

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0032421 (43) 공개일자 2017년03월22일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 403/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/416</i> (2006.01) <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 403/14</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>C07D 403/04</i> (2013.01) <i>A61K 31/416</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2017-7004412 (22) 출원일자(국제) 2015년07월16일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2017년02월16일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/001473 (87) 국제공개번호 WO 2016/008590 국제공개일자 2016년01월21일 (30) 우선권주장 14002450.6 2014년07월16일 유럽특허청(EPO)(EP)		(71) 출원인 그뤼넨탈 게엠베하 독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6 (72) 발명자 나르디 안토니오 독일 52134 헤르조겐라트 마리아 몬테쏘리 슈트라쎄 101 야콥 플로리안 독일 52066 아헨 오펜호팔레 14 아 (뒷면에 계속) (74) 대리인 장훈

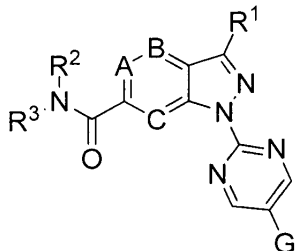
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 PDE4 억제제로서의 신규한 2,5-치환된 피리미딘

(57) 요약

본 발명은, 화학적 그룹화, 치환체 및 지수가 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 신규한 치환된 축합된 피리미딘 화합물에 관한 것이며, 또한 약제로서의, 특히 PDE4 효소의 억제에 의해 치료될 수 있는 병태 및 질환 치료용 약제로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

Y10S 514/825 (2013.01)

Y10S 514/857 (2013.01)

(72) 발명자

코네츠키 잉고

독일 52078 아헨 링슈트라쎄 139

크란 토비아스

독일 63739 아샤펜부르크 루드비히슈트라쎄 2

헤쉴링거 크리스티안

독일 94167 테텐바이스 아호른베크 7

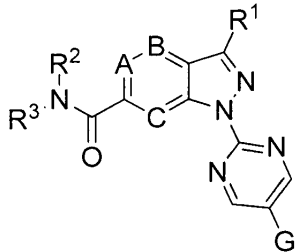
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I을 갖는 2,5-치환된 피리미딘.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

A, B, C는 각각 서로 독립적으로 N 또는 CH를 나타내고;

R^1 은 (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -하이드록시알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, (C_3-C_6) -사이클로알킬, $SO_x-(C_1-C_6)$ -알킬, $CONH_2$, $CONH-(C_1-C_6)$ -알킬, $CON((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$ 를 나타내고;

x는 0, 1 또는 2이고;

G는 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 페닐 또는 적어도 하나의 산소, 황 또는 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원의 헤테로아릴이며, 상기 헤테로아릴에 존재하는 질소 원자들은 R^4 로 치환될 수 있고;

R^4 는 수소, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, $CO-(C_1-C_6)$ -알킬, $SO(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2(C_1-C_6)$ -알킬이고;

Y는 OH, CN, SH, (C_1-C_6) -알킬, (C_2-C_6) -알케닐, (C_2-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -티오알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, (C_1-C_6) -티오할로알킬, (C_1-C_6) -할로알콕시, CO_2H , $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, CHO, $CO(C_1-C_6)$ -알킬, $OCO(C_1-C_6)$ -알킬, $CONH_2$, $CONH-(C_1-C_6)$ -알킬, $CON((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $OCO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $OCO-N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -알킬, $N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, N-피롤리디닐, N-피페리디닐, N-모르폴리닐, $NH-CO-(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-NH_2$, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, S- (C_1-C_6) -알킬, $SO(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, SO_2H , SO_2OH , SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $C(=N)-NH$, $NHC(=N)-NH_2$, $-N=C=O$, $-S-CN$ 이고, 여기서, 상기 언급된 알킬쇄는 치환체들 OH, CN, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, CO_2H , $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬 또는 $-NH_2$ 중 적어도 하나로 치환될 수 있고;

R^2 및 R^3 은 서로 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, (C_1-C_6) -하이드록시알킬, (C_1-C_6) -알콕시- (C_1-C_6) -알킬렌, (C_1-C_6) -알킬렌- CO_2H , (C_1-C_6) -알킬렌- $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, (C_1-C_6) -알킬렌- $CONH_2$, (C_1-C_6) -알킬렌- $CONH(C_1-C_6)$ -알킬, (C_1-C_6) -알킬렌- $CON((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, (C_1-C_6) -알킬렌- (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -하이드록시알킬- (C_3-C_6) -사이클로알킬렌, 그룹 L^1V , 그룹 L^2W 를 나타내거나, 또는

R^2 와 R^3 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 적어도 하나의 치환체 X^0 로 치환된 3원 내지 12원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기 Q를 형성하고, 상기 Q는 적어도 하나의 산소, 황 또는 추가

의 질소 원자를 추가로 함유할 수 있으며, 이들 하나 이상의 추가의 질소 원자들은 R^5 로 치환되고;

X^0 는 서로 독립적으로 =O(카보닐), 할로젠, OH, CN, SH, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -하이드록시알킬, (C_1-C_6) -시아노알킬, (C_2-C_6) -알케닐, (C_2-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알콕시 (C_1-C_6) -알킬렌, (C_1-C_6) -티오알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, (C_1-C_6) -티오할로알킬, (C_1-C_6) -할로알콕시, $-NH_2$, $NH(C_1-C_6)$ -알킬, $N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, (C_1-C_6) -알킬렌- $NH(C_1-C_6)$ -알킬, (C_1-C_6) -알킬렌- $N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $NH-CHO$, $NH-CO(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-O(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-O(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-NH_2$, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, CO_2H , $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, CHO , $CO(C_1-C_6)$ -알킬, $O-CO(C_1-C_6)$ -알킬, $CO-NH_2$, $CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $CO-N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $O-CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $O-CO-N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $S-(C_1-C_6)$ -알킬, $SO(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, $SOOH$, SO_2OH , SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $C(=N)-NH$, $NHC(=N)-NH_2$, $-N=C=O$, $-S-CN$ 을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬쇄는 치환체들 OH, CN, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, CO_2H , $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬 또는 $-NH_2$ 중 적어도 하나로 치환될 수 있고;

R^5 는 수소, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, $CO-(C_1-C_6)$ -알킬, $SO-(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬이고;

L^1 은 결합이거나, 또는 아마이드 질소에 연결된, 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의 (C_1-C_6) -알킬렌 그룹이고;

V는 임의로 적어도 하나의 치환체 X^V 로 치환된 3원 내지 12원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 지방족 또는 헤테로지방족 잔기이며, 하나 이상의 질소 원자들이 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기에 존재하는 경우, 이들 질소 원자들 중 적어도 하나는 R^6 으로 치환되고;

X^V 는 서로 독립적으로 =O(카보닐), 할로젠, OH, CN, SH, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -하이드록시알킬, (C_1-C_6) -시아노알킬, (C_2-C_6) -알케닐, (C_2-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알콕시 (C_1-C_6) -알킬렌, (C_1-C_6) -티오알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, (C_1-C_6) -티오할로알킬, (C_1-C_6) -할로알콕시, $-NH_2$, $NH(C_1-C_6)$ -알킬, $N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, (C_1-C_6) -알킬렌- $NH(C_1-C_6)$ -알킬, (C_1-C_6) -알킬렌- $N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $NH-CHO$, $NH-CO(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-O(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-O(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-NH_2$, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, CO_2H , $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, CHO , $CO(C_1-C_6)$ -알킬, $O-CO(C_1-C_6)$ -알킬, $CO-NH_2$, $CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $CO-N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $O-CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $O-CO-N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $S-(C_1-C_6)$ -알킬, $SO(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, $SOOH$, SO_2OH , SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$, $C(=N)-NH$, $NHC(=N)-NH_2$, $-N=C=O$, $-S-CN$ 을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬쇄는 치환체들 OH, CN, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, CO_2H , $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬 또는 $-NH_2$ 중 적어도 하나로 치환될 수 있고;

R^6 은 수소, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, $CO-(C_1-C_6)$ -알킬, $SO(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2(C_1-C_6)$ -알킬이고;

L^2 는 결합이거나, 또는 아마이드 질소에 연결된, 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의 (C_1-C_6) -알킬렌 그룹이고;

W는 임의로 적어도 하나의 치환체 Z로 치환된 페닐 또는 적어도 하나의 산소, 황 또는 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원의 헤테로아릴이고;

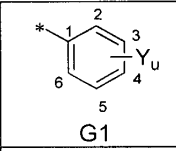
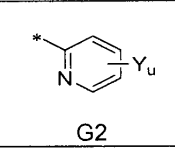
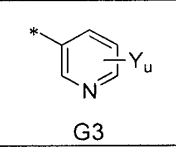
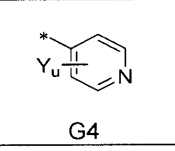
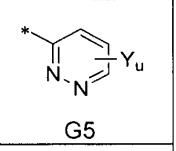
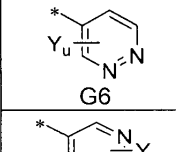
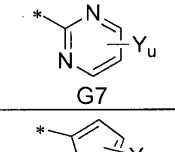
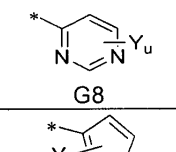
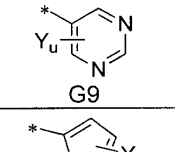
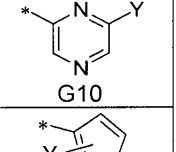
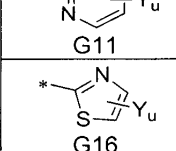
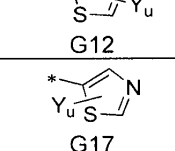
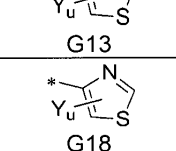
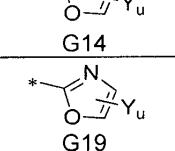
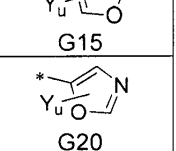
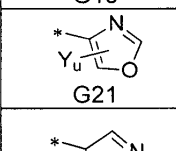
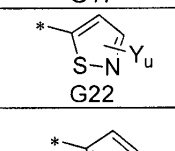
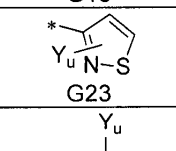
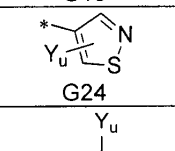
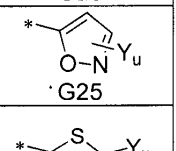
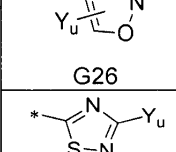
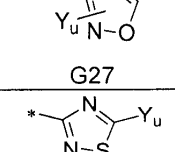
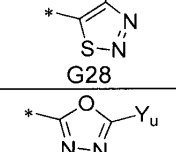
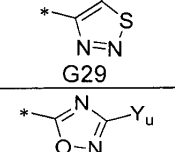
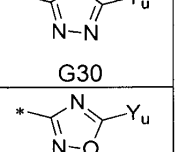
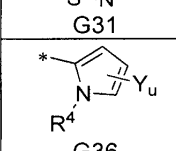
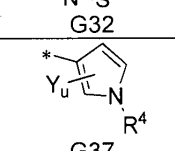
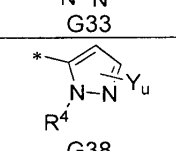
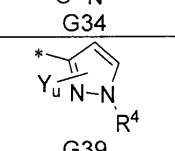
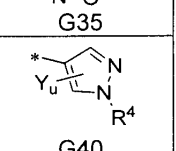
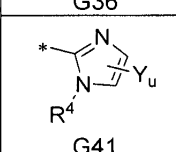
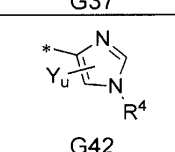
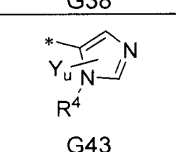
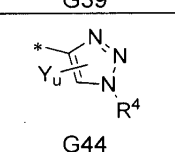
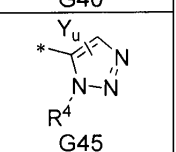
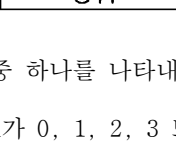
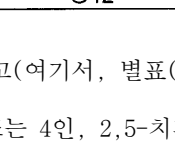
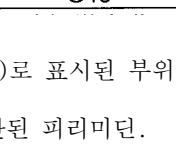
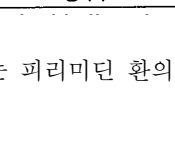
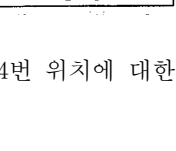
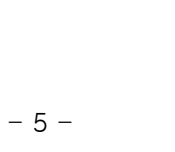
Z는 서로 독립적으로 할로젠, OH, CN, SH, (C_1-C_6) -알킬, (C_2-C_6) -알케닐, (C_2-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -티오알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, (C_1-C_6) -티오할로알킬, (C_1-C_6) -할로

알콕시, $-NH_2$, $NH(C_1-C_6)$ -알킬, $N((C_1-C_6))$ -알킬₂, N-피롤리디닐, N-피페리디닐, N-모르폴리닐, $NH-CHO$, $NH-CO(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-N((C_1-C_6))$ -알킬₂, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-NH_2$, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-N((C_1-C_6))$ -알킬₂, $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)$ -알킬- $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, CO_2H , $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, CHO , $CO(C_1-C_6)$ -알킬, $O-CO(C_1-C_6)$ -알킬, $CO-NH_2$, $CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $CO-N((C_1-C_6))$ -알킬₂, $O-CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $O-CO-N((C_1-C_6))$ -알킬₂, $S-(C_1-C_6)$ -알킬, $SO(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, SO_2H , SO_2OH , SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2N((C_1-C_6))$ -알킬₂, $C(=N)-NH$, $NHC(=N)-NH_2$, $-N=C=O$, $-S-CN$ 을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬쇄는 치환체들 OH , CN , (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, CO_2H , $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬 또는 $-NH_2$ 중 적어도 하나로 치환될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서,

G가 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오펜릴, 옥사졸릴, 티아졸릴을 나타내거나, 또는 하기 그룹 G1 내지 G45

 G1	 G2	 G3	 G4	 G5
 G6	 G7	 G8	 G9	 G10
 G11	 G12	 G13	 G14	 G15
 G16	 G17	 G18	 G19	 G20
 G21	 G22	 G23	 G24	 G25
 G26	 G27	 G28	 G29	 G30
 G31	 G32	 G33	 G34	 G35
 G36	 G37	 G38	 G39	 G40
 G41	 G42	 G43	 G44	 G45

중 하나를 나타내고(여기서, 별표(*)로 표시된 부위는 피리미딘 환의 4번 위치에 대한 결합 부위를 나타낸다);

u가 0, 1, 2, 3 또는 4인, 2,5-치환된 피리미딘.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^2 및 R^3 이 서로 독립적으로 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-하이드록시알킬, (C₁-C₄)-알콕시(C₁-C₄)-알킬렌, (C₁-C₄)-알킬렌-CO₂H, (C₁-C₄)-알킬렌-CO₂(C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알킬렌-CONH₂, (C₁-C₄)-알킬렌-CONH(C₁-C₂)-알킬, (C₁-C₄)-알킬렌-CON((C₁-C₂)-알킬)₂, (C₁-C₄)-알킬렌-(C₃-C₆)-사이클로알킬, (C₁-C₄)-하이드록시알킬-(C₃-C₆)-사이클로알킬렌, 그룹 L¹V, 그룹 L²W를 나타내고,

L¹이 결합이거나, 또는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄의 (C₁-C₄)-알킬렌 그룹이고;

V가 하기 그룹 V1 내지 V40

				
V1	V2	V3	V4	V5
				
V6	V7	V8	V9	V10
				
V11	V12	V13	V14	V15
				
V16	V17	V18	V19	V20
				
V21	V22	V23	V24	V25
				
V26	V27	V28	V29	V30
				
V31	V32	V33	V34	V35
				
V36	V37	V38	V39	V40

중 하나이고;

L²가 결합이거나, 또는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄의 (C₁-C₄)-알킬렌이고;

W가 임의로 적어도 하나의 치환체 Z로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴을 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

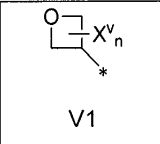
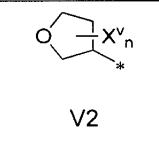
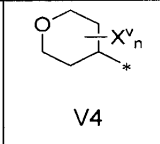
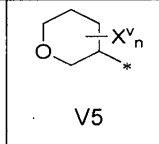
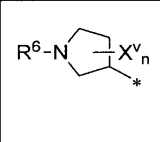
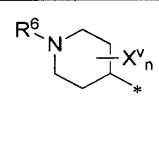
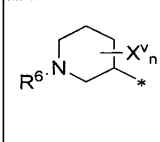
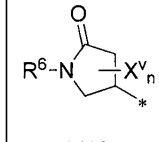
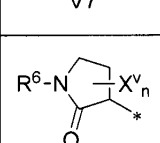
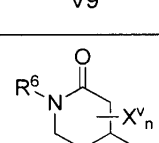
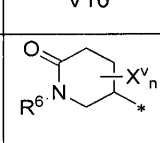
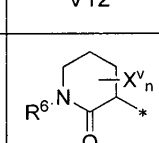
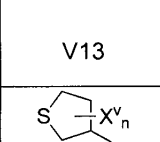
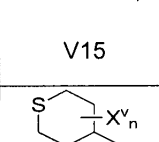
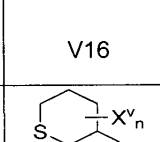
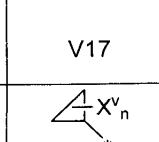
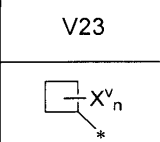
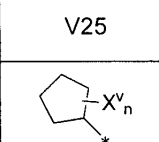
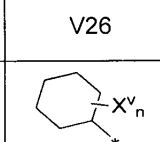
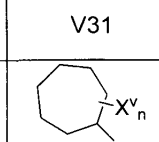
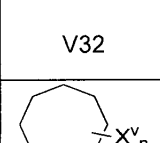
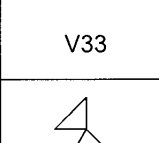
청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^2 및 R^3 이 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_4) -알킬, (C_1-C_4) -하이드록시알킬, (C_1-C_4) -알콕시 (C_1-C_4) -알킬렌, (C_1-C_4) -알킬렌- CO_2H , (C_1-C_4) -알킬렌- $CO_2(C_1-C_4)$ -알킬, (C_1-C_4) -알킬렌- $CONH_2$, (C_1-C_4) -알킬렌- $CONH(C_1-C_2)$ -알킬), (C_1-C_4) -알킬렌- $CON((C_1-C_2)$ -알킬) $_2$, (C_1-C_4) -알킬렌- (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_4) -하이드록시알킬- (C_3-C_6) -사이클로알킬렌, 그룹 L^1V 를 나타내고,

L^1 이 결합이거나, 또는 메틸렌 또는 에틸렌이고;

V가 하기 그룹 V1, V2, V4, V5, V7, V9, V10, V12, V13, V15 내지 V17, V23, V25, V26, V31 내지 V36, V38

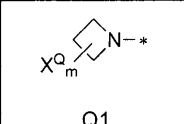
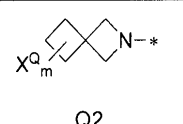
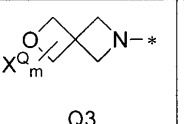
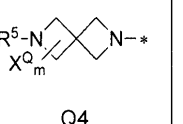
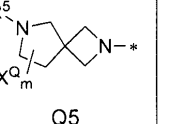
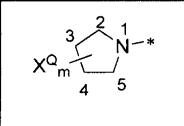
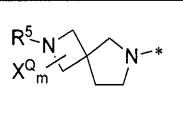
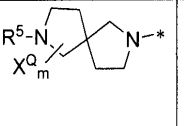
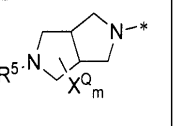
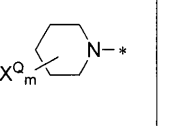
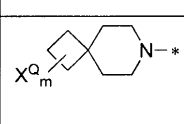
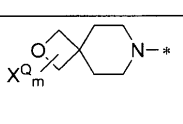
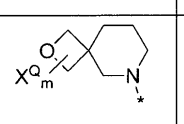
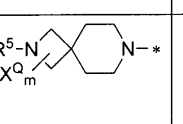
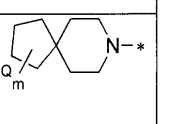
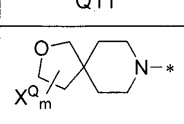
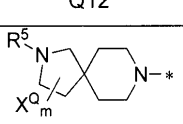
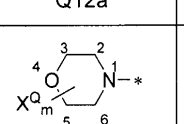
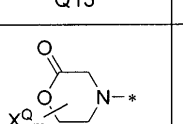
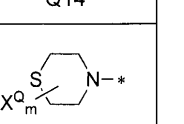
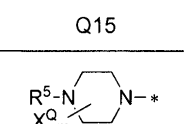
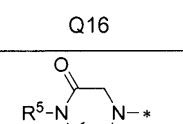
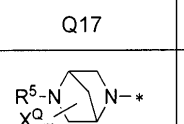
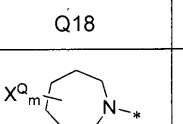
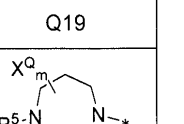
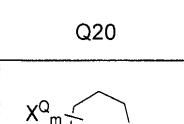
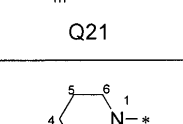
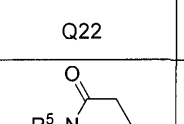
			
			
			
			
			
			

중 하나인, 2,5-치환된 피리미딘.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^2 와 R^3 이 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 적어도 하나의 치환체 X^0 로 치환된 3원 내지 12원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기 Q를 형성하고, 상기 Q는 그룹 Q1 내지 Q27

로부터 선택되는, 2,5-치환된 피리미딘.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 사이클로프로필, CF_3 , $CONH_2$, $SOCH_3$ 또는 SO_2CH_3 을 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 메틸 또는 사이클로프로필을 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $SOCH_3$ 또는 SO_2CH_3 을 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 하이드록시에틸 또는 2-하이드록시프로판-2-일을 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

A, B 및 C 각각이 CH를 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

청구항 11

제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

G가 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 그룹 G1, G2, G3, G4, G5, G12, G13, G16 또는 G17을 나타내고; G가 가장 바람직하게는 제2항에 정의된 G1, G2, G3, G4 또는 G5를 나타내고;

Y가 서로 독립적으로 할로겐, CN, OH, NH₂, N((C₁-C₄)-알킬)₂, CONH₂, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, (C₃-C₆)-사이클로알킬인, 2,5-치환된 피리미딘.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 적어도 하나의 화합물을 함유하는 약제(medicament).

청구항 13

류마티스 관절염, 건선 관절염, 강직성 척추염, 통풍, 골관절염, 건선, 아토피 피부염, 편평 태선, 포도막염, 크론병, 궤양성 대장염, 및 담낭과 담관의, 가톨릭과 소아 폴립의 급성 및 만성 염증, 전신 홍반성 루프스, 루프스 신염, 만성 전립선염, 간질성 방광염, 양성 전립선 비대증, COPD, 만성 기관지염, 천식, 폐 섬유증, 알레르기성 및 비알레르기성 비염, 폐쇄성 수면 무호흡증, 낭포성 섬유증, 만성 부비동염, 폐기종, 기침, 폐포염, 급성 호흡곤란 증후군, 폐부종, 기관지 확장증, 폐렴, 간 섬유증, 전신 경화증, 피부경화증, 암, 조혈암, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 만성 림프성 및 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 및 급성 골수성 백혈병, 및 신경 교종, 2형 당뇨병, 대사성 증후군, 비만증/지방과다증, 지방간 질환(알콜-유도가 아님), 및 심혈관계 질환, 특히 동맥경화증, 폐동맥 고혈압, 정신분열증, 우울증, 양극성 우울증, 조울증, 치매, 기억 상실, 범불안 장애, 파킨슨병, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 뇌졸중, 근위축성 측색 경화증으로부터 선택되는 병태 또는 질환 치료용 약제로서 사용하기 위한, 제시된 형태의 또는 이의 산 또는 염기 형태의, 또는 생리화적으로 허용되는 염 형태의, 또는 이들의 용매화물 형태의, 임의로 이들의 라세미체, 이들의 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의, 또는 임의의 혼합 비의 입체이성체들, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합물 형태의, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 2,5-치환된 피리미딘.

청구항 14

PDE4 효소의 억제에 의해 치료될 수 있는 병태 또는 질환이 관절, 피부 및 눈의 염증성 질환, 위장 질환 및 소화기 증상 호소, 내부 기관의 염증성 질환; 증식성 질환, 기도의 증가된 점액 생성, 염증 및/또는 폐쇄와 관련된 호흡기 또는 폐 질환, 섬유성 범위(fibrotic spectrum)의 질환, 암, 대사성 질환, 심리적 장애, 및 말초 또는 중추 신경계 질환으로부터 선택되는, 제12항에 따른 약제로서 사용하기 위한 화합물들.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 2,5-치환된 피리미딘 및 약품(약제)[pharmaceuticals (medicaments)]으로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 특정 피리미딘 화합물은 특이적 포스포디에스테라제(PDE로 약칭)를 억제하기에 적합한 것으로 공지되어 있다. 예를 들면, WO 95/01338 A1에는 특정 PDE 억제제들이 염증성 호흡기 질환, 피부병 및 기타 증식성, 염증성 및 알레르기성 피부 질환을 치료하는데 사용될 수 있다고 기재되어 있다. 포스포디에스테라제는, 특히 cAMP와 cGMP에 대한 친화성이 상이한 11개의 유전자 패밀리(PDE1-11)를 포함하는 효소 그룹이다.

[0003] 제2 메신저 cAMP가 많은 염증 과정에서 중요한 역할을 하며 PDE4가 염증 과정(특히 Schudt, C. et al. (1995).

PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drugs. *European Respiratory Journal* **8**, 1179-1183 참조)을 조절하는 세포에서 강하게 발현하였다는 발견은, 소염 효과를 갖는 PDE4 억제제의 개발로 이어졌다. 소염 효과를 갖는 하나의 이러한 PDE4 억제제는, 예를 들면, COPD(만성 폐쇄성 폐 질환) 치료용 약제로서 승인된 로플루밀라스트(상표명 Daxas[®]로 공지됨)이다. 그러나, 로플루밀라스트는, 예를 들면, 구역질, 설사 및 두통과 같은 아주 많은 바람직하지 않은(불리한) 부작용이 있으며, 부작용은 인간의 용량을 제한하는 것으로 공지되어 있다.

[0004] 인간에서의 바람직하지 않은 부작용은 로플루밀라스트 뿐만 아니라 다른 PDE4 억제제를 사용해서도 관찰되었으므로 이러한 약제의 치료 범위(치료 윈도우)는 비교적 좁다. 따라서, 불리한 부작용이 덜 심각하거나 없는 PDE4 억제제의 제공과 더 나은 치료 윈도우가 바람직할 것이다.

[0005] 포스포디에스테라제 4(PDE4)는 cAMP-특이적이며 4개의 상이한 아형(PDE4A, PDE4B, PDE4C 및 PDE4D)을 포함한다. 아래 기재된 바와 같이, 불리한 부작용이 덜 심각하거나 없는 아형-선택적 PDE4 억제제들인 상기 모든 PDE4B-선택적 억제제들을 발견하여 이들 화합물의 치료 범위가 상당히 증가하도록 노력하고 있다.

[0006] PDE4D의 억제는 설사, 구토 및 구역질과 같은 바람직하지 않은 불리한 부작용의 발생과 관련이 있는 것으로 공지되어 있다(참조: Mori, F. et al. (2010). The human area postrema and other nuclei related to the emetic reflex express cAMP phosphodiesterases 4B and 4D. *Journal of Chemical Neuroanatomy* **40**, 36-42; Press, N.J.; Banner K. H (2009). PDE4 inhibitors - A review of the current field. *Progress in Medicinal Chemistry* **47**, 37-74; Robichaud, A. et al. (2002). Deletion of phosphodiesterase 4D in mice shortens α 2-adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis. *The Journal of Clinical Investigation* **110**, 1045-52; or Lee et al., (2007). Dynamic regulation of CFTR by competitive interactions of molecular adaptors. *Journal of Biological Chemistry* **282**, 10414-10422); or Gienbycz, M.A. (2002). 4D or not 4D - the emetogenic basis of PDE4 inhibitors uncovered? *Trends in Pharmacological Sciences* **23**, 548).

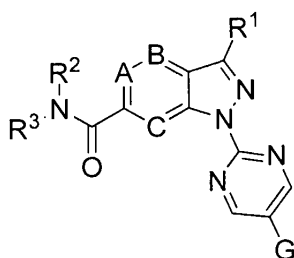
[0007] 이러한 지식에 기초하여, 본 발명의 목적은, 바람직하게는 PDE4B-선택적인 화합물을 발견하는 것이었다(즉, 특정량의 활성 성분으로 PDE4B 아형은 억제하지만 PDE4D 아형은 억제하지 않거나 단지 약하게만 억제하는 활성 화합물을 발견하는 것이었다). 상기 언급한 바와 같이 이러한 PDE4B 선택성의 이점은 다양한 부작용이 발생하지 않거나 단지 약간만 발생하여 약제학적 활성 성분의 보다 큰 치료 범위를 얻을 수 있다는 점이다. 약제학적 활성 성분 및 약제 각각의 치료 범위는 치료 용량과, 독성 또는 바람직하지 않은 영향을 초래할 용량 사이의 차이를 기술한다. 치료 범위가 클수록 이러한 독성 또는 바람직하지 않은 영향의 발생이 희박하거나 덜 발생하기 때문에, 약제학적 활성 성분 및 약제 각각은 더 안전하고 보다 허용가능하다. 치료 범위는 종종 치료 윈도우 또는 치료 지수(therapeutic index)로도 언급된다. 이들 이름은 본 출원에서 동의어로 사용된다.

[0008] 본 발명에 이르러, 본 발명자들은 바람직한 억제와 추가로 PDE4B-선택성을 나타내는 2,5-치환된 피리미딘을 발견하였다. 따라서, 이들은 PDE4 효소, 특히 PDE4B 효소의 억제가 유리한 질환 및 병태의 치료에 특히 적합하다.

발명의 내용

[0009] 따라서, 제1 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 2,5-치환된 피리미딘에 관한 것이다.

