

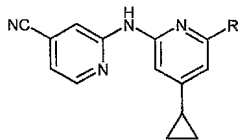
 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0130729 (43) 공개일자 2013년12월02일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/444</i> (2006.01) <i>A61K 31/4427</i> (2006.01) <i>A61P 37/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2013-7013546 (22) 출원일자(국제) 2011년10월27일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2013년05월27일 (86) 국제출원번호 PCT/JP2011/074813 (87) 국제공개번호 WO 2012/057262 국제공개일자 2012년05월03일 (30) 우선권주장 JP-P-2010-242624 2010년10월28일 일본(JP) JP-P-2011-191449 2011년09월02일 일본(JP)	(71) 출원인 니뽀 신야쿠 가부시키가이샤 일본 교토후601 교토시 미나미쿠 잇쇼인니시노쇼 문구치쵸 14 (72) 발명자 후지하라 히데타카 일본 6018319 교토후 교토시 미나미쿠 잇쇼인 산 노미야쵸 121-2 파데시온 니시오지 314 스기야마 히로유키 일본 3050004 이바라키켄 츠쿠바시 시바사키 68-29 DUE E호실 (뒷면에 계속) (74) 대리인 송승필, 강승욱

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **피리딘 유도체 및 의약**

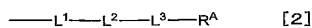
(57) 요약

본 발명은, 하기 화학식 [1]로 표시되는 피리딘 유도체 또는 그 의약상 허용되는 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.



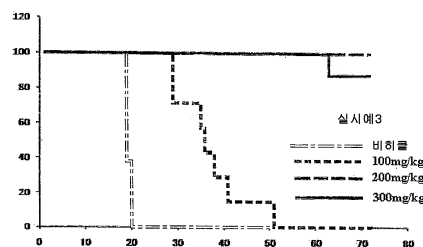
[1]

상기 식에서, R은 아릴 또는 헤테로아릴을 나타낸다. 이러한 아릴 및 헤테로아릴은 치환되어 있어도 좋은 알킬, 히드록시, 할로젠 및 하기 화학식 [2]로 표시되는 기로 이루어진 군에서 선택되는 1개 또는 2개로 치환되어 있어도 좋다.



상기 식에서, L^1 및 L^3 은 각각 독립적으로 단결합, 알킬렌 또는 시클로알킬렌을, L^2 는 단결합, O 또는 NR^B 를, R^B 는 H 또는 치환되어 있어도 좋은 알킬을, R^A 는 H, 아미노, 시아노, 히드록시, 알콕시, 아릴, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 카르바모일, 알킬옥시카르보닐, 모노알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 포화 복소환식기, 치환되어 있어도 좋은 알킬, 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬 또는 치환되어 있어도 좋은 헤테로아릴을 나타낸다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

츠지 다카시

일본 6078182 교토후 교토시 야마시나쿠 오야케 사
카노츠지쵸 39 야마시나사타쿠 2-2F

이노 다카라

일본 6128225 교토후 교토시 후시미쿠 요시지마 가
나이도쵸 17-2 코스모 후시미 107

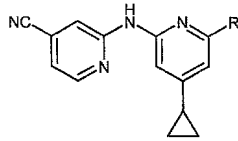
하루타 요시나리

일본 6170825 교토후 나가오카쿄시 이치몬바시
1-10-43 516호실

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 [1]로 표시되는 피리딘 유도체 또는 그 의약상 허용되는 염.

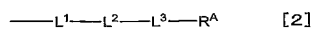


[1]

[상기 식에서,

R은 아릴 또는 헤테로아릴을 나타낸다.

이러한 아릴 및 헤테로아릴은 히드록시로 치환되어 있어도 좋은 알킬, 히드록시, 할로젠, 및 하기 화학식 [2]로 표시되는 기로 이루어진 군에서 선택되는 1개 또는 2개로 치환되어 있어도 좋다.



(상기 식에서,

L^1 및 L^3 은 각각 독립적으로 단결합, 알킬렌 또는 시클로알킬렌을 나타낸다.

L^2 는 단결합, O 또는 NR^B 를 나타낸다.

R^B 는 H, 또는 히드록시로 치환되어 있어도 좋은 알킬을 나타낸다.

R^A 는

- (1) H,
- (2) 아미노,
- (3) 시아노,
- (4) 히드록시,
- (5) 알콕시,
- (6) 아릴,
- (7) 모노알킬아미노,
- (8) 디알킬아미노,
- (9) 카르바모일,
- (10) 알킬옥시카르보닐,
- (11) 모노알킬아미노카르보닐,
- (12) 디알킬아미노카르보닐,
- (13) 알킬카르보닐아미노,
- (14) 1개 또는 2개의 히드록시로 치환되어 있어도 좋은 알킬,
- (15) 히드록시 또는 알킬로 치환되어 있어도 좋은 헤테로아릴,
- (16) 1개 또는 2개의 할로젠, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시 또는 히드록시알킬로 치환되어 있어도 좋은

시클로알킬, 또는

(17) 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는 4원~7원의 포화 복소환식기를 나타낸다.

이러한 포화 복소환식기는, 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, 알킬카르보닐, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일아미노, 모노알킬아미노카르보닐아미노, 알킬, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐알킬, 카르바모일알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬, 디알킬아미노카르보닐알킬, 히드록시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 아미노티오키아르보닐, 알킬술포닐, 및 할로젠이 치환되어 있어도 좋은 아틸로 이루어진 군에서 선택되는 1개 또는 2개의 기로 치환되어 있어도 좋다.))

청구항 2

제1항에 있어서, R에 관한 아틸 또는 헤테로아틸이, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴 또는 이소퀴놀릴인 피리딘 유도체 또는 그 의약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^A가, 히드록시 혹은 히드록시알킬로 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬, 또는 1개 혹은 2개의 헤테로 원자를 갖는 4원~7원의 포화 복소환식기이고,

이러한 포화 복소환식기가, 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, 알킬카르보닐, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일아미노, 모노알킬아미노카르보닐아미노, 알킬, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐알킬, 카르바모일알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬, 디알킬아미노카르보닐알킬, 히드록시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 아미노티오키아르보닐, 알킬술포닐, 및 할로젠이 치환되어 있어도 좋은 아틸로 이루어진 군에서 선택되는 1개 또는 2개의 기로 치환되어 있는 피리딘 유도체 또는 그 의약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화합물 (1)~(170)으로 이루어진 군에서 선택되는 화합물인 피리딘 유도체 또는 그 의약상 허용되는 염.

- (1) 2-{[4-시클로프로필-6'-(모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (2) 2-{[4-시클로프로필-6'-[(2-히드록시에틸)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (3) 2-{[4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (4) 2-{[4-시클로프로필-6'-(4-옥소피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (5) 2-{[4-시클로프로필-6'-(3-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (6) 2-{[4-시클로프로필-6'-(3-히드록시아제티딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (7) 2-(4-{6'-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)아세트아미드,
- (8) 2-({4-시클로프로필-6'-[4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (9) 2-{[6'-(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (10) 4-{6'-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- (11) 2-({4-시클로프로필-6'-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (12) 2-({6-[1-(2-아미노에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (13) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리

딘-4-카르보니트릴,

(14) 2-{[4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,

(15) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(16) 6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-카르보니트릴,

(17) 2-[(6'-아미노-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,

(18) 2-({6'-[(2-아미노에틸)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(19) 2-({4-시클로프로필-6'-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(20) 2-({4-시클로프로필-6'-[(2-메톡시에틸)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(21) 2-({4-시클로프로필-6'-[3-히드록시피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(22) 2-({4-시클로프로필-6'-[(3-히드록시프로필)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(23) 2-({4-시클로프로필-6'-[(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(24) 2-({4-시클로프로필-6'-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(25) 2-({4-시클로프로필-6'-(티오모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(26) 2-({6'-(4-아미노피페리딘-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(27)

2-({4-시클로프로필-6'-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(28) 2-({4-시클로프로필-6'-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(29) 2-({6'-[비스(2-히드록시에틸)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(30) 2-({4-시클로프로필-6'-(1,4-디아제판-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(31) 2-({4-시클로프로필-6'-[3-히드록시피페리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(32) 2-({4-시클로프로필-6-[2-(4-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(33) 2-({4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(34) 2-({4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(35) 2-({4-시클로프로필-6'-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(36) 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-메틸피롤리딘-2-카르복사미드,

(37) 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-2-카르복사미드,

(38) 2-({4-시클로프로필-6-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(39)

N-[1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]아세트아미드,

(40) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-에틸피페라진-1-카르복사미드,

(41) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-(프로판-2-일)피페라진-1-카르복사미드,

- (42) 1-[1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]우레아,
- (43) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-카르보티오아미드,
- (44) 2-({4-시클로프로필-6'-[2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (45) 2-({6'-[3-아미노피롤리딘-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (46) 2-({4-시클로프로필-6'-[3-플루오로피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (47) 2-({4-시클로프로필-6'-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (48) 2-({4-시클로프로필-6'-(2-옥소피롤리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (49) 2-[(4-시클로프로필-6'-메틸-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- (50) 2-{{4-시클로프로필-6-(1H-인다졸-6-일)피리딘-2-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (51) 2-{{4-시클로프로필-6-(1H-인다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (52) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-카르복시아미드,
- (53) 2-({4-시클로프로필-6'-[4-(메탄술포닐)피페라진-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (54) 2-{{6'-(4-아세틸피페라진-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (55) 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-카르복실산,
- (56) 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-카르복시아미드,
- (57) 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-카르복시아미드,
- (58) 2-(4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)-N-메틸아세트아미드,
- (59) 1-(1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-일)우레아,
- (60) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}아미노)피페리딘-1-카르복시아미드,
- (61) 2-{{4-시클로프로필-6'-(2-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (62) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-3-옥소피페라진-1-카르복시아미드,
- (63) 2-{{4-시클로프로필-5'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (64) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- (65) 2-({4-시클로프로필-6'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (66) 2-{{4-시클로프로필-6'-(히드록시메틸)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (67) 2-({4-시클로프로필-6'-[(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (68) 2-({4-시클로프로필-5'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (69) 2-({4-시클로프로필-5'-[(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

- (70) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- (71) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,4'-비피리딘-2'-일}-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- (72) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)피페리딘-1-카르복시아미드,
- (73) 4-(3-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}페닐)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- (74) 2-[(4-시클로프로필-6-{3-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]페닐}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- (75) 2-[(4-시클로프로필-6-{4-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]페닐}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- (76) 2-{{4-시클로프로필-5'-(피페라진-1-일메틸)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (77) 2-({5'-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (78) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복시아미드,
- (79) 2-({4-시클로프로필-6-[3-(피페라진-1-일메틸)페닐]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (80) 2-{{4-시클로프로필-5'-(피페리딘-4-일아미노)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (81) 2-{{4-시클로프로필-2'-(피페라진-1-일메틸)-2,4'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (82) 2-({4-시클로프로필-2'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,4'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (83) 2-({4-시클로프로필-5'-[피롤리딘-3-일아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (84) 2-({5'-[(2-아미노에틸)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (85) 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일옥시)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (86) 2-[(4-시클로프로필-5'-{[N-메틸-N-(피페리딘-4-일)아미노]메틸}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- (87) 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일아미노)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (88) 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (89) 2-{{5'-(아제티딘-3-일아미노)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (90) 2-{{4-시클로프로필-5'-(피페리딘-4-일옥시)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (91) 2-[(4-시클로프로필-5'-{[피롤리딘-3-일메틸]아미노}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- (92) 2-{{4-시클로프로필-5'-(1,4-디아제판-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (93) 2-({4-시클로프로필-5'-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (94) 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(피페라진-1-일)에톡시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (95) 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(모르폴린-4-일)에톡시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (96) 2-{{5'-(아제티딘-3-일옥시)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (97) 2-[4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)피페리딘-1-일]아세트아미드,
- (98) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)피페리딘-1-카르복시아미드,

- (99) 2-({4-시클로프로필-6-[2-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)피리미딘-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (100) 4-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- (101) 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (102) 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(디메틸아미노)-2-메틸프로폭시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (103) 2-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)아세트아미드,
- (104)
2-([5'-(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (105) 2-([4-시클로프로필-5'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (106) 2-({4-시클로프로필-5'-[3-히드록시피페리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (107) 2-([4-시클로프로필-5'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (108) 2-([4-시클로프로필-5'-(3-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (109) 2-([4-시클로프로필-5'-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (110) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (111) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (112) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (113) 2-([4-시클로프로필-6-{1-[(1-히드록시시클로헥실)메틸]-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (114) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (115) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (116) 에틸 3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트,
- (117) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시프로필)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (118) 3-(6-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드,
- (119) 메틸 3-(6-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트,
- (120) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(4-히드록시부틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (121) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(4-히드록시부틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (122)
3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판아미드,

- (123) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (124) 3-(5-{6-[1-(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드,
- (125) 3-(5-{6-[1-(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-메틸프로판아미드,
- (126) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(피리딘-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (127) 2-({6-[1-(2-시아노에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (128) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[1-(히드록시메틸)시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (129) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (130) 2-({6-[1-벤질-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (131) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (132) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (133) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (134) 트랜스-2-(6-{6-[1-(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥실 아세테이트,
- (135) 2-({4-시클로프로필-6-(1-에틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (136) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (137) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (138) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(시스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (139) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (140) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (141) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (142) 2-({4-시클로프로필-6-(1-에틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (143) 2-({4-시클로프로필-6-(1-시클로프로필-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (144) N-[2-(5-{6-[1-(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)에틸]아세트아미드,

- (145) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-(트랜스-2-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- (146) 2-{[4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)피리딘-2-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (147) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}메틸)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- (148) 2-{[4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-4'-메틸-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- (149) 2-({4-시클로프로필-6-[3-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (150) 2-({4-시클로프로필-6-[2-에틸-1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (151) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-옥소피페라진-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (152) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (153) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (154) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-(히드록시메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (155) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(피페라진-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (156) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(4-히드록시피페리딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (157) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[3-히드록시피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- (158) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시아제티딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (159) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- (160) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[3-플루오로피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- (161) 2-[(6-{1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- (162) 2-({6-[1-(4-시아노피페리딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (163) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (164) 2-({6-[1-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (165) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(피페리딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- (166) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)메틸]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,

(167) 2-({4-시클로프로필-6-[2-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(168) 2-({6-[1-(트랜스-4-시아노시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(169) 2-({4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-5'-플루오로-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

(170) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 피리딘 유도체 또는 그 의약상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 피리딘 유도체 또는 그 의약상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 Syk 티로신 키나아제 저해제.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 피리딘 유도체 또는 그 의약상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 알레르기성 질환, 자가 면역 질환 또는 악성 종양의 예방제 또는 치료제.

청구항 8

제7항에 있어서, 알레르기성 질환이 기관지 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염 또는 알레르기성 결막염인 예방제 또는 치료제.

청구항 9

제7항에 있어서, 자가 면역 질환이 만성 관절 류머티즘, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 전신성 홍반성 낭창 또는 다발성 경화증인 예방제 또는 치료제.

청구항 10

제7항에 있어서, 악성 종양이, B 세포 림프종, B 세포성 백혈병, 말초성 T 세포 림프종-비특정, 혈관 면역 아구형(angioimmunoblastic) T 세포 림프종, 미분화 대세포 림프종, 피부형 미분화 대세포 림프종, 균상식육증, 장증형(enteropathy-associated) T 세포 림프종, 절외형(extranodal) NK/T 세포 림프종, 간비(hepatosplenic) T 세포 림프종, 피하 봉와직염양 T 세포 림프종, 미만성 대세포형 림프종 또는 여포성 림프종인 예방제 또는 치료제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, 신규한 피리딘 유도체 및 그것을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 말초성 T 세포 림프종-비특정(PTCL-NOS)은, T 림프구의 이상 증식에 의해 야기되는 질환이다. PTCL-NOS는 악성도가 높은 혈액 종양이며, 게다가 현재는 유효한 치료법이 존재하지 않아, 그 생명 예후의 악화가 문제가 되고 있기(예컨대, 비특허문헌 1 참조) 때문에, 이러한 질환의 치료약이 갈망되고 있다.

[0003] 2006년, PTCL-NOS의 환자 세포에서 염색체 전좌에 의해 출현하는 Itk-Syk가 발견되었다(예컨대, 비특허문헌 2 참조). 또한, Itk-Syk를 발현하는 마우스는 T 세포 림프종을 발증하는 것이 보여지고 있어, Itk-Syk가 종양의 원인이 되는 것이 명백해졌다(예컨대, 비특허문헌 3, 비특허문헌 4 참조). 지금까지의 연구에 의해, 활성화된

Itk-Syk에 의해 세포내 시그널 전달 경로가 활성화되어, 세포 주기 회전이 항진될 것으로 추측되고 있다(예컨대, 비특허문헌 5 참조). 그 때문에 Itk-Syk를 저해함으로써, 세포 증식을 정지시켜, 종양의 진전 증약을 저지할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 Itk-Syk를 발현하지 않는 말초성 T 세포 림프종-비특정, 혈관 면역아구형 T 세포 림프종, 미분화 대세포 림프종, 피부형 미분화 대세포 림프종, 군상식육종, 장증형 T 세포 림프종, 절외형 NK/T 세포 림프종, 간비 T 세포 림프종, 피하 봉와직염양 T 세포 림프종에 있어서도 높은 확률로 Syk 유전자의 과잉 발현이 보고되어 있고(예컨대, 비특허문헌 6 참조), Syk 티로신 키나아제를 저해함으로써 이들 질환에 대한 치료 효과도 기대할 수 있다.

[0004] Syk 티로신 키나아제는 림프계 세포에 발현되는 키나아제로서, B 세포 수용체로부터의 세포내 시그널 전달을 제어하고, 세포의 증식이나 분화를 촉진한다(예컨대, 비특허문헌 7 참조). 미만성 대세포형 림프종, 여포성 림프종, 소세포성 림프종 등의 B 세포 림프종 및 만성 림프성 백혈병 등의 B 세포성 백혈병에서는 Syk 티로신 키나아제 저해제에 의해 세포 증식을 억제할 수 있다고 생각되고 있고, 임상 시험이 행해지고 있다(예컨대, 비특허문헌 8 참조).

[0005] Syk 티로신 키나아제는 항체를 생성하는 B 세포나 케미컬 매디에이터를 방출하는 비만 세포에 발현하고 있고, 각각 항원 자극에 대응하는 항체 생성이나 Fc 수용체 자극에 대응하는 히스타민 방출 등을 확실하게 제어하며, 면역 응답에 관여하는 것이 명백해지고 있다(예컨대, 비특허문헌 9 참조). 그 때문에 Syk 티로신 키나아제를 저해함으로써, 항체 생성을 억제하여 자가 면역 질환인 만성 관절 류머티즘이나 특발성 혈소판 감소성 자반병을 억제하거나, 히스타민 유리(遊離)를 억제하여 천식을 억제할 수 있다고 생각되고 있다. 실제로, Syk 티로신 키나아제 저해제는 염증성 질환의 치료약으로서 임상 시험이 행해지고 있다(예컨대, 비특허문헌 10 참조).

[0006] 이와 같이 Syk 티로신 키나아제는 세포외로부터의 자극 전달에 관여하기 때문에, Syk 티로신 키나아제 저해 작용을 갖는 화합물은 혈액암, 염증성 질환, 자가 면역 질환 등 여러 가지 질환에 대한 치료 효과를 기대할 수 있다.

[0007] Syk 티로신 키나아제 저해제로서 예컨대 특허문헌 1에 아미노피리딘 화합물이 보고되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: W02006/093247호 공보

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Kerry J. Savage, 2007, Blood Reviews, 21, 201-216
 (비특허문헌 0002) 비특허문헌 2: B Streubel, et al., 2006, Leukemia, 20, 313-318
 (비특허문헌 0003) 비특허문헌 3: Dierks C, et al., Cancer Res, 70, 6193-6204
 (비특허문헌 0004) 비특허문헌 4: Pechloff K, et al., 2010, J Exp Med, 207, 1031-1044
 (비특허문헌 0005) 비특허문헌 5: C Dierks, et al., 2010, Cancer Res, 70, 6193-6204
 (비특허문헌 0006) 비특허문헌 6: Feldman AL, et al., 2008, Leukemia, 6, 1139-1143
 (비특허문헌 0007) 비특허문헌 7: Mocsai A, et al., 2010, Nature Review Immunology, 6, 387-402
 (비특허문헌 0008) 비특허문헌 8: Friedberg JW, et al., 2010, Blood, 115, 2578-2585
 (비특허문헌 0009) 비특허문헌 9: Zhang J, et al., 1996, Journal of Experimental Medicine, 184, 71-79
 (비특허문헌 0010) 비특허문헌 10: Weinblatt ME, et al., 2010, New England Journal of Medicine, 363, 1303-1312

발명의 내용

해결하려는 과제

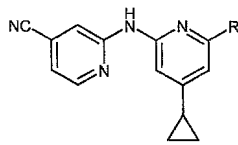
[0010] 본 발명의 주목적은, 신규한 피리딘 유도체 또는 그 의약상 허용되는 염을 제공하는 것에 있다. 또한, 본 발명은, 이러한 피리딘 유도체 또는 그 의약상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을 제공하는 것도 주된 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명자들은, 후술하는 신규한 피리딘 유도체 또는 그 의약상 허용되는 염이 우수한 Syk 티로신 키나아제 저해 활성을 갖는 것을 발견하여, 본 발명을 완성하였다.

[0012] 본 발명으로서 예컨대 하기 (A)~(C)를 들 수 있다.

[0013] (A) 하기 화학식 [1]로 표시되는 피리딘 유도체(이하, 「본 발명 화합물」이라 함) 또는 그 의약상 허용되는 염



[1]

[0014]

[0015] 상기 식에서,

[0016] R은 아릴 또는 헤테로아릴을 나타낸다.

[0017] 이러한 아릴 및 헤테로아릴은 히드록시로 치환되어 있어도 좋은 알킬, 히드록시, 할로젠, 및 하기 화학식 [2]로 표시되는 기로 이루어진 군에서 선택되는 1개 또는 2개로 치환되어 있어도 좋다.

[0018] $\text{---L}^1\text{---L}^2\text{---L}^3\text{---R}^A$ [2]

[0019] (상기 식에서,

[0020] L^1 및 L^3 은 각각 독립적으로 단결합, 알킬렌 또는 시클로알킬렌을 나타낸다.

[0021] L^2 는 단결합, 0 또는 NR^B 를 나타낸다.

[0022] R^B 는 H, 또는 히드록시로 치환되어 있어도 좋은 알킬을 나타낸다.

[0023] R^A 는

[0024] (1) H,

[0025] (2) 아미노,

[0026] (3) 시아노,

[0027] (4) 히드록시,

[0028] (5) 알콕시,

[0029] (6) 아릴,

[0030] (7) 모노알킬아미노,

[0031] (8) 디알킬아미노,

[0032] (9) 카르바모일,

[0033] (10) 알킬옥시카르보닐,

[0034] (11) 모노알킬아미노카르보닐,

[0035] (12) 디알킬아미노카르보닐,

- [0036] (13) 알킬카르보닐아미노,
- [0037] (14) 1개 또는 2개의 히드록시로 치환되어 있어도 좋은 알킬,
- [0038] (15) 히드록시 또는 알킬로 치환되어 있어도 좋은 헤테로아릴,
- [0039] (16) 1개 또는 2개의 할로젠, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 히드록시 또는 히드록시알킬로 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬, 또는
- [0040] (17) 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는 4원~7원의 포화 복소환식기를 나타낸다.
- [0041] 이러한 포화 복소환식기는, 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, 알킬카르보닐, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일아미노, 모노알킬아미노카르보닐아미노, 알킬, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐알킬, 카르바모일알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬, 디알킬아미노카르보닐알킬, 히드록시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 아미노티오카르보닐, 알킬술포닐, 및 할로젠으로 치환되어 있어도 좋은 아릴로 이루어진 군에서 선택되는 1개 또는 2개의 기로 치환되어 있어도 좋다.).
- [0042] (B) 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물.
- [0043] (C) 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 Syk 티로신 키나아제 저해제.
- [0044] 이 중, R에 관한 아릴 또는 헤테로아릴이, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴 또는 이소퀴놀릴인 본 발명 화합물이 바람직하다.
- [0045] 또한, R^A가, 히드록시 또는 히드록시알킬로 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬, 또는 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는 4원~7원의 포화 복소환식기이고, 이러한 포화 복소환식기가, 시아노, 히드록시, 옥소, 할로젠, 알킬카르보닐, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일아미노, 모노알킬아미노카르보닐아미노, 알킬, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐알킬, 카르바모일알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬, 디알킬아미노카르보닐알킬, 히드록시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 아미노티오카르보닐, 알킬술포닐, 및 할로젠이 치환되어 있어도 좋은 아릴로 이루어진 군에서 선택되는 1개 또는 2개의 기로 치환되어 있는 본 발명 화합물이 바람직하다.
- [0046] 본 발명 화합물로서, 구체적으로는 예컨대 하기 화합물 (1)~(170)으로 이루어진 군에서 선택되는 화합물을 들 수 있다.
- [0047] (1) 2-{[4-시클로프로필-6'-(모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0048] (2) 2-([4-시클로프로필-6'-[(2-히드록시에틸)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0049] (3) 2-{[4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0050] (4) 2-{[4-시클로프로필-6'-(4-옥소피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0051] (5) 2-{[4-시클로프로필-6'-(3-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0052] (6) 2-{[4-시클로프로필-6'-(3-히드록시아제티딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0053] (7) 2-(4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)아세트아미드,
- [0054] (8) 2-([4-시클로프로필-6'-[4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0055] (9) 2-{[6'-(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0056] (10) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- [0057] (11) 2-([4-시클로프로필-6'-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0058] (12) 2-([6-[1-(2-아미노에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

- [0059] (13) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0060] (14) 2-{{4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0061] (15) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0062] (16) 6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-카르보니트릴,
- [0063] (17) 2-[(6'-아미노-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0064] (18) 2-({6'-[(2-아미노에틸)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0065] (19) 2-{{4-시클로프로필-6'-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0066] (20) 2-({4-시클로프로필-6'-[(2-메톡시에틸)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0067] (21) 2-({4-시클로프로필-6'-[3-히드록시피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0068] (22) 2-({4-시클로프로필-6'-[(3-히드록시프로필)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0069] (23) 2-({4-시클로프로필-6'-[(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0070] (24) 2-({4-시클로프로필-6'-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0071] (25) 2-{{4-시클로프로필-6'-(티오모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0072] (26) 2-{{6'-(4-아미노피페리딘-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0073] (27)
2-({4-시클로프로필-6'-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0074] (28) 2-{{4-시클로프로필-6'-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0075] (29) 2-({6'-[비스(2-히드록시에틸)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0076] (30) 2-{{4-시클로프로필-6'-(1,4-디아제판-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0077] (31) 2-({4-시클로프로필-6'-[3-히드록시피페리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0078] (32) 2-({4-시클로프로필-6-[2-(4-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0079] (33) 2-{{4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0080] (34) 2-{{4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)피리딘-2-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0081] (35) 2-{{4-시클로프로필-6'-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0082] (36) 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-메틸피롤리딘-2-카르복사미드,
- [0083] (37) 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-2-카르복사미드,
- [0084] (38) 2-({4-시클로프로필-6-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0085] (39)
N-[1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]아세트아미드,
- [0086] (40) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-에틸피페라진-1-카르복사미드,
- [0087] (41) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-(프로판-2-일)피페라진-1-카르복사미드,

- [0088] (42) 1-[1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]우레아,
- [0089] (43) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-카르보티오아미드,
- [0090] (44) 2-({4-시클로프로필-6'-[2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0091] (45) 2-({6'-[3-아미노피롤리딘-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0092] (46) 2-({4-시클로프로필-6'-[3-플루오로피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0093] (47) 2-({4-시클로프로필-6'-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0094] (48) 2-{{4-시클로프로필-6'-(2-옥소피롤리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0095] (49) 2-[(4-시클로프로필-6'-메틸-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0096] (50) 2-{{4-시클로프로필-6-(1H-인다졸-6-일)피리딘-2-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0097] (51) 2-{{4-시클로프로필-6-(1H-인다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0098] (52) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-카르복시아미드,
- [0099] (53)
2-({4-시클로프로필-6'-[4-(메탄술포닐)피페라진-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0100] (54) 2-{{6'-[4-아세틸피페라진-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0101] (55) 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-카르복실산,
- [0102] (56) 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-카르복시아미드,
- [0103] (57) 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-카르복시아미드,
- [0104] (58) 2-(4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)-N-메틸아세트아미드,
- [0105] (59) 1-(1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-일)우레아,
- [0106] (60) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}아미노)피페리딘-1-카르복시아미드,
- [0107] (61) 2-{{4-시클로프로필-6'-(2-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0108] (62) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-3-옥소피페라진-1-카르복시아미드,
- [0109] (63) 2-{{4-시클로프로필-5'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0110] (64) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- [0111] (65) 2-({4-시클로프로필-6'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0112] (66) 2-{{4-시클로프로필-6'-(히드록시메틸)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0113] (67) 2-({4-시클로프로필-6'-[(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0114] (68) 2-({4-시클로프로필-5'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0115] (69) 2-({4-시클로프로필-5'-[(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,

- [0116] (70) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- [0117] (71) 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,4'-비피리딘-2'-일}-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- [0118] (72) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)피페리딘-1-카르복시아미드,
- [0119] (73)
4-(3-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}페닐)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- [0120] (74) 2-[(4-시클로프로필-6-{3-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]페닐}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0121] (75) 2-[(4-시클로프로필-6-{4-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]페닐}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0122] (76) 2-{[4-시클로프로필-5'-(피페라진-1-일메틸)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0123] (77)
2-({5'-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0124] (78) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복시아미드,
- [0125] (79) 2-({4-시클로프로필-6-[3-(피페라진-1-일메틸)페닐]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0126] (80) 2-{[4-시클로프로필-5'-(피페리딘-4-일아미노)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0127] (81) 2-{[4-시클로프로필-2'-(피페라진-1-일메틸)-2,4'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0128] (82) 2-({4-시클로프로필-2'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,4'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0129] (83) 2-({4-시클로프로필-5'-[피롤리딘-3-일아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0130] (84) 2-({5'-[(2-아미노에틸)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0131] (85) 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일옥시)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0132] (86) 2-[(4-시클로프로필-5'-{[N-메틸-N-(피페리딘-4-일)아미노]메틸}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0133] (87) 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일아미노)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0134] (88) 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0135] (89) 2-({5'-(아제티딘-3-일아미노)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0136] (90) 2-{[4-시클로프로필-5'-(피페리딘-4-일옥시)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0137] (91) 2-[(4-시클로프로필-5'-{[피롤리딘-3-일메틸]아미노}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0138] (92) 2-{[4-시클로프로필-5'-(1,4-디아제판-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0139] (93) 2-({4-시클로프로필-5'-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0140] (94) 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(피페라진-1-일)에톡시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0141] (95) 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(모르폴린-4-일)에톡시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0142] (96) 2-{[5'-(아제티딘-3-일옥시)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴,
- [0143] (97) 2-[4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)피페리딘-1-일]아세트아미드,
- [0144] (98) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)피페리딘-1-카르복시아미드,

- [0145] (99) 2-({4-시클로프로필-6-[2-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)피리미딘-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0146] (100) 4-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- [0147] (101) 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0148] (102) 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(디메틸아미노)-2-메틸프로폭시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0149] (103) 2-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)아세트아미드,
- [0150] (104)
2-([5'-(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0151] (105) 2-([4-시클로프로필-5'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0152] (106) 2-({4-시클로프로필-5'-[3-히드록시피페리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0153] (107) 2-([4-시클로프로필-5'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0154] (108) 2-([4-시클로프로필-5'-(3-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0155] (109) 2-([4-시클로프로필-5'-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0156] (110) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0157] (111) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0158] (112) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0159] (113) 2-([4-시클로프로필-6-{1-[(1-히드록시시클로헥실)메틸]-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0160] (114) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0161] (115) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0162] (116) 에틸 3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판노에이트,
- [0163] (117) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시프로필)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0164] (118) 3-(6-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드,
- [0165] (119) 메틸 3-(6-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판노에이트,
- [0166] (120) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(4-히드록시부틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0167] (121) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(4-히드록시부틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0168] (122)
3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판아미드,

