



등록특허 10-2730718



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월14일
(11) 등록번호 10-2730718
(24) 등록일자 2024년11월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01) *C07D 213/75* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 498/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7006936
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월23일
심사청구일자 2021년08월20일
- (85) 번역문제출일자 2020년03월09일
- (65) 공개번호 10-2020-0043413
- (43) 공개일자 2020년04월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/072788
- (87) 국제공개번호 WO 2019/038387
국제공개일자 2019년02월28일
- (30) 우선권주장
17187544.6 2017년08월23일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문현
WO2015108861 A1
WO2012085815 A1

(73) 특허권자
스프린트 바이오사이언스 아베
스웨덴, 후딩에 141 57, 헬소배겐 7

(72) 발명자
린드스트룀, 요한
스웨덴, 후딩에 141 57, 헬소배겐 7, 스프린트 바
이오사이언스 아베 내
포스블룸, 리카르드
스웨덴, 후딩에 141 57, 헬소배겐 7, 스프린트 바
이오사이언스 아베 내
(뒷면에 계속)

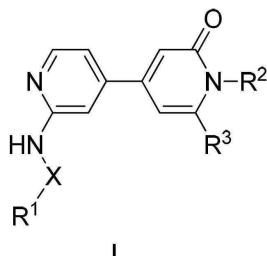
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 32 항

심사관 : 최경윤

(54) 발명의 명칭 **파리딜파리돈 화합물****(57) 요약**

본 발명은 신규한 식 (I)의 파리딜파리돈 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 암, 제II형 당뇨병, 염증성 질환, 자가면역 질환, 신경퇴행성 장애, 심혈관 장애 및 바이러스 감염을 포함하는 질환의 치료에서 이러한 화합물을 사용하는 방법을 제공하며;



여기에서, R^1 , R^2 , R^3 및 X 는 명세서에서 정의한 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61P 3/10 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 213/73 (2013.01)

C07D 213/75 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 498/14 (2013.01)

(72) 발명자

긴만, 토비아스

스웨덴, 후딩에 141 57, 헬소배겐 7, 스프린트 바

이오사이언스 아베 내

람, 프레드릭

스웨덴, 후딩에 141 57, 헬소배겐 7, 스프린트 바

이오사이언스 아베 내

비크룬트, 제니

스웨덴, 후딩에 141 57, 헬소배겐 7, 스프린트 바

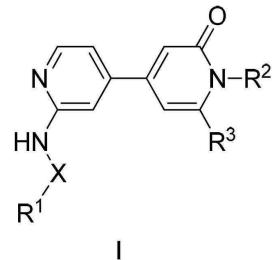
이오사이언스 아베 내

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



여기에서

X는 C=O 또는 결합이고;

R¹은 H, C₁-C₃알킬, C₁-C₃할로알킬, C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬, C₃-C₆사이클로알킬, C₃-C₆사이클로할로알킬, C₁-C₃알콕시, C₁-C₃할로알콕시, C₃-C₆사이클로알콕시메틸, N-C₁-C₃알킬아미노, N,N-디C₁-C₃알킬아미노, 1-페롤리디닐, 1-페페리디닐 및 1-아제티디닐로부터 선택되며, 단 R¹이 C₁-C₃알콕시, C₁-C₃할로알콕시, N-C₁-C₃알킬아미노 N,N-디C₁-C₃알킬아미노, 1-페롤리디닐, 1-페페리디닐 또는 1-아제티디닐인 경우, X는 C=O이고;

R²는 수소, C₁-C₃할로알킬 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되며;

R³은 A, 페닐 및 단일 고리형 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 페닐 및 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷로 선택적으로 치환되고;

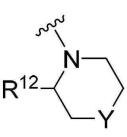
R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 할로, C₁-C₆알킬, C₃-C₆사이클로알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₃할로알콕시, N,N-디C₁-C₃알킬아미노, N-C₁-C₃알킬아미노, 1-아제티디닐, C₁-C₆할로알킬, 아미노, NH₂O₂R⁸, SO₂R⁹ 및 하이드록시로부터 선택되며;

R⁸은 C₁-C₃할로알킬 또는 C₁-C₃알킬이고;

R⁹는 R¹⁰, C₁-C₆알킬, 아미노, N-C₁-C₃알킬아미노, N,N-디C₁-C₃알킬아미노 및 C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬로부터 선택되며, 상기 C₁-C₆알킬 및 상기 C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬은 하나의 R¹⁰ 및/또는 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되고;

R¹⁰은 하나 이상의 R¹¹로 각각 선택적으로 치환된, 페닐, 단일 고리형 헤�테로아릴, C₃-C₆사이클로알킬, 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

R¹¹은 할로, C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬, 아미노, N-C₁-C₃알킬아미노, N,N-디C₁-C₃알킬아미노, C₁-C₃할로알콕시, C₁-C₃알콕시, C₃-C₆사이클로알킬, C₁-C₃할로알킬 및 C₁-C₃알킬로부터 선택되고;

A는 를 나타내며;

R^{12} 는 수소, 할로, COR¹³, C₁-C₆알킬, C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬, C₁-C₆알콕시, C₃-C₆사이클로알킬, C₁-C₃시아노알킬, C₁-C₃할로알킬로부터 선택되고;

R^{13} 은 C₁-C₃알콕시, N-C₁-C₃알킬아미노, N,N-디C₁-C₃알킬아미노, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐 및 1-아제티디닐로부터 선택되며;

Y는 CH₂, S, SO, SO₂, NR¹⁴, NCOR⁹, NCOOR¹⁵, NSO₂R⁹, NCOCH₂R⁹, O, 또는 결합을 나타내고;

R^{14} 는 H, C₁-C₃할로알킬, C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬, C₁-C₃알킬, C₃-C₆사이클로알킬로부터 선택되며;

R^{15} 는 R¹⁰, C₁-C₆알킬 및 C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬로부터 선택되고, 상기 C₁-C₆알킬 및 상기 C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬은 하나의 R¹⁰ 및/또는 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환됨.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^2 는 수소 또는 C₁-C₃알킬인 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1 은 H, C₁-C₃알킬, C₁-C₃알콕시, C₁-C₃할로알콕시, C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬, N,N-디C₁-C₃알킬아미노, 1-피롤리디닐 및 C₃-C₆사이클로알킬로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^1 은 H, 메틸, 메톡시, 메톡시메틸, N,N-디메틸아미노, 1-피롤리디닐 및 사이클로프로필로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

R^1 은 H, 메틸, 메톡시메틸, N,N-디메틸아미노, 1-피롤리디닐 및 사이클로프로필로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

R^3 은 A, 폐닐 및 피리딜, 티에닐, 퓨릴, 피리미디닐 및 피라졸릴로부터 선택되는 단일 고리형 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기에서 상기 폐닐 및 상기 헤테로아릴은 R^4 및/또는 R^5 로 선택적으로 치환되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^3 은 A, 폐닐 및 피리딜로부터 선택되고, 여기에서 상기 폐닐 및 상기 피리딜은 R^4 및/또는 R^5 로 선택적 및 독립적으로 치환되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 플루오로, 클로로, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 SO_2R^9 로부터 독립적으로 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

Y는 CH_2 , NSO_2R^9 , O 또는 결합인 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항에 있어서,

Y는 CH_2 , O 또는 결합을 나타내는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

R^{12} 는 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항에 있어서,

R^{12} 는 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R^9 는 R^{10} , N,N -디 C_1-C_3 알킬아미노 및 메톡시 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고, 상기 C_1-C_3 알킬은 하나의 R^{10} 으로 선택적으로 치환되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

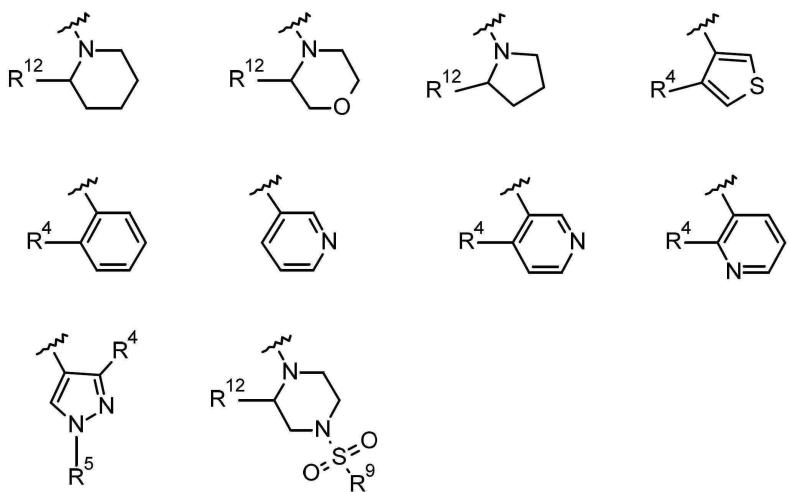
청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{10} 은 각각 하나 이상의 메틸 및/또는 플루오로로 선택적으로 치환된, 페닐, 피리딜, 이미다졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 피롤리디닐, 테트라하이드로퓨릴로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

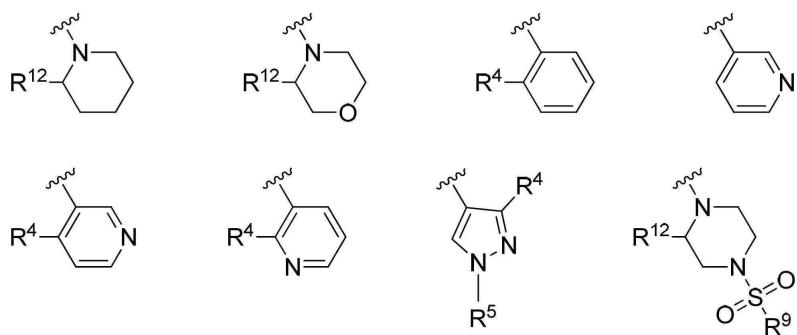
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 은

로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

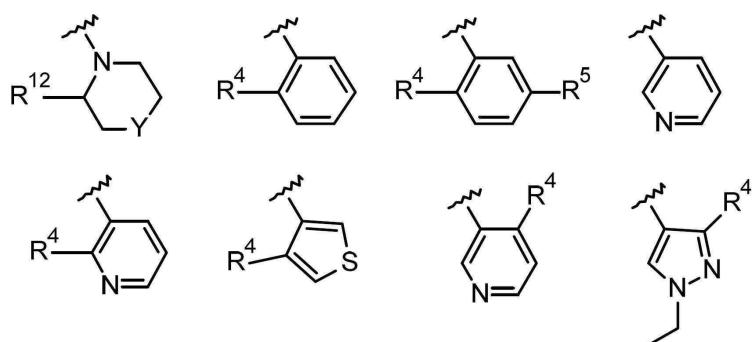
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

 R^3 은

로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

 R^3 은

로부터 선택되고,

여기에서

Y는 CH_2 , O 및 결합으로부터 선택되고;

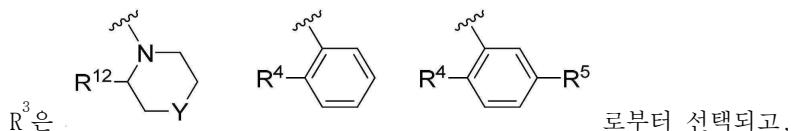
R^4 는 CF_3 , 클로로, 사이클로프로필 및 메틸로부터 선택되며;

R^5 는 플루오로이고; 그리고

R^{12} 는 수소, 사이클로프로필, 메틸, 1-메톡시-1-메틸-에틸 및 CF_3 으로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,



여기에서

Y는 CH_2 및 O로부터 선택되며;

R^4 는 CF_3 , 사이클로프로필 및 클로로로부터 선택되고;

R^5 는 플루오로이며; 그리고

R^{12} 는 CF_3 및 사이클로프로필인 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

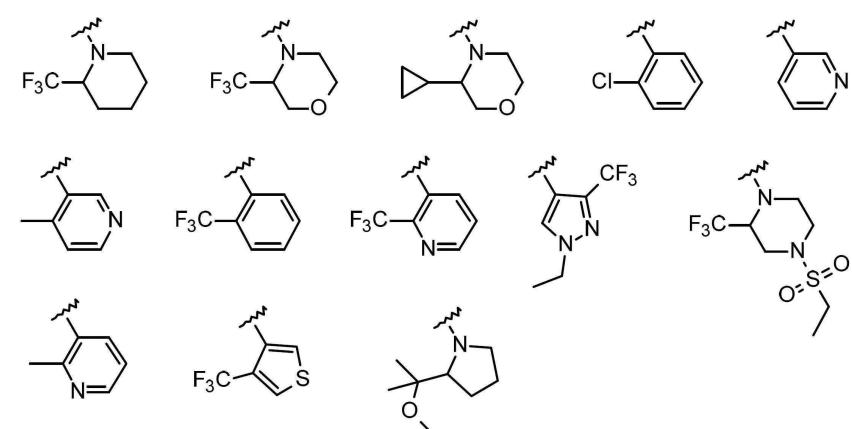
청구항 19

제1항에 있어서,

R^1 은 H, 메틸, 메톡시, 메톡시메틸, N,N-디메틸아미노, 1-파롤리디닐 및 사이클로프로필로부터 선택되고;

R^2 는 수소이며; 그리고

R^3 은



로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

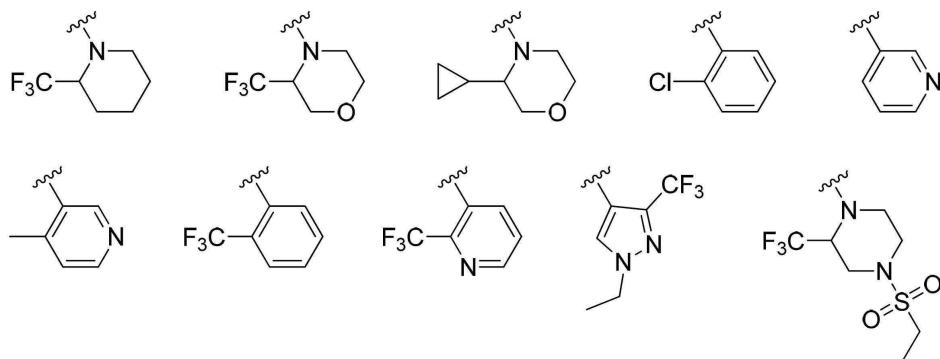
청구항 20

제1항에 있어서,

R^1 은 H, 메틸, 메톡시, 메톡시메틸, N,N-디메틸아미노, 1-페롤리디닐 및 사이클로프로필로부터 선택되고;

R^2 는 수소이며; 그리고

R^3 은



로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

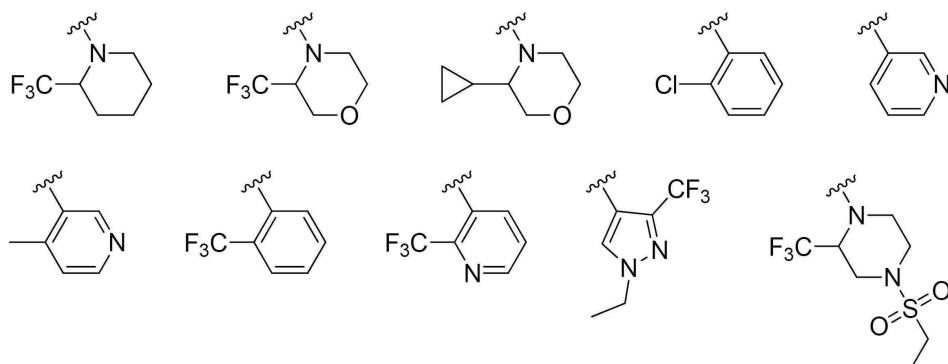
청구항 21

제1항에 있어서,

R^1 은 H, 메틸, 메톡시메틸 N,N-디메틸아미노, 1-페롤리디닐 및 사이클로프로필로부터 선택되고;

R^2 는 수소이며; 그리고

R^3 은



로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제1항에 있어서,

상기 화합물은 다음의 화합물인 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

4-(2-아미노-4-페리딜)-6-(3-페리딜)-1H-페리딘-2-온;

4-(2-아미노-4-페리딜)-6-(2-클로로페닐)-1H-페리딘-2-온;

N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]-2-메톡시-아세트아미드;

N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]사이클로프로판카복스아미드;

N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 메틸 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-(4-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
 N-[4-[2-(3-사이클로프로필모르폴린-4-일)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)페페라진-1-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-(2-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-옥소-6-[4-(트리플루오로메틸)-3-티에닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 1,1-디메틸-3-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]우레아;
 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]페롤리딘-1-카복스아미드;
 N-[4-[2-[2-(1-메톡시)-1-메틸-에틸)페롤리딘-1-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드.

청구항 23

제1항에 있어서,

상기 화합물은 다음의 화합물인 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

4-(2-아미노-4-페리딜)-6-(3-페리딜)-1H-페리딘-2-온;
 4-(2-아미노-4-페리딜)-6-(2-클로로페닐)-1H-페리딘-2-온;
 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]-2-메톡시-아세트아미드;
 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]사이클로프로판카복스아미드;
 N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 메틸 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-(4-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-(4-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-일]-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-파페리딜]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트;
 메틸
 N-[4-[2-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)파페라진-1-일]-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-(3-사이클로프로필모르폴린-4-일)-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트;
 N-[4-[2-(3-사이클로프로필모르폴린-4-일)-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)파페라진-1-일]-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드;
 3-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]-1,1-디메틸-우레아;
 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]파롤리딘-1-카복스아미드.

청구항 24

제1항에 있어서,
 상기 화합물은 다음의 화합물인 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:
 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드;
 4-(2-아미노-4-파리딜)-6-(3-파리딜)-1H-파리딘-2-온;
 4-(2-아미노-4-파리딜)-6-(2-클로로페닐)-1H-파리딘-2-온;
 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]-2-메톡시-아세트아미드;
 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-파페리딜]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-파페리딜]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]사이클로프로판카복스아미드;
 N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드;
 메틸 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-일]-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-파리딜]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트;
 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-(4-메틸-3-파리딜)-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-파리딜]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-일]-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트;
 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-파페리딜]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트;
 N-[4-[2-(3-사이클로프로필모르폴린-4-일)-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드;
 N-[4-[2-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)파페라진-1-일]-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드.

