

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0076962 (43) 공개일자 2008년08월20일
(51) Int. Cl. <i>C07D 213/82</i> (2006.01) <i>C07D 239/42</i> (2006.01) <i>C07D 471/08</i> (2006.01) <i>C07D 417/14</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2008-7014836 (22) 출원일자 2008년06월19일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2008년06월19일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2006/012181 국제출원일자 2006년12월18일 (87) 국제공개번호 WO 2007/071358 국제공개일자 2007년06월28일 (30) 우선권주장 05027934.8 2005년12월20일 유럽특허청(EPO)(EP) 06120424.4 2006년09월11일 유럽특허청(EPO)(EP)		(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35 (72) 발명자 글라타르, 랄프 독일 79713 바트 재킹엔 올란트스트라쎄 45 오랭, 다비드 프랑스 에프-68220 헤싱그 뤼 뒤 슈베이베르 15 슈팡카, 카르스텐 독일 79541 뢰라흐 베르그프리트백 1에 (74) 대리인 양영준, 위혜숙

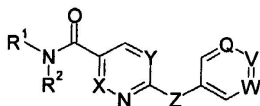
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 대사성 글루타메이트 수용체 조절제로서의 니코틴산 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규 니코틴산 유도체, 그의 제법, 약제로서의 그의 용도, 및 그를 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

<화학식 I>



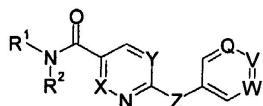
식 중, 치환기들은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1

유리 염기 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 I의 화합물.

<화학식 I>



식 중,

R¹은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내고;

R²는 수소 (H), 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내거나; 또는

R¹ 및 R²는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 14개 미만의 고리 원자를 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성 하고;

R³은 할로젠, 히드록시 (OH), 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노를 나타내고;

R⁴는 히드록시 (OH), 할로젠, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 알킬 또는 알콕시를 나타내고;

Q는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

V는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

W는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

X는 CH 또는 N을 나타내고;

Y는 CH, CR³ 또는 N을 나타내고;

Z는 CR^{6a, 6b}, NR⁵ 또는 O를 나타내고;

R⁵는 수소 또는 히드록시 (OH)를 나타내고;

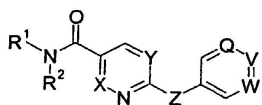
R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 히드록시 (OH), 아미노, 알킬, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택 되되;

Q, V 및 W는 동시에 N이 아니다.

청구항 2

유리 염기 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 II의 화합물.

<화학식 II>



식 중,

Q는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

V는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

W는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

X는 CH 또는 N을 나타내고;

Y는 CH, CR³ 또는 N을 나타내고;

Z는 CR^{6a, 6b}, NR⁵ 또는 O를 나타내고;

R¹은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내고;

R²는 수소 (H), 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내거나; 또는

R¹ 및 R²는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 14개 미만의 고리 원자를 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

R³은 할로젠, 히드록시 (OH), 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노를 나타내고;

R⁴는 히드록시 (OH), 할로젠, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 알킬 또는 알콕시를 나타내고;

R⁵는 수소 또는 히드록시 (OH)를 나타내고;

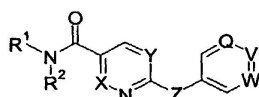
R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 히드록시 (OH), 아미노, 알킬, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되;

Q, V 및 W는 동시에 N이 아니며, Q, V 및 W 중 하나 이상은 N을 나타낸다.

청구항 3

유리 염기 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 III의 화합물.

<화학식 III>



식 중,

Q는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

V는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

W는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

X는 CH 또는 N을 나타내고;

Y는 CR³을 나타내고;

Z는 CR^{6a, 6b}, NR⁵ 또는 O를 나타내고;

R¹은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내고;

R²는 수소 (H), 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내거나; 또는

R¹ 및 R²는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 14개 미만의 고리 원자를 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

R^3 은 할로젠, 히드록시 (OH), 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노를 나타내고;

R^4 는 히드록시 (OH), 할로젠, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 알킬 또는 알콕시를 나타내고;

R^5 는 수소 또는 히드록시 (OH)를 나타내고;

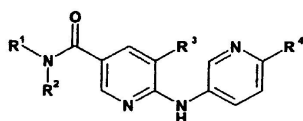
R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 히드록시 (OH), 아미노, 알킬, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택 되며;

Q, V 및 W는 동시에 N이 아니며, Q, V 및 W 중 하나 이상은 N을 나타낸다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IV를 갖는 화합물.

<화학식 IV>



식 중,

R^1 은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내고;

R^2 는 수소 (H), 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내거나; 또는

R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 14개 미만의 고리 원자를 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성 하고;

R^3 은 할로젠, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노를 나타내고;

R^4 는 히드록시 (OH), 할로젠, 알킬 또는 알콕시를 나타낸다.

청구항 5

제1항에 있어서,

6-(4-클로로-페닐아미노)-N,N-디에틸-니코틴아미드 히드로클로라이드;

N,N-디에틸-6-p-톨릴아미노-니코틴아미드 히드로클로라이드;

N,N-디에틸-6-(4-메톡시-페닐아미노)-니코틴아미드 히드로클로라이드;

6-(4-클로로-페닐아미노)-N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-니코틴아미드 히드로클로라이드;

[6-(4-클로로-3-플루오로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;

[6-(4-브로모-페닐아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;

4-[5-(피페리딘-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-벤조니트릴;

피페리딘-1-일-[6-(4-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;

[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(2-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온 히드로클로라이드;

(2-메틸-피페리딘-1-일)-(6-p-톨릴아미노-피리딘-3-일)-메탄온;

[6-(4-메톡시-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(2-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온 히드로클로라이드;

rac-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;

[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(S-3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;

[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(R-3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 (3-메틸-피페리딘-1-일)-(6-p-톨릴아미노-피리딘-3-일)-메탄온;
 [6-(4-메톡시-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온 히드로클로라이드;
 (3-메틸-피페리딘-1-일)-(6-페닐아미노-피리딘-3-일)-메탄온;
 [6-(3-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온 히드로클로라이드;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드;
 [6-(4-메톡시-페닐아미노)-피리딘-3-일]-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드;
 시스-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-메탄온 히드로클로라이드;
 (시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-(6-p-톨릴아미노-피리딘-3-일)-메탄온 히드로클로라이드;
 (시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-[6-(4-메톡시-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온 히드로클로라이드;
 [6-(5-클로로-피리딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 아제판-1-일-[6-(피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [6-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 rac-(2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-2-일)-[5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-티오모르폴린-4-일-메탄온;
 rac-[5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 아제판-1-일-[5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-에톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 rac-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(S-3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(R-3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 아제판-1-일-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 rac-(2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-2-일)-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-티아졸리딘-3-일-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-티오모르폴린-4-일-메탄온;
 [5-클로로-6-(2-메틸-피리미딘-5-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(2-메틸-피리미딘-5-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 아제판-1-일-[5-클로로-6-(2-메틸-피리미딘-5-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(R)-2-에틸-피페리딘-1-일-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(R)-2-에틸-피페리딘-1-일-메탄온;

rac-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 아제판-1-일-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 아제판-1-일-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(4-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3,5-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 rac-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 rac-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-메톡시-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(옥타히드로-퀴놀린-1-일)-메탄온 (부분입체이성질체 혼합물, 시스/트랜스);
 (3-아자-비시클로[3.2.2]논-3-일)-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 (2-아자-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-2-일)-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-히드록시-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-메탄온;
 rac-(2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-2-일)-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 rac-(3-메틸-피페리딘-1-일)-[6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 (S-3-메틸-피페리딘-1-일)-[6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 (R-3-메틸-피페리딘-1-일)-[6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(rel-(3aR,4S,7aR)-4-히드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타히드로-인돌-1-일)-메탄온;
 아제판-1-일-[6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 아조칸-1-일-[6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((S)-2-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2,3-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((2S,3S)-2,3-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((2R,3R)-2,3-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((S)-2-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(옥타히드로-[1]피리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(4aS,7aS)-옥타히드로-[1]피리딘-1-일-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(4aR,7aR)-옥타히드로-[1]피리딘-1-일-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-이소프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-이소프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;

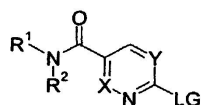
[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((S)-2-이소프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((S)-3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-시클로프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((S)-2-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2,3-디에틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 (2-부틸-피페리딘-1-일)-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(1-에틸-프로필)-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-에틸-3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-페닐-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[2,2']비피리디닐-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[2,3']비피리디닐-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(테트라히드로-푸란-2-일)-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(5-메틸-푸란-2-일)-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-옥사졸-2-일)-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [2-(2-클로로-에틸)-피페리딘-1-일]-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2,6-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-메틸-6-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((2R,6R)-2-에틸-6-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(5-메틸-2-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(옥타히드로-[1]피리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-비닐-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((Z)-2-프로페닐)-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[3-에틸리덴-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[3-프로필리덴-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-에톡시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-톡시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(2-히드록시-에틸)-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(5-플루오로-2-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(1,2-디플루오로-프로필)-피페리딘-1-일]-메탄온;

[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(2-플루오로-프로필)-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-에틸-[1,3]옥사제판-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-프로필-[1,3]옥사제판-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(1-에틸-프로필)-[1,3]옥사제판-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-프로필-[1,3]옥사지난-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(1-에틸-프로필)-[1,3]옥사지난-3-일]-메탄온;
 (2-부틸-[1,3]옥사지난-3-일)-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-페닐-피롤리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-피리딘-2-일-피롤리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-에톡시-피롤리딘-1-일)-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(5-메틸-티오펜-2-일)-피롤리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-프로필-아제판-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[3-프로필-모르폴린-4-일]-메탄온;
 rac-[5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-[3-메틸-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-[S-3-메틸-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-[R-3-메틸-피페리딘-1-일]-메탄온;
 아제판-1-일-[2-(4-클로로-페닐아미노)-피리미딘-5-일]-메탄온;
 [2-(4-클로로-페닐아미노)-피리미딘-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 rac-[2-(4-클로로-페닐아미노)-피리미딘-5-일]-[3-메틸-피페리딘-1-일]-메탄온;
 아제판-1-일-[6-(4-클로로-페닐아미노)-5-메톡시-피리딘-3-일]-메탄온;
 아제판-1-일-[5-메톡시-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-5-메톡시-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 [5-메톡시-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 아제판-1-일-[6-(4-클로로-페닐아미노)-5-에톡시-피리딘-3-일]-메탄온;
 아제판-1-일-[5-에톡시-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온;
 [5-에톡시-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 [5-클로로-6-(6-클로로-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[3-메틸-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온;
 rac-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-일]-[3-메틸-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-일]-[3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-일]-[3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-메탄온;
 [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-일]-[4-메틸-피페리딘-1-일]-메탄온;
 [5-메틸-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온; 및
 [5-플루오로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온을 포함하는 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 6

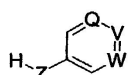
a) Z가 NH 또는 O를 나타내는 경우, 하기 화학식 ii의 화합물을 하기 화학식 iii의 화합물과 반응시키고, 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 생성된 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 회수하는 단계; 또는

<화학식 ii>



(식 중, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같고; LG는 이탈기를 나타냄)

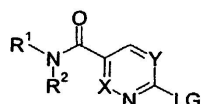
<화학식 iii>



(식 중, Q, V 및 W는 상기 정의된 바와 같고; Z는 NH 또는 O를 나타냄)

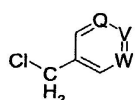
b) Z가 CH₂를 나타내는 경우, 하기 화학식 ii의 화합물을 하기 화학식 vi의 화합물과, 임의로 반응 보조제의 존재 하에 반응시키고, 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 생성된 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 회수하는 단계

<화학식 ii>



(식 중, R¹ 및 R²는 제2항에 정의된 바와 같고; LG는 이탈기를 나타냄)

<화학식 vi>



(식 중, Q, V 및 W는 상기 정의된 바와 같음)

를 포함하는, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙성과 관련된 장애, 위장관 및 요로의 장애, 및 mGluR5에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 예방, 치료 또는 진행 지연에 사용하기 위한 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화합물을 제약학적 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

글루타메이트성 신호 전달의 불규칙성과 관련된 장애, 위장관 및 요로의 장애, 및 mGluR5에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 예방, 치료 또는 진행 지연에서의, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화합물의 용도.

청구항 11

글루타메이트성 신호 전달의 불규칙성과 관련된 장애, 위장관 및 요로의 장애, 및 mGluR5에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 예방, 치료 또는 진행 지연을 위해 설계된 제약 조성물을 제조하기 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화합물의 용도.

청구항 12

글루타메이트성 신호 전달의 불규칙성과 관련된 장애, 위장관 및 요로의 장애, 및 mGluR5에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 예방, 치료 또는 진행 지연이 필요한 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 치료 또는 진행 지연 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 신규 니코틴산 유도체, 그의 제법, 약제로서의 그의 용도, 및 그를 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

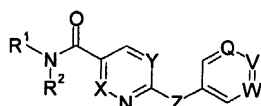
배경기술

<2> WO 2005/079802에는 비피리딜아미드, 및 대사성 (metabotropic) 글루타메이트 수용체-5 조절제로서의 그의 용도가 기재되어 있다. 상기 화합물은 유용한 특성을 나타내지만 단점도 갖는다. 따라서, 대사성 글루타메이트 수용체-5 조절제로서의 특성을 갖는 또다른 화합물이 제공될 필요가 있다.

발명의 상세한 설명

<3> 제1 측면에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

화학식 I



<4>

<5> 식 중,

<6> R¹은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내고;

<7> R²는 수소 (H), 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내거나; 또는

<8> R¹ 및 R²는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 14개 미만의 고리 원자를 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

<9> R³은 할로젠, 히드록시 (OH), 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노를 나타내고;

<10> R⁴는 히드록시 (OH), 할로젠, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 알킬 또는 알콕시를 나타내고;

<11> Q는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

<12> V는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

- <13> W는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;
- <14> X는 CH 또는 N을 나타내고;
- <15> Y는 CH, CR³ 또는 N을 나타내고;
- <16> Z는 CR^{6a, 6b}, NR⁵ 또는 O를 나타내고;
- <17> R⁵는 수소 또는 히드록시 (OH)를 나타내고;
- <18> R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 히드록시 (OH), 아미노, 알킬, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되되;
- <19> Q, V 및 W는 동시에 N이 아니다.
- <20> 본 명세서에서, 다른 구체적인 정의가 주어지지 않는다면 다음과 같은 정의가 적용된다.
- <21> "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₁₂ 알킬, 특히 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n- 또는 이소-프로필, n-, 이소-, sec- 또는 tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실, 특히 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필을 나타낸다. 알킬은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예시적인 치환기로는 히드록실, 알콕시, 할로젠 및 아미노 (이에 제한되지는 않음)가 포함된다. 치환 알킬의 일례는 트리플루오로메틸이다.
- <22> "알칸디일"은 2개의 상이한 탄소 원자에 의해 분자에 결합된 직쇄 또는 분지쇄 알칸디일 기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₁₂ 알칸디일, 특히 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆ 알칸디일, 예를 들어 메탄디일 (-CH₂-), 1,2-에탄디일 (-CH₂-CH₂-), 1,1-에탄디일 ((-CH(CH₃)-), 1,1-, 1,2-, 1,3-프로판디일 및 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-부탄디일, 특히 바람직하게는 메탄디일, 1,1-에탄디일, 1,2-에탄디일, 1,3-프로판디일, 1,4-부탄디일을 나타낸다.
- <23> "알콕시", "알콕시알킬", "알콕시카르보닐", "알콕시카르보닐알킬" 및 "할로젠알킬"의 각 알킬 부분은 상기 언급된 "알킬"의 정의에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.
- <24> "알케닐"은 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기, 바람직하게는 C₂₋₆ 알케닐, 예를 들어 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 2-부테닐, 2-펜테닐, 2-헥세닐 등을 나타내고, 바람직하게는 C₂₋₄ 알케닐을 나타낸다.
- <25> "알켄디일"은 2개의 상이한 탄소 원자에 의해 분자에 결합된 직쇄 또는 분지쇄 알켄디일기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C₂₋₆ 알켄디일, 예를 들어 -CH=CH-, -CH=C(CH₃)-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, -CH=CH-C(CH₃)H-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH=CH-, -CH=C(CH₃)-CH=CH-, 특히 바람직하게는 -CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-를 나타낸다. 알켄디일은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- <26> "알키닐"은 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기, 바람직하게는 C₂₋₆알키닐, 예를 들어 에티닐, 프로파르길, 1-프로피닐, 이소프로피닐, 1- (2- 또는 3-) 부티닐, 1- (2- 또는 3-) 펜티닐, 1- (2- 또는 3-) 헥시닐 등을 나타내고, 바람직하게는 C₂₋₄ 알키닐, 특히 바람직하게는 에티닐을 나타낸다. 알키닐은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- <27> "아릴"은 방향족 탄화수소 기, 바람직하게는 C₆₋₁₀ 방향족 탄화수소기, 예를 들어 페닐, 나프틸, 특히 페닐을 나타낸다. 아릴은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 아릴은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- <28> "아르알킬"은 "알킬"에 결합된 "아릴" (둘 다 상기 정의됨), 예를 들어 벤질, α-메틸벤질, 2-페닐에틸, α, α-디메틸벤질, 특히 벤질을 나타낸다. 아르알킬은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- <29> "헤테로사이클"은 1개 이상의 헤테로 원자를 함유하는 포화, 부분적 포화 또는 방향족의 고리계를 나타낸다. 바람직하게는, 헤테로사이클은 3 내지 11개의 고리 원자 (이들 중 1 내지 3개의 고리 원자가 헤테로 원자임)로 구성된다. 헤테로사이클은 단일 고리계, 또는 비시클릭 (bicyclic) 또는 트리시클릭 고리계, 바람직하게는 단