- [0169] (123) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0170] (124) 3-(5-{6-[1-(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드,
- [0171] (125) 3-(5-{6-[1-(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-메틸프로판아미드,
- [0172] (126) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(피리딘-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0173] (127) 2-({6-[1-(2-시아노에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0174] (128) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[1-(히드록시메틸)시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0175] (129) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0176] (130) 2-({6-(1-벤질-1H-벤즈이미다졸-5-일)-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0177] (131) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0178] (132) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0179] (133) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로펜틸]-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0180] (134) 트랜스-2-(6-{6-[1-(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로펜틸 아세테이트,
- [0181] (135) 2-({4-시클로프로필-6-(1-에틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0182] (136) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0183] (137) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0184] (138) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(시스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0185] (139) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0186] (140) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0187] (141) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0188] (142) 2-({4-시클로프로필-6-(1-에틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0189] (143) 2-({4-시클로프로필-6-(1-시클로프로필-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0190] (144) N-[2-(5-{6-[1-(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)에틸]아세트아미드,

- [0191] (145) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-(트랜스-2-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0192] (146) 2-[(4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0193] (147) 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}메틸)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드,
- [0194] (148) 2-[(4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-4'-메틸-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0195] (149) 2-[(4-시클로프로필-6-[3-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0196] (150) 2-[(4-시클로프로필-6-[2-에틸-1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0197] (151) 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(3-옥소피페라진-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0198] (152) 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0199] (153) 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0200] (154) 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-(히드록시메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0201] (155) 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(피페라진-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0202] (156) 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(4-히드록시피페리딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0203] (157) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[3-히드록시피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0204] (158) 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시아제티딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0205] (159) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0206] (160) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[3-플루오로피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0207] (161) 2-[(6-{1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0208] (162) 2-({6-[1-(4-시아노피페리딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0209] (163) 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0210] (164) 2-({6-[1-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0211] (165) 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(피페리딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,
- [0212] (166) 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)메틸]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴,

- [0213] (167) 2-({4-시클로프로필-6-[2-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0214] (168) 2-({6-[1-(트랜스-4-시아노시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0215] (169) 2-({4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-5'-플루오로-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴,
- [0216] (170) 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴.
- [0217] 본 발명 화합물에는 호변 이성체가 존재하지만, 이들의 각 이성체 및 이들의 혼합물도 본 발명에 포함된다.
- [0218] 본 발명 화합물에 있어서의 호변 이성체란, 예컨대, 분자 중에 존재하는 카르보닐기에 기초한 케토형과 에놀형의 이성체를 가리킨다.
- [0219] 이하에 본 명세서에 있어서의 각 용어를 상세히 설명한다.
- [0220] 「할로젠」으로는 예컨대 불소, 염소, 브롬, 요오드를 들 수 있다.
- [0221] 「알킬」로는 예컨대 직쇄상 또는 분지쇄상의 탄소수 1~8의 알킬, 구체적으로는 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 이소헥실, n-헵틸, 이소헵틸, n-옥틸을 들 수 있다. 그 중에서도 탄소수 1~6의 알킬이 바람직하고, 탄소수 1~3의 알킬이 보다 바람직하다.
- [0222] 「알킬술폰닐」, 「알킬카르보닐」, 「알킬옥시카르보닐」, 「알킬카르보닐아미노」, 「알킬카르보닐옥시」, 「히드록시알킬」, 「모노알킬아미노」, 「디알킬아미노」, 「모노알킬아미노카르보닐」, 「디알킬아미노카르보닐」, 「카르바모일알킬」, 「모노알킬아미노카르보닐알킬」, 「디알킬아미노카르보닐알킬」, 「히드록시카르보닐알킬」, 「모노알킬아미노카르보닐아미노」, 「디알킬아미노카르보닐아미노」의 알킬 부분으로는 상기한 「알킬」과 동일한 것을 들 수 있다.
- [0223] 「알킬렌」으로는 예컨대 직쇄상 또는 분지쇄상의 탄소수 1~8의 알킬렌, 구체적으로는 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌, 옥틸렌을 들 수 있다.
- [0224] 「시클로알킬」로는 예컨대 탄소수 3~8의 시클로알킬, 구체적으로는 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 등을 들 수 있다.
- [0225] 「시클로알킬렌」으로는 예컨대 탄소수 3~8의 시클로알킬렌, 구체적으로는 예컨대 1,1-시클로프로필렌, 1,2-시클로프로필렌, 1,1-시클로부틸렌, 1,2-시클로부틸렌, 1,3-시클로부틸렌, 1,1-시클로펜틸렌, 1,2-시클로펜틸렌, 1,3-시클로펜틸렌, 1,1-시클로헥실렌, 1,2-시클로헥실렌, 1,3-시클로헥실렌, 1,4-시클로헥실렌, 1,1-시클로헵틸렌, 1,2-시클로헵틸렌, 1,3-시클로헵틸렌, 1,4-시클로헵틸렌, 1,1-시클로옥틸렌, 1,2-시클로옥틸렌, 1,3-시클로옥틸렌, 1,4-시클로옥틸렌, 1,5-시클로옥틸렌을 들 수 있다.
- [0226] 「알콕시」로는 예컨대 직쇄상 또는 분지쇄상의 탄소수 1~8의 알콕시, 구체적으로는 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, n-펜틸옥시, n-헥실옥시, n-헵틸옥시, n-옥틸옥시를 들 수 있다.
- [0227] 「1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는 4원~7원의 포화 복소환식기」로는 예컨대 고리 구성 원자로서 S, N, O를 1개 또는 2개 갖는 4원~7원의 포화 복소환식기, 구체적으로는 예컨대 1-아제티디닐, 3-아제티디닐, 1-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 2-테트라히드로피라닐, 3-테트라히드로피라닐, 4-테트라히드로피라닐, 피페리디노, 4-피페리디닐, 1-피페라지닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 1-호모피페라지닐, 4-테트라히드로피라닐을 들 수 있다.
- [0228] 「아릴」로는 예컨대 탄소수 6~10의 아릴, 구체적으로는 예컨대 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸을 들 수 있다. 그 중에서도 페닐이 바람직하다.
- [0229] 「헤테로아릴」로는 예컨대 고리 구성 원자로서 N, O, S를 1개 내지 4개 갖는 5원 또는 6원의 단환식 방향족 복소환기, 또는 고리 구성 원자로서 N, O, S를 1개 내지 4개 갖는 고리 구성 원자수가 8개~10개인 축합 이환식 복소환기를 들 수 있고, 구체적으로는 예컨대 푸릴(예컨대, 2-푸릴, 3-푸릴), 티에닐(예컨대, 2-티에닐, 3-티에닐), 피롤릴(예컨대, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 이미다졸릴(예컨대, 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴), 피라졸릴(예컨대, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴), 트리아졸릴(예컨대, 1,2,4-트리아졸-1-일,

1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-4-일), 테트라졸릴(예컨대, 1-테트라졸릴, 2-테트라졸릴, 5-테트라졸릴), 옥사졸릴(예컨대, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 이속사졸릴(예컨대, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴), 옥사디아졸릴(예컨대, 1,3,4-옥사디아졸-2-일), 티아졸릴(예컨대, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 티아디아졸릴, 이소티아졸릴(예컨대, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴), 피리딜(예컨대, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피리다지닐(예컨대, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐), 피리미디닐(예컨대, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐), 피라지닐(예컨대, 2-피라지닐), 벤즈이미다졸릴(예컨대, 1-벤즈이미다졸릴, 2-벤즈이미다졸릴, 4-벤즈이미다졸릴, 5-벤즈이미다졸릴, 6-벤즈이미다졸릴, 7-벤즈이미다졸릴), 인다졸릴(예컨대, 1-인다졸릴, 3-인다졸릴, 4-인다졸릴, 5-인다졸릴, 6-인다졸릴, 7-인다졸릴), 이소퀴놀릴(예컨대, 1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴, 8-이소퀴놀릴)을 들 수 있다.

[0230] R의 「헤테로아릴」로서는 피리딜(예컨대, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피리미디닐(예컨대, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐), 벤즈이미다졸릴(예컨대, 1-벤즈이미다졸릴, 2-벤즈이미다졸릴, 4-벤즈이미다졸릴, 5-벤즈이미다졸릴, 6-벤즈이미다졸릴, 7-벤즈이미다졸릴), 인다졸릴(예컨대, 1-인다졸릴, 3-인다졸릴, 4-인다졸릴, 5-인다졸릴, 6-인다졸릴, 7-인다졸릴), 이소퀴놀릴(예컨대, 1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴, 8-이소퀴놀릴)이 바람직하다.

[0231] R^A의 「헤테로아릴」로는 이미다졸릴(예컨대, 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴)이 바람직하다.

도면의 간단한 설명

[0232] 도 1은 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 누드 마우스에 이식한 백혈병 모델 마우스를 이용한 약효 평가(연명 효과)를 나타낸다. 종축은 생존율(%)을 나타내고, 횡축은 누드 마우스에 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 이식하고 나서의 일수를 나타낸다.

도 2는 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 누드 마우스에 이식한 백혈병 모델 마우스를 이용한 약효 평가(연명 효과)를 나타낸다. 종축은 생존율(%)을 나타내고, 횡축은 누드 마우스에 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 이식하고 나서의 일수를 나타낸다.

도 3은 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 누드 마우스에 이식한 백혈병 모델 마우스를 이용한 약효 평가(연명 효과)를 나타낸다. 종축은 생존율(%)을 나타내고, 횡축은 누드 마우스에 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 이식하고 나서의 일수를 나타낸다.

도 4는 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 누드 마우스에 이식한 백혈병 모델 마우스를 이용한 약효 평가(연명 효과)를 나타낸다. 종축은 생존율(%)을 나타내고, 횡축은 누드 마우스에 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 이식하고 나서의 일수를 나타낸다.

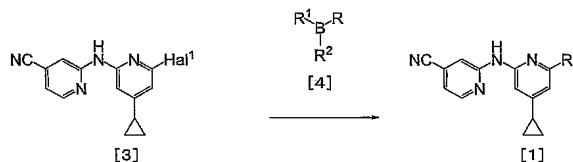
도 5는 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 누드 마우스에 이식한 백혈병 모델 마우스를 이용한 약효 평가(연명 효과)를 나타낸다. 종축은 생존율(%)을 나타내고, 횡축은 누드 마우스에 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 이식하고 나서의 일수를 나타낸다.

도 6은 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 누드 마우스에 이식한 백혈병 모델 마우스를 이용한 약효 평가(연명 효과)를 나타낸다. 종축은 생존율(%)을 나타내고, 횡축은 누드 마우스에 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 이식하고 나서의 일수를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0233] 본 발명 화합물은, 공지 화합물 또는 용이하게 합성 가능한 중간체로부터, 예컨대 하기의 방법에 따라 제조할 수 있다. 본 발명 화합물의 제조에 있어서, 원료가 반응에 영향을 미치는 치환기를 갖는 경우에는, 원료를 미리 공지된 방법에 의해 적당한 보호기로 보호한 후에 반응을 행하는 것이 일반적이다. 보호기는, 반응 후에, 공지된 방법에 의해 이탈할 수 있다.

[0234] 제법 1



[0235]

[0236] (상기 식에서, R은 상기와 동일한 의미이다. R¹, R²는 모두 히드록시를 나타내거나 또는 R¹과 R²가 함께 -O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-, -O-(CH₂)₃-O-, 또는 -O-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-를 나타낸다. Hal¹은 할로젠을 나타낸다.)

[0237]

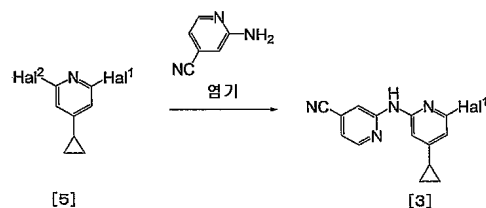
본 반응은, 화합물 [3]과 유기 붕소 화합물 [4]와 팔라듐 촉매를 이용하여, 팔라듐 촉매를 이용한 크로스 커플링 반응으로서 공지된 방법에 의해 행할 수 있다. 본 반응은 예컨대 팔라듐 촉매와 염기의 존재 하, 적당한 용매 중에서 20℃~200℃의 범위 내에서 행할 수 있다. 사용할 수 있는 팔라듐 촉매로는 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드-디클로로메탄 착체, 트리스(디벤질리덴아세톤)(클로로포름)디팔라듐(0), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 아세트산팔라듐(II)을 들 수 있다. 사용할 수 있는 팔라듐 촉매의 양은, 할로겐화아릴 1몰에 대하여 0.001몰~0.3몰의 범위 내가 적당하다. 사용할 수 있는 팔라듐 촉매의 리간드로는 예컨대 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센, 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9'-디메틸크산텐, 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'-비페닐, (±)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸, 2-(디-*t*-부틸포스피노)비페닐, 비스[2-(디페닐포스피노)페닐]에테르, 트리 *tert*-부틸포스핀을 들 수 있다. 사용할 수 있는 반응 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예컨대, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 메탄올, 에탄올 등의 알코올계 용매, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 등의 아미드계 용매, 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소계 용매, 물, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다. 사용할 수 있는 염기로는 예컨대 수산화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 인산칼륨을 들 수 있다. 반응 시간은, 사용하는 원료의 종류, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상, 30분~24시간의 범위 내가 적당하다.

[0238]

본 반응에서 이용하는 유기 붕소 화합물 [4]는 정제한 것을 이용할 수도 있고, 조생성물의 상태로 이용할 수도 있다. 또한, 화합물 [1]은 유기 붕소 화합물 [4]를 조제한 반응계 내에 직접 화합물 [3]을 넣음으로써 제조할 수 있다.

[0239]

또한, 원료 화합물인 화합물 [3]은 예컨대 다음 방법에 따라 제조할 수 있다.



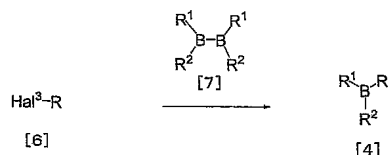
[0240]

[0241] (상기 식에서, Hal¹은 상기와 동일한 의미이다. Hal²는 할로젠을 나타낸다.)

[0242]

본 반응은 화합물 [5]와 2-아미노-4-시아노피리딘을 이용하여 염기 존재 하에서 행하는 부가 반응으로서, 그 자체 공지된 방법에 의해 행할 수 있다. 본 반응은, 예컨대 염기의 존재 하, 적당한 용매 중에서 실온~200℃의 범위 내에서 행할 수 있다. 사용할 수 있는 염기로는 예컨대 수산화나트륨, 나트륨 *tert*-부톡사이드, 인산칼륨을 들 수 있다. 사용할 수 있는 용매로서는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예컨대, 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소계 용매, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란 등의 에테르계 용매, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 1,3-디메틸-2-이미다졸리딘 등의 아미드계 용매, 디메틸술폰, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다. 반응 시간은, 사용하는 원료의 종류, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상, 30분~24시간의 범위 내가 적당하다.

[0243] 또한, 원료 화합물인 화합물 [4]는 예컨대 다음 방법에 따라 제조할 수 있다.

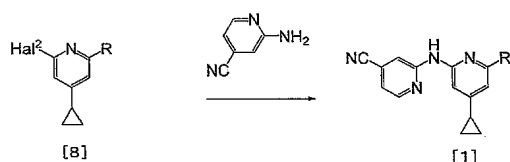


[0244]

[0245] (상기 식에서, R, R¹, R²는 상기와 동일한 의미이다. Hal³은 할로젠을 나타낸다.)

[0246] 본 반응은, 화합물 [6]과 유기 붕소 화합물 [7]과 팔라듐 촉매를 이용하여 상기 제법 1과 동일한 방법에 의해 행할 수 있다.

[0247] 제법 2

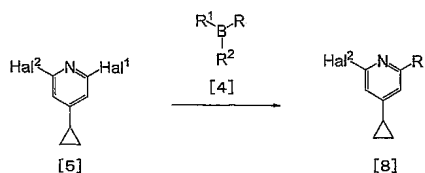


[0248]

[0249] (상기 식에서, R, Hal²는 상기와 동일한 의미이다.)

[0250] 본 반응은 화합물 [8]과 2-아미노-4-시아노피리딘과의 팔라듐 촉매를 이용한 축합 반응이며, 축합 반응으로서 그 자체 공지된 방법에 의해 행해진다. 본 반응은 예컨대 팔라듐 촉매와 염기의 존재 하, 적당한 용매 중, 20℃ ~ 200℃의 범위 내에서 행할 수 있다. 사용할 수 있는 용매로는, 반응에 관여하지 않으면 특별히 한정되지 않지만, 예컨대, 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소계 용매, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란 등의 에테르계 용매, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈 등의 아미드계 용매, 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다. 사용할 수 있는 팔라듐 촉매로는 예컨대 트리스(디벤질리덴아세톤)(클로로포름)디팔라듐(0), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 아세트산팔라듐(II)을 들 수 있다. 사용할 수 있는 팔라듐 촉매의 양은, 할로젠화아릴 1몰에 대하여 0.001몰~1.0몰의 범위 내가 적당하다. 사용할 수 있는 팔라듐 촉매의 리간드로는 예컨대 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센, 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9'-디메틸크산텐, 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐, (±)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸, 2-(디-t-부틸포스피노)비페닐, 비스[2-(디페닐포스피노)페닐]에테르, 트리 t-부틸포스핀을 들 수 있다. 사용할 수 있는 염기로는 예컨대 나트륨 tert-부톡시드, 인산칼륨, 탄산세슘을 들 수 있다. 반응 시간은 사용하는 원료의 종류, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상, 10분~24시간의 범위 내가 적당하다.

[0251] 또한, 원료 화합물인 화합물 [8]은 예컨대 다음 방법에 따라 제조할 수 있다.



[0252]

[0253] (상기 식에서, R, R¹, R², Hal¹, Hal²는 상기와 동일한 의미이다.)

[0254] 본 반응은 화합물 [5]와 유기 붕소 화합물 [4]를 팔라듐 촉매를 이용하여 상기 제법 1과 동일한 방법에 의해 행할 수 있다.

[0255] 또한, 다음에 기재하는 본 발명 화합물에 대해서는 이하에 기재하는 제법에 기초하여 제조할 수도 있다.

[0256] 「-CO₂H」 부분을 갖는 본 발명 화합물은, 대응하는 「-CO₂R³」 부분을 갖는 본 발명 화합물(R³은 알킬을 나타냄)을 상기 제법 1~3 중 어느 하나의 방법에 따라 제조한 후, 가수분해 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0257] 「-CONR⁴(R⁵)」 부분을 갖는 본 발명 화합물(R⁴, R⁵는 동일하거나 또는 상이하고, 각각, H 또는 알킬을 나타냄)

은, 대응하는 「-CO₂H」를 갖는 본 발명 화합물과 NHR⁴(R⁵)로 표시되는 화합물(R⁴, R⁵는 상기와 동일한 의미임)을 아마이드화 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0258] 「-N(COR⁶)-」 부분을 갖는 본 발명 화합물(R⁶은 알킬을 나타냄)은, 대응하는 「-NH-」 부분을 갖는 본 발명 화합물과, 예컨대, (R⁶CO)₂O로 표시되는 화합물(R⁶은 상기와 동일한 의미임) 또는 R⁶CO-Hal⁴로 표시되는 화합물(R⁶은 상기와 동일한 의미임. Hal⁴는 할로젠을 나타냄.)을 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0259] 「-N(CONHR⁷)-」 부분을 갖는 본 발명 화합물(R⁷은 알킬을 나타냄)은, 대응하는 「-NH-」 부분을 갖는 본 발명 화합물과, 예컨대, R⁷-N=C=O로 표시되는 화합물(R⁷은 상기와 동일한 의미임)을 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0260] 「-N(CONH₂)-」 부분을 갖는 본 발명 화합물은, 대응하는 「-NH-」 부분을 갖는 본 발명 화합물과, 예컨대, 트리메틸실릴이소시아네이트를 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0261] 「-N(CSNHR⁸)-」 부분을 갖는 본 발명 화합물(R⁸은 알킬을 나타냄)은, 대응하는 「-NH-」 부분을 갖는 본 발명 화합물과 R⁸-N=C=S로 표시되는 화합물(R⁸은 상기와 동일한 의미임)을 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0262] 「-N(CSNH₂)-」 부분을 갖는 본 발명 화합물은, 대응하는 「-NH-」 부분을 갖는 본 발명 화합물과 트리메틸실릴티오이소시아네이트를 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0263] 「-N(SO₂R⁹)-」 부분을 갖는 본 발명 화합물(R⁹은 알킬을 나타냄)은, 대응하는 「-NH-」 부분을 갖는 본 발명 화합물과, 예컨대, R⁹SO₂-Hal⁵로 표시되는 화합물(R⁹은 상기와 동일한 의미임. Hal⁵는 할로젠을 나타냄.)을 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0264] 「-OCOR¹⁰」 부분을 갖는 본 발명 화합물(R¹⁰은 알킬을 나타냄)은, 대응하는 「-OH」 부분을 갖는 본 발명 화합물과, 예컨대, (R¹⁰CO)₂O로 표시되는 화합물(R¹⁰은 상기와 동일한 의미임) 또는 R¹⁰CO-Hal⁶으로 표시되는 화합물(R⁹은 상기와 동일한 의미임. Hal⁶은 할로젠을 나타냄.)을 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0265] 본 발명 화합물은, 그대로 의약으로서 이용할 수 있지만, 공지된 방법에 의해 의약상 허용되는 염의 형태로 하여 이용할 수도 있다. 이러한 염으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 등의 무기산의 염, 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 말레산, 호박산, 푸마르산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 메탄술폰산 등의 유기산의 염 등을 들 수 있다.

[0266] 예컨대, 본 발명 화합물의 염산염은, 본 발명 화합물을 염산, 염화수소의 알코올 용액, 아세트산에틸 용액, 1,4-디옥산 용액 또는 디에틸에테르 용액과 반응시킴으로써 얻을 수 있다.

[0267] 본 발명 화합물에는 비대칭 탄소를 갖는 것도 있지만, 각 광학 이성체 및 이들의 혼합물 모두 본 발명에 포함된다. 광학 이성체는, 예컨대, 라세미체로부터, 그의 염기성을 이용하여 광학 활성인 산(타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 10-캄파솔폰산 등)을 이용하여 공지된 방법에 의해 광학 분할하거나, 미리 조제한 광학 활성인 화합물을 원료로 이용하여 제조할 수도 있다. 그 외, 키랄 컬럼을 이용한 광학 분할이나 비대칭 합성에 의해 제조할 수도 있다.

[0268] 본 발명 화합물 및 그 의약상 허용되는 염은, 후기의 시험예에 나타난 바와 같이, 높은 Syk 티로신 키나아제 저해 활성을 갖고 있고, Syk 티로신 키나아제가 관여하는 질환, 예컨대, 알레르기성 질환(예컨대, 기관지 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염, 알레르기성 결막염), 자가 면역 질환[예컨대, 만성 관절 류머티즘, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 전신성 홍반성 낭창, 다발성 경화증], 악성 종양[예컨대, B 세포 림프종(예컨대, 소세포성 림프종), B 세포성 백혈병(예컨대, 만성 림프성 백혈병), 말초성 T 세포 림프종-비특정, 혈관 면역 아구형 T 세포 림프종, 미분화 대세포 림프종, 피부형 미분화 대세포 림프종, 균상식육증, 장증형 T 세포 림프종, 절외형 NK/T 세포 림프종, 간비 T 세포 림프종, 피부 봉와직염양 T 세포 림프종, 미만성 대세포형 림프종 또는 여포성 림프종)의 예방제 또는 치료제로서 이용할 수 있다.

[0269] 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염을 의약으로서 투여하는 경우, 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용

되는 염을 그대로 또는 의약적으로 허용되는 무독성 또한 불활성의 담체 중에, 예컨대, 0.001%~99.5%, 바람직하게는 0.1%~90% 함유하는 의약 조성물로 하여, 사람을 포함하는 포유 동물에게 투여한다.

[0270] 담체로는, 고형, 반고형 또는 액상의 희석제, 충전제, 및 그 밖의 처방용 조제 1종 이상이 이용된다. 본 발명에 따른 의약 조성물은, 투여 단위 형태로 투여하는 것이 바람직하다. 의약 조성물은, 조직내 투여, 경구 투여, 정맥내 투여, 국소 투여(경피 투여, 점안, 복강내, 흉강내 등) 또는 경직장적으로 투여할 수 있다. 이들의 투여 방법에 알맞은 제형으로 투여되는 것은 물론이다.

[0271] 의약으로서의 용량은, 연령, 체중, 질병의 종류, 정도 등의 환자의 상태, 투여 경로, 본 발명 화합물의 종류(라세미체인지 광학 활성체인지), 염인지 아닌지, 염의 종류 등을 고려한 후에 조제하는 것이 바람직하지만, 통상은, 성인에 대하여 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염의 유효 성분량으로 하여, 경구 투여의 경우, 1일당, 0.01 mg~5 g/성인의 범위 내, 바람직하게는, 1 mg~1 g/성인의 범위 내가 적당하다. 경우에 따라서는, 이 이하여도 충분하고, 또한 반대로 이 이상의 용량을 필요로 하는 경우도 있다. 통상, 1일 1회 혹은 수회에 나누어 투여하거나, 또는 정맥내 투여의 경우는, 급속 투여하거나 혹은 예컨대 24시간 이내로 지속적으로 투여할 수 있다.

[0272] 실시예

[0273] 이하에, 참고예, 실시예, 시험예 및 제제예를 들어 본 발명을 더욱 상세히 설명하지만, 본 발명은 이들에만 한정되지 않는다.

[0274] 참고예 1 2,6-디클로로피리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트

[0275] 2,6-디클로로피리딘-4-올(24.6 g)(JACS, 2003, 125, 26, 7792-7793), 트리에틸아민(50.2 ml)의 디클로로메탄(450 ml) 용액에, 0℃에서 무수 트리플루오로메탄술포산(30.3 ml)을 40분에 걸쳐 적하하였다. 4-디메틸아미노피리딘(이하, 「DMAP」라고 함)(916 mg)을 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 0℃에서 물 500 ml로 희석하고, 클로로포름 150 ml로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 36.5 g 얻었다.

[0276] 참고예 2 2,6-디클로로-4-시클로프로필피리딘

[0277] 참고예 1에서 얻어진 2,6-디클로로피리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트(38.5 g)의 톨루엔(220 ml) 용액에, 시클로프로필보론산(11.4 g), 탄산세슘(53.1 g), 물(110 ml), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐디클로라이드-디클로로메탄 착체(이하, 「PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂」라고 함)(4.3 g)를 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 추출 조작을 행하여 유기층을 수세하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 21.7 g 얻었다.

[0278] 참고예 3 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴

[0279] 수소화나트륨(6.7 g)의 1,3-디메틸-2-이미다졸리돈(130 ml) 현탁액에 0℃에서 2-아미노-4-시아노피리딘(10.0 g)을 조금씩 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반하였다. 참고예 2에서 얻어진 2,6-디클로로-4-시클로프로필피리딘(13.2 g)의 1,3-디메틸-2-이미다졸리돈(70 ml) 용액을 첨가한 후, 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 방냉 후, 0℃에서 물 500 ml를 천천히 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과하여 취하고, 수세하여 목적 화합물을 담갈색 고체로서 17.3 g 얻었다.

[0280] 참고예 4 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트

[0281] 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(6.0 g)의 디클로로메탄(60 ml) 현탁액에, 피리딘(3.6 ml), 이탄산디-tert-부틸(이하, 「Boc₂O」라고 함)(8.7 ml), DMAP(489 mg)를 순차 첨가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 8.0 g 얻었다.

[0282] 참고예 5 5-브로모-N-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)피리딘-2-아민

[0283] 공정 1 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올의 제조

[0284] 5-브로모-2-클로로피리딘(1.0 g)과 2-아미노에탄올(6 ml)의 혼합물을 130℃에서 24시간 동안 교반한 후, 물로

회석하고, 아세트산에틸로 2회 추출 조작을 행한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 분말로써 970 mg 얻었다.

[0285] 공정 2 5-브로모-N-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)피리딘-2-아민의 제조

[0286] 공정 1에서 얻어진 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올(490 mg)을 N,N-디메틸포름아미드(이하, 「DMF」라고 함)(10 ml)에 용해한 후, 이미다졸(170 mg), 염화tert-부틸디메틸실릴(이하, 「TBSCl」이라 함)(410 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 아세트산에틸로 회석한 후, 물을 첨가하여 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 오일로서 718 mg 얻었다.

[0287] 참고예 6 4-(5-브로모피리딘-2-일)티오모르폴린-1,1-디옥시드

[0288] 2,5-디브로모피리딘(500 mg), 티오모르폴린-1,1-디옥시드(860 mg)를 2-메톡시에탄올(3 ml)에 용해하고, 120℃에서 3일간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 회석한 후, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 200 mg 얻었다.

[0289] 참고예 7 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온

[0290] 공정 1 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-올의 제조

[0291] 2,5-디브로모피리딘(10.0 g)과 피페리딘-4-올(13.0 g)의 혼합물을 130℃에서 4시간 동안 교반하였다. 물로 회석 후, 아세트산에틸로 추출 조작을 행한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 10.4 g 얻었다.

[0292] 공정 2 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온의 제조

[0293] 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-올(300 mg)을 디클로로메탄(10 ml)에 용해한 후, 1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1λ⁵, 2-벤즈요오독솔-3(1H)-온(테스-마틴 시약)(990 mg)을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 회석한 후, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 245 mg 얻었다.

[0294] 참고예 8 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트

[0295] 공정 1 4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-2-온의 제조

[0296] 2,5-디브로모피리딘(500 mg), 피페라진-2-온(634 mg)을 2-에톡시에탄올(1 ml)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(1.1 ml)을 첨가하여 120℃에서 17시간 동안 교반하였다. 물로 회석 후, 클로로포름:메탄올(5:1)로 추출 조작을 행한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 318 mg 얻었다.

[0297] 공정 2 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0298] 공정 1에서 얻어진 4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-2-온(182 mg)을 디클로로메탄(6 ml)에 현탁시키고, Boc₂O(233 mg), DMAP(10 mg), 트리에틸아민(0.2 ml)을 첨가하여 실온에서 교반하였다. DMF(3 ml)를 첨가하여 불용물을 용해시킨 후, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 회석한 후, 포화 식염수로 세정하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 237 mg 얻었다.

[0299] 참고예 9 5-브로모-2-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)아세티딘-1-일)피리딘

[0300] 공정 1 1-(5-브로모피리딘-2-일)아세티딘-3-올의 제조

[0301] 5-브로모-2-플루오로피리딘(517 mg), 아세티딘-3-올 염산염(644 mg)에 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(이하, 「DBU」라고 함)(2.2 ml)를 첨가하여 160℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 회석한 후, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 630 mg 얻었다.

