



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년03월28일

(11) 등록번호 10-1720824

(24) 등록일자 2017년03월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) *A61K 31/4439*
 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C07D 213/69 (2006.01) *C07D 213/73* (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7023048
- (22) 출원일자(국제) 2011년02월28일
 심사청구일자 2016년02월26일
- (85) 번역문제출일자 2012년09월03일
- (65) 공개번호 10-2013-0044205
- (43) 공개일자 2013년05월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/026399
- (87) 국제공개번호 WO 2011/109254
 국제공개일자 2011년09월09일
- (30) 우선권주장
 61/310,410 2010년03월04일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
 US20070232663 A1
 US20070293464 A1
 JP2001319486 A

- (73) 특허권자
머크 샤프 앤드 둠 코포레이션
 미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스트 킹스 애비뉴 126
- (72) 발명자
윌킨버그, 스콧
 미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770
바로우, 제임스, 씨.
 미국 21012 매릴랜드주 아놀드 밀 크리크 로드 826
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 양영환, 심미성

전체 청구항 수 : 총 41 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 카테콜 O-메틸 트랜스페라제의 억제제 및 정신병적 장애의 치료에서의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 카테콜 O-메틸트랜스페라제 (COMT)의 억제제이고, COMT 효소가 관여하는 신경계 및 정신 장애 및 질환의 치료 및 예방에서 유용한 4-페리디논 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 COMT와 관련된 질환의 예방 또는 치료에서의 이러한 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

포스루스니, 마이클, 에스.

미국 19446 펜실베니아주 랜스데일 아파트먼트 4
이스트 메인 스트리 44

해리슨, 스콧, 티.

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 섬니타운
파이크 770

트로터, 비. 웨슬리

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이
스 파스퇴르 33

몰헤른, 제임스

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 섬니타운
파이크 770

난다, 카우식, 케이.

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 섬니타운
파이크 770

만레이, 피터, 제이.

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 섬니타운
파이크 770

짜오, 짜이지양

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 섬니타운
파이크 770

슈베르트, 제프리, 더블유.

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 섬니타운
파이크 770

케트, 나란

미국 37067 테네시주 프랭클린 캠브리지 플레이스
212

자르트맨, 앤

미국 19440 펜실베니아주 해트필드 진 드라이브
2437

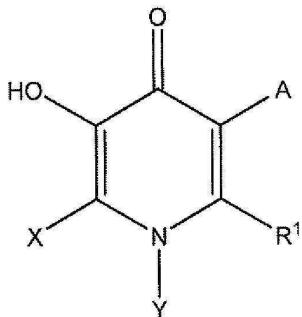
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

<화학식 I>



식 중, A는 수소, $B(OH)_2$, NO_2 , 할로, OH, $C(O)NH(CH_2)_nC(O)N(R^3)_2$, C_{3-10} 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

X는 수소 또는 할로를 나타내고;

Y는 폐닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈페리디닐, 퀴놀릴, 인돌릴, 인다졸릴 또는 피리딜을 나타내고, 이 중 임의의 것은 R^a 중 1 내지 3개의 기로 치환되고, 단 상기 R^a 중 1개 이상은 아릴 또는 헤테로시클릴이고, 상기 아릴 또는 헤테로시클릴은 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R^1 은 수소, NR^2R^3 , $Si(CH_3)_3$, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알킬을 나타내고, 상기 알킬 및 알케닐은 할로, OH, C_{1-6} 알킬, $O-C_{1-6}$ 알킬, NR^2R^3 , SOR^2 , $NHSO_2R^2$, CF_3 , C_{6-10} 아릴, OC_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알카닐, $-C\equiv C-C_{6-10}$ 아릴, $C(O)NR^2R^3$, $NHSO_2C_{6-10}$ 아릴, $COOR^2$, $C(O)R^2$, 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴은 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴은 폐닐이고;

각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, OH, C_{1-6} 알킬 또는 $N(CH_3)_2$ 이고;

각각의 R^a 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, 히드록실, $(CH_2)_nCF_3$, $OCHF_2$, OCF_3 , C_{3-6} 시클로알킬, $O(CH_2)_nC_{3-6}$ 시클로알킬, $NR^2C(O)R^2$, $C(O)N(R^2)_2$, $C(R^2)_2OR^2$, $C(O)R^2$, NO_2 , CN, $N(R^2)_2$, $(CH_2)_nC(O)OR^2$, SO_2R^2 , OR^2 , $(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴, $NH(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤�테로시클릴, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $O(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴 또는 $O(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤�테로시클릴을 나타내고, 상기 시클로알킬, 헤�테로시클릴 및 아릴은 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴은 폐닐이고, 상기 C_{5-10} 헤�테로시클릴은 O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고;

각각의 R^b 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, CHF_2 , $-O-$, $N(R^2)_2$, CH_2OH , $S(O)_2NR^2R^3$, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, OR^2 , C_{3-6} 시클로알킬, $(CH_2)_nCF_3$ 또는 CN을 나타내고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴은 폐닐이고;

n은 0 내지 5를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, Y가 폐닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴 또는 피리딜이고, 이 중 임의의 것이 R^a 중 1 내지 3개의

기로 치환된 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Y가 페닐이고, 상기 페닐이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 치환된 것인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, Y가 벤즈이미다졸릴이고, 상기 벤즈이미다졸릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 치환된 것인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, Y가 피리딜이고, 상기 피리딜이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 치환된 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, A가 수소인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R¹이 C₁₋₁₀ 알킬이고, 상기 알킬이 할로, OH, O-C₁₋₆ 알킬, NR²R³, CF₃, C₆₋₁₀ 아릴, OC₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₆ 알키닐, -C≡C-C₆₋₁₀ 아릴, C(O)NR²R³, NHSO₂C₆₋₁₀ 아릴, COOR², C(O)R², 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, A 및 X가 수소이고, 여기서 상기 C₆₋₁₀ 아릴이 페닐인 화합물.

청구항 8

제2항에 있어서, R¹이 C₁₋₁₀ 알킬이고, 상기 알킬이 할로, OH, O-C₁₋₆ 알킬, NR²R³, CF₃, C₆₋₁₀ 아릴, OC₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₆ 알키닐, -C≡C-C₆₋₁₀ 아릴, C(O)NR²R³, NHSO₂C₆₋₁₀ 아릴, COOR², C(O)R², 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₆₋₁₀ 아릴이 페닐인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^a가 C₁₋₆ 알킬, 할로겐, (CH₂)_nCF₃, OR², C₆₋₁₀ 아릴 및 C₅₋₁₀ 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 아릴 및 헤테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디하드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라하드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R¹이 수소 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고, 상기 알킬이 할로, OH, O-C₁₋₆ 알킬, NR²R³, CF₃, C₆₋₁₀ 아릴, OC₆₋₁₀ 아릴 및 시아노 중 1 내지 3개의 기로 치환되고, 상기 아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, R^a가 C₁₋₆ 알킬, 할로겐, (CH₂)_nCF₃, OR², (CH₂)_nC₅₋₁₀ 헤테로시클릴, (CH₂)_nC₆₋₁₀ 아릴, O(CH₂)_nC₆₋₁₀ 아릴 및 O(CH₂)_nC₅₋₁₀

헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 알킬, 헤테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, A 및 X가 수소이고, 여기서 상기 C₆₋₁₀ 아릴이 폐닐이고, 상기 C₅₋₁₀ 헤테로시클릴이 O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

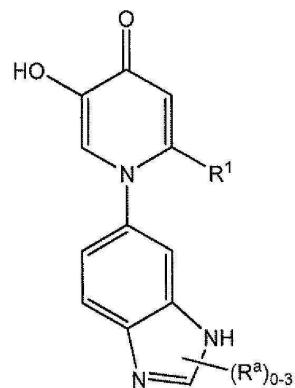
청구항 11

제10항에 있어서, R¹이 수소이거나, CH(OH)CH₃ 및 (CHR²)_nC₆₋₁₀ 아릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 상기 아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, R^a의 아릴 및 헤�테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 폐닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₆₋₁₀ 아릴이 폐닐인 화합물.

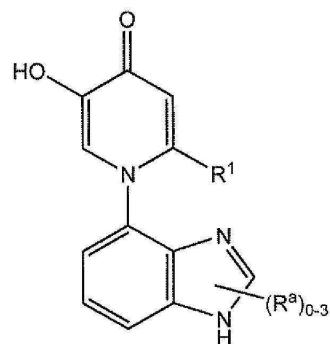
청구항 12

하기 화학식 IIIa 또는 IIIb로 표시되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

<화학식 IIIa>



<화학식 IIIb>



식 중, R¹은 수소 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고, 상기 알킬은 할로, OH, O-C₁₋₆ 알킬, NR²R³, CF₃, C₆₋₁₀ 아릴, OC₆₋₁₀ 아릴 및 시아노 중 1 내지 3개의 기로 치환되고, 상기 아릴은 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, R^a는 C₁₋₆ 알

킬, 할로겐, $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, OR^2 , $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 헤테로시클릴, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 아릴, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 아릴 및 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 알킬, 헤�테로시클릴 및 아릴은 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^b 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, CHF_2 , $-0-$, $\text{N}(\text{R}^2)_2$, CH_2OH , $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 아릴, $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{3-6}$ 시클로알킬, OR^2 , C_{3-6} 시클로알킬, $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 또는 CN 을 나타내고;

각각의 R^2 및 R^3 는 독립적으로 H , OH , C_{1-6} 알킬, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 또는 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 헤�테로시클릴을 나타내고;

n 은 0 내지 5를 나타내고;

상기 C_{6-10} 아릴은 페닐이고, 상기 C_{5-10} 헤�테로시클릴은 O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다.

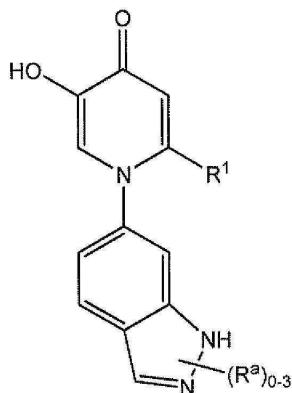
청구항 13

제12항에 있어서, R^1 이 수소이거나, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 및 $(\text{CHR}^2)_n\text{C}_{6-10}$ 아릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 여기서 상기 아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, R^a 의 아릴 및 헤�테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴이 페닐인 화합물.

청구항 14

하기 화학식 IV로 표시되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

<화학식 IV>



식 중, R^1 은 수소 또는 C_{1-10} 알킬이고, 상기 알킬은 할로, OH , $0-\text{C}_{1-6}$ 알킬, NR^2R^3 , CF_3 , C_{6-10} 아릴, OC_{6-10} 아릴 및 시아노 중 1 내지 3개의 기로 치환되고, 상기 아릴은 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R^a 는 C_{1-6} 알킬, 할로겐, $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, OR^2 , $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 헤�테로시클릴, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 아릴, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 아릴 및

$O(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 알킬, 헤테로시클릴 및 아릴은 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^b 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, CHF_2 , $-O-$, $N(R^2)_2$, CH_2OH , $S(O)_2NR^2R^3$, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $C(O)NHC_{3-6}$ 시클로알킬, OR^2 , C_{3-6} 시클로알킬, $(CH_2)_nCF_3$ 또는 CN 을 나타내고;

각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H , OH , C_{1-6} 알킬 또는 $N(CH_3)_2$ 를 나타내고;

n 은 0 내지 5를 나타내고;

상기 C_{6-10} 아릴은 페닐이고, 상기 C_{5-10} 헤테로시클릴은 O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다.

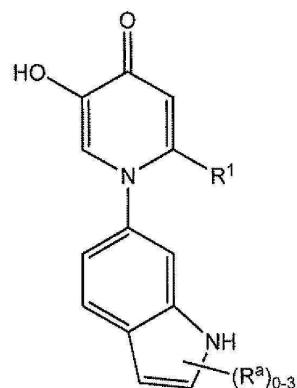
청구항 15

제14항에 있어서, R^1 이 수소이거나, $CH(OH)CH_3$ 및 $(CHR^2)_nC_{6-10}$ 아릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 여기서 상기 아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, R^a 의 아릴 및 헤테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 16

하기 화학식 V로 표시되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

<화학식 V>



식 중, R^1 은 수소이거나, R^1 은 C_{1-10} 알킬이고, 상기 알킬은 할로, OH , $O-C_{1-6}$ 알킬, NR^2R^3 , CF_3 , C_{6-10} 아릴, OC_{6-10} 아릴 및 시아노 중 1 내지 3개의 기로 치환되고, 상기 아릴은 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R^a 는 C_{1-6} 알킬, 할로겐, $(CH_2)_nCF_3$, OR^2 , $(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $O(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴 및 $O(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 알킬, 헤테로시클릴 및 아릴은 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^b는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, 할로겐, CHF₂, -O-, N(R²)₂, CH₂OH, S(O)₂NR²R³, (CH₂)_nC₆₋₁₀ 아릴, C(O)NHC₃₋₆ 시클로알킬, OR², C₃₋₆ 시클로알킬, (CH₂)_nCF₃ 또는 CN을 나타내고;

각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H, OH, C₁₋₆ 알킬 또는 N(CH₃)₂를 나타내고;

n은 0 내지 5를 나타내고;

상기 C₆₋₁₀ 아릴은 페닐이고, 상기 C₅₋₁₀ 혼테로시클릴은 O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 혼테로원자를 함유한다.

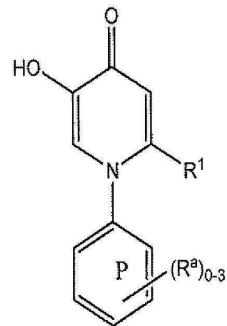
청구항 17

제16항에 있어서, R¹이 수소이거나, CH(OH)CH₃ 및 (CHR²)_nC₆₋₁₀ 아릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 여기서 상기 아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, R^a의 아릴 및 혼테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 18

하기 화학식 VII로 표시되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

<화학식 VII>



식 중, P는 피리딜을 나타내고, R¹은 C₁₋₁₀ 알킬이고, 상기 알킬은 할로, OH, O-C₁₋₆ 알킬, NR²R³, CF₃, C₆₋₁₀ 아릴, OC₆₋₁₀ 아릴 및 시아노 중 1 내지 3개의 기로 치환되고, 상기 아릴은 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, R^a는 C₁₋₆ 알킬, 할로겐, (CH₂)_nCF₃, OR², (CH₂)_nC₅₋₁₀ 혼테로시클릴, (CH₂)_nC₆₋₁₀ 아릴, O(CH₂)_nC₆₋₁₀ 아릴 및 O(CH₂)_nC₅₋₁₀ 혼테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 알킬, 혼테로시클릴 및 아릴은 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₆₋₁₀ 아릴은 페닐이고, 상기 C₅₋₁₀ 혼테로시클릴은 O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 혼테로원자를 함유하고;

각각의 R^b는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, 할로겐, CHF₂, -O-, N(R²)₂, CH₂OH, S(O)₂NR²R³, C(O)NHC₃₋₆ 시클로알킬, OR², C₃₋₆ 시클로알킬, (CH₂)_nCF₃ 또는 CN을 나타내고;

각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H, OH, C₁₋₆ 알킬 또는 N(CH₃)₂를 나타내고;

n은 0 내지 5를 나타낸다.

청구항 19

제18항에 있어서, R¹이 CH(OH)CH₃ 및 (CHR²)_nC₆₋₁₀ 아릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 여기서 상기 아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, R^a의 아릴 및 헤테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 폐닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 20

삭제

청구항 21

제1항에 있어서, 하기의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체:

3-히드록시-1-[2-(4-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-4(1H)-온;

3-히드록시-1-[2-(4-메틸페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-4(1H)-온;

(1-비페닐-3-일-5-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-일)보론산;

3-히드록시-1-[3-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)페닐]피리딘-4(1H)-온;

3-히드록시-1-[3-(1H-인다졸-4-일)페닐]피리딘-4(1H)-온;

1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)피리딘-4(1H)-온;

3-히드록시-6'-페닐-4H-1,2'-비피리딘-4-온;

3-히드록시-4'-페닐-4H-1,2'-비피리딘-4-온;

1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-(1-히드록시-2-페닐에틸)피리딘-4(1H)-온;

4'-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-3-히드록시-4H-1,2'-비피리딘-4-온;

3-히드록시-6''-(트리플루오로메틸)-4H-1,2':4',2"-터피리딘-4-온;

2-아미노-1-비페닐-3-일-5-히드록시피리딘-4(1H)-온;

1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-(메틸아미노)피리딘-4(1H)-온;

1-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)피리딘-4(1H)-온;

5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(1H-인다졸-4-일)페닐]피리딘-4(1H)-온;

1-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-4-메톡시페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)피리딘-4(1H)-온;

1-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5-플루오로페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)피리딘-4(1H)-온;

5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(1H-인다졸-4-일)-4-메톡시페닐]피리딘-4(1H)-온;

5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-(3-이소퀴놀린-4-일페닐)피리딘-4(1H)-온;

5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-(3-퀴놀린-5-일페닐)파리딘-4(1H)-온;
 5-히드록시-1-(3-օ]소퀴놀린-4-일페닐)-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;
 1-[3-(5-클로로-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;
 2-아미노-5-히드록시-1-(3-օ]소퀴놀린-5-일페닐)파리딘-4(1H)-온;
 1-(5'-에톡시-2'-플루오로-4,6-디메톡시비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;
 2-아미노-5-히드록시-1-(5-օ]소퀴놀린-5-일)-2,4-디메톡시페닐)파리딘-4(1H)-온;
 2-아미노-5-히드록시-1-[3-(1H-인다졸-4-일)페닐]파리딘-4(1H)-온;
 5-히드록시-1-[3-(퀴놀린-5-일)페닐]-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;
 5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(8-메틸퀴놀린-5-일)페닐]파리딘-4(1H)-온;
 2-아미노-1-[3-(5-클로로-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-4-일)페닐]-5-히드록시파리딘-4(1H)-온;
 1-비]페닐-3-일-2-(디메틸아미노)-5-히드록시파리딘-4(1H)-온;
 5-히드록시-1-[2-메틸-3-(1H-파롤로[2,3-b]파리딘-5-일)페닐]-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

제1항에 있어서, Y가 1H-파롤로[2,3-b]파리딘, 1,3-벤조디옥솔 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 R^a로 치환된 페닐이고, 상기 R^a가 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R¹이 C₁₋₁₀ 알킬이고, 상기 알킬이 할로, OH, CF₃ 및 C₆₋₁₀ 아릴 중 1 내지 3개의 기로 치환되고, 여기서 상기 C₆₋₁₀ 아릴이 페닐인 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서, Y가 R^a 중 1 내지 3개의 기로 치환된 페닐이고, 각각의 R^a가 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R¹이 CH(OH)CH₃인 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, Y가 R^a 중 1 내지 3개의 기로 치환된 페닐이고, 각각의 R^a가 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R^1 이 $-CH(OH)CH_2-$ 페닐인 화합물.

청구항 29

제1항에 있어서, Y가 R^a 중 1 내지 3개의 기로 치환된 페닐이고, 각각의 R^a 가 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

A가 $B(OH)_2$ 이고;

X 및 R^1 이 수소인 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, A 및 X가 둘 다 수소이고;

R^1 이 NR^2R^3 이고;

R^2 및 R^3 이 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

Y가 R^a 중 1 내지 3개의 기로 치환된 페닐이고;

각각의 R^a 가 C_{1-6} 알킬, 할로겐, $(CH_2)_nCF_3$, OR^2 , $(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $O(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, 및 $O(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 알킬, 헤�테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^b 가 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, CHF_2 , $N(R^2)_2$, CH_2OH , OR^2 , $(CH_2)_nCF_3$ 및 CN으로부터 선택되고;

$n \geq 0$ 내지 5를 나타내고;

상기 C_{6-10} 아릴이 페닐이고, 상기 C_{5-10} 헤�테로시클릴이 O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 것인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, 각각의 R^2 및 R^3 이 수소인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 32

제30항에 있어서, 각각의 R^2 및 R^3 이 C_{1-6} 알킬인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 33

제30항에 있어서, R^2 및 R^3 중 1개가 수소인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 34

제30항에 있어서, R^a 가 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴이고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴이 페닐인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 35

제30항에 있어서, R^a가 페닐인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 36

제1항에 있어서, 1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 37

제1항에 있어서, 1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-(1-히드록시-2-페닐에틸)파리딘-4(1H)-온인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 38

제1항에 있어서, 1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(메틸아미노)파리딘-4(1H)-온인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 39

제1항에 있어서, 2-아미노-1-(비페닐-3-일)-5-히드록시파리딘-4(1H)-온인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 40

제1항에 있어서, 1-[3-(5-클로로-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-파리딘-4(1H)-온인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 41

제12항에 있어서, 1-[1-(2-클로로-6-플루오로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]-5-히드록시-2-메틸파리딘-4(1H)-온인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 42

제12항에 있어서, 1-[1-(2-클로로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]-3-히드록시파리딘-4(1H)-온-4(1H)-온인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 43

제12항에 있어서, 1-[3-(5-클로로-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온인 화합물.

청구항 44

정신분열증 치료에서의 항정신병제 효과의 증대에 사용하기 위하여, 정신분열증, 주요 우울 장애, 강박 장애, 양극성 장애, 불안 장애, ADD/ADHD, 물질 의존, 오피에이트 중독, 담배 중독, 금연 또는 항정신병제의 사용과 관련된 체중 증가 또는 음식 갈망, 치매, 파킨슨 질환, 헌팅تون 질환, 피크 질환, 크로이츠헬트-야콥 질환, 주산기 저산소증, 인지 장애, 또는 상기 장애 및 질환 중 임의의 것과 연관된 인지 결핍의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제19항, 제21항 및 제26항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 오피에이트 효능제 또는 길항제, 칼슘 채널 길항제, 5HT, 5-HT_{1A} 완전 또는 부분 수용체 효능제 또는 길항제, 나트륨 채널 길항제, N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 효능제 또는 길항제, COX-2 선택적 억제제, 뉴로키닌 수용체 1 (NK1) 길항제, 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 선택적 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제 (SSNRI), 삼환계 항우울 약물, 노르에피네프린 조절제, 리튬, 발프로에이트, 노르에피네프린 재흡수 억제제, 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI), 모노아민 옥시다제의 가역적 억제제 (RIMA), 알파-아드레날린수용체 길항제, 비정형 항우울제, 벤조디아제핀, 코르티코트

로핀 방출 인자 (CRF) 길항제, 뉴론틴 (가바펜틴) 및 프레가발린으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치료 활성 화합물을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 46

제44항에 있어서, 항우울제와 개별적으로 또는 함께 투여되는, 상기 항우울제와 조합하여 사용하기 위한 조성물.

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

발명의 설명

배경기술

[0001]

정신분열증의 증상은 일반적으로 다음 3개의 범주로 나누어진다; 양성, 음성 및 인지성. 양성 증상에는 환각, 망상 및 왜해된 행동이 포함되는 한편, 음성 증상은 인생에 대한 즐거움 및/또는 흥미의 결핍을 특징으로 한다. 인지 결핍에는 생각을 조직하고 과업의 우선순위를 매김하는 것의 어려움이 포함된다. 양극성 장애를 가진 환자는 일반적으로, 정신병적 양상과 함께 또는 정신병적 양상 없이, 심한 우울증에서 심한 조증 범위에서 순환적 기분 변화를 나타낸다. 정신분열증 및 양극성 장애는, 중복되는 인지 결핍을 끌어내는 정신 장애의 가장 심한 형태에 속하며 (문헌 [Tasman et al., Psychiatry, West Sussex, John Wiley & Sons, Ltd., Second Edition, Volume 1, 2003, pp254-272]; 및 문헌 [Sadock and Sadock, Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7 ed., Vol. 1, 2005, Philadelphia, Pa.]; 문헌 [Lippincott Williams & Wilkins, pp 236-272 and 1330-1395]), 이는 만성/진행성인 경향이 있다. 양성 증상과는 대조적으로, 정신분열증의 음성 및 인지성 증상은 장기적 능력상실, 치료 결과 및 기능 회복에 보다 큰 영향을 주는 것으로 생각된다 (문헌 [Addington and Addington, 1993]; 문헌 [Green, 1996]). 치료법과 관련된 불만은 효능의 부족 또는 견디기 힘들고 수용 불가능한 부작용에 기인한다. 부작용은 현저한 신진대사, 추체외로, 프로락チン 및 심장의 유해 사례와 관련되었다. 문헌 [Lieberman et al., N. Engl. J. Med. (2005) 353:1209-1223]을 참고한다.

[0002]

음성 및 인지성 증상으로 이어지는 정신분열증의 발병기전에 여러 경로가 관련되어 있는 것으로 여겨지지만, 전두엽 피질에서의 감소된 도파민 신경전달이 큰 주목을 받아왔다 (문헌 [Weinberger, 1987]; 문헌 [Weinberger et al., 1988]; 문헌 [Akil et al., 1999]). 전두엽 피질에서의 감소된 도파민 신경전달의 증거는 정신분열증 환자에서 감소된 국지적 뇌 혈류량 또는 배측면 전두엽 피질의 과소활성화에 의해 지지된다 (문헌 [Weinberger et al., 1988]; 문헌 [Daniel et al., 1991]; 문헌 [Okubo et al., 1997]; 문헌 [Abi-Dargham et al.,

2002]). 치료 또는 정신병적 상태와는 독립적으로, 정신분열증 관련 전두엽 결손은 전두엽의 참여도를 평가하는 주요 기능의 과업 (예, n-백(n-back) 또는 위스콘신 카드 분류 시험(Wisconsin Card Sorting Test))에서의 불량한 수행능과 상관관계를 갖는다 (문헌 [Weinberger et al., 1986, 1988]; 문헌 [Carter et al., 1998]; 문헌 [Callicott et al., 2000]; 문헌 [Barch et al., 2001]). 실행 기능에서의 결손에 부가적으로, 전두엽 피질에서의 감소된 도파민 신경전달은 다음을 포함한 여러 뇌의 활성화 관련이 있다: 주의, 쾌락적 활동, 자연적 보상 및 생물학적 활동, 예컨대 세포 신호전달. 따라서, 전두엽 피질 내에서 도파민 신경전달을 선택적으로 증강시키는 화합물은 인지성 및 음성 증상의 치료에 있어서 치료적 잠재력을 가질 수 있다.

[0003] 뇌 내 도파민 수준은 생합성 및 방출 및 또한 그의 화산, 재흡수 및 분해 속도로 측정된다. 카테콜-0-메틸트랜스페라제 (COMT)는 피질에서 도파민의 분해와 관련된 중요한 효소이다. COMT는 도파민을 3-메톡시티라민으로 전환시키고, 도파민 대사산물 디히드록시페닐아세트산 (DOPAC)을 호모바닐린산 (HVA)으로 전환시킨다 (문헌 [Boulton and Eisenhofer, 1998]). 사실, COMT는 다양한 생원성 카테콜아민 및 또한 카테콜에스터로겐, 식이 파이토케미컬 및 아스코르브산에 작용한다. 피질하 구조 (예, 선조체)에서, 도파민성 신호전달은 주로, 도파민 수송체 (DAT) 및/또는 노르에피네프린 수송체 (NET)에 의한 빠른 흡수를 통해 시냅스 간극으로부터의 도파민 제거에 의해 조절된다. 전두엽 피질에서의 도파민 전달의 조절은 현저히 상이하다. DAT는, 도파민이 NET, 화산, 또는 COMT 및 모노아민 옥시다제에 의한 대사를 통해 흡수되어 제거되는 전두엽 피질 내에서 시냅스에서 덜 조밀하게 발현된다 (문헌 [Mazei et al., 2002]; 문헌 [Moron et al., 2002]; 문헌 [Lewis et al., 2001]; 문헌 [Sesack et al., 1998]; 문헌 [Smiley et al., 1994]). COMT 억제제는 따라서 피질 도파민성 신호전달을 선택적으로 증가시키고 따라서 인지 기능을 개선시킬 것으로 예상할 수 있을 것이다.

[0004] COMT 유전자는 정신분열증, 양극성 장애, ADHD 및 물질 의존과 연결된 염색체 22q11.21 영역에 위치한다 (문헌 [Williams, et al. 2003] 및 문헌 [Takahashi et al., 2003]). COMT의 두 주요 이소형이 존재하는데, 막-결합 COMT (MB-COMT)가 인간 뇌에서 시냅스 전두엽 도파민의 분해에 관여하는 지배적인 형태이다 (문헌 [Lachman et al., Pharmacogenetics (1996). 6(3):243-250]). 다른 한 형태는 MB-COMT 이외의 프로모터로부터 전사되고 달리 인간 MB-COMT 단백질의 N-말단에서 50개의 아미노산을 뺀 것과 동일한 가용성 COMT (S-COMT)이다. 인간에서, COMT 활성은 Val1158Met (MB-COMT)에서 단일 뉴클레오티드 다형성에 의해 조정된다. 효소 열안정성의 차이에 기인하여, 동형접합체 Met 담체는 보다 낮은 COMT 활성을 가지고, 이형접합체는 중간정도의 활성을 나타내고, 동형접합체 Val 담체는 보다 큰 효소 활성을 가진다 (문헌 [Chen et al., 2004]). 유전자형을 기준으로 활성에서 관찰되는 차이에도 불구하고, 정상인 개인에서 메타-분석에 의해 Val1158Met 유전자형과 인지 수행능 사이에 단지 보통의 상관관계가 입증된 반면, 정신분열증에서는 어떠한 효과도 관찰되지 않았다. 도파민 수용체 활성화와 전두엽 피질 기능 사이에 존재하는 것으로 생각되는 역-U 상관관계를 기초로, 이러한 발견사항은, 질환 상태와 함께 여러 환경적 및 유전적 요인이 전두엽 효율 및 도파민 수준에 기여한다는 사실과 조화될 수 있었다 (문헌 [Tunbridge et al., Biol Psych, 2006]에 리뷰됨).

[0005] 클로자핀, 지프렉사, 리스페르달 및 다른 항정신병 약물이 정신분열증의 양성 및 이견의 여지는 있지만 음성 증상 및 양극성 장애의 치료에 있어서 유용했지만, 이는 부작용, 예컨대 무과립구증, 진정작용, 체중 증가, 과지질혈증 및 과혈당증으로부터 자유롭지 못했으며, 이는 모두 그의 적용을 제한한다 (문헌 [Tasman et al., 2003]; 문헌 [Sadock and Sadock, 2005]). 따라서, 음성 증상 및 인지 결핍을 효과적으로 치료하고, 주요 부작용이 없고, 정신분열증, 양극성 장애, 우울증, 물질 의존 및 ADD/ADHD 등의 치료에 효과적인 의약에 대한 요구가 남아있다. 이러한 의약은 또한 상기 증상이 또 다른 정신과적 증후군의 일부로서 나타날 때 또는 신경계 장애에 부수적으로 나타날 때 사용할 수 있을 것이다.

발명의 내용

[0006] 발명의 개요

[0007] 본 발명은 카테콜 0-메틸트랜스페라제 (COMT) 효소의 억제제이고, 신경계 및 정신 장애 및 COMT가 관여된 질환의 치료 및 예방에 유용한 4-피리디논 화합물에 관한 것이다.

[0008] 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 COMT 효소가 관여된 상기 질환의 예방 또는 치료에서의 상기 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0009] 본 발명은 또한 4-피리디논 COMT 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물의 약리학상 유효 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 정신 장애와 연관된 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0010] 또한, 본 발명은 정신분열증과 연관된 음성 증상 및 인지 결핍의 개선, 정신분열증의 양성 증상의 치료, 주요

우울증, 양극성 장애의 우울기, DA 결핍-관련 질환, 예전대 ADD/ADHD 및 물질 의존의 치료 (알콜, 오피에이트, 코카인, 마리화나, 암페타민, 담배와 관련된 갈망 및/또는 남용 중독 방지)에서의 항정신병제의 효과의 증대에 관한 것이다. 본 발명은 또한 담배 중독 및 금연 또는 항정신병제의 사용과 관련된 체중 증가/음식 갈망의 치료 방법에 관한 것이다.

[0011] 본 발명은 또한 두부 손상 및 치매에서 인지를 증강시키는 방법에 관한 것이다.

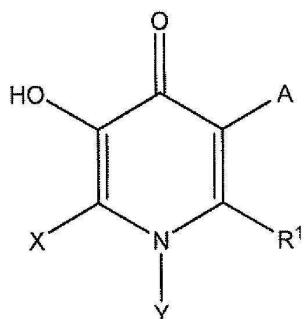
[0012] 본 발명의 상기 측면 및 다른 측면은 본 명세서 전체의 면밀한 검토시 실현될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 발명의 상세한 설명

[0014] 본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 COMT 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분 입체이성질체에 관한 것이다.

[0015] <화학식 I>



[0016]

[0017] 식 중, A는 수소, $B(OH)_2$, NO_2 , 할로, OH , $C(O)NH(CH_2)_nC(O)N(R^3)_2$, C_{3-10} 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[0018] X는 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nC_{5-10}$ 혼테로시클릴을 나타내며, 상기 알킬, 혼테로시클릴은 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0019] Y는 폐닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈페페리디닐, 퀴놀릴, 인돌릴, 인다졸릴 또는 피리딜을 나타내고, 이 중 임의의 것이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0020] R^1 은 수소, NR^2R^3 , $Si(CH_3)_3$, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $(CH_2)_nC_{5-10}$ 혼테로시클릴, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알킬을 나타내고, 상기 알킬 및 알케닐은 할로, OH , C_{1-6} 알킬, $O-C_{1-6}$ 알킬, NR^2R^3 , SOR^2 , $NHSO_2R^2$, CF_3 , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 혼테로시클릴, OC_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알카닐, $-C\equiv C-C_{6-10}$ 아릴, $C(O)NR^2R^3$, $NHSO_2C_{6-10}$ 아릴, $COOR^2$, $C(O)R^2$, 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 혼테로시클릴은 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0021] R^2 및 R^3 은 독립적으로 H , OH , C_{1-6} 알킬, $N(CH_3)_2$, $(CH_2)_nC_{5-10}$ 혼테로시클릴, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴을 나타내고, 상기 아릴 및 혼테로시클릴은 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0022] R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 할로, OH , C_{2-6} 알케닐, $(CH_2)_nC_{5-10}$ 혼테로시클릴 또는 $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 5-10원 고리를 형성하고;

[0023] R^a 는 C_{1-6} 알킬, 할로겐, 히드록실, $(CH_2)_nCF_3$, $OCHF_2$, OCF_3 , C_{3-6} 시클로알킬, $O(CH_2)_nC_{3-6}$ 시클로알킬, $NR^2C(O)R^2$, $C(O)N(R^2)_2$, $C(R^2)_2OR^2$, $C(O)R^2$, NO_2 , CN , $N(R^2)_2$, $(CH_2)_nC(O)OR^2$, SO_2R^2 , OR^2 , $(CH_2)_nC_{5-10}$ 혼테로시클릴, $NH(CH_2)_nC_{5-10}$ 혼테로시클릴, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $O(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴 또는 $O(CH_2)_nC_{5-10}$ 혼테로시클릴을 나타내고, 상기

시클로알킬, 헤테로시클릴 및 아릴은 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0024] R^b 는 C_{1-6} 알킬, 할로겐, CHF_2 , $-O-$, $N(R^2)_2$, CH_2OH , $S(O)_2NR^2R^3$, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴, $C(O)(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴, $NH(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴, $C(O)NHC_{3-6}$ 시클로알킬, OR^2 , C_{3-6} 시클로알킬, $(CH_2)_nCF_3$ 또는 CN 을 나타내고;

[0025] n 은 0 내지 5를 나타낸다.

[0026] 본 발명의 한 실시양태는 Y가 페닐이고, 상기 페닐이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 모든 다른 변수는 상기 기재한 바와 같은 것일 때 실현된다. 본 발명의 한 하위실시양태는 하나 이상의 R^a 가 C_{6-10} 아릴 및 C_{5-10} 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 아릴 및 헤테로시클릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^a 의 아릴 및 헤테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘; 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]페리딘; 1H-피롤로[2,3-c]페리딘; 1H-피롤로[3,2-b]페리딘; 1H-피롤로[3,2-c]페리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-페리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]페리딘; 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]페리딘; 푸로[2,3-c]페리딘; 푸로[3,2-b]페리딘; 이미다조[1,2-a]페리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]페리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^a 가 인돌릴, 피리딜, 페닐 및 인다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 추가적 하위실시양태는 R^b 가 C_{1-6} 알킬, 할로겐, CHF_2 , $N(R^2)_2$, CH_2OH , OR^2 , C_{3-6} 시클로알킬, $(CH_2)_nCF_3$ 또는 CN 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 때 실현된다.

[0027] 본 발명의 또 다른 실시양태는 Y가 피리딜이고, 상기 피리딜이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 모든 다른 변수가 상기 기재한 바와 같은 것일 때 실현된다. 본 발명의 하위실시양태는 하나 이상의 R^a 가 C_{6-10} 아릴 및 C_{5-10} 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 아릴 및 헤테로시클릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^a 의 아릴 및 헤테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘; 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]페리딘; 1H-피롤로[2,3-c]페리딘; 1H-피롤로[3,2-b]페리딘; 1H-피롤로[3,2-c]페리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-페리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]페리딘; 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]페리딘; 푸로[2,3-c]페리딘; 푸로[3,2-b]페리딘; 이미다조[1,2-a]페리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]페리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^a 가 인돌릴, 피리딜, 페닐 및 인다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^b 가 C_{1-6} 알킬, 할로겐, CHF_2 , $N(R^2)_2$, CH_2OH , OR^2 , C_{3-6} 시클로알킬, $(CH_2)_nCF_3$ 또는 CN 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 때 실현된다.

[0028] 본 발명의 또 다른 실시양태는 Y가 인돌릴이고, 상기 인돌릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 모든 다른 변수가 상기 기재한 바와 같은 것일 때 실현된다. 본 발명의 하위실시양태는 하나 이상의 R^a 가 C_{6-10} 아릴

및 C_{5-10} 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 아릴 및 헤�테로시클릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^a 의 아릴 및 헤�테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 쿠녹살리닐, 쿠나졸리닐, 쿠놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 쿠나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^a 가 인돌릴, 피리딜, 페닐 및 인다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^b 가 C_{1-6} 알킬, 할로겐, CHF_2 , $N(R^2)_2$, CH_2OH , OR^2 , C_{3-6} 시클로알킬, $(CH_2)_nCF_3$ 또는 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 때 실현된다.

[0029]

본 발명의 또 다른 실시양태는 Y가 벤즈이미다졸릴이고, 상기 벤즈이미다졸릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 모든 다른 변수가 상기 기재한 바와 같은 것일 때 실현된다. 본 발명의 하위실시양태는 하나 이상의 R^a 가 C_{6-10} 아릴 및 C_{5-10} 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 아릴 및 헤�테로시클릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^a 의 아릴 및 헤�테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 쿠녹살리닐, 쿠나졸리닐, 쿠놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 쿠나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^a 가 C_{1-6} 알킬, 할로겐, CHF_2 , $N(R^2)_2$, CH_2OH , OR^2 , C_{3-6} 시클로알킬, $(CH_2)_nCF_3$ 또는 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 때 실현된다.

[0030]

본 발명의 또 다른 실시양태는 Y가 인다졸릴이고, 상기 인다졸릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 모든 다른 변수가 상기 기재한 바와 같은 것일 때 실현된다. 본 발명의 하위실시양태는 하나 이상의 R^a 가 C_{6-10} 아릴 및 C_{5-10} 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 아릴 및 헤�테로시클릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^a 의 아릴 및 헤�테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 쿠녹살리닐, 쿠나졸리닐, 쿠놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 쿠나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^a 가 인돌릴, 피리딜, 페닐 및 인다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로

치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R^b가 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, CHF₂, N(R²)₂, CH₂OH, OR², C₃₋₆ 시클로알킬, (CH₂)_nCF₃ 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 때 실현된다.