일 고리계 또는 벤즈-융합 (benz-annelated) 고리계로서 존재할 수 있다. 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계는 2개 이상의 고리의 융합에 의해 형성될 수 있거나, 가교 원자 (예를 들어, 산소, 황, 질소) 또는 가교기 (예를 들어, 알칸디일 또는 알켄디일)에 의해 형성될 수 있거나, 또는 직접 결합에 의해 연결될 수 있다. 헤테로사이클은 옥소 (=O), 할로젠, 니트로, 시아노, 알킬, 알칸디일, 알켄디일, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, 할로겐알킬, 아릴, 아릴옥시 및 아릴알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로시클릭 잔기의 예로는 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 트리아졸, 트리아졸린, 트리아졸리딘, 테트라졸, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 푸라잔 (옥사디아졸), 디옥솔란, 티오펜, 디히드로티오펜, 테트라히드로티오펜, 옥사졸, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 티아졸, 티아졸린, 티아졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 티아디아졸, 티아디아졸린, 티아디아졸리딘, 피리딘, 피페리딘, 피리다진, 피라진, 피페라진, 트리아진, 피란, 테트라히드로피란, 티오피란, 테트라히드로티오피란, 옥사진, 티아진, 디옥신, 모르폴린, 퓨린, 프테린, 및 상응하는 벤즈-융합 헤테로사이클, 예를 들어 인돌, 이소인돌, 쿠마린, 쿠마론시놀린, 이소치놀린, 신놀린 등이 있다.

<30> "헤테로 원자"는 탄소 및 수소 이외의 원자, 바람직하게는 질소 (N), 산소 (O) 또는 황 (S)이다.

<31> "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 바람직하게는 플루오로, 클로로 또는 브로모, 특히 바람직하게는 클로로를 나타낸다.

<32> "치환"은 잔기에 대해 사용되는 경우, 각 잔기에 있는 1개 이상의 수소 원자가 상응하는 개수의 치환기로 서로 독립적으로 대체된 경우를 의미한다. 예시적인 치환기로는 히드록실, 할로젠, 알킬, 알콕시 및 아미노 (이에 제한되지는 않음)가 포함된다.

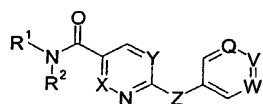
<33> 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 유리 형태 또는 산 부가염 형태로 존재할 수 있다. 본 명세서에서 달리 명시되지 않는다면, 예를 들어 "화학식 I의 화합물"과 같은 용어는 임의의 형태, 예를 들어 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 화합물을 포함하는 것으로 이해해야 한다. 또한, 제약 용도에 부적합하지만, 예를 들어 화학식 I, II, III 또는 IV의 유리 화합물의 단리 또는 정제를 위해 사용될 수 있는 염, 예를 들어 피크레이트 또는 퍼클로레이트가 본 발명에 포함된다. 치료 용도의 경우에는 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물만이 (적절한 경우, 제약 제제의 형태로) 사용될 수 있고, 따라서 이들이 바람직하다.

<34> 예를 들어, 호변이성질체는 아미노 또는 히드록시 (각각, 1개 이상의 결합 수소를 가짐)가, 이중 결합에 의해 인접 원자에 결합된 탄소 원자에 결합된 경우에 존재할 수 있다 (예를 들어, 케토-엔올 또는 이민-엔아민 호변이성질체).

<35> 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 그의 염에 비대칭 탄소 원자(들)이 존재할 수 있기 때문에, 상기 화합물은 광학 활성 형태 또는 광학 이성질체 혼합물의 형태, 예를 들어 라세미 혼합물 또는 부분입체이성질체 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 모든 광학 이성질체 및 이들의 혼합물 (라세미 혼합물 포함)은 본 발명의 일부를 형성한다.

<36> 또다른 측면에서, 본 발명은 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 II의 신규 화합물에 관한 것이다.

화학식 II



<37>

<38> 식 중,

<39> Q는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

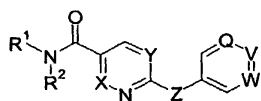
<40> V는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

<41> W는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;

<42> X는 CH 또는 N을 나타내고;

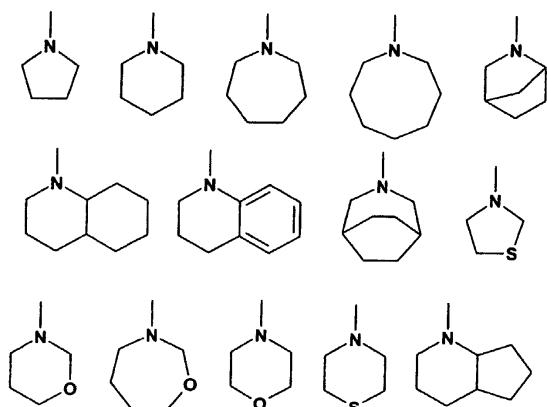
- <43> Y는 CH, CR³ 또는 N을 나타내고;
- <44> Z는 CR^{6a, 6b}, NR⁵ 또는 O를 나타내고;
- <45> R¹은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내고;
- <46> R²는 수소 (H), 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내거나; 또는
- <47> R¹ 및 R²는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 14개 미만의 고리 원자를 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;
- <48> R³은 할로젠, 히드록시 (OH), 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노를 나타내고;
- <49> R⁴는 히드록시 (OH), 할로젠, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 알킬 또는 알콕시를 나타내고;
- <50> R⁵는 수소 또는 히드록시 (OH)를 나타내고;
- <51> R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 히드록시 (OH), 아미노, 알킬, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되되;
- <52> Q, V 및 W는 동시에 N이 아니며, Q, V 및 W 중 하나 이상은 N을 나타낸다.
- <53> 또다른 측면에서, 본 발명은 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 III의 신규 화합물에 관한 것이다.

화학식 III



- <54>
- <55> 식 중,
- <56> Q는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;
- <57> V는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;
- <58> W는 CH, CR⁴ 또는 N을 나타내고;
- <59> X는 CH 또는 N을 나타내고;
- <60> Y는 CR³을 나타내고;
- <61> Z는 CR^{6a, 6b}, NR⁵ 또는 O를 나타내고;
- <62> R¹은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내고;
- <63> R²는 수소 (H), 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 벤질을 나타내거나; 또는
- <64> R¹ 및 R²는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 14개 미만의 고리 원자를 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;
- <65> R³은 할로젠, 히드록시 (OH), 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노를 나타내고;
- <66> R⁴는 히드록시 (OH), 할로젠, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 알킬 또는 알콕시를 나타내고;
- <67> R⁵는 수소 또는 히드록시 (OH)를 나타내고;

- <68> R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 히드록시 (OH), 아미노, 알킬, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되되;
- <69> Q, V 및 W는 동시에 N이 아니며, Q, V 및 W 중 하나 이상은 N을 나타낸다.
- <70> 화학식 I, II 및 III의 화합물, 및 상응하는 중간체 화합물에 존재하는 바람직한 치환기, 바람직한 수치 범위 또는 바람직한 라디칼 범주가 하기 정의되어 있다.
- <71> X는 바람직하게는 CH를 나타낸다.
- <72> Y는 바람직하게는 CH 또는 CR^3 (여기서, R^3 은 바람직하게는 할로젠, 특히 바람직하게는 클로로를 나타냄)을 나타낸다.
- <73> 존재하는 경우, R^{6a} 및 R^{6b} 는 바람직하게는 둘 다 수소이다.
- <74> Z는 바람직하게는 NH, CH_2 또는 O로부터 선택된다.
- <75> Z는 바람직하게는 NH를 나타낸다.
- <76> R^3 은 바람직하게는 할로젠, 알킬, 알콕시, 알킬아미노 또는 디알킬아미노를 나타낸다.
- <77> R^3 은 보다 바람직하게는 플루오로, 클로로, C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸을 나타낸다.
- <78> R^3 은 특히 바람직하게는 클로로를 나타낸다.
- <79> R^4 는 바람직하게는 히드록시 (OH), 할로젠, 알킬 또는 알콕시를 나타낸다.
- <80> R^4 는 특히 바람직하게는 알킬, 예를 들어 메틸 또는 할로알킬 (치환 알킬), 예를 들어 트리플루오로메틸을 나타낸다.
- <81> R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 바람직하게는 3 내지 11개의 고리 원자 및 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 비치환 또는 치환 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로 원자는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고, 치환기는 옥소 (=O), 히드록시, 할로젠, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알콕시카르보닐알킬, C_{1-4} 할로젠알킬, C_{6-10} 아릴, 할로젠- C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시 및 C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- <82> R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 특히 바람직하게는 5 내지 9개의 고리 원자 및 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 비치환되거나 1회 또는 2회 치환된 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로 원자는 N 및 O로 구성된 군으로부터 선택되고, 치환기는 할로젠 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- <83> R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 매우 특히 바람직하게는



- <84> 로 구성된 군으로부터 선택된 비치환되거나 1회 또는 2회

치환된 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 치환기는 할로젠, 예를 들어 플루오로, 클로로; 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸; 할로알킬, 예를 들어 트리플루오로에틸, 플루오로프로필, 디플루오로프로필, 예를 들어 1,1-디플루오로프로필 또는 1,2-디플루오로프로필로 구성된 군으로부터 선택된다.

<85> R^1 및 R^2 에 의해 형성된 헤테로사이클이 2회 이상 치환된 경우, 치환기들은 서로 동일하거나 상이한 고리내 원자상에 존재할 수 있다.

<86> 바람직하게는, R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로, C_1 - C_4 알킬 또는 벤질 (C_1 - C_4 알콕시 또는 할로젠으로 임의로 치환됨)을 나타낸다.

<87> 상기 언급된 일반적인 라디칼 정의 또는 바람직한 라디칼 정의는 화학식 I, II, III 및 IV의 최종 생성물 뿐만 아니라, 그의 제조에 필요한 출발 물질 또는 중간체에도 각각 상응하게 적용된다. 라디칼 정의는 원하는 대로 다른 것과 조합될 수 있다 (즉, 주어진 바람직한 범위내에서의 조합을 포함함). 또한, 개별적인 정의들이 적용되지 않을 수 있다.

<88> 본 발명에 있어서, 바람직한 것으로 상기 언급된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물이 바람직하다.

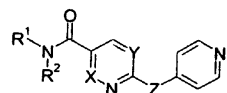
<89> 본 발명에 있어서, 특히 바람직한 것으로 상기 열거된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물이 특히 바람직하다.

<90> 본 발명에 있어서, 매우 특히 바람직한 것으로 상기 열거된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물이 매우 특히 바람직하다.

<91> R^2 가 비치환 또는 치환 헤테로사이클을 나타내는 것인 화학식 I, II 및 III의 화합물이 바람직하다.

<92> 하기 제시된 화학식 IIa 내지 IId의 화합물이 특히 바람직하다.

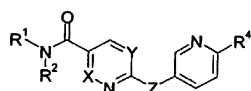
화학식 IIa



<93>

<94> 식 중, 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

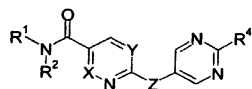
화학식 IIb



<95>

<96> 식 중, 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

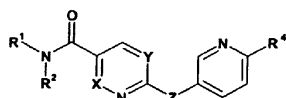
화학식 IIc



<97>

<98> 식 중, 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

화학식 IIId

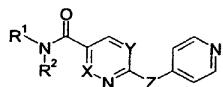


<99>

<100> 식 중, R^4 는 C_1 - C_4 알킬, 바람직하게는 메틸을 나타내고; 그밖의 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

<101> 본 발명의 또다른 바람직한 화합물은 하기 제시된 화학식 IIIa 내지 IIId를 갖는다.

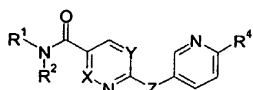
화학식 IIIa



<102>

<103> 식 중, 모든 치환기는 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

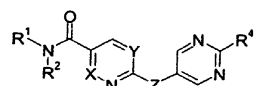
화학식 IIIb



<104>

<105> 식 중, 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

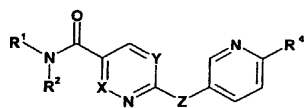
화학식 IIIc



<106>

<107> 식 중, 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

화학식 IIIId

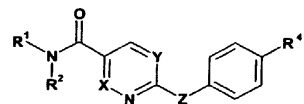


<108>

<109> 식 중, R^4 는 할로젠; 또는 C_1 - C_4 알킬, 바람직하게는 메틸을 나타내고; 그밖의 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

<110> Q, V 및 W가 모두 CR^4 인 경우, 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ia를 갖는다.

화학식 Ia

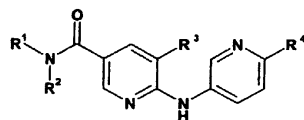


<111>

<112> 식 중, R^4 는 C_1 - C_4 알킬; 또는 할로젠, 바람직하게는 클로로를 나타내고; 그밖의 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다 (본원에 언급된 바람직한 경우 포함).

<113> 특히 바람직한 화합물 군은 하기 화학식 IV를 갖는다.

화학식 IV



<114>

<115> 식 중, 치환기들은 본 명세서에 주어진 의미를 갖는다 (본원에 언급된 바람직한 경우 포함).

<116> 화학식 IV를 갖는 한 화합물 군에서, R^1 및 R^2 는 본원에 기재된 바와 같이, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 매우 특히 바람직하게는 헤테로사이클을 형성한다. 특히, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나, 1회 또는 2회 치환된다.

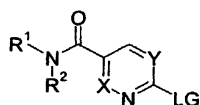
<117> 화학식 IV를 갖는 또다른 화합물 군에서, R^3 은 바람직하게는 할로젠, 예를 들어 클로로이다.

<118> 화학식 IV를 갖는 또다른 화합물 군에서, R^4 는 바람직하게는 알킬, 예를 들어 메틸이다.

<119> 또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물 및 이들의 염의 제조 방법을 제공한다.

<120> 제1 방법 (Z가 NH 또는 O를 나타내는 경우)은, 하기 화학식 ii의 화합물을 하기 화학식 iii의 화합물과, 임의로 반응 보조제의 존재 하에 반응시키고, 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 생성된 화합물을 회수하는 단계를 포함한다.

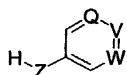
화학식 ii



<121>

<122> 식 중, R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같고; LG는 이탈기, 예를 들어 염소, 불소, 메톡시, 바람직하게는 염소를 나타낸다.

화학식 iii



<123>

<124> 식 중, Q, V 및 W는 상기 정의된 바와 같고; Z는 NH 또는 O를 나타낸다.

