에 있어서,

L은 $-CH_2-$이고, R_1은 X'''이고,



(X''')

식 (Iaa'')에 의해 표현되는,



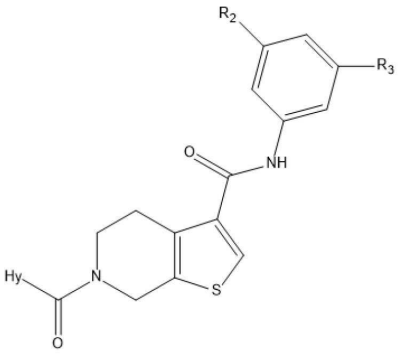
(Iaa'')

식 (I)의 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서,

L은 -C(O)-이고, 식 (Iab)에 의해 표현되는,



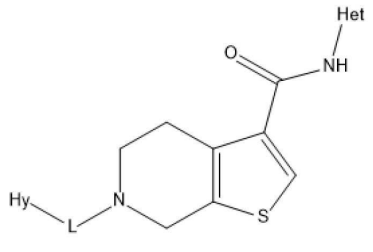
(Iab)

식 (Ia)의 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

R_1은 Het이고, 식 (Ib)에 의해 표현되는,



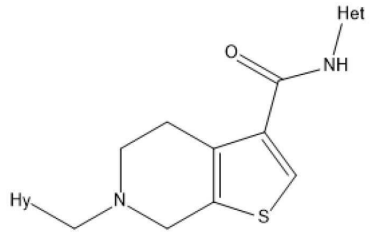
(Ib)

식 (I)의 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서,

L은 $-CH_2-$이고, 식 (Iba)에 의해 표현되는,



(Iba)

식 (Ib)의 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 식 (I)의 화합물을, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(carrier) 또는 부형제(excipient)와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

흡입에 의한 투여를 위한 약제학적 조성물.

청구항 12

약제(medicament)로서 사용하기 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 식 (I)의 화합물, 또는 제10항 또는 제11항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

디스코이딘 도메인 수용체(Discoidin Domain Receptor)의 조절장애와 연관된 질환, 장애, 또는 상태의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서,

섬유증 및/또는 섬유증을 수반하는 질환, 장애, 또는 상태의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

폐 섬유증(pulmonary fibrosis), 특발성 폐 섬유증(Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF), 간 섬유증(hepatic fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 안구 섬유증(ocular fibrosis), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 동맥 섬유증(arterial fibrosis) 및 전신 경화증(systemic sclerosis)을 포함하는 섬유증의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서,

특발성 폐 섬유증(IPF)의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 디스코이딘 도메인 수용체(Discoidin Domain Receptors)를 억제하는 화합물(DDR 억제제), 상기 화합물을 제조하는 방법, 이들을 가지고 있는 약제학적 조성물 및 이들의 치료학적 사용에 관한 것이다.

[0002] 본 발명의 화합물은 예를 들어 DDR 매커니즘과 연관된 많은 질병의 치료에 유용할 수 있다.

배 경 기 술

[0003] 디스코이딘 도메인 수용체(Discoidin Domain Receptors, DDRs)는 제1형 막관통 수용체 티로신 키나아제(receptor tyrosine kinase, RTKs)이다. DDR 패밀리는 두 개의 특징적인 구성원, DDR1 및 DDR2를 포함한다.

[0004] DDR들은 콜라겐에 의해 활성화되는 반면, RTK 슈퍼패밀리의 다른 구성원들은 일반적으로 가용성 펩타이드 유사성장 인자에 의해 활성화된다는 점에서, DDR들은 RTK 슈퍼패밀리의 다른 구성원들 중에서 독특한 수용체이다(Vogel, W. (1997) Mol. Cell 1, 13-23; Shrivastava A. Mol Cell. 1997; 1:25-34. 참고). 또한, DDR들은 비공유적으로 연결된 리간드-독립적인 안정한 이합체(ligand-independent stable dimers)를 또한 형성하기 때문에 특이한 RTK들이다 (Noordeen, N. A. (2006) J. Biol. Chem. 281, 22744-22751; Mihai C. J Mol Biol. 2009; 385:432-445 참고).

[0005] DDR1 서브패밀리는 5개의 막-결합 아이소폼(membrane-anchored isoform)으로 구성되고, DDR2 서브패밀리는 단일 단백질로 표현된다. 5개의 DDR1 아이소폼 모두는 공통적으로 세포외 및 막관통 도메인을 갖지만, 세포질 영역에서 차이가 있다 (Valiathan, R. R. (2012) Cancer Metastasis Rev. 31, 295-321; Alves, F. (2001) FASEB J. 15, 1321-1323 참고).

[0006] DDR 수용체 패밀리는 폐 섬유증(pulmonary fibrosis), 그리고 특히 특발성 폐 섬유증 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)과 같은 일련의 섬유증 질환에 관여하는 것으로 밝혀졌다. 폐 섬유증에서 DDR1 결실(deletion)의 보호 역할에 대한 첫번째 증거는 2006년 Vogel 박사의 연구 그룹에 의해 생성되었다 (Avivi-Green C, Am J Respir Crit Care Med 2006;174:420-427 참고). 저자들은 DDR1-null(DDR1이 없는) 마우스가 블레오마이신(bleomycin, BLM)-유도 손상으로부터 대체적으로 보호된다는 것을 입증했다. 또한, 근섬유아세포 확장(myofibroblast expansion) 및 세포자멸사(apoptosis)는 이들의 야생형 동물들에 비해 이러한 동물들에서 훨씬 더 낮았다. 넉아웃(knockout) 마우스에서 염증의 부재는 세척 세포 계수(lavage cell count) 및 사이토카인 ELISA에 의해 확인되었다. 이러한 결과는 DDR1 발현이 폐 염증 및 섬유증의 발달(development)의 전제 조건임을 나타낸다.

[0007] DDR2 결핍 또는 하향 조절은 블레오마이신 유도 폐 섬유증을 감소시킨다 (Zhao H, Bian H, Bu X, Zhang S, Zhang P, Yu J, et al Mol Ther 2016; 24:1734-1744 참고). Zhao 등은 DDR2가 폐에서 섬유증 및 혈관신생(angiogenesis)의 유도에 중요한 역할을 하고, 특히 DDR2가 TGF(transforming growth factor, 전환성장인자)-β와 시너지 작용하여 근섬유아세포 분화를 유도한다는 것을 입증했다. 또한, 그들은 DDR2에 대해서 특정 siRNA로 손상된 마우스를 치료하면 폐 섬유증에 대한 치료 효능이 나타남을 보여주었다. 제2 간행물에서, Jia 등은 DDR2가 결핍된 마우스가 블레오마이신-유도 폐 섬유증으로부터 보호된다는 것을 보여주었다 (Jia S, Am J Respir Cell Mol Biol 2018;59:295-305 참고). 추가로, DDR2-null 섬유아세포는 야생형 섬유아세포보다 훨씬 더 세포자멸하기 쉬워, 세포자멸에 대한 섬유아세포 저항성이 섬유증의 진행에 중요하다는 패러다임을 뒷받침한다.

[0008] 일부 화합물이 DDR1 또는 DDR2 길항제(antagonist)로서 문헌에 기술되어 있다.

[0009] WO2016064970 (Guangzhou)은 염증, 간 섬유증, 신장 섬유증, 폐 섬유증, 피부 흉터, 죽상동맥경화증(atherosclerosis) 및 암을 예방 및 치료하기 위한 치료제로서 유용한 선택적인 DDR1 억제제로서 테트라하이드로아이소퀴놀린-7-카복스아마이드를 개시한다.

[0010] 중요한 것은, DDR 수용체를 길항(antagonizing)하는 것은 섬유증 및 섬유증으로 인해 발생되는 질환(disease), 장애(disorder) 및 상태(condition)의 치료에 유용할 수 있고, 더욱 더, 두 수용체 DDR1 및 DDR2 모두를 길항하는 것은 위에서 언급한 질환, 장애 및 상태의 치료에 특히 효과적일 수 있다.

[0011] 여러 질환의 치료에 유용한 신규한 DDR1 및 DDR2 수용체 길항제를 개발하기 위해 지난 몇 년 동안 여러 노력이

이루어졌고, 이러한 화합물 중 일부는 인간에서도 효능을 보였다.

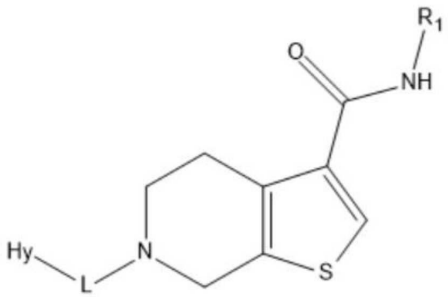
[0012] 위에서 언급된 선행 기술에도 불구하고, 흡입 경로에 의해 투여되고 폐에서 우수한 활성, 우수한 폐 체류(retention), 및 전신 노출 및 상관된 안전성 문제를 최소화하기 위한 낮은 대사 안정성에 대응하는 우수한 흡입 프로파일을 특징으로 하는, 호흡기 분야에서, 특히 특발성 폐 섬유증(IPF)에서 DDR 수용체의 조절장애(dysregulation)와 연관된 질환 또는 상태의 치료에 유용한 두 수용체 DDR1 및 DDR2 모두의 선택적 억제제를 개발할 가능성이 남아있다.

[0013] 이러한 방향에서, 본 발명자들은 놀랍게도 흡입에 의한 투여를 위한 수용체 DDR1 및 DDR2에 대한 억제제를 제공하는 문제를 해결하는, 다른 인간 단백질 키나아제에 대하여 DDR1 및 DDR2 수용체의 선택적 억제제로서 활성이 있는, 이하에 보고된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물의 새로운 시리즈를 발견하였다. 이러한 화합물들은 높은 효능, 우수한 흡입 프로파일, 낮은 대사 안정성, 낮은 전신 노출, 향상된 안전성 및 내약성(tolerability)을 나타낸다.

발명의 내용

[0014] **본 발명의 요약**

[0015] 제1 태양에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로,



[0016] (I)

[0017] 여기서

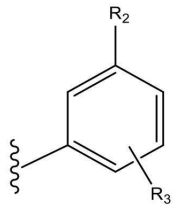
[0018] **L**은 -C(O)- 및 $-CH_2-$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0019] **Hy**는 $-(C_1-C_4)$알킬, 할로젠 원자, 사이아노, $-(CH_2)_nNR_4R_5$, -NH-헤테로사이클로알킬, $-O-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$할로알킬, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_4R_5$, $-O-(C_1-C_6)$알킬렌-사이클로알킬, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$알킬, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_4R_5$, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$알킬렌$-O-(C_1-C_4)$알킬, $-NH-(C_1-C_6)$알킬렌$-O-(C_1-C_4)$알킬, $-NH-(C_1-C_6)$알킬렌-OH, 하나 이상의 $-(C_1-C_4)$알킬에 의해 선택적으로 치환된 -헤테로아릴, -NH-헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 $-(C_1-C_4)$알킬에 의해 선택적으로 치환됨, 및 옥소(oxo) 및 $-(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

[0020] R_1은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:

[0021] - **Het**, 이는 $-(C_1-C_4)$알킬, $-(C_1-C_4)$할로알킬 및 아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴은 $-(C_1-C_4)$알킬 및 할로젠 원자로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0022] - X



(X)

[0023]

[0024] 여기서

[0025] R_2는 -O(C_1-C_4)할로알킬, 할로젠 원자, -O(C_3-C_7)사이클로알킬 및 -(C_1-C_4)할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0026] R_3는 H이거나 또는 할로젠 원자, 사이아노, -O(C_1-C_4)알킬, -O(C_1-C_4)할로알킬, 헤테로사이클로알킬-(C_1-C_4)알킬렌-, -(C_1-C_4)알킬렌-헤테로사이클로알킬-NR_4R_5, 및 하나 이상의 -(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환되고;

[0027] n은 0, 1 또는 2이고;

[0028] R_4는 H 또는 -(C_1-C_4)알킬이고;

[0029] R_5는 H 또는 -(C_1-C_4)알킬이다.

[0030] 제2 태양에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(carrier) 또는 부형제(excipient)와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0031] 제3 태양에서, 본 발명은 약제(medicament)로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0032] 추가 태양에서, 본 발명은 DDR의 조절장애와 연관된 질환, 장애, 또는 상태를 예방 및/또는 치료하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0033] 추가 태양에서, 본 발명은 섬유증 및/또는 섬유증을 수반하는 질환, 장애, 또는 상태의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0034] 추가 태양에서, 본 발명은 특발성 폐 섬유증(IPF)의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] **정의**

[0036] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 식 (I)의 화합물은 또한 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것으로 의도된다.

[0037] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 식 (I)의 화합물은 또한 식 (Ia), (Iaa), (Iaa'), (Iaa''), (Iab), (Ib), (Iba) 및 (Ibb)의 화합물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0038] 본 명세서에서 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 식 (I)의 화합물의 유도체를 나타내고, 여기서 모(parent) 화합물은, 존재하는 경우, 임의의 유리(free) 산 또는 염기기를, 약제학적으로 허용가능한 것으로 통상적으로 의도된 임의의 염기 또는 산과 함께 대응하는 부가 염으로 전환함에 의해 적절히 변경된다.

[0039] 이에 따라 상기 염의 적절한 예는 카복실기와 같은 산성 잔기의 미네랄 또는 유기염기 부가염 뿐만 아니라, 아미노기와 같은 염기성 잔기의 미네랄 또는 유기산 부가염을 포함할 수 있다.

[0040] 염을 제조하기 위해 적절히 사용될 수 있는 무기 염기의 양이온은 포타슘, 소듐, 칼슘 또는 마그네슘과 같은 알칼리 또는 알칼리 토금속의 이온을 포함한다.

[0041] 염을 형성하기 위해 염기로서 기능을 하는 주요 화합물과 무기 또는 유기산을 반응시켜 얻어지는 것들은, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄 설폰산, 캄포 설폰산, 아세트산, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 숙신산 및 시트르산의 염을 포함한다.

[0042] 용어 "입체이성질체(stereoisomer)"는 공간에서 이들의 원자의 배열이 상이한 동일한 구성의 이성질체를 의미한다. 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체는 입체이성질체의 예이다.

[0043] 용어 "거울상 이성질체(enantiomer)"는 서로 거울상이고 겹쳐지지 않는 한 쌍의 분자 종 중 하나를 의미한다.

[0044] 용어 "부분입체 이성질체(diastereomer)"는 거울상이 아닌 입체이성질체를 의미한다.

[0045] 용어 "라세미체(racemate)" 또는 "라세믹 혼합물(racemic mixture)"은 등몰량(equimolar quantity)의 2개의 거울상 이성질체 종으로 구성된 조성물을 의미하며, 상기 조성물은 광학 활성이 없다.

[0046] 본 명세서에서 사용된, 용어 "할로젠" 또는 "할로젠 원자(halogen atoms)" 또는 "할로"는 플루오린(fluorine, 불소), 클로린(chlorine, 염소), 브로민(bromine, 브롬), 및 아이오딘(iodine) 원자를 포함한다.

[0047] 용어 "(C_x-C_y)알킬"(여기서 x 및 y는 정수임)은, x 내지 y의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬기를 나타낸다. 따라서, x는 1이고 y는 4인 경우, 예를 들면, 상기 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, 및 t-뷰틸을 포함한다.

[0048] 용어 "(C_x-C_y)알킬렌"(여기서 x 및 y는 정수임)은, x 내지 y의 탄소 원자를 가지며 상이한 탄소 원자로부터 두 개의 수소 원자를 제거한 알케인으로부터 유도된 2가(bivalent)의 포화 지방족 사슬을 나타내고, 예를 들면, 메틸렌일이다.

[0049] 용어 "O(C_x-C_y)할로알킬"(여기서 x 및 y는 정수임)은, 탄소 원자가 산소 원자에 연결된 상기 정의된 "(C_x-C_y)할로알킬"기를 나타낸다.

[0050] 따라서, 상기 "O(C_x-C_y)할로알킬"기의 예는 할로젠화된 O알킬기, 폴리-할로젠화된 O알킬기, 및 모든 수소 원자가 할로젠 원자에 의해 대체된, 완전히(fully) 할로젠화된 O알킬기, 예를 들면 트라이플루오로메톡시 및 다이플루오로메톡시를 포함할 수 있다.

[0051] 용어 "(C_x-C_y)알킬렌-$NR_{x'}R_{y'}$"(여기서 x 및 y는 정수임)은, 탄소 원자가 $NR_{x'}R_{y'}$(여기서 x' 및 y'는 정수임)에 질소 원자를 통해 연결된 상기 정의된 "(C_x-C_y)알킬렌"을 나타낸다.

[0052] 용어 "O(C_x-C_y)알킬"(여기서 x 및 y는 정수임)은, 탄소 원자가 산소 원자에 연결된 상기 정의된 "(C_x-C_y)알킬"기를 나타내고, 예를 들면, 에톡시 및 메톡시다.

[0053] 용어 "(C_x-C_y)할로알킬"(여기서 x 및 y는 정수임)은, 하나 이상의 수소 원자가 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 대체된 상기 정의된 "(C_x-C_y)알킬"기를 나타낸다. 따라서, 상기 "(C_x-C_y)할로알킬"기의 예는, 할로젠화된 알킬기, 폴리-할로젠화된 알킬기, 및 모든 수소 원자가 할로젠 원자에 의해 대체된, 완전히 할로젠화된 알킬기, 예를 들면 트라이플루오로메틸, 1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일, 및 1,1-다이플루오로에틸을 포함할 수 있다.

[0054] 용어 "아릴"은 6개의 고리 원자를 가지는 모노사이클릭 탄소 고리 시스템을 나타내고, 여기서 상기 고리는 방향족(aromatic)이다. 적절한 아릴 모노사이클릭 고리 시스템의 예로는, 예를 들어서 페닐을 포함한다.

[0055] 용어 "헤테로아릴"은 S, N 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 모노(mono)- 또는 바이(bi)-사이클릭 방향족 기(group, 그룹)를 나타내고, 공통 결합(common bond)을 통해 융합된(fused), 하나의 상기 모노사이클릭 고리와 하나의 모노사이클릭 아릴 고리, 또는 2개의 상기 모노사이클릭 고리를 가지는 기(그룹), 예를 들면, 피리딘일(pyridinyl), 피리미딘일(pyrimidinyl), 1-메틸-1H-피라졸일(pyrazolyl), 피라

진일(pyrazinyl), 1-메틸-1H-이미다졸일(imidazolyl), 아이소옥사졸일(isoxazolyl)을 포함한다.

[0056] 용어 "-C(O)NH-(C_x-C_y)알킬렌-$NR_{x'}R_{y'}$"(여기서 x' 및 y'는 정수임)은, 알킬렌이 -C(O)NH-기에 이의 질소 원자를 통해 연결된 전술된 바와 같이 정의된 "(C_x-C_y)알킬렌-$NR_{x'}R_{y'}$"을 나타낸다.

[0057] 용어 "NHC(O)-(C_x-C_y)알킬렌-$NR_{x'}R_{y'}$"은 알킬렌이 -NHC(O)-기에 이의 카보닐기를 통해 연결된 전술된 바와 같이 정의된 "(C_x-C_y)알킬렌-$NR_{x'}R_{y'}$"을 나타낸다.

[0058] 용어 "NHC(O)-(C_x-C_y)알킬렌-O-(C_x-C_y)알킬"은 "O(C_x-C_y)알킬" 및 "(C_x-C_y)알킬렌"이 산소를 통해 연결되고, 상기 정의된 "(C_x-C_y)알킬렌"이 아마이도기에 이의 카보닐 모이어티를 통해 추가로 연결된, 상기 정의된 "O(C_x-C_y)알킬" 및 상기 정의된 "(C_x-C_y)알킬렌"을 나타낸다.

[0059] 용어 "NH-헤테로아릴"은 헤테로아릴이 질소 원자에 연결된 상기 정의된 "헤테로아릴"을 나타낸다.

[0060] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 N, S 또는 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 12개의 고리 원자의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 모노- 또는 바이-사이클릭 고리 시스템을 나타낸다. 헤테로사이클로알킬의 예는, 예를 들어, 피페라진일(piperazinyl), 옥소피페라진일(oxopiperazinyl), 다이옥사이도싸이오모폴리노(dioxidothiomorpholino), 옥세탄일(oxetanyl) 및 피롤리딘일(pyrrolidinyl)을 포함할 수 있다.

[0061] 용어 "헤테로사이클로알킬-(C_x-C_y)알킬렌"은 x 내지 y의 탄소 원자를 가지는 직쇄 사슬 또는 분지된 (C_x-C_y)알킬렌기에 연결된 헤테로사이클로알킬을 나타낸다.

[0062] 본원에서 구조식에서 사용된  와 같이, 물결 또는 구불구불한 선을 가리키는 결합은 코어(core, 중심) 또는 백본(backbone, 골격) 구조에 대한 모이어티(moiety) 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 나타낸다.

[0063] 치환기를 언급할 때, 두 문자들, 단어들, 또는 기호들 사이에 있지 않은 대시("-")는 이러한 치환기의 부착 지점을 나타낸다.

[0064] 본원에서 카보닐기는 바람직하게는 -CO-, -(CO)- 또는 -C(=O)-와 같은 다른 일반적인 표현에 대한 대안으로서 -C(O)-로 표현된다.

[0065] 염기성 아미노기가 식 (I)의 화합물 내에 존재할 때마다, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 트라이플루오로아세테이트, 포메이트, 설페이트, 포스페이트, 메탄설포네이트, 나이트레이트(질산염), 말리에이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 석시네이트, 벤조에이트, p-톨루엔설포네이트, 파모에이트(pamoate) 및 나프탈렌 다이설포네이트 중에서 선택된 생리학적으로 허용가능한 음이온이 존재할 수 있다. 마찬가지로, 산성기의 존재 하에서, 대응하는 생리학적 양이온 염이, 예를 들어 알칼리 또는 알칼리 토금속 이온을 포함하여 또한 존재할 수 있다.

[0066] 용어 "반수 최대 억제 농도(half maximal inhibitory concentration)" (IC50)는 인비트로(in vitro)에서 생물학적 과정의 50% 억제를 얻기 위해 필요한 특정 화합물 또는 분자의 농도를 나타낸다.

[0067] 용어 "Ki"는 몰 단위로 표현되는, 효소-억제제 복합체에 대한 해리 상수(dissociation constant)를 나타낸다. 이는 억제제와 DDR1 또는 DDR2 수용체 사이의 결합 친화도(binding affinity)의 지표이다.

[0068] 위에서 나타낸 바와 같이, 본 발명은 수용체 DDR1 및 DDR2에 대한 억제 활성이 부여된, 이하에 상세히 기술된 바와 같은 일반식 (I)에 의해 표현되는 화합물들의 시리즈를 나타낸다. 수용체 DDR1 및 DDR2를 길항하는 것은 DDR 수용체가 역할을 하는, 섬유증 및 섬유증과 관련있는 질환, 장애 및 상태와 같은 이러한 질환들의 치료에서 특히 효과적일 수 있다.

[0069] 실제로, 이하 실험 부분에 상술된 바와 같이, 본 발명의 식 (I)의 화합물은 실질적이고 효과적인 방식으로 DDR1 및 DDR2 수용체 둘 모두의 억제제로서 작용할 수 있다. 특히, 아래의 표 5는 본 발명의 화합물에 대해, DDR1 및 DDR2 수용체 각각에 대한 친화도 및 DDR1 및 DDR2 수용체 각각에 대한 억제 활성 모두 결합 (Ki로 표현됨) 및 세포 기반 어세이 (IC50으로 표현됨) 각각에서 약 80 nM 미만임을 보여준다. 이는 식 (I)의 화합물이 섬유증 및 섬유증으로 인한 질환에 주로 관여하는 DDR 수용체의 2가지 아이소폼을 억제할 수 있음을 확인시켜준다. 따라서, 식 (I)의 화합물은 DDR1 및 DDR2가 관련된 경우, 섬유증, 특히 폐 섬유증의 치료에 사용될 수 있다.

[0070] 실험 부분, 비교 실시예, 특히 표 6에 나타낸 바와 같이, 테트라하이드로싸이에노 피리딘 고리와 Hy기 사이에 링커가 없는 것을 특징으로 하는 실시예 C1의 비교 화합물과는 반대로, 본 발명의 화합물에서 해당 위치에 $-CH_2-$ 또는 -C(O)- 링커의 존재는 DDR1 및 DDR2 수용체에 대한 억제 활성에서 관련성 있는 증가를 예기치 않게 그리고 현저하게 결정한다는 것을 보여준다.

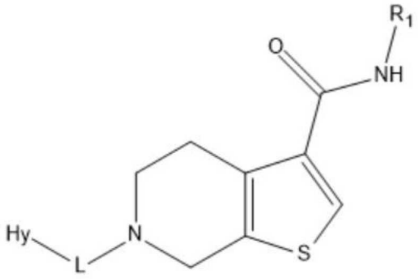
[0071] 추가로, 동일한 실험 부분에 나타낸 바와 같이, 데이터는 테트라하이드로싸이에노 피리딘 고리와 Hy기 사이에 링커의 부존재 및 본 발명의 실시예 3에서와 같은 β 위치 대신에, 황 원자에 대해 α 위치에서 -C(O)NH-기 치환을 특징으로 하는 실시예 C2의 화합물과는 반대로, 본 발명의 화합물에서 β 위치에서의 치환과 동시에 상기 언급된 링커의 존재는 DDR1 및 DDR2 수용체에 대한 억제 활성에서 관련성 있는 증가를 예기치 않게 그리고 주목할 만하게 결정한다는 것을 입증한다.

[0072] 유리하게는, 본 발명의 화합물은 매우 높은 효능을 부여받으며, 이들은 선행 기술의 화합물에 비해 더 낮은 용량에서 인간에게 투여될 수 있고, 따라서 더 높은 용량의 약물을 투여할 때 일반적으로 발생하는 부작용을 감소시킬 수 있다.

[0073] 두 수용체 DDR1 및 DDR2 모두에 대한 이들의 억제 활성과 관련하여 특히 강력할 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물은 또한 다른 인간 단백질 키나아제와 비교하여 DDR1 및 DDR2 수용체의 선택적 억제제라는 것을 특징으로 하고, 폐 구획에 효과적으로 작용할 수 있게 허용하는 우수한 흡입 프로파일을 특징으로 하며, 동시에 안전성 및 내약성 문제와 같은 전신 노출과 연관된 단점을 최소화할 수 있게 하는 낮은 대사 안정성을 갖는다.

[0074] 따라서, 본 발명의 화합물은 흡입 경로에 의해 투여되고, 폐에서의 우수한 활성, 우수한 폐 체류, 및 전신 노출 및 관련된 안전 문제를 최소화하는 낮은 대사 안정성에 대응하는 우수한 흡입 프로파일을 특징으로 하는, 섬유증, 특히 특발성 폐 섬유증의 치료에 유용한 적합하고 효과적인 화합물을 살펴볼 때 통상의 기술자에 의해 특별히 인식된다.