[0031] 본 발명의 또 다른 실시양태는 R¹이 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다.

[0032] 본 발명의 또 다른 실시양태는 R¹이 NR²R³이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다.

[0033] 본 발명의 또 다른 실시양태는 R¹이 C₁₋₁₀ 알킬이고, 상기 알킬이 할로, OH, O-C₁₋₆ 알킬, NR²R³, CF₃, C₆₋₁₀ 아릴, C₅₋₁₀ 헤테로시클릴, OC₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₆ 알키닐, -C≡C-C₆₋₁₀ 아릴, C(O)NR²R³, NSO₂C₆₋₁₀ 아릴, COOR², C(O)R², 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 헤�테로시클릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다.

[0034] 본 발명의 또 다른 실시양태는 R¹이 수소, CH(OH)CH₃, NH₂, NHCH₃, (CHR²)_nC₆₋₁₀ 아릴 및 (CHR²)_nC₆₋₁₀ 헤�테로시클릴이고, 상기 아릴 및 헤�테로아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 수소 또는 CH(OH)CH₃ 일 때 실현된다.

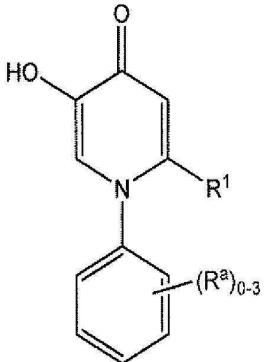
[0035] 본 발명의 또 다른 실시양태는 A가 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다.

[0036] 본 발명의 또 다른 실시양태는 X가 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다.

[0037] 본 발명의 또 다른 실시양태는 X가 할로이고 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다.

[0038] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 II, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체에 의해 실현된다.

[0039] <화학식 II>



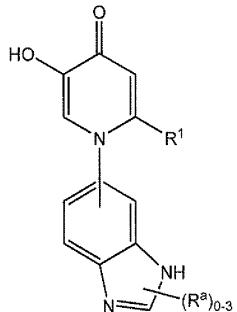
[0040]

[0041] 식 중, R¹ 및 R^a는 앞서 기재된 바와 같다. 화학식 II의 하위실시양태는 R¹이 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 II의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 NR²R³이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 II의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 C₁₋₁₀ 알킬이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것이고, 상기 알킬이 할로, OH, O-C₁₋₆ 알킬, NR²R³, CF₃, C₆₋₁₀ 아릴, C₅₋₁₀ 헤테로시클릴, OC₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₆ 알키닐, -C≡C-C₆₋₁₀ 아릴, C(O)NR²R³, NSO₂C₆₋₁₀ 아릴, COOR², C(O)R², 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 헤�테로시클릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 II의 또 다른 실시양태는 R¹이 수소, NH₂, NHCH₃, 및 CH(OH)CH₃, (CHR²)_nC₆₋₁₀ 아릴 및 (CHR²)_nC₆₋₁₀ 헤�테로시클릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 상기 아릴 및 헤테로아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 II의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 수

소 또는 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 II의 또 다른 실시양태는 R^a 가 C_{1-6} 알킬, 할로겐, $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, OR^2 , $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 헤테로시클릴, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 아릴, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 아릴 또는 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 헤�테로시클릴이고, 상기 알킬, 헤�테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 II의 R^a 의 또 다른 실시양태는 아릴 및 헤�테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 폐닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 II의 또 다른 하위실시양태는 하나 이상의 R^a 가 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 아릴 또는 헤�테로시클릴일 때 실현된다.

[0042] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 III, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체에 의해 실현된다.

[0043] <화학식 III>



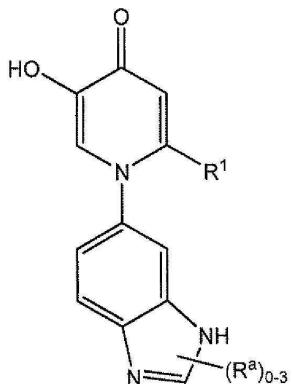
[0044]

[0045] 식 중, R^1 및 R^a 는 앞서 기재된 바와 같다. 화학식 III의 하위실시양태는 R^1 이 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 III의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 NR^2R^3 이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 III의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 C_{1-10} 알킬이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것이고, 상기 알킬이 할로, OH, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, NR^2R^3 , CF_3 , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤테로시클릴, OC_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알키닐, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_{6-10}$ 아릴, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$, $\text{NHSO}_2\text{C}_{6-10}$ 아릴, COOR^2 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 헤�테로시클릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 III의 또 다른 실시양태는 R^1 이 수소, NH_2 , NHCH_3 , 및 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $(\text{CHR}^2)_n\text{C}_{6-10}$ 아릴 및 $(\text{CHR}^2)_n\text{C}_{6-10}$ 헤�테로시클릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 상기 아릴 및 헤�테로아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 III의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 수소 또는 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 III의 또 다른 실시양태는 R^a 가 C_{1-6} 알킬, 할로겐, $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, OR^2 , $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 헤�테로시클릴, $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 아릴, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 아릴 또는 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 헤�테로시클릴이고, 상기 알킬, 헤�테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 III의 R^a 의 또 다른 실시양태는 아릴 및 헤�테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 폐닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘;

1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]페리딘; 1H-피롤로[2,3-c]페리딘; 1H-피롤로[3,2-b]페리딘; 1H-피롤로[3,2-c]페리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-페리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]페리딘; 4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5-a]페리딘; 푸로[2,3-c]페리딘; 푸로[3,2-b]페리딘; 이미다조[1,2-a]페리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]페리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다.

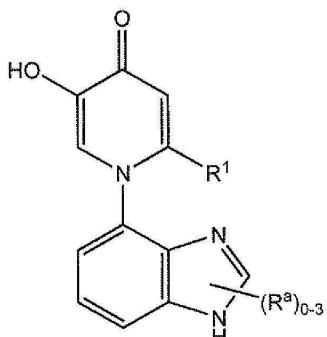
[0046] 본 발명의 화학식 III의 하위실시양태는 하기 화학식 IIIa 및 IIIb, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체에 의해 실현된다.

[0047] <화학식 IIIa>



[0048]

<화학식 IIIb>



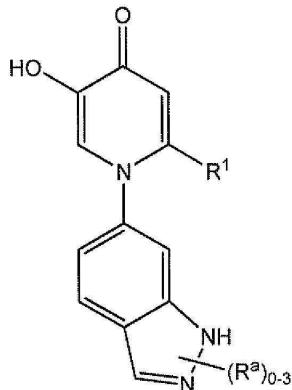
[0050]

[0051] 식 중, R¹ 및 R^a는 앞서 기재된 바와 같다. 화학식 IIIa 및 IIIb의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 IIIa 및 IIIb의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 NR²R³이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 IIIa 및 IIIb의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 C₁₋₁₀ 알킬이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것이고, 상기 알킬이 할로, OH, O-C₁₋₆ 알킬, NR²R³, CF₃, C₆₋₁₀ 아릴, C₅₋₁₀ 헤테로시클릴, OC₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₆ 알키닐, -C≡C-C₆₋₁₀ 아릴, C(O)NR²R³, NHSO₂C₆₋₁₀ 아릴, COOR², C(O)R², 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 헤�테로시클릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 IIIa 및 IIIb의 또 다른 실시양태는 R¹이 수소, NH₂, NHCH₃, 및 CH(OH)CH₃, (CHR²)_nC₆₋₁₀ 아릴 및 (CHR²)_nC₆₋₁₀ 헤�테로시클릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 상기 아릴 및 헤�테로아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 IIIa 및 IIIb의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 수소 또는 CH(OH)CH₃일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 IIIa 및 IIIb의 또 다른 실시양태는 R^a가 C₁₋₆ 알킬, 할로겐, (CH₂)_nCF₃, OR², (CH₂)_nC₅₋₁₀ 헤�테로시클릴, (CH₂)_nC₆₋₁₀

아릴, $O(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴 또는 $O(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴이고, 상기 알킬, 헤테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 IIIa 및 IIIb의 R^a 의 또 다른 실시양태는 아릴 및 헤테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 폐닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘; 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]페리딘; 1H-피롤로[2,3-c]페리딘; 1H-피롤로[3,2-b]페리딘; 1H-피롤로[3,2-c]페리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-페리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]페리딘; 4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5-a]페리딘; 푸로[2,3-c]페리딘; 푸로[3,2-b]페리딘; 이미다조[1,2-a]페리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]페리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다.

[0052] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 IV, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체에 의해 실현된다.

[0053] <화학식 IV>



[0054]

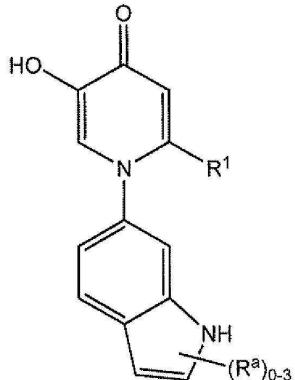
식 중, R^1 및 R^a 는 앞서 기재된 바와 같다. 화학식 IV의 하위실시양태는 R^1 이 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 IV의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 NR^2R^3 이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 IV의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 C_{1-10} 알킬이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것이고, 상기 알킬이 할로, OH, $O-C_{1-6}$ 알킬, NR^2R^3 , CF_3 , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤테로시클릴, OC_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알키닐, $-C\equiv C-C_{6-10}$ 아릴, $C(O)NR^2R^3$, $NHSO_2C_{6-10}$ 아릴, $COOR^2$, $C(O)R^2$, 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 헤테로시클릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고는 것일 때 실현된다. 화학식 IV의 또 다른 실시양태는 R^1 이 수소, NH_2 , $NHCH_3$, 및 $CH(OH)CH_3$, $(CHR^2)_nC_{6-10}$ 아릴 및 $(CHR^2)_nC_{6-10}$ 헤테로시클릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 상기 아릴 및 헤테로아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 IV의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 수소 또는 $CH(OH)CH_3$ 일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 IV의 또 다른 실시양태는 R^a 가 C_{1-6} 알킬, 할로겐, $(CH_2)_nCF_3$, OR^2 , $(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $O(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴 또는 $O(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴이고,

상기 알킬, 헤테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 IV의 R^a 의 또 다른 실시양태는 아릴 및 헤테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 폐닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘; 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]페리딘; 1H-피롤로[2,3-c]페리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-페리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]페리딘; 4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5-a]페리딘; 푸로[2,3-

c]페리딘; 푸로[3,2-b]페리딘; 이미다조[1,2-a]페리딘; 이속사졸; 쿠나졸린; 및 티에노[3,2-c]페리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다.

[0056] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 V, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체에 의해 실현된다.

[0057] <화학식 V>



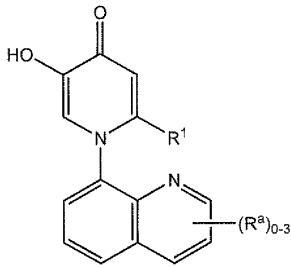
[0058]

식 중, R¹ 및 R^a는 앞서 기재된 바와 같다. 화학식 V의 하위실시양태는 R¹이 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 V의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 NR²R³이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 V의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 C₁₋₁₀ 알킬이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것이고, 상기 알킬이 할로, OH, O-C₁₋₆ 알킬, NR²R³, CF₃, C₆₋₁₀ 아릴, C₅₋₁₀ 헤테로시클릴, OC₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₆ 알키닐, -C≡C-C₆₋₁₀ 아릴, C(O)NR²R³, NSO₂C₆₋₁₀ 아릴, COOR², C(O)R², 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 헤테로시클릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 V의 또 다른 실시양태는 R¹이 수소, NH₂, NHCH₃, 및 CH(OH)CH₃, (CHR²)_nC₆₋₁₀ 아릴 및 (CHR²)_nC₆₋₁₀ 헤테로시클릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 상기 아릴 및 헤�테로아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 V의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 수소 또는 CH(OH)CH₃일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 V의 또 다른 실시양태는 R^a가 C₁₋₆ 알킬, 할로겐, (CH₂)_nCF₃, OR², (CH₂)_nC₅₋₁₀ 헤테로시클릴, (CH₂)_nC₆₋₁₀ 아릴, O(CH₂)_nC₆₋₁₀ 아릴 또는 O(CH₂)_nC₅₋₁₀ 헤테로시클릴이고, 상기 알킬, 헤�테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 V의 R^a의 또 다른 실시양태는 아릴 및 헤�테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 페라졸릴, 벤조디옥사올릴, 페리딜, 푸로페리디닐, 이소인돌릴, 페리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로페리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 페리미디닐, 쿠녹살리닐, 쿠나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 폐닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘; 1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]페리딘; 1H-피롤로[2,3-c]페리딘; 1H-피롤로[3,2-b]페리딘; 1H-피롤로[3,2-c]페리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-페리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]페리딘; 4,5,6,7-테트라하드로페라졸로[1,5-a]페리딘; 푸로[2,3-c]페리딘; 푸로[3,2-b]페리딘; 이미다조[1,2-a]페리딘; 이속사졸; 쿠나졸린; 및 티에노[3,2-c]페리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다.

[0060] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 VI, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체에 의해 실현된다.

[0061]

<화학식 VI>



[0062]

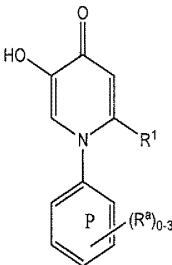
[0063] 식 중, R¹ 및 R^a는 앞서 기재된 바와 같다. 화학식 VI의 하위실시양태는 R¹이 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 VI의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 NR²R³이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 VI의 또 다른 하위실시양태는 R¹이 C₁₋₁₀ 알킬이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것이고, 상기 알킬이 할로, OH, O-C₁₋₆ 알킬, NR²R³, CF₃, C₆₋₁₀ 아릴, C₅₋₁₀ 헤테로시클릴, OC₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₆ 알키닐, -C≡C-C₆₋₁₀ 아릴, C(O)NR²R³, NHSO₂C₆₋₁₀ 아릴, COOR², C(O)R², 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 헤테로시클릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 VI의 또 다른 실시양태는 R¹이 수소, NH₂, NHCH₃, 및 CH(OH)CH₃, (CHR²)_nC₆₋₁₀ 아릴 및 (CHR²)_nC₆₋₁₀ 헤테로시클릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 상기 아릴 및 헤테로아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 VI의 또 다른 실시양태는 R^a가 C₁₋₆ 알킬, 할로겐, (CH₂)_nCF₃, OR², (CH₂)_nC₅₋₁₀ 헤테로시클릴, (CH₂)_nC₆₋₁₀ 아릴, O(CH₂)_nC₆₋₁₀ 아릴 또는 O(CH₂)_nC₅₋₁₀ 헤테로시클릴이고, 상기 알킬, 헤테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 VI의 R^a의 또 다른 실시양태는 아릴 및 헤테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 폐닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라하يد로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라하يد로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 II의 또 다른 하위실시양태는 하나 이상의 R^a가 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로시클릴일 때 실현된다.

[0064]

본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 VII, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체에 의해 실현된다.

[0065]

<화학식 VII>

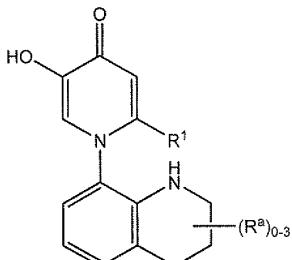


[0066]

[0067] 식 중, P는 피리딜을 나타내고, R^1 및 R^a 는 앞서 기재된 바와 같다. 화학식 VII의 하위실시양태는 R^1 이 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 VII의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 NR^2R^3 이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 VII의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 C_{1-10} 알킬이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것이고, 상기 알킬이 할로, OH, $O-C_{1-6}$ 알킬, NR^2R^3 , CF_3 , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤테로시클릴, OC_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알키닐, $-C\equiv C-C_{6-10}$ 아릴, $C(O)NR^2R^3$, $NHSO_2C_{6-10}$ 아릴, $COOR^2$, $C(O)R^2$, 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 헤�테로시클릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 VII의 또 다른 실시양태는 R^1 이 수소, NH_2 , $NHCH_3$, 및 $CH(OH)CH_3$, $(CHR^2)_nC_{6-10}$ 아릴 및 $(CHR^2)_nC_{6-10}$ 헤�테로시클릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 상기 아릴 및 헤�테로아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 VII의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 수소 또는 $CH(OH)CH_3$ 일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 VII의 또 다른 실시양태는 R^a 가 C_{1-6} 알킬, 할로겐, $(CH_2)_nCF_3$, OR^2 , $(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤�테로시클릴, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $O(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴 또는 $O(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤�테로시클릴이고, 상기 알킬, 헤�테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 VII의 R^a 의 또 다른 실시양태는 아릴 및 헤�테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 폐닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 VII의 또 다른 하위실시양태는 하나 이상의 R^a 가 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 아릴 또는 헤�테로시클릴일 때 실현된다.

[0068] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 VIII, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체에 의해 실현된다.

[0069] <화학식 VIII>



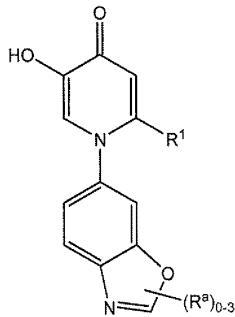
[0070]

[0071] 식 중, R^a 는 고리 상의 탄소 또는 질소 원자에 부착될 수 있고, R^1 및 R^a 는 앞서 기재된 바와 같다. 화학식 VIII의 하위실시양태는 R^1 이 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 VIII의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 NR^2R^3 이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 VIII의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 C_{1-10} 알킬이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것이고, 상기 알킬이 할로, OH, $O-C_{1-6}$ 알킬, NR^2R^3 , CF_3 , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤�테로시클릴, OC_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알키닐, $-C\equiv C-C_{6-10}$ 아릴, $C(O)NR^2R^3$, $NHSO_2C_{6-10}$ 아릴, $COOR^2$, $C(O)R^2$, 시아노 중 1 내지 3개의 기

로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 헤테로시클릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 VIII의 또 다른 실시양태는 R^1 이 수소, NH_2 , $NHCH_3$, 및 $CH(OH)CH_3$, $(CHR^2)_nC_{6-10}$ 아릴 및 $(CHR^2)_nC_{6-10}$ 헤테로시클릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 상기 아릴 및 헤�테로아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 VIII의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 수소 또는 $CH(OH)CH_3$ 일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 VIII의 또 다른 실시양태는 R^a 가 C_{1-6} 알킬, 할로젠, $(CH_2)_nCF_3$, OR^2 , $(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤�테로시클릴, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $O(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴 또는 $O(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤�테로시클릴이고, 상기 알킬, 헤�테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 VIII의 R^a 의 또 다른 실시양태는 아릴 및 헤�테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다.

[0072] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 IX, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체에 의해 실현된다.

[0073] <화학식 IX>



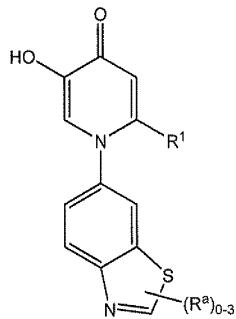
[0074]

[0075] 식 중, R^a 는 고리 상의 탄소 또는 질소 원자에 부착될 수 있고, R^1 및 R^a 는 앞서 기재된 바와 같다. 화학식 IX의 하위실시양태는 R^1 이 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 IX의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 NR^2R^3 이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 IX의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 C_{1-10} 알킬이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것이고, 상기 알킬이 할로, OH, $O-C_{1-6}$ 알킬, NR^2R^3 , CF_3 , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤�테로시클릴, OC_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알카닐, $-C\equiv C-C_{6-10}$ 아릴, $C(O)NR^2R^3$, $NHSO_2C_{6-10}$ 아릴, $COOR^2$, $C(O)R^2$, 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 헤�테로시클릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 IX의 또 다른 실시양태는 R^1 이 수소, NH_2 , $NHCH_3$, 및 $CH(OH)CH_3$, $(CHR^2)_nC_{6-10}$ 아릴 및 $(CHR^2)_nC_{6-10}$ 헤�테로시클릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 상기 아릴 및 헤�테로아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 IX의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 수소 또는 $CH(OH)CH_3$ 일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 IX의 또 다른 실시양태는 R^a 가 C_{1-6} 알킬, 할로젠, $(CH_2)_nCF_3$, OR^2 , $(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤�테로시클릴, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $O(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴 또는 $O(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤�테로시클릴이고, 상기 알킬, 헤�테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기

로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 IX의 R^a 의 또 다른 실시양태는 아릴 및 헤테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라하드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다.

[0076] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 X, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체에 의해 실현된다.

[0077] <화학식 X>



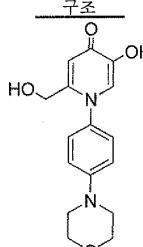
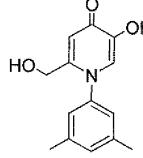
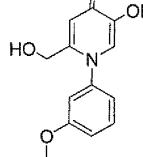
[0078]

[0079] 식 중, R^a 는 고리 상의 탄소 또는 질소 원자에 부착될 수 있고, R^1 및 R^a 는 앞서 기재된 바와 같다. 화학식 X의 하위실시양태는 R^1 이 수소이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 X의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 NR^2R^3 이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것일 때 실현된다. 화학식 X의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 C_{1-10} 알킬이고, 모든 다른 변수가 앞서 기재된 바와 같은 것이고, 상기 알킬이 할로, OH, $O-C_{1-6}$ 알킬, NR^2R^3 , CF_3 , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤테로시클릴, OC_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알카닐, $-C\equiv C-C_{6-10}$ 아릴, $C(O)NR^2R^3$, $NHSO_2C_{6-10}$ 아릴, $COOR^2$, $C(O)R^2$, 시아노 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 및 헤테로시클릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 X의 또 다른 실시양태는 R^1 이 수소, NH_2 , $NHCH_3$, 및 $CH(OH)CH_3$, $(CHR^2)_nC_{6-10}$ 아릴 및 $(CHR^2)_nC_{6-10}$ 헤테로시클릴로부터 선택된 치환된 알킬이고, 상기 아릴 및 헤테로아릴이 R^a 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 X의 또 다른 하위실시양태는 R^1 이 수소 또는 $CH(OH)CH_3$ 일 때 실현된다. 본 발명의 화학식 X의 또 다른 실시양태는 R^a 가 C_{1-6} 알킬, 할로겐, $(CH_2)_nCF_3$, OR^2 , $(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴, $(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴, $O(CH_2)_nC_{6-10}$ 아릴 또는 $O(CH_2)_nC_{5-10}$ 헤테로시클릴이고, 상기 알킬, 헤테로시클릴 및 아릴이 R^b 중 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다. 화학식 X의 R^a 의 또 다른 실시양태는 아릴 및 헤테로시클릴이 나프티리딘, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조디옥사올릴, 피리딜, 푸로피리디닐, 이소인돌릴, 피리도옥사지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, 티오페닐, 이속사졸릴, 피리미디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 페닐, 인다졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘; 1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린; 1,3-벤조디옥솔; 1-벤조티오펜; 1H-인다졸; 1H-피롤로[2,3-b]피리딘; 1H-피롤로[2,3-c]피리딘; 1H-피롤로[3,2-b]피리딘; 1H-피롤로[3,2-c]피리딘; 2,1,3-벤족사디아졸; 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진; 3H-이미다조[4,5-b]피리딘; 4,5,6,7-테트라하드로피라졸로[1,5-a]피리딘; 푸로[2,3-c]피리딘; 푸로[3,2-b]피리딘; 이미다조[1,2-a]피리딘; 이속사졸; 퀴나졸린; 및 티에노[3,2-c]피리딘-4(5H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것이 R^b 중 1 내

지 3개의 기로 임의로 치환된 것일 때 실현된다.

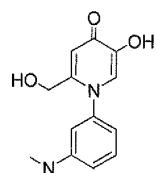
[0080] 본 발명의 화합물의 예는 표 1에 나타나 있다.

표 1

		<u>IUPAC 명칭</u>	<u>정확한 질량</u> <u>[M+H]⁺</u>
1		5-히드록시-2-((히드록시메틸)-1-(4- 모르폴린-4- 일페닐)파리딘- 4(1H)-온	이론치 303.1, 측정치 303.1
2		1-(3,5- 디메틸페닐)-5- 히드록시-2- (히드록시메틸) 파리딘-4(1H)-온	이론치 246.1, 측정치 246.1
3		5-히드록시-2- (히드록시메틸)-1-(3- 메톡시페닐)파리딘- 4(1H)-온	이론치 248.0, 측정치 248.0

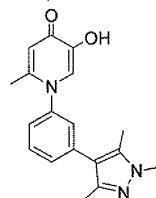
[0081]

4



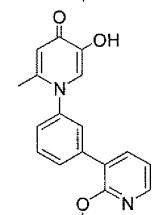
1-[3-
(디메틸아미노)페닐
]-5-히드록시-2-
(히드록시메틸)파리딘
-4(1H)-온 이론치 261.1,
 측정치 261.1

5



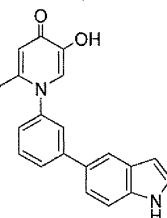
5-히드록시-2-메틸-
1-[3-(1,3,5-트리메틸-
1H-피라졸-4-일)페닐]
파리딘-4(1H)-온 이론치 310.1,
 측정치 310.1

6



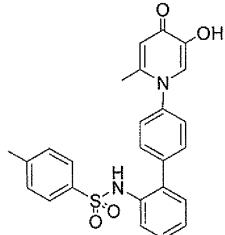
5-히드록시-1-[3-
(2-메톡시파리딘-3-
일)페닐]-2-메틸파리딘
-4(1H)-온 이론치 309.1,
 측정치 309.1

7



5-히드록시-1-
[3-(1H-인돌-5-일)
페닐]-2-메틸파리딘
-4(1H)-온 이론치 317.1,
 측정치 317.1

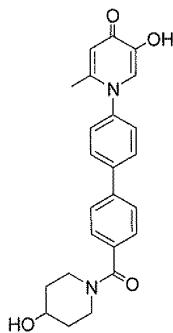
8



N-[4'-(5-
히드록시-2-메틸-4-
옥소파리딘-1(4H)-
일)비페닐-2-일]-4-
메틸벤젠슬忿아미드 이론치 447.1,
 측정치 447.1

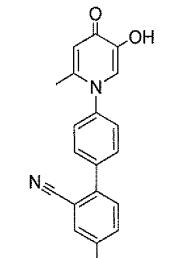
[0082]

9



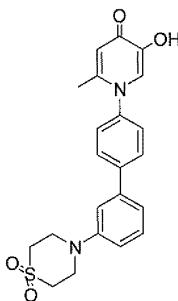
5-하이드록시-1-{4'-[{(4-
-하이드록시피페리딘-1-
일)카르보닐]비페닐-
4-일}-2-
메틸파리딘-4(1H)-
온 이론치 405.1,
측정치 405.1

10



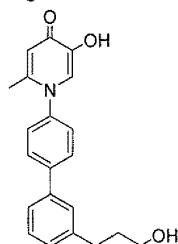
4'-(5-하이드록시-2-
-메틸-4-옥소파리딘-
1(4H)-일)-4-
메틸비페닐-2-
카르보니트릴 이론치 317.1,
측정치 317.1

11



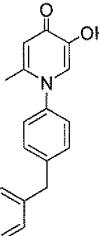
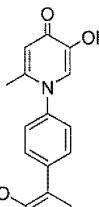
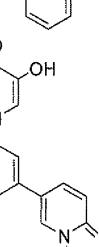
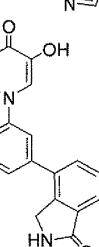
1-[3'-(1,1-
디옥시도티오모르폴린-4-
일)비페닐-4-일]-5-
하이드록시-
2-메틸파리딘-4(1H)-온 이론치 411.1,
측정치 411.1

12



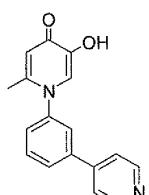
5-하이드록시-1-[3'-(3-
하이드록시프로필)비페닐-
4-일]-2-메틸파리딘-4(1H)-온 이론치 336.1,
측정치 336.1

[0083]

13		1-[4-(4- 플루오로벤질)페닐]- 5-히드록시-2- 메틸피리딘-4(1H)- 온	이론치 310.1, 측정치 310.1
14		1-[2'- (디플루오로메톡시) 비페닐-4-일]-5- 히드록시-2-메틸피리딘 -4(1H)-온	이론치 344.1, 측정치 344.1
15		5-히드록시-2-메틸- 1-(3-[[1,2,4]트리아졸로[1,5- a]피리딘-6- 일페닐)피리딘- 4(1H)-온	이론치 319.1, 측정치 319.1
16		4-[3-(5-히드록시-1- 메틸-4-옥소피리딘-1- (4H)-일)페닐]-2,3- 디히드로-1H-이소인돌- 1-온	이론치 333.1, 측정치 333.1

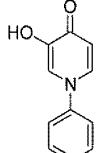
[0084]

17



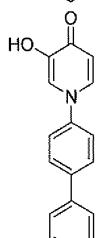
5-히드록시-1-{3-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]페닐}-2-메틸피리딘-4(1H)-온 이론치 309.1, 측정치 309.1

18



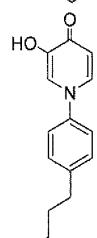
3-히드록시-1-페닐피리딘-4(1H)-온 이론치 188.0, 측정치 188.0

19



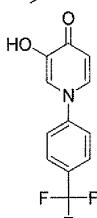
1-비페닐-4-일-3-히드록시피리딘-4(1H)-온 이론치 264.1, 측정치 264.1

20



1-(4-부틸페닐)-3-히드록시피리딘-4(1H)-온 이론치 244.1, 측정치 244.1

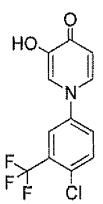
21



3-히드록시-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-4-피리딘-4(1H)-온 이론치 256.2, 측정치 256.1

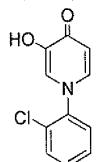
[0085]

22



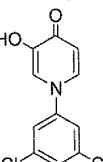
1-[4-(클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)페닐]-
-3-히드록시피리딘- 이론치 290.0,
4(1H)-온 측정치 290.0

23



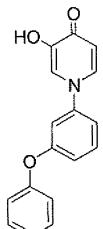
1-(2,4-디클로로페닐)-3-히드록시피리딘- 이론치 255.9,
4(1H)-온 측정치 255.9

24



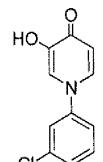
1-(3,5-디클로로페닐)-3-히드록시피리딘- 이론치 255.9,
4(1H)-온 측정치 255.9

25



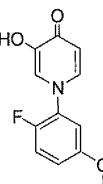
3-히드록시-1-(3-페녹시페닐)피리딘- 이론치 280.0,
4(1H)-온 측정치 280.0

26



1-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘- 이론치 222.0,
4(1H)-온 측정치 222.0

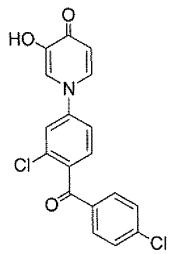
27



1-(2-플루오로-5-페록시페닐)-3-히드록시피리딘- 이론치 236.0,
4(1H)-온 측정치 236.0

[0086]

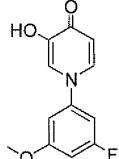
28



1-(3-클로페인)-4-
[(4-클로로페닐)카르보닐]

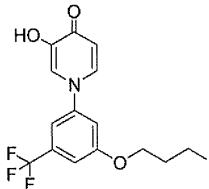
페닐}-3-
히드록시페리딘- 이론치 360.0,
4(1H)-온 측정치 360.0

29



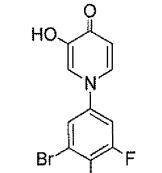
1-(3-플루오로-5-
페닐)-3-
히드록시페리딘-4 이론치 236.0,
(1H)-온 측정치 236.0

30



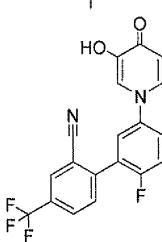
1-[3-부틸시-5-
(트리플루오로메틸)페닐]
-3-히드록시페리딘-4 이론치 328.1,
4(1H)-온 측정치 328.1

31



1-(3-브로모-5-플루오로-
4-메틸페닐)-3-
히드록시페리딘- 이론치 297.9,
4(1H)-온 측정치 297.9

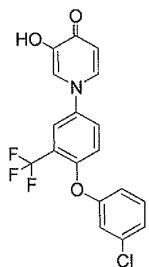
32



2'-플루오로-5'-(3-
히드록시-4-옥소페리딘-
1(4H)-일)-4-
(트리플루오로메틸)비페닐 이론치 375.0,
-2-카르보니트릴 측정치 375.0

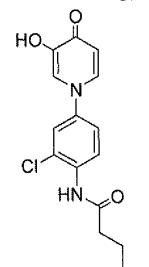
[0087]

33



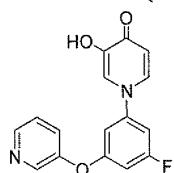
1-[4-(3-
클로로페녹시)-3-
(트리플루오로메틸)페닐]
-3-히드록시피리딘- 이론치 382.0,
4(1H)-온 측정치 382.0

34



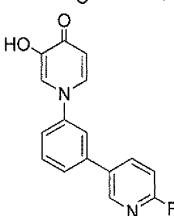
N-[2-(클로로-4-(3-
히드록시-4-옥소파리딘-
1(4H)-일)페닐]
페탄아미드 이론치 321.1,
측정치 321.1

35



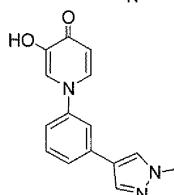
1-[3-(플루오로-5-(파리딘-
3-일옥시)페닐]-3-
히드록시파리딘- 이론치 299.0,
4(1H)-온 측정치 299.0

36



1-[3-(6-(플루오로파리딘-
3-일)페닐]-3-
히드록시파리딘- 이론치 283.0,
4(1H)-온 측정치 283.0

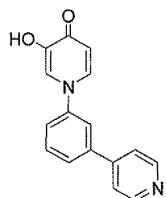
37



3-히드록시-1-[3-(1-
메틸-1H-파라졸-4-
일)페닐]파리딘- 이론치 268.1,
4(1H)-온 측정치 268.1

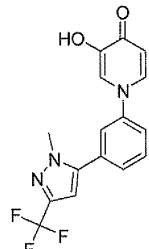
[0088]

38



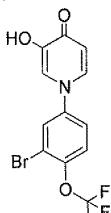
3-히드록시-1-(3-
페리딘-4-
일페닐)페리딘-
4(1H)-온 이론치 265.0,
 측정치 265.0

39



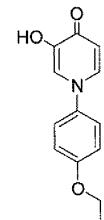
3-히드록시-1-{3-[1-
메틸-3-
(트리플루오로메틸)-1H-
페라졸-5-일]
페닐}페리딘-
4(1H)-온 이론치 336.0,
 측정치 336.0

40



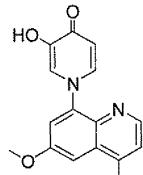
1-[3-브로모-4-
(트리플루오로메톡시)
페닐]-3-
히드록시페리딘-
4(1H)-온 이론치 349.9,
 측정치 349.9

41



1-(4-에톡시페닐)-3-
히드록시페리딘-
4(1H)-온 이론치 232.0,
 측정치 232.0

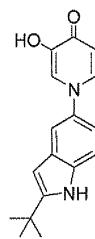
42



3-히드록시-1-
(6-메톡시-4-
메틸퀴놀린-8-일)
페리딘-4(1H)-온 이론치 283.1,
 측정치 283.1

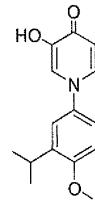
[0089]

43



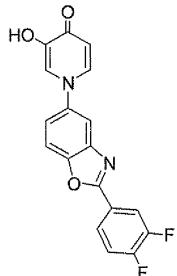
1-(2-tert-부틸-1H-
인돌-5-일)-3-
히드록시피리딘- 이론치 283.1,
4(1H)-온 측정치 283.1

44



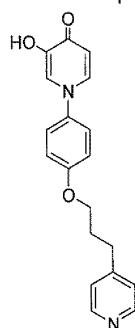
3-히드록시-1-[4-
메톡시-3-(1-
메틸에틸)페닐]
피리딘-4(1H)-온 이론치 260.1,
측정치 260.1

45



1-[2-(3,4-
디플루오로페닐)-1,3-
벤족사졸-5-일]-3-
히드록시피리딘- 이론치 341.0,
4(1H)-온 측정치 341.0

46



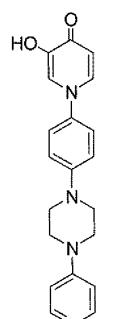
3-[드록시-1-[4-(3-
피리딘-4-일프로록시)
페닐]피리딘- 이론치 323.1,
4(1H)-온 측정치 323.1

[0090]

47		3-히드록시-1-[4-(2-모르풀린-4-일에톡시)페닐]파리딘-4(1H)-온	이론치 317.1, 측정치 317.1
48		1-[3-클로로-4-(디에틸아미노)페닐]-3-히드록시파리딘-4(1H)-온	이론치 293.1, 측정치 293.1
49		3-히드록시-1-(4-{{[4-(히드록시메틸)시클로헥실]페닐}파리딘-4(1H)-온}	이론치 330.1, 측정치 330.1
50		1-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일아미노)페닐]-3-히드록시파리딘-4(1H)-온	이론치 336.0, 측정치 336.0

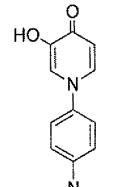
[0091]

51



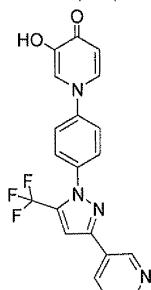
3-히드록시-1-[4-(4-페리딘-4-일페닐)페리딘-1-일]페닐]페리딘-4(1H)-온 이론치 349.1, 측정치 349.1

52



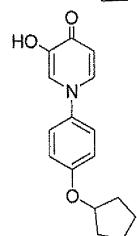
1-[4-
 (디메틸아미노)페닐]
 -3-히드록시피리딘- 이론치 231.1,
 4(1H)-온 측정치 231.1

53



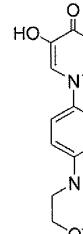
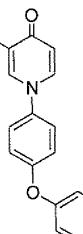
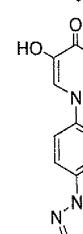
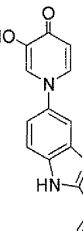
3-히드록시-1-(4-[3-
피리딘-3-일-5-
(트리플루오로메틸)-1H-
피라졸-1-일]
페닐)피리딘- 이론치 399.1,
4(1H)-온 측정치 399.1

54

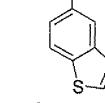
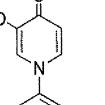
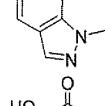
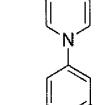
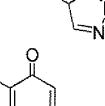


1-[4-	
(시클로펜틸옥시)페닐]	
-3-히드록시피리딘-	이론치 272.1,
4(1H)-온	측정치 272.1

[0092]

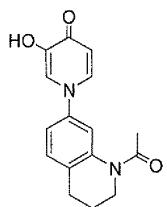
55		3-히드록시-1-(4-모르풀린-4-일페닐)파리딘-4(1H)-온	이론치 273.1, 측정치 273.1
56		3-히드록시-1-[4-(4-에톡시페녹시)페닐]파리딘-4(1H)-온	이론치 310.1, 측정치 310.1
57		3-히드록시-1-[4-(1H-페라졸-1-일)페닐]파리딘-4(1H)-온	이론치 254.0, 측정치 254.0
58		3-히드록시-1-[2-(4-메틸페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]파리딘-4(1H)-온	이론치 318.1, 측정치 318.1