<125> 상기 방법은 통상적인 방법에 따라, 예를 들어 실시예 1에 기재된 바와 같은 산성 조건 하에서 방향족 친핵성 치환에 의해 수행될 수 있다. 임의로, 상기 반응은 염기성 조건 하에서 전이 금속 촉매의 존재 또는 부재 하에, 예를 들어 염기로서 칼륨 tert-부톡사이드, 및 실시예 2에 기재된 팔라듐(II) 아세테이트/BINAP 촉매를 이용함으로써 수행된다.

<126> 별법으로, 본 발명의 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물은, 하기 화학식 iv의 아민을 하기 화학식 v의 카르복실산과 커플링시킴으로써 제조될 수 있다.

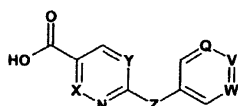
화학식 iv



<127>

<128> 식 중, R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 v



<129>

<130> Q, V, W, Y, X 및 Z는 상기 정의된 바와 같다.

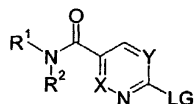
<131> 상기 방법은, 실시예 4에 개략된 바와 같이 화학식 v의 산을 (예를 들어, 티오닐 클로라이드에 의해) 아실 할라이드로 전환시킨 후에 이를 화학식 iv의 원하는 아민과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 생성함으로써 수행될 수 있다. 별법으로, 실시예 5에 제시된 바와 같이 화학식 v의 산을 펩티드 커플링제 (예를 들어, HATU)에 의해 환

성화시킨 후에 실시예 5에 제시된 화학식 iv의 아민을 첨가함으로써 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

<132> 상기 화학식 ii, iii, iv 및 v의 출발 물질은 공지된 화합물, 또는 공지된 방법에 의해 얻어질 수 있는 화합물이다.

<133> 본 발명의 또다른 제조 방법 (Z가 CH₂를 나타내는 경우)은, 하기 화학식 ii의 화합물을 하기 화학식 vi의 화합물과, 임의로 반응 보조제, 예를 들어 Zn/Ni(II) 촉매, 예를 들어 Zn/NiCl₂ (비스포스핀)의 존재 하에 반응시키고, 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 생성된 화합물을 회수하는 단계를 포함한다.

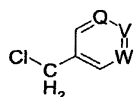
<134> <화학식 ii>



<135>

<136> 식 중, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같고; LG는 이탈기, 예를 들어 염소, 불소, 메톡시, 바람직하게는 염소를 나타낸다.

화학식 vi



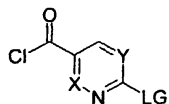
<137>

<138> 식 중, Q, V 및 W는 상기 정의된 바와 같다.

<139> 상기 화학식 ii 및 iv의 출발 물질은 공지된 화합물, 또는 공지된 방법에 의해 얻어질 수 있는 화합물이다.

<140> 예를 들면, 본 발명의 화합물, 예를 들어 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 vii의 화합물을 하기 화학식 iv의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 얻어질 수 있다.

화학식 vii



<141>

<142> 식 중, X, Y 및 LG는 상기 정의된 바와 같다.

<143> <화학식 iv>

<144> R¹R²NH

<145> 식 중, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같다.

<146> 상기 화학식 vii 및 iv의 출발 물질은 공지된 화합물, 또는 공지된 방법에 의해 얻어질 수 있는 화합물이다. 화학식 vi의 염소 유도체 대신에 유리 산을 활성화제와 함께 사용할 수 있다. 이러한 아마이드 형성 반응은 당업자에게 알려져 있다.

<147> 상기 기재된 개별 반응 단계에는 다음과 같은 고려사항이 적용된다.

<148> a) 1개 이상의 관능기, 예를 들어 카르복시, 히드록시, 아미노 또는 메르캅토는 출발 물질 내에서 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있다. 이용된 보호기는 이미 전구체 내에 존재할 수 있고, 원하지 않는 2차 반응, 예를 들어 아실화, 에테르화, 에스테르화, 산화, 가용매분해 및 유사한 반응에 대항하여 해당 관능기를 보호해야 한다. 보호기의 특징은, 예를 들어 생리학적 조건과 유사한 조건하에 통상적으로 가용매분해, 환원, 광분해 또는 또한 효소적 활성화에 의해 용이하게 (즉, 원하지 않는 2차 반응 없이) 제거된다는 점, 및 최종 생성물 중에 존재하지 않는다는 점이다. 전문가들은 어떤 보호기가 이상 및 이하에 언급된 반응에 적합한지 알고 있거나 그 여부를 쉽게 결정할 수 있다. 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체, 및 그의 제거 반응은, 예를 들어 표

준 참고 문헌, 예를 들어 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973], [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981], ["The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981], ["Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974], [H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982] 및 [Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다.

- <149> b) 산 부가염은 공지된 방식으로 유리 염기로부터 제조될 수 있고, 역으로도 가능하다. 광학적으로 순수한 형태의 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물은 잘 알려진 절차 (예를 들어, 키랄 매트릭스를 이용한 HPLC)에 따라 상응하는 라세미체로부터 얻어질 수 있다. 별법으로, 광학적으로 순수한 출발 물질이 사용될 수 있다.
- <150> c) 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 부분입체이성질체 혼합물은 적합한 분리 방법에 의해 공지된 방식으로 그의 상응하는 이성질체들로 분리될 수 있다. 예를 들어, 부분입체이성질체 혼합물은 분별 결정화, 크로마토그래피, 용매 분배 및 유사한 절차들에 의해 개별 부분입체이성질체들로 분리될 수 있다. 이러한 분리는 출발 화합물 수준에서 수행될 수 있거나, 화학식 I의 화합물 자체에서 수행될 수 있다. 거울상이성질체들은 부분입체이성질체 염의 형성을 통해, 예를 들어 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 산과의 염 형성에 의해 분리될 수 있거나, 또는 크로마토그래피, 예를 들어 키랄 리간드를 갖는 크로마토그래피용 기질을 이용한 HPLC에 의해 분리될 수 있다.
- <151> d) 상기 기재된 내용을 수행하기에 적합한 희석제는 특히, 비활성 유기 용매이다. 이러한 용매로는, 특히 지방족, 지환족 또는 방향족의 임의로 할로겐화된 탄화수소, 예를 들어 벤진, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 석유 에테르, 헥산, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소; 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 디에틸 에테르; 케톤, 예를 들어 아세톤, 부탄온 또는 메틸 이소부틸 케톤; 니트릴, 예를 들어 아세토니트릴 프로피오니트릴 또는 부티로니트릴; 아마이드, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-포름아닐리드, N-메틸-피롤리돈 또는 헥사메틸인산 트리아미드; 에스테르, 예를 들어 메틸 아세테이트 또는 에틸 아세테이트, 술폰시드, 예를 들어 디메틸 술폰시드, 알콜, 예를 들어 메탄올, 에탄올, n- 또는 i-프로판올, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르가 포함된다. 또한, 희석제 혼합물이 사용될 수 있다. 출발 물질에 따라, 반응 조건 및 보조제, 물 또는 물-함유 희석제가 적합할 수 있다. 또한, 동시에 출발 물질을 희석제로서 사용할 수 있다.
- <152> e) 반응 온도는 비교적 넓은 범위 내에서 달라질 수 있다. 일반적으로, 상기 공정은 0 내지 150 °C, 바람직하게는 10 내지 120 °C의 온도에서 수행된다. 탈양성자화 반응은 비교적 넓은 범위 내에서 달라질 수 있다. 일반적으로 이 공정은 -150 내지 +50 °C, 바람직하게는 -75 내지 0 °C에서 수행된다.
- <153> f) 일반적으로, 상기 반응은 대기압 하에 수행된다. 그러나, 승압 또는 감압 (일반적으로, 0.1 내지 10 bar) 하에서 본 발명에 따른 공정을 수행하는 것도 가능하다.
- <154> g) 일반적으로, 출발 물질은 대략 등몰량으로 사용된다. 그러나, 성분 중의 하나를 상대적으로 과량으로 사용하는 것도 가능하다. 일반적으로, 반응은 반응 보조제의 존재하에 적합한 희석제 중에서 수행되고, 일반적으로 반응 혼합물은 요구되는 온도에서 수시간 동안 교반된다.
- <155> h) 후처리는 통상적인 방법에 의해 수행된다 (제조에 참조).
- <156> i) 상기 기재된 방법에 따라 얻어진 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물은 통상적인 방법에 따라 또다른 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물로 전환될 수 있다.
- <157> 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 산 부가염 (이하, 본 발명의 작용물질로 지칭됨)은 유용한 약리학적 특성을 나타내고, 따라서 이들은 약제로서 유용하다.
- <158> 특히, 본 발명의 작용물질은 인간 대사성 글루타메이트 수용체 (mGluR)에서 뚜렷하고 선택적인 조절 작용 (특히, 길항 작용)을 나타낸다. 이는 시험관내에서, 예를 들어 재조합 인간 대사성 글루타메이트 수용체, 특히 그의 PLC-커플링된 아형 (예를 들어, mGluR5)에서, 예를 들어 문헌 [L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol.

34, pages 871-886 (1995)] 및 [P. J. Flor et al., J. Neurochem. Vol. 67, pages 58-63 (1996)]에 따라 효능제-유도 세포내 Ca^{2+} 농도 상승의 억제 수준을 측정하거나, 문헌 [T. Knoepfel et al., Eur. J. Pharmacol. Vol. 288, pages 389-392 (1994)], [L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 67, pages 58-63 (1996)] 및 이들 문헌에 인용된 참고문헌들에 기재된 바와 같이 효능제-유도 이노시톨 포스페이트 전환율 (turnover) 상승이 어느 정도로 억제되는지 측정하는 것과 같은 다양한 절차를 이용하여 결정할 수 있다. 인간 mGluR 아형의 단리 및 발현은 미국 특허 제5,521,297호에 기재되어 있다. 본 발명의 선별된 작용물질은 hmGluR5a를 발현하는 재조합 세포에서 측정시, 효능제 (예를 들어, 글루타메이트 또는 퀴스컬레이트 (quisqualate))-유도 세포내 Ca^{2+} 농도 상승의 억제, 또는 효능제 (예를 들어, 글루타메이트 또는 퀴스컬레이트)-유도 이노시톨 포스페이트 전환율의 억제에 대해 약 1 nM 내지 약 50 μ M의 IC_{50} 값을 나타낸다.

- <159> 따라서, 본 발명의 작용물질은 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙성과 관련된 장애, 및 mGluR5에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 치료에 있어서 유용하다.
- <160> 따라서, 본 발명의 작용물질은 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙성과 관련된 장애, 위장관 및 요로의 장애, 및 mGluR5에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 예방, 치료 또는 진행 지연에 있어서 유용하다.
- <161> 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙성과 관련된 장애는 예를 들어, 간질 발생 (epileptogenesis), 예를 들어 경련중첩증 (status epilepticus) 후의 뉴런 보호, 뇌 허혈, 특히 급성 허혈, 안구의 허혈성 질환, 근육 연축, 예를 들어 국부 또는 전신 경직, 피부 장애, 비만증 장애 및 특히, 경련 또는 통증이다.
- <162> 위장관 장애에는 위-식도 역류 질환 (Gastro-Esophageal Reflux Disease; GERD), 기능성 위장관 장애 및 수술 후 장폐색증이 포함된다.
- <163> 기능성 위장관 장애 (FGID)는, 통상적인 진단 장치 이용시에 유기적인 원인이 없는, 복부 증후와 관련된 만성 또는 재발성 증상으로서 정의된다. 수많은 FGID에 존재하는 주요 증후는 내장 통증 및/또는 불쾌감이다. FGID에는 기능성 소화불량 (FD), 기능성 흉통 (heartburn) (GERD의 아류), 과민성 장 증후군 (IBS), 기능성 팽만감 (bloating), 기능성 설사, 만성 변비, 담관의 기능성 장애, 및 문헌 [Gut 1999; Vol. 45 Suppl. II]에 따른 여타 증상이 포함된다.
- <164> 수술 후 장폐색증은 복부 수술 후 GI 운동성의 일시적 손상으로 인한, 장내 내용물의 반구축 (aboral) 전달의 부전으로서 정의된다.
- <165> 요로 장애는 요로의 기능성 장애 및/또는 불쾌감/통증과 관련된 증상을 포함한다. 요로 장애의 예로는 실금, 양성 전립선 비대증, 전립선염, 배뇨근 과반사, 출구 폐색, 빈뇨, 야간뇨, 요급, 과민성 방광 (OAB), 골반 과민증, 질박 실금, 요도염, 전립선통증 (prostatodynia), 방광염, 특발성 방광 과민증 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. OAB란, 요실금을 수반하거나 수반하지 않으며 일반적으로는 증가된 배뇨 빈도 및 야간뇨를 수반하는 요급인 것을 특징으로 하는 증후군이다.
- <166> mGluR5에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애는 예를 들어, 신경계의 급성, 외상성 및 만성 퇴행 과정, 예를 들어 파킨슨 질환 (Parkinson's disease), 노년성 치매, 알츠하이머 질환 (Alzheimer's disease), 헌팅톤 무도병 (Huntington's chorea), 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증 및 유약성 X 증후군, 물질-관련 장애, 정신 질환, 예를 들어 정신분열증, 정동 및 불안 장애, 주의력 결핍 장애, 및 상기 및 여타 CNS 장애와 관련된 인지기능 장애이다. 물질-관련 장애에는 물질 남용, 물질 의존 및 물질 금단 장애가 포함된다. 불안 장애에는 공황 장애, 사회 및 특정 공포증, 불안증, 강박성 행동 장애 (OCD), 외상후 스트레스 장애 (PTSD) 및 범 불안 장애 (GAD)가 포함된다. 정동 장애에는 우울 장애 (주요 우울증, 기분저하증 (dysthymia), 우울 장애, NOS) 및 양극성 장애 (I형 및 II형 양극성 장애)가 포함된다. 상기 및 여타 CNS 장애와 관련된 인지기능 장애에는 주의력 및 각성, 실행 기능 및 기억력 (예를 들어, 작업 기억 및 일화 기억)에서의 결핍 및 이상이 포함된다. 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 여타 장애로는 통증 및 가려움이 있다.
- <167> 또다른 장애로는 편두통이 있다.
- <168> 상기 언급된 장애의 치료에 있어서 본 발명의 작용물질의 유용성은 하기 명시된 시험들을 비롯한 일련의 표준 시험에 의해 확인할 수 있다.
- <169> 불안증에 대한 본 발명의 작용물질의 활성은 표준 모델 (예를 들어, 마우스에서의 스트레스-유발성 고열)에서

입증될 수 있다 (문헌 [A. Lecci et al., Psychopharmacol. 101, 255-261] 참조). 본 발명의 선별된 작용물질은 약 0.1 내지 약 30 mg/kg의 경구 용량으로 투여시, 스트레스-유발성 고열을 역전시킨다.

