



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0052500
(43) 공개일자 2021년05월10일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7009204</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년08월26일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년03월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/072699</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/043658
국제공개일자 2020년03월05일</p> <p>(30) 우선권주장
18191082.9 2018년08월28일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173</p> <p>(72) 발명자
고트보우트 체드리크스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포라테
파텐츠
플렉 마르틴 토마스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포라테
파텐츠
콜만 한네스 피프코
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포라테
파텐츠</p> <p>(74) 대리인
장훈</p> |
|---|---|

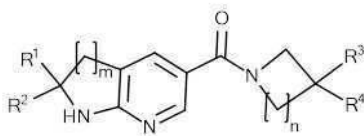
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 바닌 억제제로서의 헤데로방향족 화합물

(57) 요약

본 발명은 바닌과 관련된 질환의 치료에 적합한 화학식 I의 화합물, 상기 화합물을 제조하는 방법, 상기 화합물을 함유하는 약제학적 제형, 및 이들의 사용방법을 포함한다.

화학식 I



(52) CPC특허분류

A61K 31/4375 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 37/08 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

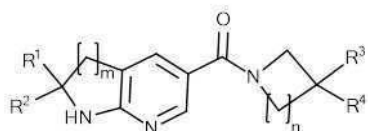
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 용매화물.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

n은 1, 2 또는 3을 나타내고;

m은 1, 2 또는 3을 나타내고;

R^1 및 R^2 는 서로 독립적으로, H, 1 내지 3개의 F 원자 또는 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} -알킬, $R^{2.1}$ 로 치환된 6 내지 10원 아릴 및 $R^{2.1}$ 로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 여기서,

$R^{2.1}$ 은 H, F, Cl, Br, -CN, $NR^{2.1.1}R^{2.1.2}$, $SO_2R^{2.1.3}$ 및 $OR^{2.1.4}$ 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,

여기서,

$R^{2.1.1}$ 및 $R^{2.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, C_{1-4} -알킬 또는 C_{3-4} -사이클로알킬을 나타내고; 또는

$R^{2.1.1}$ 과 $R^{2.1.2}$ 는 이들이 부착된 N 원자와 함께, N 및 O로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4원 또는 5원 헤테로사이클릴 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성하고,

$R^{2.1.3}$ 은 C_{1-4} -알킬 또는 $NR^{2.1.1}R^{2.1.2}$ 를 나타내고,

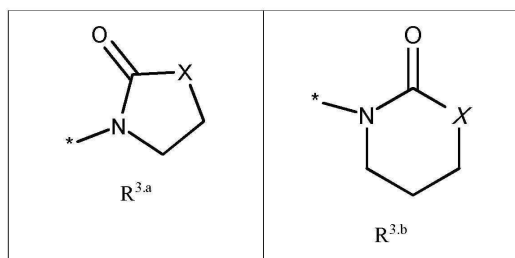
$R^{2.1.4}$ 은 H, C_{1-4} -알킬, C_{3-5} -사이클로알킬, N 및 O로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 4원 또는 5원 헤테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,

여기서, $R^{2.1.1}$, $R^{2.1.2}$, $R^{2.1.3}$ 및 $R^{2.1.4}$ 의 정의에서 언급된 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 F 원자 또는 하나의 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환되고; 또는

R^1 과 R^2 는 함께, N 및 O로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 5원 카보사이클 또는 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

R^3 은 $NR^{3.1}R^{3.2}$ 를 나타내고; 또는

R^3 은 화학식 $R^{3.a}$ 또는 $R^{3.b}$:



의 그룹을 나타내고,

여기서,

X는 CH_2 , NR^X 또는 O를 나타내고,

여기서, R^X 는 H 또는 C_{1-3} -알킬을 나타내고,

$R^{3.1}$ 은 1 내지 3개의 F 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} -알킬-CO-, C_{3-4} -사이클로알킬 또는 C_{1-2} -알콕시, $R^{3.1.3}R^{3.1.4}N$ -CO-, $R^{3.1.5}O$ -CO-, 피리미딘, 피리딘, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 C_{3-5} -사이클로알킬-CO-, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴-CO-, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 -CO-페닐로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,

여기서,

$R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, CH_3 , $-OR^{3.1.1.1}$, F 및 -CN으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,

$R^{3.1.3}$ 및 $R^{3.1.4}$ 는 서로 독립적으로, H, C_{1-4} -알킬 또는 C_{3-4} -사이클로알킬을 나타내고; 또는

$R^{3.1.3}$ 과 $R^{3.1.4}$ 는 이들이 부착된 N 원자와 함께, N 및 O로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4원 또는 5원 헤테로사이클릴 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성하고,

$R^{3.1.5}$ 는 C_{1-4} -알킬, C_{3-5} -사이클로알킬, 4원 또는 5원 헤테로사이클릴 및 C_{3-4} -사이클로알킬- CH_2 -로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,

$R^{3.1.1.1}$ 은 C_{1-4} -알킬, C_{3-5} -사이클로알킬 또는 4원 또는 5원 헤테로사이클릴을 나타내고,

여기서, $R^{3.1.1}$, $R^{3.1.2}$, $R^{3.1.3}$, $R^{3.1.4}$, $R^{3.1.5}$ 및 $R^{3.1.1.1}$ 의 정의에서 언급된 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 F 원자 또는 1개의 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환되고,

$R^{3.2}$ 는 H, C_{1-4} -알킬, C_{3-4} -사이클로알킬, C_{3-4} -사이클로알킬- C_{1-2} -알킬- 및 페닐- C_{1-2} -알킬-로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,

여기서, $R^{3.2}$ 의 정의에서 언급된 알킬, 사이클로알킬 및 페닐은 1 내지 3개의 F 원자 또는 1개의 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환되고,

R^4 는 수소, 또는 1 내지 3개의 F 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} -알킬을 나타내고; 또는

R^3 과 R^4 는 함께, 하나의 산소원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, m은 1을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, m은 2를 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1 또는 2를 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 H 또는 메틸을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 는 메틸, 에틸, 피리미딘 또는 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐을 나타내고,

여기서,

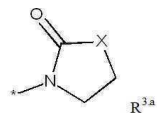
$R^{2.1}$ 은 H, F, Cl 및 -CN으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 은 $NR^{3.1}R^{3.2}$ 를 나타내고; 또는

R^3 은 화학식 $R^{3.a}$:



의 그룹을 나타내고,

여기서,

X는 CH_2 또는 O를 나타내고;

$R^{3.1}$ 은 $-COCH_3$, 피리미딘, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 C_{3-4} -사이클로알킬-CO-를 나타내고,

여기서,

$R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, CH_3 , F 또는 -CN을 나타내고;

$R^{3.2}$ 는 CH_3 를 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 과 R^4 는 함께, 하나의 산소원자를 함유하는 6원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 는 수소를 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서,

n 은 1 또는 2를 나타내고;

m 은 1을 나타내고;

R^1 은 메틸을 나타내고;

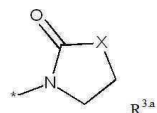
R^2 는 메틸 또는 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐을 나타내고,

여기서,

$R^{2.1}$ 은 H, F, Cl 및 -CN으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

R^3 은 $NR^{3.1}R^{3.2}$ 를 나타내고; 또는

R^3 은 화학식 $R^{3.a}$:



의 그룹을 나타내고,

여기서,

X 는 CH_2 또는 O를 나타내고;

$R^{3.1}$ 은 $-COCH_3$, 피리미딘, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 C_{3-4} -사이클로알킬-CO-를 나타내고,

여기서,

$R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, $-CH_3$, F 또는 -CN을 나타내고;

$R^{3.2}$ 는 CH_3 을 나타내고;

R^4 는 수소를 나타내고; 또는

R^3 과 R^4 는 함께, 하나의 산소원자를 함유하는 6원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

n 은 1 또는 2를 나타내고;

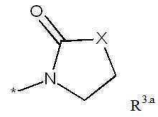
m 은 2를 나타내고;

R^1 은 H 또는 메틸을 나타내고;

R^2 는 메틸, 에틸, 피리미딘 또는 페닐을 나타내고;

R^3 은 $NR^{3.1}R^{3.2}$ 를 나타내고; 또는

R^3 은 화학식 $R^{3.a}$:



의 그룹을 나타내고,

여기서,

X는 CH_2 또는 O를 나타내고;

$R^{3.1}$ 은 $-COCH_3$, 피리미딘, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 C_{3-4} -사이클로알킬-CO-를 나타내고,

여기서,

$R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, CH_3 , F 또는 $-CN$ 을 나타내고;

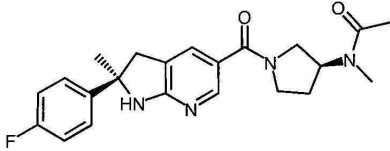
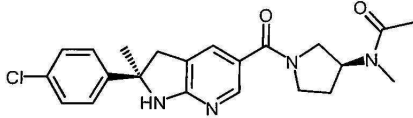
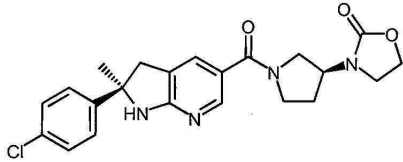
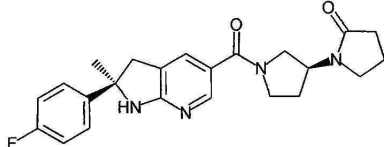
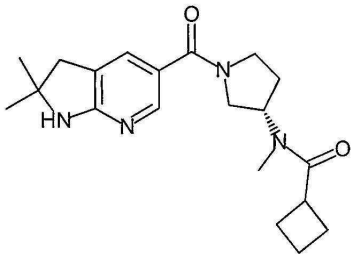
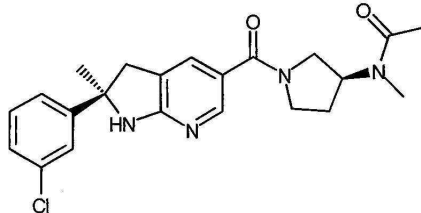
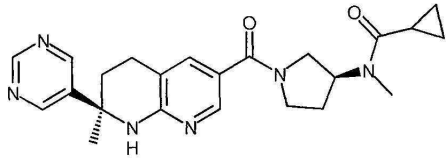
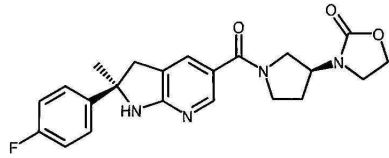
$R^{3.2}$ 는 CH_3 을 나타내고;

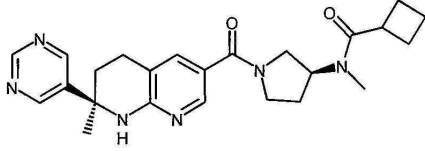
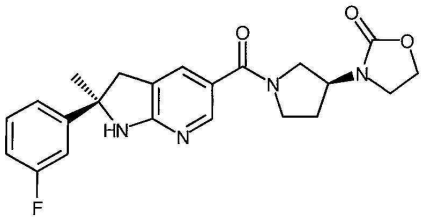
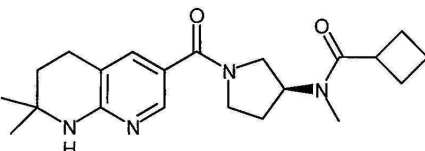
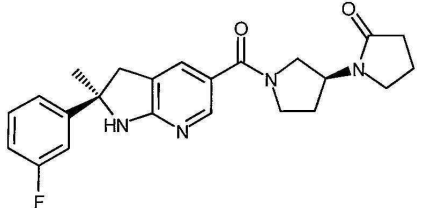
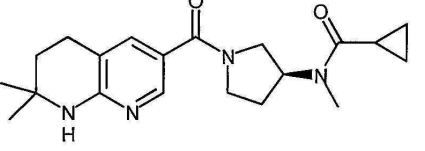
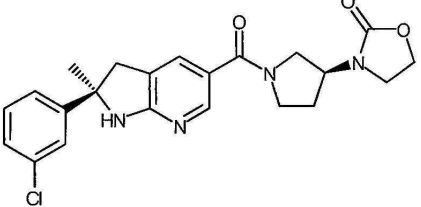
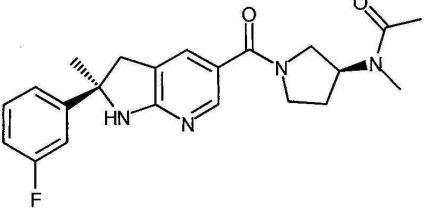
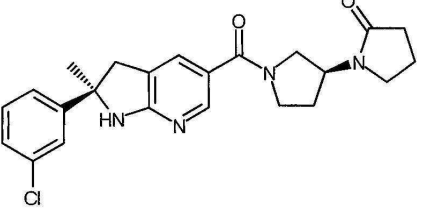
R^4 는 수소를 나타내고; 또는

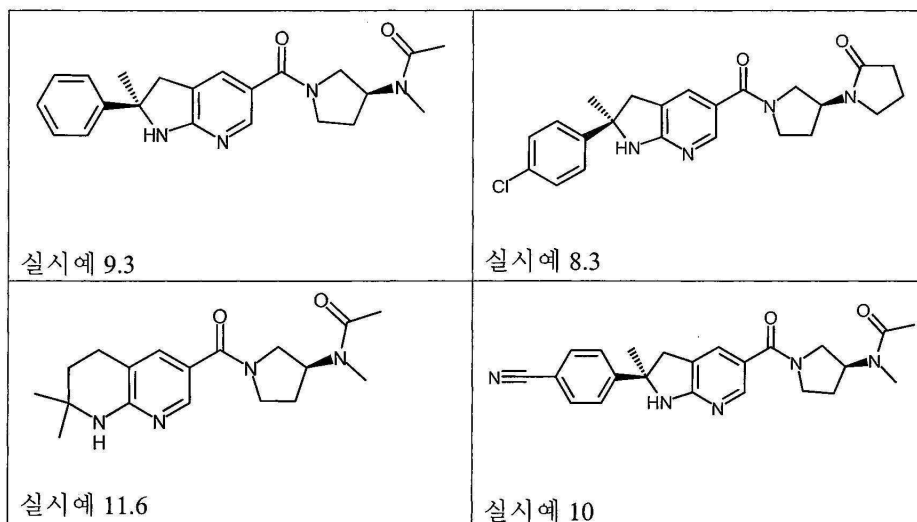
R^3 과 R^4 는 함께, 하나의 산소원자를 함유하는 6원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항, 제10항 또는 제11항에 있어서, 실시예 6, 9.1, 8.2, 5.3, 2.1, 7.2, 13.3, 5.2, 13.1, 4.1, 11.10, 4.4, 11.9, 7.4, 4.3, 7.1, 8.3, 11.6, 10 및 9.3으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

 실시예 6	 실시예 9.1
 실시예 8.2	 실시예 5.3
 실시예 2.1.	 실시예 7.2
 실시예 13.3	 실시예 5.2

 실시예 13.1	 실시예 4.1
 실시예 11.10	 실시예 4.4
 실시예 11.9	 실시예 7.4
 실시예 4.3	 실시예 7.1



청구항 13

치료학적 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 중 적어도 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

크론병, 궤양성 대장염, 아토피 피부염, 진신 경화증, 비-알콜성 지방간염(NASH), 건선, 만성 신장 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 특발성 폐섬유증, 류마티스 관절염, 피부경화증, 천식, 알레르기 비염, 알레르기 습진, 소아 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 이식편대숙주 질환, 건선 관절염, 고지혈증, 직장결장암 또는 췌장암 관련 신규 발병 당뇨병을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 용도.

청구항 16

화학식 I의 화합물에 추가하여, 면역조절제, 항염증제 또는 화학요법제로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 약제학적 활성 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 바닌을 억제하는 신규한 화합물, 이를 함유하는 약제학적 조성물, 및 이의 약제로서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 바닌 효소의 이소형 1 및 2는 판테틴 및 판테테인의 판토텐산 및 시스타민 및 시스테아민 각각으로의 절단을 촉매하는 단일-도메인 세포외 판테테이나제이다(Martin, Immunogenetics, (2001 May-Jun) Vol. 53, No. 4, pp. 296-306). 시스테아민의 생성은 IBD(Xavier, Nature. 2011 Jun 15;474 (7351):307-17), 암(Sosa, Ageing research reviews, (2013 Jan) Vol. 12, No. 1, pp. 376-90) 및 당뇨병(Lipinski, Journal of diabetes and its complications, (2001 Jul-Aug) Vol. 15, No. 4, pp. 203-10)을 포함한 다수의 병리학적 상태의 특징적인 조건인 감소된 글루타티온 수준으로부터 야기되는 산화적 조직 스트레스의 증가와 관련된다.

[0003] 장 상피에서의 증가된 바닌-1 활성은 무린 모델에서 산화 스트레스에 대한 저항성을 감소시킴으로써 조직 손상 및 염증을 촉진하는데 연관된다(Naquet, Biochem Soc Trans. 2014 Aug; 42(4):1094-100); (Berruyer,

Molecular and cellular biology, (2004 Aug) Vol. 24, No. 16, pp. 7214-24); (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006 Dec 25) Vol. 203, No. 13, pp. 2817-27); (Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (2010 Jan) Vol. 16, No. 1, pp. 96-104). 동형접합 VNN1 녹아웃 (KO) 마우스는 혈액과 조직에서 상당한 수준의 시스테아민이 부족하며, 산화 스트레스에 대한 글루타티온-매개된 조직 저항성을 보인다 (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006 Dec 25) Vol. 203, No. 13, pp. 2817-27). 또한, 이들 마우스는 TNBS, DSS 및 주혈흡충-유도된 대장염 모델에서 장 손상으로부터 보호된다(Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006 Dec 25) Vol. 203, No. 13, pp. 2817-27; Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (2010 Jan) Vol. 16, No. 1, pp. 96-104; Martin, The Journal of clinical investigation, (2004 Feb) Vol. 113, No. 4, pp. 591-7). 설치류에 바닌-2가 부족하다는 것을 고려해 볼 때, 이들의 시스테아민의 유일한 공급원은 바닌-1로부터 유래되며, 따라서 VNN1 KO 마우스의 보호 표현형은 시스테아민의 부족에 기인한다.

[0004] 인간에서, 바닌-1은 UC 및 CD 환자로부터의 조직 생검에서 장 상피에서 상향조절되는 것으로 관찰되었으며, VNN1 발현을 증가시키는 VNN1 유전자의 조절 영역에서의 기능적 다형성은 IBD 감수성 증가와 관련되었다(P = 0.0003 이형접합 vs. 야생형)(Gensollen, Inflammatory bowel diseases, (2013 Oct) Vol. 19, No. 11, pp. 2315-25).

[0005] 또한, 피부와 혈액에서의 바닌-1 활성의 상향조절은 전신 경화증 환자에서 섬유증의 발현 및 중증도와 관련이 있었으며(Kavian, Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), (20161015) Vol. 197, No. 8, pp. 3326-3335), 상승된 수준의 바닌-1이 만성 소아 특발성 혈소판감소증(Zhang, Blood, (2011 Apr 28) Vol. 117, No. 17, pp. 4569-79), 건선 및 아토피 피부염(Jansen, The Journal of investigative dermatology, (2009 Sep) Vol. 129, No. 9, pp. 2167-74)에서 관찰되었다.

[0006] 상승된 바닌-1 발현 및 활성은 또한 체장암 관련 신규-발병 당뇨병에 대한 생물 지표로서 존재하고 생물 지표의 역할을 하며(Kang, Cancer Letters (New York, NY, United States) (2016), 373(2), 241-250), 또한 결장직장암에서 치료에 대한 불량한 예후 및 반응과도 상관성이 있다(Chai, American journal of translational research, (2016) Vol. 8, No. 10, pp. 4455-4463).

[0007] 제W02014048547호, 제W02018011681호 및 제W02016193844호는 일련의 질환, 예를 들어, 크론병 및 궤양성 대장염의 치료를 위한 바닌 억제제를 개시한다.

[0008] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 바닌 효소의 억제제로서, 바람직하게는 바닌-1 효소의 억제제로서 작용하는 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[0009] 놀랍게도, 본 발명의 화합물이 강력한 바닌-1 억제제 활성을 가지며, 바람직하게는 IC_{50} [nM] < 100, 보다 바람직하게는 IC_{50} [nM] < 10, 특히 바람직하게는 IC_{50} [nM] < 1의 VNN-1의 억제를 나타내는 것으로 밝혀졌다.

[0010] 체내 체류 시간이 긴 약물은 더 오랜 시간 기간 동안 효과적이고, 따라서 더 낮은 용량으로 사용될 수 있기 때문에 바람직하다. 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 유리한 평균 체류 시간(MRT)을 나타낸다.

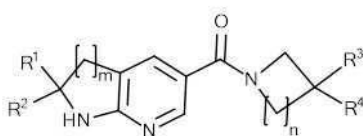
[0011] 또한 본 발명의 화합물은 약동학적 및 약리학적 프로파일에 유리한 추가의 능력, 예를 들어 양호한 용해도 및 양호한 대사 안정성을 나타낸다. 또한 본 발명의 화합물은 양호한 화학적 안정성을 보인다.

발명의 내용

[0012] 놀랍게도, 상기 언급한 과제가 본 발명의 화학식 I의 화합물에 의해 해결되는 것으로 밝혀졌다.