[0093]

59		1-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-히드록시피리딘-4(1H)-온	이론치 245.0, 측정치 245.0
60		3-히드록시-1-(1-페닐-1H-인다졸-6-일)피리딘-4(1H)-온	이론치 304.1, 측정치 304.1
61		3-히드록시-1-(1H-인다졸-6-일)피리딘-4(1H)-온	이론치 228.0, 측정치 228.0
62		3-히드록시-1-[2-(1,3-티아졸-4-일)-1H-벤즈이미다졸-4-일]피리딘-4(1H)-온	이론치 311.0, 측정치 311.0
63		3-히드록시-1-[2-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]피리딘-4(1H)-온	이론치 295.0, 측정치 295.0

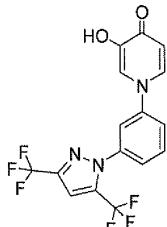
[0094]

64



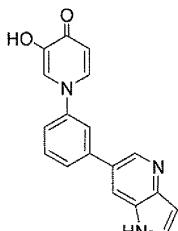
1-(1-아세틸-1,2,3,4-
테트라하이드로퀴놀린-7-
일)-3-히드록시피리딘- 이론치 285.1,
4(1H)-온 측정치 285.1

65



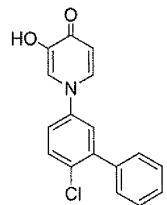
1-{3-[3,5-
비스(트리플루오로에틸)-
1H-피라졸-1-
일]페닐}-3-
히드록시피리딘- 이론치 390.0,
4(1H)-온 측정치 390.0

66



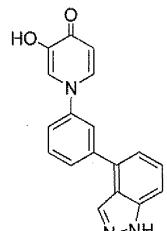
3-히드록시-1-[3-(1H-
페롤로[3,2-b]피리딘-
6-일)페닐]피리딘- 이론치 304.3,
4(1H)-온 측정치 304.4

67



1-(6-클로로비페닐-
3-일)-3-
히드록시피리딘- 이론치 298.7,
4(1H)-온 측정치 298.2

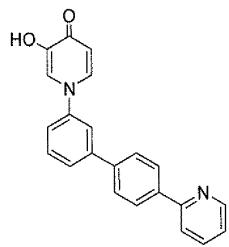
68



3-히드록시-1-[3-(1H-
인다졸-4-
일)페닐]피리딘- 이론치 304.1,
4(1H)-온 측정치 304.1

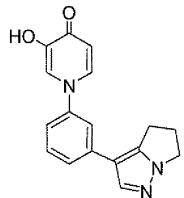
[0095]

69



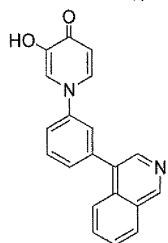
3-히드록시-1-(4'-
페리딘-2-일비페닐-
3-일)페리딘-
4(1H)-온 이론치 341.1,
 측정치 341.1

70



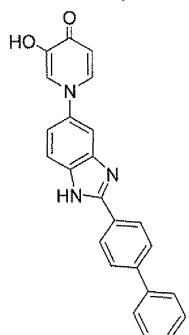
1-[3-(5,6-디히드로-4H-
페롤로[1,2-b]페라졸
-3-일)페닐]-3-
히드록시페리딘-
4(1H)-온 이론치 294.1,
 측정치 294.1

71



3-히드록시-1-(3-
이소퀴놀린-4-
일페닐)페리딘-
4(1H)-온 이론치 315.1,
 측정치 315.1

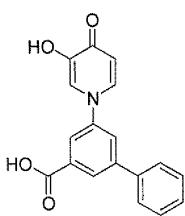
72



1-(2-비페닐-4-일-
1H-벤즈이미다졸-5-
일)-3-히드록시페리딘-
4(1H)-온 이론치 380.1,
 측정치 380.1

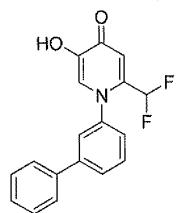
[0096]

73



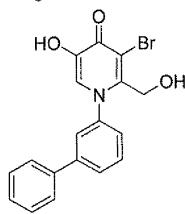
5-(3-히드록시-4-옥소페리딘-1(4H)-일)비페닐-3-카르복실산
이론치 308.3,
측정치 308.2

74



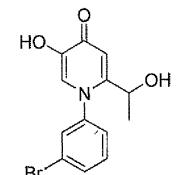
1-비페닐-3-일-2-(디플루오로메틸)-5-히드록시페리딘-4(1H)-온
이론치 314.3,
측정치 314.3

75



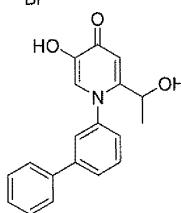
1-비페닐-3-일-3-브로모-5-히드록시-2-(히드록시메틸)페리딘-4(1H)-온
이론치 372.0,
측정치 372.0

76



1-(3-브로모페닐)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)페리딘-4(1H)-온
이론치 310.0,
측정치 310.0

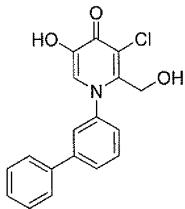
77



1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)페리딘-4(1H)-온
이론치 308.1,
측정치 308.1

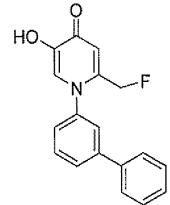
[0097]

78



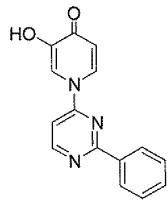
1-비페닐-3-일-3-
클로로-5-히드록시-2-
(히드록시메틸)파리딘-
4(1H)-온 이론치 328.0,
 측정치 328.0

79



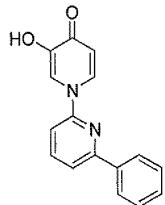
1-비페닐-3-일-2-
(플루오로메틸)-5-
히드록시파리딘-
4(1H)-온 이론치 296.1,
 측정치 296.1

80



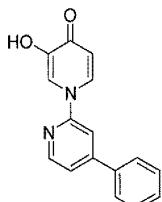
3-히드록시-1-(2-
페닐파리미딘-4-일)
파리딘-4(1H)-온 이론치 266.0,
 측정치 266.0

81



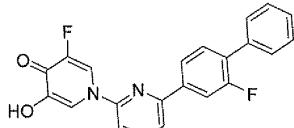
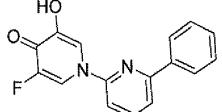
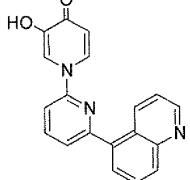
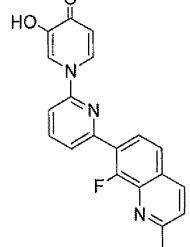
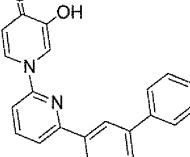
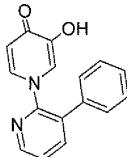
3-히드록시-6'-페닐-
4H-1,2'-비파리딘-
4-온 이론치 265.0,
 측정치 265.0

82



3-히드록시-4'-페닐-
4H-1,2'-비파리딘-
4-온 이론치 265.0,
 측정치 265.0

[0098]

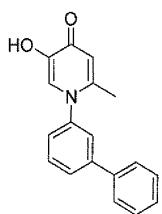
83		3-플루오로-6'-(2- 플루오로비페닐-4-일)- 5-히드록시-4H-1,2'- 비페리딘-4-온	이론치 377.4, 측정치 377.3
84		3-플루오로-5-히드록시-6'- 페닐-4H-1,2'- 비페리딘-4-온	이론치 283.3, 측정치 283.3
85		3-히드록시-6'-퀴놀린- 5-일-4H-1,2'- 비페리딘-4-온	이론치 316.1, 측정치 316.1
86		6'-(8-플루오로-2- 메틸퀴놀린-7-일)- 3-히드록시-4H-1,2'- 비페리딘-4-온	이론치 348.1, 측정치 348.1
87		6'-비페닐-3-일-3- 히드록시-4H-1,2'- 비페리딘-4-온	이론치 341.1, 측정치 341.1
88		3-히드록시-3'-페닐- 4H-1,2'-비페리딘- 4-온	이론치 265.3, 측정치 265.1

[0099]

89		1-(3-시클로헥스-1-엔-1-일페닐)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-4(1H)-온 피리딘-4(1H)-온	이론치 312.1, 측정치 312.1
90		5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-(3-티오펜-3-일페닐)-4(1H)-온 피리딘-4(1H)-온	이론치 314.0, 측정치 314.0
91		1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-(1-히드록시-1-메틸에틸)-4(1H)-온 피리딘-4(1H)-온	이론치 322.4, 측정치 322.1
92		1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-(1-히드록시-2-페닐에틸)피리딘-4(1H)-온	이론치 384.4, 측정치 384.2
93		3'-(5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-4-옥소피리딘-1(4H)-일]비페닐-3-카르보니트릴	이론치 333.1, 측정치 333.1

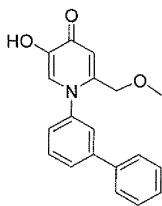
[0100]

94



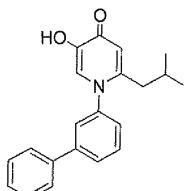
1-비페닐-3-일-5-
히드록시-2-
메틸피리딘-
4(1H)-온 이론치 278.3,
 측정치 277.9

95



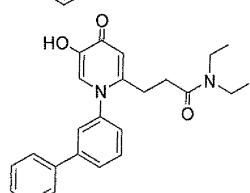
1-비페닐-3-일-5-
히드록시-2-
(메톡시메틸)피리딘-
4(1H)-온 이론치 308.3,
 측정치 308.1

96



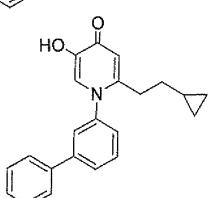
1-비페닐-3-일-5-
히드록시-2-(2-
메틸프로필)피리딘-
4(1H)-온 이론치 320.1,
 측정치 320.1

97



3-(1-비페닐-3-일-5-
히드록시-4-옥소-1,4-
다히드로피리딘-2-일)-
N,N- 이론치 391.2,
디에틸프로판아미드 측정치 391.2

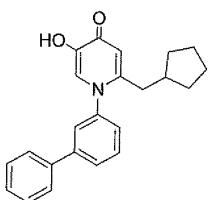
98



1-비페닐-3-일-2-(2-
시클로프로필에틸)-5-
히드록시피리딘-
4(1H)-온 이론치 332.1,
 측정치 332.1

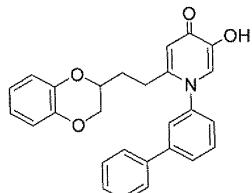
[0101]

99



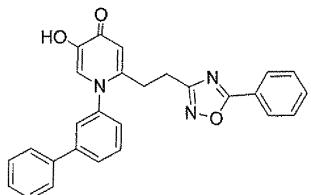
1-비페닐-3-일-2-
(시클로펜닐메틸)-5-
히드록시피리딘-
4(1H)-온 이론치 346.1,
 측정치 346.1

100



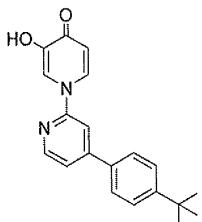
1-비페닐-3-일-2-[2-
(2,3-디히드로-1,4-
벤조디옥신-2-
일)에틸]-5-
히드록시피리딘-
4(1H)-온 이론치 426.1,
 측정치 426.1

101



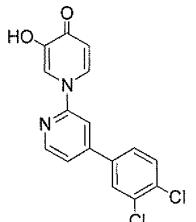
1-비페닐-3-일-5-
히드록시-2-[2-(5-
페닐-1,2,4-
옥사디아졸-3-일)
에틸]피리딘-
4(1H)-온 이론치 436.1,
 측정치 436.1

102



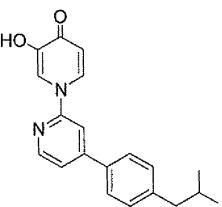
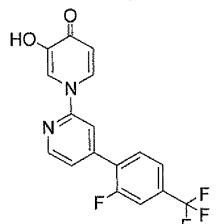
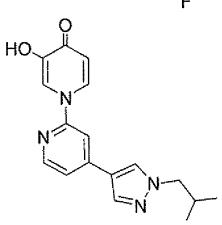
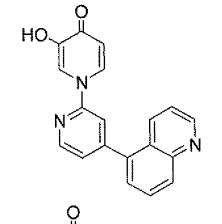
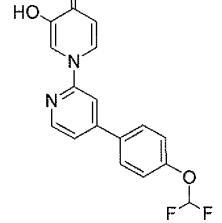
4'-(4-tert-
부틸페닐)-3-
히드록시-4H-1,2'-
비피리딘-4-온 이론치 321.1,
 측정치 321.1

103



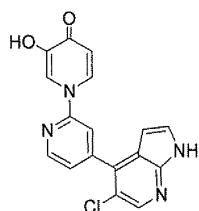
4'-(3,4-
디클로로페닐)-3-
히드록시-4H-1,2'-
비피리딘-4-온 이론치 333.0,
 측정치 333.0

[0102]

104		3-히드록시-4'-[4-(2-메틸프로필)페닐]-4H-1,2'-비파리딘-4-온	이론치 321.1, 측정치 321.1
105		4'-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-3-히드록시-4H-1,2'-비파리딘-4-온	이론치 351.0, 측정치 351.0
106		3-히드록시-4'-[1-(2-메틸프로필)-1H-페라졸-4-일]-4H-1,2'-비파리딘-4-온	이론치 311.1, 측정치 311.1
107		3-히드록시-4'-퀴놀린-5-일-4H-1,2'-비파리딘-4-온	이론치 316.1, 측정치 316.1
108		4'-[4-(디플루오로에톡시)페닐]-3-히드록시-4H-1,2'-비파리딘-4-온	이론치 331.0, 측정치 331.0

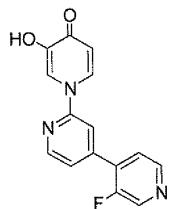
[0103]

109



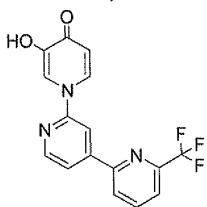
4'-(5-클로로-1H-
피롤로[2,3-b]페리딘-
4-일)-3-히드록시-4H- 이론치 339.0,
1,2'-비페리딘-4-온 측정치 339.0

110



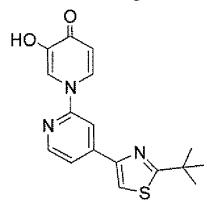
3"-플루오로-3-히드록시-
4H-1,2':4',4"- 이론치 284.0,
터페리딘-4-온 측정치 284.0

111



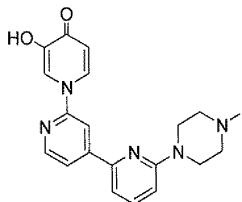
3-히드록시-6"-
(트리플루오로메틸)-4H-
1,2':4',2"-터페리딘- 이론치 334.1,
4-온 측정치 334.1

112



4'-(2-tert-부틸-1,3-
티아졸-4-일)-3-
히드록시-4H-1,2'-
비페리딘-4-온 이론치 328.1,
측정치 328.1

113



3-히드록시-6"-((4-
메틸피페라진-1-일)-
4H-1,2':4',2"- 이론치 364.1,
터페리딘-4-온 측정치 364.1

[0104]

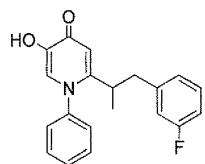
114		3-히드록시-6''-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-4H-1,2':4',2''-터피리딘-4-온	이론치 346.1, 측정치 346.1
115		1-비페닐-3-일-N-[3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필]-5-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-카르복스아미드	이론치 406.1, 측정치 406.1
116		1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-(1-메틸에틸)페리딘-4(1H)-온	이론치 306.1, 측정치 306.1
117		2-[(1-비페닐-3-일-5-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-2-일)메틸]이소퀴놀린-3(2H)-온	이론치 421.1, 측정치 421.1
118		5-히드록시-2-(1-메틸-2-페닐에틸)-1-페닐페리딘-4(1H)-온	이론치 306.1, 측정치 306.1

[0105]

119		1-비페닐-3-일-2-{2- [4-클로로-3- (트리플루오로메틸)페닐]- 1-메틸에틸}-5- 히드록시파리딘- 이론치 484.1, 4(1H)-온 측정치 484.1
120		1-비페닐-3-일-2- {2-[2-(4-(트리플루오로페닐)-5- 메틸-1,3-옥사졸-4- 일)-1-메틸에틸]-5- 히드록시파리딘- 이론치 481.1, 4(1H)-온 측정치 481.1
121		1-비페닐-3-일-2-[2- (4-tert-부틸페닐)-1- 메틸에틸]-5- 히드록시파리딘- 이론치 438.2, 4(1H)-온 측정치 438.2
122		1-비페닐-3-일-2-[2- (5-시클로프로필-1,2,4- 옥사디아졸-3-일)-1- 메틸에틸]-5- 히드록시파리딘- 이론치 414.1, 4(1H)-온 측정치 414.1
123		1-비페닐-3-일-2- {1,1-디메틸-2-[3- (트리플루오로메틸)페닐]- 에틸}-5- 히드록시파리딘- 이론치 464.1, 4(1H)-온 측정치 464.1
124		2-[2-(2,3- 디플루오로페닐)-1- 메틸에틸]-5- 히드록시-1- 페닐파리딘-4(1H)-온 이론치 342.1, 측정치 342.1

[0106]

125



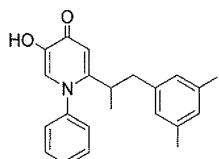
2-[2-(3-플루오로페닐)-

1-메틸에틸]-5-

히드록시-1-

페닐파리딘- 이론치 324.1,
4(1H)-온 측정치 324.1

126



2-[2-(3,5-

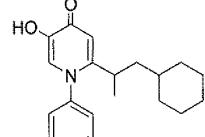
디메틸페닐)-1-

메틸에틸]-5-

히드록시-1-

페닐파리딘- 이론치 334.1,
4(1H)-온 측정치 334.1

127



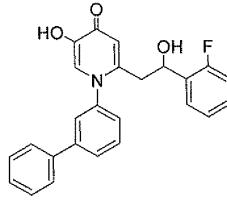
2-(2-시클로헥실-1-

메틸에틸)-5-

히드록시-1-

페닐파리딘- 이론치 312.1,
4(1H)-온 측정치 312.1

128



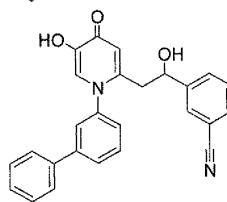
1-비페닐-3-일-2-[2-

(2-플루오로페닐)-2-

히드록시에틸]-5-

히드록시파리딘- 이론치 402.1,
4(1H)-온 측정치 402.1

129



3-[2-(1-비페닐-3-

일-5-히드록시-4-

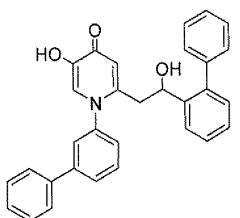
옥소-1,4-디히드로파리딘-2-

일)-1-

히드록시에틸] 이론치 409.1,
벤조니트릴 측정치 409.1

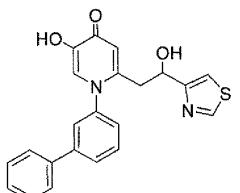
[0107]

130



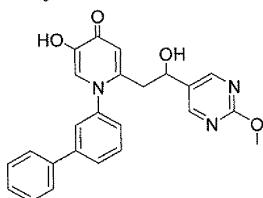
1-비페닐-3-일-2-(2-
-비페닐-2-일-2-
히드록시에틸)-5-
히드록시피리딘- 이론치 460.1,
4(1H)-온 측정치 460.1

131



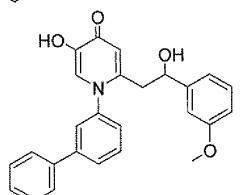
1-비페닐-3-일-5-
히드록시-2-
[2-히드록시]-2-(1,3-
티아졸-4-일)
에틸]피리딘- 이론치 391.1,
4(1H)-온 측정치 391.1

132



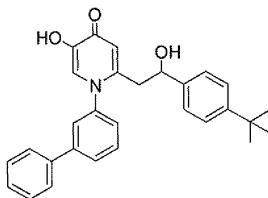
1-비페닐-3-일-5-
히드록시-2-[2-
히드록시-2-(2-
메톡시피리미딘-5-
일)에틸]피리딘- 이론치 416.1,
4(1H)-온 측정치 416.1

133



1-비페닐-3-일-5-
히드록시-2-[2-
히드록시-2-(3-
메톡시페닐)
에틸]피리딘-4(1H)-온 이론치 414.1,
측정치 414.1

134



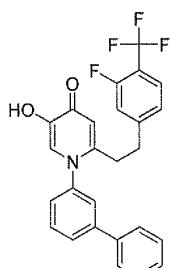
1-비페닐-3-일-2-[2-
(4-tert-부틸페닐)-2-
히드록시에틸]-5-
히드록시피리딘- 이론치 440.2,
4(1H)-온 측정치 440.2

[0108]

135		5-히드록시-2-(2- 히드록시-1-메틸-4- 페닐부틸)-1- 페닐파리딘- 4(1H)-온	이론치 350.1, 측정치 350.1
136		5-히드록시-2-(2- 히드록시-1,3- 디메틸부틸)-1- 페닐파리딘-4(1H)-온	이론치 288.1, 측정치 288.1
137		5-히드록시-2-[2- 히드록시-2-(3- 메톡시페닐)-1- 메틸에틸]-1- 페닐파리딘-4(1H)-온	이론치 352.1, 측정치 352.1
138		1-비페닐-3-일-5- 히드록시-2- [(E)-2-페닐에테닐]파리딘-4(1H)-온	이론치 366.1, 측정치 366.1
139		5-히드록시-2-메틸- 4'-페닐-4H-1,2'- 비파리딘-4-온	이론치 279.1, 측정치 279.1

[0109]

140



1-비페닐-3-일-2-{2-

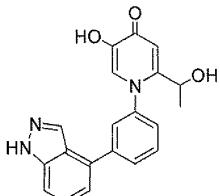
[3-플루오로-4-

(트리플루오로메틸)페닐

]에틸}-5-

히드록시페리딘-
4(1H)-온 이론치 454.1,
 측정치 454.1

141



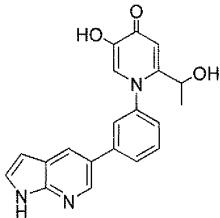
5-하이드록시-2-(1-

하이드록시에틸)-1-[3-

(1H-인다졸-4-

일)페닐]페리딘-
4(1H)-온 이론치 348.1,
 측정치 348.1

142



5-하이드록시-2-(1-

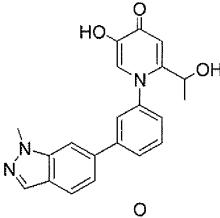
하이드록시에틸)-1-[3-

(1H-페롤로[2,3-

b]페리딘-5-

일)페닐]페리딘-
4(1H)-온 이론치 348.1,
 측정치 348.1

143



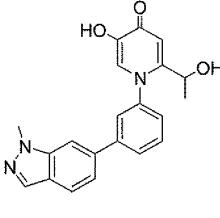
5-하이드록시-2-(1-

하이드록시에틸)-1-[3-(1-

메틸-1H-인다졸-6-

일)페닐]페리딘-
4(1H)-온 이론치 362.1,
 측정치 362.1

144



5-하이드록시-2-(1-

하이드록시에틸)-1-[3-(1-

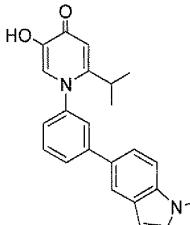
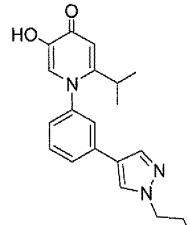
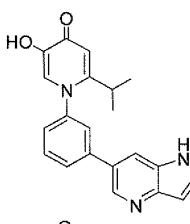
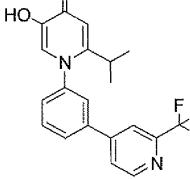
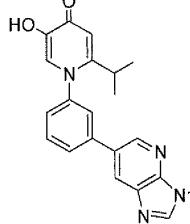
메틸-1H-인다졸-6-

일)페닐]페리딘-
4(1H)-온 이론치 362.1,
 측정치 362.1

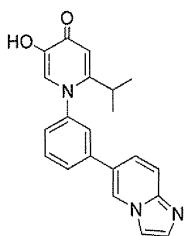
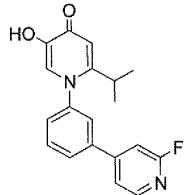
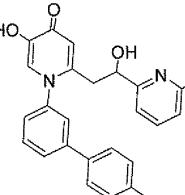
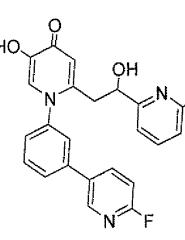
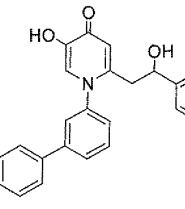
[0110]

145		1-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 382.0, 측정치 382.0
146		1-(4'-클로로-3'-플루오로비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 360.0, 측정치 360.0
147		1-(2'-플루오로비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-메틸에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 324.1, 측정치 324.1
148		5-히드록시-2-(1-메틸에틸)-1-(3-페리딘-3-일)페닐파리딘-4(1H)-온	이론치 307.1, 측정치 307.1
149		1-[3-(6-플루오로파리딘-3-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-메틸에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 325.1, 측정치 325.1

[0111]

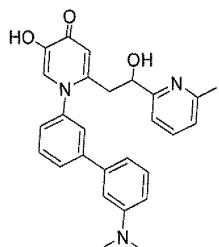
150		5-히드록시-2-(1-메틸에틸)-1-[3-(1-메틸-1H-인돌-5-일)페닐]파리딘-4(1H)-온	이론치 359.1, 측정치 359.1
151		5-히드록시-2-(1-메틸에틸)-1-[3-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)페닐]파리딘-4(1H)-온	이론치 338.1, 측정치 338.1
152		5-히드록시-2-(1-메틸에틸)-1-[3-(1H-페롤로[3,2-b]파리딘-6-일)페닐]파리딘-4(1H)-온	이론치 346.1, 측정치 346.1
153		5-히드록시-2-(1-메틸에틸)-1-{3-[2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일]페닐}파리딘-4(1H)-온	이론치 375.1, 측정치 375.1
154		5-히드록시-2-(1-메틸에틸)-1-[3-(3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]파리딘-6-일)페닐]파리딘-4(1H)-온	이론치 361.1, 측정치 361.1

[0112]

155		5-히드록시-1-(3- 이미다조[1,2-a]파리딘- 6-일페닐)-2-(1- 메틸에틸)파리딘- 4(1H)-온	이론치 346.1, 측정치 346.1
156		1-[3-(2-플루오로파리딘- 4-일)페닐]-5- 히드록시-2-(1- 메틸에틸)파리딘- 4(1H)-온	이론치 325.1, 측정치 325.1
157		5-히드록시-2- [2-히드록시-2-(6- 메틸파리딘-2- 일)에틸]-1-(4'- 메틸비페닐-3- 일)파리딘-4(1H)-온	이론치 413.1, 측정치 413.1
158		1-[3-(6-플루오로파리딘- 3-일)페닐]-5- 히드록시-2-[2- 히드록시-2-(6- 메틸파리딘-2- 일)에틸]파리딘- 4(1H)-온	이론치 418.1, 측정치 418.1
159		5-히드록시-2-[2- 히드록시-2-(6- 메틸파리딘-2- 일)에틸]-1-[3-(1- 메틸-1H-인돌-5- 일)페닐]파리딘- 4(1H)-온	이론치 452.1, 측정치 452.1

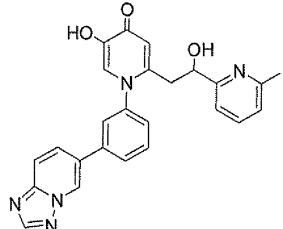
[0113]

160



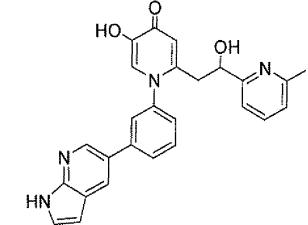
1-[3'-
(디메틸아미노)비페닐-
3-일]-5-히드록시-2-[
[2-히드록시-2-(6-
메틸파리딘-2-
일)에틸]파리딘-
4(1H)-온 이론치 442.2,
5-히드록시-2-[2-
히드록시-2-(6-
메틸파리딘-2-
일)에틸]-1-(3-
[1,2,4]트리아졸로[1,5-
a]파리딘-6-
일페닐)파리딘- 이론치 440.1,
4(1H)-온 측정치 440.1

161



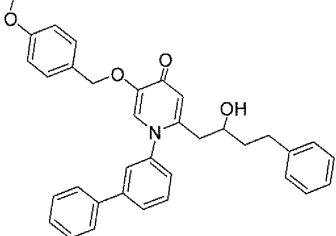
5-히드록시-2-[2-
히드록시-2-(6-
메틸파리딘-2-
일)에틸]-1-[3-(1H-
피롤로[2,3-b]파리딘-
5-일)페닐]파리딘- 이론치 439.1,
4(1H)-온 측정치 439.1

162



1-비페닐-3-일-2-(2-
히드록시-4-
페닐부틸)-5-[4-(
페록시벤질)옥시]파리딘- 이론치 532.2,
4(1H)-온 측정치 532.2

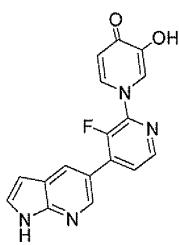
163



[0114]

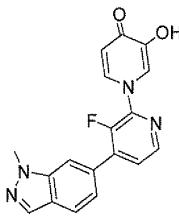
[0115]

169



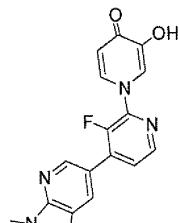
3'-플루오로-3-하드록시-
4'-(1H-피롤로[2,3-
b]페리딘-5-일)-4H- 이론치 323.0,
1,2'-비페리딘-4-온 측정치 323.0

170



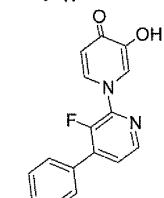
3'-플루오로-3-하드록시-
4'-(1-메틸-1H-
인다졸-6-일)-4H-1,2'- 이론치 337.1,
비페리딘-4-온 측정치 337.1

171



3'-플루오로-3-하드록시-
4'-(3-메틸-3H-
이미다조[4,5-b]
페리딘-6-일)-4H- 이론치 338.1,
1,2'-비페리딘-4-온 측정치 338.1

172



3'-플루오로-3-하드록시-
4'-(페닐-4H-1,2'- 이론치 283.0,
비페리딘-4-온 측정치 283.0

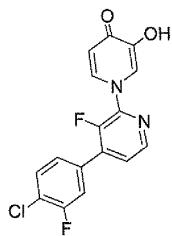
173



3'-플루오로-3-하드록시-
4'-이미다조[1,2-a]
페리딘-6-일-4H- 이론치 323.0,
1,2'-비페리딘-4-온 측정치 323.0

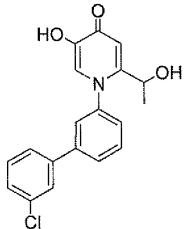
[0116]

174



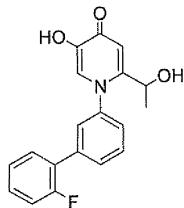
4'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3'-풀루오로-3-히드록시-4H-이론치 335.0,
1,2'-비페리딘-4-온 측정치 335.0

175



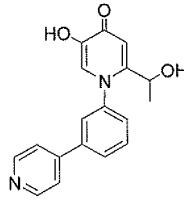
1-(3'-클로로비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)페리딘- 이론치 342.0,
4(1H)-온 측정치 342.0

176



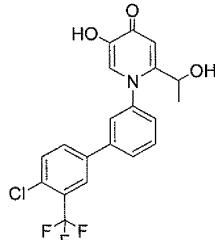
1-(2'-풀루오로비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)페리딘- 이론치 326.1,
4(1H)-온 측정치 326.1

177



5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-(3-페리딘-4-일페닐)페리딘- 이론치 309.1,
4(1H)-온 측정치 309.1

178



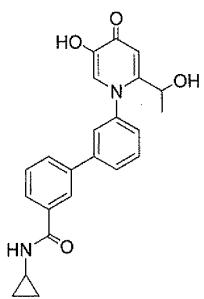
1-[4'-클로로-3'-(트리풀루오로메틸)비페닐-3-일]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)
페리딘-4- 이론치 410.0,
(1H)-온 측정치 410.0

[0117]

179		1-[3-(6-플루오로페닐)ピリдин-3-일)-2-하이드록시프로판-1-일]피리딘-3-올 3-일)페닐]-5- 히드록시-2-(1- 히드록시에틸)피리딘- 이론치 327.1, 4(1H)-온 측정치 327.1
180		1-[3-(1-벤질-1H- 피라졸-4-일)페닐]- 5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)피리딘- 이론치 388.1, 4(1H)-온 측정치 388.1
181		5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)-1-(4'- 모르폴린-4- 일)페닐-3- 일)피리딘-4(1H)-온 이론치 393.1, 측정치 393.1
182		1-[3-(6-아민오피리딘- 3-일)페닐]-5- 히드록시-2-(1- 히드록시에틸)피리딘- 이론치 324.1, 4(1H)-온 측정치 324.1
183		5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)-1-(3- 이소퀴놀린-4- 일)페닐)피리딘- 이론치 359.1, 4(1H)-온 측정치 359.1

[0118]

184



N-시클로프로필-3'-[5-

히드록시-2-(1-

히드록시에틸)-4-

옥소페리딘-1(4H)-

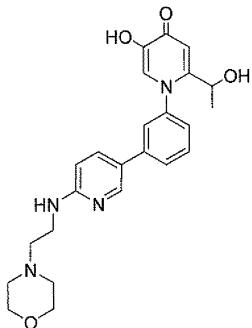
일]비페닐-3-

카르복스아미드

이론치 391.1,

측정치 391.1

185



5-히드록시-2-

(1-히드록시에틸)-1-(3-

{6-[2-모르폴린-4-

일에틸)아미노]페리딘-

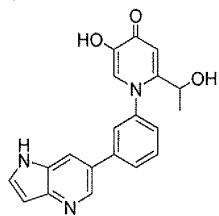
3-일]페닐]페리딘-

이론치 437.2,

4(1H)-온

측정치 437.2

186



5-히드록시-2-

(1-히드록시에틸)-1-[3-

(1H-페롤로[3,2-

b]페리딘-6-일)

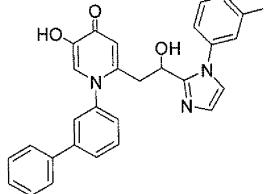
페닐]페리딘-

이론치 348.1,

4(1H)-온

측정치 348.1

187



1-비페닐-3-일-5-

히드록시-2-{2-

히드록시-2-[1-(3-

메틸페닐)-1H-

이미다졸-2-

일]에틸]페리-

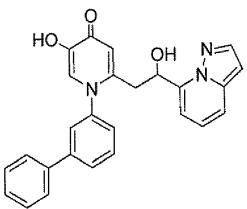
이론치 464.1,

4(1H)-온

측정치 464.1

[0119]

188



1-비페닐-3-일-5-

히드록시-2-(2-

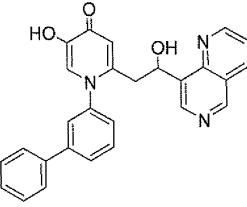
히드록시-2-

파라졸로[1,5-a]

파리딘-7-

일에틸)파리딘-4(1H)-
온이론치 424.1,
측정치 424.1

189



1-비페닐-3-일-5-

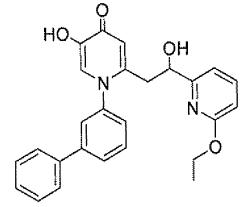
히드록시-2-

[2-히드록시-2-(1,6-

나프티리딘-8-

일)에틸]파리딘-
4(1H)-온이론치 436.1,
측정치 436.1

190



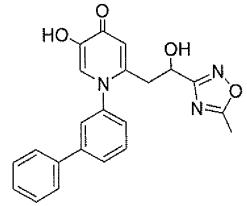
1-비페닐-3-일-2-[2-

(6-에톡시파리딘-2-일)-2-

히드록시에틸]-5-

히드록시파리딘-
4(1H)-온이론치 429.1,
측정치 429.1

191



1-비페닐-3-일-5-

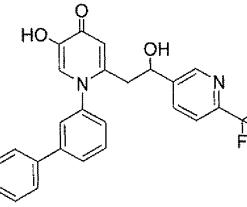
히드록시-2-[2-

히드록시-2-(5-메틸-

1,2,4-옥사디아졸-3-

일)에틸]파리딘-
4(1H)-온이론치 390.1,
측정치 390.1

192



1-비페닐-3-일-5-

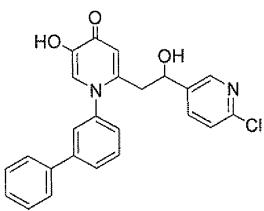
히드록시-2-{2-

히드록시-2-[6-

(트리플루오로메틸)파리딘-
-3-일)에틸]파리딘-
4(1H)-온이론치 453.1,
측정치 453.1

[0120]

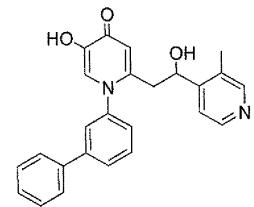
193



1-비페닐-3-일-2-
[2-(6-클로로파리딘-3-
일)-2-히드록시에틸]-5-

히드록시파리딘- 이론치 419.1,
4(1H)-온 측정치 419.1

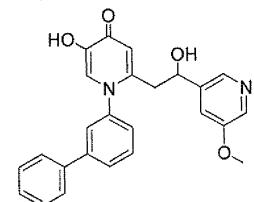
194



1-비페닐-3-일-5-
히드록시-2-[2-
히드록시-2-(3-
메틸파리딘-4-일)-

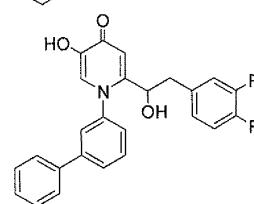
에틸]파리딘- 이론치 399.1,
4(1H)-온 측정치 399.1

195



1-비페닐-3-일-5-
히드록시-2-[2-
히드록시-2-(5-
메톡시파리딘-3-
일)에틸]파리딘- 이론치 415.1,
4(1H)-온 측정치 415.1

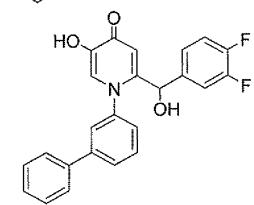
196



1-비페닐-3-일-2-[2-
(3,4-디플루오로페닐)-
1-히드록시에틸]-5-

히드록시파리딘- 이론치 420.1,
4(1H)-온 측정치 420.1

197

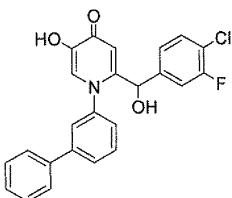


1-비페닐-3-일-2-
[(3,4-
디플루오로페닐)(히드록시)

메틸]-5-
히드록시파리딘- 이론치 406.1,
4(1H)-온 측정치 406.1

[0121]