- <170> 본 발명의 선별된 작용물질은 약 4 내지 약 50 mg/kg의 경구 용량으로 투여시, 프로인트 완전 아췌반트 (Freund complete adjuvant; FCA)-유발성 통각과민의 역전을 나타낸다 (문헌 [J. Donnerer et al., Neuroscience 49, 693-698 (1992)] 및 [C.J. Woolf, Neuroscience 62, 327-331 (1994)] 참조).
- <171> GERD에 대한 본 발명의 작용물질의 활성은 표준 모델 (예를 들어, 개에서의 위 확장 (gastric distension)-유발성 일시적 하부 식도 괄약근 이완 (transient lower esophageal sphincter relaxation; TLESR))에서 입증될 수 있다. 본 발명의 선별된 작용물질은 약 0.03 내지 약 10 mg/kg의 경구 용량으로 투여시, TLESR의 발생을 감소시킨다.
- <172> 기능성 소화불량에 대한 본 발명의 작용물질의 활성은, 개에서의 공복시 위 긴장도 및 음식물에 대한 위의 적응 모델에서 입증될 수 있다. 본 발명의 선별된 작용물질은 약 0.03 내지 약 10 mg/kg의 경구 용량으로 투여시, 금식 상태에서의 위 부피를 증가시킨다 (위 긴장도 감소의 지표임).
- <173> 내장 통각과민에 대한 본 발명의 작용물질의 활성은 표준 래트 모델에서 문헌 [Tarrerias, A. et al., Pain (2002) 100: 91-97], [Schwetz, I. et al., Am. J. Physiol. (2005) 286: G683-G691] 또는 [La, J. et al., World J. Gastroenterol. (2003) 9: 2791-2795]의 변형된 방법에 따라 입증될 수 있다. 본 발명의 선별된 작용물질은 약 0.03 내지 약 30 mg/kg의 경구 용량으로 투여시, 과도한 복부 횡문근 수축을 감소시킨다 (내장 항통각 활성의 지표임).
- <174> 방광의 내장 감각/통증에 대한 본 발명의 작용물질의 활성은 표준 마우스 모델에서 문헌 [Ness TJ and Elhefni H. J Urol. (2004) 171:1704-8]의 변형된 방법에 따라 입증될 수 있다. 본 발명의 선별된 작용물질은 약 0.03 내지 약 30 mg/kg의 경구 용량으로 투여시, EMG (내장 운동) 반응을 감소시킨다 (내장 항통각 활성 및/또는 저민성의 지표임).
- <175> 과민성 방광 및 절박 실금에 대한 본 발명의 작용물질의 활성은 표준 방광내압측정 모델 (래트)에서 문헌 [Tagaki-Matzumoto et al J. Pharmacol. Sci. (2004) 95 : 458-465]의 변형된 방법에 따라 입증될 수 있다. 본 발명의 선별된 작용물질은 약 0.03 내지 약 10 mg/kg의 경구 용량으로 투여시, 역치 부피 유발성 방광 수축을 증가시킨다 (방광 기능 이상을 수반하는 증상에서 치료제로서의 가능성을 나타냄).
- <176> 물론, 상기 언급된 모든 처방에 있어서, 적절한 투여량은 사용되는 화합물, 수용자, 투여 방식, 및 치료할 증상의 특성 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로 동물에서의 만족스러운 결과는 동물 체중 1 kg 당 약 0.05 내지 약 100 mg의 1일 투여량으로부터 얻어지는 것으로 나타난다. 대형 포유동물, 예를 들어 인간의 경우, 처방되는 1일 투여량은 약 5 내지 1500 mg, 바람직하게는 약 10 내지 약 1000 mg 범위의 화합물이고, 하루에 4회까지의 분할 용량으로, 또는 지속 방출 (sustained release) 형태로 편리하게 투여된다.
- <177> 상기 기재에 따라, 본 발명은 또다른 측면에서, 예를 들어 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙성과 관련된 장애, 및 mGluR5에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 치료시에 약제로서 사용되는 본 발명의 작용물질도 제공한다.
- <178> 또한, 본 발명은 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙성과 관련된 장애, 및 mGluR5에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 치료에서의 본 발명의 작용물질의 용도를 제공한다.
- <179> 또다른 측면에서, 본 발명은 대사성 글루타메이트 수용체 아형 5 조절제 ("mGluR5 - 조절제")로서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- <180> 또한, 본 발명은 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙성과 관련된 장애, 및 mGluR5에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 치료를 위해 설계된 제약 조성물의 제조를 위한, 본 발명의 작용물질의 용도를 제공한다.
- <181> 또다른 측면에서, 본 발명은 mGluR5에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 장애의 치료가 필요한 온혈 유기체에게 치료 유효량의 본 발명의 작용물질을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법에 관한 것이다.
- <182> 또한, 본 발명은 본 발명의 작용물질을 1종 이상의 제약학적 담체 또는 1종 이상의 제약상 허용되는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

- <183> 본 발명에 따른 제약 조성물은 유효량의 약리학적 활성 성분을 단독으로 포함하거나, 또는 유의량의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 온혈 동물 (인간 및 동물)에게 소화관내, 예를 들어 비내, 직장내 또는 경구, 또는 비경구, 예를 들어 근육내 또는 정맥내 투여되는 조성물이다. 활성 성분의 용량은 온혈 동물의 종류, 체중, 연령 및 개별 상태, 개별 약동학적 데이터, 치료할 질환 및 투여 방식에 따라 달라진다.
- <184> 상기 제약 조성물은 약 1% 내지 약 95%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 90%의 활성 성분을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 따른 제약 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들어 앰풀, 바이알, 좌약, 당의정, 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다.
- <185> 본 발명의 제약 조성물은 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 용해 공정, 동결 건조 공정, 혼합 공정, 과립화 공정 또는 당제화 공정에 의해 제조된다.
- <186> 실시예에 따른 화합물들이 바람직하다.
- <187> 또한, 적절하게 동위원소-표지된 본 발명의 작용물질은 대사성 글루타메이트 수용체 아형 5 (mGlu5 수용체)의 선택적 표지를 위한 조직병리학적 표지제, 조영제 및/또는 바이오마커 (biomarker) (이하, "마커")로서 유용한 특성을 나타낸다. 보다 구체적으로, 본 발명의 작용물질은 시험관내 또는 생체내에서 중추 및 말초 mGlu5 수용체를 표지하기 위한 마커로서 유용하다. 특히, 적절하게 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 PET 마커로서 유용하다. 이러한 PET 마커는 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O 및 ^{18}F 로 구성된 군으로부터 선택되는 1개 이상의 원자로 표지된다.
- <188> 따라서, 본 발명의 작용물질은, 예를 들어 mGlu5 수용체에서 작용하는 약물의 수용체 점유 수준의 측정시에 유용하거나 mGlu5 수용체의 불균형 또는 기능장애로 인한 질환의 진단 목적으로 유용하고, 상기 질환의 약물요법의 효력의 모니터링시에 유용하다.
- <189> 상기 기재에 따라, 본 발명은 신경조영용 마커로서 사용되는 본 발명의 작용물질을 제공한다.
- <190> 또다른 측면에서, 본 발명은 생체내 및 시험관내에서 mGlu5 수용체를 수반하는 뇌 및 말초 신경계 구조를 표지하기 위한, 본 발명의 작용물질을 포함하는 조성물을 제공한다.
- <191> 또다른 측면에서, 본 발명은 뇌 조직을 본 발명의 작용물질과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 mGlu5 수용체를 수반하는 뇌 및 말초 신경계 구조를 표지하는 방법을 제공한다.
- <192> 본 발명의 방법은 본 발명의 작용물질이 표적 구조를 표지했는지 여부를 판단하는 것을 목표로 하는 추가의 단계를 포함할 수 있다. 상기 추가 단계는 양전자 방출 단층촬영술 (PET) 또는 단일 광자 방출 전산화 단층촬영술 (SPECT), 또는 방사성 복사선의 검출이 가능한 임의의 장치를 이용하여 표적 구조를 관찰함으로써 수행될 수 있다.

실시예

- <193> 다음과 같은 비제한적 실시예는 본 발명을 예시한다. 사용되는 약어들의 목록은 아래에 제공된다.
- <194> AcOH 아세트산
- <195> BOC tert-부톡시카르보닐
- <196> n-BuLi n-부틸 리튬
- <197> DMF N,N'-디메틸포름아미드
- <198> EDC 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카르보디이미드 히드로클로라이드
- <199> HOBt 히드록시벤조트리아졸
- <200> AcN 아세토니트릴
- <201> BINAP (2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸
- <202> DAST (디에틸아미노)황 트리플루오라이드
- <203> DCE 1,2-디클로로에탄
- <204> DCM 디클로로메탄

<205>	DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
<206>	DMA	N,N-디메틸아세트아미드
<207>	DMAP	4-N,N-디메틸아미노피리딘
<208>	DME	1,2-디메톡시에탄
<209>	DMSO	디메틸설폭시드
<210>	EtOAc	에틸아세테이트
<211>	ESI	전자분무 이온화
<212>	h	시간
<213>	HCl	염산
<214>	HATU	N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸-메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N ³ -옥시드
<215>	HMPA	헥사메틸포스포르아미드
<216>	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
<217>	min	분
<218>	Mp	융점
<219>	MS	질량 분광법
<220>	MTBE	메틸-tert-부틸에테르
<221>	R _f	체류 인자 (박층 크로마토그래피)
<222>	rt	실온
<223>	t _R	체류 시간
<224>	TFA	트리플루오로아세트산
<225>	THF	테트라히드로푸란
<226>	<u>HPLC 사양</u>	
<227>	시스템 1: CTC 애널리틱스 (Analytics) HTS PAL 오토샘플러, 515 펌프 및 996 DAD 검출기 (210 nm에서 작동됨)가 장착된 워터스 (Waters) 시스템 상에서 수행됨. 컬럼: CC70/3 뉴클레오실 (Nucleosil) 100-3 C ₁₈ (3 μ, 70 × 3 mm, 마슈레-나겔 (Macherey-Nagel), 주문 번호 721791.30), 온도: 45 °C, 유속: 1.2 mL/분. 용리액: A: 물 + 0.2% H ₃ PO ₄ (85%, 머크 100552) + 2% Me ₄ NOH, (10%, 머크 108123), B: 아세트ونی트릴 + 20% 물 + 0.1% H ₃ PO ₄ (85%) + 1% Me ₄ NOH (10%). 구배: 0% B → 95% B (6.6분 이내), 이후에 95% B (4.4분).	
<228>	시스템 2: 길슨 331 펌프 + 길슨 UV/VIS 152 검출기 및 피니건 (Finnigan) AQA 분광계 (ESI), 50 μL 루프 주입 밸브 및 워터스 엑스테라 (XTerra) MS C18 3.5 μm 4.6 × 50 mm 컬럼 (5% → 90% 아세트ونی트릴 (0.05% TFA 함유)의 구배로 구동됨).	
<229>	시스템 3: 애질런트 (Agilent) 1100 시리즈, LC-MSD 및 애질런트 조박스 (Zorbax) SB-C18 3 × 30 mm 1.8 μm 컬럼 [물 + 0.05% TFA / 아세트ونی트릴 + 0.05% TFA 100/0 → 0/100 (3.25') - 0/100 (0.75') - 0/100 → 90/10 (0.25')]의 구배로 구동됨, 유속 0.7 mL/분, 35 °C].	
<230>	시스템 4: 애질런트 1100 시리즈, LC-MSD 및 애질런트 조박스 SB-C18 3 × 30 mm 1.8 μm 컬럼 [물 + 0.05% TFA / 아세트ونی트릴 + 0.05% TFA 90/10 → 0/100 (3.25') - 0/100 (0.75') - 0/100 → 70/30 (0.25')]의 구배로 구동됨, 유속 0.7 mL/분, 35 °C].	
<231>	시스템 5: 애질런트 1100 시리즈, LC-MSD 및 애질런트 조박스 SB-C18 3 × 30 mm 1.8 μm 컬럼 [물 + 0.05%	

TFA / 아세트니트릴 + 0.05% TFA 70/30 → 0/100 (3.25') - 0/100 (0.75') - 0/100 → 60/40 (0.25')의 구배로 구동됨, 유속 0.7 mL/분, 35 °C].

<232> 시스템 6: 애질런트 1100 시리즈, LC-MSD 및 애질런트 조박스 SB-C18 3 × 30 mm 1.8 μm 컬럼 [물 + 0.05% TFA / 아세트니트릴 + 0.05% TFA 30/70 → 0/100 (3.25') - 0/100 (0.75') - 0/100 → 90/10 (0.25')의 구배로 구동됨, 유속 0.7 mL/분, 35 °C].

<233> 실시예 1.1: 6-(4-클로로-페닐아미노)-N,N-디에틸-니코틴아미드 히드로클로라이드

<234> 6-클로로-N,N-디에틸-니코틴아미드 (100 mg, 0.47 mmol) 및 4-클로로아닐린 (184 mg, 1.41 mmol)을 빙초산 (0.6 mL)과 물 (1.4 mL)의 혼합물에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 밀폐된 3 mL 바이알 중에서 밤새 100 °C로 가열하였다. 실온에 도달한 후, 반응 혼합물을 MTBE (30 mL)에 붓고, 2 M HCl (3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 산성 추출물에 2 M NaOH (10 mL)를 첨가함으로써 알칼리성으로 만들고, MTBE (3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시-크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 생성물을 함유하는 분획에 디옥산 중의 4 M HCl (0.25 mL)을 첨가한 후에 증발시켰다. 잔류물을 에테르 중에서 분쇄하고, 여과하고, 저온 에테르로 세척하고, 45 °C에서 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 무색 결정으로서 얻었다 (90 mg, 56%).

<235> TLC: R_f = 0.16 (MTBE), HPLC: t_R = 6.0 분, (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 304.5 (MH⁺).

<236> 출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

<237> 6-클로로-N,N-디에틸-니코틴아미드

<238> Ar 하에서 클로로니코티노일 클로라이드 (4 g, 22 mmol)를 DCM (40 mL)에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 얼음 배스에 넣고, DCM (40 mL) 중 디에틸아민 (2.31 mL, 22 mmol) 및 트리에틸아민 (3.90 mL, 27.8 mmol)의 용액을 45분 이내에 첨가하면서 내부 온도를 5 °C 미만으로 유지시켰다. 얼음 배스를 제거하고, 반응 혼합물을 추가 30분간 교반하였다. 용액을 세척하고 (1 × 물 (40 mL) 1회, 1 × 1 M Na₂CO₃ (40 mL), 1 × 물 (40 mL)), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 적색빛의 오렌지색 오일 (4.50 g, 95%) (추가 정제 없이 사용될 수 있음)을 얻었다.

<239> 동일한 절차에 따라, 다음 화합물들을 제조할 수 있다.

<240> 실시예 1.2: N,N-디에틸-6-p-톨릴아미노-니코틴아미드 히드로클로라이드

황색빛 동결건조물, TLC: R_f = 0.22 (MTBE), HPLC: t_R = 5.5 분, (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 284.6 (MH⁺).

<241>

<242> 실시예 1.3: N,N-디에틸-6-(4-메톡시-페닐아미노)-니코틴아미드 히드로클로라이드

연회색 결정, TLC: R_f = 0.14 (MTBE), HPLC: t_R = 4.6 분, (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 300.6 (MH⁺).

<243>

<244> 실시예 1.4: 6-(4-클로로-페닐아미노)-N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-니코틴아미드 히드로클로라이드

황색빛 동결건조물, TLC: R_f = 0.10 (MTBE), HPLC: t_R = 5.6 분, (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 364.5 (MH⁺).

<245>

<246> 실시예 1.5: [6-(4-클로로-3-플루오로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온

무색 결정, HPLC: t_R = 6.6 분, (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 334.5 (MH⁺).

<247>

<248> 실시예 1.6: [6-(4-브로모-페닐아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온

무색 결정, TLC: R_f = 0.31 (MTBE-ETOAC 9:1), HPLC: t_R = 6.3 분, (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 360.6 (MH⁺).

<249>

<250> 실시예 1.7: 4-[5-(피페리딘-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-벤조니트릴

무색 결정, TLC: R_f = 0.14 (MTBE), HPLC: t_R = 5.7 분, (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 307.6 (MH⁺).