[0075] 그러므로, 일 태양에서 본 발명은 일반식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로,



(I)

[0076]

[0077] 여기서

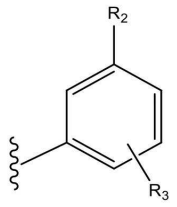
[0078] **L**은 -C(O)- 및 $-CH_2-$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0079] **Hy**는 $-(C_1-C_4)$알킬, 할로젠 원자, 사이아노, $-(CH_2)_nNR_4R_5$, -NH-헤테로사이클로알킬, $-O-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$할로알킬, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_4R_5$, $-O-(C_1-C_6)$알킬렌-사이클로알킬, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$알킬, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_4R_5$, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$알킬렌$-O-(C_1-C_4)$알킬, $-NH-(C_1-C_6)$알킬렌$-O-(C_1-C_4)$알킬, $-NH-(C_1-C_6)$알킬렌-OH, 하나 이상의 $-(C_1-C_4)$알킬에 의해 선택적으로 치환된 -헤테로아릴, -NH-헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 $-(C_1-C_4)$알킬에 의해 선택적으로 치환됨, 및 옥소 및 $-(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

[0080] $\mathbf{R_1}$은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:

[0081] - **Het**, 이는 $-(C_1-C_4)$알킬, $-(C_1-C_4)$할로알킬 및 아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴은 $-(C_1-C_4)$알킬 및 할로젠 원자로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0082] - X



(X)

[0083]

[0084] 여기서

[0085] R_2는 -O(C_1-C_4)할로알킬, 할로젠 원자, -O(C_3-C_7)사이클로알킬 및 -(C_1-C_4)할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0086] R_3는 H이거나 또는 할로젠 원자, 사이아노, -O(C_1-C_4)알킬, -O(C_1-C_4)할로알킬, 헤테로사이클로알킬-(C_1-C_4)알킬렌-, -(C_1-C_4)알킬렌-헤테로사이클로알킬-NR_4R_5, 및 하나 이상의 -(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환되고;

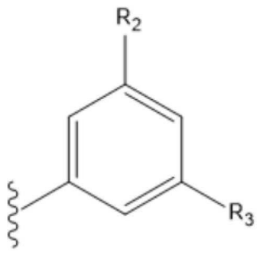
[0087] n은 0, 1 또는 2이고;

[0088] R_4는 H 또는 -(C_1-C_4)알킬이고;

[0089] R_5는 H 또는 -(C_1-C_4)알킬이다.

[0090] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (I)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 -CH_2이다.

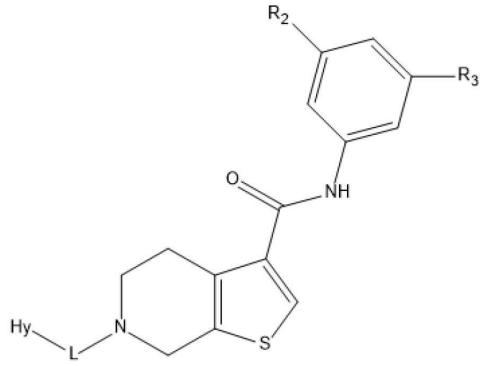
[0091] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (I)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_1은 X'이고,



(X')

[0092]

[0093] 일반식 (Ia)에 의해 표현되고,



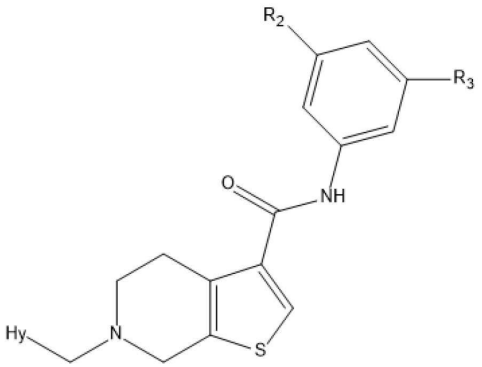
(Ia)

[0094]

[0095] 여기서 L, Hy, R_2 및 R_3는 상기 정의된 바와 같다.

[0096] 추가 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Ia)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 -CH_2-이고, 식 (Iaa)에 의

해 표현되고,



(Iaa)

[0097]

[0098] 여기서 Hy, R_2 및 R_3는 상기 정의된 바와 같다.

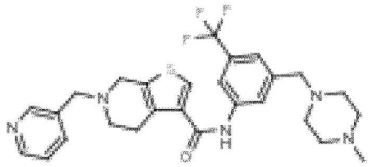
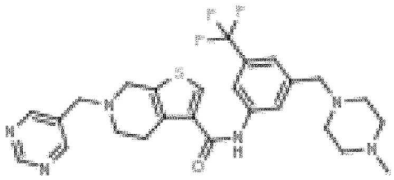
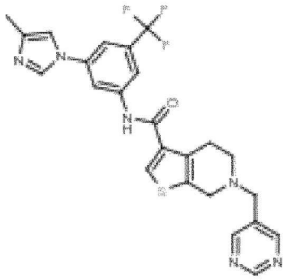
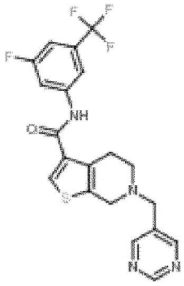
[0099] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iaa)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 Hy는 피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, ((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-일, 4-(2-메톡시아세트아마이도)피리딘-3-일, 5-사이아노피리딘-3-일, 5-클로로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일, 3-아미노피라진-2-일, 2-아미노피리미딘-5-일, 5-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)피리딘-3-일, 5-(1,1-다이옥사이도싸이오모폴리노)피리딘-3-일, -((5-(2-(다이메틸아미노)아세트아마이도)피리딘-3-일, 2-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘-5-일, 2-아세트아마이도피리미딘-5-일, (2-(메틸아미노)피리미딘-5-일, ((2-메톡시에틸)아미노)피리미딘-5-일, 6-아세트아마이도피리딘-3-일, 2-아미노피리딘-3-일, ((2-하이드록시에틸)아미노)피리미딘-5-일, 4-아미노피리미딘-5-일, 2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일, (2-플루오로프로판-2-일)피리미딘-5-일, 4-메톡시피리미딘-5-일, 4-사이클로프로폭시피리미딘-5-일, (1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일 및 (5-플루오로피리딘-3-일)메틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0100] 추가 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iaa)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_2는 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 1,1-다이플루오로에틸 및 다이플루오로메톡시로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0101] 또 다른 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iaa)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3는 H이거나 또는 (4-메틸피페라진-1-일)메틸, 4-메틸-1H-이미다졸-1-일, 플루오린, (3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸, (다이메틸아미노)메틸 및 사이아노로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

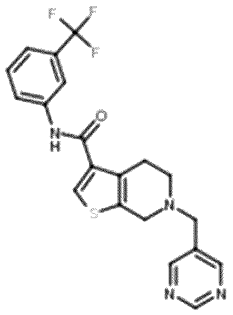
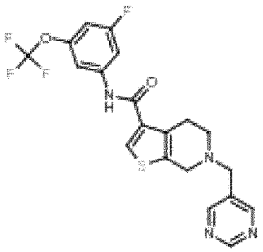
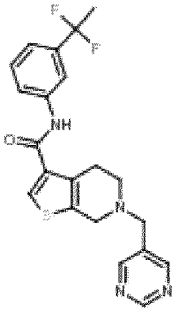
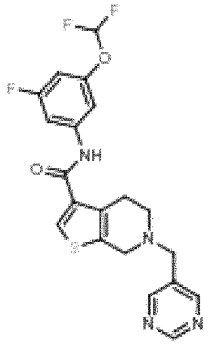
[0102] 바람직한 구현예에 따라, 본 발명은 아래의 표 1에 나열된 식 (Iaa)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 중 적어도 하나에 관한 것이다. 이 화합물들은 표 5에 나타낸 바와 같이 수용체 DDR1 및 DDR2에 대해 특히 활성이다.

[0103] 표 1: 식 (Iaa)의 화합물의 리스트

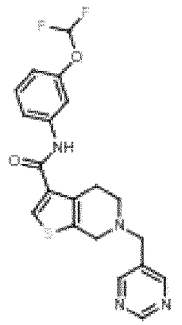
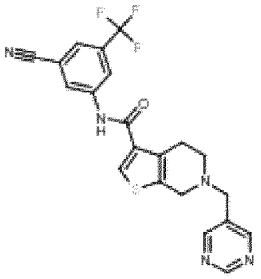
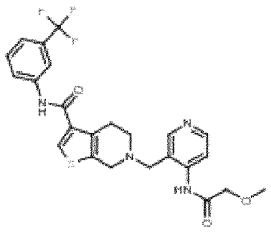
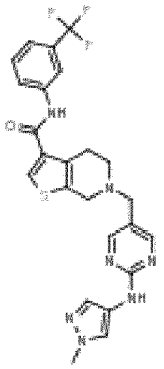
실시예 번호	구조	화학명
1		N-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리딘-3-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
2		N-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
3		N-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
4		N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

[0104]

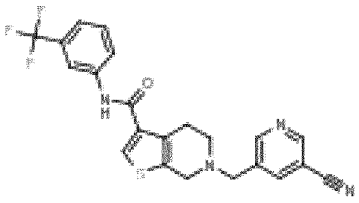
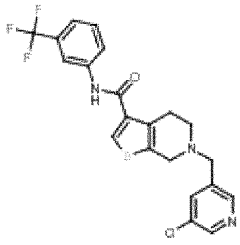
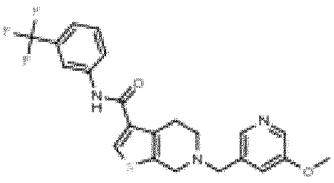
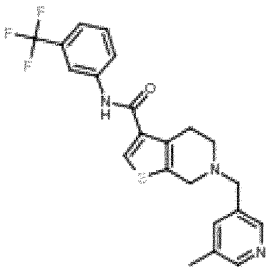
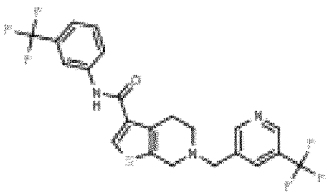
[0105]

5		6-(피리미딘-5-일메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
7		N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
9		N-(3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
12		N-(3-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

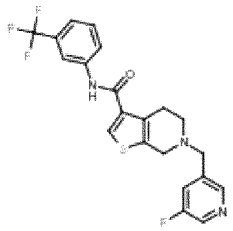
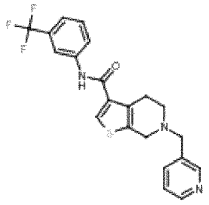
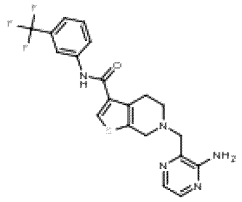
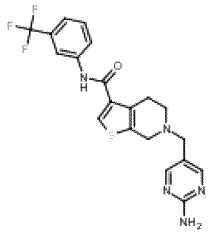
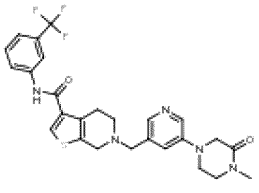
[0106]

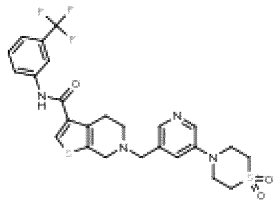
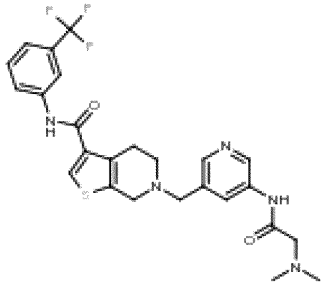
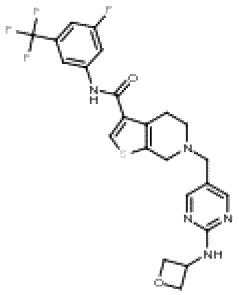
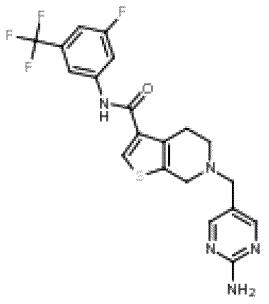
13		N-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
14		N-(3-사이아노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
17		6-((4-(2-메톡시아세트아마이도)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
18		6-((2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

[0107]

19		6-((5-사이아노피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
20		6-((5-클로로피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
21		6-((5-메톡시피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
22		6-((5-메틸피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
23		N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

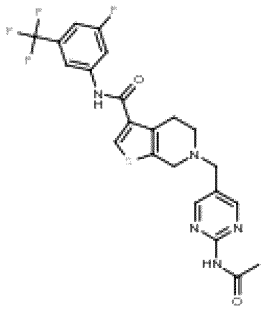
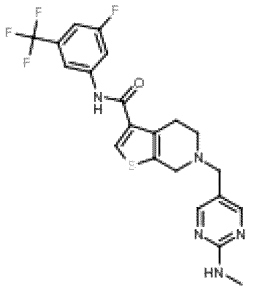
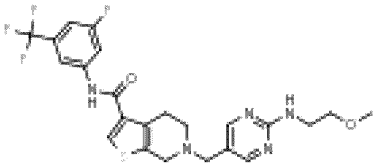
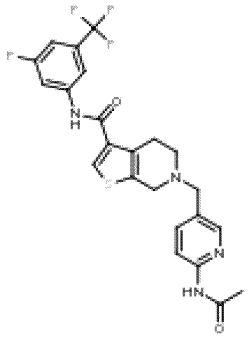
[0108]

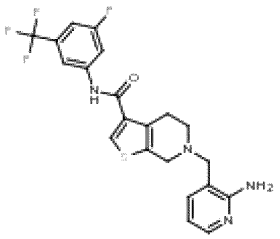
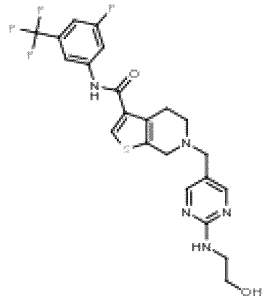
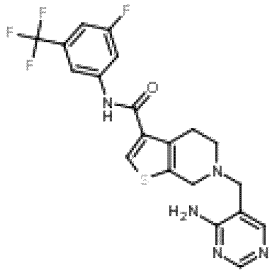
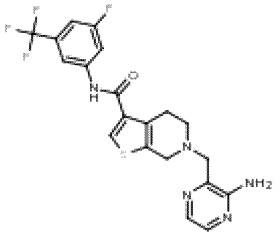
24		6-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
25		6-(피리딘-3-일메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
27		6-((3-아미노피라진-2-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
28		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
29		6-((5-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

30		6-((5-(1,1-다이옥사이도싸이오모폴리노)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
31		6-((5-(2-(다이메틸아미노)아세트아마이도)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
37		N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((2-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
38		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

[0109]

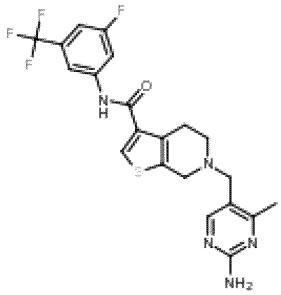
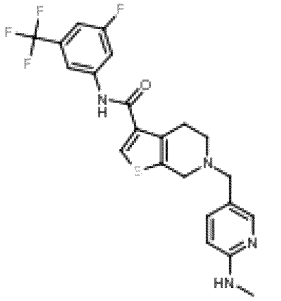
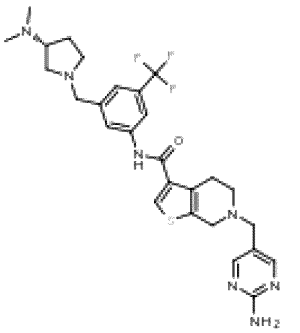
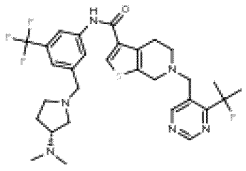
[0110]

39		6-((2-아세트아마이도피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
40		N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
41		N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((2-((2-메톡시에틸)아미노)피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
42		6-((6-아세트아마이도피리딘-3-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

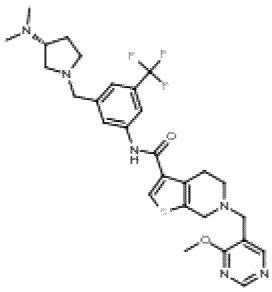
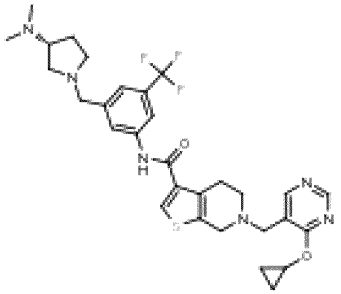
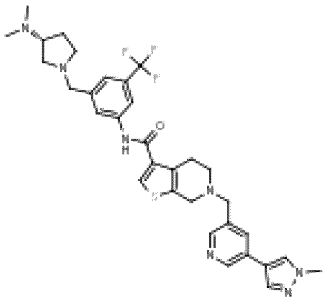
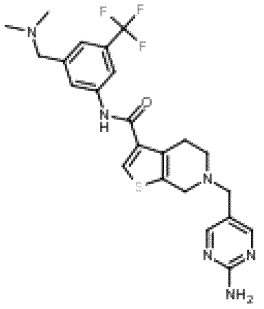
43		6-((2-아미노피리딘-3-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
44		N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((2-((2-하이드록시에틸)아미노)피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
45		6-((4-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
46		6-((3-아미노피라진-2-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

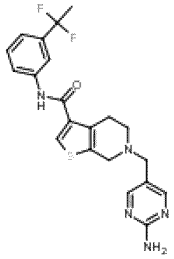
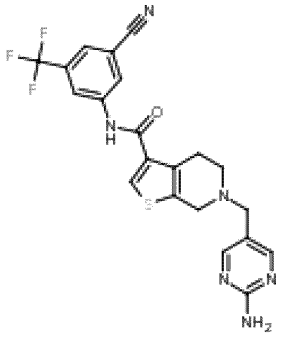
[0111]

[0112]

47		6-((2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
48		N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((6-(메틸아미노)피리딘-3-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
50		(*R*)-6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
51		(*R*)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((4-(2-플루오로프로판-2-일)피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

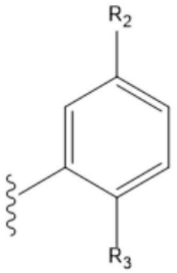
[0113]

52		(*R*)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((4-메톡시피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
53		(*R*)-6-((4-사이클로프로폭시피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
54		(*R*)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
55		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-((다이메틸아미노)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

58		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
59		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-사이아노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

[0114]

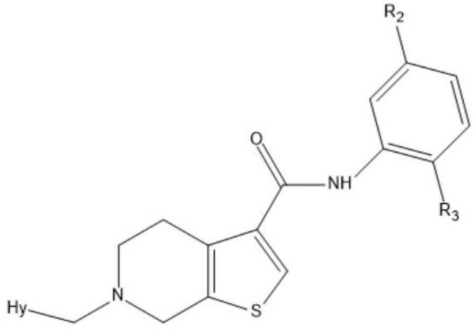
[0115] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 **L**은 $-CH_2-$이고, R_1은 X''이고,



(X'')

[0116]

[0117] 식 (Iaa')에 의해 표현되고,



(Iaa')

[0118]

[0119] 여기서 **Hy**, R_2 및 R_3는 상기 정의된 바와 같다.

[0120] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iaa')의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_2는 트라이플루오로메틸이다.

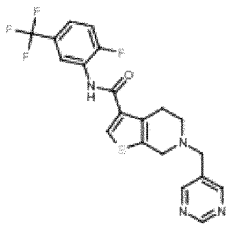
[0121] 추가 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iaa')의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3는 플루오린이다.

[0122] 추가의 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iaa')의 화합물에 관한 것으로, 여기서 **Hy**는 피리미딘-5-일이다.

[0123] 바람직한 구현예에 따라, 본 발명은 아래의 표 2에 나열된 식 (Iaa')의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가

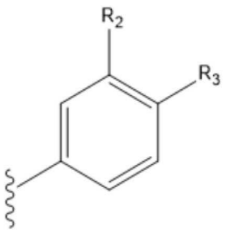
능한 염에 관한 것이다. 이 화합물은 표 5에 나타낸 바와 같이 수용체 DDR1 및 DDR2에 대해 특히 활성이다.

[0124] **표 2: 식 (Iaa')의 화합물의 리스트**

실시예 번호	구조	화학명
11		N-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

[0125]

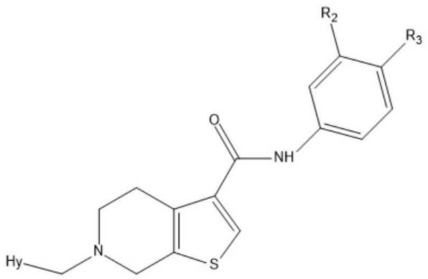
[0126] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 **L**은 $-CH_2-$이고, R_1은 X'''이고,



(X''')

[0127]

[0128] 식 (Iaa'')에 의해 표현되고,



(Iaa'')

[0129]

[0130] 여기서 **Hy**, R_2 및 R_3는 상기 정의된 바와 같다.

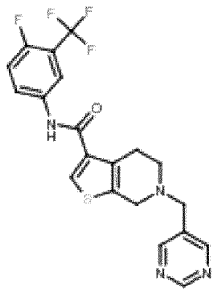
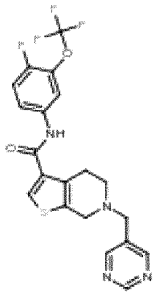
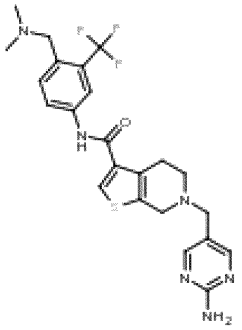
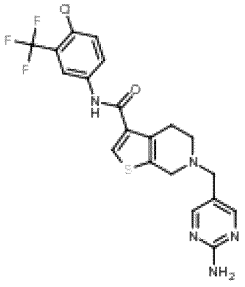
[0131] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iaa'')의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_2는 트라이플루오로메틸 및 트라이플루오로메톡시로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0132] 또 다른 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iaa'')의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3는 플루오린, 클로린 및 (다이메틸아미노)메틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0133] 추가 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iaa'')의 화합물에 관한 것으로, 여기서 **Hy**는 피리미딘-5-일 및 2-아미노피리미딘-5-일이다.

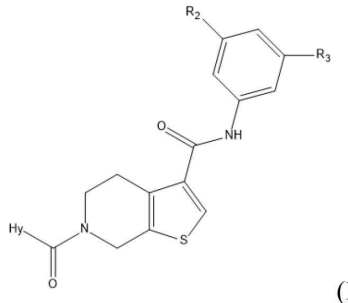
[0134] 바람직한 구현예에 따라, 본 발명은 아래의 표 3에 나열된 식 (Iaa'')의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 중 적어도 하나에 관한 것이다. 이 화합물들은 표 5에 나타낸 바와 같이 수용체 DDR1 및 DDR2에 대해 특히 활성이다.

[0135] **표 3: 식 (Iaa'')의 화합물의 리스트**

실시예 번호	구조	화학명
8		N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
10		N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
56		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(4-((다이메틸아미노)메틸)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
61		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

[0136]

[0137] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Ia)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 **L**은 -C(O)-이고, 식 (Iab)에 의해 표현되고,



(Iab)

[0138]

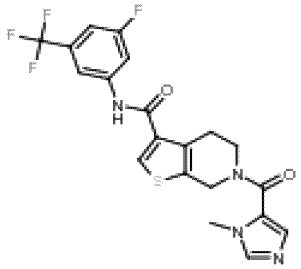
[0139] 여기서 Hy, R_2 및 R_3는 상기 정의된 바와 같다.

[0140] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iab)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_2는 트라이플루오로메틸이다.

[0141] 또 다른 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iab)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3는 플루오린이다.

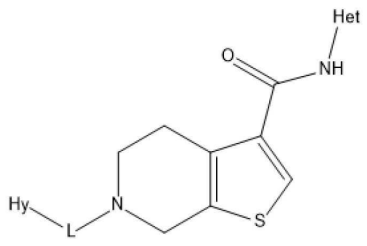
[0142] 추가 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iab)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 Hy는 1-메틸-1H-이미다졸-5-일이다. 바람직한 구현예에 따라, 본 발명은 아래 표 7의 식 (Iab)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0143] **표 7: 식 (Iab)의 화합물의 리스트**

실시예 번호	구조	화학명
49		N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-5-카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

[0144]

[0145] 추가 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 여기서 R_1은 Het이고, 식 (Ib)에 의해 표현되고,



(Ib)

[0146]

[0147] 여기서

[0148] L은 -C(O)- 및 $-CH_2-$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0149] Hy는 $-(C_1-C_4)$알킬, 할로젠 원자, 사이아노, $-(CH_2)_nNR_4R_5$, $-O-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$할로알킬, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$알킬렌-O-(C_1-C_4)알킬 및 -NH-헤테로아릴(여기서 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 $-(C_1-C_4)$알킬에 의해 선택적으로

치환됨)로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

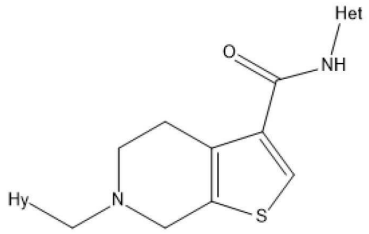
[0150] **Het**는 -(C_1-C_4)알킬, -(C_1-C_4)할로알킬 및 아릴(여기서, 상기 아릴은 -(C_1-C_4)알킬 및 할로젠 원자로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨)로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

[0151] 여기서

[0152] R_4는 H이고;

[0153] R_5는 H 또는 -(C_1-C_4)알킬이다.

[0154] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Ib)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 **L**은 -CH_2-이고, 식 (Iba)에 의해 표현되고,

[0155] 

(Iba)

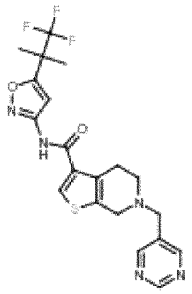
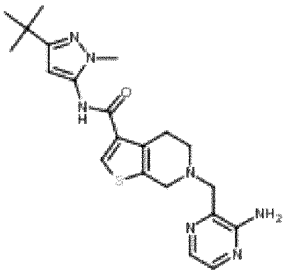
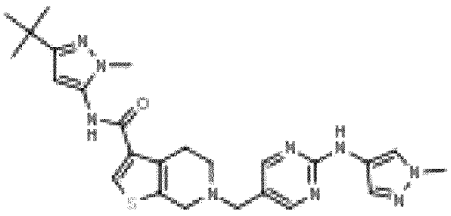
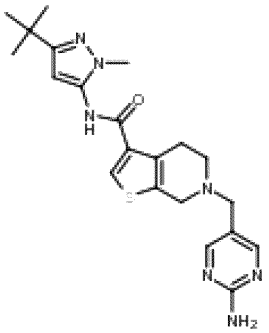
[0156] 여기서 **Hy** 및 **Het**는 상기 정의된 바와 같다.

[0157] 추가 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iba)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 **Hy**는 피리미딘-5-일, 3-아미노피라진-2-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 피리딘-3-일, 3-아미노피라진-2-일 및 (2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-일)메틸로 이루어지 군으로부터 선택된다.