198



1-비페닐-3-일-2-[(4-

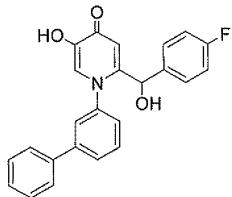
클로로-3-

플루오로페닐)(히드록시)

메틸]-5-

히드록시파리딘- 이론치 422.0,
4(1H)-온 측정치 422.0

199



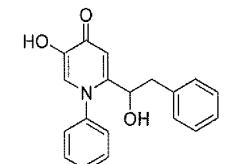
1-비페닐-3-일-2-[(4-

플루오로페닐)(히드록시)

메틸]-5-

히드록시파리딘- 이론치 388.1,
4(1H)-온 측정치 388.1

200



5-히드록시-2-(1-

히드록시)-2-

페닐에틸)-1-

페닐파리딘- 이론치 308.1,
4(1H)-온 측정치 308.1

2-[2-(3,4-

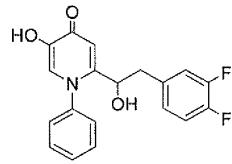
디플루오로페닐)-1-

히드록시에틸]-5-

히드록시-1-

페닐파리딘-4(1H)- 이론치 344.1,
온 측정치 344.1

201



5-히드록시-2-

[히드록시](3-

메틸페닐)메틸]

-1-페닐파리딘- 이론치 308.1,
4(1H)-온 측정치 308.1

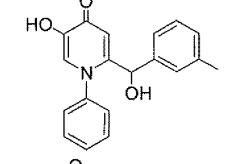
5-히드록시-2-

[히드록시](3-

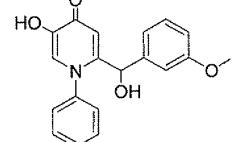
메톡시페닐)메틸]-

1-페닐파리딘- 이론치 324.1,
4(1H)-온 측정치 324.1

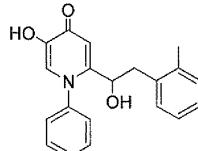
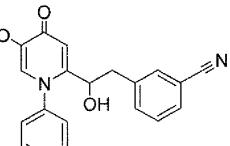
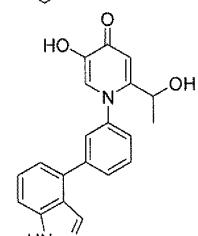
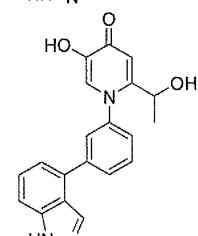
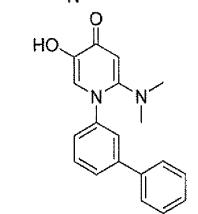
202



203



[0122]

204		5-히드록시-2-[1- 히드록시-2-(2- 메틸페닐)에틸]- 1-페닐파리딘- 4(1H)-온	이론치 322.1, 측정치 322.1
205		3-[2-히드록시-2-(5- 히드록시-4-옥소-1- 페닐-1,4- 디히드로파리딘-2- 일)에틸]벤조니트릴	이론치 333.1, 측정치 333.1
206		5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)-1-[3- (1H-인다졸-4- 일)페닐]파리딘- 4(1H)-온	이론치 348.1, 측정치 348.1
207		5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)-1-[3- (1H-인다졸-4- 일)페닐]파리딘- 4(1H)-온	이론치 348.1, 측정치 348.1
208		1-비페닐-3-일-2- (디메틸아미노)-5- 히드록시파리딘- 4(1H)-온	이론치 307.4, 측정치 307.4

[0123]

209



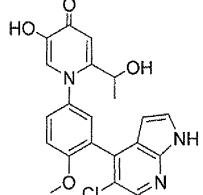
1-[3-(3-클로로파리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온 이론치 343.8, 측정치 343.0

210



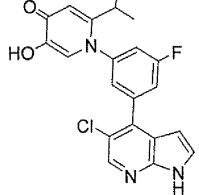
1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-(파리딘-2-일아미노)파리딘-4(1H)-온 이론치 356.4, 측정치 356.4

211



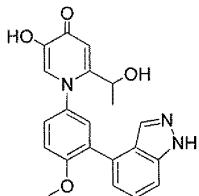
1-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-5-메톡시페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온 이론치 412.8, 측정치 412.4

212



1-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-5-플루오로페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온 이론치 400.8, 측정치 400.0

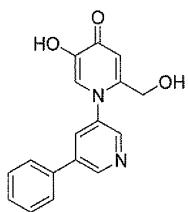
213



5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(1H-인다졸-4-일)-4-메톡시페닐]파리딘-4(1H)-온 이론치 378.4, 측정치 378.4

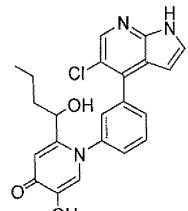
[0124]

214



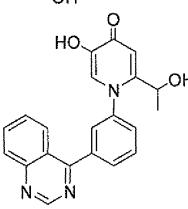
5-히드록시-2-
(히드록시메틸)-5'-
페닐-4H-1,3'- 이론치 295.1,
비페리딘-4-온 측정치 295.1

215



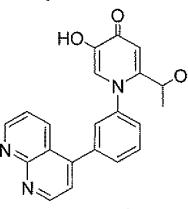
1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시부틸)페리딘- 이론치 410.1,
4(1H)-온 측정치 410.1

216



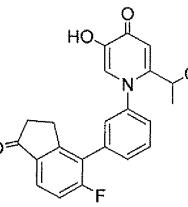
5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)-1-(3-
퀴나졸린-4-
일페닐)파리딘-
4(1H)-온 이론치 360.1,
 측정치 360.1

217



5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)-1-[3-
(1,8-나프티리딘-4-
일)페닐]파리딘- 이론치 360.1,
4(1H)-온 측정치 360.1

218



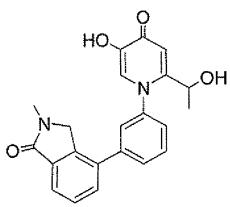
1-[3-(5-풀루오로-1-옥소-
2,3-디히드로-1H-인펜-
4-일)페닐]-5-
히드록시-2-(1-
히드록시에틸)피리дин- 이론치 380.1
4(1H)-온 측정치 380.1

[0125]

219		5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)-1-[3- (1H-인돌-7- 일)페닐]파리딘- 4(1H)-온	이론치 347.1, 측정치 347.1
220		에틸 (7-[3-[5- 히드록시-2-(1- 히드록시에틸)-4- 옥소파리딘-1(4H)- 일]페닐}-1,3- 벤조디옥솔-5- 일)아세테이트	이론치 438.1, 측정치 438.1
221		5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)-1-[3- (1H-인다졸-7- 일)페닐]파리딘- 4(1H)-온	이론치 348.1, 측정치 348.1
222		4-{3-[5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)-4- 옥소파리딘-1(4H)- 일]페닐}-2,3- 디하이드로-1H-이소인돌- 1-온	이론치 363.1, 측정치 363.1
223		1-[3-(5-플루오로-1- 메틸-1H- 벤즈이미다졸-7- 일)페닐]-5- 히드록시-2-(1- 히드록시에틸)파리딘- 4(1H)-온	이론치 380.1, 측정치 380.1

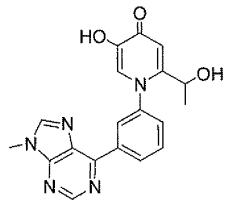
[0126]

224



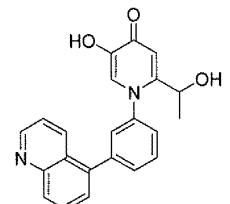
4-{3-[5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)-4-
옥소페리딘-1(4H)-
일]페닐}-2-메틸-
2,3-디히드로-1H- 이론치 377.1,
이소인돌-1-온 측정치 377.1

225



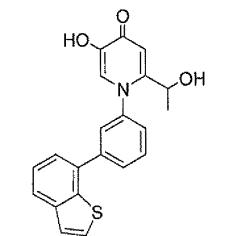
5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)-1-[3-(9-
메틸-9H-푸린-6-
일)페닐]페리딘- 이론치 364.1,
4(1H)-온 측정치 364.1

226



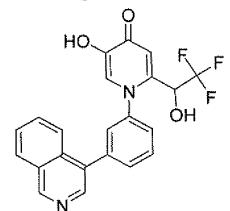
5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)-1-(3-
퀴놀린-5-
일페닐)페리딘- 이론치 359.4,
4(1H)-온 측정치 359.4

227



1-[3-(1-
벤조티오펜-7-
일)페닐]-5-
히드록시-2-(1-
히드록시에틸)페리딘- 이론치 364.1,
4(1H)-온 측정치 364.1

228



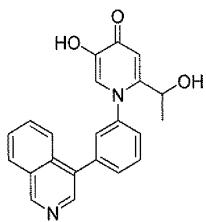
5-히드록시-1-(3-
이소퀴놀린-4-
일페닐)-2-(2,2,2-
트리플루오로-1-
히드록시에틸)페리딘- 이론치 413.4,
4(1H)-온 측정치 413.3

[0127]

229		1-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온 이론치 436.8, 측정치 436.2
230		5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(5-메톡시파리딘-3-일)페닐]파리딘-4(1H)-온 이론치 339.1, 측정치 339.1
231		N-{1-[5-히드록시-1-(3-이소퀴놀린-4-일페닐)-4-옥소-1,4-디히드로파리딘-2-일]에틸}메탄슬픈아미드 이론치 436.1, 측정치 436.1
232		2-[1-(디메틸아미노)에틸]-5-히드록시-1-(3-이소퀴놀린-4-일페닐)파리딘-4(1H)-온 이론치 386.1, 측정치 386.1
233		2-(1-아미노에틸)-5-히드록시-1-(3-이소퀴놀린-4-일페닐)파리딘-4(1H)-온 이론치 358.1, 측정치 358.1

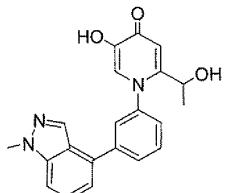
[0128]

234



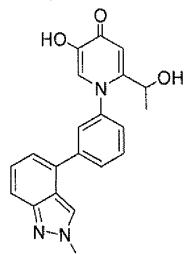
5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)-1-(3-
이소퀴놀린-4-
일페닐)파리딘-
4(1H)-온 이론치 359.4,
 측정치 359.4

235



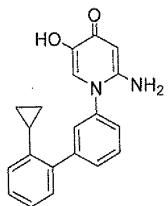
5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)-1-[3-(1-
메틸-1H-인다졸-4-
일)페닐]파리딘-
4(1H)-온 이론치 362.1,
 측정치 362.1

236



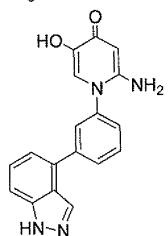
5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)-1-[3-(2-
메틸-2H-인다졸-4-
일)페닐]파리딘-
4(1H)-온 이론치 362.1,
 측정치 362.1

237



2-아미노-1-(2'-
시클로프로필비페닐-
3-일)-5-
히드록시파리딘-
4(1H)-온 이론치 319.1,
 측정치 319.1

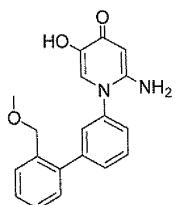
238



2-아미노-5-히드록시-1-
[3-(1H-인다졸-4-
일)페닐]파리딘-
4(1H)-온 이론치 319.1,
 측정치 319.1

[0129]

239



2-아미노-5-히드록시-1-

[2'-

(메톡시메틸)비페닐-

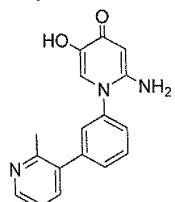
3-일]파리딘-

4(1H)-온

이론치 323.1,

측정치 323.1

240



2-아미노-5-히드록시-1-

[3-(2-페닐파리딘-3-

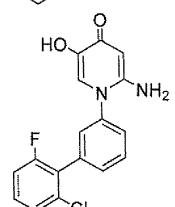
일)페닐]파리딘-

4(1H)-온

이론치 294.1,

측정치 294.1

241



2-아미노-1-(2'-

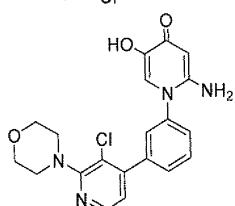
클로로-6'-플루오로비페닐

-3-일)-5-히드록시파리딘- 이론치 331.0,

4(1H)-온

측정치 331.0

242



2-아미노-1-[3-(3-

클로로-2-모르폴린-4-

일파리딘-4-

일)페닐]-5-

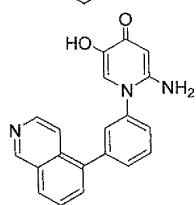
히드록시파리딘-

4(1H)-온

이론치 399.1,

측정치 399.1

243



2-아미노-5-히드록시-1-

(3-이소퀴놀린-5-

일페닐)파리딘-

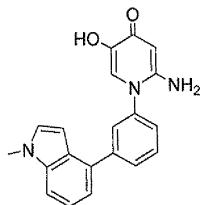
4(1H)-온

이론치 330.4,

측정치 330.4

[0130]

244



2-아미노-5-히드록시-1-

[3-(1-메틸-1H-

인돌-4-

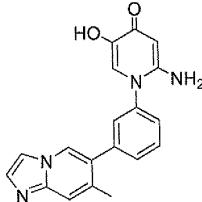
일)페닐]파리딘-

이론치 332.1,

4(1H)-온

측정치 332.1

245



2-아미노-5-히드록시-1-

[3-(7-

메틸이미다조[1,2-

a]파리딘-6-

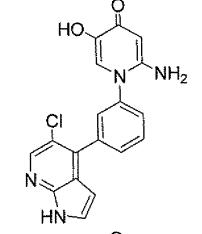
일)페닐]파리딘-

이론치 333.1,

4(1H)-온

측정치 333.1

246



2-아미노-1-[3-(5-

클로로-1H-

파리돌로[2,3-b]파리딘-

4-일)페닐]-5-

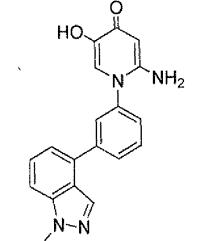
히드록시파리딘-

이론치 353.0,

4(1H)-온

측정치 353.0

247



2-아미노-5-히드록시-1-

[3-(1-메틸-1H-

인다졸-4-

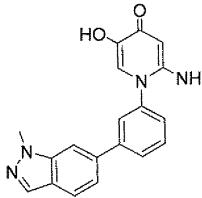
일)페닐]파리딘-

이론치 333.1,

4(1H)-온

측정치 333.1

248



2-아미노-5-히드록시-1-

[3-(1-메틸-1H-

인다졸-6-

일)페닐]파리딘-

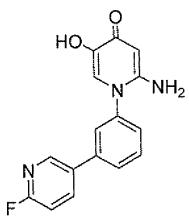
이론치 333.1,

4(1H)-온

측정치 333.1

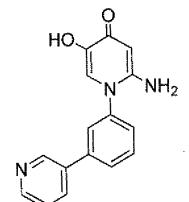
[0131]

249



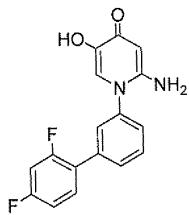
2-아미노-1-[3-(6-
플루오로파리딘-3-
일)페닐]-5-
히드록시파리딘- 이론치 298.0,
4(1H)-온 측정치 298.0

250



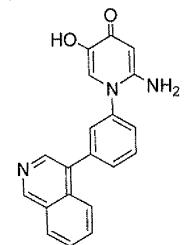
2-아미노-5-히드록시-1-
(3-파리딘-3-
일페닐)파리딘- 이론치 280.1,
4(1H)-온 측정치 280.1

251



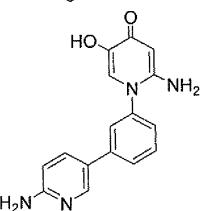
2-아미노-1-(2',4'-
디플루오로비페닐-3-
일)-5-히드록시파리딘- 이론치 315.0,
4(1H)-온 측정치 315.0

252



2-아미노-5-히드록시-1-
(3-이소퀴놀린-4-
일페닐)파리딘- 이론치 330.1,
4(1H)-온 측정치 330.1

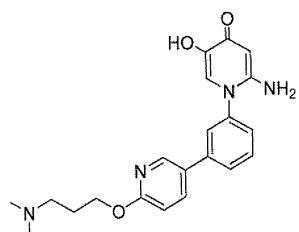
253



2-아미노-1-[3-(6-
아미노파리딘-3-
일)페닐]-5-
히드록시파리딘- 이론치 295.1,
4(1H)-온 측정치 295.1

[0132]

254



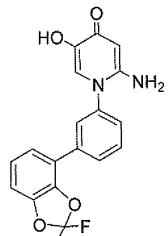
2-아미노-1-(3-{6-[3-(
디메틸아미노)프로포시]})

피리딘-3-일}

페닐)-5-

히드록시피리딘-
4(1H)-온 이론치 381.1,
 측정치 381.1

255



2-아미노-1-[3-(2,2-

디플루오로-1,3-

벤조디옥솔-4-

일)페닐]-5-

히드록시피리딘-
4(1H)-온 이론치 359.0,
 측정치 359.0

256



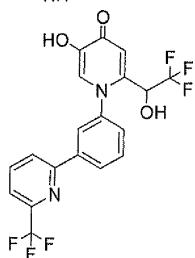
2-아미노-5-히드록시-1-

[3-(1H-파이razol-3,2-

-b]피리딘-

6-일)페닐]피리딘-
4(1H)-온 이론치 319.1,
 측정치 319.1

257



5-히드록시-2-(2,2,2-

트리플루오로-1-

히드록시에틸)-1-(3-

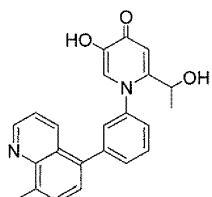
[6-(트리플루오로메틸)

피리딘-2-일]

페닐)파리딘-
4(1H)-온 이론치 431.0,
 측정치 431.0

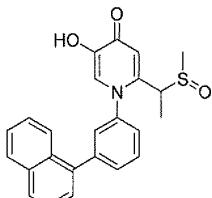
[0133]

258



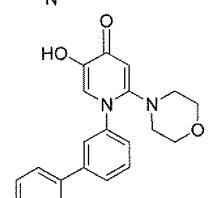
5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)-1-[3-(8-
메틸퀴놀린-5-일)
페닐]파리딘-
4(1H)-온 이론치 373.1,
 측정치 373.1

259



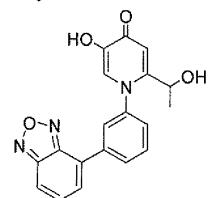
5-히드록시-1-(3-
이소퀴놀린-4-
일페닐)-2-[1-
(메틸су阜페닐)에틸]파리딘-
4(1H)-온 이론치 405.1,
 측정치 405.1

260



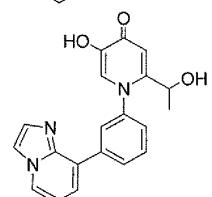
1-비페닐-3-일-5-
히드록시-2-모르폴린-
4-일파리딘-4(1H)-온 이론치 348.4,
 측정치 349.0

261



1-[3-(2,1,3-벤족사디아졸-4-
일)페닐]-5-히드록시-
2-(1-히드록시에틸)
파리딘-4(1H)-온 이론치 350.1,
 측정치 350.1

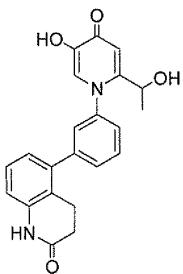
262



5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)-1-(3-
이미다조[1,2-a]파리딘-
8-일페닐)파리딘-
4(1H)-온 이론치 348.1,
 측정치 348.1

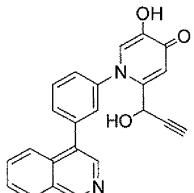
[0134]

263



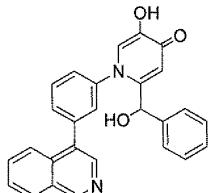
5-{3-[5-히드록시-2-(1-
히드록시)에틸)-4-
옥소페리딘-1(4H)-
일]페닐}-3,4-
디히드로퀴놀린 이론치 377.1,
-2(1H)-온 측정치 377.1

264



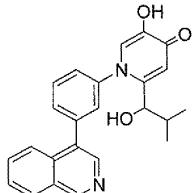
5-히드록시-2-(1-
히드록시프로프-2-인]-1-
일)-1-(3-이소퀴놀린-4-
일페닐)페리딘- 이론치 369.1,
4(1H)-온 측정치 369.1

265



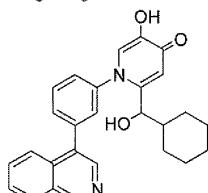
5-히드록시-2-
[히드록시(페닐)메틸]-
1-(3-이소퀴놀린-4- 이론치 421.1,
일페닐)페리딘-4(1H)-온 측정치 421.1

266



5-히드록시-2-(1-
히드록시-2-
메틸프로필)-1-(3-
이소퀴놀린-4-
일페닐)페리딘- 이론치 387.1,
4(1H)-온 측정치 387.1

267

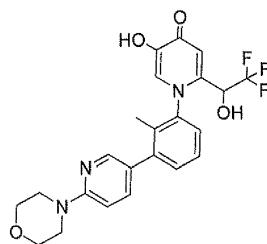


[시클로헥실(히드록시)
메틸]-5-히드록시-1-
(3-이소퀴놀린-4-
일페닐)페리딘- 이론치 427.2,
4(1H)-온 측정치 427.2

268		2-	[시클로프로필(히드록시)]
		메틸]-5-히드록시-1-	
		(3-이소퀴놀린-4-	
		일페닐)파리딘-	이론치 385.1,
		4(1H)-온	측정치 385.1
269		5-히드록시-2-(1-	
		히드록시-2-	
		페닐에틸)-1-(3-	
		이소퀴놀린-4-	
		일페닐)파리딘-	이론치 435.1,
		4(1H)-온	측정치 435.1
270		5-히드록시-2-(1-	
		히드록시에틸)-1-(6-	
		메톡시비페닐-3-	이론치 338.1,
		일)파리딘-4(1H)-온	측정치 338.1
271		5-히드록시-2-(1-	
		히드록시에틸)-1-(3-	
		이소퀴놀린-4-일-4-	
		메톡시페닐)파리딘-	이론치 389.1,
		4(1H)-온	측정치 389.1
272		5-히드록시-1-[2-	
		메틸-3-(1H-	
		파롤로[2,3-b]파리딘-	
		5-일)페닐]-2-(2,2,2-	
		트리플루오로-1-	
		히드록시에틸)파리딘-	이론치 416.1,
		4(1H)-온	측정치 416.1

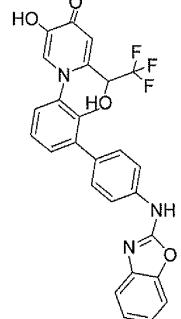
[0136]

273



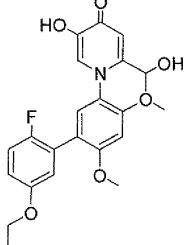
5-히드록시-1-[2-	
메틸-3-(6-	
모르폴린-4-	
일파리딘-3-	
일페닐]-2-(2,2,2-	
트리플루오로-1-	
히드록시에틸)파리딘-	이론치 462.1,
4(1H)-온	측정치 462.1

274



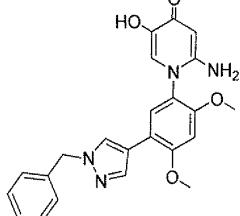
1-[4'-(1,3-벤조족사졸-
 2-일아미노)-2-
 베틸비페닐-3-일]-5-
 히드록시-2-(2,2,2-
 트리플루오로-1-
 히드록시에틸)파리딘- 이론치 508.1,
 4(1H)-온 출현치 508.1

275



1-(5'-에톡시)-2'-
플루오로-4,6-
디메톡시비페닐-3-
일)-5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)파리딘- 이론치 430.2,
4(1H)-온 측정치 430.2

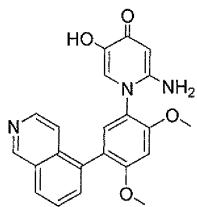
276



2-아미노-1-[5-(1-
벤질-1H-피라졸-4-
일)-2,4-
디메톡시페닐]-5-
히드록시피리딘- 이론치 419.1,
4(1H)-온 출점치 419.1

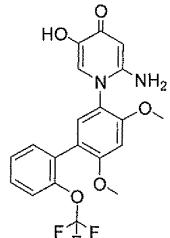
[0137]

277



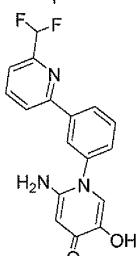
2-아미노-5-히드록시-1-
(5-이소퀴놀린-5-
일-2,4-
디메톡시페닐)파리딘- 이론치 390.1,
4(1H)-온 측정치 390.1

278



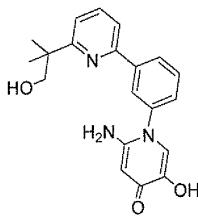
2-아미노-1-[4,6-
디메톡시-2'-
(트리플루오로메톡시)비페닐-
3-일]-5-
히드록시파리딘- 이론치 423.1,
4(1H)-온 측정치 423.1

279



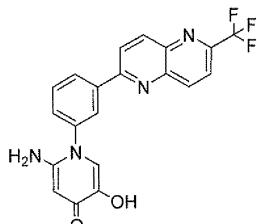
2-아미노-1-{3-[6-
(디플루오로메틸)파리딘-
-2-일]페닐}-5-
히드록시파리딘- 이론치 330.1,
4(1H)-온 측정치 330.1

280



2-아미노-5-히드록시-1-
{3-[6-(2-히드록시-1,1-
디메틸에틸)파리딘-
2-일]페닐}파리딘- 이론치 352.1,
4(1H)-온 측정치 352.1

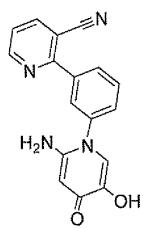
281



2-아미노-5-히드록시-1-
{3-[6-
(트리플루오로메틸)-1,5-
나프티리딘-2-
일]페닐}파리딘- 이론치 399.1,
4(1H)-온 측정치 399.1

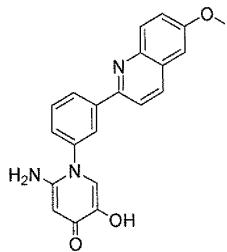
[0138]

282



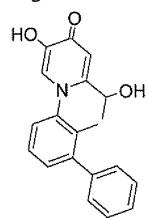
2-[3-(2-아미노-5-
히드록시-4-옥소페리딘-
1(4H)-일)
페닐]피리딘-3- 이론치 305.1,
카르보니트릴 측정치 305.1

283



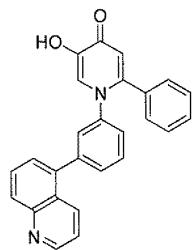
2-아미노-5-히드록시-1-
[3-(6-
메톡시퀴놀린-2-
일)페닐]피리딘- 이론치 360.1,
4(1H)-온 측정치 360.1

284



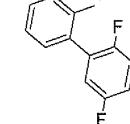
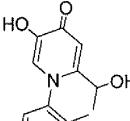
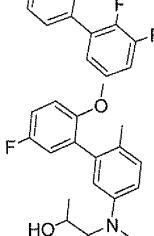
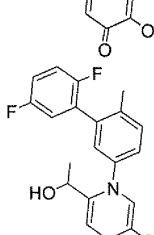
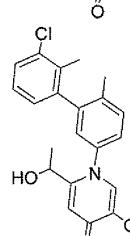
5-히드록시-2-(1-
히드록시에틸)-1-(2-
메틸비페닐-3-
일)피리딘- 이론치 322.1,
4(1H)-온 측정치 322.1

285



5-히드록시-2-페닐-1-
(3-퀴놀린-5-
일페닐)피리딘- 이론치 391.1,
4(1H)-온 측정치 391.1

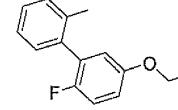
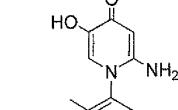
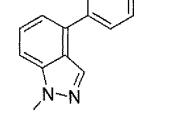
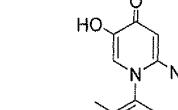
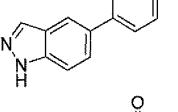
[0139]

286		1-(2',5'-디플루오로-2-메틸비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 358.1, 측정치 358.1
287		1-(2',3'-디플루오로-2-메틸비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 358.1, 측정치 358.1
288		1-(5'-플루오로-2'-메톡시-6-메틸비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 370.1, 측정치 370.1
289		1-(2',5'-디플루오로-6-메틸비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 358.1, 측정치 358.1
290		1-(3'-클로로-2',6-디메틸비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 370.1, 측정치 370.1

[0140]

291		1-[5'-클로로-6- 메틸-2'-(1- 메틸에톡시)비페닐- 3-일]-5-히드록시-2- (1- 히드록시에틸)파리딘- 4(1H)-온 이론치 414.1, 측정치 414.1
292		5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)-1-(6- 메틸비페닐-3- 일)파리딘-4(1H)-온 이론치 322.1, 측정치 322.1
293		5'-(2-아미노-5- 히드록시-4-옥소파리딘- 1(4H)-일)-2-플루오로-2'- 메톡시비페닐-3- 카르보니트릴 이론치 352.1, 측정치 352.1
294		2-아미노-1-(3',5'- 디플루오로-2'-메톡시- 2-메틸비페닐-3- 일)-5-히드록시파리딘- 4(1H)-온 이론치 359.1, 측정치 359.1

[0141]

295		2-아미노-1-(5'-에톡시-2-플루오로-메틸비페닐-3-일)-5-히드록시피리딘-4(1H)-온	이론치 355.1, 측정치 355.1
296		2-아미노-5-히드록시-1-[2-메틸-3-(1-메틸-1H-인다졸-4-일)페닐]피리딘-4(1H)-온	이론치 347.1, 측정치 347.1
297		2-아미노-5-히드록시-1-[3-(1H-인다졸-5-일)-메틸페닐]피리딘-4(1H)-온	이론치 333.1, 측정치 333.1
298		2-아미노-5-히드록시-1-[2-메틸-3-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)페닐]피리딘-4(1H)-온	이론치 347.1, 측정치 347.1
299		2-아미노-5-히드록시-1-[2-메틸-3-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)페닐]피리딘-4(1H)-온	이론치 347.1, 측정치 347.1

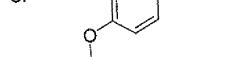
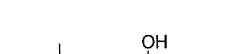
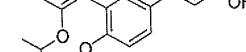
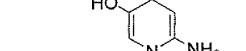
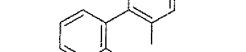
[0142]

300		1-비페닐-3-일-5- 히드록시-2- (트리메틸실릴)파리딘- 이론치 336.1, 4(1H)-온 측정치 336.1
301		1-(2',5'-디플루오로-6- 메톡시비페닐-3- 일)-5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)파리딘- 이론치 374.1, 4(1H)-온 측정치 374.1
302		1-(2'-클로로-5',6- 디메톡시비페닐-3- 일)-5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)파리딘- 이론치 402.1, 4(1H)-온 측정치 402.1
303		5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)-1-(6- 메톡시-2',3'- 디메틸비페닐-3-일)파리딘-4(1H)-온 이론치 366.1, 측정치 366.1
304		1-(5'-tert-부틸-2',6- 디메톡시비페닐-3- 일)-5-히드록시-2-(1- 히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온 이론치 424.2, 측정치 424.2

[0143]

305		1-(2'-플루오로-5',6'-디메톡시비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 386.1, 측정치 386.1
306		1-(2'-플루오로-6-메톡시비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 356.1, 측정치 356.1
307		5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[4-메톡시-3-(2-메틸파리딘-4-일)페닐]파리딘-4(1H)-온	이론치 353.1, 측정치 353.1
308		1-[3-(5-플루오로파리딘-3-일)-4-메톡시페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 357.1, 측정치 357.1
309		1-[4,6-디메톡시-2'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 436.1, 측정치 436.1

[0144]

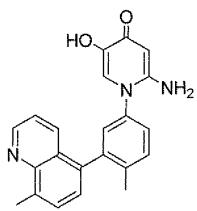
310		1-(5'-클로로-2'-플루오로-6-메톡시비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 390.0, 측정치 390.0
311		5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-[6-메톡시-5'-메틸-2'-(1-메틸에톡시)비페닐-3-일]파리딘-4(1H)-온	이론치 410.1, 측정치 410.1
312		2-아미노-1-(2',3'-디클로로-6-메틸비페닐-3-일)-5-히드록시파리딘-4(1H)-온	이론치 361.0, 측정치 361.0
313		2-아미노-1-(5'-클로로-2'-메톡시-6-메틸비페닐-3-일)-5-히드록시파리딘-4(1H)-온	이론치 357.1, 측정치 357.0
314		2-아미노-1-(2',5'-디클로로-6-메틸비페닐-3-일)-5-히드록시파리딘-4(1H)-온	이론치 361.0, 측정치 361.0

[0145]

315		2-아미노-1-(5'-에톡시- 2'-플루오로-6- 메틸비페닐-3-일)- 5-히드록시피리딘- 4(1H)-온	이론치 355.1, 측정치 355.1
316		2-아미노-5-히드록시-1- (3-이소퀴놀린-5-일)-4- 메틸페닐)피리딘- 4(1H)-온	이론치 344.1, 측정치 344.1
317		2-아미노-5-히드록시-1- [4-메틸-3-(2-메틸- 2H-인다졸-5- 일)페닐]피리딘- 4(1H)-온	이론치 347.1, 측정치 347.1
318		2-아미노-5-히드록시-1- [3-(1H-인다졸-6-일)- 4- 메틸페닐]피리딘- 4(1H)-온	이론치 333.1, 측정치 333.1
319		2-아미노-5-히드록시-1- [3-(1H-인돌-4-일)-4- 메틸페닐]피리딘- 4(1H)-온	이론치 332.1, 측정치 332.1

[0146]

320



2-아미노-5-히드록시-1-

[4-메틸-3-(8-

메틸퀴놀린-5-일)

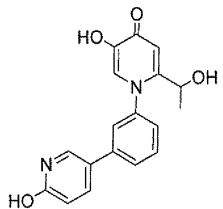
페닐]파리딘-

4(1H)-온

이론치 358.1,

측정치 358.1

321



5-히드록시-2-(1-

히드록시에틸)-1-[3-(6-

히드록시파리딘-3-

일)페닐]파리딘-

4(1H)-온

이론치 325.1,

측정치 325.1

322



2-아미노-1-[3-(2-

클로로-5-

메틸페녹시)-4-

메틸페닐]-5-

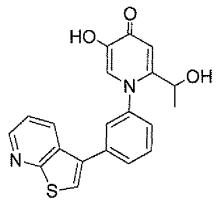
히드록시파리딘-

4(1H)-온

이론치 357.1,

측정치 357.0

323



5-히드록시-2-

(1-히드록시에틸)-1-(3-

티에노[2,3-b]파리딘-

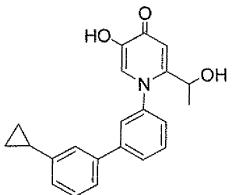
3-일페닐)파리딘-

4(1H)-온

이론치 365.0,

측정치 365.0

324



1-(3'-

시클로프로필비페닐-

3-일)-5-히드록시-2-(1-

히드록시에틸)파리딘-

4(1H)-온

이론치 348.1,

측정치 348.1

[0147]

325		1-[3-(3-클로로퀴놀린-7-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 393.1, 측정치 393.1
326		1-[3-(3-클로로이소퀴놀린-7-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온	이론치 393.1, 측정치 393.0
327		5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[4'-(파리딘-2-일메틸)비페닐-3-일]파리딘-4(1H)-온	이론치 399.1, 측정치 399.1
328		4-{3-[5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-4-옥소파리딘-1(4H)-일]페닐}파리딘-3-슬忿아미드	이론치 388.0, 측정치 388.0

[0148]

329		1-[1-[2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질]-1H-벤즈이미다졸-4-일]-3-히드록시파리딘-4(1H)-온	이론치 454.0, 측정치 454.0
-----	--	--	-------------------------

또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체.

[0149]

본 발명의 특정 화합물은 다음과 같다:

[0150] 1-비페닐-3-일-3-히드록시파리딘-4(1H)-온;

[0151] 3-히드록시-1-[2-(4-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]파리딘-4(1H)-온;

[0152] 3-히드록시-1-[2-(4-메틸페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]파리딘-4(1H)-온;

[0153] (1-비페닐-3-일-5-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로파리딘-3-일)보론산;

[0154] 3-히드록시-1-[3-(1H-파롤로[3,2-b]파리딘-6-일)페닐]파리딘-4(1H)-온;

[0155] 3-히드록시-1-[3-(1H-인다졸-4-일)페닐]파리딘-4(1H)-온;

[0156] 1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;

[0157] 3-히드록시-6'-페닐-4H-1,2'-비파리딘-4-온;

[0158] 3-히드록시-4'-페닐-4H-1,2'-비파리딘-4-온;

[0159] 3-히드록시-4'-페닐-4H-1,2'-비파리딘-4-온;

- [0160] 1-비]페닐-3-일-5-히드록시-2-(1-히드록시-2-페닐에틸)파리딘-4(1H)-온;
- [0161] 4'-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-3-히드록시-4H-1,2'-비파리딘-4-온;
- [0162] 3-히드록시-6''-(트리플루오로메틸)-4H-1,2':4',2''-터파리딘-4-온;
- [0163] 2-아미노-1-비]페닐-3-일-5-히드록시파리딘-4(1H)-온;
- [0164] 1-비]페닐-3-일-5-히드록시-2-(메틸아미노)파리딘-4(1H)-온;
- [0165] 1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]파리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;
- [0166] 5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(1H-인다졸-4-일)페닐]파리딘-4(1H)-온;
- [0167] 1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-4-메톡시페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;
- [0168] 1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-5-플루오로페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;
- [0169] 5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(1H-인다졸-4-일)-4-메톡시페닐]파리딘-4(1H)-온;
- [0170] 5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-(3-이소퀴놀린-4-일페닐)파리딘-4(1H)-온;
- [0171] 5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-(3-퀴놀린-5-일페닐)파리딘-4(1H)-온;
- [0172] 5-히드록시-1-(3-이소퀴놀린-4-일페닐)-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;
- [0173] 1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]파리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;
- [0174] 2-아미노-5-히드록시-1-(3-이소퀴놀린-5-일페닐)파리딘-4(1H)-온;
- [0175] 5-히드록시-1-(3-퀴놀린-5-일페닐)-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;
- [0176] 1-(5'-에톡시-2'-플루오로-4,6-디메톡시비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온;
- [0177] 2-아미노-5-히드록시-1-(5-이소퀴놀린-5-일-2,4-디메톡시페닐)파리딘-4(1H)-온;
- [0178] 1-[1-(2-클로로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]-3-히드록시파리딘-4(1H)-온;
- [0179] 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체.
- [0180] 임의의 변수 (예, 아릴, 헤테로사이클, R¹, R⁵ 등)가 임의의 구성요소에서 1회 초과하여 출현할 때, 각각의 출현 시 그의 정의는 모든 다른 출현에 대해 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 초래할 경우에만 허용된다.
- [0181] R 기가 -O-이고 탄소에 부착되면, 이는 카르보닐 기로 지칭되고, 질소 (예, 파리딜 기 상의 질소 원자) 또는 황원자에 부착되면, 이는 각각 N-옥시드 및 숀록시드 기로 지칭된다.
- [0182] 본원에 사용되는, "알킬"은 접두사 "알크"를 갖는 기, 예를 들어 알코시, 알카노일, 알케닐 및 알키닐을 포함하고, 선형 또는 분지형 또는 그의 조합일 수 있는 탄소 쇄를 의미한다. 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec- 및 tert-부틸, 펜틸, 헥실 및 햄틸이 포함된다. "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 바람직한 알케닐 기에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐 및 시클로헥세닐이 포함된다. 바람직하게는, 알케닐은 C₂-C₆ 알케닐이다. 바람직한 알키닐은 C₂-C₆ 알키닐이다.
- [0183] "알케닐", "알키닐" 및 다른 유사 용어는 하나 이상의 불포화 C-C 결합을 함유하는 탄소 쇄를 포함한다.
- [0184] 본원에 사용되는, "플루오로알킬"은 하나 이상의 플루오린 치환기를 함유하는 본원에 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.
- [0185] 용어 "시클로알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 하나의 고리를 함유하는 포화 탄화수소를 지칭한다. 시클로알킬의 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 포함된다.

