



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0107024
(43) 공개일자 2007년11월06일

(51) Int. Cl.

C07D 401/04(2006.01) C07D 401/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01) A61K 31/4427(2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7018077

(22) 출원일자 2007년08월06일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년08월06일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2006/000010

국제출원일자 2006년01월04일

(87) 국제공개번호 WO 2006/073361

국제공개일자 2006년07월13일

(30) 우선권주장

0500140.9 2005년01월06일 영국(GB)

0521484.6 2005년10월21일 영국(GB)

(71) 출원인

아스트라제네카 아베

스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자

바흐 페터

스웨덴 에스-431 83 웰른달 아스트라제네카 알 앤
디웰른달

보슈트룀 요나스

스웨덴 에스-431 83 웰른달 아스트라제네카 알 앤
디웰른달

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

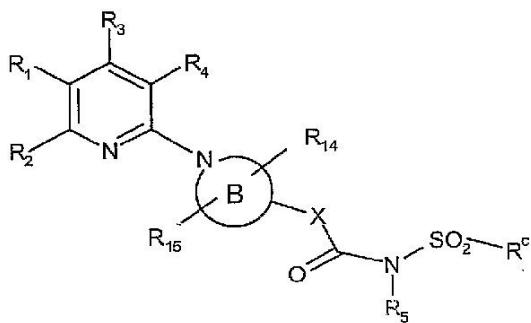
김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 신규 피리딘 화합물

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 특정 신규 피리딘 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, P2Y12 억제제로서 그리고 항-혈전제 등으로서의 상기 화합물의 용도, 그리고 이들 제제의 제조 방법, 심혈관계 질환에서 의약으로서의 상기 화합물의 용도 뿐 아니라 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.



(I)

(72) 발명자

브릭크만 카이

스웨덴 에스-431 83 웨일론달 아스트라제네카 알 앤
디웨일론달

쳉 레이펭

스웨덴 에스-431 83 웨일론달 아스트라제네카 알 앤
디웨일론달

지오르다네토 파브리지오

스웨덴 에스-431 83 웨일론달 아스트라제네카 알 앤
디웨일론달

그로네베르그 로버트 디

미국 콜로라도주 80304 보울더 엘로우 파인 애브뉴
958

하베이 대련 마틴

미국 콜로라도주 80031 웨스트민스터 킹 스트리트
10225

오 '설리반 마이클 애프

미국 콜로라도주 80303 보울더 사우쓰 보울더 서클
#220320

제터베르그 프레드릭

스웨덴 에스-431 83 웨일론달 아스트라제네카 알 앤
디웨일론달

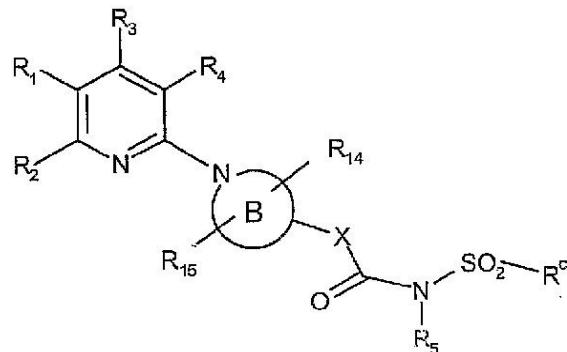
외슈터룬트 크리슈터

스웨덴 에스-431 83 웨일론달 아스트라제네카 알 앤
디웨일론달

특허청구의 범위

청구항 1

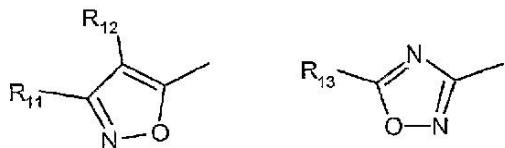
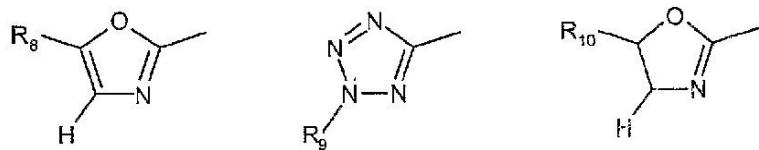
하기 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염:



(I)

상기 식 중,

R₁은 R₆OC(O), R₇C(O), R₁₆SC(O), R₁₇S, R₁₈C(S) 또는 하기의 기들로부터 선택된 기를 나타내며;



R₂는 H, CN, NO₂, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₁₂)알킬을 나타내며; 추가로 R₂는 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(O), (C₁-C₁₂)알킬티오C(O), (C₁-C₁₂)알킬C(S), (C₁-C₁₂)알콕시, (C₁-C₁₂)알콕시C(O), (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C₁-C₁₂)알킬C(O), 헤테로사이클릴, 헤�테로사이클릴C(O), 헤�테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬C(O), (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐 (C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, 헤�테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 헤�테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 헤�테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설포닐 또는 화학식 NR^{a(2)}R^{b(2)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(2)} 및 R^{b(2)}는 독립적으로 H, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(2)}와 R^{b(2)}는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

추가로, R₁ + R₂는 (피리딘 고리의 2개의 탄소 원자와) 함께 5-원 또는 6-원 고리형 락톤을 형성할 수 있으며;

R₃은 H, CN, NO₂, 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₁₂)알킬을 나타내며; 추가로 R₃은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(O), (C₁-C₁₂)알콕시, (C₁-C₁₂)알킬티오C(O), (C₁-C₁₂)알킬C(S), (C₁-C₁₂)알콕시C(O), (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C₁-C₁₂)알킬C(O), 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴C(O), 헤�테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬C(O), (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐 (C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, 헤�테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 헤�테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 헤�테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설포닐 또는 화학식 NR^{a(2)}R^{b(2)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(2)} 및 R^{b(2)}는 독립적으로 H, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(2)}와 R^{b(2)}는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

이클릴C(0), 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬C(0), (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설포닐 또는 화학식 NR^{a(3)}R^{b(3)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(3)} 및 R^{b(3)}은 독립적으로 H, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(0)를 나타내거나 또는 R^{a(3)} 와 R^{b(3)}은 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R₄는 H, CN, NO₂, 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, COOH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₁₂)알킬을 나타내며; 추가로 R₄는 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(0), (C₁-C₁₂)알킬사이클로알킬, (C₁-C₁₂)알콕시를 나타내며 여기서 알콕시 기는 OH 및/또는 COOH에 의해 선택적으로 치환될 수 있으며; 추가로 R₄는 (C₁-C₁₂)알킬티오, (C₁-C₁₂)알킬C(S), (C₁-C₁₂)알콕시C(0), (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(0), 아릴(C₁-C₁₂)알킬C(0), 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬C(0), 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설포닐 또는 화학식 NR^{a(4)}R^{b(4)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(4)} 및 R^{b(4)}은 독립적으로 H, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(0)를 나타내거나 또는 R^{a(4)} 와 R^{b(4)}은 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R₅는 H 또는 (C₁-C₁₂)알킬을 나타내며;

R₆은 산소에 의해 임의로 중단되고(단 임의의 그러한 산소는 R₆ 기를 연결하는 에스테르-산소로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함)/되거나, OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₁₂)알킬을 나타내며, 추가로 R₆은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₂-C₁₂)알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

R₇은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₁₂)알킬을 나타내며, 추가로 R₇은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알콕시, (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

R₈은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₁₂)알킬을 나타내며, 추가로 R₈은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알콕시, (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설피닐 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설포닐을 나타내며;

R₉는 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₁₂)알킬을 나타내며, 추가로 R₉은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₁₂)알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

R₁₀은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl,

Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12})알킬을 나타내며, 추가로 R_{10} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_1-C_{12})알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐을 나타내며;

R_{11} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12})알킬을 나타내며, 추가로 R_{11} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_1-C_{12})알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐을 나타내며;

R_{12} 는 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12})알킬을 나타내며, 추가로 R_{12} 는 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_1-C_{12})알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐을 나타내며;

R_{13} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12})알킬을 나타내며, 추가로 R_{13} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_1-C_{12})알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐을 나타내며;

R_{14} 는 H, OH (단 OH 기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12})알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12})알킬을 나타내며; 추가로 R_{14} 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_1-C_{12})알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐, 화학식 $NR^{a(14)}R^{b(14)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(14)}$ 및 $R^{b(14)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_{12})알

킬, (C_1-C_{12}) 알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(14)}$ 와 $R^{b(14)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R_{15} 는 H, OH (단 OH 기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며; 추가로 R_{15} 는 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_{12}) 알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_{12}) 알킬설피닐, (C_1-C_{12}) 알킬설포닐, (C_1-C_{12}) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(15)}R^{b(15)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(15)}$ 및 $R^{b(15)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_{12}) 알킬, (C_1-C_{12}) 알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(15)}$ 와 $R^{b(15)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R_{16} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며; 추가로 R_{16} 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_{12}) 알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

R_{17} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며; 추가로 R_{17} 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_{12}) 알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

R_{18} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며; 추가로 R_{18} 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_{12}) 알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

R^c 는 (C_3-C_8) 사이클로알킬, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며, 그리고 이들 기 중 임의의 것은 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자 및/또는 1 이상의 다음의 기, OH, CN, NO_2 , (C_1-C_{12}) 알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시C(O), (C_1-C_{12}) 알콕시, 할로겐 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, (C_3-C_6) 사이클로알킬, 아릴, 헤�테로사이클릴, (C_1-C_{12}) 알킬설피닐, (C_1-C_{12}) 알킬설포닐, (C_1-C_{12}) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(Rc)}R^{b(Rc)}$ 의 기에 의해 임의로 치환되며 여기서 $R^{a(Rc)}$ 및 $R^{b(Rc)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_{12}) 알킬, (C_1-C_{12}) 알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(Rc)}$ 와 $R^{b(Rc)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

X는 단일 결합, 이미노 (-NH-), 메틸렌 (- CH_2-), 이미노메틸렌 (- CH_2-NH-) (여기서 탄소는 B-고리/고리 시스템에 연결됨), 메틸렌이미노 (-NH- CH_2-) (여기서 질소는 B-고리/고리 시스템에 연결됨)을 나타내며, 이들 기 중의 임의의 탄소 및/또는 질소는 (C_1-C_6) 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 추가로 X는 $(-CH_2-)_n$ 기 (여기서 n=2-6임)를 나타낼 수 있으며, 이것은 임의로 불포화되고/되거나, 할로겐, 하이드록실 또는 (C_1-C_6) 알킬 중에서 선

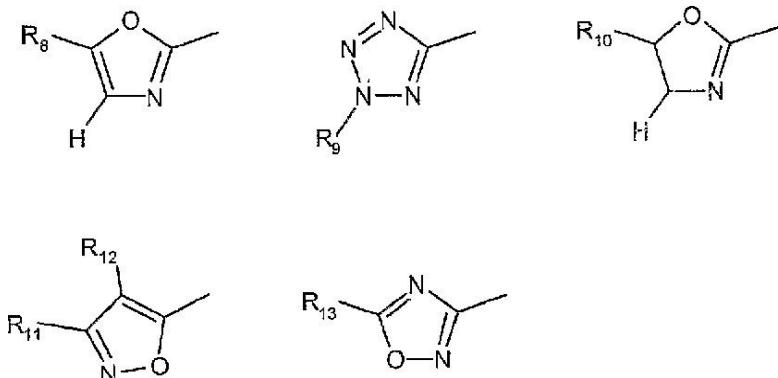
택된 1 이상의 치환기에 의해 치환되며; 그리고

B는 1 이상의 질소 및 임의로 산소 또는 황으로부터 선택된 1 이상의 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 4-원 내지 11-원 헤테로사이클릭 고리/고리 시스템이며, 여기서 질소는 피리딘-고리에 연결되며 (화학식 I에 따라) 그리고 추가로 B-고리/고리 시스템은 그 위치 중 다른 위치에서 X에 연결되고, 치환기 R₁₄와 R₁₅는 (이러한 연결에 의해) 4급 암모늄 화합물이 형성되지 않는 방식으로 B 고리/고리 시스템에 연결된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R₁은 R₆OC(O), R₇C(O), R₁₆SC(O), R₁₇S, R₁₈C(S) 또는 하기의 기들로부터 선택된 기를 나타내며;



R₂는 H, CN, NO₂, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₂는 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O), (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오C(O), (C₁-C₆)알킬C(S), (C₁-C₆)알콕시C(O), (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C₁-C₆)알킬C(O), 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C(O), 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬C(O), (C₁-C₆)알킬설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐, (C₁-C₆)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₆)알킬티오, 아릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₆)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 헤�테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설포닐 또는 화학식 NR^{a(2)}R^{b(2)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(2)} 및 R^{b(2)}는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(2)}와 R^{b(2)}는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

추가로, R₁ + R₂는 (피리딘 고리로부터의 2개의 탄소와) 함께 5-원 또는 6-원 고리형 랙톤을 형성할 수 있으며;

R₃은 H, CN, NO₂, 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₃은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O), (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오C(O), (C₁-C₆)알킬C(S), (C₁-C₆)알콕시C(O), (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C₁-C₆)알킬C(O), 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴C(O), 헤�테로사이클릴(C₁-C₆)알킬C(O), (C₁-C₆)알킬설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐, (C₁-C₆)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₆)알킬티오, 아릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₆)알킬설포닐, 헤�테로사이클릴(C₁-C₆)알킬티오, 헤�테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 헤�테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설포닐 또는 화학식 NR^{a(3)}R^{b(3)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(3)} 및 R^{b(3)}은 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(3)}과 R^{b(3)}은 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R_4 는 H, CN, NO_2 , 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, COOH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_4 는 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알킬C(O), (C_1 - C_6)알콕시를 나타내며 여기서 알콕시기는 OH 및/또는 COOH에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 추가로 R_4 는 (C_1 - C_6)알킬티오C(O), (C_1 - C_6)알킬C(S), (C_1 - C_6)알콕시C(O), (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C_1 - C_6)알킬C(O), 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C(O), 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬C(O), (C_1 - C_6)알킬설피닐, (C_1 - C_6)알킬설포닐, (C_1 - C_6)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1 - C_6)알킬티오, 아릴(C_1 - C_6)알킬설피닐, 아릴(C_1 - C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬설포닐, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬티오, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬설피닐, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(4)}R^{b(4)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(4)}$ 및 $R^{b(4)}$ 는 독립적으로 H, (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(4)}$ 와 $R^{b(4)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R_5 는 H 또는 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며;

R_6 은 산소에 의해 임의로 차단되고(단 임의의 그러한 산소는 R_6 기를 연결하는 에스테르-산소로부터 적어도 1개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함)/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며, 추가로 R_6 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_2 - C_6)알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

R_7 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_7 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알콕시, (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1 - C_6)알킬설피닐, (C_1 - C_6)알킬설포닐, (C_1 - C_6)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1 - C_6)알킬티오, 아릴(C_1 - C_6)알킬설피닐, 아릴(C_1 - C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬설포닐, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬티오, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬설피닐 또는 (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬설포닐을 나타내며;

R_8 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_8 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알콕시, (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1 - C_6)알킬설피닐, (C_1 - C_6)알킬설포닐, (C_1 - C_6)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1 - C_6)알킬티오, 아릴(C_1 - C_6)알킬설피닐, 아릴(C_1 - C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬설포닐, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬티오, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬설피닐 또는 (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬설포닐을 나타내며;

R_9 는 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_9 는 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1 - C_6)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내며;

R_{10} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{10} 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알콕시, (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1 - C_6)알킬설피닐, (C_1 - C_6)알킬설포닐, (C_1 - C_6)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1 - C_6)알킬티오, 아릴(C_1 - C_6)알킬설피닐, 아릴(C_1 - C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬설포닐, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬티오, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬설피닐 또는 (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬설포닐을 나타내며;

R_{11} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F,

C1, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{11} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_6)알킬티오, 아릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 아릴 (C_1-C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬설피닐 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬 (C_1-C_6)알킬설포닐을 나타내며;

R_{12} 는 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{12} 는 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_6)알킬티오, 아릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 아릴 (C_1-C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬설피닐 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬 (C_1-C_6)알킬설포닐을 나타내며;

R_{13} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{13} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_6)알킬티오, 아릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 아릴 (C_1-C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬설피닐 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬 (C_1-C_6)알킬설포닐을 나타내며;

R_{14} 는 H, OH (단 OH 기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{14} 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_6)알킬티오, 아릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 아릴 (C_1-C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬설피닐, (C_3-C_6)사이클로알킬 (C_1-C_6)알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(14)}R^{b(14)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(14)}$ 및 $R^{b(14)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(14)}$ 와 $R^{b(14)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아자리딘을 나타내며;

R_{15} 는 H, OH (단 OH 기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{15} 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시

(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C₁-C₆)알킬설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐, (C₁-C₆)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₆)알킬티오, 아릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₆)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬티오, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설포닐 또는 화학식 NR^{a(15)}R^{b(15)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(15)} 및 R^{b(15)}는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(15)}와 R^{b(15)}는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R₁₆은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₁₆은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₂-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

R₁₇은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₁₇은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

R₁₈은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₁₈은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

R^c는 (C₃-C₈)사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며, 그리고 이들 기 중 임의의 것은 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자 및/또는 1 이상의 다음의 기, OH, CN, NO₂, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시C(O), (C₁-C₆)알콕시, 할로겐 치환된 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (C₁-C₆)알킬설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐, (C₁-C₆)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₆)알킬티오, 아릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₆)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬티오, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설포닐 또는 화학식 NR^{a(Rc)}R^{b(Rc)}의 기에 의해 임의로 치환되며 여기서 R^{a(Rc)} 및 R^{b(Rc)}는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(Rc)}와 R^{b(Rc)}는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

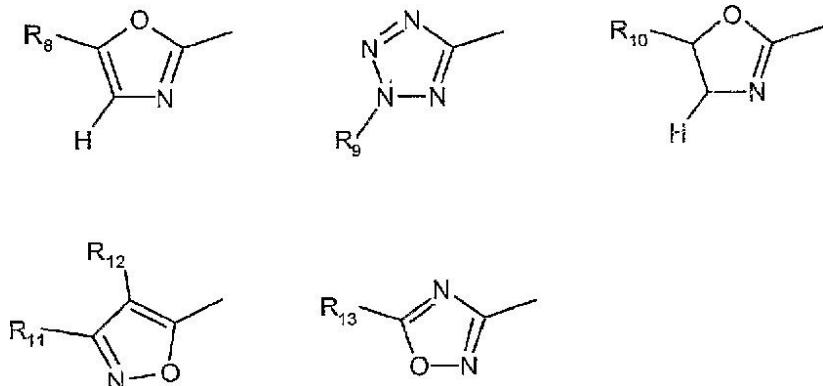
X는 단일 결합, 이미노 (-NH-), 메틸렌 (-CH₂-), 이미노메틸렌 (-CH₂-NH-) (여기서 탄소는 B-고리/고리 시스템에 연결됨), 메틸렌이미노 (-NH-CH₂-) (여기서 질소는 B-고리/고리 시스템에 연결됨)를 나타내며, 이들 기 중 임의의 탄소 및/또는 질소는 (C₁-C₆)알킬에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 추가로 X는 (-CH₂-)_n 기(여기서 n=2-6임)를 나타낼 수 있으며, 이것은 임의로 불포화되고/되거나 할로겐, 하이드록실 또는 (C₁-C₆)알킬 중에서 선택된 1 이상의 치환기에 의해 치환되며; 그리고

B는 1 이상의 질소, 및 임의로 산소 또는 황으로부터 선택된 1 이상의 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 4-원 내지 11-원 헤테로사이클릭 고리/고리 시스템이며, 여기서 질소는 피리딘-고리 (화학식 I에 따라)에 연결되며 그리고 추가로 B-고리/고리 시스템은 그 위치 중 다른 위치에서 X에 연결되고, 치환기 R₁₄와 R₁₅는 (이들 연결에 의해) 4급 암모늄 화합물이 형성되지 않는 방식으로 B 고리/고리 시스템에 연결되는 것인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

R_1 은 $R_6OC(O)$, $R_7C(O)$, 또는 하기의 기들로부터 선택된 기를 나타내며;



R_2 는 H, CN, NO_2 , 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_2 는 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬C(O), (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬티오C(O), (C_1-C_6)알킬C(S), (C_1-C_6)알콕시C(O), (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C_1-C_6)알킬C(O), 헤테로사이클릴, 헤�테로사이클릴C(O), 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬C(O) 또는 화학식 $NR^{a(2)}R^{b(2)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(2)}$ 및 $R^{b(2)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(2)}$ 와 $R^{b(2)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R_3 은 H, CN, NO_2 , 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_3 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬C(O), (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬티오C(O), (C_1-C_6)알킬C(S), (C_1-C_6)알콕시C(O), (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C_1-C_6)알킬C(O), 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴C(O), 헤�테로사이클릴(C_1-C_6)알킬C(O), (C_1-C_6)알킬설피닐, 또는 화학식 $NR^{a(3)}R^{b(3)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(3)}$ 및 $R^{b(3)}$ 은 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(3)}$ 과 $R^{b(3)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R_4 는 H, CN, NO_2 , 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, COOH, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_4 는 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬C(O), (C_1-C_6)알콕시를 나타내며 여기서 알콕시기는 OH 및/ 또는 COOH에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 추가로 R_4 는 (C_1-C_6)알킬티오C(O), (C_1-C_6)알킬C(S), (C_1-C_6)알콕시C(O), (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C_1-C_6)알킬C(O), 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴C(O), 헤�테로사이클릴(C_1-C_6)알킬C(O) 또는 화학식 $NR^{a(4)}R^{b(4)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(4)}$ 및 $R^{b(4)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(4)}$ 와 $R^{b(4)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R_5 는 H 또는 (C_1-C_6)알킬을 나타내며;

R_6 은 산소에 의해 임의로 중단되고(단 임의의 그러한 산소는 R_6 기를 연결하는 에스테르-산소로부터 적어도 1개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함)/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며, 추가로 R_6 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

R_7 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_7 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알콕시, (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

R_8 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_8 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알콕시, (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

R_9 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_9 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1 - C_6)알킬, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

R_{10} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{10} 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알콕시, (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

R_{11} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{11} 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알콕시, (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

R_{12} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{12} 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알콕시, (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

R_{13} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{13} 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알콕시, (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

R_{14} 는 H, OH (단 OH 기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{14} 는 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알콕시, (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤�테로사이클릴 또는 화학식 $NR^{a(14)}R^{b(14)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(14)}$ 및 $R^{b(14)}$ 는 독립적으로 H, (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(14)}$ 와 $R^{b(14)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R_{15} 는 H, OH (단 OH 기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤�테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{15} 는 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알콕시, (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤�테로사이클릴 또는 화학식 $NR^{a(15)}R^{b(15)}$ 의 기를 나타

내며 여기서 $R^{a(15)}$ 및 $R^{b(15)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(15)}$ 와 $R^{b(15)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

R^c 는 (C_3-C_8) 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며, 그리고 이들 기 중 임의의 것은 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자 및/또는 1 이상의 다음의 기, CN, NO₂, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6) 알킬설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐, (C_1-C_6) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_6)알킬티오, 아릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 아릴(C_1-C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬티오, 헤�테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_6)알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_6)알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_6)알킬설포닐에 의해 임의로 치환되며;

X는 단일 결합, 이미노 (-NH-), 메틸렌 (-CH₂-), 이미노메틸렌 (-CH₂-NH-) (여기서 탄소는 B-고리/고리 시스템에 연결됨), 메틸렌이미노 (-NH-CH₂-) (여기서 질소는 B-고리/고리 시스템에 연결됨)를 나타내며, 이들 기 중 임의의 탄소 및/또는 질소는 (C_1-C_6) 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 추가로 X는 $(-CH_2-)_n$ 기(여기서 n= 2-6임)를 나타낼 수 있으며, 이것은 임의로 불포화되고/되거나, 할로겐, 하이드록실 또는 (C_1-C_6) 알킬 중에서 선택된 1 이상의 치환기에 의해 치환되며; 그리고

B는 1 이상의 질소, 및 임의로 산소 또는 황으로부터 선택된 1 이상의 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 4-원 내지 11-원 헤테로사이클릭 고리/고리 시스템이며, 여기서 질소는 피리딘-고리 (화학식 I에 따라)에 연결되며 그리고 추가로 B-고리/고리 시스템은 그 위치 중 다른 위치에서 X에 연결되고, 치환기 R_{14} 와 R_{15} 는 (이들 연결에 의해) 4급 암모늄 화합물이 형성되지 않는 방식으로 B 고리/고리 시스템에 연결되는 것인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

R_1 은 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, (n -프로필)-옥시카보닐, (이소-프로필)-옥시카보닐, (n -부틸)-옥시카보닐, (*tert*-부틸)-옥시카보닐, (3-메틸-부틸)-옥시카보닐, (2,2-디메틸-프로필)-옥시카보닐, n -프로필카보닐, (사이클로-프로필)-카보닐, 3-메틸이소옥사졸-5-일, 2-에틸-2H-테트라졸-5-일, 5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일, 5-메틸-1,3-옥사졸-2-일, 5-에틸-1,3-옥사졸-2-일, 5-프로필-1,3-옥사졸-2-일 및 5-부틸-1,3-옥사졸-2-일로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_2 는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시, 폐닐, 아미노 및 메틸아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_3 은 H, 아미노, 메틸, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메톡시, 메틸설피닐 및 하이드록시메틸로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_4 는 H, 메틸, 클로로, 시아노, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 이소프로필아미노, 아세틸아미노, (2,2-디메틸프로파노일)아미노 및 니트로로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_5 는 H 및 메틸로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_{14} 는 H, 메틸, *t*-부틸 카복실레이트, 2- 카복시에틸 및 3-*tert*-부톡시-3-옥소프로필로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_{15} 는 H이고;

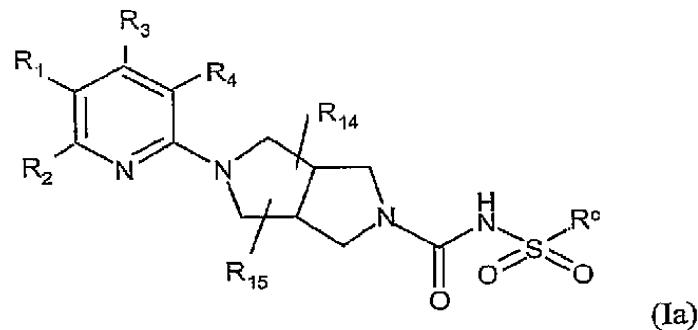
R^c 는 폐닐, 2-메틸폐닐, 3-메틸폐닐, 4-메틸폐닐, 3-(트리플루오로메틸)폐닐, 4-(트리플루오로메틸)폐닐, 2-(트리플루오로메톡시)폐닐, 4-(트리플루오로메톡시)폐닐, 2-플루오로폐닐, 3-플루오로폐닐, 4-플루오로폐닐, 2-클로로폐닐, 3-클로로폐닐, 4-클로로폐닐, 3-브로모폐닐, 3-시아노폐닐, 4-시아노폐닐, 3-메톡시폐닐, 4-메톡시폐

닐, 3-니트로페닐, 3-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 5-브로모-2-티에닐, 5-클로로-2-티에닐, 5-클로로-3-티에닐, 2,5-디클로로-3-티에닐, 2,5-디메틸-3-티에닐, 4,5-디클로로-2-티에닐, 3-브로모-5-클로로-2-티에닐, 4-브로모-5-클로로-2-티에닐, 5-페리딘-2-일-2-티에닐, 5-이소옥사졸-3-일-2-티에닐, 5-이소옥사졸-5-일-2-티에닐, 5-[1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-페라졸-3-일]-2-티에닐, 5-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-2-티에닐, 5-클로로-3-메틸-1-벤조티엔-2-일, 2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일, 2,5-디메틸-3-푸릴, 5-(메톡시카보닐)-2-푸릴, 4-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-푸릴, 5-메틸이소옥사졸-4-일, 5-클로로-1,3-디메틸-1H-페라졸-4-일, 페리딘-3-일, 5-브로모-6-클로로페리딘-3-일, 2-나프틸, 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일, 4-(1H-테트라졸-5-일)페닐, 2,1,3-벤즈옥사디아졸-4-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4-일, 6-에톡시-1,3-벤조티아졸-2-일, 1-벤조티엔-3-일, 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일, 6-클로로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일 및 2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-일로 구성되는 군으로부터 선택되며;

B는 4-피페라진-1-일렌, 4-피페리딘-1-일렌, 3-피페리딘-1-일렌, 3-아제티딘-1-일렌, 3-페롤리딘-1-일렌, 4-(1,4-디아제판)-1-일렌, 5-헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일렌 및 5-(2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵트)-2-일렌으로 구성되는 군으로부터 선택되며, 그리고 치환기 R₁₄와 R₁₅는 (이들 연결에 의해) 4급 암모늄 화합물이 형성되지 않는 방식으로 B 고리/고리 시스템에 연결되는 것인 화합물.