[0013] 따라서 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

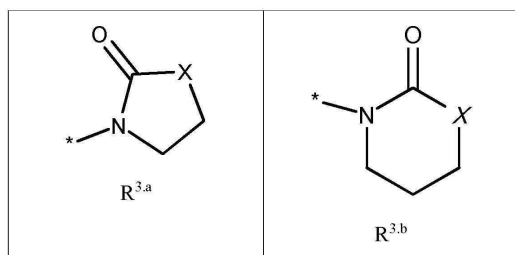
[0014] 화학식 I



[0015]

[0016] 상기 화학식 I에서,

- [0017] n은 1, 2 또는 3을 나타내고;
- [0018] m은 1, 2 또는 3을 나타내고;
- [0019] R^1 및 R^2 는 서로 독립적으로, H, 1 내지 3개의 F 원자 또는 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} -알킬, $R^{2.1}$ 로 치환된 6 내지 10원 아릴 및 $R^{2.1}$ 로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,
- [0020] 여기서,
- [0021] $R^{2.1}$ 은 H, F, Cl, Br, -CN, $NR^{2.1.1}R^{2.1.2}$, $SO_2R^{2.1.3}$ 및 $OR^{2.1.4}$ 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,
- [0022] 여기서,
- [0023] $R^{2.1.1}$ 및 $R^{2.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, C_{1-4} -알킬 또는 C_{3-4} -사이클로알킬을 나타내고; 또는
- [0024] $R^{2.1.1}$ 과 $R^{2.1.2}$ 는 이들이 부착된 N 원자와 함께, N 및 O로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4원 또는 5원 헤테로사이클릴 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성하고,
- [0025] $R^{2.1.3}$ 은 C_{1-4} -알킬 또는 $NR^{2.1.1}R^{2.1.2}$ 를 나타내고,
- [0026] $R^{2.1.4}$ 는 H, C_{1-4} -알킬, C_{3-5} -사이클로알킬, N 및 O로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 4원 또는 5원 헤테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,
- [0027] 여기서, $R^{2.1.1}$, $R^{2.1.2}$, $R^{2.1.3}$ 및 $R^{2.1.4}$ 의 정의에서 언급된 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 F 원자 또는 하나의 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환되고; 또는
- [0028] R^1 과 R^2 는 함께, N 및 O로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 5원 카보사이클 또는 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;
- [0029] R^3 은 $NR^{3.1}R^{3.2}$ 를 나타내고; 또는
- [0030] R^3 은 화학식 $R^{3.a}$ 또는 $R^{3.b}$:



- [0031]
- [0032] 의 그룹을 나타내고,
- [0033] 여기서,
- [0034] X는 CH_2 , NR^X 또는 O를 나타내고,
- [0035] 여기서, R^X 는 H 또는 C_{1-3} -알킬을 나타내고,
- [0036] $R^{3.1}$ 은 1 내지 3개의 F 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} -알킬-CO-, C_{3-4} -사이클로알킬 또는 C_{1-2} -알콕시, $R^{3.1.3}R^{3.1.4}N$ -CO-, $R^{3.1.5}O$ -CO-, 피리미딘, 피리딘, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 C_{3-5} -사이클로알킬-CO-, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴-CO-, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 -CO-페닐로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,

- [0037] 여기서,
- [0038] $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, CH_3 , $-OR^{3.1.1.1}$, F 및 $-CN$ 으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,
- [0039] $R^{3.1.3}$ 및 $R^{3.1.4}$ 는 서로 독립적으로, H, C_{1-4} -알킬 또는 C_{3-4} -사이클로알킬을 나타내고; 또는
- [0040] $R^{3.1.3}$ 과 $R^{3.1.4}$ 는 이들이 부착된 N 원자와 함께, N 및 O로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4원 또는 5원 헤테로사이클릴 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성하고,
- [0041] $R^{3.1.5}$ 는 C_{1-4} -알킬, C_{3-5} -사이클로알킬, 4원 또는 5원 헤테로사이클릴 및 C_{3-4} -사이클로알킬- CH_2 -로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,
- [0042] $R^{3.1.1.1}$ 은 C_{1-4} -알킬, C_{3-5} -사이클로알킬 또는 4원 또는 5원 헤테로사이클릴을 나타내고,
- [0043] 여기서, $R^{3.1.1}$, $R^{3.1.2}$, $R^{3.1.3}$, $R^{3.1.4}$, $R^{3.1.5}$ 및 $R^{3.1.1.1}$ 의 정의에서 언급된 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 F 원자 또는 1개의 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환되고,
- [0044] $R^{3.2}$ 는 H, C_{1-4} -알킬, C_{3-4} -사이클로알킬, C_{3-4} -사이클로알킬- C_{1-2} -알킬- 및 페닐- C_{1-2} -알킬-로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고,
- [0045] 여기서, $R^{3.2}$ 의 정의에서 언급된 알킬, 사이클로알킬 및 페닐은 1 내지 3개의 F 원자 또는 1개의 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환되고,
- [0046] R^4 는 수소, 또는 1 내지 3개의 F 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} -알킬을 나타내고; 또는
- [0047] R^3 과 R^4 는 함께, 하나의 산소원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성한다.
- [0048] 바람직한 양태
- [0049] 본 발명의 또 다른 양태에서, m은 1 또는 2를 나타낸다.
- [0050] 본 발명의 또 다른 양태에서, m은 1을 나타낸다.
- [0051] 본 발명의 또 다른 양태에서, m은 2를 나타낸다.
- [0052] 본 발명의 또 다른 양태에서, m은 3을 나타낸다.
- [0053] 본 발명의 또 다른 양태에서, n은 1 또는 2를 나타낸다.
- [0054] 본 발명의 또 다른 양태에서, n은 1을 나타낸다.
- [0055] 본 발명의 또 다른 양태에서, n은 2를 나타낸다.
- [0056] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^1 은 H 또는 메틸을 나타낸다.
- [0057] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^1 은 H를 나타낸다.
- [0058] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^1 은 메틸을 나타낸다.
- [0059] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^2 는 메틸, 에틸, 피리미딘 또는 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐을 나타내고,
- [0060] 여기서,
- [0061] $R^{2.1}$ 은 H, F, Cl 및 $-CN$ 으로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.
- [0062] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^2 는 메틸 또는 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐을 나타낸다.

[0063] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^2 는 메틸, 에틸, 피리미딘 또는 페닐을 나타낸다.

[0064] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^2 는 메틸 또는 에틸을 나타낸다.

[0065] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^2 는 메틸을 나타낸다.

[0066] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^2 는 에틸을 나타낸다.

[0067] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^2 는 피리미딘을 나타낸다.

[0068] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^2 는 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐을 나타낸다.

[0069] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{2.1}$ 은 H, F, Cl 또는 CN을 나타낸다.

[0070] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{2.1}$ 은 H를 나타낸다.

[0071] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{2.1}$ 은 F를 나타낸다.

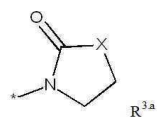
[0072] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{2.1}$ 은 Cl을 나타낸다.

[0073] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{2.1}$ 은 CN을 나타낸다.

[0074] 본 발명의 또 다른 양태에서,

[0075] R^3 은 $NR^{3.1}R^{3.2}$ 를 나타내고; 또는

[0076] R^3 은 화학식 $R^{3.a}$:



[0077]

[0078] 의 그룹을 나타내고,

[0079] 여기서,

[0080] X는 CH_2 또는 O를 나타내고;

[0081] $R^{3.1}$ 은 $-COCH_3$, 피리미딘, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 C_{3-4} -사이클로알킬-CO-를 나타내고,

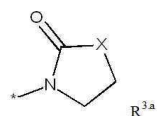
[0082] 여기서,

[0083] $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, CH_3 , F 또는 $-CN$ 을 나타내고;

[0084] $R^{3.2}$ 는 CH_3 를 나타낸다.

[0085] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^3 은 $NR^{3.1}R^{3.2}$ 를 나타낸다.

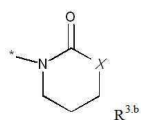
[0086] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^3 은 화학식 $R^{3.a}$:



[0087]

[0088] 의 그룹을 나타낸다.

[0089] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^3 은 화학식 $R^{3.b}$:



[0090]

[0091] 의 그룹을 나타낸다.

[0092] 본 발명의 또 다른 양태에서, X는 CH_2 를 나타낸다.

[0093] 본 발명의 또 다른 양태에서, X는 O를 나타낸다.

[0094] 본 발명의 또 다른 양태에서, X는 NR^X 를 나타낸다.

[0095] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^X 는 H 또는 C_{1-3} -알킬을 나타낸다.

[0096] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^X 는 H를 나타낸다.

[0097] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^X 는 C_{1-3} -알킬, 바람직하게는 메틸을 나타낸다.

[0098] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.1}$ 은 $-COCH_3$, 피리미딘, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 C_{3-4} -사이클로알킬-CO-를 나타내고,

[0099] 여기서, $R^{3.1.1}$, $R^{3.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, $-CH_3$, F 또는 $-CN$ 을 나타낸다.

[0100] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.1}$ 은 $-CO-C_{1-4}$ -알킬을 나타낸다.

[0101] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.1}$ 은 $-COCH_3$ 을 나타낸다.

[0102] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.1}$ 은 피리미딘을 나타낸다.

[0103] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.1}$ 은 C_{3-4} -사이클로알킬-CO-를 나타낸다.

[0104] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.1}$ 은 $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 사이클로프로필-CO-를 나타낸다.

[0105] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.1}$ 은 $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 사이클로부틸-CO-를 나타낸다.

[0106] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, CH_3 , F 또는 $-CN$ 을 나타낸다.

[0107] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.1.1}$ 은 H를 나타낸다.

[0108] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.1.2}$ 은 H를 나타낸다.

[0109] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 는 H를 나타낸다.

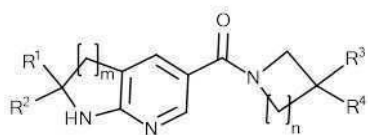
[0110] 본 발명의 또 다른 양태에서, $R^{3.2}$ 은 CH_3 을 나타낸다.

[0111] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^4 는 수소를 나타낸다.

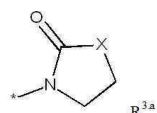
[0112] 본 발명의 또 다른 양태에서, R^3 과 R^4 는 함께, 하나의 산소원자를 함유하는 6원 헤테로사이클을 형성한다.

[0113] 본 발명의 바람직한 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

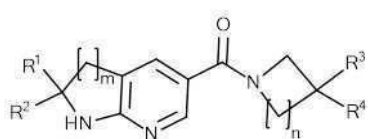
[0114] 화학식 I



- [0115]
- [0116] 상기 화학식 I에서
- [0117] n은 1 또는 2를 나타내고;
- [0118] m은 1, 2 또는 3을 나타내고;
- [0119] R¹은 H 또는 메틸을 나타내고;
- [0120] R²는 메틸, 에틸, 피리미딘 또는 R²¹로 치환된 페닐을 나타내고,
- [0121] 여기서,
- [0122] R²¹은 H, F, Cl 및 -CN으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;
- [0123] R³은 NR³¹R³²를 나타내고; 또는
- [0124] R³은 화학식 R³ᵃ:



- [0125] 의 그룹을 나타내고,
- [0126] 여기서,
- [0127] X는 CH₂ 또는 O를 나타내고,
- [0128]
- [0129] R³¹은 -COCH₃, 피리미딘 또는 R³¹¹ 및 R³¹²로 치환된 C₃-4-사이클로알킬-CO-를 나타내고,
- [0130] 여기서,
- [0131] R³¹¹ 및 R³¹²는 서로 독립적으로, H, CH₃, F 또는 -CN을 나타내고,
- [0132] R³²는 CH₃을 나타내고;
- [0133] R⁴는 수소를 나타내고; 또는
- [0134] R³과 R⁴는 함께, 하나의 산소원자를 함유하는 6원 헤테로사이클을 형성한다.
- [0135] 본 발명의 바람직한 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0136] 화학식 I



- [0137]
- [0138] 상기 화학식 I에서,

[0139] n은 1 또는 2를 나타내고;

[0140] m은 1을 나타내고;

[0141] R^1 은 메틸을 나타내고;

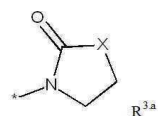
[0142] R^2 은 메틸 또는 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐을 나타내고,

[0143] 여기서,

[0144] $R^{2.1}$ 은 H, F, Cl 및 -CN으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0145] R^3 은 $NR^{3.1}R^{3.2}$ 를 나타내고; 또는

[0146] R^3 은 화학식 $R^{3.a}$:



[0147]

[0148] 의 그룹을 나타내고,

[0149] 여기서,

[0150] X는 CH_2 또는 O를 나타내고,

[0151] $R^{3.1}$ 은 $-COCH_3$, 피리미딘, $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 C_{3-4} -사이클로알킬-CO-를 나타내고,

[0152] 여기서,

[0153] $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, CH_3 , F 또는 -CN을 나타내고,

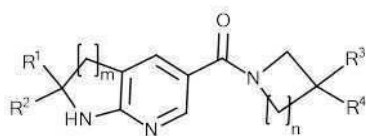
[0154] $R^{3.2}$ 은 CH_3 을 나타내고;

[0155] R^4 는 수소를 나타내고; 또는

[0156] R^3 과 R^4 는 함께, 하나의 산소원자를 함유하는 6원 헤테로사이클을 형성한다.

[0157] 본 발명의 바람직한 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0158] 화학식 I



[0159]

[0160] 상기 화학식 I에서

[0161] n은 1 또는 2를 나타내고;

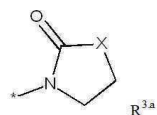
[0162] m은 2를 나타내고;

[0163] R^1 은 H 또는 메틸을 나타내고;

[0164] R^2 은 메틸, 에틸, 피리미딘 또는 페닐을 나타내고;

[0165] R^3 은 $NR^{3.1}R^{3.2}$ 를 나타내고; 또는

[0166] R^3 은 화학식 $R^{3.a}$:



[0167]

[0168] 의 그룹을 나타내고,

[0169] 여기서,

[0170] X는 CH_2 또는 O를 나타내고,

[0171] $R^{3.1}$ 은 $-COCH_3$, 피리미딘 또는 $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 로 치환된 C_{3-4} -사이클로알킬-CO-를 나타내고,

[0172] 여기서,

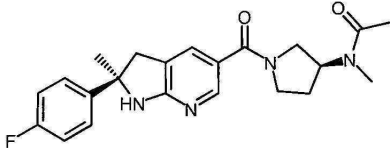
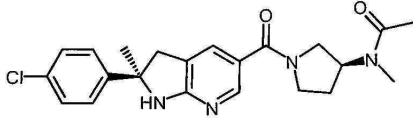
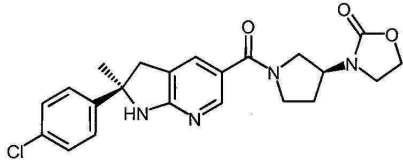
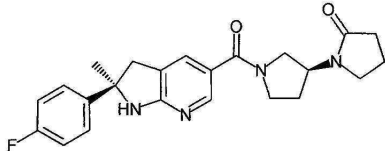
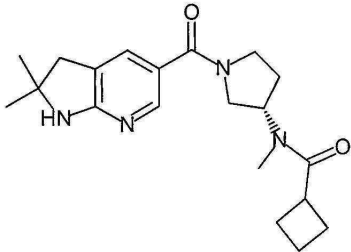
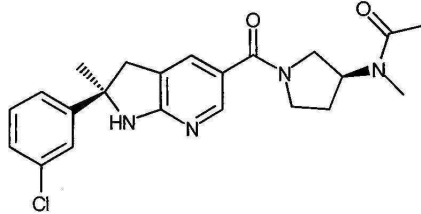
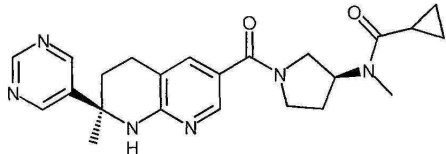
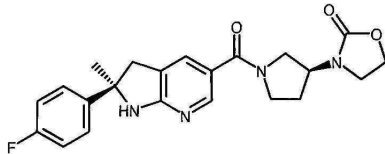
[0173] $R^{3.1.1}$ 및 $R^{3.1.2}$ 는 서로 독립적으로, H, CH_3 , F 또는 $-CN$ 을 나타내고,

[0174] $R^{3.2}$ 는 CH_3 을 나타내고;

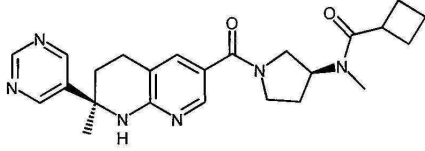
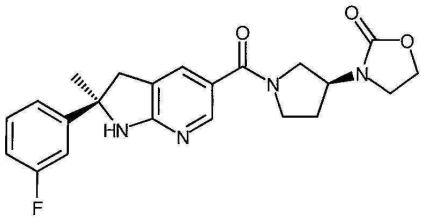
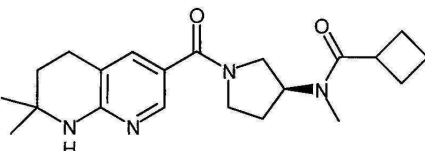
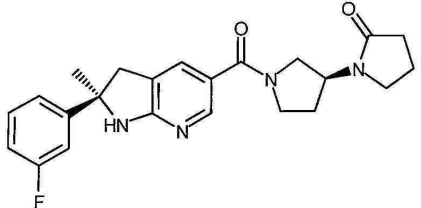
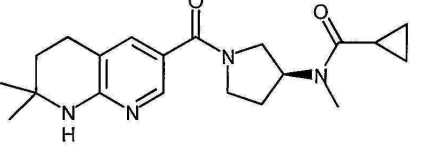
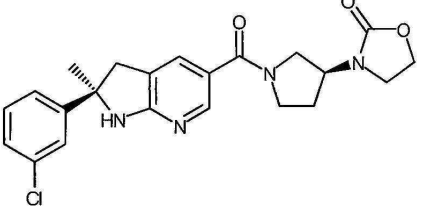
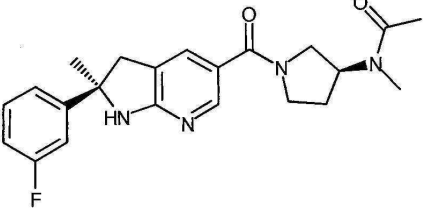
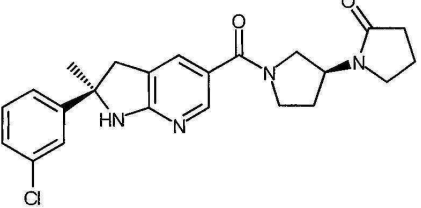
[0175] R^4 는 수소를 나타내고; 또는

[0176] R^3 과 R^4 는 함께, 하나의 산소원자를 함유하는 6원 헤테로사이클을 형성한다.

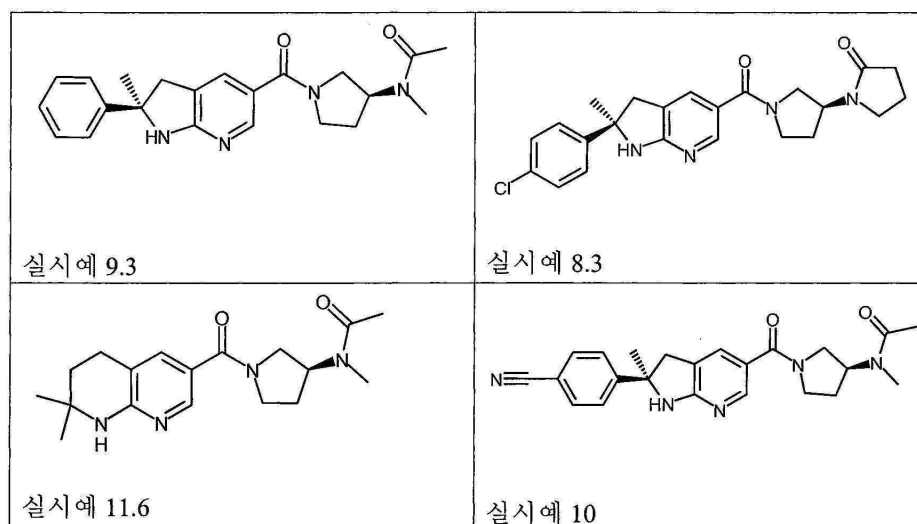
[0177] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 6, 9.1, 8.2, 5.3, 2.1, 7.2, 13.3, 5.2, 13.1, 4.1, 11.10, 4.4, 11.9, 7.4, 4.3, 7.1, 8.3, 11.6, 10 및 9.3으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

 실시예 6	 실시예 9.1
 실시예 8.2	 실시예 5.3
 실시예 2.1.	 실시예 7.2
 실시예 13.3	 실시예 5.2

[0178]

 실시예 13.1	 실시예 4.1
 실시예 11.10	 실시예 4.4
 실시예 11.9	 실시예 7.4
 실시예 4.3	 실시예 7.1

[0179]



[0180]

[0181] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 6, 9.1, 8.2, 5.3, 2.1, 7.2, 5.2, 4.1, 4.4, 7.4, 4.3, 7.1, 8.3, 10 및 9.3으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 상기 화학식 I의 화합물이다.

[0182] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 13.1, 13.3, 11.10, 11.9 및 11.6으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 상기 화학식 I의 화합물이다.

[0183] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 6의 화합물이다.

[0184] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 9.1의 화합물이다.

[0185] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 8.2의 화합물이다.

[0186] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 5.3의 화합물이다.

[0187] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 2.1의 화합물이다.

[0188] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 7.2의 화합물이다.

[0189] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 13.3의 화합물이다.

[0190] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 5.2의 화합물이다.

[0191] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 13.1의 화합물이다.

[0192] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 4.1의 화합물이다.

[0193] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 11.10의 화합물이다.

[0194] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 4.4의 화합물이다.

[0195] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 11.9의 화합물이다.

[0196] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 7.4의 화합물이다.

[0197] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 4.3의 화합물이다.

[0198] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 7.1의 화합물이다.

[0199] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 8.3의 화합물이다.

[0200] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 11.6의 화합물이다.

[0201] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 10의 화합물이다.

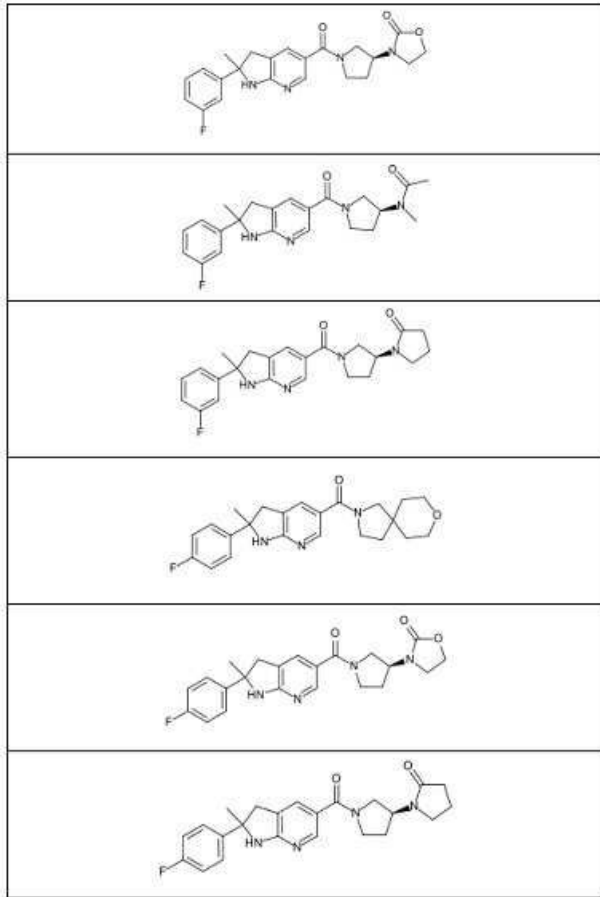
[0202] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 9.3의 화합물이다.