- [0186] 용어 "C₁₋₆"에는 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 탄소 원자를 함유하는 알킬이 포함된다.
- [0187] 본원에 사용되는 용어 "알콕시"에는, 단독 또는 조합으로, 옥시 연결 원자에 연결된 알킬 기가 포함된다. 용어 "알콕시"에는 또한 알킬 에테르 기가 포함되고, 여기서 용어 '알킬'은 상기 정의되어 있고, '에테르'는 산소 원자가 그들 사이에 존재하는 두 알킬 기를 의미한다. 적합한 알콕시 기의 예에는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, i-프로포시, n-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 메톡시메탄 ('디메틸 에테르'로도 지칭됨) 및 메톡시에탄 ('에틸 메틸 에테르'로도 지칭됨)이 포함된다.
- [0188] 본원에 사용되는, "아릴"은 각각의 고리가 7원 이하인 임의의 안정한 모노시클릭 또는 비시클릭 탄소 고리를 의미하고자 하며, 여기서 하나 이상의 고리는 방향족이다. 이러한 아릴 요소의 예에는 폐닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐 또는 비페닐이 포함된다.
- [0189] 본원에 사용되는 용어 헤테로사이클, 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릭은 포화 또는 불포화되고, 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지는 안정한 5- 내지 7-원 모노시클릭 또는 안정한 8- 내지 11-원 비시클릭 헤테로시클릭 고리를 나타내며, 여기에는 벤젠 고리에 임의의 상기 정의된 헤테로시클릭 고리가 융합된 임의의 비시클릭 기가 포함된다. 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조의 생성을 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 용어 헤테로사이클 또는 헤테로시클릭에는 헤테로아릴 모이어티가 포함된다. 이러한 헤테로시클릭 요소의 예에는, 비제한적으로, 아제피닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조푸라자닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 디히드로벤조푸릴, 디히드로벤조티에닐, 디히드로벤조티오피라닐, 디히드로벤조티오피라닐 술폰, 1,3-디옥솔라닐, 푸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페르디닐, 2-옥소피롤리디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티에노푸릴, 티에노티에닐, 티에닐 및 트리아졸릴이 포함된다.
- [0190] 특정 실시양태에서, 헤테로시클릭 기는 헤테로아릴 기이다. 본원에 사용되는, 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖고; 시클릭 배열에서 6, 10 또는 14개의 π 전자가 공유되고; 탄소 원자에 부가적으로, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 약 3개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭하고, 이는 포화될 수 있으며, 예컨대 피페리디닐이고, 부분 포화 또는 불포화될 수 있으며, 예컨대 피리디닐이고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있고, 여기에는 벤젠 고리에 임의의 상기 정의된 헤테로시클릭 고리가 융합된 임의의 비시클릭 기가 포함된다. 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조의 생성을 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 이러한 헤테로아릴 기의 예에는, 비제한적으로, 벤즈이미다졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 벤조푸란, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조트리아졸, 벤족사졸, 카르볼린, 신놀린, 푸란, 푸라잔, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌리진, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아진, 트리아졸 및 그의 N-옥시드가 포함된다.
- [0191] 특정 다른 실시양태에서, 헤테로시클릭 기는 아릴 또는 헤테로아릴 기에 융합된다. 이러한 융합된 헤테로사이클의 예에는, 비제한적으로, 테트라히드로퀴놀리닐 및 디히드로벤조푸라닐이 포함된다.
- [0192] 헤테로시클로알킬의 예에는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 이미다졸리닐, 피롤리딘-2-온, 피페리딘-2-온 및 티오모르폴리닐이 포함된다.
- [0193] 용어 "헤테로원자"는 독립적으로 선택되는 O, S 또는 N을 의미한다.
- [0194] 치환된 모이어티는 하나 이상의 수소가 또 다른 화학적 치환기로 독립적으로 교체된 것이다. 비제한적 예로서, 치환된 폐닐에는 2-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2,4-플루오르-3-프로필페닐이 포함된다. 또 다른 비제한적 예로서, 치환된 n-옥틸에는 2,4 디메틸-5-에틸-옥틸 및 3-시클로펜틸옥틸이 포함된다. 이러한 정의에는 산소로 치환되어 카르보닐 (-CO-)을 형성하는 메틸렌 (-CH₂-)이 포함된다.
- [0195] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같이, 모이어티 (예, 시클로알킬, 히드로카르빌), 아릴, 알킬, 헤테

로아릴, 헤테로시클릭, 우레아 등)가 "임의로 치환된"으로 기재될 때, 이는 이러한 기가 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개, 더 바람직하게는 1 또는 2개의 비-수소 치환기를 임의로 가지는 것을 의미한다. 적합한 치환기에는, 비제한적으로, 할로, 히드록시, 옥소 (예, 옥소로 치환된 고리형 -CH-는 -C(0)-임), 니트로, 할로히드로카르빌, 히드로카르빌, 아릴, 아르알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 아실아미노, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 아미노알킬, 아실, 카르복시, 히드록시알킬, 알칸술포닐, 아렌술포닐, 알칸술폰아미도, 아렌술폰아미도, 아르알킬술폰아미도, 알킬카르보닐, 아실옥시, 시아노 및 우레이도 기가 포함된다. (달리 명확히 언급되지 않는 한) 그 자체가 추가로 치환되지 않는 바람직한 치환기는 다음과 같다:

- [0196] (a) 할로, 시아노, 옥소, 카르복시, 포르밀, 니트로, 아미노, 아미디노, 구아니디노, 및
- [0197] (b) C_1-C_6 알킬 또는 알케닐 또는 아릴알킬 이미노, 카르바모일, 아지도, 카르복스아미도, 머캅토, 히드록시, 히드록시알킬, 알킬아릴, 아릴알킬, C_1-C_8 알킬, SO_2CF_3 , CF_3 , SO_2Me , C_1-C_8 알케닐, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, C_2-C_8 아실, C_2-C_8 아실아미노, C_1-C_8 알킬티오, 아릴알킬티오, 아릴티오, C_1-C_8 알킬술피닐, 아릴알킬술피닐, 아릴술피닐, C_1-C_8 알킬술포닐, 아릴알킬술포닐, C_0-C_6 N-알킬카르바모일, C_2-C_{15} N,N-디알킬카르바모일, C_3-C_7 시클로알킬, 아로일, 아릴옥시, 아릴알킬 에테르, 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로사이클에 융합된 아릴 또는 또 다른 아릴 고리, C_3-C_7 헤테로사이클, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 아릴에 융합 또는 스피로-융합된 임의의 상기 고리 (여기서 상기한 각각의 기는 상기 항목 (a)에 나열된 하나 이상의 모이어티로 추가로 임의로 치환된다).
- [0198] "할로겐" 및 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 지칭한다.
- [0199] 용어 "포유동물" "포유류" 또는 "포유동물들"에는 인간 및 또한 동물, 예컨대 개, 고양이, 말, 돼지 및 소가 포함된다.
- [0200] 본원에 인용된 상기 또는 하기 모든 특허, 특히 출원 및 공보는, 그 전문이 참고로 본원에 포함되고, 이를 일반적인 최신 기술의 대표로 간주한다.
- [0201] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용되는, 단수 형태의 표현("a", "an" 및 "the")에는, 내용에 명확히 달리 언급되지 않는 한, 복수 표현을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "프라이머"에 대한 언급에는 둘 이상의 이러한 프라이머가 포함되고, "아미노산"에 대한 언급에는 하나 초과의 이러한 아미노산이 포함되는 등이다.
- [0202] 어구 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 COMT 효소 복합체의 효과를 억제 또는 증강시키기에 충분한 COMT 효소 복합체 조절제의 농도를 의미한다.
- [0203] 질환 상태를 "치료하는" 또는 질환 상태"의 치료"에는 다음이 포함된다: 1) 질환 상태의 예방, 즉 질환 상태에 노출될 수 있거나 취약하지만, 아직 질환 상태를 경험하거나 증상이 나타나지 않은 대상에서 질환 상태의 임상적 증상이 발달되지 않도록 함; 2) 질환 상태의 억제, 즉, 질환 상태 또는 그의 임상적 증상의 발달을 멈추게 함; 3) 또는 질환 상태의 완화, 즉, 질환 상태 또는 그의 임상적 증상의 일시적 또는 영구적 퇴행을 야기함.
- [0204] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서 시스/트랜스 이성질체 및 또한 다른 형태 이성질체를 야기할 수 있다. 본 발명에는 달리 명확히 언급되지 않는 한 이러한 모든 가능한 이성질체 및 또한 이러한 이성질체의 혼합물이 포함된다.
- [0205] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 라세미체, 라세미 혼합물, 단일 거울상 이성질체, 부분입체이성질체성 혼합물 및 개별 부분입체이성질체로 나타날 수 있다.
- [0206] 화학식 I의 화합물에서, 원자는 그의 자연적인 동위원소 존재비를 나타낼 수 있고, 또는 하나 이상의 원자는 동일한 원자 번호를 가지나 원자 질량 또는 질량수가 자연에서 지배적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 특정 동위원소로 인공적으로 농축될 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형체를 포함하고자 한다. 예를 들어, 수소 (H)의 상이한 동위원소 형태에는 프로튬 (1H) 및 듀테륨 (2H)이 포함된다. 프로튬은 자연에서 지배적으로 발견되는 수소 동위원소이다. 듀테륨의 농축은 특정 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건 감소를 제공할 수 있거나, 생물학적 샘플의 특징규명을 위한 기준물로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 I 범위 내 동위원소-농축 화합물은 적절한 동위원소-농축 시약 및/또는 중간체를 사용하여 당업자에게 널리 공지된 통상적 기법으로 또는 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 과도한 실험 없이 제조될 수 있다.

- [0207] 본원에 사용된 바와 같이, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 또한 제약상 허용되는 염, 및 또한 유리 화합물에 대한 전구체로 또는 다른 합성 조작에서 사용될 때 제약상 허용되지 않는 염을 포함하고자 하는 것으로 이해될 것이다.
- [0208] 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태로 투여될 수 있다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 제약상 허용되는 비-독성 염기 또는 산으로부터 제조되는 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 산성일 때, 그의 상응하는 염은 편리하게, 무기 염기 및 유기 염기를 포함한 제약상 허용되는 비-독성 염기로부터 제조될 수 있다. 이러한 무기 염기로부터 유도되는 염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리 (제2 및 제1), 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망가니즈 (제2 및 제1), 칼륨, 나트륨, 아연 염 등이 포함된다. 제약상 허용되는 유기 비-독성 염기에서 유도되는 염에는 1급, 2급 및 3급 아민, 및 또한 시클릭 아민 및 치환된 아민, 예컨대 천연 발생 및 합성 치환된 아민의 염이 포함된다. 염을 형성할 수 있는 다른 제약상 허용되는 유기 비-독성 염기에는 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 및 트로메타민이 포함된다.
- [0209] 본 발명의 화합물이 염기성일 때, 그의 상응하는 염은 편리하게, 무기 및 유기 산을 포함한 제약상 허용되는 비-독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산에는, 예를 들어 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 카포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히드로브로민산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 등이 포함된다.
- [0210] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 정신분열증 또는 정신병의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증 또는 정신병의 치료 방법을 제공한다. 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC)]에는 편집형, 혼란형, 긴장형 또는 미분화형 정신분열증 및 물질-유도성 정신병적 장애를 포함한 진단 툴이 제공된다. 본원에 사용되는, 용어 "정신분열증 또는 정신병"에는 DSM-IV-TR에 기재된 정신 장애의 진단 및 분류가 포함되고, 이 용어는 다른 출처에 기재된 유사한 장애를 포함하고자 한다. 여기에 포함되는 장애 및 상태에는, 비제한적으로, 정신분열증 (편집형, 혼란형, 긴장형, 미분화형 또는 잔류형), 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 예를 들어 망상형 또는 우울형의 분열정동 장애, 망상 장애, 정신병적 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 일반적 의학 상태 및 물질-유도성 또는 약물-유도성 (예를 들어 알콜, 암페타민, 칸나비스, 코카인, 환각제, 흡입제, 오피오이드, 펜시클리딘, 케타민 및 다른 해리성 마취제 및 다른 정신자극제에 의해 유도되는 정신병)에 기인한 정신병적 장애, 정신병정신병적 장애, 정동 장애와 관련된 정신병, 단기 반응성 정신병, 분열정동 정신병, "정신분열증-스펙트럼" 장애, 예컨대 분열성 또는 분열형 인격 장애, 편집형의 인격 장애, 분열성 유형의 인격 장애, 정신분열증의 양성 및 음성 증상 둘 모두 및 다른 정신병을 포함한 정신병 (예컨대, 주요 우울증, 조울 (양극성) 장애, 알츠하이머 질환 및 외상후 스트레스 증후군)과 관련된 병을 포함한 정신분열증 또는 정신병 등의 상태 또는 질환이 포함된다.
- [0211] 또 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 인지 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 인지 장애의 치료 방법을 제공한다. DSM-IV-TR은 또한 치매, 섬망, 기억상실 장애 및 노화-관련 인지 감퇴를 포함한 인지 장애를 포함하는 진단 툴을 제공한다. 본원에 사용되는, 용어 "인지 장애"에는 DSM-IV-TR에 기재된 바와 같은 이러한 장애의 진단 및 분류가 포함되고, 이 용어는 다른 출처에 기재된 유사한 장애를 포함하고자 한다. 여기에 포함되는 장애 및 상태에는, 비제한적으로, 중상으로서 주의 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애, 예컨대 치매 (알츠하이머 질환, 허혈, 다발경색 치매, 외상, 두개내 종양, 뇌 외상, 혈관 문제 또는 출중, 알콜성 치매 또는 다른 약물-관련 치매, AIDS, HIV 질환, 파킨슨 질환, 헌팅تون 질환, 피크 질환, 크로이츠헬트-야콥 질환, 주산기 저산소증, 다른 일반적 의학 상태 또는 물질 남용 관련), 알츠하이머 질환, 다발경색 치매, AIDS-관련 치매 및 전두측두엽 치매, 섬망, 기억상실 장애 또는 노화 관련 인지 감퇴가 포함된다.
- [0212] 또 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 불안 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 불안 장애의 치료 방법을 제공한다. DSM-IV-TR은 또한 범불안 장애, 강박 장애 및 공황 발작으로서의 불안 장애를 포함하는 진단 툴을 제공한다. 본원에 사용되는, 용어 "불안 장애"에는 DSM-IV-TR에 기재된 이러한 정신 장애의 진단 및 분류가 포함되고, 이 용어는 다른 출처에 기재된 유사한 장애를 포함하고자 한다. 여기에 포함되는 장애 및 상태에는, 비제한적으로, 불안 장애, 예컨대, 급성 스트

레스 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리 불안 장애, 사회 공포증, 특정 공포증, 물질-유도성 불안 장애 및 일반적 의학 상태에 기인한 불안이 포함된다.

[0213] 또 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 물질-관련 장애 및 중독 행동의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 물질-관련 장애 및 중독 행동의 치료 방법을 제공한다. DSM-IV-TR은 또한 물질 남용에 의해 유도되는 지속성 치매, 지속성 기억상실 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애, 및 남용의 물질에 대한 내성, 의존성 또는 금단증상을 포함하는 진단 틀을 제공한다. 본원에 사용되는, 용어 "물질-관련 장애 및 중독 행동"에는 DSM-IV-TR에 기재된 이러한 정신 장애의 진단 및 분류가 포함되고, 이 용어는 다른 출처에 기재된 유사한 장애를 포함하고자 한다. 여기에 포함되는 장애 및 상태에는, 비제한적으로, 물질-관련 장애 및 중독 행동, 예컨대 물질-유도성 섬망, 지속성 치매, 지속성 기억상실 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애, 약물 중독, 알콜, 암페타민, 칸나비스, 코카인, 환각제, 흡입제, 니코틴, 오피오이드, 펜시클리딘, 진정제, 수면제 또는 항불안제를 포함한 물질에 대한 내성 및 의존성 또는 금단증상이 포함된다.

[0214] 또 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 과도한 식품 섭취와 관련된 비만 또는 섭식 장애 및 이와 관련된 합병증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 과도한 식품 섭취와 관련된 비만 또는 섭식 장애 및 이와 관련된 합병증의 치료 방법을 제공한다. 현재, 비만은 일반적 의학 상태로서 문헌 [International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)(1992 World Health Organization)]의 제10판에 포함되어 있다. DSM-IV-TR은 또한 의학적 상태에 영향을 주는 심리학적 요인의 존재하의 비만을 포함하는 진단 틀을 제공한다. 본원에 사용되는, 용어 "과도한 식품 섭취와 관련된 비만 또는 섭식 장애"에는 ICD-10 및 DSM-IV-TR에 기재된 이러한 의학적 상태 및 장애의 진단 및 분류가 포함되고, 이 용어는 다른 출처에 기재된 유사한 장애를 포함하고자 한다. 여기에 포함되는 장애 및 상태에는, 비제한적으로, 비만, 신경성 폭식증 및 강박적 섭식 장애가 포함된다.

[0215] 또 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 기분 및 우울 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 기분 및 우울 장애의 치료 방법을 제공한다. 본원에 사용되는, 용어 "기분 및 우울 장애"에는 DSM-IV-TR에 기재된 이러한 의학적 상태 및 장애의 진단 및 분류가 포함되고, 이 용어는 다른 출처에 기재된 유사한 장애를 포함하고자 한다. 여기에 포함되는 장애 및 상태에는, 비제한적으로, 양극성 장애, 우울 장애, 경도, 중등도 또는 중증 유형의 주요 우울증 삽화, 조증 또는 혼합 기분 삽화, 경조증 기분 삽화, 비정형 양상을 갖는 우울증 삽화, 멜랑콜리성 양상을 갖는 우울증 삽화, 긴장형 양상을 갖는 우울증 삽화, 분만후 발병의 기분 삽화, 출중-후 우울증을 포함한 기분 장애; 주요 우울 장애, 기분 변조성 장애, 경도 우울 장애, 월경전 불쾌 장애, 정신분열증의 정신병-후 우울 장애, 정신병적 장애와 중첩되는 주요 우울 장애, 예컨대 망상 장애 또는 정신분열증, 양극성 장애, 예를 들어 제I형 양극성 장애, 제II형 양극성 장애, 순환성 장애, 단극성 우울증, 계절성 우울증 및 산후 우울증을 포함한 우울증, 월경전 증후군 (PMS) 및 월경전 불쾌 장애 (PDD), 일반적 의학 상태에 기인한 기분 장애 및 물질-유도성 기분 장애가 포함된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 통증의 치료 방법을 제공한다. 특정 통증 실시양태는, 골 및 관절 통증 (골관절염), 반복 동작 통증, 치통, 암 통증, 근막통 (근육 손상, 섬유근육통), 수술기주위 통증 (일반외과, 부인과), 만성 통증 및 신경병증성 통증이다. 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 비제한적으로, 학습 장애, 예컨대 익기 장애, 산수 장애, 또는 쓰기표현 장애, 주의력 결핍/과잉행동 장애, 노화-관련 인지 감퇴, 자폐 장애, 주의 장애, 예컨대 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 및 행동 장애를 포함한 전반적 발달 장애; NMDA 수용체-관련 장애, 예컨대 자폐증, 우울증, 건망증, 아동 학습 장애 및 폐쇄성 두부 손상; 신경변성 장애 또는 상태, 예컨대 뇌 외상과 관련된 신경변성, 출중, 뇌경색, 간질 발작, 신경독 중독, 또는 저혈당-유도 신경변성; 다계통 위축; 운동 장애, 예컨대 운동 불능 및 운동 불능-경직 증후군 (파킨슨 질환, 약물-유도성 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 진행성 핵성 마비, 다계통 위축, 피질기저 변성, 파킨슨증-ALS 치매 복합체 및 기저신경 절 석회화 포함), 의약-유도 파킨슨증 (예컨대, 신경이완제-유도 파킨슨증, 신경이완제 악성 증후군, 신경이완제-유도 급성 근육긴장이상, 신경이완제-유도 급성 정좌불능증, 신경이완제-유도 지연성 운동이상증 및 의약-유도 체위성 진전), 헌팅تون 질환, 도파민 효능제 요법과 관련된 운동이상증, 질 드 라 투렛 증후군, 간질, 근육 연축 및 근육 경직과 관련된 장애 또는 진전을 포함한 쇠약; 진전 (예컨대, 안정시 진전, 체위성 진전, 의도 진전 및 본태성 진전), 하지불안 증후군, 무도병 (예컨대, 시덴함 무도병, 헌팅تون 질환, 양성 유전 무도병, 뉴로아칸토사이토시스 (neuroacanthocytosis), 증후성 무도병, 약물-유도성 무도병 및 편무도병), 간대성 근경련 (전신성 간대성 근경련 및 국소성 간대성 근경련 포함), 턱증 (단순 턱증, 복합 턱증 및 증후성 턱증 포함), 근육긴장이상 (전신성, 특발성, 약물-유도성, 증후성, 발작성 및 국소적 (예컨대, 안검경련, 입턱근육긴장, 연

축성, 연축성 사경, 축성 근육긴장이상, 편마비 및 긴장이상 서경) 포함)을 포함한 운동이상증; 요실금; 신경 손상 (눈의 안구 손상, 망막증 또는 황반 변성, 이명, 청력 손상 및 상실 및 뇌 부종 포함); 구토; 및 불면증 및 기면증을 포함한 수면 장애를 포함한 다른 유형의 인지, 학습 및 정신 관련 장애의 치료 방법을 제공한다.

- [0216] 상기 장애 중에서, 정신분열증, 양극성 장애, 단극성 우울증, 계절성 우울증 및 산후 우울증을 포함한 우울증, 월경전 증후군 (PMS) 및 월경전 불쾌 장애 (PDD), 학습 장애, 자폐 장애를 포함한 전반적 발달 장애, 주의력 결핍/과잉행동 장애를 포함한 주의력 장애, 자폐증, 투렛 장애를 포함한 턱 장애; 공포증 및 외상후 스트레스 장애를 포함한 불안 장애, 치매, AIDS 치매, 알츠하이머, 파킨슨, 헌팅تون 질환과 관련된 인지 장애, 경직, 간대성 근경련증, 근육 연축, 이명 및 청력 손상 및 상실의 치료가 특히 중요하다.
- [0217] 대상 화합물은 또한 본원에 언급된 질환, 장애 및 상태를 예방, 치료, 조절, 완화 또는 그의 위험을 감소시키는 방법에 있어서 유용하다.
- [0218] 또 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 방향족 L-아미노산 데카르복실라아제 억제제 (AADC), 예컨대 카르비도파의 존재 또는 부재하에, L-DOPA와 함께 공동-투여시 L-DOPA의 COMT-매개 대사를 방지함으로써 파킨슨 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0219] 대상 화합물은 또한 다른 작용제와 조합으로, 상기 언급한 질환, 장애 및 상태를 예방, 치료, 조절, 완화 또는 그의 위험을 감소시키는 방법에 있어서 유용하다. 본 발명의 화합물은, 본 발명의 화합물 또는 다른 약물이 효용을 가질 수 있는 질환 또는 상태의 치료, 예방, 조절, 완화 또는 그의 위험의 감소에서 하나 이상의 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있으며, 여기서 약물의 조합은 약물 단독보다 안전하거나 더 효과적이다. 이러한 다른 약물(들)은 이를 위해 통상 사용되는 경로 및 양으로, 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우에, 이러한 다른 약물 및 본 발명의 화합물을 함유하는 단위 투여 형태로의 제약 조성물이 바람직할 수 있다. 그러나, 조합 요법은 또한 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 약물이 상이한 중복 스케줄에 따라 투여되는 요법을 포함할 수 있다. 하나 이상의 다른 활성 성분과 병용되는 경우에, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분은 각각 단독으로 사용되는 경우 보다 낮은 용량으로 사용될 수 있는 것으로도 고려된다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물에 부가적으로 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것을 포함한다. 상기 조합은 본 발명의 화합물과 하나의 다른 활성 화합물 뿐만 아니라 또한 둘 이상의 다른 활성 화합물과의 조합을 포함한다. 마찬가지로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 예방, 치료, 조절, 완화 또는 그의 위험의 감소에 사용되는 다른 약물과 병용될 수 있다. 이러한 다른 약물은 이를 위해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물에 부가적으로, 하나 이상의 다른 활성 성분을 또한 함유하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물 대 제2 활성 성분의 중량비는 다양할 수 있고, 각 성분의 유효 용량에 따라 좌우될 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어 본 발명의 화합물이 또 다른 작용제와 조합되는 경우에, 본 발명의 화합물 대 다른 작용제의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 예를 들어 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물과 다른 활성 성분들의 조합은 일반적으로 또한 상기 언급한 범위에 속하지만, 각 경우에, 각 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다.
- [0220] 이러한 조합에서, 본 발명의 화합물 및 다른 활성제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 가지 요소의 투여는 다른 작용제(들)의 투여 전에, 이와 동시에 또는 후속하여 할 수 있다.
- [0221] 따라서, 대상 화합물은 단독으로 사용되거나, 대상 적응증에서 유익한 것으로 공지된 다른 작용제 또는 본 발명의 화합물의 효능, 안전성, 편리함을 증가시키거나 원치 않는 부작용 또는 독성을 감소시키는 수용체 또는 효소에 영향을 주는 다른 약물과 병용될 수 있다. 대상 화합물 및 다른 작용제는 동시 요법으로 또는 고정된 조합으로 공동-투여될 수 있다.
- [0222] 한 실시양태에서, 대상 화합물은 항알츠하이머제, 베타-세크레타제 억제제, 감마-세크레타제 억제제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 이부프로펜을 비롯한 NSAID, 비타민 E 및 항아밀로이드 항체와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0223] 또 다른 실시양태에서, 대상 화합물은 진정제, 수면제, 항불안제, 항정신병제, 항불안제, 시클로피롤론, 이미다조피리딘, 피라졸로피리미딘, 약한 진정제, 멜라토닌 효능제 및 길항제, 멜라토닌성 작용제, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 5HT-2 길항제 등, 예를 들어, 아디나졸람, 알로바르비탈, 알로니미드, 알프라졸람, 아미술프리드, 아미트립틸린, 아모바르비탈, 아목사핀, 아리피프라졸, 비정형 항정신병제, 벤타제팜, 벤족타민, 브로티졸람, 부프로피온, 부스프리온, 부타바르비탈, 부탈비탈, 카푸리드, 카르보클로랄, 클로랄 베타인, 클로

랄 히드레이트, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로페리돈, 클로라제페이트, 클로르디아제폭시드, 클로레테이트, 클로르프로마진, 클로자핀, 시프라제팜, 데시프라민, 엑스클라몰, 디아제팜, 디클로랄페나존, 디발프로엑스, 디펜히드라민, 독세핀, 에스타졸람, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 폐노밤, 플루니트라제팜, 플루펜티솔, 플루페나진, 플루라제팜, 플루복사민, 플루옥세틴, 포사제팜, 글루테티미드, 할라제팜, 할로페리돌, 히드록시진, 이미프라민, 리튬, 로라제팜, 로르메타제팜, 마프로틸린, 메클로쿠알론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메프로바메이트, 메타활론, 미다플루르, 미다졸람, 네파조돈, 니소바메이트, 니트라제팜, 노르트립틸린, 올란자핀, 옥사제팜, 파르알데히드, 파록세틴, 펜토바르비탈, 페르라핀, 페르페나진, 페넬진, 페노바르비탈, 프라제팜, 프로메타진, 프로포폴, 프로트립틸린, 쿠아제팜, 쿠에티아핀, 레클라제팜, 리스페리돈, 를레타미드, 세코바르비탈, 세르트랄린, 수프로클론, 테마제팜, 티오리다진, 티오틱센, 트라카졸레이트, 트라닐시프로마인, 트라조돈, 트리아졸람, 트레피팜, 트리세타미드, 트리클로포스, 트리플루오페라진, 트리메토진, 트리미프라민, 울다제팜, 벤라파신, 잘레플론, 지프라시돈, 졸라제팜, 졸피뎀 및 그의 염, 그의 조합 등과 병용되거나, 대상 화합물은 가벼운 요법 또는 전기 자극과 같은 물리적 방법의 사용하에 투여될 수 있다.

[0224]

또 다른 실시양태에서, 대상 화합물은 레보도파 (카르비도파 또는 벤세라지드와 같은 선택적 뇌외 데카르복실라아제 억제제의 존재 또는 부재하에), 항콜린제, 예컨대 비페리텐 (임의로 그의 히드로클로라이드 또는 락테이트 염으로서) 및 트리헥시페니딜 (벤즈헥솔) 히드로클로라이드, 다른 COMT 억제제, 예컨대 엔타카폰, MOA-B 억제제, 항산화제, A2a 아데노신 수용체 길항제, 콜린성 효능제, NMDA 수용체 길항제, 세로토닌 수용체 길항제 및 도파민 수용체 효능제, 예컨대 알렌테몰, 브로모크립틴, 폐놀도팜, 리수리드, 낙사골리드, 페르골리드 및 프라미펙솔과 병용될 수 있다. 도파민 효능제는 제약상 허용되는 염의 형태로, 예를 들어 알렌테몰 히드로브로마이드, 브로모크립틴 메실레이트, 폐놀도팜 메실레이트, 낙사골리드 히드로클로라이드 및 페르골리드 메실레이트로 존재할 수 있음을 알 것이다. 리수리드 및 프라미펙솔이 통상 비-염 형태로 사용된다.

[0225]

또 다른 실양태에서, 대상 화합물은 폐노티아진, 티오크산텐, 헤테로시클릭 디벤즈아제핀, 부티로페논, 디페닐부틸피페리딘 및 인돌론 계열의 신경이완제로부터의 화합물과 병용될 수 있다. 폐노티아진의 적절한 예에는 클로르프로마진, 메소리다진, 티오리다진, 아세토페나진, 플루페나진, 페르페나진 및 트리플루오페라진이 포함된다. 티오크산텐의 적절한 예에는 클로르프로토센 및 티오틱센이 포함된다. 디벤즈아제핀의 예로는 클로자핀이 있다. 부티로페논의 예로는 할로페리돌이 있다. 디페닐부틸피페리딘의 예로는 피모지드가 있다. 인돌론의 예로는 몰린돌론이 있다. 다른 신경이완제에는 록사핀, 술프리드 및 리스페리돈이 포함된다. 대상 화합물과 병용되는 경우, 신경이완제는 제약상 허용되는 염의 형태로, 예를 들어 클로르프로마진 히드로클로라이드, 메소리다진 베실레이트, 티오리다진 히드로클로라이드, 아세토페나진 말레이트, 플루페나진 히드로클로라이드, 플루르페나진 에나테이트, 플루페나진 데카노에이트, 트리플루오페라진 히드로클로라이드, 티오틱센 히드로클로라이드, 할로페리돌 데카노에이트, 록사핀 숙시네이트 및 몰린돈 히드로클로라이드로 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 페르페나진, 클로르프로토센, 클로자핀, 할로페리돌, 피모지드 및 리스페리돈은 통상 비-염 형태로 사용된다. 따라서, 대상 화합물은 아세토페나진, 알렌테몰, 아리피프라졸, 아미술프리드, 벤즈헥솔, 브로모크립틴, 비페리텐, 클로르프로마진, 클로르프로토센, 클로자핀, 디아제팜, 폐놀도팜, 플루페나진, 할로페리돌, 레보도파, 벤세라지드와 함께의 레보도파, 카르비도파와 함께의 레보도파, 리수리드, 록사핀, 메소리다진, 몰린돌론, 낙사골리드, 올란자핀, 페르골리드, 페르페나진, 피모지드, 프라미펙솔, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 술프리드, 테트라베나진, 트리헥시페니딜, 티오리다진, 티오틱센, 트리플루오페라진 또는 지프라시돈과 병용될 수 있다.

[0226]

또 다른 실시양태에서, 대상 화합물은 노르에피네프린 재흡수 억제제 (3급 아민 트리시클릭 및 2급 아민 트리시클릭을 포함함), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI), 모노아민 옥시다제의 가역적 억제제 (RIMA), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNRI), 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 길항제, α -아드레날린수용체 길항제, 뉴로키닌-1 수용체 길항제, 비정형 항우울제, 벤조디아제핀, 5-HT_{1A} 효능제 또는 길항제, 특히 5-HT_{1A} 부분 효능제 및 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 길항제를 포함한, 항우울제 또는 항불안제와 조합하여 사용될 수 있다. 특정 작용제에는 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민 및 트리미프라민; 아목사핀, 데시프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 및 프로트립틸린; 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 세르트랄린; 이소카르복사지드, 페넬진, 트라닐시프로민 및 셀레길린; 모클로베미드; 벤라파신; 둘록세틴; 아프레피탄트; 부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 및 빌록사진; 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 및 프라제팜; 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 입사피론, 및 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다.

[0227]

병의 주요 또는 부수적인 원인이 비제한적으로 COMT 과다활성을 포함한 여러 이유의 전두엽 저도파민증에 기인

한 것이라면, COMT 억제제 약물은 병든 개체에서 유익한 효과를 갖는다. COMT 억제제는 저-메틸화 MB-COMT 프로모터를 갖고/갖거나 Met/Met 유전자형 보다는 Val/Val 및 Val/Met 유전자형을 갖는 개체에서 더 유용한 것으로 예상된다.

[0228] 이러한 질환의 치료에 유용한 의약품은 COMT 억제제 약물 또는 MB-COMT 억제제 또는 그의 제약 염 단독, 또는 불활성이거나 생리학적으로 활성일 수 있는 임의의 다른 제약상 상용성인 제품과 조합된 조성물의 형태로 이루어진다. 이러한 의약품은 경구, 국소, 비경구 또는 직장으로 사용될 수 있다.

[0229] 영장류, 예컨대 인간 이외에도, 다양한 다른 포유동물들을 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있다. 예를 들어, 비체한적으로, 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 기니아 피그, 또는 다른 소파, 양파, 말파, 개파, 고양잇파, 또는 설치류, 예컨대 마우스 종을 포함한 포유동물들을 치료할 수 있다. 그러나, 본 방법을 또한 다른 종, 예컨대 조류 종(예, 닭)에서 실시할 수도 있다.

[0230] 본 발명의 화합물은 경구, 비경구(예, 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식)로, 흡입 분무, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소 투여 경로를 통해 투여할 수 있으며, 각각의 투여 경로에 대해 적절한 통상의 비독성 제약상 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 적절한 투여 단위 제제로, 단독으로 또는 함께 제제화될 수 있다. 온혈 동물(예, 마우스, 래트, 말, 소, 양, 개, 고양이, 원숭이 등)의 치료 이외에도 본 발명의 화합물은 사람에 사용하기에 효과적이다. "화합물"의 투여 및/또는 화합물"을 투여하는"이라는 용어는 치료를 필요로 하는 개체에게 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 전구약물을 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0231] 또한, 본 발명의 화합물은, 예방학적 유효 투여 수준으로 투여되어 상기 언급된 상태 및 장애를 예방할 수 있고, 또한 칼슘 채널 활성과 관련된 다른 상태 및 장애를 예방할 수 있는 것으로 이해된다.

[0232] 본원에 사용되는 용어 "조성물"은 명시된 성분들을 소정량 또는 소정비로 포함하는 생성물 및 또한 명시된 양의 명시된 성분들의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하고자 한다. 제약 조성물과 관련하여, 이 용어는 활성 성분(들), 및 담체를 구성하는 불활성 성분(들), 및 또한 임의의 둘 이상의 성분의 조합, 복합 또는 응집으로부터, 또는 하나 이상의 성분의 해리로부터, 또는 하나 이상의 성분의 다른 유형의 반응이나 상호작용으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 생성물을 포함하고자 한다. 일반적으로, 제약 조성물은, 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합시킨 다음 필요에 따라 상기 생성물을 목적하는 제제로 성형시켜 제조한다. 제약 조성물에서, 활성의 목적 화합물은 질환의 진행 또는 상태에 따라 목적하는 효과를 생성하기에 충분한 양으로 포함된다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하여 제조한 임의의 조성물을 포함한다.

[0233] 경구용으로 의도된 제약 조성물은 제약 조성물의 제조 업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있으며, 이러한 조성물은 제약상 훌륭하고 맛이 좋은 제제를 제공하기 위하여 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼화된 활성 성분을 함유한다. 정제는 코팅시키지 않을 수 있거나, 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시킴으로써 더 긴 기간에 걸친 지속 작용을 제공하도록 공지된 기법으로 코팅시킬 수 있다. 경구용 조성물은 또한 경질 젤라틴 캡슐(이때 활성 성분은 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합됨)로서 또는 연질 젤라틴 캡슐(이때 활성 성분은 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합됨)로서 제공될 수 있다. 수성 혼탁액, 유성 혼탁액, 분산성 분말 또는 과립, 수중유 앤멀젼 및 멸균 주사가능 수성 또는 유성 혼탁액이 당업계에 공지된 표준 방법으로 제조될 수 있다. "제약상 허용되는"이란 담체, 희석제 또는 부형제가 제제의 다른 성분과 상용성이어야하고, 그의 수용자에게 해롭지 않아야 함을 의미한다.

[0234] 대상 화합물은 또한 본원에 기재된 질환, 장애 및 상태를 예방, 치료, 조절, 완화 또는 그의 위험을 감소시키는 방법에서 유용하다. 본 발명의 조성물 중 활성 성분의 투여량은 변할 수 있지만, 활성 성분의 양은 적합한 투여 형태가 수득되도록 하는 양이어야 한다. 활성 성분은 이러한 치료를 필요로 하는 환자(동물 및 인간)에게 최적의 제약 효능을 제공할 투여량으로 투여될 수 있다. 선택된 투여량은 목적하는 치료 효과, 투여 경로 및 치료 기간에 좌우된다. 용량은 질환의 성질 및 중증도, 환자의 체중, 환자가 따르는 특별한 식이, 함께 섭취하는 의약 및 당업자가 인지할 다른 요인에 따라 환자마다 다를 것이다. 일반적으로, 체중 1kg당 1일 0.001 내지 10 mg의 투여량 수준이 환자, 예를 들어 인간 및 노인에게 투여된다. 투여량 범위는 일반적으로 환자 1명당 1일 약 0.5 mg 내지 1.0 g일 것이다, 이는 단일 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여량

범위는 환자 1명당 1일 약 0.5 mg 내지 500 mg이며, 또 다른 실시양태에서, 환자 1명당 1일 약 0.5 mg 내지 200 mg이고, 또 다른 실시양태에서, 환자 1명당 1일 약 5 mg 내지 50 mg이다. 본 발명의 제약 조성물은 약 0.5 mg 내지 500 mg의 활성 성분을 포함하거나, 약 1 mg 내지 250 mg의 활성 성분을 포함하는 것 등의 고체 투여 제제로 제공될 수 있다. 제약 조성물은 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 또는 250 mg의 활성 성분을 포함하는 고체 투여 제제로 제공될 수 있다. 경구 투여를 위해, 상기 조성물은 치료 대상 환자에 대한 투여량의 증상별 조절을 위해, 1.0 내지 1000 mg의 활성 성분, 예컨대 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공될 수 있다. 상기 화합물은 하루에 1 내지 4회, 예컨대 하루에 1회 또는 2회의 계획으로 투여될 수 있다.