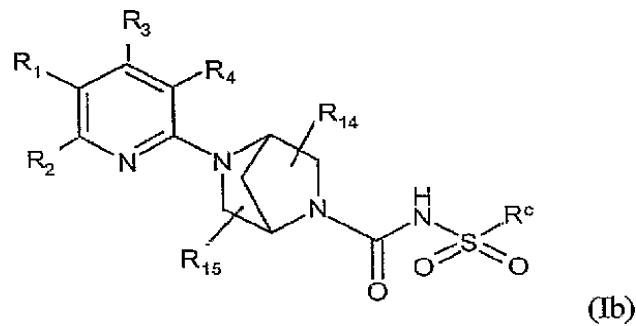
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (Ia)을 갖는 화합물:



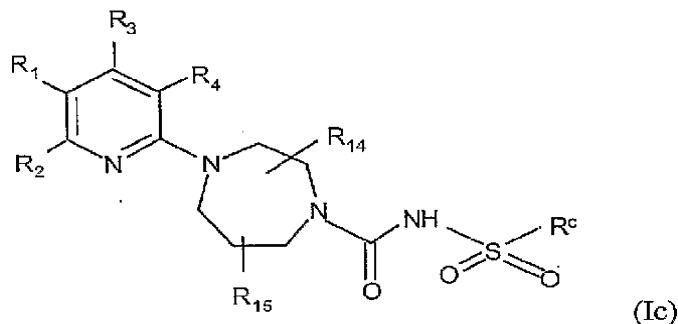
청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (Ib)을 갖는 화합물:



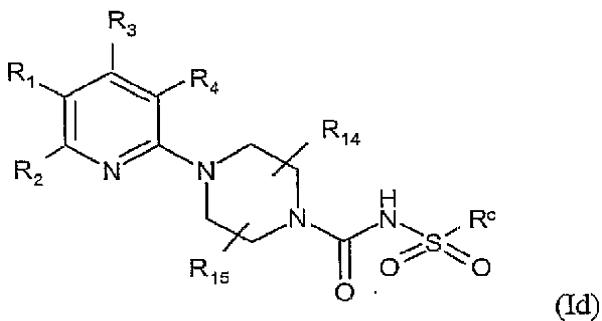
청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (Ic)을 갖는 화합물:



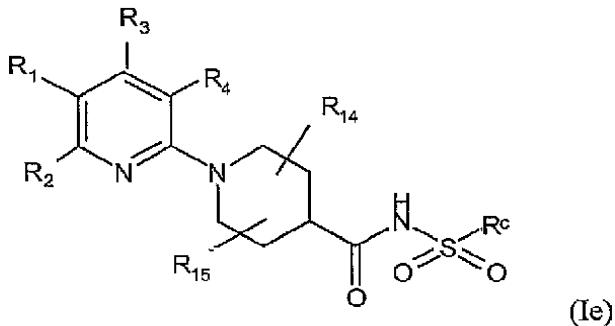
청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (Id)을 갖는 화합물:



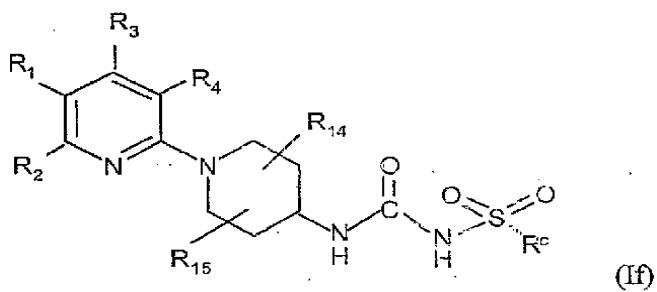
청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (Ie)을 갖는 화합물:



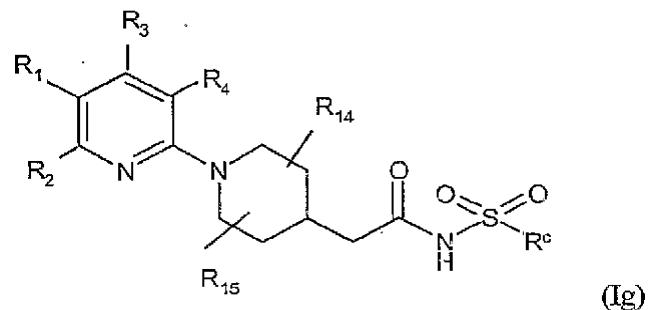
청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (If)을 갖는 화합물:



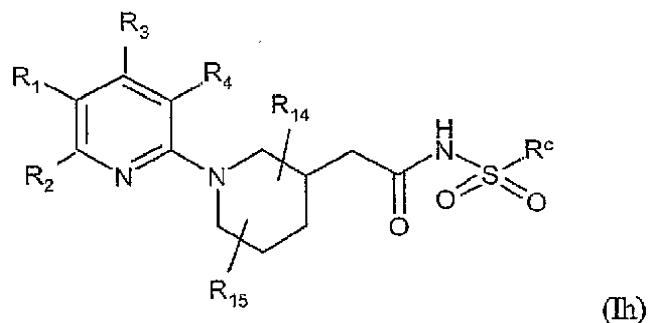
청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (Ig)을 갖는 화합물:



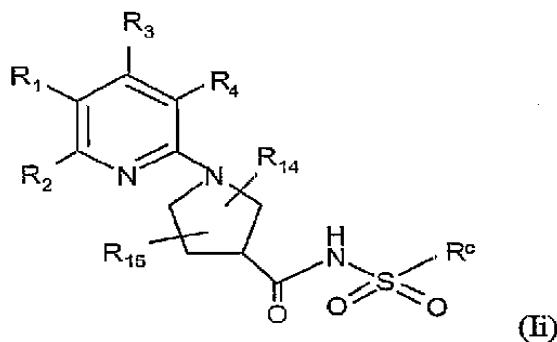
청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (Ih)을 갖는 화합물:



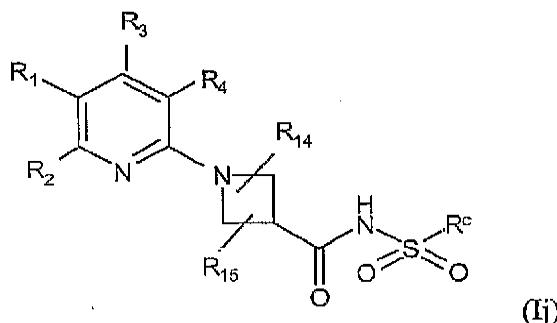
청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (Ii)을 갖는 화합물:



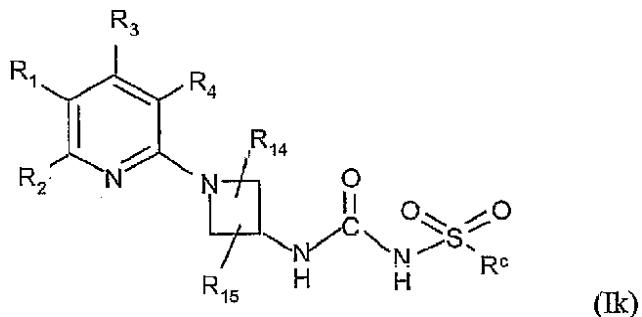
청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (Ij)을 갖는 화합물:



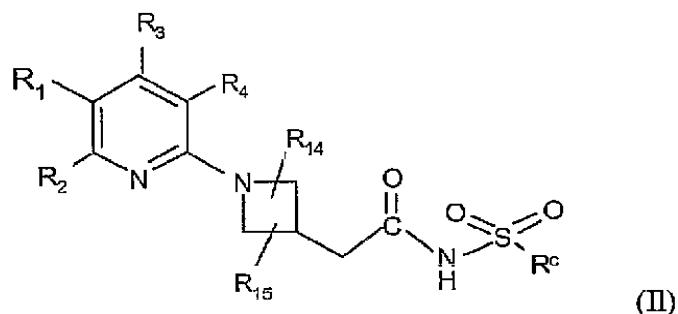
청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (Ik)을 갖는 화합물:



청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 (II)을 갖는 화합물:

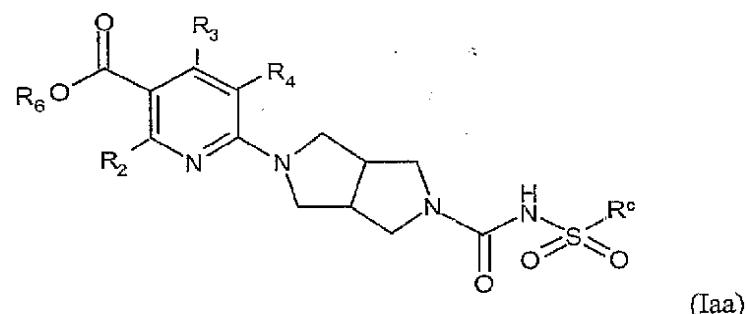


청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R은 R₆OC(0)를 나타내는 것인 화합물.

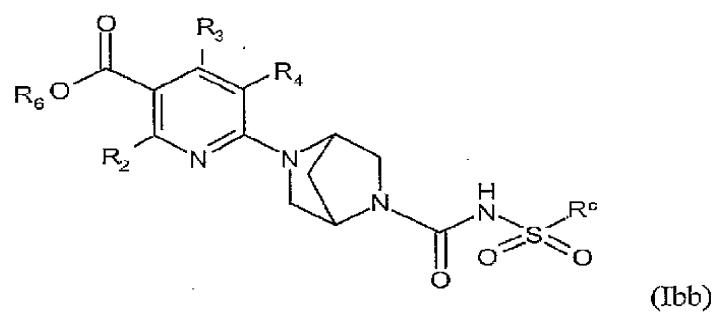
청구항 18

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Iaa)을 갖는 화합물:



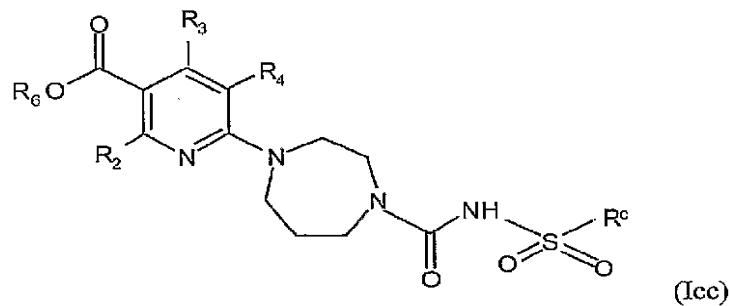
청구항 19

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Ibb)을 갖는 화합물:



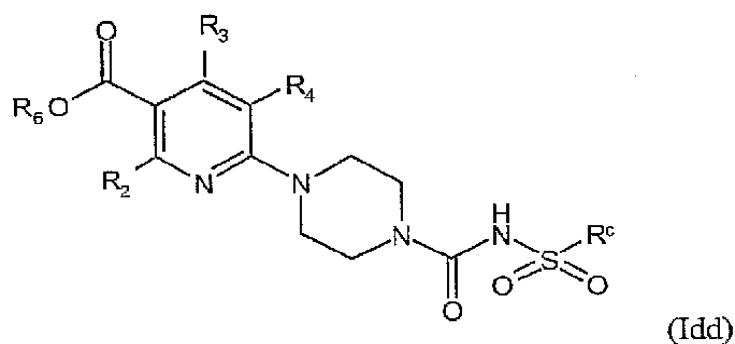
청구항 20

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Icc)을 갖는 화합물:



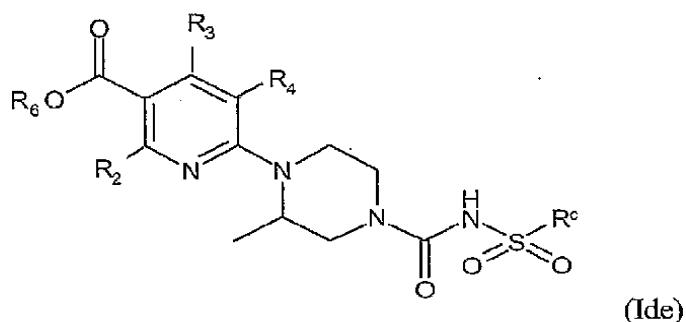
청구항 21

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Idd)을 갖는 화합물:



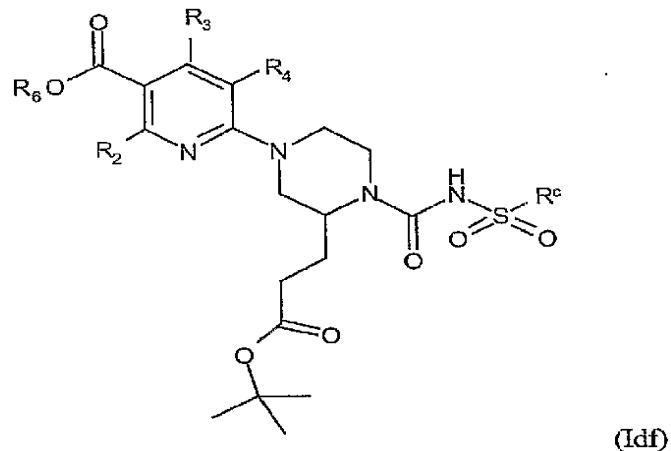
청구항 22

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Ide)을 갖는 화합물:



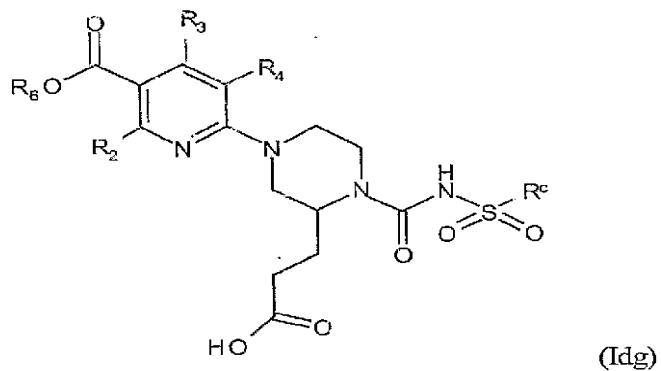
청구항 23

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Idf)을 갖는 화합물:



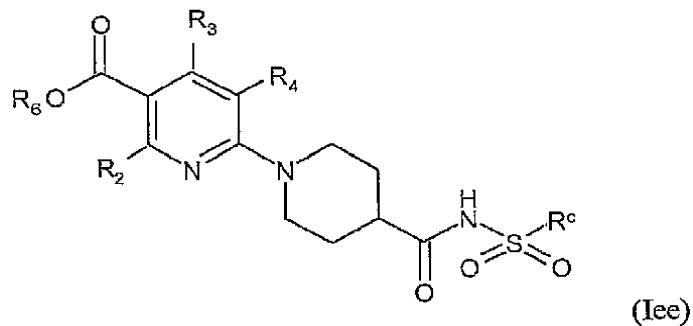
청구항 24

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Idg)을 갖는 화합물:



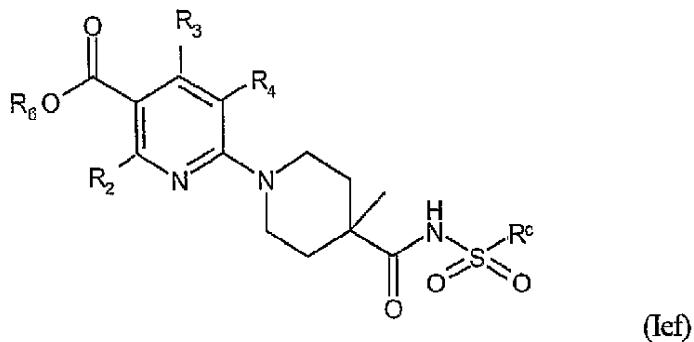
청구항 25

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Iee)을 갖는 화합물:



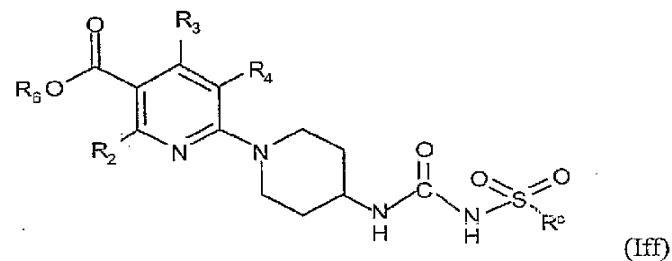
청구항 26

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Ief)을 갖는 화합물:



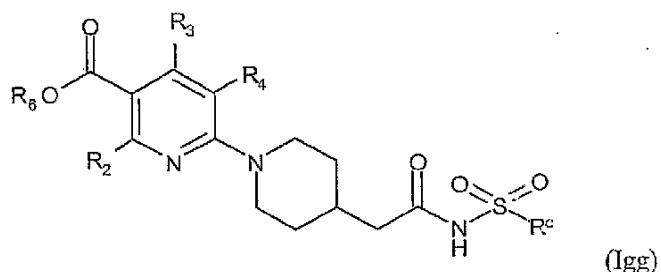
청구항 27

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Iff)을 갖는 화합물:



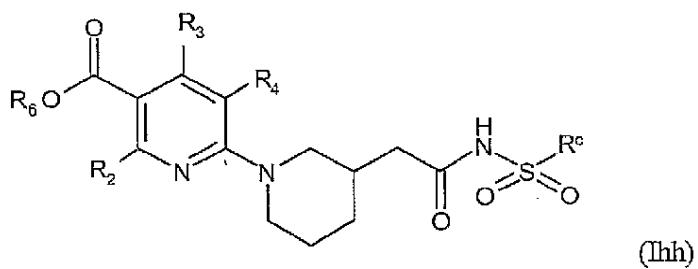
청구항 28

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Igg)을 갖는 화합물:



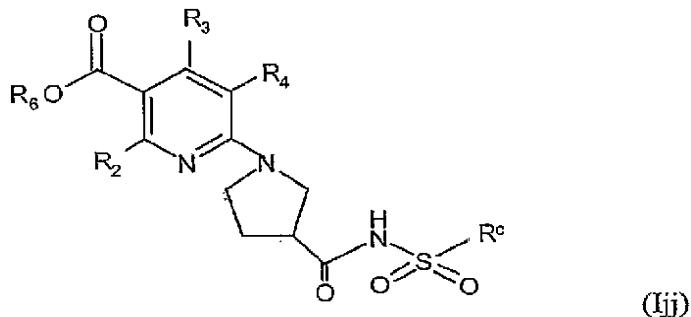
청구항 29

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Ihh)을 갖는 화합물:



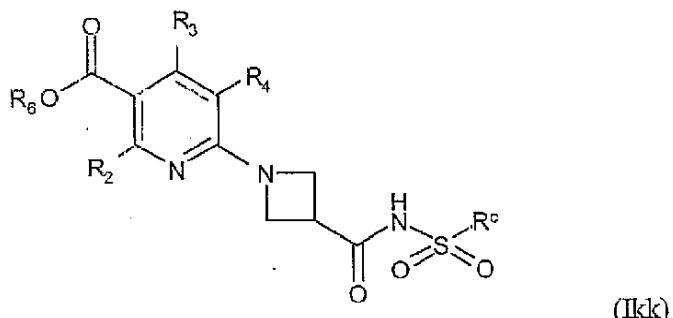
청구항 30

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Ijj)을 갖는 화합물:



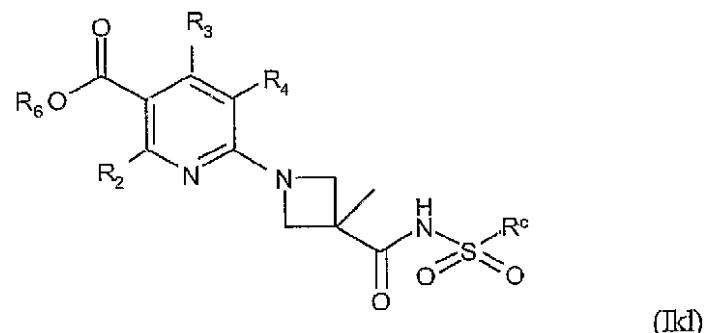
청구항 31

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Ikk)을 갖는 화합물:



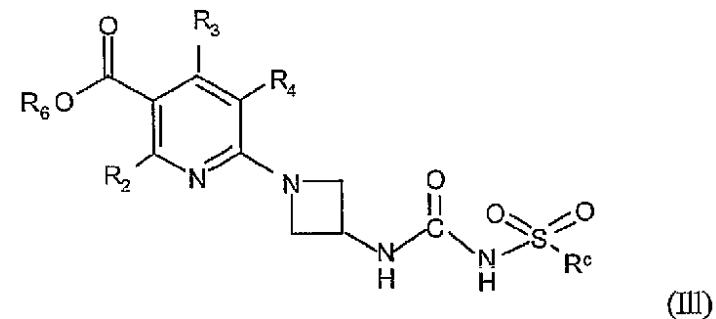
청구항 32

제17항에 있어서, 하기 화학식 (Ik1)을 갖는 화합물:



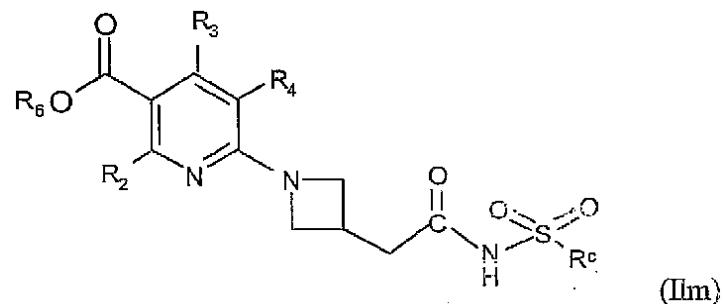
청구항 33

제17항에 있어서, 하기 화학식 (III)을 갖는 화합물:



청구항 34

제17항에 있어서, 하기 화학식 (IIm)을 갖는 화합물:

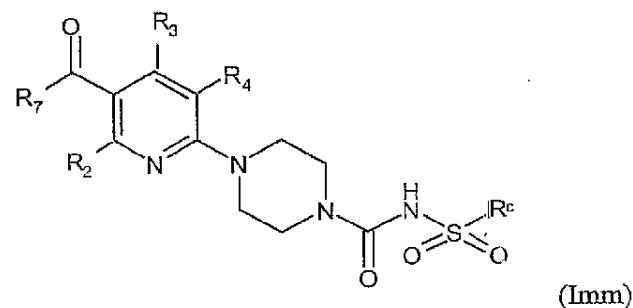


청구항 35

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R은 R₇C(O)를 나타내는 것인 화합물.

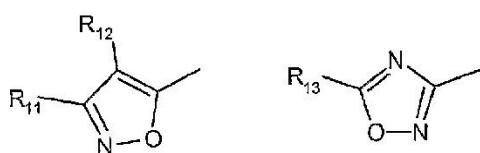
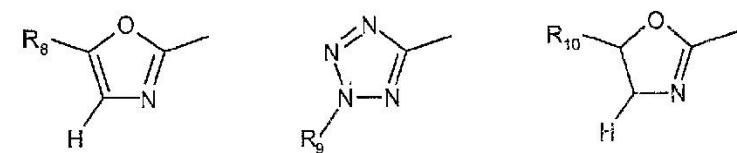
청구항 36

제35항에 있어서, 하기 화학식 (IIm)을 갖는 화합물:



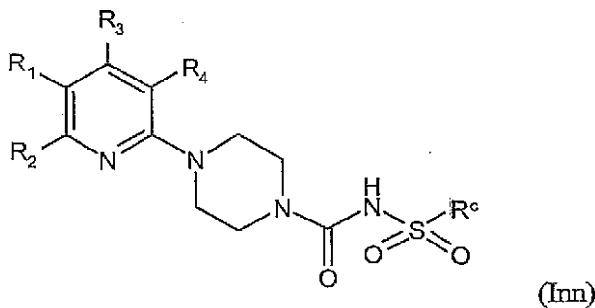
청구항 37

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R은 하기의 기들로부터 선택된 기를 나타내는 것인 화합물:



청구항 38

제37항에 있어서, 하기 화학식 (Inn)을 갖는 화합물:



청구항 39

에틸 5-클로로-6-[4-({{(2-메틸페닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트,

에틸 5-클로로-6-[4-({{(4-메틸페닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[4-({{(4-플루오로페닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

에틸 5-클로로-6-[4-({{(4-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트,

에틸 5-클로로-6-[4-({{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트,

에틸-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}페페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}페페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

에틸

6-[4-({{(2-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[4-({{(4-메틸페닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

에틸 5-클로로-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}페페라진-1-일)니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}페페라진-1-일)니코티네이트,

에틸 6-[4-({{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

에틸 5-클로로-6-[4-({{(4-플루오로페닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트,

에틸 5-클로로-6-[4-({{(2-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트,

에틸

6-[4-({{(4-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[4-({{(2-메틸페닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

에틸 6-[4-({{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

이소프로필 5-클로로-6-[4-({{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트,

부틸 5-클로로-6-[4-({{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트,

메틸 5-클로로-6-[4-({{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트,

프로필 5-클로로-6-[4-({{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트,

3-메틸부틸 5-클로로-6-[4-({{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)-페페라진-1-일]니코티네이트,

에틸 5-클로로-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}페페리딘-1-일)니코티네이트,

에틸 5-클로로-6-[4-({{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트,

에틸 5-클로로-6-[3-({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트,
 에틸 5-클로로-6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트,
 에틸 5-클로로-6-[3-({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트,
 에틸 5-클로로-6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페롤리딘-1-일]니코티네이트,
 에틸 6-[3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,
 3-{1-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-4-[3-시아노-5-[에톡시(하이드록시)메틸]-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일]페페라진-2-일}프로판산,
 에틸 6-(3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}페페라진-1-일)-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,
 3-(4-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일]-1-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}페페라진-2-일)프로판산,
 에틸
 6-(3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}페페라진-1-일)-5-클로로니코티네이트,
 3-(4-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)페리딘-2-일]-1-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}페페라진-2-일)프로판산,
 에틸 5-클로로-6-[4-({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)페페리딘-1-일]니코티네이트,
 4-(5-부티릴-3-클로로페리딘-2-일)-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]페페라진-1-카복스아미드,
 4-[3-클로로-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)페리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]페페라진-1-카복스아미드,
 4-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)페페라진-1-카복스아미드,
 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)페페라진-1-카복스아미드,
 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]페페라진-1-카복스아미드,
 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]페페라진-1-카복스아미드,
 4-[3-클로로-5-(3-메틸이소옥사졸-5-일)페리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]페페라진-1-카복스아미드,
 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]페페라진-1-카복스아미드,
 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-[4-({[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트,
 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(4-({[(2-나프틸설포닐)아미노]카보닐}페페리딘-1-일)니코티네이트,
 에틸 6-{3-[{[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 에틸 6-{3-[{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-이소프로필니코티네이트,
 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-페닐니코티네이트,
 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-에틸니코티네이트,
 tert-부틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 2,2-디메틸프로필 6-{3-[{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 2,2-디메틸프로필 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네

이트,

이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-[4-({[(5-메틸-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(3-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐)아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트,

1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-(메틸아미노)페리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{2-옥소-2-[(페닐설포닐]아미노]에틸}페페리딘-1-일)니코티네이트,

에틸 4-아미노-5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트,

에틸 6-[4-(2-{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}-2-옥소에틸)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-1,4-디아제판-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-2-메틸페페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{[(페닐설포닐]아미노}카보닐)-1,4-디아제판-1-일]니코티네이트,

1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸아미노)페리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,

에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-4-메틸페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-(3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아미노]메틸)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐)아미노)메틸]아제티딘-1-일}니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-({[(4-시아노페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-(3-{[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-4-일설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-({[(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일}니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-({[(4-메톡시페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-({[(3-시아노페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{[(2-나프틸설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일)니코티네이트,

에틸

5-시아노-6-[3-({[(2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-(3-{[(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일)-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({메틸[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-({[(2,4-디클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[3-({[(5-클로로-3-메틸-1-벤조티엔-2-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-({[(4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일}니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(3-니트로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트,

에틸 6-[3-({[(3-브로모페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-3-메틸아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

1-[6-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카

복스아미드,

에틸

6-[3-([(3-브로모-5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-(3-([(2,1,3-벤조티아디아졸-4-일설포닐)아미노}카보닐)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-([(2,5-디메틸-3-푸릴)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[3-([(6-클로로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-(3-([(2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-일설포닐)아미노}카보닐)아제티딘-1-일)-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-([(4-플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[3-([(5-클로로-3-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸

5-시아노-6-[3-([(5-아]소옥사졸-5-일-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[3-([(3-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-([(2-플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸

5-시아노-6-[3-([(5-아]소옥사졸-3-일-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-([(3-플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-([(페닐설포닐)아미노}카보닐)아제티딘-1-일)니코티네이트,

에틸

6-[3-([(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[3-([(5-브로모-6-클로로페리딘-3-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[3-([(5-브로모-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-([(2,5-디클로로-3-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-([(4,5-디클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-([(3-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일)니코티네이트,

에틸 6-(3-([(1-벤조티엔-3-일설포닐)아미노}카보닐)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[3-([(2-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-([(2,5-디메틸-3-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-([(3-메톡시페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-([(3-티에닐설포닐)아미노}카보닐)아제티딘-1-일)니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-([(2-티에닐설포닐)아미노}카보닐)아제티딘-1-일)니코티네이트,

1-[4-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드,

tert-부틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페리딘-1-일]니코티네이트,

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(이소프로필아미노)페리딘-2-일]페리딘-

4-카복스아미드,

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드,

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(메틸아미노)페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드,

에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-([(5-메틸이소옥사졸-4-일)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]니코티네이트,

1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드,

에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]페리딘-1-일]-2,4-디메틸니코티네이트,

1-[3-(아세틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드,

1-[3-아미노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드,

4-[3-클로로-5-(사이클로프로필카보닐)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페라진-1-카복스아미드,

N-[(1-[3-시]아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]아제티딘-3-일]아미노)카보닐]-4-메틸벤젠설플론아미드,

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드,

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시]아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]아제티딘-3-카복스아미드,

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시]아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드,

1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-메틸페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드,

에틸 6-[3-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-메틸페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드,

1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드,

1-[3-클로로-5-(5-프로필-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,

1-[5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드,

5-클로로-N-[(1-[3-시]아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]아제티딘-3-일]아미노)카보닐]티오펜-2-설플론아미드,

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-4-[3-시]아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]페페라진-1-카복스아미드,

1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아제티딘-3-카복스아미드,

에틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]페리딘-1-일]-2,4-디메틸니코티네이트,

1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드,

1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메톡시페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카

복스아미드,

1-[3-클로로-4-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{[(페리딘-3-일설포닐)아미노]카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트,

에틸

5-시아노-2-메틸-6-(3-{[(5-[1-메틸-5-트리플루오로메틸)-1H-페라졸-3-일-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트,

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드,

에틸 6-[3-{[(5-클로로-1,3-디메틸-1H-페라졸-4-일)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-{[(3-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)페닐]설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트,

에틸 6-(3-{[(4-[(4-클로로페닐)설포닐]-3-메틸-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸

5-시아노-2-메틸-6-{3-{[(2-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-{[(3,5-디플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸

5-시아노-2-메틸-6-{3-{[(4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트,

에틸 6-[3-(2-{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}-2-옥소에틸)페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-{3-{[(5-(메톡시카보닐)-2-푸릴)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일}-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-{3-{[(4-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-푸릴)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일}-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[3-{[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-{[(3,4-디클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-{[(3,4-디메톡시페닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-{[(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트,

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(사이클로프로필카보닐)-6-메틸페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드,

이소프로필 6-[3-{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-5-에티닐-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-{4-{[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐}아미노]페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-{4-{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐}아미노]페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-[4-{[(5-클로로-3-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{[(2-나프틸설포닐)아미노}카보닐}페리딘-1-일)니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-[4-{[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐]페리딘-1-일]니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-[5-{[(페닐설포닐)아미노}카보닐}헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일]니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-{[(5-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트,

에틸 6-[(1S,4S)-5-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{{[(페닐설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일)니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[4-{{[(2,4-디클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

이소프로필 6-[4-{{[(3-브로모페닐)설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸
5-시아노-2-메틸-6-{4-{{[(4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일}니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[3-{{[(6-에톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)설포닐]아미노}카보닐}아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{2-옥소-2-[(페닐설포닐]아미노]에틸}피페리딘-1-일)니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-(4-{{[(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일)-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[4-{{[(4-메톡시페닐)설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

에틸 6-(4-{{[(2,1,3-벤족사디아졸-4-일설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-2-메틸-6-[4-{{[(3-니트로페닐)설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일]니코티네이트,

이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(4-{{[(페닐설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일)니코티네이트,

이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-{3-{{[(4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐]아미노}카보닐}아제티딘-1-일}니코티네이트,

이소프로필 6-[4-{{[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

에틸 5-시아노-6-[4-{{[(3-시아노페닐)설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(3-{{[(2-나프틸설포닐]아미노}카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트,

에틸
5-시아노-2-메틸-6-{4-{{[(2-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐]아미노}카보닐}피페리딘-1-일}니코티네이트,

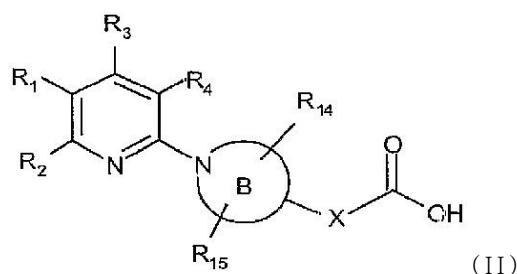
에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{2-옥소-2-[(페닐설포닐]아미노]에틸}아제티딘-1-일)-2-메틸니코티네이트 및

에틸 6-[3-(2-{{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}-2-옥소에틸}아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

로부터 선택된 화합물.