- [0302] 공정 2 5-브로모-2-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}아제티딘-1-일)피리딘의 제조
- [0303] 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모피리딘-2-일)아제티딘-3-올(630 mg)을 DMF(10 ml)에 용해한 후, 이미다졸(225 mg), TBSCl(500 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 950 mg 얻었다.
- [0304] 참고예 10 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트
- [0305] 2,5-디브로모피리딘(2.0 g)의 2-메톡시에탄올(2 ml) 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(4.4 ml), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(4.8 g)를 첨가하여 120℃에서 종일 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 3회 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 2.9 g 얻었다.
- [0306] 참고예 11 (4R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-2-온
- [0307] 공정 1 (4R)-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-2-온의 제조
- [0308] (4R)-4-히드록시-피롤리딘-2-온(505 mg)을 DMF(3 ml)에 용해한 후, 이미다졸(510 mg), TBSCl(830 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 종일 교반하였다. 0℃에서 물 20 ml를 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 석출 고체를 여과하여 취하여 수세하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 1.0 g 얻었다.
- [0309] 공정 2 (4R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-2-온의 제조
- [0310] 2,5-디브로모피리딘(400 mg), 공정 1에서 얻어진 (4R)-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-2-온(400 mg), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(이하, 「Xantphos」라고 함)(98 mg), 인산칼륨(1.08 g), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐-클로로포름 착체(이하, 「Pd₂(dba)₃·CHCl₃」라고 함)(88 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(10 ml)을 첨가하여 게 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 400 mg 얻었다.
- [0311] 참고예 12 1-[4-(5-브로모피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일]에타논
- [0312] 2,5-디브로모피리딘(500 mg), 1-(1,4-디아제판-1-일)에타논(900 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.1 ml)을 첨가하여 125℃에서 종일 교반하였다. 반응액을 물로 희석한 후, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 580 mg 얻었다.
- [0313] 참고예 13 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트
- [0314] 2,5-디브로모피리딘(1.3 g), tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트(3.3 g)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민(2.9 ml)을 첨가하여 130℃에서 밤새 교반하였다. 반응액을 물로 희석한 후, 아세트산에틸로 3회 추출 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 황산마그네슘으로 유기층을 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 오일로서 2.0 g 얻었다.
- [0315] 참고예 14 (4S)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-2-온
- [0316] 공정 1 (4S)-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-2-온의 제조
- [0317] (4S)-4-히드록시-피롤리딘-2-온(505 mg)을 DMF(3 ml)에 용해한 후, 이미다졸(510 mg), TBSCl(830 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 0℃에서 물 20 ml를 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 석출 고체를 여과하여 취하여 수세하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 925 mg 얻었다.
- [0318] 공정 2 (4S)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-2-온의 제조
- [0319] 2,5-디브로모피리딘(400 mg), 공정 1에서 얻어진 (4S)-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-2-온(437 mg), Xantphos(98 mg), 인산칼륨(1.1 g), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(88 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(10 ml)을 첨가하여 게 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제

거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 412 mg 얻었다.

[0320] 참고예 15 5-브로모-N-(트랜스-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)피리딘-2-아민

[0321] 공정 1 트랜스-4-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]시클로헥산올의 제조

[0322] 2,5-디브로모피리딘(1.0 g), 트랜스-4-아미노시클로헥산올(1.5 g)의 혼합물에 2-에톡시에탄올(1 ml), DBU(1.9 ml)를 순차 첨가하여 160℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 포화 식염수로 희석하고, 아세트산에틸로 2회 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 380 mg 얻었다.

[0323] 공정 2 5-브로모-N-(트랜스-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)피리딘-2-아민의 제조

[0324] 공정 1에서 얻어진 트랜스-4-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]시클로헥산올(380 mg)을 DMF(3 ml)에 용해한 후, 이미다졸(191 mg), TBSCl(423 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 2일간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 포화 식염수로 세정하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 무색 오일로서 440 mg 얻었다.

[0325] 참고예 16 tert-부틸 [2-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)에틸]카르바메이트

[0326] 1,4-디브로모-2-니트로벤젠(500 mg), tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트(1.53 g), 탄산칼륨(790 mg)을 tert-부탄올(2 ml)에 현탁시키고, 마이크로웨이브 조사 하에 반응을 행하였다(Biotage INITIATOR, 120℃ 20분간, 140℃ 40분간). 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 수세하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 에탄올:물(4:1)(19 ml)에 용해하고, 철(1.1 g), 염화암모늄(53 mg)을 첨가하여 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물에 오르토포름산트리메틸(2 ml), p-톨루엔술폰산피리디늄(528 mg)을 첨가하여 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 아세트산에틸로 희석, 수세하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 비정질로서 600 mg 얻었다.

[0327] 참고예 17 5-브로모-1-(트랜스-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸

[0328] 공정 1 트랜스-4-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올의 제조

[0329] 1,4-디브로모-2-니트로벤젠(1.0 g), 트랜스-4-아미노시클로헥산올(820 mg), N,N-디이소프로필에틸아민(3.1 ml)의 혼합물을 N-메틸피롤리돈(8 ml)에 용해하고, 마이크로웨이브 조사 하에 반응을 행하였다(Biotage INITIATOR, 200℃ 30분간). 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 물, 포화 식염수로 순차 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 조(粗)니트로체를 얻었다. 얻어진 조니트로체를 아세트산(2.5 ml), 에탄올(2.5 ml)에 용해시키고, 철(303 mg)을 첨가한 후, 80℃에서 30분간 교반하였다. 아세트산(1 ml), 에탄올(1 ml), 철(303 mg)을 첨가하여 80℃에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 또한, 철(303 mg)을 추가하여 80℃에서 30분간 교반하였다. 여기서 오르토포름산트리메틸(396 μl)을 첨가하여 80℃에서 45분간 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸, 2 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담갈색 비정질로서 431 mg 얻었다.

[0330] 공정 2 5-브로모-1-(트랜스-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸의 제조

[0331] 공정 1에서 얻어진 트랜스-4-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올(500 mg)과 이미다졸(345 mg)의 DMF(5 ml) 용액에, TBSCl(383 mg)을 첨가하여 실온에서 3일간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담갈색 고체로서 507 mg 얻었다.

[0332] 참고예 18 5-브로모-1-메틸-1H-벤즈이미다졸

[0333] 1,4-디브로모-2-니트로벤젠(50 g)에 메탄올(80 ml), 메틸아민의 40% 메탄올 용액(170 ml)을 순차 첨가하여 봉관 중 100℃에서 19시간 동안 교반하였다. 메틸아민의 40% 메탄올 용액(50 ml)을 추가하여 100℃에서 4시간 더 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거하고, 얻어진 적색 고체를 아세트산(250 ml), 에탄올(250 ml)에 용해하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 동 온도에서 철(49 g)을 조금씩 첨가하였다. 80℃에서 10분간 교반한 후, 동 온도에

서 오르토포름산트리메틸(105 ml)을 10분할로 첨가하였다. 80℃에서 10분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 4 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 불용물을 셀라이트 여과 분별하고, 메탄올, 아세트산에틸로 순차 세정하였다. 합한 여액, 세정액을 농축하고, 농축 잔류물에 아세트산에틸과 4 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거하고, 목적 화합물을 다색 고체로서 38 g 얻었다.

[0334] 참고예 19 5-브로모-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤즈이미다졸

[0335] 참고예 17 공정 1에 따라 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 비정질로서 480 mg 얻었다.

[0336] 참고예 20 tert-부틸 {2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에틸}카르바메이트

[0337] 5-브로모-2-클로로피리딘(1.5 g), tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트(3.8 g)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민(4.0 ml)을 첨가하여 125℃에서 1일간 교반하였다. 반응액을 물로 희석한 후, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 670 mg 얻었다.

[0338] 참고예 21 5-브로모-2-(4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘-1-일)피리딘

[0339] 참고예 5에 따라 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 662 mg 얻었다.

[0340] 참고예 22 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민

[0341] 참고예 7 공정 1에 따라 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 240 mg 얻었다.

[0342] 참고예 23 5-브로모-2-[(3R)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-1-일]피리딘

[0343] 공정 1 (3R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-올의 제조

[0344] 참고예 8 공정 1에 따라 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 1.5 g 얻었다.

[0345] 공정 2 5-브로모-2-[(3R)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-1-일]피리딘의 제조

[0346] 공정 1에서 얻어진 (3R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-올(1.5 g), TBSCl(1.1 g)을 디클로로메탄(30 ml)에 용해한 후, 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민(1.4 ml), DMAP(75 mg)를 순차 첨가하여 실온에서 70시간 동안 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액으로 희석한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 2.2 g 얻었다.

[0347] 참고예 24 5-브로모-N-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)피리딘-2-아민

[0348] 참고예 5에 따라, 5-브로모-2-클로로피리딘 대신에 2,5-디브로모피리딘, 2-아미노에탄올 대신에 3-아미노프로판올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 900 mg 얻었다.

[0349] 참고예 25 5-브로모-N-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2,2-디메틸프로필)피리딘-2-아민

[0350] 참고예 5에 따라, 5-브로모-2-클로로피리딘 대신에 2,5-디브로모피리딘, 2-아미노에탄올 대신에 3-아미노-2,2-디메틸프로판-1-올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 유상물로서 800 mg 얻었다.

[0351] 참고예 26 5-브로모-2-[(3S)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-1-일]피리딘

[0352] 참고예 23에 따라, (S)-피롤리딘-3-올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 1.7 g 얻었다.

[0353] 참고예 27 5-브로모-2-[4-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)피페리딘-1-일]피리딘

[0354] 참고예 5에 따라, 5-브로모-2-클로로피리딘 대신에 2,5-디브로모피리딘, 2-아미노에탄올 대신에 피페리딘-4-일메탄올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 235 mg 얻었다.

[0355] 참고예 28 4-(5-브로모피리딘-2-일)티오모르폴린

[0356] 참고예 7 공정 1에 따라, 피페리딘-4-올 대신에 티오모르폴린을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 485 mg 얻었다.

[0357] 참고예 29 tert-부틸 [1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일]카르바메이트

- [0358] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 1.1 g 얻었다.
- [0359] 참고예 30 tert-부틸 [1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일]메틸카르바메이트
- [0360] 수산화나트륨(113 mg)의 DMF(3 ml) 현탁액에 참고예 29에서 얻어진 tert-부틸 [1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일]카르바메이트(400 mg)의 DMF(10 ml) 용액을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 요오도메탄(84 μ l)을 첨가하여 실온에서 3시간 더 교반하였다. 반응액을 물로 희석한 후, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 410 mg 얻었다.
- [0361] 참고예 31 5-브로모-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘
- [0362] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 4-플루오로피페리딘을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 370 mg 얻었다.
- [0363] 참고예 32 5-브로모-N,N-비스(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)피리딘-2-아민
- [0364] 공정 1 2,2'-[(5-브로모피리딘-2-일)이미노]디에탄올의 제조
- [0365] 2,5-디브로모피리딘(1.5 g), 2,2'-아잔디일디에탄올(5 ml)을 2-에톡시에탄올(3 ml)에 용해하고, 130℃에서 24시간 동안 교반하였다. 물로 희석 후, 아세트산에틸로 추출 조작을 행한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 유상물로서 1.4 g 얻었다.
- [0366] 공정 2 5-브로모-N,N-비스(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)피리딘-2-아민의 제조
- [0367] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 1에서 얻어진 2,2'-[(5-브로모피리딘-2-일)이미노]디에탄올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 560 mg 얻었다.
- [0368] 참고예 33 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트
- [0369] 참고예 12에 따라, 1-(1,4-디아제판-1-일)에타논 대신에 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 780 mg 얻었다.
- [0370] 참고예 34 5-브로모-2-[(3S)-3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘-1-일]피리딘
- [0371] 공정 1 (3S)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-3-올의 제조
- [0372] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 (S)-피페리딘-3-올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 530 mg 얻었다.
- [0373] 공정 2 5-브로모-2-[(3S)-3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘-1-일]피리딘의 제조
- [0374] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 1에서 얻어진 (3S)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-3-올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 604 mg 얻었다.
- [0375] 참고예 35 5-브로모-2-[(3R)-3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘-1-일]피리딘
- [0376] 참고예 34에 따라, (S)-피페리딘-3-올 대신에 (R)-피페리딘-3-올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 313 mg 얻었다.
- [0377] 참고예 36 5-브로모-2-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘-1-일)피리미딘
- [0378] 참고예 5에 따라, 5-브로모-2-클로로피리딘 대신에 5-브로모-2-클로로피리미딘, 2-아미노에탄올 대신에 피페리딘-4-올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 780 mg 얻었다.
- [0379] 참고예 37 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-메틸-1,4-디아제판
- [0380] 참고예 12에 따라, 1-(1,4-디아제판-1-일)에타논 대신에 1-메틸-1,4-디아제판을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 550 mg 얻었다.
- [0381] 참고예 38 (S)-tert-부틸 1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복실레이트
- [0382] 참고예 12에 따라, 1-(1,4-디아제판-1-일)에타논 대신에 (S)-tert-부틸 피롤리딘-2-카르복실레이트를 이용하여

합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 595 mg 얻었다.

- [0383] 참고예 39 1-(4-브로모페닐)-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘
- [0384] 공정 1 1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-올의 제조
- [0385] 1,4-디브로모벤젠(1.3 g), 피페리딘-4-올(506 mg), (±)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌(이하, 「(±)-BINAP」라고 함)(467 mg), 나트륨 tert-부톡사이드(이하, 「NaOtBu」라고 함)(625 mg), Pd₂(dba)₃ · CHCl₃(129 mg)의 혼합물에 톨루엔(30 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하고, 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 711 mg 얻었다.
- [0386] 공정 2 1-(4-브로모페닐)-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘의 제조
- [0387] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 1에서 얻어진 1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-올(307 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 454 mg 얻었다.
- [0388] 참고예 40 N-[(3S)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]아세트아미드
- [0389] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 (S)-N-(피롤리딘-3-일)아세트아미드(541 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 440 mg 얻었다.
- [0390] 참고예 41 tert-부틸 [(3S)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]카르바메이트
- [0391] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트(1.57 g)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 1.3 g 얻었다.
- [0392] 참고예 42 (R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드
- [0393] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 (R)-피롤리딘-2-카르복사미드(200 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 80 mg 얻었다.
- [0394] 참고예 43 5-브로모-2-[(2S)-2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸]피롤리딘-1-일]피리딘
- [0395] 공정 1 [(2S)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-2-일]메탄올의 제조
- [0396] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 (S)-피롤리딘-2-일메탄올(477 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 630 mg 얻었다.
- [0397] 공정 2 5-브로모-2-[(2S)-2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸]피롤리딘-1-일]피리딘의 제조
- [0398] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 1에서 얻어진 (2S)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-2-일메탄올(630 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 930 mg 얻었다.
- [0399] 참고예 44 tert-부틸 [(3R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]카르바메이트
- [0400] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트(1.18 g)를, 2-에톡시에탄올 대신에 1-부탄올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 660 mg 얻었다.
- [0401] 참고예 45 N-[(3R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]아세트아미드
- [0402] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 (R)-N-(피롤리딘-3-일)아세트아미드(811 mg)를, 2-에톡시에탄올 대신에 1-부탄올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 530 mg 얻었다.
- [0403] 참고예 46 5-브로모-2-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]피리딘
- [0404] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 (R)-3-플루오로피롤리딘(795 mg)을, 2-에톡시에탄올 대신에 1-부탄올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 385 mg 얻었다.
- [0405] 참고예 47 (3R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민
- [0406] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 (R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민(723 mg)을, 2-에톡시에탄올 대신에 1-부탄올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 비정질로서 470 mg 얻었다.

- [0407] 참고예 48 1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-2-온
- [0408] 참고예 11 공정 2에 따라, (4R)-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]피롤리딘-2-온 대신에 피롤리딘-2-온(178 μl)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 375 mg 얻었다.
- [0409] 참고예 49 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-(메탄술폰닐)피페라진
- [0410] 공정 1 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진의 제조
- [0411] 참고예 10에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(900 mg)의 염화메틸렌(10 ml) 용액에 0℃에서 트리플루오로아세트산(이하, 「TFA」라고 함)(3 ml)을 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 1 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 수층의 pH를 10~11로 조절하였다. 클로로포름:메탄올(10:1)로 추출 조작을 행하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 447 mg 얻었다.
- [0412] 공정 2 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-(메탄술폰닐)피페라진의 제조
- [0413] 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진(210 mg)의 염화메틸렌(3 ml) 용액에, 0℃에서 트리에틸아민(313 μl), 염화메탄술폰닐(87 μl)을 순차 첨가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 반응액을 수세하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 헥산:아세트산에틸(20:1)로 세정하고, 목적 화합물을 갈색 고체로서 240 mg 얻었다.
- [0414] 참고예 50 1-[4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-일]에탄올
- [0415] 참고예 49 공정 2에 따라, 염화메탄술폰닐 대신에 아세틸클로라이드(92 μl)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 195 mg 얻었다.
- [0416] 참고예 51 2-(트리메틸실릴)에틸 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트
- [0417] 공정 1 에틸 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 제조
- [0418] 참고예 7 공정 1에 따라, 피페리딘-4-올 대신에 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트(3.0 g)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 1.96 g 얻었다.
- [0419] 공정 2 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실산의 제조
- [0420] 공정 1에서 얻어진 에틸 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트(1.0 g)의 메탄올(20 ml) 용액에 2 N 수산화나트륨 수용액(6 ml)을 첨가하여 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 물을 첨가하여 2 N 염산으로 수층의 pH를 3~4로 조절하였다. 생성된 고체를 여과하여 취하여 수세하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 693 mg 얻었다.
- [0421] 공정 3 2-(트리메틸실릴)에틸 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 제조
- [0422] 공정 2에서 얻어진 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실산(190 mg), 2-트리메틸실릴에탄올(191 μl), 디이소프로필에틸아민(232 μl)의 염화메틸렌(4 ml) 현탁액에, 0℃에서 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(이하, 「WSCD·HCl」이라고 함)(206 mg), DMAP(82 mg)를 순차 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 212 mg 얻었다.
- [0423] 참고예 52 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-카르복시아미드
- [0424] 공정 1 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-카르보니트릴의 제조
- [0425] 2,5-디브로모피리딘(1.0 g)과 4-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-카르보니트릴(2.6 g)의 혼합물을 120℃에서 19시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, 아세트산에틸로 3회 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 분말로서 1.42 g 얻었다.
- [0426] 공정 2 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-카르복시아미드의 제조
- [0427] 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-카르보니트릴(500 mg)에 진한 황산

(14 ml)을 첨가하여 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응액에 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 반응액의 pH를 10~11로 조절하였다. 석출된 고체를 여과하여 취하여 수세하고, 목적 화합물을 백색 분말로서 354 mg 얻었다.

[0428] 참고예 53 4-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복시아미드

[0429] 공정 1 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0430] 참고예 8 공정 1에 따라, 피페라진-2-온 대신에 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(2.1 g)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 400 mg 얻었다.

[0431] 공정 2 4-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복시아미드의 제조

[0432] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(400 mg)의 테트라히드로푸란(이하, 「THF」라고 함)(6 ml) 용액에 4 N 염산-아세트산에틸 용액(4 ml)을 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물에 THF(6 ml), 트리에틸아민(470 μl), 트리메틸실릴이소시아네이트(194 μl)를 순차 첨가하여 실온에서 1일간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 357 mg 얻었다.

[0433] 참고예 54 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트

[0434] 참고예 11 공정 2에 따라, (4R)-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}피롤리딘-2-온 대신에 tert-부틸 3-옥소피페라진-1-카르복실레이트(930 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 1.45 g 얻었다.

[0435] 참고예 55 4-(5-브로모피리딘-2-일)-3-옥소피페라진-1-카르복시아미드

[0436] 참고예 54에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트(420 mg)의 염화메틸렌(2 ml) 용액에 TFA(1 ml)를 첨가하여 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 잔류물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물에, 염화메틸렌(3 ml), 트리메틸실릴이소시아네이트(0.21 ml), 트리에틸아민(0.15 ml)을 순차 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 130 mg 얻었다.

[0437] 참고예 56 4-(5-브로모피리딘-3-일)티오모르폴린 1,1-디옥시드

[0438] 3,5-디브로모피리딘(500 mg), 티오모르폴린 1,1-디옥시드(343 mg), Xantphos(123 mg), NaOtBu(305 mg), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(110 mg)의 혼합물에 톨루엔(6 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 고체로서 324 mg 얻었다.

[0439] 참고예 57 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드

[0440] 공정 1 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트의 제조

[0441] 참고예 56에 따라, 티오모르폴린 1,1-디옥시드 대신에 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트(930 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 적색 유상물로서 860 mg 얻었다.

[0442] 공정 2 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드의 제조

[0443] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(860 mg)에 2 N 염산-에탄올 용액(10 ml)을 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물에, 에탄올(10 ml), 시안산칼륨(392 mg), 아세트산(0.28 ml)을 순차 첨가하여 실온에서 1일간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 550 mg 얻었다.

[0444] 참고예 58 4-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]피페라진-2-온

[0445] 5-브로모-2-포르밀피리딘(300 mg), 피페라진-2-온(485 mg)의 메탄올(5 ml) 용액에 염화티오닐(0.1 ml)을 첨가하여 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액에 트리아세톡시수소화붕소나트륨(1 g)을 첨가하여 17시간 동안 더

교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 227 mg 얻었다.

[0446] 참고예 59 4-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]-1,4-디아제판-1-카르복시아미드

[0447] 공정 1 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]-1,4-디아제판-1-카르복실레이트의 제조

[0448] tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트(810 mg)의 메탄올(8 ml) 용액에, 5-브로모-2-포르밀피리딘(500 mg), 트리아세톡시수소화붕소나트륨(1.1 g)을 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 660 mg 얻었다.

[0449] 공정 2 4-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]-1,4-디아제판-1-카르복시아미드의 제조

[0450] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(660 mg)에 2 N 염산-에탄올 용액(9 ml)을 첨가하여 실온에서 1일간 교반하였다. 반응액을 1 N 수산화나트륨 수용액으로 중화시킨 후, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물에, 에탄올(9 ml), 시안산칼륨(290 mg), 아세트산(204 μ l)을 순차 첨가하여 실온에서 2일간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 162 mg 얻었다.

[0451] 참고예 60 (5-브로모피리딘-2-일)메탄올

[0452] 5-브로모-2-포르밀피리딘(300 mg)의 메탄올(5 ml) 용액에, 트리아세톡시수소화붕소나트륨(684 mg)을 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 260 mg 얻었다.

[0453] 참고예 61 4-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]티오모르폴린 1,1-디옥시드

[0454] 공정 1 5-브로모-2-(클로로메틸)피리딘 염산염의 제조

[0455] 참고예 60에서 얻어진 (5-브로모피리딘-2-일)메탄올(1.9 g)에 0℃에서 염화티오닐(7.4 ml)을 천천히 첨가한 후, 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 다시 0℃에서 디에틸에테르(10 ml)를 첨가하여 그대로 30분간 교반하였다. 석출 고체를 여과하여 취함으로써, 목적 화합물을 백색 고체로서 1.5 g 얻었다.

[0456] 공정 2 4-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]티오모르폴린 1,1-디옥시드의 제조

[0457] 공정 1에서 얻어진 5-브로모-2-(클로로메틸)피리딘 염산염(300 mg), 티오모르폴린-1,1-디옥시드(500 mg)의 DMF(3.5 ml) 용액에 트리에틸아민(0.52 ml)을 첨가하여 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 식염수로 3회 세정하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 275 mg 얻었다.

[0458] 참고예 62 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]피페라진-2-온

[0459] 공정 1 (5-브로모피리딘-3-일)메탄올의 제조

[0460] 5-브로모니코틴산에틸(2.3 g)의 메탄올(35 ml) 용액에 0℃에서 수소화붕소나트륨(1.5 g)을 첨가하여 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 염화메틸렌으로 3회 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 유상물로서 1.0 g 얻었다.

[0461] 공정 2 3-브로모-5-(클로로메틸)피리딘 염산염의 제조

[0462] 공정 1에서 얻어진 (5-브로모피리딘-3-일)메탄올(1.0 g)에 0℃에서 염화티오닐(3.9 ml)을 천천히 첨가한 후, 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 다시 0℃에서 디에틸에테르(5 ml)를 첨가하여 그대로 30분간 교반하였다. 석출 고체를 여과하여 취함으로써, 목적 화합물을 백색 고체로서 1.1 g 얻었다.

[0463] 공정 3 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]피페라진-2-온의 제조

- [0464] 공정 2에서 얻어진 3-브로모-5-(클로로메틸)피리딘 염산염(250 mg), 피페라진-2-온(206 mg)의 DMF(1 ml) 용액에 트리에틸아민(0.43 ml)을 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 230 mg 얻었다.
- [0465] 참고예 63 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]티오모르폴린 1,1-디옥시드
- [0466] 참고예 62 공정 3에 따라, 피페라진-2-온 대신에 티오모르폴린 1,1-디옥시드(500 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 352 mg 얻었다.
- [0467] 참고예 64 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]-1,4-디아제판-1-카르복시아미드
- [0468] 실시예 59에 따라, 5-브로모-2-포르밀피리딘 대신에 5-브로모-3-포르밀피리딘(500 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 375 mg 얻었다.
- [0469] 참고예 65 4-(4-브로모피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드
- [0470] 4-브로모-2-클로로피리딘(770 mg), 1,4-디아제판(1.2 g)의 아세토니트릴(2 ml) 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 방냉 후, 10% 수산화나트륨 수용액(12 ml)을 첨가하고, 클로로포름으로 3회 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물에, 에탄올(12 ml), 시안산칼륨(650 mg), 아세트산(0.46 ml)을 순차 첨가하여 실온에서 2일간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 60 mg 얻었다.
- [0471] 참고예 66 4-[(5-클로로피리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-카르복시아미드
- [0472] 공정 1 tert-부틸 4-[(5-클로로피리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [0473] 3,5-디클로로피리딘(500 mg), tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(745 mg), Xantphos(196 mg), NaOtBu(488 mg), Pd₂(dba)₃(155 mg)의 혼합물에 톨루엔(9 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 450 mg 얻었다.
- [0474] 공정 2 4-[(5-클로로피리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-카르복시아미드의 제조
- [0475] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-클로로피리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(450 mg)의 THF(5 ml) 용액에 4 N 염산-아세트산에틸 용액(4 ml)을 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물에, 에탄올(5 ml), 시안산칼륨(352 mg), 아세트산(0.25 ml)을 순차 첨가하여 실온에서 1일간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 180 mg 얻었다.
- [0476] 참고예 67 4-(3-브로모페닐)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드
- [0477] 공정 1 tert-부틸 4-(3-브로모페닐)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트의 제조
- [0478] 1,3-디브로모벤젠(700 mg), tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트(624 mg), Xantphos(172 mg), NaOtBu(428 mg), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(154 mg)의 혼합물에 톨루엔(15 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 606 mg 얻었다.
- [0479] 공정 2 4-(3-브로모페닐)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드의 제조
- [0480] 참고예 57 공정 2에 따라, tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(3-브로모페닐)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(606 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 420 mg 얻었다.
- [0481] 참고예 68 4-(3-브로모벤질)피페라진-2-온
- [0482] 참고예 62 공정 3에 따라, 3-브로모-5-(클로로메틸)피리딘 염산염 대신에 1-브로모-3-브로모메틸벤젠(250 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 260 mg 얻었다.

- [0483] 참고예 69 4-(4-브로모벤질)피페라진-2-온
- [0484] 참고예 62 공정 3에 따라, 3-브로모-5-(클로로메틸)피리딘 염산염 대신에 1-브로모-4-브로모메틸벤젠(250 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 280 mg 얻었다.
- [0485] 참고예 70 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트
- [0486] 5-브로모-3-포르밀피리딘(500 mg)의 염화메틸렌(5 ml) 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(751 mg), 트리아세톡시수소화붕소나트륨(1.14 g)을 첨가하여 실온에서 1일간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 860 mg 얻었다.
- [0487] 참고예 71 tert-부틸 4-(3-브로모벤질)피페라진-1-카르복실레이트
- [0488] 1-브로모-3-브로모메틸벤젠(250 mg), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(205 mg)의 염화메틸렌(1 ml) 용액에 트리에틸아민(0.21 ml)을 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 그대로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 320 mg 얻었다.
- [0489] 참고예 72 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트
- [0490] 참고예 56에 따라, 티오모르폴린 1,1-디옥시드 대신에 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(540 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 500 mg 얻었다.
- [0491] 참고예 73 tert-부틸 4-[(4-브로모피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트
- [0492] 공정 1 (4-브로모피리딘-2-일)메탄올의 제조
- [0493] 수소화알루미늄리튬(232 mg)의 THF(12 ml) 현탁액에 0℃에서 메틸 4-브로모피콜리네이트(1.1 g)의 THF(18 ml) 용액을 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담갈색 유상물로서 270 mg 얻었다.
- [0494] 공정 2 4-브로모-2-(클로로메틸)피리딘 염산염의 제조
- [0495] 공정 1에서 얻어진 (4-브로모피리딘-2-일)메탄올(270 mg)에 0℃에서 염화티오닐(1.0 ml)을 천천히 첨가한 후, 70℃에서 30분간 교반하였다. 다시 0℃에서 디에틸에테르를 첨가하여 그대로 30분간 교반하였다. 석출 고체를 여과하여 취함으로써, 목적 화합물을 갈색 고체로서 275 mg 얻었다.
- [0496] 공정 3 tert-부틸 4-[(4-브로모피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트의 제조
- [0497] 공정 2에서 얻어진 4-브로모-2-(클로로메틸)피리딘 염산염(133 mg), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(153 mg)의 DMF(0.4 ml) 용액에 트리에틸아민(0.23 ml)을 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 193 mg 얻었다.
- [0498] 참고예 74 4-[(4-브로모피리딘-2-일)메틸]피페라진-2-온
- [0499] 참고예 73 공정 3에 따라, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 대신에 피페라진-2-온(114 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 유상물로서 138 mg 얻었다.
- [0500] 참고예 75 tert-부틸 (3R)-3-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트
- [0501] 참고예 56에 따라, 티오모르폴린 1,1-디옥시드 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트(436 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 450 mg 얻었다.
- [0502] 참고예 76 tert-부틸 (3S)-3-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트
- [0503] 참고예 56에 따라, 티오모르폴린 1,1-디옥시드 대신에 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트(350 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 264 mg 얻었다.
- [0504] 참고예 77 tert-부틸 {2-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]에틸}카르바메이트

- [0505] 3,5-디브로모피리딘(766 mg), tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트(570 mg), Xantphos(188 mg), 탄산세슘(1.69 g), Pd₂(dba)₃(148 mg)의 혼합물에 톨루엔(15 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 5시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 540 mg 얻었다.
- [0506] 참고예 78 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메톡시]피페리딘-1-카르복실레이트
- [0507] 참고예 62 공정 2에서 얻어진 3-브로모-5-(클로로메틸)피리딘 염산염(150 mg), tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트(280 mg)의 DMF(2 ml) 용액에 수소화나트륨(62 mg)을 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 물, 포화 식염수로 순차 세정하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 146 mg 얻었다.
- [0508] 참고예 79 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸](메틸)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트
- [0509] 공정 1 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [0510] 참고예 62 공정 3에 따라, 피페라진-2-온 대신에 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(833 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 480 mg 얻었다.
- [0511] 공정 2 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸](메틸)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [0512] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트의 제조(250 mg)의 염화메틸렌(1 ml) 용액에, 36% 포름알데히드 수용액(0.21 ml), 트리아세톡시수소화붕소나트륨(290 mg)을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 그대로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 230 mg 얻었다.
- [0513] 참고예 80 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸](tert-부톡시카르보닐)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트
- [0514] 참고예 79 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트(225 mg)의 염화메틸렌(2 ml) 용액에 Boc₂O(199 mg), 트리에틸아민(0.17 ml)을 순차 첨가하여 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 그대로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 비정질로서 240 mg 얻었다.
- [0515] 참고예 81 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}피페리딘-1-카르복실레이트
- [0516] 참고예 56에 따라, 티오모르폴린 1,1-디옥시드 대신에 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(295 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 295 mg 얻었다.
- [0517] 참고예 82 tert-부틸 3-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]아제티딘-1-카르복실레이트
- [0518] 3,5-디브로모피리딘(708 mg), tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트(566 mg), (±)-BINAP(280 mg), NaOtBu(575 mg), Pd₂(dba)₃(274 mg)의 혼합물에 톨루엔(15 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 5시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 비정질로서 317 mg 얻었다.
- [0519] 참고예 83 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트
- [0520] 5-브로모피리딘-3-올(500 mg), tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트(870 mg), 트리페닐포스핀(1.13 g)의 톨루엔(15 ml) 용액에 아조카르복실산디에틸(이하, 「DEAD」라고 함)(2.2 M 톨루엔 용액, 2.0 ml)을 첨가하여 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 무색 오일로서 965 mg 얻었다.
- [0521] 참고예 84 tert-부틸 (3R)-3-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트
- [0522] 참고예 56에 따라, 티오모르폴린 1,1-디옥시드 대신에 (R)-tert-부틸 3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(353 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 250 mg 얻었다.
- [0523] 참고예 85 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트
- [0524] 참고예 56에 따라, 티오모르폴린 1,1-디옥시드 대신에 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트(233 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 245 mg 얻었다.