[0235] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 물 중 활성 화합물의 용액 또는 혼탁액으로서 제조할 수 있다. 적합한 계면활성제에는, 예를 들어 히드록시프로필셀룰로스가 포함될 수 있다. 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 중 그의 혼합물 중에서 제조될 수 있다. 또한, 미생물의 유해한 성장을 방지하기 위해 보존제 또한 포함될 수 있다.

[0236] 주사용으로 적합한 본 발명의 제약 조성물에는 멸균 수용액 또는 분산액이 포함된다. 또한, 조성물은 이러한 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말 형태일 수 있다. 모든 경우, 최종 주사가능 형태는 멸균성이어야 하며, 용이한 주사기사용을 위해 효과적으로 유동적이어야 한다. 제약 조성물은 생산 및 저장 조건 하에서 안정해야 하고, 따라서 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일, 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0237] 본 발명의 제약 조성물은 국소용으로 적합한 형태, 예를 들어 에어로졸, 크림, 연고, 로션 및 산분 분말일 수 있다. 또한, 조성물은 경피 장치에 사용하기에 적합한 형태일 수 있다. 이러한 제제는, 본 발명의 대표 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이용하여, 통상적 가공 방법을 통해 제조할 수 있다. 예로서, 크림 또는 연고는 친수성 물질 및 물과 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 화합물을 혼합하여 목적하는 점조도를 갖는 크림 또는 연고를 생성함으로써 제조한다.

[0238] 본 발명의 제약 조성물은, 담체가 고체인 직장 투여를 위해 적합한 형태일 수 있으며, 이 때 혼합물은 단위 용량의 좌제를 형성한다. 적합한 담체에는, 코코아 버터 및 당업계에서 통상적으로 사용되는 다른 물질이 포함된다. 좌제는 편리하게, 조성물과 연화 또는 용융된 담체(들)를 혼화하고, 이어 금형 내에서 냉각시키고 성형시켜 형성할 수 있다.

[0239] 상기 언급한 담체 성분에 부가적으로, 상기 기재한 제약 제제에는, 적절한 대로 하나 이상의 부가적 담체 성분, 예컨대 희석제, 완충제, 향미제, 결합제, 표면활성제, 중점제, 윤활제 및 보존제 (항산화제 포함)가 포함될 수 있다. 또한, 제제가 의도되는 수용자의 혈액과 등장성이도록 다른 보조제 또한 포함시킬 수 있다. 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 조성물은 또한 분말 또는 액체 농축물 형태로 제조될 수 있다.

[0240] 본원에 사용되는 약어는 하기 의미를 가진다 (여기에 나타내지 않은 약어는 달리 언급되지 않는 한 통상적으로 사용되는 그의 의미를 가짐): Ac (아세틸), Bn (벤질), Boc (3차-부톡시 카르보닐), Bop 시약 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트, DBU (1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔), LHMDS (리튬 헥사메틸디실릴 아미드), DMSO (메틸 술포시드), PPTS (페리디늄 p-톨루엔술포네이트), PD/C (탄소 상 팔라듐), HRMS 고해상도 질량 분광측정법, DCM (디클로로메탄), LDA (리튬 디이소프로필아미드), HPLC (고성능 액체 크로마토그래피), DIPEA (디이소프로필에틸 아민), DMAP (4-(디메틸아미노)파리딘), NMR (핵 자기 공명); DMF (N,N-디메틸포름아미드), EDC (1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드), Et₃N (트리에틸아민), GST (글루타티온 트랜스퍼라제), HOEt (1-히드록시벤조트리아졸), LAH (리튬 알루미늄 히드라이드), Ms (메탄술포닐; 메실; 또는 SO₂Me), MsO (메탄술포네이트 또는 메실레이트), NaHMDS (나트륨 헥사메틸디실라잔), NBS (N-브로모숙신아이미드), NCS (N-클로로숙신아이미드), NSAID (비-스테로이드성 항염증 약물), PDE (포스포디에스테라제), Ph (페닐), r.t. 또는 RT (실온), Rac (라세미), SAM (아미노술포닐; 술폰아미드 또는 SO₂NH₂), SPA (섬광 근접 검정), Th (2- 또는 3-티에닐), TFA (트리플루오로아세트산), THF (테트라히드로푸란), TLC (박층 크로마토그래피), Tr 또는 트리틸 (N-트리페닐메틸), C₃H₅ (알릴), Me (메틸), Et (에틸), n-Pr (노르말 프로필), i-Pr (이소프로필), n-Bu (노르말 부틸), i-부틸 (이소부틸), s-Bu (2차 부틸), t-Bu (3차 부틸), c-Pr (시클로프로필), c-Bu (시클로부틸), c-Pen (시클로펜틸), c-Hex (시클로헥실).

- [0241] 본 발명의 화합물은 실시예에 제공된 절차에 따라 제조될 수 있다. 하기 실시예는 비제한적으로 본 발명의 범주를 추가로 설명한다.
- [0242] 달리 명확히 언급되지 않는 한, 실험 절차는 하기 조건하에서 수행했다: 모든 조작은 실온 또는 주위 온도, 즉 18-25°C 범위의 온도에서 수행했다. 시약 또는 중간체가 공기 및 수분에 민감할 때는 불활성 기체 보호를 사용했다. 용매의 증발은 감압하 (600-4000 파스칼: 4.5-30 mm Hg) 60°C 이하의 조 온도에서 회전 증발기를 사용하여 수행했다. 반응의 과정에 이어 박층 크로마토그래피 (TLC) 또는 고압 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법 (HPLC-MS)이 후속되었고, 반응 시간은 오직 예시 목적으로 주어졌다. 모든 최종 생성물의 구조 및 순도는 하기 기법 중 하나 이상으로 확인했다: TLC, 질량 분광측정법, 핵 자기 공명 (NMR) 분광측정법 또는 마이크로분석 데이터. 수율이 주어진 경우 이는 오직 예시 목적이다. NMR 데이터가 주어진 경우 이는 지시된 용매를 이용하여 300 MHz, 400 MHz 또는 500 MHz에서 측정된, 내부 표준으로서 테트라메틸실란 (TMS)과 비교한 백만분율 (ppm)로 주어진 주요 진단용 양성자에 대한 델타 (δ) 값 형태이다. 신호 모양에 사용되는 통상적 약어는 이하이다: s. 단일항; d. 이중항; t. 삼중항; m. 다중항; br. 브로드 등. 부가적으로, "Ar"은 방향족 신호를 나타낸다. 화학적 기호는 그의 통상적 의미를 가지며, 하기 약어가 사용된다: v (부피), w (중량), b.p. (비접), m.p. (융점), L (리터), mL (밀리리터), g (그램), mg (밀리그램), mol (몰), mmol (밀리몰), eq (당량).
- [0243] 본원에 기재된 화합물의 합성 절차는, 보호기 조작 및 정제, 예컨대 재-결정화, 중류, 칼럼 크로마토그래피, 플래쉬 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 (TLC), 방사형 크로마토그래피 및 고압 크로마토그래피 (HPLC) 중 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다. 생성물은 양성자 및 탄소-13 핵 자기 공명 (^1H 및 ^{13}C NMR), 적외선 및 자외선 분광분석법 (IR 및 UV), X-선 결정학, 원소 분석 및 HPLC 및 질량 분광측정법 (HPLC-MS)을 포함한 화학 분야에 널리 공지된 다양한 기법을 이용하여 특징규명할 수 있다. 보호기 조작, 정제, 구조 확인 및 정량의 방법은 화학 합성 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있다.
- [0244] 적절한 용매는 적어도 부분적으로 하나 또는 전체 반응물을 용해시키고, 반응물 또는 생성물과 불리하게 상호작용하지 않는 용매이다. 적합한 용매는 방향족 탄화수소 (예, 톨루엔, 크실렌), 할로겐화 용매 (예, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 사염화탄소, 클로로벤젠), 에테르 (예, 디에틸 에테르, 디이소프로필에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 디글림, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아니솔), 니트릴 (예, 아세토니트릴, 프로피오니트릴), 케톤 (예, 2-부타논, 디틸 케톤, tert-부틸 메틸 케톤), 알콜 (예, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소-프로판올, n-부탄올, t-부탄올), N,N-디메틸 포름아미드 (DMF), 디메틸су 폭시드 (DMSO) 및 물이다. 두 가지 이상의 용매의 혼합물을 또한 사용할 수 있다. 적합한 염기는, 일반적으로, 알칼리금속 수산화물, 알칼리토금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화바륨, 및 수산화칼슘; 알칼리금속 수소화물 및 알칼리토금속 수소화물, 예컨대 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨 및 수소화칼슘; 알칼리금속 아미드, 예컨대 리튬 아미드, 나트륨 아미드 및 칼륨 아미드; 알칼리금속 탄산염 및 알칼리토금속 탄산염, 예컨대 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산세슘, 탄산수소나트륨 및 탄산수소세슘; 알칼리금속 알록시드 및 알칼리토금속 알록시드, 예컨대 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드, 칼륨 tert-부톡시드 및 마그네슘 에톡시드; 알칼리금속 알킬, 예컨대 메틸리튬, n-부틸리튬, sec-부틸리튬, t-부틸리튬, 페닐리튬, 알킬 마그네슘 할라이드, 유기 염기, 예컨대 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리이소프로필아민, N,N-디이소프로필에틸 아민, 피페리딘, N-메틸 피페리딘, 모르폴린, N-메틸 모르풀린, 피리딘, 콜리딘, 루티딘 및 4-디메틸아미노피리딘; 및 비시클릭 아민, 예컨대 DBU 및 DABCQ이다.
- [0245] 하기 실시예에 기재된 화합물에 존재하는 관능기는 적절한 경우, 본 발명에 기재된 목적하는 화합물을 제공하기 위해, 당업자가 이용가능한 표준 관능기 변형 기법을 이용하여 추가로 조작할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0246] 본 발명의 화합물은 또한, 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서, 또는 임의 비율의 둘 이상의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 함유하는 혼합물로서 제조될 수 있는 하나 이상의 입체중심을 함유하는 것으로 이해된다.
- [0247] 당업자에게 자명할 다른 변동 또는 변형은, 본 발명의 범주 및 교시에 포함된다. 본 발명은 하기 청구범위에 기재된 바를 제외하고는 제한되지 않는다.
- [0248] 본 발명의 화합물을 제조하는 여러 방법이 하기 반응식 및 실시예에 예시된다. 출발 물질은 당업계에 공지된 절차 또는 본원에 예시된 절차에 따라 만들어진다.
- [0249] 반응식
- [0250] 본 발명의 화합물은 하기 반응식 및 특정 실시예 또는 그의 변형에 따라, 용이하게 입수가능한 출발 물질, 시약

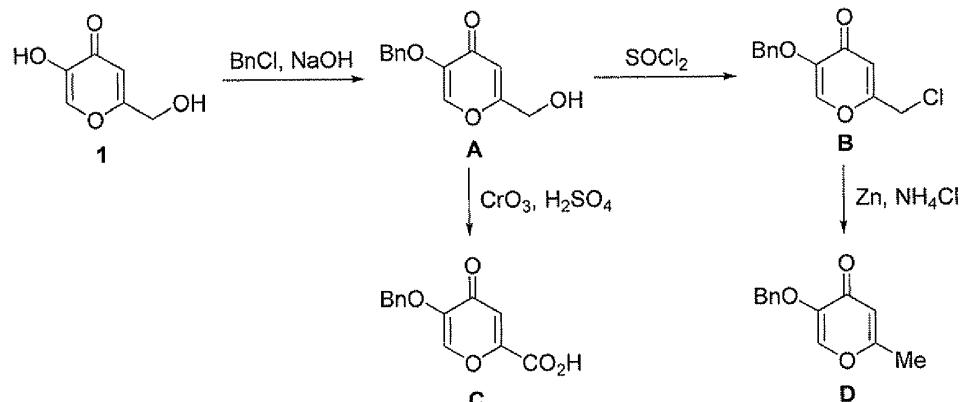
및 통상의 합성 절차를 이용하여 용이하게 제조할 수 있다. 이러한 반응에서, 그 자체가 당업자에게 공지되어 있으나 더 상세하게 언급되지는 않은 변형 반응을 사용하는 것이 또한 가능하다. 본 발명에서 청구하는 화합물을 제조하는 일반적 절차는, 당업자가 하기 반응식을 보고 쉽게 이해 및 인지할 수 있다.

[0251]

일반적 반응식

[0252]

<반응식 1>



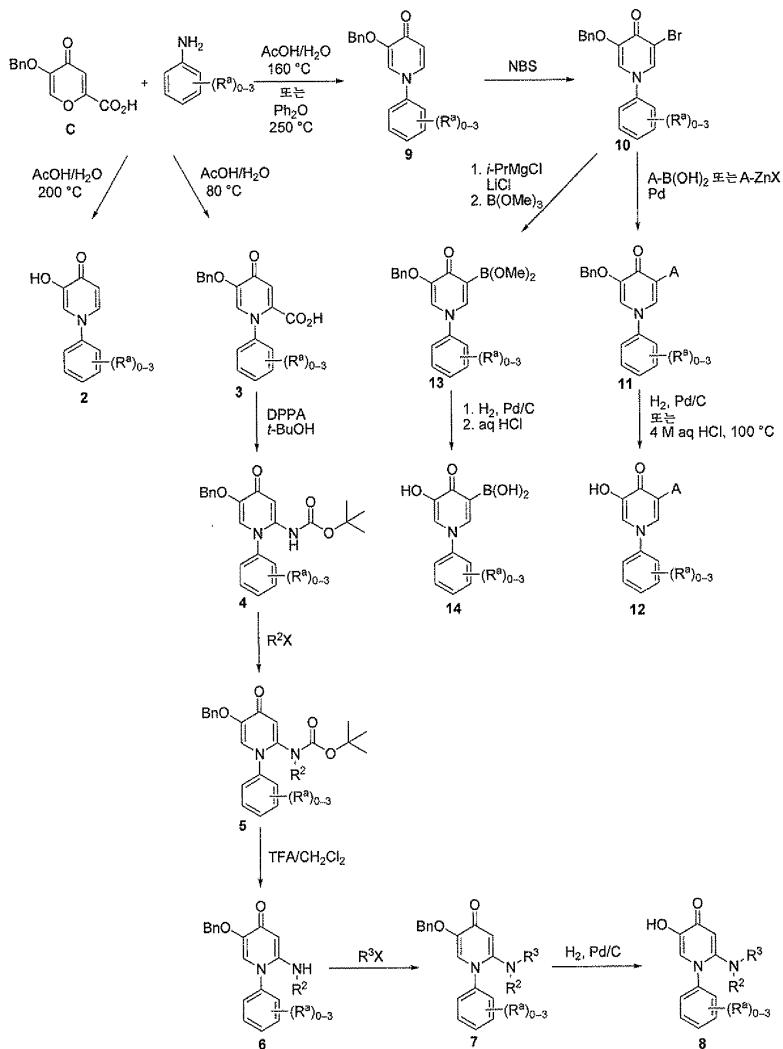
[0253]

[0254]

본 발명의 화합물은 반응식 1 내지 6에 개략된 바와 같이 제조할 수 있다. 주요 중간체의 제법은 반응식 1에 기재된다. 코지산 (1)은 그의 벤질 에테르로서 보호되고, 이어 산화되어 카르복실산 (C)을 수득하거나, 대안적으로 클로로메틸 유도체 (B)로 전환되고 환원되어 (D)를 생성한다.

[0255]

<반응식 2>



[0256]

[0257]

주요 중간체 (C)는 반응식 2에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물로 정교하게 만들어진다. 아세트산에 의해 매개되는 치환된 아닐린과의 고온 (200°C)에서의 반응은 목적 화합물 (2)을 제공한다.

[0258]

감소된 온도 (80°C)에서의 동일한 조건은 피리디논 (3)을 제공하고 이는 $t\text{-BuOH}$ 중 쿠르티우스 (Curtius)의 전위를 통해 N-BOC로 보호된 아민 (4)으로 전환될 수 있다. 알킬화는 R^2 치환기를 도입하고 ($\rightarrow 5$), 탈보호화시키고, 제2 알킬화 반응은 R^3 을 도입하고, 벤질로 보호된 디알킬아민 (7)을 제공한다. 목적 화합물 (8)은 촉매적 수소화를 통해 제조된다.

[0259]

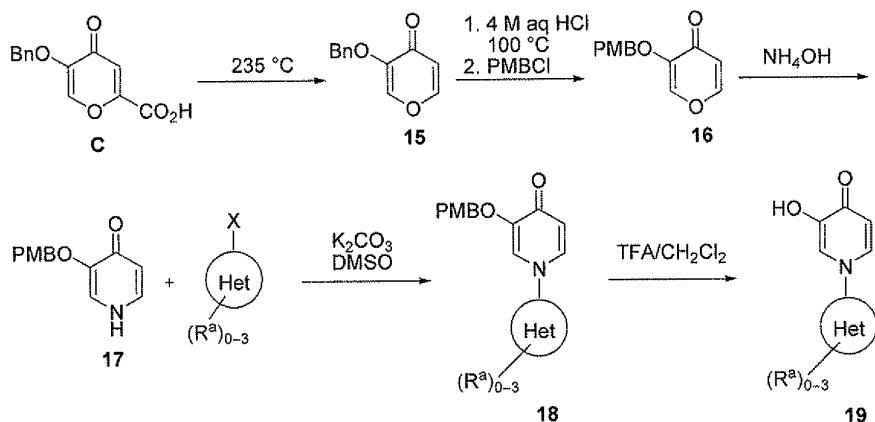
중간 온도 (160°C)에서의 주요 중간체 (C)와 치환된 아닐린 및 아세트산의 반응은 화합물 (9)을 제공하고, 이는 브로민화되어 (10)을 제공한다. (10)과 유기붕소 및 유기아연 시약의 스즈끼 (Suzuki) 및 네기시 (Negishi) 반응에 이어, 탈보호화하면 목적 화합물 (12)이 제공된다. 대안적으로, 화합물 (10)을 마그네시에이트 (magnesiate)시키고, 메틸 보레이트 (13)로 전환하고, 탈보호화시켜 목적 화합물 (14)을 수득한다.

[0260]

반응식 2의 화합물 (2) 내지 (9) 및 (11)은, (비제한적으로) 교차 커플링, 산화, 환원, 탈알킬화, 알킬화, 아실화 등을 포함한 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의한 치환기의 조작에 의해 추가로 변형될 수 있고, 이러한 변형은 탈보호화 이전 또는 이후에 이루어질 수 있다.

[0261]

<반응식 3>



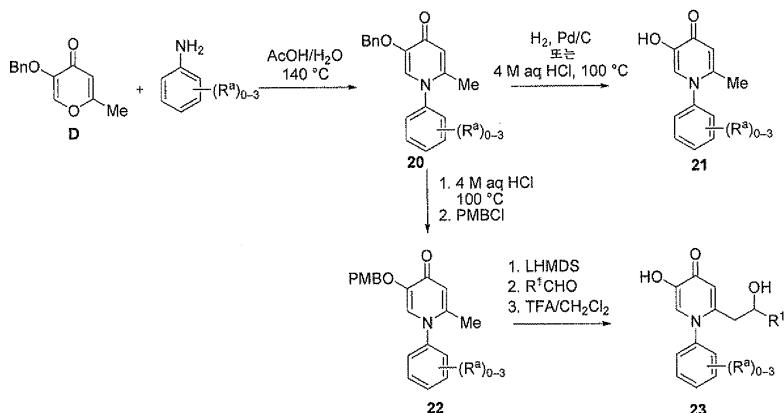
[0262]

[0263]

주요 중간체 (C)를 반응식 3에 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물로 전환시킨다. 탈카르복실화 및 보호기 스위치로 화합물 (16)을 생성하고, 이를 암모니아로 처리하여 피리디논 (17)을 수득한다. 할로겐화 헤테로사이클을 이용한 친핵성 방향족 치환 반응으로 화합물 (18)이 생성되고, 이를 탈보호화시켜 목적 화합물 (19)을 제공한다. 반응식 3의 화합물 (18)은, (비제한적으로) 교차 커플링, 산화, 환원, 탈알킬화, 알킬화, 아실화 등을 포함한 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의한 치환기의 조작에 의해 추가로 변형될 수 있고, 이러한 변형은 탈보호화 이전 또는 이후에 이루어질 수 있다.

[0264]

<반응식 4>



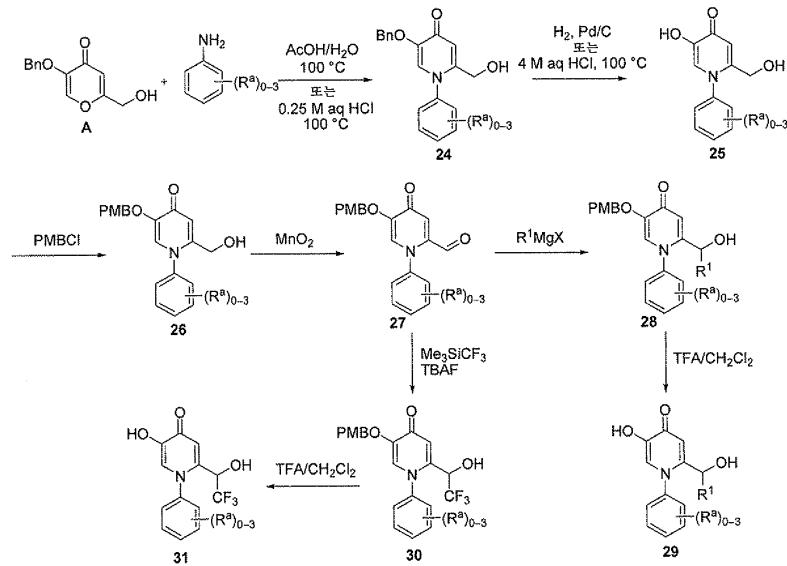
[0265]

[0266]

주요 중간체 (D)를 반응식 4에 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물로 전환시킨다. 중간 온도 (140°C)에서의 아세트산에 의해 매개되는 치환된 아닐린과의 반응으로 (20)이 제공되고, 이를 탈보호화시켜 목적 화합물 (21)을 제공한다. 대안적으로, (20)에 보호기 스위치를 수행한 후, 이어 리튬화시키고, 카르보닐 화합물과 반응시켜 R¹ 치환기를 도입한다. 이를 탈보호화시켜 목적 화합물 (23)을 제공한다. 반응식 4의 화합물 (20) 내지 (23)은, (비제한적으로) 교차 커플링, 산화, 환원, 탈알킬화, 알킬화, 아실화 등을 포함한 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의한 치환기의 조작에 의해 추가로 변형될 수 있고, 이러한 변형은 탈보호화 이전 또는 이후에 이루어질 수 있다.

[0267]

<반응식 5>



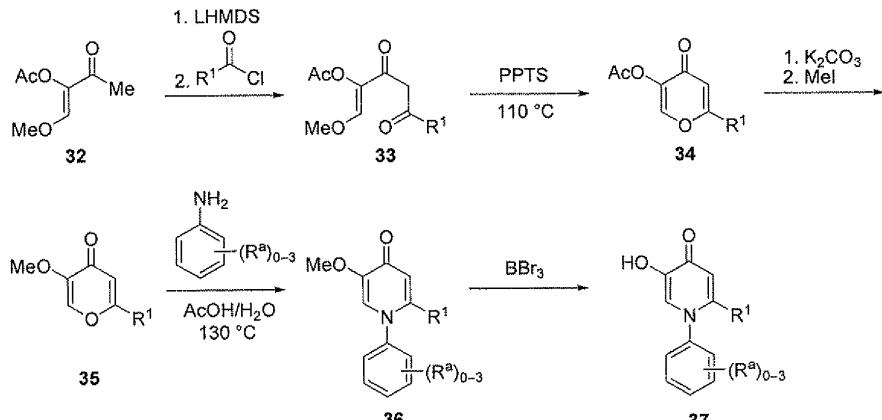
[0268]

[0269]

주요 중간체 (A)를 반응식 5에 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물로 전환시킨다. 100°C에서의 아세트산 또는 HCl에 의해 매개되는 치환된 아닐린과의 반응으로 (24)가 제공되고, 이를 탈보호화시켜 목적 화합물 (25)을 제공한다. 화합물 (25)을 보호화하고, 산화시켜 알데히드 (27)를 수득하고, 이를 유기금속성 시약으로 처리하여 R¹을 도입하고, 이를 탈보호화시켜 목적 화합물 (29)을 제공한다. 대안적으로, (27)을 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 및 TBAF로 처리한 후, 탈보호화시켜 목적 화합물 (31)을 수득한다. 반응식 5의 화합물 (24) 내지 (29)은, (비제한적으로) 교차 커플링, 산화, 환원, 탈알킬화, 알킬화, 아실화 등을 포함한 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의한 치환기의 조작에 의해 추가로 변형될 수 있고, 이러한 변형은 탈보호화 이전 또는 이후에 이루어질 수 있다.

[0270]

<반응식 6>



[0271]

[0272]

반응식 6에 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물을 제조한다. (32)의 리튬화 및 적절한 산 클로라이드와의 반응으로 R¹을 도입하고, 디케톤 (33)을 제공하고, 이를 PPTS와 함께 가온시키면 고리화되어 (34)가 생성된다. 보호기 스위치 이후, 화합물 (35)을 130°C에서 치환된 아닐린과 반응시켜 (36)을 제공하고, 이를 탈보호화시켜 목적 화합물 (37)을 제공한다. 반응식 6의 화합물 (34)-(37)은, (비제한적으로) 교차 커플링, 산화, 환원, 탈알킬화, 알킬화, 아실화 등을 포함한 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의한 치환기의 조작에 의해 추가로 변형될 수 있고, 이러한 변형은 탈보호화 이전 또는 이후에 이루어질 수 있다.

[0273]

실시예

[0274]

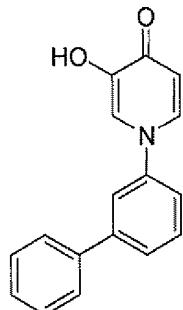
하기 실시예는 본 발명을 보다 완전히 이해할 수 있도록 제공된다. 이러한 실시예는 오직 예시를 위한 것이며 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0275]

실시예 1

[0276]

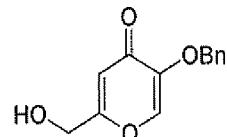
1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(메틸아미노)파리딘-4(1H)-온 (1)



[0277]

[0278]

5-(벤질옥시)-2-(히드록시메틸)-4H-피란-4-온



[0279]

[0280]

750 mL의 MeOH 및 75 mL의 물 중 코지산 (71.05 g, 0.5 mmol) 및 수산화나트륨 (22 g, 0.55 mol)의 교반된 용액에 벤질클로라이드 (73 g, 0.575 mmol)를 적가했다. 생성된 혼합물을 교반하면서 4.5시간 동안 환류가열했다. 그 후 혼합물을 냉각시키고, 출발 부피의 절반으로 농축시켰다. 혼합물을 물에 끓고, 생성된 고체를 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 110 g의 조화합물을 수득했다. 조화합물을 EtOAc로부터 재결정화시켜 5-(벤질옥시)-2-(히드록시메틸)-4H-피란-4-온을 수득했다.

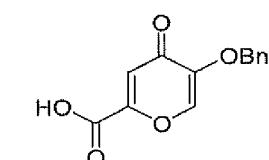
 $^1\text{H NMR } \delta \text{ (400 MHz, } d_6\text{-DMSO): 8.14 (s, 1H), 7.40-7.30 (m,}$

[0281]

 $5\text{H}), 6.29(\text{s, 1H}), 5.68 (\text{t, } J=6.0 \text{ Hz, 1H}), 4.91 (\text{s, 2H}), 4.26 (\text{d, } J=6.0 \text{ Hz, 1H}).$

[0282]

5-(벤질옥시)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실산



[0283]

[0284]

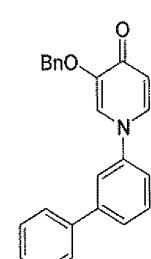
2.6 L의 아세톤 중 5-(벤질옥시)-2-(히드록시메틸)-4H-피란-4-온 (93.4 g, 401 mmol)의 용액에 0°C에서 400 mL의 존스 (Jone's) 시약 (2.45 M)을 첨가했다. 반응을 실온으로 가온시키고, 혼합물을 밤새 교반했다. 고체를 여과하여 제거하고, 여과물을 농축시켰다. 농축된 잔류물을 물에 부었다. 생성된 백색 고체를 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 5-(벤질옥시)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실산을 수득했다.

[0285]

 $^1\text{H NMR } \delta \text{ (400 MHz, } d_6\text{-DMSO): 8.34 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 6.91(\text{s, 1H}), 4.95 (\text{s, 2H}).}$

[0286]

3-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)파리딘-4(1H)-온



[0287]

[0288]

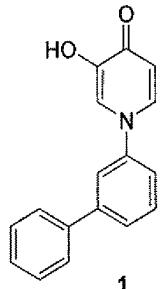
5-(벤질옥시)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실산 (36.9 g, 150 mmol) 및 3-아미노비페닐 (25.35 g, 150 mmol)을 디페닐 에테르 (110 mL) 중에 조합했다. 혼합물을 개방된 플라스크 내에서 250°C (예열된 블록)로 가열했다. 10

분 후, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)파리딘-4(1H)-온을 제공했다.

¹H NMR δ (400 MHz, *d*₆-DMSO): 7.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.44-7.31 (m, 5H), 7.29-7.11 (m, 4H), 6.51 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H). MS (M+H)⁺ 354.

[0289]

[0290] 1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(메틸아미노)파리딘-4(1H)-온 (1)



[0291]

MeOH (300 mL) 중 3-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)파리딘-4(1H)-온 (3.53 g, 10 mmol) 및 10% Pd/C (306 mg)을 H₂ 별류하에서 2시간 동안 교반했다. 상기 시간 후, LC/MS로 반응이 완결된 것으로 나타났다. 배출 및 N₂를 이용한 퍼징 (3x) 이후, MeOH 용액을 여과하고, 촉매를 MeOH (4 X 50 mL)로 세척했다. 합한 MeOH 용액을 농축시켜 1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(메틸아미노)파리딘-4(1H)-온을 연황색 고체로서 수득했다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 8.02

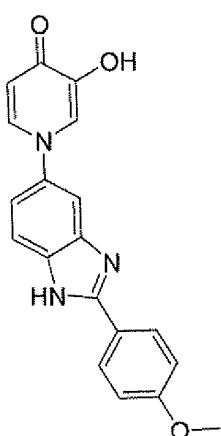
(dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1 H); 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1 H); 7.81 (m, 3 H); 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1 H); 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1 H); 7.58-7.47 (m, 3 H); 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 1 H); 6.34 (d, J = 7.3 Hz, 1 H);

[0293]

LC/MS (M+H)⁺ 264; HRMS 이론치 (C₁₇H₁₃NO₂+H)⁺ 264.1019, 측정치 264.1021.

[0294] 실시예 2

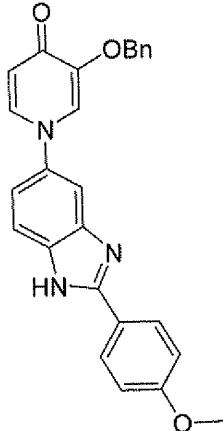
[0295] 3-히드록시-1-[2-(4-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]파리딘-4(1H)-온 (2)

**2**

[0296]

[0297]

3-(벤질옥시)-1-[2-(4-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]파리딘-4(1H)-온



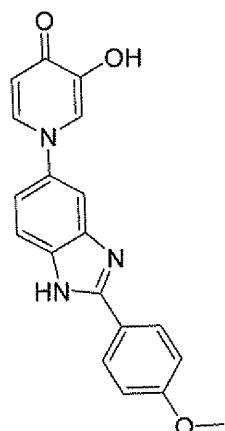
[0298]

[0299]

50% 수성 HOAc 중 5-(벤질옥시)-4-옥소-4H-파란-2-카르복실산 (492 mg, 2 mmol) 및 2-(4-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-아민 (574 mg, 2.4 mmol)의 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로웨이브 조사하에서 가열했다. 그 후, HOAc 수용액을 농축시키고, 조 생성물을 LCMS로 정제했다. 순수한 LCMS 분획을 농축시켜 생성물의 TFA 염을 백색 고체로서 수득했다. TFA 염의 고체를 실온에서 밤새 수성 NaHCO₃ 중에서 교반하고, 여과하고, 물로 세척하고 (5x), 주말 동안 진공하에서 건조시켜 3-(벤질옥시)-1-[2-(4-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]파리딘-4(1H)-온을 그의 유리 염기로서 수득했다. LC/MS (M+H)⁺ 424.

[0300]

3-히드록시-1-[2-(4-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]파리딘-4(1H)-온 (2)

**2**

[0301]

[0302]

EtOH (300 mL) 중 3-(벤질옥시)-1-[2-(4-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]파리딘-4(1H)-온 (912 mg, 10 mmol) 및 10% Pd/C (100 mg)를 H₂ 벌룬하에서 3시간 동안 교반했다. 상기 시간 후, LCMS로 반응이 완결된 것으로 나타났다. 배출 및 N₂를 이용한 펴징 (3x) 이후, EtOH 용액을 60°C에서 1시간 동안 가열하고, 여과하고, 촉매를 EtOH로 세척했다 (4 X 50 mL). 합한 EtOH 용액을 농축시켜 목적하는 생성물 3-히드록시-1-[2-(4-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]파리딘-4(1H)-온을 연황색 고체로서 수득했다.

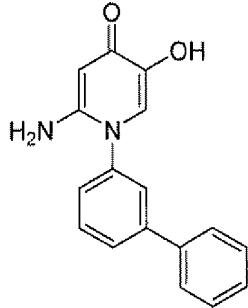
[0303]

[0304]

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 13.05 (s, broad, 1 H); 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.89 (d, J = 6.9 Hz, 1 H); 7.71 (m, 3 H); 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1 H); 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 6.32 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 3.85 (s, 3 H); LCMS (M+H)⁺ 334; HRMS 이론치 (C₁₉H₁₅N₃O₃+H)⁺ 334.1186, 측정치 334.1188.

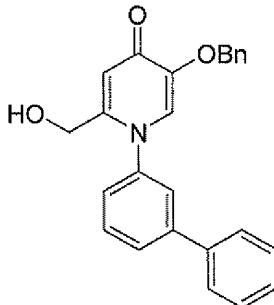
실시예 3

[0305] 2-아미노-1-(비페닐-3-일)-5-히드록시피리딘-4(1H)-온 (3)

**3**

[0306]

[0307] 5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-2-(히드록시메틸)피리딘-4(1H)-온

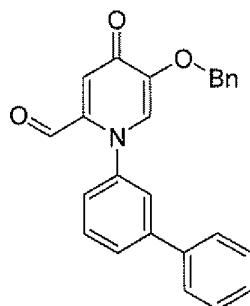


[0308]

[0309] 희석된 수성 염산 (0.5 N, 800 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-(히드록시메틸)-4H-피란-4-온 (92.9 g, 0.40 mol)의 혼탁액에 비페닐-3-아민 (74.4 g, 0.44 mol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 환류가열했다. 용매를 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH/20:1)로 정제하여 5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-2-(히드록시메틸)피리딘-4(1H)-온을 연한색 고체로서 수득했다. MS (ESI)(M+H)⁺ 384.

[0310]

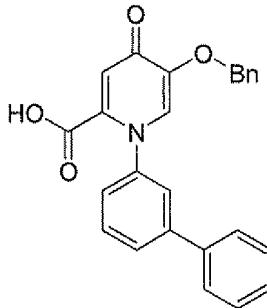
5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-카르브알데히드



[0311]

[0312] 5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-2-(히드록시메틸)피리딘-4(1H)-온 (112 g, 292 mmol)을 2.2 L의 무수 THF 중에 용해시키고, 활성 이산화망가니즈 (407 g, 4.68 mol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류가열했다. 불용성 부분을 여과해내고, 여과물을 농축시켜 조 5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-카르브알데히드를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[0313] 5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-카르복실산



[0314]

[0315] NaClO_2 (28.3 g, 315 mmol)를 실온에서 800 mL의 아세톤 및 800 mL의 물 중 5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-카르복실산 (80 g, 210 mmol)의 혼합물에 일부분씩 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 용매를 제거하여 잔류물을 수득하고, 이를 물 및 MeOH로 세척하고, 건조시켜 5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-카르복실산을 수득했다.

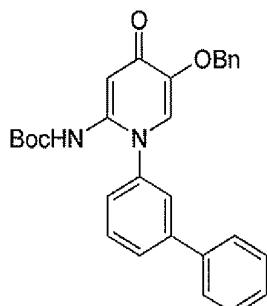
^1H NMR δ (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.79 (s, 1H), 7.77~7.68 (m, 4H), 7.57 (t,

[0316]

$J=8.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.42~7.31 (m, 7H), 6.66 (s, 1H), 5.04 (s, 2H).

[0317]

tert-부틸 [5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일]카르바메이트



[0318]

[0319] 5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-카르복실산 (48.0 g, 121 mmol), DIPEA (31.25 g, 242 mmol) 및 DPPA (49.9 g, 91.2 mmol)를 t-BuOH (500 mL)에 실온에서 첨가했다. 생성된 용액을 80°C로 16시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 [5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일]카르바메이트를 수득했다.

^1H NMR δ (400 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.58~7.53

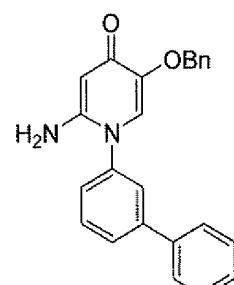
(m, 3H), 7.47 (m, 2H), 7.42~7.37 (m, 4H), 7.33~7.20 (m, 3H), 7.18 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.94 (s,

[0320]

1H), 6.87 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 1.34 (s, 9H). MS (ESI) ($M+H$)⁺ 469.

[0321]

2-아미노-5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)피리딘-4(1H)-온



[0322]

[0323] tert-부틸 [5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2-일]카르바메이트 (4.68 g, 10 mmol)에 TFA-DCM (1:1, 60 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 실온에서 교반했다. 그 후, 용액을 농축시키고

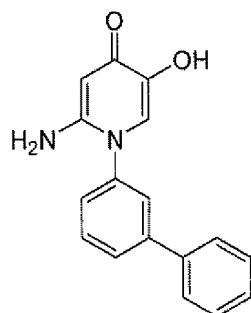
포화 수성 $\text{NaHCO}_3\text{-EtOAc}$ 로 처리했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 2-아미노-5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)파리딘-4(1H)-온을 연황색 고체로서 수득했다.

¹H

NMR (500 MHz, DMSO): δ 7.82 (ddd, $J = 7.8, 1.8, 1.0$ Hz, 1 H); 7.76-7.73 (m, 2 H); 7.67-7.61 (m, 2 H); 7.53-7.47 (m, 2 H); 7.43-7.34 (m, 6 H); 7.33-7.29 (m, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 5.65 (s, 2 H); 5.49 (s, 1 H); 4.89 (s, 2 H).