[0010] 화학식 I



[0011]

[0012] 상기 화학식 I에서,

[0013] A, B, C는 각각 서로 독립적으로 N 또는 CH를 나타내고; 바람직하게는 A, B, C는 각각 CH를 나타내고;

- [0014] R^1 은 (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -하이드록시알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, (C_3-C_6) -사이클로알킬, $SO_x-(C_1-C_6)$ -알킬, $CONH_2$, $CONH-(C_1-C_6)$ -알킬, $CON((C_1-C_6)-알킬)_2$ 를 나타내고; 바람직하게는 R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 사이클로프로필, CF_3 , $CONH_2$, $SOCH_3$ 또는 SO_2CH_3 을 나타내고; 더욱 바람직하게는 R^1 은 메틸, 사이클로프로필, CF_3 , $CONH_2$, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로판-2-일, $SOCH_3$, SO_2CH_3 을 나타내고; 가장 바람직하게는 R^1 은 사이클로프로필, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로판-2-일, $SOCH_3$, SO_2CH_3 을 나타내고;
- [0015] x는 0, 1 또는 2이고; 바람직하게는 x는 1 또는 2이고;
- [0016] G는 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 페닐 또는 적어도 하나의 산소, 황 또는 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원의 헤테로아릴이며, 상기 헤테로아릴에 존재하는 질소 원자들은 R^4 로 치환될 수 있으며; 바람직하게는 G는 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴을 나타내고; 더욱 바람직하게는 G는 본원에 제시된 그룹 G1 내지 G45 중 하나를 나타내고;
- [0017] R^4 는 수소, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, $CO-(C_1-C_6)$ -알킬, $SO(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2(C_1-C_6)$ -알킬이고; 바람직하게는 R^4 는 수소 또는 메틸을 나타내고;
- [0018] Y는 서로 독립적으로 할로젠, OH, CN, SH, (C_1-C_6) -알킬, (C_2-C_6) -알케닐, (C_2-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -티오알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, (C_1-C_6) -티오할로알킬, (C_1-C_6) -할로알콕시, CO_2H , $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, CHO , $CO(C_1-C_6)$ -알킬, $OCO(C_1-C_6)$ -알킬, $CONH_2$, $CONH-(C_1-C_6)$ -알킬, $CON((C_1-C_6)-알킬)_2$, $OCO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $OCO-N((C_1-C_6)-알킬)_2$, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -알킬, $N((C_1-C_6)-알킬)_2$, N-피롤리디닐, N-피페리디닐, N-모르폴리닐, $NH-CO-(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)-알킬-CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬, $NH-CO-N(C_1-C_6)-알킬_2$, $N(C_1-C_6)-알킬-CO-NH_2$, $N(C_1-C_6)-알킬-CO-NH(C_1-C_6)-알킬$, $N(C_1-C_6)-알킬-CO-N((C_1-C_6)-알킬)_2$, $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, $N(C_1-C_6)-알킬-SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, $S-(C_1-C_6)$ -알킬, $SO(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬, SO_2H , SO_2OH , SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)$ -알킬, $SO_2N((C_1-C_6)-알킬)_2$, $C(=N)-NH$, $NHC(=N)-NH_2$, $-N=C=O$, $-S-CN$ 이고, 여기서, 상기 언급된 알킬쇄는 치환체들 OH, CN, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, CO_2H , $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬 또는 $-NH_2$ 중 적어도 하나로 치환될 수 있고; 바람직하게는 Y는 서로 독립적으로 할로젠, CN, OH, NH_2 , $N((C_1-C_4)-알킬)_2$, $CONH_2$, (C_1-C_4) -알킬, (C_1-C_4) -알콕시, (C_3-C_6) -사이클로알킬이고; 더욱 바람직하게는 Y는 서로 독립적으로 F, Cl, CN, OH, NH_2 , $N(CH_3)_2$, $CONH_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , 사이클로알킬이고;
- [0019] R^2 및 R^3 은 서로 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, (C_1-C_6) -하이드록시알킬, (C_1-C_6) -알콕시 (C_1-C_6) -알킬렌, (C_1-C_6) -알킬렌- CO_2H , (C_1-C_6) -알킬렌- $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬, (C_1-C_6) -알킬렌- $CONH_2$, (C_1-C_6) -알킬렌- $CONH(C_1-C_6)$ -알킬, (C_1-C_6) -알킬렌- $CON((C_1-C_6)-알킬)_2$, (C_1-C_6) -알킬렌- (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -하이드록시알킬- (C_3-C_6) -사이클로알킬렌, 그룹 L^1V , 그룹 L^2W 를 나타내거나, 또는
- [0020] R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 적어도 하나의 치환체 X^0 로 치환된 3원 내지 12원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기 Q를 형성하고, 상기 Q는 적어도 하나의 산소, 황 또는 추가의 질소 원자를 추가로 함유할 수 있으며, 이들 하나 이상의 추가의 질소 원자들은 R^5 로 치환되고;
- [0021] X^0 는 서로 독립적으로 $=O$ (카보닐), 할로젠, OH, CN, SH, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -하이드록시알킬, (C_1-C_6) -시아노알킬, (C_2-C_6) -알케닐, (C_2-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알콕시 (C_1-C_6) -알킬렌, (C_1-C_6) -티오알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, (C_1-C_6) -티오할로알킬, (C_1-C_6) -할로알콕시, $-NH_2$, $NH(C_1-C_6)$ -알킬, $N((C_1-$

C_6)-알킬)₂, (C_1-C_6) -알킬렌-NH(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6) -알킬렌-N((C_1-C_6) -알킬)₂ NH-CHO, NH-CO(C_1-C_6)-알킬, N(C_1-C_6)-알킬-CO(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-O(C_1-C_6)-알킬, N(C_1-C_6)-알킬-CO-O(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-NH₂, NH-CO-NH(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-N((C_1-C_6) -알킬)₂, N(C_1-C_6)-알킬-CO-NH₂, N(C_1-C_6)-알킬-CO-NH(C_1-C_6)-알킬, N(C_1-C_6)-알킬-CO-N((C_1-C_6) -알킬)₂, NH-SO₂-(C_1-C_6)-알킬, N(C_1-C_6)-알킬-SO₂-(C_1-C_6)-알킬, CO₂H, CO₂(C_1-C_6)-알킬, CHO, CO(C_1-C_6)-알킬, O-CO(C_1-C_6)-알킬, CO-NH₂, CO-NH(C_1-C_6)-알킬, CO-N((C_1-C_6) -알킬)₂, O-CO-NH(C_1-C_6)-알킬, O-CO-N((C_1-C_6) -알킬)₂, S-(C_1-C_6)-알킬, SO(C_1-C_6)-알킬, SO₂-(C_1-C_6)-알킬, SOOH, SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NH(C_1-C_6)-알킬, SO₂N((C_1-C_6) -알킬)₂, C(=N)-NH, NHC(=N)-NH₂, -N=C=O, -S-CN을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬쇄는 치환체들 OH, CN, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, CO₂H, CO₂(C_1-C_6)-알킬 또는 -NH₂ 중 적어도 하나로 치환될 수 있고; 바람직하게는 X^0 는 서로 독립적으로 카보닐(=O), F, Cl, CN, NH₂, OH, SH, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, SCH₃, SCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CN, CH₂CH₂CN, 사이클로프로필, N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃), CF₃, CHF₂, CH₂F, SCF₃, SCF₂H, SCFH₂, OCF₃, OCF₂H 및 OCFH₂를 나타내며; 더욱 바람직하게는 (=O), NH₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CN, CH₂CH₂CN, N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃)을 나타내고;

[0022] R^5 는 수소, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, CO-(C_1-C_6)-알킬, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO₂-(C_1-C_6)-알킬이고; 바람직하게는 R^5 는 수소, 메틸 또는 에틸이고;

[0023] 바람직하게는 R^2 및 R^3 은 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_4) -알킬, (C_1-C_4) -하이드록시알킬, (C_1-C_4) -알콕시(C_1-C_4)-알킬렌, (C_1-C_4) -알킬렌-CO₂H, (C_1-C_4) -알킬렌-CO₂(C_1-C_4)-알킬, (C_1-C_4) -알킬렌-CONH₂, (C_1-C_4) -알킬렌-CONH(C_1-C_2)-알킬, (C_1-C_4) -알킬렌-CON((C_1-C_2) -알킬)₂, (C_1-C_4) -알킬렌-(C_3-C_6)-사이클로알킬, (C_1-C_4) -하이드록시알킬-(C_3-C_6)-사이클로알킬렌, 그룹 L¹V, 그룹 L²W를 나타내거나, 또는 R^2 와 R^3 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 본원에 제시된 그룹 Q1 내지 Q27 중 하나를 형성하고;

[0024] 더욱 바람직하게는 R^2 및 R^3 은 서로 독립적으로 H, CH₃, CH₂-사이클로프로필, 2-하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 2-메톡시에틸, 1-하이드록시메틸사이클로프로필, 2-하이드록시-2-메틸프로필, CH₂CO₂H, CH₂CONH₂, CH₂CO₂CH₃, L¹V1, L¹V2, L¹V7, L¹V12를 나타내거나, 또는 R^2 와 R^3 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 본원에 제시된 그룹 Q6, Q10, Q17, Q18, Q19, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25 중 하나를 형성하고;

[0025] L^1 은 결합이거나, 또는 아마이드 질소에 연결된, 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의 (C_1-C_6) -알킬렌 그룹이고; 바람직하게는 L^1 은 결합이거나, 또는 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의 (C_1-C_4) -알킬렌이고; 더욱 바람직하게는 L^1 은 결합이거나, 또는 메틸렌 또는 에틸렌 그룹이고;

[0026] V는 임의로 적어도 하나의 치환체 X^V 로 치환된 3원 내지 12원(바람직하게는 3원 내지 8원)의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 지방족 또는 헤테로지방족 잔기이며, 하나 이상의 질소 원자들이 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기에 존재하는 경우, 이들 질소 원자들 중 적어도 하나는 R^6 으로 치환되고;

[0027] X^V 는 서로 독립적으로 =O(카보닐), 할로젠, OH, CN, SH, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -하이드록시알킬, (C_1-C_6) -시아노알킬, (C_2-C_6) -알케닐, (C_2-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알콕시(C_1-C_6)-알킬렌, (C_1-C_6) -티오알킬, (C_1-C_6) -할로알킬, (C_1-C_6) -티오할로알킬, (C_1-C_6) -할로알콕시, -NH₂, NH(C_1-C_6)-알킬, N((C_1-C_6) -알킬)₂, (C_1-C_6) -알킬렌-NH(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6) -알킬렌-N((C_1-C_6) -알킬)₂ NH-CHO, NH-CO(C_1-C_6)-알킬, N(C_1-C_6)-알킬-CO(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-O(C_1-C_6)-알킬, N(C_1-C_6)-알킬-CO-O(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-NH₂, NH-CO-NH(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-N((C_1-C_6) -알킬)₂, N(C_1-C_6)-알킬-CO-NH₂, N(C_1-C_6)-알킬-CO-NH(C_1-C_6)-알킬, N(C_1-C_6)-알킬-CO-N((C_1-C_6) -알킬)₂, NH-SO₂-(C_1-C_6)-알킬, N(C_1-C_6)-알킬-SO₂-(C_1-C_6)-알킬, CO₂H, CO₂(C_1-C_6)-알킬, CHO, CO(C_1-C_6)-

알킬, O-CO(C₁-C₆)-알킬, CO-NH₂, CO-NH(C₁-C₆)-알킬, CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, O-CO-NH(C₁-C₆)-알킬, O-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, S-(C₁-C₆)-알킬, SO(C₁-C₆)-알킬, SO₂-(C₁-C₆)-알킬, SOOH, SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-알킬, SO₂N((C₁-C₆)-알킬)₂, C(=N)-NH, NHC(=N)-NH₂, -N=C=O, -S-CN을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬쇄는 치환체들 OH, CN, (C₃-C₆)-사이클로알킬, (C₁-C₆)-알콕시, CO₂H, CO₂(C₁-C₆)-알킬 또는 -NH₂ 중 적어도 하나로 치환될 수 있고; 바람직하게는 X^V는 서로 독립적으로 카보닐(=O), F, Cl, CN, NH₂, OH, SH, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, SCH₃, SCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CN, CH₂CH₂CN, 사이클로프로필, N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃), CF₃, CHF₂, CH₂F, SCF₃, SCF₂H, SCFH₂, OCF₃, OCF₂H 및 OCFH₂를 나타내고; 더욱 바람직하게는 (=O), NH₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CN, CH₂CH₂CN, N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃)을 나타내고;

[0028] R⁶은 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-할로알킬, CO-(C₁-C₆)-알킬, SO(C₁-C₆)-알킬, SO₂(C₁-C₆)-알킬이고; 바람직하게는 R⁶은 수소, 메틸 또는 에틸이고;

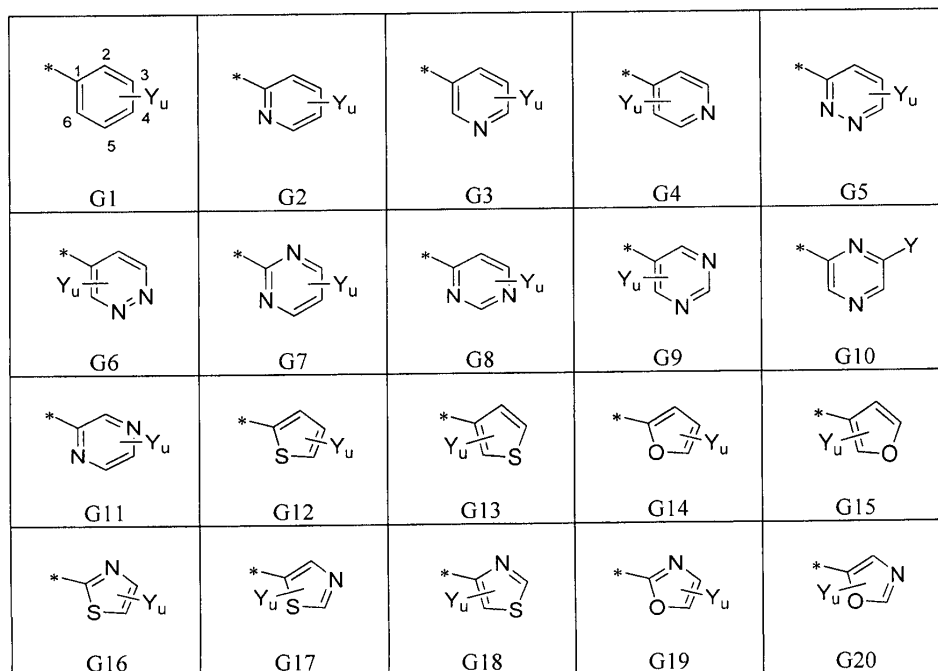
[0029] L²는 결합이거나, 또는 아마이드 질소에 연결된, 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의 (C₁-C₆)-알킬렌 그룹이고; 바람직하게는 L²는 결합이거나, 또는 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의 (C₁-C₄)-알킬렌이고; 더욱 바람직하게는 L²는 결합이거나, 또는 메틸렌 또는 에틸렌 그룹이고;

[0030] W는 임의로 적어도 하나의 치환체 Z로 치환된 페닐 또는 적어도 하나의 산소, 황 또는 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원의 헤테로아릴이고; W는 바람직하게는, 임의로 적어도 하나의 치환체 Z로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴을 나타내고;

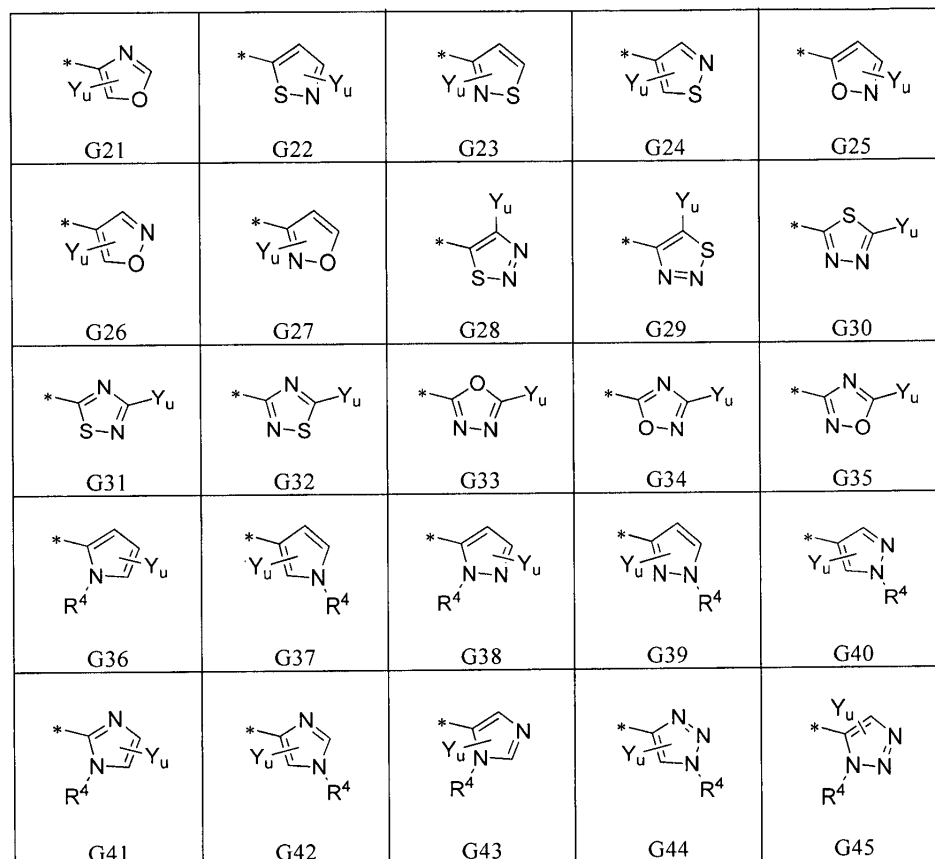
[0031] Z는 서로 독립적으로 할로젠, OH, CN, SH, (C₁-C₆)-알킬, (C₂-C₆)-알케닐, (C₂-C₆)-알키닐, (C₃-C₆)-사이클로알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-티오알킬, (C₁-C₆)-할로알킬, (C₁-C₆)-티오할로알킬, (C₁-C₆)-할로알콕시, -NH₂, NH(C₁-C₆)-알킬, N((C₁-C₆)-알킬)₂, N-피롤리디닐, N-피페리디닐, N-모르폴리닐, NH-CHO, NH-CO(C₁-C₆)-알킬, N(C₁-C₆)-알킬-CO(C₁-C₆)-알킬, NH-CO₂(C₁-C₆)-알킬, N(C₁-C₆)-알킬-CO₂(C₁-C₆)-알킬, NH-CO-NH₂, NH-CO-NH(C₁-C₆)-알킬, NH-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, N(C₁-C₆)-알킬-CO-NH₂, N(C₁-C₆)-알킬-CO-NH(C₁-C₆)-알킬, N(C₁-C₆)-알킬-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, NH-SO₂-(C₁-C₆)-알킬, N(C₁-C₆)-알킬-SO₂-(C₁-C₆)-알킬, CO₂H, CO₂(C₁-C₆)-알킬, CHO, CO(C₁-C₆)-알킬, O-CO(C₁-C₆)-알킬, CO-NH₂, CO-NH(C₁-C₆)-알킬, CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, O-CO-NH(C₁-C₆)-알킬, O-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, S-(C₁-C₆)-알킬, SO(C₁-C₆)-알킬, SO₂-(C₁-C₆)-알킬, SO₂H, SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-알킬, SO₂N((C₁-C₆)-알킬)₂, C(=N)-NH, NHC(=N)-NH₂, -N=C=O, -S-CN을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬쇄는 치환체들 OH, CN, (C₃-C₆)-사이클로알킬, (C₁-C₆)-알콕시, CO₂H, CO₂(C₁-C₆)-알킬 또는 -NH₂ 중 적어도 하나로 치환될 수 있고; 바람직하게는 Z는 서로 독립적으로 할로젠, 카보닐(=O), F, Cl, CN, NH₂, OH, SH, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, SCH₃, SCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CN, CH₂CH₂CN, 사이클로프로필, N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃), CF₃, CHF₂, CH₂F, SCF₃, SCF₂H, SCFH₂, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂를 나타내고, 더욱 바람직하게는 (=O), NH₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CN, CH₂CH₂CN, N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃)을 나타낸다.

[0032] 또한, 본 발명의 맥락에서, 하기 그룹화(그룹 또는 잔기)와 지수가 바람직하다:

[0033] G는 바람직하게는, 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴을 나타내거나, 또는 하기 그룹 G1 내지 G45



[0034]



[0035]

[0036] 중 하나를 나타내고[여기서, 별표(*)로 표시된 부위는 피리미딘 환의 4번 위치에 대한 결합 부위를 나타내고; R⁴ 및 Y는 상기 정의된 바와 같고, u는 0, 1, 2, 3 또는 4이다(바람직하게는 u는 0 또는 1이다)];

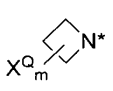
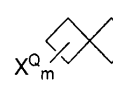
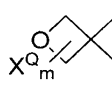
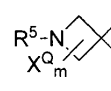
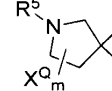
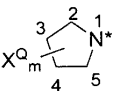
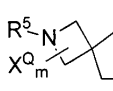
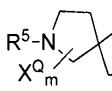
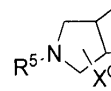
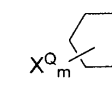
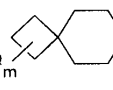
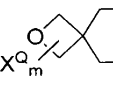
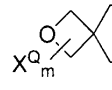
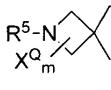
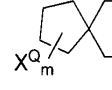
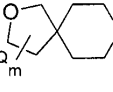
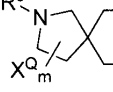
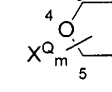
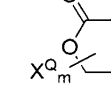
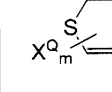
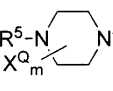
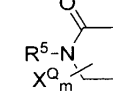
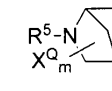
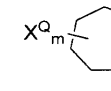
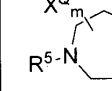
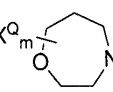
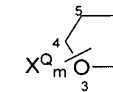
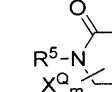
[0037] G는 더욱 바람직하게는 하기 그룹 G1, G2, G3, G4, G5, G12, G13, G16 또는 G17 중 하나를 나타낸다.

[0038] R² 및 R³은 바람직하게는 그리고 서로 독립적으로 수소, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-하이드록시알킬, (C₁-C₄)-알콕시 (C₁-C₄)-알킬렌, (C₁-C₄)-알킬렌-CO₂H, (C₁-C₄)-알킬렌-CO₂(C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알킬렌-CONH₂, (C₁-C₄)-알킬렌-CONH(C₁-C₂)-알킬, (C₁-C₄)-알킬렌-CON((C₁-C₂)-알킬)₂, (C₁-C₄)-알킬렌-(C₃-C₆)-사이클로알킬, (C₁-C₄)-하이드록시

알킬-(C₃-C₆)-사이클로알킬렌, 그룹 L¹V, 그룹 L²W를 나타내거나, 또는

[0039]

R²와 R³은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 적어도 하나의 치환체 X⁰로 치환된 3원 내지 12원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기 Q를 형성하고, 상기 Q는 적어도 하나의 산소, 황 또는 추가의 질소 원자를 추가로 함유할 수 있으며, 이들 하나 이상의 추가의 질소 원자들이 R⁵로 치환되는 경우, 하기 그룹 Q1 내지 Q27이 바람직하고; 더욱 바람직하게는 Q는 하기 그룹 Q6, Q10, Q17, Q18, Q19, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25 중 하나를 나타내고; 더 더욱 바람직하게는 그룹 Q6, Q10, Q17, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25를 나타내고; 가장 바람직하게는 Q는 Q17을 나타낸다.

				
Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
				
Q6	Q7	Q8	Q9	Q10
				
Q11	Q12	Q12a	Q13	Q14
				
Q15	Q16	Q17	Q18	Q19
				
Q20	Q21	Q22	Q23	Q24
				
Q25	Q26	Q27		

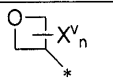
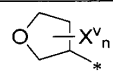
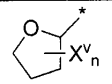
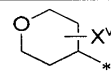
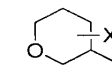
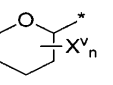
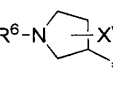
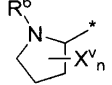
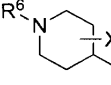
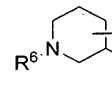
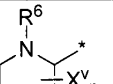
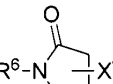
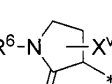
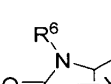
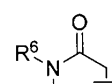
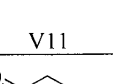
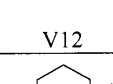
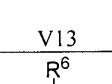
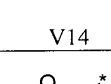
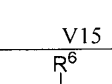
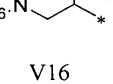
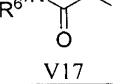
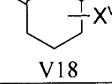
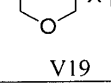
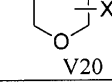
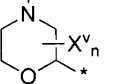
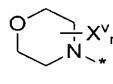
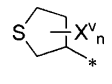
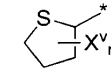
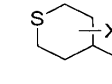
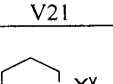
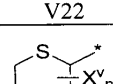
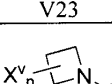
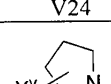
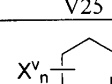
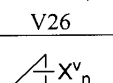
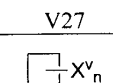
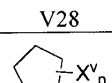
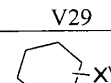
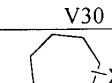
[0040]

[0041]

[여기서, 별표(*)로 표시된 부위는 카보닐 탄소 원자에 결합되고; R⁵ 및 X⁰는 본원에 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다(바람직하게는 m은 0, 1, 또는 2이다)]

[0042]

R² 및 R³ 중 하나 또는 둘 다가, L¹이 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의 (C₁-C₆)- 또는 (C₁-C₄)-알킬렌 그룹인, 그룹 L¹V를 나타내는 경우, V는 바람직하게는 하기 그룹 V1 내지 V40 중 하나를 나타내고; 더욱 바람직하게는 그룹 V1, V2, V3, V4, V6, V7, V8, V11, V12, V14, V18, V19, V20, V21, V22, V24, V27, V28, V29, V30, V31, V34, V37, V40 중 하나를 나타낸다.

 V1	 V2	 V3	 V4	 V5
 V6	 V7	 V8	 V9	 V10
 V11	 V12	 V13	 V14	 V15
 V16	 V17	 V18	 V19	 V20
 V21	 V22	 V23	 V24	 V25
 V26	 V27	 V28	 V29	 V30
 V31	 V32	 V33	 V34	 V35
 V36	 V37	 V38	 V39	 V40

[0043]

[0044]

[여기서, 별표(*)로 표시된 부위는 L^1 에 대한 결합 부위를 나타내고; R^6 및 X^v 는 본원에 정의된 바와 같고, n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이다(바람직하게는 n 은 0, 1, 또는 2이다)]

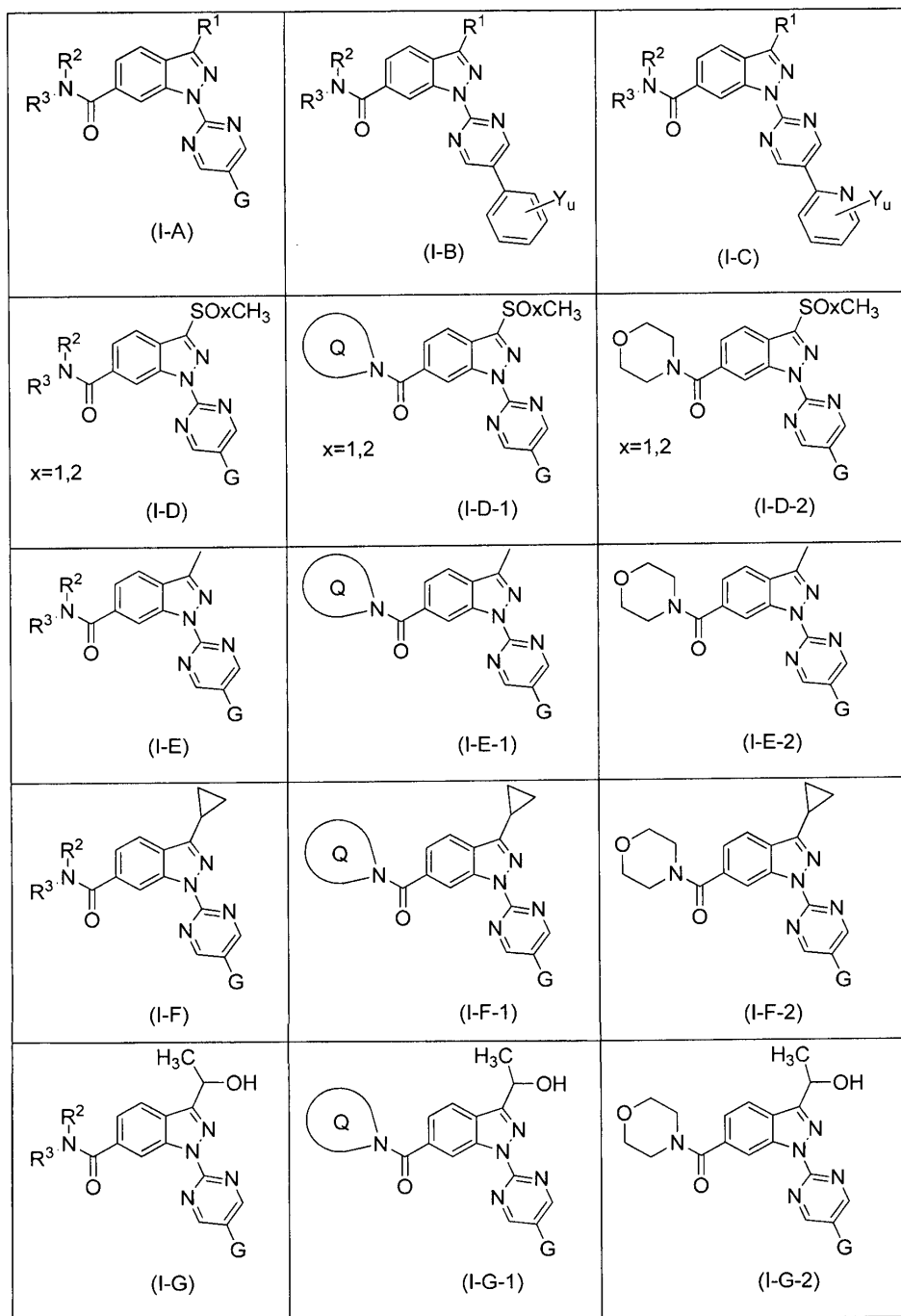
[0045]

R^2 및 R^3 중 하나 또는 둘 다가, L^1 이 결합인, 그룹 L^1V 를 나타내는 경우, V 는 바람직하게는 상기 언급된 그룹 V1, V2, V4, V5, V7, V9, V10, V12, V13, V15 내지 V17, V23, V25, V26, V31 내지 V36, V38 중 하나로부터 선택되고, 바람직하게는, V1, V2, V4, V7, V9, V12, V13, V34, V38을 나타내고; 더 더욱 바람직하게는 V1, V2, V7 또는 V12를 나타낸다.

[0046]

본원에 제시된 바와 같이 정의되고 A, B 및 C가 각각 CH를 나타내거나; 또는 A, B 또는 C 중 하나가 N을 나타내는 한편 나머지 그룹화가 CH를 나타내는 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

[0047] 본 발명에 따르면, 화합물은 이하에 주어진 바와 같은 하기 화학식 중 하나를 갖는 것이 바람직하다:



[0048]

[0049] 한 양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸, CF₃, CONH₂, 사이클로프로필, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로판-2-일, SOCH₃, SO₂CH₃을 나타내고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, 화학식 (I-A), (I-B) 및 (I-C) 중 하나를 갖는 화합물들에 관한 것이다.