[0203] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는, 실시예 6, 9.1, 8.2, 5.3, 2.1, 7.2, 13.3, 5.2, 13.1, 4.1, 11.10, 4.4, 11.9, 7.4, 4.3, 7.1, 8.3, 11.6, 10 및 9.3으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 상기 화합식 I의 화합물의

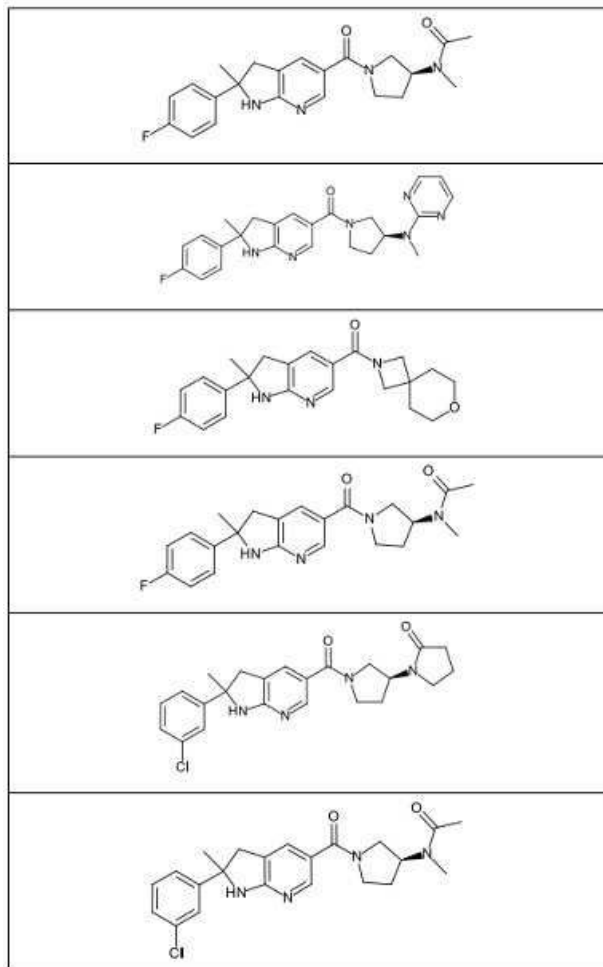
약제학적으로 허용되는 염이다.

- [0204] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는, 실시예 6, 9.1, 8.2, 5.3, 2.1, 7.2, 5.2, 4.1, 4.4, 7.4, 4.3, 7.1, 8.3, 10 및 9.3으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 상기 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0205] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는, 실시예 13.1, 13.3, 11.10, 11.9 및 11.6으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 상기 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0206] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 6의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0207] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 9.1의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0208] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 8.2의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0209] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 5.3의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0210] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 2.1의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0211] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 7.2의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0212] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 13.3의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0213] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 5.2의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0214] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 13.1의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0215] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 4.1의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0216] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 11.10의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0217] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 4.4의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0218] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 11.9의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0219] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 7.4의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0220] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 4.3의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0221] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 7.1의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0222] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 8.3의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0223] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 11.6의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0224] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 10의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0225] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 실시예 9.3의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0226] 본 발명의 추가의 바람직한 양태는 표 A에 열거된 실시예들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

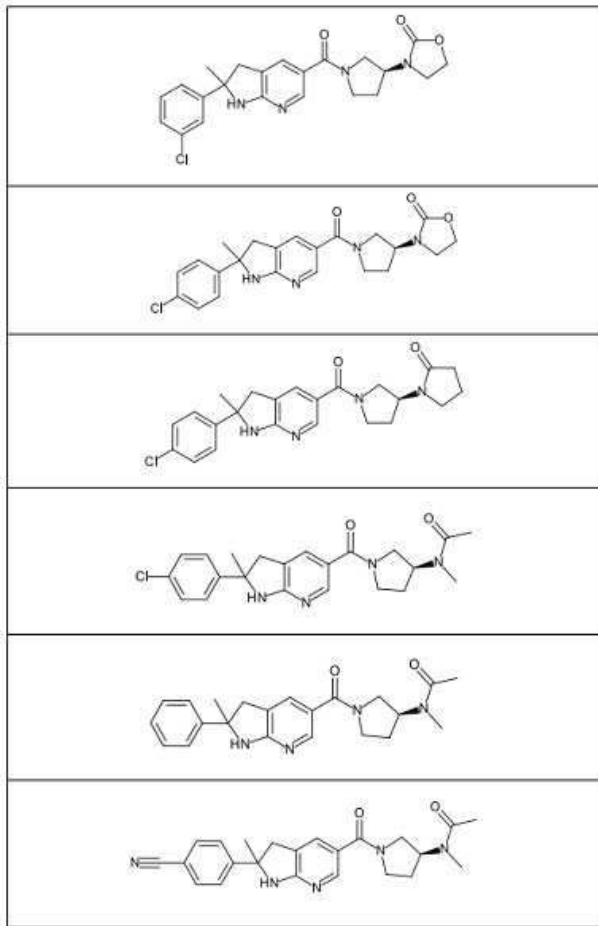
[0227] 표 A 라세미체



[0228]



[0229]

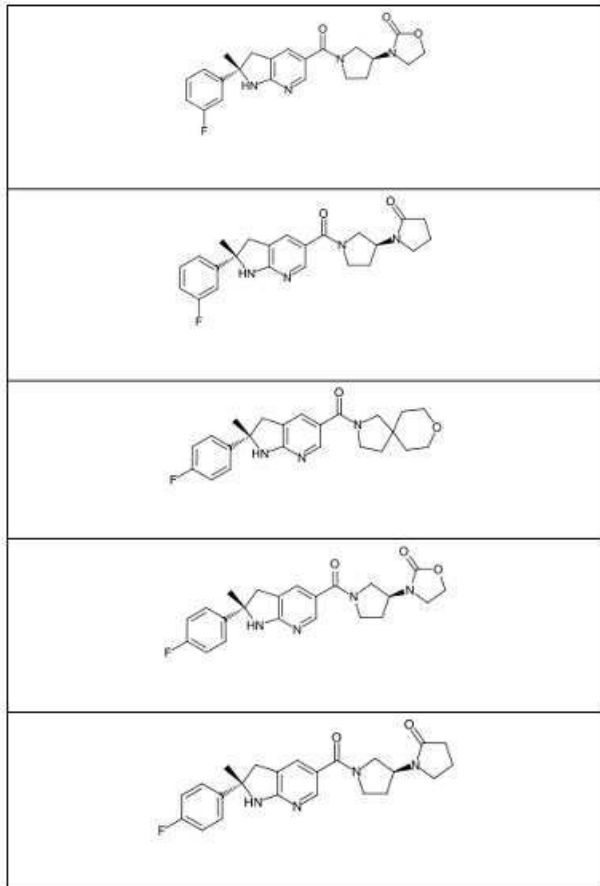


[0230]

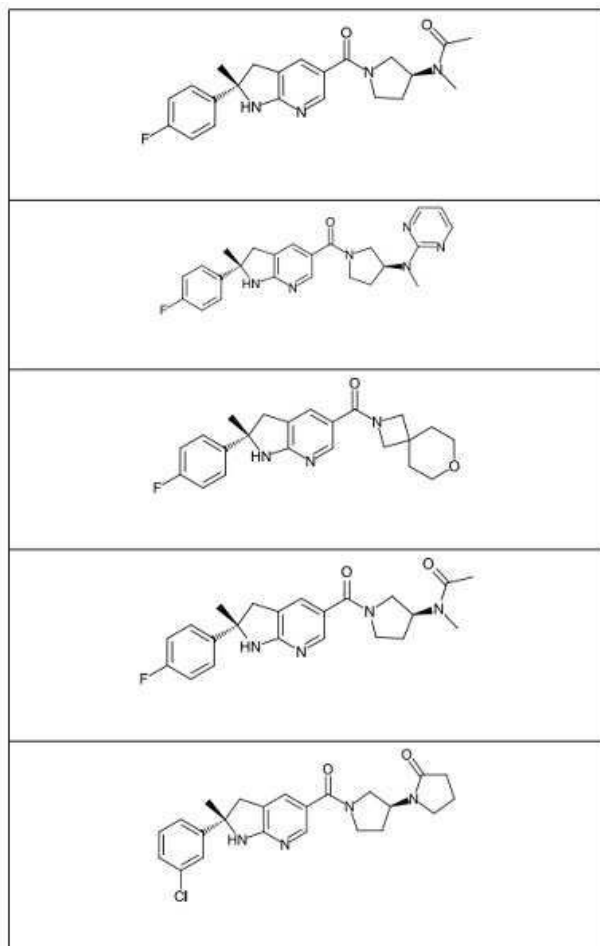
[0231]

본 발명의 추가의 바람직한 양태는 표 B에 열거된 실시예들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

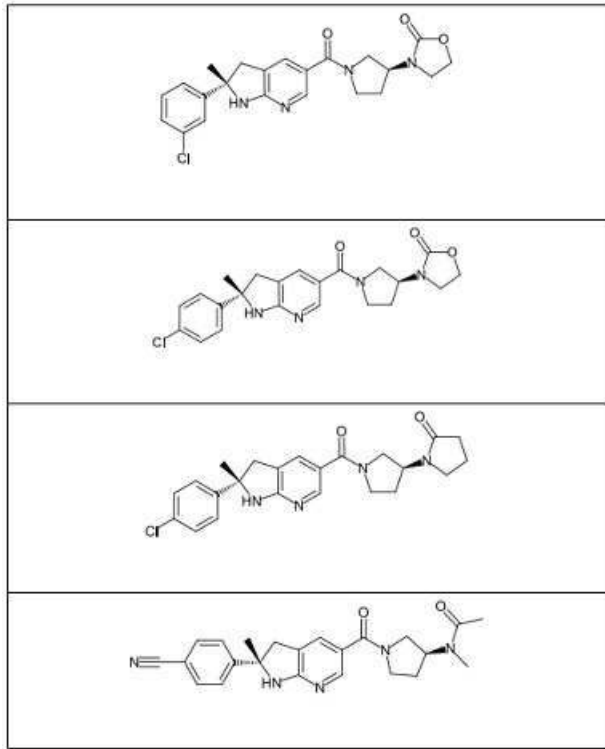
[0232] 표 B



[0233]



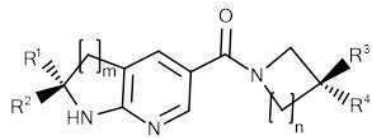
[0234]



[0235]

[0236] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

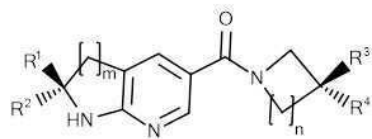
[0237] 화학식 IA



[0238]

[0239] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 IB의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

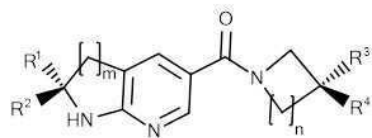
[0240] 화학식 IB



[0241]

[0242] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 IC의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0243] 화학식 IC



[0244]

[0245] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 ID의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

같은 당업계의 숙련가들에게 공지된 인자들에 따라 좌우될 것이다. 임의의 경우, 화합물은 약제학적 유효량이 환자의 특유의 병태에 기반하여 전달되도록 하는 투여량 및 방식으로 투여될 것이다.

[0264] 본 발명의 추가 양태는 화학식 I의 화합물에 추가하여, 면역조절제, 항염증제, 또는 화학요법제로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 약제학적 활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이다. 이러한 제제의 예는, 사이클로포스파미드, 마이코페놀레이트(MMF), 하이드록시클로로퀸, 글루코코르티코이드, 코르티코스테로이드, 면역억제제, NSAID, 비-특이적 및 COX-2 특이적 사이클로옥시게나제 효소 억제제, 종양 괴사 인자 수용체(TNF) 수용체 길항제, IL12/23 및 IL23 길항제, $\alpha 4 \beta 7$ 인테그린 차단 항체, 비-선택적 및 선택적 JAK 키나제 억제제 및 메토타렉세이트뿐만 아니라 2개 또는 3개의 활성 물질의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0265] 정의

[0266] 본원에 구체적으로 정의되지 않은 용어는 개시내용 및 문맥에 비추어 당업계의 숙련가에 의해 주어지는 의미가 주어진다. 그러나, 명세서에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 다음 용어들은 지시된 의미를 가지며 다음과 같은 규정을 준수한다.

[0267] 하기 정의된 그룹, 라디칼 또는 모이어티(moiety)에서, 탄소원자의 수는 종종 그룹 앞에 명시되어 있으며, 예를 들면, C_{1-6} -알킬은 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 알킬 그룹 또는 라디칼을 의미한다. 일반적으로 HO, H_2N , (O)S, $(O)_2S$, CN(시아노), HOOC, F_3C 등과 같은 그룹에서, 숙련가는 그룹 자체의 자유 원자로부터 분자에 대한 라디칼 부착점(들)을 알 수 있다. 두 개 이상의 하위 그룹을 포함하는 조합된 그룹의 경우, 마지막에 명명된 하위 그룹이 라디칼 부착점이며, 예를 들면, 치환체 "아릴- C_{1-3} -알킬"은 C_{1-3} -알킬-그룹에 결합된 아릴 그룹을 의미하고, C_{1-3} -알킬-그룹은 코어에 또는 치환체가 부착된 그룹에 결합되어 있다.

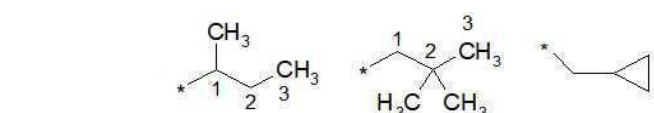
[0268] 본 발명의 화합물이 화학명의 형태로 또는 화학식으로서 묘사되는 경우, 어떤 불일치가 있는 경우에는 화학식이 우선한다.

[0269] 치환체의 원자의 명수법(numeration)은 코어에 또는 치환체가 부착된 그룹에 가장 가까운 원자에서 시작된다.

[0270] 예를 들면, 용어 "3-카복시프로필-그룹"은 하기 치환체를 나타낸다:



[0272] 여기서, 카복시 그룹은 프로필 그룹의 세 번째 탄소원자에 부착된다. 용어 "1-메틸프로필-", "2,2-디메틸프로필-" 또는 "사이클로프로필메틸-" 그룹은 하기 그룹을 나타낸다:

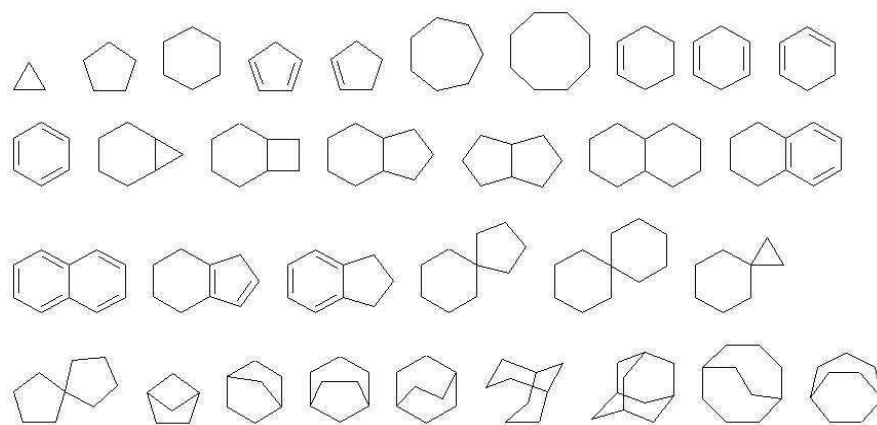


[0274] 별표는 정의된 바와 같이 코어 분자에 연결된 결합을 나타내기 위해 하위-화학식에서 사용될 수 있다.

[0275] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자의 정상 원자가가 초과되지 않고 치환이 안정한 화합물을 생성하는 한, 지정된 원자 상의 임의의 하나 이상의 수소가 지시된 그룹으로부터 선택되는 것으로 대체됨을 의미한다. 구체적으로 명시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위 전체에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 화학명은 토토머 및 모든 입체, 광학 및 기하 이성체(예를 들어, 거울상 이성체, 부분 입체 이성체, E/Z 이성체 등) 및 이들의 라세미체 및 상이한 비율의 분리된 거울상 이성체들의 혼합물, 부분 입체 이성체들의 혼합물, 또는 이러한 이성체 및 거울상 이성체가 존재하는 임의의 상기 형태의 혼합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 용매 화물, 예를 들어 유리 화합물의 용매화물 또는 화합물의 염의 용매화물을 포함하는 수화물을 포함하는 염을 포함해야 한다.

[0276] 일반적으로, 실질적으로 순수한 입체이성체는 당업계의 숙련가에게 알려진 합성 원리에 따라, 예를 들어 상응하는 혼합물의 분리에 의해, 입체화학적으로 순수한 출발 물질의 사용에 의해 그리고/또는 입체선택적 합성에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어 라세미 형태의 분해에 의해, 또는 예를 들어, 광학 활성 출발 물질로부터 출발한 합성에 의해 그리고/또는 키랄 시약을 사용함에 의해 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당업계에 알려져 있다.

- [0277] 본 발명의 거울상 이성체적으로 순수한 화합물 또는 중간체는 비대칭 합성을 통해, 예를 들면 공지된 방법에 의해 (예를 들어, 크로마토그래피 분리 또는 결정화에 의해) 그리고/또는 키랄 시약, 예를 들어 키랄 출발 물질, 키랄 촉매 또는 키랄 보조제를 사용함으로써 분리될 수 있는 적절한 부분 입체 이성체 화합물 또는 중간체의 제조 및 후속 분리에 의해 제조될 수 있다.
- [0278] 또한, 상응하는 라세미 혼합물로부터 거울상 이성체적으로 순수한 화합물을 제조하는 방법으로서, 키랄 고정상에서 상응하는 라세미 혼합물의 크로마토그래피 분리에 의해; 또는 적절한 분해제를 사용한 라세미 혼합물의 분해에 의해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기로의 라세미 화합물의 부분 입체 이성체 염 형성, 염의 후속 분리 및 염으로부터 원하는 화합물의 방출에 의해; 또는 광학 활성 키랄 보조 시약을 사용한 상응하는 라세미 화합물의 유도체화, 후속 부분 입체 이성체 분리 및 키랄 보조 그룹 제거에 의해; 또는 (예를 들어 효소 분해에 의한) 라세미체의 동역학적 분해에 의해; 적합한 조건하에서 거울상체 결정의 집합체로부터의 거울상선택적 결정화에 의해; 또는 광학 활성 키랄 보조제의 존재하에 적합한 용매로부터의 (분별) 결정화에 의한 방법은 당업계의 숙련자에게 알려져 있다.
- [0279] "약제학적으로 허용되는"이라는 어구는 건전한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율을 갖는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.
- [0280] 본원에 사용된 "약제학적으로 허용되는 염"은 모(parent) 화합물이 이의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형되는 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 미네랄 또는 유기산 염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0281] 예를 들면, 이러한 염은 벤젠설폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 젠티스산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 4-메틸-벤젠설폰산, 인산, 살리실산, 석신산, 황산 및 타르타르산으로부터의 염을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 암모니아, L-아르기닌, 칼슘, 2,2'-이미노비스 에탄올, L-리신, 마그네슘, N-메틸-D-글루카민, 칼륨, 나트륨 및 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄으로부터의 양이온으로 형성될 수 있다.
- [0282] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이여티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로 이러한 염은 유리 산 또는 염기 형태의 상기 화합물을 물에서 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기 희석제에서 충분한 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0283] 예를 들면 본 발명의 화합물을 정제 또는 분리하는데 유용한 상기 언급된 것 이외의 다른 산의 염(예를 들어, 트리플루오로 아세테이트 염)도 본 발명의 일부로 포함된다.
- [0284] 할로젠이라는 용어는 일반적으로 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.
- [0285] 용어 " C_{1-n} -알킬"(여기서, n은 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4 또는 6으로부터 선택된 정수이다)은, 단독으로 또는 다른 라디칼과 조합하여, 1 내지 n개의 C 원자를 갖는 비사이클릭, 포화된, 분지형 또는 선형 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예를 들면 용어 C_{1-5} -알킬은 라디칼 H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 및 $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ 을 포함한다.
- [0286] 용어 " C_{3-n} -사이클로알킬"(여기서, n은 4 내지 n의 정수이다)은, 단독으로 또는 다른 라디칼과 조합하여, 3 내지 n개의 C 원자를 갖는 사이클릭, 포화된, 비분지형 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예를 들면, 용어 C_{3-7} -사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.
- [0287] 단독으로 사용되거나 다른 라디칼과 조합하여 사용되는 용어 "카보사이클릴" 또는 "카보사이클"은 3 내지 14개 탄소원자로 구성된 모노-, 바이- 또는 트리사이클릭 환 구조를 의미한다. 용어 "카보사이클릴" 또는 "카보사이클"은 완전 포화 및 방향족 환 시스템 및 부분 포화 환 시스템을 지칭한다. 용어 "카보사이클릴" 또는 "카보사이클"은 융합된, 브릿징된 및 스피로사이클릭 시스템을 포함한다.