[0324]

[0325] 2-아미노-1-(비페닐-3-일)-5-히드록시파리딘-4(1H)-온 (3)

**3**

[0326]

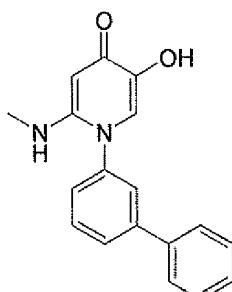
[0327] EtOH (300 mL) 중 2-아미노-5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)파리딘-4(1H)-온 (2.65 g, 7.19 mmol) 및 10% Pd/C (230 mg)의 혼합물을 H_2 별분하에서 2시간 동안 교반했다. 상기 시간 후, LCMS로 반응이 완결된 것으로 나타났다. 배출 및 N_2 를 이용한 펴징 (3x) 이후, EtOH 용액을 50°C로 가온시키고, 1시간 동안 50°C에서 교반했다. 가온된 EtOH 용액을 여과하고, 촉매를 가온된 EtOH로 세척했다 (4 x 50 mL). 합한 EtOH 용액을 농축시켜 2-아미노-1-(비페닐-3-일)-5-히드록시파리딘-4(1H)-온을 연황색 고체로서 수득했다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H); 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H); 7.71-7.59 (m, 2 H); 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H); 7.43-7.37 (m, 2 H); 6.91 (s, 1 H); 5.66 (s, 2 H); 5.54 (s, 1 H). HRMS 이론치 ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}^+$) 279.1128, 측정치 279.1128.

[0328]

[0329] 실시예 4

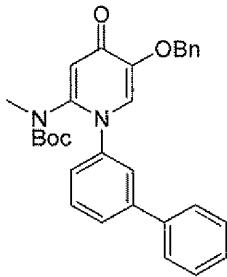
[0330] 1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(메틸아미노)파리딘-4(1H)-온 (4)

**4**

[0331]

[0332]

Tert-부틸 [5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로파리딘-2-일]메틸카르바메이트



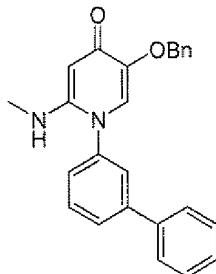
[0333]

[0334]

DMF 중 tert-부틸 [5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로파리딘-2-일]카르바메이트 (2.39 g, 5.1 mmol) 및 탄산세슘 (3.32 g, 10.20 mmol)의 혼합물에 아이오도메탄 (0.478 mL, 7.65 mmol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 65°C에서 가열했다. 18시간 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물, 염수 (3x)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4) 여과하고, 농축시켜 조생성물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 Tert-부틸 [5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로파리딘-2-일]메틸카르바메이트를 연황색 고체로서 수득했다. $\text{LC/MS } (\text{M}+\text{H})^+ 483$.

[0335]

5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-2-(메틸아미노)파리딘-4(1H)-온



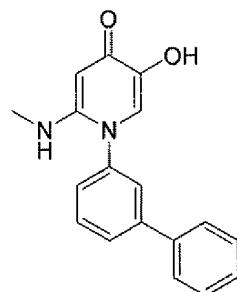
[0336]

[0337]

Tert-부틸 [5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로파리딘-2-일]메틸카르바메이트 (1.84 g, 3.81 mmol)를 DCM-TFA (1:1) 중에 용해시키고, 1시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 용액을 농축시키고 포화 수성 NaHCO_3 -EtOAc로 처리했다. 유기 층을 분리하고, 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-2-(메틸아미노)파리딘-4(1H)-온을 연황색 고체로서 수득했다. $\text{LC/MS } (\text{M}+\text{H})^+ 383$.

[0338]

1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(메틸아미노)파리딘-4(1H)-온 (4)

**4**

[0339]

[0340]

MeOH (200 mL) 중 5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-2-(메틸아미노)파리딘-4(1H)-온 (1.31 g, 3.43 mmol) 10% Pd/C (150 mg)의 혼합물을 H_2 별분 하에서 2시간 동안 교반했다. 상기 시간 후, LCMS에 의해 반응이 완결된 것으로 나타났다. 촉매를 여과하고, MeOH (4 x 50)로 세척했다. 합한 MeOH 용액을 농축시켜 1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-2-(메틸아미노)파리딘-4(1H)-온을 연황색 고체로서 수득했다.

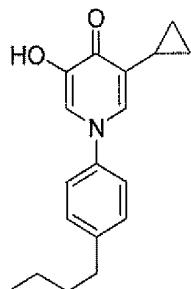
¹H NMR

(500 MHz, DMSO): δ 7.84-7.81 (m, 1 H); 7.78-7.74 (m, 2 H); 7.70-7.62 (m, 2 H); 7.52-7.46 (m, 2 H); 7.42-7.36 (m, 2 H); 6.93 (s, 1 H); 5.42-5.32 (m, 2 H); 2.58 (d, J = 4.7 Hz, 3 H).

[0341] LC/MS (M+H)⁺, 293. HRMS 이론치 (C₁₈H₁₆N₂O₂+H)⁺ 293.1285, 측정치 293.1285.

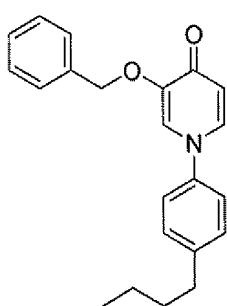
[0342] 실시예 5

[0343] 1-(4-부틸페닐)-3-시클로프로필-5-하드록시피리딘-4(1H)-온 (5)



5

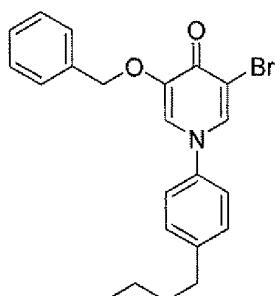
[0344] 3-(벤질옥시)-1-(4-부틸페닐)피리딘-4(1H)-온



[0345]

[0347] AcOH:물의 1:1 혼합물 (4 mL) 중 4-부틸아닐린 (0.6 g, 4.1 mmol) 및 5-(벤질옥시)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실산 (1.0 g, 4.1 mmol)의 혼탁액을 밀봉된 반응 용기 내 120°C에서 72시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 10 mL 10% 수성 NaOH로 회색시키고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출했다. 유기물 분획을 모으고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 농축시켜 3-(벤질옥시)-1-(4-부틸페닐)피리딘-4(1H)-온 을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용했다. LC/MS (M+H)⁺ 334.

[0348] 3-(벤질옥시)-5-브로모-1-(4-부틸페닐)피리딘-4(1H)-온

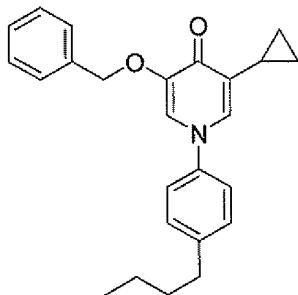


[0349]

[0350] AcOH (21 mL) 중 3-(벤질옥시)-1-(4-부틸페닐)피리딘-4(1H)-온 (705 mg, 2.1 mmol)의 용액에 N-브로모속신아미드 (414 mg, 2.3 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반했다. 1시간 후, 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (50 g SiO₂, 0-70% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-(벤질옥시)-5-브로모-1-

(4-부틸페닐)파리딘-4(1H)-온을 수득했다. LC/MS ($M+H$)⁺ 412/414.

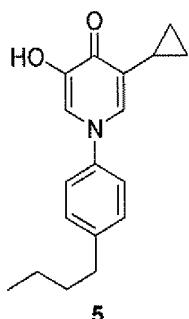
[0351] 3-(벤질옥시)-1-(4-부틸페닐)-5-시클로프로필파리딘-4(1H)-온



[0352]

3-(벤질옥시)-5-브로모-1-(4-부틸페닐)파리딘-4(1H)-온 (37 mg, 0.09 mmol)을 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 디클로로 팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체 (6.6 mg, 0.009 mmol) 및 시클로프로필아연 브로마이드 (THF 중 0.5 M 용액 0.54 mL, 0.27 mmol)로 처리했다. 반응 용기를 N₂로 페징하고, 밀봉하고, 60°C에서 1시간 동안 가열한 후, 이를 N₂의 스트림하에서 농축시킨 후, 플래쉬 크로마토그래피 (4 g SiO₂, 0~55% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-(벤질옥시)-1-(4-부틸페닐)-5-시클로프로필파리딘-4(1H)-온을 수득했다.
LC/MS ($M+H$)⁺ 374.

[0354] 1-(4-부틸페닐)-3-시클로프로필-5-히드록시파리딘-4(1H)-온 (5)



[0355]

AcOH:MeOH의 1:50 혼합물 중 3-(벤질옥시)-1-(4-부틸페닐)-5-시클로프로필파리딘-4(1H)-온 (27 mg, 0.07 mmol) 및 10% Pd/C (1 mg, 0.001 mmol)의 혼탁액을 H₂ (1 atm)하에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 (0.5 μ), 감압하에서 농축시키고, 역상 HPLC (2 cm x 5 cm C18, 아세토니트릴-물 구배, 0.05% TFA 첨가)로 정제하여 1-(4-부틸페닐)-3-시클로프로필-5-히드록시파리딘-4(1H)-온을 제공했다.

¹H

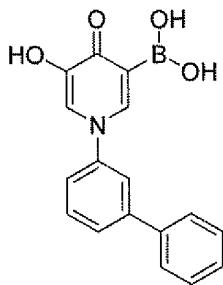
NMR (499 MHz, DMSO): δ 7.73 (s, 1 H); 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 1 H); 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 2.64 (t, J = 7.7 Hz, 2 H); 2.04-1.95 (m, 1 H); 1.61-1.52 (m, 2 H); 1.37-1.27 (m, 2 H); 0.94-0.87 (m, 3 H); 0.84-0.75 (m, 4 H). HRMS (ES) 이론치($M+H$)⁺ = 284.1645, 측정치 284.1643.

[0357]

[0358] 실시예 6

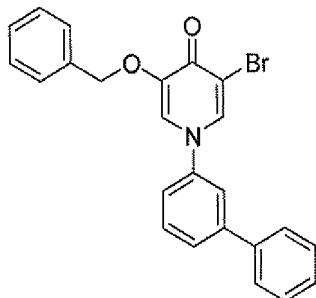
[0359]

[1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-일]보론산 (6)

**6**

[0360]

[0361] 3-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-5-브로모피리딘-4(1H)-온

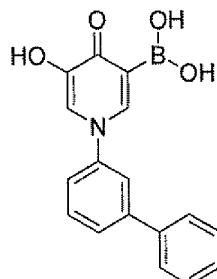


[0362]

[0363] AcOH (68 mL) 중 3-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)피리딘-4(1H)-온 (2.41 g, 6.8 mmol)의 용액에 N-브로모모숙신아미드 (2.67 g, 15 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반했다. 1시간 후, 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (80 g SiO₂, 0-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-5-브로모피리딘-4(1H)-온을 수득했다. LC/MS (M+H)⁺ 432/434.

[0364]

[1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-일]보론산 (6)

**6**

[0365]

[0366] 고 진공하 25 mL 등근 바닥 플라스크 내 염화리튬 (515 mg, 12.1 mmol)을 자유 유동 과립형 고체가 수득될 때까지 (약 5분) 열선총으로 가열했다. 플라스크를 실온으로 냉각시키고, N₂로 페징하고, 이소프로필마그네슘 클로라이드 (THF 중 2 M 용액 6.1 mL)로 처리했다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 -10°C로 냉각시키고 3.5 mL의 THF 중 혼탁액으로서 3-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-5-브로모피리딘-4(1H)-온 (1.05 g, 2.4 mmol)로 처리했다. 0.5시간 동안 교반한 후, 트리메틸보레이트 (1.35 mL, 12.1 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 추가 3.5시간 동안 교반한 후, MeOH (12 mL)를 첨가하여 켄칭시키고, 조 디메틸 [5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-일]보로네이트의 용액을 수득하고, 이를 후속 단계에 바로 사용했다. LC/MS (M+H)⁺ 398.

[0367]

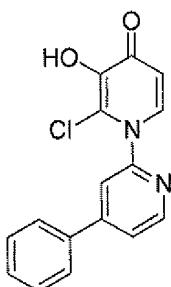
이전 단계로부터의 THF/MeOH 중 조 디메틸 [5-(벤질옥시)-1-(비페닐-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-일]보로네이트 (2.4 mmol)의 용액 및 10% Pd/C (52 mg, 0.49 mmol)를 H₂ (1 atm)하에서 18시간 동안 교반했다. 반

응 혼합물을 MeOH (20 mL)로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 (MeOH 세척), 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 DMF (10 mL) 및 0.5 M 수성 HCl (0.4 mL)로 희석하고, 역상 HPLC (2 cm x 5 cm C18, 아세토니트릴-물 구배, 0.05% TFA 첨가, 분획을 동결건조시킴)로 정제하여 [1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-3-일]보론산을 수득했다.

[0368] ^1H NMR (599 MHz, DMSO, 75 °C): δ 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1 H); 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1 H); 7.83 (s, 1 H); 7.79-7.74 (m, 3 H); 7.67-7.61 (m, 1 H); 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2 H); 7.46-7.38 (m, 1 H).. HRMS (ES) 이론치 ($M+H$)⁺ = 308.1089, 측정치 308.1092.

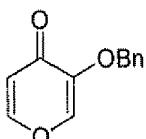
[0369] 실시예 7

[0370] 2-클로로-3-[3-페닐-4H-1,2'-비페리딘-4-온] (7)



7

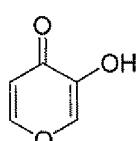
[0371] 3-(벤질옥시)-4H-페란-4-온



[0372] 5-(벤질옥시)-4-옥소-4H-페란-2-카르복실산 (68.9 g, 280 mmol)을 300 mL의 퀴놀린에 235°C에서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 환류가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3-(벤질옥시)-4H-페란-4-온을 수득했다.

[0373] [0374] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.64 (dd, $J=5.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 5H), 6.40(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H). MS ($M+H$)⁺ 203.0.

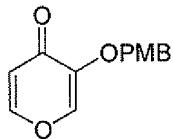
[0375] 3-[3-페닐-4H-1,2'-비페리딘-4-온]



[0376] 350 mL의 4 N 수성 HCl 중 3-(벤질옥시)-4H-페란-4-온 (35.8 g, 177 mmol)의 혼탁액을 2시간 동안 환류교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시켜 조 3-히드록시-4H-페란-4-온을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용했다.

[0377] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz) 8.04 (m, 2H), 6.35(d, $J=5.6$ Hz, 1H).

[0380] 3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-페란-4-온



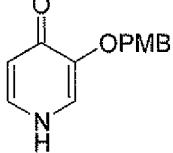
[0381]

[0382] 3-하이드록시-4H-페란-4-온 (19.8 g, 177 mmol), PMBCl (33.26 g, 212 mmol), K₂CO₃ (48.9 g, 354 mmol) 및 200 mL의 DMF의 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 600 mL의 물에 붂고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출했다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켜 50 g 의 어두운 색 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-페란-4-온을 수득했다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64 (dd, J=5.6, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.40 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). MS (M+H)⁺ 233.0.

[0383]

[0384] 3-[(4-메톡시벤질)옥시]페리딘-4(1H)-온



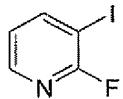
[0385]

[0386] 3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-페란-4-온 (6.2 g, 26.7 mmol) 및 120 mL의 NH₃ · H₂O의 혼탁액을 유리관에 넣어 밀봉하고, 혼합물을 100°C에서 교반했다. 18시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 수집한 고체를 MeOH로 세척하여 3-[(4-메톡시벤질)옥시]페리딘-4(1H)-온을 수득했다.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 11.27 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.88(s, 2H), 3.72 (s, 3H). MS (M+H)⁺ 232.0.

[0387]

[0388] 2-플루오로-3-아이오도페리딘



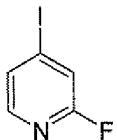
[0389]

[0390] THF (200 mL) 중 2-플루오로페리딘 (48.5 g, 0.5 mol)을 건조 THF (800 mL) 중 LDA (0.50 mol)의 -78°C 용액에 천천히 첨가했다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 -78°C에서 교반한 후, THF (40 mL) 중 아이오딘 (127 g, 0.50 mol)을 첨가했다. 2시간 동안 -78°C에서 교반을 계속한 후, 물 (20 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 0°C로 가온시킨 후, 부가적 물 (150 mL)을 첨가하고, 혼합물에 고체 티오향산나트륨을 이용하여 환원적 후처리를 실시했다. 혼합물을 Et₂O로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 갑암하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 2-플루오로-3-아이오도페리딘을 수득했다.

[0391]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.10(m, 2H), 6.90 (m, 1H). MS (M+H)⁺ 223.9.

[0392] 2-플루오로-4-아이오도페리딘



[0393]

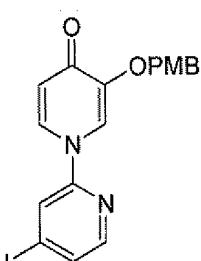
[0394] n-BuLi (122 mL, 305 mmol)를 600 mL의 건조 THF 중 디이소프로필아민 (30.81 g, 305 mmol)의 용액에 -78°C 절 소 대기하에서 첨가했다. 30분 동안 교반한 후, THF (150 mL) 중 2-플루오로-3-아이오도페리딘 (68.02 g, 305 mmol)의 용액을 적가했다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 -78°C에서 교반했다. -78°C에서 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, 실온으로 가온시킨 후, 부가적 100 mL의 물을 첨가했다. 혼합물을 Et₂O (2x)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 2-플루오로-4-아이오도페리딘을 수득했다.

¹H-

NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.35 (m, 1H). MS (M+H)⁺

223.9.

[0395] 4'-아이오도-3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-1,2'-비페리딘-4-온



[0397]

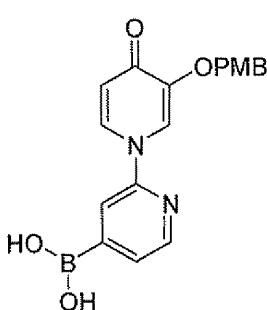
[0398] DMSO (80 mL) 중 3-[(4-메톡시벤질)옥시]페리딘-4(1H)-온 (7.30 g, 31.6 mmol), 2-플루오로-4-아이오도페리딘 (10.56 g, 47.35 mmol) 및 K₂CO₃ (10.9 g, 79 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 세척하고, 여과하고, 수집한 고체를 건조시켜 4'-아이오도-3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-1,2'-비페리딘-4-온을 수득했다.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.41 (dd, J=8.0,

2.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.81 (dd, J=4.0, 0.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H),

6.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.28 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). MS (M+H)⁺ 435.1.

[0399] [3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4-옥소-4H-1,2'-비페리딘-4'-일]보론산



[0401]

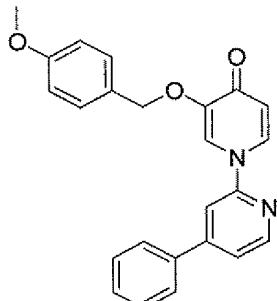
[0402] 1,4-디옥산 (100 mL) 중 4'-아이오도-3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-1,2'-비페리딘-4-온 (5.6 g, 12.9 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (4.91 g, 19.3 mmol), KOAc (2.53 g, 25.8 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.6 g)의 혼합물을 100°C로 밤새 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 정제용-HPLC

로 정제하여 {3-[*(4-메톡시벤질)옥시*]-4-옥소-4*H*-1,2'-비페리딘-4'-일}보론산을 수득했다.

¹H NMR (DMSO, 400

MHz) δ 8.61(s, 1H), 8.51 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.437 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.34(d, J=7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). MS (M+H)⁺ 353.2.

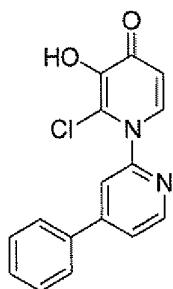
[0403] [0404] 3-(4-메톡시-벤질옥시)-4'-페닐-[1,2']비페리디닐-4-온



[0405]

[0406] 20 mL 마이크로웨이브 바이알 (바이오테이지(Biotage))에 {3-[*(4-메톡시벤질)옥시*]-4-옥소-4*H*-1,2'-비페리딘-4'-일}보론산 (300 mg, 0.85 mmol), 아이오도벤젠 (348 mg, 1.70 mmol), 탄산세슘 (6 mL의 1.0 M 수용액, 6.0 mmol) 및 69.6 mg (0.085 mmol) 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체를 첨가했다. 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 135°C에서 마이크로웨이브 조사하에서 15분 동안 가열한 후, 냉각시켰다. 유기 층을 분리하고, 5 mL 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, EtOAc 중 0~10% MeOH 구배)로 정제하여 3-[*(4-메톡시벤질)옥시*]-4'-페닐-4*H*-1,2'-비페리딘-4-온을 수득했다. LCMS (M+H)⁺ = 385.4.

[0407] 2-클로로-3-히드록시-4'-페닐-4*H*-1,2'-비페리딘-4-온 (7)



7

[0408]

[0409] 14.5 mL THF 중 2,2,6,6,-테트라메틸페리딘 (0.5 mL, 2.96 mmol)의 용액에 0°C에서 n-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M 용액 1.19 mL, 2.97 mmol)을 첨가했다. 첨가를 완결한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 5 mL의 생성된 용액을 주사기를 통해 새로운 플라스크로 옮겼다. -78°C로 냉각시킨 후, 최소 부피의 THF 중 3-(4-메톡시-벤질옥시)-4'-페닐-[1,2']비페리디닐-4-온 (0.12 g, 0.31 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 0°C로 가온시키고, 이 때 반응 혼합물의 대략 절반을 주사기로 취하여 -78°C에서 THF 중 N-클로로숙신이미드 (0.05 g, 0.37 mmol)의 교반 혼탁액에 첨가했다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온으로 가온시킨 후, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석시키고, 포화 수성 티오휙산나트륨 (4 mL), 물 (4 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 1 mL의 TFA 중에 용해시키고, 5분 동안 정치시킨 후, 진공하에서 농축시켰다. 자동화 질량-가이드 HPLC로 정제하여 2-클로로-3-히드록시-4'-페닐-4*H*-1,2'-비페리딘-4-온을 그의 TFA 염으로 수득했다.

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J = 5.25 Hz, 1 H); 8.08 (d, J = 1.55 Hz, 1 H); 7.99-7.91 (m, 4 H); 7.59-7.52 (m, 3 H); 6.33 (d, J = 7.46 Hz, 1 H). HRMS (FT/ICR) 이론치(M+H)⁺ 299.0582 측정치 299.0585.

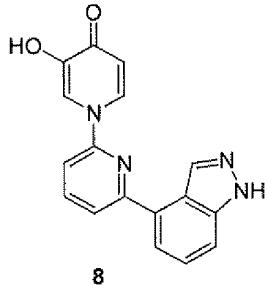
[0410]

[0411]

실시예 8

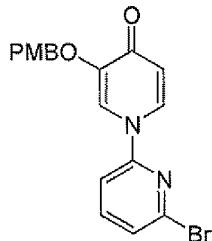
[0412]

3-히드록시-6'-(1H-인다졸-4-일)-4H-1,2'-비피리딘-4-온 (8)



[0413]

[0414] 6'-브로모-3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-1,2'-비피리딘-4-온



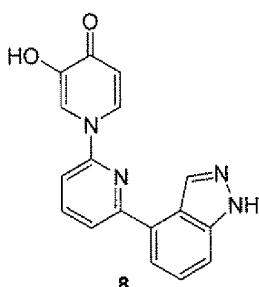
[0415]

[0416] DMSO 중 3-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-4(1H)-온 (2.31 g, 10 mmol), 2,6-디브로모피리딘 (4.74 g, 20 mmol) 및 K_2CO_3 (3.45 g, 25 mmol)의 혼합물을 120°C에서 밤새 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 여과해내고, DMSO 용액을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6'-브로모-3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-1,2'-비피리딘-4-온을 수득했다.

1H NMR (600 MHz, DMSO): δ 8.42 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1 H); 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H); 8.03-7.96 (m, 1 H); 7.96-7.89 (m, 1 H); 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1 H); 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 6.42 (d, J = 7.7 Hz, 1 H); 5.03 (s, 2 H); 3.76 (s, 3 H). 264.1; MS ($M+H$)⁺ 387.

[0417]

[0418] 3-히드록시-6'-(1H-인다졸-4-일)-4H-1,2'-비피리딘-4-온 (8)



[0419]

[0420] THF (2 mL) 및 1 M 수성 Cs_2CO_3 (1 mL) 중 6'-브로모-3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-1,2'-비피리딘-4-온 (40 mg, 0.1 mmol), 1H-인다졸-4-일보론산 (32.5 mg, 0.2 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (4 mg)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사하 160°C에서 10분 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, THF 및 수성총을 분리하고, 수용액을 THF (2 X 2 mL)로 추출했다. 합한 THF 용액을 쿼드라퓨어 (QuadraPure) TU 수지 (알드리치 (Aldrich))로 1시간 동안 처리하고, 여과했다. 수집한 THF 용액을 농축시켰다. 농축된 잔류물을 TFA-DCM (1:1, 1 mL) 중에 용해시키고, 1시간 동안 교반했다. TFA-DCM 용액을 농축시키고, 잔류물을 LCMS로 정제하여 3-히드록시-6'-(1H-인다졸-4-일)-4H-1,2'-비피리딘-4-온 (TFA 염)을 수득했다.

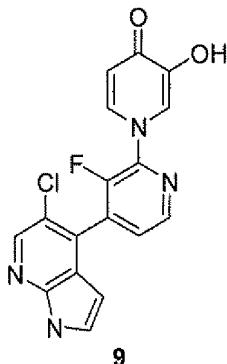
¹H NMR (499 MHz, DMSO): δ 8.60-8.55 (m, 2 H); 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1 H); 8.18 (t, J = 7.9 Hz, 1 H); 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1 H); 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1 H); 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1 H); 6.50 (d, J = 7.6 Hz, 1 H); LC/MS (M+H)⁺ 305; HRMS 이론치 (C₁₇H₁₂N₄O₂+H)⁺ 305.1033, 측정치 305.1032.

[0421]

실시예 9

[0423]

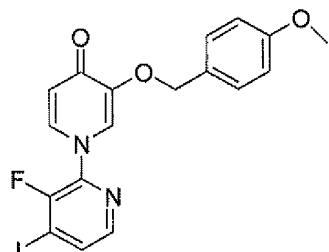
4'-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)-3'-플루오로-3-히드록시-4H-1,2'-비페리딘-4-온 (9)



[0424]

[0425]

3'-플루오로-4'-아이오도-3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-1,2'-비페리딘-4-온



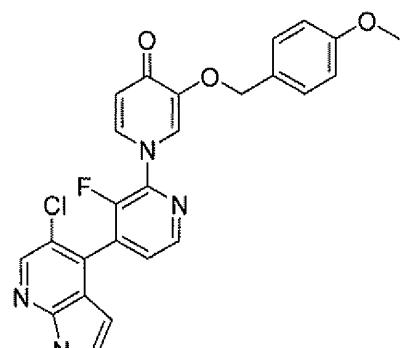
[0426]

[0427]

20 mL 마이크로웨이브 바이알 (바이오테이지)에 0.70 g (3.03 mmol) 3-[(4-메톡시벤질)옥시]-페리딘-4(1H)-온, 1.26 g (9.08 mmol) 탄산칼륨, 1.10 g (4.54 mmol) 2,3-디플루오로-4-아이오도페리딘 및 15 mL DMSO를 첨가했다. 황색 혼탁액이 형성되고, 바이알을 밀봉하고, 85°C에서 48시간 동안 히트 블록 상에서 가열했다. 혼탁액을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10 mL 염수로 2회 세척했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 실리카 겔 상으로 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 0-100% 헥산/EtOAc 구배, 이어 EtOAc 중 10% MeOH)로 정제하여 3'-플루오로-4'-아이오도-3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-1,2'-비페리딘-4-온을 황색 고체로서 수득했다. LCMS (M+H)⁺ 453.3.

[0428]

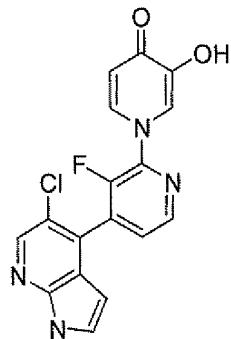
4'-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)-3'-플루오로-3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-1,2'-비페리딘-4-온



[0429]

[0430] 5 mL 마이크로웨이브 바이알 (바이오테이지) 내 2 mL THF 중 132 mg (0.292 mmol) 3'-플루오로-4'-아이오도-3-[(4-메톡시벤질)옥시]-4H-1,2'-비페리딘-4-온의 실온 용액에 253 mg (0.584 mmol) 5-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1-(트리이소프로필실릴)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘, 1 mL 1.0 M 탄산세슘 (1.0 mmol) 및 23.8 mg (0.029 mmol) 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체를 첨가했다. 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 135°C에서 마이크로웨이브 조사하에서 15분 동안 가열한 후, 냉각시켰다. 유기 층을 분리하고, 1 mL 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 퀘드라퓨어 TU 수지 (알드리치) 상에서 교반하고, 진공하에서 농축시키고, 추가 정제 없이 사용했다.

[0431] 4'-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)-3'-플루오로-3-히드록시-4H-1,2'-비페리딘-4-온 (9)



9

[0432]

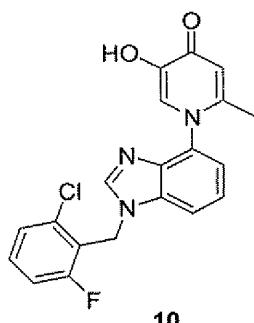
[0433] 4'-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)-3'-플루오로-3-히드록시-4H-1,2'-비페리딘-4-온을 함유하는 10 mL 등근 바닥 플라스크에 2 mL 1:1 (v/v) 디클로로메탄:트리플루오로아세트산을 첨가하고 용액을 실온에서 30분 동안 교반했다. 질소 스트림하에서 농축시키고, 역상 HPLC (2 cm x 5 cm C18, 아세토니트릴-물 구배, 0.05% TFA 첨가)로 정제하여 4'-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)-3'-플루오로-3-히드록시-4H-1,2'-비페리딘-4-온을 수득했다.

^1H NMR (499 MHz, DMSO): δ 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.09-8.04 (m, 1 H); 7.75 (dd, J = 4.9, 4.5 Hz, 1 H); 7.69 (m, 2 H); 6.40 (d, J = 3.3 Hz, 1 H); 6.38 (d, J = 7.5 Hz, 1 H). HRMS (FT/ICR) 이론치 357.0549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =357.0551 측정치.

[0434]

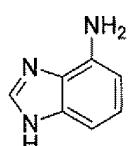
[0435] 실시예 10

[0436] 1-[1-(2-클로로-6-플루오로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]-5-히드록시-2-메틸페리딘-4(1H)-온 (10)



[0437]

[0438] 1H-벤즈이미다졸-4-아민



[0439]

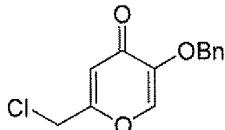
[0440] 4-니트로-1H-벤즈이미다졸을 HOAc (100 mL) 중 1 g 10% Pd/C를 사용하여 3시간 동안 수소화시켰다 (48 psi). 조 혼합물을 MeOH로 세척하는 셀라이트 패드에 통과시켜 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 2 M 수성 HCl에 용해

시키고, 페노메넥스 스트라타 (Phenomenex Strata)-X-C 이온 교환 칼럼 (5 g)에 적용했다. 칼럼을 H₂O 및 MeOH로 세척했다. 세척물은 부가적 물질을 함유했고, 이를 또 다른 스트라타 X-C 이온 교환 칼럼 (5 g)에 적용했다. 칼럼을 H₂O 및 MeOH로 세척했다. 생성물을 함유하는 각각의 칼럼을 MeOH 중 10%의 진한 NH₄OH로 개별적으로 세척하고, 생성물을 분획으로 수집했다. 수집한 분획을 농축시켜 1H-벤즈이미다졸-4-아민을 짙은 적색 고체로서 수득했다.

[0441] ¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 12.10 (bs, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.87 (t, J = 7.81 Hz,

1 H), 6.72 (d, J = 7.82 Hz, 1 H), 6.34 (d, J = 7.57 Hz, 1 H), 5.16 (bs, 2 H).

[0442] 5-(벤질옥시)-2-(클로로메틸)-4H-피란-4-온



[0443]

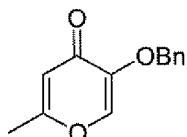
[0444] Et₂O (130 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-(클로로메틸)-4H-피란-4-온 (18.5 g, 80 mmol)의 혼탁액에 SOCl₂ (18 mL, 110 mmol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 냉수에 붓고, Et₂O를 더 첨가했다. 그 후, Et₂O 상을 수집하고, 수상을 Et₂O로 2회 추출하고, 합한 Et₂O 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 5-(벤질옥시)-2-(클로로메틸)-4H-피란-4-온을 수득했다.

[0445] ¹HNMR (DMSO, 400

MHZ) δ 8.27 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.65 (s, 2H). MS (M+H)⁺

250.1/252.1.

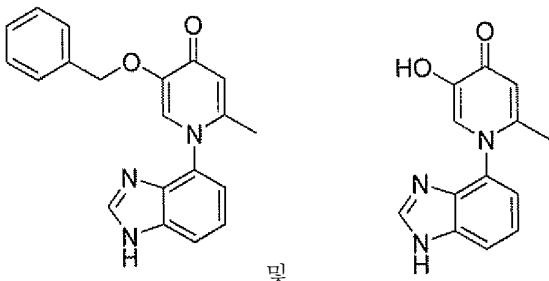
[0446] 5-(벤질옥시)-2-메틸-4H-피란-4-온



[0447]

[0448] 포화 수성 NH₄Cl (1 L) 중 5-(벤질옥시)-2-(클로로메틸)-4H-피란-4-온 (110 g, 0.44 mol)의 혼탁액에 Zn 분말 (58.5 g, 0.9 mol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 물과 EtOAc 사이로 분액시키고, EtOAc 상을 수집하고, 수상을 EtOAc로 2회 추출했다. 합한 EtOAc 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 40 g (42%)의 5-(벤질옥시)-2-메틸-4H-피란-4-온을 수득했다.

[0449] 1-(1H-벤즈이미다졸-4-일)-5-(벤질옥시)-2-메틸피리딘-4(1H)-온 및 1-(1H-벤즈이미다졸-4-일)-5-히드록시-2-메틸피리딘-4(1H)-온



및

[0450] [0451] 5-(벤질옥시)-2-메틸-4H-피란-4-온 (450 mg, 2.081 mmol) 및 1H-벤즈이미다졸-4-아민 (279 mg, 2.095 mmol)을 마이크로웨이브 바이알 내 40% HOAc/H₂O (10 mL)에 용해시켰다. 바이알을 밀봉하고 혼합물을 140°C로 30분 동

안 마이크로웨이브 조사를 통해 가열했다. 반응은 LC/MS로 확인시 완결되지 않았다. 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 통해 30분 동안 200°C로 가열했다. 반응은 LC/MS로 확인시 완결되지 않았다. 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 통해 1시간 동안 170°C로 가열했다. 혼합물을 농축시켰다. 조물질을 정제용 역상 HPLC (30x150 mm 워터스 선파이어(Waters Sunfire) (0.1% TFA), 20분에 걸쳐 50 mL/분으로 5-35% ACN/물, 2회 주입)로 정제했다. 각각의 화합물을 함유하는 분획을 따로 모은 후, 별개의 페노메넥스 스트라타-X-C 이온 교환 칼럼 (5 g)에 적용했다. 각각의 칼럼을 H₂O 및 MeOH (폐기함)로 세척한 후, MeOH 중 10%의 진한 NH₄OH (수집함)로 세척했다. 각각에 대한 수집한 분획을 따로 농축시켜 하기 표제 화합물을 수득했다:

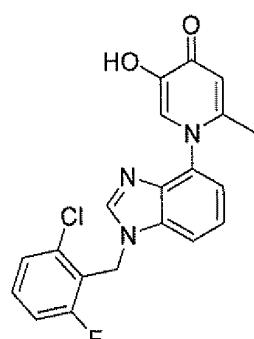
[0452] 1-(1H-벤즈이미다졸-4-일)-5-(벤질옥시)-2-메틸피리딘-4(1H)-온: 황갈색 고체 LC/MS rt=1.24분,

¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 12.90 (bs, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.72 (bs, 1 H), 7.49 (bs, 1 H), 7.41-7.25 (m, 7 H), 6.26 (s, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 1.92 (s, 3 H).

[0453] 1-(1H-벤즈이미다졸-4-일)-5-히드록시-2-메틸피리딘-4(1H)-온: 황갈색 고체, LC/MS rt = 0.47분,

¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 12.88 (bs, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.06 Hz, 1 H), 7.38-7.25 (m, 3 H), 6.25 (s, 1 H), 1.92 (s, 3 H).

[0454] 1-[1-(2-클로로-6-플루오로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]-5-히드록시-2-메틸피리딘-4(1H)-온

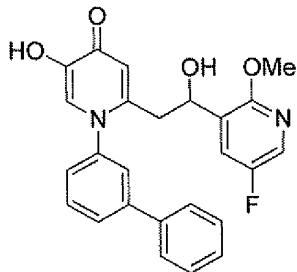


[0455] 1-(1H-벤즈이미다졸-4-일)-5-히드록시-2-메틸피리딘-4(1H)-온 (30 mg, 0.124 mmol) 및 2-클로로-6-플루오로벤질 브로마이드 (20 μl, 0.146 mmol)를 DMF (0.5 mL) 중에서 조합한 후, 100°C로 가열했다. 3시간 후, 반응은 LC/MS로 확인시 완결되지 않았다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10 μl의 2-클로로-6-플루오로벤질 브로마이드를 첨가했다. 혼합물을 100°C로 가열했다. 1시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 정제용 역상 HPLC (20x150 mm 워터스 선파이어 (0.1% TFA), 20분에 걸쳐 20 mL/분으로 5-40% ACN/물)로 직접 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 모은 후, 페노메넥스 스트라타-X-C 이온 교환 칼럼에 적용했다. 칼럼을 H₂O 및 MeOH (폐기함)로 세척한 후, MeOH 중 10%의 진한 NH₄OH (수집함)로 세척했다. 수집한 분획을 농축시켜 1-[1-(2-클로로-6-플루오로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]-5-히드록시-2-메틸피리딘-4(1H)-온을 회백색 고체로서 수득했다:

[0456] ¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.43 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.52-7.29 (m, 6 H), 6.24 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 1.90 (s, 3 H). HRMS (ESI) 이론치 ($M+H$)⁺ = 384.0910, 측정치 384.0913.

[0457] 실시예 11

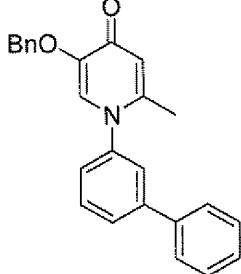
[0461] 1-비페닐-3-일-2-[2-(5-플루오로-2-메톡시파리딘-3-일)-2-히드록시에틸]-5-히드록시파리딘-4(1H)-온 (11)



11

[0462]

[0463] 5-(벤질옥시)-1-비페닐-3-일-2-메틸파리딘-4(1H)-온

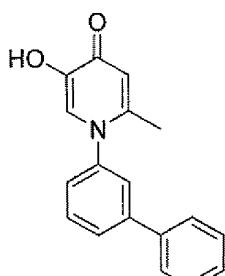


[0464]

[0465] 150 mL 30% AcOH 중 6.6 g (30.5 mmol) 5-(벤질옥시)-2-메틸-4H-피란-4-온의 혼탁액에 7.5 g (45.8 mmol) m-օ-미노비페닐을 첨가했다. 반응 혼합물을 160°C에서 18시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 300 mL EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 진공하에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (330 g 실리카 젤, 0-20% MeOH:EtOAc)로 정제하여 5-(벤질옥시)-1-비페닐-3-일-2-메틸파리딘-4(1H)-온을 수득했다.
LCMS (M+H)⁺ = 368.3.