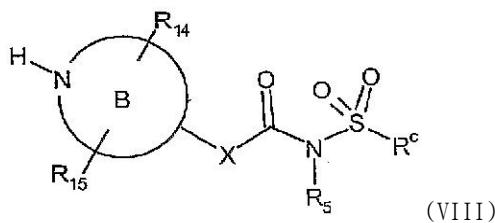
청구항 40

P2Y₁₂-억제 화합물의 합성시 중간체로서 유용한 하기 화학식 (II)의 화합물:



청구항 41

P2Y₁₂-억제 화합물의 합성시 중간체로서 유용한 하기 화학식 (VIII)의 화합물:



청구항 42

제1항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 약학적 허용가능한 보조제(adjuvant), 희석제 및/또는 담체와 조합하여 포함하는 약학 조성물.

청구항 43

치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 44

혈소판 응집 질환을 치료하는 의약을 제조하기 위한 제1항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 45

P2Y₁₂ 수용체를 억제하는 의약을 제조하기 위한 제1항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 46

혈소판 응집 질환의 치료 방법으로서,

제1항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 그러한 질환을 앓고 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

명세서

기술분야

<1>

본 발명은 신규 피리딘 화합물, 의약으로서의 이것의 용도, 상기 화합물을 함유하는 조성물 및 상기 화합물의 제조 방법을 제공한다.

배경기술

<2>

혈소판 유착과 응집은 동맥 혈전증에서 개시 이벤트이다. 내피-하(sub-endothelial) 표면에 대한 혈소판 유착의 프로세스가 손상된 혈관 벽이 회복되는데 있어 중요한 역할을 담당할 수 있지만, 이것이 개시되면 혈소판 응집은 치명적인 혈관 베드(bed)로 하여금 혈전에 의한 급성 폐색을 촉진시킬 수 있으며, 심근 경색과 불안정 협심증과 같은 높은 사망률을 가지는 이벤트를 유발하게 된다. 이를 증상을 예방하거나 또는 약화시키는데 사용하는 시술(intervention), 예컨대 혈전용해(thrombolysis) 및 혈관성형술(angioplasty)은 또한 혈소판 유래 폐색 또는 재-폐색에 의해 실패하게 된다.

<3>

지혈은 혈소판 응집, 응고(coagulation)와 섬유소용해(fibrinolysis) 사이의 엄격한 균형을 통해 조절된다. 병리학적 조건 하에서, 예컨대 동맥경화성 플라그(plaque) 과열 하에서, 혈전(thrombus) 형성은 최초로 혈소판 유착, 활성화 그리고 응집에 의해 개시된다. 이는 혈소판 플러그(plug)의 생성 뿐 아니라 바깥쪽 혈소판 맴브레인 축진 혈액 응고 상에서 음으로 하전된 포스포리피드의 노출도 유발시킨다. 최초 혈소판 플러그의 빌드-업(build-up)을 억제하면 혈전 생성이 감소하고 그리고 예컨대 아스피린의 항혈전 효과에 의해 나타나는 것으로서 심혈관계 이벤트의 횟수가 감소하는 것이 기대된다 (BMJ 1994; 308: 81-106 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.). 혈소판 활성화/응집은 다양하고 상이한 길항제에 의해 유발시킬 수 있다. 그렇지만, 별도의 세포

내 신호전달 경로는 활성화되어, G-단백질 G_q , $G_{12/13}$ 그리고 G_i 를 통해 매개되는 전체 혈소판 응집을 얻게 된다 (Platelets, AD Michelson ed., Elsevier Science 2002, ISBN 0-12-493951-1; 197-213: D Woulfe, et al. Signal transduction during the initiation, extension, and perpetuation of platelet plug formation). 혈소판에서, G-단백질 커플링된 수용체 P2Y₁₂ (종래에 혈소판 P_{2T}, P_{2T_{ac}}, 또는 P2Y_{cyc} 수용체로서 또한 알려져 있음)은 G_i 를 통해 시그널을 전달하고, 세포-내 cAMP와 전체 응집을 낮추게 된다 (Nature 2001; 409: 202-207 G Hollopeter, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs.). 고밀도의 과립으로부터 유리시킨 ADP는 P2Y₁₂ 수용체 상에서 양의 값으로 피드백하여 전체 응집을 허용하게 된다.

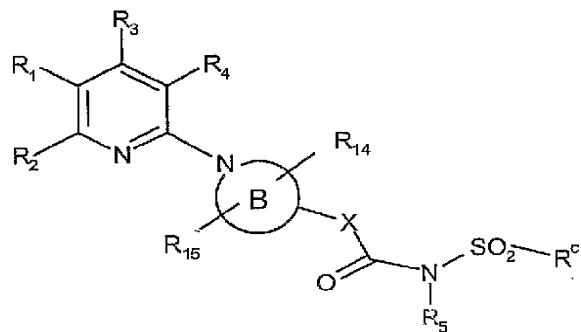
<4> ADP-P2Y₁₂ 피드백 메카니즘의 중요-역할에 대한 임상적 증거는 P2Y₁₂ 수용체에 대해 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합하는 활성 대사체인 티에노피리딘 프로드럭인 클로피도그렐의 임상적 용도로서 제공되었으며, 그것은 몇가지 임상 시험에서 위험한 환자에게 심혈관계 이벤트에 대한 위험을 감소시키는데 효과적이라는 것을 보여주었다 (Lancet 1996; 348: 1329-39: CAPRIE Steering committee, A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE); N Engl J Med 2001; 345 (7): 494-502): 불안정 협심증에서 임상 관찰자의 재발성 이벤트를 예방시키기 위한 클로피도그렐. ST-세그먼트 상승을 수반하지 않으면서 급성 관상동맥 증후군을 가지는 환자에서 아스피린 추가 클로피도그렐의 효과.). 이들 연구에서는, 출혈 위험을 감소시키는 것과 함께 임상적 장점을 티에노피리딘과 비교하였다 (Sem Thromb Haemostas 2005; 31 (2): 195-204 JJJ van Giezen & RG Humphries. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y₁₂ antagonists.).

<5> 따라서 본 발명의 목적은 항-혈전제로서 가역적이고 그리고 선택적인 P2Y-길항제를 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

<7> 본 발명자들은 이제 놀랍게도 하기 화학식 (I)의 특정 피리딘 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염이 가역적이고 선택적인 P2Y₁₂ 길항제라는 것을 발견하였으며, 이하에서는 본 발명의 화합물로서 언급한다. 본 발명의 화합물은 예상외로 이하에 기재한 질환들/질병들의 치료시 사용하기에 특히 적합한 것으로 여겨지는 유익한 특성을 나타내었다 (p.119 참조). 그런 유익한 특성의 예는 상당한 약효(potency), 상당한 선택성, 그리고 유익한 치료 범위(therapeutic window)이다.



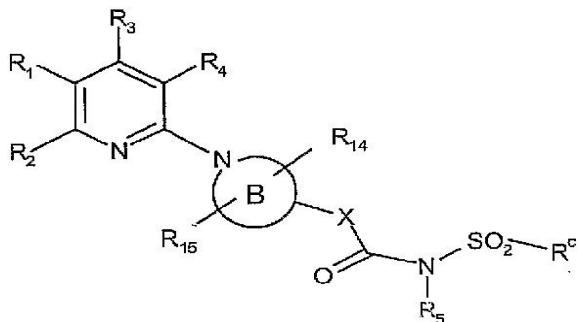
(I)

<8>

발명에 대한 상세한 설명

<10>

본 발명에 따라 신규한 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다:



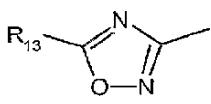
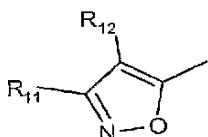
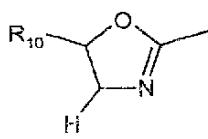
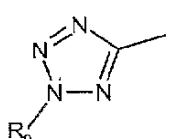
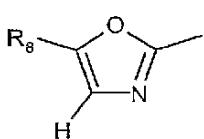
(I)

<11>

상기 식 중,

<13>

R₁은 R₆OC(O), R₇C(O), R₁₆SC(O), R₁₇S, R₁₈C(S) 또는 하기의 기들로부터 선택된 기를 나타내며



<14>

R₂는 H, CN, NO₂, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₁₂)알킬을 나타내며; 추가로 R₂는 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(O), (C₁-C₁₂)알킬티오C(O), (C₁-C₁₂)알킬C(S), (C₁-C₁₂)알콕시, (C₁-C₁₂)알콕시C(O), (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C₁-C₁₂)알킬C(O), 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C(O), 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬C(O), (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐 (C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설포닐 또는 화학식 NR^{a(2)}R^{b(2)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(2)} 그리고 R^{b(2)}는 독립적으로 H, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(2)}와 R^{b(2)}는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<16>

추가로, R₁ + R₂는 (페리딘 고리의 2개의 탄소 원자와) 함께 5-원 또는 6-원 고리형 락톤을 형성할 수 있으며;

<17>

R₃은 H, CN, NO₂, 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₁₂)알킬을 나타내며; 추가로 R₃은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(O), (C₁-C₁₂)알콕시, (C₁-C₁₂)알킬티오C(O), (C₁-C₁₂)알킬C(S), (C₁-C₁₂)알콕시C(O), (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C₁-C₁₂)알킬C(O), 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C(O), 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬C(O), (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설포닐 또는 화학

식 $NR^{a(3)}R^{b(3)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(3)}$ 그리고 $R^{b(3)}$ 은 독립적으로 H, (C_1-C_{12}) 알킬, (C_1-C_{12}) 알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(3)}$ 와 $R^{b(3)}$ 은 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<18> R_4 는 H, CN, NO₂, 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, COOH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며; 추가로 R_4 는 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12}) 알킬C(O), (C_1-C_{12}) 알킬사이클로알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시를 나타내며 여기서 알콕시기는 OH 및/또는 COOH에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 추가로 R_4 는 (C_1-C_{12}) 알킬티오C(O), (C_1-C_{12}) 알킬C(S), (C_1-C_{12}) 알콕시C(O), (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C_1-C_{12})알킬C(O), 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C(O), 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬C(O), (C_1-C_{12}) 알킬설피닐, (C_1-C_{12}) 알킬설포닐, (C_1-C_{12}) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(4)}R^{b(4)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(4)}$ 및 $R^{b(4)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_{12}) 알킬, (C_1-C_{12}) 알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(4)}$ 와 $R^{b(4)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<19> R_5 는 H 또는 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며;

<20> R_6 은 산소에 의해 선택적으로 차단되고, (단 임의의 그러한 산소는 R_6 기를 연결하는 에스테르-산소로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함) 그리고/또는 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며, 추가로 R_6 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

<21> R_7 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며, 추가로 R_7 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_{12}) 알킬설피닐, (C_1-C_{12}) 알킬설포닐, (C_1-C_{12}) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐을 나타내며;

<22> R_8 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며, 추가로 R_8 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_{12}) 알킬설피닐, (C_1-C_{12}) 알킬설포닐, (C_1-C_{12}) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐을 나타내며;

<23> R_9 는 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며, 추가로 R_9 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

<24> R_{10} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며, 추가로 R_{10} 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_{12}) 알킬설피닐, (C_1-C_{12}) 알킬설포닐, (C_1-C_{12}) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐을 나타내며;

C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐을 나타내며;

<25> R_{11} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며, 추가로 R_{11} 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_{12}) 알킬설피닐, (C_1-C_{12}) 알킬설포닐, (C_1-C_{12}) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐을 나타내며;

<26> R_{12} 는 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며, 추가로 R_{12} 는 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤�테로사이클릴, (C_1-C_{12}) 알킬설피닐, (C_1-C_{12}) 알킬설포닐, (C_1-C_{12}) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐을 나타내며;

<27> R_{13} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며, 추가로 R_{13} 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤�테로사이클릴, (C_1-C_{12}) 알킬설피닐, (C_1-C_{12}) 알킬설포닐, (C_1-C_{12}) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐을 나타내며;

<28> R_{14} 는 H, OH (단 OH 기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 그리고 헤�테로사이클릴로 선택적으로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며; 추가로 R_{14} 는 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12}) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤�테로사이클릴, (C_1-C_{12}) 알킬설피닐, (C_1-C_{12}) 알킬설포닐, (C_1-C_{12}) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐, 화학식 $NR^{a(14)}R^{b(14)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(14)}$ 그리고 $R^{b(14)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_{12}) 알킬, (C_1-C_{12}) 알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(14)}$ 와 $R^{b(14)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<29> R_{15} 는 H, OH (단 OH 기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤�테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 나타내며;

C_{12})알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 그리고 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환된 (C_1-C_{12})알킬을 나타내며; 추가로 R_{15} 는 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_1-C_{12})알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(15)}R^{b(15)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(15)}$ 그리고 $R^{b(15)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(15)}$ 와 $R^{b(15)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<30> R_{16} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12})알킬을 나타내며; 추가로 R_{16} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_2-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

<31> R_{17} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12})알킬을 나타내며; 추가로 R_{17} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

<32> R_{18} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_{12})알킬을 나타내며; 추가로 R_{18} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

<33> R^c 는 (C_3-C_8)사이클로알킬, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며, 그리고 이들 기 중 임의의 것은 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자 및/또는 1 이상의 다음의 기, OH, CN, NO_2 , (C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알콕시C(O), (C_1-C_{12})알콕시, 할로겐 치환된 (C_1-C_{12})알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, 아릴, 헤�테로사이클릴, (C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_1-C_{12})알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬티오, 아릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬티오, 헤�테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_{12})알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설피닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_{12})알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(Rc)}R^{b(Rc)}$ 의 기로 선택적으로 치환되며 여기서 $R^{a(Rc)}$ 그리고 $R^{b(Rc)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_{12})알킬, (C_1-C_{12})알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(Rc)}$ 와 $R^{b(Rc)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<34> X는 단일 결합, 이미노 (-NH-), 메틸렌 (- CH_2-), 이미노메틸렌 (- CH_2-NH-) (여기서 탄소가 B-고리/고리 시스템에 연결됨), 메틸렌이미노 (-NH- CH_2-)(여기서 질소가 B-고리/고리 시스템에 연결됨)를 나타내며, 이들 기 중의 임의의 탄소 및/또는 질소는 (C_1-C_6)알킬에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 추가로 X는 ($-CH_2-$)_n 기(여기서 n=2-6임)를 나타낼 수 있으며, 이것은 임의로 불포화되고/되거나 할로겐, 하이드록실 또는 (C_1-C_6)알킬 중에서 선택된 1 이상의 치환기에 의해 치환되며;

<35> B는 1 이상의 질소 및 임의로 산소 또는 황으로부터 선택된 1 이상의 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 4-원 내지 11-원 헤테로사이클릭 고리/고리 시스템이며, 여기서 질소는 피리딘-고리에 연결되며 (화학식 I에 따라) 그리고 추가로 B-고리/고리 시스템은 그 위치 중 다른 위치에서 X에 연결되며, 치환기 R_{14} 와 R_{15} 는 (이러한 연결에 의해) 4급 암모늄 화합물이 형성되지 않는 방식으로 B 고리/고리 시스템에 연결된다.

- <36> 각각의 다양한 기에 대한 바람직한 값들은 다음과 같다. 그런 값들은 적절한 경우 앞서 정의되거나 또는 나중에 정의하는 임의의 값, 정의, 청구의 범위, 실시태양 또는 구체예와 함께 사용될 수 있다. 특별히, 각각은 화학식 (I)의 광범위한 정의에 대해 개별 한정으로서 사용할 수 있다.
- <37> 의심을 피하기 위해 본 명세서에서 기를 '앞서 정의한' 또는 '상기에서 정의한' ('hereinbefore defined', 'defined hereinbefore' or 'defined above')으로 보장하는 경우 상기 기는 최초로 언급하고 그리고 가장 넓은 정의 뿐 아니라 그 기에 대한 특별한 정의 각각 그리고 전체를 포괄하는 것으로 이해된다.
- <38> 화학식 I 화합물들이 키랄 중심을 가지는 경우, 본 발명의 화합물들은 광학적으로 활성인거나 또는 라세미체로 존재할 수 있으며, 그리고 분리할 수 있는 것으로 이해된다. 본 발명은 P2Y₁₂ 수용체 길항제로서 작용하는 화학식 I 화합물들의 임의의 광학적 활성형 또는 라세미체를 포함한다. 광학적으로 활성인 형태의 합성은 본 기술 분야에서 주지된 유기 화학의 표준 기술, 예컨대, 라세미체 혼합물의 분할(resolution), 키랄 크로마토그래피, 광학 활성인 출발 물질로부터의 합성 또는 비대칭 합성에 의해 실시할 수 있다.
- <39> 화학식 I의 화합물이 호변이성(tautomerism)의 현상을 나타낼 수 있으며, 본 발명은 P2Y₁₂ 수용체 길항제인 화학식 I의 화합물의 임의의 호변이성 형태를 포함하는 것으로 또한 이해된다.
- <40> 본 발명의 화합물들이 용매화물, 그리고 특별히 수화물로서 존재하는 한, 이들은 본 발명의 일부에 포함되는 것으로 또한 이해된다.
- <41> 일반 용어 예컨대 "알킬"은 직쇄와 분지쇄 둘다 예컨대 부틸 그리고 tert-부틸을 포함하는 것으로 또한 이해된다. 그렇지만, 특정 용어 예컨대 "부틸"을 사용하는 경우, 그것은 직쇄 또는 "노말(normal)" 부틸기에 대해서 한정적이며, 분지쇄 이성체 예컨대 "t-부틸"은 의도되는 경우에 특이적으로 언급하게 된다.
- <42> 하나의 구체예에서 알킬은 비치환되거나 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자 및/또는 1 이상의 다음의 기, OH, CN, NO₂, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알콕시C(O), (C₁-C₁₂)알콕시, 할로겐 치환된 (C₁-C₁₂)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(G-C₁₂)알킬티오, 헤테로사이클릴(G-C₁₂)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(G-C₁₂)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(G-C₁₂)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설포닐 또는 화학식 NR^aR^b 기에 의해 치환되며 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^a와 R^b는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타낸다.
- <43> 1 이상의 할로겐 원자 (F, Cl, Br, I)에 의해 치환되는 경우 알킬의 하나의 구체예는, 예컨대, 1 이상의 불소 원자, 또는 혼성된 할로겐 원자에 의해 치환된 (C₁-C₆)알킬을 포함한다. 할로겐 치환된 알킬의 다른 구체예는 퍼플루오로알킬기 예컨대 트리플루오로메틸을 포함한다.
- <44> 용어 "사이클로알킬"은 일반적으로 치환되거나 또는 비치환된 (C₃-C₆), 다른 체인 길이를 언급하지 않았다면, 고리형 탄화수소를 의미한다.
- <45> 하나의 구체예에서 사이클로알킬은 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자 및/또는 1 이상의 다음의 기, OH, CN, NO₂, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알콕시C(O), (C₁-C₁₂)알콕시, 할로겐 치환된 (C₁-C₁₂)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(G-C₁₂)알킬티오, 헤테로사이클릴(G-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(G-C₁₂)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(G-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(G-C₁₂)알킬설포닐 또는 기 NR^aR^b에 의해 치환되며 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^a와 R^b는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타낸다.
- <46> 용어 아릴은 치환되거나 또는 비치환된 (C₆-C₁₄) 방향족 탄화수소를 의미하며 그리고 페닐, 나프틸, 테트라하이

드로나프틸, 인데닐, 인다닐, 안트라세닐, 펜안트레닐, 그리고 플루오레닐을 포함하지만, 이것 만으로 제한하는 것은 아니다.

<47> 하나의 구체예에서 아릴은 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자 및/또는 1 이상의 다음의 기, OH, CN, NO₂, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알콕시C(O), (C₁-C₁₂)알콕시, 할로겐 치환된 (C₁-C₁₂)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설포닐 또는 화학식 NR^aR^b의 기에 의해 치환되며 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알콕시C(O)를 나타내거나 또는 R^a와 R^b는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타낸다.

<48> 용어 "헤테로사이클릴"은 치환되거나 또는 비치환된 4-원 내지 10-원 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 고리 시스템을 의미하며 여기서 고리 또는 고리들 중의 1 이상의 원자는 탄소 이외의 원소, 예컨대 질소, 산소 또는 황이며, 특히 4-, 5- 또는 6- 원 방향족 또는 지방족 헤테로사이클릭 기는, 아제티딘, 푸란, 티오펜, 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 디옥솔란, 옥사티올란, 옥사졸란, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 이소티아졸, 옥사디아졸, 푸라잔, 트리아졸, 티아디아졸, 파이란, 피리딘, 피페리딘, 디옥산, 모폴린, 디티안, 옥사티안, 티오모폴린, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피페라진, 트리아진, 티아디아진, 디티아진, 아자인돌, 아자인돌린, 인돌, 인돌린, 나프티리딘, 벤즈옥사디아졸, 디하이드로벤조디옥신, 벤조티오펜, 벤조티아디아졸, 이미다조티아졸, 2,3-디하이드로벤조푸란, 이소옥사졸, 1,2-벤즈이소옥사졸, 디하이드로피라졸 기를 포함하지만 이것 만으로 제한하는 것은 아니며, 그리고 상기 확인된 기들의 모든 이성체를 포함하는 것으로 이해되어져야 한다. 전술한 기, 예컨대 아제티디닐에 대해, 용어 "아제티디닐" 뿐 아니라 "아제티디닐렌" 등은 모든 가능한 위치 이성체(regio isomers)를 포함하는 것으로 이해되어져야 한다. 추가로, 용어 헤테로사이클릴은 하나의 변수에 대한 주어진 가능한 구체예 중에서 하나의 선택에 의해 구체화될 수 있고 그리고 다른 변수에 대한 다른 (또는 동일한) 선택에 의해 구체화될 수 있는 것으로 이해되며, 예컨대 헤테로사이클릴로서 선택되는 경우 R₄는 푸란일 수 있으며, R^c는 (또한 헤테로사이클릴로서 선택되는 경우) 피롤일 수 있다.

<49> 하나의 구체예에서 헤테로사이클릴은 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자 및/또는 1 이상의 다음의 기, OH, CN, NO₂, (C₁-C₁₂)알킬; (C₁-C₁₂)알콕시C(O), (C₁-C₁₂)알콕시, 할로겐 치환된 (C₁-C₁₂)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₁-C₁₂)알킬설포닐, (C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬티오, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₁₂)알킬설포닐, 헤테로사이클릴 (C₁-C₁₂)알킬티오, 헤테로사이클릴 (C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₁₂)알킬설포닐 또는 화학식 NR^aR^b의 기에 의해 치환되며 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₁₂)알콕시C(O)을 나타내거나 또는 R^a와 R^b는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타낸다.

<50> 본 발명의 다른 구체예에서 헤테로사이클릴 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 방향족 5-원 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리, 그리고 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하면서 벤젠 고리와 융합된 방향족 5-원 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리를 포함한다;

<51> 본 발명의 대안의 구체예에서 헤테로사이클릴 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하면서 벤젠 고리와 융합된 비-방향족 5-원 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리이다.

<52> 본 발명의 추가 구체예에서 헤테로사이클릴 기는 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이미다졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 티아졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 1,2,3-트리아졸일, 1,2,4-트리아졸일, 벤즈푸라닐, 퀴놀일, 이소퀴놀일, 벤즈이미다졸일, 인돌일, 벤즈디하이드로푸라닐, 벤조디옥솔일 (예컨대 1,3-벤조디옥솔일), 벤즈옥사디아졸, 디하이드로벤조디옥신, 벤조티오펜, 벤조티아디아졸, 이미다조티아졸, 2,3-디하이드로벤조푸란, 이소옥사졸, 디하이드로피라졸 그리고 벤즈디옥사닐 (예컨대 1,4-벤즈디옥사닐)

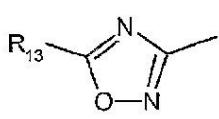
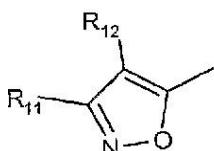
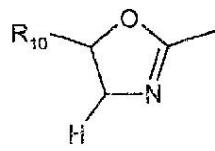
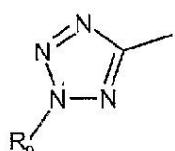
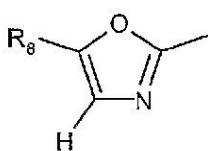
중에서 선택된 기를 포함한다. 더 특별한 값은, 예컨대, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 벤즈옥사디아졸, 디하이드로벤조디옥신, 벤조티오펜, 벤조티아디아졸, 이미다조티아졸, 2,3-디하이드로벤조푸란, 이소옥사졸, 1,2-벤즈이소옥사졸, 디하이드로피라졸 또는 벤즈디옥사닐 (예컨대 1,4-벤즈디옥사닐)을 포함한다.

<53> 본 발명의 더 추가의 구체예에서 헤테로사이클릴 기는 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 벤즈옥사디아졸, 디하이드로벤조디옥신, 벤조티오펜, 벤조티아디아졸, 이미다조티아졸, 2,3-디하이드로벤조푸란, 이소옥사졸, 1,2-벤즈이소옥사졸 또는 디하이드로피라졸 중에서 선택된 기이다.

<54> 본 발명의 하나의 구체예에서 R은 $R_6OC(O)$ 를 나타낸다.

<55> 본 발명의 다른 구체예에서 R은 $R_7C(O)$ 를 나타낸다.