[0050] 본 발명의 의미에서 용어 "생리학적으로 허용되는 염"은 바람직하게는 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 산 또는 염기의 염을 포함한다.

[0051] 본 발명의 의미에서 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 산 또는 생리학적으로 허용되는 염기의 생리학적으로 허용되는 염은 바람직하게는, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 및 특히 인간 및/또는 다른 포유동물에서 사용되는 경우 생리학적으로 허용되는 적어도 하나의 무기산 또는 유기산과의 또는 적어도 하나의 무기 염기 또는 유기 염기 각각과의 염을 나타낸다.

[0052] 본 발명의 의미에서 용어 "생리학적으로 허용되는 용매화물"은 바람직하게는, 본 발명에 따른 하나의 화합물의

부가물 및/또는 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염과 개별 분자 당량의 하나의 용매 또는 그 이상의 용매를 포함한다.

- [0053] 본 발명의 맥락에서, 그리고 달리 본원에서 구체화되지 않는 한, 용어 "할로젠"은 바람직하게는 라디칼 F, Cl, Br 및 I, 특히 라디칼 F 및 Cl을 나타낸다.
- [0054] 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "(C₁-C₆)-알킬"은 1 내지 6개의 탄화수소 원자들로 이루어진 분지형 및 비분지형 알킬 그룹을 의미하는 것으로 이해된다. (C₁-C₆)-알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이소 프로필), n-부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸 (3급-부틸), n-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, n-헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸이다. (C₁-C₄)-알킬 라디칼이 바람직하며, (C₁-C₃)-알킬 라디칼이 특히 바람직하며, 특히 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소-프로필이다. 달리 언급되지 않는 한, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실의 정의는 개별 라디칼의 모든 가능한 이성체 형태를 포함한다.
- [0055] 달리 구체화되지 않는 한, 할로알킬 라디칼은, 적어도 하나의 수소가 할로젠 원자, 바람직하게는 불소, 염소, 브롬, 특히 바람직하게는 불소로 교환되는 알킬 라디칼인 것으로 이해된다. 상기 할로알킬 라디칼은 분지형 또는 비분지형일 수 있으며, 임의로 일치환 또는 다치환될 수 있다. 바람직한 할로알킬 라디칼은 CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂-CH₂F, CH₂-CHF₂, CH₂CF₃이다. (C₁-C₆) 할로알킬 라디칼이 바람직하고, (C₁-C₄) 할로알킬 라디칼이 특히 바람직하며, (C₁-C₃) 할로알킬 라디칼이 가장 특히 바람직하며, 특히 CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂-CH₂F, CH₂-CHF₂ 및 CH₂CF₃이다.
- [0056] 달리 구체화되지 않는 한, 할로알콕시 라디칼은, 적어도 하나의 수소가 할로젠 원자, 바람직하게는 불소, 염소, 브롬, 특히 바람직하게는 불소로 교환되는 알콕시 라디칼인 것으로 이해된다. 상기 할로알콕시 라디칼은 분지형 또는 비분지형일 수 있으며, 임의로 일치환 또는 다치환될 수 있다. 바람직한 할로알콕시 라디칼은 OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, OCH₂-CFH₂, OCH₂-CF₂H, OCH₂CF₃이다. (C₁-C₆) 할로알콕시 라디칼이 바람직하며, (C₁-C₄) 할로알콕시 라디칼이 특히 바람직하며, (C₁-C₃) 할로알콕시 라디칼이 가장 특히 바람직하며, 특히 OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, OCH₂-CFH₂, OCH₂-CF₂H, OCH₂CF₃이다.
- [0057] 달리 구체화되지 않는 한, 하이드록시알킬 라디칼은, 적어도 하나의 수소가 하이드록실 그룹으로 교환되는 알킬 라디칼인 것으로 이해된다. 하이드록시알킬 라디칼은 분지형 또는 비분지형일 수 있으며, 임의로 일치환 또는 다치환될 수 있다. (C₁-C₆)-하이드록시알킬 라디칼이 바람직하며, (C₁-C₄)-하이드록시알킬 라디칼이 특히 바람직하며, (C₁-C₃)-하이드록시알킬 라디칼이 가장 특히 바람직하며, 특히 CH₂-OH, CH₂-CH₂-OH 및 CH₂-CH₂-CH₂-OH이다.
- [0058] 달리 구체화되지 않는 한, 시아노알킬 라디칼은, 적어도 하나의 수소가 시아노 그룹으로 교환되는 알킬 라디칼인 것으로 이해된다. 시아노알킬 라디칼은 분지형 또는 비분지형일 수 있으며, 임의로 일치환 또는 다치환될 수 있다. (C₁-C₆)-시아노알킬 라디칼이 바람직하며, (C₁-C₄)-시아노알킬 라디칼이 특히 바람직하며, (C₁-C₃)-시아노알킬 라디칼이 가장 특히 바람직하며, 특히 CH₂-CN, CH₂-CH₂-CN 및 CH₂-CH₂-CH₂-CN이다.
- [0059] 본 발명의 맥락에서, 표현 "(C₁-C₆)-알킬렌 그룹" 또는 "(C₁-C₄)-알킬렌 그룹"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자 또는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 각각 갖는 비환식 포화 탄화수소 라디칼을 포함하며, 상기 라디칼은 분지형 또는 비분지형일 수 있으며 치환되지 않거나 동일하거나 상이한 치환체에 의해 1회 또는 수회, 예를 들면, 2, 3, 4 또는 5회 치환될 수 있으며 상응하는 모이더티를 주요 구조에 연결한다. 이러한 알킬렌 그룹은 바람직하게는 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₂CH₂CH₃)CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)₂- 및 -CH₂-(CH₂)₄-CH₂-로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수

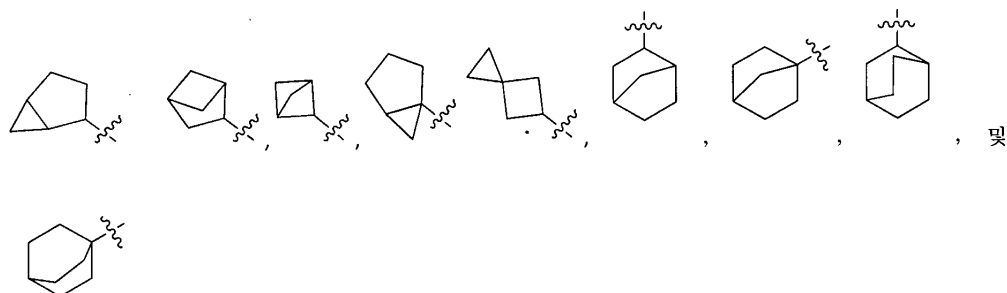
있다.

[0060] 알킬렌 그룹은 특히 바람직하게는 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ 및 $CH_2-CH_2-CH_2-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0061] 달리 구체화되지 않는 한, 용어 " (C_2-C_6) -알케닐"은 2 내지 6개의 탄화수소 원자들로 이루어지고 적어도 하나의 이중 결합을 갖는, 분지형 및 비분지형의 불포화 알킬 그룹을 의미하는 것으로 이해된다. (C_2-C_6) -알케닐의 예는 에테닐(비닐로도 언급됨), 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐(알릴로도 언급됨), 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 펜트-1-에닐 및 헥스-1-에닐이다. (C_2-C_6) -알케닐이란 명명은 모든 가능한 이성체, 즉, 구조 이성체(structural isomer)(구성 이성체(constitutional isomer)) 및 입체이성체((Z) 및 (E) 이성체)를 포함한다. 달리 구체화되지 않는 한, 용어 " (C_2-C_6) -알킬닐"은 2 내지 6개의 탄화수소 원자들로 이루어지고 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 분지형 및 비분지형의 불포화 알킬 그룹을 의미하는 것으로 이해된다. (C_2-C_6) -알킬닐의 예는 에티닐이다.

[0062] 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "3원 내지 12원의 사이클릭 지방족 환"은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 탄소 원자들을 함유하는 사이클릭 지방족 탄화수소를 의미하는 것으로 이해되며, 여기서, 상기 탄화수소는 각각의 경우 포화 또는 불포화(방향족은 아님)의 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있다. 잔기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다.

[0063] 지환족 잔기는 지환족 잔기의 임의의 바람직한 그리고 가능한 환 구성원을 통해 각각의 상위 일반 구조에 결합될 수 있다. (C_3-C_{12}) 지환족 잔기는 추가로, 예를 들면, 아다만틸, 바이사이클로[2.2.1]헵틸 또는 바이사이클로[2.2.2]옥틸의 경우에서와 같이 단일 또는 다중 브릿지될 수 있다. 바람직한 (C_3-C_{12}) 지환족 잔기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 아다만틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐,



[0064] 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0065] 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 (C_3-C_8) -모노사이클릭 또는 바이사이클릭 지방족 잔기가 바람직하다. 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵테닐 및 사이클로헥세닐, 특히 사이클로프로필과 같은 (C_3-C_6) -지환족 잔기가 특히 바람직하다.

[0066] 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "3원 내지 12원의 헤테로지방족 잔기"는, 각각의 경우 적어도 1개, 적절한 경우 또한 2개 또는 3개의 탄소 원자들이 헤테로원자, 또는 서로 독립적으로 O, S, S(=O), S(=O)₂, N, NH 및 N(C_1-C_6)-알킬, 예를 들면, N(CH₃)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 헤테로원자 그룹에 의해 대체되는, 3 내지 12개, 즉 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 환 구성원을 갖는 헤테로지환족의 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님) 잔기를 의미하는 것으로 이해되며, 여기서, 상기 환 구성원은 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있다. 잔기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다.

[0067] 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "5원 또는 6원의 헤테로아릴"은 적어도 1개, 적절한 경우 또한 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 사이클릭 방향족 잔기를 나타내는 것으로 이해되며, 여기서, 상기 헤테로원자는 각각 바람직하게는 서로 독립적으로 그룹 S, N 및 O로부터 선택되는 반면, 황 원자는 SO 또는 SO₂ 그룹으로서 산화된 형태로 존재할 수 있으며, 상기 헤테로아릴 잔기는 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, 예를 들면, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있어서 상기 치환체는 동일하거나 상이할 수 있

고 헤테로아릴의 임의의 바람직한 그리고 가능한 위치에 존재할 수 있다. 상위 일반 구조에 대한 결합은, 달리 나타내지 않는 한, 헤테로아릴 잔기의 임의의 바람직한 그리고 가능한 환 구성원을 통해 수행될 수 있다. 헤테로아릴은 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭인 4-, 5-, 6- 또는 7원 환으로 축합될 수 있으며, 여기서, 상기 헤테로사이클릭 환의 헤테로원자들은 각각 바람직하게는 그룹 S, N 및 O로부터 서로 독립적으로 선택되고, 상기 축합 환은 포화, 부분적으로 불포화된 또는 방향족일 수 있으며, 비치환되거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며; 예를 들면, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있어서 상기 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고 임의의 바람직한 그리고 가능한 위치에 존재할 수 있다. 이러한 헤테로아릴 모이어티의 예는 벤조푸라닐, 벤조이미다졸릴, 벤조-티에닐, 벤조-티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조옥사디아졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 카바졸릴, 퀴놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티에닐, 푸릴(푸라닐), 이미다졸릴, 이미다조-티아졸릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이속사조일, 이소티아졸릴, 인돌릴, 나프티리디닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 프탈라지닐, 피라졸릴, 피리딜(2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피롤릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 푸리닐, 페나지닐, 티에닐(티오펜), 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴 및 트리아지닐이다.

[0068]

"알킬", "알케닐", "알키닐", "알킬렌", "지환족", "헤테로지환족", "카보사이클릭 환", "헤테로사이클릭", "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클릴"과 같은 비방향족 모이어티와 관련하여, 본 발명의 맥락에서, 용어 "치환된"은 수소 라디칼이 =O, OH, CN, 할로젠, SH, 니트로, (C₁-C₆)-알킬, (C₂-C₆)-알케닐, (C₂-C₆)-알키닐, (C₁-C₆)-하이드록시알킬, (C₁-C₆)-시아노알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-티오알킬, (C₁-C₆)-할로알킬, (C₁-C₆)-티오펜알킬, (C₁-C₆)-할로알콕시, (C₁-C₆)-알킬렌-S-(C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₈)-사이클로알킬, (C₃-C₆)-사이클로알킬-(C₁-C₃)-알킬레닐, (C₃-C₈)-헤테로사이클로알킬, NH₂, NH(C₁-C₆)-알킬, N((C₁-C₆)-알킬)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-알킬, NH-CO-O-(C₁-C₆)-알킬, NH-C(O)NH₂, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-알킬, NH-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-CO-(C₁-C₆)-알킬, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-CO-O-(C₁-C₆)-알킬, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-CONH₂, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-CO-NH-(C₁-C₆)-알킬, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, NH-S(O)₂OH, NH-S(O)₂(C₁-C₆)-알킬, NH-S(O)₂O(C₁-C₆)-알킬, NH-S(O)₂NH₂, NH-S(O)₂NH(C₁-C₆)-알킬, NH-S(O)₂N((C₁-C₆)-알킬)₂, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-S(O)₂OH, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-S(O)₂(C₁-C₆)-알킬, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-S(O)₂O(C₁-C₆)-알킬, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-S(O)₂NH₂, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-S(O)₂NH(C₁-C₆)-알킬, CO₂H, CO(C₁-C₆)-알킬, CO-O(C₁-C₆)-알킬, O-CO(C₁-C₆)-알킬, O-CO-O(C₁-C₆)-알킬, CONH₂, CO-NH(C₁-C₆)-알킬, CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, O-CO-NH(C₁-C₆)-알킬, O-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, O-S(O)₂-(C₁-C₆)-알킬, O-S(O)₂OH, O-S(O)₂-(C₁-C₆)-알콕시, O-S(O)₂NH₂, O-S(O)₂NH(C₁-C₆)-알킬, O-S(O)₂N((C₁-C₆)-알킬)₂, S(O)(C₁-C₆)-알킬, S(O)₂(C₁-C₆)-알킬, S(O)₂OH, S(O)₂O(C₁-C₆)-알킬, S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁-C₆)-알킬 및 S(O)₂N((C₁-C₆)-알킬)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체로 대체됨을 의미하는 것으로 이해된다. 모이어티가 1개 초과인 치환체로, 예를 들면, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되는 경우, 이들 치환체들은, 예를 들면, CF₃ 또는 CH₂CF₃의 경우에서와 같이 상이하거나 동일한 원자들 상에서 존재할 수 있거나, 또는 CH(CI)-CH=CH-CHCl₂의 경우에서와 같이 상이한 위치에서 존재할 수 있다. 1개 초과인 치환체로의 치환은, 예를 들면, CH(OH)-CH=CH-CHCl₂의 경우에서와 같이 동일하거나 상이한 치환체를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 치환체는 F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OH, CN, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-하이드록시알킬, (C₁-C₄)-알콕시, (C₃-C₆)-사이클로알킬, NH₂, NH(C₁-C₄)-알킬, N((C₁-C₄)-알킬)₂, NH-CO-(C₁-C₄)-알킬, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-알킬, NH-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, NH-S(O)₂(C₁-C₄)-알킬, CONH₂, CO-NH(C₁-C₆)-알킬, CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, S(O)(C₁-C₄)-알킬 및 S(O)₂(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0069]

"페닐" 및 "헤테로아릴"과 같은 방향족 모이어티와 관련하여, 본 발명의 맥락에서, 용어 "치환된"은 수소 라디칼이 OH, 할로젠, CN, SH, 니트로, (C₁-C₆)-알킬, (C₂-C₆)-알케닐, (C₂-C₆)-알키닐, (C₁-C₆)-하이드록시알킬, (C₁-C₆)-시아노알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-티오알킬, (C₁-C₆)-할로알킬, (C₁-C₆)-티오펜알킬, (C₁-C₆)-할로알콕시, (C₁-C₆)-알킬렌-S-(C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₈)-사이클로알킬, (C₃-C₆)-사이클로알킬-(C₁-C₃)-알킬레닐, (C₃-C₈)-헤테로사이클로알킬, NH₂, NH(C₁-C₆)-알킬, N((C₁-C₆)-알킬)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-알킬, NH-CO-O-(C₁-C₆)-알킬, NH-C(O)NH₂, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-알킬, NH-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-CO-(C₁-C₆)-알킬, NH((C₁-C₆)-알킬

렌)-CO-O-(C₁-C₆)-알킬, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-CONH₂, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-CO-NH-(C₁-C₆)-알킬, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, NH-S(O)₂OH, NH-S(O)₂(C₁-C₆)-알킬, NH-S(O)₂O(C₁-C₆)-알킬, NH-S(O)₂NH₂, NH-S(O)₂NH(C₁-C₆)-알킬, NH-S(O)₂N((C₁-C₆)-알킬)₂, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-S(O)₂OH, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-S(O)₂(C₁-C₆)-알킬, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-S(O)₂O(C₁-C₆)-알킬, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-S(O)₂NH₂, NH((C₁-C₆)-알킬렌)-S(O)₂NH(C₁-C₆)-알킬, CO₂H, CO(C₁-C₆)-알킬, CO-O(C₁-C₆)-알킬, O-CO(C₁-C₆)-알킬, O-CO-O(C₁-C₆)-알킬, CONH₂, CO-NH(C₁-C₆)-알킬, CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, O-CO-NH(C₁-C₆)-알킬, O-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, O-S(O)₂-(C₁-C₆)-알킬, O-S(O)₂OH, O-S(O)₂-(C₁-C₆)-알콕시, O-S(O)₂NH₂, O-S(O)₂-NH(C₁-C₆)-알킬, O-S(O)₂-N((C₁-C₆)-알킬)₂, S(O)(C₁-C₆)-알킬, S(O)₂(C₁-C₆)-알킬, S(O)₂OH, S(O)₂O(C₁-C₆)-알킬, S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁-C₆)-알킬 및 S(O)₂N((C₁-C₆)-알킬)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체로 대체됨을 의미하는 것으로 이해된다. 모이어티가 1개 초과인 치환체로, 예를 들면, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되는 경우, 이들 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있다. 바람직하게는, 상기 치환체들은 F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OH, CN, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-하이드록시알킬, (C₁-C₄)-알콕시, (C₃-C₆)-사이클로알킬, NH₂, NH(C₁-C₄)-알킬, N((C₁-C₄)-알킬)₂, NH-CO-(C₁-C₄)-알킬, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-알킬, NH-CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, NH-S(O)₂(C₁-C₄)-알킬, CONH₂, CO-NH(C₁-C₆)-알킬, CO-N((C₁-C₆)-알킬)₂, S(O)(C₁-C₄)-알킬 및 S(O)₂(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

- [0070] 이들의 탁월한 약리학적 활성 때문에, 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물은 PDE4 효소의 억제제 유리한 다양한 질환 또는 병태의 치료에 적합하다.
- [0071] 이러한 병태 및 질환은 특히 다음과 같다.
- [0072] - 관절의 염증성 질환, 특히 류마티스 관절염, 건선 관절염, 강직성 척추염(베크테레브병: Bechterew's disease), 통풍, 골관절염;
- [0073] - 피부의 염증성 질환, 특히 건선, 아토피 피부염, 편평 태선;
- [0074] - 눈의 염증성 질환, 특히 포도막염;
- [0075] - 위장 질환 및 소화기 증상 호소, 특히 소화 기관의 염증성 질환, 상기 모든 크론병, 궤양성 대장염, 및 담낭과 담관의, 가톨릭과 소아 폴립의 급성 및 만성 염증;
- [0076] - 루푸스 신염, 만성 전립선염, 간질성 방광염을 포함하는 내부 기관의 염증성 질환, 특히 SLE(전신 홍반성 루푸스);
- [0077] - 증식성 질환, 특히 양성 전립선 비대증;
- [0078] - 기도의 증가된 점액 생성, 염증 및/또는 폐쇄와 관련된 호흡기 또는 폐 질환, 특히 COPD(만성 폐쇄성 폐 질환), 만성 기관지염, 천식, 폐 섬유증, 알레르기성 및 비알레르기성 비염, 폐쇄성 수면 무호흡증, 낭포성 섬유증, 만성 부비동염, 폐기종, 기침, 폐포염, ARDS(급성 호흡곤란 증후군), 폐부종, 기관지 확장증, 폐렴;
- [0079] - 섬유성 범위(fibrotic spectrum)의 질환, 특히 간 섬유증, 전신 경화증, 피부경화증;
- [0080] - 암, 특히 조혈암, 그 중에서도 B-세포 림프종, T-세포 림프종, 특히 CLL 및 CML(만성 림프성 및 만성 골수성 백혈병), ALL 및 AML(급성 림프성 및 급성 골수성 백혈병), 및 신경교종;
- [0081] - 대사성 질환, 특히 2형 당뇨병, 대사성 증후군, 비만증/지방과다증, 지방간 질환(알콜-유도가 아님), 및 심혈관계 질환, 특히 동맥경화증, PAH(폐동맥 고혈압);
- [0082] - 심리적 장애, 특히 정신분열증, 우울증, 특히 양극성 우울증, 조울증, 치매, 기억 상실, 범불안 장애(GAD); 및
- [0083] - 말초 또는 중추 신경계 질환, 특히 파킨슨병, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 뇌졸중, ALS(근위축성 측색 경화증).
- [0084] 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물들의 이점 중 하나는 이들이 선택적 PDE4B 억제제들이라는 점이다. 이 선택성의 이점은, 예를 들면, PDE4D 효소가 억제되지 않거나 부분적으로만 억제된다는 사실에 있으며, 따라서 이러한 선택적 PDE4B 억제제들의 사용은 부작용을 일으키지 않거나 부작용을 현저히 감소시킨다는 점이다. 바람직

하지 않은 부작용은, 예를 들면, 구토와 구역질, 특히 불쾌감, 구토 및 병(sickness)이다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물의 치료 범위는 유리하다.

- [0085] 따라서, 본 발명의 제2 양상에서, 본 발명은 또한, 본 발명의 제1 양상에 따른 적어도 하나의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물(약제)을 제공한다.
- [0086] 따라서, 본 발명의 제3 양상에서, 본 발명은 또한, PDE4 효소, 특히 PDE4B 효소의 억제에 의해 치료될 수 있는 병태 또는 질환을 치료하기 위한, 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물을 제공한다.
- [0087] 따라서, 본 발명의 제4 양상에서, 본 발명은 또한, 관절의 염증성 질환, 특히 류마티스 관절염, 건선 관절염, 강직성 척추염(베크테레브병), 통풍, 골관절염; 및/또는 피부의 염증성 질환, 특히 건선, 아토피 피부염, 편평 태선; 및/또는 눈의 염증성 질환, 특히 포도막염; 위장 질환 및 소화기 증상 호소, 특히 소화 기관의 염증성 질환, 상기 모든 크론병, 궤양성 대장염, 및 담낭과 담관의, 가톨릭과 소아 폴립의 급성 및 만성 염증; 루푸스 신염, 만성 전립선염, 간질성 방광염을 포함하는 내부 기관의 염증성 질환, 특히 SLE(전신 홍반성 루푸스); 및/또는 증식성 질환, 특히 양성 전립선 비대증; 기도의 증가된 점액 생성, 염증 및/또는 폐쇄와 관련된 호흡기 또는 폐 질환, 특히 COPD(만성 폐쇄성 폐 질환), 만성 기관지염, 천식, 폐 섬유증, 알레르기성 및 비알레르기성 비염, 폐쇄성 수면 무호흡증, 낭포성 섬유증, 만성 부비동염, 폐기종, 기침, 폐포염, ARDS(급성 호흡곤란 증후군), 폐부종, 기관지 확장증, 폐렴; 섬유성 범위의 질환, 특히 간 섬유증, 전신 경화증, 피부경화증; 암, 특히 조혈암, 그 중에서도 B-세포 림프종, T-세포 림프종, 특히 CLL 및 CML(만성 림프성 및 만성 골수성 백혈병), ALL 및 AML(급성 림프성 및 급성 골수성 백혈병), 및 신경교종; 대사성 질환, 특히 2형 당뇨병, 대사성 증후군, 비만증/지방과다증, 지방간 질환(알콜-유도가 아님), 및 심혈관계 질환, 특히 동맥경화증, PAH(폐동맥 고혈압); 심리적 장애, 특히 정신분열증, 우울증, 특히 양극성 우울증, 조울증, 치매, 기억 상실, 범불안 장애(GAD); 및/또는 말초 또는 중추 신경계 질환, 특히 파킨슨병, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 뇌졸중, ALS(근위축성 측색 경화증)를 치료하기 위한, 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물을 제공한다.
- [0088] 따라서, 본 발명의 제4 양상의 바람직한 양태에서, 본 발명은, 관절의 염증성 질환(특히 류마티스 관절염, 건선 관절염, 강직성 척추염(베크테레브병), 통풍, 골관절염), 피부의 염증성 질환(특히 건선, 아토피 피부염, 편평 태선) 또는 눈의 염증성 질환(특히 포도막염), 기도의 증가된 점액 생성, 염증 및/또는 폐쇄와 관련된 호흡기 또는 폐 질환, 특히 COPD(만성 폐쇄성 폐 질환), 만성 기관지염, 천식, 폐 섬유증, 알레르기성 및 비알레르기성 비염, 폐쇄성 수면 무호흡증, 낭포성 섬유증, 만성 부비동염, 폐기종, 기침, 폐포염, ARDS(급성 호흡곤란 증후군), 폐부종, 기관지 확장증, 폐렴; 대사성 질환, 특히 2형 당뇨병, 대사성 증후군, 비만증/지방과다증, 지방간 질환(알콜-유도가 아님), 및/또는 심혈관계 질환, 특히 동맥경화증, PAH(폐동맥 고혈압)를 치료하기 위한, 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물을 제공한다.
- [0089] 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명은 또한, 본 발명의 제4 양상에 따른 질환 및 병태를 치료하기 위한, 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- [0090] 본 발명의 추가의 또 다른 양상에서, 본 발명은 또한, 인간에서 본 발명의 제4 양상에 따른 질환 및 병태의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 치료학적 유효량의 본 발명의 제1 양상에 따른 적어도 하나의 화합물이 투여됨을 특징으로 한다.
- [0091] 사람 또는 환자에게 투여될 활성 성분의 양은 다양하며 이는 환자의 체중, 연령 및 병력에 따라 그리고 투여 유형, 질병의 징후 및 중증도에 따라 좌우된다. 본 발명의 제1 양상에 따른 적어도 하나의 화합물이 체중 1kg당 일반적으로 0.01 내지 500mg, 특히 0.05 내지 50mg, 바람직하게는 0.1 내지 25mg 투여된다.
- [0092] 본 발명의 제1 양상의 모든 양태, 특히 바람직한 양태는 본 발명의 다른 모든 양상에 대해 준용된다.
- [0093] 본 발명에 따른 약제, 약물 및 약제학적 조성물은 액체, 반고체 또는 고형 투여 형태를 취하여 상기 투여 형태로서 그리고, 예를 들면, 주사액제, 점적제, 주스, 시럽, 스프레이제, 현탁액제, 과립제, 정제, 환제, 경피 치료 시스템(transdermal therapeutic systems), 캡슐제, 플라스터제, 좌약, 연고, 크림, 로션, 젤, 에멀전제 또는 에어로졸로서 투여될 수 있으며, 약제학적 형태에 따라 그리고 투여 경로에 따라, 본 발명의 제1 양상에 따른 적어도 하나의 화합물에 추가하여, 예를 들면, 담체 물질, 충전제, 용매, 희석제, 계면활성 물질, 염료, 보존제, 붕해제, 슬립 첨가제, 윤활제, 향료 및/또는 결합제와 같은 약제학적 보조 물질을 함유할 수 있다.
- [0094] 보조 물질 및 이의 사용량의 선택은 약제/약물이 경구, 피하, 비경구, 정맥 내, 질내, 폐, 복강내, 경피, 근육 내, 비강, 협측 또는 직장 수단에 의해 또는 국부로, 예를 들면, 피부, 점막 및 눈의 감염에 의한 투여 여부에 좌우된다. 특히, 정제, 향정(pastille), 캡슐제, 과립제, 점적제, 주스 및 시럽 형태의 제제는 경구 투여에 적

합하며; 용제, 현탁액제, 쉽게 재구성 가능한 흡입용 분말 및 스프레이는 비경구, 국소 및 흡입 투여에 적합하다. 임의로, 피부 침투를 촉진시키는 제제를 첨가한, 용해된 형태 또는 플라스터의 데포 제형에서 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물은 경피 투여에 적합한 제제이다. 직장, 점막, 비경구, 경구 또는 경피 투여에 적합한 제제 형태는 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물을 지연된 방출을 토대로 전달할 수 있다.

[0095]

본 발명에 따른 약제 및 약제학적 조성물의 제조는, 예를 들면, 문헌[참조: "Remington's Pharmaceutical Sciences", Ed. A.R. Gennaro, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton PD (1985), 특히 part 8, chapters 76 to 93]에 기재된 바와 같이, 약제학적 제형의 선행 기술로부터 익히 공지된 제제, 장치, 방법 및 과정을 사용하여 수행된다. 본 발명에 따른 화합물은 본원에 기재된 방식으로 또는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[0096]

달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물은 유기 화학 분야에서의 일반적인 지식에 따라 또는 본원에 기재된 방식(하기 반응식 참조)으로 또는 유사하게 합성될 수 있다. 본원에 기재된 합성 경로에서의 반응 조건은 당업자에게 공지되어 있으며, 일부 경우에 있어서 본원의 합성 실시예에 예시되어 있다.