[0158] 또 다른 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일반식 (Iba)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 **Het**는 5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이소옥사졸-3-일, (트라이플루오로메틸)피리딘-3-일, 2-((다이메틸아미노)메틸)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일, 5-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-일 및 3-(tert-뷰틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

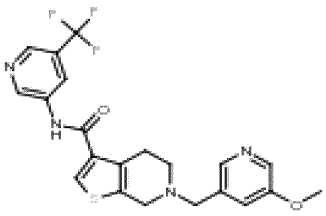
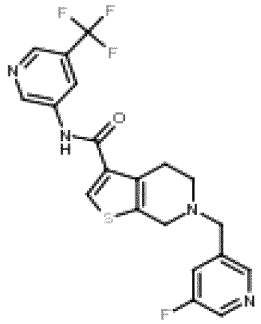
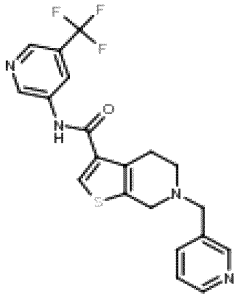
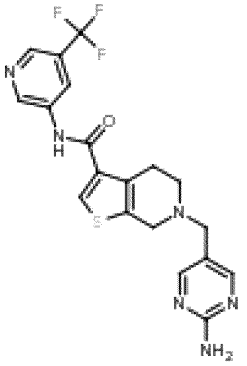
[0159] 바람직한 구현예에 따라, 본 발명은 아래의 표 4에 나열된 식 (Iba)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 중 적어도 하나에 관한 것이다. 이 화합물들은 표 5에 나타낸 바와 같이 수용체 DDR1 및 DDR2에 대해 특히 활성이다.

[0160] 표 4: 식 (Iba)의 화합물의 리스트

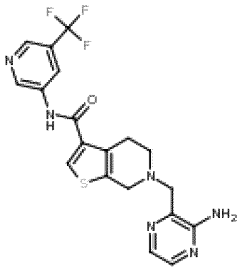
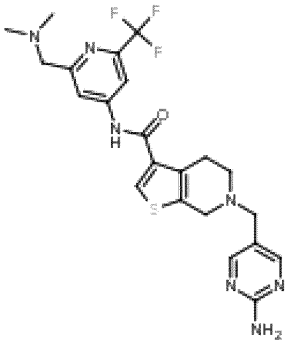
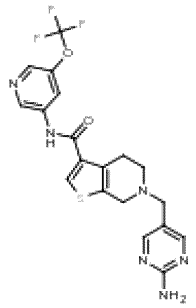
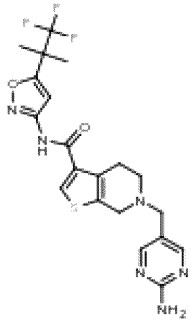
실시예 번호	구조	화학명
6		6-(피리미딘-5-일메틸)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이소옥사졸-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
15		6-((3-아미노피라진-2-일)메틸)-N-(3-(tert-뷰틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
16		N-(3-(tert-뷰틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-6-((2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
26		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-(tert-뷰틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

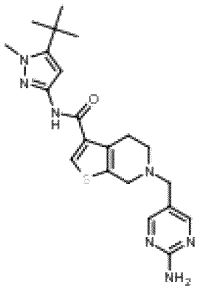
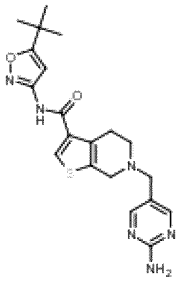
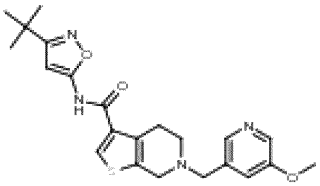
[0161]

[0162]

32		6-((5-메톡시피리딘-3-일)메틸)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
33		6-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
34		6-(피리딘-3-일메틸)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
35		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

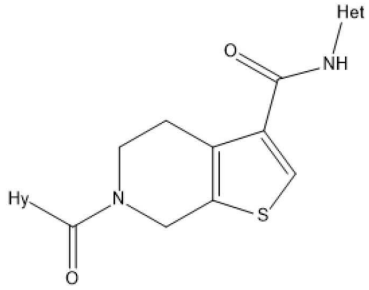
[0163]

36		6-((3-아미노피라진-2-일)메틸)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
57		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(2-((다이메틸아미노)메틸)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
60		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(5-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
62		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이소옥사졸-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

63		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(5-(tert-뷰틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
64		6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(5-(tert-뷰틸)아이소옥사졸-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드
65		N-(3-(tert-뷰틸)아이소옥사졸-5-일)-6-((5-메톡시피리딘-3-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드

[0164]

[0165] 추가 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Ib)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 -C(O)-이고, 식 (Ibb)에 의해 표현되고,



(Ibb)

[0166]

[0167] 여기서 Hy 및 Het는 상기 정의된 바와 같다.

[0168] 상기 나열된 모든 화합물들을 포함하는 본 발명의 화합물은, 하기의 일반적인 방법 및 절차를 사용하거나 또는 해당 기술분야의 통상의 기술자가 쉽게 이용가능한 약간 변형된 절차를 사용함에 의해, 쉽게 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 비록 본 발명의 특정 구현예가 본 명세서 내에 보여지거나 기재될 수 있지만, 해당 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 모든 구현예 또는 태양들이 본 명세서 내에 기재된 방법을 사용하거나 또는 알려진 다른 방법들, 시약 및 출발 물질을 사용함에 의해 얻어질 수 있음을 인식할 것이다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰 비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 다른 공정 조건 또한 달리 언급하지 않는 한 사용될 수 있다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 다양할 수 있지만, 이러한 조건들은 일상적인 최적화 절차에 의해 해당 기술분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0169] 일부 경우, 민감하거나 또는 반응성이 있는 모이어티(moiety)를 가리거나 보호하는 것이 필요한 경우에, 화학의 일반 원칙에 따라서, 일반적으로 알려진 보호기(protective groups, PG)가 사용될 수 있다(Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts).

[0170] 본 발명의 식 (I)의 화합물은 놀랍게도 두 수용체 DDR1 및 DDR2 모두를 효과적으로 억제하는 것으로 밝혀졌다. 유리하게는, 수용체 DDR1 및 DDR2의 억제는 DDR 수용체가 관련된 질환 또는 상태의 효과적인 치료로 이어질 수 있다.

[0171] 이와 관련하여, 본 발명의 식 (I)의 화합물은 본 발명의 실험 부분에 나타낸 바와 같이 80 nM 미만의, DDR1 및 DDR2에 대해 억제 상수 Ki로 표현되는 길항제 약물 효능을 갖는다는 것이 이제 밝혀졌다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 50 nM 미만의 DDR1 및 DDR2에 대한 Ki를 갖는다. 보다 더 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 25 nM 미만의 DDR1 및 DDR2에 대한 Ki를 갖는다.

[0172] 또한, 본 발명의 실험 부분에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 식 (I)의 화합물은 결합 (Ki로 표현됨) 및 세포 기반 어세이 (IC50으로 표현됨)에서 각각 약 80 nM 미만의, DDR1 및 DDR2 수용체 둘 모두에 대한 친화도 및 DDR1 및 DDR2 수용체 둘 모두에 대한 억제 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 바람직하게는 본 발명의 화합물은 50 nM 미만의 DDR1 및 DDR2 수용체에 대한 Ki 및/또는 IC50을 갖는다. 보다 더 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 25 nM 미만의 DDR1 및 DDR2 수용체에 대한 Ki 및/또는 IC50을 갖는다.

[0173] 일 태양에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 상기 기술된 임의의 구현예에 따른 식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0174] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 DDR의 조절장애와 연관된 질환, 장애, 또는 상태의 치료에서 사용하기 위한, 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0175] 또 다른 태양에서, 본 발명은 DDR의 조절장애와 연관된 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 전술된 바와 같은 식 (I)의 화합물의 사용에 관한 것이다.

[0176] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 DDR 수용체 매커니즘과 연관된 질환, 장애, 또는 상태의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한, 식 (I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 섬유증 및/또는 섬유증을 수반하는 질환, 장애, 또는 상태의 예방 및/또는 치료에 유용한 식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0177] 본원에서 사용된 용어 "섬유증(fibrosis)" 또는 "섬유화 장애(fibrosing disorder)"는 세포 및/또는 피브로넥틴 및/또는 콜라겐의 비정상적인 축적 및/또는 증가된 섬유아세포 동원(fibroblast recruitment)과 연관된 상태를 지칭하고, 심장, 신장, 간, 관절, 폐, 흉막 조직(pleural tissue), 복막 조직(peritoneal tissue), 피부, 각막, 망막, 근골격 및 소화관과 같은 개별 기관 또는 조직의 섬유증을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0178] 바람직하게는, 전술된 바와 같은 식 (I)의 화합물은 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), 간 섬유증(hepatic fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 안구 섬유증(ocular fibrosis), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 동맥 섬유증(arterial fibrosis) 및 전신 경화증(systemic sclerosis)과 같은 섬유증의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0179] 더 바람직하게는, 전술된 바와 같은 식 (I)의 화합물은 특발성 폐 섬유증(IPF)의 치료를 위한 것이다.

[0180] 일 태양에서, 본 발명은 또한 DDR 수용체 매커니즘과 연관된 장애의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량(therapeutically effective amount)의 전술된 바와 같은 식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0181] 추가 태양에서, 본 발명은 DDR 수용체 매커니즘과 연관된 장애의 치료를 위한 전술된 바와 같은 식 (I)의 화합물의 사용에 관한 것이다.

[0182] 또 다른 태양에서, 본 발명은 DDR 수용체 매커니즘과 연관된 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 전술된 바와 같은 식 (I)의 화합물의 사용에 관한 것이다.

[0183] 추가 태양에서, 본 발명은 DDR 수용체 1 및 2의 조절장애와 연관된 장애 또는 상태의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것으로, 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 전술된 바와 같은 식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0184] 추가 태양에서, 본 발명은 DDR 수용체 1 및 2의 조절장애와 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위한 전술된 바와 같은 식 (I)의 화합물의 사용에 관한 것이다.

[0185] 본원에서 사용된 바와 같이, 식 (I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 다른 약제학적 활

성제제(pharmaceutically-active agent)와 관련하여 "안전하고 유효한 양(safe and effective amount)"은 상기 환자의 상태를 치료하는데 충분한, 그러나 심각한 부작용을 피할 정도로 충분히 낮은 화합물의 양을 의미하고, 이것은 그럼에도 숙련된 기술자에 의해서 통상적으로 결정될 수 있다.

[0186] 식 (I)의 화합물은 1회 또는 투여요법(dosing regimen)에 따라서 투여될 수 있고, 여기서 여러 도즈(dose)는 정해진 기간 동안 시간의 간격을 달리하여 투여된다. 일반적인 1일 복용량(daily dosages)은 선택된 투여경로에 따라 달라질 수 있다.

[0187] 본 발명은 또한 이의 구현예 중 임의의 것에 따른 식 (I)의 화합물을 적어도 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0188] 일 구현예에서, 본 발명은, 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.에 기재되어 있는 것들과 같은, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 혼합한, 식 (I)의 화합물의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0189] 본 발명의 화합물 및 이들의 약제학적 조성물의 투여는, 환자의 요구에 따라, 예를 들면 경구, 비강, 비경구(피하, 정맥, 근육내, 흉골내(intrasternally) 및 주입(infusion)), 및 흡입에 의해 수행될 수 있다.

[0190] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 경구로 또는 흡입에 의해 투여된다.

[0191] 바람직한 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 정제, 젤라틴캡슐(gelcaps), 캡슐, 당의정(caplets), 과립, 로젠지(lozenges), 및 벌크(bulk) 분말과 같은 고체 경구 제형이다.

[0192] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 정제이다.

[0193] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다양한 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제(예를 들면, 수크로오스, 만니톨, 락토오스, 전분) 및 현탁제, 용해제(solubilizers), 완충제, 결합제(binders), 붕괴제(disintegrants), 보존제(preservatives), 착색제(colorants), 풍미제(flavorants), 윤활제 등을 포함하는 알려진 부형제와 조합하여 투여할 수 있다.

[0194] 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 수용성 및 비수용성 용액, 에멀젼, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르제(elixirs)와 같은 액체 경구 제형이다. 상기 액체 제형은 또한 본 발명의 화합물의 유화제 및/또는 현탁제뿐만 아니라 물과 같이 알려진 적절한 불활성 희석제 및 보존제, 습윤제, 감미제(sweeteners), 풍미제와 같은 알려진 적절한 부형제를 포함할 수 있다.

[0195] 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 흡입성 분말, 분사제-함유 정량(metering) 에어로졸 또는 분사제 없는 흡입성 제제와 같은 흡입성 조제물(inhalable preparation)이다.

[0196] 건조 분말로서 투여하기 위해, 종래 기술로부터 알려진 단일(single)- 또는 다중(multi)-도즈 흡입기를 사용할 수 있다. 이 경우, 상기 분말은 젤라틴, 플라스틱 또는 기타 캡슐, 카트리지 또는 블리스터 팩(blister pack) 또는 저장소(reservoir) 내에 충진될 수 있다.

[0197] 본 발명의 화합물에 대해 화학적으로 불활성인 희석제 또는 담체, 예를 들면 락토오스 또는 호흡성 분율(respirable fraction)을 향상시키는 데 적합한 임의의 다른 첨가제가 본 발명의 분말화된 화합물에 첨가될 수 있다.

[0198] 하이드로플루오로알케인과 같은 분사제 가스를 함유하는 흡입 에어로졸은 용액 또는 분산된 형태로 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 분사제-유도(driven) 제제는 또한 공용매(co-solvents), 안정화제 및 선택적으로 다른 부형제와 같은 기타 성분을 함유할 수 있다.

[0199] 본 발명의 화합물을 포함하는 분사제 없는 흡입성 제제는, 수성, 알코올성 또는 하이드로알코올성(hydroalcoholic) 매질 내 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있으며, 이들은 종래 기술에서 알려진 제트 또는 초음파 분무기(nebulizer)에 의해 또는 연무(soft-mist) 분무기에 의해 전달될 수 있다.

[0200] 본 발명의 화합물은 단독 활성 제제로서 또는 다른 약제학적 유효 성분과 조합하여 투여될 수 있다.

[0201] 본 발명의 화합물의 복용량(dosage)은 특히 치료될 특정 질환, 증상의 중증도(severity), 투여 경로 등을 포함하는 다양한 인자에 의존한다.

[0202] 본 발명은 또한 단일- 또는 다중-도즈 건조 분말 흡입기 또는 정량 도즈 흡입기의 형태인, 본 발명에 따른 식

(I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 장치에 관한 것이다.

[0203] 식 (I)의 화합물에 대해 전술된 모든 바람직한 기 또는 구현예들은 필요한 부분만 약간 수정될 수 있을 뿐만 아니라, 서로 간에 결합될 수 있고, 적용될 수 있다.

[0204] 상기 나열된 모든 화합물들을 포함하는 본 발명의 화합물은, 하기의 일반적인 방법 및 절차를 사용하거나 또는 해당 기술분야의 통상의 기술자가 쉽게 이용가능한 약간 변형된 절차를 사용함에 의해, 쉽게 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 비록 본 발명의 특정 구현예가 본 명세서 내에 보여지거나 기재될 수 있지만, 해당 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 모든 구현예 또는 태양들이 본 명세서 내에 기재된 방법을 사용하거나 또는 알려진 다른 방법들, 시약 및 출발 물질을 사용함에 의해 얻어질 수 있음을 인식할 것이다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰 비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 다른 공정 조건 또한 달리 언급하지 않는 한 사용될 수 있다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 다양할 수 있지만, 이러한 조건들은 일상적인 최적화 절차에 의해 해당 기술분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

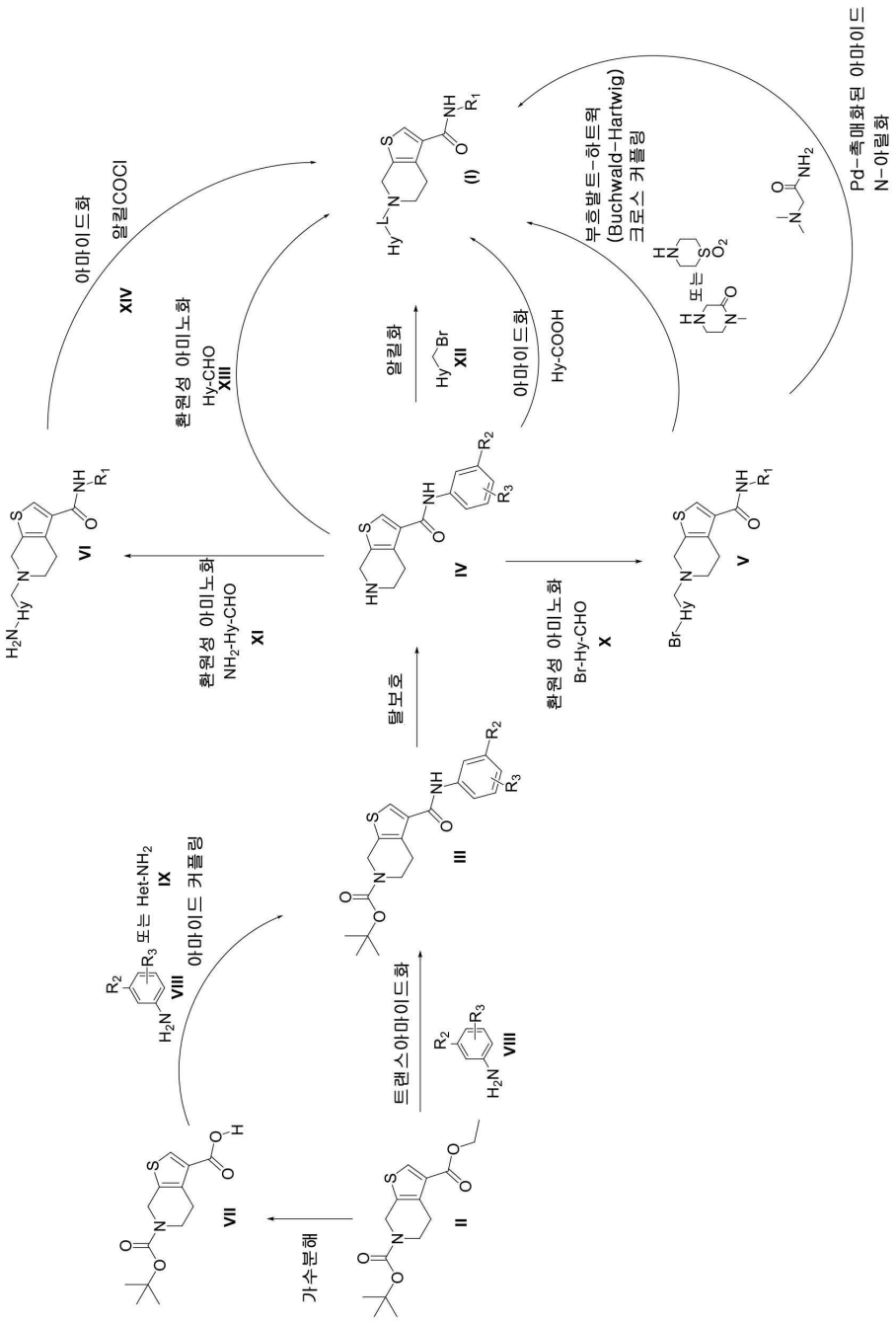
[0205] 따라서, 다음의 반응식(schemes)에서 보고되고 이하에 기재된 제조 방법은 본 발명의 화합물의 제조를 위해 이용가능한 합성 방법의 범위를 제한하는 것으로 보여져서는 안된다.

[0206] 상기 나열된 모든 화합물들 또는 이 중 적어도 하나를 포함하는 식 (I)의 화합물은 일반적으로 알려진 방법을 사용하여, 이하에 나타낸 반응식에서 상세히 개괄된 과정에 따라서 일반적으로 제조될 수 있다.

[0207] 본 발명의 제1 구현예에서, 식 (I)의 화합물 (여기서 R_1, L 및 Hy는 상기 정의된 바와 같음)은 반응식 1에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0208] 식 (I)의 화합물은 모든 실시예의 제조를 위한 적어도 하나의 비제한적인 합성 경로를 제공하는 이하에 설명된 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.

반응식 1



[0209]

[0210] 반응식 1에 따라, 중간체 Ⅲ은 -78℃ 내지 실온의 범위의 온도에서 몇 시간 동안, THF 또는 다이옥세인과 같은 적절한 유기 용매 내에서, 예를 들어 프로모터로서 뷰틸리튬을 사용하여, 에스터의 직접 아마이드화(direct amidation)(트랜스아마이드화(transamidation)) 조건 하에, 중간체 Ⅱ로부터 출발하여 일 단계 합성을 따라 제조될 수 있다. 중간체 Ⅳ는 0℃ 내지 실온의 범위의 적절한 온도에서, DCM과 같은 적절한 용매 내에서, 예를 들어 TFA 또는 다이옥세인 내 HCl 또는 수성 HCl을 사용하여, 적절한 탈보호 조건 하에, 중간체 Ⅲ으로부터 얻어질 수 있다. 예를 들어, 실온에서, DMF 또는 DMA와 같은 적절한 용매 내에서, DIPEA 또는 TEA와 같은 적절한 염기를 사용하여, 적절한 알킬브로마이드 중간체 XII와 함께 적절한 알킬화 조건을 적용하여, 식 (I)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0211] 선택적으로, 중간체 Ⅲ은 실온에서, MeOH와 같은 적절한 용매 내에서, NaOH와 같은 적절한 수성 무기 염기를 사용하여 가수분해를 수행하고, 이어서 일반적으로 실온 부근의 온도에서, DCM 또는 DMF와 같은 적절한 유기 용매 내에서, DIPEA 또는 TEA와 같은 유기 염기의 존재 하에, TBTU 또는 HATU 또는 T3P와 같이 카복실산 파트너를 활성화시키는 제제의 존재 하에, 적절한 아마이드 커플링 조건 하에, 적절한 아민 Ⅷ 또는 Ⅸ와의 아마이드 커플링을 수행하여 중간체 Ⅱ로부터 제조될 수 있다.

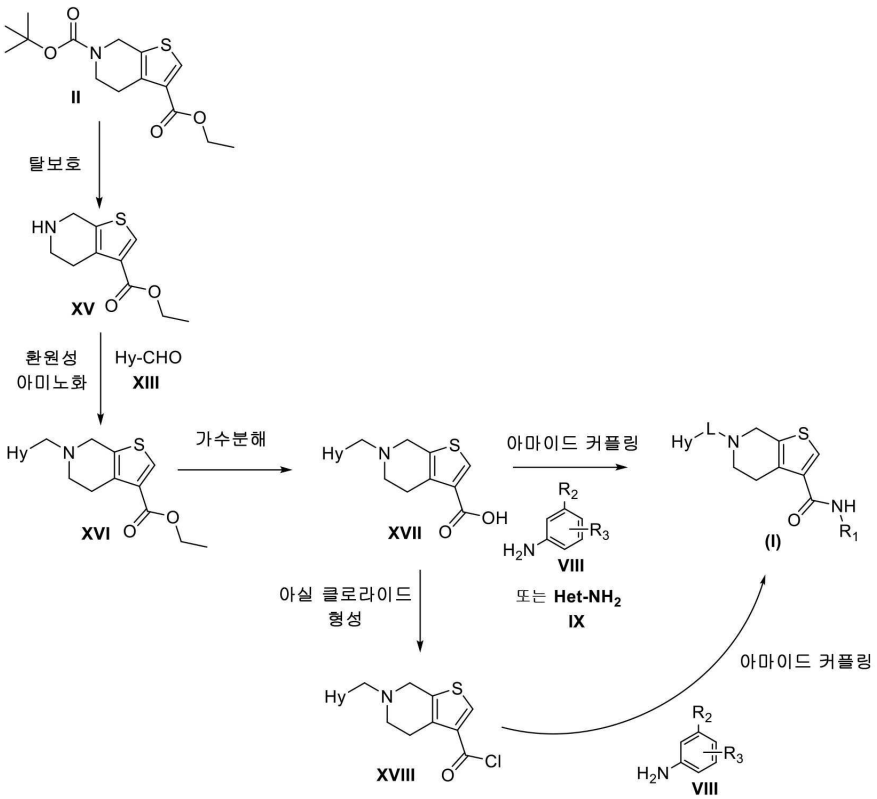
[0212] 선택적으로, 중간체 Ⅲ은 TCFH 및 1-메틸이미다졸의 존재 하에 아마이드화를 통해 중간체 Ⅱ로부터 제조되어, RT에서, DMF와 같은 용매 내에서, 적절한 아민 Ⅷ 또는 Ⅸ와 반응하는 일시적으로 활성화된 아실이미다졸리늄 중간체를 생성할 수 있다. 다른 접근법에서, 중간체 Ⅲ은 5℃ 내지 실온의 범위의 온도에서, 촉매량의 DMF의 존재 하에, 피리딘 또는 사이클로펜틸메틸에터와 같은 용매 내에서, $POCl_3$ 또는 싸이오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드와 같은 적절한 염소화 시약의 존재 하에, 중간체 Ⅱ로부터, 적절한 아민 Ⅷ 또는 Ⅸ로 직접 처리되는 대응하는 아실 클로라이드를 얻어서 제조될 수 있다.

[0213] 다르게는, 중간체 Ⅳ는 실온 내지 50℃의 범위의 온도에서, 필요한 경우, 티타늄 테트라하이드로아이소프로폭사이드와 같은 적절한 배위제(coordinating agent)의 존재 하에, 또는 필요한 경우, 마그네슘 설페이트와 같은 탈수제의 존재 하에, 아세트산과 같은 산의 존재 하에, DCM 또는 EtOH와 같은 적절한 용매 내에서, $Na(OAc)_3BH$ 또는 $NaCNBH_3$와 같은 적절한 환원제와 함께, 적절한 알데하이드 Ⅹ과의 환원성 아미노화 조건을 적용하여 중간체 Ⅴ로 전환될 수 있다. 중간체 Ⅴ는 DMF 또는 다이옥세인과 같은 적절한 용매 내에서, 세슘 카보네이트와 같은 적절한 염기 및 RuPhos Pd G3와 같은 적절한 팔라듐 촉매를 사용하여, 적절한 아민과의 부흐발트-하트윅(Buchwald-Hartwig) 크로스 커플링을 수행하여 식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 선택적으로, 중간체 Ⅴ는 110℃의 온도에서, 촉매량의 알루미늄 트라이플레이트(aluminium triflate)의 존재 하에, 톨루엔과 같은 적절한 용매 내에서, XantPhos와 같은 적절한 리간드와 함께, $Pd(dba)_2$와 같은 적절한 팔라듐 촉매를 사용하여, 적절한 아마이드와의 Pd-촉매화된 아마이드 N-아릴화를 수행하여 식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다.

[0214] 다른 접근법에서, 중간체 Ⅵ은 적절한 알데하이드 Ⅺ과 함께 전술된 적절한 환원성 아미노화 조건을 적용하여 중간체 Ⅴ로부터 제조될 수 있고, 후속적으로 실온에서, THF와 같은 적절한 용매 내에서, TEA 또는 DIPEA와 같은 적절한 염기를 사용하여, 적절한 아실클로라이드 ⅩⅣ와의 아마이드화를 통해 식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 식 (I)의 화합물은 또한 전술된 환원성 아미노화 조건을 따라서 그리고 적절한 알데하이드 ⅩⅢ을 사용하여 중간체 Ⅳ로부터 얻어질 수 있다. 다르게는, 식 (I)의 화합물은 전술된 조건을 적용하여, 적절한 카복실산과의 아마이드화를 통해 중간체 Ⅳ로부터 제조될 수 있다.

[0215] 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 반응식 2에 따라 제조될 수 있다.