<56> 더 다른 구체예에서 R은 하기의 기들로부터 선택된 기를 나타낸다:

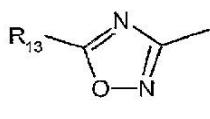
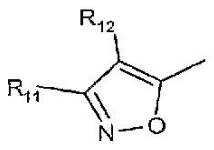
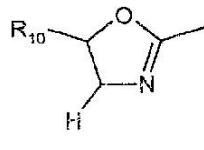
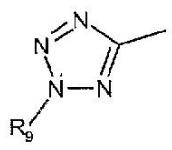
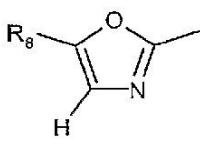


<57>

<58> 본 발명의 추가 구체예에서 R_1 은 $R_6OC(O)$ 및 $R_7C(O)$ 중에서 선택되며 여기서 R_6 은 메틸, 에틸, 이소프로필, n-부틸, n-프로필, 네오펜틸, tert-부틸 및 2,2-디메틸프로필일 수 있으며 그리고 여기서 R_7 은 n-프로필 또는 사이클로프로필일 수 있다.

<59>

R_1 은 또한 하기의 기들로부터 선택된 기로 구체화되며:



<60>

<61> 여기서 R_8 , R_9 , R_{11} , R_{12} 및 R_{13} 은 H, (C_1-C_6)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸로부터 선택되며; 그리고 R_{10} 은 (C_1-C_6)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸로부터 선택된다.

<62>

R_8 기에 대한 다른 구체예에서 이기는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 n-부틸 중에서 선택될 수 있다.

<63>

R_2 에 대한 구체예는, 예컨대, H, (C_1-C_4)알킬 및 트리플루오로메틸을 포함한다. R_2 에 대한 다른 구체예는 트리플루오로메틸, 메틸, 에틸, 이소-프로필, 폐닐, 메톡시, 또는 치환되지 않거나 또는 선택적으로 메틸로 치환된 아미노이다.

<64>

R_3 에 대한 구체예는, 예컨대, H, 메틸, 메틸설피닐, 하이드록시메틸, 메톡시 또는 비치환되거나 또는 1 또는 2 개의 메틸기에 의해 임의로 치환된 아미노를 포함한다.

- <65> R_4 에 대한 구체예는 H, 할로겐 예컨대 클로로, 메틸, 시아노, 니트로, 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 메틸기에 의해 임의로 치환된 아미노 및 (2,2-디메틸프로파노일)아미노를 포함한다.
- <66> R_5 에 대한 다른 구체예는 수소 및 메틸이다. R 에 대한 더 다른 구체예는 수소이다.
- <67> R_8 에 대한 추가 구체예는, 수소, 메틸 및 에틸을 포함한다.
- <68> R_9 에 대한 추가 구체예는, 수소, 메틸 및 에틸을 포함한다.
- <69> R_{10} 에 대한 추가 구체예는, 메틸 및 에틸을 포함한다.
- <70> R_{11} 에 대한 추가 구체예는, 메틸을 포함한다.
- <71> R_{12} 에 대한 추가 구체예는, 수소를 포함한다.
- <72> R_{13} 에 대한 추가 구체예는, 수소, 메틸 및 에틸을 포함한다.
- <73> R_{14} 에 대한 추가 구체예는, 예컨대, 수소, 메틸, tert-부톡시카보닐, 2-카복시에틸, 및 3-tert-부톡시-3-옥소-프로필을 포함한다.
- <74> R_{14} 에 대한 다른 추가 구체예는, 예컨대, 메틸, 2-카복시에틸, 및 3-tert-부톡시-3-옥소-프로필을 포함한다.
- <75> R^c 에 대한 추가 구체예는 아릴 또는 헤테로사이클릴, 더 특별하게는, 아릴 또는 방향족 헤테로사이클릴을 포함한다.
- <76> R^c 에 대한 다른 구체예는, 아릴 예컨대 폐닐과 방향족 헤테로사이클릴 예컨대 티에닐을 포함한다.
- <77> R^c 에 대한 다른 구체예는 임의로 치환될 수 있는 폐닐을 포함한다.
- <78> 특별한 구체예에서 R^c 는 아릴, 헤테로사이클릴 또는 (C_3 - C_6)사이클로알킬을 나타내며, 그리고 이들 기 중 임의의 것은 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자 및/또는 1 이상의 다음의 기, OH, CN, NO₂, (C_1 - C_{12})알킬, (C_1 - C_{12})알콕시C(O), (C_1 - C_{12})알콕시, 할로겐 치환된 (C_1 - C_{12})알킬, (C_3 - C_6)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1 - C_{12})알킬설피닐, (C_1 - C_{12})알킬설포닐, (C_1 - C_{12})알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1 - C_{12})알킬티오, 아릴(C_1 - C_{12})알킬설피닐, 아릴(C_1 - C_{12})알킬설포닐, 헤테로사이클릴(G - C_{12})알킬티오, 헤테로사이클릴(G - C_{12})알킬설피닐, 헤테로사이클릴(G - C_{12})알킬설포닐, (C_3 - C_6)사이클로알킬(G - C_{12})알킬티오, (C_3 - C_6)사이클로알킬(G - C_{12})알킬설피닐, (C_3 - C_6)사이클로알킬(G - C_{12})알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(Rc)}R^{b(Rc)}$ 의 기에 의해 임의로 치환되며 여기서 $R^{a(Rc)}$ ^{c)}와 $R^{b(Rc)}$ 는 독립적으로 H, (C_1 - C_{12})알킬, (C_1 - C_{12})알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(Rc)}$ 와 $R^{b(Rc)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타낸다;
- <79> R^c 에 대한 더 추가 구체예는 2,3,4 또는 5-위치에서 임의로 치환된 폐닐 뿐 아니라 임의의 그들의 조합을 포함한다. 치환기의 예는 시아노, 테트라졸-5-일, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로, 클로로, 브로모 메틸설피닐, 니트로, 3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일을 포함한다. 2 개의 인접한 위치 (예컨대 2,3)가 또한 연결되어 고리를 형성할 수 있다. 그런 치환의 예는 2-나프틸이다. 헤테로아릴에 대한 추가로 더 특정한 값은 2-클로로-5-티에닐, 3-브로모-5-클로로-2-티에닐, 2,1,3-벤즈옥사디아졸-4-일, 2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일, 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일, 5-클로로-3-메틸-1-벤조티엔-2-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4-일, 2,5-디메틸-3-푸릴, 6-클로로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-일, 5-클로로-3-티에닐, 5-이소옥사졸-5-일-2-티에닐, 5-이소옥사졸-3-일-2-티에닐, 4-브로모-5-클로로-2-티에닐, 5-브로모-6-클로로피리딘-3-일, 5-브로모-2-티에닐, 5-피리딘-2-일-2-티에닐, 2,5-디클로로-3-티에닐, 4,5-디클로로-2-티에닐, 벤조티엔-3-일, 2,5-디메틸-3-티에닐, 3-티에닐, 2-티에닐, 5-메틸이소옥사졸-4-일, 피리딘-3-일, [1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일]-2-티에닐, 5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일, 4-[(4-클로로페닐)설포닐]-3-메틸-2-티에닐, 5-(메톡시카보

닐)-2-푸릴 그리고 4-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-푸릴이다.

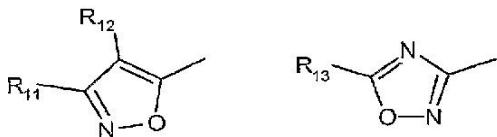
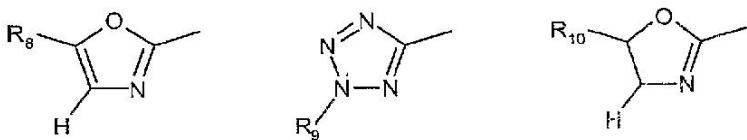
<80> B 고리/고리 시스템에 대한 적절한 값은, 예컨대, 디아제파닐렌, 피페라지닐렌, 피페리디닐렌, 피롤리디닐렌 및 아제티디닐렌을 포함하며, 여기서 이들 중 임의의 것은 그들의 이성체형 중 임의의 것으로 존재할 수 있다 (예컨대 피페라진-테트라하이드로파리다진-테트라하이드로파리미딘).

<81> B 고리/고리 시스템에 대한 구체예는, 예컨대, 디아제파닐렌, 피페라지닐렌, 피페리디닐렌, 피롤리디닐렌 및 아제티디닐렌을 포함한다. 추가 구체예는 (C_1 - C_6)알킬기를 갖는 R_{14} 로 치환된 이들 기를 포함하며, 여기서 (C_1 - C_6)알킬기는 $COOR^d$ 기, 예컨대 2-카복시에틸기에 의해 임의로 치환되며, 그리고 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_{12})알킬을 나타낸다.

<82> 전술한 B 고리/고리 시스템에 대한 대안의 구체예에서, 그 구체예는, 예컨대, 디아제파닐렌, 피페라지닐렌, 피페리디닐렌, 피롤리디닐렌 또는 아제티디닐렌기를 포함하며 이들은 (C_1 - C_6)알킬기를 가지는 R_{14} 에 의해 치환된 기이며, 여기서 (C_1 - C_6)알킬기는 $COOR^d$ 기, 예컨대 2-카복시에틸기에 의해 임의로 치환되며, 그리고 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타낸다.

<83> 화학식 I의 두번째 구체예는 다음과 같이 정의한다;

<84> R_1 은 $R_6OC(O)$, $R_7C(O)$, $R_{16}SC(O)$, $R_{17}S$, $R_{18}C(S)$ 또는 하기의 기들로부터 선택된 기를 나타내며;



<85>

<86> R_2 는 H, CN, NO_2 , 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_2 는 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알킬C(O), (C_1 - C_6)알콕시, (C_1 - C_6)알킬티오C(O), (C_1 - C_6)알킬C(S), (C_1 - C_6)알콕시C(O), (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C_1 - C_6)알킬C(O), 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C(O), 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬C(O), (C_1 - C_6)알킬설피닐, (C_1 - C_6)알킬설포닐, (C_1 - C_6)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1 - C_6)알킬티오, 아릴(C_1 - C_6)알킬설피닐, 아릴(C_1 - C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1 - C_6)알킬설포닐, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬티오, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬설피닐, (C_3 - C_6)사이클로알킬(C_1 - C_6)알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(2)}R^{b(2)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(2)}$ 및 $R^{b(2)}$ 는 독립적으로 H, (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(2)}$ 와 $R^{b(2)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<87>

추가로, $R_1 + R_2$ 는 (피리딘 고리로부터의 2개의 탄소와) 함께 5-원 또는 6-원 고리형 락톤을 형성할 수 있으며;

<88>

R_3 은 H, CN, NO_2 , 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1 - C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_3 은 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)알킬C(O), (C_1 - C_6)알콕시, (C_1 - C_6)알킬티오C(O), (C_1 - C_6)알킬C(S), (C_1 - C_6)알콕시C(O), (C_3 - C_6)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C_1 - C_6)알킬C(O), 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴

C(O), 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬C(O), (C₁-C₆)알킬설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐, (C₁-C₆)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₆)알킬티오, 아릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₆)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬티오, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설피닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설포닐 또는 화학식 NR^{a(3)}R^{b(3)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(3)} 및 R^{b(3)}은 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(3)}과 R^{b(3)}은 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<89> R₄는 H, CN, NO₂, 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, COOH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₄는 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O), (C₁-C₆)알콕시를 나타내며 여기서 알콕시기는 OH 및/ 또는 COOH에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 추가로 R₄는 (C₁-C₆)알킬티오C(O), (C₁-C₆)알킬C(S), (C₁-C₆)알콕시C(O), (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C₁-C₆)알킬C(O), 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C(O), 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬C(O), (C₁-C₆)알킬설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐, (C₁-C₆)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₆)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬티오, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설피닐 또는 화학식 NR^{a(4)}R^{b(4)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(4)} 및 R^{b(4)}은 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(4)}과 R^{b(4)}는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<90> R₅는 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

<91> R₆은 산소에 의해 선택적으로 중단되고(단 임의의 그러한 산소는 R₆ 기를 연결하는 에스테르-산소로부터 적어도 1개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함)/되거나, OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며, 추가로 R₆은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₂-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

<92> R₇은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₇은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

<93> R₈은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₈은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C₁-C₆)알킬설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐, (C₁-C₆)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₆)알킬티오, 아릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₆)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬티오, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬설포닐, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설피닐 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설포닐을 나타내며;

<94> R₉는 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₉은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내며;

<95> R₁₀은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₁₀은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-

(C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6) 알킬설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐, (C_1-C_6) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴 (C_1-C_6) 알킬티오, 아릴 (C_1-C_6) 알킬설피닐, 아릴 (C_1-C_6) 알킬설포닐, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬티오, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬설피닐, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬설포닐을 나타내며;

<96> R_{11} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬을 나타내며; 추가로 R_{11} 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6) 알킬설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐, (C_1-C_6) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴 (C_1-C_6) 알킬티오, 아릴 (C_1-C_6) 알킬설피닐, 아릴 (C_1-C_6) 알킬설포닐, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬티오, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬설피닐, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬설포닐을 나타내며;

<97> R_{12} 는 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬을 나타내며; 추가로 R_{12} 는 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6) 알킬설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐, (C_1-C_6) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴 (C_1-C_6) 알킬티오, 아릴 (C_1-C_6) 알킬설피닐, 아릴 (C_1-C_6) 알킬설포닐, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬티오, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬설피닐, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬설포닐을 나타내며;

<98> R_{13} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬을 나타내며; 추가로 R_{13} 은 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6) 알킬설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐, (C_1-C_6) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴 (C_1-C_6) 알킬티오, 아릴 (C_1-C_6) 알킬설피닐, 아릴 (C_1-C_6) 알킬설포닐, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬티오, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬설피닐, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬설피닐 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬설포닐을 나타내며;

<99> R_{14} 는 H, OH (단 OH 기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 그리고 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬을 나타내며; 추가로 R_{14} 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C_3-C_6) 사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6) 알킬설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐, (C_1-C_6) 알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴 (C_1-C_6) 알킬티오, 아릴 (C_1-C_6) 알킬설피닐, 아릴 (C_1-C_6) 알킬설포닐, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬티오, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬설피닐, 헤테로사이클릴 (C_1-C_6) 알킬설포닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬티오, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬설피닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(14)}R^{b(14)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(14)}$ 그리고 $R^{b(14)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬C(0)를 나타내거나 또는 $R^{a(14)}$ 와 $R^{b(14)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지

리딘을 나타내며;

<100> R_{15} 는 H, OH (단 OH 기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 그리고 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{15} 는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_6)알킬티오, 아릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 아릴 (C_1-C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬설피닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(15)}R^{b(15)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(15)}$ 그리고 $R^{b(15)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(15)}$ 와 $R^{b(15)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<101> R_{16} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{16} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_2-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

<102> R_{17} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{17} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

<103> R_{18} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{18} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

<104> R^c 는 (C_3-C_8)사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며, 그리고 이들 기 중 임의의 것은 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자 및/또는 1 이상의 다음의 기, OH, CN, NO_2 , (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시C(O), (C_1-C_6)알콕시, 할로겐 치환된 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C_1-C_6)알킬티오, 아릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 아릴(C_1-C_6)알킬설포닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬티오, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설피닐, 헤테로사이클릴(C_1-C_6)알킬설포닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬티오, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬설피닐, (C_3-C_6)사이클로알킬(C_1-C_6)알킬설포닐 또는 화학식 $NR^{a(Rc)}R^{b(Rc)}$ 의 기에 의해 임의로 치환되며 여기서 $R^{a(Rc)}$ 및 $R^{b(Rc)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(Rc)}$ 와 $R^{b(Rc)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

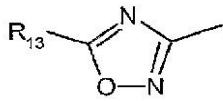
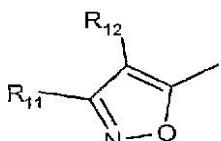
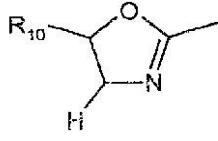
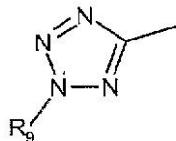
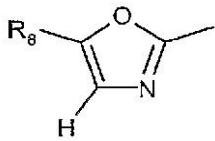
<105> X는 단일 결합, 이미노 ($-NH-$), 메틸렌 ($-CH_2-$), 이미노메틸렌 ($-CH_2-NH-$) (여기서 탄소는 B-고리/고리 시스템에 연결됨), 메틸렌이미노 ($-NH-CH_2-$) (여기서 질소는 B-고리/고리 시스템에 연결됨)를 나타내고, 이들 기 중 임의의 탄소 및/또는 질소는 (C_1-C_6)알킬에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 추가로 X는 ($-CH_2-$)_n 기 (여기서 n= 2-6임)를 나타낼 수 있으며, 이것은 임의로 불포화되고/되거나 할로겐, 하이드록실 또는 (C_1-C_6)알킬 중에서 선택된 1 이상의 치환기에 의해 치환되며;

<106> B는 1 이상의 질소, 및 임의로 산소 또는 황으로부터 선택된 1 이상의 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이

사이클릭, 4-원 내지 11-원 헤테로사이클릭 고리/고리 시스템이며, 여기서 질소는 피리딘-고리 (화학식 I에 따라)에 연결되며 그리고 추가로 B-고리/고리 시스템은 그 위치 중 다른 위치에서 X에 연결되며, 치환기 R₁₄와 R₁₅는 (이들 연결에 의해) 4급 암모늄 화합물이 형성되지 않는 방식으로 B 고리/고리 시스템에 연결된다.

<107> 화학식 I의 세번째 구체예는 다음과 같이 정의한다;

<108> R₁은 R₆OC(O), R₇C(O), 또는 하기의 기들로부터 선택된 기를 나타내며;



<109> R₂는 H, CN, NO₂, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₂는 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O), (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오C(O), (C₁-C₆)알킬C(S), (C₁-C₆)알콕시C(O), (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C₁-C₆)알킬C(O), 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C(O), 헤테로사이클릴(C₁-C₆)알킬C(O) 또는 화학식 NR^{a(2)}R^{b(2)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(2)} 그리고 R^{b(2)}는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(2)}와 R^{b(2)}는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<110> R₃은 H, CN, NO₂, 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₃은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O), (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오C(O), (C₁-C₆)알킬C(S), (C₁-C₆)알콕시C(O), (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C₁-C₆)알킬C(O), 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴C(O), 헤�테로사이클릴(C₁-C₆)알킬C(O), (C₁-C₆)알킬설피닐, 또는 화학식 NR^{a(3)}R^{b(3)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(3)} 그리고 R^{b(3)}은 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(3)}과 R^{b(3)}는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<111> R₄는 H, CN, NO₂, 할로겐 (F, Cl, Br, I), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, COOH, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 추가로 R₄는 (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O), (C₁-C₆)알콕시를 나타내며 여기서 알콕시기는 OH 및/ 또는 COOH에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 추가로 R₄는 (C₁-C₆)알킬티오C(O), (C₁-C₆)알킬C(S), (C₁-C₆)알콕시C(O), (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 아릴C(O), 아릴(C₁-C₆)알킬C(O), 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴C(O), 헤�테로사이클릴(C₁-C₆)알킬C(O) 또는 화학식 NR^{a(4)}R^{b(4)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(4)} 및 R^{b(4)}는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(4)}와 R^{b(4)}는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<112> R₅는 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

<113> R₆은 산소에 의해 임의로 중단되고(단 임의의 그러한 산소는 R₆ 기를 연결하는 에스테르-산소로부터 적어도 1개

의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함)/되거나, OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며, 추가로 R_6 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;

<115> R_7 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 OH, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_7 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

<116> R_8 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_8 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

<117> R_9 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_9 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

<118> R_{10} 은 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{10} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

<119> R_{11} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{11} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

<120> R_{12} 는 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{12} 는 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

<121> R_{13} 은 H, 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{13} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며;

<122> R_{14} 는 H, OH (단 OH기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 그리고 헤�테로사이클릴로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{14} 는 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)사이클로알콕시, 아릴, 헤�테로사이클릴 또는 화학식 $NR^{a(14)}R^{b(14)}$ 의 기를 나타내며 여기서 $R^{a(14)}$ 및 $R^{b(14)}$ 는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬C(O)를 나타내거나 또는 $R^{a(14)}$ 와 $R^{b(14)}$ 는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<123> R_{15} 는 H, OH (단 OH기는 B 고리/고리 시스템 중의 임의의 헤�테로원자로부터 적어도 2개의 탄소 원자를 두고 떨어져 있어야 함), 산소에 의해 임의로 중단되고/되거나 1 이상의 OH, COOH 및 $COOR^d$ 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 여기서 R^d 는 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴 또는 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, OH, 아릴, 사이클로알킬 그리고 헤�테로사이클릴로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며; 추가로 R_{15} 는

아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자, (C₃-C₆)사이클로알킬, 하이드록시 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)사이클로알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 화학식 NR^{a(15)}R^{b(15)}의 기를 나타내며 여기서 R^{a(15)} 및 R^{b(15)}는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬C(O)를 나타내거나 또는 R^{a(15)}와 R^{b(15)}는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 아지리딘을 나타내며;

<124> R^c는 (C₃-C₈)사이클로알킬, 아릴 또는 헤�테로사이클릴을 나타내며, 그리고 1 이상의 할로겐 (F, Cl, Br, I) 원자 및/또는 1 이상의 다음의 기, OH, CN, NO₂, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로 치환된 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬, 아릴, 헤�테로사이클릴, (C₁-C₆)알킬설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐, (C₁-C₆)알킬티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오, 아릴(C₁-C₆)알킬티오, 아릴(C₁-C₆)알킬설피닐, 아릴(C₁-C₆)알킬설포닐, 헤�테로사이클릴(C₁-C₆)알킬티오, (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설피닐 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬설포닐에 의해 임의로 치환되며;

<125> X는 단일 결합, 이미노 (-NH-), 메틸렌 (-CH₂-), 이미노메틸렌 (-CH₂-NH-) (여기서 탄소는 B-고리/고리 시스템에 연결됨), 메틸렌이미노 (-NH-CH₂-) (여기서 질소는 B-고리/고리 시스템에 연결됨)를 나타내며, 이를 기 중 임의의 탄소 및/또는 질소는 (C₁-C₆)알킬에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 추가로 X는 (-CH₂-)_n 기(여기서 n= 2-6임)를 나타낼 수 있으며, 이것은 임의로 불포화되고/되거나 할로겐, 하이드록실 또는 (C₁-C₆)알킬 중에서 선택된 1 이상의 치환기에 의해 치환되며;

<126> B는 1 이상의 질소, 및 임의로 산소 또는 황으로부터 선택된 1 이상의 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 4-원 내지 11-원 헤테로사이클릭 고리/고리 시스템이며, 여기서 질소는 피리딘-고리 (화학식 I에 따라)에 연결되며 그리고 추가로 B-고리/고리 시스템은 그 위치 중 다른 위치에서 X에 연결되며, 치환기 R₁₄와 R₁₅는 (이들 연결에 의해) 4급 암모늄 화합물이 형성되지 않는 방식으로 B 고리/고리 시스템에 연결된다.

<127> 화학식 I의 네번째 구체예는 다음과 같이 정의한다;

<128> R₁은 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, (n-프로필)-옥시카보닐, (이소-프로필)-옥시카보닐, (n-부틸)-옥시카보닐, (tert-부틸)-옥시카보닐, (3-메틸-부틸)-옥시카보닐, (2,2-디메틸-프로필)-옥시카보닐, n-프로필카보닐, (사이클로-프로필)-카보닐, 3-메틸이소옥사졸-5-일, 2-에틸-2H-테트라졸-5-일, 5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일, 5-메틸-1,3-옥사졸-2-일, 5-에틸-1,3-옥사졸-2-일, 5-프로필-1,3-옥사졸-2-일 및 5-부틸-1,3-옥사졸-2-일로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<129> R₂는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시, 페닐, 아미노 및 메틸아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<130> R₃은 H, 아미노, 메틸, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메톡시, 메틸설피닐 그리고 하이드록시메틸로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<131> R₄는 H, 메틸, 클로로, 시아노, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 이소프로필아미노, 아세틸아미노, (2,2-디메틸프로파노일)아미노 및 니트로로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<132> R₅는 H 및 메틸로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<133> R₁₄는 H, 메틸, t-부틸 카복실레이트, 2- 카복시에틸 및 3-tert-부톡시-3-옥소프로필로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<134> R₁₅는 H이고;

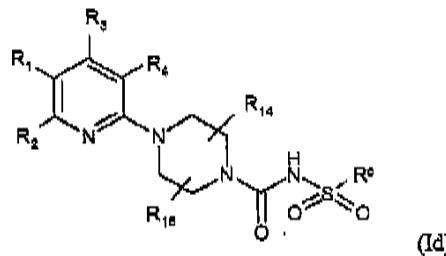
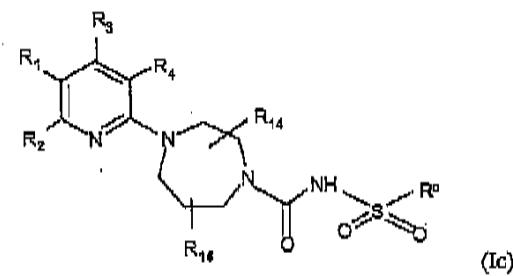
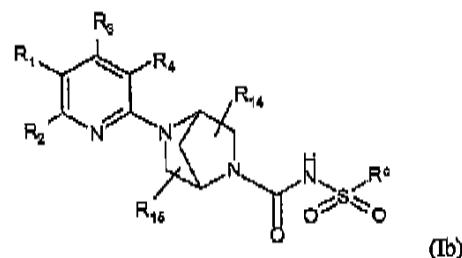
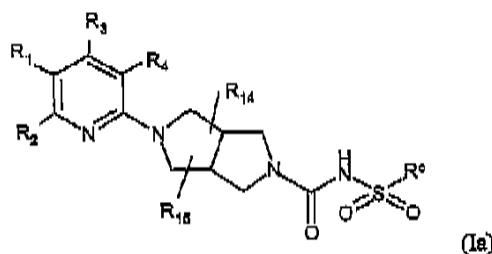
<135> R^c는 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-브로모페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-니트로페닐, 3-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페

닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 5-브로모-2-티에닐, 5-클로로-2-티에닐, 5-클로로-3-티에닐, 2,5-디클로로-3-티에닐, 2,5-디메틸-3-티에닐, 4,5-디클로로-2-티에닐, 3-브로모-5-클로로-2-티에닐, 4-브로모-5-클로로-2-티에닐, 5-파리딘-2-일-2-티에닐, 5-이소옥사졸-3-일-2-티에닐, 5-이소옥사졸-5-일-2-티에닐, 5-[1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일]-2-티에닐, 5-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-2-티에닐, 5-클로로-3-메틸-1-벤조티엔-2-일, 2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일, 2,5-디메틸-3-푸릴, 5-(메톡시카보닐)-2-푸릴, 4-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-푸릴, 5-메틸이소옥사졸-4-일, 5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일, 파리딘-3-일, 5-브로모-6-클로로파리딘-3-일, 2-나프틸, 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일, 4-(1H-테트라졸-5-일)페닐, 2,1,3-벤즈옥사디아졸-4-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4-일, 6-에톡시-1,3-벤조티아졸-2-일, 1-벤조티엔-3-일, 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일, 6-클로로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일 및 2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-일로 구성되는 군으로부터 선택되며;

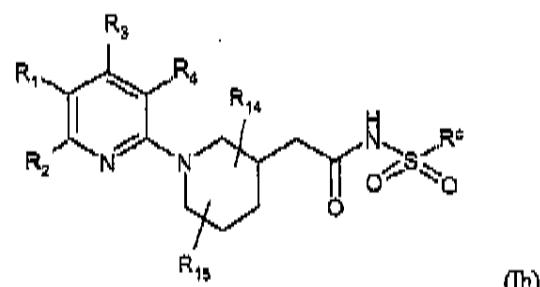
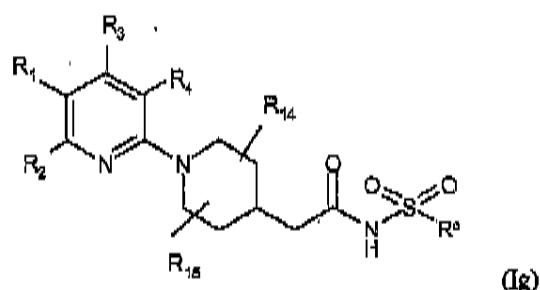
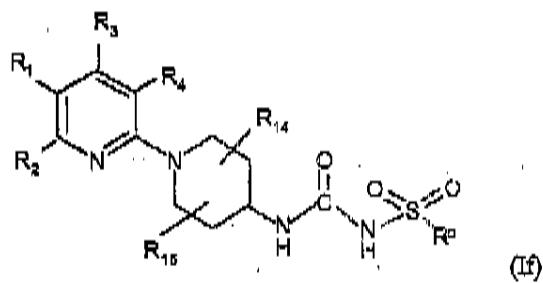
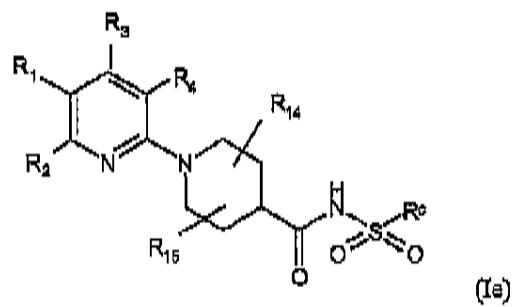
<136> X는 단일 결합, 이미노 (-NH-), 메틸렌 (-CH₂-) 및 이미노메틸렌 (-CH₂-NH-)을 나타내며 여기서 탄소는 B-고리/고리 시스템에 연결되며;

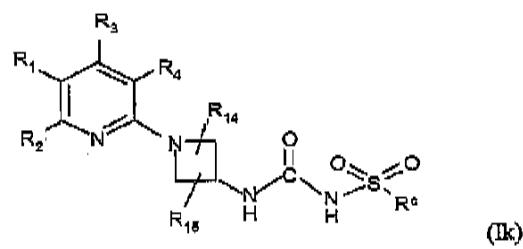
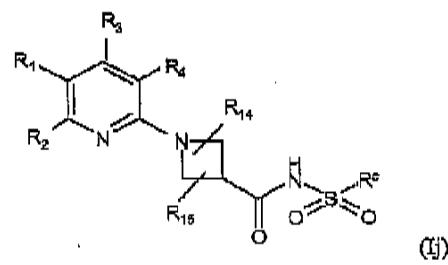
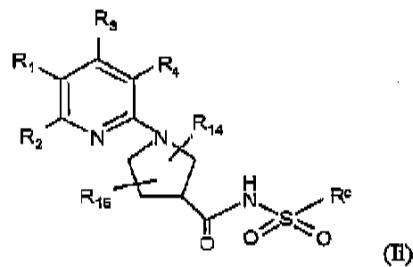
<137> B는 4-피페라진-1-일렌, 4-피페리딘-1-일렌, 3-피페리딘-1-일렌, 3-아제티딘-1-일렌, 3-피롤리딘-1-일렌, 4-(1,4-디아제판)-1-일렌, 5-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일렌 및 5-(2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵트)-2-일렌으로 구성되는 군으로부터 선택되며, 그리고 치환기 R₁₄와 R₁₅는 (이들 연결에 의해) 4급 암모늄 화합물이 형성되지 않는 방식으로 B 고리/고리 시스템에 연결된다.