<251>

- <252> 실시예 1.8: 피페리딘-1-일-[6-(4-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
- 무색 결정, TLC: $R_f = 0.29$ (DCM-ETOAC 7:3), HPLC: $t_R = 6.6$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 366.7$ (MH^+).
- <253>
- <254> 실시예 1.9: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(2-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온 히드로클로라이드
- TLC: $R_f = 0.23$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.5$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 330.5$ (MH^+).
- <255>
- <256> 실시예 1.10: (2-메틸-피페리딘-1-일)-(6-p-톨릴아미노-피리딘-3-일)-메탄온
- 베이지색 결정, TLC: $R_f = 0.24$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.0$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 310.5$ (MH^+).
- <257>
- <258> 실시예 1.11: [6-(4-메톡시-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(2-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온 히드로클로라이드
- 자주색 결정, TLC: $R_f = 0.27$ (MTBE), HPLC: $t_R = 5.4$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 326.5$ (MH^+).
- <259>
- <260> 실시예 1.12: rac-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- 자주색 결정, TLC: $R_f = 0.25$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.6$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 330.5$ (MH^+).
- <261>
- <262> S-3-메틸피페리딘 또는 R-3-메틸피페리딘을 출발 물질로서 사용하여 순수한 거울상이성질체를 제조할 수 있었다.
- <263> 실시예 1.12a: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(S-3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- 무색 결정, TLC: $R_f = 0.22$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.7$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 330.1$ (MH^+).
- <264>
- <265> 실시예 1.12b: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(R-3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- 베이지색 결정, HPLC: $t_R = 6.7$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 330.2$ (MH^+).
- <266>
- <267> 실시예 1.13: (3-메틸-피페리딘-1-일)-(6-p-톨릴아미노-피리딘-3-일)-메탄온
- 분홍색 동결건조물, HPLC: $t_R = 6.2$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 310.5$ (MH^+).
- <268>
- <269> 실시예 1.14: [6-(4-메톡시-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온 히드로클로라이드
- 갈색 결정, HPLC: $t_R = 5.6$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 326.5$ (MH^+).
- <270>
- <271> 실시예 1.15: (3-메틸-피페리딘-1-일)-(6-페닐아미노-피리딘-3-일)-메탄온 히드로클로라이드
- 무색 결정, TLC: $R_f = 0.26$ (MTBE), HPLC: $t_R = 5.8$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 296.5$ (MH^+).
- <272>
- <273> 실시예 1.16: [6-(3-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온 히드로클로라이드
- TLC: $R_f = 0.27$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.6$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 330.5$ (MH^+).
- <274>
- <275> 실시예 1.17: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드
- 황색빛 결정, TLC: $R_f = 0.38$ (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: $t_R = 5.5$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 318.5$ (MH^+).
- <276>
- <277> 실시예 1.18: [6-(4-메톡시-페닐아미노)-피리딘-3-일]-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드
- 녹색빛 고체, TLC: $R_f = 0.35$ (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: $t_R = 4.0$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 314.5$ (MH^+).
- <278>
- <279> 실시예 1.19: 시스-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-메탄온 히드로클로라이

드

무색 결정, TLC: $R_f = 0.13$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.1$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 346.5$ (MH⁺).

실시예 1.20: (시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-(6-p-톨릴아미노-피리딘-3-일)-메탄온 히드로클로라이드

베이지색 결정, TLC: $R_f = 0.24$ (MTBE), HPLC: $t_R = 5.4$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 326.6$ (MH⁺).

실시예 1.21: (시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-[6-(4-메톡시-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온 히드로클로라이드

자주색 결정, TLC: $R_f = 0.16$ (MTBE), HPLC: $t_R = 4.9$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 342.5$ (MH⁺).

실시예 2.1: [6-(5-클로로-피리딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온

탈기된 무수 톨루엔 (1.5 mL) 중 팔라듐(II) 아세테이트 (2 mg, 9 μ mol) 및 BINAP (5.6 mg, 9 μ mol)의 용액을 Ar 하에서 10분간 교반하였다. 이후, 얻어진 황색 투명 용액을 무수 톨루엔 중 (6-클로로-피리딘-3-일)-피페리딘-1-일-메탄온 (100 mg, 0.45 mmol, 실시예 1.1에 기재된 일반적인 절차에 따라 제조됨), 2-아미노-5-클로로피리딘 (70 mg, 0.53 mmol) 및 KOtBu (257 mg, 2.22 mmol)의 탈기된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀폐된 5 mL 바이알 중에서 5시간 동안 교반하였다. 실온에 도달한 후, 혼합물을 MTBE (30 mL)에 붓고, 세척하고 (3 $\times$ H₂O (20 mL)), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 혼합한 오일을 얻었다. 이를 Et₂O에서 결정화시켜 표제 화합물 (87 mg, 62%)을 베이지색 결정으로서 얻었다.

HPLC: $t_R = 4.8$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 317.6$ (MH⁺).

동일한 절차에 따라, 다음 화합물들을 제조할 수 있다.

실시예 2.2: 아제판-1-일-[6-(피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온

황색빛 동결건조물, TLC: $R_f = 0.28$ (MTBE-MeOH 85:15), HPLC: $t_R = 4.2$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 297.2$ (MH⁺).

실시예 2.3: [6-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온

무색 결정, HPLC: $t_R = 6.1$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 318.6$ (MH⁺).

실시예 2.4: rac-(2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-2-일)-[5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온

베이지색 분말, HPLC: $t_R = 6.9$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 364.0$ (MH⁺).

실시예 2.5: [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-티오모르폴린-4-일-메탄온

베이지색 분말, HPLC: $t_R = 6.6$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 370.0$ (MH⁺).

실시예 2.6: rac-[5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온

베이지색 동결건조물, TLC: $R_f = 0.49$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.2$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 361.1$ (MH⁺).

실시예 2.7: 아제판-1-일-[5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온

베이지색 동결건조물, TLC: $R_f = 0.32$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.0$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 361.1$ (MH⁺).

실시예 2.8: [5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온

무색 동결건조물, TLC: $R_f = 0.36$ (MTBE), HPLC: $t_R = 5.9$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 347.0$ (MH⁺).

- <303> 실시예 2.9: [5-클로로-6-(6-에톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온
- <304> 무색 동결건조물, TLC: $R_f = 0.23$ (EtOAc/헥산 1:1), LC/MS: $m/z = 361$ (MH⁺).
- <305> 실시예 2.10: rac-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- <306> 베이지색 결정, HPLC: $t_R = 4.7$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 345.1$ (MH⁺).
- <307> S-3-메틸피페리딘 또는 R-3-메틸피페리딘을 출발 물질로서 사용하여 순수한 거울상이성질체를 제조할 수 있었다.
- <308> 실시예 2.10a: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(S-3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- <309> 갈색 점, HPLC: $t_R = 4.7$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 345.1$ (MH⁺)
- <310> 실시예 2.10b: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(R-3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- <311> 갈색 점, HPLC: $t_R = 4.5$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 345.1$ (MH⁺)
- <312> 실시예 2.11: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온
- <313> 무색 결정, HPLC: $t_R = 4.3$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 331.1$ (MH⁺).
- <314> 실시예 2.12: 아제판-1-일-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
- <315> 무색 결정, HPLC: $t_R = 4.3$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 345.1$ (MH⁺).
- <316> 실시예 2.13: rac-(2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-2-일)-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
- <317> 베이지색 분말, HPLC: $t_R = 4.1$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 343.1$ (MH⁺).
- <318> 실시예 2.14: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-티아졸리딘-3-일-메탄온
- <319> 베이지색 분말, HPLC: $t_R = 4.1$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 335.0$ (MH⁺).
- <320> 실시예 2.15: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-티오모르폴린-4-일-메탄온
- <321> 베이지색 분말, HPLC: $t_R = 3.9$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 349.0$ (MH⁺).
- <322> 실시예 2.16: [5-클로로-6-(2-메틸-피리미딘-5-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- <323> 무색 결정, HPLC: $t_R = 5.6$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 346.1$ (MH⁺).
- <324> 실시예 2.17: [5-클로로-6-(2-메틸-피리미딘-5-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온
- <325> 무색 결정, HPLC: $t_R = 5.1$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 332.1$ (MH⁺).
- <326> 실시예 2.18: 아제판-1-일-[5-클로로-6-(2-메틸-피리미딘-5-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
- <327> 무색 결정, HPLC: $t_R = 5.5$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 346.1$ (MH⁺).
- <328> 실시예 2.19: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- <329> 탈기된 톨루엔 (10 mL) 중 (5,6-디클로로-피리딘-3-일)-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온 (300 mg, 1.04 mmol), 3-아미노-6-메틸 피리딘 (171 mg, 1.57 mmol), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0.03 mmol), rac-BINAP (20 mg, 0.03 mmol) 및 탄산칼륨 (723 mg, 5.2 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 80 °C에서 아르곤 하에 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 조질의 베이지색 분말을 얻었다. 조 물질을 펜탄/Et₂O 중에서 초음파 처리한 후에 여과하였다. 이를 고진공 하에 건조시킨 후, [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온 (100 mg, 27%)이 베이지색 분말로서 얻어졌다.

(ES-MS: m/z 359.3/361.3 [$M+H$] $^+$, t_R 3.52 분, (시스템 2)).

출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.

i) 3-에틸 피페리딘

3-에틸 피리딘 (5.0 g, 46.7 mmol)을 AcOH (100 mL) 중에서 PtO_2 (500 mg)와 함께 4시간 동안 4 bar 하에 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, AcOH로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 용액에 40% NaOH 용액을 첨가함으로써 염기성화시켰다. 수성 상을 Et_2O 로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 3-에틸 피페리딘 (4.4 g, 83%)을 투명 한 황색 오일로서 얻었다.

ii) (5,6-디클로로-피리딘-3-일)-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온

$SOCl_2$ (6 mL) 중 5,6-디클로로니코틴산 (1 g, 5.2 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 70 °C에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여, 산 클로라이드에 상응하는 베이지색 오일 (1.05 g)을 얻었다. 이 오일을 DCM (15 mL)에 용해시키고, 0 °C에서 트리에틸아민 (1.1 mL, 7.84 mmol)을 첨가하였다. 이후, DCM (5 mL) 중 3-에틸 피페리딘 (657 mg, 5.75 mmol)의 용액을 조심스럽게 적가하였다. 첨가가 완료되었을 때, 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 (5,6-디클로로-피리딘-3-일)-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온 (1.2 g, 80%)을 황색 오일로서 얻었다.

(ES-MS: m/z 328.2/330.2 [$M+CH_3CN+H$] $^+$, t_R 5.48 분, (시스템 2)).

실시예 2.20: [5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온

탈기된 톨루엔 (10 mL) 중 (5,6-디클로로-피리딘-3-일)-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온 (300 mg, 1.04 mmol), 5-아미노-2-메톡시 피리딘 (201 mg, 1.57 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0.03 mmol), rac-BINAP (20 mg, 0.03 mmol) 및 탄산칼륨 (723 mg, 5.2 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 80 °C에서 아르곤 하에 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 조질의 베이지색 분말을 얻었다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (EtOAc/헥산을 용리액으로 사용함)에 의해 정제하여 [5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온 (60 mg, 15%)을 베이지색 분말로서 얻었다.

(ES-MS: m/z 375.3/375.5 [$M+H$] $^+$, t_R 5.21 분, (시스템 2))

실시예 2.21: [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온

탈기된 톨루엔 (10 mL) 중 (5,6-디클로로-피리딘-3-일)-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온 (300 mg, 1.04 mmol), 4-클로로 아닐린 (206 mg, 1.57 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0.03 mmol), rac-BINAP (20 mg, 0.03 mmol) 및 탄산칼륨 (723 mg, 5.2 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 80 °C에서 아르곤 하에 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 조질의 베이지색 분말을 얻었다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (EtOAc/헥산을 용리액으로 사용함)에 의해 정제하여 [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온 (150 mg, 38%)을 베이지색 분말로서 얻었다.

(ES-MS: m/z 378.2/380.3 [$M+H$] $^+$, t_R 6.50 분, (시스템 2))

실시예 2.22: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온

탈기된 톨루엔 (10 mL) 중 (5,6-디클로로-피리딘-3-일)-(3-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온 (440 mg, 1.26 mmol), 3-아미노-6-메틸 피리딘 (210 mg, 1.88 mmol), $Pd(OAc)_2$ (8.6 mg, 0.03 mmol), rac-BINAP (24 mg, 0.03 mmol) 및 탄산칼륨 (879 mg, 5.0 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 80 °C에서 아르곤 하에 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 조질의 베이지색 분말을 얻었다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (EtOAc/헥산을 용리액으로 사용함)에 의해 정제하여 [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온 (110 mg, 23%)을 베이지색 분말

로서 얻었다.

(ES-MS: m/z 373.3/375.3 [$M+H$] $^+$, t_R 4.52 분, (시스템 2))

출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.

i) 3-프로필 피리딘

0 °C에서 THF (35 mL) 중 디이소프로필아민 (3.53 mL, 24.7 mmol)의 혼합물에 BuLi (헥산 중 1.6 M, 15.4 mL, 25 mmol)를 적가하였다. 30분 후, HMPA (15.7 g, 24.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15분간 0 °C에서 유지시켰다. 이후, THF (10 mL) 중 3-메틸 피리딘 (2.3 g, 24.7 mmol)의 용액을 적가하였다. 30분 후, THF (10 mL) 중의 EtI (3.45 g, 24.7 mmol)를 적가한 다음, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 10% HCl에 부었다. 수성 상을 Et₂O로 추출하였다. 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 황색 오일 (300 mg, 10%) (추가 정제 없이 사용될 것임)을 얻었다.

ii) 3-프로필 피페리딘

3-프로필 피리딘 (300 mg, 2.48 mmol)을 AcOH (20 mL) 중에서 PtO₂ (50 mg)와 함께 16시간 동안 4 bar 하에 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, AcOH로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 용액에 40% NaOH 용액을 첨가함으로써 염기성화시켰다. 수성 상을 Et₂O로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 3-프로필 피페리딘 (300 mg, 95%)을 투명한 황색 오일로서 얻었다.

iii) (5,6-디클로로-피리딘-3-일)-(3-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온

5,6-디클로로-니코티노일 클로라이드 (550 mg, 2.61 mmol)를 DCM (15 mL)에 용해시키고, 0 °C에서 트리에틸아민 (0.54 mL, 3.95 mmol)을 첨가하였다. 이후, DCM (5 mL) 중 3-프로필 피페리딘 (369 mg, 2.87 mmol)의 용액을 조심스럽게 적가하였다. 첨가가 완료되었을 때, 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 베이지-갈색 오일을 얻었다. 이 오일을 펜탄 중에서 초음파 처리하여 (5,6-디클로로-피리딘-3-일)-(3-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온 (440 mg, 48%)을 베이지-갈색 고체로서 얻었다.

실시예 2.23: [5-클로로-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온

LC/MS: m/z = 413 (MH^+); TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH 95:5).

실시예 2.24: [5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온

LC/MS: m/z = 375 (MH^+); TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH 95:5).

실시예 3.1: rac-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-피리딘-3-일]-((R)-2-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온

무수 DMA (1 mL) 중 rac-(5,6-디클로로피리딘-3-일)-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온 (50 mg, 0.18 mmol, 실시예 1.1에 기재된 절차에 따라 제조됨) 및 4-클로로페놀 (23.5 mg, 0.18 mmol)의 용액에 미세하게 분쇄된 무수 K₂CO₃ (50.6 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 밀폐된 5 mL 바이알에서 45분간 140 °C로 마이크로웨이브 가열하면서 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석시키고, 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발 건조시켜 갈색 오일을 얻었다. 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 60%)을 무색 시럽으로서 얻었다.

HPLC: t_R = 7.1 분, (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 365.0 (MH^+).

동일한 절차에 따라, 다음 화합물들을 제조할 수 있다.

실시예 3.2: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온

무색 시럽, HPLC: t_R = 6.8 분, (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 351.0 (MH^+).

실시예 3.3: 아제판-1-일-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-피리딘-3-일]-메탄온

무색 시럽, HPLC: $t_R = 7.0$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 365.0$ (MH⁺).

실시예 4.1: [6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온

6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-니코틴산 (210 mg, 0.92 mmol)에 티오닐 클로라이드 (2 mL)를 첨가하였다. 무색 현탁액을 아르곤 하에서 20분간 환류시켰다. 냉각 후, 잉여량의 티오닐 클로라이드를 스트리핑하였다. 잔류물을 DCM (6 mL)에 다시 용해시키고, DCM (2 mL) 중 피페리딘 (0.11 mL, 1.10 mmol) 및 트리에틸아민 (1.28 mL, 9.16 mmol)의 용액을 신속하게 첨가하였다. 약간 혼탁한 황색 용액을 20분간 실온에서 교반하였다. 이후, MTBE (60 mL)를 첨가하고, 용액을 물 및 염수로 2회 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 황색 포말을 얻었다. 이를 플래시 크로마토그래피 (20 g 실리카 겔, MeOH-MTBE 구배 2% → 15% MeOH, 유속 20 mL/분)로 처리한 후에 에테르에서 결정화시켜 표제 화합물 (573 mg, 63%)을 무색 결정으로서 얻었다.

TLC: $R_f = 0.18$ (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: $t_R = 3.8$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 297.5$ (MH⁺).