[0288]

[0289]

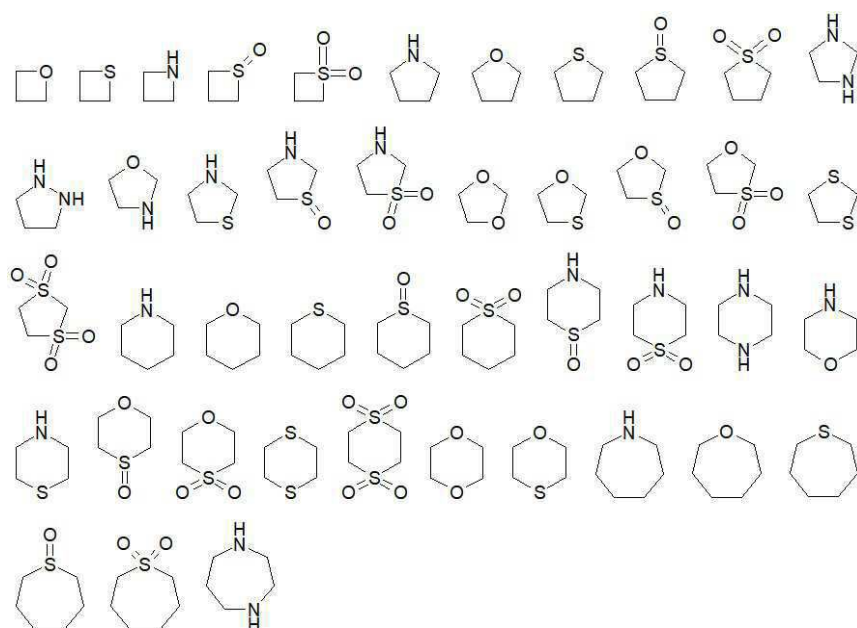
본원에 사용된 용어 "아릴"은, 단독으로 또는 다른 라디칼과 조합하여, 임의로 방향족, 포화 또는 불포화된 제2 5원 또는 6원 카보사이클릭 그룹에 임의로 추가로 융합된 6개 탄소원자를 함유하는 카보사이클릭 방향족 모노사이클릭 그룹을 나타낸다. 아릴은 페닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 테트라하이드로나프틸 및 디하이드로나프틸을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0290]

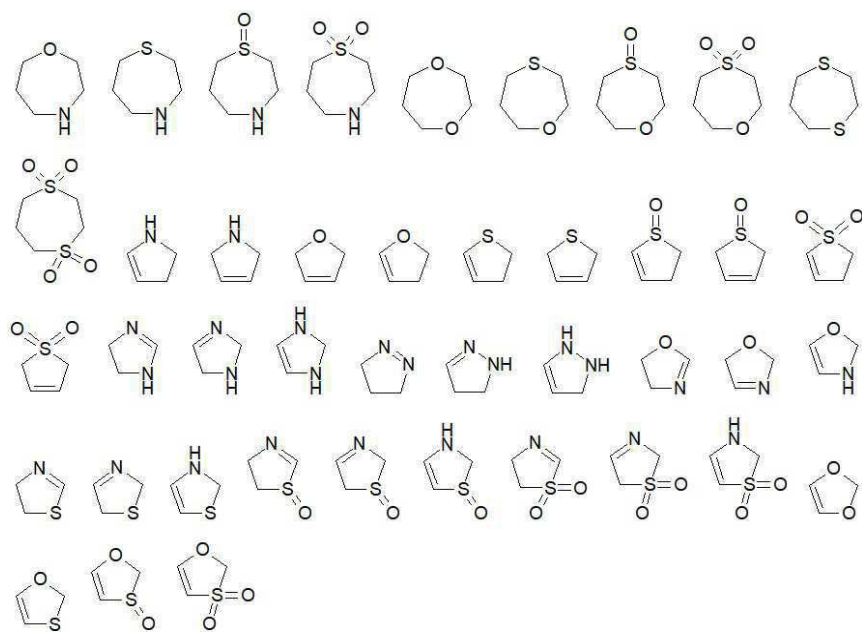
용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 3 내지 14개 환 원자로 구성된, N, O 또는 S(O)_r(여기서, r = 0, 1 또는 2)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 방향족 환 시스템을 포함하는 포화 또는 불포화된 모노- 또는 폴리사이클릭-환 시스템을 의미하며, 여기서, 헤테로원자 중 어느 것도 방향족 환의 일부가 아니다. 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 모든 가능한 이성체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0291]

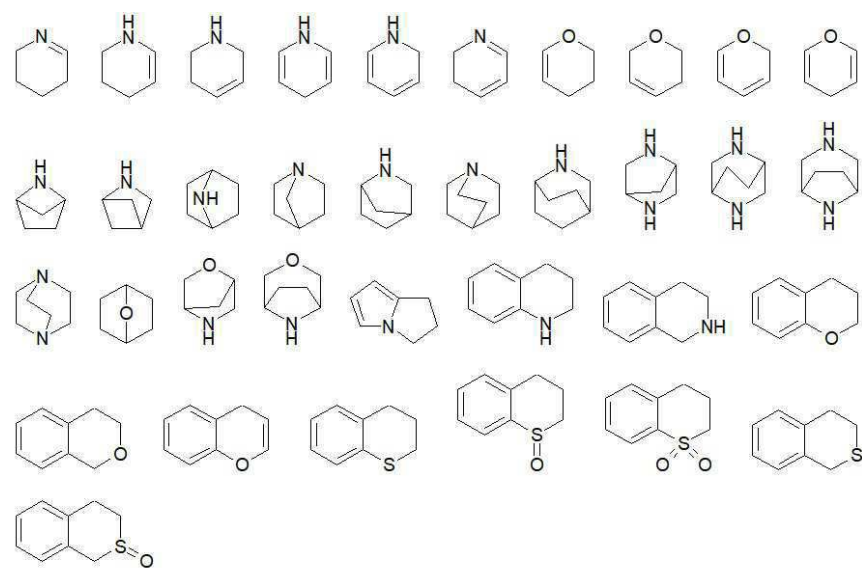
따라서, 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 적절한 원자가가 유지되는 한, 각 형태가 임의의 원자에 공유 결합을 통해 임의로 부착되기 때문에 라디칼로 묘사되지 않은 다음의 예시적인 구조를 포함한다:



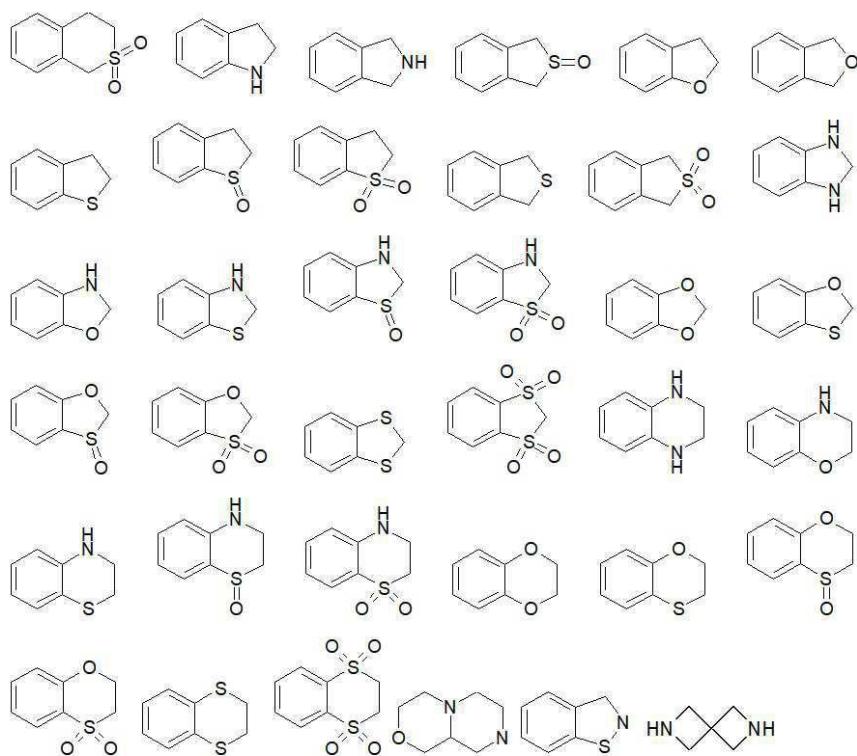
[0292]



[0293]



[0294]



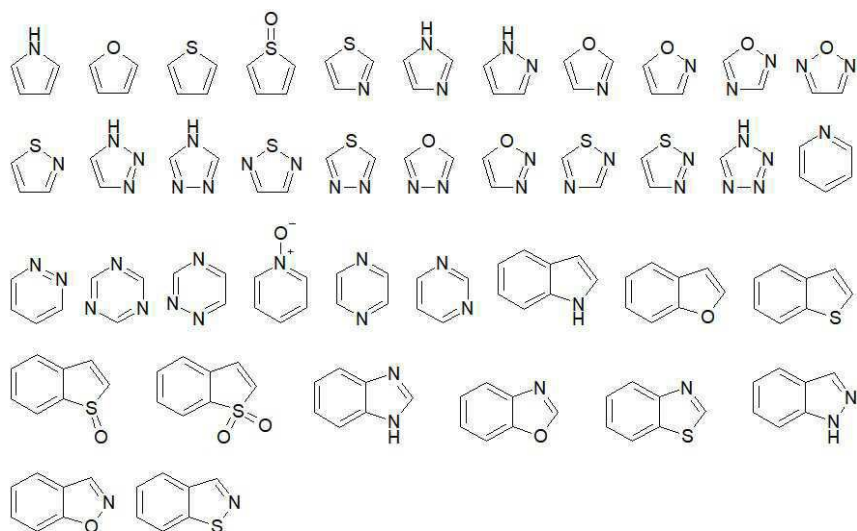
[0295]

[0296]

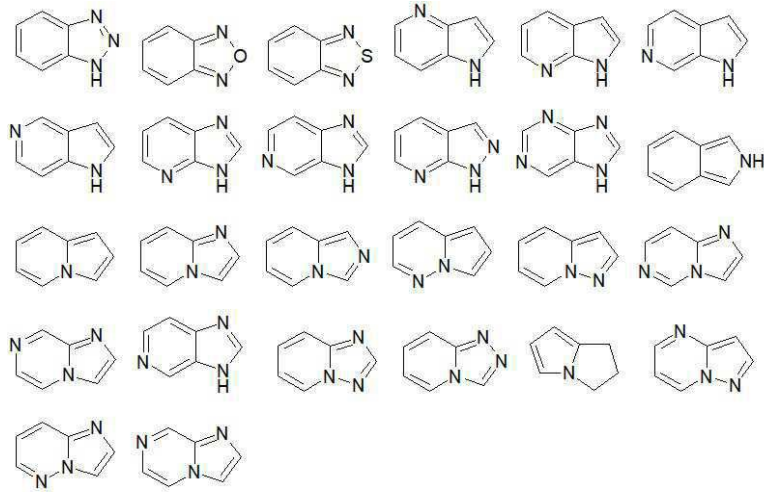
용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개 환 원자로 구성된, N, O 또는 S(O_r)(여기서, $r = 0, 1$ 또는 2)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 폴리사이클릭-환 시스템을 의미하며, 여기서, 헤테로원자 중 적어도 하나는 방향족 환의 일부이다. 용어 "헤테로아릴"은 모든 가능한 이성체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0297]

따라서, 용어 "헤테로아릴"은 적절한 원자가가 유지되는 한, 각 형태가 임의의 원자에 공유 결합을 통해 임의로 부착되기 때문에 라디칼로 묘사되지 않은 다음의 예시적인 구조를 포함한다:



[0298]



[0299]

[0300]

상기에 주어진 용어 중 다수는 화학식 또는 그룹의 정의에서 반복적으로 사용될 수 있으며, 각 경우에 서로 독립적으로, 상기 주어진 의미 중 하나를 갖는다.

[0301]

화학식 I의 화합물을 투여하기 위한 적합한 제제는 당업계의 통상의 숙련가들에게 명백할 것이며, 예를 들면, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 로젠지, 트로키, 용액, 시럽, 엘릭시르, 사세, 주사제, 흡입제 및 산제 등, 바람직하게는 정제를 포함한다.

[0302]

적합한 정제는, 예를 들면, 화학식 I에 따른 하나 이상의 화합물을 공지된 부형제, 예를 들면, 불활성 희석제, 담체, 붕해제, 보조제, 계면활성제, 결합제 및/또는 윤활제와 혼합함으로써 수득될 수 있다.

[0303]

본 발명의 목적을 위한 치료학적 유효량이란, 질환의 증상을 제거하거나 이러한 증상을 완화시킬 수 있거나, 치료된 환자의 생존을 연장할 수 있는 물질의 양을 의미한다.

[0304] 약어의 목록

Ac	아세트
ACN	아세토니트릴
aq	수성
Bn	벤질
Bu	부틸
Boc	3-급-부틸옥시카보닐
°C	섭씨
cat	촉매
CD	크론병
conc	농축
CyH	사이클로헥산
d	일(들)
DBU	1,8-디아자바이사이클로(5.4.0)운데크-7-엔
DCM	디클로로메탄
DMAP	4- <i>N,N</i> -디메틸아미노피리딘
DMA	디메틸아세트아미드
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭사이드
DIPE	디이소프로필 에테르
DIPEA	<i>N,N</i> -다이소프로필에틸아민
dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
EDC	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드
ESI	전기 분무 이온화

[0305]

ESI-MS	전기분무 이온화 질량 분광분석
Et	에틸
Et ₂ O	디에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
Ex.	실시예
h	시간(들)
HATU	N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우라늄 헥사플루오로포스페이트
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
HWB assay	인간 전혈 검정
<i>i</i>	이소
IBD	염증성 장 질환
In	중간체
IPAc	이소프로필 아세테이트
L	리터
LC	액체 크로마토그래피
LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
Me	메틸
MeOH	메탄올
min	분
μL	마이크로리터
mL	밀리리터
MPLC	중압 액체 크로마토그래피
MS	질량 분광분석법
NBS	N-브로모-석신아미드

[0306]

NMP	N-메틸피롤리돈
NP	정상
n.a.	이용 불가
PE	석유 에테르
PBS	인산염-완충 염수
Ph	페닐
Pr	프로필
Pyr	피리딘
rac	라세미
Rf(R _f)	채류 인자
RP	역상
Rt (HPLC)	채류 시간 (HPLC)
RT	실온 (약 20°C)
sat.	포화
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TBME	3-급-부틸메틸에테르
TBTU	벤조트리아졸릴 테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
tBu	3-급-부틸
TEA	트리에틸아민
temp.	온도
tert	3-급
Tf	트리플레이트
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란

[0307]

TLC	SiO ₂ 상의 박층 크로마토그래피
Ts	p-토실
TsOH	p-톨루엔설포산
UC	깨양성 대장염
UV	자외선
VNN-1	바닌-1
VNN-2	바닌-2

[0308]

[0309] 본 발명의 특징적인 구성 및 이점은 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 예시의 방식으로 본 발명의 기본 원리를 예시하는 다음의 상세한 실시예들로부터 명백해질 것이다:

[0310] 본 발명에 따른 화합물의 제조

[0311] 일반적인 합성 방법

[0312] 본 발명에 따른 화합물 및 이들의 중간체는 당업계의 숙련가에게 공지되고 유기 합성 문헌에 기술된 합성 방법을 사용하여 수득될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 특히 실험 섹션에 기술된 바와 같이 이하에서 보다 충분히 설명되는 제조 방법과 유사한 방식으로 수득된다. 일부 경우에, 반응 단계를 수행하는 순서가 달라질 수 있다. 당업계의 숙련가에게 알려져 있지만 여기에 상세히 기술되지 않은 반응 방법의 변형이 또한 사용될 수 있다.

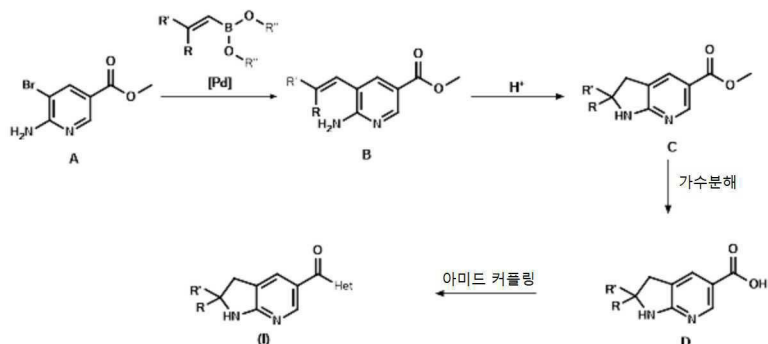
[0313] 본 발명에 따른 화합물을 제조하기 위한 일반적인 공정은 하기 반응식을 연구하는 당업계의 숙련가에게 명백할 것이다. 출발 물질은 문헌 또는 본원에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있거나, 유사하거나 비슷한 방식으로 제조될 수 있다. 출발 물질 또는 중간체에서 임의의 관능 그룹은 통상적인 보호 그룹을 사용하여 보호될 수

있다. 이러한 보호 그룹은 당업계의 숙련자에게 익숙한 방법을 사용하여 반응 순서 내의 적절한 단계에서 다시 절단될 수 있다.

[0314] 본 발명에 따른 화합물은 하기에 기술된 합성 방법에 의해 제조되며, 여기서, 화학식의 치환체는 상기에 제공된 의미를 갖는다. 이들 방법은 본 발명의 주제 및 이들 실시예에 청구된 화합물의 범위를 제한하지 않으면서 본 발명의 예시로서 의도된다. 출발 화합물의 제조가 기술되지 않은 경우, 이들은 상업적으로 입수 가능하거나 본원에 기술된 공지된 화합물 또는 방법과 유사하게 제조될 수 있다. 문헌에 기술된 물질은 공개된 합성 방법에 따라 제조된다.

[0315] 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 I에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.

[0316] 반응식 I:

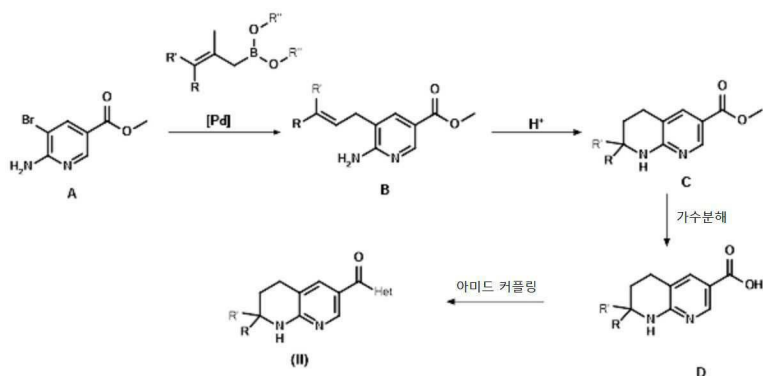


[0317]

[0318] 반응식 I에서, 피리딘 A를 팔라듐 촉매 작용(예를 들어, 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐)을 사용하여 적절한 비닐성 보론산/보론산 에스테르로 처리하여 피리딘 B를 생성한다. 부분적으로 포화된 바이사이클 C로의 폐환은 강산(예를 들어 H₂SO₄ 또는 HCl)의 사용에 의해 가능해진다. 헤테로사이클 C의 에스테르를 (예를 들어 aq. HCl로) 가수분해한 다음 아미드 커플링(예를 들어 커플링제로서 TBTU 또는 HATU)하여 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0319] 화학식 II의 화합물은 아래 반응식 II-a 및 II-b에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.

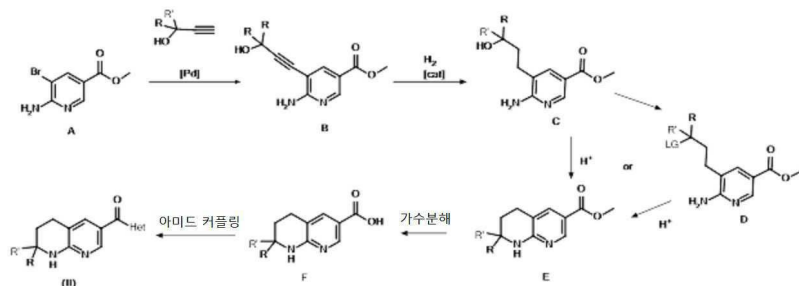
[0320] 반응식 II-a:



[0321]

[0322] 반응식 II-a에서, 피리딘 A를 팔라듐 촉매 작용(예를 들어, 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐)을 사용하여 적절한 알릴성 보론산/보론산 에스테르로 처리하여 피리딘 B를 생성한다. 부분적으로 포화된 바이사이클 C로의 폐환은 강산(예를 들어 H₂SO₄ 또는 HCl)의 사용에 의해 가능해진다. 헤테로사이클 C의 에스테르를 (예를 들어 aq. HCl로) 가수분해한 다음 아미드 커플링(예를 들어 커플링제로서 TBTU 또는 HATU)하여 화학식 II의 화합물을 수득한다.

[0323] 반응식 II-b:

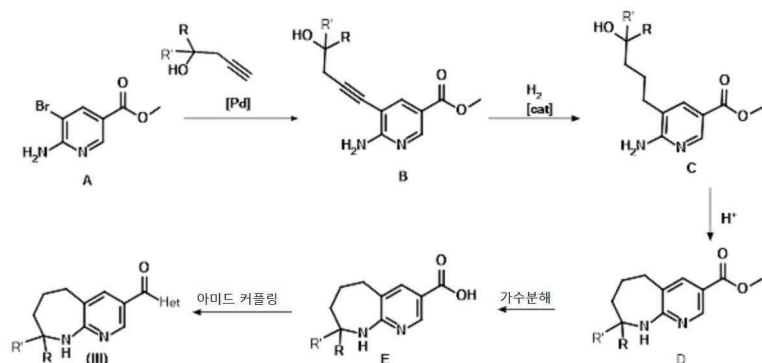


[0324]

[0325] 반응식 II-b에서, 피리딘 A를 팔라듐 및 구리 촉매 작용(예를 들어, 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐 및 CuI)을 사용하여 적절한 프로파길성 알콜로 처리하여 피리딘 B를 생성한다. 피리딘 C에 대한 삼중 결합의 촉매적 수소화(예를 들어 H₂의 존재하에서 Pd/C) 후, 부분적으로 포화된 바이사이클 E로의 폐환은 강산(예를 들어 H₂SO₄ 또는 HCl)의 사용에 의해 이루어진다. 대안적으로 폐환은 폐환 조건(피리딘 D) 이전에 이탈 그룹이 인스톨(install)되는 2단계 메커니즘(예를 들어 티오닐클로라이드로의 기질의 처리를 통한 염화물)을 통해 수행할 수 있다. 헤테로사이클 E의 에스테르를 (예를 들어 aq. HCl로) 가수분해한 다음 아마이드 커플링(예를 들어 커플링제로서 TBUTU 또는 HATU)하여 화학식 II의 화합물을 수득한다.

[0326] 화학식 III의 화합물은 아래 반응식 III-a 및 III-b에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.

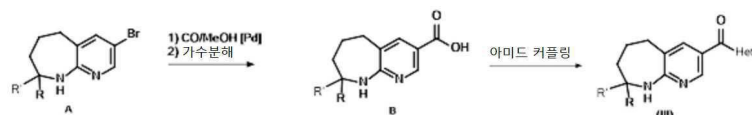
[0327] 반응식 III-a:



[0328]

[0329] 반응식 III-a에서, 피리딘 A를 팔라듐 촉매 작용(예를 들어, 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐) 하에서 적절한 호모-프로파길성 알콜로 처리하여 피리딘 B를 생성한다. 피리딘 C에 대한 삼중 결합의 촉매적 수소화(예를 들어 H₂의 존재하에서 Pd/C) 후, 부분적으로 포화된 바이사이클 D로의 폐환은 강산(예를 들어 H₂SO₄ 또는 HCl)의 사용에 의해 이루어진다. 헤테로사이클 D의 에스테르를 (예를 들어 aq. HCl로) 가수분해한 다음 아마이드 커플링(예를 들어 커플링제로서 TBUTU 또는 HATU)하여 화학식 III의 화합물을 수득한다.

[0330] 반응식 III-b:



[0331]

[0332] 반응식 III-b에서, 바이사이클 A를 Pd-촉매 시스템(예를 들어 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센 및 Pd(OAc)₂)의 존재하에서 CO 및 MeOH의 사용에 의해 카보닐화시킨다. 헤테로사이클 B의 에스테르를 (예를 들어 aq. HCl로) 가수분해한 다음 아마이드 커플링(예를 들어 커플링제로서 TBUTU 또는 HATU)하여 화학식 III의 화합물을 수득한다.