<138> 화학식 (I)의 다섯번째 구체예에서는, 하기 화학식 (Ia)-(Ii)의 임의의 화합물(들)로서 정의한다:

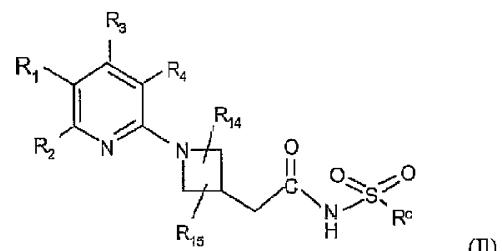


<139>





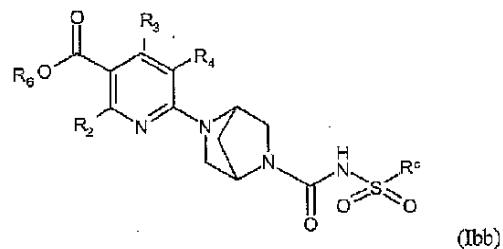
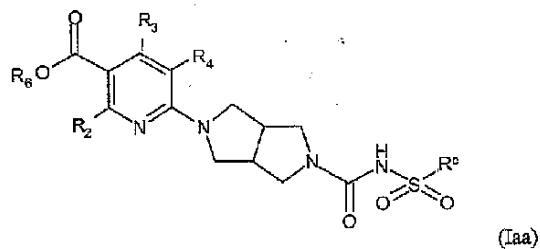
<141>



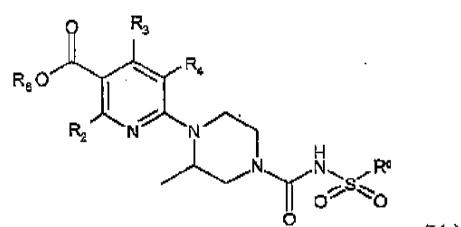
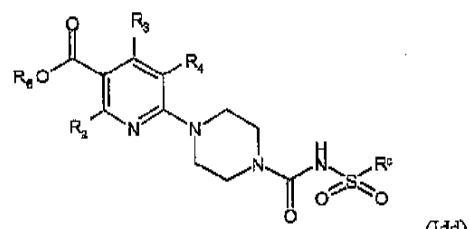
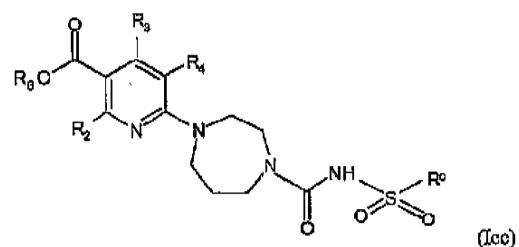
<142>

<143>

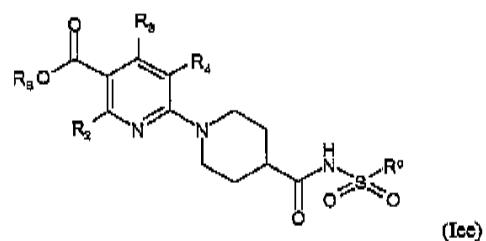
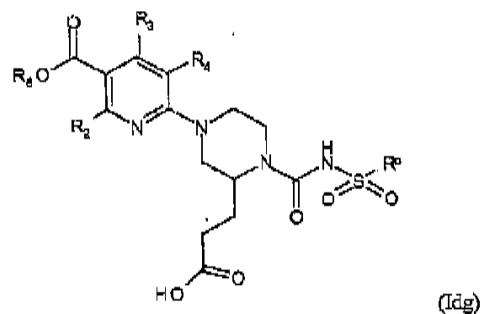
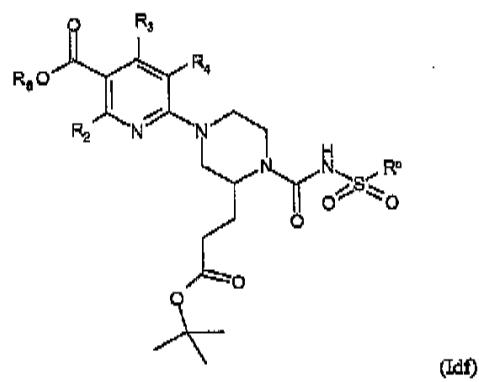
화학식 (I)의 여섯번째 구체예에서는, 하기 화학식 (Iaa)-(Ipq)의 임의의 화합물(들)로서 정의한다:

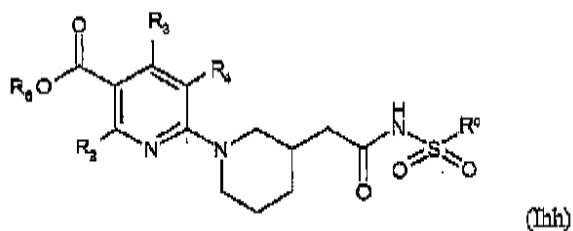
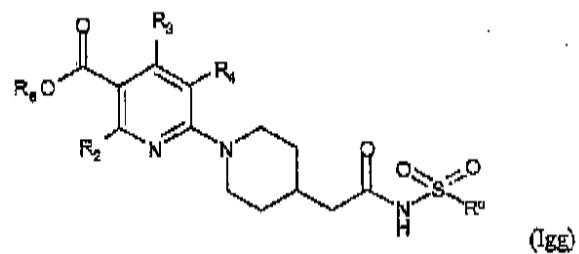
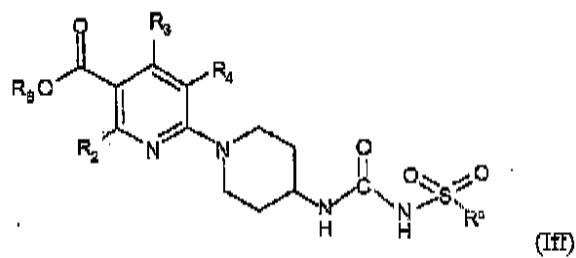
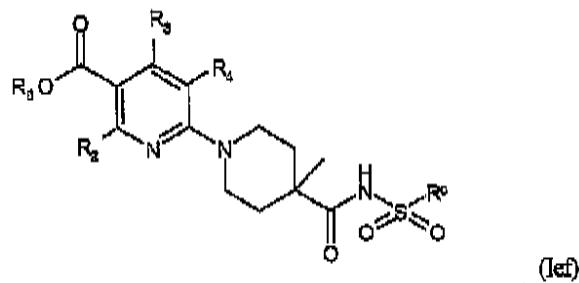


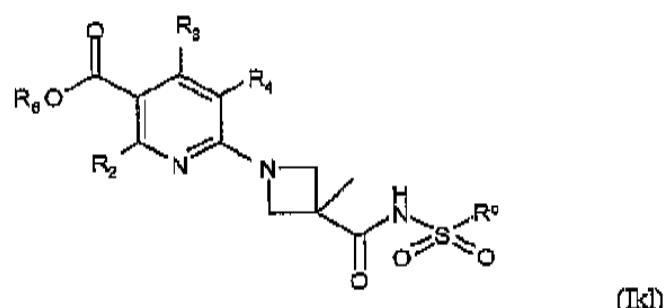
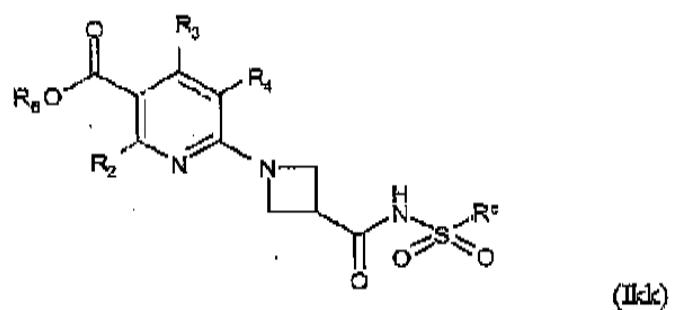
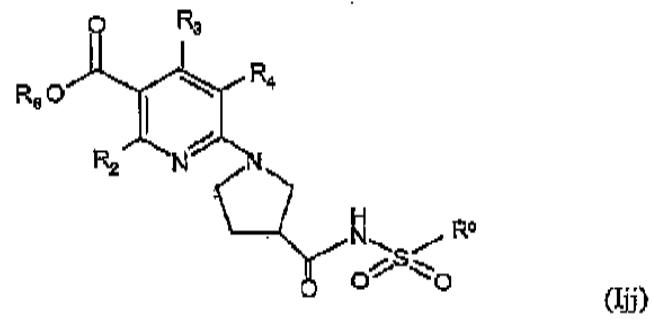
<144>

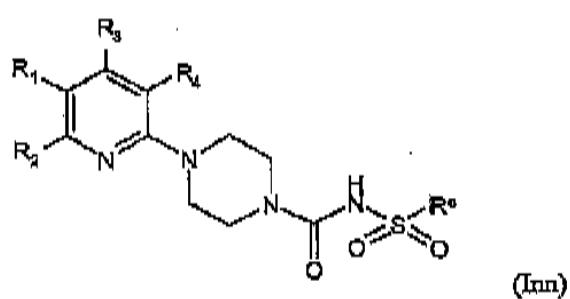
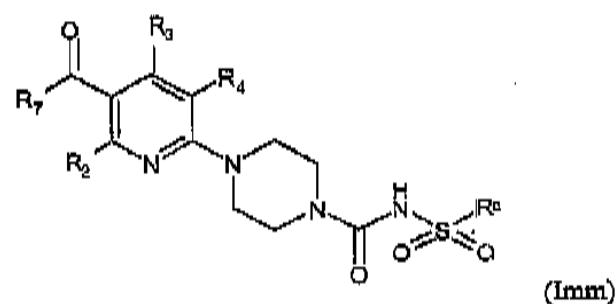
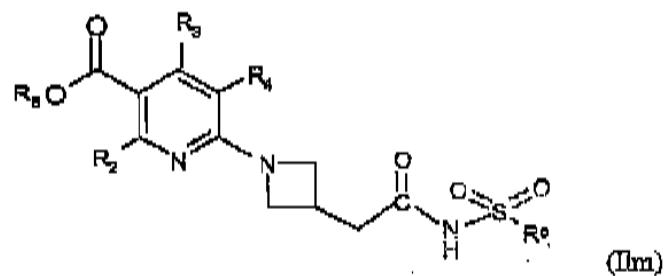
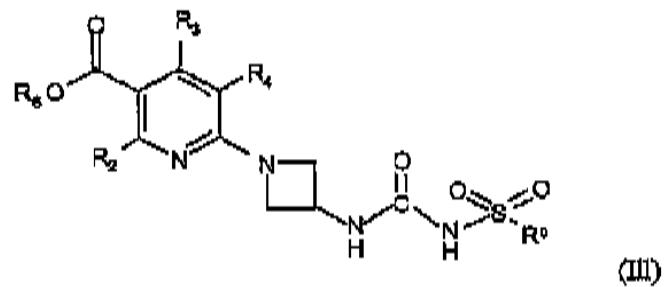


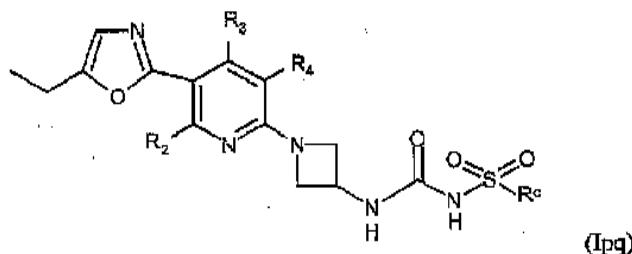
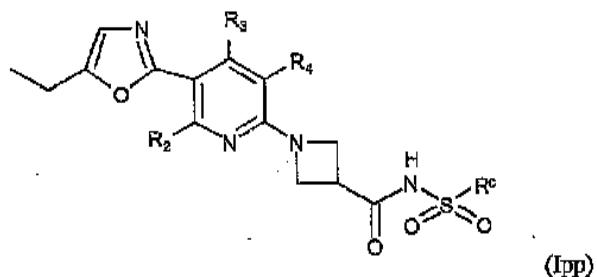
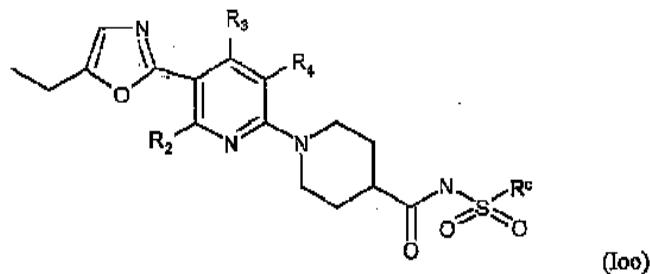
<145>





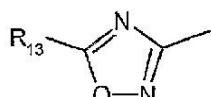
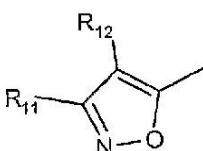
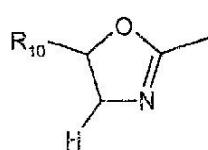
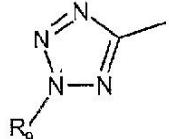
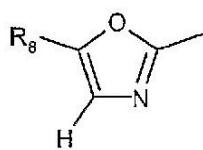






<150>

화합물 (Inn)에서 R_i 은 하기의 기들로부터 선택된 기를 나타낸다:



<152>

상기 Iaa로부터 Ipq 중에서 다양한 값의 R (R_5 , R_{14} 그리고 R_{15} 는 예외, 모든 H)은 앞서 정의하였으며 미리 언급하였던 구체예를 포함한다.

<154>

프로세스

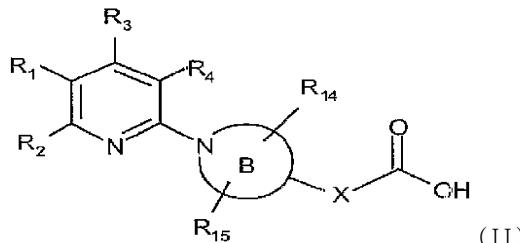
하기 프로세스는 중간체들과 함께 본 발명의 추가 특징으로서 제공된다.

<155>

화학식 (I)의 화합물은 하기 프로세스 a1-a6에 의해 제조할 수 있다.

<157>

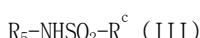
a1) R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , B, R_5 , R_{14} , R_{15} 및 R^c 가 앞서 정의한 바와 같고, X가 단일 결합 또는 탄소인 화학식 (I)의 화합물은, 하기 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물과 반응시킴으로써 생성시킬 수 있다.



<158>

[식 중, R₁, R₂, R₃, R₄, B, R₁₄, 및 R₁₅는 앞서 정의한 바와 같고, X는 단일 결합 또는 탄소임]

<160>



<161>

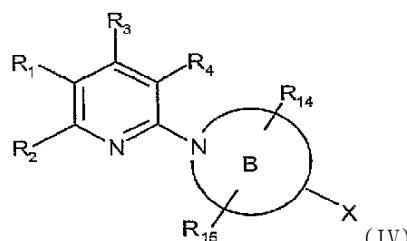
[식 중, R₅ 및 R^c는 앞서 정의한 바와 같음]

<162>

이 반응은 일반적으로 불활성 유기 용매 예컨대 디클로로메탄 중에서 상온에서 실시한다. 이 반응은 표준 조건을 사용하거나 또는 EDCI 또는 HOBT의 존재 하에 실시할 수 있다. 선택적으로, 이 반응은 유기 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 DIPEA의 존재 하에 실시할 수 있다.

<163>

a2) R₁, R₂, R₃, R₄, B, R₅, R₁₄, R₁₅ 및 R^c가 앞서 정의한 바와 같고, X가 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 단일 결합인 화학식 (I)의 화합물은, 하기 화학식 (IV)의 화합물을 상기 a)에서 정의한 화학식 (II I)의 화합물과 반응시킴으로써 생성시킬 수 있다.



<164>

[식 중, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₄, 및 R₁₅는 앞서 정의한 바와 같으며, 그리고 X는 질소 또는 수소임]

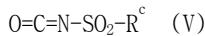
<166>

이 반응은 일반적으로 유기 용매 예컨대 DCM 중에서 실시한다. 이 반응은 CDI 및 적절한 유기 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 DIFEA의 존재 하에 실시할 수 있다.

<167>

a3) R₁, R₂, R₃, R₄, B, R₅, R₁₄, R₁₅ 및 R^c가 앞서 정의한 바와 같고, R₅가 수소이고, X가 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 단일 결합인 화학식 (I)의 화합물은, 상기 b)에서 정의한 화학식 (IV)의 화합물을 하기 화학식 (V)의 화합물과 반응시킴으로써 생성시킬 수 있다.

<168>



<169>

[식 중, R^c는 앞서 정의한 바와 같음]

<170>

이 반응은 일반적으로 불활성 용매 예컨대 THF 중에서 실시한다. 이 반응은 또한 유기 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 DIPEA의 존재 하에 실시할 수 있다.

<171>

a4) R₁, R₂, R₃, R₄, B, R₅, R₁₄, R₁₅ 및 R^c가 앞서 정의한 바와 같고, X가 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 단일 결합인 화학식 (I)의 화합물은, 상기 b)에서 정의한 화학식 (IV)의 화합물을 하기 화학식 (VI)의 화합물과 반응시킴으로써 생성시킬 수 있다.

<172>



<173>

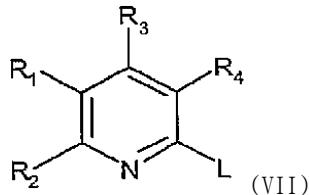
[식 중, R₅ 및 R^c는 앞서 정의한 바와 같음]

<174>

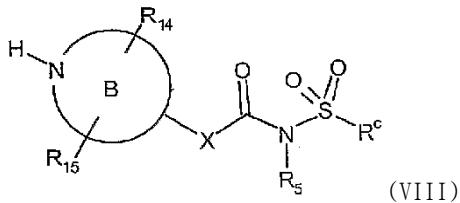
이 반응은 일반적으로 용매 예컨대 DMA 중에서 실시한다. 이 반응은 또한 유기 염기 예컨대 트리에틸아민 또는

DIPEA의 존재 하에 실시할 수 있다.

<175> a5) 화학식 (I)의 화합물은 또한 하기 화학식 (VII)의 화합물과 하기 화학식 (VIII)의 화합물을 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



<176> [식 중, R₁, R₂, R₃, B₄는 앞서 정의한 바와 같으며 그리고 L은 적절한 이탈기 (예컨대 클로로, 브로모, 아이오도, 트리플레이트 또는 토실)임]



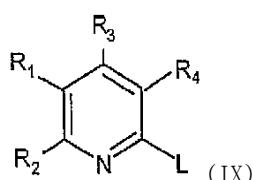
<179> [식 중, B, R₁, R₁₄, R₁₅, 및 R_c는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같음]

<180> 이 반응은 일반적으로 용매 예컨대 DMA 중에서 실시한다. 이 반응은 또한 유기 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 DIPEA의 존재 하에 실시할 수 있다.

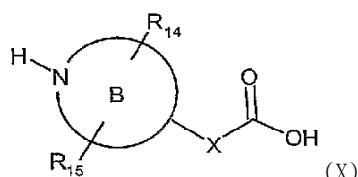
<181> a6) R₁이 R₆OC(O)를 나타내며 그리고 R₂, R₃, R₄, B, R₅, R₁₄, R₁₅, X 및 R^c가 화학식 (I)에 대해 정의한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물은, 표준 방법을 사용하여 교차에스테르화시키거나 또는 R₆-O⁻Li⁺ 시약과 반응시킴으로써, R₁이 R₆OC(O)가 되는 경우의 화학식 (I)의 또 다른 화합물이 되게 할 수 있다.

<182> 앞서 언급한 중간체들은, 예컨대, 이하의 방법/프로세스에 의해 제조할 수 있다.

<183> b1) R₁, R₂, R₃, R₄, B, R₁₄, 및 R₁₅가 앞서 정의한 바와 같고, X가 단일 결합 또는 탄소인 화학식 (II)의 화합물은, 하기 화학식 (IX)의 화합물을 하기 화학식 (X)의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



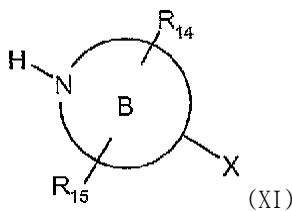
<184> [식 중, R₁, R₂, R₃, R₄는 상기 화학식 (I)에 대해 정의한 바와 같으며 그리고 L은 적절한 이탈기 (예컨대 클로로, 브로모, 아이오도, 트리플레이트 또는 토실)임]



<185> [식 중, B, R₁₄, R₁₅는 앞서 정의한 바와 같으며 그리고 X는 단일 결합 또는 탄소임]

<186> 이 반응은 일반적으로 상승 온도에서 표준 장치를 사용하거나 또는 단일-노드 마이크로웨이브 오븐 중에서 실시한다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에서 실시할 수 있다.

<187> c) 앞서 정의한 화학식 IV의 화합물은 앞서 정의한 화학식 (IX)의 대응하는 화합물을, 하기 화학식 (XI)의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

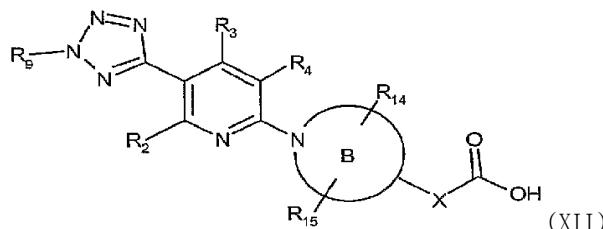


<190>

<191> [식 중, B, R₁₄, R₁₅는 앞서 정의한 바와 같으며, 그리고 X는 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 단일 결합임]

<192> 이 반응은 일반적으로 상승 온도에서 표준 장치를 사용하거나 또는 단일-노드 마이크로웨이브 오븐 중에서 실시한다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에서 실시할 수 있다.

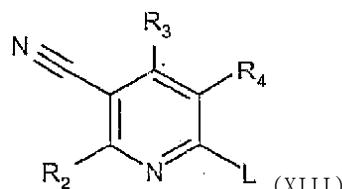
<193> d) 화학식 (XII)의 화합물을 하기의 단계 d1-d3를 포함하는 프로세스에 의해 제조할 수 있다.



<194>

<195> [식 중, R₂, R₃, R₄, B, R₉, R₁₄ 및 R₁₅는 앞서 정의한 바와 같으며 그리고 X는 탄소 또는 단일 결합임]

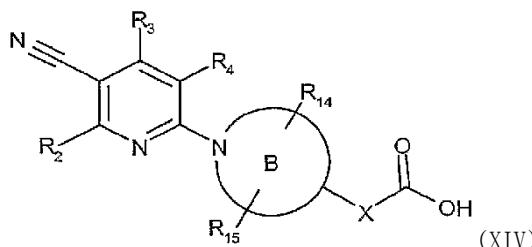
<196> d1) 하기 화학식 (XIII)의 화합물을 앞서 정의한 화학식 (X)의 화합물과 반응시킨다;



<197>

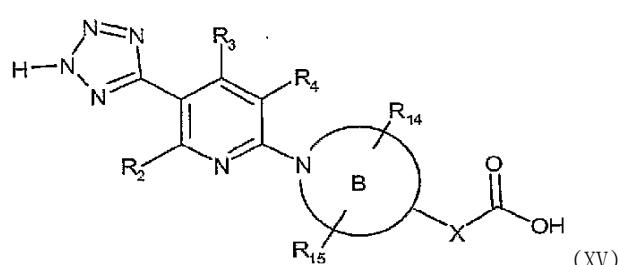
<198> [식 중, R₂, R₃, R₄는 화학식 I의 경우와 같이 정의되어 있으며 그리고 L은 적절한 이탈기, 예컨대 클로로, 브로모 아이오도, 트리플레이트 또는 토실임]

<199> 이 반응은 일반적으로 상승 온도에서 표준 장치를 사용하거나 또는 단일-노드 마이크로웨이브 오븐 중에서 실시한다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에서 실시하여 하기 화학식 (XIV)의 화합물을 얻을 수 있다.



<200>

<201> d2) 이어서, 상기 화학식 (XIV)의 화합물을 적절한 시약 예컨대 소듐 아지드를 사용하여 하기 화학식 (XV)의 화합물로 전환시킨다;



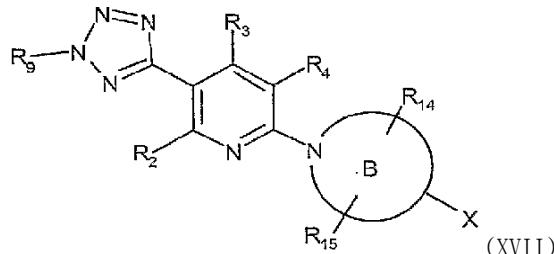
<202>

<203> d3) 이어서, 항기 화학식 (XV)의 화합물을 하기 화학식 (XVI)의 화합물과 반응시킬 수 있으며 화학식 (XII)의 화합물을 얻을 수 있다.

<204> R_9-L (XVI)

<205> [식 중, R_9 는 앞서 정의한 바와 같으며, 그리고 L은 적절한 이탈기 예컨대 클로로, 브로모, 아이오도, 트리플레이트, 토실 또는 디아조임]

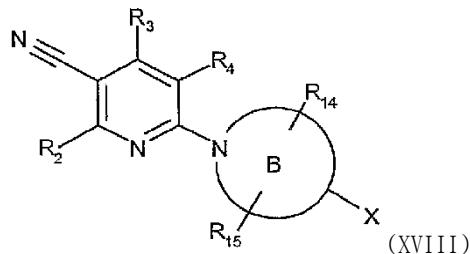
<206> e) 하기 화학식 (XVII)의 화합물의 제조는 이하의 단계 (e1-e3)를 포함한다:



<207>

<208> [식 중, R_2 , R_3 , R_4 , B, R_9 , R_{14} , R_{15} 는 앞서 정의한 바와 같으며, 그리고 X는 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 수소임]

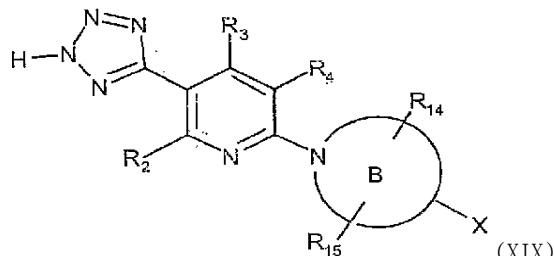
<209> e1) 앞서 정의한 화학식 (XIII)의 화합물은 화학식 (XI)의 화합물과 반응시킬 수 있다. 이 반응은 보통 상승온도에서 표준 장치를 사용하거나 또는 단일-노드 마이크로웨이브 오븐 중에서 실시하여 하기 화학식 (XVIII)의 화합물을 얻을 수 있다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에 실시할 수 있다.



<210>

<211> [식 중, R_2 , R_3 , R_4 , B, R_{14} , R_{15} 는 앞서 정의한 바와 같으며, X는 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 수소임].

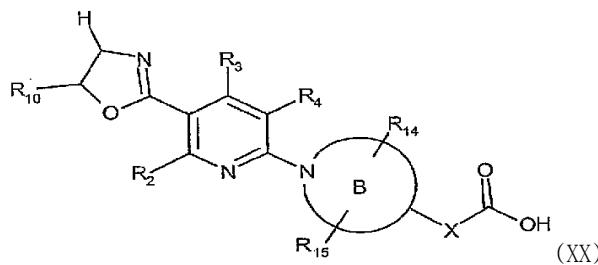
<212> e2) 이어서, 상기 화학식 (XVIII)의 화합물은 표준 조건 하에서 적절한 시약, 예컨대 소듐 아지드를 사용하여 하기 화학식 (XIX)의 화합물로 전환시킬 수 있다.



<213>

<214> e3) 이어서, 상기 화학식 (XIX)의 화합물은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 (XVI)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XVII)의 화합물을 얻을 수 있다.