청구항 25

제1항 내지 제12항 및 제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 암을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제12항 및 제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 암을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물로서,

상기 암은 유방암(breast cancer), 방광암(bladder cancer), 간암(liver cancer), 자궁경부암(cervical cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 신장암(renal cancer), 결장암(colon cancer), 신경교종(glioma), 전립선암(prostate cancer), 난소암(ovarian cancer), 흑색종(melanoma) 및 폐암(lung cancer)뿐만 아니라 저산소 종양(hypoxic tumor)으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제12항 및 제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 저산소 종양을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제12항 및 제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 암을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물로서,

여기에서 상기 암 치료는 방사선 요법을 추가로 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제12항 및 제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제II형 당뇨병을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제12항 및 제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물로서,

상기 질환은 염증성 질환, 자가면역 질환, 신경퇴행성 장애, 심혈관 장애 및 바이러스 감염으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제12항 및 제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 담체 및/또는 부형제를 포함하는 암을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 32

약학 조성물로서,

치료학적 유효량의 제1항에 따른 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 알킬화제(alkylating agent), 항대사제(antimetabolite), 항암 캄프토테신 유도체(anticancer camptothecin derivative), 식물-유래 항암제(plant-derived anticancer agent), 항생제(antibiotic), 효소(enzyme), 백금 배위결합 복합체(platinum coordination complex), 타이로신 키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitor), 호르몬(hormone), 호르몬 길항제(hormone antagonist), 모노클로날 항체(monoclonal antibody), 인터페론(interferon) 및 생물학적 반응 개질제(biological response modifier)로부터 선택되는 다른 항암제를 포함하는 암을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 식 (I)의 피리딜피리돈 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 암 및 제II형 당뇨병을 포함하는 질환의 치료에 있어서 이러한 화합물을 사용하기 위한 방법을 제공한다.

배경 기술

[0002] 포스파티딜이노시티드 3-키나아제(phosphatidyl inositol 3-kinases, PI3K) 패밀리에 속하는 효소는 여러 중요한 세포 사건의 조절 인자이다. 패밀리는 3가지 클래스 I, II 및 III으로 구성되며, 클래스 I 그룹은 수년간 관심 약물 표적이었지만 클래스 II 및 클래스 III은 거의 활용되지 않았다. PI3K 클래스 III, 공포성 단백질 분류 34(vacuolar protein sorting 34, Vps34; PIK3C3)는 그것의 조절 서브유닛(subunit) p150(Vps15)과 이종이량체(heterodimer)를 형성하며, 이 이량체는 자가포식(autophagy), 세포내 섭취(endocytosis) 및 미소세포 흡수작용(micropinocytosis)과 같은 소포성 트래픽킹 사건(vesicular trafficking event)을 조절하는 여러 복합체에 참여한다(Amaravadi et al. Clin Cancer Res. 2011, 17:654-666; Carpentier et al. 2013, Traffic). 효소는 포스파티딜이노시톨(phosphatidyl inositol, PI)의 포스파티딜이노시톨(3)-포스페이트(phosphatidyl inositol (3)-phosphate, PI3P)로의 인산화에 관여한다. PX 및 FYVE 도메인에 대한 리간드 결합은 소포 형성, 신장(elongation) 및 이동(movement)을 초래하는 이들 이펙터 단백질(effectort protein)의 동원 및 비편재화(delocalization)를 야기한다(Backer et al. J Biochem. 2008, 410:1-17).

[0003] 자가포식은 세포 구성요소가 프로테아제-함유 리소좀과 융합된 자가포식소체(autophagosome)인 이중-막 소체(double-membrane vesicle)에 둘러싸임으로써 분해 대상이 되는 이화 과정(catabolic process)이다. 이는 세포

가 손상된 세포 소기관(organelle) 및 미스폴딩된 단백질(misfolded protein)을 처리하고, 이에 의해 세포 기능을 유지하는 수단이다. 경로는 또한 세포 성분(content)을 새로운 구성 단위(building block)로 재순환시키는 방법이다(Boya et al, Nat Cell Biol 2013, 15:713-720). 자가포식은 영양소 고갈(nutrient deprivation), 산성증(acidosis) 및 저산소증(hypoxia) 뿐만 아니라 약물 치료와 같은 스트레스성 조건에 대한 세포 반응이다. 따라서, 자가포식 억제는 암 약물의 약효를 증가시키고, 약물 저항성(drug resistant) 종양을 재감작(resensitizing)시키기 위한 수단이다(Nagelkerke et al, Semin Cancer Biol 2014, 31: 99-105). 대부분의 진행된 종양은 자가포식성 플럭스(autophagic flux)의 높은 상향조절을 나타낸다(Leone et al. Trends in Endocrin Metab 2013, 24: 209-217). 자가포식성 플럭스를 연구하기 위해 확립된 마커는 자가포식소체에서 지질화된 LC3 단백질 형태의 자가포식성 반점(autophagic puncta)의 검출이다. Vps34의 억제는 반점으로의 LC3 재분포(redistribution)에 의해 측정된 바와 같이 자가포식의 억제를 초래한다(Dowdle et al., Nat Cell Biol 2014, 16: 1069-79).

[0004] 최근에 기술된 바와 같이, 조절성 서브유닛 p150의 제거(ablation)는 감소된 인슐린 수용체 내재화(internalization)로 인해 생체 내(*in vivo*)에서 인슐린 감수성을 증가시킨다(Nemazanyy, Nature Commun., 2015, 6:8283). 키나아제 활성이 없는(kinase dead) 이종접합 동물 모델은 글루코오스 내성(tolerance) 증가 및 인슐린 감수성 증가로 이러한 결과를 확인한다(WO2013076501).

[0005] 암, 염증성 질환, 자가면역 질환, 신경퇴행성 장애, 심혈관 장애, 제II형 당뇨병 및 바이러스 감염을 비롯한 몇몇 질환 상태가 Vps34 억제로부터 이익을 얻을 수 있다(Rubinsztein et al, Nat Rev 2012, 11:709-730에서 검토됨). Vps34 억제로부터 이익을 얻을 수 있는 암 형태는 삼중 음성 유방암(triple negative breast cancer)과 같은 유방암(breast cancer), 방광암(bladder cancer), 간암(liver cancer), 자궁경부암(cervical cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 신장암(renal cancer), 결장암(colon cancer), 신경교종(glioma), 전립선암(prostate cancer), 난소암(ovarian cancer), 흑색종(melanoma) 및 폐암(lung cancer)뿐만 아니라 저산소 종양(hypoxic tumor)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 따라서 Vps34의 신규하고 강력한 억제제에 대한 필요성이 존재한다.

[0006] 질환에 영향을 주기 위해 사용되는 Vps34 억제제를 기술하고 있는 이전의 개시 내용은 WO2015150555; WO2015150557; WO2015108861; WO2015108881; WO2012085815호; WO2012085244; WO2013190510; Farkas, J. Biol. Chem., 2011 286(45) 38904-12를 포함한다.

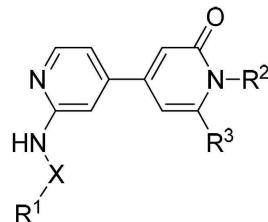
발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 Vps34의 신규하고 강력한 억제제를 제공하기 위한 것이다. 본 발명의 다른 목적은 암 및 다른 질환, 예컨대 제II형 당뇨병을 치료하기 위해 사용될 수 있는 Vps34의 신규하고 강력한 억제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 양태에 따르면, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 염들이 제공되며:



I

[0010] 상기 식에서

[0011] X는 C=O 또는 결합이고;

[0012] R¹은 H, C₁-C₃알킬, C₁-C₃할로알킬, C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬, C₃-C₆사이클로알킬, C₃-C₆사이클로할로알킬,

C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, C_3-C_6 사이클로알콕시메틸, $N-C_1-C_3$ 알킬아미노, N,N -디 C_1-C_3 알킬아미노, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐 및 1-아제티디닐로부터 선택되며, 단 R^1 이 C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, $N-C_1-C_3$ 알킬아미노, N,N -디 C_1-C_3 알킬아미노, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐 또는 1-아제티디닐인 경우, X는 $C=O$ 이고;

[0013] R^2 는 수소, C_1-C_3 할로알킬 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되며;

[0014] R^3 은 A, 폐닐 및 단일 고리형 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 폐닐 및 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 로 선택적으로 치환되고;

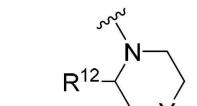
[0015] R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, N,N -디 C_1-C_3 알킬아미노, $N-C_1-C_3$ 알킬아미노, 1-아제티디닐, C_1-C_6 할로알킬, 아미노, $NHSO_2R^8$, SO_2R^9 및 하이드록시로부터 선택되며;

[0016] R^8 은 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0017] R^9 는 R^{10} , C_1-C_6 알킬, 아미노, $N-C_1-C_3$ 알킬아미노, N,N -디 C_1-C_3 알킬아미노 및 C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬로부터 선택되며, 상기 C_1-C_6 알킬 및 상기 C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬은 하나의 R^{10} 및/또는 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환되고;

[0018] R^{10} 은 하나 이상의 R^{11} 로 각각 선택적으로 치환된, 폐닐, 단일 고리형 헤테로아릴, C_3-C_6 사이클로알킬, 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

[0019] R^{11} 은 할로, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, 아미노, $N-C_1-C_3$ 알킬아미노, N,N -디 C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 할로알콕시, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;



[0020] A는 R^{12} 를 나타내며;

[0021] R^{12} 는 수소, 할로, COR^{13} , C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 시아노알킬, C_1-C_3 할로알킬로부터 선택되고;

[0022] R^{13} 은 C_1-C_3 알콕시, $N-C_1-C_3$ 알킬아미노, N,N -디 C_1-C_3 알킬아미노, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐 및 1-아제티디닐로부터 선택되며;

[0023] Y는 CH_2 , S, SO, SO_2 , NR^{14} , $NCOR^9$, $NCOOR^{15}$, NSO_2R^9 , $NCOCH_2R^9$, O, 또는 결합을 나타내고;

[0024] R^{14} 는 H, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬로부터 선택되며;

[0025] R^{15} 는 R^{10} , C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고, 상기 C_1-C_6 알킬 및 상기 C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬은 하나의 R^{10} 및/또는 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된다.

[0026] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^2 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬, 예컨대 수소 또는 메틸, 예컨대 수소이다.

[0027] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^1 은 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 할로알콕시, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, 예컨대 수소 또는 메틸, 예컨대 수소이다.

C_3 알킬, N,N -디 C_1-C_3 알킬아미노, 1-피롤리디닐 및 C_3-C_6 사이클로알킬로부터 선택된다.

[0028] 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^1 은 H, 메틸, 메톡시, 메톡시메틸, N,N -디메틸아미노, 1-피롤리디닐 및 사이클로프로필로부터 선택된다.

[0029] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^1 은 H, 메틸, 메톡시메틸, N,N -디메틸아미노, 1-피롤리디닐 및 사이클로프로필로부터 선택된다.

[0030] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^3 은 A, 페닐 및 피리딜, 티에닐, 퓨릴, 피리미디닐 및 피라졸릴로부터 선택되는 단일 고리형 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기에서 상기 페닐 및 상기 헤�테로아릴은 R^4 및/또는 R^5 로 선택적으로 치환된다.

[0031] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^3 은 A, 페닐 및 피리딜로부터 선택되고, 여기에서 상기 페닐 및 상기 피리딜은 R^4 및/또는 R^5 로 선택적 및 독립적으로 치환된다.

[0032] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 플루오로, 클로로, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 SO_2R^9 로부터 독립적으로 선택된다.

[0033] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, Y는 CH_2 , NSO_2R^9 , O 또는 결합을 나타낸다.

[0034] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, Y는 CH_2 , O 또는 결합을 나타낸다.

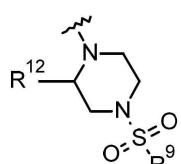
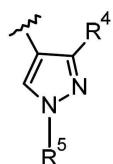
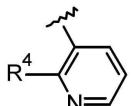
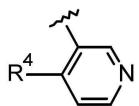
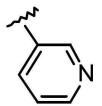
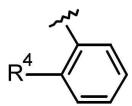
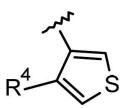
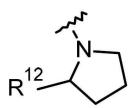
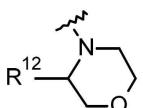
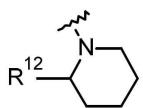
[0035] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^{12} 는 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로부터 선택된다.

[0036] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^{12} 는 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 C_3-C_6 사이클로알킬로부터 선택된다.

[0037] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^9 는 R^{10} , N,N -디 C_1-C_3 알킬아미노 및 메톡시 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고, 상기 C_1-C_3 알킬은 하나의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된다.

[0038] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^{10} 은 각각 하나 이상의 메틸 및/또는 플루오로로 선택적으로 치환된, 페닐, 피리딜, 이미다졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 피롤리디닐, 테트라하이드로퓨릴로부터 선택된다.

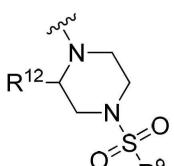
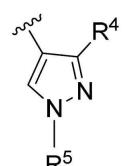
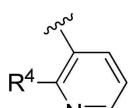
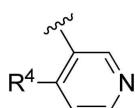
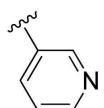
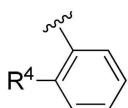
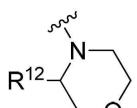
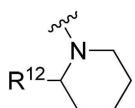
[0039] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^3 은



[0040]

[0041]로부터 선택된다.

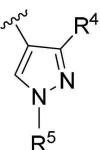
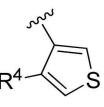
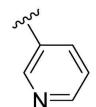
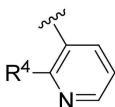
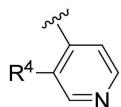
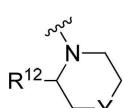
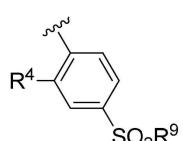
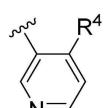
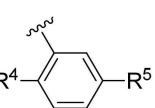
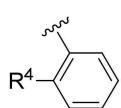
[0042] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^3 은



[0043]

[0044]로부터 선택된다.

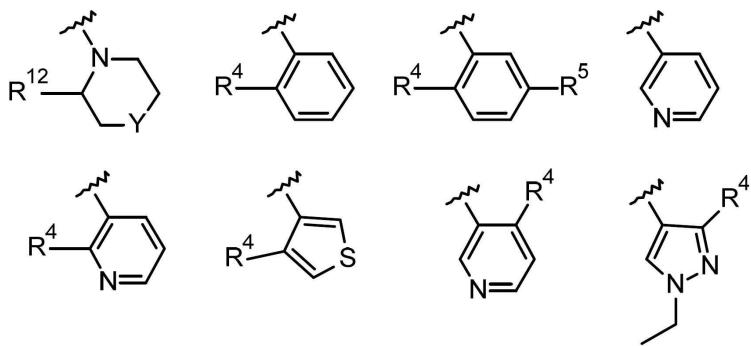
[0045] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^3 은



[0046]

[0047]로부터 선택된다.

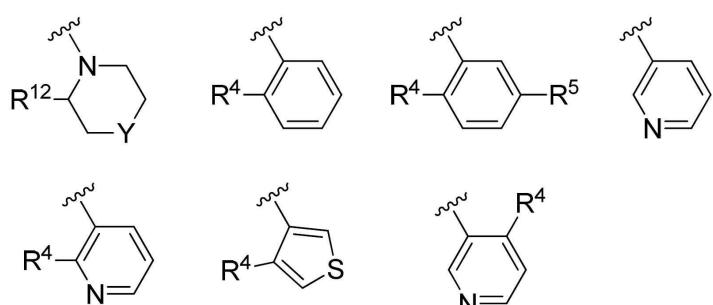
[0048] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^3 은



[0049]

로부터 선택되며,

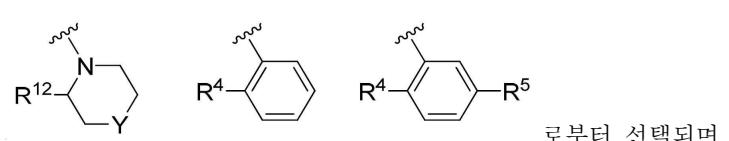
[0051]

여기에서 Y는 CH_2 , O 및 결합으로부터 선택되고;[0052] R^4 는 CF_3 , 클로로, 사이클로프로필 및 메틸로부터 선택되며;[0053] R^5 는 플루오로이고; 그리고[0054] R^{12} 는 수소, 사이클로프로필, 메틸, 1-메톡시-1-메틸-에틸 및 CF_3 으로부터 선택된다.[0055] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^3 은

[0056]

로부터 선택되며,

[0058]

여기에서 Y는 CH_2 , O 및 결합으로부터 선택되고;[0059] R^4 는 CF_3 , 클로로, 사이클로프로필 및 메틸로부터 선택되고;[0060] R^5 는 플루오로이며; 그리고[0061] R^{12} 는 수소, 사이클로프로필, 메틸 및 CF_3 으로부터 선택된다.[0062] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, R^3 은

[0063]

로부터 선택되며,

[0064]

여기에서 Y는 CH_2 및 O로부터 선택되며;[0065] R^4 는 CF_3 , 클로로 사이클로프로필 및 클로로로부터 선택되고;[0066] R^5 는 플루오로이며; 그리고

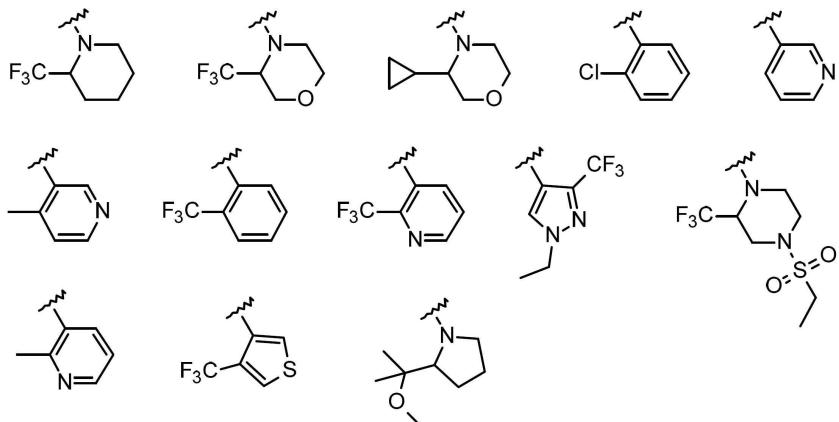
[0067] R^{12} 는 CF_3 및 사이클로프로필이다.

[0068] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면,

[0069] R^1 은 H, 메틸, 메톡시, 메톡시메틸, N,N-디메틸아미노, 1-페롤리디닐 및 사이클로프로필이고;

[0070] R^2 는 수소이며; 그리고

[0071] R^3 은



[0072]

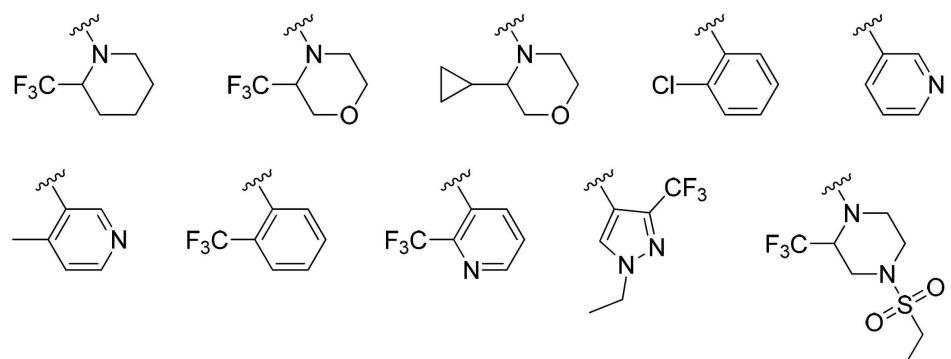
로부터 선택된다.