출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

i) 메틸 6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-니코티네이트

5-아미노-2-메틸피리딘 (2.22 g, 20.56 mmol) 및 미세하게 분쇄된 무수 K₂CO₃ (11.9 g, 85.2 mmol)에 무수 톨루엔 (30 mL)을 아르곤 하에 첨가하였다. 이후, 무수 톨루엔 (10 mL) 중 팔라듐(II) 아세테이트 (79 mg, 0.34 mmol) 및 BINAP (218 mg, 0.34 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 오일 베스 (70 °C)에 넣고, 무수 톨루엔 (20 mL) 중 메틸 6-클로로니코티네이트 (3.0 g, 17.1 mmol)의 용액을 30분 이내에 적가하였다. 1.5시간 후, 오일 베스를 제거하고, 반응 플라스크를 얼음 베스에 넣었다. 이를 15분간 교반한 후, 생성물을 여과 분리하였다. 여과 케이크를 THF/MeOH 1:1 (100 mL) 중에서 3회 분쇄하였다. 합한 추출물을 증발 건조시켜 갈색 분말을 얻었다. 이를 플래시 크로마토그래피 (구배 MTBE-MeOH 100:0 → MTBE-MeOH 85:15)로 처리한 후에 에테르에서 결정화시켜 생성물 (1.86 g, 45%)을 연분홍색 결정으로서 얻었다.

ii) 6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-니코틴산

메탄올 (55 mL) 중 메틸 6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-니코티네이트 (2.72 g, 11.18 mmol)의 현탁액에 2 M NaOH (17 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 60 °C로 가열하였다. 15분 후, 투명한 적색빛 용액이 형성되었다. 이후, 반응 플라스크를 얼음 베스에 넣고, 내부 온도가 20 °C를 넘지 않는 속도로 2 M HCl (17 mL)을 첨가하였다. 메탄올을 증발시킨 후, 현탁액을 물 (50 mL)로 희석시켰다. 생성물을 여과 분리하고, 차가운 물로 세척하고, 밤새 60 °C에서 진공 건조시켜 분홍색 분말 (2.78 g, 100%)을 얻었다.

동일한 절차에 따라, 다음 화합물들을 제조할 수 있다.

실시예 4.2: 아제판-1-일-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온

황색 포말, TLC: $R_f = 0.25$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.5$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 330.5$ (MH⁺).

실시예 4.3: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온

무색 결정, TLC: $R_f = 0.23$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.1$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 352.6$ (MH⁺).

실시예 4.4: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(4-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온

무색 결정, TLC: $R_f = 0.3$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.6$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 330.6$ (MH⁺).

실시예 4.5: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3,5-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온 (부분입체이성질체 혼합물, 시스/트랜스 72:28)

무색 결정, TLC: $R_f = 0.35$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.9$ 분 (트랜스 부분입체이성질체, 28%), 7.0 분 (시스 부분입체이성질체, 72%) (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 344.6$ (MH⁺).

- <382> 실시예 4.6: rac-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
무색 포말, TLC: $R_f = 0.32$ (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: $t_R = 5.2$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 346.5$ (MH^+).
- <383>
- <384> 실시예 4.7: rac-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-메톡시-피페리딘-1-일)-메탄온
무색 포말, TLC: $R_f = 0.43$ (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: $t_R = 5.8$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 346.5$ (MH^+).
- <385>
- <386> 실시예 4.8: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(옥타히드로-퀴놀린-1-일)-메탄온 (부분입체이성질체 혼합물, 시스/트랜스)
무색 포말, TLC: $R_f = 0.22, 0.29$ (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: $t_R = 7.3$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 370.7$ (MH^+).
- <387>
- <388> 실시예 4.9: (3-아자-비시클로[3.2.2]논-3-일)-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
포말, TLC: $R_f = 0.28$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.9$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 356.6$ (MH^+).
- <389>
- <390> 실시예 4.10: (2-아자-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-2-일)-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
무색 결정, TLC: $R_f = 0.23$ (MTBE), HPLC: $t_R = 7.0$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 368.6$ (MH^+).
- <391>
- <392> 실시예 4.11: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-히드록시-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-메탄온
무색 포말, TLC: $R_f = 0.36$ (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: $t_R = 5.4$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 358.6$ (MH^+).
- <393>
- <394> 실시예 4.12: rac-(2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-2-일)-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
무색 결정, TLC: $R_f = 0.31$ (MTBE-MeOH 95:5), HPLC: $t_R = 6.2$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 328.6$ (MH^+).
- <395>
- <396> 실시예 4.13: rac-(3-메틸-피페리딘-1-일)-[6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
황색 포말, TLC: $R_f = 0.26$ (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: $t_R = 4.4$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 311.6$ (MH^+).
- <397>
- <398> S-3-메틸피페리딘 또는 R-3-메틸피페리딘을 출발 물질로서 사용하여 순수한 거울상이성질체를 제조할 수 있었다.
- <399> 실시예 4.13a: (S-3-메틸-피페리딘-1-일)-[6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
무색 포말, TLC: $R_f = 0.32$ (MTBE-MeOH 85:15), HPLC: $t_R = 4.1$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 311.2$ (MH^+).
- <400>
- <401> 실시예 4.13b: (R-3-메틸-피페리딘-1-일)-[6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
무색 포말, HPLC: $t_R = 4.1$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 311.2$ (MH^+).
- <402>
- <403> 실시예 4.14: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(rel-(3aR,4S,7aR)-4-히드록시-4-m-톨릴에틸닐-옥타히드로-인돌-1-일)-메탄온
황색 포말, TLC: $R_f = 0.32$ (MTBE-MeOH 95:5), HPLC: $t_R = 6.8$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 486.7$ (MH^+).
- <404>
- <405> 실시예 4.15: 아제판-1-일-[6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
황색 결정, TLC: $R_f = 0.2$ (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: $t_R = 4.0$ 분, (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 311.6$ (MH^+).
- <406>

- <407> 실시예 4.16: 아조칸-1-일-[6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
TLC: R_f = 0.33 (MTBE-MeOH 85:15), HPLC: t_R = 4.5 분, (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 325.6 (MH⁺).
- <408>
- <409> 실시예 4.17: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.8 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 359 (MH⁺).
- <410>
- <411> 실시예 4.18: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.81 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 2.8 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 359 (MH⁺); $[\alpha]_D^{20}$ = -33.6° (c=1.0, CHCl₃, 20 °C).
- <412>
- <413> 실시예 4.19: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((S)-2-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.81 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.8 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 359 (MH⁺), $[\alpha]_{H_578}^{20}$ = +1.64° (c=0.16, DCM, 20 °C).
- <414>
- <415> 실시예 4.20: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2,3-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.75 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 2.8 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 359 (MH⁺).
- <416>
- <417> 실시예 4.21: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((2S,3S)-2,3-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.66 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 2.76 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 359 (MH⁺), $[\alpha]_{H_578}^{20}$ = +0.9° (c=0.11, DCM, 20 °C).
- <418>
- <419> 실시예 4.22: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((2R,3R)-2,3-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.72 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 2.76 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 359 (MH⁺), $[\alpha]_{H_578}^{20}$ = -1.0° (c=0.11, DCM, 20 °C).
- <420>
- <421> 실시예 4.23: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((S)-2-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.87 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 2.65 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 345 (MH⁺), $[\alpha]_{H_578}^{20}$ = +0.10° (c=0.67, DCM, 20 °C).
- <422>
- <423> 실시예 4.24: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.80 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 2.65 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 345 (MH⁺), $[\alpha]_{H_578}^{20}$ = -0.10° (c=0.67, DCM, 20 °C).
- <424>
- <425> 실시예 4.25: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(옥타히드로-[1]피리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.79 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 2.76 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 371 (MH⁺).
- <426>
- <427> 실시예 4.26: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(4aS,7aS)-옥타히드로-[1]피리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.64 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 2.86 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 371 (MH⁺), $[\alpha]_{H_578}^{20}$ = +0.12° (c=0.007, DCM, 20 °C).
- <428>
- <429> 실시예 4.27: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(4aR,7aR)-옥타히드로-[1]피리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.64 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 2.84 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 371 (MH⁺), $[\alpha]_{H_578}^{20}$ = -0.15° (c=0.007, DCM, 20 °C).
- <430>

- <431> 실시예 4.28: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-이소프로필-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: $R_f = 0.76$ (DCM/MeOH 5:1), HPLC: $t_R = 2.90$ 분, (시스템 4); LC/MS MS: $m/z = 373$ (MH^+).
- <432>
- <433> 실시예 4.29: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-이소프로필-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: $R_f = 0.63$ (DCM/MeOH 5:1), HPLC: $t_R = 2.88$ 분, (시스템 4); LC/MS MS: $m/z = 373$ (MH^+), $[\alpha]_{H_2578} = +0.72^\circ$ ($c=0.09$, DCM, 20 °C).
- <434>
- <435> 실시예 4.30: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((S)-2-이소프로필-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: $R_f = 0.63$ (DCM/MeOH 5:1), HPLC: $t_R = 2.89$ 분, (시스템 4); LC/MS MS: $m/z = 373$ (MH^+), $[\alpha]_{H_2578} = -0.79^\circ$ ($c=0.09$, DCM, 20 °C).
- <436>
- <437> 실시예 4.31: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: $R_f = 0.30$ (EtOAc/헥산 1:1), HPLC: $t_R = 2.83$ 분, (시스템 4); LC/MS MS: $m/z = 359$ (MH^+).
- <438>
- <439> 실시예 4.32: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((S)-3-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: $R_f = 0.28$ (EtOAc/헥산 1:1), HPLC: $t_R = 2.86$ 분, (시스템 4); LC/MS MS: $m/z = 359$ (MH^+).
- <440>
- <441> 실시예 4.33: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-시클로프로필-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: $R_f = 0.51$ (DCM/MeOH 5:1), HPLC: $t_R = 2.90$ 분, (시스템 4); LC/MS MS: $m/z = 373$ (MH^+).
- <442>
- <443> 출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- <444> i) 3-시클로프로필-피페리딘 히드로클로라이드
- <445> 3-시클로프로필 피리딘 (820 mg, 5.27 mmol)을 MeOH (15 mL)와 진한 염산 수용액 (0.58 mL)의 혼합물 중에서 니시무라 (Nishimura) 촉매 (70 mg)의 존재 하에 22시간 동안 대기압 하에 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 수용액을 우선 DCM으로 세척한 후에 40% NaOH 용액을 첨가함으로써 염기성화시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 에탄올성 염산을 첨가함으로써 산성화시키고, 진공 하에 농축하여 3-시클로프로필 피페리딘 히드로클로라이드 (694 mg, 82%)를 무색 결정으로서 얻었다.
- <446> TLC: $R_f = 0.49$ (DCM/MeOH 5:1), LC/MS MS: $m/z = 126$ (MH^+).
- <447> 실시예 4.34: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: $R_f = 0.84$ (DCM/MeOH 5:1), HPLC: $t_R = 2.95$ 분, (시스템 4); LC/MS MS: $m/z = 373$ (MH^+).
- <448>
- <449> 실시예 4.35: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((S)-2-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: $R_f = 0.69$ (DCM/MeOH 5:1), HPLC: $t_R = 2.97$ 분, (시스템 4); LC/MS MS: $m/z = 373$ (MH^+), $[\alpha]_{H_2578} = +1.17^\circ$ ($c=0.09$, DCM, 20 °C).
- <450>
- <451> 실시예 4.36: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: $R_f = 0.61$ (DCM/MeOH 5:1), HPLC: $t_R = 2.97$ 분, (시스템 4); LC/MS MS: $m/z = 373$ (MH^+), $[\alpha]_{H_2578} = -1.17^\circ$ ($c=0.09$, DCM, 20 °C).
- <452>
- <453> 실시예 4.37: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2,3-디에틸-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: $R_f = 0.21$ (EtOAc/헥산 1:1), HPLC: $t_R = 3.08$ 분, (시스템 4); LC/MS MS: $m/z = 387$ (MH^+).
- <454>

- <455> 실시예 4.38: (2-부틸-피페리딘-1-일)-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 3.09 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 387 (MH⁺).
- <456>
- <457> 실시예 4.39: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(1-에틸-프로필)-피페리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.87 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 3.19 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 401 (MH⁺).
- <458>
- <459> 실시예 4.40: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-에틸-3-메틸-피페리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.22 (EtOAc/헥산 3:1), HPLC: t_R = 2.89 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 373 (MH⁺).
- <460>
- <461> 출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.
- <462> i) 2-에틸-3-메틸-피리딘
- <463> 문헌 [Tetrahedron Letters 2002, 43, 6987-6990]에 제공된 절차에 따라 2-브로모-3-메틸피리딘과 에틸보론산의 스즈키 (Suzuki) 커플링에 의해 2-에틸-3-메틸피리딘을 제조하였다. 이를 실리카 겔 상에서 정제한 후, 원하는 생성물이 52% 수율로 얻어졌다.
- <464> ii) 2-에틸-3-메틸-피페리딘 히드로클로라이드
- <465> 2-에틸-3-메틸 피리딘 (1.75 g, 11.1 mmol)을 MeOH (32 mL)와 진한 염산 수용액 (1.2 mL)의 혼합물 중에서 니시무라 촉매 (180 mg)의 존재 하에 22시간 동안 대기압 하에 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 수용액을 우선 DCM으로 세척한 후에 40% NaOH 용액을 첨가함으로써 염기성화시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 에탄올성 염산을 첨가함으로써 산성화시키고, 진공 하에 농축하여 2-에틸-3-메틸 피페리딘 히드로클로라이드 (1.60 g, 88%)를 무색 결정으로서 얻었다.
- <466> 실시예 4.41: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-페닐-피페리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.34 (EtOAc/헥산 3:1), HPLC: t_R = 1.85 분, (시스템 5); LC/MS MS: m/z = 407 (MH⁺).
- <467>
- <468> 실시예 4.42: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[3,4,5,6-테트라히드로-2H-[2,2']비피리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.17 (EtOAc/헥산 3:1), HPLC: t_R = 2.29 분, (시스템 5); LC/MS MS: m/z = 408 (MH⁺).
- <469>
- <470> 실시예 4.43: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[3,4,5,6-테트라히드로-2H-[2,3']비피리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.25 (DCM/MeOH 9:1), HPLC: t_R = 2.11 분, (시스템 5); LC/MS MS: m/z = 408 (MH⁺).
- <471>
- <472> 실시예 4.44: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(테트라히드로-푸란-2-일)-피페리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.34 (DCM/MeOH 9:1), HPLC: t_R = 2.62 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 401 (MH⁺).
- <473>
- <474> 실시예 4.45: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(5-메틸-푸란-2-일)-피페리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.63 (DCM/MeOH 9:1), HPLC: t_R = 3.00 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 411 (MH⁺).
- <475>

- <476> 실시예 4.46: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-옥사졸-2-일-피페리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.55 (DCM/MeOH 9:1), HPLC: t_R = 2.66 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 414 (MH^+).
- <477>
- <478> 실시예 4.47: [2-(2-클로로-에틸)-피페리딘-1-일]-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.33 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 0.76 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 394 (MH^+).
- <479>
- <480> 실시예 4.48: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2,6-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.25 (EtOAc/헥산 3:1), HPLC: t_R = 3.03 분, (시스템 3); LC/MS MS: m/z = 359 (MH^+).
- <481>
- <482> 실시예 4.49: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.44 (EtOAc/헥산 3:1), HPLC: t_R = 3.14 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 387 (MH^+).
- <483>
- <484> 실시예 4.50: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-메틸-6-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.35 (EtOAc/헥산 3:1), HPLC: t_R = 2.13 분, (시스템 5); LC/MS MS: m/z = 387 (MH^+).
- <485>
- <486> 실시예 4.51: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-((2R,6R)-2-에틸-6-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.45 (EtOAc/헥산 3:1), HPLC: t_R = 2.25 분, (시스템 5); LC/MS MS: m/z = 387 (MH^+).
- <487>
- <488> 실시예 4.52: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(5-메틸-2-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.40 (EtOAc/헥산 3:1), HPLC: t_R = 2.06 분, (시스템 5); LC/MS MS: m/z = 387 (MH^+).
- <489>
- <490> 출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.
- <491> i) 5-메틸-2-프로필-피리딘
- <492> 문헌 [Tetrahedron Letters 2002, 43, 6987-6990]에 제공된 절차에 따라 2-브로모-5-메틸피리딘과 프로필보론 산의 스즈키 커플링에 의해 5-메틸-2-프로필-피리딘을 제조하였다. 이를 실리카 겔 상에서 정제한 후, 원하는 생성물이 24% 수율로 얻어졌다.
- <493> ii) 5-메틸-2-프로필-피페리딘 히드로클로라이드
- <494> 5-메틸-2-프로필-피리딘 (345 mg, 2.55 mmol)을 MeOH (10 mL)와 진한 염산 수용액 (0.29 mL)의 혼합물 중에서 니시무라 촉매 (50 mg)의 존재 하에 40시간 동안 대기압 하에 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 수용액을 우선 DCM으로 세척한 후에 40% NaOH 용액을 첨가함으로써 염기성화시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 에탄올성 염산을 첨가함으로써 산성화시키고, 진공 하에 농축하여 2-메틸-3-프로필 피페리딘 히드로클로라이드 (0.43 g, 95%)를 베이지색 결정으로서 얻었다.
- <495> 실시예 4.53: [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(옥타히드로-[1]피리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.71 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 3.85 분, (시스템 5); LC/MS MS: m/z = 391 (MH^+).
- <496>