[0333] **합성 실시예**

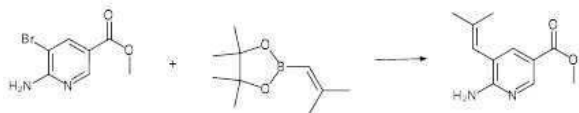
[0334] 다음의 실시예는 본 발명을 제한하지 않고 예시하기 위한 것이다. 용어 "주위 온도" 및 "실온"은 상호 교환적으로 사용되며 약 20°C의 온도를 나타낸다.

[0335] **출발 물질의 제조**

[0336] **중간체 I**

[0337] **중간체 I.1 (일반 경로)**

[0338] **메틸 6-아미노-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)피리딘-3-카복실레이트**



[0339]

[0340] 13.9mL(27.7mmol; 2mol/L) Na_2CO_3 용액 및 30mL 디옥산 중 1.6g(6.93mmol) 메틸 6-아미노-5-브로모피리딘-3-카복실레이트의 혼합물에 1.89g(10.4mmol) 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란을 첨가하고 혼합물을 아르곤으로 퍼징한다. 그 후 800mg(0.69mmol) 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐을 첨가하고 반응 혼합물을 120℃에서 40분 동안 교반한다. RT 아래로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 sat. aq. NaHCO_3 용액과 물의 혼합물(1:1)로 추출하고, 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공에서 제거한다. 남은 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔; CyH/EtOAc 1/1)로 정제한다.

[0341] $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (M = 206.2g/mol)

[0342] ESI-MS: 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0343] R_t (HPLC): 0.69 min (방법 A)

[0344] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 I.1)에 따라 제조된다:

In.	출발 물질	구조	EI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
I.2			221 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.90 (B)

[0345]

[0346] **중간체 II**

[0347] **중간체 II.1 (일반 경로)**

[0348] **메틸 2,2-디메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트**



[0349]

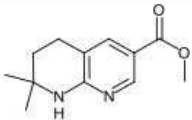
[0350] 10mL(142.7mmol) conc. H_2SO_4 중 1.36g(6.27mmol) 메틸 6-아미노-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)피리딘-3-카복실레이트(I.1)의 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반한다. 혼합물을 빙수에 붓고, NaOH (4mol/L)로 염기성화하고 DCM으로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 진공에서 농축시켜 생성물을 수득한다.

[0351] $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (M = 206.2g/mol)

[0352] ESI-MS: 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0353] R_t (HPLC): 0.62 min (방법 A)

[0354] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 II.1)에 따라 제조된다:

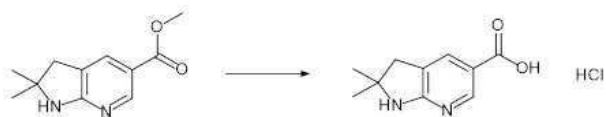
In.	출발 물질	구조	반응 조건	EI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
II.2	I.2		RT 30 min	221 [M+H] ⁺	0.61 (H)

[0355]

[0356] 중간체 III

[0357] 중간체 III.1 (일반 경로)

[0358] 2,2-디메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실산



[0359]

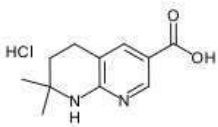
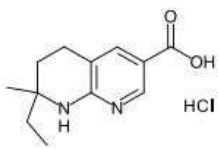
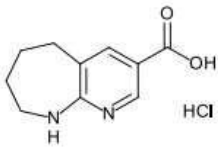
[0360] 10mL HCl(conc. 6mol/L) 중 1.51g(7.32mmol) 중간체 II.1의 혼합물을 100℃에서 35분 동안 교반한다. 그 후 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 침전물을 여과하고 건조시켜 생성물을 수득한다.

[0361] C₁₀H₁₂N₂O₂* HCl(M = 228.7g/mol)

[0362] ESI-MS: 193 [M+H]⁺

[0363] R_t (HPLC): 0.54 min (방법 A)

[0364] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 III.1)에 따라 제조된다:

In.	출발 물질	구조	반응 조건	EI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
III.2	II.2		80 °C 4.5 h	207 [M+H] +	0.43 (B)
III.3	XIX.1		90°C 2h 증발시켜 조 생성물 수득함	221 [M+H] +	0.65 (A)
III.4	XXVI		75 °C 4 h	193 [M+H] +	0.14 (B)

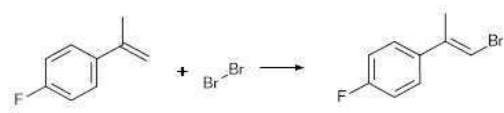
[0365]

[0366] 중간체 IV

[0367] 중간체 IV.1 (일반 경로)

[0368] 1-[(1E)-1-브로모프로프-1-엔-2-일]-4-플루오로벤젠

[0369]



[0370]

10.0g(73.4mmol) 1-플루오로-4-(프로프-1-엔-2-일)벤젠을 100mL DCM에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. 그 후 3.96mL(77.1mmol) 브롬을 0 내지 5°C에서 적가하고 용액이 지속적으로 착색될 때까지 반응 혼합물을 0°C에서 교반한다. 반응 혼합물을 RT로 가온되도록 하고 교반을 1시간 동안 계속한다. 150mL aq. Na₂S₂O₃ 용액(1mol/L)을 첨가하고 유기 층을 분리하고, 건조시키고 용매를 진공에서 제거한다. 조 중간체에 50mL 2-메틸프로판-2-올 및 9.89g(88.1mmol) KOtBu를 여러 부분으로 나누어 첨가한다(경고: 발열). 마지막으로 반응 혼합물을 70°C에서 5 분 동안 교반한다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, H₂O 및 DCM으로 희석시키고 층을 분리한다. 유기 층을 건조시키고 용매를 진공에서 제거한다. 남은 잔류물을 진공 증류(0.03mbar)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0371]

C₉H₈BrF (M = 215.1g/mol)

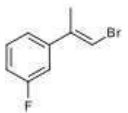
[0372]

EI-MS: 214/216 [M*]⁺

[0373]

R_t (HPLC): 1.16 min (방법 I)

[0374] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 IV.1)에 따라 제조된다:

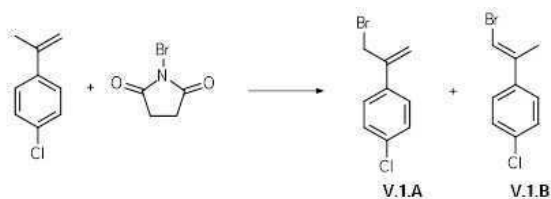
In.	출발 물질	구조	EI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
IV.2	XIV		214/216 [M*] ⁺	1.14 (A)

[0375]

[0376] **중간체 V**

[0377] 중간체 V.1 (일반 경로)

[0378] 1-[(1E)-1-브로모프로프-1-엔-2-일]-4-클로로벤젠



[0379]

[0380] 100mL 클로로벤젠 중 30mL(0.21mol) 1-클로로-4-(프로프-1-엔-2-일)벤젠의 혼합물에 40.7g(229mmol) N-브로모석신이미드 및 1.71g(10.4mmol) 2,2'-아조비스(이소부티로니트릴)을 첨가하고 혼합물을 132℃에서 20분 동안 교반한다. 냉각시킨 후 반응 혼합물을 여과하고, 침전물을 DCM로 1회 세척하고 용매를 진공에서 제거한다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔; PE/DCM, 9/1)로 정제하여 두 개의 생성물을 수득한다.

[0381] 생성물 A

[0382] C₉H₈BrCl (M = 231.5g/mol)

[0383] ESI-MS: 230/232 [M+H]⁺

[0384] R_f (TLC) 0.45 (PE/DCM 9/1)

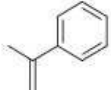
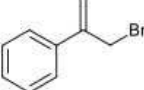
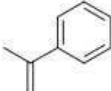
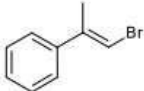
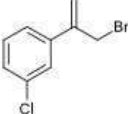
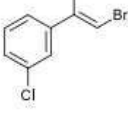
[0385] 생성물 B

[0386] C₉H₈BrCl (M = 231.5g/mol)

[0387] ESI-MS: 230/232 [M+H]⁺

[0388] R_f (TLC) 0.59 (PE/DCM 9/1)

[0389] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 V.1)에 따라 제조된다:

In.	출발 물질	구조	조건 온도 시간	EI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
V.2.A			130 °C 20 min	196/198 [M+H] ⁺	1.05 (A)
V.2.B			130 °C 20 min	196/198 [M+H] ⁺	1.13 (A)
V.3.A	XIV.2		130 °C 20 min	230/232 [M+H] ⁺	1.11 (A)
V.3.B	XIV.2		130 °C 20 min	230/232 [M+H] ⁺	1.19 (A)

[0390]

[0391]

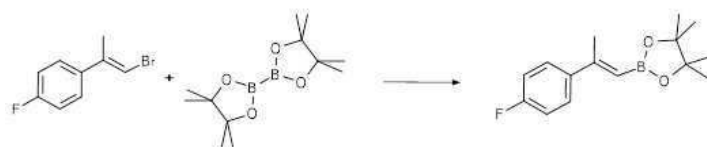
중간체 VI

[0392]

중간체 VI.1 (일반 경로)

[0393]

2-[(1E)-2-(4-플루오로페닐)프로프-1-엔-1-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란



[0394]

[0395]

100mL 디옥산 중 10.0g(46.5mmol) 중간체 IV.1, 17.9g(69.7mmol) 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 및 11.9g(121mmol) 칼륨 아세테이트의 혼합물을 아르곤으로 퍼징한다. 그 후 3.80g(4.65mmol) DCM과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) 복합체(1:1)를 첨가하고 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반한다. RT 아래로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 sat. aq. NaHCO₃ 용액과 물의 혼합물(1:1)로 세척하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공에서 제거한다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔; CyH/EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0396]

C₁₅H₂₀BF₂ (M = 262.1g/mol)

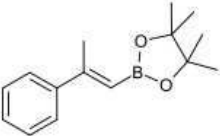
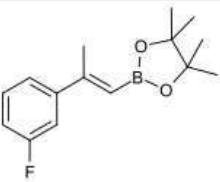
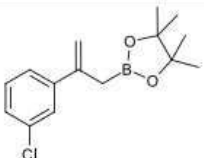
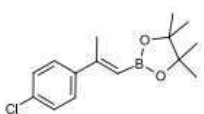
[0397]

ESI-MS: 263 [M+H]⁺

[0398]

R_t (HPLC): 1.24 min (방법 A)

[0399] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 VI.1)에 따라 제조된다:

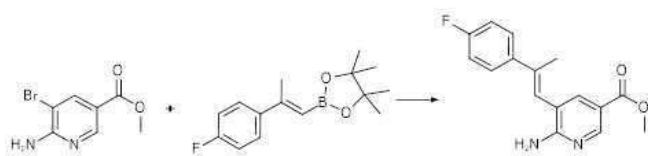
In.	출발 물질	구조	반응 온도 시간	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
VI.2	V.2.B		100 °C 1.5 h	245 [M+H] ⁺	1.20 (A)
VI.3	IV.2.		90 °C 2 h	263 [M+H] ⁺	1.25 (A)
VI.4	V.3.A		120 °C 20 min	279 [M+H] ⁺	1.21 (A)
VI.5	V.1.B		120 °C 1 h	279/81 [M+H] ⁺	1.26 (A)

[0400]

[0401] 중간체 VII

[0402] 중간체 VII.1 (일반 경로)

[0403] 메틸 6-아미노-5-[(1E)-2-(4-플루오로페닐)프로프-1-엔-1-일]피리딘-3-카복실레이트



[0404]

[0405] 5.23mL(10.5mmol; 2mol/L) Na₂CO₃ 용액 및 10mL 디옥산 중 0.60g(2.61mmol) 메틸 6-아미노-5-브로모피리딘-3-카복실레이트에 0.69g(2.61mmol) 중간체 VI.1을 첨가하고 생성된 혼합물을 아르곤으로 퍼징한다. 그 후 302mg(0.26mmol) 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)을 첨가하고 반응 혼합물을 120°C에서 40분 동안 교반한다. RT 아래로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 sat. aq. NaHCO₃ 용액과 물의 혼합물(1:1)로 세척하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공에서 제거한다. 남은 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔; CyH/EtOAc 1/1)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0406] C₁₆H₁₅FN₂O₂(M = 286.3g/mol)

[0407] ESI-MS: 287 [M+H]⁺

[0408] R_t (HPLC): 0.81 min (방법 A)

[0409] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 VII.1)에 따라 제조된다:

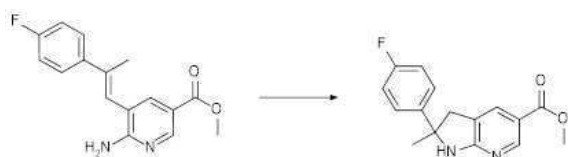
In.	출발 물질	구조	반응 조건	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
VII.2	VI.2		120 °C 30 min	269 [M+H] ⁺	0.81 (A)
VII.3	VI.3		120 °C 30 min	287 [M+H] ⁺	0.82 (A)
VII.4	VI.4		120 °C 40 min	303/05 [M+H] ⁺	0.83 (A)
VII.5	VI.5		120 °C 60 min	303 [M+H] ⁺	0.86 (A)

[0410]

[0411] 중간체 VIII

[0412] 중간체 VIII.1 (일반 경로)

[0413] 메틸 2-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



[0414]

[0415] 4.50g(14.15mmol) 중간체 VII.1 및 30mL(428mmol) conc. H₂SO₄의 혼합물을 RT에서 80분 동안 교반한다. 혼합물을 빙수에 붓고, NaOH(6mol/L)로 약염기성화하고 DCM으로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고 용매를 진공에서 제거한다. 남은 고체를 디에틸에테르로 연마한다.

[0416] C₁₆H₁₅ClN₂O₂(M = 286.3g/mol)

[0417] ESI-MS: 287 [M+H]⁺

[0418] R_t (HPLC): 0.77 min (방법 I)

[0419] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 VIII.1)에 따라 제조된다:

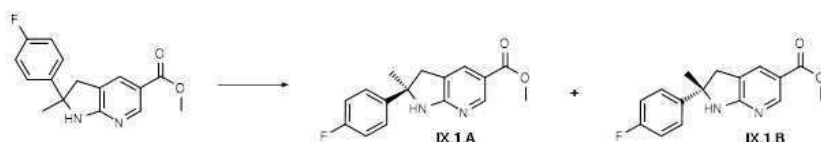
In.	출발 물질	구조	반응 조건	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
VIII.2	VII.2		RT 10 min	269 [M+H] ⁺	0.76 (A)
VIII.3	VII.3		RT 20 min 실리카겔, CyH/EtOAc 에 의해 정제	287 [M+H] ⁺	0.77 (A)
VIII.4	VII.4		RT 20 min	303 [M+H] ⁺	0.82 (A)
VIII.5	VII.5		RT 10 min	303 [M+H] ⁺	0.76 (A)

[0420]

[0421] 중간체 IX

[0422] 중간체 IX.1 (일반 경로)

[0423] 메틸 (2R)-2-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트 및 메틸 (2S)-2-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



[0424]

[0425] 350mg(1.21mmol) 중간체 VIII.1을 키랄성 SFC(방법 E-준비 규모용)에 의해 분리한다.

[0426] 생성물 IX.1.A (1차 용출):

[0427] C₁₆H₁₅FN₂O₂(M = 286.3g/mol)

[0428] ESI-MS: 287 [M+H]⁺

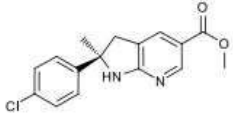
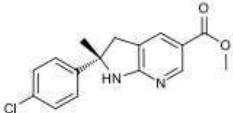
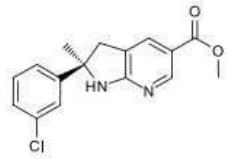
[0429] Rt (HPLC): 2.57 min (방법 E)

[0430] 생성물 IX.1.B (2차 용출):

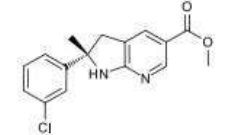
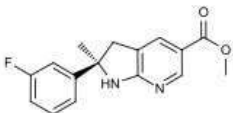
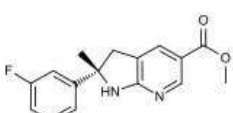
[0431] C₁₆H₁₅FN₂O₂(M = 286.3g/mol)

[0432] Rt (HPLC): 3.88 min (방법 E)

[0433] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 IX.1)에 따라 제조된다:

In.	출발 물질	구조	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
IX.2.A	VIII.5		2.72 (F)
IX.2.B	VIII.5		4.50 (F)
IX.3.A	VIII.4		2.13 (D)

[0434]

IX.3.B	VIII.4		9.82 (D)
IX.4.A	VIII.3		3.16 (C)
IX.4.B	VIII.3		3.36 (C)

[0435]

[0436] **중간체 X**

[0437] 중간체 X.1.A (일반 경로)

[0438] (2R)-2-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실산 하이드로클로라이드



[0439]

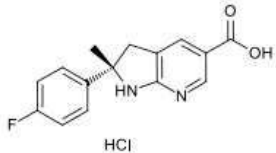
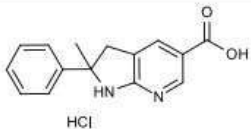
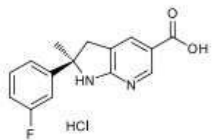
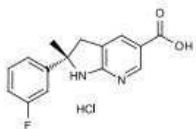
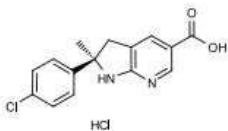
[0440] 15mL HCl(6mol/L) 중 980mg(3.42mmol) 중간체 IX.1.A를 90℃에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 20mL 이소프로판올을 첨가하고 다시 진공에서 농축시킨다. 남은 생성물을 DIPE로 연마한다.

[0441] $C_{15}H_{13}FN_2O_2 \cdot HCl$ (M = 308.7g/mol)

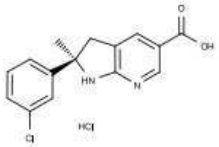
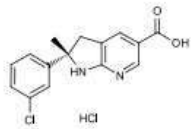
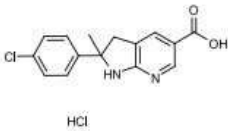
[0442] ESI-MS: 273 $[M+H]^+$

[0443] R_t (HPLC): 6.87 min (방법 G)

[0444] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 X.1)에 따라 제조된다:

In.	출발 물질	구조	반응 조건	ESI-MS	HPLC 채류 시간 (방법) [min]
X.1.B	IX.1.B	 HCl	90°C 3 h	273 $[M+H]^+$	3.35 (G)
X.2	VIII.2	 HCl	80 °C 1.5 h	255 $[M+H]^+$	0.68 (A)
X.3.A	IX.4.A	 HCl	90°C 1 h	273 $[M+H]^+$	0.69 (A)
X.3.B	IX.4.B	 HCl	90°C 1 h	273 $[M+H]^+$	0.69 (A)
X.4.A	IX.2.A	 HCl	90°C 1 h	289/91 $[M+H]^+$	0.75 (A)

[0445]

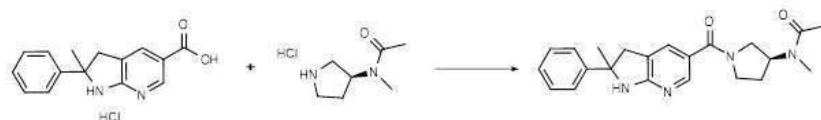
X.5.A	IX.3.A	 HCl	90°C 1 h	289/91 $[M+H]^+$	0.74 (A)
X.5.B	IX.3.B	 HCl	90°C 1 h	289/91 $[M+H]^+$	0.75 (A)
X.6	VIII.5	 HCl	80°C 2 h HPLC (ACN/H ₂ O/TFA) 를 통해 정제	289/91 $[M+H]^+$	0.76 (A)

[0446]

[0447] **중간체 XI**

[0448] 중간체 XI.1 (일반 경로)

[0449] N-[(3S)-1-[2-(4-클로로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐]피롤리딘-3-일]-N-메틸아세트아미드



[0450]

[0451] 2mL DMF 및 161 μ L(0.94mmol) DIPEA 중 48mg(0.19mmol) 중간체 X.2 및 43.8mg(0.25mmol) 중간체 XVI의 혼합물에 108mg(0.28mmol) HATU를 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정제한다.

[0452] C₂₂H₂₆N₄O₂(M = 378.5g/mol)

[0453] ESI-MS: 379 [M+H]⁺

[0454] R_t (HPLC): 0.82 min (방법 B)

[0455] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 XI.1)에 따라 제조된다:

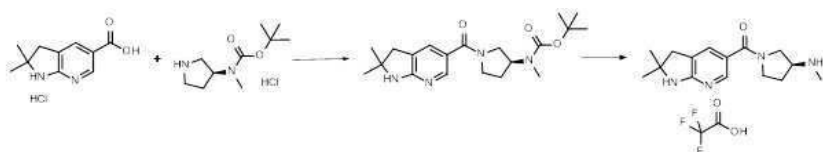
In.	출발 물질		구조	반응조건	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
XI.2	XXI.3	XXIII		RT 10 min	435 [M+H] ⁺	0.77 (B)
XI.3	XXI.3	XXV		RT 10 min	421 [M+H] ⁺	0.73 (B)

[0456]

[0457] **중간체 XII**

[0458] 중간체 XII.1 (일반 경로)

[0459] (3S)-1-{2,2-디메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐}-N-메틸피롤리딘-3-아민; 트리플루오로아세트산



[0460]

[0461] 6mL DMF 및 920 μ L(5.36mmol) DIPEA 중 350mg(1.53mmol) 중간체 III.1 및 540mg(2.30mmol) 중간체 XVI의 혼합물에 870mg(2.30mmol) HATU를 첨가하고 반응 혼합물을 수 분간 교반한다. 혼합물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정

제한다.

[0462] $C_{20}H_{30}N_4O_3$ (M = 374.4g/mol)

[0463] ESI-MS: 375 [M+H]⁺

[0464] R_t (HPLC): 0.92 min (방법 B)

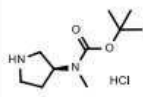
[0465] 상기 언급된 중간체를 5mL DCM에 용해시키고, 1mL TFA를 첨가하고 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반한다. 그 후 모든 휘발물질을 진공에서 제거한다.