[0073] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면,

[0074] R^1 은 H, 메틸, 메톡시, 메톡시메틸, N,N-디메틸아미노, 1-페롤리디닐 및 사이클로프로필로부터 선택되고;

[0075] R^2 는 수소이며; 그리고

[0076] R^3 은



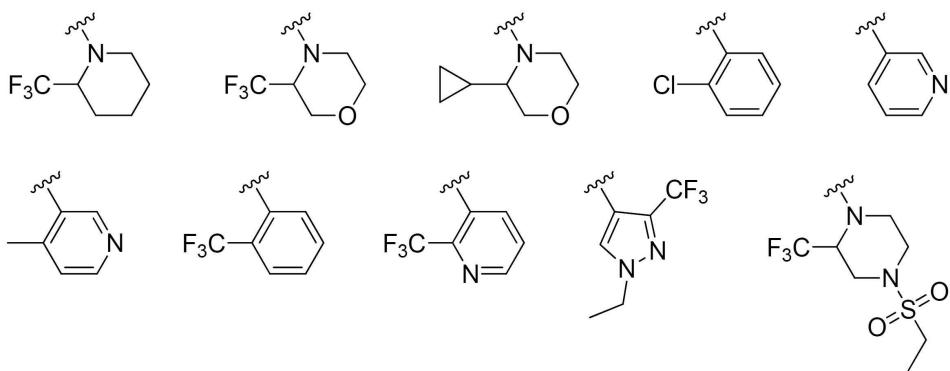
[0077]

로부터 선택된다.

[0078] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면,

[0079] R^1 은 H, 메틸, 메톡시메틸 N,N-디메틸아미노, 1-페롤리디닐 및 사이클로프로필로부터 선택되고;

[0080] R^2 는 수소이며; 그리고

[0083] R^3 은

[0084]

로부터 선택된다.

[0086] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, 상기 화합물은

[0087] N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

[0088] 4-(2-아미노-4-페리딜)-6-(3-페리딜)-1H-페리딘-2-온;

[0089] 4-(2-아미노-4-페리딜)-6-(2-클로로페닐)-1H-페리딘-2-온;

[0090] N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]-2-메톡시-아세트아미드;

[0091] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

[0092] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]사이클로프로판카복스아미드;

[0093] N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

[0094] 메틸 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;

[0095] 메틸 N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;

[0096] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;

[0097] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;

[0098] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

[0099] N-[4-[2-(4-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

[0100] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

[0101] N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

[0102] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;

[0103] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;

[0104] N-[4-[2-(3-사이클로프로필모르폴린-4-일)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

[0105] N-[4-[2-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)페페라진-1-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

[0106] N-[4-[2-(2-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

[0107] N-[4-[2-옥소-6-[4-(트리플루오로메틸)-3-티에닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;

[0108] 1,1-디메틸-3-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]우레아;

[0109] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]페롤리딘-1-카복스아미드; 또는

[0110] N-[4-[2-[2-(1-메톡시-1-메틸-에틸)페롤리딘-1-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드이다.

[0111] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, 상기 화합물은

- [0112] 4-(2-아미노-4-페리딜)-6-(3-페리딜)-1H-페리딘-2-온;
- [0113] 4-(2-아미노-4-페리딜)-6-(2-클로로페닐)-1H-페리딘-2-온;
- [0114] N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]-2-메톡시-아세트아미드;
- [0115] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0116] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]사이클로프로판카복스아미드;
- [0117] N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0118] 메틸 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0119] 메틸 N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0120] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0121] 메틸 N-[4-[2-(4-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0122] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0123] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0124] N-[4-[2-(4-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0125] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0126] N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0127] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0128] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0129] 메틸 N-[4-[2-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)페라진-1-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0130] 메틸 N-[4-[2-(3-사이클로프로필모르폴린-4-일)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0131] N-[4-[2-(3-사이클로프로필모르폴린-4-일)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0132] N-[4-[2-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)페라진-1-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0133] 3-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]-1,1-디메틸-우레아; 또는
- [0134] N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]페롤리딘-1-카복스아미드이다.
- [0135] 본 발명의 이러한 양태의 일 구현예에 따르면, 상기 화합물은
- [0136] N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0137] 4-(2-아미노-4-페리딜)-6-(3-페리딜)-1H-페리딘-2-온;
- [0138] 4-(2-아미노-4-페리딜)-6-(2-클로로페닐)-1H-페리딘-2-온;
- [0139] N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]-2-메톡시-아세트아미드;
- [0140] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0141] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]사이클로프로판카복스아미드;
- [0142] N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0143] 메틸 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0144] 메틸 N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0145] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0146] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;

- [0147] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0148] N-[4-[2-(4-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0149] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0150] N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)페라졸-4-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드;
- [0151] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0152] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;
- [0153] N-[4-[2-(3-사이클로프로필모르폴린-4-일)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드; 또는
- [0154] N-[4-[2-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)페페라진-1-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드이다.
- [0155] 본 발명의 일 양태에서, 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화합물이 제공된다.
- [0156] 본 발명의 일 양태에서, 암을 치료하는데 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화합물이 제공된다. 전형적으로, 상기 암은 삼중 음성 유방암과 같은 유방암, 방광암, 간암, 자궁경부암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 신장암, 결장암, 신경교종, 전립선암, 난소암, 흑색종 및 폐암 뿐만 아니라, 저산소 종양으로부터 선택된다.
- [0157] 본 발명의 일 양태에서, 제II형 당뇨병을 치료하는데 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화합물이 제공된다.
- [0158] 본 발명의 일 양태에서, 염증성 질환, 자가면역 질환, 신경퇴행성 장애, 심혈관 장애 및 바이러스 감염으로부터 선택되는 질환을 치료하는데 사용하기 위한, 본 발명에 따른 화합물이 제공된다.
- [0159] 본 발명의 일 양태에서, 암 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명에 따른 화합물의 용도가 제공된다. 전형적으로, 상기 암은 삼중 음성 유방암과 같은 유방암, 방광암, 간암, 자궁경부암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 신장암, 결장암, 신경교종, 전립선암, 난소암, 흑색종 및 폐암 뿐만 아니라 저산소 종양으로부터 선택된다.
- [0160] 본 발명의 일 양태에서, 제II형 당뇨병을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명에 따른 화합물의 용도가 제공된다.
- [0161] 본 발명의 일 양태에서, 염증성 질환, 자가면역 질환, 신경퇴행성 장애, 심혈관 장애 및 바이러스 감염으로부터 선택되는 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명에 따른 화합물의 용도가 제공된다.
- [0162] 본 발명의 일 양태에서, 치료학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 전형적으로, 상기 암은 삼중 음성 유방암과 같은 유방암, 방광암, 간암, 자궁경부암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 신장암, 결장암, 신경교종, 전립선암, 난소암, 흑색종 및 폐암 뿐만 아니라 저산소 종양으로부터 선택된다.
- [0163] 본 발명의 일 양태에서, 치료학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 저산소 종양을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0164] 본 발명의 일 양태에서, 암을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물이 제공되며, 여기에서 상기 암 치료는 방사선 요법을 추가로 포함한다.
- [0165] 본 발명의 일 양태에서, 방사선 요법과 함께 치료학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0166] 본 발명의 화합물은 또한 방사선 요법 및/또는 수술적 중재(surgical intervention)와 함께 암 치료에 사용될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물 또는 조성물과 함께 세포 독성제(cytotoxic agent) 및/또는 세포성장 억제제(cytostatic agent)의 사용은:
- [0167] (1) 제제의 단독 투여와 비교하여 종양의 성장을 감소시키거나 심지어 종양을 제거하는데 있어서 더 나은 효능을 제공하고,
- [0168] (2) 투여되는 화학치료제의 더 적은 양의 투여를 제공하고,
- [0169] (3) 단일 제제 화학요법 및 특정의 다른 조합 요법을 사용하여 관찰되는 것보다 유해한 약리학적 합병증이 적은, 환자에게 잘 용인되는 화학요법 치료를 제공하고,

- [0170] (4) 포유동물, 특히 인간에서 더 넓은 범위의 상이한 암 유형의 치료를 제공하고,
- [0171] (5) 치료받은 환자 중에서 더 높은 반응율을 제공하고,
- [0172] (6) 표준 화학요법 치료와 비교하여, 치료받은 환자 중에서 더 긴 생존 시간을 제공하고,
- [0173] (7) 더 긴 종양 진행 시간을 제공하고/하거나,
- [0174] (8) 다른 암 제제 조합이 길항 효과를 생성하는 알려진 사례와 비교하여, 적어도 단독으로 사용된 제제의 것만큼 양호한 효능 및 내약성(tolerability) 결과를 제공하는 역할을 할 것이다.
- [0175] 본 발명의 일 양태에서, 치료학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 제II형 당뇨병을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0176] 본 발명의 일 양태에서, 치료학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 질환, 자가면역 질환, 신경퇴행성 장애 및 바이러스 감염으로부터 선택되는 질환을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0177] 본 발명의 일 양태에서, 본 발명에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0178] 본 발명의 일 양태에서, 치료학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물, 및 알킬화제(alkylating agent), 항대사제(antimetabolite), 항암 캄프토테신 유도체(anticancer camptothecin derivative), 식물-유래 항암제(plant-derived anticancer agent), 항생제(antibiotic), 효소(enzyme), 백금 배위결합 복합체(platinum coordination complex), 타이로신 키나아제 억제제((tyrosine kinase inhibitor), 호르몬(hormone), 호르몬 길항제(hormone antagonist), 모노클로날 항체(monoclonal antibody), 인터페론(interferon) 및 생물학적 반응 개질제(biological response modifier)로부터 선택되는 다른 항암제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0179] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 " C_1-C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. C_1-C_6 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 4-메틸-부틸, n-헥실, 2-에틸-부틸 그룹을 포함한다. 비분지된 C_1-C_6 알킬 그룹 중에서, 전형적인 것은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸 및 n-헥실 그룹이다. 분지된 알킬 그룹 중에서, 이소-프로필, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 4-메틸-부틸 및 2-에틸-부틸 그룹이 언급될 수 있다.
- [0180] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 " C_1-C_3 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. C_1-C_3 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필 그룹을 의미한다.
- [0181] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 " C_1-C_6 알콕시"는 그룹 0-알킬을 의미하며, 여기에서 " C_1-C_6 알킬"은 상술한 바와 같이 사용된다. C_1-C_6 알콕시 그룹의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로록시, n-프로록시, n-부톡시, n-헥스옥시, 3-메틸-부톡시 그룹을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0182] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 " C_1-C_3 알콕시"는 그룹 0-알킬을 의미하며, 여기에서 " C_1-C_3 알킬"은 상술한 바와 같이 사용된다. C_1-C_3 알콕시 그룹의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로록시 및 n-프로록시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0183] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 " C_1-C_6 할로알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며, 1 내지 모든 수소 원자가 상이하거나 동일한 유형의 할로겐으로 치환된, 직쇄 및 분지쇄의 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. C_1-C_6 할로알킬 그룹의 예는 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된 메틸, 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환된 에틸, 1 내지 7개의 할로겐 원자로 치환된 n-프로필 또는 이소-프로필, 1 내지 9개의 할로겐 원자로 치환된 n-부틸 또는 이소-부틸 및 1 내지 9개의 할로겐 원자로 치환된 sec-부틸 또는 t-부틸 그룹을 포함한다.
- [0184] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 " C_1-C_3 할로알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 가지며, 1 내지 모든 수소가 상이하거나 동일한 유형의 할로겐으로 치환된, 직쇄 및 분지쇄의 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. C_1-C_3 할로알킬 그룹의 예는 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된 메틸, 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환된 에틸 및 1 내지 7개의 할로겐 원자로 치환된 n-프로필 또는 이소-프로필을 포함한다.

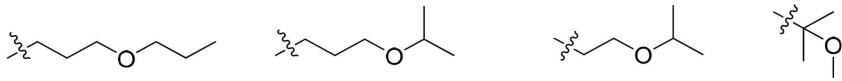
[0185] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "C₁-C₃할로알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 가지며, 1 내지 모든 수소 원자가 상이하거나 동일한 유형의 할로겐 원자로 치환된, 직쇄 및 분지쇄의 포화된 알콕시 그룹을 의미한다. C₁-C₃할로알콕시 그룹의 예는 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된 메톡시, 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환된 에톡시 및 1 내지 7개의 할로겐 원자로 치환된 n-프로포록시 또는 이소-프로포록시를 포함한다.

[0186] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "C₁-C₃플루오로알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 가지며, 1 내지 모든 수소 원자가 불소 원자로 치환된, 직쇄 및 분지쇄의 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. C₁-C₃플루오로알킬 그룹의 예는 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된 메틸, 1 내지 5개의 불소 원자로 치환된 에틸 및 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 n-프로필 또는 이소-프로필을 포함한다.

[0187] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "C₁-C₃플루오로알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 가지며, 1 내지 모든 수소 원자가 불소 원자로 치환된, 직쇄 및 분지쇄의 포화된 알콕시 그룹을 의미한다. C₁-C₃플루오로알콕시 그룹의 예는 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된 메톡시, 1 내지 5개의 불소 원자로 치환된 에톡시 및 1 내지 7개의 불소 원자로 치환된 n-프로포록시 또는 이소-프로포록시를 포함한다.

[0188] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "C₃-C₆사이클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 고리형 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. C₃-C₆사이클로알킬 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0189] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 그룹으로 치환된, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. C₁-C₃알콕시C₁-C₃알킬 그룹의 예는 하기에 나타낸다:



[0190]

[0191] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "C₁-C₃시아노알킬"은 시아노 그룹의 일부인 탄소 원자를 포함하는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는, 직쇄 및 분지쇄의 시아노(CN) 유도체를 의미한다. C₁-C₃시아노알킬 그룹의 예는 하기에 나타낸다:



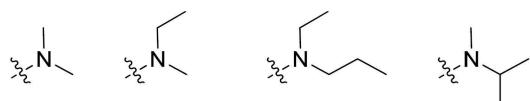
[0192]

[0193] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 N-C₁-C₃알킬아미노는 상기 정의한 바와 같은 하나의 C₁-C₃알킬 그룹을 가지는 아미노 치환기를 의미한다. N-C₁-C₃알킬아미노의 예는 하기에 나타낸다:



[0194]

[0195] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 N,N-디C₁-C₃알킬아미노는 상기 정의한 바와 같은 2개의 C₁-C₃알킬 그룹을 가지는 아미노 치환기를 의미한다. N,N-디C₁-C₃알킬아미노의 예는 하기에 나타낸다:



[0196]

[0197] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드를 포함한다.

[0198]

본원에 사용된 바와 같은, 용어 "헥테로아릴"은 탄소 원자의 단일고리형 방향족 그룹을 의미하며, 여기에서 1 내지 3개의 탄소 원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헥테로원자로 대체된다.

이고리형 아릴에서, 고리 중 하나는 부분 포화될 수 있다.

[0199] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "단일 고리형 헤테로아릴"은 탄소 원자의 단일고리형 방향족 그룹을 의미하며, 여기에서 1 내지 3개의 탄소 원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자로 대체된다.

[0200] 단일고리형 헤�테로아릴 그룹의 예는 퓨릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 트리아지닐, 피리다질, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴 및 피리미디닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0201] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "헤테로사이클릴"은 탄소 원자의 고리형 그룹을 의미하며, 여기에서 1 내지 3개의 탄소 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤�테로원자로 대체된다. 헤테로 고리형 그룹의 예는 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디옥사닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0202] 식 (I)의 화합물에 존재하는 치환기에 따라서, 화합물은 본 발명의 범위 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 의약에 사용하기에 적합한 식 (I)의 화합물의 염은 반대 이온(counterion)이 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0203] 본 발명에 따른 적합한 염은 유기 또는 무기 산 또는 염기와 함께 형성된 것을 포함한다. 특히, 본 발명에 따른 산과 함께 형성된 적합한 염은 무기산(mineral acid), 강한 유기 카복실산, 예컨대, 예를 들어 할로겐에 의해 비치환 또는 치환된 1 내지 4개의 탄소 원자의 알칸카복실산, 예컨대 포화 또는 불포화된 디카복실산, 예컨대 하이드록시카복실산, 예컨대 아미노산, 또는 유기 셀론산, 예컨대 예를 들어 할로겐으로 비치환 또는 치환된 (C_1-C_4)알킬 또는 아릴 셀론산과 함께 형성된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 시트르산, 타르타르산, 아세트산, 인산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 석신산, 퍼클로르산, 푸마르산, 말레산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 옥살로아세트산, 메탄셀론산, 에탄셀론산, p-톨루엔셀론산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-셀론산, 벤젠셀론산, 이세티온산, 아스코르브산, 말산, 프탈산, 아스파르트산, 및 글루탐산, 라이신 및 아르기닌으로부터 형성된 것을 포함한다.

[0204] 약제학적으로 허용 가능한 염기 염은 암모늄 염, 알칼리 금속염, 예를 들어 칼륨 및 나트륨의 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 및 마그네슘의 염, 및 유기 염기와의 염, 예를 들어 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노, 디- 또는 트리 저급 알킬아민, 예를 들어 에틸, tert부틸, 디에틸, 디이소프로필, 트리에틸, 트리부틸 또는 디메틸프로필아민, 또는 모노-, 디- 또는 트리하이드록시 저급 알킬아민, 예를 들어 모노-, 디- 또는 트리에탄올아민을 포함한다. 상응하는 내부 염이 또한 형성될 수 있다.

[0205] 본 발명의 화합물은 그 자체로서 또는 약학 조성물의 형태로 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다. 활성 성분을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 이는 또한 약학 조성물에 존재하도록 할 수도 있다. 따라서, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 부형제 및/또는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학 조성물은 후술된 바와 같이 약학 조성물의 형태를 취할 수 있다.