반응식 2



[0216]

[0217] 반응식 2에 따라, 중간체 XV는 0℃ 내지 실온의 범위의 적절한 온도에서, DCM 또는 다이에틸 에터와 같은 적절한 용매 내에서, 예를 들어 TFA 또는 다이옥세인 내 HCl 또는 수성 HCl을 사용하여, 적절한 탈보호 조건 하에,

중간체 Ⅱ로부터 얻어질 수 있다. 중간체 XV는 실온 내지 50℃의 범위의 온도에서, 필요한 경우, 티타늄 테트라하이드로아이소프로폭사이드와 같은 적절한 배위제의 존재 하에, 또는 필요한 경우, 마그네슘 설페이트와 같은 탈수제의 존재 하에, 아세트산과 같은 산의 존재 하에, DCM 또는 EtOH와 같은 적절한 용매 내에서, $Na(OAc)_3BH$ 또는 $NaCNBH_3$와 같은 적절한 환원제와 함께, 적절한 알데하이드 XIII과의 환원성 아미노화를 거쳐 중간체 XVI을 얻을 수 있다. 후속적으로, 식 (I)의 화합물은 실온에서, MeOH와 같은 적절한 용매 내에서, NaOH와 같은 적절한 수성 무기 염기를 사용하여 가수분해를 수행하고, 이어서 일반적으로 실온 부근의 온도에서, DCM 또는 DMF와 같은 적절한 유기 용매 내에서, DIPEA 또는 TEA와 같은 유기 염기의 존재 하에, TBTU 또는 HATU 또는 T3P와 같이 카복실산 파트너를 활성화시키는 제제의 존재 하에, 적절한 아마이드 커플링 조건 하에, 적절한 아민 VIII 또는 IX와의 아마이드 커플링을 수행하여 중간체 XVI으로부터 제조될 수 있다. 선택적으로, 식 (I)의 화합물은 5℃ 내지 50℃의 범위의 온도에서, 필요한 경우, 촉매량의 DMF의 존재 하에, 필요한 경우, 피리딘 또는 사이클로펜틸메틸 에터와 같은 용매 내에서, $POCl_3$ 또는 싸이오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드와 같은 적절한 염소화 시약의 존재 하에, 중간체 XVII로부터 대응하는 아실 클로라이드 XVIII을 얻고, 이는 실온 부근에서, DCM과 같은 적절한 용매 내에서, TEA와 같은 적절한 염기를 사용하여 적절한 아마이드 VIII과의 아마이드 커플링을 거쳐 제조될 수 있다.

[0218] 본 출원에 기술된 본 발명의 다양한 태양들은 임의의 방식으로 본 발명을 제한하는 것을 의도하지 않은 하기 실시예들에 의해 설명된다.

[0219] **중간체 및 실시예의 제조**

[0220] 화합물의 화학명은 PerkinElmer ChemDraw Professional 19.1.1.21로 Structure To Name으로 IUPAC 이름을 지정하여 생성되었다. 실험 부분에서 설명되지 않은 합성에 대한 모든 시약은 상업적으로 이용가능하거나 또는 알려진 화합물이거나 또는 당업계의 통상의 기술자에 의해 알려진 방법에 의해 알려진 화합물로부터 형성될 수 있다.

[0221] 이하의 과정에서, 일부 출발 물질은 단계 번호에 표시가 있는 "중간체" 또는 "실시예" 번호를 통해 식별된다. 이는 단지 숙련된 화학자에게의 도움을 위해 제공된 것이다.

[0222] "유사한(similar)" 또는 "비슷한(analogous)" 과정은 상기 과정이 예를 들어 반응 온도, 시약/용매량, 반응 시간, 워크업(work-up) 조건 또는 크로마토그래피 정제 조건에 대하여 약간의 변형을 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[0223] 약어 - 의미

[0224] RM = 반응 혼합물(reaction mixture); TEA = 트라이에틸아민; HATU = (다이메틸아미노)-N,N-다이메틸(3H-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메탄이미늄 헥사플루오로포스페이트; DMAP = 4-다이메틸아미노피리딘(Dimetilamminopiridina); TCFH = 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸폼아미디늄 헥사플루오로포스페이트; DMF = *N,N*-다이메틸폼아마이드; Et_2O = 다이에틸 에터; EtOAc =에틸 아세테이트; THF = 테트라하이드로퓨란; DCM = 다이클로로메테인; ACN = 아세토나이트릴; MeOH = 메틸 알코올; IMS = 산업용 메틸화 스피리트(Industrial methylated spirit); RT = 실온(room temperature); LCMS = 액체 크로마토그래피/질량 분석기; HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피; TLC = 박층 크로마토그래피; SCX = 고체 양이온 교환(solid cation exchange); DMSO-d6 = 중수소화된 다이메틸 설폭사이드; $CDCl_3$ = 중수소화된 클로로폼; $NaBH_3CN$ = 소듐 사이아노보로하이드라이드; ACN-d3 = 중수소화된 아세토나이트릴; NMR = 핵 자기 공명; DIPEA = N,N-다이아이소프로필에틸아민; HCOOH = 폼산; UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피; n-BuLi = n-뷰틸리튬; RuPhos = 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로폭시바이페닐; XantPhos = 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸크산텐; $Pd(dba)_2$ = 비스(다이벤질리덴아세톤)팔라듐(0); RuPhos Pd G3 = (2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로폭시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트; STAB = 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드; AcOH = 아세트산; T3P = 프로판포스폰산 무수물; prep HPLC = 분취 고성능 액체 크로마토그래피; pTLC = 분취 박층 크로마토그래피; FCC= 플래시 컬럼 크로마토그래피; SM = 출발 물질(starting material); eq.= 당량(equivalents).

[0225] **일반적인 실험 상세**

[0226] NMR 특성화:

[0227] ^{1}H NMR 스펙트럼은 400 MHZ (양성자 주파수)에서 작동하는, 역상 검출용 자기 차폐 Z-경사자장 코일(self-shielded Z-gradient coil) 5 mm 1H/nX 광대역 프로브 헤드(probe head), 듀테륨 디지털 잠금 채널 유닛, 송신기 오프셋 주파수 이동을 가진 쿼드러처(quadrature) 디지털 검출 유닛을 구비한 Varian MR-400 분광기 상에서, 또는 Bruker Avance Ⅲ HD 400 MHz 상에서, 또는 Bruker Fourier 300 MHz 상에서 기록되었다. 화학적 이동(chemical shift)은 내부 기준으로서 테트라메틸 실레인(TMS)에 관하여 ppm으로 δ 값으로서 보고된다. 커플링 상수 (J 값)은 헤르츠 (Hz)로 주어지고, 다중도(multiplicities)는 다음의 약어를 사용하여 보고된다 (s= singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, dd= doublet of doublets, dt=doublet of triplets, m=multiplet, br=broad, nd=not determined).

[0228] 일부 경우에, 아마이드 결합 또는 아민 결합 (교환가능한 양성자)으로부터의 신호 NH가 보이지 않는다.

[0229] 몇몇 경우에, 일부 신호는 물의 신호 아래 또는 DMSO의 신호 아래 또는 다른 잔류 용매의 신호 아래 가려져 있을 수 있다.

[0230] **LC/UV/MS 분석 방법**

[0231] LC/MS 체류 시간(retention time)은 ± 0.5 분의 실험 오차에 의해 영향을 받는 것으로 추정된다.

[0232] **방법 1** Acquity CSH C18 컬럼 50 mm x 2.1 mm 1.7 ㎛, 40℃에서 유지; 이동상: 용리액 A (물/ACN 95:5 +0.05% HCOOH) 내 용리액 B (ACN/물 95:5 +0.05% HCOOH), 3.5 분 이내에 1% 내지 99.9%. 유속(flow rate): 1 mL/분. 파장: 210-400 nm DAD. UPLC + Waters PDA + Waters QDA.

[0233] **방법 2** Kinetex® XB-C18 컬럼, 4.6x50 mm, 2.6 ㎛, 25℃에서 유지. 이동상: ACN (0.1% HCOOH) 내 물 (0.1% HCOOH), 3.90 분 이내에 80% 내지 5%; 유속: 1.0 mL/분; 파장: 190-340 nm DAD. DAD 검출기/Thermo Scientific MSQ Plus가 구비된 Dionex UHPLC Ultimate 3000.

[0234] **방법 3** Kinetex® XB-C18 컬럼, 4.6x50 mm, 2.6 ㎛, 25℃에서 유지. 이동상: ACN (0.1% HCOOH) 내 물 (0.1% HCOOH), 4.75 분 이내에 95% 내지 20%; 유속: 1.0 mL/분; 파장: 190-340 nm DAD. DAD 검출기/Thermo Scientific MSQ Plus가 구비된 Dionex UHPLC Ultimate 3000.

[0235] **방법 4** Kinetex® XB-C18 컬럼, 4.6x50 mm, 2.6 ㎛, 25℃에서 유지. 이동상: ACN (0.1% HCOOH) 내 물 (0.1% HCOOH), 3.90 분 이내에 90% 내지 5%; 유속: 1.0 ml/분; 파장: 190-340 nm DAD. DAD 검출기/Thermo Scientific MSQ Plus가 구비된 Dionex UHPLC Ultimate 3000.

[0236] **방법 5** Kinetex® XB-C18 컬럼, 4.6x50 mm, 2.6 ㎛, 25℃에서 유지. 이동상: ACN (0.1% HCOOH) 내 물 (0.1% HCOOH), 3.90 분 이내에 70% 내지 5%; 유속: 1.0 ml/분; 파장: 190-340 nm DAD. DAD 검출기/Thermo Scientific MSQ Plus가 구비된 Dionex UHPLC Ultimate 3000.

[0237] **방법 6** Kinetex® XB-C18 컬럼, 4.6x50 mm, 2.6 ㎛, 25℃에서 유지. 이동상: ACN (0.1% HCOOH) 내 물 (0.1% HCOOH), 3.90 분 이내에 70% 내지 5%; 유속: 1.0 ml/분; 파장: 190-340 nm DAD. DAD 검출기/Thermo Scientific ISQ EC 질량 분석기가 구비된 Dionex UHPLC Ultimate 3000.

[0238] **방법 7** Kinetex® XB-C18 컬럼, 4.6x50 mm, 2.6 ㎛, 25℃에서 유지. 이동상: ACN (0.1% HCOOH) 내 물 (0.1% HCOOH), 3.90 분 이내에 80% 내지 5%; 유속: 1.0 ml/분; 파장: 190-340 nm DAD. DAD 검출기/Thermo Scientific ISQ EC 질량 분석기가 구비된 Dionex UHPLC Ultimate 3000.

[0239] **방법 8** Acquity UPLC BEH Shield RP18 컬럼, 100 x 2.1mm, 1.72 ㎛ (플러스 가드 카트리지), 40℃에서 유지. 이동상: 물 내 ACN + 10 nM 암모늄 바이카보네이트, 5.6 분 이내에 5% 내지 95%. 유속: 0.4 ml/분. 파장: 210-400 nm DAD. UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, 단일 사중극자(single quadrapole) UPLC-MS

[0240] **방법 9** Acquity UPLC HSS C18 컬럼, 100 x 2.1mm, 1.8 ㎛ (플러스 가드 카트리지), 40℃에서 유지. 이동상: 물 (0.1% HCOOH) 내 ACN (0.1% HCOOH), 5.6 분 이내에 5% 내지 95%. 유속: 0.4 ml/분. 파장: 210-400 nm DAD. UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, 단일 사중극자 UPLC-MS

[0241] **방법 10:** Acquity UPLC BEH C18 컬럼, 100 x 2.1mm, 1.7 μM, 40℃에서 유지. 이동상: 물 (0.03% NH_3) 내 ACN (0.03% NH_3), 5.6 분 이내에 5% 내지 95%; 유속: 0.4 ml/분; 파장: 100-800 nm DAD. PDA 검출기 및 ZQ 질량 분석기가 구비된 Acquity UPLC.

[0242] **방법 11:** Agilent Zorbax 컬럼 4.6x50mm, 3.5 ㎛, 40℃에서 유지. 이동상: 물 (0.1% HCOOH) 내 ACN (0.1% HCOOH), 2 분 이내에 5% 내지 95%. 유속: 3.0 ml/분. 파장: 210-400 nm DAD. Waters 2795/2695 분리 모듈 + Waters DAD + Micromass ZQ, 단일 사중극자 LC-MS.

[0243] **방법 12:** Acquity BEH UPLC 컬럼, 2.1x50mm, 1.7 ㎛, 40℃에서 유지. 이동상: 물 (0.03% NH_3) 내 ACN (0.03% NH_3), 1.5 분 이내에 8% 내지 97%; 유속: 0.8 ml/분; 파장: 210-400 nm DAD. PDA 검출기 및 QDa가 구비된 Acquity H-Class UPLC.

[0244] **방법 13:** Waters Sunfire C18 컬럼, 4.6x50mm, 3.5 ㎛, 40℃에서 유지. 이동상: 물 내 ACN + 10mM 암모늄 바이카보네이트, 2.5 분 이내에 5 내지 95%. 유속: 2.0 ml/분. 파장: 210-400 nm DAD. Waters 2795 분리 모듈 + Waters DAD + Micromass ZQ, 단일 사중극자 LC-MS

[0245] 출발 물질의 제조과정이 기재되어 있지 않은 경우, 이들은 상업적으로 이용가능하거나, 문헌에 알려져 있거나, 또는 표준 절차를 사용하여 해당 기술분야의 통상의 기술자가 쉽게 얻을 수 있는 것들이다. 모든 용매는 상업적 공급원으로부터 구입하였고, 추가 정제 없이 사용되었다.

[0246] 분취 HPLC는 염기성 조건 (ACN+0.1%NH_3, H_2O+0.1%NH_3) 및 산성 조건 (ACN+0.1% HCOOH, H O+0.1%HCOOH) 모두에서 역상 (C18) 분취 HPLC를 사용하여 수행되었으며, 마지막 경우, 잔류물은 $NaHCO_3$ (15% aq. sol.)과 함께 분쇄(triturate)되고, 그러고 나서 침전물을 Schott 깔때기를 통해 여과하고, 물로 헹구고, 바이알로 이동시키고, RT에서 밤새 고진공(high vacuum)에서 건조시키거나, 또는 선택적으로, 달리 명시되지 않는 한, SCX (NH)를 사용하여 생성물의 유리 염기(free base)를 얻는다. 박층 크로마토그래피는 Merck 실리카겔 60 F254 TLC 플레이트에서 수행되었다. 분취 박층 크로마토그래피(preparative thin-layer chromatography, pTLC)는 유니플레이트 1000 마이크론 또는 500 마이크론 실리카겔 플레이트와 함께 수행되었다. 플래시 크로마토그래피가 수행되었다.

[0247] **일반적인 합성 과정**

[0248] **일반 과정 A**

[0249] DMF (0.1M 농도) 내 필요한 카복실산 (1.00 eq) 및 HATU (1.20 내지 2.00 eq)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (3.00 내지 8.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 RT에서 교반하고, 그러고 나서 필요한 아민 (1.00 eq)을 첨가하였다. LCMS가 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 반응 혼합물을 RT에서 교반하고, 그러고 나서 농축시켰다.

[0250] **일반 과정 B**

[0251] 필요한 카복실산 (1.00 eq)을 싸이오닐 클로라이드 (30 eq) 내에 현탁시키고, 반응 혼합물을 2시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 내에 현탁시키고 재농축시켜 중간체 아실 클로라이드를 얻었다. DCM (0.1M 농도) 내 필요한 아닐린 (1.00 eq) 및 TEA (3.00 eq)의 용액에 상기 아실 클로라이드를 첨가하였다. LCMS가 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 반응 혼합물을 RT에서 교반하고, 그러고 나서 진공 하에 농축시켰다.

[0252] **일반 과정 C**

[0253] MeOH (0.03M 농도) 내 필요한 아민 (1.00 eq) 및 필요한 알데하이드 (1.00 eq)의 용액에 티타늄(IV) 아이소프로폭사이드 (3.00 eq)를 첨가하고 2시간 동안 환류(reflux)하였다. 반응물을 RT로 냉각시키고, $NaBH_3CN$ (2.50 eq)을 첨가하고, 밤새 RT에서 교반을 계속하였다. 반응물을 물로 켄치(quench)하고, celite(셀라이트)를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다.

[0254] **일반 과정 D**

[0255] DCM (0.1 M 농도) 내 필요한 알데하이드 (1.00 eq)의 용액에 필요한 아민 (1.10 eq), 티타늄(IV) 아이소프로폭사이드 (2.00 eq) 및 AcOH (3.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. STAB (2.00 eq)를 첨가하고, LCMS가 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 잔류물을 Isolute SCX-II 카트리지 상에 로딩하고, MeOH로 세척하고, 그러고 나서 2M NH_3/MeOH로 방출시켰다. 용출액(eluate)을 진공 하에 농축시켰다.

[0256] **일반 과정 E**

[0257] STAB (2.00 eq)를 DCM (15.00 mL) 내 알데하이드 (1.25 eq), 아민 (1.00 eq), AcOH (0.01 eq) 및 $MgSO_4$ (4.00 eq)의 혼합물에 첨가하고, LCMS가 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (aq) 및 DCM 사이에 분배하고, 그러고 나서 DCM으로 재추출하였다. 결합된 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켰다.

[0258] **일반 과정 F**

[0259] MeOH (0.075 M 농도) 내 필요한 알데하이드 (1.00 eq) 및 필요한 아민 (1.00 eq)의 혼합물에 AcOH (10 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90분 동안 65℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (0.025 M 농도) 내에 현탁시키고, 소듐 STAB (3.50 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, $KHSO_{4(aq)}$의 10% 용액(sol)으로 처리하였다. 15분 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 수성 Na_2CO_3로 염기성화시키고, 층들을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 추출하고, 결합된 유기 추출물을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다.

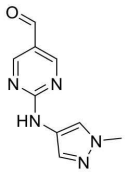
[0260] **일반 과정 G**

[0261] ACN (0.2M 농도) 내 필요한 산 (1.00 eq), 필요한 아민 (1.00 내지 1.30 eq) 및 1-메틸이미다졸 (3.50 eq)의 용액에 TCFH (1.20 내지 1.50 eq)를 첨가하였다. LCMS가 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 포화 $NaHCO_{3(aq)}$ 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 상들을 분리하고, 수성상을 2xEtOAc로 추출하고, 결합된 유기상을 소수성 프릿을 통해 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다.

[0262] **일반 과정 H**

[0263] DMF (0.075 M 농도) 내 필요한 알데하이드 (1.00 eq) 및 필요한 아민 (1.50 eq)의 혼합물에 AcOH (2.00 eq) 및 $MgSO_4$ (2.00 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 STAB (2.00 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 60℃에서 가열하였다. 반응물을 DCM 및 수성 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 결합된 유기상을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 용매를 진공 하에 농축시켰다.

[0264] **중간체 1: 2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-카브알데하이드의 제조**

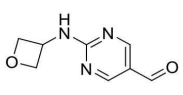
[0265] 

[0266] **단계 1; 2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-카브알데하이드**

[0267] 2-클로로피리미딘-5-카브알데하이드 (50 mg, 0.351 mmol)를 THF (3.5 mL) 내에 용해시키고, 그러고 나서 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (41 mg, 0.421 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 RT에서 교반하였다. 혼합물을 DCM 및 브라인(brine)을 첨가하여 켄치하였다. 상들을 분리하고, 수층(water layer)을 DCM (x2)으로 세척하였다. 모든 결합된 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조물질을 헥세인/EtOAc 1:1로 용리하는 FCC에 의해 정제하여 표제 생성물 (35 mg, 39%)을 얻었다.

[0268] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.45 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.92 - 8.79 (m, 2H), 7.99 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

[0269] **중간체 20: 2-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘-5-카브알데하이드의 제조**

[0270] 

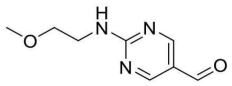
[0271] **단계 1: 2-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘-5-카브알데하이드**

[0272] DMSO (1.5 mL) 내 2-클로로피리미딘-5-카브알데하이드 (50 mg, 0.351 mmol, 1.00 eq)의 용액에, TEA (0.049

mL, 0.351 mmol, 1.00 eq) 및 3-아미노옥세테인 (0.027 mL, 0.386 mmol, 1.10 eq)을 첨가하고, 용액을 2시간 동안 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, 물 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켜 표제 화합물 (62 mg, 100%)을 얻었다.

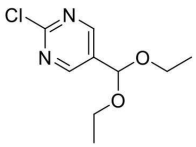
[0273] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 180.2; t_R = 1.00 분 방법 11

[0274] **중간체 21: 2-((2-메톡시에틸)아미노)피리미딘-5-카브알데하이드의 제조**



[0275]

[0276] **단계 1: 2-클로로-5-(다이에톡시메틸)피리미딘 (중간체 22)**

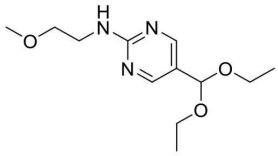


[0277]

[0278] EtOH (60 mL) 내 2-클로로피리미딘-5-카브알데하이드 (3000 mg, 21.0 mmol, 1.00 eq) 및 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트 (400 mg, 2.10 mmol, 0.10 eq)의 현탁액에 트라이에틸 오쏘포메이트 (11 mL, 63.1 mmol, 3.00 eq)를 첨가하고, 혼합물을 80℃로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 10 mL의 포화 수성 $NaHCO_3$를 첨가하고, EtOH를 증발시켰다. 생성된 현탁액을 EtOAc로 추출하고, 유기물을 결합하고(한 데 모으고), 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 FCC (120 g, 사이클로헥세인 내 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3760 mg, 17.4 mmol, 82%)을 얻었다.

[0279] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.77 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 4H), 1.19 (t, J=7.1 Hz, 6H).

[0280] **단계 2: 5-(다이에톡시메틸)-N-(2-메톡시에틸)피리미딘-2-아민 (중간체 23)**



[0281]

[0282] DMF (3.0 mL) 내 중간체 22 (200 mg, 0.923 mmol, 1.00 eq) 및 2-메톡시에틸아민 (80 µL, 0.923 mmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3 (319 mg, 2.31 mmol, 2.50 eq)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물, 1:1 물/브라인 및 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 FCC (12g, 사이클로헥세인 내 0-80% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (103 mg, 44%)을 얻었다.

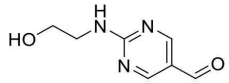
[0283] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.25 (s, 2H), 7.23 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 8H), 3.26 (s, 3H), 1.16 (t, J=7.0 Hz, 6H).

[0284] **단계 3: 2-((2-메톡시에틸)아미노)피리미딘-5-카브알데하이드 (중간체 21)**

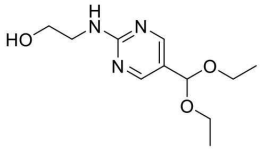
[0285] THF (1.0 mL) 내 중간체 23 (101 mg, 0.396 mmol, 1.00 eq)의 용액에 1 M HCl (21 mL, 20.6 mmol, 52.0 eq)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 rt에서, 그러고 나서 밤새 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 얼음 수조 (ice bath)에서 냉각시키고, 2M aq. NaOH로 ~pH 13으로 염기성화시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 결합된 유기물을 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켜 표제 화합물 (60 mg, 84%)을 얻었다.

[0286] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.74 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.36 (t, J=5.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 4H), 3.27 (s, 3H).

[0287] **중간체 24: 2-(2-하이드록시에틸아미노)피리미딘-5-카브알데하이드의 제조**

[0288] 

[0289] **단계 1: 2-[[5-(다이에톡시메틸)피리미딘-2-일]아미노]에탄올 (중간체 25)**

[0290] 

[0291] DMF (3.00 mL) 내 2-클로로-5-(다이에톡시메틸)피리미딘 (200 mg, 0.923 mmol, 1.00 eq) 및 에탄올아민 (0.056 mL, 0.923 mmol, 1.00 eq)의 용액에 K_2CO_3 (319 mg, 2.31 mmol, 2.50 eq)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc에서 희석시키고, 물, 1:1 물/브라인, 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 FCC (12g, c-Hex 내 0-100% EtOAc, 15 CV)에 의해 정제하여 표제 화합물 (63 mg, 28%)을 얻었다.

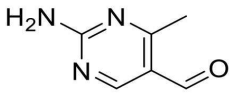
[0292] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (s, 2H), 7.14 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.67 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 6H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.0 Hz, 6H)

[0293] **단계 2: 2-(2-하이드록시에틸아미노)피리미딘-5-카브알데하이드 (중간체 24)**

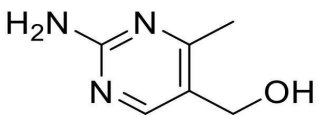
[0294] THF (1.00 mL) 내 중간체 25 (61 mg, 0.253 mmol, 1.00 eq)의 용액에, H_2O 내 1M HCl의 용액 (13 mL, 13.1 mmol, 52.0 eq)을 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 rt에서, 그러고 나서 밤새 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 얼음 수조에서 냉각시키고, 2M aq. NaOH로 ~pH 13으로 염기성화시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 대부분의 물질이 수성층에 머물러 있었다. 이를 농축시키고, 고체를 MeOH에서 분쇄하였다. 용해된 물질을 유기 추출물과 결합하고, 농축시켜, 표제 화합물 (42 mg)을 얻고, 정량적(quantitative) 수율을 가정하여 추가 정제 없이 다음 단계에 취하였다.

[0295] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 168.2; t_R = 0.88 분 방법 11

[0296] **중간체 26: 2-아미노-4-메틸피리미딘-5-카브알데하이드의 제조**

[0297] 

[0298] **단계 1: (2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)메탄올 (중간체 27)**

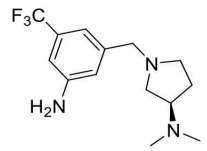
[0299] 

[0300] THF (12 mL) 내 2-아미노-4-메틸-피리미딘-5-카복실산 (250 mg, 1.63 mmol, 1.00 eq)의 현탁액에, 아이소뷰틸 클로로포메이트 (0.25 mL, 1.96 mmol, 1.20 eq)에 이어서 4-메틸모폴린 (0.22 mL, 1.96 mmol, 1.20 eq)을 0℃에서 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액(filtrate)에 물 (0.60 mL) 내 $NaBH_4$ (93 mg, 2.45 mmol, 1.50 eq)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 rt로 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc에서 희석시키고, 물, 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 다음 단계에 바로 사용하였다.

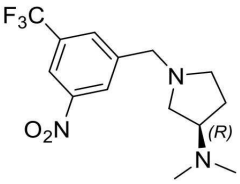
[0301] **단계 2: 2-아미노-4-메틸피리미딘-5-카브알데하이드 (중간체 26)**

[0302] THF (6.00 mL) 내 중간체 27 (100%, 148 mg, 1.06 mmol, 1.00 eq)의 용액에 산화 망간(IV)(Manganese(IV) oxide) (462 mg, 5.32 mmol, 5.00 eq)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc에서 희석시키고, celite의 패드를 통해 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물(crude product)을 다음 단계로 바로 가지고 갔다.