[0097]

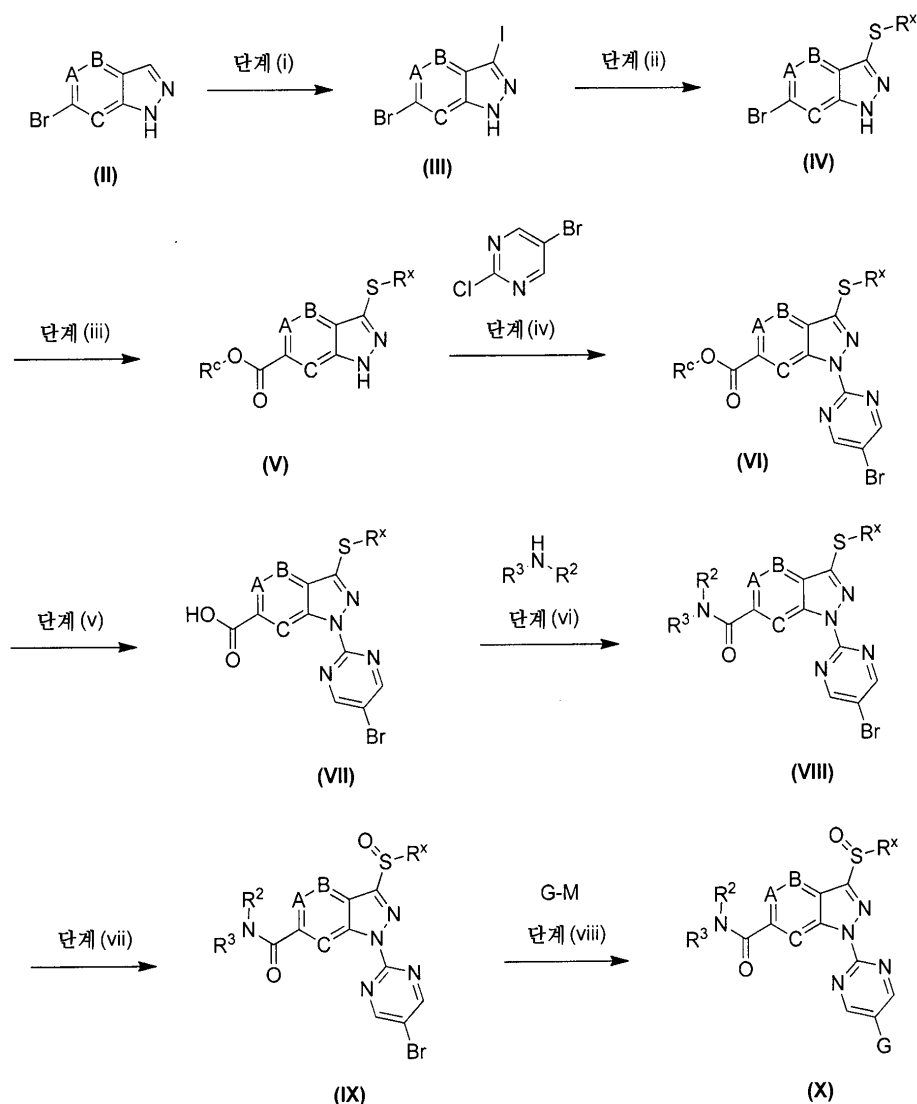
달리 나타내지 않는 한, 하기 반응식에서 모든 치환체, 화학적 그룹화 및 지수는 본원에서 화학식(I)의 화합물의 문맥에서 정의된 바와 같고, R^x 는 (C_1 - C_6) 알킬, 바람직하게는 메틸 및 부틸이고, R^c 는, 예를 들면, 메틸, 에틸, 3급-부틸 또는 벤질과 같은 이탈 그룹이다.

[0098]

합성 방법(01)

[0099]

반응식 01:



[0100]

- [0101] 단계(i): 화학식(II)의 화합물을 화학식(III)의 화합물로 할로젠화시키는 단계
- [0102] 단계(i)에서, 화학식(III)의 화합물은 당업계에 공지된 방법들(예를 들면, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16 (23), 6069)에 따라 화학식(II)의 화합물(예를 들면, 6-브로모-1H-인다졸)의 헤테로사이클의 3번 위치에서 요오드화를 통해 수득한다. 예를 들면, 0 내지 30℃의 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 수산화칼륨의 존재하에 화학식(II)의 화합물을 요오드로 처리한다.
- [0103] 단계(ii): 화학식(III)의 화합물을 티오메틸화하여 화학식(IV)의 3-(알킬티오)-1H-인다졸 화합물을 형성하는 단계
- [0104] 단계(ii)에서, 화학식(III)의 화합물을, 예를 들면, 승온에서 이소프로판올과 같은 용매 중에서 요오드화구리(I), 탄산칼륨, 나트륨 티오메톡사이드 및 에틸렌 글리콜로 처리함에 의해 화학식(IV)의 상응하는 3-(알킬티오)-1H-인다졸 화합물로 전환시킨다.
- [0105] 단계(iii): 화학식(IV)의 3-(알킬티오)-1H-인다졸 화합물의 전이 금속 촉매 된 카보메톡실화
- [0106] 합성 방법(01)의 단계(iii)는 화학식(IV)의 브로모 화합물을 화학식(V)의 상응하는 메틸 에스테르로 카보메톡실화시키는 것이다. 이러한 유형의 반응을 위한 방법은 문헌(Moser, W. R. et al. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 2816; Tercel, M. et al. J. Med. Chem. 2009, 52, 7258)에 기재되어있다. 전형적으로 브로모 화합물을 오토클레이브에서 승온에서 팔라듐 촉매하에 메탄올 및 트리에틸 아민과 같은 아민 염기의 존재하에 일산화탄소 가스와 반응시켜 촉매를, 예를 들면, 팔라듐(II)아세테이트 및 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(dppp)으로부터 동일 반응계에서 제조한다.
- [0107] 단계(iv): 5-브로모-2-클로로피리미딘을 화학식(V)의 화합물과 반응시키는 단계
- [0108] 합성 방법(01)의 단계(iv)는 5-브로모-2-클로로피리미딘을 화학식(V)의 3-(알킬티오)-1H-인다졸 화합물과 반응시켜 화학식(VI)의 화합물을 형성한다. 이 반응은 용매 중에서 그리고 염기의 존재하에 친핵성 방향족 치환을 위한 공지된 방법들에 따라 수행된다. 적합한 용매의 예는 디옥산, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈 또는 디메틸설폭사이드이다. 적합한 염기의 예는 칼륨 3급-부틸레이트, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU), 수성 수산화나트륨 및 탄산칼륨이다. 이 반응은 대략 50℃ 내지 대략 200℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 반응은 바람직하게는 100℃ 내지 150℃ 범위의 온도에서 수행된다. 5-브로모-2-클로로피리미딘 대신에, 2개의 할로젠이 적합한 이탈 그룹으로 대체되는 다른 2,5-디-치환된 피리미딘이 사용될 수 있다. 화학식(VI)의 화합물은 또한, 5-브로모-2-클로로피리미딘을 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서, 예를 들면, 염산과 같은 산의 존재하에 또는 합성 방법(01)의 단계(viii)에 기재된 바와 같이, 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 화학식(V)의 화합물과 반응시킴에 의해 수득할 수 있다.
- [0109] 단계(v): 화학식(VI)의 에스테르를 화학식(VII)의 카복실산으로 전환시키는 단계
- [0110] 합성 방법(01)의 이 단계(v), 즉 화학식(VI)의 화합물을 에스테르 절단(에스테르 가수분해)하여 화학식(VII)의 화합물을 형성하는 것은 공지된 방법들로 수행된다. 에스테르 절단은, 예를 들면, 문헌[참조: P.G.M. Wuts, T.W. Greene in Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, 2007, pages 538-616, Wiley-Interscience]에 기재되어 있다. 이들은, 예를 들면, 다양한 비율의 물이 첨가되는 유기 용매 중에서 산 또는 염기(예를 들면, 수산화리튬 또는 수산화나트륨과 같은 알칼리 수산화물)의 존재하에 가수분해에 의해 수행될 수 있다. 다른 자주 사용되는 에스테르 절단 방법은, 예를 들면, 디클로로메탄 중에서 트리플루오로아세트산을 사용하는 일반적으로 공지된 방법들에 의한 3급-부틸 에스테르($R^c = 3$ 급-부틸)의 산-촉매된 절단, 또는 벤질 에스테르($R^c =$ 벤질인 경우)의 수소화분해를 포함한다.
- [0111] 단계(vi): 아민을 화학식(VII)의 카복실산과 반응시켜 화학식(VIII)을 갖는 상응하는 카복사미드를 형성하는 단계
- [0112] 단계(vi)에서, 1급 또는 2급 아민과 화학식(VII)의 화합물의 커플링은 펩타이드 화학(예를 들면, Tetrahedron 2004, 60, 2447-2467)으로부터 공지된 방법들에 따라 수행된다. 적합한 커플링 시약은 당업자에게 공지되어 있으며, 적합한 용매(예를 들면, N,N-디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄) 중에서, 예를 들면, 카보디이미드(예를 들면, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC)) 또는 우로늄 염(예를 들면, (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU))를 포함한다.

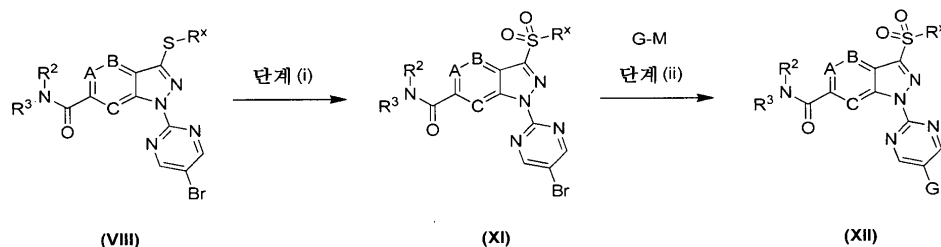
- [0113] 단계(vii): 화학식(VIII)의 알킬티오 화합물을 화학식(IX)의 상응하는 설포 사이드로 산화시키는 단계
- [0114] 합성 방법(01)의 이 단계(vii)는 화학식(VIII)의 화합물을 적절한 반응 조건하에 산화제와 반응시킴을 포함한다. 적합한 산화제는, 예를 들면, 냉각하에 또는 실온에서 특정 기간 동안 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 *m*-클로로퍼옥시벤조산이다. 화학식(VIII)의 출발 물질의 양을 기준으로 적절한 양 또는 등가의 산화제를 선택함에 의해, 화학식(IX)의 설포사이드 또는 상응하는 설폰이 수득되도록 산화 반응을 제어할 수 있다.
- [0115] 단계(viii): 화합물(IX)의 화합물을 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 화합물 "G-M"과 반응시켜 화학식(X)의 화합물을 형성하는 단계

- [0116] 화합물 "G-M"에서 G는 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 기재된 의미를 가지며, M은 다음에 정의되어 있다:
- [0117] 스즈키 커플링(Suzuki coupling)을 수행하는 경우, M은 $B(OH)_2$ (보론산), $B(OR^a)_2$ (보론산 에스테르, R^a 는 (C_1-C_6) -알킬, 바람직하게는 메틸을 나타낸다) 또는 임의로 (C_1-C_6) -알킬 치환된 1,3,2-디옥사보롤란(예를 들면, 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란; 피나콜 보론산 에스테르)을 나타내고, 스틸 커플링(Stille coupling)을 수행하는 경우, M은 SnR^b_3 (R^b 는 (C_1-C_6) -알킬, 바람직하게는 메틸 및 부틸을 나타내고; 예를 들면, $M = Sn(CH_3)_3$ (트리메틸스타닐) 또는 $SnBn_3$ (트리부틸스타닐))을 나타낸다.

- [0118] 합성 방법(01)의 이 단계(viii), 즉 스틸 또는 스즈키 커플링 반응 조건하에 반응은 당업계에 공지된 방법들에 따라 수행된다(참조: Tetrahedron 2005, 61, 2245-67). 스즈키 커플링은, 예를 들면, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐/트리-3급-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 착물과 같은 촉매 및 염기(예를 들면, 탄산세슘 또는 탄산칼륨)의 존재하에 용매 또는 용매의 혼합물(용매 블렌드)(예를 들면, 물의 존재하에 또는 부재하에 THF, 디옥산 또는 아세토니트릴) 중에서 수행할 수 있다.

[0119] 합성 방법(02)

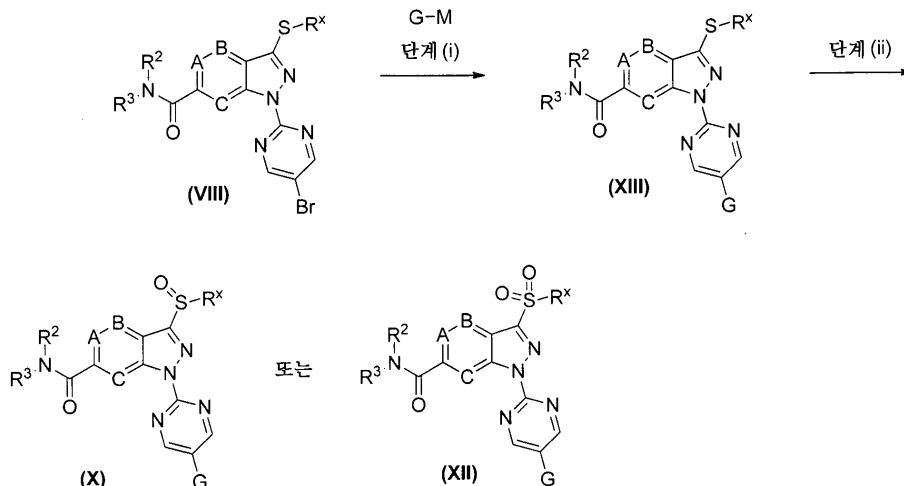
[0120] 반응식 02:



- [0121] 단계(i): 화학식(VIII)의 화합물을 화학식(XI)의 상응하는 설포사이드로 산화시키는 단계
- [0122] 합성 방법(02)의 이 단계(i), 즉 화학식(XI)의 설포사이드를 형성하기 위한 화학식(VIII)의 화합물의 산화제로의 처리는, 예를 들면, 합성 방법(01)의 단계(vii)에 기재된 조건하에 수행된다.
- [0123] 단계(ii): 화학식(XII)의 화합물을 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 화합물 "G-M"과 반응시켜 화학식(XII)의 화합물을 형성하는 단계
- [0124] 합성 방법(02)의 이 단계(ii), 즉 화학식(XI)의 화합물을 화합물 G-M과 반응시켜 화학식(XII)의 화합물을 생성하는 것은 합성 방법(01)의 단계(viii)에 기재된 바와 같은 스틸 또는 스즈키 커플링 반응 조건하에 수행될 수 있다.

[0126] 합성 방법(03)

[0127] 반응식 03:



[0128]

[0129] 단계(i): 화학식(VIII)의 화합물을 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 화합물 "G-M"과 반응시켜 화학식(XIII)의 화합물 형성하는 단계

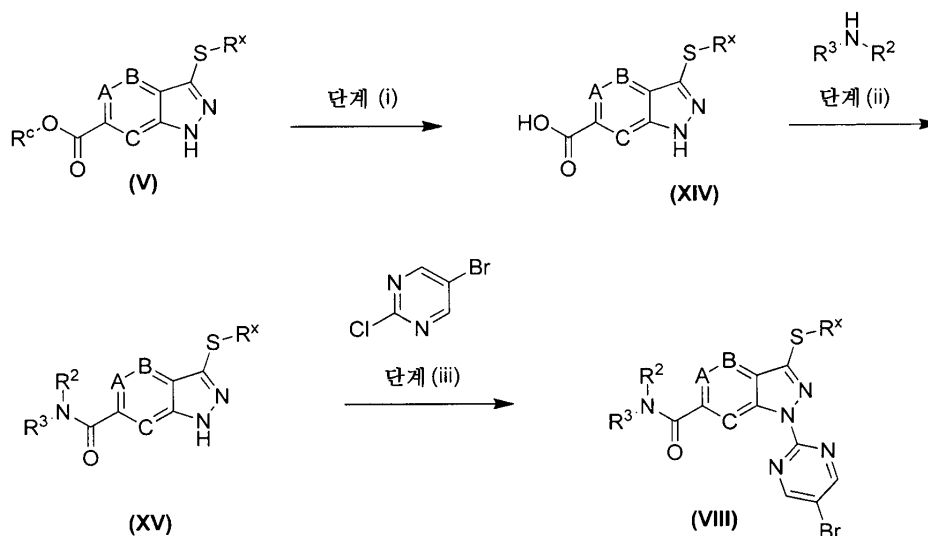
[0130] 합성 방법(03)의 이 단계(i), 즉 화학식(VIII)의 화합물을 화합물 G-M과 반응시켜 화학식(XIII)의 화합물을 생성하는 것은 합성 방법(01)의 단계(viii)에 기재된 바와 같은 스틸 또는 스즈키 커플링 반응 조건하에 수행될 수 있다.

[0131] 단계(ii): 화학식(XIII)의 알킬티오 화합물을 화학식(X) 및 화학식(XII)의 상응하는 설폭사이드 또는 설폰 각각으로 산화시키는 단계

[0132] 합성 방법(03)의 이 단계(ii), 즉 화학식(XIII)의 화합물을 산화제로 처리하여 화학식(X)의 설폭사이드 또는 화학식(XII)의 설폰을 형성하는 것은, 예를 들면, 합성 방법(01)의 단계(vii)에 기재된 조건하에 수행된다.

[0133] **합성 방법(04)**

[0134] 반응식 04:



[0135]

[0136] 단계(i): 화학식(V)의 에스테르를 화학식(XIV)의 상응하는 카복실산으로 전환시키는 단계

[0137] 합성 방법(04)의 이 단계(i), 즉 화학식(V)의 화합물을 에스테르 절단(에스테르 가수분해)하여 화학식(XIV)의 화합물을 형성하는 것은, 예를 들면, 합성 방법(01)의 단계(v)에 기재된 방법들을 적용하여 수행된다.

[0138] 단계(ii): 아민을 화학식(XIV)의 카복실산과 반응시켜 화학식(XV)의 카복사미드를 형성하는 단계

[0139] 합성 방법(04)의 단계(ii), 즉 아민과 화학식(XIV)의 카복실산의 커플링은, 예를 들면, 합성 방법(04)의 단계

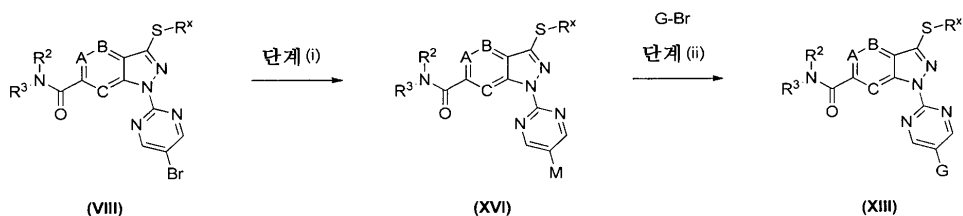
(vi)에서 기재된 바와 같은 공지된 조건하에 수행된다.

[0140] 단계(iii): 5-브로모-2-클로로피리미딘을 화학식(XV)의 화합물과 반응시키는 단계

[0141] 합성 방법(04)의 이 단계(iii), 즉 5-브로모-2-클로로피리미딘과 화학식(XV)의 화합물의 반응은 합성 방법(01)의 단계(iv)에서 기재된 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0142] **합성 방법(05)**

[0143] 반응식 05:



[0144]

[0145] 여기서, 상기 반응식 05에서, "M"은 합성 방법(01)에서 화합물 "G-M"과 관련하여 기술된 의미를 갖는다.

[0146] 단계(i): 화학식(VIII)의 화합물을 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 팔라듐 화학식(XVI)의 화합물로 전환시키는 단계

[0147] 합성 방법(05)의 이 단계(i), 즉 화학식(VIII)의 화합물을 M이 B(OH)₂(보론산), B(OR^a)₂(보론산 에스테르, R^a는 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 메틸을 나타낸다) 또는 임의로 (C₁-C₆)-알킬 치환된 1,3,2-디옥사보롤란(예를 들면, 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란, 피나콜 보론산 에스테르)인 화학식(XVI)의 화합물로 전환은 문헌(참조: Journal of Organic Chemistry 1995, 60, 7508-7510; Journal of Organic Chemistry 2000, 65, 164-168)으로부터 공지된 팔라듐-촉매 반응 조건하에 수행될 수 있다. 적합한 반응 조건은, 예를 들면, 디옥산 또는 DMSO와 같은 용매 중에서 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) 착물 및 칼륨 아세테이트와 같은 촉매의 사용을 포함한다. 브로모 치환체가 트리플레이트, 설포네이트, 또는 요오드화물과 같은 또 다른 할로겐화물로 대체되는 화학식(VIII)의 화합물은 또한 이 반응에서 적합한 기질로서 사용될 수 있다.

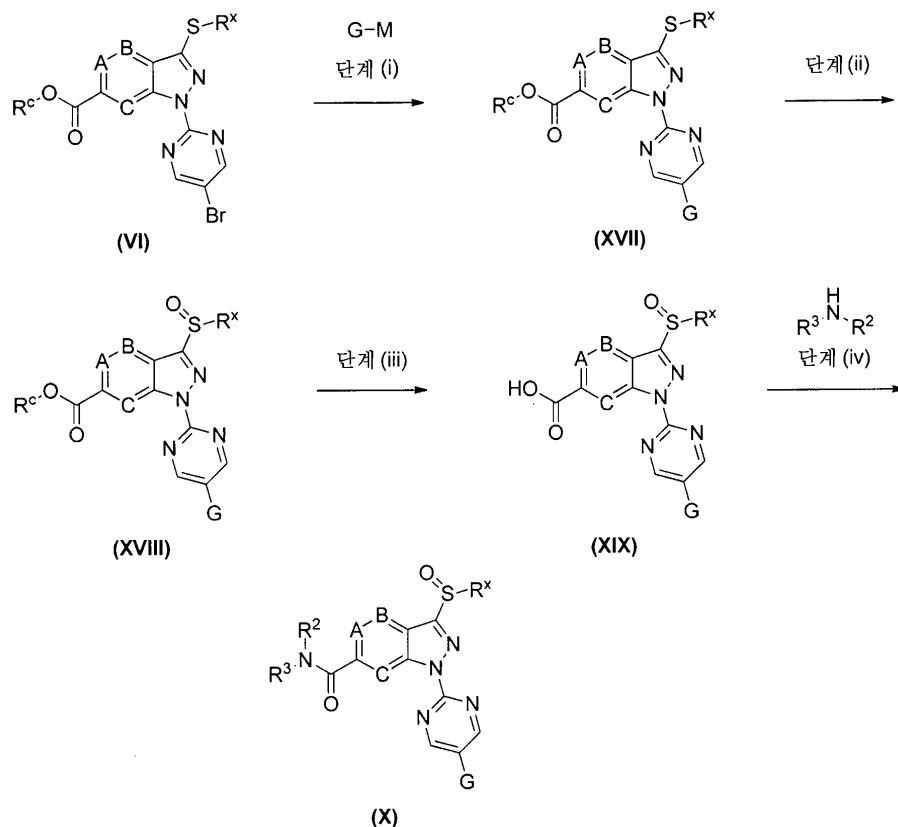
[0148] 또는, 화학식(VIII)의 화합물을 M이 SnR₃(R^b는 (C₁-C₆)-알킬, 바람직하게는 메틸 및 부틸을 나타내고; 예를 들면, M = Sn(CH₃)₃(트리메틸스타닐) 또는 SnBn₃(트리부틸스타닐))인 화학식(XVI)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0149] 단계(ii): 화학식(XVI)의 화합물을 스즈키 또는 스틸 반응 조건하에 화합물 G-Br과 반응시키는 단계

[0150] 합성 방법(05)의 이 단계(ii), 즉 화학식(XVI)의 화합물과 화합물 G-Br과의 반응은 합성 방법(01)의 단계(vii)에 기재된 바와 같은 스틸 또는 스즈키 커플링 반응 조건하에 수행된다. 반응은 또한 브로모 치환체 "-Br"이 트리플레이트, 설포네이트, 또는 요오드화물 또는 염화물과 같은 또 다른 할로겐화물로 대체되는 화합물 G-Br로 수행될 수 있다.

[0151] **합성 방법(06)**

[0152] 반응식 06:



[0153]

[0154] 단계(i): 화학식(VI)의 화합물을 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 화합물 G-M과 반응시켜 화학식(XVII)의 화합물을 형성하는 단계

[0155] 합성 방법(06)의 이 단계(i), 즉 화학식(VI)의 화합물을 화합물 GM과 반응시켜 화학식(XVII)의 화합물을 생성하는 것은 합성 방법(01)의 단계(viii)에 기재된 바와 같은 스틸 또는 스즈키 커플링 반응 조건하에 수행될 수 있다.

[0156] 단계(ii): 화학식(XVII)의 화합물을 화학식(XVIII)의 상응하는 설폭사이드로 산화시키는 단계

[0157] 합성 방법(06)의 이 단계(ii), 즉 화학식(XVII)의 화합물을 산화제와 반응시켜 화학식(XVIII)의 설폭사이드를 형성하는 단계는, 예를 들면, 합성 방법(01)의 단계(vii)에 기재된 조건하에 수행한다.

[0158] 단계(iii): 화학식(XVIII)의 에스테르를 화학식(XIX)의 카복실산으로 전환시키는 단계

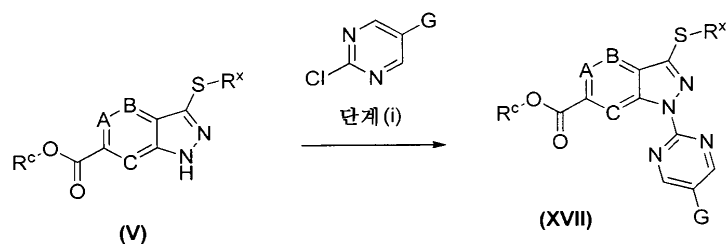
[0159] 합성 방법(06)의 이 단계(iii), 즉 화학식(XVIII)의 화합물을 에스테르 절단(에스테르 가수분해)하여 화학식(XIX)의 화합물을 생성하는 것은 합성 방법(01)의 단계(v)에서 기재된 방법들하에 수행될 수 있다.

[0160] 단계(iv): 아민을 화학식(XIX)의 카복실산과 반응시켜 화학식(X)의 카복사미드를 생성하는 단계

[0161] 합성 방법(06)의 단계(iv), 즉 아민과 화학식(XIX)의 카복실산의 커플링은, 예를 들면, 합성 방법(01)의 단계(vi)에서 기재된 바와 같은 공지된 조건하에 수행된다.

[0162] 합성 방법(07)

[0163] 반응식 07:



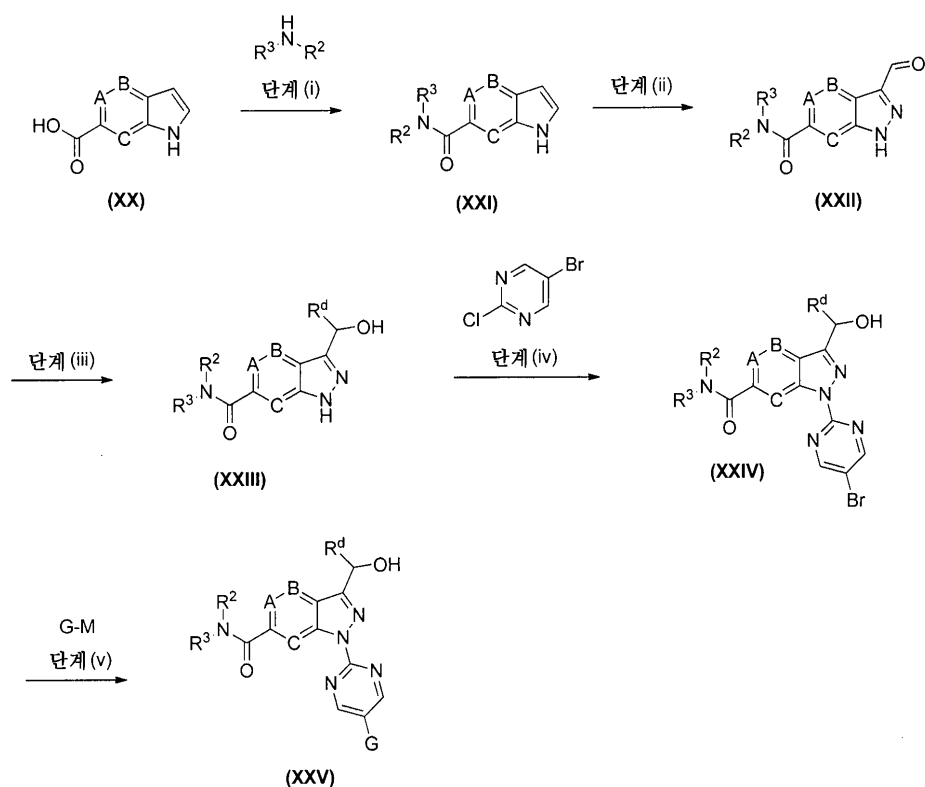
[0164]

[0165] G는 본원에서 정의된 바와 같고, R^c는 메틸, 에틸, 3급-부틸 또는 벤질과 같은 이탈 그룹이다.

[0166] 단계(i): 화학식(V)의 화합물을 합성 방법(01)의 단계(iv)에서 기재된 바와 같은 친핵성 방향족 치환 또는 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 2-클로로피리미딘과 반응시켜 화학식(XVII)의 화합물을 형성하는 단계

[0167] **합성 방법(08)**

[0168] 반응식 08:



[0169]

[0170] 이 반응식 08에서, R^d는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬을 나타내고, 화합물 G-M에서 G 및 d는 상기 언급된 의미를 갖는다.

[0171] 단계(i): 아민을 화학식(XX)의 카복실산(1H-인돌-6-카복실산)과 반응시켜 화학식(XXI)의 카복스아미드(1H-인돌-6-카복스아미드)를 생성하는 단계

[0172] 합성 방법(08)의 단계(i), 즉 아민과 화학식(XX)의 카복실산의 커플링은, 예를 들면, 합성 방법(01)의 단계(v i)에서 기재된 바와 같은 공지된 조건하에 수행된다.

[0173] 단계(ii): 화학식(XXI)의 화합물로부터 화학식(XXII)의 3-포밀-인다졸 화합물을 제조하는 단계

[0174] 합성 방법(08)의 이 단계(ii), 즉 화학식(XXI)의 화합물의 화학식(XXII)의 3-포밀-인다졸 화합물로의 전환은 공지된 방법들(Buchi, G. et al. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4115-4119; W0200102369 p. 313ff)에 따라 수행된다. 따라서, 화학식(XXI)의 화합물을 실온에서 물 또는 디옥산과 같은 용매 중에서 아질산나트륨 및 수성 염

화수소로부터 동일 반응계에서 생성된 아질산과 반응시켜 3-포밀-인다졸 화합물(XXII)을 형성시킨다.

[0175] 단계(iii): 화학식(XXII)의 화합물을 화학식(XXIII)의 화합물로 전환시키는 단계

[0176] 합성 방법(08)의 이 단계(iii), 즉 화학식(XXII)의 3-포밀-인다졸 화합물을 R^d 가 수소인 화학식(XXIII)의 화합물로 전환시키는 것은 알데하이드를 1급 알콜로 환원시키는 표준 조건하에 수행된다. 적합한 환원 시약은 0℃ 내지 30℃ 범위의 온도에서 메탄올과 같은 용매 중에서, 예를 들면, 나트륨 보로하이드라이드 또는 리튬 보로하이드라이드와 같은 알킬 보로하이드라이드이다. R^d 가 (C₁-C₆)-알킬인 화학반식(XXIII)의 화합물은 그리나르 반응(Grignard reaction) 조건하에 화학식(XXII)의 화합물과 알킬 마그네슘 할라이드의 반응으로부터 수득된다. 상기 반응은 전형적으로, 디에틸 에테르 또는 THF와 같은 용매 중에서 바람직하게는 -70℃ 내지 0℃ 범위의 온도에서 수행된다.

[0177] 단계(iv): 5-브로모-2-클로로피리미딘을 화학식(XXIII)의 화합물과 반응시키는 단계

[0178] 합성 방법(08)의 이 단계(iv), 즉 5-브로모-2-클로로피리미딘을 화학식(XXIII)의 화합물과 반응시켜 화학식(XXIV)의 화합물을 형성하는 것은 합성 방법(01)의 단계(iv)에 기재된 방법들에 의해 각각 수행된다.