[0206] 경구 투여를 위한 예시적인 조성물은 예를 들어, 부피(bulk)를 부여하기 위한 미세결정성 셀룰로오스, 혼탁화제로서 알긴산 또는 알긴산나트륨, 점도 향상제로서 메틸셀룰로오스, 및 당업계에 공지된 것과 같은 감미제 또는 향미제를 함유할 수 있는 혼탁제; 및 예를 들어 미세결정성 셀룰로오스, 인산이칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘, 황산칼슘, 소르비톨, 글루코오스 및/또는 락토오스 및/또는 당업계에 공지된 것과 같은 다른 부형제, 결합제, 연장제(extender), 봉해제, 희석제 및 윤활제를 함유할 수 있는 즉시 방출형 정제를 포함한다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코오스 또는 베타-락토오스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 봉해제는 제한없이 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다. 식 (I)의 화합물은 또한 설하 및/또는 볼내 투여에 의해 구강을 통해 전달될 수 있다. 성형된 정제, 압축 정제 또는 동결-건조된 정제가 사용될 수 있는 예시적인 형태이다. 예시적인 조성물은 본 화합물(들)을 신속히 용해되는 희석제, 예컨대 만니톨, 락토오스, 수크로오스 및/또는 사이클로텍스트린으로 제형화하는 것을 포함한다. 또한 고분자량 부형제, 예컨대 셀룰로오스(아비셀) 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 이러한 조성물에 포함될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 점막 부착을 보조하는 부형제, 예컨대 하이드록시 프로필 셀룰로오스(HPC), 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 카복시 메틸 셀룰로오스 나트륨(SCMC), 말레산 무수물 공중합체(예를 들어, Gantrez), 및 방출을 제어하는 제제, 예컨대 폴리아크릴성 공중합체(예를 들어, Carbopol 934)를 포함할 수 있

다. 윤활제, 활택제, 향미제, 착색제 및 안정화제가 또한 제작 및 사용의 용이성을 위해 첨가될 수 있다. 이들 투여형(dosage form)에 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 액체 형태로 경구 투여하기 위하여, 경구 약물 성분은 임의의 경구의 비독성인, 약제학적으로 허용 가능한 불활성(inert) 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다.

[0207] 경구 투여에 적합한 본 발명의 조성물은 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 별개의 단위(unit), 예컨대 캡슐, 카쉐(cachet), 알약(pill) 또는 정제로서; 산제 또는 과립제로서; 용액, 또는 수성 액체 또는 비-수성 액체 중 혼탁액, 예를 들어 엘릭서르제, 텅크제(tincture), 혼탁제 또는 시럽제로서; 또는 수중유(oil-in-water) 액체 혼탁제 또는 유중 수(water-in-oil) 액체 혼탁제로서 존재할 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스(bolus), 연질제(electuary) 또는 페이스트제로 존재할 수 있다.

[0208] 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유-유동(free-flowing) 형태로 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화시킨 분말화된 화합물을 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 할선(scoring)될 수 있고, 내부의 활성 성분의 지연 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 본 화합물은 예를 들어, 즉시 방출 또는 연장된 방출에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 즉시 방출 또는 연장된 방출은 본 발명의 화합물을 포함하는 적합한 약학 조성물의 사용에 의해, 또는 특히 연장된 방출의 경우, 피하 임플란트 또는 삼투압 펌프와 같은 기구의 사용에 의해 달성될 수 있다. 본 화합물은 또한 리포솜으로 투여될 수 있다.

[0209] 전형적인 단위 투여 조성물은 활성 성분의 상기 언급된 바와 같은 유효 용량을 또는 이의 적절한 분획을 함유하는 것이다.

[0210] 특히 상기 언급된 성분 이외에, 본 발명의 조성물은 당해(in question) 조성물의 유형과 관련하여 당업계에서 통상적인 다른 제제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제제는 향미제를 포함할 수 있음을 이해하여야 한다.

[0211] 조성물은 단위 투여 형태로 존재할 수 있고, 약제학 분야에 잘 알려진 방법 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다. 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합(bringing)시키는 단계를 포함할 수 있다. 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된(finely devided) 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 회합시킨 다음, 필요한 경우 생성물을 원하는 조성물로 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0212] 본 발명의 화합물은 리포솜 전달 시스템의 형태, 예컨대 작은 단일라멜라 소낭(vesicle), 거대 단일라멜라 소낭 및 다중라멜라 소낭의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 1,2-디팔미토일포스파티딜콜린, 포스파티딜 에탄올아민(세팔린), 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 디포스파티딜글리세롤(카디올리핀) 또는 포스파티딜콜린(레시틴)으로부터 형성될 수 있다.

[0213] 비경구 투여를 위한 조성물은 항-산화제, 완충제, 세균발육억제제(bacteriostat) 및 조성물이 의도된 수용자(intended recipient)의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질(solute)을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사용제; 및 혼탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 혼탁제를 포함한다. 조성물은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 존재할 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 염수 또는 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조된(freeze-dried, lyophilised) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 혼탁액은 앞서 기술된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 비경구 투여를 위한 예시적인 조성물은 예를 들어, 적합한 무독성의, 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 1,3-부탄디올, 물, 링거액(Ringer's solution), 등장성 염화나트륨 용액, 또는 올레산 또는 크레마포르(Cremaphor)를 비롯한 합성 모노- 또는 디글리세라이드 및 지방산을 포함하는 다른 적합한 분산제, 습윤제 또는 혼탁화제를 함유할 수 있는 주사 가능한 용액 또는 혼탁액을 포함한다.

[0214] 비강, 에어로졸 또는 흡입 투여를 위한 예시적인 조성물은 염수 중 용액을 포함하며, 이는 예를 들어, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 방부제, 생체이용률(bioavailability)을 향상시키기 위한 흡수 촉진제 및/또는 당업계에 공지되어 있는 것과 같은 다른 가용화제 또는 분산화제를 함유할 수 있다.

[0215] 직장 투여를 위한 조성물은 코코아 버터, 합성 글리세라이드 에스테르 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 통상의 담체를 사용한 좌제로서 제공될 수 있다. 이러한 담체는 전형적으로 상온에서 고체이지만, 직장강(rectal

cavity)에서 액화 및/또는 용해되어 약물을 방출한다.

[0216] 입에서의 국소 투여, 예를 들어 볼내 또는 설하 투여를 위한 조성물은 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같은 풍미화 기재(flavored basis)에 활성 성분을 포함하는 로젠지, 및 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 기재에 활성 성분을 포함하는 파스티유(pastille)를 포함한다. 국소 투여를 위한 예시적인 조성물은 플라스티베이스(Plastibase)(폴리에틸렌으로 젤화된 미네랄 오일)과 같은 국소 담체를 포함한다.

[0217] 식 (I)의 화합물은 약제 단독으로서 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여될 수 있으며, 그 조합은 허용될 수 없는 부작용을 유발하지 않는다. 이러한 약학 조성물은 식 (I)의 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료제를 함유하는 단일의 약제학적 투여 조성물의 투여뿐만 아니라, 식 (I)의 화합물과 각각의 추가의 치료제를 그 자체의 별도의 약제학적 투여 조성물로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 식 (I)의 화합물 및 치료제는 캡슐 또는 정제와 같은 단일 경구 투여 조성물로 환자에게 함께 투여될 수 있거나, 각각의 제제가 별도의 투여량을 갖는 조성물로 투여될 수 있다.

[0218] 별도의 투여 조성물이 사용되는 경우, 식 (I)의 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료제는 본질적으로 동일한 시간에(예를 들어, 동시에) 또는 별도로 시간차를 두고(예를 들어, 순차적으로) 투여될 수 있다.

[0219] 치료 효과를 달성하는데 요구되는 활성 성분의 양은 물론 특정 화합물, 투여 경로, 대상체의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태 및 대상체의 신장 및 간 기능을 포함하는 치료중인 대상체, 및 치료될 특정 장애 또는 질환뿐만 아니라, 이의 중증도에 따라 달라질 것이다. 숙련된 의사, 수의사 또는 임상의는 상태의 진행을 예방, 대응 또는 저지하는데 필요한 약물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다.

[0220] 지시된 효과를 위해 사용될 때, 본 발명의 경구 투여량은 성인 인간에 대해 1일 체중 kg당 약 0.01 mg(mg/kg/일) 내지 약 100 mg/kg/일, 바람직하게는 1일 체중 kg당 0.01 mg(mg/kg/일) 내지 10 mg/kg/일 및 가장 바람직하게는 0.1 내지 5.0 mg/kg/일의 범위일 것이다. 경구 투여의 경우, 조성물은 치료될 환자에 대한 투여량의 증상적 조절(symptomatic adjustment)을 위해 활성 성분의 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100 및 500 밀리그램을 함유하는 별개의 단위로 제공되는 정제의 형태 또는 다른 제제 형태로 제공될 수 있다. 약제는 전형적으로 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 정속 주입(constant rate infusion) 동안 약 0.1 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일의 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 총 1일 투여량은 하루에 2회, 3회 또는 4회의 분할된 용량으로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소적 사용을 통해 또는 경피적 경로를 통해 비강내 형태로, 당업자에게 잘 알려진 경피부 패치의 형태를 사용하여 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하기 위해, 투여량 투여는 물론 투여 요법(dosage regimen) 전반에 걸쳐 간헐적이라기보다는 연속적일 것이다.

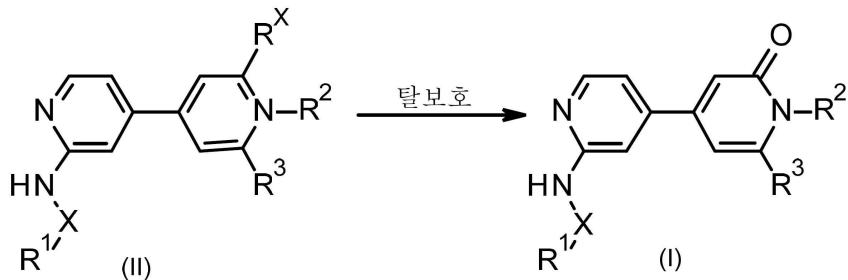
화합물의 제조

[0222] 본 발명의 화합물은 하기 기술된 과정에 의해 유리 염기 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 제조될 수 있다. 이러한 과정에 대한 다음의 설명을 통해, 적절한 경우, 적합한 보호 그룹이 유기 합성 분야의 기술자가 쉽게 이해할 방식으로 다양한 반응물 및 중간체에 첨가되고 이어서 제거될 것으로 이해된다. 이러한 보호 그룹을 사용하기 위한 통상적인 절차뿐만 아니라 적합한 보호 그룹의 예는 예를 들어, Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene, P.G.M Wutz, 4th Edition, Wiley-Interscience, New York, 2006에 기술되어 있다. 반응 혼합물의 가열을 위해 마이크로파가 대안적으로 사용할될 수 있는 것으로 이해된다.

[0223] 본 발명의 다른 양태는 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하기 위한 과정을 제공하며, 여기에서 R^1 , R^2 , R^3 및 X는, 달리 명시하지 않는 한, 본원에 정의된 바와 같다. 상기 과정은 다음을 포함한다:

[0224]

(i) 식 (I)의 상응하는 화합물의 형성



반응식 1

[0225]

[0226]

식 (I)의 화합물은 예를 들어, 식 (II)의 화합물(여기에서, R^X 는 F, OCH_3 , $OC(CH_3)_3$ 또는 $OSiR'R''R'''$ (여기에서, R' , R'' 및 R''' 는 독립적으로 아릴(예컨대, 페닐) 또는 알킬(예컨대, 메틸 또는 tert-부틸)일 수 있음)로부터 출발함으로써 수득될 수 있다(반응식 1). R^X 가 F인 경우, 식 (I)로의 전환은 예를 들어, 수성 HCl을 사용하는 산성 가수분해에 의해 수행될 수 있다. R^X 가 OCH_3 인 경우, 식 (I)로의 전환은 예를 들어, 클로로포름과 같은 적합한 용매에서 트리메틸실릴 요오드화물과의 반응에 의해 또는 아세트산과 같은 적합한 용매에서 HBr과의 반응에 의해 또는 디클로로메탄과 같은 적합한 용매에서 Br_3 과의 반응에 의해 수행될 수 있다. R^X 가 $OC(CH_3)_3$ 인 경우, 식 (I)로의 전환은 예를 들어, 디클로로메탄과 같은 적합한 용매에서 트리플루오로아세트산과의 반응에 의해 수행될 수 있다. R^X 가 $OSiR'R''R'''$ 인 경우, 식 (I)로의 전환은 예를 들어, 메탄올과 같은 적합한 용매에서 HCl에 의해 또는 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸 암모늄 플루오라이드를 사용함으로써 수행될 수 있다. 거울상 이성질체적으로 순수하거나 풍부한 화합물 (II)이 이 반응에 사용되는 경우, 거울상 이성질체적으로 순수하거나 거울상 이성질체가 풍부한 화합물 (I)이 수득된다.

[0227]

식 (II)의 화합물은 상업적으로 이용 가능한 화합물이거나 문헌에 공지되어 있거나, 또는 이들은 당업계에 공지된 표준 방법에 의해 제조된다. 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 예를 들어, 키랄 정지상(chiral stationary phase) 상에서 크로마토그래피에 의해 당업계에 공지된 표준 방법에 의해 이의 거울상 이성질체로 분리될 수 있다.

[0228]

일반적인 방법

[0229]

사용된 모든 용매는 분석 등급이었으며, 상업적으로 이용 가능한 무수 용매는 반응을 위해 통상적으로 사용하였다. 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 입수하거나, 문헌의 절차에 따라 제조하였다. 실온은 +20 내지 25°C를 지칭한다. 용매 혼합물 조성은 부피 백분율 또는 부피 비로서 제공된다.

[0230]

마이크로파 가열은 2.45 GHz에서 연속적인 조사(irradiation)를 생성하는 바이오티지 이니시에이터 마이크로파 캐비티(Biotage Initiator microwave cavity)에서 수행하였다. 마이크로파는 반응 혼합물을 가열하기 위해 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0231]

정상(straight phase) 크로마토그래피는 머크 실리카 젤(Merck Silica gel) 60(0.040 내지 0.063 mm)에서 수동으로 수행하거나, 또는 지시된 용매 시스템을 사용하는 SiliaSep™ 정상-상 플래쉬 컬럼을 사용한 ISCO Combiflash® Companion™ 시스템을 사용하여 자동으로 수행하였다.

[0232]

NMR 스펙트럼은 적합한 구조의 프로브(probe)가 장착된 400 MHz(또는 더 높은 장) NMR 분광기에서 기록하였다. 스펙트럼은 달리 기술하지 않는 한, 주위 온도에서 기록하였다. 화학적 이동은 TMS(0.00 ppm)로부터 다운필드(downfield) 및 업필드(upfield)에서 ppm으로 제공된다. 다음의 참조 신호(reference signal)를 사용하였다: $DMSO-d_6$ δ 2.5, $CDCl_3$ δ 7.26 또는 메탄올- d_4 δ 3.31의 잔류 용매 신호. 공명 다중도(resonance multiplicity)는 일중선, 이중선, 삼중선, 사중선, 다중선 및 광역(broad)에 대해 각각 s, d, t, q, m 및 br로 나타낸다.

[0233] 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)는 역상 컬럼에서 수행하였다. 선형 구배는 예를 들어, 이동상 A(수성 0.1% NH₃ 또는 수성 0.1% 아세트산 또는 수성 0.1% 포름산) 및 B(아세토니트릴 또는 메탄올)를 사용하여 적용하였다. 질량 분석계(MS) 분석은 전자분무 이온화(ES+)를 사용하여 양 이온 방식으로 수행하였다.

[0234] 분취 크로마토그래피는 Gilson-PREP GX271 또는 GX281에서 소프트웨어로서 Trilution 1c를 사용하여 역상 컬럼에서 수행하였다. 선형 구배는 예를 들어, 이동상 A(수성 0.1% NH₃ 또는 수성 0.1% 아세트산 또는 수성 0.1% 포름산) 및 B(아세토니트릴 또는 메탄올)를 사용하여 적용하였다.

[0235] 거울상 이성질체의 분리를 위한 분취 키랄 크로마토그래피는 키랄 정지상에서 초임계 유체 크로마토그래피를 사용하여 Thar SFC에서 수행하였다. 선형 구배는 이동상 A(이산화탄소) 및 B(아세토니트릴 또는 메탄올 또는 에탄올 또는 2-프로판올 또는 이의 임의의 혼합물)을 사용하여 적용하였다. 첨가제(예컨대, 디에틸 아민 또는 이소프로필 아민 또는 암모니아 또는 포름산 또는 TFA)를 사용하였다.

[0236] 화합물을 BIOVIA Draw 16.1을 사용하여 명명하였다.

약어

[0238] Amphos (4-(N,N-디메틸아미노)페닐)디-tert-부틸 포스핀

[0239] anh. 무수

[0240] aq. 수성

[0241] BuLi 부틸 리튬

[0242] DCM 디클로로메탄

[0243] DMAc N,N-디메틸 아세트아미드

[0244] DME 1,2-디메톡시에탄

[0245] DMF N,N-디메틸 포름아미드

[0246] DMSO 디메틸 셀록사이드

[0247] EtOAc 에틸 아세테이트

[0248] EtOH 에탄올

[0249] h 시간(s)

[0250] HPLC 고압(또는 고성능) 액체 크로마토그래피

[0251] KOtBu 칼륨 tert-부톡사이드

[0252] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분광법

[0253] MeCN 아세토니트릴

[0254] 2-MeTHF 2-메틸 테트라하이드로퓨란

[0255] MeOH 메탄올

[0256] min. 분(들)

[0257] NMR 핵 자기 공명

[0258] PEPPSI-iPr [1,3-비스(2,6-디아이소프로필페닐)이미다졸-2-일리텐](3-클로로페리딜)팔라듐(II) 디클로라이드

[0259] Pd(OAc)₂ 팔라듐(II) 아세테이트

[0260] PdCl₂(dppf) [1,1'-비스(디페닐포스핀)페로센]-디클로로팔라듐(II)

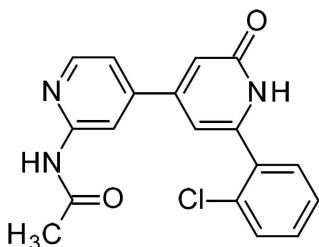
[0261] quant. 정량적

[0262]	rt	실온
[0263]	sat.	포화
[0264]	S-Phos	2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐
[0265]	TFA	트리플루오로아세트산
[0266]	THF	테트라하이드로퓨란

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예 1

[0268] N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드



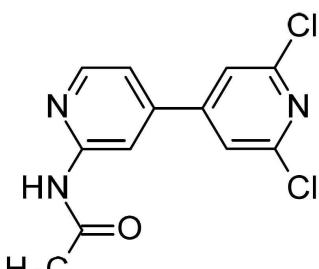
[0269]

[0270] 2,6-디클로로-4-요오드-페리딘(0.5 g, 1.83 mmol), N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-페리딜]아세트아미드(0.53 g, 2.01 mmol), K₂CO₃ (0.5 g, 3.65 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(0.07 g, 0.09 mmol)를 DME(3 ml) 및 물(1 ml)에 용해시키고, 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. (2-클로로페닐)보론산(0.29 g, 1.83 mmol), K₂CO₃(0.5 g, 3.65 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(0.07 g, 0.09 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 100°C에서 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 여과하고 농축하였다. 미정제 물질을 톨루엔(4 ml)에 용해시키고(taken up), KOtBu(0.141 g, 1.26 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면 혼합물을 농축시키고, MeOH/DMF에 용해시키고, 여과하여 분취 HPLC로 정제하여 고체로서의 생성물(6 mg, 4%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 1.92 (s, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 6.75 (s, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 7.43 (dd, 1 H) 7.46 – 7.52 (m, 1 H) 7.55 (td, 1 H) 7.57 – 7.67 (m, 2 H) 8.39 – 8.53 (m, 2 H). MS ES+ m/z 341 [M+H]⁺.