[0303] **중간체 28: (*R*)-1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-N,N-다이메틸피롤리딘-3-아민의 제조**

[0304] 

[0305] **단계 1: (*R*)-N,N-다이메틸-1-(3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)피롤리딘-3-아민 (중간체 29)**

[0306] 

[0307] 실온에서 DCM (23.00 mL) 내 3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드 (750 mg, 3.42 mmol) 및 (*R*)-(+)-3-(다이메틸아미노)피롤리딘 (478 μL, 3.77 mmol)의 용액에 티타늄(IV) 아이소프로폭사이드 (2.0 mL, 6.85 mmol) 및 AcOH (588 μL, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그러고 나서 STAB (1.45 g, 6.85 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 2.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물을 첨가하여 켄치하고, 상들을 분리하였다. 수성상을 NaOH를 첨가하여 pH 9로 조정하고, DCM을 첨가하였다. 결합된 상을 Celite 패드를 통해 여과하고, 그러고 나서 분리하였다. 수성상을 DCM으로 재추출하고, 결합된 유기상을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 FCC (24g 카트리지, DCM 내 0 - 5% 2M NH_3/MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (786 mg, 72%)을 얻었다.

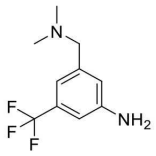
[0308] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), {3.86 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J=14.2 Hz, 1H), AB system}, 2.79 - 2.53 (m, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H). 1H는 관찰되지 않았고, DMSO 신호와 겹치는 것으로 추정됨.

[0309] **단계 2: (*R*)-1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-N,N-다이메틸피롤리딘-3-아민 (중간체 28)**

[0310] 팔라듐 (10% wt. 탄소 상, 79 mg, 0.739 mmol)에 IMS (24.5 mL) 내 중간체 29 (786 mg, 2.48 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 수소 분위기 하에 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 celite를 통해 여과하고, 여과 베드(filter bed)를 DCM으로 세척하였다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (710 mg, 99%)을 얻었다.

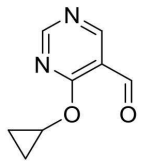
[0311] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.58 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J=13.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.31 (dd, J=6.8, 8.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H)

[0312] 아래 표에 보고된 중간체들은 중간체 28, 단계 1-2에 대해 설명된 바와 같은 환원성 아미노화를 통해, 단계 1에서 대응하는 상업적인 아민 및/또는 대응하는 아릴 알데하이드를 적용하여 제조되었다.

중간체 번호	구조	단계 1 SM 양 (수율)	단계 2 최종 생성물 양 (수율)	데이터
30		다이메틸아민 (THF 내 2M 용액): 0.50 mL, 1.00 mmol (1.1 eq) (84 mg, 37%)	67 mg (91%)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.24 - 2.24 (m, 6H)
31		4-나이트로-2-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드: 125 mg, 0.570 mmol 다이메틸아민 (THF 내 2M 용액): 0.31 mL, 0.628 mmol (132 mg, 93%)	104 mg (90%)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)

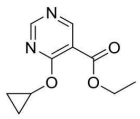
[0313]

[0314] **중간체 32: 4-(사이클로프로폭시)피리미딘-5-카브알데하이드의 제조**



[0315]

[0316] **단계 1: 에틸 4-(사이클로프로폭시)피리미딘-5-카복실레이트 (중간체 33)**

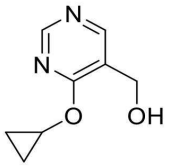


[0317]

[0318] 사이클로프로판올 (THF 내 0.9 M, 2.7 mL, 2.41 mmol, 1.50 eq)의 용액을 THF (2.0 mL) 내 NaH (미네랄 오일 내 60% 분산, 129 mg, 3.22 mmol, 2.00 eq)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 얼음/물 상에서 교반한 후, THF (0.7 mL) 내 에틸 4-클로로피리미딘-5-카복실레이트 (300 mg, 1.61 mmol, 1.00 eq)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물 상에서 냉각시키고, 포화 $NH_4Cl_{(aq)}$을 첨가하였다. 수성상을 3x EtOAc로 추출하고, 결합된 유기상을 소수성 프릿을 통해 통과시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (326 mg, 97%)을 얻었다.

[0319] ^{1} H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.36 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J=4.6 Hz, 4H)

[0320] **단계 2: [4-(사이클로프로폭시)피리미딘-5-일]메탄올 (중간체 34)**



[0321]

[0322] 무수(anhydrous) THF (10.9 mL) 내 중간체 33 (251 mg, 1.21 mmol, 1.00 eq)의 용액을 10분 동안 아르곤으로 스파징(sparge)하고, 드라이-아이스/아세톤 수조 상에서 냉각시킨 후, 2 M $LiAlH_4$ (THF 내 2M, 0.54 mL, 1.08 mmol, 0.900 eq)를 적가(dropwise addition)하였다. TLC가 SM의 소모를 나타낼 때까지 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 무수 Et_2O (10 mL)로 희석시켰다. 플라스크를 얼음/물 수조로 이동시키고, 물 (41 μL), 15% NaOH (aq) (41 μL) 및 물 (123 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 실온으로 가온하면서 교반하였다. $MgSO_4$를 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 수득된 고체를 15 ㎛ 실리카 겔 상에서 FCC (25 g 카트리지, DCM 내 0-7% 2M NH_3/MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (107 mg, 53%)을 얻었다.

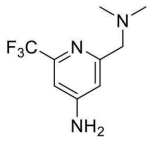
[0323] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 167; t_R = 0.72 분 방법 12

[0324] **단계 3: 4-(사이클로프로폭시)피리미딘-5-카브알데하이드 (중간체 32)**

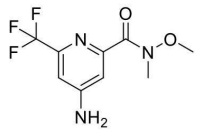
[0325] 얼음/물 수조 상에서 교반된, 무수 DCM (4 mL) 내 중간체 34 (130 mg, 0.782 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 데스-마틴 퍼아이오디난(Dess-Martin periodinane) (431 mg, 1.02 mmol, 1.30 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하고, DCM으로 희석시켰다. 유기상을 10% wt. $Na_2S_2O_{5\ (aq)}$에 이어서 포화 $NaHCO_{3(aq)}$로 세척하였다. $NaHCO_{3(aq)}$ 용액을 DCM으로 추출하고, 결합된 유기상을 소수성 프릿을 통해 통과시키고, 진공 하에 부분적으로 농축시켜 표제 화합물 (194 mg, >100%)을 얻었다.

[0326] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl) δ 10.27 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 0.94 - 0.85 (m, 4H).

[0327] **중간체 35: 2-((다이메틸아미노)메틸)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-아민의 제조**

[0328] 

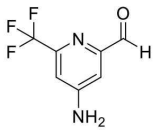
[0329] **단계 1: 4-아미노-N-메톡시-N-메틸-6-(트라이플루오로메틸)피콜린아마이드 (중간체 36)**

[0330] 

[0331] 일반 과정 A에 따라 4-아미노-6-(트라이플루오로메틸)피콜린산 (445 mg, 2.16 mmol) 및 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (232 mg, 2.37 mmol)로부터 제조되었다. 실리카 FCC (80g 카트리지, 사이클로헥세인 내 0-50% EtOAc (+0.1% NEt_3))에 의해 정제를 수행하여 표제 화합물 (369 mg, 68%)을 얻었다.

[0332] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.96 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)

[0333] **단계 2: 4-아미노-6-(트라이플루오로메틸)피콜린알데하이드 (중간체 37)**

[0334] 

[0335] 얼음/물 수조에서 냉각된 THF (4.82 mL) 내 중간체 36 (308 mg, 1.24 mmol)의 교반 용액에, 6℃ 미만으로 내부 온도를 유지하면서 $LiAlH_4$ (THF 내 2M, 0.62 mL, 1.24 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 무수 Et_2O (5 mL)로 희석시켰다. 물 (47 μL), 15% $NaOH_{(aq)}$ (47 μL) 및 물 (141 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 15분 동안 교반하였다. 무수 $MgSO_4$를 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 교

반하고, 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (252 mg, >100%)을 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0336] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 191; t_R = 0.95 분 방법 12

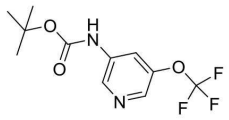
[0337] **단계 3: 2-((다이메틸아미노)메틸)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-아민 (중간체 35)**

[0338] 일반 과정 D에 따라 중간체 37 (126 mg, 0.663 mmol) 및 다이메틸아민 (THF 내 2M 용액) (0.33 mL, 0.663 mmol)으로부터 제조되었다. 실리카 FCC (12g 카트리지, DCM 내 0-8% 2M NH_3/MeOH)에 의해 정제를 수행하여 표제 화합물 (65 mg, 44%)을 얻었다.

[0339] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.78 - 6.77 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.18 (s, 6H).

[0340] **중간체 38: 5-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-아민 (하이드로클로라이드 염)의 제조**

[0341] **단계 1: tert-뷰틸 N-[5-(트라이플루오로메톡시)-3-피리딜]카바메이트 (중간체 39)**

[0342] 

[0343] 1,4-다이옥세인 (5 mL) 내 tert-뷰틸 카바메이트 (102 mg, 0.868 mmol, 1.20 eq), Xantphos (63 mg, 0.108 mmol, 0.150 eq), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)-클로로폼 부가체(adduct) (37 mg, 0.0362 mmol, 0.0500 eq) 및 Cs_2CO_3 (283 mg, 0.868 mmol, 1.20 eq)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 3-브로모-5-(트라이플루오로메톡시)피리딘 (175 mg, 0.723 mmol, 1.00 eq)으로 처리하였다. 반응물을 1시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite의 패드를 통해 여과하고, 그러고 나서 이를 다이옥세인으로 세척하고, 결합된 유기상을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 FCC (0-100%, 사이클로헥세인 내 EtOAc)에 의해 정제하고, 그러고 나서 밤새 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (115 mg, 0.413 mmol, 57%)을 얻었다.

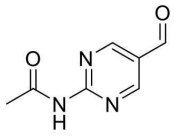
[0344] ^{1} H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 1.54 (s, 9H).

[0345] **단계 2: 5-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-아민 (하이드로클로라이드 염) (중간체 38)**

[0346] 1,4-다이옥세인 (3 mL) 내 중간체 39 (115 mg, 0.413 mmol, 1.00 eq)의 용액에 1,4-다이옥세인 내 HCl 4N (3.0 mL, 0.413 mmol, 1.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 Et_2O (20mL)로 희석시키고 여과하였다. 고체를 Et_2O로 세척하고 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (60 mg, 0.280 mmol, 68%)을 얻었다.

[0347] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 179; t_R = 0.88 분 방법 13

[0348] **중간체 40: N-(5-폼일피리미딘-2-일)아세트아마이드의 제조**

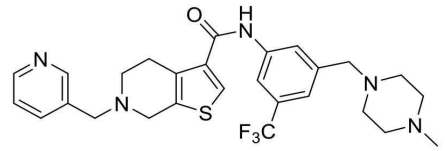
[0349] 

[0350] **단계 1: N-(5-폼일피리미딘-2-일)아세트아마이드 (중간체 40)**

[0351] 2-아미노피리미딘-5-카복스알데하이드 (100 mg, 0.812 mmol, 1.00 eq)를 아세트산 무수물(acetic anhydride) (2.0 mL, 22.8 mmol, 28.1 eq) 내에 용해시키고, 반응 혼합물을 90분 동안 140℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체가 침전되었고, 반응물을 2:1 사이클로헥세인/Et_2O로 세척하고, 여과하고, 고체를 사이클로헥세인으로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물 (84 mg, 0.509 mmol, 62.6% 수율)을 얻었다.

[0352] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 10.03 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).

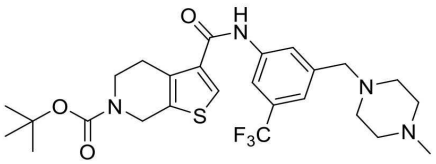
[0353] **실시예 1: N-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리딘-3-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 1

[0354]

[0355] **단계 1; tert-뷰틸 3-((3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)카바모일)-4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-6(5H)-카복실레이트 (중간체 2)**

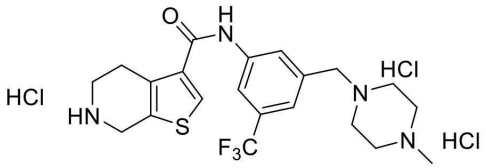


[0356]

[0357] 3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 (1050 mg, 3.84 mmol)을 질소 하에 건조(dry) THF (부피: 50 ml, 비율: 2.500) 내에 용해시키고, 혼합물을 15분 동안 -78℃에서 교반하고, 그러고 나서 헥세인 내 n-BuLi 2.5M (1.342 ml, 3.36 mmol)을 5분 내에 적가하고, 반응물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. THF (부피: 20 ml, 비율: 1.000) 내 6-(tert-뷰틸) 3-에틸 4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3,6(5H)-다이카복실레이트 (950 mg, 3.05 mmol)의 용액을 10분 동안 적가하고, 온도를 RT에서 증가시키고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 10 mL의 물을 첨가하여 반응물을 켄치하고, 용매를 감압에 의해 증발시켰다. 고체를 DCM (50 mL) 내에 용해시키고, 유기층을 H_2O (2x 20 mL) 및 브라인 (1x20 mL)으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 조물질을 역상 FCC에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.41 g, 2.62 mmol, 86 % 수율)을 얻었다.

[0358] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세톤-d6) d ppm 9.58 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.09 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.38 (s, 1H) 4.65 (s, 2H) 3.67 (t, J=5.81 Hz, 2H) 3.57 (s, 2H) 2.91 - 3.05 (m, 2H) 2.32 - 2.56 (m, 8H) 2.21 (s, 3H) 1.47 (s, 9H).

[0359] **단계 2; N-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 트라이하이드로클로라이드 (중간체 3)**



[0360]

[0361] 중간체 2 (1.41g, 2.62 mmol,)를 진한(concentrated) HCl (3.0 ml, 99 mmol) 내에 용해시키고, 용액을 10분 동안 RT에서 교반하였다. 50 mL의 에탄올을 반응물에 첨가하고, 표제 화합물 (1.31 g, 2.391 mmol, 91 % 수율)이 얻어질 때까지 감압에 의해 용매를 증발시켰다.

[0362] **단계 3; 6-(4-사이아노벤질)-N-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 1)**

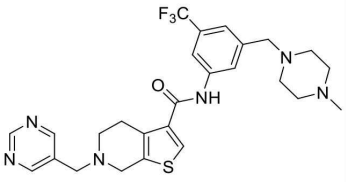
[0363] 중간체 3 (30 mg, 0.055 mmol,), 3-(브로모메틸)피리딘 하이드로브로마이드 (13.85 mg, 0.055 mmol)를 DMF (부피: 3 ml) 내에 용해시키고, 그러고 나서 DIPEA (0.057 ml, 0.329 mmol)를 한 부분으로 첨가하였다. 용액을 RT에서 계속(on) 교반하였다. 조물질을 분취(prep)HPLC (컬럼 XSelect® CSHTM Prep C18 5㎛ OBDTM 19x100 mm; 5-95% ACN/H_2O (0.1% HCOOH), 20ml/분, RT)에서 정제하였다. 관련 분획을 결합하고, Isolute® SCX-2 카트리지 상

에 로딩하고, MeOH로 세척하고, 생성물을 7N 메탄올성 암모니아(methanolic ammonia)로 용리하였다. 잔류물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (17.6 mg, 0.033 mmol, 60.7 % 수율)을 얻었다.

[0364] ^{1}H NMR (400 MHz, ACN-d3) δ ppm 8.70 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.60 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.23 Hz, 2H), 7.76 (br d, J=7.67 Hz, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.94 (br t, J=5.59 Hz, 2H), 2.78 (t, J=5.70 Hz, 2H), 2.27 - 2.53 (br s, 8H), 2.20 (s, 3H).

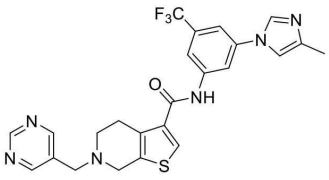
[0365] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 530.4; t_R = 0.53 방법 1

[0366] 아래 화합물은 실시예 1, 단계 1-3에 대해 설명된 바와 같은 친핵성 치환을 통해, 단계 3에서 대응하는 상업적으로 이용가능한 벤질 브로마이드를 적용하여 제조되었다.

실시예 번호	구조	SM 양	생성물 양 (수율)	정제 방법	데이터
2		중간체 3: 50 mg	27.4 mg (57%)	분취 HPLC + SCX	^{1}H NMR (400 MHz, ACN-d3) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.71 - 8.74 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.71 및 3.72 (2s, 2H 각각, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.95 (br t, J=5.70 Hz, 2H), 2.80 (t, J=5.81 Hz, 2H), 2.27 - 2.55 (m, 8H), 2.20 (s, 3H) LC-MS (ESI): 방법 1 t_R = 0.60 분; *m/z* (M+1) = 531.4

[0367]

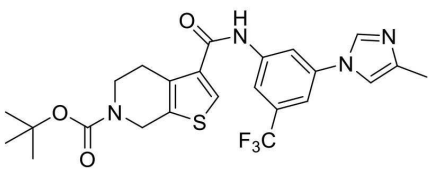
[0368] **실시예 3: N-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 3

[0369]

[0370] **단계 1; tert-뷰틸 3-((3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)카바모일)-4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-6(5H)-카복실레이트 (중간체 4)**



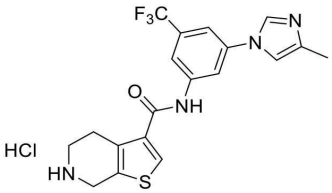
[0371]

[0372] DCM (26.5 ml) 내 6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산 (1.5 g, 5.29 mmol) 및 3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 (1.277 g, 5.29 mmol)의 용액에 DIPEA (5.55 ml, 31.8 mmol)에 이어서 T3P (6.30 ml, 10.59 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주말 내내 (overweekend) RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물을 첨가하고, 이 혼합물을 10분 동안

교반하였다. 수성상을 DCM (3x50mL)으로 세척하고, 그러고 나서 결합된 유기상을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 FCC (DCM 내지 DCM 내 10% MeOH)를 통해 정제하여 표제 화합물 (362 mg, 0.715 mmol, 13.50 % 수율)을 얻었다.

[0373] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.19 (q, J = 1.9, 1.4 Hz, 3H), 8.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.46 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H).

[0374] **단계 2; N-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드 (중간체 5)**

[0375] 

[0376] DCM (3.57 ml) 내 중간체 4 (0.362 g, 0.715 mmol,)에, 다이옥세인 내 4N HCl (0.893 ml, 3.57 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 RT에서 교반하였다. 더이상 침전이 관찰되지 않을 때까지 반응 혼합물에 Et_2O를 첨가하고, 그러고 나서 침전물을 여과(filtered off)하여, 표제 화합물 (0.33 g, 0.745 mmol, 104 % 수율)을 얻었다.

[0377] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.36 (d, J = 1.1 Hz, 3H).

[0378] **단계 3; N-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 3)**

[0379] 중간체 5 (100 mg, 0.246 mmol,) 및 피리미딘-5-카브알데하이드 (27.9 mg, 0.258 mmol)를 아르곤 분위기 하에 AcOH (1230 μl) 내에 현탁시키고, STAB (104 mg, 0.492 mmol)를 처리하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 진공 하에 농축시켰다. 건조된 반응 혼합물을 DCM 내에 재용해시키고, 1M NaOH에 이어서 물 및 브라인으로 세척하였다. 결합된 유기층을 농축시키고, 분취HPLC를 통해 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 0.044 mmol, 17.94 % 수율)을 얻었다.

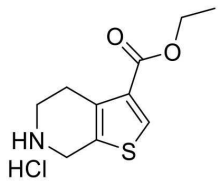
[0380] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.50 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.20 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 3H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.90 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

[0381] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 499.0; t_R = 2.75 방법 3

[0382] **실시예 4: N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**

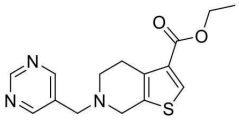
[0383]  실시예 4

[0384] **단계 1; 에틸 4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실레이트 하이드로클로라이드 (중간체 6)**

[0385] 

[0386] 다이에틸 에터 (부피: 78 ml) 내 6-(tert-뷰틸) 3-에틸 4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3,6(5H)-다이카복실레이트 (4.88 g, 15.67 mmol)의 용액에, 다이옥세인 내 4N HCl (19.59 ml, 78 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 RT에서 교반하였다. 고체를 분리하고, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (3.58g, 14.45 mmol, 92% 수율)을 얻었다.

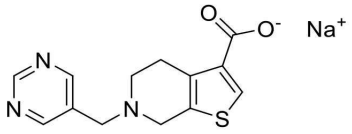
[0387] **단계 2; 에틸 6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실레이트 (중간체 7)**

[0388] 

[0389] 중간체 6 (3.0 g, 12.11 mmol,) 및 피리미딘-5-카브알데하이드 (1.309 g, 12.11 mmol)를 아르곤 하에 플라스크 내에 위치시켰다. 무수 DCM (121 ml)에 이어서 AcOH (0.693 ml, 12.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 RT에서 교반하였다. 그 다음, STAB (5.13 g, 24.22 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주말 내내 RT에서 교반하였다. 그러고 나서 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, K_2CO_3 (sat) 및 물 1:1의 혼합물로 세척하였다. 수성상을 DCM으로 2회 추출하고, 유기층을 결합하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조물질을 DCM/MeOH로 FCC (DCM 내지 DCM 내 10% MeOH)를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.97 g, 6.49 mmol, 54% 수율)을 얻었다.

[0390] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0391] **단계 3; 소듐 6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실레이트 (중간체 8)**

[0392] 

[0393] MeOH (64.9 ml) 내 중간체 7 (1.97 g, 6.49 mmol)의 용액에, NaOH 1N (6.49 ml, 6.49 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주말 내내 RT에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

[0394] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.90 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H).

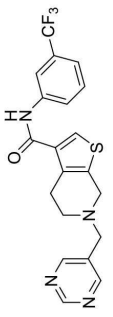
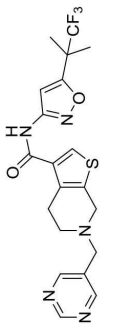
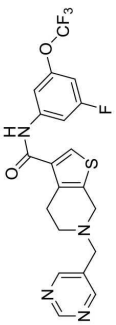
[0395] **단계 4; N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 4)**

[0396] 중간체 8 (0.1 g, 0.336 mmol)을 DMF (0.841 ml) 및 DCM (2.52 ml) 내에 용해시키고, 그러고 나서 DIPEA (0.352 ml, 2.018 mmol) 및 HATU (0.256 g, 0.673 mmol)를 첨가하였다. RM을 15분 동안 교반하고, 그러고 나서 3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 (0.044 ml, 0.336 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 주말 내내 60℃에서 교반하였다. 그러고 나서 DCM 및 브라인을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 20분 동안 교반하였다. 그 다음, 상들을 분리하고, 유기층을 물로 세척하고, 분리하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeO 1:0 내지 0:1)를 통해 정제하였다. 이를 분취 TLC (DCM:MeOH, 95:5)를 통해 재정제하여 표제 화합물 (20 mg, 0.046 mmol, 14 % 수율)을 얻었다.

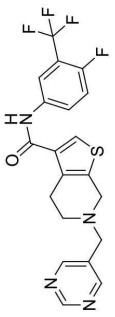
[0397] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.7 Hz, 2H).

[0398] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 437.0; t_R = 1.92 분 방법 2

[0399] 아래 화합물들은 실시예 4, 단계 1-4에 대해 설명된 바와 같이, 단계 4에서 대응하는 상업적으로 이용가능한 아릴 아민을 적용하여 제조되었다. 이러한 과정은 약간의 변형을 수반할 수 있다. 일부 경우에, 변경이 커플링제 (예를 들어, T3P 대신 HATU) 또는 크로마토그래피 정제 조건 (예를 들어, 분취HPLC 또는 플래시 크로마토그래피)과 관련된 경우, 이러한 변경은 표에 보고된다. 실시예 8에서, 단계 3의 출발 물질은 실시예 9, 단계 1에서 설명된 바와 같이 얻어진 소듐 염을 디블로킹(deblocking)하여 대응하는 카복실산으로 전환되었다.

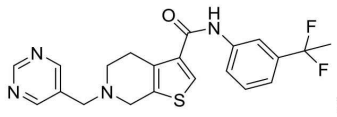
실시예 번호	구조	중간체 8 양	생성물 양 (수율)	정제	데이터
5		100 mg (1eq.)	31 mg (22%)	분취 HPLC + $NaHCO_3$ 용액으로 세척	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.88 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.7 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 6 t_R = 1.72 분; *m/z* (M+1) = 419.1
6		80 mg (1eq.) T_3P (2 eq.)로 HATU 를 대체함	55 mg (45%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.27 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H). LC-MS (ESI): 방법 2 t_R = 2.01 분; *m/z* (M+1) = 452.1
7		100 mg (1eq.)	10.7 mg (7%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.48 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.86 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.5 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 5 t_R = 2.13 분; *m/z* (M+1) = 453.01

[0400]

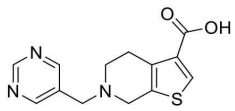
실시예 번호	구조	중간체 8 양	생성물 양 (수율)	정제	데이터
8		50 mg (1 eq.) 일반 과정 A	19 mg (23%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.22 (dd, J=2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.50 (t, J=9.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.89 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.5 Hz, 2H) LC-MS (ESI): 방법 8 t_R = 4.53 분; *m/z* (M+1) = 437

[0401]

[0402] **실시예 9: N-(3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**

[0403]  실시예 9

[0404] **단계 1: 6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산 (중간체 9)**

[0405] 

[0406] MeOH (20 mL) 내 중간체 7 (880 mg, 2.90 mmol, 1.00 eq,)의 용액에 5M $NaOH_{(aq)}$ (1.50 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1M $HCl_{(aq)}$을 첨가하여 중화시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 세척하고 여과하여 표제 화합물 (478 mg, 57%)을 얻었다.

[0407] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.91 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J=5.7 Hz, 2H)

[0408] **단계 2; N-(3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 9)**

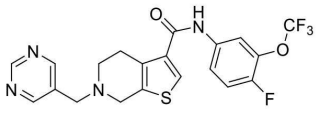
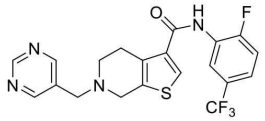
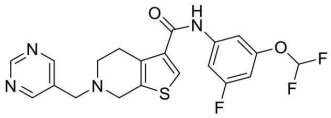
[0409] 일반 과정 B에 따라 3-(1,1-다이플루오로에틸)아닐린 (31 mg, 0.197 mmol) 및 중간체 9 (54 mg, 0.197 mmol)로부터 제조되었다. 역상 분취HPLC (Sunfire C18 3x50mm, 3㎛ 5-95% ACN/H_2O (0.1% HCOOH), 1.7ml/분, RT)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17.5mg, 22.2%)을 얻었다.

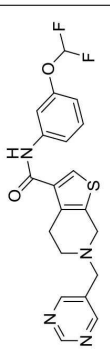
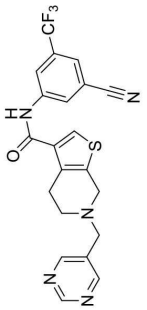
[0410] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.21 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.89 (t J=5.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.97 (t, J=18.8 Hz, 3H).

[0411] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 415; t_R = 4.28 분 방법 9

[0412] 아래 화합물들은 실시예 9, 단계 1-2에 대해 설명된 바와 같은 아마이도 커플링을 통해, 단계 2에서 대응하는 상업적으로 이용가능한 아릴 아민을 적용하여 제조되었다.