- [0525] 참고예 86 3-브로모-5-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]피리딘
- [0526] 참고예 83에 따라, tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 1-메틸피페리딘-4-올(250 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 268 mg 얻었다.
- [0527] 참고예 87 tert-부틸 4-{2-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]에틸}피페라진-1-카르복실레이트
- [0528] 참고예 83에 따라, tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-카르복실레이트(993 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 유상물로서 975 mg 얻었다.
- [0529] 참고예 88 4-{2-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]에틸}모르폴린
- [0530] 참고예 83에 따라, tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 2-모르폴리노에탄올(0.52 ml)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 400 mg 얻었다.
- [0531] 참고예 89 tert-부틸 3-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]아제티딘-1-카르복실레이트
- [0532] 참고예 83에 따라, tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(747 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 고체로서 820 mg 얻었다.
- [0533] 참고예 90 2-{4-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]피페리딘-1-일}아세트아미드
- [0534] 공정 1 3-브로모-5-(피페리딘-4-일옥시)피리딘 염산염의 제조
- [0535] 참고예 83에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트(863 mg)의 에탄올(1 ml) 용액에 2 N 염산-에탄올 용액(5 ml)을 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 석출 고체를 여과하여 취하여 에탄올 세정함으로써 목적 화합물을 백색 고체로서 700 mg 얻었다.
- [0536] 공정 2 2-{4-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]피페리딘-1-일}아세트아미드의 제조
- [0537] 공정 1에서 얻어진 3-브로모-5-(피페리딘-4-일옥시)피리딘 염산염(294 mg), 2-브로모아세트아미드(166 mg), 탄산칼륨(415 mg)의 에탄올(3 ml) 현탁액을 90℃에서 1일간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 3회 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 165 mg 얻었다.
- [0538] 참고예 91 4-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]피페리딘-1-카르복시아미드
- [0539] 참고예 90 공정 1에서 얻어진 3-브로모-5-(피페리딘-4-일옥시)피리딘 염산염(294 mg), 시안산칼륨(244 mg)의 에탄올(2 ml) 현탁액에 아세트산(172 μ l)을 첨가하여 실온에서 1일간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 석출 고체를 여과하여 취하여 디에틸에테르로 세정함으로써, 목적 화합물을 백색 고체로서 193 mg 얻었다.
- [0540] 참고예 92 4-(5-브로모피리미딘-2-일)티오모르폴린 1,1-디옥시드
- [0541] 5-브로모-2-클로로피리미딘(500 mg), 티오모르폴린-1,1-디옥시드(525 mg)를 2-에톡시에탄올(1 ml)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(0.9 ml)을 첨가하여 130℃에서 17시간 동안 교반하였다. 아세트산에틸로 희석한 후 포화 식염수로 세정하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 750 mg 얻었다.
- [0542] 참고예 93 4-(5-브로모피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드
- [0543] 공정 1 tert-부틸 4-(5-브로모피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트의 제조
- [0544] 참고예 92에 따라, 티오모르폴린-1,1-디옥시드 대신에 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트(777 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 840 mg 얻었다.
- [0545] 공정 2 4-(5-브로모피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드의 제조
- [0546] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(200 mg)의 THF(3 ml) 용액에 4 N 염산-아세트산에틸 용액(2 ml)을 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 염화메틸렌(10 ml), 트리메틸실릴이소시아네이트(97 μ l), 트리에틸아민(235 μ l)을 순차 첨가하여 실온에서 1일간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해

정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 166 mg 얻었다.

[0547] 참고예 94 2-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]-N,N-디메틸에탄아민

[0548] 참고예 83에 따라, tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 2-(디메틸아미노)에탄올(116 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 유상물로서 130 mg 얻었다.

[0549] 참고예 95 1-[(5-클로로피리딘-3-일)옥시]-N,N, 2-트리메틸프로판-2-아민

[0550] 참고예 83에 따라, 5-브로모피리딘-3-올 대신에 5-클로로피리딘-3-올(400 mg)을, tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 2-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-1-올(543 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 유상물로서 420 mg 얻었다.

[0551] 참고예 96 2-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]아세트아미드

[0552] 5-브로모피리딘-3-올(250 mg), 2-브로모아세트아미드(240 mg), 탄산세슘(1.4 g)의 DMF(2 ml) 현탁액을, 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 포화 식염수로 세정하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 72 mg 얻었다.

[0553] 참고예 97 1-[4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-일]에타논

[0554] 참고예 56에 따라, 티오모르폴린 1,1-디옥시드 대신에 1-(1,4-디아제판-1-일)에타논(198 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 145 mg 얻었다.

[0555] 참고예 98 3-브로모-5-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-1-일)피리딘

[0556] 공정 1 1-(5-브로모피리딘-3-일)피롤리딘-3-올의 제조

[0557] 참고예 82에 따라, tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 대신에 피롤리딘-3-올(174 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 고체로서 407 mg 얻었다.

[0558] 공정 2 3-브로모-5-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-1-일)피리딘의 제조

[0559] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모피리딘-3-일)피롤리딘-3-올(406 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 570 mg 얻었다.

[0560] 참고예 99 3-브로모-5-[(3S)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘-1-일]피리딘

[0561] 공정 1 (3S)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘의 제조

[0562] (S)-피페리딘-3-올(1.0 g)의 염화메틸렌(8 ml) 현탁액에 트리에틸아민(4.1 ml), DMAP(44 mg), TBSCl(1.31 g)을 순차 첨가하여 실온에서 1일간 교반하였다. 반응액을 물로 희석한 후, 염화메틸렌으로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 1.59 g 얻었다.

[0563] 공정 2 3-브로모-5-[(3S)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘-1-일]피리딘의 제조

[0564] 참고예 56에 따라, 티오모르폴린 1,1-디옥시드 대신에 공정 1에서 얻어진 (3S)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘(646 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 331 mg 얻었다.

[0565] 참고예 100 3-브로모-5-[(3R)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘-1-일]피리딘

[0566] 참고예 99에 따라, (S)-피페리딘-3-올 대신에 (R)-피페리딘-3-올(500 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 493 mg 얻었다.

[0567] 참고예 101 3-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘

[0568] 3,5-디브로모피리딘(474 mg), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(458 mg), 인산칼륨(1.27 mg), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(163 mg)의 혼합물에 물(5 ml), 1,4-디옥산(15 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하고, 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후 수세하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 242

mg 얻었다.

[0569] 참고예 102 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-3-일)-2-옥소피페라진-1-카복실레이트

[0570] 3,5-디브로모피리딘(474 mg), 피페라진-2-온(601 mg)의 혼합물에 N-메틸-2-피롤리돈(1 ml)을 첨가하고, 마이크 로웨이브 조사 하에 반응을 행하였다(Biotage INITIATOR, 200℃ 30분간). 반응액을 물과 아세트산에틸에 용해한 후, 아세트산에틸로 5회 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거하여 얻어진 황색 고체를 DMF(4 ml)에 용 해한 후, 트리에틸아민(558 μ l), Boc₂O(689 μ l), DMAP(24 mg)를 순차 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였 다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 물, 포화 식염수로 순차 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 74 mg 얻었다.

[0571] 참고예 103 3-브로모-5-(4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘-1-일)피리딘

[0572] 참고예 98에 따라, 피롤리딘-3-올 대신에 피페리딘-4-올(202 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 무색 유 상물로서 603 mg 얻었다.

[0573] 참고예 104 5-브로모-1-{1,3-비스[tert-부틸(디메틸)실록시]프로판-2-일}-1H-벤즈이미다졸

[0574] 공정 1 2-[(4-브로모-2-니트로페닐)아미노]프로판-1,3-디올의 제조

[0575] 1,4-디브로모-2-니트로벤젠(2.0 g), 2-아미노프로판-1,3-디올(1.29 g)의 에탄올(5 ml) 현탁액에 N,N-디이소프로 필에틸아민(1.84 g)을 첨가하여 봉관 하 150℃에서 밤새 교반하였다. 반응액에 1 N 염산을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시 켜다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈 색 고체로서 722 mg 얻었다.

[0576] 공정 2 2-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판-1,3-디올의 제조

[0577] 공정 1에서 얻어진 2-[(4-브로모-2-니트로페닐)아미노]프로판-1,3-디올(500 mg)의 에탄올(5 ml) 현탁액에, 1% 백금+0.1% 구리-활성 탄소(테구사 타입 CF105R/W, 가부시카가이샤 와코케미컬)(이하, 「CF105R/W」라고 함)(50 mg)를 첨가하여 중압 수소 하(3 atm), 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 오르토포름산트리메틸(3.5 ml), TFA(2 ml)을 순차 첨가하여 80℃에서 1시 간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목 적 화합물을 담황색 고체로서 323 mg 얻었다.

[0578] 공정 3 5-브로모-1-{1,3-비스[tert-부틸(디메틸)실록시]프로판-2-일}-1H-벤즈이미다졸의 제조

[0579] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 2에서 얻어진 2-(5-브로모-1H-벤 즈이미다졸-1-일)프로판-1,3-디올(323 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 284 mg 얻었다.

[0580] 참고예 105 2-메틸-1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로판-2-올

[0581] 공정 1 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 염산염의 제조

[0582] 수소화리튬알루미늄(1.78 g)의 THF(30 ml) 현탁액에 0℃에서 시아노아세트히드린(2.0 g)의 THF(10 ml) 용액을 천천히 적하한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 0℃에서 반응액을 디에틸에테르(40 ml)로 희석하고, 물(1.8 ml), 15% 수산화나트륨 수용액(1.8 ml), 물(5.4 ml)을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 여액에 2 N 염산-에탄올 용액(12 ml)을 첨가하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 목적 화합물을 담황색 유 상물로서 1.65 g 얻었다.

[0583] 공정 2 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올의 제조

[0584] 참고예 104 공정 1, 2에 따라, 2-아미노프로판-1,3-디올 대신에 공정 1에서 얻어진 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 염산염(820 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 비정질로서 635 mg 얻었다.

[0585] 공정 3 2-메틸-1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로판-2-올의 제조

[0586] 공정 2에서 얻어진 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올(431 mg), 비스(피나콜레이트)디붕소 (이하, 「Pin₂B₂」라고 함)(528 mg), 아세트산칼륨(785 mg), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(65 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산

(10 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 밤새 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담갈색 비정질로서 488 mg 얻었다.

- [0587] 참고예 106 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0588] 공정 1 5-브로모-1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0589] 참고예 104에 따라, 2-아미노프로판-1,3-디올 대신에 3-아미노-2,2-디메틸프로판-1-올(734 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 유상물로서 486 mg 얻었다.
- [0590] 공정 2 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0591] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 1에서 얻어진 5-브로모-1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸(486 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 비정질로서 708 mg 얻었다.
- [0592] 참고예 107 1-([5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]메틸)시클로헥산을
- [0593] 참고예 104 공정 1, 2, 참고예 105 공정 3에 따라, 2-아미노프로판-1,3-디올 대신에 1-(아미노메틸)시클로헥산올(960 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 비정질로서 514 mg 얻었다.
- [0594] 참고예 108 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0595] 참고예 104, 참고예 105 공정 3에 따라, 2-아미노프로판-1,3-디올 대신에 3-아미노-1-프로판올(535 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 320 mg 얻었다.
- [0596] 참고예 109 1-(트랜스-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0597] 참고예 104, 참고예 105 공정 3에 따라, 1,4-디브로모-2-니트로벤젠 대신에 2,4-디브로모-1-니트로벤젠(400 mg), 2-아미노프로판-1,3-디올 대신에 트랜스-4-아미노시클로헥산올(327 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 121 mg 얻었다.
- [0598] 참고예 110 에틸 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로파노에이트
- [0599] 공정 1 N-(4-브로모-2-니트로페닐)-베타-알라닌의 제조
- [0600] 참고예 104 공정 1에 따라, 2-아미노프로판-1,3-디올 대신에 3-아미노프로판산(634 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 고체로서 1.0 g 얻었다.
- [0601] 공정 2 에틸 N-(4-브로모-2-니트로페닐)-베타-알라니네이트의 제조
- [0602] 공정 1에서 얻어진 N-(4-브로모-2-니트로페닐)-베타-알라닌(1.0 g)의 에탄올(15 ml) 현탁액에 진한 황산(0.5 ml)을 첨가하여 과열 환류 하에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 0.5 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 비정질로서 333 mg 얻었다.
- [0603] 공정 3 에틸 3-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트의 제조
- [0604] 참고예 104 공정 2에 따라, 2-[(4-브로모-2-니트로페닐)아미노]프로판-1,3-디올 대신에 공정 2에서 얻어진 에틸 N-(4-브로모-2-니트로페닐)-베타-알라니네이트(150 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 유상물로서 96 mg 얻었다.
- [0605] 공정 4 에틸 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로파노에이트의 제조
- [0606] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 3에서 얻어진 에틸 3-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트(96 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상

물로서 125 mg 얻었다.

- [0607] 참고예 111 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0608] 공정 1 3-[(5-브로모-2-니트로페닐)아미노]프로판-1-올의 제조
- [0609] 4-브로모-2-플루오로니트로벤젠(1.0 g)의 아세트니트릴(10 ml) 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(883 mg), 3-아미노-1-프로판올(684 mg)을 첨가하여 80℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 1.2 g 얻었다.
- [0610] 공정 2 3-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판-1-올의 제조
- [0611] 공정 1에서 얻어진 3-[(5-브로모-2-니트로페닐)아미노]프로판-1-올(1.2 g)의 에탄올(12 ml) 현탁액에, CF105R/W(240 mg)를 첨가하여 중압 수소 하(3 atm), 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 톨루엔(11 ml), 오르토포름산트리메틸(694 mg), p-톨루엔술폰산1수화물(124 mg)을 순차 첨가하여 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 고체로서 920 mg 얻었다.
- [0612] 공정 3 6-브로모-1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0613] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 2에서 얻어진 3-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판-1-올(920 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 회색 분말로서 1.17 g 얻었다.
- [0614] 공정 4 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0615] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 3에서 얻어진 6-브로모-1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)-1H-벤즈이미다졸(300 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 유상물로서 405 mg 얻었다.
- [0616] 참고예 112 2-(트리메틸실릴)에틸 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로파노에이트
- [0617] 공정 1 에틸 3-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트의 제조
- [0618] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 에틸 3-아미노프로파노에이트 염산염(1.4 g)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 874 mg 얻었다.
- [0619] 공정 2 3-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판산의 제조
- [0620] 공정 1에서 얻어진 에틸 3-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트(774 mg)를 에탄올(20 ml)에 용해한 후, 2 N 수산화나트륨 수용액(5 ml)을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 에탄올을 감압 증류 제거한 후, 1 N 염산으로 중화하고, 석출 고체를 여과하여 취하여 수세하였다. 목적 화합물을 백색 분말로서 613 mg 얻었다.
- [0621] 공정 3 2-(트리메틸실릴)에틸 3-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트의 제조
- [0622] 공정 2에서 얻어진 3-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판산(613 mg)의 염화메틸렌(12 ml) 현탁액에, 트리에틸아민(1.15 g), 2-트리메틸실릴에탄올(350 mg), WSCD·HCl(656 mg), DMAP(418 mg)를 순차 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담갈색 유상물로서 683 mg 얻었다.
- [0623] 공정 4 2-(트리메틸실릴)에틸 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로파노에이트의 제조
- [0624] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 3에서 얻어진 2-(트리메틸실릴)에틸 3-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트(150 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 유상물로서 131 mg 얻었다.
- [0625] 참고예 113 1-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}부틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸

- [0626] 참고예 111에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 4-아미노-1-부탄올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 유상물로서 얻었다.
- [0627] 참고예 114 1-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)부틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0628] 참고예 111에 따라, 4-브로모-2-플루오로니트로벤젠 대신에 4-브로모-1-플루오로-2-니트로벤젠, 3-아미노-1-프로판올 대신에 4-아미노-1-부탄올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 유상물로서 얻었다.
- [0629] 참고예 115 2-(트리메틸실릴)에틸 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로파노에이트
- [0630] 공정 1 에틸 N-(4-브로모-2-니트로페닐)-베타-알라니네이트의 제조
- [0631] 4-브로모-1-플루오로-2-니트로벤젠(500 mg), 에틸 3-아미노프로파노에이트 염산염(349 mg), 탄산칼륨(1.25 g)의 DMF(5 ml) 현탁액을, 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 798 mg 얻었다.
- [0632] 공정 2 에틸 3-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트의 제조
- [0633] 참고예 111 공정 2에 따라, 3-[(5-브로모-2-니트로페닐)아미노]프로판-1-올 대신에 공정 1에서 얻어진 에틸 N-(4-브로모-2-니트로페닐)-베타-알라니네이트(1.44 g)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 993 mg 얻었다.
- [0634] 공정 3 2-(트리메틸실릴)에틸 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로파노에이트의 제조
- [0635] 참고예 112 공정 2, 3, 4에 따라, 에틸 3-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트 대신에 공정 2에서 얻어진 에틸 3-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트(993 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 고체로서 693 mg 얻었다.
- [0636] 참고예 116 1-(피리딘-3-일메틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0637] 공정 1 6-브로모-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0638] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 3-피콜릴아민(294 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 고체로서 330 mg 얻었다.
- [0639] 공정 2 1-(피리딘-3-일메틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0640] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 1에서 얻어진 6-브로모-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸(100 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 비정질로서 107 mg 얻었다.
- [0641] 참고예 117 1-(피리딘-4-일메틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0642] 공정 1 6-브로모-1-(피리딘-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0643] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 4-피콜릴아민(294 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 고체로서 191 mg 얻었다.
- [0644] 공정 2 1-(피리딘-4-일메틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0645] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 1에서 얻어진 6-브로모-1-(피리딘-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸(100 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 분말로서 103 mg 얻었다.
- [0646] 참고예 118 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로판니트릴
- [0647] 공정 1 3-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판니트릴의 제조

- [0648] 참고예 111에 따라, 4-브로모-2-플루오로니트로벤젠 대신에 4-브로모-1-플루오로-2-니트로벤젠, 3-아미노-1-프로판올 대신에 3-아미노프로피오니트릴을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 분말로서 얻었다.
- [0649] 공정 2 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로판니트릴의 제조
- [0650] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 1에서 얻어진 3-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판니트릴(54 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 분말로서 55 mg 얻었다.
- [0651] 참고예 119 1-[1-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]시클로헥실]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0652] 공정 1 (1-아미노시클로헥실)메탄올의 제조
- [0653] 수소화리튬알루미늄(398 mg)의 THF(5 ml) 현탁액에 0℃에서 1-아미노시클로헥산카복실산(500 mg)을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 0℃에서 반응액에 물(0.4 ml), 15% 수산화나트륨 수용액(0.4 ml), 물(1.2 ml)을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 용매를 감압 증류 제거하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 438 mg 얻었다.
- [0654] 공정 2 1-[1-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]시클로헥실]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조 2
- [0655] 참고예 111에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 공정 1에서 얻어진 (1-아미노시클로헥실)메탄올(351 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 유상물로서 134 mg 얻었다.
- [0656] 참고예 120 1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0657] 공정 1 6-브로모-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0658] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 4,4-디플루오로시클로헥실아민 염산염(386 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 비정질로서 112 mg 얻었다.
- [0659] 공정 2 1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0660] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 1에서 얻어진 6-브로모-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸(112 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 분말로서 105 mg 얻었다.
- [0661] 참고예 121 1-벤질-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0662] 공정 1 N-벤질-4-브로모-2-니트로아닐린의 제조
- [0663] 4-브로모-1-플루오로-2-니트로벤젠(500 mg)의 아세트니트릴(3 ml) 용액에, 트리에틸아민(345 mg), 벤질아민(255 mg)을 첨가하여 50℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 분말로서 703 mg 얻었다.
- [0664] 공정 2 1-벤질-5-브로모-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0665] 참고예 104 공정 2에 따라, 2-[(4-브로모-2-니트로페닐)아미노]프로판-1,3-디올 대신에 공정 1에서 얻어진 N-벤질-4-브로모-2-니트로아닐린(326 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 분말로서 173 mg 얻었다.
- [0666] 공정 3 1-벤질-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0667] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 2에서 얻어진 1-벤질-5-브로모-1H-벤즈이미다졸(244 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 분말로서 287 mg 얻었다.
- [0668] 참고예 122 6-브로모-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸
- [0669] 공정 1 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올의 제조
- [0670] 참고예 104 공정 1, 2에 따라, 1,4-디브로모-2-니트로벤젠 대신에 2,4-디브로모-1-니트로벤젠, 2-아미노프로판-

1,3-디올 대신에 트랜스-4-아미노시클로헥산올을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 얻었다.

[0671] 공정 2 6-브로모-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸의 제조

[0672] 공정 1에서 얻어진 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올(600 mg)의 THF(20 ml) 용액에 0℃에서 수소화나트륨(100 mg), 요오드화메틸(1.24 ml)을 첨가하여 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 350 mg 얻었다.

[0673] 참고예 123 6-브로모-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤즈이미다졸

[0674] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 얻었다.

[0675] 참고예 124 트랜스-2-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로펜타놀

[0676] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 트랜스-2-아미노시클로펜타놀을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 얻었다.

[0677] 참고예 125 6-브로모-1-에틸-1H-벤즈이미다졸

[0678] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 에틸아민(2 M THF 용액, 2.7 ml)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 560 mg 얻었다.

[0679] 참고예 126 6-브로모-1-(1,3-비스{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸

[0680] 공정 1 2-[(5-브로모-2-니트로페닐)아미노]프로판-1,3-디올의 제조

[0681] 참고예 111 공정 1에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 2-아미노프로판-1,3-디올(497 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 950 mg 얻었다.

[0682] 공정 2 N-(1,3-비스{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로판-2-일)-N-(5-브로모-2-니트로페닐)아민의 제조

[0683] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 1에서 얻어진 2-[(5-브로모-2-니트로페닐)아미노]프로판-1,3-디올(950 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 1.83 g 얻었다.

[0684] 공정 3 6-브로모-1-(1,3-비스{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조

[0685] 참고예 111 공정 2에 따라, 3-[(5-브로모-2-니트로페닐)아미노]프로판-1-올 대신에 공정 2에서 얻어진 N-(1,3-비스{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로판-2-일)-N-(5-브로모-2-니트로페닐)아민(1.83 g)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 1.15 g 얻었다.

[0686] 참고예 127 1-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올

[0687] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 참고예 105 공정 1에서 얻어진 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 염산염(890 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 365 mg 얻었다.

[0688] 참고예 128 6-브로모-1-(시스-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸

[0689] 공정 1 4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥사논의 제조

[0690] 참고예 122의 공정 1에서 얻어진 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올(906 mg)의 염화메틸렌(10 ml) 용액에 데스-마틴 시약(3.88 g)을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 클로로포름에 불용의 고체를 여과 분별하였다. 여액을 감압 농축시킨 후, 잔류물을 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 724 mg 얻었다.

[0691] 공정 2 4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올의 제조

[0692] 공정 1에서 얻어진 4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥사논(720 mg)의 THF(20 ml) 용액에, -78℃에서 수소화트리(sec-부틸)붕소리튬(L-Selectride, 3.48 ml, 1 M THF 용액)을 첨가하여 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. -78℃에서 반응액에 물을 첨가하여 실온까지 승온하였다. 아세트산에틸로 추출 조작을 행하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 시스체·트랜스체의 혼합물로서 561 mg 얻었다.

- [0693] 공정 3 6-브로모-1-(시스-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0694] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 2에서 얻어진 4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산을(561 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 347 mg 얻었다.
- [0695] 참고예 129 트랜스-2-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산을
- [0696] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 트랜스-2-아미노시클로헥산을 염산염(826 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 830 mg 얻었다.
- [0697] 참고예 130 2-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올
- [0698] 1,4-디브로모-2-니트로벤젠(500 mg)에 2-아미노에탄올(1 ml)을 첨가하고, 마이크로웨이브 조사 하에 반응을 행하였다(Biotage INITIATOR, 80℃ 30분간). 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 에탄올:아세트산(1:1)(10 ml)에 용해하고, 철(653 mg)을 첨가하여 80℃에서 30분간 교반하였다. 오르토포름산트리메틸(420 μl)을 첨가하여 80℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과한 후, 아세트산에틸로 희석하였다. 유기층을 4 N 수산화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거하고, 목적 화합물을 갈색 고체로서 480 mg 얻었다.
- [0699] 참고예 131 5-브로모-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸
- [0700] 참고예 130에서 얻어진 2-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올(150 mg)의 THF(3 ml) 용액에, 0℃에서 수소화나트륨(33 mg)을 첨가하여 0℃에서 30분간 교반하였다. 동 온도에서 요오드화메틸(58 μl)을 첨가하고, 실온에서 3시간 더 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 무색 유상물로서 137 mg 얻었다.
- [0701] 참고예 132 5-브로모-1-에틸-1H-벤즈이미다졸
- [0702] 1,4-디브로모-2-니트로벤젠(1.0 g)의 메탄올(2 ml) 용액에 에틸아민(2 M 메탄올 용액, 4 ml)을 첨가하고, 마이크로웨이브 조사 하에 반응을 행하였다(Biotage INITIATOR, 110℃ 1시간). 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 메탄올:아세트산(1:2)(15 ml)에 용해하고, 철(990 mg)을 첨가하여 80℃에서 30분간 교반하였다. 오르토포름산트리메틸(4.2 ml)을 첨가하여 80℃에서 20분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 4 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 셀라이트 여과하였다. 여액을 물로 희석한 후, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거하고, 목적 화합물을 담갈색 고체로서 800 mg 얻었다.
- [0703] 참고예 133 5-브로모-1-시클로프로필-1H-벤즈이미다졸
- [0704] 1,4-디브로모-2-니트로벤젠(500 mg)에 tert-부탄올(4 ml), 시클로프로필아민(0.7 ml), 탄산칼륨(790 mg)을 순차 첨가하고, 마이크로웨이브 조사 하에 반응을 행하였다(Biotage INITIATOR, 140℃ 30분). 반응액에 DMF(2 ml)를 추가하고, 마이크로웨이브 조사 하에 반응을 더 행하였다(180℃ 30분). 반응액에 물을 첨가하고, 디에틸에테르로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물에 에탄올:아세트산(1:1)(10 ml), 철(320 mg)을 첨가하여 100℃에서 30분간 교반하였다. 오르토포름산트리메틸(840 μl)을 첨가하여 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물을 아세트산에틸로 희석한 후, 4 N 수산화나트륨 수용액으로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 185 mg 얻었다.
- [0705] 참고예 134 1-[트랜스-2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0706] 공정 1 트랜스-2-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올의 제조
- [0707] 1,4-디브로모-2-니트로벤젠(1.0 g)에 N-메틸피롤리돈(8.5 ml), 트랜스-2-아미노시클로헥산을 염산염(1.2 g), N,N-디이소프로필에틸아민(6.5 ml)을 순차 첨가하고, 마이크로웨이브 조사 하에 반응을 행하였다(Biotage INITIATOR, 200℃ 1시간). 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 갈색 고체를 776 mg 얻었다. 이 고체에 에탄올:아세트산(1:2)(12 ml), 철(634 mg)을 첨가하여 100℃에서 30분간

교반하였다. 오르토포름산트리메틸(2.1 ml)을 첨가하여 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물을 아세트산에틸로 희석한 후, 4 N 수산화나트륨 수용액으로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 고체로서 468 mg 얻었다.

[0708] 공정 2 5-브로모-1-[트랜스-2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸의 제조

[0709] 공정 1에서 얻어진 트랜스-2-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산을(468 mg)의 THF(7 ml) 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(0.81 ml), TBSCl(1.0 g), 이미다졸(325 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 700 mg 얻었다.

[0710] 공정 3 1-[트랜스-2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조

[0711] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 2에서 얻어진 5-브로모-1-[트랜스-2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 얻었다.

[0712] 참고예 135 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸

[0713] 공정 1 6-클로로-1-메틸-1H-벤즈이미다졸의 제조

[0714] 5-클로로-N-메틸-2-니트로아닐린(5.0 g)을 에탄올:물(4:1)(130 ml)에 용해하고, 철(15 g), 염화암모늄(800 mg)을 첨가하여 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 아세트산에틸로 희석하고, 셀라이트 여과하였다. 다시 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물에 오르토포름산트리메틸(75 ml), TFA(100 μl)를 첨가하여 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 고체로서 4.5 g 얻었다.

[0715] 공정 2 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조

[0716] 공정 1에서 얻어진 6-클로로-1-메틸-1H-벤즈이미다졸(2.0 g), Pin₂B₂(4.0 g), 아세트산팔라듐(293 mg), 인산칼륨(7.6 g), 2-디시클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐(이하, 「Davephos」라고 함)(950 mg)의 혼합물에 톨루엔(60 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1일간 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 분말로서 1.75 g 얻었다.

[0717] 참고예 136 4-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)티오모르폴린 1,1-디옥시드

[0718] 2,5-디브로모-4-메틸피리딘(251 mg), 티오모르폴린-1,1-디옥시드(112 mg), Xantphos(96 mg), NaOtBu(240 mg), Pd₂(dba)₃(76 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(5 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 60℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 265 mg 얻었다.

[0719] 참고예 137 1-(트랜스-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온

[0720] 공정 1 트랜스-4-[(5-브로모-2-니트로페닐)아미노]시클로헥산올의 제조

[0721] 참고예 111 공정 1에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 트랜스-4-아미노시클로헥산올(2.4 g)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 분말로서 3.8 g 얻었다.

[0722] 공정 2 6-브로모-1-(트랜스-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온의 제조

[0723] 공정 1에서 얻어진 트랜스-4-[(5-브로모-2-니트로페닐)아미노]시클로헥산올(500 mg)의 에탄올(10 ml) 현탁액에, CF105R/W(100 mg)를 첨가하여 중압 수소 하(3 atm), 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 DMF(10 ml)에 용해한 후, 우레아(286 mg)를 첨가하여

120℃에서 밤새 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물을 DMF(10 ml)에 용해한 후, 이미다졸(325 mg), TBSCl(479 mg)을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 고체로서 168 mg 얻었다.

[0724] 공정 3 1-(트랜스-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온의 제조

[0725] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 2에서 얻어진 6-브로모-1-(트랜스-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온(180 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 고체로서 121 mg 얻었다.

[0726] 참고예 138 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온

[0727] 공정 1 4-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)피페라진-2-온의 제조

[0728] 7-브로모-1-클로로이소퀴놀린(622 mg), 피페라진-2-온(513 mg)을 2-에톡시에탄올(10 ml)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(893 μ l)을 첨가하여 120℃에서 1일간 교반하였다. 물로 희석 후, 아세트산에틸로 추출 조작을 행한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 222 mg 얻었다.

[0729] 공정 2 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온의 제조

[0730] 공정 1에서 얻어진 4-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)피페라진-2-온(222 mg), Pin_2B_2 (276 mg), 아세트산칼륨(213 mg), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (59 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(7 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 80℃에서 밤새 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 고체로서 175 mg 얻었다.

[0731] 참고예 139 1-(트랜스-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸

[0732] 공정 1 트랜스-4-[(2-아미노-5-브로모페닐)아미노]시클로헥산올의 제조

[0733] 참고예 137 공정 1에서 얻어진 트랜스-4-[(5-브로모-2-니트로페닐)아미노]시클로헥산올(600 mg)의 에탄올(12 ml) 현탁액에, CF105R/W(150 mg)를 첨가하여 중압 수소 하(3 atm), 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과한 후, 용매를 감압 증류 제거하고, 목적 화합물을 흑색 비정질로서 599 mg 얻었다.