- <497> 실시예 4.54: [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-((R)-2-에틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.75 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 3.78 분, (시스템 5); LC/MS MS: m/z = 379 (MH⁺).
- <498>
- <499> 실시예 4.55: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-비닐-피페리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.78 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.70 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 357 (MH⁺).
- <500>
- <501> 실시예 4.56: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[(Z)-2-프로페닐]-피페리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.66 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.88 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 371 (MH⁺).
- <502>
- <503> 실시예 4.57: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[3-에틸리덴-피페리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.89 (DCM/MeOH 5:1), HPLC: t_R = 2.85 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 357 (MH⁺).
- <504>
- <505> 출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.
- <506> i) 3-에틸리덴-피페리딘 히드로클로라이드
- <507> 실온에서 THF (30 mL) 중 칼륨-tert-부톡시드 (3.10 g, 27.6 mmol, 1.1 eq)의 용액에 에틸트리페닐포스포늄브로마이드 (11.0 g, 29.6 mmol, 1.18 eq) 및 이어서 THF (20 mL) 중 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-피페리돈 (5.0 g, 25.1 mmol)의 용액을 차례로 첨가하였다. 생성된 현탁액을 24시간 동안 실온에서 교반한 후, 물을 첨가하고, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 이를 플래시 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 3-에틸리덴-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (5.5 g, 100%)가 1:2 E/Z 이성질체 혼합물로서 얻어졌다. 1시간 동안 실온에서 3-에틸리덴-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (5.5 g, 26 mmol)를 HCl/디옥산 (4 M, 15 mL) 중에서 교반함으로써 Boc 기의 탈보호를 수행하였다. 백색 침전물을 여과 분리하고, 디에틸 에테르로 2회 세척하고, 진공 하에 건조시켜 원하는 생성물 (2.99 g, 78%)을 베이지색 결정으로서 얻었다.
- <508> LC/MS MS: m/z = 111 (MH⁺).
- <509> 실시예 4.58: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[3-프로필리덴-피페리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.85 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 371 (MH⁺).
- <510>
- <511> 프로필트리페닐포스포늄브로마이드 및 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-피페리돈으로부터 출발하여, 실시예 4.57의 i)에 제공된 절차와 유사한 방식으로 3-프로필리덴-피페리딘 히드로클로라이드를 71%의 전체 수율로 제조하였다.
- <512> LC/MS MS: m/z = 126 (MH⁺).
- <513> 실시예 4.59: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-에톡시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.66 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.88 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 371 (MH⁺).
- <514>
- <515> 실시예 4.60: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-톡시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.26 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.55 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 389 (MH⁺).
- <516>
- <517> 실시예 4.61: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(2-히드록시-에틸)-피페리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.23 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.72 분, (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 375 (MH⁺).
- <518>

- <519> 실시예 4.62: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(5-플루오로-2-프로필-피페리딘-1-일)-메탄온
- TLC: R_f = 0.35 (EtOAc/헥산 2:1), HPLC: t_R = 1.60 분, (시스템 5); LC/MS MS: m/z = 391 (MH^+).
- <520>
- <521> 출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.
- <522> i) 5-플루오로-2-프로필 피리딘
- <523> n-프로필마그네슘 클로라이드 (13 mL, 디에틸 에테르 중 1.0 M) 및 아연 클로라이드 (17 mL, THF 중 0.5 M, 2.5 eq)의 현탁액에 1-메틸-2-피롤리디논 (10 mL), 2-브로모-5-플루오로피리딘 (600 mg, 3.41 mmol) 및 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐 (174 mg, 0.34 mmol, 0.1 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 80 °C에서 교반한 후, 0 °C로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 생성된 용액을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 이를 플래시 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 5-플루오로-2-프로필 피리딘 (182 mg, 30%)이 얻어졌다.
- <524> LC/MS MS: m/z = 140 (MH^+).
- <525> ii) 5-플루오로-2-프로필-피페리딘 히드로클로라이드
- <526> 5-플루오로-2-프로필 피리딘 (182 mg, 1.04 mmol)을 MeOH (10 mL)와 진한 염산 수용액 (0.13 mL)의 혼합물 중에서 니시무라 촉매 (50 mg)의 존재 하에 3.5시간 동안 4 bar 하에 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 수용액을 우선 DCM으로 세척한 후에 40% NaOH 용액을 첨가함으로써 염기성화시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 에탄올성 염산을 첨가함으로써 산성화시키고, 진공 하에 농축하여 5-플루오로-2-프로필-피페리딘 히드로클로라이드와 2-프로필-피페리딘 히드로클로라이드의 혼합물을 연적색 고체 (95%)로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- <527> 실시예 4.63: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(1,2-디플루오로-프로필)-피페리딘-1-일]-메탄온; 및 실시예 4.64: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(2-플루오로-프로필)-피페리딘-1-일]-메탄온
- <528> 상응하는 혼합물을 정제용 TLC에 의해 분리한 후, 두 화합물이 분리되었다.
- <529> [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(1,2-디플루오로-프로필)-피페리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.39 (EtOAc/헥산 5:1), HPLC: t_R = 1.37 분, (시스템 5); LC/MS MS: m/z = 391 (MH^+).
- <530>
- <531> [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-[2-(1-플루오로-프로필)-피페리딘-1-일]-메탄온
- TLC: R_f = 0.40 (EtOAc/헥산 5:1), HPLC: t_R = 1.22 분 (시스템 5); LC/MS MS: m/z = 409 (MH^+).
- <532>
- <533> 출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.
- <534> i) 2-(1,2-디플루오로-프로페닐)-피리딘
- <535> 0 °C에서 DCM (20 mL)중 1-피리딘-2-일-프로판-2-온 (3.75 g, 27.7 mmol)의 용액에 DAST (10.1 mL, 69 mmol, 2.50 eq)를 첨가하였다. 용액을 15시간 동안 교반한 후 (0 °C → 실온), 이를 DCM으로 희석시키고, 이어서 빙수를 서서히 첨가함으로써 켈칭하였다. 생성된 용액을 DCM으로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 이를 플래시 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 2-(1,2-디플루오로-프로페닐)-피리딘 (616 mg, 14%)이 베이지색 오일로서 얻어졌다.
- <536> LC/MS MS: m/z = 156 (MH^+).
- <537> ii) 2-(1,2-디플루오로-프로필)-피페리딘 히드로클로라이드, 2-(1-플루오로-프로필)-피페리딘 히드로클로라이드 및 2-프로필-피페리딘 히드로클로라이드
- <538> 2-(1,2-디플루오로-프로페닐)-피리딘 (820 mg, 4.28 mmol)을 MeOH (25 mL)와 진한 염산 수용액 (0.46 mL)의 혼

합물 중에서 니시무라 촉매 (100 mg)의 존재 하에 24시간 동안 대기압 하에 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 수용액을 우선 DCM으로 세척한 후에 40% NaOH 용액을 첨가함으로써 염기성화시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 에탄올성 염산을 첨가함으로써 산성화시키고, 진공 하에 농축하여 2-(1,2-디플루오로-프로필)-피페리딘 히드로클로라이드, 2-(1-플루오로-프로필)-피페리딘 히드로클로라이드 및 2-프로필-피페리딘 히드로클로라이드의 혼합물을 연적색 고체 (100%)로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

- <539> 실시예 4.65: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-에틸-[1,3]옥사제판-3-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.66 분 (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 375 (MH^+).
- <540>
- <541> 실시예 4.66: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-프로필-[1,3]옥사제판-3-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.2 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.82 분 (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 389 (MH^+).
- <542>
- <543> 실시예 4.67: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-(1-에틸-프로필)-[1,3]옥사제판-3-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 3.10 분 (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 417 (MH^+).
- <544>
- <545> 실시예 4.68: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-프로필-[1,3]옥사지난-3-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.11 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.55 분 (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 375 (MH^+).
- <546>
- <547> 실시예 4.69: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-(1-에틸-프로필)-[1,3]옥사지난-3-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.89 분 (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 403 (MH^+).
- <548>
- <549> 실시예 4.70: (2-부틸-[1,3]옥사지난-3-일)-[5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.87 분 (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 389 (MH^+).
- <550>
- <551> 실시예 4.71: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH 95:5), HPLC: t_R = 2.60 분 (시스템 4); LC/MS MS: m/z = 389 (MH^+).
- <552>
- <553> 실시예 4.72: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-페닐-피롤리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.66 (DCM/MeOH 9:1), HPLC: t_R = 3.07 분 (시스템 3); LC/MS MS: m/z = 393 (MH^+).
- <554>
- <555> 실시예 4.73: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-피리딘-2-일-피롤리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.65 (DCM/MeOH 9:1), HPLC: t_R = 2.48 분 (시스템 3); LC/MS MS: m/z = 394 (MH^+).
- <556>
- <557> 실시예 4.74: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-((R)-2-에톡시-피롤리딘-1-일)-메탄온
TLC: R_f = 0.44 (DCM/MeOH 9:1), HPLC: t_R = 2.09 분 (시스템 3); LC/MS MS: m/z = 361 (MH^+).
- <558>
- <559> 실시예 4.75: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-(5-메틸-티오펜-2-일)-피롤리딘-1-일)-

메탄온

TLC: $R_f = 0.5$ (DCM/MeOH 9:1), **HPLC:** $t_R = 3.15$ 분 (시스템 3); **LC/MS MS:** $m/z = 413$ (MH^+).

실시예 4.76: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(2-프로필-아제판-1-일)-메탄온

TLC: $R_f = 0.52$ (DCM/MeOH 95:5), **HPLC:** $t_R = 3.21$ 분 (시스템 3); **LC/MS MS:** $m/z = 387$ (MH^+).

실시예 4.77: [5-클로로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-프로필-모르폴린-4-일)-메탄온

TLC: $R_f = 0.18$ (DCM/MeOH 95:5), **HPLC:** $t_R = 2.53$ 분 (시스템 4); **LC/MS MS:** $m/z = 375$ (MH^+).

실시예 5.1: 아제판-1-일-[5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-메탄온

1,2-디메톡시에탄 (1.2 mL) 중 5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-니코틴산 (72 mg, 0.25 mmol) 및 DIPEA (67 μ l, 0.38 mmol)의 용액에 HATU (97 mg, 0.25 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 이후, 헥사메틸렌 이민 (24 μ l, 0.2 mmol)을 주입하고, 추가 6시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 팩 (Pack) Pro C₁₈ 5 μ m, 150 $\times$ 30 mm; AcN-H₂O-0.1 % TFA 구배 10% $\rightarrow$ 100% AcN; 유속: 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 아세토니트릴을 증발시켰다. 남은 수용액에 고체 NaHCO₃을 첨가함으로써 알칼리성으로 만들고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (75 mg, 81%)을 무색 분말로서 얻었다.

HPLC: $t_R = 7.0$ 분 (시스템 1); **ESI+ MS:** $m/z = 364.0, 366.0$ (MH^+).

출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-니코틴산

빙초산 (5 mL) 중 5,6-디클로로니코틴산 (0.5 g, 2.55 mmol) 및 4-클로로아닐린 (293 mg, 2.30 mmol)의 용액을 75분간 150 $^{\circ}$ C로 마이크로웨이브 가열하였다. 투명한 용액에 에틸 아세테이트 (10 mL)를 첨가하였다. 잠시후, 생성물이 결정화되기 시작했다. 침전물을 여과 분리하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 실온에서 진공 하에 건조시켜 원하는 생성물 (470 mg, 65%)을 무색 분말로서 얻었다.

동일한 절차에 따라, 다음 화합물들을 제조할 수 있다.

실시예 5.2: rac-[5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온

무색 시럽, **HPLC:** $t_R = 7.2$ 분 (시스템 1); **ESI+ MS:** $m/z = 364.0, 366.0$ (MH^+).

S-3-메틸피페리딘 또는 R-3-메틸피페리딘을 출발 물질로서 사용하여 순수한 거울상이성질체를 제조할 수 있었다.

실시예 5.2a: [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(S-3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온

갈색 점, **HPLC:** $t_R = 7.4$ 분 (시스템 1); **ESI+ MS:** $m/z = 364.0, 366.0$ (MH^+).

실시예 5.2b: [5-클로로-6-(4-클로로-페닐아미노)-피리딘-3-일]-(R-3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온

갈색 점, **HPLC:** $t_R = 7.3$ 분 (시스템 1); **ESI+ MS:** $m/z = 364.0, 366.0$ (MH^+).

실시예 5.3: 아제판-1-일-[2-(4-클로로-페닐아미노)-피리미딘-5-일]-메탄온

무색 결정, **HPLC:** $t_R = 6.4$ 분 (시스템 1); **ESI+ MS:** $m/z = 331.5$ (MH^+).

- <581> 실시예 5.4: [2-(4-클로로-페닐아미노)-피리미딘-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온
- <582> 무색 결정, HPLC: t_R = 6.2 분 (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 317.6 (MH^+).
- <583> 실시예 5.5: rac-[2-(4-클로로-페닐아미노)-피리미딘-5-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- <584> 무색 결정, HPLC: t_R = 6.5 분 (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 331.6 (MH^+).
- <585> 실시예 6.1: 아제판-1-일-[6-(4-클로로-페닐아미노)-5-메톡시-피리딘-3-일]-메탄온
- <586> 톨루엔 (5 mL) 중 아제판-1-일-(6-클로로-5-메톡시-피리딘-3-일)-메탄온 (198 mg, 0.70 mmol) 및 4-클로로아닐린 (270 mg, 2.11 mmol)의 용액에 미세하게 분쇄된 무수 K_2CO_3 (491 mg, 3.52 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액에, 팔라듐(II) 아세테이트 (10 mg, 0.04 mmol) 및 BINAP (27 mg, 0.04 mmol)를 톨루엔 (1 mL)에 용해시킴으로써 제조된 따뜻하게 유지된 용액을 첨가하면서 교반하였다 (20분, 90 °C). 반응 혼합물을 21시간 동안 80 °C에서 아르곤 하에 교반하였다. 냉각 후, 에틸 아세테이트 (40 mL)를 첨가하고, 용액을 물 (3×15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 암녹색 오일을 얻었다. 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔, MeOH-MTBE 구배 2% $\rightarrow$ 15% MeOH, 유속 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 이를 Et_2O 에서 재결정화시켜 원하는 화합물을 베이지색 결정으로서 얻었다.
- <587> TLC: R_f = 0.14 (MTBE), HPLC: t_R = 7.0 분 (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 360.1 (MH^+).
- <588> 출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- <589> i) 6-클로로-5-메톡시니코틴산
- <590> DMSO (9.5 mL) 중 메틸 6-클로로-5-히드록시니코티네이트 (0.95 g, 5.07 mmol, WO 00/51614에 따라 제조됨)의 용액에 85% KOH 분말 (0.67 g, 10.1 mmol)을 첨가한 후에 메틸 요오다이드 (0.35 mL, 5.57 mmol)를 서서히 주입하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 중간체 에스테르의 완전한 가수분해를 달성하기 위해, 물 (1 mL)을 첨가하고, 추가 30분간 교반을 계속하였다. 용액을 1 M HCl (100 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (1×100 mL, 3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 황색의 고체 잔류물을 얻었다. 이를 H_2O (20 mL) 중에서 분쇄한 후에 65 °C에서 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (846 mg, 89%)을 베이지색 분말로서 얻었다.
- <591> ii) 아제판-1-일-(6-클로로-5-메톡시-피리딘-3-일)-메탄온
- <592> 6-클로로-5-메톡시니코틴산 (272 mg, 1.45 mmol)과 티오닐 클로라이드 (3.2 mL)의 혼합물을 30분간 75 °C에서 교반하였다. 투명한 용액을 증발 건조시키고, 잔류물을 아르곤 하에서 DCM (4 mL)에 다시 용해시켰다. 트리에틸아민 (2 mL, 14.5 mmol) 및 헥사메틸렌아민 (0.2 mL, 1.74 mmol)을 첨가한 후, 혼합한 황색 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, MTBE (30 mL)를 첨가하고, 용액을 H_2O (3×10 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물 (407 mg, 100%)을 황색 오일로서 얻었다. 이 물질은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용될 수 있다.
- <593> 동일한 절차에 따라, 하기 화합물들이 얻어질 수 있다.
- <594> 실시예 6.2: 아제판-1-일-[5-메톡시-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온]
- <595> 황색 동결건조물, TLC: R_f = 0.16 (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: t_R = 4.5 분 (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 341.1 (MH^+).
- <596> 실시예 6.3: [6-(4-클로로-페닐아미노)-5-메톡시-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온
- <597> 황색빛 결정, TLC: R_f = 0.13 (MTBE), HPLC: t_R = 6.9 분 (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 346.1 (MH^+).
- <598> 실시예 6.4: [5-메톡시-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온
- <599> 황색빛 동결건조물, TLC: R_f = 0.15 (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: t_R = 4.0 분 (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 327.1 (MH^+).