[0271]

실시예 2

[0272] N-[4-(2,6-디클로로-4-페리딜)-2-페리딜]아세트아미드

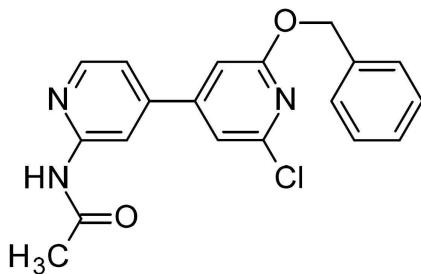


[0273]

[0274] 2,6-디클로로-4-요오드-페리딘(1 g, 3.65 mmol), N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-페리딜]아세트아미드(1.2 g, 4.58 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(128 mg, 0.18 mmol) 및 K₂CO₃(1.51 g, 10.95 mmol)를 1,4-디옥산:H₂O:EtOH(6:3:1, 15 ml)에 용해시키고, 질소를 혼합물 사이로 5분 동안 베블링한 후, 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각되면 물(10 ml), 염수(10 ml) 및 EtOAc(25 ml)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 격렬하게 교반하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(3 × 20 ml)로 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축하였다. MeCN으로부터 재결정화하여 고체로서 생성물(760 mg, 74%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 282 [M+H]⁺.

[0275] 실시예 3

[0276] N-[4-(2-벤질옥시-6-클로로-4-피리딜)-2-피리딜]아세트아미드

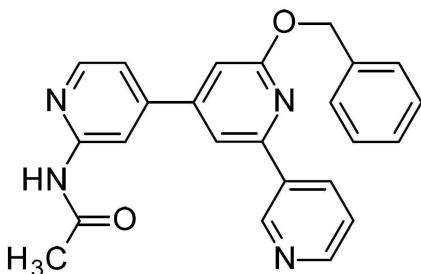


[0277]

2-MeTHF(5 ml) 및 DMF(5 ml) 중 60% NaH(300 mg, 7.83 mmol)의 혼탁액에 페닐메탄올(0.7 ml, 6.73 mmol)을 0 °C에서 질소 대기하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 2-MeTHF(10 ml) 및 DMF(10 ml) 중 N-[4-(2,6-디클로로-4-피리딜)-2-피리딜]아세트아미드(760 mg, 2.69 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 60°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면 물(40 ml) 및 EtOAc(20 ml)를 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 × 15 ml)로 추출하고, 합한 유기물을 물(2 × 15 ml), 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축하고, 헵탄 중 20 내지 75% EtOAc로 용리하는 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 오일로서 생성물을 수득하고, 이를 정치(standing)하여 고형화시켰다(430 mg, 45%). MS ES+ m/z 354 [M+H]⁺.

[0279] 실시예 4

[0280] N-[4-[2-벤질옥시-6-(3-피리딜)-4-피리딜]-2-피리딜]아세트아미드

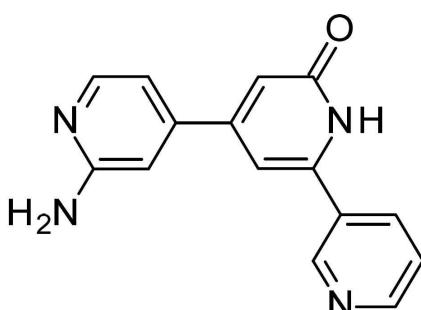


[0281]

N-[4-(2-벤질옥시-6-클로로-4-피리딜)-2-피리딜]아세트아미드(500 mg, 1.41 mmol), 3-피리딜보론산(208 mg, 1.7 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(50 mg, 0.07 mmol) 및 K₂CO₃(585 mg, 4.24 mmol)를 MeCN(15 ml) 및 물(5 ml)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각되면 혼합물을 여과하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 × 10 ml)로 추출하고, 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 고체로서 생성물(440 mg, 79%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 397 [M+H]⁺.

[0283] 실시예 5

[0284] 4-(2-아미노-4-피리딜)-6-(3-피리딜)-1H-피리딘-2-온



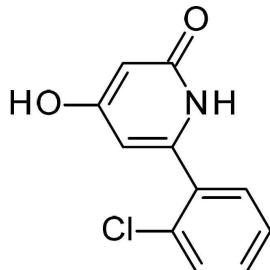
[0285]

N-[4-[2-벤질옥시-6-(3-피리딜)-4-피리딜]-2-피리딜]아세트아미드(440 mg, 1.11 mmol)를 1,4-디옥산(5 ml) 및 2M 수성 HCl(4 ml)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각되면 2M 수성 NaOH

를 pH가 7보다 약간 높아질 때까지 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 생성된 침전물을 여과제거하고, 물에 이어 1,4-디옥산으로 세척하고 건조시켰다. 미정제 생성물을 MeCN(10 ml)에 혼탁시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과제거하고, MeCN으로 세척하고 건조시켜 고체로서 생성물(160 mg, 55%)을 수득하였다. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.84 (br. s., 1 H), 9.11 (br. s., 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.07 - 8.02 (m, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.79 - 6.63 (m, 3 H). MS ES+ m/z 265 [M+H] $^+$.

[0287] 실시예 6

[0288] 6-(2-클로로페닐)-4-하이드록시-1H-피리딘-2-온

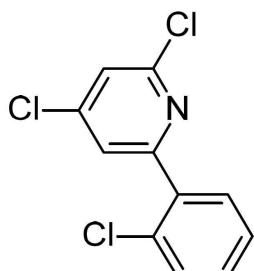


[0289]

[0290] 2-MeTHF(60 ml) 중 60% NaH(1.92 g, 50 mmol)의 혼탁액에 에틸 3-옥소부타노에이트(6.33 ml, 50 mmol)를 -78°C 에서 질소 대기하에 적가하였다. 5분 후, 냉각 수조(cooling bath)을 제거하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 다시 -78°C 로 냉각시키고, 1.6 M n-BuLi(31.25 ml, 50 mmol)를 20분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 -78°C 에서 30분 동안 교반하였다. 2-클로로벤조니트릴(6.88 g, 50 mmol)을 고체로서 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 해동 냉각 수조(thawing cooling bath)에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, MeOH(15 ml)를 서서히 첨가하였다. 냉각 수조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 0°C 로 다시 냉각시켰다. 혼합물을 진한 HCl을 서서히 첨가하여 중화시키고, 생성된 침전물을 여과 제거하고, EtOH, 펜텐으로 세척하고 건조시켜 고체로서 생성물(11.08 g, 87%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 222 [M+H] $^+$.

[0291] 실시예 7

[0292] 2,4-디클로로-6-(2-클로로페닐)피리딘

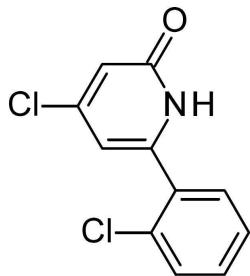


[0293]

[0294] 6-(2-클로로페닐)-4-하이드록시-1H-피리딘-2-온(5 g, 22.56 mmol)을 POCl_3 (40 ml)에 용해시키고, N,N-디메틸아닐린(5.5 ml, 43.4 mmol)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각되면 혼합물을 얼음(600 ml) 위에 끊고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과 제거하고, 물로 세척하였다. 고체를 EtOAc(100 ml)에 용해시키고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 고체로서 생성물을 수득하였다(7 g, 83%). MS ES+ m/z 258 [M+H] $^+$.

[0295] 실시예 8

[0296] 4-클로로-6-(2-클로로페닐)-1H-파리딘-2-온

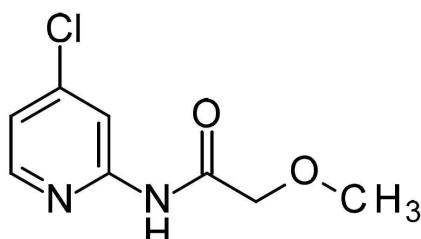


[0297]

[0298] 2,4-디클로로-6-(2-클로로페닐)파리딘(5.7 g, 22.05 mmol) 및 KOtBu(6.19 g, 55.12 mmol)를 톨루엔(75 ml)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면, 물(40 ml)을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 전한 HCl로 약 산성으로 만들고, EtOAc(2 × 40 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(50 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 DCM(30 ml)에 용해시키고, TFA(5 ml, 67.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고 생성된 잔류물을 MeOH(25 ml)에 용해시켰다. 30% NH₄OH(20 ml) 및 물(20 ml)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 형성된 침전물을 여과 제거하고, 물, EtOH, 펜坦으로 세척하고 건조시켜 고체로서 생성물(4.13 g, 78 %)을 수득하였다. MS ES+ m/z 240 [M+H]⁺.

[0299] 실시예 9

[0300] N-(4-클로로-2-파리딜)-2-메톡시-아세트아미드

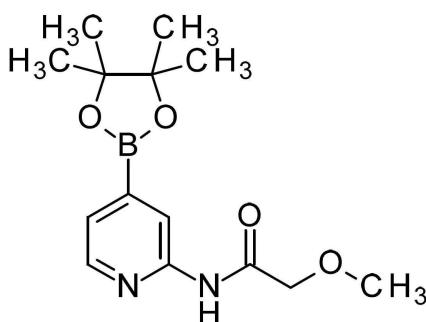


[0301]

[0302] 4-클로로파리딘-2-아민(500 mg, 3.89 mmol) 및 Et₃N(1.1 ml, 7.78 mmol)을 실온에서 DCM(10 ml)에 용해시키고, 2-메톡시아세틸 클로라이드(0.53 ml, 5.83 mmol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 0.5M 수성 HCl(10 ml)을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM(5 ml)으로 추출하고, 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 오일로서 생성물(750 mg, 96%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 201 [M+H]⁺.

[0303] 실시예 10

[0304] 2-메톡시-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-2-파리딜]아세트아미드



[0305]

[0306] N-(4-클로로-2-파리딜)-2-메톡시-아세트아미드(750 mg, 3.74 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3,2-디옥사보로란(1.23 g, 4.86 mmol) 및 KOAc(1.1 g, 11.22 mmol)를 1,4-디옥산(10 ml)에 용해시키고, 질소를 혼합물 사이로 5분 동안 버블링하였다. S-Phos(92 mg, 0.22 mmol) 및

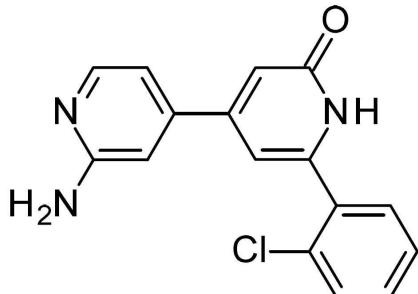
Pd(OAc)₂(25 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 더 많은 S-Phos(92 mg, 0.22 mmol) 및 Pd(OAc)₂(25 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고, 교반을 2시간 동안 지속하였다. 실온으로 냉각되면 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여액을 물로 희석하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 × 10 ml)로 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 오일로서 생성물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다(1.5 g, 정량적). MS ES+ m/z 293 [M+H]⁺.

[0307]

실시예 11 및 12

[0308]

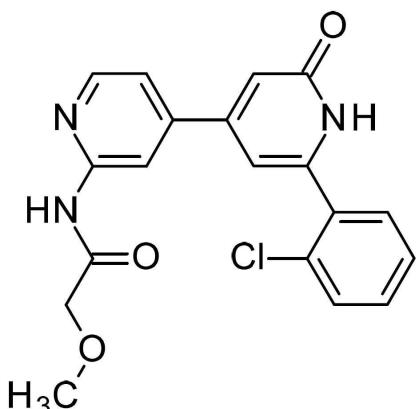
4-(2-아미노-4-파리딜)-6-(2-클로로페닐)-1H-파리딘-2-온 및 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]-2-메톡시-아세트아미드



[0309]

[0310]

2-메톡시-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-파리딜]아세트아미드(183 mg, 0.62 mmol), 4-클로로-6-(2-클로로페닐)-1H-파리딘-2-온(100 mg, 0.42 mmol), Pd(PPh₃)₄(0.02 g, 0.02 mmol) 및 K₂CO₃(0.17 g, 1.25 mmol)를 1,4-디옥산:H₂O:EtOH(6:3:1, 1.5 ml)에 용해시키고, 혼합물을 마이크로파 반응기에서 150°C에서 15분 동안 유지시켰다. 유기 층을 분리하고, 분취 HPLC로 정제하여 생성물을 수득하였다. 고체, (12 mg, 10%). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.98 (d, 1 H), 7.63 – 7.53 (m, 2 H), 7.53 – 7.40 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.06 (s, 2 H). MS ES+ m/z 298 [M+H]⁺.



[0311]

[0312]

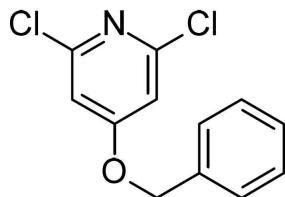
고체, (25 mg, 16%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (br s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.50 – 7.54 (m, 3 H), 6.73 (br s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.07 – 4.12 (m, 2 H), 3.35 – 3.39 (m, 3 H). MS ES+ m/z 370 [M+H]⁺.

[0313]

실시예 13

[0314]

4-벤질옥시-2,6-디클로로-페리딘



[0315]

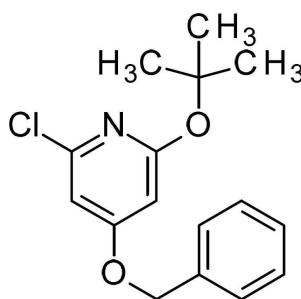
[0316] 60% NaH(945 mg, 24.7 mmol)를 DMF(25 ml) 중 2,4,6-트리클로로페리딘(4.5 g, 24.7 mmol)의 용액에 0°C에서 조금씩(portion wise) 첨가하였다. 20분 후, 페닐메탄올(2.7 g, 24.7 mmol)을 적가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 물(30 ml)을 첨가하고, 침전물을 여과 제거하였다. 고체를 EtOAc에 용해하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축하여 고체로서 생성물(5 g, 80%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 254 $[M+H]^+$.

[0317]

실시예 14

[0318]

4-벤질옥시-2-tert-부톡시-6-클로로-페리딘



[0319]

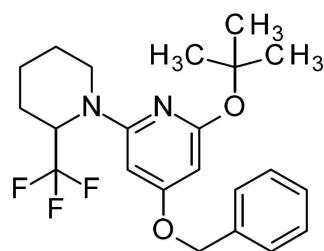
[0320] 4-벤질옥시-2,6-디클로로-페리딘(5 g, 19.7 mmol) 및 KOtBu(2.2 g, 19.7 mmol)를 2-MeTHF(25 ml)에 용해시키고, 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면 혼합물을 여과하여 농축하고, 헵탄 중 30% EtOAc로 용리하는 실리카 젤 컬럼 상에서 정제하여 생성물(4 g, 70%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 292 $[M+H]^+$.

[0321]

실시예 15

[0322]

4-벤질옥시-2-tert-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]페리딘



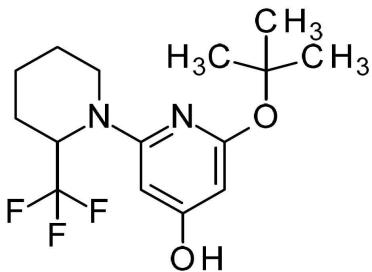
[0323]

[0324] 4-벤질옥시-2-tert-부톡시-6-클로로-페리딘(4 g, 13.7 mmol), 2-(트리플루오로메틸)페페리딘(2.3 g, 15.1 mmol), PEPPSI-iPr(146 mg, 1.37 mmol) 및 KOtBu(3.85 g, 34.3 mmol)를 1,4-디옥산(30 ml)에 용해시키고, 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면 물 및 EtOAc를 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 여과하여 농축하고, 헵탄 중 30% EtOAc로 용리하는 실리카 젤 컬럼 상에서 정제하여 생성물(4.1 g, 73%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 409 $[M+H]^+$.

[0325]

실시예 16

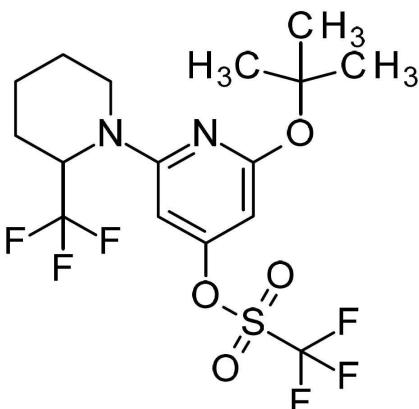
[0326] 2-tert-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]파리딘-4-올



[0327] [0328] MeOH 및 EtOAc 중 4-벤질옥시-2-tert-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]파리딘(3.5 g, 8.57 mmol) 및 10% Pd/C(600 mg, 0.56 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 수소화(1.5 bar)하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 생성물(2.7 g, 정량적)을 수득하였다. MS ES+ m/z 319 $[M+H]^+$.

[0329] 실시예 17

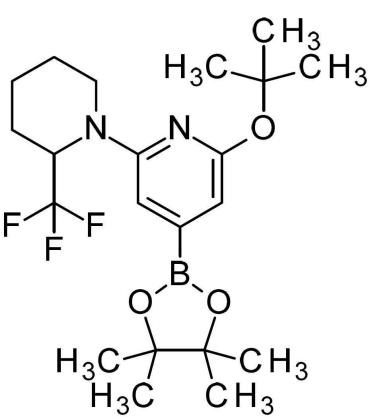
[0330] [2-tert-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]-4-피리딜]트리플루오로메탄설휠산



[0331] [0332] 2-tert-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]파리딘-4-올(2.7 g, 8.48 mmol) 및 Et_3N (1.66 mL, 11.9 mmol)을 0°C에서 DCM(20 mL)에 용해시켰다. 트리플루오로메틸설포닐 트리플루오로메탄설휠레이트(2.54 mL, 11.9 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 수성 NaHCO_3 (2 × 20 mL)으로 세척하여 농축하고, 햅탄 중 20% EtOAc로 용리하는 실리카 젤 컬럼 상에서 정제하여 생성물(3.5 g, 92%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 451 $[M+H]^+$.

[0333] 실시예 18

[0334] 2-tert-부톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]파리딘

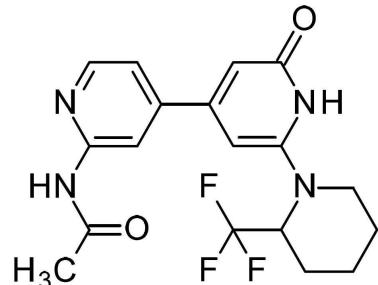


[0335] [0336] 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(2.96 g, 11.7 mmol), [2-tert-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]-4-피리딜] 트리플루오로메탄설휠레이트(3.5 g,

7.77 mmol), KOAc(1.14 g, 11.7 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(215 mg, 0.29 mmol)를 툴루엔(10 ml)에 용해시키고, 90 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물로 세척하여 농축시키고, 헵탄 중 0 내지 60% EtOAc로 용리하는 실리카 젤 컬럼 상에서 정제하여 생성물(2.15 g, 65%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 347 [M+H]⁺.