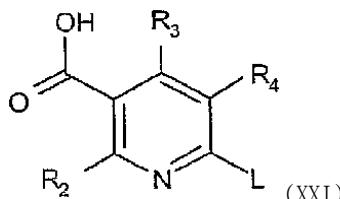
<215> f) R_2 , R_3 , R_4 , B, R_{10} , R_{14} 및 R_{15} 는 앞서 정의한 바와 같으며 X가 탄소 또는 단일 결합인 하기 화학식 (XX)의 제조는 하기 단계 (f1-f3)를 포함한다;



<216>

<217>

f1) 앞서 정의한 화학식 (X)의 대응하는 화합물을 하기 화학식 (XXI)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XXII)의 화합물을 얻는다.



<218>

<219>

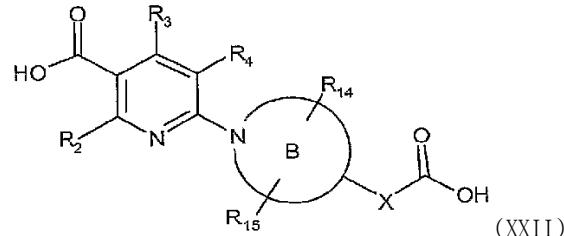
[식 중, R₂, R₃ 및 R₄는 화학식 I에 대해 정의한 바와 같으며, 그리고 L은 적절한 이탈기, 예컨대 클로로, 브로모 아이오도, 트리플레이트 또는 토실임]

<220>

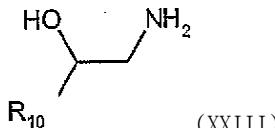
이 반응은 상승 온도에서 표준 장치를 사용하거나 또는 단일-노드 마이크로웨이브 오븐 중에서 실시한다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에서 실시할 수 있다.

<221>

f2) 이어서 하기 화학식 (XXII)의 화합물은 하기 화학식 (XXIII)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XXIV)의 화합물을 얻을 수 있다.



<222>



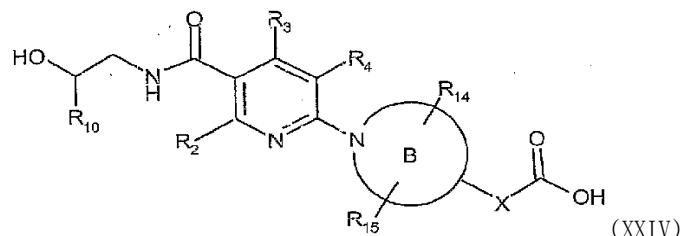
<223>

<224>

[식 중, R₁₀은 앞서 정의한 바와 같음]

<225>

이 반응은 표준 조건을 사용하거나 또는 EDCI와 HOBT의 존재 하에서 실시한다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에서 실시할 수 있다.



<226>

<227>

f3) 이어서, 상기 화합물 (XXIV)은 공지의 방법 또는 공지의 시약 예컨대 메탄설포닐 클로라이드를 사용하여 화학식 (XX)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

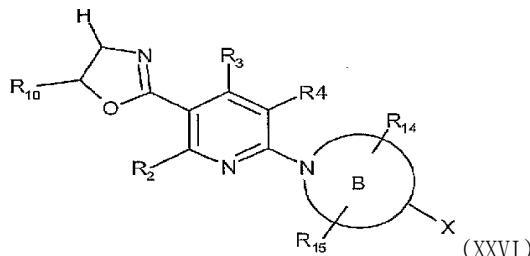
<228>

선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA의 존재 하에서 실시할 수 있다.

<229>

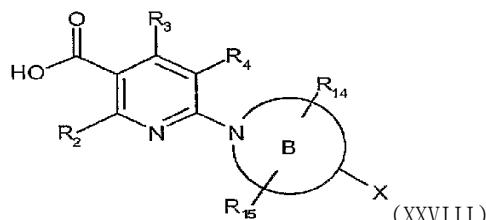
R₂, R₃, R₄, B, R₁₀, R₁₄ 및 R₁₅는 앞서 정의한 바와 같고, X가 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된

수소인 하기 화학식 (XXVI)의 화합물을 제조는 이하의 단계 (g1-g3)을 포함한다;



<230>

g1) 앞서 정의한 화학식 (XI)의 화합물은 앞서 정의한 화학식 (XXI)의 화합물과 반응시켜, 하기 화학식 (XXVIII)의 화합물을 얻는다.

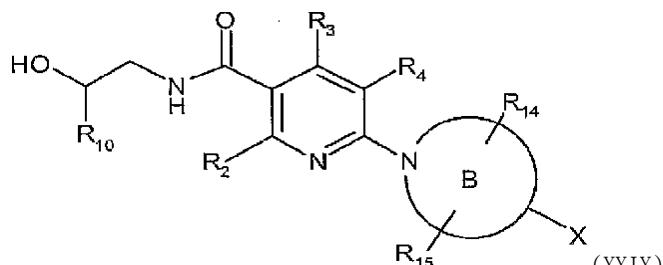


<232>

이 반응은 상승 온도에서 표준 장치를 사용하거나 또는 단일-노드 마이크로웨이브 오븐 중에서 실시한다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에서 실시할 수 있다.

<234>

g2) 상기 화학식 (XXVIII)의 화합물은 앞서 정의한 화학식 (XXIII)의 화합물과 반응시켜, 하기 화학식 (XXIX)의 화합물을 얻을 수 있다. 이 반응은 표준 조건을 사용하거나 또는 EDCI와 HOBT의 존재 하에 실시한다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에서 실시할 수 있다.

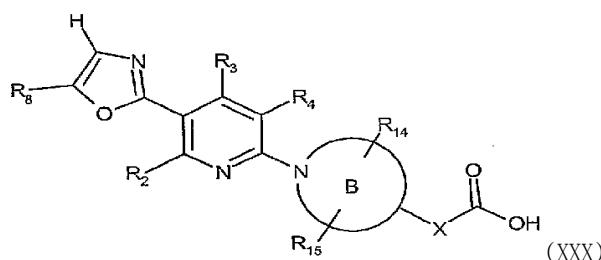


<235>

g3) 이어서 상기 화학식 (XXIX)의 화합물은 공지의 방법 또는 충분한 시약 예컨대 메탄설포닐 클로라이드를 사용하여 화학식 (XXVI)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA의 존재 하에서 실시할 수 있다.

<237>

h) R₂, R₃, R₄, B, R₈, R₁₄ 및 R₁₅는 앞서 정의한 바와 같으며 그리고 X가 탄소 또는 단일 결합인 하기 화학식 (XXX)의 화합물을, R₁₀이 R₈에서와 동일한 치환기인 화학식 (XX)의 대응하는 화합물을 공지의 산화제 예컨대 DDQ를 사용하여 산화시킴으로써 제조할 수 있다.

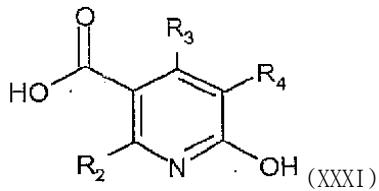


<238>

i) 화학식 (XXX)의 화합물의 제조는 또한 하기의 단계 (i1-i4)를 포함한다;

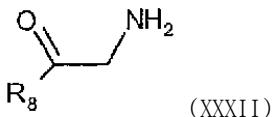
<239>

i1) 하기 화학식 (XXXI)의 화합물은 표준 조건을 사용하거나 또는 EDCI와 HOBT의 존재 하에서, 하기 화학식 (XXXII)의 화합물과 반응시킨다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA의 존재 하에서 실시할 수 있다. 이 반응은 화학식 (XXXIII)의 화합물을 제공한다.



<241>

[식 중, R₂, R₃ 및 R₄는 앞서 화합물 (I)에서 정의한 바와 같음]

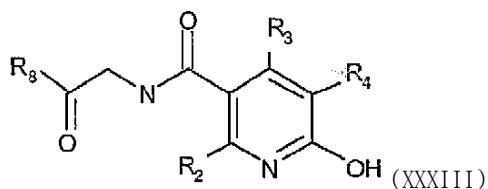


<243>

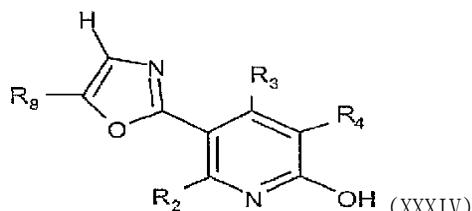
[식 중, R₈은 앞서 정의한 바와 같음]

<245>

i2) 얻어진 하기 화학식 (XXXIII)의 화합물을 이후 공지의 기술 또는 공지의 시약 예컨대 POCl_3 를 사용하여 하기 화학식 (XXXIV)의 화합물로 전환시킬 수 있다.



<246>

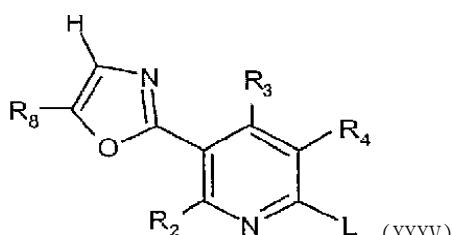


<247>

[식 중, R₂, R₃, R₄ 및 R₈은 앞서 정의한 바와 같음]

<249>

i3) 이어서 상기 화학식 (XXXIV)의 화합물을 공지의 기술 또는 공지의 시약 예컨대 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드를 사용하여 하기 화학식 (XXXV)의 화합물로 전환시킬 수 있다.



<250>

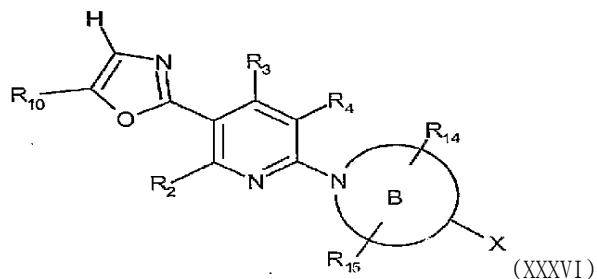
[식 중, R₂, R₃, R₄, R₈은 앞서 정의한 바와 같으며 그리고 L은 충분한 이탈기, 예컨대 클로로, 브로모아이오도, 트리플레이트 또는 토실임]

<252>

i4) 이어서 상기 화학식 (XXXV)의 화합물을 앞서 정의한 화학식 (X)의 화합물과 반응시켜, 앞서 정의한 화학식 (XXX)의 화합물을 얻을 수 있다. 이 반응은 상승 온도에서 표준 장치 또는 단일-노드 마이크로웨이브 오븐을 사용하여 실시한다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에서 실시할 수 있다.

<253>

j) 하기 화학식 (XXXVI)의 화합물을, 앞서 정의한 화학식 (XXVI)의 화합물을 산화시킴으로써 제조할 수 있다. 이 반응은 표준 조건 또는 DDQ와 같은 시약을 사용하여 실시할 수 있다.

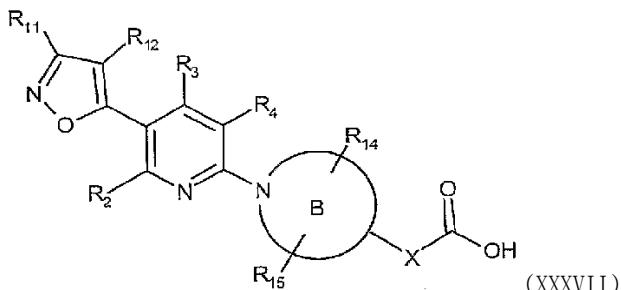


<254>

[식 중, R₂, R₃, R₄, B, R₁₀, R₁₄ 및 R₁₅는 앞서 정의한 바와 같으며, X는 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 단일 결합임]

<256>

k) 하기 화학식 (XXXVII)의 화합물의 제조는, 하기 단계 (k1-k2)를 포함한다:

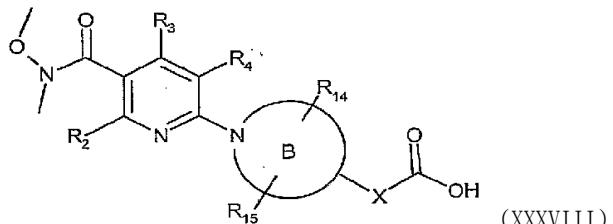


<257>

[식 중, R₂, R₃, R₄, B, R₁₁, R₁₂, R₁₄ 및 R₁₅는 앞서 정의한 바와 같으며 그리고 X는 탄소 또는 전술한 단일 결합임]

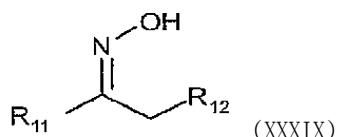
<259>

k1) 앞서 정의한 화학식 (XXII)의 화합물은 N,O-디메틸하이드록실아민과 반응시킨다. 이 반응은 CDI와 같은 공지의 시약을 사용하여 실시하여 하기 화학식 (XXXVIII)의 화합물을 얻는다.



<260>

k2) 상기 화학식 (XXXVIII)의 화합물은 하기 화학식 (XXXIX)의 화합물과 반응시킬 수 있다. 이 반응은 공지의 염기 예컨대 n-부틸 리튬을 사용할 수 있다.

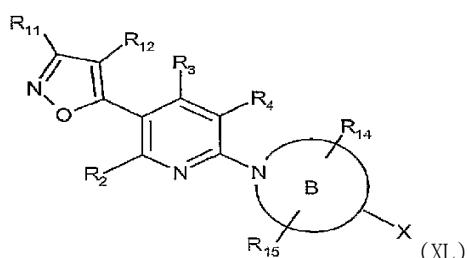


<262>

[식 중, R₁₁ 및 R₁₂는 앞서 정의한 바와 같음]

<264>

1) 화학식 (XL)의 화합물의 제조는 이하의 단계 (11-12)를 포함한다;

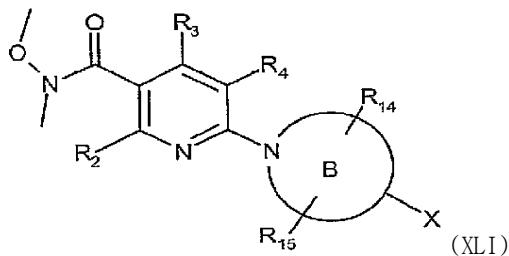


<265>

[식 중, R₂, R₃, R₄, B, R₁₁, R₁₂, R₁₄ 및 R₁₅는 앞서 정의한 바와 같고, X는 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질

소에 연결된 단일 결합임]

<267> 11) 앞서 정의한 화학식 (XXVIII)의 화합물은, N,O-디메틸하이드록실아민과 반응시킨다. 이 반응은 CDI와 같은 공지의 시약을 사용하여 실시함으로써 하기 화학식 (XLI)의 화합물을 얻을 수 있다.

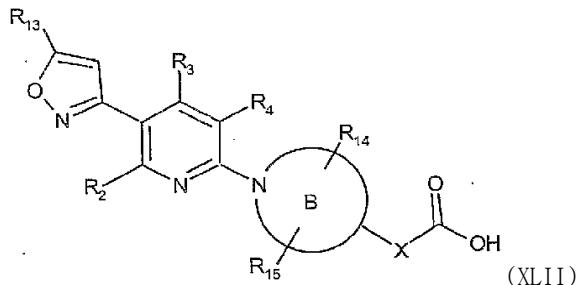


<268>

<269> 12) 상기 화학식 (XLI)의 화합물은 앞서 정의한 화학식 (XXXIX)의 화합물과 반응시킬 수 있다. 이 반응은 공지의 조건 또는 공지의 엔지 예컨대 n-부틸 리튬을 사용하여 실시함으로써 화학식 (XL)의 화합물을 얻을 수 있다.

<270>

m) 하기 화학식 (XLII)의 화합물의 제조는 이하의 단계 (m1-m2)를 포함한다;

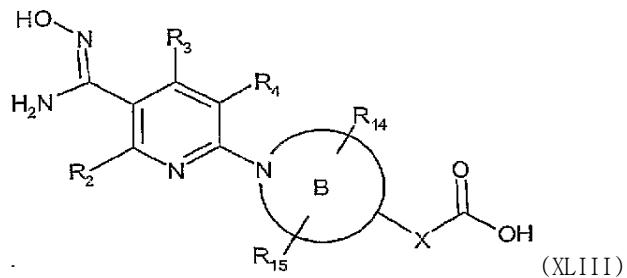


<271>

[식 중, R₂, R₃, R₄, B, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 앞서 정의한 바와 같으며 그리고 X는 탄소 또는 단일 결합임]

<273>

m1) 앞서 정의한 화학식 (XXII)의 화합물은, 하이드록실 아민과 반응시켜 하기 화학식 (XLIII)의 화합물을 얻는다.

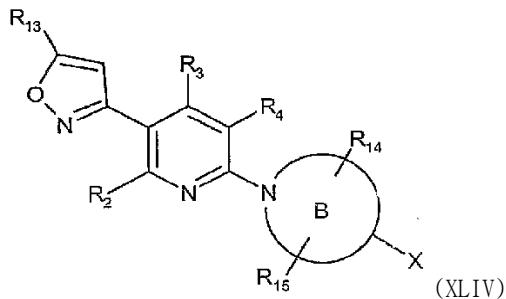


<274>

<275> m2) 이어서, 상기 화학식 (XLIII)의 화합물은 시약 혼합물 예컨대, 아세틸 클로라이드/페리딘, 프로피오닐 클로라이드/페리딘 또는 트리에틸 오르소포메이트/BF3Et2O와 반응시켜, 화학식 (XLII)의 화합물을 얻을 수 있다.

<276>

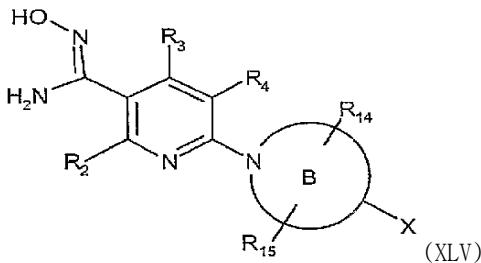
n) 하기 화학식 (XLIV)의 화합물의 제조는, 하기의 단계 (n1-n2)를 포함한다;



<277>

<278> [식 중, R₂, R₃, R₄, B, R₅, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는 앞서 정의한 바와 같으며, X는 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 단일 결합임]

<279> n1) 앞서 정의한 화학식 (XVIII)의 화합물은, 하이드록실 아민과 반응시켜 하기 화학식 (XLV)의 화합물을 얻는다.



<280>

<281> n2) 상기 화학식 (XLV)의 화합물은 이후 시약 혼합물 예컨대, 아세틸 클로라이드/피리딘, 프로페오닐 클로라이드/피리딘 또는 트리에틸 오르소포메이트/BF3Et2O와 반응시켜, 화학식 (XLIV)의 화합물을 얻는다.

<282> o) R1이 R7C(O)이고, R2, R3, R4, B, R14 및 R15가 앞서 정의한 바와 같으며, X가 단일 결합인 화학식 (II)의 화합물은, 화학식 R7-MgX의 시약 (여기서 R7은 앞서 정의한 바와 같으며 그리고 X는 할로겐임), 또는 화학식 R7-M의 시약(여기서 M은 Zn 및 Li로 예시되는 금속임)과 함께, 앞서 정의한 화학식 (XXXVIII)의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<283> p) R1이 R7C(O)이고, R2, R3, R4, B, R14 및 R15가 앞서 정의한 바와 같으며, X가 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 단일 결합인 화학식 (IV)의 화합물은, 앞서 정의한 화학식 (XLI)의 화합물을 화학식 R7-MgX의 시약 (여기서 R7은 앞서 정의한 바와 같으며 그리고 X는 할로겐임), 또는 화학식 R7-M의 시약(여기서 M은 Zn 및 Li에 의해 예시된 금속임)을 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

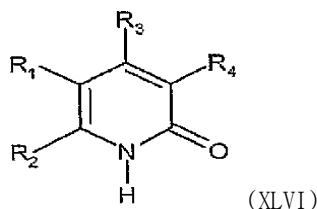
<284> 화학식 (VIII)의 화합물은 하기 프로세스 (q1-q3) 중 하나에 의해 제조할 수 있다.

<285> q1) B, R5, R14, R15 및 R^c가 앞서 정의한 바와 같으며, X가 단일 결합 또는 탄소인 화학식 (VIII)의 화합물은, 화학식 (X)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이 반응은 일반적으로 불활성 유기 용매 예컨대 디클로로메탄 중에서 상온에서 실시한다. 이 반응은 표준 고전을 사용하거나 또는 EDCI 또는 HOBT의 존재 하에 실시할 수 있다. 선택적으로, 이 반응은 유기 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 DIPEA의 존재 하에 실시할 수 있다.

<286> q2) R5가 수소이고, B, R14, R15, 및 R^c가 앞서 정의한 바와 같으며, X가 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 단일 결합인 화학식 (VIII)의 화합물은, 전술한 화학식 (XI)의 화합물을 전술한 화학식 (V)의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이 반응은 일반적으로 불활성 용매 예컨대 THF 중에서 실시한다. 이 반응은 또한 유기 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 DIPEA의 존재 하에 실시할 수 있다.

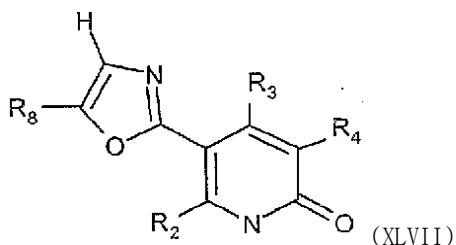
<287> q3) B, R5, R14, R15, 및 R^c가 앞서 정의한 바와 같으며, X가 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 단일 결합인 화학식 (VIII)의 화합물은, 또한 화학식 (XI)의 화합물과 전술한 화학식 (VI)의 화합물과의 반응에 의해 제조할 수 있다. 이 반응은 일반적으로 용매 예컨대 DMA 중에서 실시한다. 이 반응은 또한 유기 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 DIPEA의 존재 하에 실시할 수 있다.

<288> (r) 앞서 정의한 화학식 (VII)의 화합물은, 하기 화학식 (XLVI)의 화합물을 표준 조건을 사용하거나 또는 시약 예컨대 티오닐 클로라이드 또는 POC1와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



<289>

<290> 앞서 정의한 화학식 (XLVII)의 화합물의 제조는 이하의 단계 (s1-s3)을 포함한다;

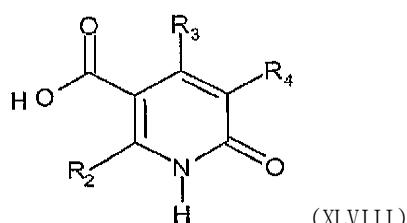


<291>

s1) 하기 화학식 (XLVIII)의 화합물은 화학식 (XXIII)의 화합물과 반응시켜,

<293>

하기 화학식 (IL)의 화합물을 얻는다.

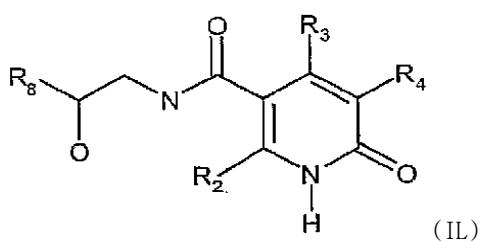


<294>

[식 중, R10 대신에 R8을 가지며, 그 외에는 앞서 정의한 바와 같음]

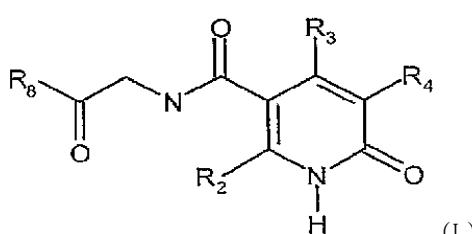
<296>

이 반응은 일반적으로 DCM 중에서 상온에서 실시한다. 이 반응은 표준 조건을 사용하거나 또는 EDCI와 HOBr의 존재 하에서 실시할 수 있다. 선택적으로 이 반응은 유기 염기 예컨대 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에서 실시할 수 있다.



<297>

s2) 상기 화학식 (IL)의 화합물은 표준 조건을 사용하거나 또는 산화제 예컨대 옥살릴클로라이드와 DMSO의 혼합물을 사용하여 하기 화합물 (L)로 전환시킬 수 있다.



<299>

s3) 이어서 상기 화학식 (L)의 화합물은 표준 조건을 사용하거나 또는 (메톡시카보닐설파모일)트리에틸암모늄 하이드록시드 (Burgess reagent)의 존재 하에 화학식 (XLVII)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 이 반응은 일반적으로 불활성 용매 예컨대 THF 중에서 실시한다. 이 반응은 상승 온도에서 표준 장치를 사용하거나 또는 단일-노드 마이크로웨이브 오븐에서 실시한다.

<301>

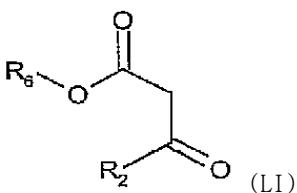
화학식 (III)의 화합물은 공지의 방법을 사용하여 대응하는 설포닐 클로라이드와 암모니아를 불활성 용매 예컨대 메탄올 중에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<302>

t) R3이 수소인 것을 제외하고는 앞서 정의한 바와 같은 화학식 (XLVIII)의 화합물의 제조는, 하기 단계 (t1-t3)를 포함한다;

<303>

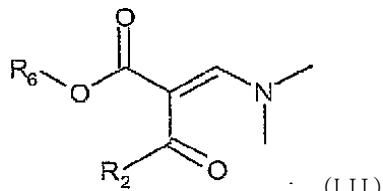
t1) 하기 화학식 (LI)의 화합물은 디메톡시-N,N-디메틸메탄아민과 반응시켜 화학식 (LII)의 화합물을 생성시킨다.



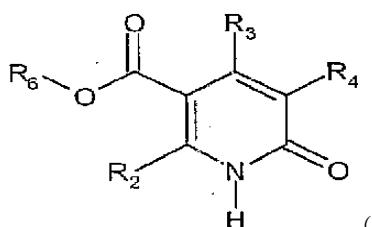
<304>

[식 중, R₂ 및 R₆은 화학식 (I)에 대해 정의한 바와 같음]

<306>

t2) 이어서, 하기 화학식 (LII)의 화합물은 화학식 R₄CH₂C(O)NH₂의 화합물과 추가로 반응시켜, 하기 화학식 (LIII)의 화합물을 얻을 수 있다.

<307>

[식 중, R₄는 화학식 (I)에 대해 정의한 바와 같음]

<309>

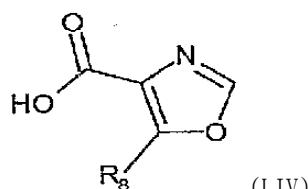
(t3) 이어서, 상기 화학식 (LIII)의 화합물은 화학식 (XLVIII)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 이 반응은 일반적으로 양성자성 용매 예컨대 물과 함께 공-용매 예컨대 THF 또는 메탄올 중에서 실시한다. 이 반응은 표준 시약을 사용하거나 또는 LiOH, NaOH 또는 KOH의 존재 하에 실시할 수 있다.

<311>

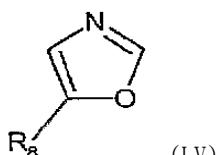
(u) 앞서 정의한 화학식 (XXX)의 화합물의 제조는, 하기 합성으로 제조할 수 있다;

<312>

u1) 하기 화학식 (LIV)의 화합물은 표준 방법을 사용하거나 또는 Cu(II)O 및 퀴놀린을 사용하여 하기 화학식 (LV)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

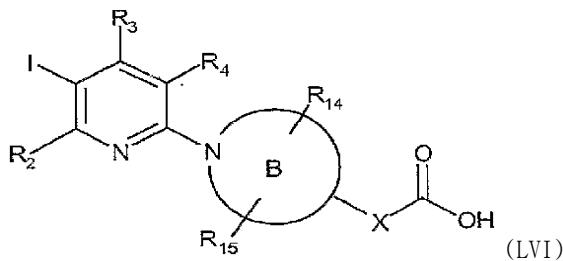


<313>

[식 중, R₈은 화학식 (I)에 대해 정의한 바와 같음]

<315>

u2) 상기 화학식 (LV)의 화합물은 하기 화학식 (LVI)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XXX)의 화합물을 얻을 수 있다.



<317>

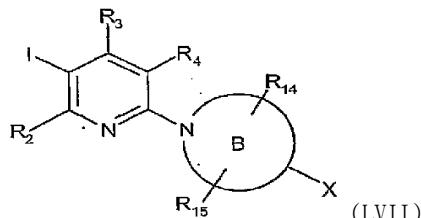
[식 중, R_2 , R_3 , R_4 , B , R_{14} 및 R_{15} 는 화학식 (I)에 대해 정의한 바와 같으며 그리고 X 는 탄소 또는 단일 결합임].

<319>

이 반응은 일반적으로 불활성 대기 하의 불활성 용매 예컨대 THF 하에서 실시한다. 이 반응은 표준 조건을 사용하거나 또는 알킬Li 예컨대 $BuLi$, $ZnCl_2$, $Pd(Ph_3)_4$ 의 존재 하에서 실시할 수 있다.

<320>

(v) 하기 화학식 (LVII)의 화합물을 또한 하기 단계로 제조할 수 있다;

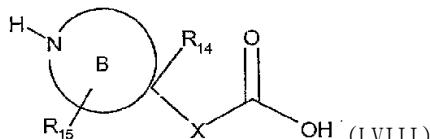


<321>

v1) 앞서 정의한 화학식 (LV)의 화합물은 R_2 , R_3 , R_4 , B , R_{14} 및 R_{15} 이 상기 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, X 가 질소이거나 또는 B 고리의 멤버인 질소에 연결된 단일 결합인 화학식 (LVII)의 화합물과 반응시킨다.