[0179] 단계(v): 화학식(XXIV)의 화합물을 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 화합물 G-M과 반응시켜 화학식(XXV)의 화합물을 형성하는 단계

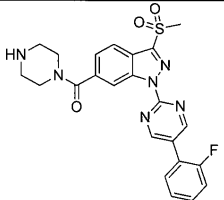
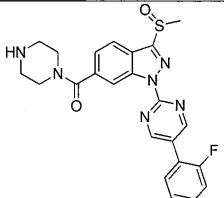
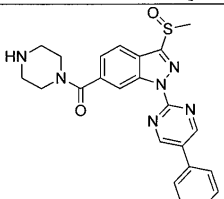
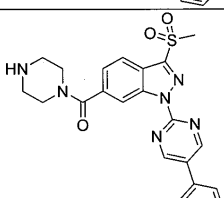
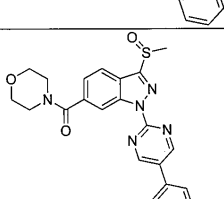
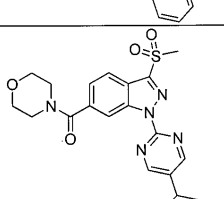
[0180] 합성 방법(08)의 단계(v), 즉 화합물 GM과 화학식(XXIV)의 화합물의 반응은 합성 방법(01)의 단계(viii)에 기재된 바와 같은 스틸 또는 스즈키 커플링 반응 조건하에 수행된다.

[0181] 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물은 하기 표 1에 구체화되어 있으며, 본 발명은 이에 제한되지 않는다.

[0182] [표 1]

화합물 번호	구조	화합물명
1		(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄
2		(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄
3		1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인다졸-3-카복사미드
4		(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄
5		(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄
6		(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄

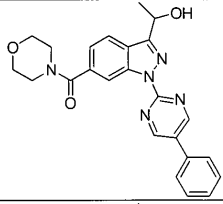
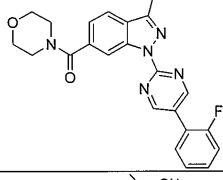
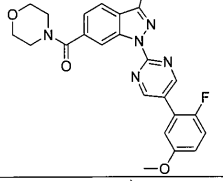
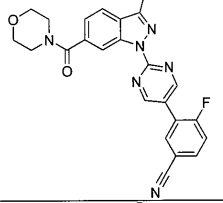
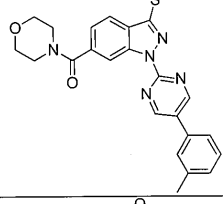
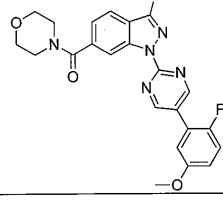
[0183]

7		(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)(피페라진-1-일)메탄논
8		(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)(피페라진-1-일)메탄논
9		(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(피페라진-1-일)메탄논
10		(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(피페라진-1-일)메탄논
11		(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논
12		(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논

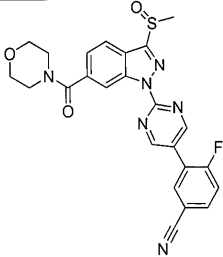
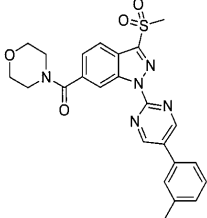
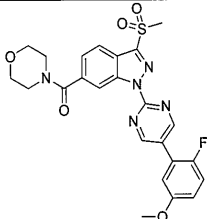
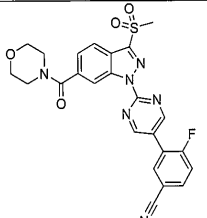
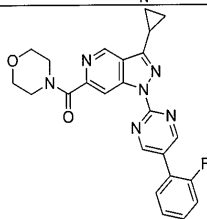
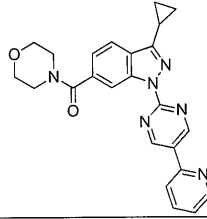
[0184]

13		((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설펜)-1H-인다졸-6-일)메탄올
14		(3-사이클로프로필-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄올
15		4-(3-사이클로프로필-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카보닐)피페라진-2-온
16		4-(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카보닐)피페라진-2-온
17		4-(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카보닐)-1-메틸피페라진-2-온
18		(3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(m-톨릴)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄올

[0185]

19		(3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
20		(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
21		(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
22		플루오로-3-(2-(3-(1-하이드록시에틸)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인다졸-1-일)피리미딘-5-일)벤조니트릴
23		(3-(메틸설포닐)-1-(5-(m-톨릴)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
24		(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

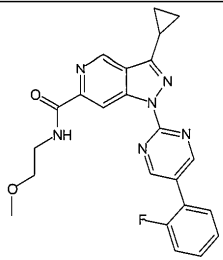
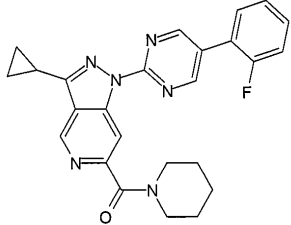
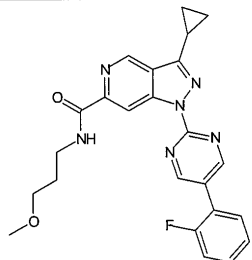
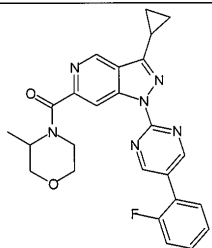
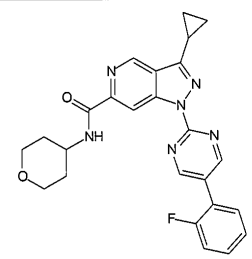
[0186]

25		4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설포닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인다졸-1-일)피리미딘-5-일)벤조니트릴
26		(3-(메틸설포닐)-1-(5-(m-톨릴)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄
27		(1-(5-(2-플루오로-5-페톡시페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄
28		4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설포닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인다졸-1-일)피리미딘-5-일)벤조니트릴
29		(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(모르폴리노)메탄
30		(3-사이클로프로필-1-(5-(피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄

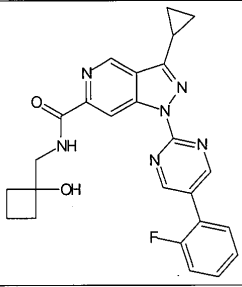
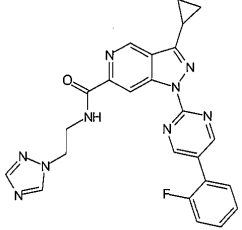
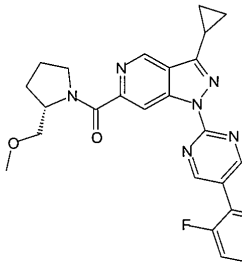
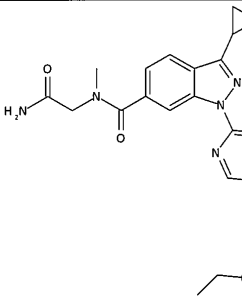
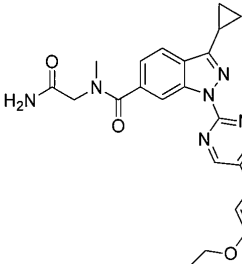
[0187]

36		N,3-디사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복스아미드
37		3-사이클로프로필-N-에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복스아미드
38		(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(피롤리딘-1-일)메타논
39		3-사이클로프로필-N,N-디에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복스아미드
40		3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복스아미드

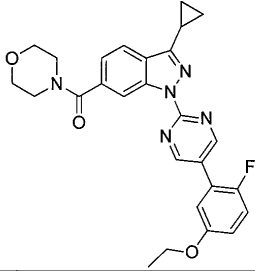
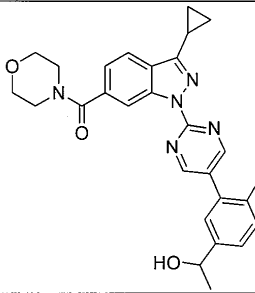
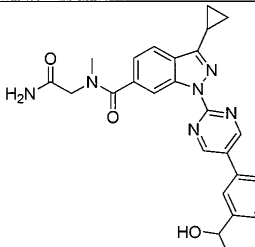
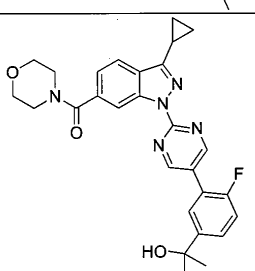
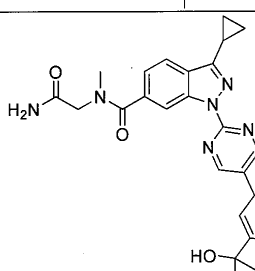
[0189]

41		3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복스아미드
42		(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(피페리딘-1-일)메탄론
43		3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-(3-메톡시프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복스아미드
44		(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(3-메틸모르폴리노)메탄론
45		3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-(4-(2-메톡시에틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복스아미드

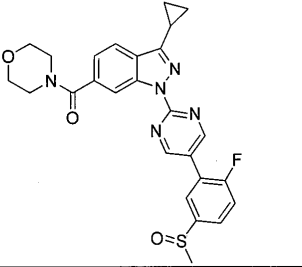
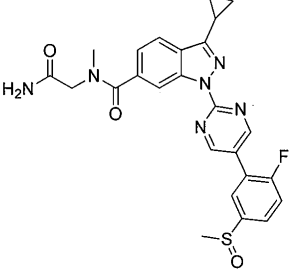
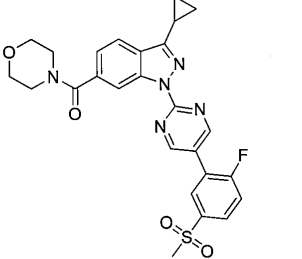
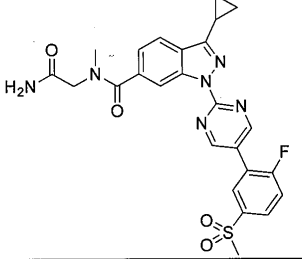
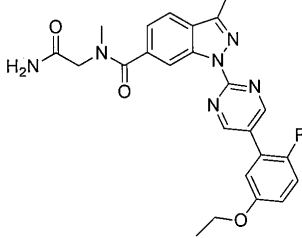
[0190]

46		3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-((1-하이드록시사이클로부틸)메틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복스아미드
47		N-(2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복스아미드
48		(S)-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)메탄론
49		(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(3,5-디메틸모르폴리노)메탄론
50		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐) 피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드

[0191]

51		(3-사이클로프로필-1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄론
52		(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄론
53		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드
54		(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄론
55		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드

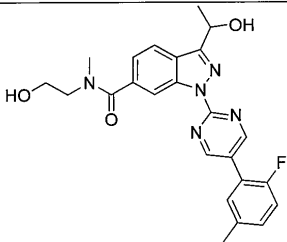
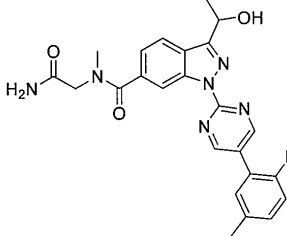
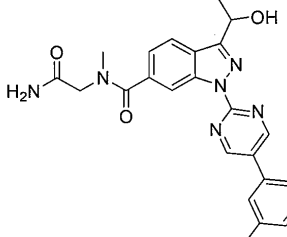
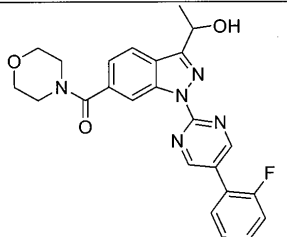
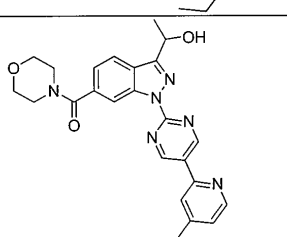
[0192]

56		(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설포닐)페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논
57		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설포닐)페닐) 피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드
58		(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설포닐)페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논
59		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설포닐)페닐) 피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드
60		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드

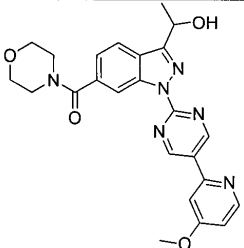
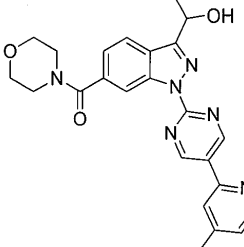
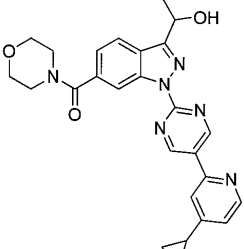
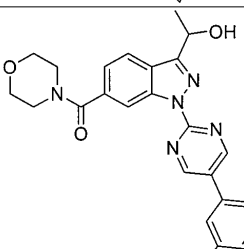
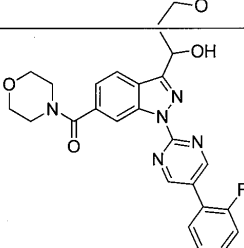
[0193]

61		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드
62		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐) 피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드
63		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설포닐)페닐)피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드
64		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설피닐)페닐)피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드
65		(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논 (단일 에난티오머)

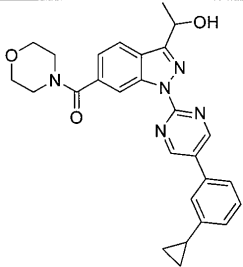
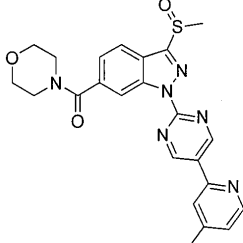
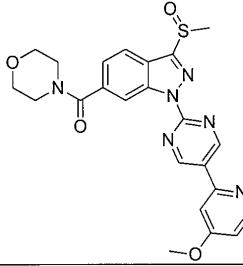
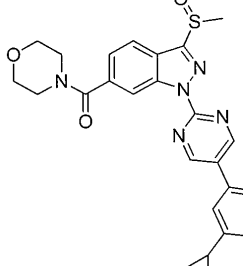
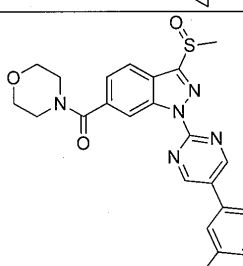
[0194]

66		1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드
67		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드
68		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드
69		(1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논
70		(3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(4-메틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논

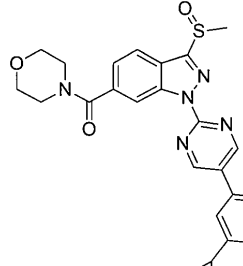
[0195]

71		(3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(4-메톡시피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
72		(1-(5-(4-에틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
73		(1-(5-(4-사이클로프로필피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
74		(1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
75		(1-(5-(5-사이클로프로필-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0196]

76		(1-(5-(3-사이클로프로필페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
77		(1-(5-(4-메틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-3-(메틸설펜일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
78		(1-(5-(4-메톡시피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-3-(메틸설펜일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
79		(1-(5-(4-사이클로프로필피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-3-(메틸설펜일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
80		(1-(5-(3-사이클로프로필페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설펜일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0197]

81		(1-(5-(5-사이클로프로필-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설펜일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
----	---	---

[0198]

[0199]

하기 약어들이 실험 설명에 사용된다:

[0200]

min = 분; h = 시간; d = 일; calc. = 계산치; eq. = 당량; f. = 실측치; APCI = 대기압 화학 이온화; (AtaPhos)₂PdCl₂ = 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)-디클로로팔라듐(II); CDI =

카보닐디이미다졸; dba = 디벤질리덴-아세톤; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMSO = 디메틸설폭사이드; EDC×HCl = 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드; ES-MS = 전자분무 질량 분석기(ES-MS); HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트; HOBt = 1-하이드록시벤조트리아졸 일수화물; MTBE = 메틸-3급-부틸에테르; PdCl₂(dppf) = [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물; R_t = 체류 시간; SFC = 초임계 유체 크로마토그래피; TBTU = N,N,N',N'-테트라메틸-0-(벤조트리아졸-1-일)우로늄 테트라플루오로보레이트; tert = 3급; TFA = 2,2,2-트리플루오로아세트산; THF = 테트라하이드로퓨란; TLC = 박층 크로마토그래피; TOFMS = 타임-오브-플라이트 질량 분석기.

하기 분석 방법이 사용되었다:

방법 1(LC-MS)

컬럼: Waters XSelect(C18, 50×2.1mm, 3.5μm); 컬럼 온도: 35℃; 유량: 0.8mL/분

용출액 A: 물 중 95% 아세토니트릴 + 5% 10mM NH₄HCO₃

용출액 B: 물 중 10mM NH₄HCO₃(pH=9.0)

구배: t=0분 2% A, t=3.5분 98% A, t=6분 98%A

검출: DAD(220-320nm); 검출: MSD(ESI pos/neg) 질량 범위: 100-800

구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0.0	2.0	98.0	0.8
3.5	98.0	2.0	0.8
6.0	98.0	2.0	0.8
8.0	2.0	98.0	0.8

방법 2(LC-MS):

컬럼: Zorbax Extend C18(4.6×50mm, 5μm); 장치: Shimadzu Prominence;

유량: 1.2mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 주입 용적: 2μl

검출: 220 및 260nm;

이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세토니트릴

구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	90	10	1.2
1.5	70	30	1.2
3.0	10	90	1.2
4.0	10	90	1.2
5.0	90	10	1.2

질량 분광법 조건:

장치: API 2000 LC/MS/MS(제조사: Applied Biosystem)

이온화 기술: API 소스를 사용한 ESI

디클러스터링 전위(Declustering Potential): 화합물의 이온화에 따라 10 내지 70V

질량 범위: 100 내지 800amu; 주사 타입: Q1; 극성: + Ve; 이온 공급원: 터보 분무; 이온 분무 전압: +Ve 모드

에 대해 +5500; 질량 공급원 온도(Mass Source temperature): 200℃

방법 3(LC-MS):

컬럼: XBridge C18(4.6×50mM, 5.0 μ m); 장치: Shimadzu Prominence

유량: 1.2mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 주입 용적: 2 μ l

검출: 220 및 260nm

이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세토니트릴

구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	90	10	1.2
1.5	70	30	1.2
3.0	10	90	1.2
4.0	10	90	1.2
5.0	90	10	1.2

방법 4:

방법 2와 동일한 설정이며 하기 구배가 사용되었다는 차이점만이 있다:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	90	10	1.2
1.5	70	30	1.2
3.0	10	90	1.2
4.0	10	90	1.2
6.0	90	10	1.2

방법 5:

컬럼: XBridge C18(150mM × 4.6mM, 3.5 μ m); 컬럼 온도: 25℃

유량: 1.0mL/분

주입 용적: 2 μ l

검출: 215 및 254nm

이동상 A: 아세토니트릴; 이동상 B: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트

[0238] 구매:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	1.0
1.5	5	95	1.0
3	15	85	1.0
7	55	45	1.0
10	95	5	1.0
14	95	5	1.0
16	100	0	1.0
18	5	95	1.0
20	5	95	1.0

[0239]

[0240] 방법 6:

[0241] 컬럼: XBridge C18(150mm × 4.6mm, 5.0 μ m); 컬럼 온도: 25℃

[0242] 유량: 1.0mL/분

[0243] 주입 용적: 2 μ l

[0244] 검출: 215 및 254nm

[0245] 이동상 A: 아세트니트릴; 이동상 B: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트

[0246] 구매:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	70	30	1.0
7	45	55	1.0
10	5	95	1.0
15	5	95	1.0
16	0	100	1.0
18	70	30	1.0
20	70	30	1.0

[0247]

[0248] 방법 7:

[0249] 컬럼: XBridge C18(150mm × 4.6mm, 5.0 μ m); 컬럼 온도: 25℃

[0250] 유량: 1.2mL/분

[0251] 주입 용적: 2 μ l

[0252] 검출: 215 및 254nm

[0253] 이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세트니트릴

[0254] 구매:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	1.2
1.2	5	95	1.2
3	55	45	1.2
5	70	30	1.2
7	95	5	1.2
10	95	5	1.2
12	100	0	1.2
14	5	95	1.2
16	5	95	1.2

[0255]

[0256] 방법 8:

[0257] 컬럼: XBridge C18(150mm × 4.6mm, 3.5 μ m); 컬럼 온도: 25℃

[0258] 유량: 1.2mL/분

[0259] 주입 용적: 2 μ l

[0260] 검출: 215 및 254nm

[0261] 이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세토니트릴

[0262] 구매:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	1.2
2	30	70	1.2
4	50	50	1.2
7	98	2	1.2
13	98	2	1.2
14	5	95	1.2

[0263]

[0264] 방법 9:

[0265] 컬럼: XBridge Shield RP 18(150mm × 4.6mm, 3.5 μ m); 컬럼 온도: 35℃

[0266] 유량: 1.0mL/분

[0267] 주입 용적: 2 μ l

[0268] 검출: 215 및 254nm

[0269] 이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세토니트릴

[0270] 구매:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	1.0
1.2	5	95	1.0
3	55	45	1.0
5	70	30	1.0
7	95	5	1.0
10	95	5	1.0
12	100	0	1.0
14	5	95	1.0
16	5	95	1.0

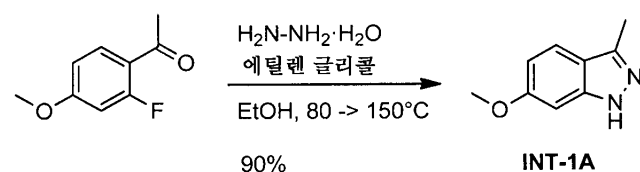
[0271]

[0272] 질량 분광법 조건:

[0273] 장치: API 2000 LC/MS/MS(제조사: Applied Biosystem); 이온화 기술: API 공급원을 사용한 ESI; 디클러스터링 전위: 화합물의 이온화에 따라 10 내지 70V;

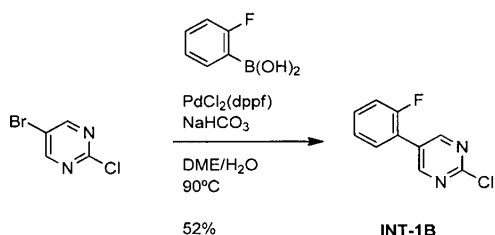
[0274] 질량 범위: 100 내지 800amu; 주사 타입: Q1; 극성: + Ve; 이온 공급원: 터보 분무; 이온 분무 전압: +Ve 모드에 대해 +5500; 질량 공급원 온도: 200°

[0275] 화합물 번호 1: (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논(1)



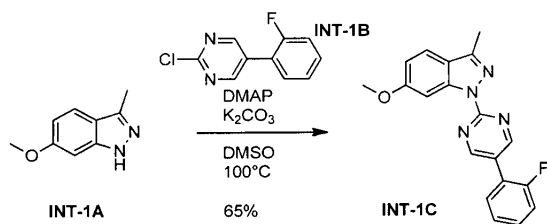
[0276]

[0277] 에탄올(50mL) 중의 1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)에타논(4.85g, 28.8mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(5.61mL, 115mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 온도에서 6시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 증발 건조시켰다. 이후, 에틸렌 글리콜(24.12mL, 433mmol)을 첨가하고, 혼합물을 150°C에서 96시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 물(75mL)로 희석시켰다. 고체가 형성되고, 현탁액을 30분 동안 교반하였다. 여과 후에, 인다졸 **INT-1A**(4.20g, 26mmol, 90%)를 회백색 고체로서 분리시켰다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 163, 실측치: 163.



[0278]

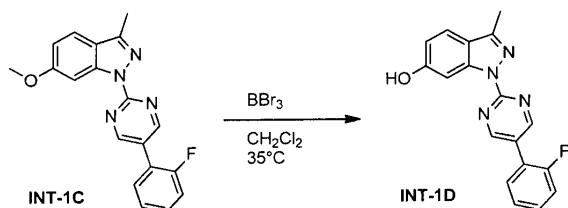
[0279] 5-브로모-2-클로로피리미딘(10.0g, 51.7mmol), 2-플루오로페닐 보론산(7.23g, 51.7mmol) 및 NaHCO_3 (6.51g, 78mmol)의 혼합물을 DME(160mL)/물(40mL)에 용해시켰다. 용액을 아르곤으로 15분 동안 탈기시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.13g, 2.58mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고; 여액을 공기로 버블링하고 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 5% → 25% 에틸 아세테이트, 실리카 상에 코팅된 화합물)로 정제하여 일부 작은 불순물을 갖는 생성물을 제공하였다. 디에틸 에테르로 연화시켜 최종 화합물 **INT-1B**(5.60g, 26.8mmol, 52%)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 209, 실측치: 209.



[0280]

[0281]

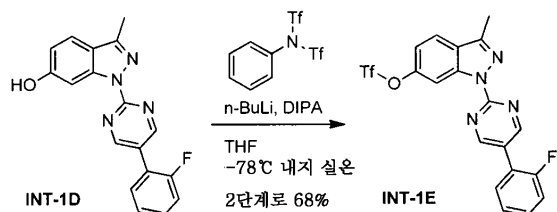
DMSO(10mL) 중의 인다졸 **INT-1A**(600mg, 3.70mmol), 피리미딘 **INT-1B**(772mg, 3.70mmol), K_2CO_3 (1.02g, 7.40mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(113mg, 0.93mmol)의 혼합물 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물(100mL)을 첨가하고, 유기 층을 디클로로메탄(100mL)으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 0 → 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **INT-1C**(0.81g, 2.42mmol, 65%)를 약간 황색의 고체로서 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 335, 실측치: 335.



[0282]

[0283]

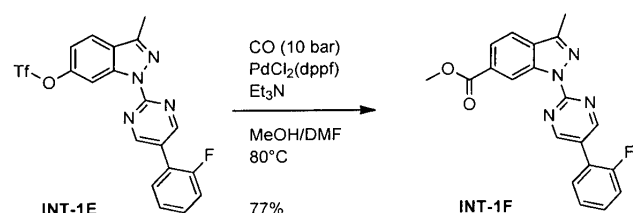
디클로로메탄(25mL) 중의 삼브롬화붕소(1.14mL, 12.1mmol)의 용액을 디클로로메탄(25mL) 중의 교반하고 가운시킨(35°C) 인다졸 **INT-1C**(808mg, 2.42mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 35°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 로 켄칭시키고, $NaHCO_3$ 을 pH ~9까지 첨가하고, 고체를 잔류시켰다. 고체를 여과제거하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 공기 스트림 상에서 건조시켜 페놀 **INT-1D**(940mg)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 321, 실측치: 321. 이것은 그대로 사용되었다.



[0284]

[0285]

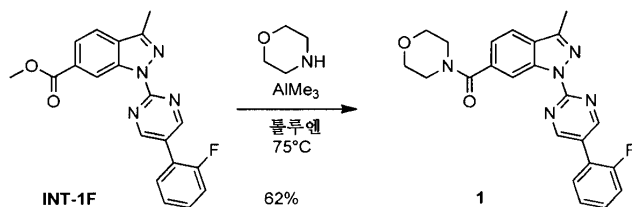
-78°C에서 테트라하이드로푸란(10mL) 중의 디이소프로필아민($379\mu L$, 2.66mmol)의 교반된 용액에 -60°C 미만의 온도를 유지하면서 n-BuLi(헥산 중 2.5M, 1.07mL, 2.66mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. 이후, 테트라하이드로푸란(5mL) 중의 조 알콜 **INT-1D**(940mg)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. 이후, 테트라하이드로푸란(5mL) 중의 Tf_2 -아닐린(951mg, 2.66mmol)을 -60°C 미만의 온도를 유지하면서 5분 내에 적가하였다. 현탁액이 형성되었다. 반응물을 실온으로 가운시키고, 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 $NaHCO_3$ (10mL)에 부어넣고, 디클로로메탄(10mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 유기 층을 H_2O 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 0 → 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **INT-1E**(740mg, 1.64mmol, 2단계에 걸쳐 68%)를 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 453, 실측치: 453.



[0286]

[0287]

오토클레이브에서, 디메틸포름아미드(6mL)/메탄올(4mL) 중의 트리플레이트 **INT-1E**(620mg, 1.37mmol)의 용액을 아르곤으로 5분 동안 플러싱하였다. 이후, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (224mg, 0.27mmol) 및 트리에틸아민($411\mu\text{L}$, 2.95mmol)을 첨가하였다. CO-대기를 적용하고(10bar) 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 H_2O (100mL)에 부어넣고, 에틸 아세테이트($3 \times 75\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 0% → 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에스테르 **INT-1F**(382mg, 1.05mmol, 77%)를 백색/황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 363, 실측치: 363.



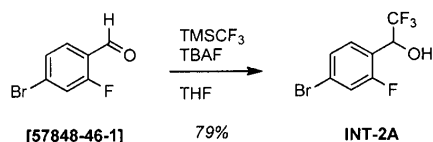
[0288]

[0289]

트리메틸알루미늄(톨루엔 중 2M, $552\mu\text{L}$, 1.10mmol)의 용액을 0°C에서 톨루엔(4mL) 중의 메틸 에스테르 **INT-1F**(200mg, 0.55mmol) 및 모르폴린($48\mu\text{L}$, 0.55mmol)의 교반된 현탁액에 서서히 첨가하였다. 즉시, 발포 및 발열이 관찰되었다. 반응 혼합물을 85°C에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 빙욕 냉각하에 염수(25mL)를 조심스럽게 첨가하여 킨칭시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트($3 \times 25\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 0% → 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 최종 화합물 **1**(143mg, 0.34mmol, 62%)을 약간 황색의 발포체로서 제공하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 418, 실측치: 418.

[0290]

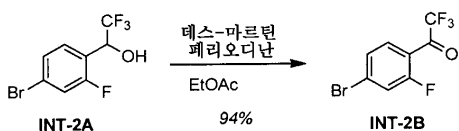
화합물 번호 2: (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄올(2)



[0291]

[0292]

트리플루오로메틸트리메틸실란(7.83mL , 49.3mmol)을 0°C에서 무수 테트라하이드로푸란(300mL) 중의 4-브로모-2-플루오로벤즈알데하이드(10.0g, 49.3mmol)의 교반된 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로푸란 중 1.0M, 4.93mL , 4.93mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 더 작은 용적으로 농축시켰다. 잔류물을 1M 수성 HCl(250mL)과 에틸 아세테이트(250mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(200mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(200mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 0% → 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 알콜 **INT-2A**(10.7g, 39.1mmol, 79%)를 무색 오일로서 제공하였다. GCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 272/274, 실측치: 272/274, 모노-Br 동위원소 패턴이 관찰되었다.

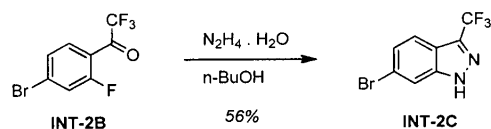


[0293]

[0294]

데스-마르틴 페리오디난(18.6g , 44.0mmol)을 에틸 아세테이트(200mL) 중의 알콜 **INT-2A**(10.0g, 36.6mmol)의 교반된 용액에 깨끗하게 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 1.5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 감압하에 더 작은 용적(100mL)으로 농축시켰다. 고체를 셀라이트 상에서 여과제거하고, 에틸 아세테이트(50mL)로 잘 세정하였다. 여액을 포화된 수성 NaHCO_3 ($3 \times 100\text{mL}$)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 케톤 **INT-2B**(9.54g, 35.2mmol, 94%)를 옅은색 오일로서 제공하였다. GCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계

산치: 270/272, 실측치: 270/272, 모노-Br 동위원소 패턴이 관찰되었다.