[0337] 실시예 19

[0338] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드

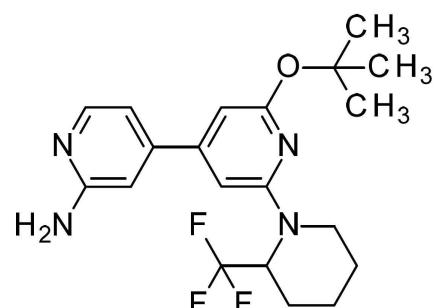


[0339]

2-tert-부톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]페리딘(100 mg, 0.23 mmol), N-(4-클로로-2-페리딜)아세트아미드(52 mg, 0.3 mmol), K₂CO₃(81 mg, 0.58 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(26 mg, 0.035 mmol)를 1,4-디옥산(3 ml) 및 물(1 ml)에 용해시키고, 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 유기 층을 분리하고 농축하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, TFA(0.35 ml, 4.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 농축하고 분취 HPLC로 정제하여 고체로서 생성물(10 mg, 11%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.52 - 1.66 (m, 1 H), 1.69 - 1.77 (m, 2 H), 1.76 - 1.78 (m, 1 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 2.08 (br d, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 3.22 (br t, 1 H), 3.31 (dt, 2 H), 3.85 (br d, 1 H), 5.12 - 5.26 (m, 1 H), 6.22 (s, 2 H), 7.25 (dd, 1 H), 8.26 - 8.36 (m, 2 H). MS ES+ m/z 381 [M+H]⁺.

[0341] 실시예 20

[0342] 4-[2-tert-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-4-페리딜]페리딘-2-아민



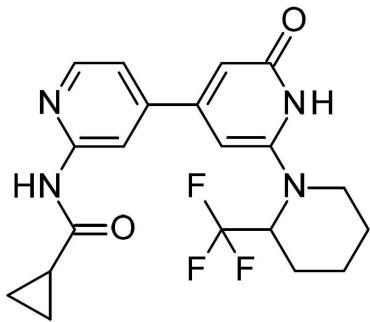
[0343]

2-tert-부톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]페리딘(700 mg, 1.63 mmol), 4-브로모페리딘-2-아민(339 mg, 1.96 mmol), K₂CO₃(565 mg, 4.09 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(120 mg, 0.16 mmol)를 디옥산(10 ml) 및 물(3 ml)에 용해시키고, 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면 물 및 EtOAc를 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 농축시키고 DCM 중 0 내지 20% MeOH로 용리하는 실리카 젤 컬럼 상에서 정제하여 고체로서 생성물(280 mg, 37%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 395 [M+H]⁺.

[0345]

실시예 21

[0346] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]-1H-피리딘-4-일]-2-피리딜]사이클로프로판카복스아미드

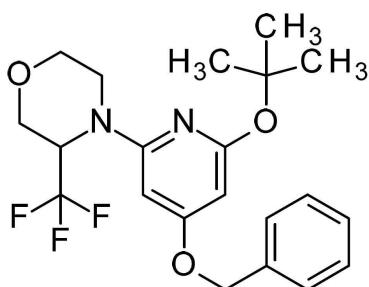


[0347]

[0348] DCM(3 ml) 중 4-[2-*tert*-부톡시]-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]-4-피리딜]피리딘-2-아민(85 mg, 0.22 mmol)의 용액에 사이클로프로판카보닐 클로라이드(0.022 ml, 0.24 mmol)에 이어서, Et₃N(0.03 ml, 0.22 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, TFA(0.08 ml, 1.08 mmol)를 서서히 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 혼합물을 농축시키고, 분취 HPLC로 정제하여 고체로서 생성물(8 mg, 9%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.81 - 0.87 (m, 4 H), 1.49 (br d, 1 H), 1.68 (br s, 2 H), 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 1.98 - 2.07 (m, 2 H), 3.04 (br t, 1 H), 4.17 (br s, 1 H), 5.56 (br s, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 6.50 - 6.79 (m, 1 H), 6.55 (br s, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.39 (dd, 1 H), 10.42 (br s, 1 H), 10.90 (s, 1 H). MS ES+ m/z 407 [M+H]⁺.

[0349] 실시예 22

[0350] 4-(4-벤질옥시-6-*tert*-부톡시-2-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)모르폴린

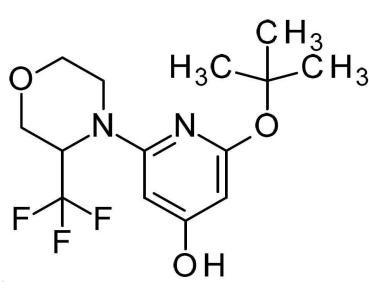


[0351]

[0352] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 같이, 2-(트리플루오로메틸)피페리딘 대신에 3-(트리플루오로메틸)모르폴린을 사용하여 오일로서 생성물(1 g, 50%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 411 [M+H]⁺.

[0353] 실시예 23

[0354] 2-*tert*-부톡시-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]피리딘-4-올



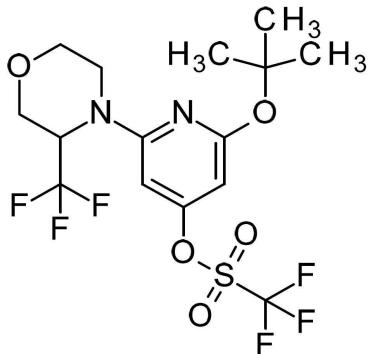
[0355]

[0356] 표제 화합물을 실시예 16에 기술된 바와 같이, 4-벤질옥시-2-*tert*-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]-4-피리딘 대신에 4-(4-벤질옥시-6-*tert*-부톡시-2-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)모르폴린을 사용하여 생성물(780 mg, 99%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 321 [M+H]⁺.

[0357] 실시예 24

[0358]

[2-tert-부톡시-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-4-피리딜]트리플루오로메탄설포네이트



[0359]

[0360]

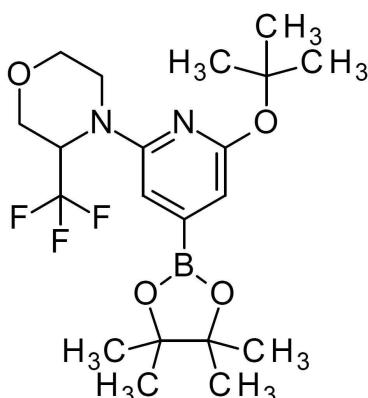
표제 화합물을 실시예 17에 기술된 바와 같이, 2-tert-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]피리딘-4-올 대신에 2-tert-부톡시-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]피리딘-4-올을 사용하여 오일로서 생성물(800 mg, 81%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 453 $[M+H]^+$.

[0361]

실시예 25

[0362]

4-[6-tert-부톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]-3-(트리플루오로메틸)모르폴린



[0363]

[0364]

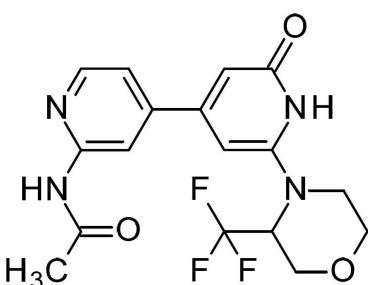
표제 화합물을 실시예 18에 기술된 바와 같이, [2-tert-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]-4-피리딜]트리플루오로메탄설포네이트 대신에 [2-tert-부톡시-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-4-피리딜]트리플루오로메탄설포네이트를 사용하여 생성물(270 mg, 33%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 431 $[M+H]^+$.

[0365]

실시예 26

[0366]

N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-피리딘-4-일]-2-피리딜]아세트아미드



[0367]

[0368]

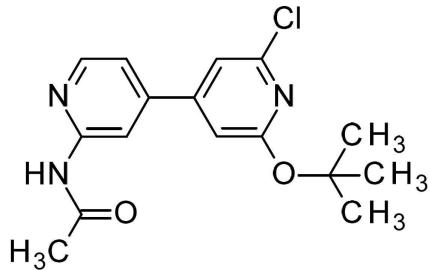
표제 화합물을 실시예 19에 기술된 바와 같이, 2-tert-부톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-피페리딜]피리딘 대신에 4-[6-tert-부톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]-3-(트리플루오로메틸)모르폴린을 사용하여 고체로서 생성물(20 mg, 25%)을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.13 (s, 3 H), 3.25 – 3.31 (m, 1 H), 3.51 – 3.57 (m, 1 H), 3.72 – 3.78 (m, 1 H), 3.94 – 4.04 (m, 2 H), 4.19 (d, 1 H), 5.31 (br d, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 6.56 (br s, 1 H), 7.41

(d, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.39 (dd, 1 H), 10.55 (br s, 1 H), 10.60 (s, 1 H). MS ES+ m/z 383 $[M+H]^+$.

[0369] 실시예 27

[0370] N-[4-(2-tert-부톡시)-6-클로로-4-페리딜]-2-페리딜]아세트아미드

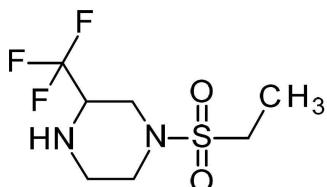


[0371]

[0372] 1,4-디옥산(20 ml) 및 물(4 ml) 중 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-2-페리딜]아세트아미드(3 g, 9.62 mmol), 2-tert-부톡시-6-클로로-4-요오드-페리딘(*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2012), 22, (5), 1940-1943, 2.52 g, 9.62 mmol) 및 Na_2CO_3 (3.05 g, 28.86 mmol)의 혼합물을 질소로 20분 동안 탈기(degassing)시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (351 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 가열하고, 110°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각되면 EtOAc 를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고 분취 HPLC로 정제하여 고체로서 생성물(1.58 g, 22%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 320 $[M+H]^+$.

[0373] 실시예 28

[0374] 1-에틸설포닐-3-(트리플루오로메틸)피페라진

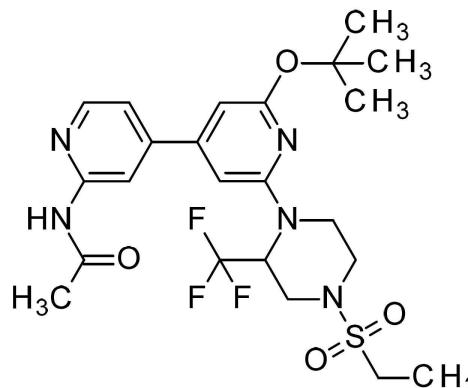


[0375]

[0376] DCM(40 ml) 중 2-(트리플루오로메틸)-피페라진(1.93 g, 12.5 mmol) 및 TEA(2.09 ml, 15 mmol)의 용액에 에탄설포닐 클로라이드(1.18 ml, 12.5 mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DCM(50 ml) 및 물(60 ml)을 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(2 × 50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 2회 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 고체로서 생성물(3 g, 98%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.21 (t, 3 H), 2.64 – 2.70 (m, 1 H), 2.86 – 3.03 (m, 4 H), 3.07 – 3.16 (m, 2 H), 3.36 – 3.38 (m, 1 H), 3.41 – 3.49 (m, 1 H), 3.53 (dd, 1 H).

[0377] 실시예 29

[0378] N-[4-[2-tert-부톡시]-6-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]-4-페리딜]-2-페리딜]아세트아미드



[0379]

[0380] 1,4-디옥산(2 ml) 중 N-[4-(2-tert-부톡시)-6-클로로-4-페리딜]-2-페리딜]아세트아미드(96 mg, 0.3 mmol), 1-에

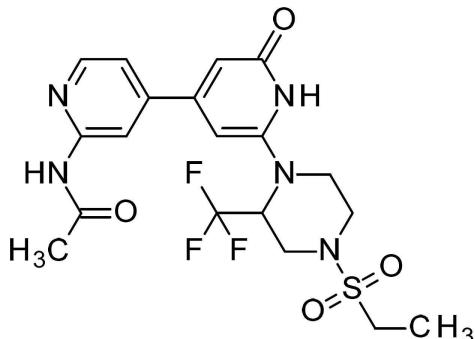
틸설포닐-3-(트리플루오로메틸)피페라진(81 mg, 0.33 mmol), Cs₂CO₃(98 mg, 0.3 mmol), 크산토스(174 mg, 0.3 mmol) 및 Pd(OAc)₂(67 mg, 0.3 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 아르곤 하에 100°C로 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 DCM 중 0-5% MeOH로 용리하는 실리카 젤 컬럼 상에서 정제하여 고체로서 생성물(110 mg, 55%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 530 [M+H]⁺.

[0381]

실시예 30

[0382]

N-[4-[2-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드



[0383]

[0384]

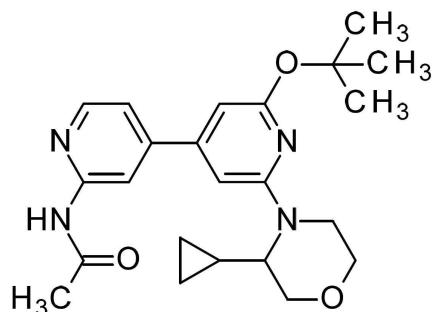
DCM(8 ml) 중 N-[4-[2-tert-부톡시]-6-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]-4-페리딜]-2-페리딜]아세트아미드(108 mg, 0.2 mmol)의 용액에 TFA(0.91 ml, 12.2 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 분취 HPLC로 정제하여 고체로서 생성물(27 mg, 28%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.23 (t, 3 H), 2.09 - 2.16 (m, 3 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 3.10 - 3.32 (m, 3 H), 3.66 (br d, 1 H), 3.94 (br d, 1 H), 4.11 (q, 1 H), 4.34 (br d, 1 H), 5.65 (br s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 10.63 (br s, 1 H), 10.67 (s, 1 H). MS ES+ m/z 474 [M+H]⁺.

[0385]

실시예 31

[0386]

N-[4-[2-tert-부톡시]-6-(3-사이클로프로필모르폴린-4-일)-4-페리딜]-2-페리딜]아세트아미드



[0387]

[0388]

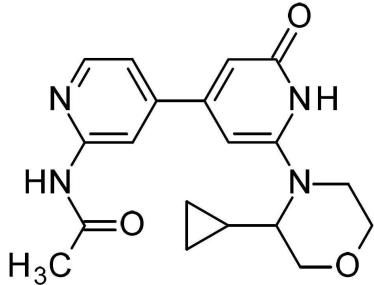
표제 화합물을 실시예 29에 기술된 바와 같이, 3-사이클로프로필모르폴린을 사용하여 제조하여 고체로서 생성물(44 mg, 29%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 411 [M+H]⁺.

[0389]

실시예 32

[0390]

N-[4-[2-(3-사이클로프로필모르폴린-4-일)-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드



[0391]

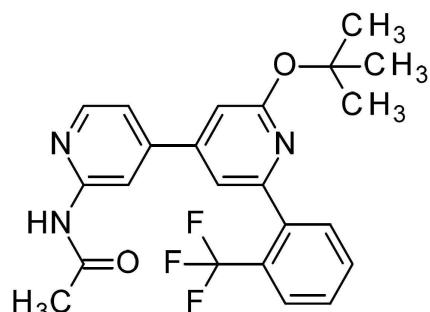
표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(8 mg, 21%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.29 – 0.48 (m, 4 H), 1.37 – 1.50 (m, 1 H), 2.11 – 2.17 (m, 3 H), 3.34 – 3.40 (m, 1 H), 3.48 (td, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 3.76 – 3.96 (m, 4 H), 6.07 (s, 1 H), 6.32 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.34 – 8.40 (m, 1 H), 10.02 – 10.44 (m, 1 H), 10.58 (br s, 1 H). MS ES+ m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0393]

실시예 33

[0394]

N-[4-[2-tert-부톡시]-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4-파리딜]-2-파리딜]아세트아미드



[0395]

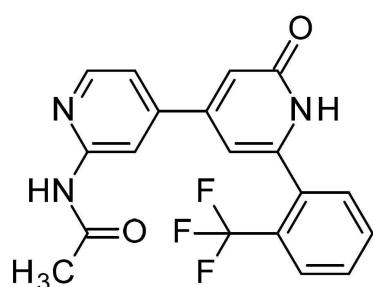
N-[4-(2-tert-부톡시-6-클로로-4-파리딜)-2-파리딜]아세트아미드(96 mg, 0.3 mmol), [2-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(86 mg, 0.45 mmol), K_2CO_3 (83 mg, 0.6 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})$ (11 mg, 0.02 mmol)를 1,4-디옥산(1.5 mL) 및 물(0.5 mL)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면 염수를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이소헥산 중 0 내지 100% EtOAc 로 용리하는 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 고체로서 생성물(105 mg, 82%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0397]

실시예 34

[0398]

N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드



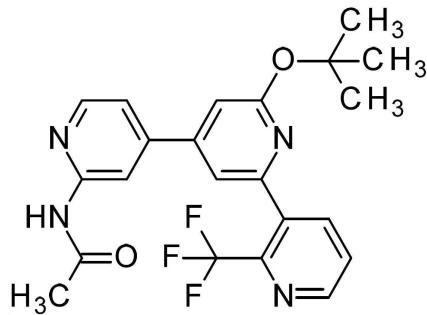
[0399]

표제 화합물을 실시예 30에서 기술한 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(42 mg, 47%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.12 (s, 3 H), 6.33 – 6.61 (m, 1 H), 6.74 (br s, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.71 – 7.83 (m, 2 H), 7.89 (d, 1 H), 8.35 – 8.43 (m, 2 H), 10.64 (s, 1 H), 11.86 – 12.38 (m,

1 H). MS ES+ m/z 374 $[M+H]^+$.

[0401] 실시예 35

N-[4-[2-tert-부톡시]-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-파리딜]-4-파리딜]-2-파리딜]아세트아미드

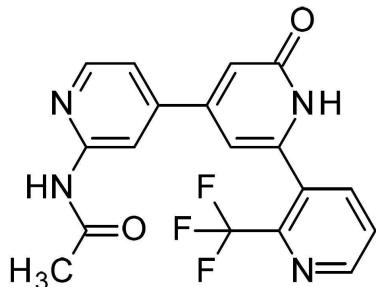


[0403]

N-[4-(3-tert-부톡시)-5-클로로-페닐]-2-파리딜]아세트아미드(128 mg, 0.4 mmol), [2-(트리플루오로메틸)-3-파리딜]보론산(84 mg, 0.44 mmol), K_2CO_3 (111 mg, 0.8 mmol) 및 $PdCl_2$ (Amphos)(14 mg, 0.02 mmol)를 1,4-디옥산(2.5 ml) 및 물(0.5 ml)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 $90^\circ C$ 에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 [2-(트리플루오로메틸)-3-파리딜]보론산(84 mg, 0.44 mmol)에 이어서 $PdCl_2$ (dppf)(29 mg, 0.04 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 $90^\circ C$ 에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각되면 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, DCM 중 0 내지 5% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 고체로서 생성물(70 mg, 41%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 431 $[M+H]^+$.