- <600> 실시예 6.5: 아제판-1-일-[6-(4-클로로-페닐아미노)-5-에톡시-피리딘-3-일]-메탄온
- 무색 동결건조물, TLC: $R_f = 0.29$ (MTBE), HPLC: $t_R = 7.4$ 분 (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 374.1$ (MH^+).
- <601>
- <602> 실시예 6.6: 아제판-1-일-[5-에톡시-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-메탄온
- 무색 동결건조물, TLC: $R_f = 0.25$ (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: $t_R = 4.6$ 분 (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 355.2$ (MH^+).
- <603>
- <604> 실시예 6.7: [5-에톡시-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온
- 무색 동결건조물, TLC: $R_f = 0.21$ (MTBE-MeOH 9:1), HPLC: $t_R = 4.4$ 분 (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 341.2$ (MH^+).
- <605>
- <606> 실시예 7.1: [5-클로로-6-(6-클로로-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
- <607> 포스포릴 클로라이드 (2.75 mL) 중 5-[3-클로로-5-(3-메틸-피페리딘-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-1H-피리딘-2-온 (88 mg, 0.25 mmol) 및 DMAP (5 mg, 0.04 mmol)의 용액을 90시간 동안 아르곤 하에 환류시켰다. 냉각 후, 얻어진 현탁액을 증발시키고, DCM (40 mL) - 20% $KHCO_3$ 용액 (40 mL)에 용해시켰다. 유기 층을 세척하고 ($1 \times 20\%$ $KHCO_3$, 40 mL; $2 \times H_2O$, 20 mL), Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 혼탁한 적색빛 시럽을 얻었다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (25 g 실리카 겔, 용리액 MTBE, 유속 20 mL/분)에 의해 정제하여 청색빛 포말 (37 mg, 40%)을 얻었다.
- TLC: $R_f = 0.39$ (MTBE), HPLC: $t_R = 6.4$ 분 (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 365.0$ (MH^+).
- <608>
- <609> 출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- <610> 5-[3-클로로-5-(3-메틸-피페리딘-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-1H-피리딘-2-온
- <611> 1,2-디클로로에탄 (30 mL) 중 [5-클로로-6-(6-메톡시-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온 (489 mg, 1.36 mmol, 5,6-디클로로니코틴산, 3-메틸피페리딘 및 3-아미노-6-메톡시피리딘으로부터 출발하여 실시예 5.1에 기재된 절차에 따라 제조됨)의 용액에 요오도트리에틸 실란 (0.47 mL, 3.39 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 70 °C에서 아르곤 하에 교반하였다. 냉각 후, 반응물을 메탄올 (3 mL)로 퀀칭하고, 15분간 실온에서 교반하고, 증발시켰다. 잔류물을 DCM (40 mL)과 트리에틸 아민 (1 mL)의 혼합물에 용해시키고, 추출하고 ($1 \times H_2O$, 20 mL; $1 \times 5\%$ $Na_2S_2O_3$, 20 mL; $1 \times H_2O$, 20 mL), Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 녹색빛 잔류물을 얻었다. 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피 (54 g 실리카 겔, MeOH-DCM 구배 0% → 10% MeOH, 유속 40 mL/분)에 의해 정제하여 베이지색 포말 (401 mg, 85%)을 얻었다.
- <612> 실시예 8.1: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온
- <613> DMA (1 mL) 중 6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-카르복실산 (50 mg, 0.2 mmol) 및 DIPEA (53 μ L, 0.3 mmol)의 용액에 HATU (76 mg, 0.2 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 이후, 피페리딘 (16 μ L, 0.16 mmol)을 주입하고, 추가 6시간 동안 교반을 계속하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석시키고, 추출하고 ($2 \times$ 염수, 20 mL), Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 올리브색 고체를 얻었다. 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피 (10 g 실리카 겔, EtOAc-헥산 구배 0% → 80% ETOAC, 유속 15 mL/분)에 의해 정제한 후, 에테르/헥산에서 결정화시켜 표제 화합물 (21 mg, 33%)을 베이지색 분말로서 얻었다.
- HPLC: $t_R = 5.8$ 분 (시스템 1); ESI+ MS: $m/z = 317.5$ (MH^+).
- <614>
- <615> 출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- <616> 6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-카르복실산
- <617> 1,2-디메톡시에탄 (5 mL) 중 6-클로로피리다진-3-카르복실산 (0.5 g, 3.15 mmol, [5096-73-1]) 및 4-클로로아닐린 (805 mg, 6.31 mmol)의 용액을 20분간 100 °C에서 마이크로웨이브 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석시키고, 5분간 교반하였다. 갈색 침전물을 여과 분리하고, 차가운 물 (30 mL) 중에서 분쇄하였다. 연갈색 현탁액을 여과하고, 물로 세척하였다. 이를 45 °C에서 진공 하에 건조시킨 후, 생

성물 (250 mg, 32%)이 베이지색 분말로서 얻어졌다.

<618>

동일한 절차에 따라, 하기 화합물들이 얻어질 수 있다.

<619>

실시예 8.2: rac-[6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온

<620>

회색 분말, HPLC: t_R = 6.1 분 (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 331.6 (MH^+).

<621>

실시예 8.3: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-일]-(3,3-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온

<622>

베이지색 분말, HPLC: t_R = 6.3 분 (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 345.6 (MH^+).

<623>

실시예 8.4: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-일]-(3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-메탄온

<624>

베이지색 분말, HPLC: t_R = 6.4 분 (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 365.6 (MH^+).

<625>

실시예 8.5: [6-(4-클로로-페닐아미노)-피리다진-3-일]-(4-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온

<626>

회색 분말, HPLC: t_R = 6.1 분 (시스템 1); ESI+ MS: m/z = 331.6 (MH^+).

<627>

실시예 9.1: [5-메틸-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온

<628>

DMF (15 mL) 중 5-메틸-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-니코틴산 (130 mg, 0.534 mmol)의 용액에 HOBt (106 mg, 0.74 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (180 μ L, 1.61 mmol)을 첨가하였다. 이를 10분간 교반한 후, EDC (146 mg, 0.74 mmol) 및 피페리딘 (74.6 μ L, 0.74 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 16시간 동안 50 °C에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, EtOAc를 첨가하였다. 유기 상을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 갈색 수지를 얻었다. 조질의 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (EtOAc를 용매로서 사용함)에 의해 정제하여 [5-메틸-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온 (30 mg, 18%)을 황색 수지로서 얻었다.

<629>

출발 물질은 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.

<630>

i) N-tert-부틸디메틸실릴 이소프로필 포름이미데이트

<631>

-40 °C에서 DCM (150 mL) 중 이소프로필 포름이미데이트 히드로클로라이드 (12.9 g, 105 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (32.3 mL, 231 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 이후, DCM (100 mL) 중 tert-부틸디메틸실릴 트리플레이트 (24.6 mL, 105 mmol)의 용액을 적가하면서 온도를 -40 °C 미만으로 유지시켰다. 첨가가 완료되었을 때, 25 mL의 헥산을 한꺼번에 첨가한 후, 혼합물을 RT에 도달시켰다. 침전물을 여과 분리하고, 헥산 및 DCM으로 세척하였다. 여액을 진공 하에 농축하여 황색 페이스트를 얻었다. Et₂O를 첨가하고, 잔류 트리에틸암모늄 트리플레이트를 경사 분리에 의해 제거하였다. 에테르 상을 진공 하에 농축하여 N-tert-부틸디메틸실릴 이소프로필 포름이미데이트 (15.53 g, 73.5%)를 투명한 오일 (이는 추가의 정제 없이 사용될 것임)로서 얻었다.

<632>

ii) 6-히드록시-5-메틸-니코틴산 에틸 에스테르

<633>

실온에서 톨루엔 3.5 mL 중 프로피오닐 클로라이드 (1.55 mL, 17.4 mmol)의 용액을 톨루엔 10 mL 중 N-tert-부틸디메틸실릴 이소프로필 포름이미데이트 (3.51 g, 17.4 mmol) 및 트리에틸아민 (12.2 mL, 87 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 10 mL의 헥산을 첨가하였다. 침전물을 여과에 의해 분리하고, 헥산 (3 × 5 mL)으로 세척하였다. 용액을 진공 하에 농축하여 투명한 오일을 얻었다. 이 오일을 톨루엔 (15 mL)에 용해시키고, 에틸 프로피올레이트 (1.2 mL, 11.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70시간 동안 85 °C에서 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축한 후에 2 N HCl로 희석시켰다. 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 조질의 황색 페이스트 (3.5 g)를 얻었다. 조질의 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (헥산/EtOAc (75/25 → 0/100)를 용매 구배로서 사용함)에 의해 정제하여 6-히드록시-5-메틸-니코틴산 에틸 에스테르 (1.65 g, 78.5%)를 황색 분말로서 얻었다.

<634>

(ES- MS: m/z 182.1 [$M+H$]⁺, t_R 3.28 분 (시스템 2)).

<635>

iii) 6-클로로-5-메틸-니코틴산 에틸 에스테르

- <636> POCl₃ (2.55 mL, 27.3 mmol) 중 6-히드록시-5-메틸-니코틴산 에틸 에스테르 (1.65 g, 9.11 mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 120 °C에서 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 얼음에 부었다. 생성된 침전물을 여과 분리하고, 물로 세척한 후, DCM에 용해시켰다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 진공 하에 농축하여 6-클로로-5-메틸-니코틴산 에틸 에스테르 (1.55 g, 85%)를 암갈색 고체로서 얻었다.
- <637> (ES- MS: *m/z* 241.1/243.1 [M+CH₃CN+H]⁺, t_R 5.12 분 (시스템 2)).
- <638> iv) 5-메틸-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-니코틴산 에틸 에스테르
- <639> 탈기된 톨루엔 (20 mL) 중 6-클로로-5-메틸-니코틴산 에틸 에스테르 (750 mg, 3.76 mmol), 3-아미노-6-메틸 피리딘 (609 mg, 5.64 mmol), Pd(OAc)₂ (26 mg, 0.11 mmol), rac-BINAP (72 mg, 0.11 mmol) 및 탄산칼륨 (2.62 g, 18.8 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 80 °C에서 아르곤 하에 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 5-메틸-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-니코틴산 에틸 에스테르 (1.02 g, 100%)를 검정색 고체로서 얻었다.
- <640> (ES-MS: *m/z* 272.2 [M+H]⁺, t_R 3.37 분 (시스템 2)).
- <641> v) 5-메틸-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-니코틴산
- <642> THF/MeOH (1/1, 40 mL) 중 5-메틸-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-니코틴산 에틸 에스테르 (1.02 g, 3.76 mmol)의 용액에 2 N NaOH (3.8 mL, 7.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 물로 희석시켰다. 수용액에 2 N HCl을 첨가함으로써 pH 4 내지 5로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 분리하고, 고진공 하에 건조시켜 5-메틸-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-니코틴산 (615 mg, 67%)을 베이지색 고체로서 얻었다.
- <643> (ES-MS: *m/z* 244.1 [M+H]⁺, t_R 2.77 분 (시스템 2)).
- <644> 실시예 9.2: [5-플루오로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온
- <645> 실시예 9.1에 기재된 절차에 따라 [5-플루오로-6-(6-메틸-피리딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-피페리딘-1-일-메탄온을 제조하였다.
- <646> TLC: R_f = 0.14 (EtOAc/헥산 1:9), LC/MS: *m/z* = 315 (MH⁺).
- <647> 출발 물질은 6-클로로-5-플루오로-니코틴산 메틸 에스테르로부터 출발하여, 실시예 9.1의 v) 및 iv)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- <648> 실시예 10: 생물학적 시험.
- <649> 문헌 [L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 34, pages 871-886 (1995)] 및 [P. J. Flor et al., J. Neurochem. Vol. 67, pages 58-63 (1996)]에 기재된 것과 유사한 방법에 따라, 글루타메이트-유도 세포내 Ca²⁺ 농도 상승의 억제 수준을 측정함으로써 본 발명의 화합물의 활성을 조사하였다.

<650> 하기 표는 글루타메이트-유도 세포내 Ca^{2+} 농도 상승에 대한 10 μM 농도의 화합물의 억제율을 나타낸다.

화합물 번호	10 μM 에서의 mGluR5 활성 억제율 [%]	화합물 번호	10 μM 에서의 mGluR5 활성 억제율 [%]
1.1	95	1.21	57
1.2	93	2.1	60
1.3	75	2.2	46
1.4	37	2.3	65
1.5	90	2.4	100
1.6	96	2.5	97
1.7	77	2.6	98
1.8	54	2.7	98
1.9	97	2.8	96
1.10	94	2.9	100
1.11	71	2.10	98
1.12	93	2.10a	99
1.12a	99	2.10b	99
1.12b	100	2.11	100
1.13	96	2.12	100
1.14	94	2.13	96
1.15	88	2.14	97
1.16	54	2.15	100
1.17	83	2.16	97
1.18	32	2.17	97
1.19	94	2.18	100
1.20	95	2.19	96

<651>

2.20	96	4.27	-
2.21	98	4.28	93
2.22	98	4.29	86
2.23	100	4.30	96
2.24	97	4.31	100
3.1	94	4.32	100
3.2	97	4.33	96
3.3	90	4.34	98
4.1	99	4.35	85
4.2	97	4.36	-
4.3	92	4.37	94
4.4	98	4.38	98
4.5	88	4.39	96
4.6	86	4.40	98
4.7	87	4.41	96
4.8	94	4.42	98
4.9	37	4.43	100
4.10	-	4.44	99
4.11	51	4.45	90
4.12	96	4.46	94
4.13	97	4.47	97
4.13a	97	4.48	99
4.13b	96	4.49	66
4.14	86	4.50	98
4.15	98	4.51	96
4.16	81	4.52	96
4.17	98	4.53	100
4.18	97	4.54	97
4.19	97	4.55	96
4.20	100	4.56	97
4.21	99	4.57	97
4.22	98	4.58	93
4.23	95	4.59	-
4.24	92	4.60	97

<652>

4.25	98
4.26	93
4.63	100
4.64	99
4.65	83
4.66	91
4.67	95
4.68	99
4.69	99
4.70	96
4.71	99
4.72	97
4.73	72
4.74	92
4.75	96
4.76	92
4.77	100
5.1	98
5.2	100
5.2a	100
5.2b	98

4.61	79
4.62	99
5.3	87
5.4	83
5.5	96
6.1	97
6.2	100
6.3	95
6.4	98
6.5	33
6.6	54
6.7	35
7.1	98
8.1	91
8.2	100
8.3	82
8.4	89
8.5	86
9.1	97
9.2	99

<653>