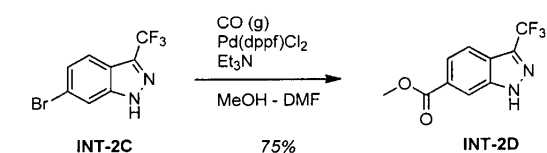
[0295]

[0296]

하이드라진 수화물(20.0mL, 412mmol)을 n-부탄올(95.0mL) 중의 케톤 **INT-2B**(9.5g, 35.0mmol)의 교반된 용액에 깨끗하게 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(500mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(150mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 5% → 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 인다졸 **INT-2C**(5.21g, 19.6mmol, 56%)를 옅은색 고체로서 제공하였다. GCMS: [M+H]⁺에 대한 계산치: 264/266, 실측치: 264/266, 모노-Br 동위원소 패턴이 관찰되었다.

[0297]

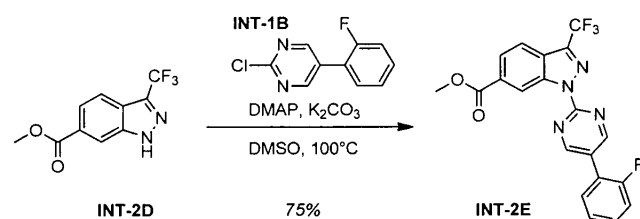
[0298]



금속 오토클레이브에서 메탄올(50mL)과 무수 디메틸포름아미드(20mL)의 혼합물 중의 인다졸 **INT-2C**(2.50g, 9.43mmol) 및 트리에틸아민(2.88mL, 20.7mmol)의 용액을 CO-가스로 10분 동안 철저히 플러싱하였다. 그 다음, PdCl₂(dppf)(1.16g, 1.42mmol)를 깨끗하게 첨가하고, 반응 혼합물을 CO-가스로 5분 동안 다시 플러싱하였다. 상기 오토클레이브를 닫고 40bar에서 CO-가스로 가압하였다. 이후, 오토클레이브를 70℃에서 18시간 동안 격렬하게 교반하면서 가열하였다. LCMS 샘플은 출발 물질이 바람직한 생성물로 부분적으로 전환되었음을 나타냈다. 여분 양의 트리에틸아민(2.88mL, 20.7mmol) 및 PdCl₂(dppf)(1.16g, 1.42mmol)를 첨가하였다. 이후, 40bar의 CO-압력하에 70℃에서 2일 동안 반응을 계속하였다. 완전한 전환이 보였다. 실리카(~10g)를 반응 혼합물에 첨가하고 용매를 감압하에 조심스럽게 제거하였다. 흡수된 물질을 로딩시키고 플래쉬 컬럼(실리카, 헥산 중 0% → 50% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 에스테르 **INT-2D**(1.72g, 7.04mmol, 75%)를 옅은색 고체로서 제공하였다. LCMS: [M-H]⁻에 대한 계산치: 243, 실측치: 243.

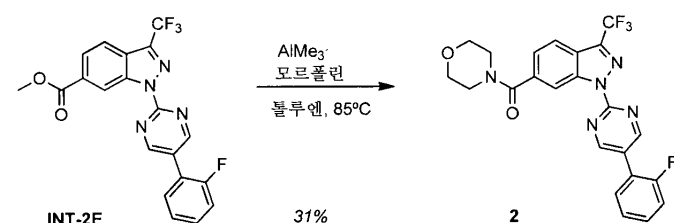
[0299]

[0300]



K₂CO₃(2.89g, 20.9mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(212mg, 1.74mmol)을 무수 디메틸 설폭사이드(25mL) 중의 에스테르 **INT-2D**(1.70g, 6.96mmol) 및 클로로피리미딘 **INT-1B**(1.45g, 6.96mmol)의 교반된 용액에 깨끗하게 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(200mL)과 에틸 아세테이트(200mL) 사이에 분배시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트(2×100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(3×75mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 0% → 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 인다졸 **INT-2E**(2.18g, 5.24mmol, 75%)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS: [M+H]⁺에 대한 계산치: 417, 실측치: 417.

[0301]

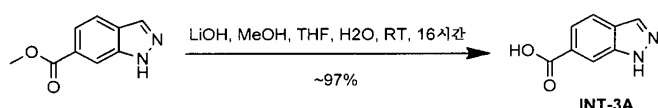


[0302] 트리메틸알루미늄(톨루엔 중 2M, 0.90mL, 1.80mmol)을 실온에서 무수 톨루엔(4.0mL) 중의 인다졸 **INT-2E**(0.30g, 0.72mmol) 및 모르폴린(0.069mL, 0.79mmol)의 교반된 용액에 서서히(가스-형성!) 첨가하였다. 가스 방출이 진정된 후에, 반응 바이알을 닫고 85℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화된 수성 NaHCO_3 (25mL)과 에틸 아세테이트(25mL) 사이에 분배시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트(25mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 0% → 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 최종 화합물 **2**(106mg, 0.23mmol, 31%)를 얼은색 고체로서 제공하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 472, 실측치: 472.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 3.81 – 3.36 (m, 8H).

[0303]

[0304] 화합물 번호 3: 1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인다졸-3-카복사미드(3)

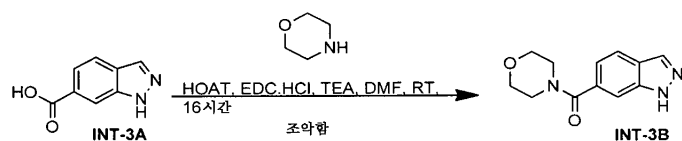


[0305]

[0306] 테트라하이드로푸란/메탄올/ H_2O (1:1:1; 10mL) 중의 화합물 메틸 1H-인다졸-6-카복실레이트(1.0g, 5.676mmol, 1당량)의 교반된 용액에 LiOH(476mg, 11.353mmol, 2당량)를 실온에서 첨가한 다음, 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물(10mL)로 희석시키고, 2N HCl(pH~4-5)로 산성화시켜 고체 침전물을 수득하고, 여과하고 건조시켜 화합물 **2**(900mg, ~97%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC 시스템: 메탄올/디클로로메탄(1:9), R_f : 0.1.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.36 (s, 1H), 13.04 (s, 1H), 8.24 – 8.08 (m, 2H), 7.85 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H).

[0307]

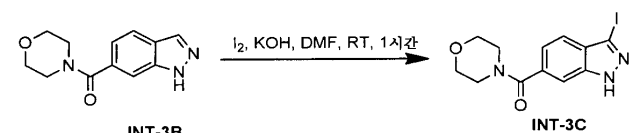


[0308]

[0309] 디메틸포름아미드(30mL) 중의 화합물 **3A**(900mg, 5.555mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(37mg, 0.277mmol, 0.05당량), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(1.1g, 6.11mmol, 1.1당량)에 이어 모르폴린(0.6mL, 6.666mmol, 1.2당량), 테트라에틸암모늄(1.5mL, 11.11mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 물(50mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트($2 \times 50\text{mL}$)로 추출하고, 염수(50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켜 화합물 **INT-3B**(1g, 조약함)를 무색 액체로서 수득하였다. 화합물 **3**은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. TLC 시스템: 메탄올/디클로로메탄(1:9), R_f : 0.4.

^1H NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 3.71 – 3.35 (m, 8H).

[0310]

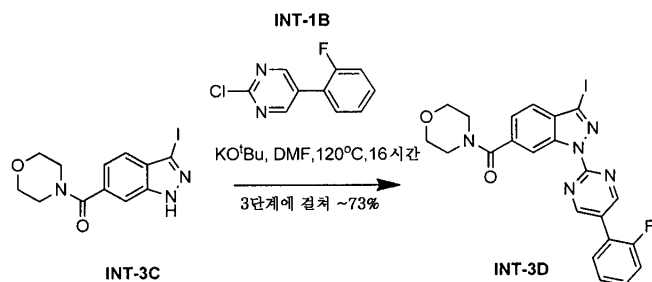


[0311]

[0312] 디메틸포름아미드(10mL) 중의 화합물 **INT-3B**(800mg, 3.463mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 KOH(672mg, 12.01mmol, 3.47당량) 및 요오드(1.7g, 6.92mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 하이포(20mL) 용액으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트($2 \times 20\text{mL}$)로 추출하고, 물($2 \times 20\text{mL}$), 염수 용액(20mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켜 화합물 **INT-3C**(800mg, 조약함)를 무색 액체로서 수득하고, 이는 정제 없이 다음 단계에 사용된다. TLC 시스템: 메탄올/디클로로메탄

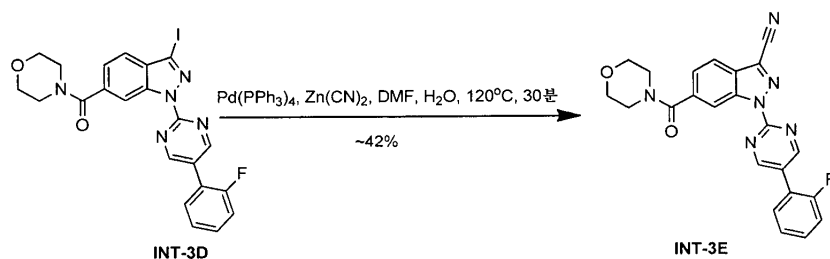
(0.5:0.9); R_f : 0.4.

^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.68 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (dd, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 8H).



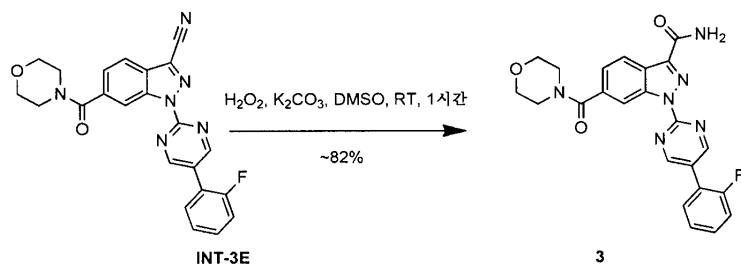
디메틸포름아미드(15mL) 중의 화합물 INT-3C(800mg, 2.240mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 칼륨 3급-부톡사이드(377mg, 3.361mmol, 1.5당량) 및 화합물 INT-1B(605mg, 2.913mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트/ H_2O (20/20mL)로 희석시키고, 침전물을 형성하고, 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하여 화합물 INT-3D(800mg, 3단계에 걸쳐 ~73%)를 순수한 회백색 고체로서 수득하였다. TLC 시스템: 에틸 아세테이트/석유 에테르(7:3); R_f : 0.4.

^1H NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.19 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 3.69-3.50 (m, 8H).



실온에서 불활성 대기하에 디메틸포름아미드(5mL) 중의 화합물 INT-3D(300mg, 0.567mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (73mg, 0.623mmol, 1.1당량) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (327mg, 0.283mmol, 0.5당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 탈기시킨 다음, 마이크로파로 30분 동안 120°C에서 조사하였다. 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트($2 \times 20\text{mL}$)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켰다. 조 물질을 용출액으로서 디클로로메탄 중에서 2% 아세톤을 사용하여 분취용 실리카 겔 TLC로 정제하여 화합물 INT-3E(100mg, ~42%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TLC 시스템: 메탄올/디클로로메탄(1:9), R_f : 0.45.

^1H NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 3.69 (s, 8H).

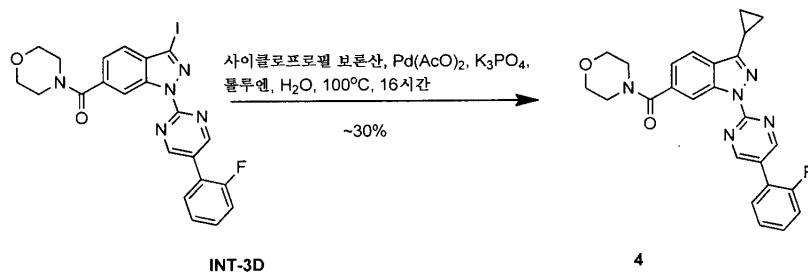


디메틸 설폭사이드(5mL) 중의 화합물 INT-3E(100mg, 0.235mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 0°C에서 K_2CO_3 (8mg, 0.058mmol, 0.25당량) 및 30% H_2O_2 (0.04mL, 0.042mmol, 0.18당량)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안

교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시켜 고체 침전물을 수득하였다. 고체를 여과하고, 석유 에테르(2mL)로 세척하여 **3**(85mg, ~82%)을 백색 고체로서 수득하였다. TLC 시스템: 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1), R_f : 0.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.25 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 3H), 3.69-3.53 (m, 8H).

화합물 번호 4: (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논(4)

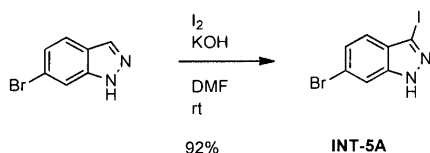


실온에서 불활성 대기하에 톨루엔/ H_2O (5/1mL) 중의 화합물 **INT-3D**(200mg, 0.378mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 K_3PO_4 (320mg, 1.51mmol, 4.0당량) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (47mg, 0.037mmol, 0.1당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 탈기시킨 다음, 100°C에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트($2 \times 20\text{mL}$)로 추출하고, 염수(20mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켰다. 조 물질을 용출액으로서 디클로로메탄 중에서 2% 아세톤을 사용하여 분취용 실리카 겔 TLC로 정제하여 **4**(50mg, ~30%)를 백색 고체로서 수득하였다. TLC 시스템: 메탄올/디클로로메탄(1:9), R_f : 0.4.

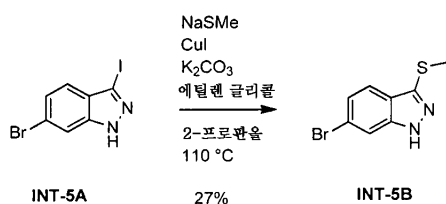
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.14 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 3.70-3.51 (m, 8H), 2.53-2.47 (m, 1H), 1.20 – 1.10 (m, 4H).

화합물 번호 5: (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논(5)

분석 방법 1

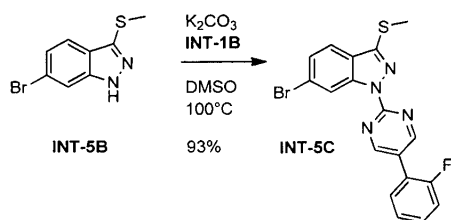


무수 디메틸포름아미드(10mL) 중의 6-브로모-1H-인다졸(10g, 50.8mmol)의 용액에 I_2 (28.3g, 112mmol) 및 KOH (6.83g, 122mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와, 수성의 포화 NaCl 과 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 과의 1:1 혼합물 사이에 분배시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축시켜 요오도인다졸 **INT-5A**(15.0g, 46.4mmol, 92%)를 고체로서 제공하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 323/325, 실측치: 323/325.



[0332]

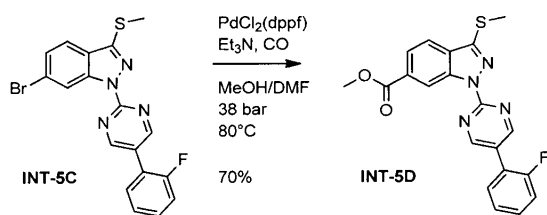
오토클레이브에서 이소프로필 알콜(300mL) 중의 요오도-인다졸 **INT-5A**(11.3g, 35.0mmol), CuI(1.0g, 2.25mmol) 및 K_2CO_3 (9.67g, 70.0mmol)의 혼합물에 NaSM(4.91g, 70.0mmol) 및 에틸렌 글리콜(3.9mL, 70.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 18시간 동안 가열하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 층들을 분리하고, 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 상기 과정을 이러한 잔류물로 반복하였다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 0% → 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 출발 물질 및 생성물(60%) 및 출발 물질(18%)의 1:1 혼합물을 제공하였다. 상기 과정을 혼합물에 대해 반복하고 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 0% → 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 인다졸 **INT-5B**(2.3g, 9.46mmol, 27%)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 243/245, 실측치: 243/245.



[0333]

[0334]

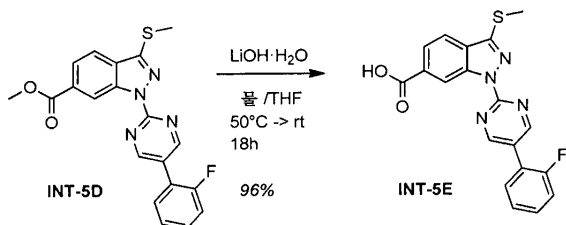
무수 디메틸 설폭사이드(30mL) 중의 인다졸 **INT-5B**(2.3g, 9.46mmol) 및 피리미딘 **INT-1B**(1.97g, 9.46mmol)의 용액에 K_2CO_3 (3.92g, 28.4mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축시켜 인다졸 **INT-5C**(3.65g, 8.80mmol, 93%)를 고체로서 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 415/417, 실측치: 415/417.



[0335]

[0336]

오토클레이브에서 무수 디메틸포름아미드(160mL)/메탄올(80mL)의 혼합물 중의 인다졸 **INT-5C**(3.65g, 8.80mmol) 및 트리에틸아민(2.95mL, 21.2mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 철저히 플러싱하였다. $PdCl_2(dppf)$ (1.06g, 1.45mmol)를 첨가하고, 오토클레이브를 닫고, 33bar로 CO-가스로 가압하였다. 혼합물을 80℃에서 3일 동안 교반하였다(38bar CO-압력). 혼합물을 감압하에 더 작은 용적으로 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0% → 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸에스테르 **INT-5D**(2.43g, 6.16mmol, 70%)를 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 395, 실측치: 395.

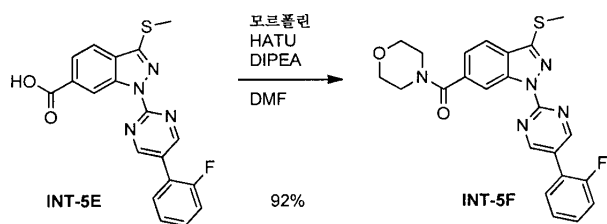


[0337]

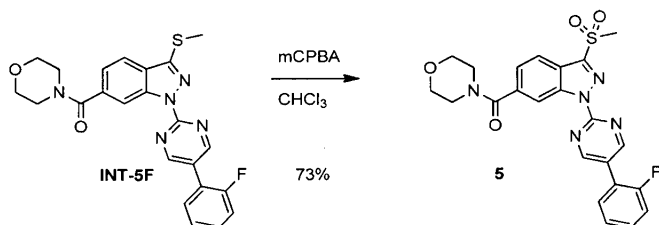
[0338]

테트라하이드로푸란(80mL) 중의 메틸에스테르 **INT-5D**(2.43g, 6.16mmol)의 용액에 H_2O (40mL) 중의 $LiOH \cdot H_2O$ (1.03g, 24.6mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안에 이어 실온에서 18시간 동안 가열하였다. 유기 용매를 증발시키고, 수성 잔류물을 1N 수성 HCl을 첨가함에 의해 pH ~3으로 산성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 카복실산

INT-5E(2.26g, 5.94mmol, 96%)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 381, 실측치: 381.



무수 디메틸포름아미드(40mL) 중의 카복실산 **INT-5E**(1.0g, 2.63mmol)의 현탁액에 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(1.10g, 2.89mmol)에 이어 모르폴린(0.28mL, 3.15mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.15mL, 6.57mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물/염수(1/1) 사이에 분배시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2×)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2×) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0% → 5% 메탄올)로 정제하여 아미드 **INT-5F**(1.09g, 2.43mmol, 92%)를 백색 발포체로서 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 450, 실측치: 450.

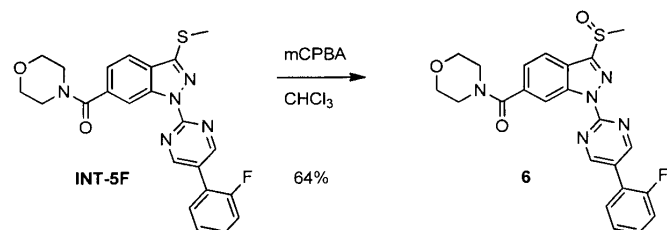


CHCl_3 (4mL) 중의 인다졸 **INT-5F**(150mg, 0.33mmol)의 용액에 3-클로로퍼벤조산(70-75%, 192mg, 0.83mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 Na_2CO_3 (4mL)을 첨가하여 켄칭시키고, 이상(biphasic) 혼합물을 진탕시키고, 상 분리기로 여과하였다. 유기 층을 진공 중에서 농축시켜 최종 화합물 **5**(117mg, 0.24mmol, 73%)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 482, 실측치: 482.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 3.83 – 3.64 (m, 4H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.42 – 3.36 (m, 2H).

화합물 번호 6: (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설폰닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄올(6)

분석 방법 1



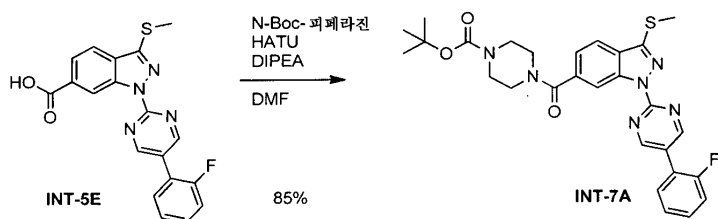
CHCl_3 (4mL) 중의 인다졸 **INT-5F**(150mg, 0.33mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 3-클로로퍼벤조산(70-75%, 92mg, 0.40mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 Na_2CO_3 (4mL)를 첨가하여 켄칭시키고, 이상 혼합물을 진탕시키고, 상 분리기로 여과하였다. 유기 층을 진공 중에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0% → 6% 메탄올)에 이어 분취용-HPLC로 정제하

여 최종 화합물 **6**(100mg, 0.22mmol, 64%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 466, 실측치: 466.

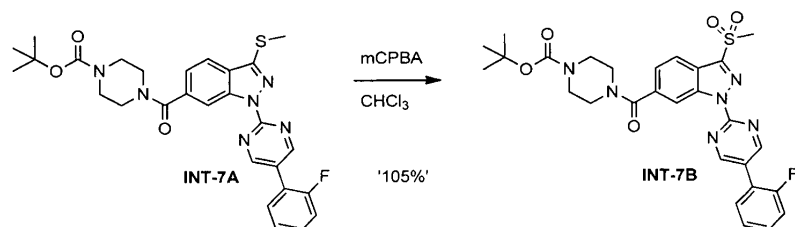
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 3.77 – 3.64 (m, 4H), 3.61 – 3.52 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.23 (s, 3H).

화합물 번호 7: (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)(피페라진-1-일)메탄론 (7)

분석 방법 1

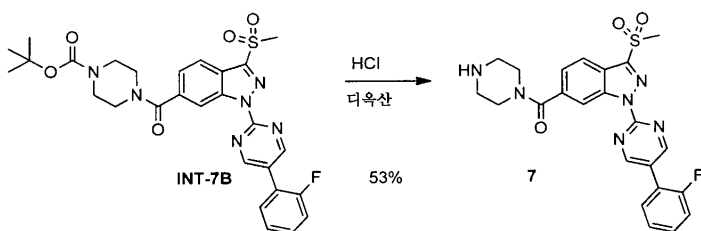


무수 디메틸포름아미드(45mL) 중의 카복실산 **INT-5E**(1.25g, 3.29mmol)의 현탁액에 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(1.37g, 3.61mmol)에 이어 N-Boc-피페라진(734mg, 3.94mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.44mL, 8.22mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄(2×)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 디클로로메 중 0% → 3% 메탄올)로 정제하여 아미드 **INT-7A**(1.54g, 2.81mmol, 85%)를 백색 발포체로서 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 549, 실측치: 549.



$CHCl_3$ (14mL) 중의 인다졸 **INT-7A**(500mg, 0.91mmol)의 현탁액에 m-CPBA(70-75%, 524mg, 2.28mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 Na_2CO_3 (4mL)을 첨가하여 퀀칭시키고, 이상 혼합물을 진탕시키고, 상 분리기로 여과하였다. 유기 층을 진공 중에서 농축시켜 실온 **INT-7B**(557mg, 0.96mmol, '105%')를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 581, 실측치: 581.

분석 방법 1



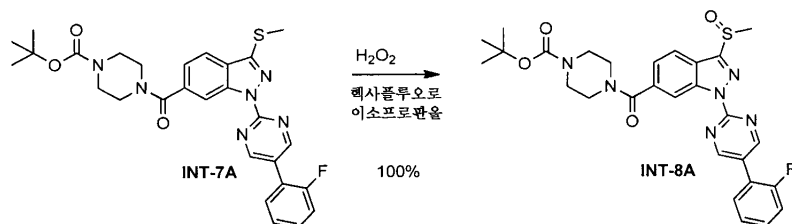
디옥산(15mL) 중의 인다졸 **INT-7B**(527mg, 0.91mmol)의 현탁액에 HCl(디옥산 중 4M, 2.39mL, 9.58mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$ 으로 퀀칭시켰다. 층들을 분리하고, 수층을 디클로로메탄(2×)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수

로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0% → 7% 메탄올)로 정제하여 최종 화합물 **7**(232mg, 0.48mmol, 53%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: [M+H]⁺에 대한 계산치: 481, 실측치: 481.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.29 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.35 – 3.25 (m, 2H + NH), 2.88 – 2.72 (m, 2H), 2.72 – 2.57 (m, 2H).

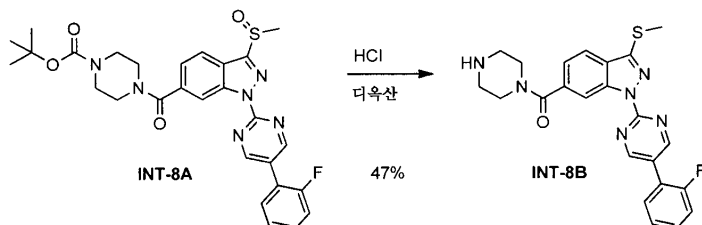
화합물 번호 8: (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설폰닐)-1H-인다졸-6-일)(피페라진-1-일)메탄올 (8)

분석 방법 1



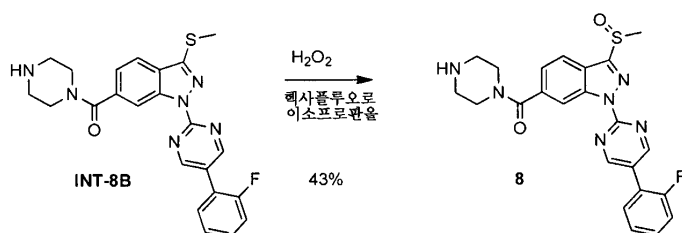
헥사플루오로-이소프로판올(5mL) 중의 인다졸 **INT-7A**(500mg, 0.91mmol)의 용액에 과산화수소(물 중 30% (w/w), 0.11mL, 1.09mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발시켜 설폰사이드 **INT-8A**(513mg, 0.91mmol, 100%)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: [M+H]⁺에 대한 계산치: 565, 실측치: 565.

분석 방법 1



디옥산(15mL)/메탄올(2mL) 중의 인다졸 **INT-8A**(500mg, 0.91mmol)의 용액에 HCl(디옥산 중 4M, 2.21mL, 8.86mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 수성 NaHCO₃으로 켄칭시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄(2×)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0% → 7% 메탄올)로 정제하여 황화물 **INT-8B**(190mg, 0.42mmol, 47%)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: [M+H]⁺에 대한 계산치: 449, 실측치: 449.

분석 방법 1



헥사플루오로-이소프로판올(3mL) 중의 인다졸 **INT-8B**(190mg, 0.42mmol)의 용액에 과산화수소(물 중 30% (w/w), 0.052mL, 0.51mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서

농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0% → 7% 메탄올)로 정제하여 최종 화합물 8(86mg, 0.19mmol, 43%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 465, 실측치: 465.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 8.0; 1.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 3H), 3.77 – 3.52 (m, 2H), 3.32 – 3.24 (m, 2H + NH), 3.23 (s, 3H), 2.90 – 2.73 (m, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 2H).

[0369]

화합물 번호 9: (3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(피페라진-1-일)메타논

[0370]

9a) 메틸 3-(메틸티오)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카복실레이트

[0371]

무수 DMSO(30mL) 중의 메틸 3-(메틸티오)-1H-인다졸-6-카복실레이트(2.2g, 9.90mmol)의 용액에 2-클로로-5-페닐피리미딘(1.89g, 9.90mmol) 및 탄산칼륨(4.10g, 29.7mmol)을 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 100℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 따뜻한 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 수성 상을 먼저 따뜻한 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층들을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 디클로로메탄 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 에틸 아세테이트 분획과 합하고, 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피[실리카, 디클로로메탄과 0 내지 3% 메탄올]로 정제하였다. 황색 고체. 수율: 3.25g(이론치의 87%). LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 377, 실측치: 377.

[0373]

9b) 3-(메틸티오)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카복실산

[0374]

THF(100mL) 중의 메틸 에스테르 9a)(3.25g, 8.63mmol)의 용액에 물(50mL) 중의 수산화리튬 수화물(1.45g, 34.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 염화수소 수용액을 첨가하여 pH ~6으로 산성화시키고, 이때 생성물이 용액으로부터 침전되었다. 생성물을 여과로 수집하고 톨루엔으로 3회 스트리핑하였다. 백색 고체. 수율: 2.98g(이론치의 95%). LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 363, 실측치: 363.

[0375]

9c) 3급-부틸 4-(3-(메틸티오)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카보닐)피페라진-1-카복실레이트

[0376]

무수 DMF(80mL) 중의 카복실산 9b)(1.95g, 5.38mmol)의 현탁액에 HATU(2.25g, 5.92mmol)에 이어 N-Boc-피페라진(1.20g, 6.46mmol) 및 디이소프로필에틸아민(2.35mL, 13.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄 및 물/염수(1/1)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄(2×)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2×)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔, 디클로로메탄과 0 내지 5% 메탄올]로 정제하였다. 백색 발포체. 수율: 2.65g(이론치의 93%). LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 531, 실측치: 531

[0377]

9d) (3-(메틸티오)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(피페라진-1-일)메타논

[0378]

염화수소 용액(디옥산 중 4M, 4.71mL, 18.9mmol)을 디옥산(30mL)에 용해된 인다졸 9c)(1.0g, 1.88mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 탄산수소나트륨으로 염기화시키고, 디클로로메탄(3×)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 탄산수소나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 백색 고체. 수율: 865mg. LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 431, 실측치: 431.