[0734] 공정 2 트랜스-4-(6-브로모-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올의 제조

[0735] 공정 1에서 얻어진 트랜스-4-[(2-아미노-5-브로모페닐)아미노]시클로헥산올(329 mg)을 가능한 한 소량의 메탄올에 용해한 후, 톨루엔(5 ml), 오르토아세트산트리메틸(208 mg), 토실산1수화물(33 mg)을 순차 첨가하여 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담갈색 비정질로서 265 mg 얻었다.

[0736] 공정 3 6-브로모-1-(트랜스-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸의 제조

[0737] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 2에서 얻어진 트랜스-4-(6-브로모-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올(265 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 비정질로서 305 mg 얻었다.

[0738] 공정 4 1-(트랜스-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조

[0739] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 3에서 얻어진 6-브로모-1-(트랜스-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸(90 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 고체로서 76 mg 얻었다.

[0740] 참고예 140 1-(트랜스-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥

사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸

- [0741] 공정 1 5-브로모-N-(트랜스-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)-2-니트로아닐린의 제조
- [0742] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 참고예 137 공정 1에서 얻어진 트랜스-4-[(5-브로모-2-니트로페닐)아미노]시클로헥산을(2.59 g)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 분말로서 3.71 g 얻었다.
- [0743] 공정 2 4-브로모-N²-(트랜스-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)벤젠-1,2-디아민의 제조
- [0744] 참고예 139 공정 1에 따라, 트랜스-4-[(5-브로모-2-니트로페닐)아미노]시클로헥산을 대신에 공정 1에서 얻어진 5-브로모-N-(트랜스-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)-2-니트로아닐린(3.53 g)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 2.76 g 얻었다.
- [0745] 공정 3 6-브로모-1-(트랜스-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)-2-에틸-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0746] 공정 2에서 얻어진 4-브로모-N²-(트랜스-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)벤젠-1,2-디아민(250 mg), N,N-디소프로필에틸아민(162 mg)의 디클로로메탄(5 ml) 용액에 0℃에서 프로피오닐클로라이드(64 mg)를 첨가하여 실온에서 2일간 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액으로 희석한 후, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 잔류물에 아세트산(5 ml), 토실산1수화물(24 mg)을 첨가하여 95℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담갈색 분말로서 223 mg 얻었다.
- [0747] 공정 4 1-(트랜스-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)-2-에틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0748] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 3에서 얻어진 6-브로모-1-(트랜스-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)-2-에틸-1H-벤즈이미다졸(223 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 고체로서 249 mg 얻었다.
- [0749] 참고예 141 1-(트랜스-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)-2-(프로판-2-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0750] 참고예 140 공정 3, 4에 따라, 프로피오닐클로라이드 대신에 이소부티릴클로라이드를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 분말로서 얻었다.
- [0751] 참고예 142 1-(트랜스-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]메틸 아세테이트
- [0752] 참고예 140 공정 3, 4에 따라, 프로피오닐클로라이드 대신에 아세톡시아세틸클로라이드를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 분말로서 얻었다.
- [0753] 참고예 143 tert-부틸 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-1-카르복실레이트
- [0754] 공정 1 tert-부틸 4-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조
- [0755] 7-브로모-1-클로로이소퀴놀린(194 mg), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(298 mg), 탄산칼륨(220 mg)의 DMSO(4 ml) 현탁액을 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 277 mg 얻었다.
- [0756] 공정 2 tert-부틸 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-1-카르복실레이트의 제조
- [0757] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카르복실레이트(277 mg), Pin₂B₂(269 mg), 아세트산칼륨(208 mg), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(58 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(5 ml)을 첨가하여 게 내를 아르곤 치환하였다. 80℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 280 mg 얻었다.

- [0758] 참고예 144 1-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘-1-일)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린
- [0759] 공정 1 1-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-올의 제조
- [0760] 참고예 143 공정 1에 따라, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 대신에 피페리딘-4-올(13 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 28 mg 얻었다.
- [0761] 공정 2 7-브로모-1-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘-1-일)이소퀴놀린의 제조
- [0762] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 1에서 얻어진 1-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-올(28 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 31 mg 얻었다.
- [0763] 공정 3 1-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘-1-일)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린의 제조
- [0764] 참고예 143 공정 2에 따라, tert-부틸 4-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 2에서 얻어진 7-브로모-1-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘-1-일)이소퀴놀린(31 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 28 mg 얻었다.
- [0765] 참고예 145 1-[(3R)-3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피롤리딘-1-일]-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린
- [0766] 참고예 144에 따라, 피페리딘-4-올 대신에 (R)-피롤리딘-3-올(70 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 114 mg 얻었다.
- [0767] 참고예 146 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)아제티딘-1-일)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린
- [0768] 참고예 144에 따라, 피페리딘-4-올 대신에 아제티딘-3-올 염산염(88 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 분말로서 22 mg 얻었다.
- [0769] 참고예 147 1-[(2S)-2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸]피롤리딘-1-일]-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린
- [0770] 참고예 144에 따라, 피페리딘-4-올 대신에 (S)-피롤리딘-2-일메탄올(81 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 유상물로서 163 mg 얻었다.
- [0771] 참고예 148 1-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린
- [0772] 참고예 143에 따라, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 대신에 (R)-3-플루오로피롤리딘 염산염(100 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 유상물로서 94 mg 얻었다.
- [0773] 참고예 149 tert-부틸 {(3R)-1-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피롤리딘-3-일}카르바메이트
- [0774] 참고예 143에 따라, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 대신에 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트(149 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 38 mg 얻었다.
- [0775] 참고예 150 1-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페리딘-4-카르보니트릴
- [0776] 참고예 143에 따라, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 대신에 피페리딘-4-카르보니트릴 염산염(117 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 유상물로서 120 mg 얻었다.
- [0777] 참고예 151 1-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]이미다졸리딘-2-온
- [0778] 공정 1 N-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)에탄-1,2-디아민의 제조
- [0779] 참고예 143 공정 1에 따라, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 대신에 에틸렌디아민(132 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 유상물로서 197 mg 얻었다.
- [0780] 공정 2 1-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)이미다졸리딘-2-온의 제조
- [0781] 공정 1에서 얻어진 N-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)에탄-1,2-디아민(110 mg), 1,1'-카르보닐디이미다졸(100 mg)을

디클로로에탄(2 ml)에 용해하고, 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 분말로서 66 mg 얻었다.

- [0782] 공정 3 1-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]이미다졸리딘-2-온의 제조
- [0783] 참고예 143 공정 2에 따라, tert-부틸 4-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 2에서 얻어진 1-(7-브로모이소퀴놀린-1-일)이미다졸리딘-2-온(66 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 분말로서 54 mg 얻었다.
- [0784] 참고예 152 tert-부틸 {트랜스-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]시클로헥실}카르바메이트
- [0785] 공정 1 tert-부틸 [트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥실]카르바메이트의 제조
- [0786] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 tert-부틸 (트랜스-4-아미노시클로헥실)카르바메이트(731 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 분말로서 247 mg 얻었다.
- [0787] 공정 2 tert-부틸 {트랜스-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]시클로헥실}카르바메이트의 제조
- [0788] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 [트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥실]카르바메이트(100 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 비정질로서 73 mg 얻었다.
- [0789] 참고예 153 tert-부틸 4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트
- [0790] 공정 1 tert-부틸 4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [0791] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(409 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 분말로서 382 mg 얻었다.
- [0792] 공정 2 tert-부틸 4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [0793] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(150 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 153 mg 얻었다.
- [0794] 참고예 154 1-({6-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-3-일}메틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0795] 공정 1 6-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-3-카르보니트릴의 제조
- [0796] 4-메톡시벤질알코올(698 mg)의 DMF(10 ml) 용액에 빙냉 하, 수소화나트륨(217 mg)을 첨가하여 실온에서 15분간 교반하였다. 빙냉 하에서 2-클로로-5-시아노피리딘(500 mg)을 첨가하여 실온에서 2일간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 분말로서 573 mg 얻었다.
- [0797] 공정 2 1-{6-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-3-일}메탄아민의 제조
- [0798] 공정 1에서 얻어진 6-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-3-카르보니트릴(200 mg), 염화코발트(II)(216 mg)의 메탄올(5 ml) 현탁액에, 빙냉 하에서 수소화붕소나트륨(315 mg)을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거하고, 목적 화합물을 회색 유상물로서 176 mg 얻었다.
- [0799] 공정 3 6-브로모-1-({6-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-3-일}메틸)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0800] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 공정 2에서 얻어진 1-{6-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-3-일}메탄아민을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 분말로서 얻었다.

- [0801] 공정 4 1-(6-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-3-일)메틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0802] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 3에서 얻어진 6-브로모-1-(6-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-3-일)메틸)-1H-벤즈이미다졸(112 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 65 mg 얻었다.
- [0803] 참고예 155 2-(트랜스-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸
- [0804] 공정 1 트랜스-4-(아세틸옥시)시클로헥산카르복실산의 제조
- [0805] 트랜스-4-히드록시시클로헥산카르복실산(300 mg), 트리에틸아민(263 mg)의 THF(5 ml) 용액에, 빙냉 하 아세틸클로라이드(196 mg)를 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 진한 염산(0.25 ml)를 첨가한 후, 반응액을 물로 희석하고, 디에틸에테르로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거하고, 목적 화합물을 백색 비정질로서 333 mg 얻었다.
- [0806] 공정 2 트랜스-4-[(4-브로모-2-니트로페닐)카르바모일]시클로헥실 아세테이트의 제조
- [0807] 공정 1에서 얻어진 트랜스-4-(아세틸옥시)시클로헥산카르복실산(64 mg)을 염화메틸렌(4 ml)에 용해하고, 옥살릴클로라이드(87 mg), DMF 1방울을 순차 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 염화메틸렌(2 ml)에 용해하고, 4-브로모-2-니트로아닐린(75 mg), N,N-디이소프로필에틸아민(222 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 분말로서 47 mg 얻었다.
- [0808] 공정 3 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-2-일)시클로헥실 아세테이트의 제조
- [0809] 공정 2에서 얻어진 트랜스-4-[(4-브로모-2-니트로페닐)카르바모일]시클로헥실 아세테이트(47 mg)의 에탄올(5 ml) 현탁액에, CF105R/W(20 mg)를 첨가하여 중압 수소 하(3 atm), 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 아세트산(1.5 ml)을 첨가하여 1시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 분말로서 33 mg 얻었다.
- [0810] 공정 4 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-2-일)시클로헥산올의 제조
- [0811] 공정 3에서 얻어진 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-2-일)시클로헥실 아세테이트(33 mg)를 메탄올:물(10:1, 2.2 ml)에 용해하고, 탄산칼륨(54 mg)을 첨가하여 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거하고, 목적 화합물을 담황색 분말로서 28 mg 얻었다.
- [0812] 공정 5 6-브로모-2-(트랜스-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0813] 참고예 5 공정 2에 따라, 2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에탄올 대신에 공정 4에서 얻어진 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-2-일)시클로헥산올(36 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 64 mg 얻었다.
- [0814] 공정 6 2-(트랜스-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0815] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 5에서 얻어진 6-브로모-2-(트랜스-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸(64 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 14 mg 얻었다.
- [0816] 참고예 156 트랜스-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]시클로헥산카르보닐트릴
- [0817] 공정 1 메틸 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산카르복실레이트의 제조
- [0818] 참고예 111 공정 1, 2에 따라, 3-아미노-1-프로판올 대신에 트랜스-메틸 4-아미노시클로헥산카르복실레이트 염산염(440 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 분말로서 568 mg 얻었다.

- [0819] 공정 2 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산카르복시아미드의 제조
- [0820] 공정 1에서 얻어진 메틸 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산카르복실레이트(203 mg)를 메탄올(2 ml)에 용해하고, 수산화나트륨 수용액(2 N, 2 ml)을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 1 N 염산을 첨가하고, 석출된 고체를 여과하여 취하였다. 얻어진 고체와 HOBt(135 mg)의 염화 메틸렌(6 ml) 현탁액에, 트리에틸아민(742 μ l), 염화암모늄(178 mg), WSCD·HCl(191 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 237 mg 얻었다.
- [0821] 공정 3 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산카르보니트릴의 제조
- [0822] 공정 2에서 얻어진 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산카르복시아미드(237 mg), 피리딘(118 μ l)의 1,4-디옥산(7 ml) 용액에 트리플루오로아세트산 무수물(123 μ l)을 첨가하여 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 207 mg 얻었다.
- [0823] 공정 4 트랜스-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]시클로헥산카르보니트릴의 제조
- [0824] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 3에서 얻어진 트랜스-4-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산카르보니트릴(207 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 154 mg 얻었다.
- [0825] 참고예 157 4-[3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-일]티오모르폴린 1,1-디옥사이드
- [0826] 공정 1 4-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드의 제조
- [0827] 참고예 6에서 얻어지는 4-(5-브로모피리딘-2-일)티오모르폴린-1,1-디옥사이드(233 mg)를 DMF(5 ml)에 용해하고, selectfluor(566 mg)를 첨가하여 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 113 mg 얻었다.
- [0828] 공정 2 4-[3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-일]티오모르폴린 1,1-디옥사이드의 제조
- [0829] 참고예 105 공정 3에 따라, 1-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 대신에 공정 1에서 얻어진 4-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드(113 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 분말로서 125 mg 얻었다.
- [0830] 실시에 1 2-{[4-시클로프로필-6'-(모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0831] 공정 1 6-클로로-4-시클로프로필-6'-(모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘의 제조
- [0832] 참고예 2에서 얻어진 2,6-디클로로-4-시클로프로필피리딘(60 mg), 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-일]모르폴린(102 mg), 탄산나트륨(102 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(6 ml), 물(3 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(14 mg)를 첨가한 후, 100℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 추출 조작을 행하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 53 mg 얻었다.
- [0833] 공정 2 2-{[4-시클로프로필-6'-(모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [0834] 공정 1에서 얻어진 6-클로로-4-시클로프로필-6'-(모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘(53 mg), 2-아미노-4-시아노피리딘(20 mg), 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐(이하, 「X-Phos」라고 함)(96 mg), NaOtBu(25 mg), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(53 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(3 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 갈색 분말을 55 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 4 N 염산-디옥산 용액(35

μl)을 첨가하여 실온에서 15분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤:아세트산에틸 (1:1)로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 44 mg 얻었다.

[0835]

MS 399(M+1)

[0836]

실시예 2 2-[(4-시클로프로필-6'-[(2-히드록시에틸)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[0837]

공정 1 N-(2-[(tert-부틸(디메틸)실릴)옥시]에틸)-6-클로로-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-아민의 제조

[0838]

참고예 5에서 얻어진 5-브로모-N-(2-[(tert-부틸(디메틸)실릴)옥시]에틸)피리딘-2-아민(718 mg), Pin_2B_2 (606 mg), X-Phos(207 mg), 아세트산칼륨(640 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (113 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(20 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 2에서 얻어진 2,6-디클로로-4-시클로프로필피리딘(360 mg), 탄산나트륨(610 mg), 1,4-디옥산(15 ml), 물(6 ml), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (80 mg)를 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환한 후, 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 추출 조작을 행하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 오일로서 254 mg 얻었다.

[0839]

공정 2 2-[(6-클로로-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일)아미노]에탄올의 제조

[0840]

공정 1에서 얻어진 N-(2-[(tert-부틸(디메틸)실릴)옥시]에틸)-6-클로로-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-아민(254 mg)에 2 N 염산의 에탄올 용액(2 ml)을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨 수용액으로 반응액을 중화하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 오일로서 105 mg 얻었다.

[0841]

공정 3 2-[(4-시클로프로필-6'-[(2-히드록시에틸)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조

[0842]

공정 2에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일)아미노]에탄올(48 mg), 2-아미노-4-시아노피리딘(20 mg), X-Phos(95 mg), NaOtBu (24 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (52 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(5 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 15분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 갈색 분말을 33 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(44 μl)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 27 mg 얻었다.

[0843]

MS 373(M+1)

[0844]

실시예 3 2-[(4-시클로프로필-6'-[(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[0845]

참고예 6에서 얻어진 4-(5-브로모피리딘-2-일)티오모르폴린-1,1-디옥시드(153 mg), Pin_2B_2 (147 mg), X-Phos(52 mg), 아세트산칼륨(155 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (27 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(12 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(95 mg), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐(이하, 「S-Phos」라고 함)(62 mg), 인산칼륨(223 mg), 1,4-디옥산(6 ml), 물(3 ml), 아세트산팔라듐(16 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 물을 첨가하여 아세트산에틸로 2회 추출 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 고체를 141 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(5 ml)에 현탁시키고, 4 N 염산-디옥산 용액(87 μl)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 129 mg 얻었다.

[0846]

MS 447(M+1)

- [0847] 원소 분석치($C_{23}H_{22}N_6O_2S \cdot HCl + 2H_2O$ 로서)
- [0848] 계산치(%) C: 53.22 H: 5.24 N: 16.19
- [0849] 실측치(%) C: 53.56 H: 5.55 N: 16.00
- [0850] 실시예 4 2-([4-시클로프로필-6'-(4-옥소피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0851] 참고예 7에서 얻어진 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온(128 mg), Pin_2B_2 (135 mg), X-Phos(48 mg), 아세트산칼륨(150 mg), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (26 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(5 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(100 mg), S-Phos(61 mg), 인산칼륨(236 mg), 1,4-디옥산(6 ml), 물(2 ml), 아세트산팔라듐(17 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 30분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 고체를 130 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(3 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(158 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 75 mg 얻었다.
- [0852] MS 411(M+1)
- [0853] 실시예 5 2-([4-시클로프로필-6'-(3-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0854] 공정 1 tert-부틸 4-{6-[4-시아노피리딘-2-일]아미노}-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트의 제조
- [0855] 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트(237 mg), Pin_2B_2 (178 mg), X-Phos(64 mg), 아세트산칼륨(196 mg), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (35 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(2 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(140 mg), S-Phos(85 mg), 인산칼륨(330 mg), 1,4-디옥산(2 ml), 물(0.5 ml), 아세트산팔라듐(24 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 30분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 116 mg 얻었다.
- [0856] 공정 2 2-([4-시클로프로필-6'-(3-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [0857] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-{6-[4-시아노피리딘-2-일]아미노}-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트(116 mg)를 TFA(1 ml)에 용해하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 고체를 42 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(51 μ l)을 첨가하여 실온에서 15분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 40 mg 얻었다.
- [0858] MS 412(M+1)
- [0859] 실시예 6 2-([4-시클로프로필-6'-(3-히드록시아제티딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0860] 공정 1 2-([6'-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}아제티딘-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴의 제조
- [0861] 참고예 9에서 얻어진 5-브로모-2-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}아제티딘-1-일)피리딘(210 mg), Pin_2B_2 (163 mg), X-Phos(59 mg), 아세트산칼륨(180 mg), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (32 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(2 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카

르보니트릴(100 mg), S-Phos(61 mg), 인산칼륨(236 mg), 1,4-디옥산(2 ml), 물(0.5 ml), 아세트산팔라듐(17 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 30분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 180 mg 얻었다.

[0862] 공정 2 2-([4-시클로프로필-6'-(3-히드록시아제티딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조

[0863] 공정 1에서 얻어진 2-([6'-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)아제티딘-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴(180 mg)의 THF(6 ml) 용액에 테트라부틸암모늄플루오라이드(3 ml, 1 M THF 용액)를 첨가하여 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거하고, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체를 95 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(2 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(124 μl)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 90 mg 얻었다.

[0864] MS 385(M+1)

[0865] 실시예 7 2-(4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)아세트아미드 염산염

[0866] 공정 1 2-([4-시클로프로필-6'-(피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조

[0867] 참고예 10에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(800 mg), Pin₂B₂(653 mg), X-Phos(224 mg), 아세트산칼륨(688 mg), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(124 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(48 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(422 mg), S-Phos(256 mg), 인산칼륨(995 mg), 1,4-디옥산(24 ml), 물(12 ml), 아세트산팔라듐(70 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 희석한 후, 아세트산에틸로 3회 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 얻어진 화합물을 메탄올(24 ml)에 현탁시키고, 4 N 염산-디옥산 용액(12 ml)을 첨가하여 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 502 mg 얻었다.

[0868] 공정 2 tert-부틸 (4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)아세테이트의 제조

[0869] 공정 1에서 얻어진 2-([4-시클로프로필-6'-(피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염(250 mg)의 아세토니트릴(1.5 ml) 현탁액에 트리에틸아민(192 μl), tert-부틸 2-브로모아세테이트(93 μl)를 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 트리에틸아민(192 μl), tert-부틸 2-브로모아세테이트(186 μl)를 추가하여 50℃에서 2시간, 가열 환류 하에서 30분간 교반하였다. 반응액에 클로로포름, 물을 첨가하고, 분액 조작을 행하였다. 수층을 클로로포름으로 2회 추출 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 212 mg 얻었다.

[0870] 공정 3 (4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)아세트산 염산염의 제조

[0871] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸 (4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)아세테이트(100 mg)에 1,4-디옥산(4 ml), 4 N 염산-디옥산 용액(2 ml)을 순차 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 석출 고체를 여과하여 취하여 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 107 mg 얻었다.

[0872] 공정 4 2-(4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)아세트아미드 염산염의 제조

[0873] 공정 3에서 얻어진 (4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)아세트산 염산염(35 mg)에 DMF(1 ml), N,N-디이소프로필에틸아민(49 μl), 염화암모늄(8 mg), N-[(디메틸아미

노)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸리덴]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU)(53 mg)를 순차 첨가하여 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 석출 고체를 여과하여 취하였다. 얻어진 고체를 물, 아세트산에틸로 순차 세정하고, 담황색 고체를 18 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 4 N 염산-디옥산 용액(11 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 18 mg 얻었다.

[0874] MS 455(M+1)

[0875] 실시예 8 2-((4-시클로프로필-6'-[(4R)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일)아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[0876] 공정 1 2-((6'-[(4R)-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일)아미노)피리딘-4-카르보니트릴의 제조

[0877] 참고예 11에서 얻어진 (4R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]피롤리딘-2-온(223 mg), Pin_2B_2 (160 mg), X-Phos(58 mg), 아세트산칼륨(177 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (31 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(2 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(100 mg), S-Phos(61 mg), 인산칼륨(236 mg), 1,4-디옥산(2 ml), 물(0.5 ml), 아세트산팔라듐(17 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 30분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 230 mg 얻었다.

[0878] 공정 2 2-((4-시클로프로필-6'-[(4R)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일)아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조

[0879] 공정 1에서 얻어진 2-((6'-[(4R)-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일)아미노)피리딘-4-카르보니트릴(230 mg)의 THF(2 ml) 용액에 테트라부틸암모늄플루오라이드(1 ml, 1 M THF 용액)를 첨가하여 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거하고, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색 고체를 80 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(2 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(97 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 50 mg 얻었다.

[0880] MS 413(M+1)

[0881] 실시예 9 2-([6'-(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[0882] 참고예 12에서 얻어진 1-[4-(5-브로모피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일]에타논(197 mg), Pin_2B_2 (177 mg), X-Phos(63 mg), 아세트산칼륨(195 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (35 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(3 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(100 mg), S-Phos(61 mg), 인산칼륨(236 mg), 1,4-디옥산(3 ml), 물(1 ml), 아세트산팔라듐(17 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 30분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 고체를 90 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(2 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(99 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸:아세톤(1:1)으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 85 mg 얻었다.

[0883] MS 454(M+1)

[0884] 실시예 10 4-{6'-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-1,4-디아제판-1-카르복시 아마이드 염산염

[0885] 공정 1 tert-부틸 4-{6'-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-1,4-디아제판-1-카르복실레이트의 제조

- [0886] 참고예 13에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(294 mg), Pin_2B_2 (233 mg), X-Phos(78 mg), 아세트산칼륨(243 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (43 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(15 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(150 mg), S-Phos(93 mg), 인산칼륨(354 mg), 1,4-디옥산(14 ml), 물(7 ml), 아세트산팔라듐(26 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환한 후, 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액에 아세트산에틸, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출 조작을 행하여 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 238 mg 얻었다.
- [0887] 공정 2 2-[(4-시클로프로필-6'-(1,4-디아제판-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴의 제조
- [0888] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(235 mg)를 디클로로메탄(3 ml)에 용해하고, 0℃에서 TFA(2 ml)를 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 물을 첨가하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 이용하여 pH를 7~8로 조절하였다. 수층을 클로로포름:메탄올(10:1), 클로로포름으로 순차 추출 조작을 행하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 150 mg 얻었다.
- [0889] 공정 3 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 염산염의 제조
- [0890] 공정 2에서 얻어진 2-[(4-시클로프로필-6'-(1,4-디아제판-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(148 mg)에 디클로로메탄(2 ml), 트리에틸아민(110 μl), 트리메틸실릴이소시아네이트(73 μl)를 순차 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 물로 희석한 후, 클로로포름:메탄올(10:1)로 3회 추출 조작을 행하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔에 도포한 후, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색 고체를 49 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(5 ml)에 현탁시키고, 4 N 염산-디옥산 용액(30 μl)을 첨가하여 실온에서 20분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 51 mg 얻었다.
- [0891] MS 455(M+1)
- [0892] 실시예 11 2-[(4-시클로프로필-6'-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0893] 공정 1 2-[(6'-[(4S)-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴의 제조
- [0894] 참고예 14에서 얻어진 (4S)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-[(tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]피롤리딘-2-온(240 mg), Pin_2B_2 (173 mg), X-Phos(62 mg), 아세트산칼륨(191 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (34 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(3 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(135 mg), S-Phos(83 mg), 인산칼륨(320 mg), 1,4-디옥산(3 ml), 물(1 ml), 아세트산팔라듐(23 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 40분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 고체로서 280 mg 얻었다.
- [0895] 공정 2 2-[(4-시클로프로필-6'-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [0896] 공정 1에서 얻어진 2-[(6'-[(4S)-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(280 mg)의 THF(2 ml) 용액에 테트라부틸암모늄플루오라이드(1 ml, 1 M THF 용액)를 첨가하여 70℃에서 30분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거하고, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색 고체를 88 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(2 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(107 μl)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진

고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 77 mg 얻었다.

[0897] MS 413(M+1)

[0898] 실시예 12 2-({4-시클로프로필-6'-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[0899] 공정 1 2-({6'-[(트랜스-4-{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴의 제조

[0900] 참고예 15에서 얻어진 5-브로모-N-(트랜스-4-{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)피리딘-2-아민(250 mg), Pin_2B_2 (181 mg), X-Phos(62 mg), 아세트산칼륨(191 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (34 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(3 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(135 mg), S-Phos(83 mg), 인산칼륨(320 mg), 1,4-디옥산(3 ml), 물(1 ml), 아세트산팔라듐(23 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 40분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 250 mg 얻었다.

[0901] 공정 2 2-({4-시클로프로필-6'-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조

[0902] 공정 1에서 얻어진 2-({6'-[(트랜스-4-{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴(250 mg)의 THF(2 ml) 용액에 테트라부틸암모늄플루오라이드(1 ml, 1 M THF 용액)를 첨가하여 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 비정질을 107 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(2 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(125 μl)을 첨가하여 실온에서 15분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤:아세트산에틸(1:1)로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 88 mg 얻었다.

[0903] MS 427(M+1)

[0904] 실시예 13 2-({6-[1-(2-아미노에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[0905] 공정 1 tert-부틸 {2-[5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]에틸}카르바메이트의 제조

[0906] 참고예 16에서 얻어진 tert-부틸 [2-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)에틸]카르바메이트(600 mg), Pin_2B_2 (580 mg), 아세트산칼륨(870 mg), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (72 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(4 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하고, 마이크로웨이브 조사 하에 반응을 행하였다(Biotage INITIATOR, 160℃ 20분간). 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물을 1,4-디옥산:물(3:1)(9 ml)에 용해하고, 참고예 2에서 얻어진 2,6-디클로로-4-시클로프로필피리딘(330 mg), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (43 mg), 탄산칼륨(730 mg)을 순차 첨가하여 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 소량의 NH 실리카겔 패드를 통과시키고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 오일로서 550 mg 얻었다.

[0907] 공정 2 tert-부틸 [2-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)에틸]카르바메이트의 제조

[0908] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 {2-[5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]에틸}카르바메이트(57 mg), 2-아미노-4-시아노피리딘(18 mg), X-Phos(78 mg), NaOtBu(20 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (42 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(1.4 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 20분간 교반한 후, 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 소량의 NH 실리카겔 패드를 통과시켰다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 오일로서 34 mg 얻었다.