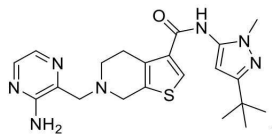
[0413]

실시예 번호	구조	시약 양	생성물 양 (수율)	정제 방법	데이터
10		아닐린:(38.5mg, 0.197 mmol) 중간체 9: (54 mg 0.197 mmol)	15.7 mg (19%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.34 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.72 (ddd, J=2.6, 4.2, 9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.88 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.75 (t, J=5.7 Hz, 2H) LC-MS (ESI): 방법 9 tR = 3.51 분; m/z (M+1) = 453.3
11		아닐린: (35.3mg, 0.197 mmol) 중간체 9: (54 mg 0.197 mmol)	4.7 mg (6%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.10 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (dd, J=2.3, 6.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (t, J=9.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.89 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.76 (t, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 tR = 3.27 분; m/z (M+1) = 437.2
12		아닐린: (35 mg, 0.197 mmol) 중간체 9: (54 mg 0.197 mmol)	4.5 mg (6%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.47-7.09 (t, J=74 Hz 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.87 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.76(t, J=5.3, 5.3 Hz, 2H) LC-MS (ESI): 방법 8 t_R = 4.42 분; *m/z* (M+1) = 435.2

13		아닐린: (31.4 mg, 0.197 mmol) 중간체 9:(54 mg 0.197 mmol)	19.5 mg (26%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.22 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=1.3, 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J=65.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.3, 8.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.88 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J= 5.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 8 t_R = 4.17 분; *m/z* (M+1) = 417.2
14		아닐린: (38.4mg, 0.206 mmol) 중간체 9:(57 mg 0.206 mmol)	15.7 mg (19%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.64 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.43 (dd, J=8.9 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.90 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J=5.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 3.35 분; *m/z* (M+1) = 444

[0414]

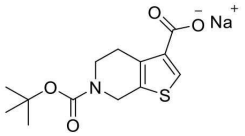
[0415] **실시예 15: 6-((3-아미노피라진-2-일)메틸)-N-(3-(tert-뷰틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 15

[0416]

[0417] **단계 1; 소듐 6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실레이트 (중간체 10)**

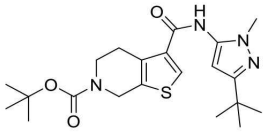


[0418]

[0419] 6-(tert-뷰틸) 3-에틸 4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3,6(5H)-다이카복실레이트 (15 g, 48.2 mmol)를 MeOH (482 ml) 내에 용해시키고, 그러고 나서 NaOH 1M (120.5 ml, 120.5 mmol)를 첨가하고, 완전한 전환이 달성될 때까지 RM을 RT에서 교반하였다. RM을 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 얻었다.

[0420] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.51 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0421] **단계 2; tert-뷰틸 3-((3-(tert-뷰틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)카바모일)-4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-6(5H)-카복실레이트 (중간체 11)**

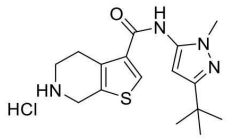


[0422]

[0423] 중간체 10 (1 g, 3.28 mmol) 및 HATU (4.982 g, 13.10 mmol)를 반응 튜브로 무게를 가하고(즉, 무게를 측정하고), 이를 아르곤 (x3)으로 다시 채웠다(backfilled). DCM (24.56 ml) 및 DMF (8.19 ml)를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 DIPEA (9.16 ml, 52.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 3-(tert-뷰틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-아민 (0.502 g, 3.28 mmol)을 첨가하고, 반응물을 45℃로 가열하고, LC-MS가 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 교반하였다. 완전한 전환을 달성하기 위해 HATU 및 DIPEA의 추가 첨가가 필요하였다. 그러고 나서 반응 혼합물을 DCM/H_2O (x3)로 추출하고, 결합된 유기층을 1:1 NaCl(sat):H_2O 용액에 이어서 브라인으로 세척하였다. 그러고 나서 결합된 유기층을 진공 하에 농축시켜 조물질을 얻고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/헥세인. 생성물은 50% EtOAc에서 용리됨)를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.13 g, 2.70 mmol, 82 % 수율)을 얻었다.

[0424] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.01 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.59 (m, 5H), 2.82 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (s, 9H).

[0425] **단계 3; N-(3-(tert-뷰틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드 (중간체 12)**



[0426]

[0427] 중간체 11 (1.13 g, 2.70 mmol,)을 DCM (27.0 ml) 내에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 다이옥세인 내 HCl (3.37 ml, 13.50 mmol)을 적가하고, 반응물을 16시간 동안 RT에서 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 다이에틸 에터와 함께 분쇄하여 표제 화합물을 얻었다.

[0428] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.21 (s, 1H), 9.46 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H).

[0429] **단계 4; 6-((3-아미노피라진-2-일)메틸)-N-(3-(tert-뷰틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 15)**

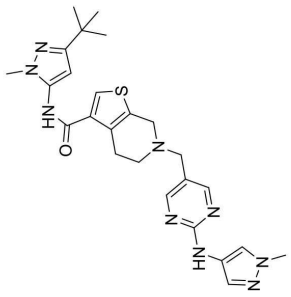
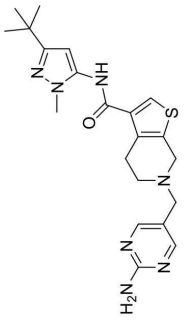
[0430] 중간체 12 (100 mg, 0.282 mmol) 및 3-아미노피라진-2-카브알데하이드 (41.6 mg, 0.338 mmol)를 작은 반응 튜브에 첨가하고, 아르곤 (x3)으로 다시 채웠다. MeOH (1409 μl)를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 AcOH (48.4 μl, 0.845 mmol)를 첨가하고, 튜브를 밀봉하고 1시간 동안 50℃에서 교반하였다. 그러고 나서 반응물을 RT로

냉각시키고, $NaBH_3CN$ (80 mg,1.268 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 교반하였다. 완전한 전환을 이끌기 위해 알데하이드 (2eq) 및 $NaBH_3CN$ (1eq)의 추가 첨가(addiction)가 필요하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 켄치하고, 분액 깔때기(separatory funnel)로 이동시키고, 원하는 생성물을 DCM (x3)으로 추출하고, 결합된 유기층을 브라인으로 1회 세척하고, 진공 하에 농축시키고, 조 혼합물을 분취HPLC를 통해 정제하여 표제 화합물 (28 mg, 0.066 mmol, 23.35 % 수율)을 얻었다.

[0431] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.22 (s, 9H).

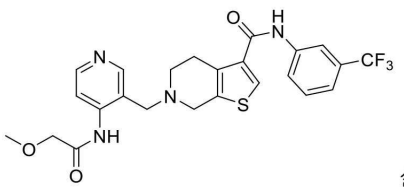
[0432] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 425.8; t_R = 3.07 분 방법 4

[0433] 아래 화합물들은 실시예 15, 단계 1-4에 대해 설명된 바와 같은 환원성 아미노화를 통해, 단계 4에서 상업적으로 이용가능한 또는 앞서 합성된 아릴 알데하이드를 적용하여 제조되었다. 이러한 과정은 약간의 변형을 수반할 수 있다. 일부 경우에, 임의의 변경이, 사용된 과정 또는 환원제 (예를 들어, $NaBH_3CN$ 대신 STAB) 또는 크로마토그래피 정제 조건과 관련된 경우, 이러한 변경은 표에 보고된다.

실시예 번호	구조	시약 양	생성물 양 (수율)	정제	데이터
16		중간체 12:100 mg (1eq.) 중간체 1: 1.1 eq.	21 mg (15%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.96 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 – 3.61 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.58 – 3.54 (m, 2H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 1.22 (s, 9H). LC-MS (ESI): 방법 2 t_R = 1.37 분; m/z (M+1) = 506.2
26		일반 과정 C 중간체 12: 50 mg (1eq.) 2-아미노피리미딘-5-카복스알데하이드: 1.0 eq.	12 mg (19%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.97 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.84 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J=5.5 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 2.62 분; m/z (M+1)= 426.4

[0434]

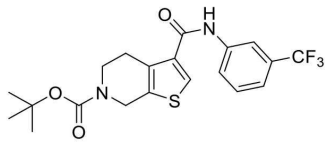
[0435] **실시예 17: 6-((4-(2-메톡시아세트아마이도)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 17

[0436]

[0437] **단계 1; tert-뷰틸 3-((3-(트라이플루오로메틸)페닐)카바모일)-4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-6(5H)-카복실레이트 (중간체 13)**

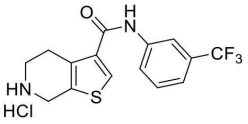


[0438]

[0439] 중간체 10 (4 g, 13.10 mmol)을 DMF (32.8 ml) 및 DCM (98 ml) 내에 용해시키고, 그러고 나서 DIPEA (4.58 ml, 26.2 mmol) 및 HATU (9.96 g, 26.2 mmol)를 첨가하였다. RM을 15분 동안 RT에서 교반하고, 3-(트라이플루오로메틸)아닐린 (1.964 ml, 15.72 mmol)을 첨가하였다. RM을 밤새 40℃에서 교반하였다. RM을 DCM으로 희석시키고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 15분 동안 교반하고, 상들을 분리하고, 유기상을 물, 시트르산의 5% wt 용액으로 세척하고, 물 및 브라인으로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 FCC (DCM 내지 DCM 내 10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.36 g, 10.22 mmol, 78 % 수율)을 얻었다.

[0440] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.38 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0441] **단계 2; N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드 (중간체 14)**

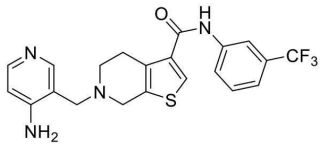


[0442]

[0443] 중간체 13 (2.82 g, 6.61 mmol)을 최소량의 DCM (6.01 ml) 내에 용해시키고, 그러고 나서 Et_2O (60.1 ml)에 이어서 다이옥세인 내 4N HCl (16.53 ml, 66.1 mmol)을 첨가하고, RM을 밤새 RT에서 교반하였다. 더이상 침전이 관찰되지 않을 때까지 Et_2O를 RM에 첨가하고, 그러고 나서 고체를 여과(filtered off)하고, 잔류 용매를 진공 하에 증발시키고, 표제 화합물 (2.3353 g, 6.44 mmol, 97 % 수율)을 얻었다.

[0444] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.36 (td, J = 6.5, 5.1 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

[0445] **단계 3; 6-((4-아미노피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (중간체 15)**



[0446]

[0447] 중간체 14 (100 mg, 0.276 mmol) 및 4-아미노니코틴알데하이드(37.0 mg, 0.303 mmol)를 반응 튜브로 무게를 가하고(즉, 무게를 측정하고), 이를 아르곤 (x3)으로 다시 채웠다. MeOH (1378 µl)에 이어서 AcOH (47.3 µl, 0.827 mmol)를 첨가하고, 용액을 1시간 동안 50℃에서 교반하였다. $NaBH_3CN$ (78 mg, 1.240 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, LCMS가 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 50℃에서 교반하였다. 완전한 전환을 이끌기 위해 알데하이드 (1.2eq) 및 $NaBH_3CN$ (1eq)의 추가 첨가가 필요하였다. 반응 혼합물을 분액 깔때기로 이동시키고, DCM으로 희석시켰다. $NaHCO_3$ (sat)를 첨가하고, 유기층을 분리하였다(x3). 결합된 유기층을 브라인으로 1회 세척하고, 진공 하에 농축시키고, 조물질을 FCC (MeOH 내 0-2% 6.5M NH_3 및 DCM 내 10% MeOH)를 통해 정제하여 표제 화합물 (75 mg, 0.173 mmol, 62.9 % 수율)을 얻었다.

[0448] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H),

3.61 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 2.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H).

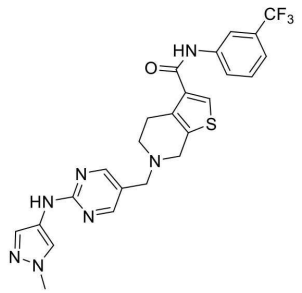
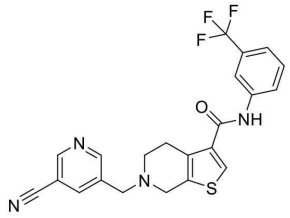
[0449] **단계 4: 6-((4-(2-메톡시아세트아마이도)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 17)**

[0450] 중간체 15 (75 mg, 0.173 mmol,)를 포함하는 플라스크를 아르곤 (x3)으로 다시 채웠다. THF (867 μl)를 첨가하여 출발 물질을 용해시키고, 이어서 TEA (48.3 μl, 0.347 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 0℃에서 2-메톡시아세틸 클로라이드 (20.70 mg, 0.191 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, UPLC로 완료를 확인한 후, 반응 혼합물을 분액 깔때기로 이동시키고, 물로 켄치하였다. 원하는 생성물을 DCM (x3)으로 추출하고, 결합된 유기층을 브라인 (x1)으로 1회 세척하고 농축시켰다. 조물질을 분취HPLC에 의해 정제하고, 그러고 나서 물과 함께 분쇄하여 표제 화합물 (22.38 mg, 0.044 mmol, 25.6 % 수율)을 얻었다.

[0451] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.33 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.49 - 8.38 (m, 2H), 8.24 - 8.12 (m, 3H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 505.1; t_R = 2.27 분. 방법 2

[0452] 아래 화합물들은 실시예 17, 단계 1-4에 대해 설명된 바와 같은 환원성 아미노화를 통해, 단계 3에서 상업적으로 이용가능한 또는 앞서 합성된 아릴 알데하이드를 적용하여 제조되었다. 이러한 과정은 약간의 변형을 수반할 수 있다. 일부 경우에, 변경이 사용된 과정 또는 크로마토그래피 정제 조건과 관련된 경우, 이러한 변경은 표에 보고된다.

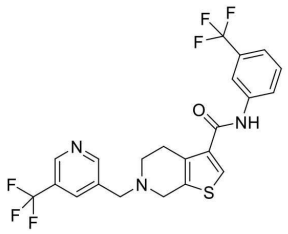
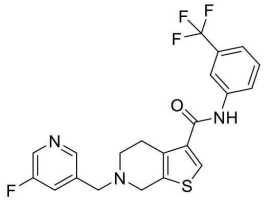
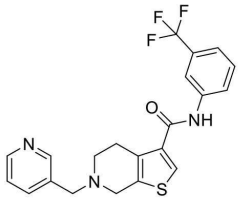
[0453]

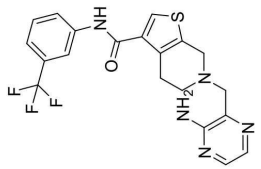
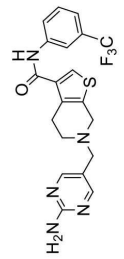
실시예 번호	구조	시약 양	생성물 양 (수율)	정제	데이터
18		중간체 15: 100 mg (1eq.) 중간체 1: 1.1 eq.	32 mg (23%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.73 (d, J = 5.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 7 tR = 1.87 분; m/z (M+1) = 514.1
19		일반 과정 C 5-폼일-3-피리딘카보나이트릴: 22 mg (0.153 mmol) 중간체 15: 55 mg (1.0) eq.	9.5 mg (14%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.36 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.29 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.90 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J=5.7 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 tR = 3.70 분; m/z (M+1) = 443.2

[0454]

20		일반 과정 C 5-클로로-3- 피리딘카복스알데하이드 : 21 mg (0.153 mmol) 중간체 15: 55 mg (1.0 eq.)	9.5 mg (14%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.36 (s, 1H), 8.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.92 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.89 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 tR = 3.77 분; m/z (M+1) = 452.4
21		일반 과정 C 5-메톡시-3- 피리딘카복스알데하이드 : 19 mg (0.153 mmol) 중간체 15: 55 mg (1.0 eq)	24 mg (35%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 8.17 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=1.8, 2.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.77 - 2.73 (m, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 3.48 분; *m/z* (M+1) = 448.2
22		일반 과정 C 5-메틸-3- 피리딘카복스알데하이드 : 27 mg (0.153 mmol) 중간체 15 :55 mg (1.0 eq)	32 mg (47%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.32 - 2.30 (m, 3H). LC-MS (ESI): 방법 8 tR = 5.03 분; m/z (M+1) = 432.2

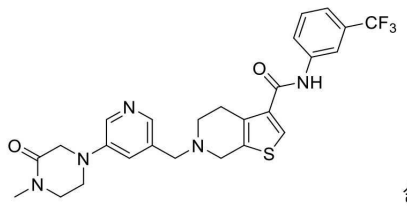
[0455]

23		일반 과정 C 5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딘카복스알데하이드: 19 mg (0.153 mmol) 중간체 15: 55 mg (1.0 eq.)	37 mg (49%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.90 (dd, J=1.4, 12.0 Hz, 2H), 8.22 - 8.12 (m, 3H), 7.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.90 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J=5.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 8 tR = 4.07 분; m/z (M+1) = 486.2
24		일반 과정 C 5-플루오로니코틴알데하이드: 16 mg (0.153 mmol) 중간체 15: 55 mg (1.0 eq.)	33 mg (49%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.36 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.76 (t, J=5.5 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 tR = 3.57 분; m/z (M+1) = 436.2
25		일반 과정 C 3-피리딘카복스알데하이드: 20 mg (0.153 mmol) 중간체 15: 55 mg (1.0 eq)	28 mg (43%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.48 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.70 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 4H). LC-MS (ESI): 방법 9 tR = 3.24 분; m/z (M+1) = 418.2

27		일반 과정 C 워크업(Workup): RM을 NH_4Cl, 물, 물:브라인 (1:1) 및 브라인으로 세척하고, 그리고 나서 농축시킴 3-아미노피라진-2-카브알데하이드: 38 mg (0.306 mmol, 1.0 eq.) 중간체 15: 100 mg (1.0 eq)	27 mg (21%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.94 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J=5.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 8 t_R = 4.71 분; m/z (M+1) = 434.2
28		일반 과정 H 2-아미노피리미딘-5-카복스알데하이드:30 mg, 0.244 mmol, (1.47 eq) 중간체 15: 60 mg (1.0 eq)	34 mg (47%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.87 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.71 (t, J=5.7 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 4.21 분; m/z (M+1) = 434.5

[0456]

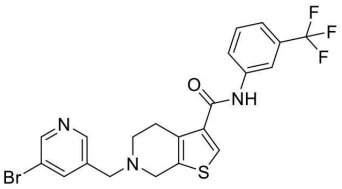
[0457] **실시예 29: 6-((5-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 29

[0458]

[0459] **단계 1; 6-((5-브로모피리딘-3-일)메틸-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (중간체 41)**



[0460]

[0461] DCM (10 mL) 내 중간체 14 (200 mg, 0.613 mmol, 1.00 eq), $MgSO_4$ (148 mg, 1.23 mmol, 2.00 eq) 및 5-브로모-3-피리딘카복스알데하이드 (114 mg, 0.613 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에, STAB (325 mg, 1.53 mmol, 2.50 eq)를 첨가하고, 혼합물을 21시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 천천히 $NaHCO_3$의 포화 수용액에 첨가하고, DCM (x3)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켰다. 조 화합물을 잔류물을 실리카 FCC (12g 카트리지, 사이클로헥세인 내 0-70% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (128 mg, 0.257 mmol, 42 %)을 얻었다.

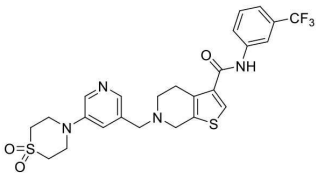
[0462] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 8.63 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.55 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.57 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.67 - 3.65 (m, 2H), 2.88 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J=5.7 Hz, 2H).

[0463] **단계 2: 6-((5-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)피리딘-3-일)메틸)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 29)**

[0464] 무수 1,4-다이옥세인 (1.50 mL) 내 중간체 41 (50 mg, 0.101 mmol, 1.00 eq), 1-메틸피페라진-2-온 (13 mg, 0.111 mmol, 1.10 eq) 및 Cs_2CO_3 (66 mg, 0.201 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 탈기시키고, RuPhos Pd G3 (8.4 mg, 0.0101 mmol, 0.10 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 21시간 동안 아르곤 하에 80℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, celite의 패드를 통해 여과하고, 농축시켰다. 역상 HPLC (Sunfire C18 19x150mm, 10㎛ 20-80% ACN / H2O (10mM NH4CO3), 20ml/분, RT)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.8 mg, 29 %)을 얻었다.

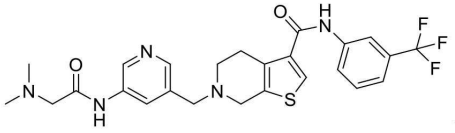
[0465] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.31 (t, J=2.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.57 (dd, J=4.3, 6.4 Hz, 2H), 3.46 (dd, J=4.4, 6.6 Hz, 2H), 2.92 - 2.91 (m, 3H), 2.90 - 2.88 (m, 2H), 2.74 (t, J=5.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 530; t_R = 3.06 분. 방법 9

[0466] 아래 화합물은 실시예 29, 단계 1-2에 대해 설명된 바와 같은 하트윅-부흐발트(Hartwig-Buchwald) C-N 커플링을 통해, 단계 2에서 상업적으로 이용가능한 아민을 적용하여 제조되었다. 이러한 과정은 약간의 변형을 수반할 수 있다.

실시예 번호	구조	시약 양	생성물 양 (수율)	정제	데이터
30		중간체 41: 50 mg, 0.101 mmol (1eq.) 1,4-싸이아지난 1,1-다이옥사이드: 15 mg, 0.111 mmol, 1.10 eq	7 mg (13%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (s, 1H), 8.32 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.40 (dd, J=1.7, 2.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 4H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.77 - 2.73 (m, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 3.21 분; m/z (M+1) = 551.3

[0467]

[0468] **실시예 31: N-6-((5-(2-(다이메틸아미노)아세트아마이도)피리딘-3-일)메틸-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



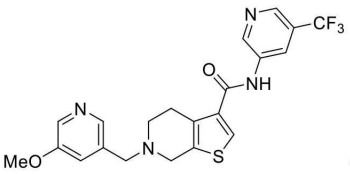
[0469] 실시예 31

[0470] **단계 1; N-6-((5-(2-(다이메틸아미노)아세트아마이도)피리딘-3-일)메틸-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 31)의 제조**

[0471] 톨루엔 (2.00 mL) 내 알루미늄 트라이플루오로메탄설포네이트 (1.9 mg, 4.03 μmol, 0.100 eq), 중간체 41 (20 mg, 0.0403 mmol, 1.00 eq), 2-(다이메틸아미노)아세트아마이드 (4.1mg, 0.0403 mmol, 1.00eq), $Pd(dba)_2$ (2.3 mg, 4.03 μmol, 0.100 eq), XantPhos (2.3 mg, 4.03 μmol, 0.100 eq) 및 Cs_2CO_3 (13 mg, 0.0403 mmol, 1.00 eq)의 탈기된 (아르곤) 혼합물을 64시간 동안 110℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM (15 mL)으로 희석시키고, 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켰다. 조물질을 역상 분취 HPLC (Luna Phenyl-Hexyl 21.2x150mm, 10㎛ 20-80% MeOH / H_2O (0.1% FA), 20ml/분, RT)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 34%)을 얻었다.

[0472] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.24 (t, J=1.6 Hz, 1H), 8.21 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.16 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.90 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 518.3; tR = 2.71 분. 방법 9.

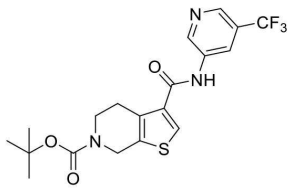
[0473] **실시예 32: 6-((5-메톡시피리딘-3-일)메틸)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 32

[0474]

[0475] **단계 1: tert-뷰틸 3-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-6(5H)-카복실레이트 (중간체 42)의 제조**

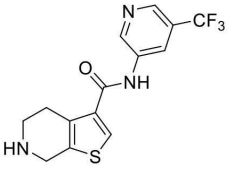


[0476]

[0477] 일반 과정 G에 따라 6-tert-뷰톡시카보닐-5,7-다이하이드로-4H-싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산 (250 mg, 0.882 mmol, 1.00 eq) 및 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-아민 (157 mg, 0.971 mmol, 1.10 eq)으로부터 제조되었다. 잔류물을 실리카 FCC (80 g 카트리지, 사이클로헥세인 내 0-25% EtOAc + 0.1% NEt3)에 의해 정제하여 표제 화합물 (265 mg, 70%)을 얻었다.

[0478] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (s, 1H), 9.12 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.58 (t, J=1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 2.89 - 2.84 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0479] **단계 2: N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (중간체 43)의 제조**



[0480]

[0481] 아르곤 분위기 하에 얼음/물 수조에서 냉각된, 무수 DCM (6.78 mL) 내 중간체 42 (290 mg, 0.678 mmol, 1.00 eq)의 교반 용액에, TFA (0.52 mL, 6.78 mmol, 10.0 eq)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 추가 TFA (0.17 mL, 2.26 mmol, 3.33 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 1:1 DCM:MeOH 내에 용해시키고, MeOH 전처리된 5 g Isolute SCX-II 카트리지에 적용하고, MeOH로 세척하고, 그러고 나서 2 M NH_3/MeOH로 방출시켰다. 2 M NH_3/MeOH 용리액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (193 mg, 87%)을 얻었다.

[0482] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.58 (s, 1H), 9.12 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.59 - 8.57 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.17 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.90 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 2H).

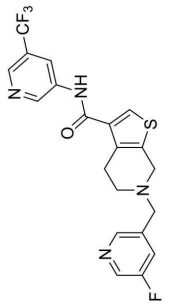
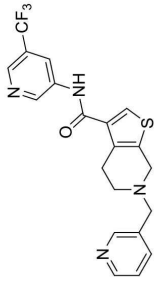
[0483] **단계 3: 6-((5-메톡시피리딘-3-일)메틸)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 32)의 제조**

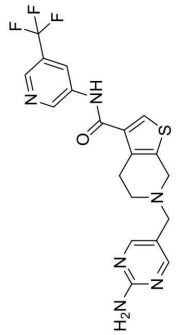
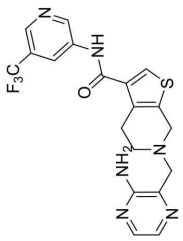
[0484] 일반 과정 D에 따라 중간체 43 (45 mg, 0.138 mmol) 및 5-메톡시-3-피리딘카복스알데하이드 (18 mg, 0.131 mmol)로부터 제조되었다. 역상 분취 HPLC (Xbridge Phenyl 19x150mm, 10 ㎛ 40-100% MeOH/물 (10mM NH_4HCO_3), 20 mL/분, RT)에 의해 정제하여 표제 화합물 (19mg, 30%)을 얻었다.

[0485] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (s, 1H), 9.13 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.60 - 8.59 (m, 1H), 8.23 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.36 (dd, J=1.8, 2.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 449.4; t_R = 2.95 분. 방법 9.

[0486] 아래 화합물들은 실시예 32, 단계 1-3에 대해 설명된 바와 같은 환원성 아미노화를 통해, 단계 3에서 상업적으로 이용가능한 또는 앞서 합성된 아릴 알데하이드를 적용하여 제조되었다. 이러한 과정은 약간의 변형을 수반할 수 있다. 일부 경우에, 변경이 환원제 (예를 들어, STAB 대신 $NaBH_3CN$) 또는 크로마토그래피 정제 조건과 관련된 경우, 이러한 변경은 표에 보고된다.