[0466] $C_{15}H_{22}N_4O \cdot C_2HF_3O_2$ (M = 388.4g/mol)

[0467] ESI-MS: 275 [M+H]⁺

[0468] R_t (HPLC): 0.72 min (방법 B)

[0469] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 XII.1)에 따라 제조된다:

In.	출발 물질	구조	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
XII.2	III.2		289 [M+H] ⁺	0.75 (B)

[0470]

[0471] **중간체 XIII**

[0472] 중간체 XIII.1 (일반 경로)

[0473] 3-[(3S)-피롤리딘-3-일]-1,3-옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드



[0475]

[0475] 0.5mL DCM 및 4mL aq. NaOH (50%) 중 2.00g(10.7mmol) 3급-부틸 (3S)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트의 혼합물을 0℃로 냉각시킨다. 0.5mL DCM 중 1.38g(9.66mmol) 2-클로로에틸 카보노클로리데이트의 혼합물을 적가하고 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 3.48g(5.37mmol) 수산화테트라부틸암모늄(MeOH 중 40%)을 첨가하고 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 혼합물을 H₂O로 켄칭하고 DCM으로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 상 분리기 카트리지 상에서 건조시키고 용매를 진공에서 제거한다.

[0476] 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔; CyH/EtOAc)로 정제하고 용매를 진공에서 제거한다.

[0477] $C_{12}H_{20}N_2O_4$ (M = 256.3g/mol)

[0478] ESI-MS: 201 [M-tBU+H]⁺

[0479] R_t (HPLC): 0.82 min (방법 B)

[0480] 상기 언급된 생성물을 2.5mL 디옥산, 디옥산(4mol/L) 중 5mL(20.0mmol) HCl 및 약간의 MeOH에 첨가하고 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 용매를 진공에서 제거하여 생성물을 수득한다.

[0481] $C_7H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$ (M = 192.6g/mol)

[0482] ESI-MS: 157 [M+H]⁺

[0483] R_t (HPLC): 0.17 min (방법 B)

[0484] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 XIII.1)에 따라 제조된다:

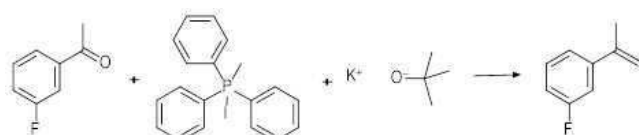
In.	출발 물질	구조	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
XIII. 2	3-급-부틸 (3S)-3- 아미노- 피롤리딘-1- 카복실레이트		155 [M+H] ⁺	0.27 (B)

[0485]

[0486] 중간체 XIV

[0487] 중간체 XIV.1 (일반 경로)

[0488] 1-플루오로-3-(프로프-1-엔-2-일)벤젠



[0489]

[0490] 130mL THF 중 16.1g(39.8mmol) 요오도(메틸)트리페닐-포스판의 혼합물을 빙욕으로 냉각시킨다. 그 후 4.47g(39.8mmol) 칼륨 2-메틸프로판-2-올레이트를 빙냉 동안 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 그 후 20mL THF 중 5.00g(36.2mmol) 1-(3-플루오로페닐)에탄-1-온의 용액을 빙냉 동안 첨가하고 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한다.

[0491] 혼합물을 sat. aq. NH_4Cl 용액으로 켄칭하고 층을 분리한다. 유기 층을 건조시키고 용매를 진공에서 제거한다.

[0492] 50mL PE를 첨가하고 혼합물을 교반한다. 수득된 오일을 분리하고 PE 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공에서 제거하여 생성물을 수득한다.

[0493] $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}$ ($M = 136.2\text{g/mol}$)

[0494] EI-MS: 136 $[\text{M}^*]^+$

[0495] R_t (HPLC): 1.09 min (방법 A)

[0496] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 XIV.1)에 따라 제조된다:

In.	출발 물질	구조	반응 조건	EI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
XIV.2			0°C, 1 h RT, 1 h	152 [M*] ⁺	1.14 (A)

[0497]

[0498] 중간체 XV

[0499] N-메틸-N-[(3S)-피롤리딘-3-일]피리미딘-2-아민 하이드로클로라이드

[0500]

[0501] 1.00g(6.29mmol) 2-브로모피리미딘, 1.51g(7.55mmol) 3급-부틸 (3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트, 3.81mL(22.0mmol) DIPEA 및 10mL DMF의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 진공에서 제거하고 조 생성물 A를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔; DCM/MeOH)로 정제한다.

[0502] $C_{14}H_{22}N_4O_2$ (M = 278.3g/mol)

[0503] ESI-MS: 279 $[M+H]^+$

[0504] R_t (HPLC): 0.87 min (방법 A)

[0505] 상기 언급된 생성물에 10mL MeOH 및 디옥산 중 4mL HCl(4mol/L)을 첨가하고 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 용매를 진공에서 제거하여 최종 생성물을 수득한다.

[0506] $C_9H_{14}N_4 \cdot HCl$ (M = 214.7g/mol)

[0507] ESI-MS: 179 $[M+H]^+$

[0508] R_t (HPLC): 0.15 min (방법 A)

[0509] **중간체 XVI**

[0510] N-메틸-N-[(3S)-피롤리딘-3-일]아세트아미드 하이드로클로라이드

[0511]

[0512] 25mL THF 중 2.5g(11.0mmol) 3급-부틸 (3S)-3-아세트아미도피롤리딘-1-카복실레이트 및 1mL(15.9mmol) 요오도 메탄의 혼합물을 -10℃로 냉각시킨다. 그 후 0.75g(18.8mmol) NaH(60%)를 첨가하고 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 H₂O 및 EtOAc로 킨칭하고 5분간 격렬하게 교반한다. 층을 분리하고 H₂O 층을 EtOAc로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 상 분리기 카트리지 상에서 건조시키고 진공에서 농축시킨다. 잔류물을 디옥산 중 10mL HCl로 처리하고 RT에서 교반한다. 수득된 침전물을 여과 제거하고, 디옥산으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 생성물을 수득한다.

[0513] $C_7H_{14}N_2O \cdot HCl$ (M = 178.7g/mol)

[0514] ESI-MS: 143 $[M+H]^+$

[0515] R_t (HPLC): 0.29 min (방법 B)

[0516] **중간체 XVII**

[0517] 중간체 XVII.1 (일반 경로)

[0518] 메틸 6-아미노-5-(4-하이드록시-4-메틸펜트-1-인-1-일)피리딘-3-카복실레이트

[0519]

[0520] 8mL ACN 중 0.40g(1.73mmol) 메틸 6-아미노-5-브로모피리딘-3-카복실레이트 및 0.22g(2.25mmol) 2-메틸펜트-4-

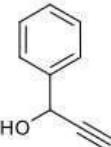
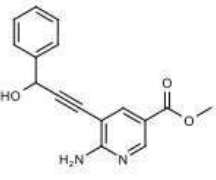
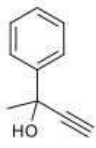
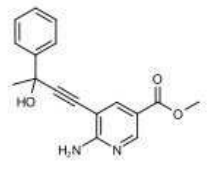
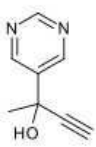
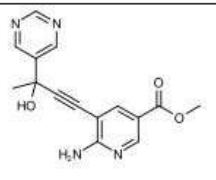
인-2-올에 0.84mL(6.06mmol) TEA, 33.0mg(0.17mmol) Cu(I)I 및 0.20g(0.17mmol) 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)을 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반한다. RT 아래로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 sat. aq. NH₄Cl 용액과 암모니아의 혼합물(9:1)로 세척하고, 유기 층을 상 분리기 카트리지에서 건조시키고 용매를 진공에서 제거한다. 남은 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔; CyH/EtOAc 9/1)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0521] C₁₃H₁₆N₂O₃ (M = 248.2g/mol)

[0522] ESI-MS: 249 [M+H]⁺

[0523] R_t (HPLC): 0.67 min (방법 A)

[0524] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 XVII.1)에 따라 제조된다:

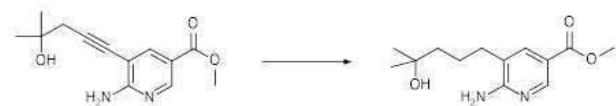
In.	출발 물질	구조	반응 조건	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
XVII.2			80 °C 1,5 h HPLC (ACN/H ₂ O/NH ₄ OH)에 의해 정제	283 [M+H] ⁺	0.87 (B)
XVII.3			80 °C 1,5 h HPLC (ACN/H ₂ O/NH ₄ OH)에 의해 정제	297 [M+H] ⁺	0.92 (B)
XVII.4			80 °C 35 min	299 [M+H] ⁺	0.68 (A)

[0525]

중간체 XVIII

중간체 XVIII.1 (일반 경로)

메틸 6-아미노-5-(4-하이드록시-4-메틸펜틸)피리딘-3-카복실레이트



[0529]

0.40g(1.61mmol)의 중간체 XVII.1, 40.0mg Pd/C (10%) 및 10mL MeOH의 혼합물을 RT 및 3bar의 H₂에서 1시간 동안 수소화시킨다. 혼합물을 여과하고 용매를 진공에서 제거하여 생성물을 수득한다.

[0531] C₁₃H₂₀N₂O₃ (M = 252.3g/mol)

[0532] ESI-MS: 253 [M+H]⁺

[0533] R_t (HPLC): 0.63 min (방법 A)

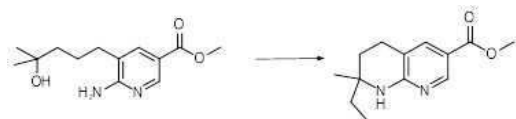
[0534] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 XVIII.1)에 따라 제조된다:

In.	출발 물질	구조	반응 조건	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
XVIII.2	XVII.2		HPLC (ACN/H ₂ O/NH ₄ O H) 에 의해 정제	287 [M+H] ⁺	0.85 (B)
XVIII.3	XVII.3		HPLC (ACN/H ₂ O/NH ₄ O H) 에 의해 정제	301 [M+H] ⁺	0.88 (B)
XVIII.4	XVII.4		Pd(II)OH, EtOH RT, 밤새	303 [M+H] ⁺	0.58 (A)

[0535]

[0536] 중간체 XIX

[0537] 메틸 7-에틸-7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트



[0538]

[0539] 500mg(1.98mmol) 중간체 XVIII.1 및 5mL conc. H₂SO₄의 혼합물을 RT에서 교반한다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고 aq. NaOH(conc.: 4mol/L)를 사용하여 주의해서 염기성화한다. 수성 상을 DCM으로 2회 추출한다. 유기 층을 배합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공에서 제거한다. 조 생성물을 HPLC(ACN/H₂O/TFA)로 정제한다.

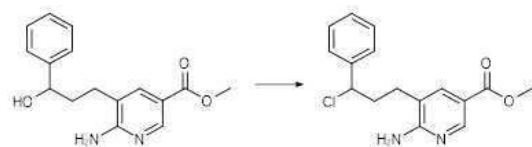
[0540] C₁₃H₁₈N₂O₂(M = 234.2g/mol)

[0541] ESI-MS: 235 [M+H]⁺

[0542] R_t (HPLC): 0.71 min (방법 A)

[0543] 중간체 XX

[0544] 메틸 6-아미노-5-(3-클로로-3-페닐프로필)피리딘-3-카복실레이트



[0545]

[0546] 1mL 트리클로로메탄 중 0.12g(0.43mmol) XVIII.2의 용액에 93.7 μL(1.29mmol) 티오닐클로라이드를 첨가하고 혼합물을 60℃에서 밤새 교반한다. 용매를 진공에서 제거하여 조 생성물을 수득한다.

[0547] C₁₆H₁₇ClN₂O₂(M = 304.7g/mol)

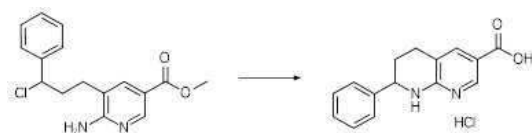
[0548] ESI-MS: 305/307 $[M+H]^+$

[0549] R_t (HPLC): 0.81 min (방법 A)

[0550] **중간체 XXI**

[0551] 중간체 XXI.1 (일반 경로)

[0552] 7-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산



[0553]

[0554] 1mL HCl(6mol/L) 중 0.13g(0.43mmol) 중간체 XX의 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 교반한다. 용매를 진공에서 제거하여 조 생성물을 수득한다.

[0555] $C_{15}H_{14}N_2O_2$ (M = 254.2g/mol)

[0556] ESI-MS: 255 $[M+H]^+$

[0557] R_t (HPLC): 0.70 min (방법 A)

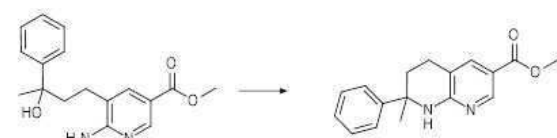
[0558] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(중간체 XXI.1)에 따라 제조된다:

In.	출발 물질	구조	반응 조건	ESI-MS	HPLC 채류 시간 [min] (방법)
XXI.2	XXII.1		100℃ 1.5 h	269 $[M+H]^+$	0.74 (A)
XXI.3	XVIII.4		120℃ 1.5 h	271 $[M+H]^+$	0.48 (A)
XXI.4	XVIII.1		100℃ 16 h HPLC를 통해 정제	221 $[M+H]^+$	0.66 (H)

[0559]

[0560] **중간체 XXII**

[0561] 메틸 7-메틸-7-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트



[0562]

[0563] 1mL 트리클로로메탄 중 0.10g(0.33mmol) 실시예 XVIII.3의 용액에 72.6 μ L(1.00mmol) 티오닐클로라이드를 첨가하고 혼합물을 60℃에서 밤새 교반한다. 추가의 73 μ L(1.00 mmol) 티오닐클로라이드를 첨가하고 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반한다. 용매를 진공에서 제거하고 조 생성물을 HPLC(ACN/H₂O/TFA)로 정제한다.

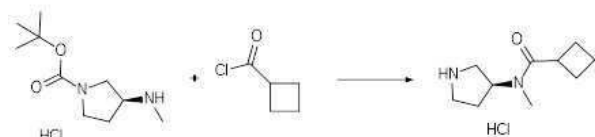
[0564] $C_{17}H_{18}N_2O_2$ (M = 282.3g/mol)

[0565] ESI-MS: 283 $[M+H]^+$

[0566] R_t (HPLC): 0.82 min (방법 A)

[0567] **중간체 XXIII**

[0568] N-메틸-N-[(3S)-피롤리딘-3-일]사이클로부탄카복스아미드



[0569]

[0570] 25mL DCM 중 1.00g(4.22mmol) 3급-부틸 (3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 하이드로클로라이드 및 2.94mL(21.1mmol) TEA의 혼합물에 빙냉하에 0.53mL(4.65mmol) 사이클로부탄카보닐 클로라이드를 적가하고 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한다. 그 후 고체를 여과 제거하고 여액을 1x sat. NH_4Cl 용액, 1x sat. $NaHCO_3$ 용액 및 1x sat. $NaCl$ 용액으로 세척한다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 용매를 진공에서 제거한다.

[0571] 그 후 디옥산(4mol/L) 중 3mL(12.0mmol) HCl을 첨가하기 전에 잔류물을 3mL MeOH에 첨가한다. 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 용매를 진공에서 제거하여 조 생성물을 수득한다.

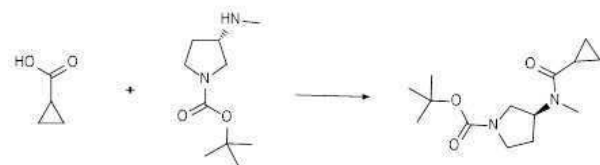
[0572] $C_{10}H_{18}N_2O \cdot HCl$ (M = 218.7g/mol)

[0573] ESI-MS: 183 $[M+H]^+$

[0574] R_t (HPLC): 0.67 min (방법 B)

[0575] **중간체 XXIV**

[0576] 3급-부틸 (3S)-3-(N-메틸사이클로프로판아미도)피롤리딘-1-카복실레이트



[0577]

[0578] 10mL DMF 중 0.38mL(4.77mmol) 사이클로프로판카복실산, 1.00g(4.99mmol) 3급-부틸 (3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트, 1.69g(5.25mmol) TBTU 및 2.06mL(11.9mmol) DIPEA의 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 용매를 진공에서 제거한다. 잔류물을 20mL sat. $NaHCO_3$ 용액으로 희석시키고 EtOAc로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공에서 제거하여 생성물을 수득한다.

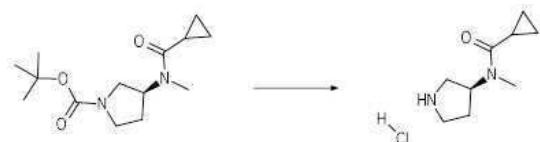
[0579] $C_{14}H_{24}N_2O_3$ (M = 268.3g/mol)

[0580] ESI-MS: 269 $[M+H]^+$

[0581] R_t (HPLC): 0.51 min (방법 A)

[0582] **중간체 XXV**

[0583] N-메틸-N-[(3S)-피롤리딘-3-일]사이클로프로판카복스아미드 하이드로클로라이드



[0584]

[0585] 1.27g 중간체 XXIV, 디옥산 (4mol/L) 중 10mL(40.0mmol) HCl 및 10mL 디옥산의 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 용매를 진공에서 제거하여 생성물을 수득한다.

[0586] $C_9H_{16}N_2O \cdot HCl$ (M = 204.7g/mol)

[0587] ESI-MS: 169 [M+H]⁺

[0588] R_t (HPLC): 0.58 min (방법 B)

[0589] **중간체 XXVI**

[0590] 메틸 5H,6H,7H,8H,9H-피리도[2,3-b]아제핀-3-카복실레이트



[0591]

[0592] 2mL 메탄올 및 2mL DMF에 0.20g(0.88mmol) 3-브로모-5H,6H,7H,8H,9H-피리도[2,3-b]아제핀, 0.02g(44.0μmol) 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.01g(44.0μmol) Pd(OAc)₂ 및 0.25mL TEA(1.76mmol)를 제공한다. 탈기시킨 후 반응 혼합물을 CO(5bar)로 퍼징하고 80℃에서 18시간 동안 교반한다. RT 아래로 냉각시킨 후 혼합물을 여과하고 용매를 진공에서 제거한다. 조 생성물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₃)로 정제한다.

[0593] $C_{11}H_{14}N_2O_2$ (M = 206.2g/mol)

[0594] ESI-MS: 207 [M+H]⁺

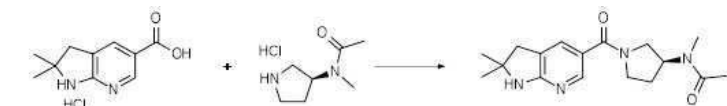
[0595] R_t (HPLC): 0.85 min (방법 B)

[0596] **최종 화합물의 제조**

[0597] **실시예 1**

[0598] 실시예 1.1 (일반 경로)

[0599] N-[(3S)-1-(2,2-디메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐)피롤리딘-3-일]-N-메틸아세트아미드



[0600]

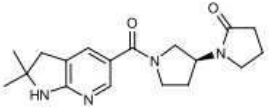
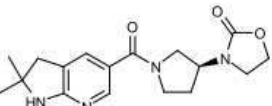
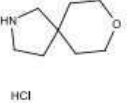
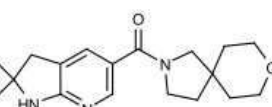
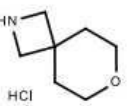
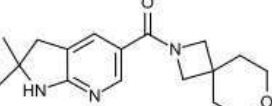
[0601] 1mL DMF 중 33.0mg(0.14mmol) 중간체 III.1 및 38.7mg(0.22mmol) 중간체 XVI의 혼합물에 74.0μL(0.43mmol) DIPEA 및 82.3mg(0.22mmol) HATU를 첨가하고 반응 혼합물을 수 분간 교반한다. 혼합물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0602] $C_{17}H_{24}N_4O_2$ (M = 316.4g/mol)

[0603] ESI-MS: 317 [M+H]⁺

[0604] R_t (HPLC): 0.71 min (방법 B)

[0605] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(실시예 1.1)에 따라 제조된다:

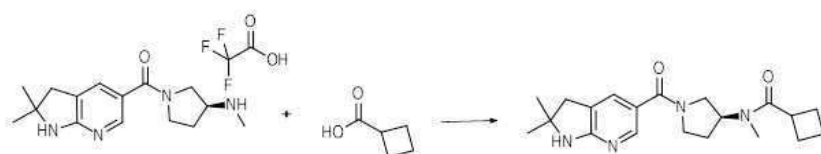
Ex.	출발 물질		구조	RT [min]	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
1.2	III.1	XIII.2		RT 5 min	329 [M+H] ⁺	0.72 (B)
1.3	III.1	XIII.1		RT 5 min	331 [M+H] ⁺	0.70 (B)
1.4	III.1			RT 10 min	316 [M+H] ⁺	0.78 (B)
1.5	III.1			RT 10 min	302 [M+H] ⁺	0.74 (B)

[0606]

[0607] 실시예 2

[0608] 실시예 2.1 (일반 경로)

[0609] N-[(3S)-1-(2,2-디메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐)피롤리딘-3-일]-N-메틸사이클로부탄카복스아미드



[0610]

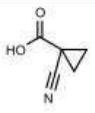
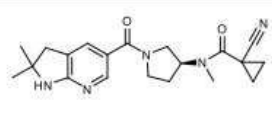
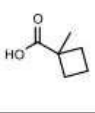
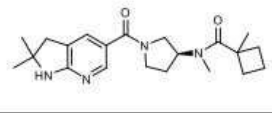
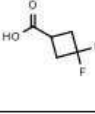
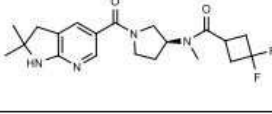
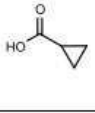
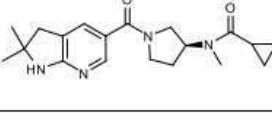
[0611] 1mL(119mmol) DMF 및 77.0 μL(0.45mmol) DIPEA 중 50.0mg(0.13mmol) 중간체 XII.1 및 19.3mg(0.19mmol) 사이클로부탄카복실산의 혼합물에 73.4mg(0.19mmol) HATU를 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0612] C₁₇H₂₄N₄O₂ (M = 356.5g/mol)

[0613] ESI-MS: 357 [M+H]⁺

[0614] R_t (HPLC): 0.89 min (방법 B)

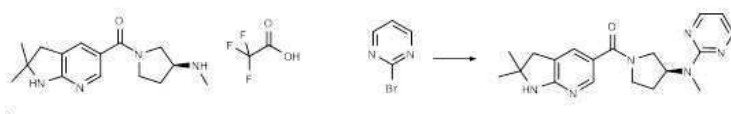
[0615] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(실시예 2.1)에 따라 제조된다:

Ex.	출발 물질	구조	RT 30 min	ESI-MS [M+H] ⁺	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
2.2	XII.1 		RT 30 min	368 [M+H] ⁺	0.76 (B)
2.3	XII.1 		RT 30 min	371 [M+H] ⁺	0.91 (B)
2.4	XII.1 		RT 30 min	393 [M+H] ⁺	0.81 (B)
2.5	XII.1 		RT 30 min	343 [M+H] ⁺	0.90 (B)

[0616]

[0617] 실시예 3

[0618] N-[(3S)-1-{2,2-디메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐}피롤리딘-3-일]-N-메틸피리미딘-2-아민



[0619]

[0620] 111 μL(0.64 mmol) DIPEA 및 1.5mL(18.4mmol) DMF 중 50.0mg(0.13mmol) 중간체 XII.1 및 22.5mg(0.14mmol) 2-브로모-피리미딘의 혼합물을 120℃에서 밤새 교반한다. 혼합물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0621] C₁₇H₂₄N₄O₂(M = 352.4g/mol)

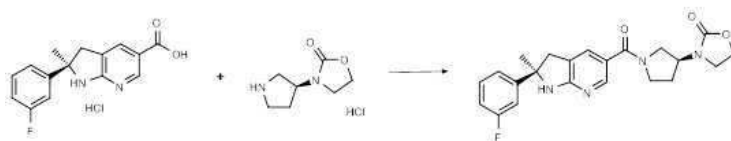
[0622] ESI-MS: 353 [M+H]⁺

[0623] R_t (HPLC): 0.83 min (방법 B)

[0624] 실시예 4

[0625] 실시예 4.1 (일반 경로)

[0626] 3-[(3S)-1-[(2R)-2-(3-플루오로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐]피롤리딘-3-일]-1,3-옥사졸리딘-2-온



[0627]

[0628] 2mL(30.6mmol) DMF 및 149 μL(0.87 mmol) DIPEA 중 45.0mg(0.15mmol) 중간체 X.3.A 및 33.7mg(0.18mmol) 중간체 XIII.1의 혼합물에 83.1mg(0.22mmol) HATU를 첨가하고 반응 혼합물을 수 분간 교반한다. 혼합물을

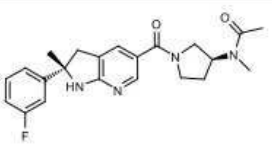
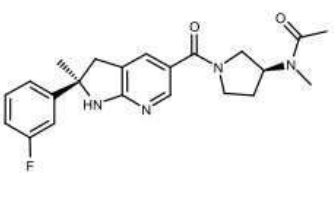
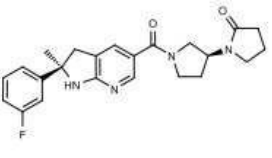
HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정제하여 생성물을 수득한다.