[0379]

9e) (3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(피페라진-1-일)메타논

[0380]

과산화수소(물 중 30% w/v, 0.25mL, 2.39mmol)를 헥사플루오로이소프로판올(15mL) 중의 티오에테르 9d)(860mg, 1.99mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔, 디클로로메탄과 2 내지 8% 메탄올]로 정제하였다. 디에틸 에테르로 연화시켜 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 416mg(이론치의 46%). LCMS: $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 447, 실측치: 447.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.36 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H), 3.64 (bs, 2H), 3.31 (bs, 2H + NH), 3.23 (s, 3H), 2.83 (bs, 2H), 2.69 (bs, 2H).

[0381]

화합물 번호 10: (3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(피페라진-1-일)메타논

[0382]

표적 화합물은 화합물 번호 7로의 마지막 2개의 반응 단계의 과정과 유사하게 3급-부틸 4-(3-(메틸티오)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카보닐)피페라진-1-카복실레이트로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 616mg. LCMS: [M+H]⁺에 대한 계산치: 463, 실측치: 463.

[0383]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.40 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.61-7.46 (m, 4H), 3.68 (bs, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (bs, 2H + NH), 2.89 (bs, 2H), 2.75 (bs, 2H).

[0384]

화합물 번호 11: (3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0385]

과정 9c) 및 9d)와 유사하게 2단계로 3-(메틸티오)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카복실산으로부터 합성하였다. 아세토니트릴로 연화시켜 최종 생성물을 백색 고체로서 제공하였다. 수율: 139mg. LCMS: [M+H]⁺에 대한 계산치: 448, 실측치: 448.

[0386]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.36 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 3.84-3.9 (m, 6H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.23 (s, 3H).

[0387]

화합물 번호 12: (3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0388]

클로로포름(5mL) 중의 (3-(메틸티오)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논(200mg, 0.46mmol)의 용액에 m-클로로로퍼옥시벤조산(267mg, 1.16mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 탄산수소나트륨으로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 탄산수소나트륨의 포화 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 따뜻한 에틸 아세테이트로 연화시켜 표적 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. 수율: 154mg(이론치의 71%). LCMS: [M+H]⁺에 대한 계산치: 464, 실측치: 464.

[0389]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.41 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.53 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.82-3.48 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H).

[0390]

화합물 번호 13: ((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)메타논

[0391]

화합물 번호 9의 과정에 따라 3단계로 3-(메틸티오)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카복실산 및 (R)-3급-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트로부터 제조하였다. 약간 황색의 고체. 수율: 460mg. LCMS: [M+H]⁺에 대한 계산치: 465, 실측치: 465.

[0392]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.25 (s, 2H), 8.92 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 2H), 3.75-3.39 (m, 4H), 3.28-3.03 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.09-1.79 (m, 3H), 1.73-1.56 (m, 1H).

[0393]

화합물 번호 14: (3-사이클로프로필-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)-메타논

[0394]

14a) 메틸 3-요오도-1H-인다졸-6-카복실레이트

[0395]

수산화칼륨(11g, 19.69mmol, 3.47당량) 및 요오드(28.8g, 11.35mmol, 2.0당량)를 DMF(100mL) 중의 메틸 1H-인다졸-6-카복실레이트(10g, 5.68mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반을 계속한 다음, 반응 혼합물을 티오황산나트륨 수용액(20%, 20mL)으로 켄칭시켰다. 침전된 고체를 여과제거하고, 물(20mL)로 세척하고 건조시켰다. 표적 화합물을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 수율: 15g

[0396]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 13.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

[0397]

14b) 1-3급-부틸 6-메틸 3-요오도-1H-인다졸-1,6-디카복실레이트

[0398]

탄산수소나트륨(8.3g, 99.33mmol, 2.0당량) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(16mL, 74.50mmol, 1.5당량)를 THF(150mL) 중의 메틸 3-요오도-1H-인다졸-6-카복실레이트(15g, 49.66mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증류제거하고, 잔류물을 물(40mL)로 희석시켰다. 침전물을 여과제거하고, 물(20mL)로 세척하고, 건조시켰다. 단리된 백색 고체를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 수율: 18g

[0399]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8.71 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.67 (s, 9H).

[0400]

14c) 1-3급-부틸 6-메틸 3-사이클로프로필-1H-인다졸-1,6-디카복실레이트

[0401]

인산칼륨(10.5g, 49.72mmol, 4.0당량), 사이클로프로필보론산(2.1g, 24.87mmol, 2.0당량) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(1.43g, 1.24mmol, 0.1당량)을 아르곤 대기하에 실온에서 톨루엔/물(9:1; 50mL) 중의 1-3급-부틸 6-메틸 3-요오도-1H-인다졸-1,6-디카복실레이트(5.0g, 12.43mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×20mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 마지막으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬; 석유 에테르와 5% 에틸 아세테이트]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 2.8g(이론치의 71%)

[0402]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8.68 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.12-1.06 (m, 4H).

[0403]

14d) 메틸 3-사이클로프로필-1H-인다졸-6-카복실레이트

[0404]

디클로로메탄(20mL) 중의 1-3급-부틸 6-메틸 3-사이클로프로필-1H-인다졸-1,6-디카복실레이트(1.2g, 3.79mmol, 1.0당량) 및 TFA(0.12mL)를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 물(10mL)을 첨가하고, 포화 탄산수소나트륨 용액으로 pH 값을 ~10 내지 11로 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄(2×20mL)으로 추출하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 증발시켰다. 황색 고체. 수율: 800mg(이론치의 90%)

[0405]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 12.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75-7.52 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.04-0.93 (m, 4H).

[0406]

14e) 메틸 3-사이클로프로필-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카복실레이트

[0407]

칼륨 3급-부틸레이트(147mg, 1.32 mmol, 1.5당량) 및 2-클로로-5-페닐피리미딘(167mg, 0.88mmol, 1.0당량)을 DMF(10mL) 중의 생성물 14d)(190mg, 0.88mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(10mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬 실리카 겔; 석유 에테르와 20% 에틸 아세테이트]로 정제하였다. 담갈색 고체. 수율: 150mg(이론치의 46%)

[0408]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.34 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58-7.46 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.16-1.14 (s, 4H).

[0409]

14f) 3-사이클로프로필-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카복실산

[0410]

THF/MeOH/물(1:1:1; 6mL) 중의 생성물 14e)(100mg, 0.270mmol, 1당량) 및 수산화리튬(22mg, 0.540mmol, 2당량)을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 물(5mL)로 희석시키고, 2N 염화수소 용액(pH ~4-5)으로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과제거하고, 건조시켰다. 백색 고체. 수율: 90mg(이론치의 90%)

[0411]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 13.1 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 1.15-1.14 (m, 4H).

[0412]

14g) (3-사이클로프로필-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)-메타논

[0413]

1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(2mg, 0.012mmol, 0.05당량), EDC×HCl(50mg, 0.261mmol, 1.1당량) 및 모르폴린(0.025mL, 0.286mmol, 1.2당량)을 DMF(5mL) 중의 생성물 14f)(85mg, 0.238mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로서 에틸 아세테이트/석유 에테르(7:3)를 사용하여 분취용 실리카 겔 TLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 65mg(이론치의 60%). 융점 범위: 218 내지 222℃. HPLC(방법 5): R_t = 10.34분.

[0414]

질량 분석법: m/z: [M+H]⁺ = 426.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.24 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 8H), 2.50-2.45 (m, 1H), 1.15-1.14 (m, 4H).

[0415]

화합물 번호 15: 4-(3-사이클로프로필-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카보닐)피페라진-2-온

[0416]

14g)의 과정과 유사하게 카복실산 14f)(140mg, 0.393mmol, 1.0당량) 및 피페라진-2-온(60mg, 0.589mmol, 1.5당량)으로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 80mg(이론치의 46%). 융점 범위: 175 내지 179℃. HPLC(방법 5): R_t = 9.04분. 질량 분석법: m/z: [M+H]⁺ = 438.9

[0417]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): δ 9.24 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 2H), 4.16-3.81 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.15-1.14 (m, 4H).

[0418]

화합물 번호 16: 4-(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카보닐)피페라진-2-온

[0419]

화합물 번호 14의 프로토콜과 유사하게 메틸 3-사이클로프로필-1H-인다졸-6-카복실레이트 및 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)피리미딘으로부터 3단계로 합성하였다. 백색 고체. 수율: 100mg. 융점 범위: 252 내지 255℃. HPLC(방법 5): R_t = 9.13분. 질량 분석법: m/z: [M+H]⁺ = 457.3

[0420]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.13 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 4H).

[0421]

화합물 번호 17: 4-(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카보닐)-1-메틸피페라진-2-온

[0422]

3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카복실산(200mg, 0.534mmol, 1.0당량) 및 1-메틸피페라진-2-온 하이드로클로라이드(120mM, 0.801mmol, 1.2당량)로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 130mg(이론치의 52%). 융점 범위: 217 내지 221℃. HPLC(방법 5): R_t = 9.53분. 질량 분석법: m/z: [M+H]⁺ = 471.2

[0423]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.13 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.46-7.31 (m, 3H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 4H).

[0424]

화합물 번호 18: (3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(m-톨릴)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)-메타논

[0425]

18a) (1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0426]

디클로로메탄(300mL) 중의 1H-인돌-6-카복실산(10.0g, 62.1mmol) 및 CDI(11.07g, 68.32mmol)의 용액을 30분 동안 환류시켰다. 모르폴린(3.25mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 16시간 동안 가열을 계속하였다. 이후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 1N 염화수소 용액(100mL)으로 켄칭시켰다. 유기 층을 분리하고, 1N 수산화나트륨 용액

[0427]

(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압하에 용매를 증발시켜 생성물을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 수율: 13.0g(이론치의 91%). HPLC-MS(방법 3): $R_t = 2.45$ 분; $m/z [M+H]^+ = 231.2$ (MW 계산치 230.26)

[0428] 18b) 6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인다졸-3-카르보알데하이드

[0429] pH 값 2에 도달할 때까지 물(720mL) 중의 (1H-인돌-6-일)-모르폴린-4-일-메타논(9.0g, 39.1mmol)과 아질산나트륨(27.00g, 391.3mmol)의 혼합물에 농축된 염화수소 용액(30mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들 물(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔; 메탄올/디클로로메탄 = 3:97]로 정제하였다. 담갈색 고체. 수율: 6.0g(이론치의 59%). HPLC-MS(방법 2): $R_t = 2.16$ 분, $m/z [M+H]^+ = 260.0$ (MW 계산치 259.26)

[0430] 18c) (3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0431] 메틸마그네슘 요오다이드(디에틸 에테르 중 3M)(19.3mL, 57.9mmol)를 0℃에서 무수 THF(500mL) 중의 18b)하에 수득한 생성물(5.0g, 19.3mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액(100mL)으로 켄칭시켰다. 수성 상을 분리하고, 에틸 아세테이트/에탄올 = 9:1(4×50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 마지막으로 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬 실리카, 디클로로메탄과 5 내지 10% 메탄올]로 정제하였다. 갈색 고체. 수율: 3.0g(이론치의 56%). LC-MS(방법 2): $R_t = 1.83$ 분, $m/z [M+H]^+ = 276.3$ (MW 계산치 275.3)

[0432] 18d) (1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0433] DMSO(15mL) 중의 18c)(2.5g, 9.09mmol)로부터의 인다졸, 5-브로모-2-클로로-피리미딘(1.75g, 9.09mmol) 및 탄산칼륨(3.76g, 27.27mmol)을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×20mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들 물(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔; 메탄올/디클로로메탄 = 3:97]로 정제하였다. 갈색 고체. 수율: 1.5g(이론치의 38%). LC-MS(방법 2): $R_t = 2.63$ 분, $m/z [M+H]^+ = 432.0/434.0$ (MW 계산치 432.27)

[0434] 18e) (3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(m-톨릴)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0435] 탄산칼륨(190mg, 1.38mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42mg, 0.046mmol) 및 트리-3급-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트(66mg, 0.023mmol)를 아르곤 대기하에 THF(6mL) 및 물(1.5mL) 중의 생성물 18d)(200g, 0.46mmol) 및 3-메틸 페닐보론산(94mg, 0.69mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 내지 40℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔; 메탄올/디클로로메탄 = 2:98]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 46mg(이론치의 23%). LC-MS(방법 2): $R_t = 3.04$ 분, $m/z [M+H]^+ = 444.3$ (MW 계산치 443.5)

[0436] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.25 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (bs, 1H), 7.64 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.31-7.29 (m, 1H), 5.69 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.25-5.22 (m, 1H), 3.68-3.37 (m, 8H), 2.42 (s, 3H). 1.63 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

[0437] 화합물 번호 19 내지 21은 과정 18e)와 유사하게 합성하였다.

[0438] 화합물 번호 19: (3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0439] 백색 고체. 수율: 75mg(이론치의 39%). LC-MS(방법 3): $R_t = 2.78$ 분, $m/z [M+H]^+ = 430.2$ (MW 계산치 429.47)

[0440] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.27 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.87 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.57 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.5-7.47 (m, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 5.69 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 5.25-5.22 (m, 1H), 3.68-3.36 (m, 8H), 1.63 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz).

- [0441] 화합물 번호 20: (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논
- [0442] 백색 고체. 수율: 63mg(이론치의 30%). LC-MS(방법 2): $R_t = 2.93$ 분, $m/z [M+H]^+ = 448.2$ (MW 계산치 447.46)
- [0443] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.16 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.77 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 5.71 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.26-5.22 (m, 1H), 3.7-3.39 (m, 8H), 1.63 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz).
- [0444] 화합물 번호 21: (1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논
- [0445] 분취용 HPLC에 의한 최종 정제. 백색 고체. 수율: 60mg(이론치의 27%). LC-MS(방법 2): $R_t = 2.96$ 분, $m/z [M+H]^+ = 478.3$ (MW 계산치 477.49)
- [0446] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.16 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.4-7.3 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.71 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.25-5.21 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69-3.39 (m, 8H), 1.63 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz).
- [0447] 화합물 번호 22: 4-플루오로-3-(2-(3-(1-하이드록시에틸)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인다졸-1-일)피리미딘-5-일)벤조니트릴
- [0448] 탄산칼륨(191mg, 1.38mmol) 및 (AtaPhos) $_2$ PdCl $_2$ (33mg, 0.046mmol)를 불활성 대기하에 t-아밀 알콜(8mL)과 물(0.8mL)의 블렌드 중의 1d)(200mg, 0.46mmol)의 생성물 및 5-시아노-2-플루오로 페닐 보론산(152.3mg, 0.92mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 상에서 여과하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 미정제 생성물을 먼저 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔; 메탄올/디클로로메탄 = 2:98)하고 마지막으로 디에틸 에테르/디클로로메탄으로 세척함로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 102mg(이론치의 47%). LC-MS(방법 2): $R_t = 2.86$ 분, $m/z [M+H]^+ = 472.47$ (MW 계산치 473.1)
- [0449] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.21 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.2$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.69 (t, 1H, $J = 10.0$ Hz), 7.4 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 5.72 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.26-5.22 (m, 1H), 3.69-3.38 (m, 8H), 1.63 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz).
- [0450] 화합물 번호 23: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(m-톨릴)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논
- [0451] 23a) 메틸 3-(메틸티오)-1H-인다졸-6-카복실레이트
- [0452] 메탄올(100mL) 중의 6-브로모-3-메틸설피닐-1H-인다졸(2.5g, 10.28mmol) 및 트리에틸아민(2.9mL, 20.56mmol)을 불활성 대기하에 오토클레이브 용기에 넣었다. 팔라듐(II)-아세테이트(0.69g, 3.08mmol) 및 디페닐포스포노프로판(1.52g, 3.7mmol)을 첨가하고, 오토클레이브를 일산화탄소로 50psi로 가압하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔; 헥산과 5% 에틸 아세테이트]로 정제하였다. 황색 고체. 수율: 1.35g(이론치의 56%). LC-MS(방법 3): $R_t = 2.97$ 분, $m/z [M+H]^+ = 223$ (MW 계산치 222.26)
- [0453] 23b) 메틸 1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인다졸-6-카복실레이트
- [0454] 5-브로모-2-클로로-피리미딘(1.13g, 5.85mmol) 및 탄산칼륨(2.42g, 17.55mmol)을 DMSO(20mL) 중의 메틸 3-(메틸티오)-1H-인다졸-6-카복실레이트(1.3g, 5.85mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고, 주위 온도로 냉각시키고, 얼음으로 희석시켰다. 침전된 고체를 여과제거하고, 톨루엔(3×10mL)으로 동시증발시키고, 펜탄으로 세척하였다. 백색 고체. 수율: 1.6g(이론치의 72%). LC-MS(방법 2): $R_t = 3.66$ 분, $m/z [M+H]^+ = 379.1/381.1$ (MW 계산치 379.23)
- [0455] 23c) 1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인다졸-6-카복실산

[0456] 수산화리튬 일수화물(0.88g, 21.1mmol)을 0℃에서 THF(50mL) 및 물(25mL) 중의 생성물 23b)(1.6g, 4.22mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 포화 황산수소나트륨 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과제거하고, 톨루엔(3×10mL)을 반복하여 첨가하고 증발시킨 후, 에테르로 세척하였다. 백색 고체. 수율: 1.55g. LC-MS(방법 2): R_t = 2.13분, m/z $[M+H]^+$ = 365.0/367.0(MW 계산치 365.21)

[0457] 23d) (1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0458] 디이소프로필에틸아민(2.15mL, 12.36mmol), HATU(1.72g, 4.53mmol) 및 모르폴린(0.39mL)을 디클로로메탄(50mL) 중의 생성물 23c)(1.5g, 4.12mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 모르폴린(0.5mL, 5.8mmol) 및 HATU(0.6g, 2.2mmol)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭시켰다. 유기 층을 분리하고, 포화 탄산수소나트륨 용액(30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔; 디클로로메탄과 1% 메탄올]로 정제하였다. 황색 고체. 수율: 1.42g(이론치의 79%). LC-MS(방법 3): R_t = 3.07분, m/z $[M+H]^+$ = 433.9/435.9(MW 계산치 434.31)

[0459] 23e) (1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0460] m-클로로퍼옥시벤조산(77%, 1.03g, 4.61mmol)을 0℃에서 디클로로메탄(80mL) 중의 생성물 23d)(2.0g, 4.61mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 탄산수소나트륨 용액(30mL)으로 켄칭시켰다. 수성 상을 디클로로메탄(3×50mL)으로 추출하고, 합한 유기 층들을 염수(30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔; 디클로로메탄과 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 1.5g(이론치의 72%). LC-MS(방법 3): R_t = 2.49분, m/z $[M+H]^+$ = 450.0/451.9(MW 계산치 450.31)

[0461] 23f) (3-(메틸설퍼닐)-1-(5-(m-톨릴)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0462] 탄산칼륨(0.18g, 1.32mmol) 및 $(\text{AtaPhos})_2\text{PdCl}_2$ (0.031g, 0.044mmol)을 아르곤 대기하에 t-아밀 알콜(5mL) 및 물(0.5mL) 중의 피리미딘 브롬화물 23d)(0.20g, 0.44mmol) 및 3-메틸 페닐 보론산(0.12g, 0.44mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃로 1시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고, MTBE(10mL)로 희석시켰다. 침전된 고체를 여과하여 제거하고 메탄올/디클로로메탄(1:4)에 용해시켰다. 용매를 감압하에 증류 제거하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔; 디클로로메탄과 1.5% 메탄올]로 정제하였다. 갈색 고체. 수율: 0.10g(이론치의 83%). LC-MS(방법 2): R_t = 2.91분, m/z $[M+NH_4]^+$ = 479.3(MW 계산치 461.54)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100℃, δ ppm): 9.27 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.3 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 3.67 (bs, 4H), 3.57 (bs, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

[0463]

[0464] 하기 실시예들(화합물 번호 24 및 25)은 유사한 방식으로 제조하였다:

[0465] 화합물 번호 24: (1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0466] 백색 고체. 수율: 0.14g(이론치의 48%). LC-MS(방법 2): R_t = 2.78분, m/z $[M+H]^+$ = 496.2(MW 계산치 495.53)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.25 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.4-7.32 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.7-3.38 (m, 8H), 3.17 (s, 3H).

[0467]

[0468] 화합물 번호 25: 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설퍼닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인다졸-1-일)피리미딘-5-일)벤조니트릴

[0469] 백색 고체. 수율: 0.12g(이론치의 54%). LC-MS(방법 2): R_t = 2.64분, m/z $[M+H]^+$ = 491.3(MW 계산치

490.51)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C, δ ppm): 9.25 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.31 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 8.01 (bs, 1H), 7.63 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.67 (bs, 4H), 3.57 (bs, 4H), 3.21 (s, 3H).

화합물 번호 26: (3-(메틸설포닐)-1-(5-(m-톨릴)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

26a) 1-(5-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

m-클로로퍼옥시벤조산(77%, 3.6g, 16.16mmol)을 0°C에서 디클로로메탄(70mL) 중의 티오에테르 23d)(1.4g, 3.23mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 포화 탄산수소나트륨 용액(40mL)으로 켄칭시켰다. 수성 상을 분리하고, 디클로로메탄(3×50mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 마지막으로 아세톤/에테르(20mL)로 세척하였다. 백색 고체. 수율: 1.3g(이론치의 86%). LC-MS(방법 2): R_t = 2.7분, m/z [M+H]⁺ = 466.2 / 468.2(MW 계산치 466.31)

26b) 3-(메틸설포닐)-1-(5-(m-톨릴)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

과정 23f)와 유사하게 스즈키 반응을 통해 생성물을 설펜 26a) (0.20g, 0.43mmol) 및 3-메틸 페닐 보론산 (0.12g, 0.86mmol)으로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 0.10g(이론치의 48%). LC-MS(방법 3): R_t = 3.19 분, m/z [M+H]⁺ = 478.2(MW 계산치 477.54)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C, δ ppm): 9.31 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.7-7.65 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.68-3.66 (m, 4 H), 3.57 (bs, 4H), 3.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

화합물 번호 27 및 28은 유사한 방식으로 제조하였다.

화합물 번호 27: 1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

백색 고체. 수율: 0.14g(마지막 단계에 대해 이론치의 63%). LC-MS(방법 3): R_t = 3.09 분, m/z [M+H]⁺ = 512(MW 계산치 511.53)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100°C, δ ppm): 9.25 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (bs, 4H), 3.57 (bs, 7H).

화합물 번호 28: 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설포닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인다졸-1-일)피리미딘-5-일)벤조 니트릴

백색 고체. 수율: 0.12g(최종 단계에 대해 28%). LC-MS(방법 3): R_t = 2.93분, m/z [M+H]⁺ = 507.2(MW 계산치 506.51)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100°C, δ ppm): 9.31 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H, J = 1.7, 7.0 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 3.69 (bs, 4H), 3.56 (bs, 7H).

화합물 번호 29: (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(모르폴리노)메타논

29a) 4,6-디클로로-N-메톡시-N-메틸니코틴아미드

THF(1L) 중의 4,6-디클로로니코틴산(42g, 214.65mmol, 1당량) 및 CDI(52.16g, 321.98mmol, 1.5당량)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 디이소프로필에틸아민(76.28mL, 429.31mmol, 2당량)에 이어 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(25.12g, 257.59mmol, 1.2당량)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 18 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(400mL)로 희석시키고, 물(3×200mL) 및 염수(200mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르/석유 에테르(1:9)로 연화시키고, 여과하고 진공하에 건조시켰다. 담황색 고체. 수율: 32g(이론치의 62%). LC-

MS: m/z $[M+H]^+ = 235.0$

[0487] 29b) 사이클로프로필(4,6-디클로로피리딘-3-일)메탄논

[0488] 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5M, 544.60mL, 272.34mmol, 2당량)를 0℃에서 THF(150mL) 중의 29a)(32g, 136.17mmol, 1당량)의 교반된 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액(100mL)으로 0℃에서 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2×200mL) 및 염수(200mL)로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 [100 내지 200메쉬 실리카 겔; 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 3:7]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 18g(이론치의 62%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 216.1$

[0489] 29c) 6-클로로-3-사이클로프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘

[0490] 디이소프로필에틸아민(40mL) 및 하이드라진 수화물(14.60g, 293.02mmol, 3.5당량)을 실온에서 DMF(300mL) 중의 화합물 29b)(18g, 83.72mmol, 1당량)에 첨가하고, 생성된 용액을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(800mL)로 희석시키고, 물(3×200mL) 및 염수(200mL)로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하였다. 용매를 증류제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 [100 내지 200메쉬 실리카 겔; 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 2:3]로 정제하였다. 담황색 고체. 수율: 12.5g(이론치의 77%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 194.1$

[0491] 29d) 6-클로로-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘

[0492] DMF(80mL) 중의 화합물 29c)(4g, 20.72mmol, 1당량), 칼륨 3급-부틸레이트(3.48g, 31.08mmol, 1.5당량) 및 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)피리미딘(4.74g, 22.79mmol, 1.1당량)의 용액을 120℃에서 18시간 동안 교반하였다 (TLC로 모니터링). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시키고, 물(3×100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(황산나트륨), 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르/석유 에테르(1:4)로 연화시켰다. 갈색 고체. 수율: 4g(이론치의 53%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 366.1$

[0493] 29e) 에틸 3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복실레이트

[0494] 29d)(4g, 10.95mmol, 1당량), 에탄올(1L), 트리에틸아민(80mL) 및 PdCl₂(dppf)(894mg, 1.09mmol, 0.1당량)의 혼합물을 일산화탄소 대기하에 150℃에서 18시간 동안 오토클레이브에서 교반하였다. 오토클레이브를 실온으로 냉각시키고, 반응 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 필터를 에탄올(100mL)로 세정하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 [100 내지 200메쉬 실리카 겔; 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 3:7]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 2.5g(이론치의 56%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 404.2$

[0495] 29f) (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(모르폴리노)메탄논

[0496] 트리메틸알루미늄(톨루엔 중 2M, 1.11mL, 2.22mmol, 3당량)을 실온에서 톨루엔(20mL) 중의 화합물 29e)(300mg, 0.742mmol, 1당량) 및 모르폴린(0.13mL, 1.48mmol, 2당량)의 교반된 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 이 온도에서 18시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 메탄올(5mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50mL)로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1:4)로 정제하였다. 담황색 고체. 수율: 90mg(이론치의 27%). 용점 범위: 232 내지 235℃. LC-MS(방법 5): $R_t = 9.73$ 분, m/z $[M+H]^+ = 445.2$

[0497] 화합물 번호 30: (3-사이클로프로필-1-(5-(피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논

[0498] 표제 화합물은 메틸 3-사이클로프로필-1H-인다졸-6-카복실레이트 및 2-클로로-5-(피리딘-2-일)피리미딘으로부터 화합물 번호 14에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 3개의 화학 단계로 수득되었다. 담녹색 고체. 수율: 80mg. 용점 범위: 260 내지 263℃. HPLC(방법 5): $R_t = 9.08$ 분. 질량 분석법: m/z $[M+H]^+ = 427.5$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.54 (s, 2H), 8.76 (s, 2H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 8H), 2.50-2.45 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 4H).

[0499]

화합물 번호 31: (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논

[0500]

31a) 메틸 6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인다졸-3-카복실레이트

[0501]

트리에틸아민(0.84mL, 6.16mmol, 2.2당량) 및 PdCl₂(dppf)(283g, 0.347mmol, 0.124당량)을 실온에서 메탄올/톨루엔(10/10mL, 1:1) 중의 (3-요오도-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논(1.0g, 2.801mmol, 1.0당량)의 용액을 함유하는 오토클레이브 용기에 첨가하였다. 반응 혼합물을 일산화탄소 가스로 600psi로 가압하고, 70 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(10mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×10mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (10mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬, 디클로로메탄 중 3% 메탄올]로 정제하였다. 갈색 고체. 수율: 800mg(이론치의 66%).

[0502]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 14.09 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.6-3.50 (m, 8H).

[0503]

31b) 메틸 1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인다졸-3-카복실레이트

[0504]

칼륨 3급-부틸레이트(406mg, 3.63mmol, 1.5당량) 및 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)피리미딘(654mg, 3.148mmol, 1.2당량)을 DMF(10mL) 중의 31a)(700mg, 2.42mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(10mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 마지막으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬, 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1:1]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 500mg(이론치의 63%)

[0505]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.26 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 8H).

[0506]

31c) (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논

[0507]

메틸마그네슘 요오다이드(THF 중 3M, 0.64mL, 1.948mmol, 1.5당량)를 불활성 대기하에 -20°C에서 THF(10mL) 중의 31b)(300mg, 0.643mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액(10mL)으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(2×10mL)로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로서 에틸 아세테이트/석유 에테르(7:3)를 사용하여 분취용 실리카 겔 TLC로 정제하였다. 담황색 고체. 수율: 60mg(이론치의 20%). 융점 범위: 235 내지 237°C. HPLC(방법 6): R_t = 9.73분. 질량 분석법: m/z: [M+H]⁺ = 462.1

[0508]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.16 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.47-7.32 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 3.6-3.50 (m, 8H), 1.70 (s, 6H).

[0509]

화합물 번호 32: (1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄논

[0510]

과정 23f)의 지시와 유사하게 1-(5-브로모-피리미딘-2-일)-3-메탄설피닐-1H-인다졸-6-일]-모르폴린-4-일-메탄논(0.5g, 1.11mmol) 및 2-플루오로-5-메틸-페닐보론산(0.343g, 2.22mmol)으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.33g(이론치의 62%). LC-MS(방법 2): R_t = 7.18분, m/z [M+H]⁺ = 480.2(MW 계산치 480.53)

[0511]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100°C, δ ppm): 9.18 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.5 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.34-7.24 (m, 2H), 3.66 (bs, 4H), 3.56 (bs, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

[0512]

화합물 번호 33: (1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0513]

m-클로로퍼옥시벤조산(77%, 117mg, 0.52mmol)을 0°C에서 디클로로메탄(50.0mL) 중의 화합물 번호 32(0.25g, 0.52mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 포화 탄산수소나트륨 용액(20mL)으로 켄칭시켰다. 유기 층을 분리하고, 염수(30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔; 디클로로메탄과 1.5% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.2g(이론치의 77%). LC-MS(방법 3): R_t = 3.15분, m/z [M+H]⁺ = 496.3(MW 계산치 496.53)

[0514]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100°C, δ ppm): 9.22 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 3.66 (bs, 4H), 3.56 (bs, 4H), 3.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

[0515]

화합물 번호 34: (1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

[0516]

과정 23f)와 유사하게 (1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)-메타논(230mg, 0.53mmol) 및 2-플루오로-5-메틸-페닐보론산(164mg, 1.06mmol)으로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 90mg(이론치의 37%). LC-MS(방법 2): R_t = 7.37분, m/z [M+H]⁺ = 462.3(MW 계산치 462.49)

[0517]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.33-7.28 (m, 2H), 5.71 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 5.27-5.21 (m, 1H), 3.68-3.39 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 1.62 (d, 3H, J = 6.5 Hz).