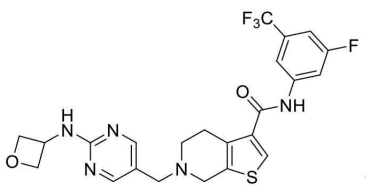
[0487]

실시예 번호	구조	시약 양	생성물 양 (수율)	정제	데이터
33		중간체 43: 49 mg, 0.151 mmol (1eq.) 5-플루오로피리딘-3-카브알데하이드: 18 mg, 0.144 mmol, (0.95 eq)	35 mg (54%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.60 (s, 1H), 9.13 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.59 (t, J=1.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.47 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (ddd, J=1.7, 2.7, 9.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.79 - 2.74 (m, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 3.05 분; m/z (M+1) = 437.2
34		중간체 43: 48 mg, 0.147 mmol (1eq.) 3-피리딘카복스알데하이드: 0.013 mL, 0.140 mmol (0.95 eq)	40 mg (67%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 9.13 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.58 (m, 1H), 8.57 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=1.7, 4.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (td, J=1.9, 7.8 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=0.7, 4.8, 7.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 2.72 분; m/z (M+1) = 419.3.

35		중간체 43 HCl 염: 50 mg, 0.13 mmol (1eq.) 2-아미노피리미딘-5-카복스알데하이드: 16 mg, 0.13 mmol (1.00 eq)	19 mg (31%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.59 (s, 1H), 9.13 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.60 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.88 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 4.02 분; m/z (M+1) = 435.3
36		중간체 43: 109 mg, 0.336 mmol (1eq.) 3-아미노피라진-2-카브알데하이드: 41 mg, 0.336 mmol, (1.00 eq)	30 mg (20%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 10.61 (s, 1H), 9.13 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (t, J=2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.91 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 8 t_R = 4.14 분; m/z (M+1) = 435.2

[0488]

[0489] **실시예 37: N-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-6-[[2-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘-5-일]메틸]-5,7-다이하이드로-4*H*-싸이에노[2,3-*c*]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 37

[0490]

[0491] **단계 1: N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (중간체 44)의 제조**



[0492]

[0493] DMF (22.50 mL) 내 6-tert-뷰톡시카보닐-5,7-다이하이드로-4H-싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산 (1590 mg, 5.61 mmol, 1.00 eq) 및 HATU (2560 mg, 6.73 mmol, 1.20 eq)의 용액에 DIPEA (2.9 mL, 16.8 mmol, 3.00 eq)를 첨가하고, RM을 15분 동안 실온에서 교반한 후, 3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 (1055 mg, 5.89 mmol, 1.05 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 FCC (EtOAc /사이클로헥세인 0% 내지 100)에 의해 정제하여 tert-뷰틸 3-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)카바모일)-4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-6(5H)-카복실레이트, (1.35 g, 3.04 mmol, 1.00 eq)를 얻고, 이를 DCM (35 mL) 내에 용해시키고, TFA (5.0 mL, 65.9 mmol, 21.7 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2CO_3 (50 mL) 및 EtOAc (40 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 EtOAc (30 mL)로 추출하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 소수성 프릿을 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 실리카 FCC (EtOAc/ 사이클로헥세인 0% 내지 100%에 이어서 3:1 EtOAc:EtOH/ EtOAc 0% 내지 100%) 상에서 정제하여 표제 화합물 (500 mg, 2,69 mmol, 수율 48%)을 얻었다.

[0494] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (td, J=2.1, 10.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.15 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J=5.7 Hz, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 1H).

[0495] **단계 2: N-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-6-[[2-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘-5-일]메틸]-5,7-다이하이드로-4*H*-싸이에노[2,3-*c*]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 37)의 제조**

[0496] 일반 과정 C에 따라 중간체 20 (62 mg, 0.34 mmol, 1.00 eq) 및 중간체 44 (119 mg, 0.34 mmol, 1.00 eq)로부터 제조되었다. 잔류물을 역상 분취 HPLC (Luna Phenyl-Hexyl 21.2x150mm, 10㎛ 20-80% MeOH / H2O (0.1% FA), 20ml/분, RT)에 의해 정제하였다. 생성된 고체를 EtOAc 내에 용해시키고, sat. aq. $NaHCO_3$로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켰다. 잔류물을 동결건조시켜 표제 화합물 (12 mg, 7%)을 얻었다.

[0497] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 4.77 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.52 (t, J=6.3, Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.73 - 2.68 (m, 2H).

[0498] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 508.2; t_R = 2.95 분. 방법 8.

[0499] 아래 화합물들은 실시예 37, 단계 1-2에 대해 설명된 바와 같은 환원성 아미노화를 통해, 단계 2에서 상업적으로 이용가능한 또는 앞서 합성된 아릴 알데하이드를 적용하여 제조되었다. 이러한 과정은 약간의 변형을 수반할 수 있다. 일부 경우에, 변경이 환원제 (예를 들어, STAB 대신 $NaBH_3CN$) 또는 크로마토그래피 정제 조건과 관련된 경우, 이러한 변경은 표에 보고된다.

[0500]

실시예 번호	구조	시약 양	생성물 양 (수율)	정제	데이터
38		일반 과정 D 중간체 44: 40 mg, 0.116 mmol (1eq.) 2-아미노피리미딘-5-카복스알데하이드: 14 mg, 0.116 mmol (1 eq)	6 mg (10%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.53 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.87 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J=5.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 3.28 분; m/z (M+1) = 452.2
39		일반 과정 E 중간체 44: 60 mg, 0.17 mmol (1eq.) 중간체 40: 35 mg, 0.21 mmol (1.2 eq)	27 mg (31%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.50 - 10.33 (m, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 4H), 2.81 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.67 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 3.37 분; m/z (M+1) = 494.5

[0501]

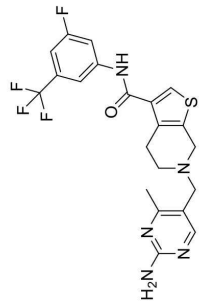
40		일반 과정 E 중간체 44: 60 mg, 0.17 mmol (1eq.) 2-(메틸아미노)피리미딘-5-카브알데하이드: 29 mg, 0.2 mmol (1.2 eq)	20 mg (20%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.05 (q, J=4.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.87 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 2H), 2.81 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.71 (dd, J=5.7, 5.7 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 3.42 분; m/z (M+1) = 466.2
41		일반 과정 F 중간체 44: 64 mg, 0.186 mmol (1eq.) 중간체 21: 42 mg, 0.371 mmol (2.0 eq)	31 mg (33%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=5.2, 5.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.46 - 3.43 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.87 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H). LC-MS (ESI): 방법 8 t_R = 4.87 분; m/z (M+1) = 510.5

[0502]

42		일반 과정 C 중간체 44: 80 mg, 0.232 mmol (1eq.) N-(5-폼일-2-피리딜)아세트아마이드: 38 mg, 0.232 mmol (1 eq)	69 mg (60%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.53 - 10.48 (m, 2H), 8.27 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.75 (dd, J=2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.88 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 2H), 2.74 (dd, J=5.7, 5.7 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H). LC-MS (ESI): 방법 8 t_R = 4.85 분; m/z (M+1) = 493.2
43		일반 과정 C 중간체 44: 100 mg, 0.29 mmol (1eq.) 2-아미노-3-피리딘카복스알데하이드: 35 mg, 0.29 mmol (1 eq)	7.3 mg (6%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 6.57 - 6.54 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 4H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 3.68 분; m/z (M+1) = 451.2

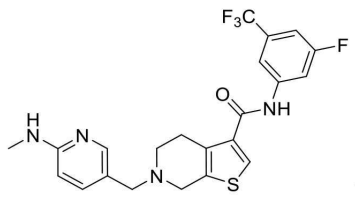
[0503]

44		일반 과정 C 중간체 44: 70 mg, 0.20 mmol (1eq) 중간체 24: 42 mg, 0.40 mmol (2 eq)	10 mg (10%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.99 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.68 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.87 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 3.32 분; m/z (M+1) = 496.5
45		일반 과정 C 중간체 44: 100 mg, 0.290 mmol (1eq) 4-아미노피리미딘-5-카복스알데하이드 (35 mg, 0.40 mmol, 1.5 eq)	29 mg (22%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.55 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.91 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.75 (t, J=5.7 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 8 t_R = 4.63 분; m/z (M+1) = 452.4
46		일반 과정 C 중간체 44: 100 mg, 0.29 mmol (1eq) 3-아미노피라진-2-카브알데하이드: 35 mg, 0.40 mmol (1.5 eq)	9 mg (6%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.54 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 3H), 7.69 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.88 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.74 (t, J=5.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 8 t_R = 4.96 분; m/z (M+1) = 452.2

47		일반 과정 C 중간체 44: 100 mg, 0.29 mmol (1eq) 중간체 26: 80 mg, 0.29 mmol (1 eq, 50% 순도 추정)	7.5 mg (5.5%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.86 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 3.42 분; m/z (M+1) = 466.2

[0504]

[0505] 실시예 48: N-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-6-[[6-(메틸아미노)-3-피리딜]메틸]-5,7-다이하이드로-4H-싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조



실시예 48

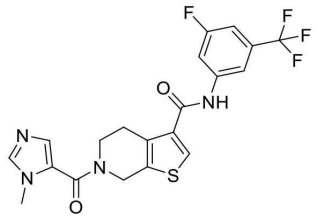
[0506]

[0507] 단계 1; N-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-6-[[6-(메틸아미노)-3-피리딜]메틸]-5,7-다이하이드로-4H-싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 48)의 제조

[0508] MeOH (7.5 mL) 내 중간체 44 HCl 염 (150 mg, 0.394 mmol, 1.00 eq), DIPEA (0.14 mL, 0.788 mmol, 2.00 eq) 및 6-(메틸아미노)피리딘-3-카브알데하이드 (54 mg, 0.394 mmol, 1.00 eq)의 용액에 티타늄(IV) 아이소프로폭사이드 (0.35 mL, 1.18 mmol, 3.00 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, $NaBH_3CN$ (62 mg, 0.985 mmol, 2.50 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석시키고, NH_4Cl로 켄치하고, 고체를 여과제거(filtered off)하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 DCM으로 2회 세척하였다. 결합된 유기상을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 용매를 진공하에 농축시켜 190 mg의 조물질을 얻었다. 화합물을 분취 HPLC (Sunfire C18 19x150mm, 10㎛ 20-80% ACN / H_2O (10mM NH_4CO_3), 20 ml/분, RT)에 의해 정제하여 표제 화합물 (29 mg, 0.0579 mmol, 15%)을 얻었다.

[0509] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 6.45 - 6.41 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.86 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.77 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.71 (t, J=5.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 465.2; t_R = 2.98 분. 방법 9

[0510] **실시예 49: *N*-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-*c*]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 49

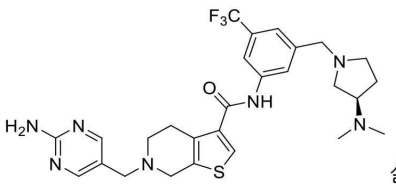
[0511]

[0512] **단계 1: *N*-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-*c*]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 49)의 제조**

[0513] 일반 과정 A에 따라 1-메틸-1H-이미다졸-5-카복실산 (22 mg, 0.174 mmol, 1.20 eq) 및 중간체 44 (50 mg, 0.145 mmol, 1.00 eq)로부터 제조되었다. 잔류물을 분취 HPLC (Xbridge Phenyl 19x150mm, 10㎛ 40-100% MeOH / H_2O (10 mM NH_4CO_3), 20 ml/분, RT)에 의해 정제하여 조 생성물 (34 mg)을 얻었다. 이를 분취 HPLC (Sunfire C18 19x150mm, 10㎛ 5-60% ACN / H_2O (0.1% FA), 20 ml/분, RT)에 의해 재정제하여 표제 화합물 (16 mg, 25%)을 얻었다.

[0514] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.35 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.89 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.05 - 2.98 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 453.3; t_R = 3.71 분. 방법 9

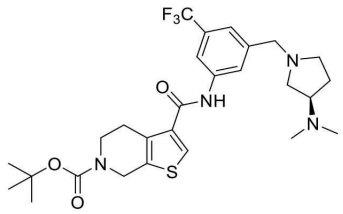
[0515] **실시예 50: (*R*)-6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 50

[0516]

[0517] **단계 1: tert-뷰틸 (*R*)-3-((3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)카바모일)-4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-6(5H)-카복실레이트 (중간체 45)의 제조**

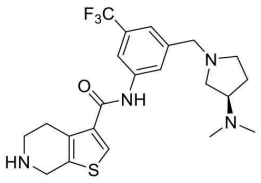


[0518]

[0519] 일반 과정 G에 따라 6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산 (350 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq) 및 중간체 28 (355 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq)로부터 제조되었다. 잔류물을 실리카 FCC (40g 카트리지, DCM 내 0-10% 2M NH_3/MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (580 mg, 84%)을 얻었다.

[0520] ^{1} H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 - 8.22 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 5H), 3.05 - 2.96 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.57 (dd, J=6.4, 11.5 Hz, 1H), 2.46 - 2.23 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)

[0521] **단계 2: (*R*)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (중간체 46)의 제조**



[0522]

[0523] 아르곤의 분위기 하에 얼음/물 수조에서 교반된, 무수 DCM (10.4 mL) 내 tert-뷰틸 중간체 45 (576 mg, 1.04 mmol)의 용액에, TFA (1.6 mL, 20.8 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH 내에 용해시키고, 메탄올 전처리된 20 g Isolute SCX-II 카트리지에 적용하고, MeOH로 세척하고, 그러고 나서 2M NH_3/MeOH로 방출시켰다. 2M NH_3/MeOH 용리액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (356 mg, 75%)을 얻었다.

[0524] ^{1} H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.69 (d, J=5.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.71 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.59 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.54 (m, 5H), 2.45 (dd, J=6.3, 8.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H)

[0525] **단계 3: (*R*)-N-(3-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 50)의 제조**

[0526] 일반 과정 D에 따라 중간체 46 (58 mg, 0.128 mmol) 및 2-아미노피리미딘-5-카브알데하이드 (15 mg, 0.122 mmol)로부터 제조되었다. 역상 분취 HPLC (Sunfire C18 19x150mm, 10 ㎛ 20-80%, 아세토나이트릴/물 (10 mM NH_4HCO_3), 20 mL/분, RT)에 의해 정제하고, 이어서 재정제 (Luna Phenyl-Hexyl 21.2x150mm, 10 ㎛ 5-60% MeOH/물 (0.1% FA), 20 mL/분, RT)하여 표제 화합물의 포메이트 염을 얻었다. 물질을 MeOH 내에 용해시키고, MeOH 전처리된 2 g Isolute SCX-II 카트리지에 적용하고, MeOH로 세척하고, 그러고 나서 2 M NH_3/MeOH로 방출시켰다. 2 M NH_3/MeOH 용리액을 농축시키고 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (23 mg, 33%)을 얻었다.

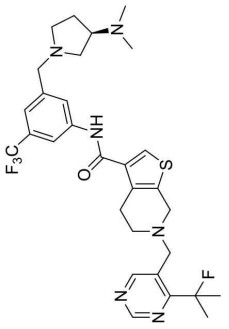
[0527] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.30 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.11 - 8.08 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.69 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 4H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.29 (dd, J=5.7, 7.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 1H).

[0528] LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 560.1; t_R = 3.91 분. 방법 10

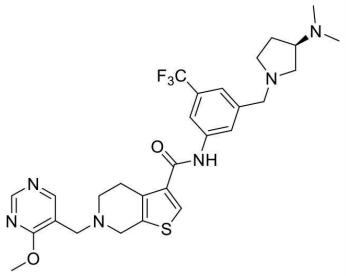
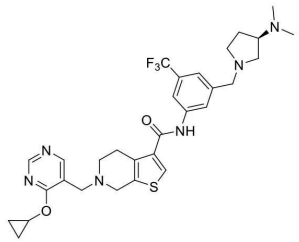
[0529] 아래 화합물들은 실시예 50, 단계 1-3에 대해 설명된 바와 같은 환원성 아미노화를 통해, 단계 3에서 상업적으로 이용가능한 또는 앞서 합성된 아릴 알데하이드를 적용하여 제조되었다. 이러한 과정은 약간의 변형을 수반할

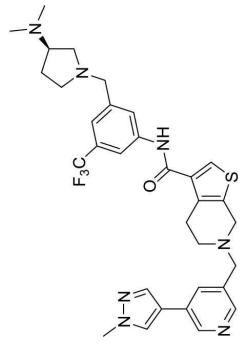
수 있다. 일부 경우에, 변경이 환원제 (예를 들어, STAB 대신 $NaBH_3CN$) 또는 크로마토그래피 정제 조건과 관련된 경우, 이러한 변경은 표에 보고된다.

[0530]

실시예 번호	구조	시약 양	생성물 양 (수율)	정제	데이터
51		일반 과정 D 중간체 46: 40 mg, 0.088 mmol (1eq) 4-(2-플루오로프로판-2-일)피리미딘-5-카브알데하이드: 26 mg, 0.088 mmol (1 eq)	25 mg (45%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.10 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.96 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 3H), 3.57 (d, J=13.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.80 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.31 (dd, J=5.5, 7.7 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.75 (d, J=22.0 Hz, 6H), 1.68 - 1.60 (m, 1H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 2.59 분; m/z (M+1) = 605.4

[0531]

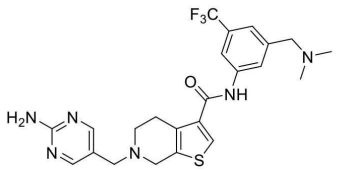
52		일반 과정 D 중간체 46: 40 mg, 0.088 mmol (1eq) 4-메톡시피리미딘-5-카브알데하이드: 12 mg, 0.088 mmol (1 eq)	22 mg (43%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.73 - 3.68 (m, 5H), 3.57 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.31 (dd, J=5.7, 7.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 2.23 분; m/z (M+1) = 575.4
53		일반 과정 D 중간체 46: 70 mg, 0.15 mmol (1 eq) 중간체 32: 50 mg, 0.30 mmol (2 eq)	9.8 mg (10%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.57 (d, J=13.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 4H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.31 (dd, J=5.6, 7.7 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 0.86 - 0.72 (m, 4H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 2.29 분; m/z (M+1) = 601.5

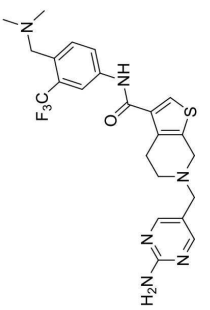
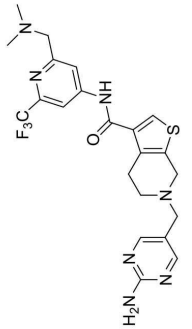
54		일반 과정 C 중간체 46: 83 mg, 0.183 mmol (1 eq) 5-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘-3-카브알데하이드: 34 mg, 0.183 mmol (1 eq)	39 mg (34%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.32 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.90 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H). DMSO 피크 아래의 CH_2 피크. LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 2.16 분; m/z (M+1) = 624.2

[0532]

[0533] 아래 화합물들은 실시예 50, 단계 1-3에 대해 설명된 바와 같은 환원성 아미노화를 통해, 단계 1에서 상업적으로 이용가능한 또는 앞서 합성된 아릴 아민을 적용하여 제조되었다.

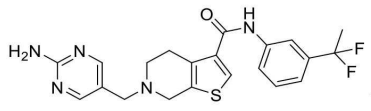
[0534]

실시예 번호	구조	단계 1 시약 양	단계 1 양 (수율)	단계 3 최종 생성물 양 (수율)	정제	데이터
55		일반 과정 G 6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산: 223 mg, 0.788 mmol (1eq) 중간체 30: 172 mg, 0.788 mmol (1 eq)	313 mg 82%	25 mg 38%	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.31 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.14 - 8.10 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.19 (s, 6H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 2.21 분; m/z (M+1) = 491.3

56		일반 과정 G 6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산: 96 mg, 0.339 mmol (1eq) 중간체 31: 74 mg, 0.339 mmol (1 eq)	121 mg 73%	27 mg (52%) 분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.30 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.15 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 4H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.73 - 2.68 (m, 2H), 2.19 (s, 6H) LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 2.04 분; m/z (M+1) = 491.3
57		일반 과정 G 6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산: 96 mg, 0.339 mmol (1eq) 중간체 35: 115 mg, 0.525 mmol	70 mg 27%	7 mg (17%) 분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.18 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.74 - 2.69 (m, 2H), 2.24 (s, 6H) LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 2.12 분; m/z (M+1) = 492.3

[0535]

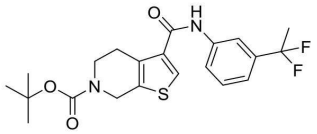
[0536] 실시예 58: 6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조



실시예 58

[0537]

[0538] 단계 1: tert-뷰틸 3-((3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐)카바모일)-4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-6(5H)-카복실레이트 (중간체 47)의 제조

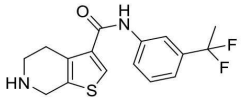


[0539]

[0540] 일반 과정 G에 따라 6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산 (500 mg, 1.76 mmol, 1.0 eq)으로부터 그리고 3-(1,1-다이플루오로에틸)아닐린 (291 mg, 1.85 mmol, 1.05 eq)을 첨가하여 제조되었다. 결합된 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 밤새 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1140 mg, 1.78 mmol, 101%)을 얻었다.

[0541] ^{1} H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.67 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 1.93 (t, J=18.2 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H).

[0542] **단계 2: N-(3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (중간체 48)의 제조**



[0543]

[0544] 1,4-다이옥세인 (10 mL) 내 중간체 47 (750 mg, 1.17 mmol, 1.00 eq)의 용액에 1,4-다이옥세인 내 4N HCl (10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 Et_2O로 켄치하고 여과하고, 수득된 고체를 Et_2O로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물 (684 mg, 1.72 mmol, 146%)을 얻었다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 취하였다.

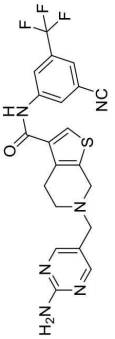
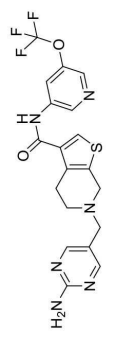
[0545] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.51 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.16 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.01 (t, J=18.8 Hz, 3H).

[0546] **단계 3: 6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 58)의 제조**

[0547] 일반 과정 C에 따라 중간체 48 (90%, 60 mg, 0.150 mmol, 1.00 eq) 및 2-아미노피리미딘-5-카복스알데하이드 (19 mg, 0.150 mmol, 1.00 eq)로부터 제조되었다. 잔류물을 DCM/MeOH로 세척하고, 결합된 세척액(washing)을 증발시키고, 잔류물을 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 분취 HPLC. Sunfire C18 19x150mm, 10㎛ 5-60% ACN / H_2O (0.1% FA), 20ml/분, RT에 의해 정제 처리하였다. 표제 화합물 (20.47 mg, 0.0469 mmol, 31.3% 수율)을 얻었다.

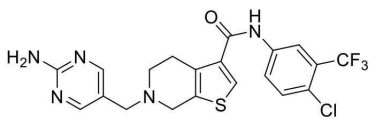
[0548] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.46 (t J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.88 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 1.97 (t, J=18.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 430.6; t_R = 4.02 분. 방법 8

[0549] 아래 화합물들은 실시예 58, 단계 1-3에 대해 설명된 바와 같은 환원성 아미노화를 통해, 단계 1에서 상업적으로 이용가능한 또는 앞서 합성된 아릴 아민을 적용하여 제조되었다.

실시예 번호	구조	단계 1 시약 양	단계 1 양 (수율)	단계 3 최종 생성물 양 (수율)	정제	데이터
59		일반 과정 G 6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산: 500 mg, 1.76 mmol (1eq) 3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴 (345 mg, 1.85 mmol (1.05 eq)	704 mg, 1.56 mmol, 88%	23 mg, 0.0449 mmol, 35%	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (s, 1H), 8.42 (d, J=7.9 Hz, 2H), 8.20 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.89 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.72 (t, J=5.7 Hz, 2H). LC-MS (ESI): 방법 11 t_R = 3.21 분; m/z (M+1) = 459.6
60		일반 과정 G 6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산: 85 mg, 0.298 mmol, (1.0 eq) 중간체 38, 64 mg, 0.298 mmol, (1.0 eq)	100 mg, 0.226 mmol, 76%	5.6 mg, 0.0119 mmol, 11%	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.56 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.87 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 2.83 분; m/z (M+1) = 451.4

[0550]

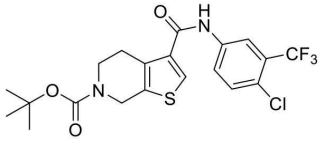
[0551] **실시예 61: 6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 61

[0552]

[0553] **단계 1. tert-뷰틸 3-((4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)카바모일)-4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-6(5H)-카복실레이트 (중간체 49)의 제조**

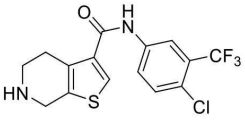


[0554]

[0555] 일반 과정 G에 따라 6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산 (250 mg, 0.882 mmol, 1.0 eq)으로부터 그리고 4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)아닐린 (181 mg, 0.926 mmol, 1.05 eq)을 첨가하여 제조되었다. 반응 혼합물을 90분 동안 실온에서 교반하고, 물로 켄치하고, 30분 동안 교반하고, 여과하였다. 고체를 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물 (360 mg, 0.781 mmol, 89%)을 얻었다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 취하였다.

[0556] ^{1} H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 2H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.68 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J=5.7 Hz, 2H), 1.57 (s, 4H), 1.50 (s, 9H).

[0557] **단계 2: N-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (중간체 50)의 제조**



[0558]

[0559] 1,4-다이옥세인 (3 mL) 내 중간체 49 (360 mg, 0.781 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 1,4-다이옥세인 내 4N HCl (3.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 Et_2O로 켄치하고 여과하고, 고체를 Et_2O로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 하이드로클로라이드 염으로서 표제 화합물 (289 mg, 0.666 mmol, 85%)을 얻었다.

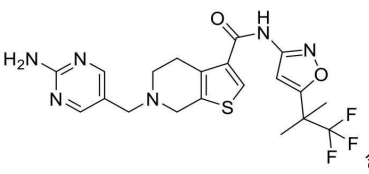
[0560] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.76 (s, 1H), 9.66 - 9.57 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.16 (t, J=5.8 Hz, 2H) -

[0561] **단계 3: 6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 61)의 제조**

[0562] 이는 일반 과정 H에 따라 중간체 49 (60 mg, 0.151 mmol, 1.00 eq) 및 2-아미노피리미딘-5-카복스알데하이드 (27 mg, 0.223 mmol, 1.47 eq)로부터 제조되었다. 조물질을 분취 HPLC (Luna Phenyl-Hexyl 21.2x150mm, 10㎛ 20-80% MeOH / H_2O (0.1% FA), 20ml/분, RT)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 0.0352 mmol, 23%)을 얻었다.