<323>

x) 하기 화학식 (LVIII)의 화합물의 제조는 하기 단계를 포함한다;

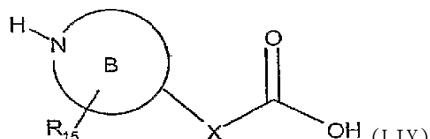


<324>

[식 중, R_{14} 및 R_{15} 는 R_{14} 가 X 와 동일한 원자에 연결된 것을 제외하고는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같으며, 그리고 X 는 단일 결합으로서 정의됨]

<326>

x1) 대응하는 하기 화학식 (LIX)의 화합물은 표준 조건을 사용하거나 또는 $BuLi$ 과 디이소프로필아민 혼합물의 존재 하에 화학식 $R_{14}-L$ [식 중, L 은 적절한 이탈기, 예컨대 클로로, 브로모 아이오도, 트리플레이트 또는 토실임]과 반응시켜 화학식 (LVIII)의 화합물을 형성시킨다.



<327>

설명된 반응식들에서, R_4 와 R_{15} 는 서로 교환가능하게 대치할 수 있다.

<329>

아민 치환 피리딘의 합성 중 임의의 단계에서, 피리딘의 2, 4 또는 6 위치에서의 염소 치환기는 공지의 기술을 사용하여 아지도로 치환시킬 수 있다. 아지도는 대응하는 아민으로 환원시킬 수 있다. 이를 아민을 공지의 방법을 사용하거나 또는 각각 알킬할라이드 또는 아실할라이드로 순차적으로 알킬화시키거나 또는 아실화시킬 수 있다.

<330>

본 기술분야에서 당업자는 산을 대응하는 활성 에스테르 예컨대 산 클로라이드로 전환시키고, 이어서 티올, $R_{16}SH$ 와의 반응에 의해 티오에스테르, $R_{16}SC(O)$ 를 제공할 수 있다는 것을 인지하고 있다.

<331>

본 기술분야에서 당업자는 피리딘의 3 위치에서의 질소 치환기를, 공지의 기술 또는 $R_{17}SSR_{17}$ 그리고 tert-부틸

나이트리트를 사용하여, 티오에테르 체인, RS-로 대치시킬 수 있다는 것을 인지하고 있다.

<332> 본 기술분야에서 당업자는 티오케톤을 대응하는 케톤으로부터 공지의 기술을 사용하거나 또는 로베손 시약 (Lawesson's reagent)을 사용하여 제조할 수 있다는 것을 인지하고 있다.

<333> 본 발명의 화합물은 그들의 반응 혼합물로부터 종래의 기술을 사용하여 분리시킬 수 있다.

<334> 본 기술분야에서 당업자는, 대안의 상황에서 그리고 일부 상황에서 본 발명의 화합물을 얻기 위해, 더 용이한 방식, 본원에 언급한 개별 프로세스 단계를 상이한 순서로 실시할 수 있으며, 그리고/또는 개별 반응을 전체 경로 중에서 상이한 스테이지에서 실시할 수 있다는 것을 인지하고 있다 (즉 본원과 관련된 것과 상이한 중간체로서 특별한 반응으로 화학적 전환을 실시할 수 있다).

<335> 본 기술분야에서 당업자는, 앞서 그리고 이하에 기재한 프로세스에서 중간체 화합물의 작용기가 보호기로서 보호될 필요가 있다는 것을 인지하고 있다.

<336> 보호시키는 것이 바람직한 작용기는 하이드록시, 아미노 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시에 대한 적절한 보호기는 임의로 치환되고/되거나 불포화된 알킬기 (예컨대 메틸, 알릴, 벤질 또는 tert-부틸), 트리알킬 실릴 또는 디아릴알킬실릴기 (예컨대 t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴) 및 테트라하이드로파라닐을 포함한다. 카복실산에 대한 적절한 보호기는 (C₁-C₆)알킬 또는 벤질 에스테르를 포함한다. 아미노에 대한 적절한 보호기는 t-부틸옥시카보닐, 벤질옥시카보닐, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 또는 2-트리메틸실릴에톡시카보닐 (Teoc)를 포함한다.

<337> 작용기를 보호하고 탈보호하는 것은 전술한 프로세스 중에서 임의의 반응 이전에 또는 이후에 실시할 수 있다.

<338> 본 기술분야에서 당업자는, 대안의 상황에서 그리고 일부 상황에서 본 발명의 화합물을 얻기 위해, 더 용이한 방식, 본원에 언급한 개별 프로세스 단계를 상이한 순서로 실시할 수 있으며, 그리고/또는 개별 반응을 전체 경로 중에서 상이한 스테이지에서 실시할 수 있다는 것을 인지하고 있다 (즉 치환기를 부가할 수 있고 특별한 반응과 연관되어 이전에 언급한 것과 상이한 중간체로 화학적 전환을 실시할 수 있다). 이것은 보호기에 대한 필요성을 부정하거나 또는 필요하게 할 수 있다.

<339> 본 기술분야에서 당업자는, 상기 프로세스 중 임의의 것에 대한 출발 물질이 일부 경우에 있어서 상업상 구입할 수 있는 것임을 인지하고 있다.

<340> 본 기술분야에서 당업자는, 상기 프로세스에서 상기 일부 출발 물질에 대해서는 일반적 상식으로 찾을 수 있는 것임을 인지하고 있다.

<341> 관련된 화학의 종류는 보호시에 대한 필요 뿐 아니라 그 합성을 실시하기 위한 순서에 대해서 언급하고 있다.

<342> 보호기의 용도는 이하의 문헌에 자세히 기재되어 있다: "Protective groups in Organic Chemistry", edited by J W F McOmie, Plenum Press (1973), 그리고 "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M Wutz, Wiley-Interscience (1999).

<343> 본 발명의 보호된 유도체들은 표준 탈보호 기술을 사용하여 (예컨대 알칼리 조건 또는 산성 조건 하에서) 본 발명의 화합물로 화학적으로 전환시킬 수 있다. 당업자는 또한 화학식 (II)-(LIX)의 특정 화합물들을 또한 "보호된 유도체"로서 언급될 수 있다는 것을 인지하고 있다.

<344> 본 발명의 화합물들은 또한 1 이상의비대칭 탄소 원자를 가질 수 있으며 그리고 따라서 광학 이성현상 그리고/ 또는 부분입체 이성현상 (diastereoisomerism)을 나타낼 수 있다. 부분입체 이성체는 종래 기술, 예컨대 크로마토그래피를 사용하여 분리시킬 수 있다. 다양한 입체 이성체는 종래 기술, 예컨대 HPLC 기술을 사용하여 라세미체 또는 화합물들의 다른 혼합물을 구분시킴으로써 분리시킬 수 있다. 대안으로, 라세미체화 또는 에피머화를 유발하지 않는 조건 하에서 적절한 광학 활성 출발 물질의 반응에 의해, 또는 예컨대 동종 키랄산 (homochiral acid)에 의한 유도체화 이어서 종래 수단 (예컨대 HPLC, 실리카 상에서의 크로마토그래피)에 의해 부분입체 이성체 유도체를 구분함으로써, 목적하는 광학 이성체를 제조할 수 있다. 입체 이성체는 또한 비대칭 합성으로 도입시킬 수 있다 (예컨대 키랄 리간드를 사용하는 금속유기 반응). 모든 입체 이성체는 본 발명의 범위 내에 속한다.

<345> 모든 신규 중간체는 본 발명의 추가 태양을 형성한다.

<346> 유리 산, 또는 그들의 염, 또는 유리 염기, 또는 염 또는 그들의 유도체를 적절한 염기 (예컨대 C₁-C₆-알킬에 의해 임의로 치환된 수산화암모늄 또는 알칼리금속 또는 알칼리토금속 수산화물) 또는 산 (예컨대 하이드로할로젠 (특별히 HCl), 황산, 옥살산 또는 인산)의 1 이상의동등물과 반응시킴으로써, 화학식 (I)의 화합물의 염을 형성 할 수 있다. 그 반응은, 그 염이 불용성인 용매 또는 매질(medium)에서 또는 그 염이 가용성인 용매로서, 진공에서, 또는 냉동 건조시킴으로써 제거할 수 있는 것 중에서, 예컨대 물, 에탄올, 테트라하이드로푸란 또는 디에틸 에테르 중에서 실시할 수 있다. 그 반응은 또한 이온 교환 수지 상에서 실시할 수 있다. 비-독성의 생리학적으로 허용가능한 염이 바람직하며, 다만 생성물을 분리하거나 또는 정제시키는데 있어 다른 염도 유용할 수 있다.

<347> **본 발명의 화합물**

<348> 본 발명은 이하로부터 선택된 임의의 화합물(들)을 포함한다;

<349> 에틸 5-클로로-6-[4-([(2-메틸페닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트,

<350> 에틸 5-클로로-6-[4-([(4-메틸페닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트,

<351> 에틸 5-시아노-6-[4-([(4-플루오로페닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

<352> 에틸 5-클로로-6-[4-([(4-클로로페닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트,

<353> 에틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트,

<354> 에틸-6-(4-([(페닐설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

<355> 에틸 5-시아노-6-(4-([(페닐설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

<356> 에틸

6-[4-([(2-클로로페닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

<357> 에틸 5-시아노-6-[4-([(4-메틸페닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

<358> 에틸 5-클로로-6-(4-([(페닐설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일)니코티네이트,

<359> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-([(페닐설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일)니코티네이트,

<360> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

<361> 에틸 5-클로로-6-[4-([(4-플루오로페닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트,

<362> 에틸 5-클로로-6-[4-([(2-클로로페닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트,

<363> 에틸

6-[4-([(4-클로로페닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

<364> 에틸 5-시아노-6-[4-([(2-메틸페닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,

<365> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

<366> 이소프로필 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트,

<367> 부틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트,

<368> 메틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트,

<369> 프로필 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트,

<370> 3-메틸부틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)-피페라진-1-일]니코티네이트,

<371> 에틸 5-클로로-6-(4-([(페닐설포닐]아미노]카보닐)피페리딘-1-일)니코티네이트,

<372> 에틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)피페리딘-1-일]니코티네이트,

<373> 에틸 5-클로로-6-[3-([(페닐설포닐]아미노]카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트,

- <374> 에틸 5-클로로-6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트,
- <375> 에틸 5-클로로-6-[3-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐)아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트,
- <376> 에틸 5-클로로-6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파롤리딘-1-일]니코티네이트,
- <377> 에틸 6-[3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,
- <378> 3-{1-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-4-[3-시아노-5-[에톡시(하이드록시)메틸]-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]파페라진-2-일}프로판산,
- <379> 에틸 6-(3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐)파페라진-1-일)-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트,
- <380> 3-(4-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]-1-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐)파페라진-2-일)프로판산,
- <381> 에틸
6-(3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐)파페라진-1-일)-5-클로로니코티네이트,
- <382> 3-(4-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)파리딘-2-일]-1-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐)파페라진-2-일)프로판산,
- <383> 에틸 5-클로로-6-[4-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐)아미노)파페리딘-1-일]니코티네이트,
- <384> 4-(5-부티릴-3-클로로파리딘-2-일)-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]파페라진-1-카복스아미드,
- <385> 4-[3-클로로-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)파리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]파페라진-1-카복스아미드,
- <386> 4-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)파페라진-1-카복스아미드,
- <387> 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)파페라진-1-카복스아미드,
- <388> 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]파페라진-1-카복스아미드,
- <389> 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)파페라진-1-카복스아미드,
- <390> 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]파페라진-1-카복스아미드,
- <391> 4-[3-클로로-5-(3-메틸이소옥사졸-5-일)파리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]파페라진-1-카복스아미드,
- <392> 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)파리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]파페라진-1-카복스아미드,
- <393> 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-[4-({[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)파페리딘-1-일]니코티네이트,
- <394> 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(4-({[(2-나프틸설포닐]아미노}카보닐)파페리딘-1-일)니코티네이트,
- <395> 에틸 6-{3-[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <396> 에틸 6-{3-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <397> 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파페리딘-1-일]-5-시아노-2-이소프로필니코티네이트,
- <398> 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파페리딘-1-일]-5-시아노-2-페닐니코티네이트,
- <399> 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파페리딘-1-일]-5-시아노-2-에틸니코티네이트,
- <400> tert-부틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <401> 2,2-디메틸프로필 6-{3-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <402> 2,2-디메틸프로필 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

<403> 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-[4-([(5-메틸-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]피페리딘-1-일]니코티네이트,
 <404> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-([(3-메틸페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]니코티네이트,
 <405> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-([(페닐설포닐]아미노)카보닐]아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트,
 <406> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-(메틸아미노)피리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페리딘-4-카복스아미드,
 <407> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{2-옥소-2-[(페닐설포닐]아미노]에틸}피페리딘-1-일)니코티네이트,
 <408> 에틸 4-아미노-5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]피페리딘-1-일]니코티네이트,
 <409> 에틸 6-[4-(2-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)-2-옥소에틸]피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 <410> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]-1,4-디아제판-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 <411> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]-2-메틸피페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 <412> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{[(페닐설포닐]아미노}카보닐}-1,4-디아제판-1-일)니코티네이트,
 <413> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸아미노)피리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페리딘-4-카복스아미드,
 <414> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 <415> 에틸 6-(3-{([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐}아미노]메틸}아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 <416> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-([(페닐설포닐]아미노)카보닐}아미노)메틸]아제티딘-1-일}니코티네이트,
 <417> 에틸 5-시아노-6-[3-([(4-시아노페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
 <418> 에틸 6-(3-{[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-4-일설포닐]아미노}카보닐}아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 <419> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-([(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트,
 <420> 에틸 5-시아노-6-[3-([(4-메톡시페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
 <421> 에틸 5-시아노-6-[3-([(3-시아노페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
 <422> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-[(2-나프틸설포닐]아미노)카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트,
 <423> 에틸
 5-시아노-6-[3-([(2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
 <424> 에틸 5-시아노-6-(3-([(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일설포닐]아미노)카보닐}아제티딘-1-일)-2-메틸니코티네이트,
 <425> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({메틸[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트,
 <426> 에틸 5-시아노-6-[3-{([(2,4-디클로로페닐)설포닐]아미노)카보닐}아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
 <427> 에틸 6-[3-{([(5-클로로-3-메틸-1-벤조티엔-2-일)설포닐]아미노)카보닐}아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 <428> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-([(4-메틸페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]니코티네이트,
 <429> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-([(4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트,
 <430> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-([(3-니트로페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]니코티네이트,
 <431> 에틸 6-[3-([(3-브로모페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 <432> 에틸 6-[3-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]-3-메틸아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
 <433> 1-[6-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)피리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페리딘-4-카복스아미드,

- <434> 에틸 6-[3-({[(3-브로모-5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <435> 에틸 6-(3-{{(2,1,3-벤조티아디아졸-4-일설포닐)아미노}카보닐}아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <436> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(2,5-디메틸-3-푸릴)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <437> 에틸 6-[3-({[(6-클로로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <438> 에틸 5-시아노-6-(3-{{(2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-일설포닐)아미노}카보닐}아제티딘-1-일)-2-메틸니코티네이트,
- <439> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(4-플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <440> 에틸 6-[3-({[(5-클로로-3-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <441> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(5-օ]소옥사졸-5-일-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <442> 에틸 6-[3-({[(3-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <443> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(2-플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <444> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(5-օ]소옥사졸-3-일-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <445> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(3-플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <446> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트,
- <447> 에틸 6-[3-({[(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <448> 에틸 6-[3-({[(5-브로모-6-클로로페리딘-3-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <449> 에틸 6-[3-({[(5-브로모-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <450> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(5-페리딘-2-일-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트,
- <451> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(2,5-디클로로-3-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <452> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(4,5-디클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <453> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-{{(3-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐}아미노}카보닐}아제티딘-1-일]니코티네이트,
- <454> 에틸 6-(3-{{(1-벤조티엔-3-일설포닐)아미노}카보닐}아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <455> 에틸 6-[3-({[(2-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <456> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(2,5-디메틸-3-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <457> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(3-메톡시페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <458> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{{(3-티에닐설포닐)아미노}카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트,
- <459> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{{(2-티에닐설포닐)아미노}카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트,
- <460> 1-[4-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드,
- <461> tert-부틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페리딘-1-일]니코티네이트,
- <462> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(이소프로필아미노)페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드,

- <463> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페페리딘-4-카복스아미드,
- <464> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(메틸아미노)페리딘-2-일]페페리딘-4-카복스아미드,
- <465> 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <466> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(5-메틸이소옥사졸-4-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트,
- <467> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,
- <468> 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-2,4-디메틸니코티네이트,
- <469> 1-[3-(아세틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,
- <470> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(하이드록시메틸)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,
- <471> 1-[3-아미노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,
- <472> 4-[3-클로로-5-(사이클로프로필카보닐)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페라진-1-카복스아미드,
- <473> N-[(1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]아제티딘-3-일)아미노]카보닐]-4-메틸벤젠설풀아미드,
- <474> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일]페페리딘-4-카복스아미드,
- <475> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]아제티딘-3-카복스아미드,
- <476> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]페페리딘-4-카복스아미드,
- <477> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-메틸페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,
- <478> 에틸 6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <479> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-메틸페리딘-2-일]페페리딘-4-카복스아미드,
- <480> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,
- <481> 1-[3-클로로-5-(5-프로필-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,
- <482> 1-[5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,
- <483> 5-클로로-N-[(1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]아제티딘-3-일)아미노]카보닐]티오펜-2-설풀아미드,
- <484> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-4-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]페페라진-1-카복스아미드,
- <485> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아제티딘-3-카복스아미드,
- <486> 에틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-2,4-디메틸니코티네이트,
- <487> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,
- <488> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메톡시페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드,

- <489> 1-[3-클로로-4-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드,
- <490> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{[(파리딘-3-일설포닐)아미노]카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트,
- <491> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{[(5-[1-메틸-5-트리플루오로메틸)-1H-파라졸-3-일-2-티에닐]설포닐)아미노]카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트,
- <492> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복스아미드,
- <493> 에틸 6-[3-({[(5-클로로-1,3-디메틸-1H-파라졸-4-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <494> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-{[(3-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-파라졸-1-일)페닐]설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일)니코티네이트,
- <495> 에틸 6-(3-{[(4-클로로페닐)설포닐]-3-메틸-2-티에닐}설포닐)아미노]카보닐]아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <496> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-{[(2-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트,
- <497> 에틸 5-시아노-6-[3-{[(3,5-디플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <498> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-{[(4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트,
- <499> 에틸 6-[3-(2-{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}-2-옥소에틸)파페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <500> 에틸 5-시아노-6-{3-{[(5-(메톡시카보닐)-2-푸릴]설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일}-2-메틸니코티네이트,
- <501> 에틸 5-시아노-6-{3-{[(4-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-푸릴]설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일}-2-메틸니코티네이트,
- <502> 에틸 6-[3-{[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <503> 에틸 5-시아노-6-[3-{[(3,4-디클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <504> 에틸 5-시아노-6-[3-{[(3,4-디메톡시페닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,
- <505> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-{[(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐]설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트,
- <506> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(사이클로프로필카보닐)-6-메틸파리딘-2-일]파페리딘-4-카복스아미드,
- <507> 이소프로필 6-[3-{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-5-에티닐-2-메틸니코티네이트,
- <508> 에틸 6-{4-{[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐}아미노]파페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <509> 에틸 6-{4-{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐}아미노]파페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <510> 에틸 6-[4-{[(5-클로로-3-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]파페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,
- <511> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{[(2-나프틸설포닐)아미노}카보닐}파페리딘-1-일)니코티네이트,
- <512> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[4-{[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐]파페리딘-1-일]니코티네이트,
- <513> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[5-{[(페닐설포닐)아미노}카보닐}헥사하이드로페롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일]니코티네이트,
- <514> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-{[(5-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트,
- <515> 에틸 6-[(1S,4S)-5-{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-

5-시아노-2-메틸니코티네이트,

<516> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}페페리딘-1-일)니코티네이트,

<517> 에틸 5-시아노-6-[4-{{(2,4-디클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

<518> 이소프로필 6-[4-{{(3-브로모페닐)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

<519> 에틸

5-시아노-2-메틸-6-{4-{{(4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일}니코티네이트,

<520> 에틸 5-시아노-6-[3-{{(6-에톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)설포닐}아미노}카보닐}아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

<521> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{{2-옥소-2-[(페닐설포닐)아미노]에틸}페페리딘-1-일}니코티네이트,

<522> 에틸 5-시아노-6-(4-{{(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일설포닐)아미노}카보닐}페페리딘-1-일)-2-메틸니코티네이트,

<523> 에틸 5-시아노-6-[4-{{(4-메톡시페닐)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

<524> 에틸 6-(4-{{(2,1,3-벤족사디아졸-4-일설포닐)아미노}카보닐}페페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

<525> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[4-{{(3-니트로페닐)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일}니코티네이트,

<526> 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}페페리딘-1-일}니코티네이트,

<527> 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-{3-{{(4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐}아미노}카보닐}아제티딘-1-일}니코티네이트,

<528> 이소프로필 6-[4-{{(4-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트,

<529> 에틸 5-시아노-6-[4-{{(3-시아노페닐)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

<530> 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(3-{{(2-나프탈설포닐)아미노}카보닐}아제티딘-1-일}니코티네이트,

<531> 에틸

5-시아노-2-메틸-6-{4-{{(2-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일}니코티네이트,

<532> 이소프로필 5-시아노-6-[4-{{(4-메톡시페닐)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트,

<533> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{{2-옥소-2-[(페닐설포닐)아미노]에틸}아제티딘-1-일}니코티네이트 그리고

<534> 에틸 6-[3-(2-{{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}-2-옥소에틸)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트.

<535> 본 발명의 다른 구체예는 이하의 화합물들을 포함한다;

<536> 에틸 6-[4-{{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐}페페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트

<537> 에틸 6-[4-{{(4-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐}페페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트

<538> 에틸 6-[4-{{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐}페페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<539> 3-{1-{{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐}-4-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일}페페라진-2-일}프로판산

<540> 에틸 6-{3-{{(4-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐}아미노]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<541> 에틸 6-{3-{{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐}아미노]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<542> 에틸 6-[4-{{(5-클로로-2-티엔일)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-5-시아노-2-이소프로필니코티네이트

<543> 에틸 6-[4-{{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-5-시아노-2-에틸니코티네이트

<544> 2,2-디메틸프로필 6-{3-{{(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐}아미노]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트

- <545> 에틸 4-아미노-5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]피페리딘-1-일]니코티네이트
- <546> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]-2-메틸피페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <547> 에틸 5-시아노-6-[3-([(4-메톡시페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <548> 에틸 5-시아노-6-[3-([(2,4-디클로로페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <549> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-([(4-메틸페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]니코티네이트
- <550> 에틸 6-[3-([(3-브로모페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <551> 에틸 6-[3-([(3-브로모-5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <552> 에틸 5-시아노-6-[3-([(2,5-디메틸-3-푸릴)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <553> 에틸 6-[3-([(5-클로로-3-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <554> 에틸 6-[3-([(3-클로로페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <555> 에틸 6-[3-([(5-브로모-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <556> 에틸 5-시아노-6-[3-([(2,5-디메틸-3-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <557> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <558> 에틸 6-[3-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <559> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-4-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]피페라진-1-카복스아미드
- <560> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]아미노]피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <561> 에틸 6-[4-([(5-클로로-3-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <562> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{2-옥소-2-[(페닐설포닐)아미노]에틸}아제티딘-1-일)니코티네이트
- <563> 에틸 6-[3-(2-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)-2-옥소에틸]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <564> 약리학적 테이타
- <565> P2Y₁₂ 수용체의 기능을 억제하는 것은 P2Y₁₂ 형질감염시킨 CHO-세포로부터 세포막을 사용하는 시험관내 분석법으로 측정할 수 있다. P2Y12 길항의 결과로서 혈소판 응집의 억제는 세척한 인간 혈소판의 ADP-유도 응집, 혈소판 피브리노겐 수용체 (GPIIb/IIIa)의 활성화, 또는 잔류 혈소판 카운팅을 통한 전혈의 응집으로 최선 측정한다. 상세한 방법론은 이하에 설명하였다.
- <566> 2-Me-S-ADP 유도 P2Y₁₂ 시그널링의 기능 억제: 5 μg의 멤브레인을 200 μl의 200mM NaCl, 1mM MgCl₂, 50mM HEPES (pH 7.4), 0.01% B5A, 30 μg/ml 사포닌 그리고 10 μM GDP 중에서 희석시켰다. 여기에 EC₈₀ 농도의 길항제 (2-메틸-티오-아데노신 디포스페이트), 필요 농도의 테스트 화합물 그리고 0.1 μCi ³⁵S-GTP γ S를 첨가하였다. 30 °C에서 45 분 동안 반응을 진행시켰다. 이후 세포 배양기를 사용하여 시료를 GF/B 필터에 이동시키고 그리고 세척 버퍼로 세척하였다 (50mM Tris (pH 7.4), 5mM MgCl₂, 50mM NaCl). 이후 필터를 신틸란트 (scintilant)로 덮고 그리고 필터에 의해 체류하는 ³⁵S-GTP γ S의 양을 카운트하였다. 효능제의 존재시 최대 활성을 측정하고 그리고 효능제의 부재시 최소 활성을 측정하였으며 이어서 비-특이적 활석에 대해 측정한 값을 제외시켰다. 다양한 농도에서의 화합물들의 효과를 이하의 방정식에 따라 플롯하였다
- <567> $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$
- <568> 그리고 IC₅₀을 산출하였으며 여기서
- <569> A는 그 곡선의 바닥 평면 즉 최종 최소 y 값이고
- <570> B는 그 곡선의 꼭대기 평면 즉 최종 최대 y 값이고

- <571> C는 그 곡선의 중간에서의 x 값이다. 이것은 $A + B = 100$ 인 때 $\log E_6$ 값을 나타낸다.
- <572> D는 기울기 인자이다.
- <573> x는 원래 알려진 x 값이다.
- <574> Y는 원래 알려진 y 값이다.
- <575> 기재된 2-Me-5-ADP 유도 P_2Y_{12} 시그널링의 기능 억제 분석법에서 테스트한 대부분의 본 발명의 화합물들은, 4 μM 근처 또는 그 이하의 농도에서 활성을 가진다.
- <576> 예컨대 실시예 18과 10에 기재한 화합물들은 기재된 2-Me-5-ADP 유도 P_2Y_{12} 시그널링의 기능 억제 분석법에서 이하의 테스트 결과를 제공한다.
- <577> $IC_{50} (\mu M)^{a)}$
- <578> 실시예 18 0.52
- <579> 실시예 10 0.61
- <580> 세척한 혈소판 혼탁액 중에서의 혈소판 응집: 15 분 동안 $240 \times g$ 에서 시트레이트화 혈액을 원심분리시켰다. 혈소판이 풍부한 혈장 (PRP)을 포함하는 상청액을 세로운 투브로 옮기고 그리고 PGI_2 를 최종 농도 0.8 μM 로 첨가하였다. 펠렛이 되게 하기 위해 PRP를 10 분 동안 $125 \times g$ 로 원심분리시키고 그리고 남아있는 RBC를 폐기하였다. PRP (상청액) 중의 혈소판을 10 분 동안 $640 \times g$ 로 원심분리시키고 그리고 Ca과 Mg 없이 PBS에 재-현탁시키고, 10 mM Hepes, 2.7 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 0.1% D-글루코스, 그리고 0.8 $\mu M PGI_2$ 를 보충하였다 ($37^\circ C$). 15분 동안 $640 \times g$ 로 원심분리시킴으로써 혈소판을 펠렛화시키고 그리고 PGI_2 없이 $200 \times 10^9 / L$ 로 PBS에 재-현탁시켰다. 세척한 혈소판 혼탁액을 실험에 사용하기에 앞서 잔류하는 PGI_2 의 억제 효과를 제거하기 위해 $4^\circ C$ 에서 2 h 동안 유지시켰다.
- <581> 화합물들을 DMSO에 희석시키고 그리고 웰 당 0.5 μl 를 96-웰 플레이트에 첨가하였다. 150 μl 혈소판 혼탁액 ($CaCl_2$ 와 퍼브리노겐을 최종 농도 각각 1 mM과 10 mg/mL 응고성 단백질에 첨가시킨 것)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트 진동 5분 이전과 이후에서 650 nm에서의 흡광을 기록하고 0 (R0)과 R1으로 참조하였다. 0.9% NaCl 중의 10 μl ADP (20 μM 최종 농도)를 각각의 웰에 첨가하고 이후 추가 5 분 플레이트를 진동시키고 흡광 R2를 기록하였다. 모든 측정은 세번 반복하였으며 모든 측정값으로부터 PBS 버퍼만 있는 웰에서의 흡광을 빼고 이후 퍼센트 응집을 이하의 화학식에 따라 산출하였다: $[(R1-R2)/R1] \times 100 = \% \text{ 응집}$. 화합물들의 자발적인 응집 또는 가능한 사전-응집 효과 (pro-aggregatory effect)를 동일한 식에 의해 산출하였다, $[(R0-R1)/R0] \times 100 = \% \text{ 응집}$.
- <582> GPIIb/IIIa 수용체 활성화 분석법: 시트레이트를 항응고제로서 사용하여, 건강한 자원자의 앞팔로부터 대정맥 천공을 통해 정맥혈을 얻었다 (9 파트 혈액 중 1 파트 0.109 M 시트레이트). 시트레이트화된 혈액을 수집 1 분 이내에 변형 타이로드(Tyrodes) 버퍼 (TB; 137 mM NaCl, 2.8 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 12 mM $NaHCO_3$, 0.4 mM Na_2HPO_4 , 0.35% BSA, 10 mM HEPES, 5.5 mM 글루코스, pH 7.4)로 1:10으로 희석시키고 수집 15 분 이내에 사용하였다. 2-색 항체 판넬(panel)을 사용하였다: PAC-1-FITC 그리고 CD42a-PerCP.
- <583> CD42a를 일반적 혈소판 마커로서 사용하였다. $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb/IIIa) 항체 PAC-1은 특이적으로 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 인테그린의 활성 구조(conformation)를 인식하며 따라서 혈소판 활성화의 마커로서 사용한다. 모든 항온처리 (incubation)는 암실에서 실온에서 실시하였다. 화합물을 DMSO 안에서 희석시키고 ADP를 TB 중에서 희석시켰다. 1 μl 의 희석시킨 화합물 또는 DMSO를 각각의 투브에 첨가하고 이하의 시약으로 구성된 혼합물과 함께 2 분 동안 사전-항온처리시켰다: 172.5 μl 의 희석시킨 인간 전혈, 11.25 μl 마우스 항-인간 CD42a-PerCP, 18.75 μl PAC-1-FITC, 및 97.5 μl 의 TB. 10 μl 의 ADP, 최종 농도 20 μM , 또는 TB를 각각의 투브에 첨가하고 그 시료들을 10 분 동안 항온처리시켰다. 세포를 30 분 동안 300 μl 의 1.5% 포름알데히드로 TB 중에서 고정시킴으로써 반응을 정지시켰다. 이후 20 μl 의 시료를 1 mL TB로 희석시키고 이후 플로우 사이토미터(flow cytometer) 상에서 분석하였다. 팩스칼리버(FACSCalibur)로 셀퀘스트(CellQuest) 소프트웨어 (Becton Dickinson, Palo Alto, CA, USA)를 사용하여 2 시간 이내에 시료들을 분석하였다. 역치(threshold)를 형광 3 (fluorescence 3,

FL3; CD42a-PerCP) 상에 셋팅하고, 혈소판을 CD42a 양성으로 정의하고 혈소판 클러스터 안에서 로그 포워드-스캐터 (log forward-scatter, FSC) 대비 로그 CD42a-PerCP 점(dot)을 플랏하였다. 5000개의 혈소판 상에서의 데이터를 각각의 시료 중에서 얻었다. 그 데이터들을 윈리스트 (WinList 5.0) 소프트웨어 (Verity Software House, Topsham, ME, USA)를 사용하여 분석하고, 혈소판 갯수(population)는 PAC-1 중간값 형광 세기 (mean fluorescence intensity, MFI)에 대해 분석하였다. ADP와 길항제가 없는 경우의 PAC-1 MFI으로서 정의한 배경값(background)을, 모든 시료로부터 유도하였다. ADP가 존재하지만 길항제가 없는 경우의 PAC-1 MFI를 100 % 활성화로 정의하고 20 μ M ADP-유도 혈소판 활성화의 퍼센트 억제를 산출하였다. IC₅₀ 값은 엑스피트(Exfit) 이하의 방정식에 따라 산출하였다, $y = 100/[1+(x/b)^s]$, 여기서 y = 반응; s = 농도 반응 곡선의 기울기; x = 길항제 농도; 그리고 b = 길항제 IC₅₀ 농도.