[0909] 공정 3 2-({6-[1-(2-아미노에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조

- [0910] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸 [2-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)에틸]카르바메이트(34 mg)에 TFA(1 ml)를 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 4 N 수산화나트륨 수용액을 이용하여 반응액을 중화하고, 아세트산에틸로 2회 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 고체를 20 mg 얻었다. 얻어진 고체를 아세트산에틸(1 ml)에 용해하고, 4 N 염산-아세트산에틸 용액(19 μ l)을 첨가하였다. 석출 고체를 여과하여 취한 후, 에탄올로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 7 mg 얻었다.
- [0911] MS 396(M+1)
- [0912] 실시예 14 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0913] 공정 1 tert-부틸 {6-[1-(트랜스-4-{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [0914] 참고예 17에서 얻어진 5-브로모-1-(트랜스-4-{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸(126 mg), Pin_2B_2 (102 mg), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (13 mg), 아세트산칼륨(151 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(5 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 밤새 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물을 1,4-디옥산(3 ml), 물(1 ml)에 용해하고, 참고예 4에서 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(114 mg), S-Phos(50 mg), 인산칼륨(196 mg), 아세트산팔라듐(14 mg)을 순차 첨가하여 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 오일로서 137 mg 얻었다.
- [0915] 공정 2 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [0916] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 {6-[1-(트랜스-4-{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(137 mg)의 디클로로메탄(3 ml)에 용해한 후, TFA(2 ml)를 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. TFA(2 ml)를 추가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TFA(5 ml)를 더 추가하여 실온에서 2시간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 고체를 97 mg 얻었다. 얻어진 고체 중 40 mg을 클로로포름:메탄올(1:1)(5 ml)에 용해하고, 1 N 염산수(89 μ l)를 첨가하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 농축 잔류물을 아세트산에틸, 디에틸에테르로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 40 mg 얻었다.
- [0917] MS 451(M+1)
- [0918] 원소 분석치($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O} \cdot \text{HCl} + 2\text{H}_2\text{O}$ 로서)
- [0919] 계산치(%) C: 62.00 H: 5.97 N: 16.07
- [0920] 실측치(%) C: 62.32 H: 6.16 N: 15.96
- [0921] 실시예 15 2-([4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0922] 공정 1 5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸의 제조
- [0923] 참고예 18에서 얻어진 5-브로모-1-메틸-1H-벤즈이미다졸(1.0 g), Pin_2B_2 (1.8 g), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (311 mg), 아세트산칼륨(2.3 g)의 혼합물에 1,4-디옥산(10 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하고, 마이크로웨이브 조하에 반응을 행하였다(Biotage INITIATOR, 160℃ 20분간). 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (194 mg), 참고예 2에서 얻어진 2,6-디클로로-4-시클로프로필피리딘(900 mg), 탄산칼륨(2.0 g), 1,4-디옥산:물(3:1)(25 ml)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 560 mg 얻었다.
- [0924] 공정 2 2-([4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

의 제조

- [0925] 공정 1에서 얻어진 5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸(114 mg), 2-아미노-4-시아노피리딘(52 mg), X-Phos(229 mg), NaOtBu(58 mg), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(124 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(4 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 15분간 교반한 후, 반응액을 소량의 NH 실리카겔 패드에 통과시키고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 고체를 68 mg 얻었다. 얻어진 고체를 아세트산에틸(1.8 ml)에 용해하고, 4 N 염산-아세트산에틸 용액(69 μl)을 첨가하였다. 석출 고체를 여과하여 취한 후, 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 74 mg 얻었다.
- [0926] MS 367(M+1)
- [0927] 실시예 16 2-({4-시클로프로필-6-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0928] 실시예 14에 따라, 참고예 19에서 얻어진 5-브로모-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤즈이미다졸을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 52 mg 얻었다.
- [0929] MS 437(M+1)
- [0930] 실시예 17 6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-카르보니트릴 염산염
- [0931] 실시예 1에 따라, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-카르보니트릴을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 20 mg 얻었다.
- [0932] MS 339(M+1)
- [0933] 실시예 18 2-[(6'-아미노-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0934] 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(90 mg)에, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-아민(88 mg), S-Phos(28 mg), 인산칼륨(212 mg), 1,4-디옥산(3 ml), 물(1 ml), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(35 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 고체를 43 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(3 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(65 μl)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 40 mg 얻었다.
- [0935] MS 329(M+1)
- [0936] 실시예 19 2-({6'-[(2-아미노에틸)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 이염산염
- [0937] 공정 1 tert-부틸 [2-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}아미노)에틸]카르바메이트의 제조
- [0938] 실시예 5 공정 1에 따라, 참고예 20에서 얻어진 tert-부틸 {2-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]에틸}카르바메이트를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 분말로서 95 mg 얻었다.
- [0939] 공정 2 2-({6'-[(2-아미노에틸)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 이염산염의 제조
- [0940] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 [2-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}아미노)에틸]카르바메이트(95 mg)에 메탄올(2 ml), 4 N 염산-디옥산 용액(1 ml)을 순차 첨가하여 실온에서 80분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 농축 잔류물을 아세톤:아세트산에틸(1:1)로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 80 mg 얻었다.
- [0941] MS 372(M+1)
- [0942] 실시예 20 2-{[4-시클로프로필-6'-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트

릴 염산염

- [0943] 실시예 6에 따라, 참고예 21에서 얻어진 5-브로모-2-(4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘-1-일)피리딘을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 85 mg 얻었다.
- [0944] MS 413(M+1)
- [0945] 실시예 21 2-({4-시클로프로필-6'-[(2-메톡시에틸)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0946] 실시예 4에 따라, 참고예 22에서 얻어진 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 87 mg 얻었다.
- [0947] MS 387(M+1)
- [0948] 실시예 22 2-({4-시클로프로필-6'-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0949] 실시예 6에 따라, 참고예 23에서 얻어진 5-브로모-2-[(3R)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-1-일]피리딘을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 95 mg 얻었다.
- [0950] MS 399(M+1)
- [0951] 실시예 23 2-({4-시클로프로필-6'-[(3-히드록시프로필)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0952] 실시예 6에 따라, 참고예 24에서 얻어진 5-브로모-N-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)피리딘-2-아민을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 82 mg 얻었다.
- [0953] MS 387(M+1)
- [0954] 실시예 24 2-({4-시클로프로필-6'-[(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0955] 실시예 6에 따라, 참고예 25에서 얻어진 5-브로모-N-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2,2-디메틸프로필)피리딘-2-아민을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 80 mg 얻었다.
- [0956] MS 415(M+1)
- [0957] 실시예 25 2-({4-시클로프로필-6'-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0958] 실시예 6에 따라, 참고예 26에서 얻어진 5-브로모-2-[(3S)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-1-일]피리딘을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 38 mg 얻었다.
- [0959] MS 399(M+1)
- [0960] 실시예 26 2-({4-시클로프로필-6'-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0961] 실시예 6에 따라, 참고예 27에서 얻어진 5-브로모-2-[4-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)피페리딘-1-일]피리딘을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 70 mg 얻었다.
- [0962] MS 427(M+1)
- [0963] 실시예 27 2-({4-시클로프로필-6'-(티오모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0964] 실시예 4에 따라, 참고예 28에서 얻어진 4-(5-브로모피리딘-2-일)티오모르폴린을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 95 mg 얻었다.
- [0965] MS 415(M+1)
- [0966] 실시예 28 2-({6'-(4-아미노피페리딘-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴

이염산염

- [0967] 실시예 19에 따라, 참고예 29에서 얻어진 tert-부틸 [1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일]카르바메이트를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 130 mg 얻었다.
- [0968] MS 412(M+1)
- [0969] 실시예 29 2-({4-시클로프로필-6'-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노)피리딘-4-카르보니트릴 이염산염
- [0970] 실시예 19에 따라, 참고예 30에서 얻어진 tert-부틸 [1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일]메틸카르바메이트를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 100 mg 얻었다.
- [0971] MS 426(M+1)
- [0972] 실시예 30 2-{[4-시클로프로필-6'-(4-플루오로피페리딘-1-일)}-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0973] 실시예 4에 따라, 참고예 31에서 얻어진 5-브로모-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 65 mg 얻었다.
- [0974] MS 415(M+1)
- [0975] 실시예 31 2-({6'-[비스(2-히드록시에틸)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0976] 실시예 6에 따라, 참고예 32에서 얻어진 5-브로모-N,N-비스(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)피리딘-2-아민을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 95 mg 얻었다.
- [0977] MS 417(M+1)
- [0978] 실시예 32 2-({4-시클로프로필-6'-(1,4-디아제판-1-일)}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노}피리딘-4-카르보니트릴 이염산염
- [0979] 실시예 5에 따라, 참고예 33에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 80 mg 얻었다.
- [0980] MS 412(M+1)
- [0981] 실시예 33 2-({4-시클로프로필-6'-[(3S)-3-히드록시피페리딘-1-일]}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0982] 실시예 6에 따라, 참고예 34에서 얻어진 5-브로모-2-[(3S)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘-1-일]피리딘을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 87 mg 얻었다.
- [0983] MS 413(M+1)
- [0984] 실시예 34 2-({4-시클로프로필-6'-[(3R)-3-히드록시피페리딘-1-일]}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0985] 실시예 6에 따라, 참고예 35에서 얻어진 5-브로모-2-[(3R)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘-1-일]피리딘을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 76 mg 얻었다.
- [0986] MS 413(M+1)
- [0987] 실시예 35 2-({4-시클로프로필-6-[2-(4-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0988] 실시예 6에 따라, 참고예 36에서 얻어진 5-브로모-2-(4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘-1-일)피리미딘을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 55 mg 얻었다.
- [0989] MS 414(M+1)
- [0990] 실시예 36 2-({4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

- [0991] 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(100 mg)에, (1-메틸-1H-인다졸-5-일)보론산(98 mg), S-Phos(91 mg), 인산칼륨(236 mg), 1,4-디옥산(6 ml), 물(2 ml), 아세트산 팔라듐(25 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 30분간 교반한 후, 반응액을 아세트산에 틸로 희석하고, 물로 세정하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 백색 고체를 61 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(3 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-디옥산 용액(83 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 60 mg 얻었다.
- [0992] MS 367(M+1)
- [0993] 실시예 37 2-{[4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)피리딘-2-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [0994] 실시예 36에 따라, (1-메틸-1H-인다졸-5-일)보론산 대신에(1-메틸-1H-인다졸-6-일)보론산을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 85 mg 얻었다.
- [0995] MS 367(M+1)
- [0996] 실시예 38 2-{[4-시클로프로필-6'-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 이염산염
- [0997] 실시예 4에 따라, 참고예 37에서 얻어지는 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-메틸-1,4-디아제판을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 90 mg 얻었다.
- [0998] MS 426(M+1)
- [0999] 실시예 39 1-{6-[4-시아노피리딘-2-일]아미노}-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-메틸피롤리딘-2-카르복사미드 염산염
- [1000] 공정 1 (S)-tert-부틸 1-{6-[4-시아노피리딘-2-일]아미노}-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-2-카르복실레이트
- [1001] 실시예 5 공정 1에 따라, 참고예 38에서 얻어진 (S)-tert-부틸 1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복실레이트를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 275 mg 얻었다.
- [1002] 공정 2 (S)-1-{6-[4-시아노피리딘-2-일]아미노}-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-2-카르복실산 트리플루오로아세트산염의 제조
- [1003] 공정 1에서 얻어진 (S)-tert-부틸 1-{6-[4-시아노피리딘-2-일]아미노}-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-2-카르복실레이트(257 mg)를 TFA(1 ml)에 용해하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TFA를 감압 증류 제거한 후, 톨루엔으로 2회 공비(共沸)하고, 목적 화합물을 갈색 비정질로서 430 mg 얻었다.
- [1004] 공정 3 (S)-1-{6-[4-시아노피리딘-2-일]아미노}-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-메틸피롤리딘-2-카르복사미드 염산염의 제조
- [1005] 공정 2에서 얻어진 (S)-1-{6-[4-시아노피리딘-2-일]아미노}-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-2-카르복실산 트리플루오로아세트산염(72 mg), 메틸아민 염산염(27 mg), N-[(디메틸아미노)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸리덴]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(76 mg)의 혼합물에 DMF(1 ml), N,N-디이소프로필에틸아민(190 μ l)을 순차 첨가하여 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 고체를 25 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(28 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 20 mg 얻었다.
- [1006] MS 440(M+1)
- [1007] 실시예 40 (S)-1-{6-[4-시아노피리딘-2-일]아미노}-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-2-카르복사미드 염산염
- [1008] 실시예 39 공정 3에 따라, 메틸아민 염산염 대신에 염화암모늄을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 42 mg 얻었다.

- [1009] MS 426(M+1)
- [1010] 실시예 41 2-({4-시클로프로필-6-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1011] 실시예 6에 따라, 5-브로모-2-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)아제티딘-1-일)피리딘 대신에 참고예 39에서 얻어진 1-(4-브로모페닐)-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘(209 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 55 mg 얻었다.
- [1012] MS 412(M+1)
- [1013] 실시예 42 N-[(3S)-1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]아세트아미드 염산염
- [1014] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 40에서 얻어진 N-[(3S)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]아세트아미드(200 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 87 mg 얻었다.
- [1015] MS 440(M+1)
- [1016] 실시예 43 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드 염산염
- [1017] 공정 1 tert-부틸 4-(6-클로로-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조
- [1018] 실시예 2 공정 1에 따라, 5-브로모-N-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)피리딘-2-아민 대신에 참고예 10에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(685 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 352 mg 얻었다.
- [1019] 공정 2 6-클로로-4-시클로프로필-6'-(피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘의 제조
- [1020] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(6-클로로-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일)피페라진-1-카르복실레이트(352 mg)를 TFA(2 ml)에 용해하고, 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 백색 비정질로서 190 mg 얻었다.
- [1021] 공정 3 4-(6-클로로-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드의 제조
- [1022] 공정 2에서 얻어진 6-클로로-4-시클로프로필-6'-(피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘(50 mg)의 염화메틸렌(1 ml) 용액에, 에틸이소시아네이트(25 μ l)를 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 직접 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 57 mg 얻었다.
- [1023] 공정 4 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드 염산염의 제조
- [1024] 실시예 1 공정 2에 따라, 6-클로로-4-시클로프로필-6'-(모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘 대신에 공정 3에서 얻어진 4-(6-클로로-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드(57 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 42 mg 얻었다.
- [1025] MS 469(M+1)
- [1026] 실시예 44 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-(프로판-2-일)피페라진-1-카르복시아미드 염산염
- [1027] 공정 1 4-(6-클로로-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일)-N-(프로판-2-일)피페라진-1-카르복시아미드의 제조
- [1028] 실시예 43 공정 2에서 얻어진 6-클로로-4-시클로프로필-6'-(피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘(50 mg)의 염화메틸렌(1 ml) 용액에, 이소프로필이소시아네이트(47 μ l)를 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 직접 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 71 mg 얻었다.
- [1029] 공정 2 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-N-(프로판-2-일)피페라진-1-카르복시아미드 염산염의 제조
- [1030] 실시예 1 공정 2에 따라, 6-클로로-4-시클로프로필-6'-(모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘 대신에 공정 1에서 얻어

진 4-(6-클로로-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일)-N-(프로판-2-일)피페라진-1-카르복시아미드(71 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 56 mg 얻었다.

- [1031] MS 483(M+1)
- [1032] 실시예 45 1-[(3R)-1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]우레아 염산염
- [1033] 공정 1 tert-부틸 [(3R)-1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]카르바메이트의 제조
- [1034] 실시예 5 공정 1에 따라, tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트 대신에 참고예 44에서 얻어진 tert-부틸 [(3R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]카르바메이트(266 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 200 mg 얻었다.
- [1035] 공정 2 2-({6'-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴의 제조
- [1036] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 [(3R)-1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]카르바메이트(200 mg)의 염화메틸렌(1 ml) 용액에, TFA(1 ml)를 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 150 mg 얻었다.
- [1037] 공정 3 1-[(3R)-1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]우레아 염산염의 제조
- [1038] 공정 2에서 얻어진 2-({6'-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴(150 mg)의 THF(2 ml) 용액에 트리메틸실릴이소시아네이트($60 \mu\text{l} \times 3$)를 첨가하여 실온에서 1일간 교반하였다. 반응액을 물로 희석한 후, 클로로포름으로 추출 조작을 행하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 고체로서 12 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(14 μl)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 8 mg 얻었다.
- [1039] MS 441(M+1)
- [1040] 실시예 46 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-카르보티오아미드 염산염
- [1041] 공정 1 tert-부틸 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-카르복실레이트의 제조
- [1042] 참고예 10에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(493 mg), Pin_2B_2 (385 mg), X-Phos(138 mg), 아세트산칼륨(425 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (75 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(10 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(300 mg), S-Phos(182 mg), 인산칼륨(706 mg), 1,4-디옥산(8 ml), 물(2 ml), 아세트산팔라듐(50 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100°C에서 30분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 600 mg 얻었다.
- [1043] 공정 2 2-[(4-시클로프로필-6'-(피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴의 제조
- [1044] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-카르복실레이트(600 mg)의 염화메틸렌(1 ml) 용액에 TFA(1 ml)를 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 농축 잔류물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름:메탄올(10:1)로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물을 디에틸에테르로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 250 mg 얻었다.
- [1045] 공정 3 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-카르보티오아미드 염산염의 제조

- [1046] 공정 2에서 얻어진 2-{[4-시클로프로필-6'-(피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 (111 mg)의 1,4-디옥산(2 ml) 용액에 트리메틸실릴이소티오시아네이트(240 μ l), 트리에틸아민(200 μ l)을 순차 첨가하여 100℃에서 1일간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 고체로서 19 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(21 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 15 mg 얻었다.
- [1047] MS 457(M+1)
- [1048] 실시예 47 (R)-1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-2-카르복사미드 염산염
- [1049] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 42에서 얻어진 1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드(80 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 40 mg 얻었다.
- [1050] MS 426(M+1)
- [1051] 실시예 48 2-({4-시클로프로필-6'-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1052] 실시예 6에 따라, 5-브로모-2-(3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)아제티딘-1-일)피리딘 대신에 참고예 43에서 얻어진 5-브로모-2-[(2S)-2-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)메틸]피롤리딘-1-일]피리딘(241 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 62 mg 얻었다.
- [1053] MS 413(M+1)
- [1054] 실시예 49 2-({6'-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 이염산염
- [1055] 공정 1 tert-부틸 [(3R)-1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]카르바메이트의 제조
- [1056] 실시예 5 공정 1에 따라, tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트 대신에 참고예 44에서 얻어진 tert-부틸 [(3R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]카르바메이트(190 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 130 mg 얻었다.
- [1057] 공정 2 2-({6'-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 이염산염의 제조
- [1058] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 [(3R)-1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]카르바메이트(130 mg)의 메탄올(2 ml) 용액에, 2 N 염산(2 ml)을 첨가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 에탄올로 4회 공비하였다. 농축 잔류물을 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 70 mg 얻었다.
- [1059] MS 398(M+1)
- [1060] 실시예 50 N-[(3R)-1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피롤리딘-3-일]아세트아미드 염산염
- [1061] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 45에서 얻어진 N-[(3R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]아세트아미드(158 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 45 mg 얻었다.
- [1062] MS 440(M+1)
- [1063] 실시예 51 2-({4-시클로프로필-6'-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1064] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 46에서 얻어진 5-브로모-2-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]피리딘(136 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 24 mg 얻었다.

- [1065] MS 401(M+1)
- [1066] 실시예 52 2-((4-시클로프로필-6'-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일)아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1067] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 47에서 얻어진 (3R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민(150 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 7 mg 얻었다.
- [1068] MS 426(M+1)
- [1069] 실시예 53 2-([4-시클로프로필-6'-(2-옥소피롤리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1070] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 48에서 얻어진 1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-2-온(134 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 82 mg 얻었다.
- [1071] MS 397(M+1)
- [1072] 실시예 54 2-((4-시클로프로필-6'-메틸-2,3'-비피리딘-6-일)아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1073] 실시예 1에 따라, 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-일]모르폴린 대신에 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘(600 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 11 mg 얻었다.
- [1074] MS 328(M+1)
- [1075] 실시예 55 2-([4-시클로프로필-6-(1H-인다졸-6-일)피리딘-2-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1076] 실시예 1에 따라, 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-일]모르폴린 대신에 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-인다졸(169 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 3 mg 얻었다.
- [1077] MS 353(M+1)
- [1078] 실시예 56 2-([4-시클로프로필-6-(1H-인다졸-5-일)피리딘-2-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1079] 공정 1 5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-인다졸의 제조
- [1080] 실시예 1 공정 1에 따라, 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-일]모르폴린 대신에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-인다졸(164 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 81 mg 얻었다.
- [1081] 공정 2 tert-부틸 5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 제조
- [1082] 공정 1에서 얻어진 5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-인다졸(80 mg)에 THF(1.5 ml), 트리에틸아민(148 μ l), Boc₂O(194 mg), DMAP(18 mg)를 순차 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 103 mg 얻었다.
- [1083] 공정 3 tert-부틸 5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 제조
- [1084] 실시예 13 공정 2에 따라, tert-부틸 {2-[5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]에틸}카르바메이트 대신에 공정 2에서 얻어진 tert-부틸 5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트(100 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 48 mg 얻었다.
- [1085] 공정 4 2-([4-시클로프로필-6-(1H-인다졸-5-일)피리딘-2-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1086] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸 5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-인다졸-1-카르복실레이트(48 mg)에 염화메틸렌(3 ml), TFA(27 μ l)를 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민(100 μ l)을 첨가한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제

하고, 담황색 고체로서 29 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 4 N 염산-디옥산 용액(23 μ l)을 첨가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 14 mg 얻었다.

- [1087] MS 353(M+1)
- [1088] 실시예 57 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-카르복시아미드 염산염
- [1089] 실시예 7 공정 1에서 얻어진 2-{[4-시클로프로필-6'-(피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염(40 mg)의 염화메틸렌(1 ml) 현탁액에, 0℃에서 트리메틸아민(15 μ l), 트리메틸실릴이소시아네이트(15 μ l)를 첨가하여 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석한 후, 클로로포름:메탄올(10:1)로 추출 조작을 행하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 고체로서 28 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 4 N 염산-디옥산 용액(17 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 29 mg 얻었다.
- [1090] MS 441(M+1)
- [1091] 실시예 58 2-({4-시클로프로필-6'-[4-(메탄술폰닐)피페라진-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1092] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 49에서 얻어진 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-(메탄술폰닐)피페라진(176 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 82 mg 얻었다.
- [1093] MS 476(M+1)
- [1094] 실시예 59 2-({6'-[4-아세틸피페라진-1-일]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1095] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 50에서 얻어진 1-[4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-일]에타논(156 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 40 mg 얻었다.
- [1096] MS 440(M+1)
- [1097] 실시예 60 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-카르복실산 염산염
- [1098] 공정 1 2-(트리메틸실릴)에틸 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-카르복실레이트의 제조
- [1099] 실시예 5 공정 1에 따라, tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트 대신에 참고예 51에서 얻어진 2-(트리메틸실릴)에틸 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트(212 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 154 mg 얻었다.
- [1100] 공정 2 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-카르복실산 염산염의 제조
- [1101] 공정 1에서 얻어진 2-(트리메틸실릴)에틸 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-카르복실레이트(136 mg)의 THF(3 ml) 용액에 테트라부틸암모늄플루오라이드(1.9 ml, 1 M THF 용액)를 첨가하여 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물에 물을 첨가하고, 석출 고체를 여과하여 취하였다. 물 세정, 헥산:아세트산에틸(30:1) 세정을 행하고, 황색 고체를 90 mg 얻었다. 얻어진 고체 22 mg을 1,4-디옥산(1 ml)에 현탁시키고, 4 N 염산-디옥산 용액(14 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 23 mg 얻었다.
- [1102] MS 441(M+1)
- [1103] 실시예 61 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-카르복시아미드 염산염

드 염산염

- [1104] 실시예 7 공정 4에 따라, (4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)아세트산 염산염 대신에 실시예 60 공정 2에서 얻어진 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-카르복실산 염산염(22 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 21 mg 얻었다.
- [1105] MS 440(M+1)
- [1106] 실시예 62 1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-카르복시아미드 염산염
- [1107] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 52에서 얻어진 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-카르복시아미드(208 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 84 mg 얻었다.
- [1108] MS 534(M+1)
- [1109] 실시예 63 2-(4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페라진-1-일)-N-메틸아세트아미드 염산염
- [1110] 실시예 7 공정 4에 따라, 염화암모늄 대신에 메틸아민 염산염(10 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 15 mg 얻었다.
- [1111] MS 469(M+1)
- [1112] 실시예 64 1-(1-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}피페리딘-4-일)우레아 염산염
- [1113] 실시예 57에 따라, 2-{[4-시클로프로필-6'-(피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염 대신에 실시예 28에서 얻어진 2-{[6'-(4-아미노피페리딘-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 이염산염(100 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 41 mg 얻었다.
- [1114] MS 455(M+1)
- [1115] 실시예 65 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}아미노)피페리딘-1-카르복시아미드 염산염
- [1116] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 53에서 얻어진 4-[(5-브로모피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복시아미드(200 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 97 mg 얻었다.
- [1117] MS 455(M+1)
- [1118] 실시예 66 2-{[4-시클로프로필-6'-(2-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1119] 공정 1 tert-부틸 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트 제조
- [1120] 실시예 5 공정 1에 따라, tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트 대신에 참고예 54에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트(171 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 230 mg 얻었다.
- [1121] 공정 2 2-{[4-시클로프로필-6'-(2-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1122] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트(230 mg)에 2 N 염산-에탄올 용액(2 mL)을 첨가하여 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 정제, 메탄올 세정으로 처리하고, 백색 고체를 38 mg 얻었다. 이것을 메탄올(1 mL)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(46 μ L)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고

체로서 30 mg 얻었다.

- [1123] MS 412(M+1)
- [1124] 실시예 67 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}-3-옥소피페라진-1-카르복시아미드 염산염
- [1125] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 55에서 얻어진 4-(5-브로모피리딘-2-일)-3-옥소피페라진-1-카르복시아미드(130 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 48 mg 얻었다.
- [1126] MS 455(M+1)
- [1127] 실시예 68 2-{[4-시클로프로필-5'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1128] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 56에서 얻어진 4-(5-브로모피리딘-3-일)티오모르폴린 1,1-디옥시드(194 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 75 mg 얻었다.
- [1129] MS 447(M+1)
- [1130] 실시예 69 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 염산염
- [1131] 참고예 57에서 얻어진 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드(166 mg), Pin_2B_2 (155 mg), X-Phos(53 mg), 아세트산칼륨(164 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (29 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(3 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응액에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(100 mg), 인산칼륨(236 mg)의 수용액(1 ml)을 순차 첨가하고, 100℃에서 2시간 더 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 고체를 155 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(2 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(171 μl)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 111 mg 얻었다.
- [1132] MS 455(M+1)
- [1133] 실시예 70 2-({4-시클로프로필-6'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1134] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-6'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}카르바메이트의 제조
- [1135] 참고예 58에서 얻어진 4-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]피페라진-2-온(120 mg), Pin_2B_2 (124 mg), X-Phos(43 mg), 아세트산칼륨(131 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (23 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(5 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 4에서 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(137 mg), S-Phos(61 mg), 인산칼륨(236 mg), 1,4-디옥산(6 ml), 물(2 ml), 아세트산팔라듐(17 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 30분간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 79 mg 얻었다.
- [1136] 공정 2 2-({4-시클로프로필-6'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1137] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-6'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}카르바메이트(79 mg)에 메탄올(0.3 ml), 메탄술폰산(0.2 ml)을 순차 첨가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 백색 고체를 55 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(65 μl)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용

매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 40 mg 얻었다.

- [1138] MS 426(M+1)
- [1139] 실시예 71 2-([4-시클로프로필-6'-(히드록시메틸)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1140] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)[4-시클로프로필-6'-(히드록시메틸)-2,3'-비피리딘-6-일]카르바메이트의 제조
- [1141] 참고예 60에서 얻어진 (5-브로모피리딘-2-일) 메탄올(99 mg), Pin_2B_2 (91 mg), X-Phos(62 mg), 아세트산칼륨(96 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (34 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(3 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응액에 참고예 4에서 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(100 mg), 인산칼륨(173 mg)의 수용액(1 ml)을 순차 첨가하고, 100℃에서 2시간 더 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 유상물을 125 mg 얻었다.
- [1142] 공정 2 2-([4-시클로프로필-6'-(히드록시메틸)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1143] 실시예 70 공정 2에 따라, tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-6'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}카르바메이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)[4-시클로프로필-6'-(히드록시메틸)-2,3'-비피리딘-6-일]카르바메이트(125 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 33 mg 얻었다.
- [1144] MS 344(M+1)
- [1145] 실시예 72 2-([4-시클로프로필-6'-[(1,1-디옥시스티오모르폴린-4-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1146] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 61에서 얻어진 4-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]티오모르폴린 1,1-디옥시드(163 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 125 mg 얻었다.
- [1147] MS 461(M+1)
- [1148] 실시예 73 2-([4-시클로프로필-5'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1149] 실시예 71에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 62에서 얻어진 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]피페라진-2-온(110 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 102 mg 얻었다.
- [1150] MS 426(M+1)
- [1151] 실시예 74 2-([4-시클로프로필-5'-[(1,1-디옥시스티오모르폴린-4-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1152] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 63에서 얻어진 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]티오모르폴린 1,1-디옥시드(174 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 105 mg 얻었다.
- [1153] MS 461(M+1)
- [1154] 실시예 75 4-([6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일]메틸)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 염산염
- [1155] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 64에서 얻어진 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]-1,4-디아제판-1-카르복시아미드(222 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 175 mg 얻었다.
- [1156] MS 469(M+1)
- [1157] 실시예 76 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,4'-비피리딘-2'-일}-1,4-디아제판-1-카르복시

아미드 염산염

- [1158] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 65에서 얻어진 4-(4-브로모피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드(60 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 30 mg 얻었다.
- [1159] MS 455(M+1)
- [1160] 실시예 77 4-((6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일)아미노)피페리딘-1-카르복시아미드 염산염
- [1161] 참고예 66에서 얻어진 4-[(5-클로로피리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-카르복시아미드(180 mg), Pin_2B_2 (198 mg), X-Phos(68 mg), 아세트산칼륨(209 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (37 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(3 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보닐트릴(128 mg), (옥시비스(2,1-페닐렌))비스(디페닐포스핀)(이하, 「DPEPhos」라고 함)(39 mg), 인산칼륨(301 mg), 1,4-디옥산(3 ml), 물(1 ml), 아세트산팔라듐(11 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 고체를 35 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(39 μl)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 30 mg 얻었다.
- [1162] MS 455(M+1)
- [1163] 실시예 78 4-(3-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}페닐)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 염산염
- [1164] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 67에서 얻어진 4-(3-브로모페닐)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드(240 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 27 mg 얻었다.
- [1165] MS 454(M+1)
- [1166] 실시예 79 2-[(4-시클로프로필-6-{3-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]페닐}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보닐트릴 염산염
- [1167] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 68에서 얻어진 4-(3-브로모벤질)피페라진-2-온(130 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 47 mg 얻었다.
- [1168] MS 425(M+1)
- [1169] 실시예 80 2-[(4-시클로프로필-6-{4-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]페닐}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보닐트릴 염산염
- [1170] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 69에서 얻어진 4-(4-브로모벤질)피페라진-2-온(130 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 60 mg 얻었다.
- [1171] MS 425(M+1)
- [1172] 실시예 81 2-[(4-시클로프로필-5'-(피페라진-1-일메틸))-2,3'-비피리딘-6-일]아미노]피리딘-4-카르보닐트릴 염산염
- [1173] 공정 1 tert-부틸 4-((6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조
- [1174] 참고예 70에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트(860 mg), Pin_2B_2 (644 mg), 아세트산칼륨(711 mg), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (99 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(15 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 4에서 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(746 mg), DPEPhos(163 mg), 인산칼륨(1.28 g), 1,4-디옥산(15 ml), 물(5 ml), 아세트

산팔라듐(46 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 비정질을 700 mg 얻었다.

[1175] 공정 2 2-([4-시클로프로필-5'-(피페라진-1-일메틸)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴의 제조

[1176] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트(700 mg)에 아세트니트릴:메탄올(10:1, 5.5 ml), 메탄술폰산(1.49 ml)을 순차 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 10% 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 반응액을 중화시킨 후, 클로로포름:메탄올(5:1)로 3회 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 고체를 430 mg 얻었다.

[1177] 공정 3 2-([4-시클로프로필-5'-(피페라진-1-일메틸)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조

[1178] 공정 2에서 얻어진 2-([4-시클로프로필-5'-(피페라진-1-일메틸)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴(54 mg)을 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(66 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 45 mg 얻었다.

[1179] MS 412(M+1)

[1180] 실시예 82 2-([5'-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[1181] 실시예 81 공정 2에서 얻어진 2-([4-시클로프로필-5'-(피페라진-1-일메틸)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴(60 mg)의 염화메틸렌:THF(1:1, 2 ml) 용액에 트리에틸아민(41 μ l), 염화아세틸(13 μ l)을 순차 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 클로로포름으로 희석한 후, 그대로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 백색 고체를 65 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(72 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 60 mg 얻었다.

[1182] MS 454(M+1)

[1183] 실시예 83 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복시아미드 염산염

[1184] 실시예 81 공정 2에서 얻어진 2-([4-시클로프로필-5'-(피페라진-1-일메틸)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴(83 mg)에, 에탄올(1 ml), 시안산칼륨(50 mg), 아세트산(36 μ l)을 순차 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 104 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(2 ml)에 현탁시키고, 2 N 염산-에탄올 용액(114 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 백색 고체로서 80 mg 얻었다.

[1185] MS 455(M+1)

[1186] 실시예 84 2-([4-시클로프로필-6-[3-(피페라진-1-일메틸)페닐]피리딘-2-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[1187] 공정 1 tert-부틸 4-(3-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}벤질)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[1188] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 71에서 얻어진 tert-부틸 4-(3-브로모벤질)피페라진-1-카르복실레이트(125 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 155 mg 얻었다.

[1189] 공정 2 2-([4-시클로프로필-6-[3-(피페라진-1-일메틸)페닐]피리딘-2-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조

[1190] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(3-{6-

[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}벤질}피페라진-1-카르복실레이트(155 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 38 mg 얻었다.

- [1191] MS 411(M+1)
- [1192] 실시예 85 2-{[4-시클로프로필-5'-(피페리딘-4-일아미노)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1193] 공정 1 tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [1194] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 72에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(130 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 120 mg 얻었다.
- [1195] 공정 2 2-{[4-시클로프로필-5'-(피페리딘-4-일아미노)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1196] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(120 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 40 mg 얻었다.
- [1197] MS 412(M+1)
- [1198] 실시예 86 2-{[4-시클로프로필-2'-(피페라진-1-일메틸)-2,4'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1199] 공정 1 tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,4'-비피리딘-2'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조
- [1200] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 73에서 얻어진 tert-부틸 4-[(4-브로모피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트(193 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 175 mg 얻었다.
- [1201] 공정 2 2-{[4-시클로프로필-2'-(피페라진-1-일메틸)-2,4'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1202] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,4'-비피리딘-2'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트(175 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 95 mg 얻었다.
- [1203] MS 412(M+1)
- [1204] 실시예 87 2-({4-시클로프로필-2'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,4'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1205] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-2'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,4'-비피리딘-6-일}카르바메이트의 제조
- [1206] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 74에서 얻어진 4-[(4-브로모피리딘-2-일)메틸]피페라진-2-온(138 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 유상물로서 105 mg 얻었다.
- [1207] 공정 2 2-({4-시클로프로필-2'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,4'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1208] 실시예 70 공정 2에 따라, tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-6'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}카르바메이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-2'-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-2,4'-비피리딘-6-일}카르바메이트(105 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물

을 황색 고체로서 35 mg 얻었다.