[0563] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.44 (s, 1H), 8.32 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.87 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J=5.8 Hz,2H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 468.4; t_R = 4.57 분. 방법 8

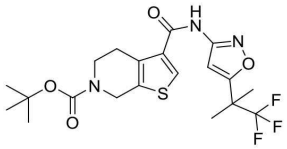
[0564] **실시예 62: 6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이소옥사졸-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 62

[0565]

[0566] **단계 1: tert-뷰틸 3-((5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이소옥사졸-3-일)카바모일)-4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-6(5H)-카복실레이트 (중간체 51)의 제조**

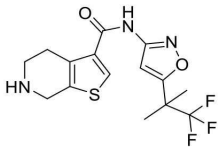


[0567]

[0568] 20℃에서 사이클로펜틸 메틸 에터 (2 mL) 내 6-tert-뷰톡시카보닐-5,7-다이하이드로-4H-싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산 (250 mg, 0.882 mmol, 1.00 eq) 및 DMF (0.0034 mL, 0.0441 mmol, 0.05 eq)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.088 mL, 1.06 mmol, 1.20 eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 사이클로펜틸 메틸 에터와 공비혼합(azeotroped)하고, 잔류물을 ACN (1 mL) 내에 현탁시키고, 얼음 수조에서 ℃로 냉각시키고, 혼합물에 ACN (1 mL) 내 5-(2,2,2-트라이플루오로-1,1-다이메틸-에틸)아이소옥사졸-3-아민 (171 mg, 0.882 mmol, 1.00 eq) 및 피리딘 (0.14 mL, 1.76 mmol, 2.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 및 물 사이에 분배하였다. 결합된 유기상을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 용매를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 FCC (사이클로헥세인 내 0-100% EtOAc로 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물 (255 mg, 0.555 mmol, 63%)을 얻었다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 취하였다.

[0569] ^{1} H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 9.65 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.68 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.01 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.49 (s, 9H).

[0570] **단계 2: N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이소옥사졸-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (중간체 52)의 제조**



[0571]

[0572] 0℃에서 1,4-다이옥세인 (3 mL) 내 중간체 51 (255 mg, 0.555 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 1,4-다이옥세인 내 4N HCl (3.0 mL, 0.555 mmol, 1.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 주말 내내 실온에서 교반하였다. 반응물을 Et_2O (20 mL)로 희석시키고 여과하고, 고체를 Et_2O로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 HCl 염으로서 표제 화합물 (190 mg, 0.480 mmol, 86%)을 얻었다.

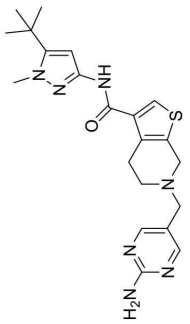
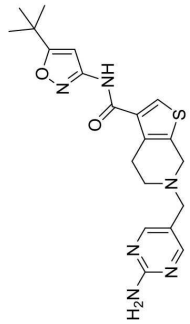
[0573] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 11.49 (s, 1H), 9.64 - 9.55 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.15 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.63 (s, 6H).

[0574] **단계 3: 6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이소옥사졸-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 62)의 제조**

[0575] MeOH (3.00 mL) 내 2-아미노피리미딘-5-카복스알데하이드 (16 mg, 0.126 mmol, 1.00 eq), 중간체 52 (50 mg, 0.126 mmol, 1.00 eq) 및 DMF (0.044 mL, 0.253 mmol, 2.00 eq)의 용액에, 티타늄(IV) 아이소프로폭사이드 (0.11 mL, 0.379 mmol, 3.00 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, $NaBH_3CN$ (20 mg, 0.316 mmol, 2.50 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물 (30mL)로 켄치하고, celite를 통해 여과하였다. 잔류물을 DCM/MeOH로 세척하고, 결합된 세척액을 증발시키고, 잔류물을 P_2O_5 상에서 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 분취 HPLC. Sunfire C18 19x150mm, 10㎛ 5-60% ACN / H_2O (0.1% FA), 20ml/분, RT에 의해 정제 처리하였다. 표제 화합물 (17 mg, 0.0343 mmol, 27%)을 얻었다.

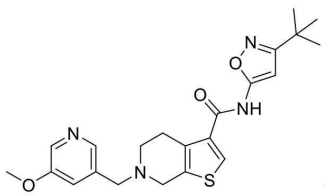
[0576] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.27 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 2H), 1.59 (s, 6H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 467.7; t_R = 3.17 분. 방법 11

[0577] 아래 화합물들은 실시예 62, 단계 1-3에 대해 설명된 바와 같은 환원성 아미노화를 통해, 단계 1에서 상업적으로 이용가능한 헤테로아릴 아민을 적용하여 제조되었다.

실시예 번호	구조	단계 1 시약 양	단계 1 양 (수율)	단계 3 최종 생성물 양 (수율)	정제	데이터
63		6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실 산: 142 mg, 0.50 mmol (1.0eq) 3-아미노-5-tert-뷰틸아이소옥사졸: 70 mg, 0.500 mmol(1.0 eq)	164 mg, 0.404 mmol, 81%	11 mg, 0.027 mmol 19%,	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.85 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.68 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 2.79 분; m/z (M+1) = 426.4
64		6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실 산: 142 mg, 0.50 mmol (1.0eq) 5-tert-뷰틸-1-메틸-피라졸-3-아민: 77 mg, 0.500 mmol (1.0 eq)	161 mg, 0.358 mmol, 72%	12 mg, 0.028 mmol 19%)	분취 HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.86 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H). LC-MS (ESI): 방법 9 t_R = 3.01 분; m/z (M+1) = 413.5

[0578]

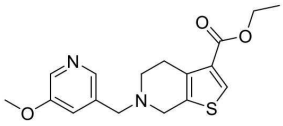
[0579] 실시예 65: N-(3-(tert-뷰틸)아이소옥사졸-5-일)-6-((5-메톡시피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조



실시예 65

[0580]

[0581] 단계 1: 에틸 (6-((5-메톡시피리딘-3-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실레이트 (중간체 53)의 제조

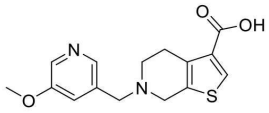


[0582]

[0583] 일반 과정 F에 따라 5-메톡시-3-피리딘카복스알데하이드 (91 mg, 0.666 mmol) 및 중간체 6 (150 mg, 0.605 mmol)으로부터 제조되었다. DCM에서, DCM 내 2M 메탄올성 암모니아 (15:1) % (0 내지 100%)로 용리하는 실리카 FCC (25 g)에 의해 정제를 수행하여 표제 화합물 (190 mg, 94%)을 얻었다.

[0584] ^{1} H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.18 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.94 (m, 1H), 7.28 (t, J=2.3 Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.86 - 3.86 (m, 3H), 3.72 - 3.66 (m, 4H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.83 - 2.79 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.1 Hz, 3H)

[0585] **단계 2: (6-((5-메톡시피리딘-3-일)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실산 (중간체 54)의 제조**



[0586]

[0587] NaOH (81 mg, 2.03 mmol, 3.10 eq)를 MeOH (10 mL) 및 물 (0.5 mL) 내 중간체 53 (217 mg, 0.653 mmol, 1.00 eq)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 얼음 수조에서 냉각시키고, 1M HCl (1.8 mL, 1.78 mmol, 2.73 eq)을 적가하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 고체 침전물을 얻고, 이를 여과 (filtered off)하고, 아세톤 (2 mL)으로 세척하여 표제 화합물 (166 mg, 83%)을 얻었다. LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 305.2; t_R = 0.68 분. 방법 12

[0588] **단계 3: N-(3-(tert-뷰틸)아이소옥사졸-5-일)-6-((5-메톡시피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 65)의 제조**

[0589] 중간체 54 (30 mg, 0.0986 mmol)를 싸이오닐 클로라이드 (0.21 mL, 2.93 mmol) 내에 현탁시키고, 반응 혼합물을 2시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 내에 현탁시키고 재농축시켜 중간체 아실 클로라이드를 얻었다. 피리딘 (0.1M 농도) 내 3-tert-뷰틸아이소옥사졸-5-아민 (21 mg, 0.148 mmol) 및 DMAP (2.4 mg, 0.020 mmol)의 용액에 상기 아실 클로라이드에 이어서 DIPEA (51.5 μL, 0.296 mmol)를 첨가하였다. LCMS가 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 반응 혼합물을 40℃에서 교반하고, 그러고 나서 진공 하에 농축시켰다. 역상 분취 HPLC (Luna Phenyl-Hexyl 21.2x150mm, 10㎛ 20-80% MeOH / H_2O (0.1% FA), 20ml/분, RT)에 의해 정제를 수행하여 표제 화합물 (28 mg, 0.065 mmol, 66 %)을 얻었다.

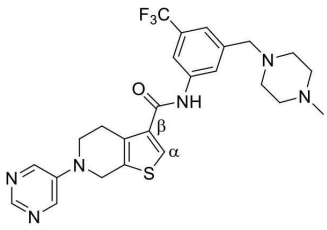
[0590] ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.73 - 11.69 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=1.8, 2.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.90 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 1.29 - 1.28 (m, 9H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 427.2; t_R = 3.14 분. 방법 9

[0591] 비교를 위한 새롭게 합성된 화합물은 선택적으로 다음을 특징으로 한다:

[0592] - 테트라하이드로싸이에노 피리딘 고리와 Hy기 사이에 링커(linker)의 부존재 (실시예 C1) 및

[0593] - 테트라하이드로싸이에노 피리딘 고리와 Hy기 사이에 링커의 부존재, 뿐만 아니라 황 원자에 대하여 α 위치에서 싸이엔일 고리를 치환하는 -C(O)NH-기 (실시예 C2)

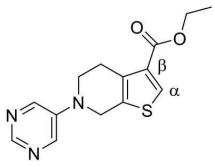
[0594] **실시예 C1; N-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드의 제조**



실시예 C1

[0595]

[0596] **단계 1; 에틸 6-(피리미딘-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복실레이트 (중간체 16)**



[0597]

[0598] 마그네틱 교반 막대가 구비되고 씰 캡(seal cap)이 장착된 20 mL 바이알에 중간체 6 (163.1 mg, 0.658 mmol), 5-브로모피리미딘 (0.105 ml, 0.658 mmol), Cs_2CO_3 (0.215 ml, 0.658 mmol), $Pd(dba)_2$ (0.379 ml, 0.658 mmol) 및 RuPhos (0.307 ml, 0.658 mmol)를 채웠다. 용기를 진공처리(evacuated)하고, 아르곤으로 다시 채우고, 그러고 나서 톨루엔 (4 ml)을 주사기를 통해 첨가하였다. 용액을 120℃에서 가열하고, 계속 교반하였다. RT로 냉각시킨 후, 용액을 Celite의 패드를 통해 여과하고, 그러고 나서 농축 건조시켰다. 조물질을 FCC (컬럼 실리카-NH 기울기 n-헵테인/아세톤 100:0 내지 60:40)에 의해 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 0.346 mmol, 52.5 % 수율)을 얻었다.

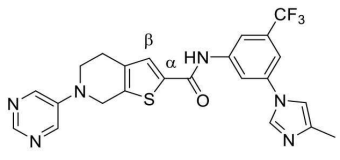
[0599] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 8.72 (s, 1H) 8.47 (s, 2H) 8.03 (s, 1H) 4.54 (s,2H) 4.32 (q, J=7.16 Hz, 2H) 3.70 (t, J=5.81 Hz, 2H) 3.16 (br t, J=5.59 Hz, 2H) 1.38 (t, J=7.13 Hz, 3H)

[0600] **단계 2; N-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-(피리미딘-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-3-카복스아마이드 (실시예 C1)**

[0601] 3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 (76 mg, 0.276 mmol)을 질소 하에 건조 THF (부피: 6 ml, 비율: 1.500) 내에 용해시키고, 혼합물을 15분 동안 -78℃에서 교반하고, 그러고 나서 n-BuLi (0.105 ml, 0.263 mmol)을 5분 내에 적가하고, 용액을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. THF (부피: 4 ml, 비율: 1.000) 내 에틸 중간체 16 (40 mg, 0.138 mmol)의 용액을 10분 동안 적가하고, 그러고 나서 온도를 RT에서 증가시키고, 반응물을 또 다른 1시간 동안 교반하였다. 10 mL의 물을 용액에 첨가하고, 용매를 증발시켰다. 역상에서 플래시 크로마토그래피 (컬럼 C18 Ultra 기울기 A:B 100:0 내지 0:100 용리액 A: H_2O:ACN:HCOOH 95:5:0.1 용리액 B:H_2O:ACN:HCOOH 5:95:0.1)에 의해 생성물을 얻었다. 관련 분획을 결합하고, Isolute SCX-2 카트리지 상에 로딩하고, MeOH로 세척하고, 생성물을 7N 메탄올성 암모니아로 용리하였다. 잔류물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (23.5 mg, 0.045 mmol, 32.9 % 수율)을 얻었다.

[0602] ^{1}H NMR (400 MHz, ACN-d3) δ ppm 8.74 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.70 (t, J=5.81 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.95 - 3.13 (m, 2H), 2.30 - 2.44 (br s, 8H), 2.20 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 517.2; t_R = 1.03 분 (방법 1)

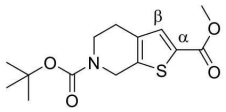
[0603] **실시예 C2: N-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-트라이플루오로메틸)페닐)-5-(피리미딘-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘-2-카복스아마이드**



실시예 C2

[0604]

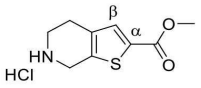
[0605] **단계 1; 6-(tert-뷰틸) 2-메틸 4,7-다이하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-2,6(5H)-다이카복실레이트 (중간체 17)**



[0606]

[0607] 6-(tert-뷰톡시카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-2-카복실산 (200 mg, 0.706 mmol) 및 Cs_2CO_3 (345 mg, 1.059 mmol)를 무수 DMF (부피: 10 ml) 내에 용해시키고, 그러고 나서 CH_3I (0.066 ml, 1.059 mmol)를 한 부분으로 첨가하였다. 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 Et_2O (20mL)로 희석시키고, 그러고 나서 포화 NH_4Cl (10mL) 및 브라인 (10mL)으로 세척하였다. 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (182 mg, 0.611 mmol, 87% 수율)을 얻었다.

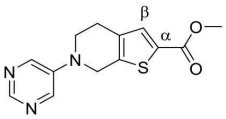
[0608] **단계 2; 메틸 4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-2-카복실레이트 하이드로클로라이드 (중간체 18)**



[0609]

[0610] 1 mL의 진한 HCl을 중간체 17 (181.6 mg, 0.611 mmol)과 함께 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 반응물은 가스 형성이 진행되었고, rt에서 5분 내에 완료되었다. 30 mL의 에탄올을 혼합물에 첨가하고, 정량적 수율에서 표제 화합물을 얻을 때까지 용매를 감압 하에 증발시켰다.

[0611] **단계 3; 메틸 6-(피리미딘-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-c]피리딘-2-카복실레이트 (중간체 19)**



[0612]

[0613] 마그네틱 교반 막대가 구비되고 씰 캡이 장착된 20mL 마이크로파 바이알에 중간체 18 (125 mg, 0.535 mmol), 5-브로모피리미딘 (111 mg, 0.695 mmol), Cs_2CO_3 (523 mg, 1.605 mmol), $Pd(dba)_2$ (30.8 mg, 0.053 mmol) 및 RuPhos (49.8 mg, 0.107 mmol)를 채웠다. 용기를 진공처리하고, 아르곤으로 다시 채우고, 그러고 나서 톨루엔 (부피: 5 ml)을 주사기를 통해 첨가하였다. 용액을 110℃에서 가열하고, 계속 교반하였다. r.t.로 냉각시킨 후, 용액을 Celite의 패드를 통해 여과하고, 그러고 나서 농축 건조시켰다. 조물질을 FCC (기울기 A:B 100:0 내지 60:40, 용리액 A:n-헵테인 용리액 B:아세톤)에 의해 정제하여 표제 화합물 (118.5 mg, 0.430 mmol, 80 % 수율)을 얻었다.

[0614] ^{1}H NMR (아세톤, 400 MHz) δ 8.5-8.6 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (t, 2H, *J*=5.8 Hz), 2.89 (t, 2H, *J*=5.8 Hz)

[0615] **단계 4; N-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-트라이플루오로메틸)페닐)-5-(피리미딘-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[3,2-c]피리딘-2-카복스아마이드 (실시예 C2)**

[0616] 3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 (52.4 mg, 0.217 mmol)을 질소 하에 건조 THF (부피: 4) 내에 용해시키고, 혼합물을 15분 동안 -78℃에서 교반하고, 그러고 나서 헥세인 내 n-BuLi 2.5M (0.083 ml, 0.206 mmol)을 5분 내에 적가하고, 용액을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. THF (부피: 2 ml) 내 메틸 중간체 19 (29.9 mg, 0.109 mmol)의 용액을 10분 동안 적가하고, 온도를 rt에서 증가시키고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 10 mL의 물을 첨가하여 반응물을 켄치하고, 조물질을 AcOEt (2 x 20 mL)에서 추출하고, 유기층을 결합하고, 용매를 감압에 의해 증발시켰다. 조 생성물을 역상에서 FCC (기울기 A:B 100:0 내지 0:100. 용리액 A: H_2O:ACN:HCOOH 95:5:0.1 용리액 B:H_2O:ACN:HCOOH 5:95:0.1)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 결합하고 증발시켜 표제 화합물 (8.7 mg, 0.018 mmol, 16.53 % 수율)을 얻었다.

[0617] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴-d3) δ ppm 8.97 (br s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.49 (s, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.73 (t,

J=5.81 Hz, 2 H), 2.88 (br t, J=5.70 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 485.1; t_R = 1.15 분 (방법 1)

[0618] **본 발명의 화합물의 약리학적 활성(PHARMACOLOGICAL ACTIVITY)**

[0619] *인비트로 어세이*

[0620] 결합 어세이(Binding Assay)

[0621] DDR1 및 DDR2 결합 어세이는 Life Technologies LanthaScreen™ Europium Kinase Binding assay(유로퓸 키나아제 결합 어세이)를 사용하여 수행되었다. 화합물을, 어세이 버퍼(assay buffer) (50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl2, 1 mM EGTA 및 0.01% BRIJ35)에 각각 20 nM 또는 10 nM Kinase Tracer 178 및 2 nM 유로퓸 표지된 항-GST 항체 (Life Technologies)를 함유하는, 백색 384-웰(well) OptiPlate (PerkinElmer)에서 1시간 동안 실온에서 5 nM DDR1 (Carna Biosciences) 또는 5 nM DDR2 (Life Technologies)와 함께 인큐베이션하였다.

[0622] Tecan Spark 20M 플레이트 리더기(plate reader)를 사용하여 340 nm에서 여기(excitation) 후 형광 방출 665 nm/ 615 nm의 비율을 얻었다. IC50 값은 GraphPad Prism 7.0 소프트웨어에서 4 파라미터 모델: 로그(억제제) vs. 반응을 사용하여 결정되었다. IC50 값은 Cheng-Prusoff 방정식 (Ki=IC50/(1+[Tracer]/Kd)을 사용하여 Ki로 변환되었다.

[0623] DDR1 세포 기반 어세이(cell based assay)

[0624] 화합물에 의한 DDR1 수용체 활성화의 억제는 제조업자의 지침에 따라, PathHunter® U2OS DDR1 어세이 (Eurofins DiscoverX)에 의해 평가되었다. 요약하면, U2OS-DDR1 세포를 백색 384-웰 플레이트에 5000 세포/웰의 밀도로 시딩(seed)하고, 37℃ 및 5% CO_2에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 그러고 나서 세포를 상이한 농도에서 화합물로 처리하고, 30분 동안 인큐베이션 한 후, 소의 제2형 콜라겐(bovine Type II Collagen) 20 ㎍/ml으로 자극하고 밤새 37℃ 및 5% CO_2에서 인큐베이션하였다. PathHunter 검출 시약(Detection Reagent)을 DiscoverX에 의해 제공된 프로토콜에 따라 제조하고, 이 믹스의 20 ㎕/웰을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 어둠 속에서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 플레이트 리더기로 발광 신호(luminescence signal)를 얻었다. 로 데이터(Raw data)는 비히클 대조군 (정규화(normalization)의 경우 0%) 및 양성 대조군 (정규화의 경우 100%; 20 ㎍/ml 콜라겐 II로 처리된 세포)으로 정규화되었고, IC50 파라미터는 가변 기울기를 가지는 S자형 용량-반응 곡선 피팅(sigmoidal dose-response curve fitting)을 사용하여 GraphPad Prism 8.0 소프트웨어에서 계산되었다.

[0625] DDR2 세포 기반 어세이

[0626] 화합물에 의한 DDR2 인산화의 억제는 phospho-ELISA 어세이에 의해 HEK293T-DDR2 재조합 세포에서 평가되었다. 요약하면, HEK293T-DDR2 세포를 250.000 세포/웰의 밀도로 폴리-D-라이신-코팅된 24-웰 플레이트에 시딩하고 DMEM + 10% FBS에서 37℃ 및 5% CO_2에서 1.5시간 동안 인큐베이션하였다. 그 이후, 배지(medium)를 무혈청(serum-free) DMEM으로 교체하고 세포를 3시간 동안 인큐베이션하였다. 그러고 나서, 추가 3시간 동안 50 ㎍/ml의 소의 제2형 콜라겐으로 자극하기 30분 전에 테스트 화합물을 상이한 농도로 첨가하였다. DDR2 phospho-ELISA 어세이 (DuoSet IC Human Phospho-DDR2; R&D Systems)를 위해, 제조업자의 지침에 따라 제조된 라이시스 버퍼(lysis buffer) 60 ㎕/웰을 첨가함으로써 단백질 추출물을 얻었다. 샘플 내 단백질 농도는 BCA 어세이에 의해 측정되었고, phospho-DDR2의 수준은 R&D Systems 지시에 따라 측정되었다. 로 데이터는 최대 억제 대조군 (정규화의 경우 0%) 및 양성 대조군 (정규화의 경우 100%; 20 ㎍/ml 콜라겐 II로 처리된 세포)으로 정규화되었고, IC50 파라미터는 가변 기울기를 가지는 S자형 용량-반응 곡선 피팅을 사용하여 GraphPad Prism 8.0 소프트웨어에서 계산되었다.

[0627] 개별 화합물에 대한 결과는 아래의 표 5에 제공되며, 여기서 화합물은 DDR1 및 DDR2에 대한 이들의 억제 활성과 관련하여 결합 및 세포 기반 어세이에서 효능 (nM) 측면에서 분류되었다:

[0628] 표 5

실시예 번호	Ki DDR1	Ki DDR2	IC50 DDR1	IC50DDR2
1	+++	++	+	-
2	++	+	+	-
3	+++	+++	++	-
4	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	++	+++
6	+++	+++	++	-
7	+++	+++	+++	-
8	+++	+++	+	-
9	+++	+++	+	-
10	+++	+++	+++	-
11	+++	+++	+	-
12	+++	+++	++	-
13	+++	+++	+	-
14	+++	+++	+++	-
15	+++	+++	++	-
16	+++	+++	+++	+++
17	+++	++	++	-
18	+++	+++	+++	+++
19	+++	+++	++	-
20	+++	+++	++	-
21	+++	+++	+++	-
22	+++	+++	+	-
23	+++	+++	++	-
24	+++	+++	++	-
25	+++	+++	++	-
26	+++	++	++	-
27	+++	+++	+++	-
28	+++	+++	+++	-
29	+++	+++	+	-
30	+++	+++	+	-

[0629]

[0630]

31	+++	+++	++	++
32	+++	+++	+++	-
33	+++	+++	++	-
34	+++	+++	++	-
35	+++	++	+	-
36	+++	+++	+++	-
37	+++	+++	++	-
38	+++	+++	+++	+++
39	+++	+++	++	++
40	+++	+++	+++	-
41	+++	+++	+	-
42	+++	+++	+++	+++
43	+++	+++	+++	-
44	+++	+++	++	-
45	+++	+++	+++	+++
46	+++	+++	+++	+++
47	+++	+++	+	-
48	+++	+++	+++	-
49	+++	+++	+++	-
50	+++	+++	++	-
51	+++	++	+	-
52	+++	+++	+	-
53	+++	+++	++	-
54	+++	+++	++	-
55	+++	+++	++	-
56	+++	++	++	-
57	+++	++	++	-
58	+++	+++	++	++
59	+++	+++	+++	-
60	+++	+++	+++	-
61	+++	+++	+++	-
62	+++	+++	+++	-

[0631]

63	+++	+++	+++	+++
64	+++	+++	+++	+++
65	+++	+++	++	-

[0632] +: 50 내지 80 nM 사이의 Ki

[0633] ++: 25 내지 50 nM 사이의 Ki

[0634] +++: 25 nM 미만의 Ki

[0635] +: 50 내지 80 nM 사이의 IC50

[0636] ++: 25 내지 50 nM 사이의 IC50

[0637] +++: 25 nM 미만의 IC50

[0638] - : 사용 불가

[0639] 이해할 수 있는 바와 같이, 표 5의 화합물, 즉 본 발명의 화합물은 DDR1 및 DDR2의 길항제로서 우수한 활성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 섬유증, 예를 들어, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증(IPF), 간 섬유증, 신장 섬유증, 안구 섬유증, 심장 섬유증, 동맥 섬유증 및 전신 경화증과 같은 DDR 수용체와 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다.

[0640] **비교 실시예**

[0641] 실시예 C1 및 C2의 화합물은 전술된 것과 동일한 결합 어세이에서 테스트되었다.

[0642] **표 6**

[0643]

실시예 번호	DDR1 Ki (nM)	DDR2 Ki (nM)
C1	238	172
C2	29000	50000

[0644] 본 발명의 화합물은, 표 5에 나타낸 바와 같이, Ki로서 표현되는 DDR1 및 DDR2 수용체에 대한 결합 친화도 및 DDR1 및 DDR2 수용체에 대하여 IC50으로 표현되는 억제 효능 모두 80 nM 미만이며, 대부분의 화합물에 대해 50 nM 미만, 또는 심지어 25 nM 미만을 갖는다. 대조적으로, 비교 실시예 C1은 DDR1 수용체에 대해 230 nM 이상의 결합 친화도와 DDR2에 대해 170 nM 이상의 결합 친화도를 가지고, 비교 실시예 C2는, DDR1 수용체에 대해 29000 nM의 결합 친화도를 가지고, DDR2에 대해 50000 nM의 결합 친화도를 갖는다.

[0645] 이들 데이터는, 테트라하이드로싸이에노 피리딘 고리와 Hy기 사이에 링커가 없는 것을 특징으로 하는 실시예 C1의 비교 화합물과는 반대로, 본 발명의 실시예 2의 화합물에서 해당 위치에 $-CH_2-$ 링커의 존재는 DDR1 및 DDR2 수용체에 대한 억제 활성에서 관련성 있는 증가를 예기치 않게 그리고 현저하게 결정한다는 것을 입증한다.

[0646] 추가 증거로서, 테트라하이드로싸이에노 피리딘 고리와 Hy기 사이에 링커의 부존재 및 본 발명의 실시예 2에서와 같은 β 위치 대신에, 황 원자에 대해 α 위치에서 -C(O)NH-기 치환을 특징으로 하는 실시예 C2의 화합물과는 반대로, 본 발명의 화합물에서 β 위치에서의 치환과 동시에 상기 언급된 링커의 존재는 DDR1 및 DDR2 수용체에 대한 억제 활성에서 관련성 있는 증가를 예기치 않게 그리고 주목할 만하게 결정한다.