[0518]

하기 표 1a에 제시된 화합물 번호 35 내지 49는 하기 일반적인 과정에 따라 합성하였다:

[0519]

디클로로메탄(1mL) 중의 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(30 μmol) 및 디이소프로필에틸아민(200 μmol)을 디클로로메탄(1mL) 중의 1-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복실산(100 μmol) 및 디이소프로필에틸아민(180 μmol)의 용액에 피펫팅하였다. 디클로로메탄(1mL) 중의 EDC×HCl(150 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 진탕시켰다. 이후, 디클로로메탄(1mL)에 용해된 아민(125 μmol)을 도입하고, 반응 튜브를 실온에서 밤새 진탕 장치에서 유지시켰다. 포화 탄산수소나트륨 용액(2.5mL)을 첨가하여 반응을 중단시키고, 유기 층을 분리하고, 디클로로메탄(2×3mL)으로 추출하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 목적하는 화합물을 제공하였다.

[0520]

[0521] [표 1a]

화합물 번호	화합물명	질량 피크 [M+H] ⁺
35	아제티딘-1-일(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)메탄	415,2
36	N,3-디사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복사미드	415,2
37	3-사이클로프로필-N-에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복사미드	417,2
38	(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(피롤리딘-1-일)메탄	429,2
39	3-사이클로프로필-N,N-디에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복사미드	431,2
40	3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복사미드	433,2
41	3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복사미드	433,2
42	(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(피페리딘-1-일)메탄	443,2
43	3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-(3-메톡시프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복사미드	447,2
44	(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(3-메틸모르폴리노)메탄	459,2
45	3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복사미드	459,2
46	3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-((1-하이드록시사이클로부틸)메틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복사미드	459,2
47	N-(2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-카복사미드	470,2
48	(S)-(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)메탄	473,2
49	(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-6-일)(3,5-디메틸모르폴리노)메탄	473,2

[0522]

[0523] 화합물 번호 50: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복사미드

[0524] 프로토콜 14e) 내지 g)와 유사하게 3개의 화학 단계로 메틸 3-사이클로프로필-1H-인다졸-6-카복실레이트 및 2-클로로-5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)피리미딘으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 80mg. 융점 범위: 228 내지 231°C. LC-MS(방법 7): R_t = 5.82분, m/z [M+H]⁺ = 489.0

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.15 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.50-7.26 (m, 4H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.01 (d, J = 19.5 Hz, 3H), 2.45-2.43 (m, 1H), 1.35 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 1.15-1.14 (m, 4H).

[0525]

[0526] 화합물 번호 51: (3-사이클로프로필-1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄

- [0527] 과정 14g)와 유사하게 3-사이클로프로필-1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-카복실산 (160mg, 0.382mmol, 1.0당량)을 모르폴린(0.040mL, 0.459mmol, 1.2당량)과 아미드 커플링하였다. 백색 고체: 수율: 80mg(이론치의 43%). 융점 범위: 155 내지 158℃. LC-MS(방법 7): $R_t = 5.82$ 분, m/z $[M+H]^+ = 488.0$
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.13 (d, J = 1.20 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.41-7.26 (m, 3H), 7.70-7.03 (m, 1H), 4.09 (q, J = 6.80 Hz, 2H), 3.69-3.31 (m, 8H), 2.51-2.49 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16-1.14 (m, 4H).
- [0528]
- [0529] 화합물 번호 52: (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0530] 화합물 번호 50과 유사하게 제조하였다. 백색 고체. 수율: 80mg. 융점 범위: 256 내지 260℃. LC-MS(방법 7): $R_t = 5.68$ 분, m/z $[M+H]^+ = 488.2$
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.11 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 5.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 8H), 2.51-2.50 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.15-1.14 (m, 4H).
- [0531]
- [0532] 화합물 번호 53: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복사미드
- [0533] 화합물 번호 50과 유사하게 제조하였다. 백색 고체. 수율: 70mg. 융점 범위: 248 내지 252℃. LC-MS(방법 7): $R_t = 5.07$ 분, m/z $[M+H]^+ = 489.2$
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50-7.33 (m, 4H), 7.13 (bs, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.01-2.96 (m, 3H), 2.50-2.49 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.16-1.13 (m, 4H).
- [0534]
- [0535] 화합물 번호 54: (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0536] 화합물 번호 50과 유사하게 제조하였다. 백색 고체. 수율: 90mg. 융점 범위: 211 내지 215℃. LC-MS(방법 7): $R_t = 5.89$ 분, m/z $[M+H]^+ = 502.1$
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.10 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.81-3.32 (m, 8H), 2.50-2.46 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.18-1.15 (m, 4H).
- [0537]
- [0538] 화합물 번호 55: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복사미드
- [0539] 화합물 번호 50과 유사하게 제조하였다. 백색 고체. 수율: 90mg. 융점 범위: 177 내지 180℃. LC-MS(방법 7): $R_t = 5.17$ 분, m/z $[M+H]^+ = 503.1$
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.06 (d, J = 0.4 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.01-6.84 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.95 (bs, 2H), 3.02-2.96 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.15-1.12 (m, 4H).
- [0540]
- [0541] 화합물 번호 56: (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설퍼닐)페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0542] 56a) (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸티오)페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

- [0543] 화합물 번호 50과 유사하게 제조하였다. 백색 고체. 수율: 150mg. 질량 분석법: m/z : $[M+H]^+ = 490.2$
- 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 8.97 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 8.91 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 1H), 3.84-3.49 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 2H).
- [0544] 56b) (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설폰닐)페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄올
- [0546] 과산화수소(물 0.5mL 중 30% w/v)를 실온에서 아세트산(5mL) 중의 화합물 56a)(120mg, 0.245mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하고, 1시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(20mL)으로 희석시키고, 포화 탄산수소 나트륨 용액(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로서 2% 메탄올을 사용하는 디클로로메탄을 사용하여 분취용 TLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 70mg(이론치의 56%). 융점 범위: 243 내지 247°C. LC-MS(방법 7): $R_t = 5.24$ 분, m/z $[M+H]^+ = 506.1$
- 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ ppm): 9.19 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.81-3.35 (m, 8H), 2.85 (s, 3H), 2.47-2.45 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 4H).
- [0547] 화합물 번호 57: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설폰닐)페닐)피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복사미드
- [0549] 화합물 번호 56과 유사하게 합성하였다. 백색 고체. 수율: 70mg. 융점 범위: 274 내지 277°C. LC-MS(방법 7): $R_t = 4.82$ 분, m/z $[M+H]^+ = 507.2$
- 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 90°C, δ ppm): 9.12 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0, 1H$), 7.05-6.84 (m, 2H), 4.08-3.60 (m, 2H), 3.20-3.02 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.44-2.43 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 4H).
- [0550] 화합물 번호 58: (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설폰닐)페닐)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메탄올
- [0552] m-클로로페옥시벤조산(70% w, 302mg, 1.226mmol, 3.0당량)을 0°C에서 디클로로메탄(10mL) 중의 화합물 56a)(200mg, 0.408mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가 하였다. 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(20mL)으로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 혼합물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬, 디클로로메탄과 3% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 95mg, (이론치의 45%). 융점 범위: 276 내지 280°C. LC-MS(방법 8): $R_t = 6.49$ 분, m/z $[M+H]^+ = 522.1$
- 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ ppm): 9.21 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.80-3.41 (m, 8H), 3.34 (s, 3H), 2.50-2.49 (m, 1H), 1.16-1.15 (m, 4H).
- [0553] 화합물 번호 59: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설폰닐)페닐) 피리미딘-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복사미드
- [0555] 화합물 번호 58과 유사하게 합성하였다. 백색 고체. 수율: 140mg. 융점 범위: 311 내지 315°C. LC-MS(방법 7): $R_t = 5.27$ 분, m/z $[M+H]^+ = 523.1$
- 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 90°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.0, 1.8, 1H$), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4, 1H$), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0, 1H$), 7.05-6.84 (m, 2H), 3.97 (bs, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.43-2.40 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 4H).
- [0556] 화합물 번호 60: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다

줄-6-카복스아미드

[0558] 프로토콜 14e) 내지 g)와 유사하게 3-메틸-1H-인다졸-6-카복실레이트 및 2-클로로-5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)피리미딘으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 90mg. 융점 범위: 254 내지 257℃. LC-MS(방법 7): R_t = 5.42분, m/z $[M+H]^+$ = 463.0

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.13 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.30 (m, 4H), 7.13-7.04 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.01 (d, J = 27.6 Hz, 3H), 2.64 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[0559]

화합물 번호 61: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드

[0561] 화합물 번호 60과 유사하게 합성하였다. 백색 고체. 수율: 160mg. 융점 범위: 191 내지 195℃. LC-MS(방법 7): R_t = 4.83분, m/z $[M+H]^+$ = 463.2

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.06 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.93 (bs, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 3.96 (bs, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.63 (s, 3H) 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0562]

화합물 번호 62: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드

[0564] 화합물 번호 60과 유사하게 합성하였다. 백색 고체. 수율: 110mg. 융점 범위: 187 내지 190℃. LC-MS(방법 7): R_t = 4.93분, m/z $[M+H]^+$ = 477.1

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.07 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.94 (bs, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.96 (bs, 2H), 3.02-2.97 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

[0565]

화합물 번호 63: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설폰닐)페닐)피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드

[0567] N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸티오)페닐)피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드를 화합물 번호 60과 유사하게 제조한 다음, 화합물 번호 58의 과정에 기재된 바와 같이 m-클로로퍼옥시벤조산으로 산화시켰다. 백색 고체. 수율: 250mg. 융점 범위: 255-259℃. LC-MS(방법 9): R_t = 5.60분, m/z $[M+H]^+$ = 497.0

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90℃, δ ppm): 9.16 (s, 2H), 8.70 (d, J = 8.4, 1H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.10-6.90 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

[0568]

화합물 번호 64: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸설피닐)페닐)피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드

[0570] 전구체인 N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(메틸티오)페닐)피리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드를 화합물 번호 60과 유사하게 제조한 다음, 합성 프로토콜 56b)에 기재된 방법을 이용하여 산화시켰다. 백색 고체. 수율: 200mg. 융점 범위: 164 내지 168℃. LC-MS(방법 9): R_t = 5.37분, m/z $[M+H]^+$ = 481.1

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.18 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.15 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0571]

화합물 번호 65: (1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)

메타논(단일 에난티오머)

- [0573] 65a) (1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0574] 탄산칼륨(1.71g, 12.42mmol) 및 2-플루오로-5-메틸-페닐 보론산(1.27g, 8.28mmol)을 실온에서 t-아밀 알콜/물(10:1, 80mL) 중의 (1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논(1.8g, 4.14mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 장치를 아르곤 대기하에 두고, (AtaPhos)2PdCl2(0.293g, 0.414mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트의 플리그를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 아세톤/헥산 = 3:7]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 1.3g(이론치의 68%). LC-MS(방법 3): R_t = 3.51분, m/z $[M+H]^+$ = 464.1(MW 계산치 463.53)
- [0575] 65b) (1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논(단일 에난티오머)
- [0576] 디클로로메탄(18mL) 중의 N1,N2-비스(2-((R)-4-이소프로필-4,5-디하이드로옥사졸-2-일)페닐)벤젠-1,2-디아민(31.2mg, 0.065mmol; 이 리간드의 합성 및 적용을 위해 참조: Dai W. et al. Org. Lett. 2013, 15, 5658; Dai W. et al. Org. Lett. 2013, 15, 4138) 및 Mn(OTf)2(22.95mg, 0.065mmol)를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 화합물 65a)(1.5g, 3.24mmol), 아세트산(0.93mL, 16.2mmol) 및 30% 과산화수소 수용액(0.57mL, 5.67mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 즉시 빙욕(5-8℃)으로 냉각시키고, 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 아황산나트륨 용액(30mL)으로 토크시키고, 15분 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 디클로로메탄(75mL)으로 희석시키고, 염수(30mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 2.5% 메탄올]로 정제하였다. 수율: 0.48g(이론치의 31%)
- [0577] 생성물(ee = 91%, 분석용 키랄 HPLC)을 또 다른 배치로부터의 물질과 함께 키랄 분취용 HPLC에 제공하여 에난티오머적으로 순수한 화합물 번호 65를 제공하였다. 백색 고체. 수율: 0.6g. LC-MS(방법 3): R_t = 2.93분, m/z $[M+H]^+$ = 479.9(MW 계산치 479.53)
- [0578] 비선광도: $[\alpha]_{589}^{25} = -95.2^\circ$ (c. 0.5, 클로로포름)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9.22 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 3.70 (bs, 4H), 3.57 (bs, 2H), 3.39 (bs, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
- [0579]
- [0580] 에난티오머 과량은 분석용 키랄 HPLC 방법으로 측정하였다: 100%(R_t = 7.40분)
- [0581] 에난티오머 과량은 하기 분석 방법으로 측정하였다: 컬럼: 키랄팩(Chiralpak) IC 4.6×150mm, 5 μ m; 주입 용적: 5 μ L; 이동상: 디클로로메탄/이소프로필 알콜/디에틸아민 = 90/10/0.1; 유량: 1.0mL/분.
- [0582] 화합물 번호 66: 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복사미드
- [0583] 66a) 메틸 3-포밀-1H-인다졸-6-카복실레이트
- [0584] 물(500mL) 중의 아질산나트륨(19.7g, 285.7mmol)을 0℃에서 THF(100mL) 중의 메틸 1H-인돌-6-카복실레이트(5.0g, 28.57mmol)의 현탁액에 이어, 농축 수성 염화수소(22.5mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시켰다. 수성 상을 분리하고, 에틸 아세테이트(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 에테르/헥산으로 연화시켰다. 갈색 고체. 수율: 3.2g(이론치의 55%). LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 205.0(MW 계산치 204.18)
- [0585] 66b) 메틸 3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-카복실레이트
- [0586] 메틸 마그네슘 브로마이드(에테르 중 3M, 14.7mL, 44.11mmol)를 0℃에서 THF(500mL) 중의 메틸 3-포밀-1H-인다졸-6-카복실레이트(3.0g, 14.7mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화

염화암모늄 용액(50mL)으로 켄칭시켰다. 수성 상을 분리하고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 합한 유기 층들을 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 3% 메탄올]로 정제하였다. 갈색 고체. 수율: 1.2g(이론치의 37%). LC-MS(방법 2): $R_t = 2.34$ 분, m/z $[M+H]^+ = 221.0$ (MW 계산치 220.22)

[0587] 66c) 메틸 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-카복실레이트

[0588] DMSO(10mL) 중의 탄산칼륨(2.5g, 16.35mmol), 5-브로모-2-클로로-피리미딘(1.05g, 5.45mmol) 및 메틸 3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-카복실레이트(1.2g, 5.45mmol)을 70℃에서 8시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 빙냉수(100mL)에 부어넣었다. 침전된 고체를 여과시키고, THF/에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기 상을 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류제거하고, 잔류물을 에테르/헥산으로 세척하였다. 황색 고체. 수율: 1.5g(이론치의 73%). LC-MS(방법 2): $R_t = 3.09$ 분, m/z $[M+H]^+ = 377.2$ (MW 계산치 377.19)

[0589] 66d) 메틸 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-카복실레이트

[0590] 탄산칼륨(1.2g, 8.75mmol) 및 (Ataphos) $2PdCl_2$ (0.21g, 0.29mmol)를 t-아밀 알코올(20mL) 및 물(2mL) 중의 화합물 66c)(1.1g, 2.92mmol) 및 2-플루오로-5-메틸페닐보르산(0.89g, 2.92mmol)의 용액에 첨가하고, 이를 아르곤 대기하에 유지시켰다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 1.5% 메탄올]로 정제하였다. 황색 고체. 수율: 0.8g(이론치의 69%). LC-MS(방법 2): $R_t = 3.48$ 분, m/z $[M+H]^+ = 407.1$ (MW 계산치 406.41)

[0591] 66e) 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-카복실산

[0592] THF/물(1:1, 40mL) 중의 화합물 66d)(0.80g, 1.97mmol) 및 수산화리튬 일수화물(0.12g, 2.95mmol)을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증류제거하고, 잔류물을 물(20mL)에 용해시키고, 1M 황산수소칼륨 용액으로 산성화시켰다. 침전물을 여과제거하고, 톨루엔(3×10mL)으로 반복적으로 공비증류시켜 잔류하는 물을 제거하였다. 에테르(30mL)로 세척하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.7g(이론치의 90%). LC-MS(방법 2): $R_t = 2.38$ 분, m/z $[M+H]^+ = 393.2$ (MW 계산치 392.38)

[0593] 66f) 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드

[0594] TBTU(0.24g, 0.76mmol), N-메틸-모폴린(0.14mL, 1.27mmol) 및 2-메틸아미노-에탄올(0.15mL, 1.91mmol)을 0℃에서 DMF(3mL) 중의 화합물 66e)(0.25g, 0.64mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 빙냉수에 부어넣었다. 침전된 고체를 여과제거하고, 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기 상을 염수(10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 5% 메탄올] 및 디클로로메탄/헵탄으로부터 재결정화시켰다. 백색 고체. 수율: 0.14g(이론치의 48%). LC-MS(방법 2): $R_t = 3.2$ 분, m/z $[M+H]^+ = 450.0$ (MW 계산치 449.48)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100℃, δ ppm): 9.09 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.36-7.23 (m, 3H), 5.31-5.26 (m, 2H), 4.43 (bs, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.47 (bs, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.38-1.67 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz).

[0595]
[0596] 합성 실시예 67 및 68은 화합물 번호 66과 유사하게 제조하였다.

[0597] 화합물 번호 67: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복스아미드

- [0598] 백색 고체. 수율: 0.06g. LC-MS(방법 2): $R_t = 2.61$ 분, m/z $[M+H]^+ = 462.9$ (MW 계산치 462.48)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C, δ ppm): 9.10 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 7.39-7.03 (m, 3H), 7.03 (bs, 2H), 5.43 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.30-5.24 (m, 1H), 3.98 (bs, 2H), 3.05 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz), 2.49 (s, 3H), 1.67 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz).
- [0599]
- [0600] 화합물 번호 68: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-인다졸-6-카복사아미드
- [0601] 백색 고체. 수율: 0.13g. LC-MS(방법 2): $R_t = 2.83$ 분, m/z $[M+H]^+ = 477.0$ (MW 계산치 476.5)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.10 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.38-7.25 (m, 3H), 6.92 (bs, 2H), 5.31-5.26 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.75-2.70 (m, 2H), 1.68 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 1.29 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz).
- [0602]
- [0603] 화합물 번호 69: (1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0604] 과정 66d)과 유사하게 (1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논 (18d, 0.25g, 0.578mmol) 및 5-에틸-2-플루오로-페닐 보론산(0.194g, 1.15mmol)으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.16g(이론치의 58%). LC-MS(방법 2): $R_t = 3.02$ 분, m/z $[M+H]^+ = 476.2$ (MW 계산치 475.51)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.15 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 5.72 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.25-5.22 (m, 1H), 3.66-3.38 (m, 8H), 2.71-2.66 (m, 2H), 1.64 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.26-1.22 (m, 3H).
- [0605]
- [0606] 화합물 번호 70: (3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(4-메틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0607] 비스(피나콜레이토)디보론(0.706g, 2.81mmol) 및 칼륨 아세테이트(0.273g, 2.81mmol)를 실온에서 무수 디옥산 (30mL) 중의 화합물 18d)(0.4g, 0.927mmol)에 첨가하였다. 반응 장치를 아르곤 대기하에 두고, 이어 $PdCl_2(dppf)$ (38mg, 0.046mmol)를 첨가하고, 110°C에서 1시간 동안 교반하였다(출발 물질의 완전한 소모까지). 2-브로모-4-메틸-피리딘(0.319g, 1.85mmol), 2M 탄산칼륨 용액(1.8mL) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(53mg, 0.046mmol)을 연속적으로 첨가하고, 100°C에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 이후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 0 내지 3% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.1g(이론치의 24%). LC-MS(방법 3): $R_t = 3.04$ 분, m/z $[M+H]^+ = 445.2$ (MW 계산치 444.49)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.55 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.6 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.03 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.3 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.71 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.26-5.23 (m, 1H), 3.69-3.4 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 1.64 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz).
- [0608]
- [0609] 실시예 71 내지 73은 화합물 번호 70과 유사하게 제조하였다.
- [0610] 화합물 번호 71: (3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(4-메톡시피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0611] 백색 고체. 수율: 58mg. LC-MS(방법 2): $R_t = 2.57$ 분, m/z $[M+H]^+ = 461.1$ (MW 계산치 460.49)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.57 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.07-7.06 (m, 1H), 5.76-5.72 (m, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.69-3.39 (m, 8H), 1.64 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz).
- [0612]
- [0613] 화합물 번호 72: (1-(5-(4-에틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

노)메타논

- [0614] 황색 고체. 수율: 75mg. LC-MS(방법 2): $R_t = 2.80$ 분, $m/z [M+H]^+ = 459.3$ (MW 계산치 458.51)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C, δ ppm): 9.53 (s, 2 H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.97 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 5.33-5.29 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 8H), 2.78-2.76 (m, 2H), 1.69 (d, 3H, $J = 5.7$ Hz) 1.31 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).
- [0615]
- [0616] 화합물 번호 73: (1-(5-(4-사이클로프로필피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0617] 백색 고체. 수율: 65mg. LC-MS(방법 2): $R_t = 2.78$ 분, $m/z [M+H]^+ = 471.2$ (MW 계산치 470.52)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C, δ ppm): 9.52 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.79 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 5.32-5.29 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 8H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.69 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz) 1.14 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 0.97 (bs, 2H).
- [0618]
- [0619] 화합물 번호 74 내지 76은 프로토콜 65a)와 유사하게 (1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논 및 각각의 보론산의 스즈키 반응으로부터 수득하였다.
- [0620] 화합물 번호 74: (1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0621] 백색 고체. 수율: 80mg. LC-MS(방법 2): $R_t = 3.03$ 분, $m/z [M+H]^+ = 492.2$ (MW 계산치 491.51)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C, δ ppm): 9.12 (s, 2 H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 8H), 1.68 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 1.37 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).
- [0622]
- [0623] 화합물 번호 75: (1-(5-(5-사이클로프로필-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0624] 백색 고체. 수율: 120mg. LC-MS(방법 2): $R_t = 3.11$ 분, $m/z [M+H]^+ = 488.1$ (MW 계산치 487.53)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C, δ ppm): 9.11 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 5.33-5.27 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 8H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.69 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 1.00 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz), 0.78 (bs, 2H).
- [0625]
- [0626] 화합물 번호 76: (1-(5-(3-사이클로프로필페닐)피리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0627] 백색 고체. 수율: 90mg. LC-MS(방법 2): $R_t = 3.12$ 분, $m/z [M+H]^+ = 470.3$ (MW 계산치 469.54)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C, δ ppm): 9.20 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.53 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.21 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.31-5.27 (m, 2H), 3.66-3.65 (m, 4H), 3.57 (s, 4H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.69 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 1.02 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz), 0.82 (d, 2H, $J = 3.6$ Hz).
- [0628]
- [0629] (1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논을 보론산 에스테르로 전환시켜 스즈키 반응시키고(화합물 번호 70도 참조); 커플링 생성물을 m-클로로페옥시벤조산으로 최종 산화시켜 화합물 번호 77 내지 79를 제공하였다.
- [0630] 화합물 번호 77: (1-(5-(4-메틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논

- [0631] 수율: 0.075g. 백색 고체. LC-MS(방법 2): $R_t = 2.61$ 분, m/z $[M+H]^+ = 463.2$ (MW 계산치 462.53)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.62 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz), 8.31 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.07 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 3.7-3.39 (m, 8H), 3.22 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).
- [0632]
- [0633] 화합물 번호 78: (1-(5-(4-메톡시피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0634] 수율: 0.1g. 백색 고체. LC-MS(방법 2): $R_t = 2.54$ 분, m/z $[M+H]^+ = 479.1$ (MW 계산치 478.52)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C, δ ppm): 9.6 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.3 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (s, 1H), 7.5 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (bs, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.67 (bs, 4H), 3.57 (bs, 4H), 3.21 (s, 3H).
- [0635]
- [0636] 화합물 번호 79: (1-(5-(4-사이클로프로필피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0637] 백색 고체. 수율: 0.065g. LC-MS(방법 2): $R_t = 2.71$ 분, m/z $[M+H]^+ = 489.2$ (MW 계산치 488.56)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C, δ ppm): 9.59 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 8.32 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.83 (s, 1H), 7.5 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 3.67-3.66 (m, 4H), 3.57 (bs, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.08 (bs, 1H), 1.15-1.13 (m, 2H), 0.98-0.97 (m, 2H).
- [0638]
- [0639] 화합물 번호 80: (1-(5-(3-사이클로프로필페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0640] 화합물 번호 23과 유사하게 제조하였다. 수율: 0.11. 백색 고체. LC-MS(방법 2): $R_t = 2.91$ 분, m/z $[M+H]^+ = 487.8$ (MW 계산치 487.57)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C, δ ppm): 9.28 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.56 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.21 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.67 (bs, 4H), 3.57 (bs, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.06 (bs, 1H), 1.03-1.01 (m, 2H), 0.83 (bs, 2H).
- [0641]
- [0642] 화합물 번호 81: (1-(5-(5-사이클로프로필-2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인다졸-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0643] 화합물 번호 23과 유사하게 제조하였다. 수율: 0.1. 백색 고체. LC-MS(방법 2): $R_t = 3.02$ 분, m/z $[M+H]^+ = 506.2$ (MW 계산치 505.57)
- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.3 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.5 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.27-7.25 (m, 2H), 3.67-3.65 (m, 4H), 3.56 (bs, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.02-0.97 (m, 2H), 0.8-0.76 (m, 2H).
- [0644]
- [0645] 생물학적 시험
- [0646] hPDE4B1의 활성을 측정하기 위한 cAMP HTRF[®] 검정
- [0647] 인간 PDE4B1의 효소 활성에 대한 화합물의 억제 효과는 3',5'-사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP)로부터 형성된 5'-아데노신 모노포스페이트(5'-AMP)의 정량에 의해 측정되었다. Sf9 세포에서 발현된 인간 재조합 효소 및 HTRF(균일한 시간-분해 형광) 검출 방법이 상기 검정에 사용되었다.
- [0648] 시험 화합물 또는 물(대조군)을 44.4mM 트리스-HCl, 5.28mM MgCl₂, 2.64mM DTT 및 0.044% 트윈 20(pH 7.8)으로 이루어진 완충액 중에서 인간 재조합 PDE4B1 효소(4.8 U)와 혼합하였다. cAMP 효소 기질(최종 농도 40nM)을 첨가한 후에, 혼합물을 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 이후, 형광 수용체(cAMP로 표지된 Dye2), 형광 공여

자(유로폼 크립테이트로 표지된 항-cAMP 항체) 및 비-특이적 포스포디에스테라제 억제제 IBMX(3-이소부틸-1-메틸크산틴; 최종 농도 1mM)를 첨가하였다. 60분 후에, 남은 cAMP의 양과 연관이 있는 형광 이동을 $\lambda_{ex} = 337\text{nm}$, $\lambda_{em} = 620\text{nm}$ 및 $\lambda_{em} = 665\text{nm}$ 에서 마이크로플레이트 판독기(Rubystar, BMG)로 측정했다. 효소 활성은 665nm 및 620nm에서 측정된 신호로부터 형성된 지수로부터 계산되었다. 결과는 대조군(PDE4 억제제 비함유)의 효소 활성의 억제 백분율로 나타내었다. 효소는 기본 대조군의 측정을 위해 생략하였다. IC50 값(IC50 = 대조군 특이적 활성의 절반-최대 억제를 유발하는 농도)은 8가지 상이한 농도($n = 2$, $N = 1-3$)를 갖는 용량 반응 측정으로부터 유도되었다.

[0649] 문헌: N. Saldou et al., Comparison of recombinant human PDE4 isoforms: interaction with substrate and inhibitors, Cell. Signal. Vol. 10, No. 6, 427-440, 1998

[0650] **hPDE4B1의 활성을 측정하기 위해 LANCE® Ultra cAMP 키트를 사용하는 TR-FRET 검정**

[0651] 인간 PDE4B1의 활성에 대한 화합물의 효과는 Sf9 세포에서 발현된 인간 재조합 효소 및 TR-FRET 검출 방법인 LANCE® Ultra cAMP 키트(제조사: PerkinElmer)를 사용하여 cAMP로부터 5'AMP의 생성을 측정함으로써 정량화되었다. 인간 PDE4B1 효소는 SignalChem Lifesciences(카탈로그# P92-31BG, Lot# H296-2)로부터 구입하였다.

[0652] 시험 화합물, 참조 화합물 또는 물(대조군)을 50mM 트리스-HCl, 50mM MgCl2 및 5mM DTT(pH 8.5)를 함유하는 반응 완충액 중에서 효소(0.96 U)와 혼합하였다. 이후, 500nM cAMP(기질)를 첨가하여 반응을 개시하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 대조군의 기본 측정을 위해, 효소는 반응 혼합물로부터 생략하였다. 30분 후에, 반응을 중지시키고 500 μM IBMX가 보충된 반응 완충액으로 100배 희석시켰다. 이후, 형광 공여자(유로폼 킬레이트-표지된 cAMP) 및 형광 수용체(ULight™ 염료로 표지된 항-cAMP 항체)를 500 μM IBMX와 함께 10 μl 분취액에 첨가하였다. 60분 후에, 마이크로플레이트 판독기(PHERAstar, BMG)를 사용하여 $\lambda_{ex} = 337\text{nm}$, $\lambda_{em} = 620\text{nm}$ 및 $\lambda_{em} = 665\text{nm}$ 에서 잔류 cAMP 양에 상응하는 형광 이동을 측정하였다. 효소 활성은 665nm에서 측정된 신호를 620nm에서 측정된 신호(비)로 나누고 10000을 곱함으로써 측정하였다. 결과는 대조군 효소 활성의 억제 백분율로 나타내었다. IC50 값(IC50 = 대조군 특이적 활성의 절반-최대 억제를 일으키는 농도)은 10가지 상이한 농도($n = 3$, $N = 1-3$)를 사용하여 용량 반응 측정으로부터 유도되었다.

[0653] [표 2] cAMP HTRF® 검정으로 측정된 1 μM 의 시험 기질 농도에서 PDE4B의 억제율[%]

화합물 번호	억제율(%)	화합물 번호	억제율(%)	화합물 번호	억제율(%)
1	99	18	96	36	81
2	102	19	112	37	73
3	83	20	102	38	85
4	106	21	112	39	67
5	96	22	112	40	40
6	97	23	101	41	69
8	64	24	100	42	39
9	46	25	85	43	44
11	115	26	91	44	61
12	62	27	85	45	27
13	108	28	86	46	31
14	92	29	73	47	67
15	96	30	96	48	43
16	99	31	102	49	54
17	95	35	59		

[0654]

[0655] [표 3] LANCE® Ultra cAMP 키트를 사용하여 TR-FRET 검정으로 측정된 10 μM 의 시험 기질 농도에서 PDE4B의 억제율[%]:

화합물 번호	억제율(%)
32	96
33	102
34	107
50	95
51	103
52	117
53	101
54	107
55	115
56	106

화합물 번호	억제율(%)
57	120
58	105
59	96 (10 μ M)
60	100
61	103
62	108
63	75 (10 μ M)
64	42 (10 μ M)
65	100
66	105

화합물 번호	억제율(%)
67	90
68	106
69	77
70	105 (10 μ M]
71	108 (10 μ M)
73	105 (10 μ M)
74	102 (10 μ M)
76	102 (10 μ M)

[0656]