- [1209] MS 426(M+1)
- [1210] 실시예 88 2-({4-시클로프로필-5'-[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1211] 공정 1 tert-부틸 (3R)-3-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [1212] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 75에서 얻어진 tert-부틸 (3R)-3-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트(165 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 비정질로서 120 mg 얻었다.
- [1213] 공정 2 2-({4-시클로프로필-5'-[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1214] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (3R)-3-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(120 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 22 mg 얻었다.
- [1215] MS 398(M+1)
- [1216] 실시예 89 2-({4-시클로프로필-5'-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1217] 공정 1 tert-부틸 (3S)-3-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [1218] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 76에서 얻어진 tert-부틸 (3S)-3-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트(125 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 80 mg 얻었다.
- [1219] 공정 2 2-({4-시클로프로필-5'-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1220] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (3S)-3-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(80 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 21 mg 얻었다.
- [1221] MS 398(M+1)
- [1222] 실시예 90 2-({5'-[(2-아미노에틸)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1223] 공정 1 tert-부틸 [5'-({2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}아미노)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일](4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1224] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 77에서 얻어진 tert-부틸 {2-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]에틸}카르바메이트(180 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 106 mg 얻었다.
- [1225] 공정 2 2-({5'-[(2-아미노에틸)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1226] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 [5'-({2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}아미노)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일](4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(106 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 36 mg 얻었다.

- [1227] MS 372(M+1)
- [1228] 실시예 91 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일옥시)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1229] 공정 1 tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [1230] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 78에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(146 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 200 mg 얻었다.
- [1231] 공정 2 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일옥시)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1232] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(200 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 60 mg 얻었다.
- [1233] MS 427(M+1)
- [1234] 실시예 92 2-[(4-시클로프로필-5'-{[N-메틸-N-(피페리딘-4-일)아미노]메틸}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1235] 공정 1 tert-부틸 4-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)(메틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [1236] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 79에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸](메틸)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트(228 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 275 mg 얻었다.
- [1237] 공정 2 2-[(4-시클로프로필-5'-{[N-메틸-N-(피페리딘-4-일)아미노]메틸}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1238] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)(메틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(275 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 136 mg 얻었다.
- [1239] MS 440(M+1)
- [1240] 실시예 93 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일아미노)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1241] 공정 1 tert-부틸 4-[(tert-부톡시카르보닐)(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [1242] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 80에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)메틸](tert-부톡시카르보닐)아미노}피페리딘-1-카르복실레이트(240 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 315 mg 얻었다.
- [1243] 공정 2 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일아미노)메틸]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1244] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-[(tert-부톡시카르보닐)(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(315 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 129 mg 얻었다.

- [1245] MS 426(M+1)
- [1246] 실시예 94 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1247] 공정 1 tert-부틸 4-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [1248] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 81에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(140 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 120 mg 얻었다.
- [1249] 공정 2 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1250] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸]피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(120 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 60 mg 얻었다.
- [1251] MS 426(M+1)
- [1252] 실시예 95 2-({5'-(아제티딘-3-일아미노)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1253] 공정 1 tert-부틸 3-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조
- [1254] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 82에서 얻어진 tert-부틸 3-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]아제티딘-1-카르복실레이트(310 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 비정질로서 182 mg 얻었다.
- [1255] 공정 2 2-({5'-(아제티딘-3-일아미노)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1256] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸]피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 3-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}아미노)아제티딘-1-카르복실레이트(182 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 63 mg 얻었다.
- [1257] MS 384(M+1)
- [1258] 실시예 96 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일옥시)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1259] 공정 1 tert-부틸 4-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [1260] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 83에서 얻어진 tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]피페리딘-1-카르복실레이트(140 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 비정질로서 200 g 얻었다.
- [1261] 공정 2 2-({4-시클로프로필-5'-[(피페리딘-4-일옥시)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1262] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸]피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(200 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 82 mg 얻었다.
- [1263] MS 413(M+1)

- [1264] 실시예 97 2-[(4-시클로프로필-5'-{[(3S)-피롤리딘-3-일메틸]아미노}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1265] 공정 1 tert-부틸 (3R)-3-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일)아미노]메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [1266] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 84에서 얻어진 tert-부틸 (3R)-3-[(5-브로모피리딘-3-일)아미노]메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트(240 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 167 g 얻었다.
- [1267] 공정 2 2-[(4-시클로프로필-5'-{[(3S)-피롤리딘-3-일메틸]아미노}-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1268] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (3R)-3-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일)아미노]메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트(167 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 73 mg 얻었다.
- [1269] MS 412(M+1)
- [1270] 실시예 98 2-[(4-시클로프로필-5'-(1,4-디아제판-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1271] 공정 1 tert-부틸 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}-1,4-디아제판-1-카르복실레이트의 제조
- [1272] 참고예 85에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(245 mg), Pin_2B_2 (192 mg), X-Phos(66 mg), 아세트산칼륨(200 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (36 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(3 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응액에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(125 mg), 인산칼륨(292 mg)의 수용액(1 ml)을 순차 첨가하고, 100℃에서 2시간 더 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 고체를 94 mg 얻었다.
- [1273] 공정 2 2-[(4-시클로프로필-5'-(1,4-디아제판-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1274] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(94 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 63 mg 얻었다.
- [1275] MS 412(M+1)
- [1276] 실시예 99 2-[(4-시클로프로필-5'-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1277] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 86에서 얻어진 3-브로모-5-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]피리딘(268 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 68 mg 얻었다.
- [1278] MS 427(M+1)
- [1279] 실시예 100 2-[(4-시클로프로필-5'-[2-(피페라진-1-일)에톡시]-2,3'-비피리딘-6-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1280] 공정 1 tert-부틸 4-[2-[(6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일)옥시]에틸]피페라진-1-카르복실레이트의 제조
- [1281] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 87에서 얻어진 tert-부틸 4-{2-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]에틸]피페라진-1-카르복실레이트(490 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 비정질

로서 483 g 얻었다.

- [1282] 공정 2 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(피페라진-1-일)에톡시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1283] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-[2-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)에틸)피페라진-1-카르복실레이트(120 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 70 mg 얻었다.
- [1284] MS 442(M+1)
- [1285] 실시예 101 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(모르폴린-4-일)에톡시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1286] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 88에서 얻어진 4-{2-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]에틸}모르폴린(182 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 100 mg 얻었다.
- [1287] MS 443(M+1)
- [1288] 실시예 102 2-({5'-(아제티딘-3-일옥시)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1289] 공정 1 tert-부틸 3-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조
- [1290] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 89에서 얻어진 tert-부틸 3-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]아제티딘-1-카르복실레이트(150 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 267 g 얻었다.
- [1291] 공정 2 2-({5'-(아제티딘-3-일옥시)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1292] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 3-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)아제티딘-1-카르복실레이트(267 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 20 mg 얻었다.
- [1293] MS 385(M+1)
- [1294] 실시예 103 2-[4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)피페리딘-1-일]아세트아미드 염산염
- [1295] 공정 1 tert-부틸 (5'-{[1-(2-아미노-2-옥소에틸)피페리딘-4-일]옥시}-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1296] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 90에서 얻어진 2-[4-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]피페리딘-1-일]아세트아미드(164 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 234 g 얻었다.
- [1297] 공정 2 2-[4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)피페리딘-1-일]아세트아미드 염산염의 제조
- [1298] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (5'-{[1-(2-아미노-2-옥소에틸)피페리딘-4-일]옥시}-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(234 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 130 mg 얻었다.
- [1299] MS 470(M+1)
- [1300] 실시예 104 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)피페리딘-1-카르복

시아미드 염산염

- [1301] 공정 1 tert-부틸 {5'-[(1-카르바모일피페리딘-4-일)옥시]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1302] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 91에서 얻어진 4-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]피페리딘-1-카르복시아미드(193 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 비정질로서 230 g 얻었다.
- [1303] 공정 2 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)피페리딘-1-카르복시아미드 염산염의 제조
- [1304] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 {5'-[(1-카르바모일피페리딘-4-일)옥시]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(229 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 88 mg 얻었다.
- [1305] MS 456(M+1)
- [1306] 실시예 105 2-({4-시클로프로필-6-[2-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)피리미딘-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보닐트릴 염산염
- [1307] 실시예 4에 따라, 참고예 92에서 얻어진 4-(5-브로모피리미딘-2-일)티오모르폴린 1,1-디옥시드(180 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 140 mg 얻었다.
- [1308] MS 448(M+1)
- [1309] 실시예 106 4-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 염산염
- [1310] 실시예 4에 따라, 참고예 93에서 얻어지는 4-(5-브로모피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드(166 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 63 mg 얻었다.
- [1311] MS 456(M+1)
- [1312] 실시예 107 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보닐트릴 염산염
- [1313] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 94에서 얻어진 2-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]-N,N-디메틸에탄아민(130 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 130 mg 얻었다.
- [1314] MS 401(M+1)
- [1315] 실시예 108 2-({4-시클로프로필-5'-[2-(디메틸아미노)-2-메틸프로폭시]-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보닐트릴 염산염
- [1316] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 95에서 얻어진 1-[(5-클로로피리딘-3-일)옥시]-N,N, 2-트리메틸프로판-2-아민(130 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 85 mg 얻었다.
- [1317] MS 429(M+1)
- [1318] 실시예 109 2-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)아세트아미드 염산염
- [1319] 공정 1 tert-부틸 [5'-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일](4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1320] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 96에서 얻어진 2-[(5-브로모피리딘-3-일)옥시]아세트아미드(72 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 110 mg 얻었다.

- [1321] 공정 2 2-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}옥시)아세트아미드 염산염의 제조
- [1322] 실시예 81 공정 2, 3에 따라, tert-부틸 4-({6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 [5'-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일](4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(110 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 30 mg 얻었다.
- [1323] MS 387(M+1)
- [1324] 실시예 110 2-([5'-(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1325] 실시예 69에 따라, 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 대신에 참고예 97에서 얻어진 1-[4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-일]에탄논(145 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 56 mg 얻었다.
- [1326] MS 454(M+1)
- [1327] 실시예 111 2-([4-시클로프로필-5'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1328] 공정 1 tert-부틸 [5'-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피롤리딘-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일](4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1329] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 98에서 얻어진 3-브로모-5-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피롤리딘-1-일)피리딘(116 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 149 mg 얻었다.
- [1330] 공정 2 2-([4-시클로프로필-5'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1331] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 [5'-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피롤리딘-1-일)-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6-일](4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(147 mg)에 아세트니트릴(1.5 ml), 메탄술폰산(78 μ l)을 순차 첨가하여 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 석출 고체를 여과하여 취하였다. 물, 메탄올로 순차 세정함으로써 황색 고체 52 mg을 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 1 N 염산(137 μ l)을 첨가하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 에탄올로 공비하였다. 얻어진 고체를 아세톤:에탄올(1:1)로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 39 mg 얻었다.
- [1332] MS 399(M+1)
- [1333] 실시예 112 2-([4-시클로프로필-5'-[(3S)-3-히드록시피페리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1334] 실시예 111에 따라, 3-브로모-5-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피롤리딘-1-일)피리딘 대신에 참고예 99에서 얻어진 3-브로모-5-[(3S)-3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘-1-일]피리딘(131 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 53 mg 얻었다.
- [1335] MS 413(M+1)
- [1336] 실시예 113 2-([4-시클로프로필-5'-[(3R)-3-히드록시피페리딘-1-일]-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1337] 실시예 111에 따라, 3-브로모-5-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피롤리딘-1-일)피리딘 대신에 참고예 100에서 얻어진 3-브로모-5-[(3R)-3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)피페리딘-1-일]피리딘(134 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 43 mg 얻었다.
- [1338] MS 413(M+1)
- [1339] 실시예 114 2-([4-시클로프로필-5'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

- [1340] 실시예 111에 따라, 3-브로모-5-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-1-일)피리딘 대신에 참고예 101에서 얻어진 3-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘(78 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 84 mg 얻었다.
- [1341] MS 394(M+1)
- [1342] 실시예 115 2-{[4-시클로프로필-5'-(3-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴
- [1343] 공정 1 tert-부틸 4-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트의 제조
- [1344] 실시예 71 공정 1에 따라, (5-브로모피리딘-2-일)메탄올 대신에 참고예 102에서 얻어진 tert-부틸 4-(5-브로모피리딘-3-일)-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트(73 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 33 mg 얻었다.
- [1345] 공정 2 2-{[4-시클로프로필-5'-(3-옥소피페라진-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴의 제조
- [1346] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-5'-일}-2-옥소피페라진-1-카르복실레이트(32 mg)에 아세트니트릴(1 ml), 메탄술폰산(34 μ l)을 순차 첨가하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 클로로포름으로 2회 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 메탄올로 세정함으로써, 목적 화합물을 백색 고체로서 9 mg 얻었다.
- [1347] MS 412(M+1)
- [1348] 실시예 116 2-{[4-시클로프로필-5'-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1349] 실시예 111에 따라, 3-브로모-5-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-1-일)피리딘 대신에 참고예 103에서 얻어진 3-브로모-5-(4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘-1-일)피리딘(120 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 67 mg 얻었다.
- [1350] MS 413(M+1)
- [1351] 원소 분석치($C_{24}H_{24}N_6O \cdot HCl + 1H_2O$ 로서)
- [1352] 계산치(%) C: 61.73 H: 5.83 N: 18.00
- [1353] 실측치(%) C: 61.78 H: 5.97 N: 17.67
- [1354] 실시예 117 2-({4-시클로프로필-6-[1-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1355] 공정 1 2-{[4-시클로프로필-6-(1-{1,3-비스[tert-부틸(디메틸)실록시]프로판-2-일}-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴의 제조
- [1356] 참고예 104에서 얻어진 5-브로모-1-{1,3-비스[tert-부틸(디메틸)실록시]프로판-2-일}-1H-벤즈이미다졸(284 mg), Pin_2B_2 (187 mg), 아세트산칼륨(279 mg), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (23 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(3 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 6시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(100 mg)(118 mg), DPEPhos(71 mg), 인산칼륨(278 mg), 1,4-디옥산(3 ml), 물(1 ml), 아세트산팔라듐(29 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 백색 고체를 132 mg 얻었다.
- [1357] 공정 2 2-({4-시클로프로필-6-[1-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1358] 공정 1에서 얻어진 2-{[4-시클로프로필-6-(1-{1,3-비스[tert-부틸(디메틸)실록시]프로판-2-일}-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴(132 mg)에 메탄올(4.5 ml), 메탄술폰산(194 mg)을 순차 첨가

하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 염화메틸렌, 아세트산에틸로 순차 세정하고, 황색 고체를 62 mg 얻었다. 얻어진 고체에 클로로포름:메탄올(1:1), 1 N 염산(145 μ l)을 첨가하여 용매를 감압 증류 제거하였다. 아세트산에틸로 공비한 후, 얻어진 고체를 디에틸에테르로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 64 mg 얻었다.

[1359] MS 427(M+1)

[1360] 실시예 118 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[1361] 참고예 105에서 얻어진 2-메틸-1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로판-2-올(228 mg), 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(150 mg), DPEPhos(89 mg), 인산칼륨(352 mg), 1,4-디옥산(4.5 ml), 물(1.5 ml), 아세트산팔라듐(37 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 고체를 55 mg 얻었다. 얻어진 고체에 클로로포름:메탄올(1:1), 1 N 염산(130 μ l)을 첨가하여 용매를 감압 증류 제거하였다. 아세트산에틸로 공비한 후, 얻어진 고체를 디에틸에테르로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 54 mg 얻었다.

[1362] MS 425(M+1)

[1363] 실시예 119 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[1364] 공정 1 tert-부틸 {6-[1-(3-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)-2,2-디메틸프로필}-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트의 제조

[1365] 참고예 106에서 얻어진 1-(3-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)-2,2-디메틸프로필}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(106 mg), 참고예 4에서 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(80 mg), DPEPhos(17 mg), 인산칼륨(138 mg), 1,4-디옥산(1.6 ml), 물(0.4 ml), 아세트산팔라듐(4.8 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 유상물을 113 mg 얻었다.

[1366] 공정 2 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조

[1367] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 {6-[1-(3-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)-2,2-디메틸프로필}-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(113 mg)에 아세트니트릴:메탄올(10:1, 0.55 ml), 메탄술폰산(83 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 0℃에서 반응액에 물(2 ml)을 첨가하여 2 N 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 석출 고체를 여과하여 취하였다. 얻어진 고체를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 고체를 41 mg 얻었다. 얻어진 고체에 클로로포름:메탄올(1:1), 1 N 염산(93 μ l)을 첨가하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 아세트산에틸로 공비한 후, 얻어진 고체를 디에틸에테르로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 37 mg 얻었다.

[1368] MS 439(M+1)

[1369] 실시예 120 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(1-히드록시시클로헥실)메틸]-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[1370] 실시예 119에 따라, 1-(3-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)-2,2-디메틸프로필}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 107에서 얻어진 1-{{5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일}메틸}시클로헥산올(85 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 69 mg 얻었다.

[1371] MS 465(M+1)

[1372] 실시예 121 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-

4-카르보니트릴 염산염

- [1373] 실시예 119에 따라서, 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 108에서 얻어진 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(99 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 41 mg 얻었다.
- [1374] MS 411(M+1)
- [1375] 실시예 122
2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1376] 실시예 119에 따라, 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 109에서 얻어진 1-(트랜스-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(116 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 13 mg 얻었다.
- [1377] MS 451(M+1)
- [1378] 실시예 123 에틸 3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트 염산염
- [1379] 공정 1 에틸 3-(5-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트의 제조
- [1380] 참고예 110에서 얻어진 에틸 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로파노에이트(55 mg), 참고예 4에서 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(54 mg), DPEPhos(12 mg), 인산칼륨(92 mg), 1,4-디옥산(2 ml), 아세트산팔라듐(3 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 비정질을 33 mg 얻었다.
- [1381] 공정 2 에틸 3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트 염산염의 제조
- [1382] 공정 1에서 얻어진 에틸 3-(5-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트(33 mg)에 아세트니트릴:메탄올(10:1, 2.2 ml), 메탄술폰산(114 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 0℃에서 반응액에 물을 첨가하고, 4 N 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다. 아세트산에틸로 추출 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 고체를 17 mg 얻었다. 얻어진 고체에 클로로포름:메탄올(1:1), 1 N 염산(38 μl)을 첨가하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 아세트산에틸로 공비한 후, 얻어진 고체를 디에틸에테르로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 10 mg 얻었다.
- [1383] MS 453(M+1)
- [1384] 실시예 124 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시프로필)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1385] 실시예 119에 따라, 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 111에서 얻어진 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)프로필)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(219 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 85 mg 얻었다.
- [1386] MS 411(M+1)
- [1387] 실시예 125 3-(6-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드 염산염
- [1388] 공정 1 2-(트리메틸실릴)에틸 3-(6-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피

리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트의 제조

- [1389] 참고예 112에서 얻어진 2-(트리메틸실릴)에틸 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로파노에이트(131 mg), 참고예 4로 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(106 mg), S-Phos(54 mg), 인산칼륨(182 mg), 1,4-디옥산(4 ml), 물(1 ml), Pd₂(dba)₃(26 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 갈색 유상물을 130 mg 얻었다.
- [1390] 공정 2 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-{1-[3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1391] 공정 1에서 얻어진 2-(트리메틸실릴)에틸 3-(6-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트(130 mg)를 THF(4 ml)에 용해하고, 테트라부틸암모늄플루오라이드(416 μl, 1 M THF 용액)를 첨가하여 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물과 HOBt(42 mg)의 혼합물을 염화메틸렌(3 ml)에 용해하고, 트리에틸아민(105 mg), 디메틸아민염산염(34 mg), WSCD·HCl(60 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 비정질을 48 mg 얻었다.
- [1392] 공정 3 3-(6-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드 염산염의 제조
- [1393] 실시예 119 공정 2에 따라, tert-부틸 {6-[1-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트 대신에 공정 2에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-{1-[3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피리딘-2-일)카르바메이트(48 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 13 mg 얻었다.
- [1394] MS 452(M+1)
- [1395] 실시예 126 메틸 3-(6-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트 염산염
- [1396] 실시예 125 공정 1에서 얻어진 2-(트리메틸실릴)에틸 3-(6-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로파노에이트(150 mg)에 아세트니트릴:메탄올(10:1, 2.2 ml), 메탄술폰산(231 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 0℃에서 반응액에 물(4 ml)을 첨가하여 2 N 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다(pH 7). 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 석출 고체를 여과하여 취하여 수세하였다. 얻어진 황색 고체를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 백색 고체를 30 mg 얻었다. 얻어진 고체에 클로로포름:메탄올(1:1), 1 N 염산(69 μl)을 첨가하여 용매를 감압 증류 제거하였다. 아세트산에틸로 공비한 후, 얻어진 고체를 디에틸에테르로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 21 mg 얻었다.
- [1397] MS 439(M+1)
- [1398] 실시예 127 2-({4-시클로프로필-6-[1-(4-히드록시부틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1399] 실시예 119에 따라, 1-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 113에서 얻어진 1-(4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}부틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(112 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 3 mg 얻었다.
- [1400] MS 425(M+1)
- [1401] 실시예 128 2-({4-시클로프로필-6-[1-(4-히드록시부틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1402] 실시예 119에 따라, 1-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 114에서 얻어진 1-(4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}부틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(206 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을

담황색 고체로서 74 mg 얻었다.

- [1403] MS 425(M+1)
- [1404] 실시예 129 3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판아미드 염산염
- [1405] 공정 1 2-(트리메틸실릴)에틸 3-(5-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판오에이트의 제조
- [1406] 실시예 125 공정 1에 따라, 2-(트리메틸실릴)에틸 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로판오에이트 대신에 참고예 115에서 얻어진 2-(트리메틸실릴)에틸 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로판오에이트(693 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 갈색 비정질로서 722 mg 얻었다.
- [1407] 공정 2 3-(5-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판산의 제조
- [1408] 공정 1에서 얻어진 2-(트리메틸실릴)에틸 3-(5-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판오에이트(150 mg)를 THF(4 ml)에 용해하고, 테트라부틸암모늄플루오라이드(480 μ l, 1 M THF 용액)를 첨가하여 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 비정질을 81 mg 얻었다.
- [1409] 공정 3 tert-부틸 {6-[1-(3-아미노-3-옥소프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1410] 공정 2에서 얻어진 3-(5-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판산(81 mg)과 HOBt(31 mg)의 혼합물을 염화메틸렌(2 ml)에 현탁시키고, 트리에틸아민(234 mg), 염화암모늄(82 mg), WSCD·HCl(44 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민(234 mg), 염화암모늄(82 mg)을 추가한 후, 2일간 더 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 백색 비정질을 49 mg 얻었다.
- [1411] 공정 4 3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)프로판아미드 염산염의 제조
- [1412] 실시예 119 공정 2에 따라, tert-부틸 {6-[1-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트 대신에 공정 3에서 얻어진 tert-부틸 {6-[1-(3-아미노-3-옥소프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(49 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 24 mg 얻었다.
- [1413] MS 424(M+1)
- [1414] 실시예 130 2-({4-시클로프로필-6-[1-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보닐트릴 염산염
- [1415] 실시예 119에 따라, 1-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 116에서 얻어진 1-(피리딘-3-일메틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(107 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 75 mg 얻었다.
- [1416] MS 444(M+1)
- [1417] 실시예 131 3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드 염산염
- [1418] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-[1-[3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1419] 실시예 129 공정 3에 따라, 염화암모늄 대신에 디메틸아민 염산염(70 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 백색 비정질로서 40 mg 얻었다.

- [1420] 공정 2 3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드 염산염의 제조
- [1421] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-{1-[3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피리딘-2-일)카르바메이트(40 mg)에 아세트니트릴(1 ml), 메탄술폰산(70 mg)을 순차 첨가하여 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응액에 물(1 ml)을 첨가하여 2 N 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다. 아세트산에틸로 추출 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 고체를 27 mg 얻었다. 얻어진 고체에 클로로포름:메탄올(1:1), 1 N 염산(60 μ l)을 첨가하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 아세트산에틸로 공비한 후, 얻어진 고체를 디에틸에테르로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 18 mg 얻었다.
- [1422] MS 452(M+1)
- [1423] 실시예 132 3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-메틸프로판아미드 염산염
- [1424] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-{1-[3-(메틸아미노)-3-옥소프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1425] 실시예 129 공정 3에 따라, 염화암모늄 대신에 2 M 메틸아민 THF 용액(429 μ l)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 비정질로서 72 mg 얻었다.
- [1426] 공정 2 3-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-메틸프로판아미드 염산염의 제조
- [1427] 실시예 131 공정 2에 따라, tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-{1-[3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피리딘-2-일)카르바메이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-{1-[3-(메틸아미노)-3-옥소프로필]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피리딘-2-일)카르바메이트(72 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 8 mg 얻었다.
- [1428] MS 438(M+1)
- [1429] 실시예 133 2-({4-시클로프로필-6-[1-(피리딘-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1430] 실시예 119에 따라, 1-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 117에서 얻어진 1-(피리딘-4-일메틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(103 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 41 mg 얻었다.
- [1431] MS 444(M+1)
- [1432] 실시예 134 2-({6-[1-(2-시아노에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1433] 공정 1 tert-부틸 {6-[1-(2-시아노에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1434] 실시예 125 공정 1에 따라, 2-(트리메틸실릴)에틸 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로파노에이트 대신에 참고예 118에서 얻어진 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로판니트릴(55 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 25 mg 얻었다.
- [1435] 공정 2 2-({6-[1-(2-시아노에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1436] 실시예 119 공정 2에 따라, tert-부틸 {6-[1-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 {6-[1-(2-시아노에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(45 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 3 mg 얻었다.

- [1437] MS 406(M+1)
- [1438] 실시예 135 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(1-(히드록시메틸)시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1439] 실시예 119에 따라, 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 119에서 얻어진 1-[1-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸]시클로헥실]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(134 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 8 mg 얻었다.
- [1440] MS 465(M+1)
- [1441] 실시예 136 2-([4-시클로프로필-6-[1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1442] 실시예 119에 따라, 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 120에서 얻어진 1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(105 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 54 mg 얻었다.
- [1443] MS 471(M+1)
- [1444] 실시예 137 2-([6-(1-벤질-1H-벤즈이미다졸-5-일)-4-시클로프로필피리딘-2-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1445] 실시예 123에 따라, 에틸 3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로파노에이트 대신에 참고예 121에서 얻어진 1-벤질-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(99 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 35 mg 얻었다.
- [1446] MS 443(M+1)
- [1447] 실시예 138 2-([4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1448] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}카르바메이트의 제조
- [1449] 참고예 122에서 얻어진 6-브로모-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸(350 mg), PinB₂(308 mg), 아세트산칼륨(325 mg), PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂(67 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(6.5 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물에, 참고예 4에서 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(302 mg), DPEPhos(72 mg), 인산칼륨(518 mg), 1,4-디옥산(5 ml), 물(1.2 ml), 아세트산팔라듐(20 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 178 mg 얻었다.
- [1450] 공정 2 2-([4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일]아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1451] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}카르바메이트(56 mg)에 아세트니트릴:메탄올(10:1, 3.3 ml), 메탄술폰산(1 ml)을 순차 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃에서 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 프리체를 36 mg 얻었다. 얻어진 고체에 1,4-디옥산:메탄올(1:1, 1 ml), 2 N 염산-에탄올 용액(39 μl)을 첨가하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 25 mg 얻었다.
- [1452] MS 465(M+1)
- [1453] 실시예 139 2-([4-시클로프로필-6-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일]아미노)

피리딘-4-카르보니트릴 염산염

- [1454] 실시예 138에 따라, 6-브로모-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 123에서 얻어진 6-브로모-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤즈이미다졸(500 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 238 mg 얻었다.
- [1455] MS 437(M+1)
- [1456] 실시예 140
2-[(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로펜틸]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1457] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로펜틸]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1458] 실시예 138 공정 1에 따라, 6-브로모-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 124에서 얻어진 트랜스-2-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로펜타놀(1.17 g)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 1.27 g 얻었다.
- [1459] 공정 2 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로펜틸]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1460] 실시예 138 공정 2에 따라, tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일)카르바메이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로펜틸]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피리딘-2-일)카르바메이트(40 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 19 mg 얻었다.
- [1461] MS 437(M+1)
- [1462] 실시예 141 트랜스-2-(6-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로펜틸 아세테이트 염산염
- [1463] 공정 1 트랜스-2-(6-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로펜틸 아세테이트의 제조
- [1464] 실시예 140 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로펜틸]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피리딘-2-일)카르바메이트(54 mg), 피리딘(73 μ l), DMAP(1 mg)의 염화메틸렌(0.5 ml) 용액에, 0°C에서 무수 아세트산(57 μ l)을 첨가하여 0°C에서 20분간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 53 mg 얻었다.
- [1465] 공정 2 트랜스-2-(6-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로펜틸 아세테이트 염산염의 제조
- [1466] 실시예 138 공정 2에 따라, tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)(4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일)카르바메이트 대신에 공정 1에서 얻어진 트랜스-2-(6-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로펜틸 아세테이트(53 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 19 mg 얻었다.
- [1467] MS 479(M+1)
- [1468] 실시예 142 2-{[4-시클로프로필-6-(1-에틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)피리딘-2-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1469] 실시예 138에 따라, 6-브로모-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 125에서 얻어진 6-브로모-1-에틸-1H-벤즈이미다졸(162 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 116 mg 얻었다.
- [1470] MS 381(M+1)

- [1471] 실시예 143 2-({4-시클로프로필-6-[1-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1472] 실시예 138에 따라, 6-브로모-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 126에서 얻어진 6-브로모-1-(1,3-비스{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸(345 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 38 mg 얻었다.
- [1473] MS 427(M+1)
- [1474] 실시예 144 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시-2-메틸프로판)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1475] 실시예 138에 따라, 6-브로모-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 127에서 얻어진 1-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올(194 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 13 mg 얻었다.
- [1476] MS 425(M+1)
- [1477] 실시예 145 2-({4-시클로프로필-6-[1-(시스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1478] 실시예 138에 따라, 6-브로모-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 128에서 얻어진 6-브로모-1-(시스-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸(294 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 127 mg 얻었다.
- [1479] MS 451(M+1)
- [1480] 실시예 146 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1481] 실시예 138에 따라, 6-브로모-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 129에서 얻어진 트랜스-2-(6-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 6 mg 얻었다.
- [1482] MS 451(M+1)
- [1483] 실시예 147 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1484] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}카르바메이트의 제조
- [1485] 참고예 130에서 얻어진 2-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올(106 mg), Pin_2B_2 (145 mg), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (18 mg), 아세트산칼륨(216 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(2.2 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하고, 마이크로웨이브 조사 하에 반응을 행하였다(Biotage INITIATOR, 160℃ 20분간). 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 농축 잔류물에 1,4-디옥산:물(3:1)(2.2 ml), 참고예 4에서 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(80 mg), S-Phos(36 mg), 인산칼륨(140 mg), 아세트산팔라듐(9.9 mg)을 순차 첨가하여 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 76 mg 얻었다.
- [1486] 공정 2 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1487] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}카르바메이트(38 mg)에 TFA(1 ml)를 첨가하여 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 4 N 수산화나트륨 수용액을 이용하여 반응액을 중화하고, 아세트산에틸로 2회 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 유상물을 29 mg 얻었다. 얻어진 고체를

아세트산에틸에 용해하고, 4 N 염산-아세트산에틸 용액(18 μl)을 첨가하였다. 석출 고체를 여과하여 취한 후, 아세트산에틸로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 5 mg 얻었다.