C₂₂H₂₃FN₄O₃(M = 410.4g/mol)

ESI-MS: 411 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.70 min (방법 A)

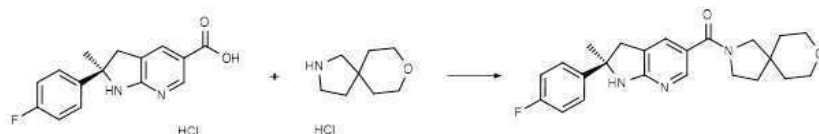
다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(실시예 4.1)에 따라 제조된다:

Ex.	출발 물질		구조	반응 시간	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
4.2	X.3.B	XVI		RT 5 min	397 [M+H] ⁺	0.35 (B)
4.3	X.3.A	XVI		RT 5 min	397 [M+H] ⁺	0.70 (A)
4.4	X.3.A	XIII.2		RT 5 min	409 [M+H] ⁺	0.83 (B)

실시예 5

실시예 5.1 (일반 경로)

2-[(2R)-2-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐]-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸



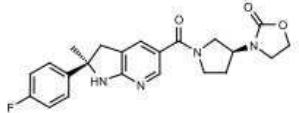
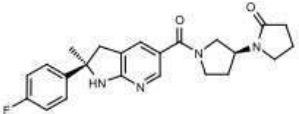
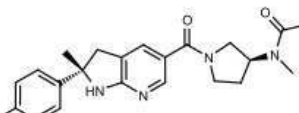
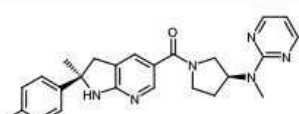
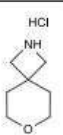
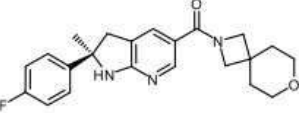
1.5mL(22.9mmol) DMF 및 66.4 μL(0.39 mmol) DIPEA 중 40.0mg(0.13mmol) 중간체 X.1.A 및 27.6mg(0.16mmol) 8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸 하이드로클로라이드의 혼합물에 73.9mg(0.19mmol) HATU를 첨가하고 반응 혼합물을 2분간 교반한다. 혼합물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정제하여 생성물을 수득한다.

C₂₃H₂₆FN₃O₂(M = 395.4g/mol)

ESI-MS: 396 [M+H]⁺

[0641] R_t (HPLC): 0.89 min (방법 B)

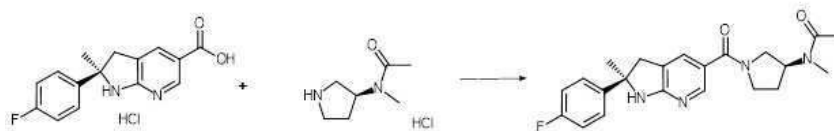
[0642] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(실시예 5.1)에 따라 제조된다:

Ex.	출발 물질		구조	반응 조건	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
5.2	X.1.A	XIII.1		RT 5 min	411 [M+H] ⁺	0.83 (B)
5.3	X.1.A	XIII.2		RT 5 min	409 [M+H] ⁺	0.83 (B)
5.4	X.1.B	XVI		RT 5 min	397 [M+H] ⁺	3.66 (K)
5.5	X.1.A	XV		RT 2 min	433 [M+H] ⁺	0.94 (B)
5.6	X.1.A			RT 2 min	382 [M+H] ⁺	0.87 (B)

[0643]

[0644] 실시예 6

[0645] N-[(3S)-1-[(2R)-2-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐]-피롤리딘-3-일]-N-메틸아세트아미드



[0646]

[0647] 3.65mL(21.4mmol) DIPEA 및 20mL DMF 중 1.65g(5.34mmol) 중간체 X.1.A 및 1.15g(6.41mmol) 중간체 XVI의 혼합물에 1.80g(5.61mmol) TBTU를 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 10분 동안 교반한다. 반응물을 aq. NaHCO₃ 용액으로 희석시키고 EtOAc로 추출한다. 합쳐진 유기 층을 건조시키고 용매를 진공에서 제거한다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔; EtOAc/MeOH 4/1)로 정제하고 용매를 진공에서 제거한다. 잔류물을 DIPE로 연마하고, 고체를 여과 제거하고, DIPE로 세척하고 50℃에서 진공에서 건조시켜 생성물을 수득한다.

[0648] C₂₂H₂₅FN₄O₂(M = 396.5g/mol)

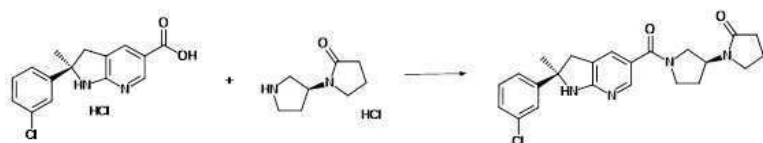
[0649] ESI-MS: 397 [M+H]⁺

[0650] R_t (HPLC): 3.19 min (방법 K)

[0651] 실시예 7

[0652] 실시예 7.1 (일반 경로)

[0653] (3'S)-1'-[2-(3-클로로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐]-[1,3'-비피롤리딘]-2-온



[0654]

[0655] 2mL(30.6mmol) DMF 및 110 μL(0.65 mmol) DIPEA 중 35.0mg(0.11mmol) 중간체 X.5.A 및 22.6mg(0.12mmol) 중간체 XIII.2의 혼합물에 61.4mg(0.16mmol) HATU를 첨가하고 반응 혼합물을 수 분간 교반한다. 혼합물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0656] C₂₃H₂₅ClN₄O₂(M = 424.9g/mol)

[0657] ESI-MS: 425 [M+H]⁺

[0658] R_t (HPLC): 0.74 min (방법 A)

[0659] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(실시예 7.1)에 따라 제조된다:

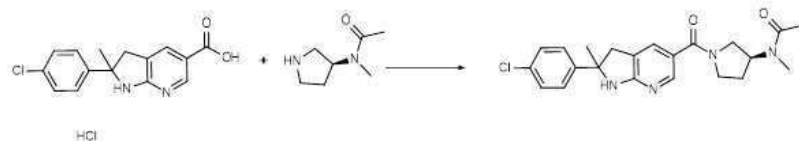
Ex.	출발 물질		구조	반응 조건	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
7.2	X.5.A	XVI		RT 5 min	413 [M+H] ⁺	0.73 (B)
7.3	X.5.B	XVI		RT 5 min	413 [M+H] ⁺	0.74 (A)
7.4	X.5.A	XIII.1		RT 5 min	427 [M+H] ⁺	0.74 (A)

[0660]

[0661] 실시예 8

[0662] 실시예 8.1 (일반 경로)

[0663] N-[(3S)-1-[2-(4-클로로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐]피롤리딘-3-일]-N-메틸아세트아미드



[0664]

[0665]

3mL(45.9mmol) DMF 및 315 μ L(1.85 mmol) DIPEA 중 100mg(0.31mmol) 중간체 X.6 및 65.6mg(0.46mmol) N-메틸-N-[(3S)-피롤리딘-3-일]아세트아미드의 혼합물에 175mg(0.46mmol) HATU를 첨가하고 반응 혼합물을 20분 동안 교반한다. 혼합물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0666]

C₂₂H₂₅ClN₄O₂(M = 412.9g/mol)

[0667]

ESI-MS: 413 [M+H]⁺

[0668]

R_t (HPLC): 0.87 min (방법 B)

[0669]

다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(실시예 8.1)에 따라 제조된다:

Ex.	출발 물질		구조	반응 조건	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
8.2	X.4.A	XIII.1		RT 1 h	427 [M+H] +	0.88 (B)
8.3	X.4.A	XIII.2		RT 1 h	425 [M+H] +	0.87 (B)

[0670]

[0671]

실시예 9

[0672]

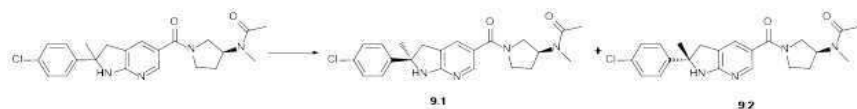
실시예 9.1 및 9.2 (일반 경로)

[0673]

N-[(3S)-1-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐]피롤리딘-3-일]-N-메틸아세트아미드 및

[0674]

N-[(3S)-1-[(2S)-2-(4-클로로페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐]피롤리딘-3-일]-N-메틸아세트아미드



[0675]

[0676]

160mg(0.39mmol) 실시예 8.1을 키랄성 SFC(방법 K)에 의해 이의 부분 입체 이성체들로 분리한다.

[0677]

생성물 9.1 (1차 용출):

[0678]

C₂₂H₂₅ClN₄O₂(M = 412.9g/mol)

[0679]

ESI-MS: 413 [M+H]⁺

[0680]

R_t (HPLC): 4.58 min (방법 K)

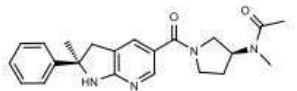
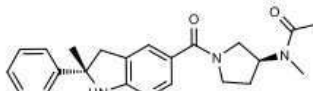
[0681] 생성물 9.2 (2차 용출):

[0682] $C_{22}H_{25}ClN_4O_2$ (M = 412.9g/mol)

[0683] ESI-MS: 413 [M+H]⁺

[0684] Rt (HPLC): 5.08 min (방법 K)

[0685] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(실시예 9.1)에 따라 제조된다:

Ex.	출발 물질	구조	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
9.3	XI.1		379 [M+H] ⁺	3.51 (K)
9.4	XI.1		379 [M+H] ⁺	3.99 (K)

[0686]

[0687] 실시예 10

[0688] N-[(3S)-1-[(2R)-2-(4-시아노페닐)-2-메틸-1H,2H,3H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카보닐]피롤리딘-3-일]-N-메틸아세트아미드



[0689]

[0690] 56.0mg(0.14mmol) 실시예 9.1 및 31.9mg(0.27mmol) 아연-디카보니트릴을 2mL DMF에 용해시키고 아르곤으로 퍼징시킨다. 그 후 10.0mg(0.014mmol) [2-(2-아미노에틸)페닐](클로로)팔라듐; 디사이클로헥실[2',4',6'-트리스(프로판-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-일]포스판을 첨가하고 반응 혼합물을 130℃에서 20분 동안 교반한다. 혼합물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0691] $C_{23}H_{25}N_5O_2$ (M = 403.4g/mol)

[0692] ESI-MS: 404 [M+H]⁺

[0693] Rt (HPLC): 0.78 min (방법 B)

[0694] 실시예 11

[0695] 실시예 11.1 (일반 경로)

[0696] 2-(7,7-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-카보닐)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸



[0697]

[0698] 2mL(30.6mmol) DMF 및 106 μL(0.62 mmol) DIPEA 중 50.0mg(0.21mmol) 중간체 III.2 및 43.9mg(0.25mmol) 8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸 하이드로클로라이드의 혼합물에 118mg(0.31mmol) HATU를 첨가하고 반응 혼합물을 10

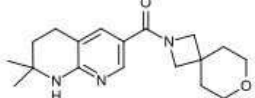
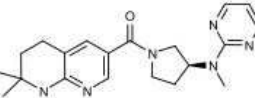
분간 교반한다. 혼합물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0699] C₁₉H₂₇N₃O₂ (M = 329.4g/mol)

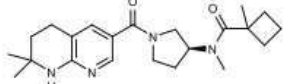
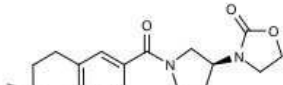
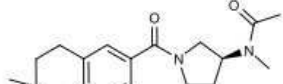
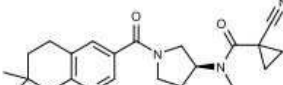
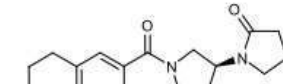
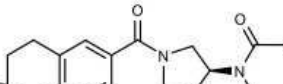
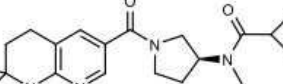
[0700] ESI-MS: 330 [M+H]⁺

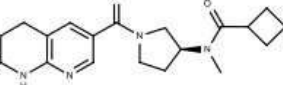
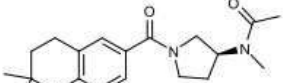
[0701] R_t (HPLC): 0.85 min (방법 B)

[0702] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(실시예 11.1)에 따라 제조된다:

Ex.	출발 물질		구조	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
11.2	III.2			316 [M+H] ⁺	0.79 (B)
11.3	III.2	XV		367 [M+H] ⁺	0.88 (B)

[0703]

11.4	XII.2			385 [M+H] ⁺	0.92 (B)
11.5	III.2	XIII.1		345 [M+H] ⁺	0.75 (B)
11.6	III.2	XVI		331 [M+H] ⁺	0.76 (B)
11.7	XII.2			382 [M+H] ⁺	0.82 (B)
11.8	III.2	XIII.2		343 [M+H] ⁺	0.77 (B)
11.9	XII.2			357 [M+H] ⁺	0.82 (B)
11.10	XII.2			371 [M+H] ⁺	0.85 (B)

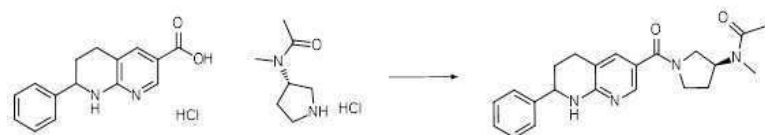
11.11	XII.2			407 [M+H] ⁺	0.86 (B)
11.12 [†]	III.3	XVI		345 [M+H] ⁺	0.80 (B)

[†] RT에서 반응 시간 60 분

실시예 12

실시예 12.1 (일반 경로)

[0708] N-메틸-N-[(3S)-1-(7-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-카보닐)피롤리딘-3-일]아세트아미드



[0709]

[0710] 1mL DMF 및 0.17mL(0.99mmol) DIPEA 중 48.0mg(0.17mmol) 중간체 XXI.1 및 35.4mg(0.20mmol) 중간체 XVI의 혼합물에 69.1mg(0.18mmol) HATU를 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 10분 동안 교반한다. 혼합물을 HPLC(ACN/H₂O/NH₄OH)로 정제하여 생성물을 수득한다.

[0711] C₂₂H₂₆N₄O₂(M = 378.4g/mol)

[0712] ESI-MS: 379 [M+H]⁺

[0713] R_t (HPLC): 0.85 min (방법 B)

[0714] 다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(실시예 12.1)에 따라 제조된다:

Ex.	출발 물질		구조	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
12.2	XXI.2	XVI		393 [M+H] ⁺	0.73 (A)
12.3	III.4	XVI		317 [M+H] ⁺	0.45 (L)

[0715]

12.4	XXI.4	XVI		345 [M+H] ⁺	0.80 (B)
12.5	XXI.4	XIII.2		357 [M+H] ⁺	0.81 (B)
12.6	XXI.4	XXV		371 [M+H] ⁺	0.87 (B)
12.7	XXI.4	XIII.1		359 [M+H] ⁺	0.80 (B)

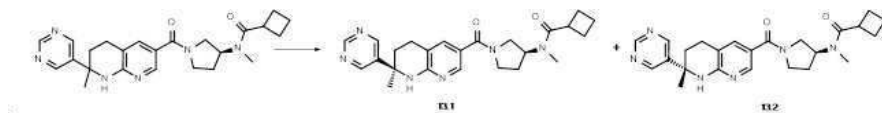
[0716]

실시예 13

실시예 13.1 및 13.2 (일반 경로)

N-메틸-N-[(3S)-1-[(7R)-7-메틸-7-(피리미딘-5-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-카보닐]피롤리딘-3-일]사이클로부탄카복사아미드 및

N-메틸-N-[(3S)-1-[(7S)-7-메틸-7-(피리미딘-5-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-카보닐]피롤리딘-3-일]사이클로부탄카복사아미드



50.0mg(0.12mmol) 중간체 XI.2를 키랄성 SFC(방법 K)에 의해 정제한다.

실시예 13.1 (1차 용출):

$C_{24}H_{30}N_6O_2$ (M = 434.5g/mol)

ESI-MS: 435 [M+H]⁺

Rt (HPLC): 4.52 min (방법 K)

실시예 13.2 (2차 용출):

$C_{24}H_{30}N_6O_2$ (M = 434.5g/mol)

ESI-MS: 435 [M+H]⁺

Rt (HPLC): 5.09 min (방법 K)

다음 화합물은 위에 기술된 일반 절차(실시예 13.1 및 13.2)에 따라 제조된다:

Ex.	출발 물질	구조	ESI-MS	HPLC 체류 시간 (방법) [min]
13.3	XI.3		421 [M+H] ⁺	2.98 (J)
13.4	XI.3		421 [M+H] ⁺	3.76 (J)

분석적 HPLC 방법

[0734] 방법 A

구배/용매 시간 [min]	% Sol [물 0.1% TFA] (v/v)]	% Sol [아세토니트릴]	유속 [ml/min]	Temp [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

[0735] 컬럼: Sunfire C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm

[0736] 방법 B

구배/용매 시간 [min]	% Sol [물 0.1% NH ₃]	% Sol [아세토니트릴]	유속 [ml/min]	Temp [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

[0737] 컬럼: XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm

[0738] 방법 C

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MeOH 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	Temp [°C]	배압 [PSI]
0.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0

컬럼: Lux® 셀룰로스-4_4.6 x 250 mm_5 μm

제조 스케일의 경우: Lux® 셀룰로스-4_21.2 x 250 mm_5 μm; 유속 60 mL/min

[0739]

[0740] 방법 D

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [IPA 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	Temp [°C]	배압 [PSI]
0.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0

컬럼: Lux® 아밀로스-2_4.6 x 250 mm_5 μm

제조 스케일의 경우: Lux® 아밀로스-2_21.2 x 250 mm_5 μm; 유속 60 mL/min

[0741]

[0742] 방법 E

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [IPA 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	Temp [°C]	배압 [PSI]
0.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0

컬럼: CHIRAL ART® 아밀로스 SA_4.6 x 250 mm_5 μm

제조 스케일의 경우: CHIRAL ART® 아밀로스 SA_20 x 250 mm_5 μm ; 유속 80 mL/min

[0743]

[0744] 방법 F

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [IPA 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	Temp [°C]	배압 [PSI]
0.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0

컬럼: CHIRAL ART® 아밀로스 SA_4.6 x 250 mm_5 μm

제조 스케일의 경우: CHIRAL ART® 아밀로스 SA_20 x 250 mm_5 μm ; 유속 60 mL/min

[0745]

[0746] 방법 G

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MEOH 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	Temp [°C]	배압 [PSI]
0.0	60.0	40.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	60.0	40.0	4.0	40.0	2175.0

컬럼: CHIRAL ART® 아밀로스 SA_4.6 x 250 mm_5 μm

[0747]

[0748] 방법 H

구배/용매 시간 [min]	% Sol [물 0.1% FA (v/v)]	% Sol [아세트니트릴]	유속 [ml/min]	Temp [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

컬럼: Sunfire C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm

[0749]

[0750] 방법 I

구배/용매 시간 [min]	% Sol [물 0.1% TFA (v/v)]	% Sol [아세토니트 릴]	유속 [ml/min]	Temp [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

컬럼: Zorbax StableBond C18_3.0 x 30 mm_1.8 μ m

[0751]

[0752] 방법 J

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [IPA 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	Temp [°C]	배압 [PSI]
0.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0

컬럼: Lux® 셀룰로스-3_4.6 x 250 mm_5 μ m

제조 스케일의 경우 : Lux® 셀룰로스-3_10 x 250 mm_5 μ m; 유속 10 mL/min

[0753]

[0754] 방법 K

구배/용매 시간 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MEOH 20mM NH ₃]	유속 [ml/min]	Temp [°C]	배압 [PSI]
0.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0

컬럼: CHIRAL ART® 셀룰로스 SB_4.6 x 250 mm_5 μ m

제조 스케일의 경우 : CHIRAL ART® 셀룰로스-SB_20 x 250 mm_5 μ m; 유속 60 mL/min

[0755]

[0756] 방법 L

구배/용매 시간 [min]	% Sol [물 0.1% NH ₃]	% Sol [아세토니트 릴]	유속 [ml/min]	Temp [°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
1.3	0.0	100.0	1.5	60.0
1.5	0.0	100.0	1.5	60.0
1.6	95.0	5.0	1.5	60.0

컬럼: XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μ m

[0757]

[0758] 생물학적 특성의 설명

[0759] 바닌-1 효소적 검정:

[0760] 시험 화합물을 100% DMSO에 10mM의 농도로 용해시키고, 제1 단계에서 DMSO에서 5mM의 농도로 희석시킨 다음

100% DMSO 중에서 연속 희석 단계를 수행한다. 희석 배율 및 희석 단계의 수는 필요에 따라서 달라질 수 있다. 1:5 희석으로 일반적으로 8개의 상이한 농도를 제조하고, 물질의 추가 중간체 희석을 검정 완충액으로 수행하여 검정에서 1% 최종 DMSO 농도를 야기한다.