[0405] 실시예 36

N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-파리딜]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드

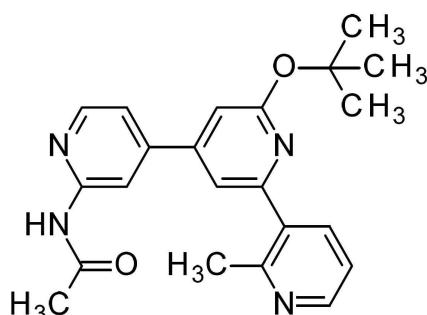


[0407]

표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(30 mg, 54%)을 수득하였다. 1H NMR(500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.08 – 2.16 (m, 3 H), 6.43 – 6.93 (m, 1 H), 6.81 (br s, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.36 – 8.44 (m, 2 H), 8.87 (s, 1 H), 10.65 (s, 1 H), 11.75 – 12.42 (m, 1 H). MS ES+ m/z 375 $[M+H]^+$.

[0409] 실시예 37

N-[4-[2-tert-부톡시]-6-(2-메틸-3-파리딜)-4-파리딜]-2-파리딜]아세트아미드

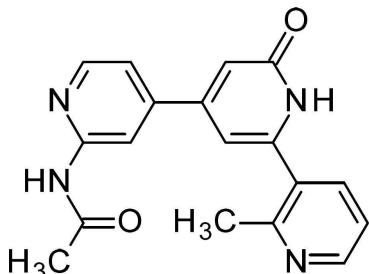


[0411]

[0412] 표제 화합물을 실시예 33에 기술된 바와 같이, (2-메틸-3-페리딜)보론산을 사용하여 제조하여 고체로서 생성물 (110 mg, 93%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 377 [M+H]⁺.

[0413] 실시예 38

[0414] N-[4-[2-(2-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드

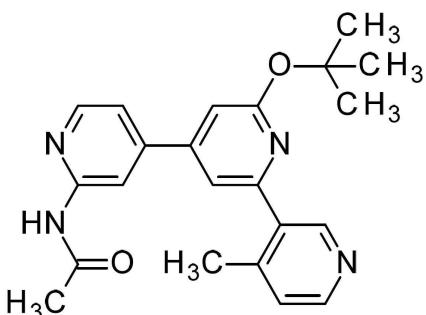


[0415]

[0416] 표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(32 mg, 36%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.08 – 2.14 (m, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 6.58 (br s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.81 (dd, 1 H), 8.35 – 8.44 (m, 2 H), 8.56 (dd, 1 H), 10.67 (s, 1 H), 12.03 (br s, 1 H). MS ES+ m/z 321 [M+H]⁺.

[0417] 실시예 39

[0418] N-[4-[2-tert-부톡시]-6-(4-메틸-3-페리딜)-4-페리딜]-2-페리딜]아세트아미드

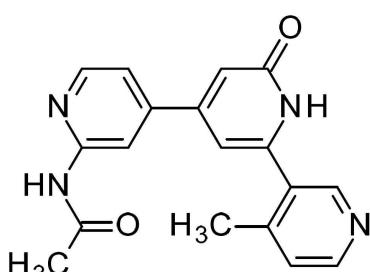


[0419]

[0420] 표제 화합물을 실시예 33에 기술된 바와 같이, (4-메틸-3-페리딜)보론산을 사용하여 제조하여 고체로서 생성물 (110 mg, 78%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 377 [M+H]⁺.

[0421] 실시예 40

[0422] N-[4-[2-(4-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]아세트아미드



[0423]

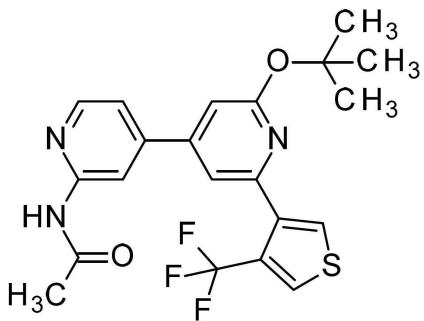
[0424] 표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(40 mg, 45%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.12 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 6.60 (br s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 8.36 – 8.44 (m, 2 H), 8.53 (d, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 10.67 (s, 1 H), 12.02 (br s, 1 H). MS ES+ m/z 321 [M+H]⁺.

[0425]

실시예 41

[0426]

N-[4-[2-tert-부특시]-6-[4-(트리플루오로메틸)-3-티에닐]-4-파리딜]-2-파리딜]아세트아미드



[0427]

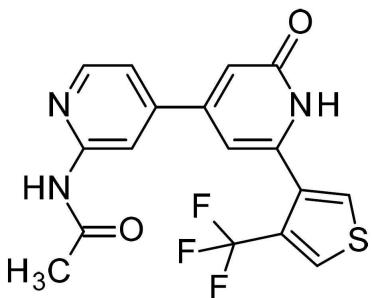
표제 화합물을 실시예 33에 기술된 바와 같이, [4-(트리플루오로메틸)-3-티에닐]보론산을 사용하여 제조하여 고체로서 생성물(120 mg, 64%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 436 $[M+H]^+$.

[0429]

실시예 42

[0430]

N-[4-[2-옥소-6-[4-(트리플루오로메틸)-3-티에닐]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드



[0431]

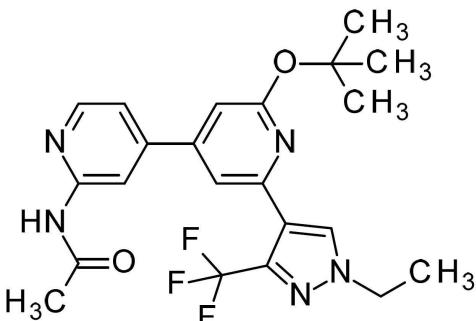
표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(27 mg, 40%)을 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.12 (s, 3 H), 6.65 (br s, 1 H), 6.75 (br s, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.35 – 8.46 (m, 3 H), 10.67 (s, 1 H), 11.90 (br s, 1 H). MS ES+ m/z 380 $[M+H]^+$.

[0433]

실시예 43

[0434]

N-[4-[2-tert-부특시]-6-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-일]-4-파리딜]-2-파리딜]아세트아미드



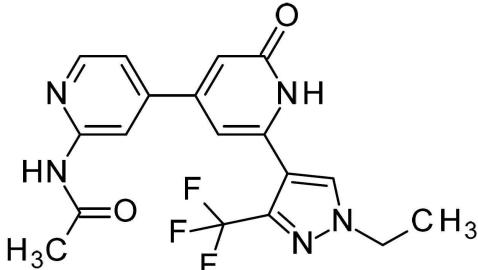
[0435]

표제 화합물을 실시예 33에 기술된 바와 같이, 1-에틸-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-일]보론산을 사용하여 제조하여 고체로서 생성물(62 mg, 46%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 448 $[M+H]^+$.

[0437]

실시예 44

[0438] N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-일]-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드

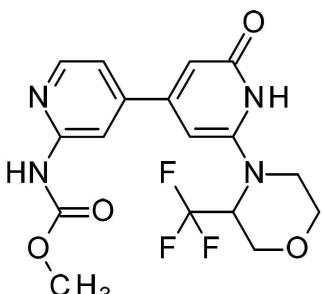


[0439]

[0440] 표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(18 mg, 34%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.45 (t, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 4.28 (q, 2 H), 6.70 (br s, 2 H), 7.40 (dd, 1 H), 8.37 – 8.45 (m, 3 H), 10.65 (s, 1 H), 11.32 – 12.66 (m, 1 H). MS ES+ m/z 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0441] 실시예 45

[0442] 메틸 N-[4-[2-옥소-6-[3-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트

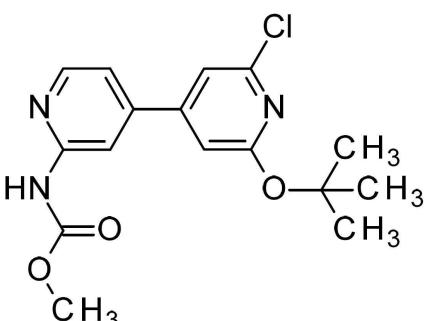


[0443]

[0444] 표제 화합물을 실시예 19에 기술된 바와 같이, 4-[6-tert-부톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-파리딜]-3-(트리플루오로메틸)모르폴린 및 메틸 N-(4-클로로-2-파리딜)카바메이트를 사용하여 제조하여 고체로서 생성물(35 mg, 36%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.24 – 3.37 (m, 1 H), 3.54 (td, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.72 – 3.79 (m, 1 H), 3.91 – 4.06 (m, 2 H), 4.20 (d, 1 H), 5.31 (br d, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 6.57 (br s, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 8.08 – 8.10 (m, 1 H), 8.35 (dd, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 10.56 (br s, 1 H). MS ES+ m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0445] 실시예 46

[0446] 메틸 N-[4-(2-tert-부톡시-6-클로로-4-파리딜)-2-파리딜]카바메이트



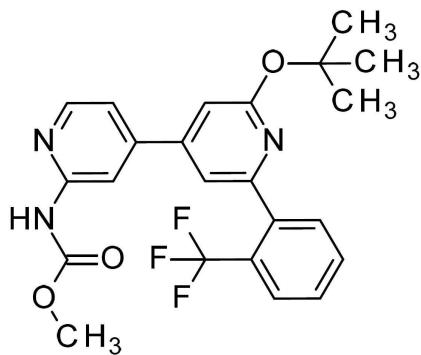
[0447]

[0448] 표제 화합물을 실시예 27에 기술된 바와 같이, 메틸 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-파리딜]카바메이트를 사용하여 제조하여 고체로서 생성물(940 mg, 26%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0449] 실시예 47

[0450]

메틸 N-[4-[2-tert-부록시-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4-페리딜]-2-페리딜]카바메이트



[0451]

[0452]

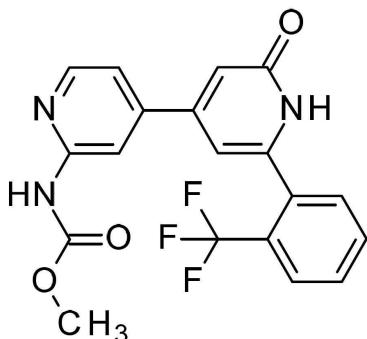
표제 화합물을 실시예 33에 기술된 바와 같이, 메틸 N-[4-(2-tert-부록시-6-클로로-4-페리딜)-2-페리딜]카바메이트를 사용하여 제조하여 고체로서 생성물(126 mg, 94%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 446 $[M+H]^+$.

[0453]

실시예 48

[0454]

메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트



[0455]

[0456]

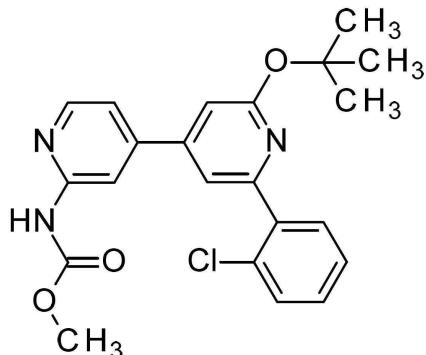
표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(40 mg, 37%)을 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.62 – 3.79 (m, 3 H), 6.53 (s, 1 H), 6.75 (br s, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.71 – 7.82 (m, 2 H), 7.89 (d, 1 H), 8.09 – 8.14 (m, 1 H), 8.35 – 8.39 (m, 1 H), 10.36 (s, 1 H), 12.01 (br s, 1 H). MS ES+ m/z 390 $[M+H]^+$.

[0457]

실시예 49

[0458]

메틸 N-[4-[2-tert-부록시-6-(2-클로로페닐)-4-페리딜]-2-페리딜]카바메이트



[0459]

[0460]

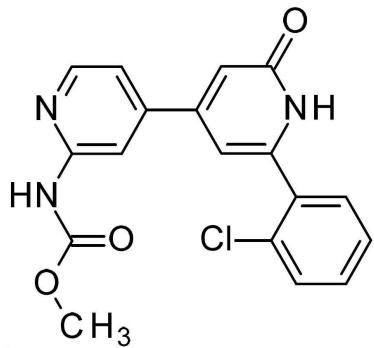
표제 화합물을 실시예 20에 기술된 바와 같이, 메틸 N-[4-(2-tert-부록시-6-클로로-4-페리딜)-2-페리딜]카바메이트 및 (2-클로로페닐)보론산을 사용하여 제조하여 고체로서 생성물(82 mg, 66%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 412 $[M+H]^+$.

[0461]

실시예 50

[0462]

메틸 N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트



[0463]

[0464]

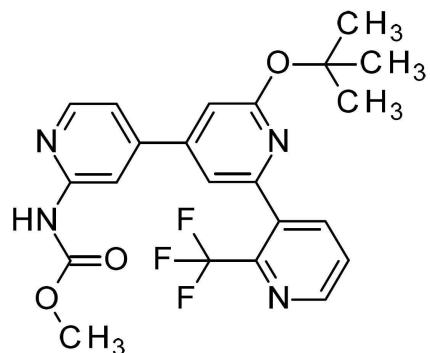
표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(8 mg, 12%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.67 – 3.73 (m, 3 H), 6.60 (br s, 1 H), 6.72 (br s, 1 H), 7.39 – 7.55 (m, 3 H), 7.58 – 7.63 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 10.36 (s, 1 H), 12.00 (br s, 1 H). MS ES+ m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0465]

실시예 51

[0466]

메틸 N-[4-[2-tert-부톡시]-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-4-페리딜]-2-페리딜]카바메이트



[0467]

[0468]

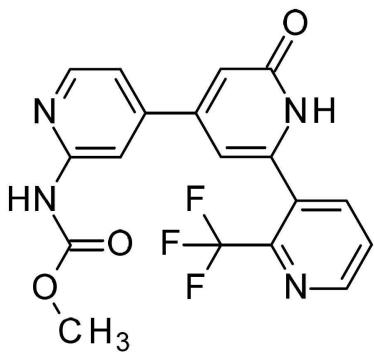
표제 화합물을 실시예 20에 기술된 바와 같이, 메틸 N-[4-(2-tert-부톡시-6-클로로-4-페리딜)-2-페리딜]카바메이트 및 [2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]보론산을 사용하여 제조하여 고체로서 생성물(57 mg, 43%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0469]

실시예 52

[0470]

메틸 N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-3-페리딜]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트



[0471]

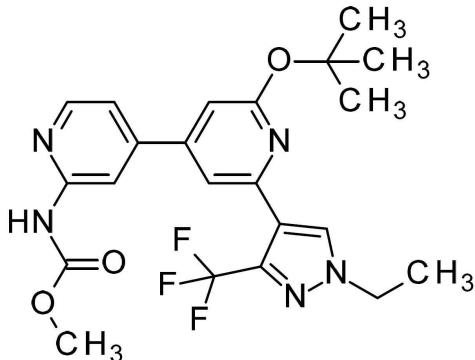
[0472]

표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 표제 화합물(18 mg, 40%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.71 (s, 3 H), 6.41 – 6.77 (m, 1 H), 6.82 (br s, 1 H), 7.39 – 7.43 (m, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.36 – 8.40 (m, 1 H), 8.88 (d, 1 H), 10.37 (s, 1 H),

11.64 – 12.79 (m, 1 H). MS ES+ m/z 391 [M+H]⁺.

[0473] 실시예 53

[0474] 메틸 N-[4-[2-tert-부톡시-6-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-일]-4-파리딜]-2-파리딜]카바메이트

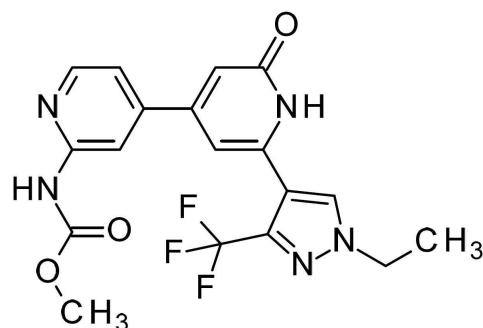


[0475]

[0476] 표제 화합물을 실시예 33에 기술된 바와 같이, 메틸 N-[4-(2-tert-부톡시-6-클로로-4-파리딜)-2-파리딜]카바메이트 및 1-에틸-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-일]보론산을 사용하여 제조하여 고체로서 생성물(130 mg, 94%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 464 [M+H]⁺.

[0477] 실시예 54

[0478] 메틸 N-[4-[2-[1-에틸-3-(트리플루오로메틸)파라졸-4-일]-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]카바메이트

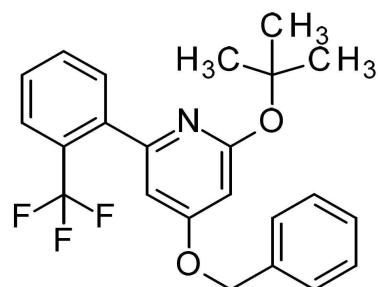


[0479]

[0480] 표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(6 mg, 5%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 (t, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 4.29 (q, 2 H), 6.71 (br s, 2 H), 7.36 (dd, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 10.37 (s, 1 H), 11.7 (br? s, 1 H). MS ES+ m/z 408 [M+H]⁺.

[0481] 실시예 55

[0482] 4-벤질옥시-2-tert-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]파리딘



[0483]

[0484] 4-벤질옥시-2-tert-부톡시-6-클로로-파리딘(1.46 g, 5 mmol), [2-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(950 mg, 5 mmol), K₂CO₃(1.73 g, 12.5 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(366 mg, 0.5 mmol)를 1,4-디옥산(25 ml) 및 물(5 ml)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하

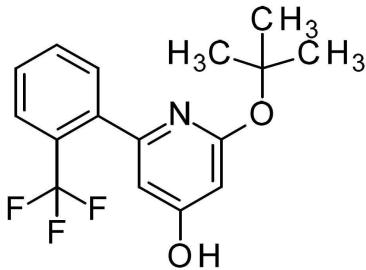
였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 셀라이트를 통해 여과하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 0 내지 80% EtOAc로 용리하는 실리카겔 컬럼에서 정제하여 고체로서 생성물(1.58 g, 79%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0485]

실시예 56

[0486]

2-tert-부특시-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]파리딘-4-올



[0487]

[0488]

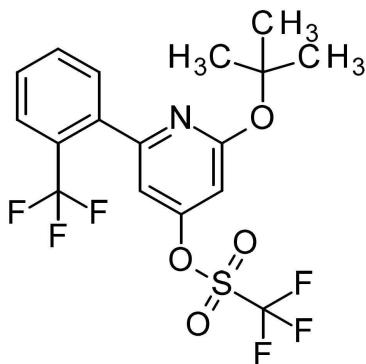
표제 화합물을 실시예 16에 기술한 바와 같이 제조하여 생성물(948 mg, 72%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0489]

실시예 57

[0490]

[2-tert-부특시-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4-파리딜]트리플루오로메탄설포네이트



[0491]

[0492]

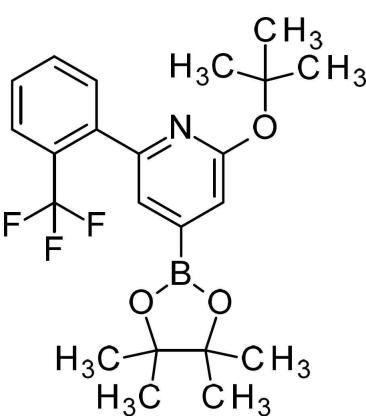
표제 화합물을 실시예 17에 기술된 바와 같이 제조하여 생성물(720 mg, 54%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 388 $[\text{M}-\text{tBu}]^+$.