- [1488] MS 397(M+1)
- [1489] 실시예 148 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1490] 실시예 147에 따라, 2-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올 대신에 참고예 131에서 얻어진 5-브로모-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸(65 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 10 mg 얻었다.
- [1491] MS 411(M+1)
- [1492] 실시예 149 2-{{4-시클로프로필-6-(1-에틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1493] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)[4-시클로프로필-6-(1-에틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일]카르바메이트의 제조
- [1494] 참고예 132에서 얻어진 5-브로모-1-에틸-1H-벤즈이미다졸(800 mg), Pin_2B_2 (1.17 g), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (145 mg), 아세트산칼륨(1.7 g)의 혼합물에 1,4-디옥산(17 ml)을 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하고, 100℃에서 1일간 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 농축 잔류물의 8분의 1 양에 1,4-디옥산:물(3:1)(4 ml), 참고예 4에서 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(82 mg), S-Phos(36 mg), 인산칼륨(140 mg), 아세트산팔라듐(10 mg)을 순차 첨가하여 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 셀라이트 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 95 mg 얻었다.
- [1495] 공정 2 2-{{4-시클로프로필-6-(1-에틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1496] 실시예 147 공정 2에 따라, tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-6-[1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}카르바메이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)[4-시클로프로필-6-(1-에틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일]카르바메이트(89 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 22 mg 얻었다.
- [1497] MS 381(M+1)
- [1498] 실시예 150 2-{{4-시클로프로필-6-(1-시클로프로필-1H-벤즈이미다졸-5-일)피리딘-2-일}아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1499] 실시예 15에 따라, 5-브로모-1-메틸-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 133에서 얻어진 5-브로모-1-시클로프로필-1H-벤즈이미다졸(185 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 61 mg 얻었다.
- [1500] MS 393(M+1)
- [1501] 실시예 151 N-[2-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)에틸]아세트아미드 염산염
- [1502] 공정 1 2-[5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]에탄아민의 제조
- [1503] 실시예 13 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 {2-[5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]에틸}카르바메이트(500 mg)를 TFA(3 ml)에 용해하여 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액에 4 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 273 mg 얻었다.
- [1504] 공정 2 N-[2-[5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]에틸]아세트아미드의 제조
- [1505] 공정 1에서 얻어진 2-[5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]에탄아민(91 mg)의 THF(3

ml) 용액에 피리딘(140 μ l), 무수 아세트산(83 μ l)을 순차 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 용매를 감압 증류 제거하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 55 mg 얻었다.

[1506] 공정 3 N-[2-(5-{6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1H-벤즈이미다졸-1-일)에틸]아세트아미드 염산염의 제조

[1507] 실시예 15 공정 2에 따라, 5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸 대신에 공정 2에서 얻어진 N-[2-[5-(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]에틸]아세트아미드(55 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 14 mg 얻었다.

[1508] MS 438(M+1)

[1509] 실시예 152
2-[(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[1510] 공정 1 2-[(6-{1-[트랜스-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴의 제조

[1511] 참고예 3에서 얻어진 2-[(6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(143 mg)에, 참고예 134에서 얻어진 1-[트랜스-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(363 mg), S-Phos(87 mg), 인산칼륨(225 mg), 1,4-디옥산(3 ml), 물(1 ml), 아세트산팔라듐(24 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 수세하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 갈색 유상물로서 139 mg 얻었다.

[1512] 공정 2 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[트랜스-2-히드록시시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조

[1513] 공정 1에서 얻어진 2-[(6-{1-[트랜스-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실]-1H-벤즈이미다졸-5-일}-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴(137 mg)의 THF(2 ml) 용액에 테트라부틸암모늄플루오라이드(486 μ l, 1 M THF 용액)를 첨가하여 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 메탄올(2 ml)을 첨가한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 담황색 고체를 85 mg 얻었다. 얻어진 고체를 메탄올(1 ml)에 현탁시키고, 1 N 염산(196 μ l)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 고체를 아세톤으로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 80 mg 얻었다.

[1514] MS 451(M+1)

[1515] 실시예 153 2-{[4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)피리딘-2-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염

[1516] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)[4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)피리딘-2-일]카르바메이트의 제조

[1517] 참고예 4에서 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(100 mg)에, 참고예 135에서 얻어진 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(84 mg), S-Phos(44 mg), 인산칼륨(172 mg), 1,4-디옥산(2.4 ml), 물(0.8 ml), 아세트산팔라듐(12 mg)을 순차 첨가하여 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 2.5시간 동안 교반한 후, 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 수세하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 황색 유상물로서 85 mg 얻었다.

[1518] 공정 2 2-{[4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)피리딘-2-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조

[1519] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)[4-시클로프로필-6-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)피리딘-2-일]카르바메이트(98 mg)에 TFA(1 ml)를 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 석출 고체를 여과하여 취하여 수

세하고, 담황색 고체를 79 mg 얻었다. 얻어진 고체에 메탄올, 1 N 염산(216 μ l)을 순차 첨가하여 실온에서 10분 간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 에탄올로 공비한 후, 아세톤:에탄올(10:1)로 세정하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 63 mg 얻었다.

- [1520] MS 367(M+1)
- [1521] 실시예 154 4-({6-[(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필-2,3'-비피리딘-6'-일}메틸)-1,4-디아제판-1-카르복시아미드 염산염
- [1522] 실시예 4에 따라, 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 대신에 참고예 59에서 얻어진 4-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]-1,4-디아제판-1-카르복시아미드(160 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 97 mg 얻었다.
- [1523] MS 469(M+1)
- [1524] 실시예 155 2-({4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-4'-메틸-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1525] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)[4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-4'-메틸-2,3'-비피리딘-6-일]카르바메이트의 제조
- [1526] 참고예 136에서 얻어진 4-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)티오모르폴린 1,1-디옥시드(265 mg), Pin_2B_2 (265 mg), X-Phos(83 mg), 아세트산칼륨(255 mg), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (19 mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(5 ml)을 첨가하여, 계 내를 아르곤 치환하였다. 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응액에 참고예 4에서 얻어진 tert-부틸 (6-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(321 mg), 인산칼륨(552 mg)의 수용액(3 ml)을 순차 첨가하여 100℃에서 2시간 더 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 황색 유상물을 159 mg 얻었다.
- [1527] 공정 2 2-({4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-4'-메틸-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1528] 실시예 119 공정 2에 따라, tert-부틸 {6-[1-(3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일)[4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-4'-메틸-2,3'-비피리딘-6-일]카르바메이트(159 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 44 mg 얻었다.
- [1529] MS 461(M+1)
- [1530] 실시예 156 2-({4-시클로프로필-6-[3-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1531] 공정 1 tert-부틸 {6-[3-(트랜스-4-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1532] 실시예 125 공정 1에 따라, 2-(트리메틸실릴)에틸 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로파노에이트 대신에 참고예 137에서 얻어진 1-(트랜스-4-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온(121 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담갈색 고체로서 98 mg 얻었다.
- [1533] 공정 2 2-({4-시클로프로필-6-[3-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1534] 실시예 119 공정 2에 따라, tert-부틸 {6-[1-(3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 {6-[3-(트랜스-4-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(98 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 9 mg 얻었다.
- [1535] MS 467(M+1)

- [1536] 실시예 157
2-({4-시클로프로필-6-[2-에틸-1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1537] 실시예 119에 따라, 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 140에서 얻어진 1-(트랜스-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)-2-에틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(247 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 112 mg 얻었다.
- [1538] MS 479(M+1)
- [1539] 원소 분석치(C₂₉H₃₀N₆O · HCl+3H₂O로서)
- [1540] 계산치(%) C: 61.20 H: 6.55 N: 14.77
- [1541] 실측치(%) C: 60.84 H: 6.52 N: 14.79
- [1542] 실시예 158 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-옥소피페라진-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1543] 공정 1 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-6-[1-(3-옥소피페라진-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}카르바메이트의 제조
- [1544] 실시예 153 공정 1에 따라, 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 138에서 얻어진 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온(175 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 116 mg 얻었다.
- [1545] 공정 2 2-({4-시클로프로필-6-[1-(3-옥소피페라진-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1546] 실시예 119 공정 2에 따라, tert-부틸 {6-[1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트 대신에 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 (4-시아노피리딘-2-일){4-시클로프로필-6-[1-(3-옥소피페라진-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}카르바메이트(116 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 46 mg 얻었다.
- [1547] MS 462(M+1)
- [1548] 원소 분석치(C₂₇H₂₃N₇O · HCl+3H₂O+0.15아세트산에틸로서)
- [1549] 계산치(%) C: 58.65 H: 5.56 N: 17.35
- [1550] 실측치(%) C: 58.68 H: 5.27 N: 17.00
- [1551] 실시예 159
2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1552] 실시예 119에 따라, 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 139에서 얻어진 1-(트랜스-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(76 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 10 mg 얻었다.
- [1553] MS 465(M+1)
- [1554] 실시예 160
2-({4-시클로프로필-6-[2-에틸-1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 메탄술포네이트
- [1555] 2-({4-시클로프로필-6-[2-에틸-1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴(185 mg)을 70℃에서 DMF(1.8 ml)에 용해하였다. 메탄술포산(25 μl)을 적하하고, 70℃에서 30분간 교반하였다. 50℃로 냉각시킨 후, 아세톤(3.6 ml)을 첨가하여 50℃에서 30분간 교반하였다. 용매를 감압

증류 제거한 후, 아세톤을 첨가하여 가열 교반하고, 그 후 실온에서 30분간 교반하였다. 석출 고체를 여과하여 취하여 아세톤으로 세정하였다. 얻어진 고체를 감압 건조시키고, 목적 화합물을 황색 고체로서 106 mg 얻었다.

- [1556] 원소 분석치($C_{29}H_{30}N_6O \cdot CH_4O_3S + 3.5H_2O$ 로서)
- [1557] 계산치(%) C: 56.50 H: 6.48 N: 13.18
- [1558] 실측치(%) C: 56.57 H: 6.41 N: 13.04
- [1559] 실시예 161 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1560] 실시예 119에 따라, 1-(3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 141에서 얻어진 1-(트랜스-4-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실)-2-(프로판-2-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(185 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 105 mg 얻었다.
- [1561] MS 493(M+1)
- [1562] 실시예 162 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-(히드록시메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1563] 공정 1 [6-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1-(트랜스-4-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-2-일]메틸아세테이트의 제조
- [1564] 실시예 119 공정 1에 따라, 1-(3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 142에서 얻어진 [1-(트랜스-4-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]메틸아세테이트(143 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 83 mg 얻었다.
- [1565] 공정 2 tert-부틸 {6-[1-(트랜스-4-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실)-2-(히드록시메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트의 제조
- [1566] 공정 1에서 얻어진 [6-{6-[(tert-부톡시카르보닐)(4-시아노피리딘-2-일)아미노]-4-시클로프로필피리딘-2-일}-1-(트랜스-4-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-2-일]메틸아세테이트(136 mg)의 메탄올(5 ml) 용액에 0℃에서 탄산칼륨(2.3 mg)을 첨가하여 1시간 동안 교반하였다. 물로 희석한 후, 아세트산에틸로 추출 조작을 행하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 화합물을 담황색 비정질로서 75 mg 얻었다.
- [1567] 공정 3 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-(히드록시메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염의 제조
- [1568] 실시예 119 공정 2에 따라, tert-부틸 {6-[1-(3-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)-2,2-디메틸프로필)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트 대신에 공정 2에서 얻어진 tert-부틸 {6-[1-(트랜스-4-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)시클로헥실)-2-(히드록시메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}(4-시아노피리딘-2-일)카르바메이트(11 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 1 mg 얻었다.
- [1569] MS 481(M+1)
- [1570] 실시예 163 2-({4-시클로프로필-6-[1-(피페라진-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1571] 실시예 158에 따라, 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온 대신에 참고예 143에서 얻어진 tert-부틸 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-1-카르복실레이트(280 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 11 mg 얻었다.
- [1572] MS 448(M+1)
- [1573] 실시예 164 2-({4-시클로프로필-6-[1-(4-히드록시피페리딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

- [1574] 실시예 158에 따라, 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온 대신에 참고예 144에서 얻어진 1-(4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피페리딘-1-일)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린(28 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 6 mg 얻었다.
- [1575] MS 463(M+1)
- [1576] 실시예 165 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1577] 실시예 158에 따라, 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온 대신에 참고예 145에서 얻어진 1-[(3R)-3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-1-일]-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린(114 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 29 mg 얻었다.
- [1578] MS 449(M+1)
- [1579] 실시예 166 2-[(4-시클로프로필-6-[1-(3-히드록시아세티딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1580] 실시예 158에 따라, 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온 대신에 참고예 146에서 얻어진 1-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}아세티딘-1-일)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린(22 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 4 mg 얻었다.
- [1581] MS 435(M+1)
- [1582] 실시예 167 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1583] 실시예 158에 따라, 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온 대신에 참고예 147에서 얻어진 1-[(2S)-2-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)피롤리딘-1-일]-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린(163 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 47 mg 얻었다.
- [1584] MS 463(M+1)
- [1585] 실시예 168 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1586] 실시예 158에 따라, 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온 대신에 참고예 148에서 얻어진 1-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린(94 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 14 mg 얻었다.
- [1587] MS 451(M+1)
- [1588] 실시예 169 2-[(6-{1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]이소퀴놀린-7-일}-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1589] 실시예 158에 따라, 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온 대신에 참고예 149에서 얻어진 tert-부틸 {(3R)-1-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피롤리딘-3-일}카르바메이트(38 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 10 mg 얻었다.
- [1590] MS 448(M+1)
- [1591] 실시예 170 2-[(6-[1-(4-시아노피페리딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1592] 실시예 158에 따라, 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온 대신에 참고예 150에서 얻어진 1-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페리딘-4-카르보니트릴(120 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 45 mg 얻었다.
- [1593] MS 472(M+1)

- [1594] 실시예 171 2-({4-시클로프로필-6-[1-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)이소퀴놀린-7-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1595] 실시예 158에 따라, 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온 대신에 참고예 151에서 얻어진 1-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]이미다졸리딘-2-온(54 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 8 mg 얻었다.
- [1596] MS 448(M+1)
- [1597] 실시예 172 2-({6-[1-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1598] 실시예 119에 따라, 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 152에서 얻어진 tert-부틸 {트랜스-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]시클로헥실}카르바메이트(119 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 29 mg 얻었다.
- [1599] MS 450(M+1)
- [1600] 실시예 173 2-({4-시클로프로필-6-[1-(피페리딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1601] 실시예 119에 따라, 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 153에서 얻어진 tert-부틸 4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트(153 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 38 mg 얻었다.
- [1602] MS 436(M+1)
- [1603] 실시예 174 2-[(4-시클로프로필-6-{1-[(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)메틸]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피리딘-2-일)아미노]피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1604] 실시예 119에 따라, 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 154에서 얻어진 1-({6-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-3-일}메틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(65 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 24 mg 얻었다.
- [1605] MS 460(M+1)
- [1606] 실시예 175 2-({4-시클로프로필-6-[2-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1607] 실시예 119에 따라, 1-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸 대신에 참고예 155에서 얻어진 2-(트랜스-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸(14 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 담황색 고체로서 2 mg 얻었다.
- [1608] MS 451(M+1)
- [1609] 실시예 176 2-({6-[1-(트랜스-4-시아노시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-4-시클로프로필피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염
- [1610] 실시예 158에 따라, 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온 대신에 참고예 156에서 얻어진 트랜스-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]시클로헥산카르보니트릴(154 mg)을 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 17 mg 얻었다.
- [1611] MS 460(M+1)
- [1612] 실시예 177 2-({4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시드티오모르폴린-4-일)-5'-플루오로-2,3'-비피리딘-6-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 염산염

- [1613] 실시예 158에 따라, 4-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린-1-일]피페라진-2-온 대신에 참고예 157에서 얻어진 4-[3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-일]티오모르폴린 1,1-디옥시드(125 mg)를 이용하여 합성하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 36 mg 얻었다.
- [1614] MS 465(M+1)
- [1615] 실시예 178
2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴 메탄술포네이트
- [1616] 2-({4-시클로프로필-6-[1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-일}아미노)피리딘-4-카르보니트릴(1.5 g)을 70℃에서 DMF(7.5 ml)에 용해하였다. 메탄술포산(216 μ l)을 적하하고, 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 50℃로 냉각시킨 후, 아세톤(30 ml)을 첨가하여 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 방냉시킨 후, 30분간 병냉하고, 석출 고체를 여과하여 취하여 아세톤으로 세정하였다. 얻어진 고체를 감압 건조시키고, 목적 화합물을 황색 고체로서 1.7 g 얻었다.
- [1617] 원소 분석치($C_{27}H_{26}N_6O \cdot CH_3O_3S + 0.2H_2O$ 로서)
- [1618] 계산치(%) C: 61.12 H: 5.57 N: 15.27
- [1619] 실측치(%) C: 61.11 H: 5.40 N: 15.34
- [1620] 실시예 179 2-({[4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시티오모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 디메탄술포네이트
- [1621] 2-({[4-시클로프로필-6'-(1,1-디옥시티오모르폴린-4-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴(2.0 g)을 70℃에서 DMF(20 ml)에 용해하였다. 메탄술포산(870 μ l)을 적하하여 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 50℃로 냉각시킨 후, 아세톤(40 ml)을 첨가하여 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 방냉시킨 후, 30분간 병냉하고, 석출 고체를 여과하여 취하여 아세톤으로 세정하였다. 얻어진 고체를 감압 건조시키고, 목적 화합물을 황색 고체로서 2.8 g 얻었다.
- [1622] 원소 분석치($C_{23}H_{22}N_6O_2S \cdot 2CH_3O_3S$ 로서)
- [1623] 계산치(%) C: 47.01 H: 4.74 N: 13.16
- [1624] 실측치(%) C: 46.83 H: 4.75 N: 13.23
- [1625] 실시예 180 2-({[4-시클로프로필-5'-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴 디메탄술포네이트
- [1626] 2-({[4-시클로프로필-5'-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2,3'-비피리딘-6-일]아미노}피리딘-4-카르보니트릴(130 mg)을 70℃에서 DMF(1.3 ml)에 용해하였다. 메탄술포산(61 μ l)을 적하하여 70℃에서 30분간 교반하였다. 50℃로 냉각시킨 후, 아세톤(2.6 ml)을 첨가하여 50℃에서 30분간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 아세톤을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 석출 고체를 여과하여 취하여 아세톤으로 세정하였다. 얻어진 고체를 감압 건조시키고, 목적 화합물을 황색 고체로서 143 mg 얻었다.
- [1627] 원소 분석치($C_{24}H_{24}N_6O \cdot 2CH_3O_3S + 1.5H_2O$ 로서)
- [1628] 계산치(%) C: 49.43 H: 5.58 N: 13.30
- [1629] 실측치(%) C: 49.26 H: 5.73 N: 13.19
- [1630] 시험예 1 Syk 티로신 키나아제 저해 활성 시험
- [1631] 1. 시험 물질의 조제
- [1632] 시험 물질은 디메틸설폭시드(DMSO)로 10 mM로 조제하고, 또한, 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01 μ M의 농도가 되도록 DMSO로 희석하였다. 또한, 분석 버퍼로 20배로 희석한 용액을 시험 물질 용액으로 하였다. 음성 컨트롤에는 DMSO를 분석 버퍼로 20배로 희석한 용액을 이용하였다. 분석 버퍼에는 15 mM Tris-HCl(pH 7.5), 0.01(v/v)% Tween-20, 1 mM 디티오스레이톨을 이용하였다.

[1633] 2. Syk 티로신 키나아제 저해 활성의 측정

[1634] 이 활성의 측정에는 ELISA법을 이용하였다. 피험 물질 용액을 Streptavidine coated 96 well plate(DELTA Strip Plate 8×12 well, PerkinElmer사)에 10 μ l씩 첨가하고(n=2), 기질 용액[625 nM 비오틴 표지 펩티드 기질, 25 μ M ATP, 25 mM MgCl₂, 15 mM Tris-HCl(pH 7.5), 0.01(v/v)% Tween-20, 1 mM 디티오스레이톨]을 20 μ l씩 첨가하여 교반하였다. 마지막으로 Syk 티로신 키나아제(인간)(카르나바이오사이언스사)(분석 버퍼로 0.025 nM로 희석한 것)를 20 μ l씩 첨가하여 교반하고, 30℃에서 1시간 동안 반응을 행하였다. 플레이트를 세정 버퍼[50 mM Tris-HCl(pH 7.5), 150 mM NaCl, 0.02(v/v)% Tween-20]로 4회 세정한 후, 블로킹 버퍼[0.1% Bovine Serum Albumin, 50 mM Tris-HCl(pH 7.5), 150 mM NaCl, 0.02(v/v)% Tween-20]를 150 μ l씩 첨가하여 30℃에서 30분간 블로킹을 행하였다. 블로킹 버퍼를 제거하고, Horseradish Peroxidase 표지 항인산화 티로신 항체(BD Bioscience사)(블로킹 버퍼로 10000배로 희석한 것)를 100 μ l씩 첨가하여 30℃에서 30분간 인큐베이트하였다. 플레이트를 세정 버퍼로 4회 세정하고, 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 용액(Sigma-Aldrich사)을 100 μ l씩 첨가하여 10분간 발색시켰다. 0.1 M 황산을 100 μ l씩 첨가하여 반응을 정지시켰다. 마이크로플레이트 리더(서모피서사이언티픽사, Multiskan FC)로 450 nm의 흡광도를 측정하였다.

[1635] 3. 측정 결과의 해석

[1636] 측정한 흡광도에 대해서, SAS 시스템(SAS Institute Inc.)에 의해 비선형 회귀 분석을 행하고, 각 티로신 키나아제 활성을 50% 저해하는 피험 물질의 농도(IC₅₀)를 산정하였다. 그 결과를 이하의 표 1 및 표 2에 나타낸다. IC₅₀이 5 nM 미만이었을 경우에는 ***을, IC₅₀이 5 nM 이상 50 nM 미만이었을 경우에는 **을, IC₅₀이 50 nM 이상 500 nM 미만이었을 경우에는 *을 평가의 컬럼에 기재하였다.

표 1

실시에 번호	평가	실시에 번호	평가	실시에 번호	평가
1	**	41	*	81	**
2	**	42	*	82	*
3	***	43	*	83	**
4	**	44	*	84	***
5	**	45	*	85	***
6	**	46	*	86	**
7	*	47	*	87	**
8	*	48	*	88	***
9	*	49	**	89	***
10	**	50	*	90	***
11	*	51	*	91	***
12	*	52	*	92	***
13	**	53	*	93	**
14	**	54	*	94	**
15	**	55	**	95	***
16	**	56	**	96	***
17	*	57	**	97	***
18	**	58	**	98	***
19	***	59	**	99	***
20	**	60	**	100	**
21	**	61	*	101	*
22	**	62	**	102	**
23	**	63	*	103	**
24	**	64	**	104	**
25	**	65	**	105	*
26	**	66	*	106	**
27	**	67	*	107	**
28	**	68	*	108	*
29	**	69	**	109	**
30	*	70	*	110	*
31	**	71	*	111	**
32	**	72	**	112	***
33	**	73	**	113	**
34	**	74	**	114	*
35	*	75	**	115	***
36	**	76	**	116	**
37	**	77	**	117	**
38	**	78	**	118	*
39	*	79	**	119	*
40	*	80	*	120	*

[1637]

표 2

실시에 번호	평가	실시에 번호	평가
121	*	161	***
122	***	162	***
123	*	163	**
124	**	164	**
125	*	165	**
126	*	166	**
127	**	167	**
128	**	168	*
129	**	169	**
130	*	170	**
131	*	171	**
132	*	172	**
133	**	173	***
134	**	174	**
135	**	175	*
136	*	176	**
137	*	177	**
138	*		
139	**		
140	**		
141	*		
142	*		
143	**		
144	*		
145	**		
146	**		
147	*		
148	*		
149	*		
150	*		
151	**		
152	*		
153	**		
154	*		
155	**		
156	***		
157	***		
158	***		
159	***		

[1638]

[1639] 시험예 2 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 누드 마우스에 이식한 백혈병 모델 마우스를 이용한 약
효 평가

[1640] TEL-SYK 융합 단백질(예컨대, Blood, 2001, 15, 97(4), 1050-1055)을 발현하는 Ba/F3 세포를 7주령의 암컷 누드 마우스에 이식한 백혈병 모델 마우스에게 피험 물질을 경구 투여하고, 마우스의 생존 기간의 연장 효과를 약 효로서 평가하였다. 누드 마우스 1개체당 1×10^6 개의 TEL-SYK 융합 단백질을 발현하는 Ba/F3 세포를 미정맥에 주입하여 이식하였다. 세포 이식 다음날로부터 피험 물질의 메틸셀룰로오스 현탁액(실시예 3: 5.0 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml; 실시예 5: 15 mg/ml, 30 mg/ml; 실시예 7: 15 mg/ml, 30 mg/ml, 실시예 10: 15 mg/ml, 30 mg/ml; 실시예 12: 5.0 mg/ml, 10 mg/ml; 실시예 14: 5.0 mg/ml, 7.5 mg/ml, 10 mg/ml)을 체중 1 kg 당 10 ml, 1 일 2회, 11일간 반복 경구 투여하였다. 투여 종료 후에 동물의 생존 일수를 측정하였다. 결과를 도 1 내지 도 6에 나타낸다. 또한, 각 도면에는 1일당의 투여량을 기재하였다.

[1641] 상기한 바와 같이, 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염은, 높은 Syk 티로신 키나아제 저해 활성을 갖기 때문에, 본 발명 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염을 유효 성분으로 함유하는 의약 조성물은 예컨대 Syk 티로신 키나아제가 관여하는 질환, 예컨대, 알레르기성 질환(예컨대, 기관지 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염, 알레르기성 결막염), 자가 면역 질환(예컨대, 만성 관절 류머티즘, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 전신성 홍반성 낭창, 다발성 경화증), 악성 종양(예컨대, B 세포 림프종(예컨대, 소세포성 림프종), B 세포성 백혈병(예컨대, 만성 림프성 백혈병), 말초성 T 세포 림프종-비특정, 혈관 면역 아구형 T 세포 림프종, 미분화 대세포 림프종, 피부형 미분화 대세포 림프종, 균상식육증, 장증형 T 세포 림프종, 절외형 NK/T 세포 림프종, 간비 T

세포 림프종, 피하 봉와직염양 T 세포 림프종, 미만성 대세포형 림프종 또는 여포성 림프종)의 예방제 또는 치료제로서 유용하다.

[1642] 제제예 1

[1643] 정제(내복정)

[1644] 처방 1정 80 mg 중

[1645] 실시예 1의 본 발명 화합물 5.0 mg

[1646] 옥수수 전분 46.6 mg

[1647] 결정 셀룰로오스 24.0 mg

[1648] 메틸셀룰로오스 4.0 mg

[1649] 스테아르산마그네슘 0.4 mg

[1650] 이러한 비율의 혼합말(混合末)을 통상적인 방법에 의해 타정 성형하여 내복정으로 한다.

[1651] 제제예 2

[1652] 정제(내복정)

[1653] 처방 1정 80 mg 중

[1654] 실시예 2의 본 발명 화합물 5.0 mg

[1655] 옥수수 전분 46.6 mg

[1656] 결정 셀룰로오스 24.0 mg

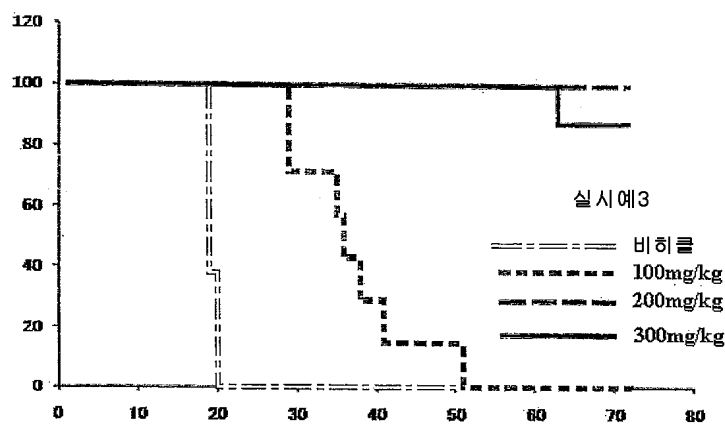
[1657] 메틸셀룰로오스 4.0 mg

[1658] 스테아르산마그네슘 0.4 mg

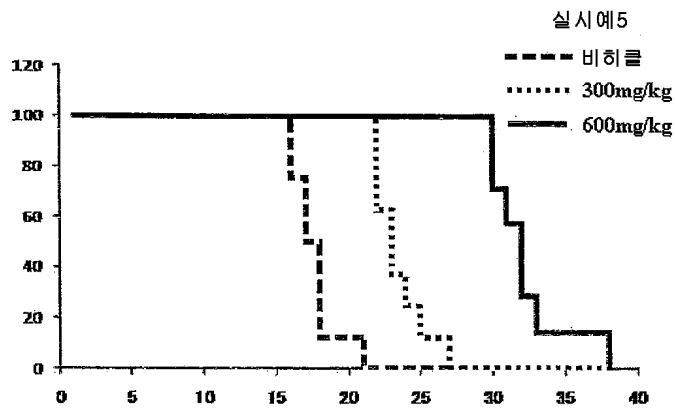
[1659] 이러한 비율의 혼합말을 통상적인 방법에 의해 타정 성형하여 내복정으로 한다.

도면

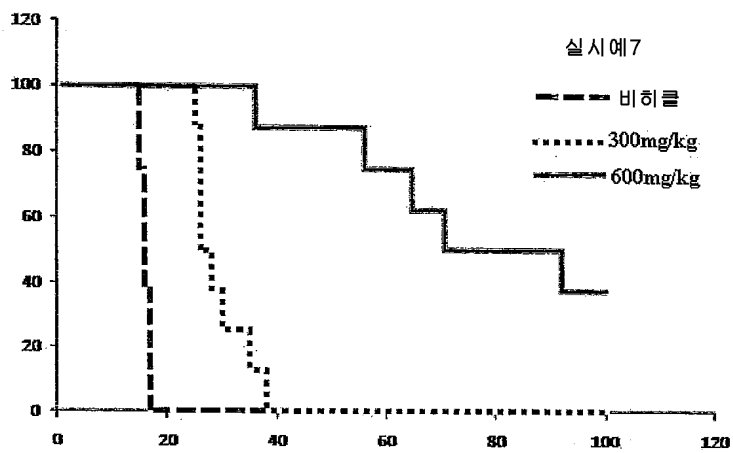
도면1



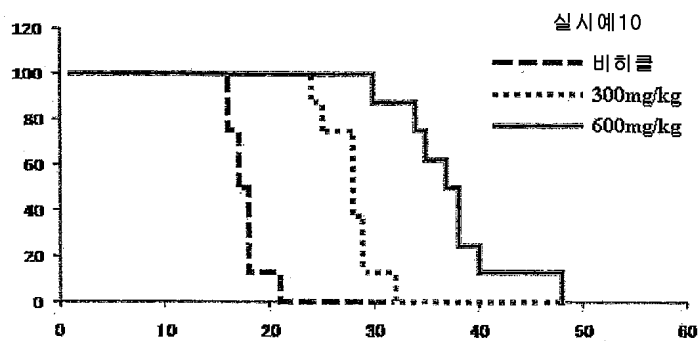
도면2



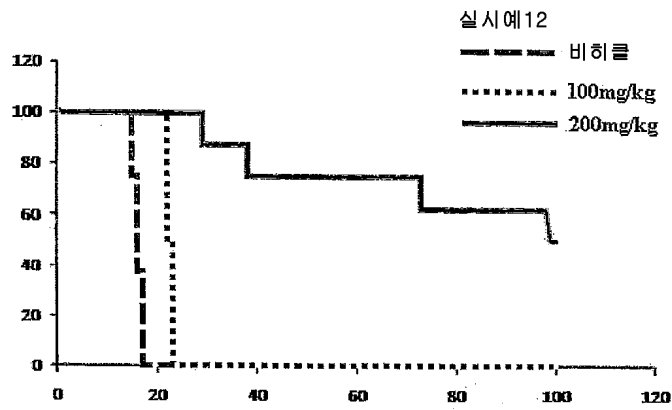
도면3



도면4



도면5



도면6