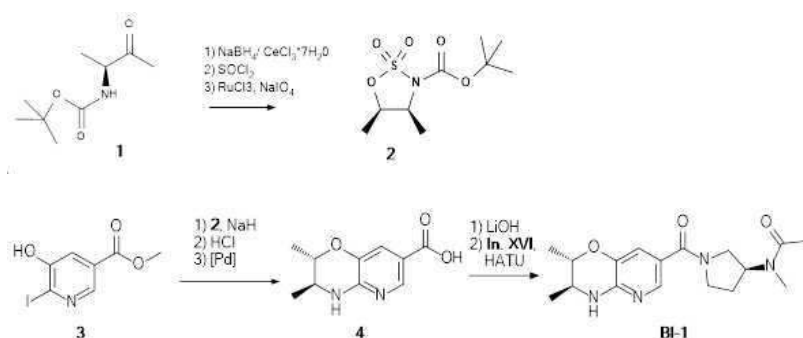
[0761] 0.1nM의 FLAG-태그된 바닌-1(AA 22-493, T26I, 내부적으로 제조) 및 시험 화합물을 실온에서 20분 동안 검정 완충액(1mM DTT, 0.0025% Brij-35, 50mM HEPES, pH7.5)에서 항온처리한다. 검정 완충액 중 D-판토텐(Sigma, Cat# P2125-5G)을 첨가하고(최종 농도 3 μ M), 추가 30분 동안 실온에서 항온처리한다. 총 검정 용적은 일반적으로 40 μ L이지만 필요에 따라 조절할 수 있다. 반응 혼합물과 동일한 용적의 정지 용액을 첨가하여 100nM HD-판토텐산(내부 표준으로서) 및 1% TFA에 도달함으로써 반응을 중지시킨다. 검정 플레이트를 2분 동안 원심분리하고, 판토텐산의 형성을, C18, 12 μ L 카트리지(Agilent Cat #G9205A)를 사용하는 RapidFire 질량 분광분석(이동상 A: 물 중 0.1% 포름산 및 0.01% 트리플루오로아세트산, 이동상 B: 물 중 47.5% 아세토니트릴, 47.5% 메탄올, 0.1% 포름산 및 0.01% 트리플루오로아세트산)에 의해 검출한다.

[0762] 표 I에 제공된 값은 하나 이상의 샘플의 측정으로부터의 결과이다. 다중 측정의 경우, 기하 평균 값이 제공된다.

[0763] 인간 전혈 검정: 판테테이나제(바닌)는 판테테인을 판토텐산과 시스테아민으로 전환한다. 따라서, 기술된 프로토콜에서 바닌 활성은 판테틴을 통한 판테테인 보충 후 판토텐산의 형성에 의해 정량화된다. 이 검정은 바닌 억제제를 식별하는데 적용 가능하다. 화합물 스톡을 DMSO에 10mM로 용해시켰다. RPMI 1640 배지(Gibco, # A-10491-01)에서 추가 희석을 수행했으며 이 검정에서 최종 농도는 0.032nM 내지 500nM이었다.

[0764] 인간 혈액을 혈액 주머니(1% 헤파린, 50 I.E./mL)에 채혈하였다. 혈액을 290 μ L로 96-딥-웰 플레이트의 공동으로 분취하고 10 μ L 화합물 용액 또는 비히클과 혼합하였다(진탕기에서 1,400rpm으로 30초). 평형은 실온, 250rpm으로 30분 동안 이어졌다. 검정은 10mL 기질 완충액(1mM DTT, 0.0025% Brij-35, 50mM HEPES, pH7.5)만을 제공받은 일부 블랭크 웰을 제외하고 각 웰에 10 μ L의 기질 용액(1mM DTT 중 20 μ M 판테테인, 0.0025% Brij-35, 50mM HEPES, pH7.5)을 첨가함으로써 시작하였다. 샘플을 완전히 진탕시키고(30초, 1,400rpm) 실온, 250rpm으로 5분 동안 반응이 일어나도록 하였다. 과량의 바닌 툴(tool) 억제제(BI-1 총 conc. 10 μ M)를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 플레이트의 원심분리를 4°C, 665G에서 10분 동안 이어갔다. 그 후 혈장 샘플(100 μ L)을 또 다른 96-딥-웰 플레이트로 옮기고 100 μ L의 빙냉 침전 용액(아세토니트릴 중 1 μ M 표지된 판토텐산(디- β -알라닌-13C6, 15N2 칼슘 염, Sigma, #705837)을 첨가하여 단백질을 침전(빙상에서 5분)시켰다. 그 후 플레이트를 원심분리하고(4°C, 3,220G, 10분) 상청액(50 μ L)을 또 다른 96-딥-웰 플레이트에 수집하고 150 μ L 빙냉 포름산 (0.1%, Carl Roth GmbH+Co.KG, #CP03.1)과 혼합(10초, 1,400rpm)하였다. 판토텐산의 형성을 RapidFire 질량 분광분석에 의해 검출한다. TripleQuad 6500+(ABSciex, Germany)에 LC-1290 시스템, RapidFire 오토샘플러(Agilent, Germany) 및 C18 카트리지 타입 C 12 μ L(Agilent Cat #G9526-80000)를 장착하였다. 이동상 A는 물 중 0.09% 포름산과 0.01% 트리플루오로아세트산으로 구성되고, 이동상 B는 아세토니트릴/메탄올/물 = 47.5/47.5/5 중 0.09% 포름산과 0.01% 트리플루오로아세트산으로 구성되었다.

[0765] 툴 억제제 BI-1의 합성:



[0767]

[0768] 70mL MeOH에 5.40g(28.8mmol) 케톤 1(문헌[Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 6856]에 기술된 합성) 및 12.9g(34.6mmol) CeCl₃·7H₂O를 첨가한다. 2.18g(57.7mmol) NaBH₄를 소량씩 나누어 첨가하기 전에 반응 혼합물을 -15°C로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반한다. 포화 aq. NH₄Cl 용액의 첨가에 의해 반응물을 퀀칭시키고 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고 용매를 진공에서 제거한다.

- [0769] 50mL 아세토니트릴 중 6.29g(52.8mmol) 티오닐 클로라이드의 교반 용액을 -50℃로 냉각시키고 상기 언급된 생성물의 ACN 중 4g(21.1mmol)의 용액을 적가한다. 첨가가 완료될 때 258mg(2.11mmol) DMAP를 한 번에 첨가한다. 혼합물을 온도를 -40℃ 미만으로 유지하면서 15분 동안 교반한 다음, 8.36g(106mmol) 무수 피리딘을 외부 온도를 -40℃로 유지하면서 첨가한다. 교반을 1시간 동안 계속한다. EtOAc를 첨가하고, 5분 동안 교반하고, 현탁액(피리딘 염)이 생기며, 이것을 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액에 12mL 포화 Na_2HPO_4 를 서서히 첨가한다. 생성된 용액을 40분 동안 교반한다. 2개의 층을 분리하였다. 유기 층을 수성 10mL 1M NaHSO_4 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 8% EtOAc)로 정제한다.
- [0770] $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ (M = 235.3g/mol)
- [0771] ESI-MS: 258 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
- [0772] R_f (TLC, 실리카겔) 0.4 (PE/EtOAc 3/1)
- [0773] 10,000mL EtOAc 중 1.00g(0.004mol)의 상기한 생성물의 용액에 10mL H_2O 중 1.36g(0.006mol) NaIO_4 를 첨가한 다음 44mg(0.2mmol) RuCl_3 를 첨가하고 혼합물을 0 내지 15℃에서 12시간 동안 교반한다. 혼합물을 H_2O (20mL)로 켄칭시키고 EtOAc로 추출한다. 그 후 유기 상을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 건조될 때까지 농축시킨다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, PE/EtOAc=10:1 내지 3:1)로 정제한다.
- [0774] $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ (M = 251.3g/mol)
- [0775] ESI-MS: 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [0776] R_f (TLC, 실리카겔) 0.55 (PE/EtOAc 3/1)
- [0777] 4.00g(14.3mmol) 메틸 5-하이드록시-6-요오도피리딘-3-카복실레이트를 40mL의 DMF에 첨가한다. 이에 602mg(15.1mmol) 수소화나트륨을 첨가한다. 가스 방출 후, 5.40g(21.5mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 75℃에서 1.5시간 동안 교반한다. RT 아래로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 물로 행군다. 유기물을 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다.
- [0778] 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 0 내지 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제한다.
- [0779] $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}_5$ (M = 450.3g/mol)
- [0780] ESI-MS: 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [0781] 5.00g(11.1mmol)의 상기한 생성물을 50mL의 MeOH 및 10mL의 CH_2Cl_2 에 첨가한다. 이에 50mL의 디옥산 중 4M HCl를 첨가한다. 3시간 후, 휘발물질을 진공에서 제거하고 잔류물을 추가 정제없이 사용한다.
- [0782] 3.28g(9.37mmol)의 상기한 생성물, 105mg(0.47mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.33g(0.56mmol) 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐(0.33g; 0.56mmol; 6.00mol%) 및 9.16g(28.1mmol) 탄산세슘을 100mL 디옥산에 첨가하고 혼합물을 완전히 탈기시킨다. 반응 혼합물을 90℃에서 아르곤하에 4시간 동안 교반한다. 고체를 셀리트®의 플러그를 통해 여과하고 증발시킨다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 0 내지 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제한다.
- [0783] 1.50g(6.75mmol)의 상기한 생성물을 5mL의 MeOH 및 70mL의 물에 첨가한다. 이에 323mg(13.5mmol) LiOH를 첨가하고 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응물을 여과하고 MeOH를 진공에서 제거한다. 수성 층을 1M HCl로 중화시킨다. 고체를 여과하고 건조되도록 하고 추가 정제없이 사용한다.
- [0784] $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (M = 208.2g/mol)
- [0785] ESI-MS: 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [0786] R_t (HPLC): 0.60 min (방법 A)

[0787] 915mg(4.39mmol)의 상기한 생성물을 20ml의 DMF에 용해시킨다. 이에 0.86g(4.83mmol)의 중간체 XVI 및 1.84ml(13.2mmol) TEA에 이어 1.84g(4.83mmol) HATU를 첨가한다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 교반한다.

[0788] 휘발물질을 진공에서 제거하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(Biotage KP-Nh 카트리지, 0 내지 10% MeOH/EtOAc)로 정제한다.

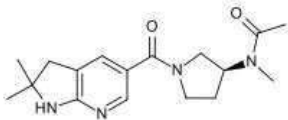
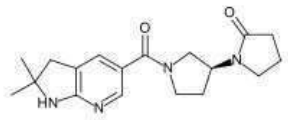
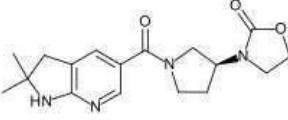
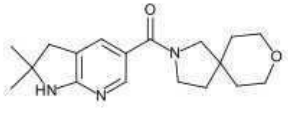
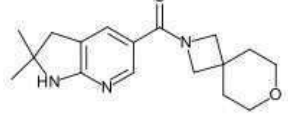
[0789] $C_{17}H_{24}N_4O_3$ (M = 332.4g/mol)

[0790] ESI-MS: 333 $[M+H]^+$

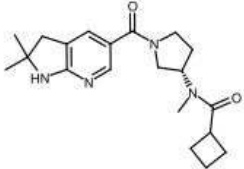
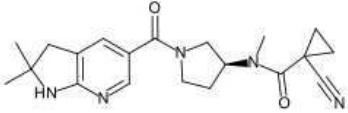
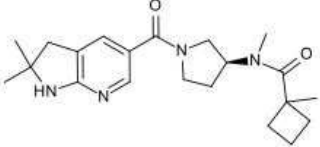
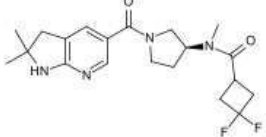
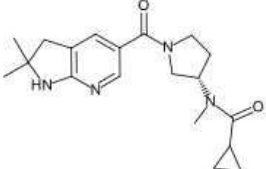
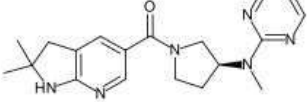
[0791] Rt (HPLC): 0.63 min (방법 A)

[0792] 본 발명의 다른 특징적인 구성 및 이점은 본 발명의 원리를 예를 들어 예시하는 하기의 보다 상세한 실시예로부터 명백해질 것이다.

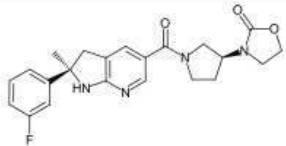
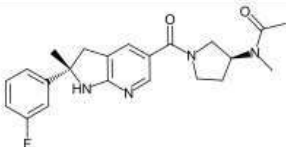
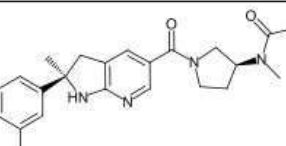
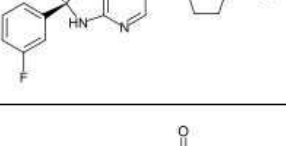
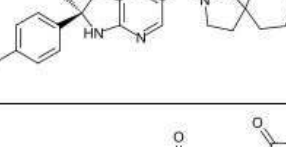
[0793] 표 I 본 발명의 대표물의 생물학적 성질

실시예	구조	VNN 1 IC ₅₀ (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
1.1		2.5	
1.2		1.5	11.5
1.3		1.6	
1.4		4.9	
1.5		10.4	

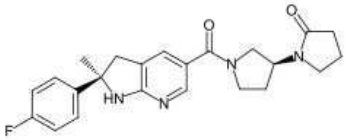
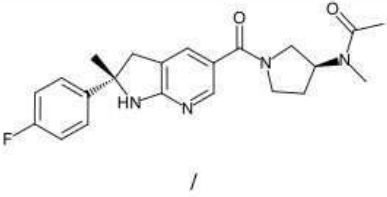
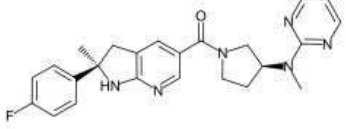
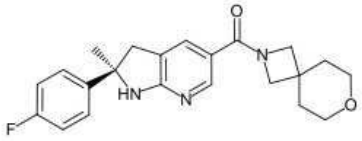
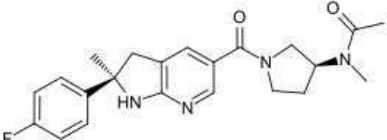
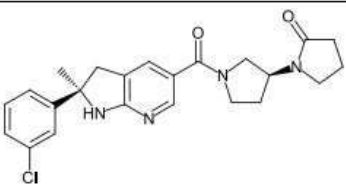
[0794]

2.1		0.9	2.5
2.2		1.1	9.5
2.3		4.6	
2.4		0.6	2.8
2.5		2.1	
3.1		2.3	38.0

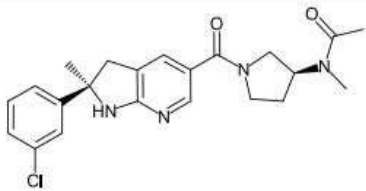
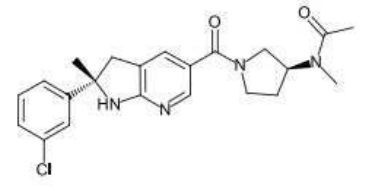
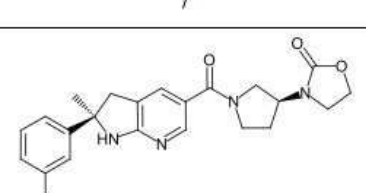
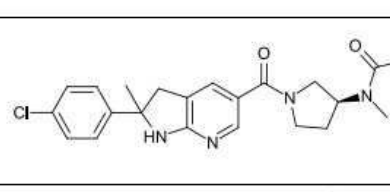
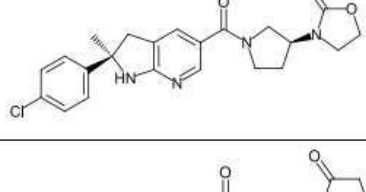
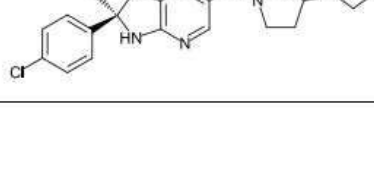
[0795]

4.1		0.1	1.4
4.2		1.7	
4.3	 /	0.1	1.4
4.4		0.1	2.1
5.1		0.4	3.6
5.2		0.1	1.5

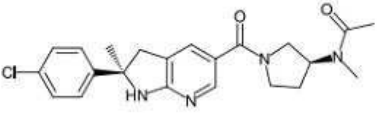
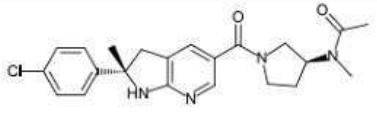
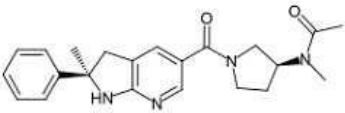
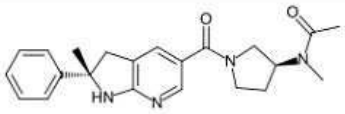
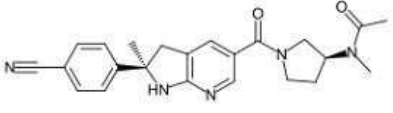
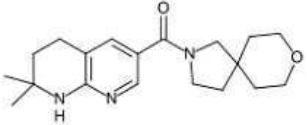
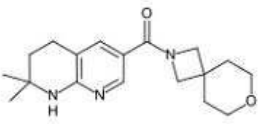
[0796]

5.3		0.1	1.5
5.4	 I	87.1	
5.5		0.2	17.2
5.6		0.6	10.3
6		0.2	1.9
7.1		0.1	

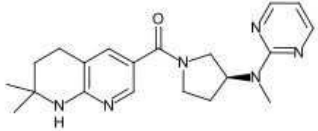
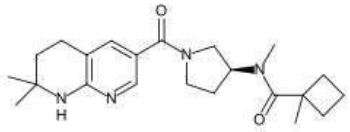
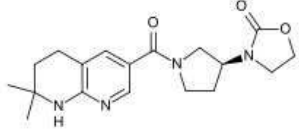
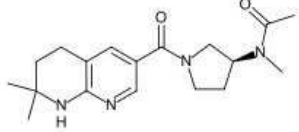
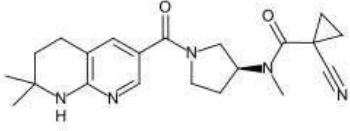
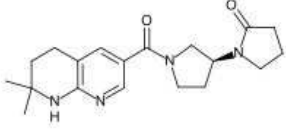
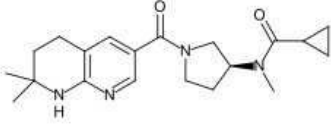
[0797]

7.2		0.1	2.0
7.3	 /	18.9	424.0
7.4		0.1	1.9
8.1		0.2	4.3
8.2		0.1	2.6
8.3		0.1	3.8

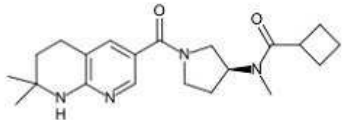
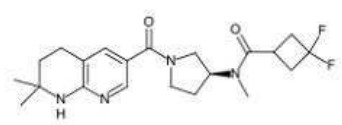
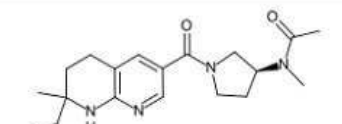
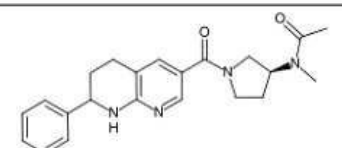
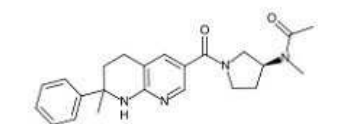
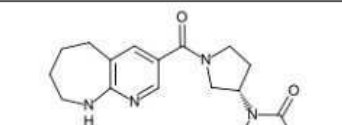
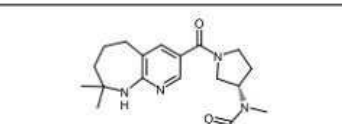
[0798]

9.1		0.1	3.0
9.2	 /	1.4	
9.3		0.2	2.1
9.4	 /	25.9	
10		0.2	
11.1		1.7	
11.2		0.3	4.5

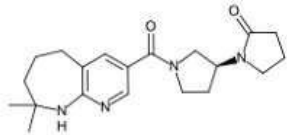
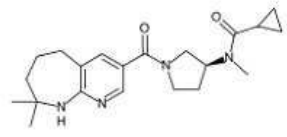
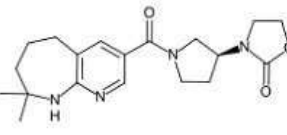
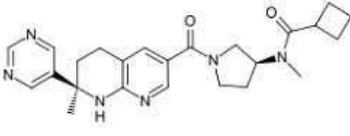
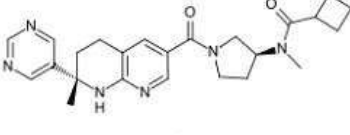
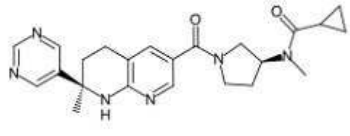
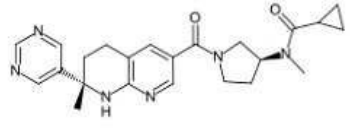
[0799]

11.3		0.2	2.9
11.4		0.9	11.4
11.5		4.3	
11.6		0.5	12.6
11.7		4.9	
11.8		0.7	5.2
11.9		0.7	3.5

[0800]

11.10		0.6	10.6
11.11		0.5	6.9
11.12		0.5	5.7
12.1		20.3	
12.2		0.3	8.2
12.3		0.4	
12.4		2.5	

[0801]

12.5		1.5	
12.6		2.7	
12.7		1.4	
13.1		0.2	
13.2	 /	23.5	
13.3		0.3	
13.4		11.5	

[0802]