[0493]

실시예 58

[0494]

2-tert-부특시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]파리딘



[0495]

[0496]

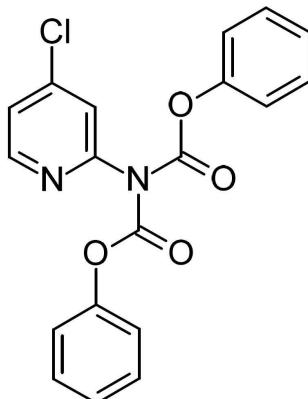
표제 화합물을 실시예 18에 기술된 바와 같이 제조하여 생성물(450 mg, 76%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (보론산).

[0497]

실시예 59

[0498]

페닐 N-(4-클로로-2-피리딜)-N-페녹시카보닐-카바메이트



[0499]

[0500]

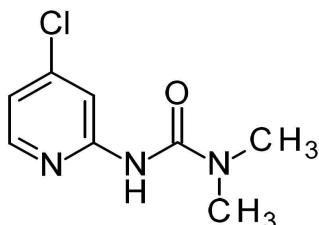
DCM(15 ml) 중 4-클로로피리딘-2-아민(386 mg, 3 mmol) 및 TEA(1.25 ml, 9 mmol)의 용액에 페닐 클로로포르메이트(0.94 ml, 7.5 mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. DCM 및 MeOH를 첨가하고, 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃에 부었다. 15분 동안 교반한 후, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 햅탄 중 0 내지 80% EtOAc로 용리하는 실리카 젤 컬럼 상에서 정제하여 고체로서 생성물(1.1 g, 99%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 369 [M+H]⁺.

[0501]

실시예 60

[0502]

3-(4-클로로-2-피리딜)-1,1-디메틸-우레아



[0503]

[0504]

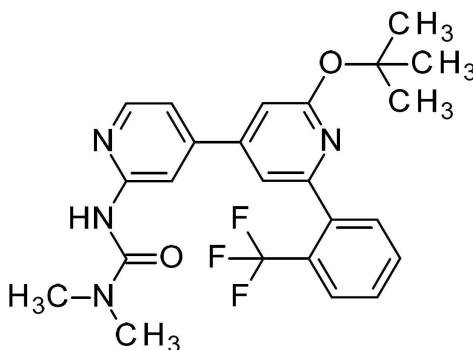
THF(15 ml) 중 페닐 N-(4-클로로-2-피리딜)-N-페녹시카보닐-카바메이트(1.1 g, 3 mmol)의 용액에 수성 40% 디메틸아민(1.9 ml, 15 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 DCM 중 0 내지 60% EtOAc로 용리하는 실리카 젤 컬럼 상에서 정제하여 고체로서 생성물(420 mg, 70%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 200 [M+H]⁺.

[0505]

실시예 61

[0506]

3-[4-[2-tert-부톡시]-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4-피리딜]-2-피리딜]-1,1-디메틸-우레아



[0507]

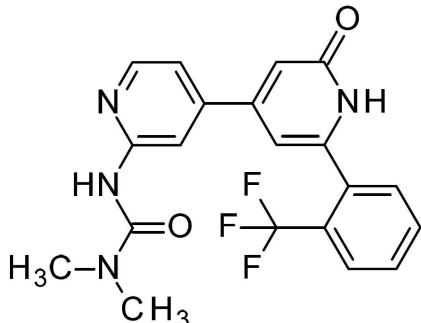
[0508]

표제 화합물을 실시예 20에 기술된 바와 같이, 2-tert-부톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤-2-

일)-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]페리딘 및 3-(4-클로로-2-페리딜)-1,1-디메틸-우레아를 사용하여 제조하여 고체로서 생성물(140 mg, 51%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 459 $[M+H]^+$.

[0509] 실시예 62

1,1-디메틸-3-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]우레아

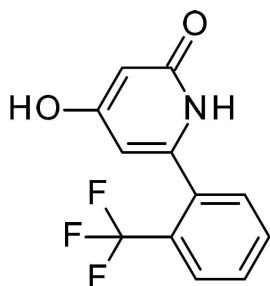


[0511]

표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(28 mg, 47%)을 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.92 – 3.03 (m, 6 H), 6.51 (br s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.64 – 7.85 (m, 2 H), 7.89 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.82 – 12.57 (m, 2 H). MS ES+ m/z 403 $[M+H]^+$.

[0513] 실시예 63

4-하이드록시-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-2-온

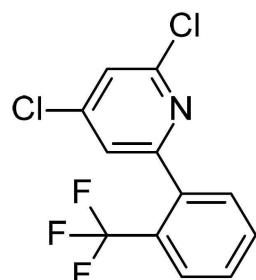


[0515]

표제 화합물을 실시예 6에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(2.3 g, 18%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 256 $[M+H]^+$.

[0517] 실시예 64

2,4-디클로로-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]페리딘

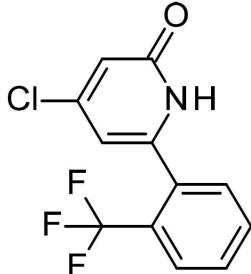


[0519]

표제 화합물을 실시예 7에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(1.9 g, 72%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 292 $[M+H]^+$.

[0521] 실시예 65

[0522] 4-클로로-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-2-온

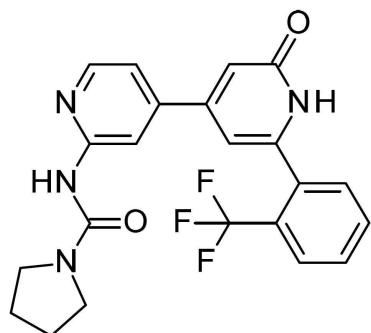


[0523]

[0524] TFA 용액을 고체 NaHCO_3 를 사용하여 중화시키고 DCM으로 추출하는 것을 제외하고는, 표제 화합물을 실시예 8에 기술된 바와 같이 제조하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. Et_2O 로부터 재결정화하여 고체로서 생성물(2.05 g, 80%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0525] 실시예 66

[0526] N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]페롤리딘-1-카복스아미드

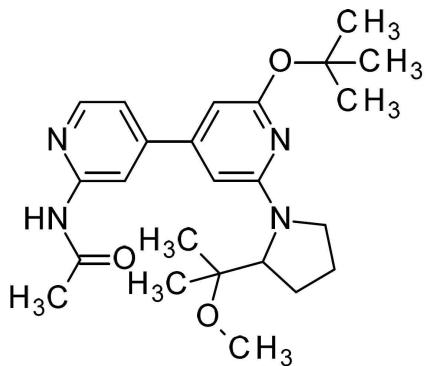


[0527]

[0528] DCM(10 ml) 및 THF(5 ml) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페리딘-2-아민(550 mg, 2.50 mmol)의 얼음 냉각된 혼탁액에 TEA(1.05 ml, 7.50 mmol)를 첨가하고, 이어서 페닐 클로로포르메이트(783 mg, 5 mmol)를 적가하였다. 냉각 수조를 제거하고, 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 페롤리딘(889 mg, 12.5 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 EtOAc 에 첨가하였다. 수성 층을 분리하고 농축시켜 미정제 보론산을 수득하고, 이를 1,4-디옥산(2.5 ml) 및 물(0.5 ml)에 용해시켰다. 4-클로로-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페리딘-2-온(68 mg, 0.25 mmol), K_2CO_3 (69 mg, 0.5 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (27 mg, 0.04 mmol)를 첨가하고. 생성된 혼합물을 가열하고, 90°C에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면 혼합물을 1,4-디옥산으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고 분취 HPLC로 정제하여 고체로서 생성물(30 mg, 28%)을 수득하였다. ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.85 (br s, 4 H), 3.41 (br s, 4 H), 6.51 (br s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.71 – 7.82 (m, 2 H), 7.89 (d, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 12.08 (br s, 1 H). MS ES+ m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0529] 실시예 67

[0530] N-[4-[2-tert-부톡시]-6-[2-(1-메톡시)-1-메틸-에틸]파롤리딘-1-일]-4-파리딜]아세트아미드

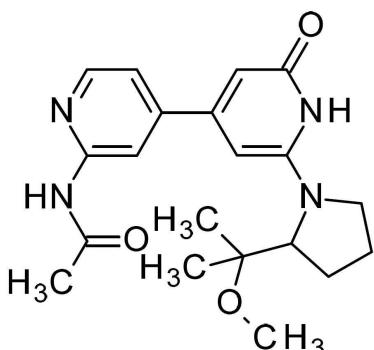


[0531]

[0532] N-[4-(2-tert-부톡시)-6-클로로-4-파리딜]-2-파리딜]아세트아미드(128 mg, 0.4 mmol), 2-(1-메톡시)-1-메틸-에틸)파롤리딘(86 mg, 0.6 mmol), PEPPSI-iPr(14 mg, 0.02 mmol) 및 KOTBu(99 mg, 0.88 mmol)를 1,4-디옥산(3 ml)에 용해시키고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 추가의 KOTBu(49 mg, 0.44 mmol) 및 PEPPSI-iPr(7 mg, 0.01 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면 수성 10% NaCl을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 흡한 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 헵탄 중 0 내지 80% EtOAc로 용리하는 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 고체로서 생성물(46 mg, 27%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0533] 실시예 68

[0534] N-[4-[2-[2-(1-메톡시)-1-메틸-에틸]파롤리딘-1-일]-6-옥소-1H-파리딘-4-일]-2-파리딜]아세트아미드



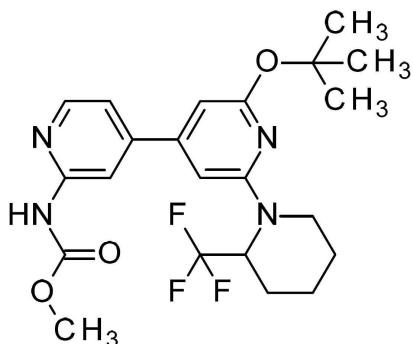
[0535]

[0536] 표제 화합물을 실시예 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(16 mg, 41%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.12 (s, 3 H), 1.17 (br s, 3 H), 1.81 – 1.92 (m, 2 H), 1.98 (br d, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 3.39 – 3.52 (m, 2 H), 5.77 (s, 1 H), 5.86 (br s, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 10.60 (s, 1 H), 10.67 – 11.27 (m, 1 H). MS ES+ m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0537] 실시예 69

[0538]

메틸 N-[4-[2-*tert*-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-4-페리딜]-2-페리딜]카바메이트



[0539]

[0540]

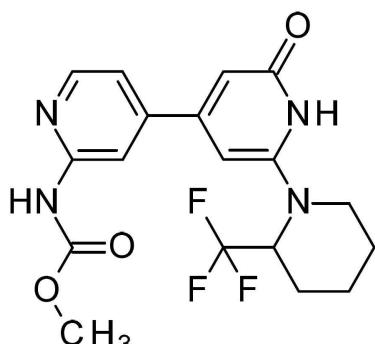
DCM(15 mL) 중 4-[2-*tert*-부톡시-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-4-페리딜]페리딘-2-아민(135 mg, 0.34 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.3 mL, 1.71 mmol)의 용액에 메틸 카보노클로리데이트(66 μ L, 0.86 mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, MeOH를 첨가하고 혼합물을 농축하였다. 생성된 잔류물을 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 수성 1M NaOH(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 힙한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 혼란중 0 내지 80% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 고체로서 생성물(150 mg, 88%)을 수득하였다. MS ES+ m/z 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0541]

실시예 70

[0542]

메틸-N-[4-[2-옥소-6-[2-(트리플루오로메틸)-1-페페리딜]-1H-페피린-4-일]-2-페리딜]카바메이트



[0543]

[0544]

표제 화합물을 실시에 30에 기술된 바와 같이 제조하여 고체로서 생성물(36 mg, 41%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 – 1.54 (m, 1 H), 1.61 – 1.70 (m, 2 H), 1.70 – 1.83 (m, 2 H), 1.99 (br d, 1 H), ? 3.04 (br t, 1 H), ? 3.70 (s, 3 H), ? 4.17 (br d, 1 H), 5.51 – 5.62 (m, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 8.06 – 8.09 (m, 1 H), 8.33 (dd, 1 H), 10.29 (br s, 2H). MS ES+ m/z 397 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0545]

실시예 71

[0546]

VPS34 생화학적 검정

[0547]

본 발명의 화합물의 일련의 희석물을 DMSO에서 최종 분석 농도(10개 지점에서 $n_1=n_0/3$)의 100배로 제조하였다. 화합물을 검정 완충액(Life technologies buffer Q, PV5125, 2 mM DTT 및 2 mM MnCl₂로 5배 희석시킴)으로 검정 농도의 4배로 추가로 희석하였다. 2.5 μ l의 희석된 화합물을 384웰 검정 플레이트에 첨가한 후, 2.5 μ l의 16.5 nM Vps34 효소(Life technologies, PV5126)를 첨가하였다. 효소 및 화합물을 실온에서 15분 동안 예비-항온처리하였다. 이어서, 검정 완충제 중 20 μ M ATP(Life technologies, PV3227) 및 200 μ M PI:PS 기질(Life technologies, PV5122)을 함유하는 5 μ l의 기질 혼합물을 화합물 및 효소를 함유하는 웰에 첨가하였다. 수회 피펫팅함으로써 혼합을 수행하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 이어서, 반응을 웜칭시키기 위해, TR-FRET 완충제 중 Adapta Eu-항-ADP 항체(2.3 nM), Alexa Fluor 647 ADP tracer(9 nM) 및 EDTA(30 mM)

M)를 함유하는 Adapta 키나아제 검정 키트 설명서(Life technologies, PV5099)에 기술된 바와 같이 제조한 5 μl의 정지-검출(stop-detection) 혼합물을 첨가하였다. 수회 퍼펫팅함으로써 혼합을 수행하였다. 이후에, 검정 플레이트를 실온에서 30분 동안 항온처리하고, 아르테미스(Artemis) 마이크로 플레이트 판독기로 판독하였다. DMSO 처리된 대조군 샘플과 비교하여 화합물의 억제 백분율을 계산하였다. Dotmatics 소프트웨어를 사용하여 화합물의 농도 대 억제 백분율을 IC₅₀ 값을 생성하도록 맞추었다.

[0548] 실시예 화합물은 Vps34를 효과적으로 억제하였으며, 검정의 결과는 표 1에 나타내었다(중간 IC₅₀ nM 아답타(Adapta)).

[표 1]

[0550] Vps34 검정에 대한 중간 IC₅₀ 값

실시예 화합물	중간 IC ₅₀ nM 아답타(Adapta)
1	<5
5	410
11	45
12	7
19	12
21	<5
26	<5
30	<5
32	5
34	<5
36	<5
38	<5
40	<5
42	<5
44	<5
45	<5
48	<5
50	<5
52	<5
54	<5
62	50
66	147
68	26
70	<5

[0551] 실시예 72

[0553] 고 함량 스크리닝(High Content Screening) 자가포식 검정

[0554] 녹색 형광성 단백질(Green Fluorescent Protein, GFP) 태그된(tagged) LC3(GFP-LC3)를 안정하게 발현하는 인간 골육종 세포(Human osteosarcoma cell, HOS)를 사용하여, 등록상표가 붙은 화합물(proprietary compound)의 자가포식에 대한 억제 효과를 결정하였다. 이러한 목적을 위해, 5 nM의 바필로마이신 A1(Sigma-Aldrich)의 존재하

에 500 nM로 mTOR 억제제 KU-0063794를 사용함으로써 자가포식을 활성화시켰다. 곧바로, 세포를 DMEM-고 변형 배지(Hi-Clone 제품 번호 SH30285.01)가 있는 투명한 바닥의 96-웰 플레이트에 밤새 플레이팅(plating)하였다. 실험 시작시, 배지를 제거하고, mTOR 억제제, 바필로마이신 A1 및 비히클(vehicle) 또는 지시된 바와 같은 시험화합물을 함유하는 새로운 배지로 교체하였다. 6시간 후 배지를 제거하고, 세포를 열음-냉각 포스페이트 완충식염수(PBS)로 2회 세척하고, 실온에서 20분 동안 4% 파라포름아미드로 고정시켰다. 이어서, 세포를 열음-냉각 PBS로 2회 세척한 후, 핵 염색을 위해 PBS에 Hoechst 33342를 1 μ g/ml로 첨가하였다. 4°C에서 밤새 항온처리한 후, 세포를 PBS로 1회 세척하여 과량의 염료를 제거하고, 100 μ l의 PBS를 각각의 웰에 첨가하였다. ImageXpress 자동화 혈마경(Molecular Devices Inc.)을 사용하여 20 \times 확대, 웰당 6개의 이미지로 이미지를 획득하고, LC3-GFP 초점을 확인하기 위해 MetaXpress 소프트웨어로 분석하였다. 세포당 초점이 맞는 영역(foci area) 값을 사용하여 용량 반응 곡선을 생성하고, IC₅₀ 값을 GraphPad Prism 소프트웨어에서 비-선형 피팅 분석(non-linear fitting analysis)을 사용하여 계산하였다.

[0555] 시험한 실시예 화합물은 HOS 세포에서 자가포식을 효과적으로 억제하였다. 검정의 결과는 표 2에 나타내었다(중간 IC₅₀ μ M HOS-LC3).

[표 2]

[0557] HOS 세포 검정에서 Vps34 검정 및 자가포식에 대한 중간 IC₅₀ 값

실시예 화합물	중간 IC ₅₀ (μ M) 세포 검정
1	0.026
11	0.742
12	0.147
19	0.067
21	0.016
26	0.113
30	0.020
34	0.063
36	0.092
42	0.046
44	0.138
45	0.023
48	0.020
50	0.029
52	0.022
54	0.105

[0558] 출발 물질의 적합한 변화, 및 필요한 경우 반응 조건의 맞춤화를 사용하여 다음의 화합물을 합성하였다:

[0559] 메틸 N-[4-[2-(4-메틸-3-페리딜)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;

[0560] 메틸

N-[4-[2-[4-에틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)페페라진-1-일]-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;

[0561] 메틸 N-[4-[2-(3-사이클로프로필모르폴린-4-일)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]카바메이트;

[0562] 3-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]-1,1-디메틸-우레아; 및

[0563] N-[4-[2-(2-클로로페닐)-6-옥소-1H-페리딘-4-일]-2-페리딜]페롤리딘-1-카복스아미드.