[0466]

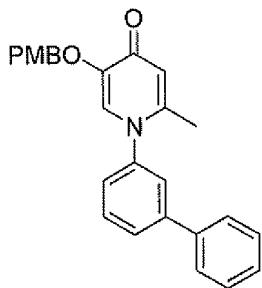
1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-메틸파리딘-4(1H)-온



[0467]

[0468] 6.0 g (16.3 mmol) 5-(벤질옥시)-1-비페닐-3-일-2-메틸파리딘-4(1H)-온을 150 mL 4 N 수성 HCl 중에 혼탁시켰다. 반응 혼합물을 140°C에서 18시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시킨 후, 진공하에서 농축시키고, CH₂Cl₂ 중에 혼탁시키고, 여과함으로써 수집하여 1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-메틸파리딘-4(1H)-온을 수득했다.
LCMS (M+H)⁺ = 278.2.

[0469] 1-비페닐-3-일-5-[(4-메톡시벤질)옥시]-2-메틸파리딘-4(1H)-온



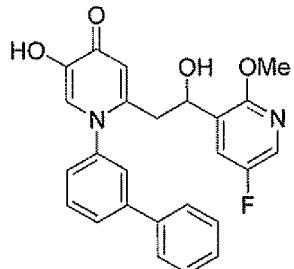
[0470]

[0471] 150 mL의 DMF 중 4.8 g (17.4 mmol) 1-비페닐-3-일-5-히드록시-2-메틸파리딘-4(1H)-온의 용액에 4.1 g (26.1 mmol) PMBCl 및 12.0 g (87.0 mmol) K₂CO₃을 첨가했다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 상기 시간 후, 물을 첨가하자 침전물이 형성되었다. 고체를 여과하여 수집하고, 플래쉬 크로마토그래피 (100 g 실리카 젤, 0-20% MeOH:EtOAc)로 정제하여 1-비페닐-3-일-5-[(4-메톡시벤질)옥시]-2-메틸파리딘-4(1H)-온을 수득했다.

¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 7.84 (1 H, d, J = 7.86 Hz), 7.77 (2 H, d, J = 7.71 Hz), 7.73 (1 H, s), 7.64 (1 H, t, J = 7.84 Hz), 7.53-7.47 (3 H, m), 7.46-7.39 (2 H, m), 7.38-7.30 (3 H, m), 6.93 (2 H, d, J = 8.32 Hz), 6.23 (1 H, s), 4.89 (2 H, s), 3.77-3.70 (3 H, m), 2.03 (3 H, s). LCMS (M+H)⁺ = 398.3.

[0472]

[0473] 1-비페닐-3-일-2-[2-(5-플루오로-2-메톡시파리딘-3-일)-2-히드록시에틸]-5-히드록시파리딘-4(1H)-온 (11)



11

[0474]

[0475] 1.2 mL의 THF 중 25 mg (0.063 mmol) 1-비페닐-3-일-5-[(4-메톡시벤질)옥시]-2-메틸파리딘-4(1H)-온의 용액에 THF 중 94 μL (0.094 mmol) 1 M LiHMDS를 첨가했다. 30초 후, 9.8 mg (0.063 mmol) 5-플루오로-2-메톡시니코틴알데히드를 첨가했다. 반응을 2 mL의 물로 켄칭시키고, 6 mL의 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 1 mL CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 1 mL TFA를 첨가했다. 용액을 진공하에서 농축시키고, 역상 HPLC로 정제하여 1-비페닐-3-일-2-[2-(5-플루오로-2-메톡시파리딘-3-일)-2-히드록시에틸]-5-히드록시파리딘-4(1H)-온을 수득했다.

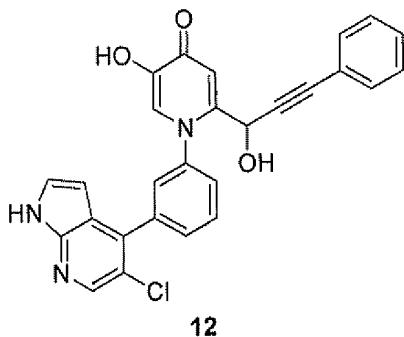
¹H

NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.00-7.90 (2 H, m), 7.86 (1 H, s), 7.78 (3 H, d, J = 8.48 Hz), 7.71 (1 H, d, J = 8.95 Hz), 7.52 (3 H, t, J = 7.96 Hz), 7.47-7.39 (2 H, m), 6.79 (1 H, s), 4.73 (1 H, s), 2.94 (2 H, d, J = 16.33 Hz), 2.73 (1 H, d, J = 10.74 Hz), 2.54 (3 H, s). HRMS (ESI포지티브) 이론치 (M+H)⁺ 433.1558 측정치 433.1562.

[0476]

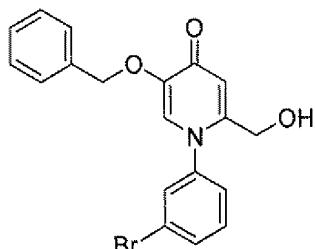
[0477] 실시예 12

[0478] 1-[3-(5-클로로-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시-3-페닐프로프-2-인-1-일)파리딘-4(1H)-온 (12)



[0479]

[0480] 5-벤질옥시-1-(3-브로모-페닐)-2-히드록시메틸-1H-피리딘-4-온



[0481]

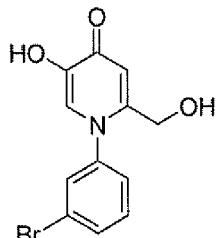
[0482] 수성 HCl (0.25 N, 500 mL) 중 화합물 5-벤질옥시-2-히드록시메틸-피란-4-온 (46.5 g, 0.2 mol)의 혼탁액에 3-브로모페닐아민 (37.8 g, 0.22 mol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 환류가열했다. 반응 혼합물을 냉각시키고 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 EtOAc: MeOH/20:1로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 벤질옥시-1-(3-브로모-페닐)-2-히드록시메틸-1H-피리딘-4-온을 연한색 고체로서 수득했다.

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.22 (s, 1H), 7.87 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.14 (s, 2H). ESI (M+H)⁺ 386.0 / 388.0.

[0483]

[0484] 1-(3-브로모-페닐)-5-히드록시-2-히드록시메틸-1H-피리딘-4-온



[0485]

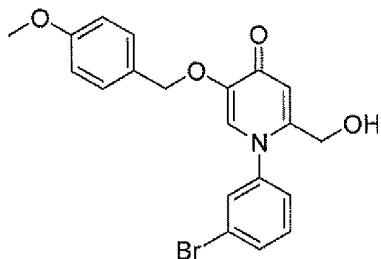
[0486] 800 mL의 수성 HCl (4 N) 중 벤질옥시-1-(3-브로모-페닐)-2-히드록시메틸-1H-피리딘-4-온 (44 g, 114 mmol)의 혼탁액을 2시간 동안 환류교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출했다. 수용액을 농축시켜 28.5 g의 1-(3-브로모-페닐)-5-히드록시-2-히드록시메틸-1H-피리딘-4-온 (75.2%)을 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.16 (s, 1H), 7.97 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.16 (s, 2H). ESI (M+H)⁺ 295.9 / 297.9.

[0487]

[0488]

1-(3-브로모-페닐)-2-히드록시메틸-5-(4-메톡시-벤질옥시)-1H-파리딘-4-온



[0489]

[0490]

50 mL의 DMF 중 1-(3-브로모-페닐)-5-히드록시메틸-1H-파리딘-4-온 및 K_2CO_3 (5.17 g, 37.5 mmol)의 혼합물을 2.35 g의 PMBCl (15 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 200 mL의 물에 붓고, EtOAc (50 mL)로 3회 추출했다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 대부분의 휘발물질을 진공하에서 제거하고, 생성된 고체를 수집하고, EtOAc로 세척하여 1-(3-브로모페닐)-2-히드록시메틸-5-(4-메톡시-벤질옥시)-1H-파리딘-4-온을 수득했다.

¹H

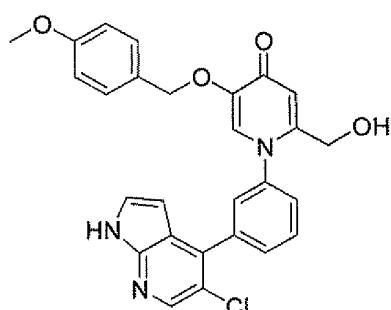
NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.75 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

[0491]

ESI (M+H)⁺ 415.9 / 417.9

[0492]

1-[3-(5-클로로-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-페닐]-2-히드록시메틸-5-(4-메톡시-벤질옥시)-1H-파리딘-4-온



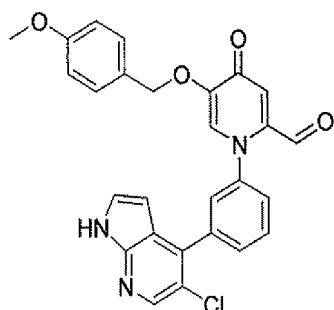
[0493]

[0494]

세 개의 20 mL 마이크로웨이브 튜브 각각에 0.5 g (1.2 mmol) 1-(3-브로모-페닐)-2-히드록시메틸-5-(4-메톡시-벤질옥시)-1H-파리딘-4-온, 0.33 g (0.45 mmol) 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가물, 0.51 g (1.44 mmol) 5-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1-(트리이소프로필실릴)-1H-파롤로[2,3-b]파리딘, 3.6 mL (3.6 mmol) 1 M 수성 Cs_2CO_3 및 10 mL THF를 첨가했다. 그 후, 바이알을 캡핑하고 마이크로웨이브를 이용하여 각각 12분 동안 150°C로 가열했다. 냉각시킨 후, 수성 층을 제거하고, 유기물을 진공하에서 농축시켰다. 자동화 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지, 30분에 걸친 0-10% MeOH/EtOAc)로 정제하여 1-[3-(5-클로로-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-페닐]-2-히드록시메틸-5-(4-메톡시-벤질옥시)-1H-파리딘-4-온을 수득했다. LCMS (M+H)⁺ 488.4.

[0495]

1-[3-(5-클로로-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-페닐]-5-(4-메톡시-벤질옥시)-4-옥소-1,4-디히드로-파리딘-2-카르보알데히드



[0496]

[0497]

14.5 mL DMSO 중 1.44 g (2.95 mmol) 1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)-페닐]-2-히드록시메틸-5-(4-메톡시-벤질옥시)-1H-페리딘-4-온의 용액에 1.67 g (5.90 mmol) o-아이오도옥시벤조산 (99%)을 첨가했다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반한 후, 포화 수성 티오휙산나트륨, 포화 수성 NaHCO₃ 및 물의 1:1:1 혼합물 30 mL로 천천히 희석시켰다. 조 생성물이 침전되었고, 이를 여과하여 수집하고 진공하에서 건조시켰다. 자동화 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지 0~10% MeOH/EtOAc)로 30분에 걸쳐 정제하여 1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)-페닐]-5-(4-메톡시-벤질옥시)-4-옥소-1,4-디히드로-페리딘-2-카르브알데히드를 수득했다.

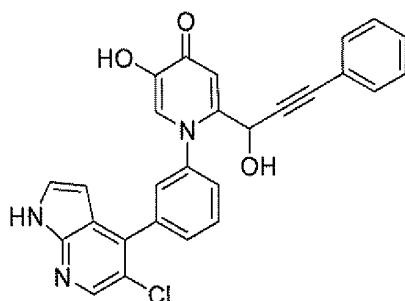
¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆): δ 9.56 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 7.81-7.59 (m, 6 H); 7.35 (d, J = 8.35 Hz, 2 H); 6.93 (d, J = 8.32 Hz, 2 H); 6.87 (s, 1 H); 6.32 (d, J = 3.42 Hz, 1 H); 5.00 (s, 2 H); 3.74 (s, 3 H).

[0498]

[0499]

1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)-페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시-3-페닐프로프-2-인-1-일)페리딘-4(1H)-온 (12)



12

[0500]

[0501]

3 mL THF 중 0.05 g (0.01 mmol) 1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)-페닐]-5-(4-메톡시-벤질옥시)-4-옥소-1,4-디히드로-페리딘-2-카르브알데히드의 용액에 -40°C에서 1 mL 폐닐에티닐마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.0 M)를 첨가했다. 반응 혼합물을 -40°C에서 30분 동안 교반한 후, 1 mL의 물을 첨가했다. 반응을 아이솔루트 (Isolute) HM-N 투브를 통과시켜 중력 여과하고, 이를 4 mL EtOAc로 헹구고, 합한 유기물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 1 mL TFA 중에 용해시키고, 실온에서 5분 동안 정치시킨 후, 농축시켰다. 자동화 질량-가이드 HPLC에 의한 정제로 1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)-페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시-3-페닐프로프-2-인-1-일)페리딘-4(1H)-온을 수득했다. 화합물은 용액 중에서 평형 회전 이성질현상 (equilibrating rotational isomerism)을 나타냈다. 보고된 NMR 데이터는 주요 회전 이성질체에 대한 것이다.

¹H NMR

(500 MHz, CD₃OD, 0° C): δ 8.26 (s, 1 H); 7.96 (s, 1 H); 7.89-7.78 (m, 3 H); 7.71 (t, J = 8.59 Hz, 1 H); 7.50 (d, J = 3.49 Hz, 1 H); 7.41-7.36 (m, 5 H); 6.34 (d, J = 3.46 Hz, 1 H); 5.45 (s, 1 H).

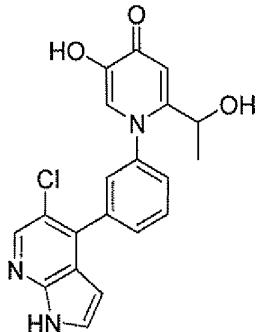
[0502]

HRMS (FT/ICR) 이론치 (M+H)⁺ 468.1109 측정치 468.1109.

[0503]

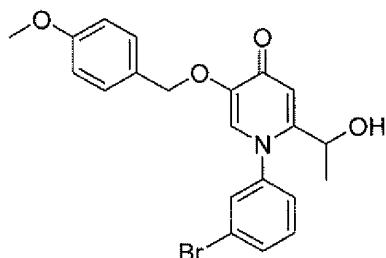
실시예 13

[0504] 1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-페리딘-4(1H)-온 (13)

**13**

[0505]

[0506] (R)-1-(3-브로모페닐)-2-(1-히드록시에틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]페리딘-4(1H)-온 및 (S)-1-(3-브로모페닐)-2-(1-히드록시에틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]페리딘-4(1H)-온



[0507]

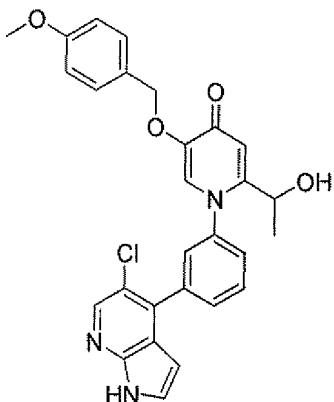
[0508] 건조 THF (50 mL) 중 1-(3-브로모페닐)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]-4-옥소-1,4-디히드로페리딘-2-카르보알데히드 (3.0 g, 7.25 mmol)의 용액에 MeMgBr (THF 중 3 M 용액 7.25 mL, 21.8 mmol)을 -30°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 -30°C에서 교반한 후, 실온으로 가온시키고, 추가 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 2 mL 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에서 농축시키고, 정제용-HPLC로 정제하여 1.8 g (58%)의 1-(3-브로모페닐)-2-(1-히드록시에틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]페리딘-4(1H)-온을 수득했다. 키랄 테크놀로지스 키랄팩 (Chiral Technologies ChiralPak) AD-H 칼럼 (CO₂ 중 25% MeOH, 3 cm 직경 x 25 cm 길이, 70 mL/분 유량, 주입 당 200 mg)을 사용하여 라세미 물질의 SFC로 12.0 g 1-(3-브로모페닐)-2-(1-히드록시에틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]페리딘-4(1H)-온의 키랄 분할을 수행하고, (80%)의 제1 용리 거울상이성질체 및 (79%)의 제2 용리 거울상이성질체를 수득했다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400

MHz) δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.39-4.34 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 2H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 430.1/432.1.

[0509]

[0510] 1-[3-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일)페닐]-2-(1-히드록시에틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]페리딘-4(1H)-온



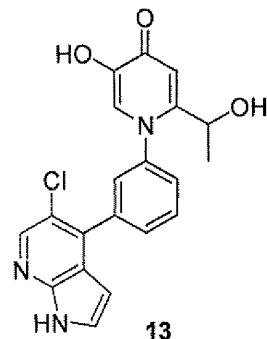
[0511]

[0512]

250 mL 등근 바닥 플라스크에 2.25 g (5.23 mmol)의 1-(3-브로모페닐)-2-(1-히드록시에틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-4(1H)-온의 제1 용리 거울상이성질체, 4.55 g (10.46 mmol) 5-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 및 0.427 g (0.523 mmol) 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로로라이드 디클로로메탄 복합체를 첨가했다. 플라스크에 응축기를 장착하고, 배출하고, 질소로 퍼징했다. 배출을 3회 반복하고, 50 mL THF 및 25 mL 1 M 수성 탄산세슘을 첨가했다. 반응 혼합물을 85°C에서 15시간 동안 가열했다. 냉각시, 유기 층을 분리하고, 10 mL 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 놓축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, 0-100% 헥산-에틸 아세테이트 구배, 이어 10% 메탄올 세척)로 정제하여 1-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)페닐]-2-(1-히드록시에틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-4(1H)-온을 수득했다. LCMS (M+H)⁺ 502.4.

[0513]

1-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-피리딘-4(1H)-온 (13)



[0514]

[0515]

2.34 g (4.66 mmol) 1-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)페닐]-2-(1-히드록시에틸)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-4(1H)-온을 함유하는 100 mL 등근 바닥 플라스크에 25 mL 1:1 (v/v) 디클로로메탄:트리플루오로아세트산을 첨가하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반했다. 진공하에서 놓축시키고, 역상 HPLC (2 cm x 5 cm C18, 아세토니트릴-물 구배, 0.05% TFA 첨가)로 정제하고, SCX 칼럼 (50 g, 술폰산, MeOH로 헹구고, MeOH 중 1 N NH₃으로 용리)으로부터 용리하여 1-[3-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)페닐]-5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-피리딘-4(1H)-온을 수득했다.

¹H NMR

(600 MHz, DMSO, 50°C): δ 11.96 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 7.75 (dd, J = 7.9, 7.7 Hz, 1 H); 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1 H); 7.60-7.55 (m, 3 H); 7.34 (s, 1 H); 6.46 (s, 1 H); 6.29 (s, 1 H); 4.41 (q, J = 6.4 Hz, 1 H); 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). HRMS (FT/ICR) 이론치(M+H)⁺ 382.0953 측정치 382.0955.

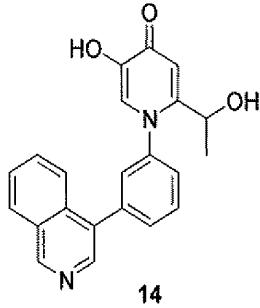
[0516]

[0517]

실시예 14

[0518]

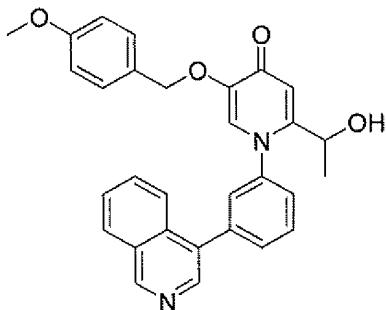
5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(이소퀴놀린-4-일)페닐]파리딘-4(1H)-온 (14)



[0519]

[0520]

2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(이소퀴놀린-4-일)페닐]-5-[(4-메톡시벤질)옥시]파리딘-4(1H)-온



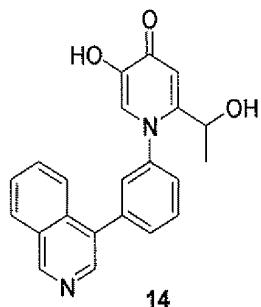
[0521]

[0522]

100 mL 등근 바닥 플라스크에 4.20 g (9.76 mmol)의 2-(1-히드록시에틸)-1-[3-브로모페닐]-5-[(4-메톡시벤질)옥시]파리딘-4(1H)-온, 3.38 g (19.52 mmol) 이소퀴놀린-4-일보론산, 0.75 g (0.97 mmol) 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로로라이드 디클로로메탄 복합체를 첨가했다. 플라스크에 응축기를 장착하고, 배출시키고, 질소로 페징했다. 배출을 3회 반복하고, 50 mL THF 및 40 mL 1 M 수성 탄산세슘을 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열했다. 냉각시, 유기 층을 분리하고, 15 mL 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 퀴드라퓨어 TU 수지 (알드리치) 상에서 교반하고, 진공하에서 농축시키고, 추가 정제 없이 사용했다. LCMS (M+H)⁺ 479.5.

[0523]

5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(이소퀴놀린-4-일)페닐]파리딘-4(1H)-온 (14)



[0524]

[0525]

2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(이소퀴놀린-4-일)페닐]-5-[(4-메톡시벤질)옥시]파리딘-4(1H)-온을 함유하는 25 mL 등근 바닥 플라스크에 5 mL 1:1 (v/v) 디클로로메탄:트리플루오로아세트산을 첨가하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하자, 짙은 적색으로 변했다. 질소 스트림하에서 농축시키고, 역상 HPLC (2 cm x 5 cm C18, 아세토나트릴-물 구배, 0.05% TFA 첨가)로 정제하고, SCX 칼럼 (50 g, 숀폰산, MeOH로 행구고, MeOH 중 1 N NH₃으로 용리함)으로부터 용리시켜 5-히드록시-2-(1-히드록시에틸)-1-[3-(이소퀴놀린-4-일)페닐]파리딘-4(1H)-온을 수득했다.

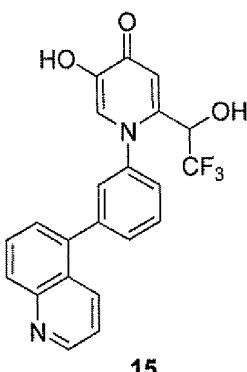
¹H

NMR (599 MHz, DMSO, 75°C): δ 9.35 (s, 1 H); 8.51 (s, 1 H); 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1 H); 7.77-7.69 (m, 3 H); 7.61 (s, 1 H); 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H); 7.39 (s, 1 H); 6.48 (s, 1 H); 4.44 (q, J = 6.4 Hz, 1 H); 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0526] HRMS (FT/ICR) 이론치 359.1390 (M+H)⁺ 359.1395 측정치.

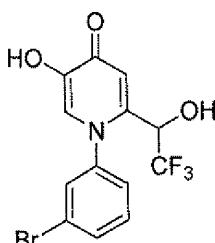
[0527] 실시예 15

5-히드록시-1-[3-(퀴놀린-5-일)페닐]-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온 (15)



[0529]

1-(3-브로모페닐)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온

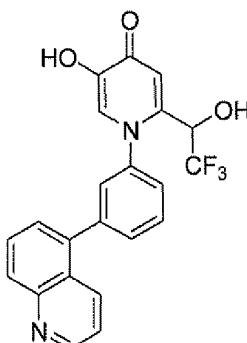


[0531]

THF (5 mL) 중 1-(3-브로모페닐)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]-4-옥소-1,4-디히드로파리딘-2-카르보알데히드 (500 mg, 1.21 mmol)의 반-현탁액에 0°C에서 (트리플루오로메틸)트리메틸실란 용액 (THF 중 0.5 mL 용액 5.3 mL)을 첨가하고 이어 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (THF 중 1 M 용액 0.1 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 켄칭시킨 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 회색하고, 염수 (1x)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤, 디클로로메탄 중 0 내지 5% 메탄올의 선형 구배)로 정제하여 1-(3-브로모페닐)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온을 수득했다.

[0533]

5-히드록시-1-[3-(퀴놀린-5-일)페닐]-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온 (15)



[0534]

1-(3-브로모페닐)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)파리딘-4(1H)-온 (400 mg,

0.826 mmol), 퀴놀린-5-일보론산 (171 mg, 0.991 mmol), 트리스(3-술포네이토페닐)포스핀 히드레이트 나트륨 염 (79 mg, 0.124 mmol) 및 팔라듐(II)아세테이트 (9.27 mg, 0.041 mmol)의 혼합물에, 질소하에서, DMF (6 mL), 디이소프로필아민 (0.353 mL, 2.478 mmol) 및 물 (1 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60°C 질소하에서 1.5시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 반-포화 수성 NH₄Cl과 EtOAc 사이로 분액시켰다. 층을 분리하고, 수용액을 EtOAc (3x)로 추출했다. 합한 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에서 여과하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 CH₂Cl₂-TFA (1:1, 6 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 10분 동안 정치시킨 후, 농축시켰다. 정제용 HPLC (20분에 걸쳐 5-95% CH₃CN/H₂O, 0.05% 첨가된 TFA, C18 OBD 선파 이어 30x150 mm)로 정제했다. 목적하는 분획을 스트라타-X-C 양이온 교환 칼럼에 로딩했다. 칼럼을 물 및 MeOH로 세척한 후, 칼럼을 MeOH 중 5% NH₄OH로 용리시켜 5-히드록시-1-[3-(퀴놀린-5-일)페닐]-2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)피리딘-4(1H)-온을 황갈색 고체로서 수득했다 (277 mg, 81%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)

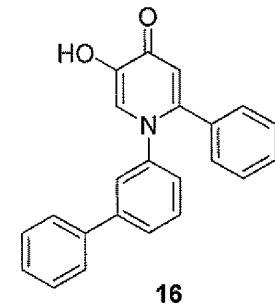
□ 8.97-8.96 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 28.8, 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.28 (br m, 1H), 6.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H). HRMS 이론치 (M+H)⁺ 413.1035, 측정치 413.1102.

[0536]

실시예 16

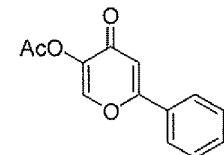
[0538]

1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-2-페닐피리딘-4(1H)-온 (16)



[0539]

4-옥소-6-페닐-4H-피란-3-일 아세테이트



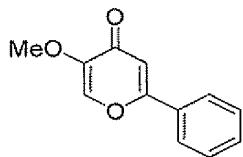
[0541]

THF (14.2 mL) 중 545 mg (3.5 mmol)의 1-메톡시-3-옥소부트-1-엔-2-일 아세테이트의 용액에 -78°C에서 LHMDS (톨루엔 중 1 M 용액 3.45 mL)를 적가했다. 20분 동안 -78°C에서 교반한 후, 반응 혼합물을 0.4 mL (3.5 mmol)의 벤조일 클로라이드를 적가하여 처리하고, 저온의 조로부터 꺼내고, 실온으로 가온시키고 18시간 동안 계속 교반했다. 반응을 10 mL 10% 수성 HCl로 켄칭시키고, 디에틸 에테르 (3 x 10 mL)로 추출했다. 유기를 분획을 조합하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 농축시켜 1-메톡시-3,5-디옥소-5-페닐펜트-1-엔-2-일 아세테이트를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용했다.

[0543]

톨루엔 (35 mL) 중 조 1-메톡시-3,5-디옥소-5-페닐펜트-1-엔-2-일 아세테이트 (3.5 mmol)의 용액에 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (130 mg, 0.5 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 질소 대기하에서 1시간 동안 환류가열한 후, 냉각시키고, 감압하에서 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (80 g SiO₂, 0-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배 용리)로 정제하여 4-옥소-6-페닐-4H-피란-3-일 아세테이트를 수득했다. LC/MS (M+H)⁺ 231.

[0544] 5-메톡시-2-페닐-4H-피란-4-온



[0545]

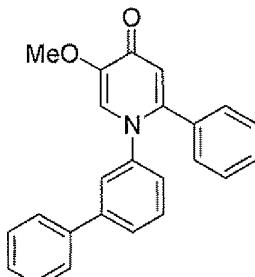
[0546] MeOH (10.9 mL) 중 4-옥소-6-페닐-4H-피란-3-일 아세테이트 (100 mg, 0.4 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (180 mg, 1.3 mmol)을 첨가하고, 15분 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 5-히드록시-2-페닐-4H-피란-4-온을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용했다.

[0547]

아세톤 (10.9 mL) 중 조 5-히드록시-2-페닐-4H-피란-4-온 (0.4 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (0.7 mL, 11.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응을 감압하에서 농축시키고, $CHCl_3$ (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 분획을 포화 수성 $NaCl$ 로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에서 농축시켜 (93%)의 5-메톡시-2-페닐-4H-피란-4-온을 황갈색 결정으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용했다. LC/MS ($M+H$)⁺ 203.

[0548]

1-(비페닐-3-일)-5-메톡시-2-페닐피리딘-4(1H)-온

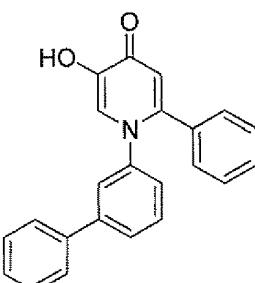


[0549]

[0550] AcOH:물 (0.6 mL)의 1:1 혼합물 중 5-메톡시-2-페닐-4H-피란-4-온 (35 mg, 0.17 mmol)의 용액에 3-아미노비페닐 (59 mg, 0.35 mmol)을 첨가했다. 반응 용기를 밀봉하고 130°C에서 3시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 역상 HPLC (2 cm x 5 cm C18, 아세토니트릴-물 구배, 0.05% TFA 첨가)로 정제하여 (44%) 1-(비페닐-3-일)-5-메톡시-2-페닐피리딘-4(1H)-온을 수득했다. LC/MS ($M+H$)⁺ 354.

[0551]

1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-2-페닐피리딘-4(1H)-온 (16)



16

[0552]

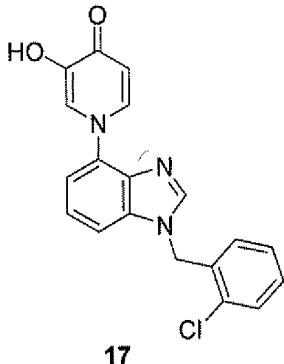
[0553] 1-(비페닐-3-일)-5-메톡시-2-페닐피리딘-4(1H)-온 (20 mg, 0.056 mmol)을 BBr_3 (CH_2Cl_2 중 1 M 용액 0.5 mL)으로 처리하고, 실온에서 교반했다. 1시간 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, MeOH (0.1 mL)를 적가하여 챔칭시키고, N_2 의 스트림 하에서 농축시키고, MeOH (0.8 mL)로 희석시키고, 역상 HPLC (2 cm x 5 cm C18, 아세토니트릴-물 구배, 0.05% TFA 첨가)로 정제하여 (99%)의 1-(비페닐-3-일)-5-히드록시-2-페닐피리딘-4(1H)-온을 수득했다.

¹H NMR (499 MHz, DMSO): δ 7.88 (s, 1 H); 7.64-7.60 (m, 2 H); 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 2 H); 7.46-7.40 (m, 3 H); 7.40-7.36 (m, 1 H); 7.30-7.26 (m, 6 H); 6.58 (s, 1 H). HRMS (ES) 이론치 (M+H)⁺ 340.1332, 측정치 340.

[0554]

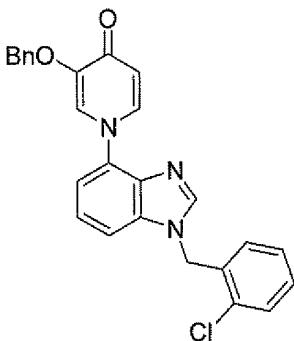
실시예 17

1-[1-(2-클로로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]-3-히드록시파리딘-4(1H)-온 (17)



[0557]

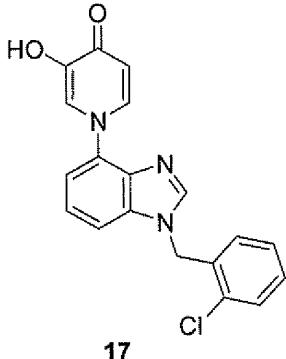
3-(벤질옥시)-1-[1-(2-클로로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]파리딘-4(1H)-온



[0559]

EtOH (20 mL) 및 H₂O (20 mL) 중 5-(벤질옥시)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실산 (1.06 g, 4.5 mmol)의 용액에 1H-벤즈이미다졸-4-아민 (0.6 g, 4.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류가열했다. 반응 혼합물을 농축시킨 후, DMF (20 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 1-클로로-2-(클로로메틸)벤젠 (725 mg, 4.5 mmol) 및 K₂CO₃ (620 mg, 4.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 추가 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC로 정제하여 0.6 g (30%)의 3-(벤질옥시)-1-[1-(2-클로로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]파리딘-4(1H)-온을 수득했다. MS (ESI) (M+H)⁺ 442.1 / 444.1.

[0561] 1-[1-(2-클로로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]-3-히드록시피리딘-4(1H)-온 (17)



[0562]

[0563] DCM (40 mL) 중 3-(벤질옥시)-1-[1-(2-클로로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]피리딘-4(1H)-온 (2.6 g, 5.9 mmol)의 용액에 에탄티올 (4 mL) 및 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 MeOH 로 희석시키고, 10분 동안 교반한 후, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용-HPLC로 정제하여, 1.2 g (58%)의 1-[1-(2-클로로벤질)-1H-벤즈이미다졸-4-일]-3-히드록시피리딘-4(1H)-온을 수득했다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.48-8.44 (m,

3H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.41-7.25 (m, 4H), 5.75 (s, 2H). MS (ESI)

$(\text{M}+\text{H})^+$ 352.1/354.1.

[0564]

검정

[0565]

[0566] COMT 억제제로서의 본 발명에 따른 화합물의 활성은 당업계에 널리 공지된 형광 또는 형광 편광 (FP) 방법론을 이용하여 과도한 실험 없이 용이하게 측정할 수 있다 (문헌 [Kurkela M et al., Anal Biochem (331) 2004, 198-200] 및 문헌 [Graves, TL et al., Anal Biochem (373) 2008, 296-306]). 이용한 검정으로 C-말단 6 또는 10-히스티딘 태그를 함유하는 Val158 변형체의 인간 COMT 효소 (막-결합 MB-COMT 또는 가용성 S-COMT)를 정제했다. 하기 예의 화합물은 비교 검정에서 에스쿨레틴(esculetin)의 메틸화를 억제하고/하거나 S-아데노실-호모시스테인 (SAH)의 생성을 억제하는 능력을 나타냄으로써 활성을 지녔다. 1 μM 미만의 IC_{50} 을 나타내는 임의의 화합물은 본원에 정의된 바와 같은 COMT 억제제로 고려될 것이다.

[0567]

통상적 실험에서, 본 발명의 화합물의 COMT 억제 활성을 이하 상술되는 하기 실험 방법에 따라 측정되었다. 형광 검정은 COMT로 기질 (6,7-디히드록시쿠마린 또는 '에스쿨레틴')을 메틸화시켜 고도로 형광성인 생성물 (7-히드록시-6-메톡시쿠마린 또는 '스코폴레틴(scopoletin)')을 생성하는 것을 바탕으로 하였다. 이 반응에는 마그네슘 이온 및 메틸 공여자의 존재가 요구되며, 이 경우에 S-아데노실메티오닌 (SAM)이 요구된다. DMSO 중 10 mM 화합물 스톡을 사용하여 10 포인트 3-배 연속 희석물을 제조하고, 1 μL 의 적절한 희석물을 검정 웰 (코스타르 (Costar)로부터의 흑색 96 웰 둥근 바닥 폴리스티렌 플레이트; 카탈로그 # 3792) 내로 플레이팅했다. 재조합 효소를 검정 완충제 (100 mM Na_2HPO_4 pH 7.4, 1 mM DTT, 0.005% 트윈(Tween)-20) 중에 희석시키고, 35 μl 를 1 μl 의 화합물을 함유하는 검정 웰에 첨가했다. COMT 효소 및 화합물의 예비인큐베이션을 실온에서 2시간 동안 진행했다. 40 μM SAM (USB 카탈로그 # US10601), 4 μM 에스쿨레틴 (기질) 및 40 mM MgCl_2 를 함유하는 혼합물 5 μL 을 이용하여 효소 검정을 개시했다. 생성물 (스코폴레틴)의 형성을 시간 경과에 따라 테칸 사파이어 (Tecan Safire)² 플레이트 리더를 사용하여 형광 (여기 340 nm, 방출 460 nm, 지연 없음, 100 μs 통합 시간, 5 플래쉬, 상부 관독)으로 모니터했다. 신호 대 배경이 4 대 1이 될 때까지 시간 경과에 따라 검정을 모니터했다. 적정 곡선 및 IC_{50} 값을 표준 절차를 이용하여 계산했다. 간단히, 데이터를 (시험 웰의 평균) - (효소 부재 대조군의 평균)/(총 효소 대조군의 평균) - (효소 부재 대조군의 평균)으로 계산한 후, 백분율로 표현하고, 100에서 차감하여 COMT 활성의 억제 백분율을 얻었다. 일부 경우, 화합물은, 효소 검정을 시작하기 전에 2시간 동안 실온에서 MB-COMT와 예비인큐베이션되지 않았다.

[0568]

형광 편광 검정에서 IC_{50} 값을 측정하기 위해, 시험 화합물의 용액을 제조하고, 상기 언급한 바와 같이 COMT 효소와 함께 예비인큐베이션했다. 8 μM SAM (USB 카탈로그 # US10601), 16 μM 도파민 (시그마 (Sigma) 카탈로

그 # H8502) 및 40 mM MgCl₂를 함유하는 검정 완충제 중에서 제조한 5 μl 의 8X 믹스를 첨가하여 효소 반응을 개시했다. 실온에서 25분의 인큐베이션 후, 5 μl 250 mM EDTA, pH 8.2로 반응을 켄칭시켰다. 켄칭시킨 반응에 S-아데노실-L-시스테인 (SAC) 탐라(TAMRA) 트레이서 (1:80,000로 희석된 아나스펙 (Anaspec)으로부터의 2 mM) 및 항-S-아데노실-L-호모시스테인 항체 (애보트 (Abbott) 호모시스테인 검출 키트로부터의 마우스 모노클로날, 카탈로그 # 7D29-20)의 1:20 희석물을 함유하는 미리형성된 복합체 20 μl 를 검정 완충제 II (Na₂HPO₄ pH 7.2) 중에서 제조했다. 켄칭시킨 효소 검정과 조합하기 전에, SAH 항체/SAC 탐라 트레이서 복합체를 광으로부터 보호하면서 실온에서 30분 동안 미리형성시켰다. 따라서, SAH 항체/SAC 탐라 믹스의 최종 농도는 각각 1:60 및 1:240,000였다. 실온에서 광으로부터 보호하면서 2.5시간 동안 인큐베이션한 후, 테칸 사파이어² 플레이트 리더 (여기 530 nm, 방출 595 nm)를 이용하여 형광 편광을 측정했다. 표준 프로토콜을 이용하여 적정 곡선 및 IC₅₀ 값을 계산했다.

[0569] 화학식 I의 화합물은 COMT에 대해 100 μM 이하의 IC₅₀ 활성을 갖는다. 다수의 화학식 I의 화합물은 200 nM 미만의 IC₅₀를 갖는다. 예를 들어, 하기 화합물은 "에스클레틴 또는 형광 편광 검정"에서 250 nM 미만의 IC₅₀을 갖는다. 특히, 실시예 1 내지 4, 6 및 8 내지 16의 화합물은 하기 IC₅₀ (nM) 값을 나타냈다:

실시예# MB-COMT IC50-(nM)

1	46
2	64
3	75
4	100
6	203
8	21
9	8
10	191
11	87
12	26
13	41
14	226
15	70
16	88

[0570]