<584> 전혈 혈소판 응집 분석법: 위쪽에서-아래로 (upside-down) 6 회 돌리고 37 °C에서 30 분 이상 (다만 60 분 이하) 동안 혈소판의 나머지에 대해 방치시킨 히루딘을 항응고제로서 사용하여, 건강한 자원자의 앞팔로부터 대정맥 천공을 통해 정맥혈을 얻었다 (9.99 파트 혈액 중 0.01 파트 히루딘 (5 mg/ml)). 500 μ l의 히루딘화된 혈액을 1.5 μ l 화합물/비이클(vehicle)을 포함하는 3 ml PE-테스트 튜브 안에 피펫팅하고, 1000 rpm에서 2 분 동안 교반시키고 이후 10 μ l를 빼내고 또한 사전시료(presample)을 얻었다. 다시 1 분 이후, 인간 혈액에 대해 10 μ l ADP 용액을 첨가함으로써 혈소판 응집을 유도하였다 (30 μ M 최종 농도). 추가 시료 10 μ l를 ADP 첨가 이후 1 분과 10 분에서 취하였다. 시료를 100 μ l의 고정 용액 (0.16% (w/v) 포름알데히드, 4.6 mM 디소듐EDTA, 4.5 mM 디소듐-인산화수소, 1.6 mM 포타슘-인산화이수소 및 1% PE 항-인간 CD 426을 포함하는 150 mM NaCl)과 혼합하였다. 이후 시료를 추가 희석하고 10 μ l의 시료와 1 ml의 고정 용액을 혼합함으로써 플로우 사이토메트리에 의해 분석하였다. 50,000개의 적혈구 세포당 단일 혈소판의 양을 카운트함으로써 단일 혈소판의 양을 측정하였다. 시료를 팩스어레이 (FACSArray)로 셀퀘스트(Cel1Quest) 소프트웨어 (Becton Dickinson, Palo Alto, CA, USA)를 사용하여 분석하였다. ADP 자극 이후 남아있는 혈소판의 양 마이너스 비 ADP-자극 시료에서의 혈소판의 양을 나눠줌으로써 퍼센트 응집을 산출하였다.

<585> 본 발명의 화합물은 P2Y₁₂ 수용체 길항제로서 작용하며 따라서 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 추가 태양에 따라 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염을 제공한다.

<586> 추가 태양에서는, 혈소판 응집 질환의 치료용 의약의 제조에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 본 발명의 다른 태양에서는, P2Y₁₂ 수용체의 억제용 의약의 제조에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이것의 약학적 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

<587> 그 화합물들은 치료에 유용하며, 특별히 병합 치료, 특별히 그들은 다음과 같은 것으로서 사용하기 위해 지시된다: 혈소판 활성화의 억제, 응집 및 탈과립화 (degranulation), 혈소판 비응집(disaggregation)의 촉진제, 항-트롬빈제 (thrombotic agent) 또는 불안정 협심증의 치료 또는 예방, 관상혈관 성형술 (coronary angioplasty, PTCA), 심근경색증 (myocardial infarction), 말단트롬빈분해 (perithrombolysis), 동맥경화증 (atherosclerosis)의 1차성 동맥 트롬빈성 합병증 예컨대 혈전성 심장마비(thrombotic stroke) 또는 색전성 (embolic) 심장마비, 일과성 허혈성 발작 (transient ischaemic attacks), 말초 혈관 질환, 혈전용해 (thrombolysis)를 수반하거나 또는 수반하지 않는 심근경색증, 죽상경화성 (atherosclerotic) 질환시 처치 (intervention) 예컨대 혈관성형술, 말단동맥절단 (endarterectomy), 스텐트 삽입(stent placement), 관상혈관과 다른 혈관 이식편 (graft) 수술에 의한 동맥 합병증, 수술 또는 기계적 손상의 트롬빈성 합병증 예컨대 사고에 의한 상처 또는 수술에 의한 상처 이후 조직 수집(salvage), 피부와 근육 플랩(flap)의 재구축 (reconstructive) 수술, 미만성(diffuse) 트롬빈성/혈소판 소비 성분을 가지는 질병 예컨대 다발성 혈관내 응집 (disseminated intravascular coagulation), 트롬빈성 혈소판 감소성 자반 (thrombotic thrombocytopaenic purpura), 용혈성 요독성 증후군 (haemolytic uraemic syndrome), 패혈증 (septicaemia)의 트롬빈성 합병증, 성인 호흡 장애 증후군, 항-인지질 증후군, 혜파린-유래 혈소판감소증 그리고 선행-자간증(pre-eclampsia)/자간증, 또는 정맥 혈전증 예컨대 심층(deep) 정맥 혈전증, 정맥폐쇄 질환, 혈액학적 증상들 예컨대 근육증식 질환 (myeloproliferative disease), 혈소판증가증(thrombocythaemia), 경형 세포 질환(sickle cell disease) 포함; 또는 기계적으로-유도된 생체내 혈소판 활성화의 예방, 예컨대 심장-폐 우회(cardio-pulmonary bypass) 및 체외 막 산소 공급기 (extracorporeal membrane oxygenation) (미세혈전색전증의 예방), 기계적으로-유도된 시험관내 혈소판 활성화, 예컨대 혈액 생성물의 보존에 사용, 예컨대 혈소판 농축물, 또는 급성 폐색 (shunt occlusion) 예컨대 신장 투석 및 혈장분리반출술(plasmapheresis), 혈관 손상/염증에 대해 2차적인 혈전증 예컨대 혈관염 (vasculitis), 동맥염(arteritis), 사구체신염(glomerulonephritis), 염증성 장질환(inflammatory

bowel disease) 그리고 기관 이식편 거부반응, 증상들 예컨대 편두통, 레이노드 현상(Raynaud's phenomenon), 혈관 벽에서 혈소판이 잠재성 염증질환(underlying inflammatory disease) 진행에 기여할 수 있는 질환들 예컨대 죽상판(atheromatous plaque) 형성/진행, 협착(stenosis)/재협착 그리고 기타 염증성 증상 예컨대 천식, 이 중 혈소판과 혈소판-유래 인자들은 면역학적 질병 진행에도 관련되는 것이다.

<588> 본 발명에 따르면, 본 발명은 추가로 상기 질병들의 치료용 의약의 제조시 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다. 특히 본 발명의 화합물은 심근경색증, 혈전성 심장마비, 일파성 허혈성 발작, 말초 혈관 질환 및 협심증, 특히 불안정 협심증을 치료하는데 유용하다. 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 그런 질병으로부터 고통받는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 상기 질병의 치료 방법을 제공한다.

<589> 본 발명의 추가 태양에서, 본 발명은 약학적 허용가능한 희석제, 보조제(adjuvant) 및/또는 담체와 함께 화학식(I)의 화합물, 또는 그들의 약학적 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

<590> 상기 화합물은 국소적으로, 예컨대 폐 및/또는 기도에, 용액, 혼탁액, HFA 에어로졸 및 건조 분말 제제의 형태; 또는 전신으로, 예컨대 정제, 환제(pill), 캡슐, 시럽, 분말 또는 과립의 형태로서 경구, 또는 무균 장관외 용액 또는 혼탁액의 형태로서 장관외 투여, 피하 투여, 또는 좌약의 형태로서 직장 투여 또는 경피로 투여할 수 있다.

<591> 본 발명의 화합물은 그들의 자체로서 또는 약학적 허용가능한 희석제, 보조제 또는 담체와 함께 조합시킨 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물로서 투여할 수 있다. 특히 바람직한 것은 부작용, 예컨대 알러지 반응을 일으킬 수 있는 물질을 함유하지 않는 조성물이다.

<592> 본 발명의 화합물들의 건조 분말 제제와 가압 HFA 에어로졸은 구강 흡입 또는 비강 흡입으로 투여할 수 있다. 흡입하기 위해서는 화합물들은 바람직하게 미세하게 분할시킨다. 본 발명의 화합물들은 또한 건조 분말 흡입기를 수단으로 투여할 수 있다. 흡입기는 단일 또는 다중 도즈(dose) 흡입기일 수 있으며, 그리고 호흡 구동(actuated) 건조 분말 흡입기일 수 있다.

<593> 하나의 가능성은 미세하게 분할된 화합물과 담체 성분, 예컨대 모노-, 디- 또는 폴리사카리드, 당 알콜 또는 다른 폴리올을 혼합하는 것이다. 적절한 담체는 당류와 전분을 포함한다. 대안으로 미세하게 분할시킨 화합물을 다른 성분으로 코팅시킬 수 있다. 분말 혼합물은 또한 경질 젤라틴 캡슐 안에 디스펜싱시킬 수 있으며, 각각은 활성 화합물의 목적하는 도즈를 함유한다.

<594> 다른 가능성은 미세하게 분할된 분말을 구형(sphere)으로 가공하는 것이며, 이것이 흡입 과정 동안 부수어지는 것이다. 이렇게 구형화된 분말을 다중 도즈 흡입기, 예컨대 터부할러(Turbuhaler®)로 알려진 것의 약물 용기 안에 채울 수 있으며, 여기의 투약 단위가 목적하는 도즈를 계측하며 이후 환자에 의해 흡입된다. 이 시스템에 의해 담체 성분을 가지거나 또는 가지지 않는 활성 화합물이 환자에게 운반된다.

<595> 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 용이하게는 경규 투여용 정제, 환제, 캡슐, 시럽, 분말 또는 과립; 장관외 투여용 무균 장관외 또는 피하 용액, 장관외 투여용 혼탁액, 또는 직장 투여용 좌약일 수 있다.

<596> 경구 투여하기 위해 활성 화합물을 보조제(adjuvant) 또는 담체, 예컨대 락토즈, 사카로즈, 소비톨, 만니톨, 전분 예컨대 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴, 셀룰로즈 유도체, 결합제 예컨대 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 그리고 유후제 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합하고, 이후 정제로 압착시킬 수 있다. 만약 코팅시킨 정제가 필요한 경우, 앞서 기재한 바와 같이 제조한 코어(core)를 농축 당 용액으로 코팅시킬 수 있으며 이것은 예컨대 아라비아 검(gum arabic), 젤라틴, 탈륨(talcum), 티타늄 디옥사이드 등을 포함할 수 있다. 대안으로, 정제는 휘발성 유기 용매 또는 수성 용매에 용이하게 용해시킨 적절한 중합체로 코팅시킬 수 있다.

<597> 연질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위해, 그 화합물을 예컨대 식물유 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합시킬 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 정제용으로서 앞서 언급한 부형제, 예컨대 락토즈, 사카로즈, 소비톨, 만니톨, 전분, 셀룰로즈 유도체 또는 젤라틴을 사용하여 화합물의 과립을 포함할 수 있다. 또한 약물의 액체 또는 반고형 제제를 경질 젤라틴 캡슐 안에 충진할 수 있다.

<598> 경구 적용하기 위한 액체 제제는, 당과 에탄올, 물, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 혼합물이 균형을 이루는 시럽 또는 혼탁액의 형태, 예컨대 그 화합물을 함유하는 용액일 수 있다. 선택적으로 그런 액체 제제는 착색제, 풍향제, 농후제(thickening agent)로서 사카린 및 카복시메틸셀룰로즈 또는 본 기술 분야에서 공지된 다른 부형제를 함유할 수 있다.

<599> 본 발명은 이하의 비-제한적인 실시예에 의해 추가 예시한다:

실 시 예

일반 실험 과정

<601> 질량 스펙트럼은 전기분무 (electrospray) 인터페이스(LC-ms)를 장착한 핀니간(Finnigan) LCQ Duo 이온 트랩 질량 스펙트로미터 또는 워터스(Waters) ZQ로 구성되는 LC-ms 시스템 상에서 LC-Agilent 1100 LC 시스템을 사용하여 기록하였다. ^1H NMR 측정은 바리안 머큐리 (Varian Mercury) VX 400 스펙트로메터 상에서 실행하였으며, 이는 ^1H 주파수 각각 400, 500 및 600에서 작동하는, ^1H 주파수 400 및 바리안(Varian) UNITY 플러스 400, 500 및 600 스펙트로미터에서 작동한다. 내부 표준으로서 용매에 대한 케미칼 쉬프트 (Chemical shifts)는 ppm으로 주어졌다. 크로마토그래피는 바이오티지(Biotage) 실리카 겔 40S, 40M, 12i 또는 머크 실리카 겔 60 (0.063-0.200 mm)을 사용하여 실시하였다. 플래시(Flash) 크로마토그래피는 표준 유리(glass)- 또는 플라스틱-칼럼을 사용하여 또는 바이오티지 호리존(Horizon) 시스템 상에서 실시하였다. HPLC 분리는 워터스 YMC-ODS AQS-3 120 옹스트롬(Angstrom) 3 × 500 mm 또는 워터스 델타 프렙(Delta Prep) 시스템 상에서 크로마실(Kromasil) C8, 10 μm 칼럼 상에서 실시하였다. 마이크로웨이브 반응기에서 실시한 반응은 퍼스널 케미스트리 스미스 크리에이터 (Personal Chemistry Smith Creator), 스미스 신티사이저 (Smith synthesizer) 또는 엠리스 옵티마이저 (Emrys Optimizer)에서 실시하였다.

<602> 사용한 약자의 목록:

<603> 약자 설명

<604> AcOH 아세트산

<605> Aq 수성

<606> br 브로드

<607> 식염액(Brine) 물 중에 염화나트륨의 포화용액

<608> BSA 소 혈청 알부민

<609> CDI 카보닐디이미다졸

<610> d 더블렛(Doublet)

<611> DCE 1,2-디클로로에탄

<612> DCM 디클로로메탄

<613> DDQ 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논

<614> DIEA N,N-이이소프로필에틸아민

<615> DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

<616> DMA N,N-디메틸아세트아미드

<617> DMAP N,N-디메틸파리딘-4-아민

<618> DMF N,N-디메틸포름아미드

<619> DMSO 디메틸설폐시드

<620> EDCI N-[3-(디메틸아미노)프로필]-N'-에틸카보디이미드 염산염

<621> EtOAc 에틸 아세테이트

<622> EtOH 에탄올

<623> HATU 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로뮴 헥사플루오로포스페이트

<624> HEPES [4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설휠산

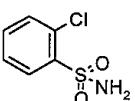
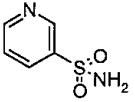
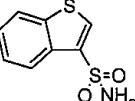
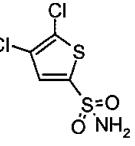
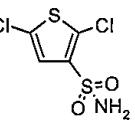
<625> HFA 하이드로플루오로알칸

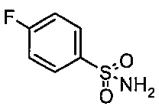
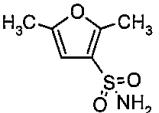
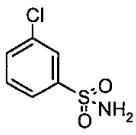
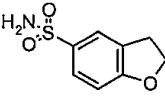
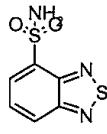
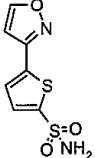
| | | |
|-------|---|--|
| <626> | HOAc | 아세트산 |
| <627> | HOBT | 1-하이드록시벤조트리아졸 |
| <628> | HPLC | 고-성능 액체 크로마토그래피 |
| <629> | Hz | 헤르츠(Hertz) |
| <630> | J | 커플링 상수 |
| <631> | LDA | 리튬디이소프로필 아미드 |
| <632> | M | 멀티플렛(Multiplet) |
| <633> | MeOH | 메탄올 |
| <634> | MHz | 메가헤르츠 |
| <635> | mL | 밀리리터 |
| <636> | MS | 질량 스펙트럼 |
| <637> | NBS | 1-브로모파롤리딘-2,5-디온(N-브로모 석신이미드) |
| <638> | q | 쿼터트(Quartet) |
| <639> | r.t | 실온 |
| <640> | S | 싱글렛(Singlet) |
| <641> | t | 트리플렛(triplet) |
| <642> | TB | 타이로드 버퍼(Tyrodes buffer) |
| <643> | TBTU | N-[(1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)(디메틸아미노)메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 테트라 플루오로보레이트 |
| <644> | TEA | 트리에틸아민 |
| <645> | TFA | 트리플루오로아세트산 |
| <646> | THF | 테트라하이드로푸란 |
| <647> | <u>설폰 아미드</u> | |
| <648> | 설פון 아미드의 합성 | |
| <649> | 각각의 이하의 성분들은 대응하는 설포닐 클로라이드 (0.75 mmol)와 MeOH (5 mL) 중 암모니아의 포화 용액과 반응시킴으로써 제조하였다. 암모니아와 MeOH를 증발시킨 이후 잔류물을 MeOH (5 mL)에 용해시키고 몇개의 시료 DMF (2 mL)를 또한 반응 혼합물에 첨가하여 용해시켰다. 이후 용액을 산성 이온 교환 수지 (5 g)를 포함하는 ISOLUTE SCX-2, (25 mL 카트리지)를 통해 별도로 여과시켰다. MeOH (16 mL)를 사용하여 수지로부터 생성물을 세척하였다. 용매를 제거한 이후 각각의 생성물을 이하의 방법 A에 기재한 바와 같이 추가 정제 없이 사용하였다. | |

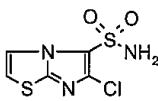
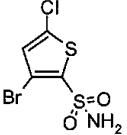
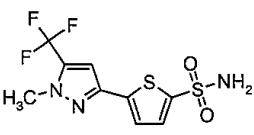
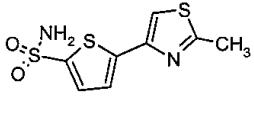
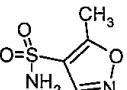
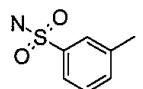
<650> 이 방법에 의해 제조한 살폰아미드를 표 1에 나열하였다.

| 생성물 | 화합물 명칭 | 조 수율 (Crude yield) | |
|-----|--------------------|-----------------------|-----|
| 구조 | 화합물 명칭 | mg | % |
| | 티오펜-2-살폰아미드 | 174 | 142 |
| | 티오펜-3-살폰아미드 | 132 | 108 |
| | 3-메톡시벤젠살폰아미드 | 166 | 118 |
| | 2,5-디메틸티오펜-3-살폰아미드 | 140 | 97 |

<651>

| | | | |
|---|-------------------------|-----|-----|
|  | 2-클로로벤zen설폰아미드 | 152 | 106 |
|  | 피리딘-3-설폰아미드 | 144 | 121 |
|  | 1-벤조티오펜-3-설폰아미드 | 162 | 101 |
|  | 3-(트리플루오로메틸) 벤젠설폰아미드 | 184 | 109 |
|  | 4,5-디클로로티오펜-2- 설폰아미드 | 216 | 124 |
|  | 2,5-디클로로티오펜-3- 설폰아미드 | 164 | 94 |

| | | | |
|---|--------------------------|-----|-----|
|  | 4-플루오로벤zen설폰아미드 | 146 | 111 |
|  | 2,5-디메틸푸란-3-설폰아미드 | 172 | 131 |
|  | 3-클로로벤젠설폰아미드 | 86 | 60 |
|  | 2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-설폰아미드 | 144 | 96 |
|  | 2,1,3-벤조티아디아졸-4-설폰아미드 | 180 | 111 |
|  | 5-이소옥사졸-3-일티오펜-2-설폰아미드 | 174 | 101 |

| | | | |
|---|---|-----|-----|
|  | 6-클로로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-설폰아미드 | 188 | 105 |
|  | 3-브로모-5-클로로티오펜-2-설폰아미드 | 206 | 99 |
|  | 5-[1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-파라졸-3-일]티오펜-2-설폰아미드 | 278 | 119 |
|  | 5-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)티오펜-2-설폰아미드 | 140 | 72 |
|  | 5-메틸이소옥사졸-4-설폰아미드 | 96 | 79 |
|  | 3-메틸벤젠설폰아미드 | 170 | 132 |

| | | | |
|--|-----------------------|-----|-----|
| | 4-클로로벤zen설폰아미드 | 396 | 275 |
| | 3,4-디클로로벤젠설폰아미드 | 134 | 79 |
| | 3,4-디메톡시벤젠설폰아미드 | 126 | 77 |
| | 2-메틸-5-(메틸설포닐)벤젠설폰아미드 | 106 | 57 |

<656>

<657> 상업상 구입할 수 없거나 또는 상기 표에 기재하지 않으면서 포함되는 설폰아미드는 대응하는 상업상 구입할 수 있는 설포닐 클로라이드로부터 유사한 방법에 의해 제조하였다.

<658>

방법 A

<659> 1-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산(0.072 g, 0.25 mmol), 실시예 56(d) 참고, 설폰 아미드 (사용한 설폰아미드의 양과 구조는 각각의 이하의 실시예에서 특정하였음) 및 DIPEA (5 Eq) 를 DMF (사용한 산의 8 mL/mmol) 중에 용해시켰다. HATU (1.05 Eq)를 DMF (사용한 산의 4 mL/mmol)에 용해시키고 반응을 r.t에서 밤새 교반시켰다. 진공에서 용매를 제거하고 조 반응 혼합물을 DMSO (1 mL)에 용해시키고 제조용 HPLC로 정제하였다 (Kromasil C8, 5 μ M 입자, 100 \times 21.2 mm 칼럼, 용출액 A: 100% CH₃CN, 용출액 B: 5% CH₃CN을 포함하는 0.1M NH₄OAc (aq), 유속 30 mL/분, 8 분에 걸쳐 CH₃CN의 증가 구배를 사용하여 용매 증발 이후 생성물을 실시).

<660>

방법 B

<661> 1-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산(0.21 mmol) DCM (2mL)의 용액에 TBTU (0.25 mmol)와 DIPEA (1.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 교반시키고 이어서 설폰아미드 (0.25 mmol) 예컨대 5-클로로티오펜-3-설폰아미드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반시키고 이어서 0.1 M KHSO₄ (2mL)를 첨가하고, 유기상을 분리하고 목적하는 생성물, 예컨대 에틸 6-[4-({[(5-클로로-3-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 분리하기 위해 조 반응 혼합물을 제조용 HPLC 시켰다 (상세사항에 대해서는 이하 참조).

<662>

사용한 제조용 HPLC 시스템은 크로마실 C8 5mm 20 \times 100 mm 칼럼이 있는 워터스 프랙션 링스 (Fraction Lynx) 정제 시스템이다. 사용한 이동상은 CH₃CN과 0.1 M NH₄OAc(aq) 버퍼의 가변 구배이다. 유속은 30 mL/분이다. MS 트리거된 (triggered) 분획 수집을 사용하였다. 질량 스펙트럼은 마이크로매스(Micromass) ZQ 단일 4중극자 (quadrupole) 또는 마이크로매스 쿠아트로(Quattro) 마이크로 상에서 기록하였으며, 둘 다 공기에 의해 (pneumatically) 보조되는 전기 분무 인터페이스를 장착한 것이다.

<663>

방법 C

<664> 1eq. DCM/1eq. DMF (2 mL) 중의 1-[3-시아노-5-(이소프로록시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산

(0.091 g, 0.3 mmol), DIPEA 0.074 g, 0.6 mmol) 및 TBTU (0.039 g, 0.3 mmol)의 용액을 셀론아미드(0.4 mmol), 예컨대 4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드에 첨가하였다. 반응 혼합물을 48 h 동안 교반시키고 이어서 TBTU (0.013 g, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 20 h 이후 진공에서 용매를 제거하였다. 조 반응 생성물에 NaHSO₄ (2 mL, 1M)를 첨가하고 생성물 DCM과 DCM/에틸 아세테이트 사이의 용해도의 차이에 의한 추출에 사용하였다. 유기상을 분리하고 진공에서 용매를 제거하였다. 조 물질을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하였으며 (상 세사항은 이하 참조) 목적하는 생성물, 예컨대 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-{3-[{{4-(트리플루오로메틸)페닐}설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트를 분리하였다.

<665> 사용한 제조용 HPLC 시스템은 크로마실 C8 5mm 20×100 mm 칼럼이 있는 워터스 프랙션 링스 정제 시스템이다. 사용한 이동상은 CH₃CN과 0.1 M NH₄OAc(aq) 버퍼의 가변 구배이다. 유속은 30 mL/분이다. MS 트리거된 분획 수집을 사용하였다. 질량 스펙트럼은 마이크로매스 ZQ 단일 4중극자 또는 마이크로매스 쿠아트로 마이크로 상에서 기록하였으며, 둘 다 공기에 의해 보조되는 전기 분무 인터페이스를 장착한 것이다.

<666> 실시예 1

<667> **에틸 5-클로로-6-[4-({[(2-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트**

<668> (a) **에틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트**

<669> 에틸 5,6-디클로로니코티네이트 (2.20 g, 10.0 mol)를 엘렌마이어 (Erlenmeyer) 플라스크 안에서 칙량하였다. 피페라진 (1.03 g, 12.0 mol), 트리에틸아민 (1.21 g, 12.0 mol), 및 무수 (absolute) 에탄올 (20.0 mL)을 첨가하였다. 맑은 용액이 나타날 때까지 혼합물을 교반시켰다. 이 용액을 10개의 마이크로웨이브 바이알로 나누었다. 각각의 바이알 마이크로웨이브 반응기 중에서, 120 °C에서 10 분 동안 가열하였다. 수득한 반응 혼합물을 에틸아세테이트 (3×80 mL)와 10 % 탄산칼슘 용액 (80 mL)으로부터 추출하였다. 수득한 유기 추출물을 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH/트리에틸아민 9:1:0.1)로 정제하여 에틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트를 얻었다. 수득량: 1.60 g (61 %).

<670> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.38 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.77 (1H, br s), 3.01-3.05 (4H, m), 3.51-3.55 (4H, m), 4.36 (2H, t, J= 7.2 Hz), 8.12 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.75 (1H, d, J= 2.0 Hz).

<671> MS m/z: 270 (M+1).

<672> (b) **에틸 5-클로로-6-[4-({[(2-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트**

<673> 에틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 (0.067 g, 0.25 mmol)를 DCM (1.5 mL) 중에 용해시키고 2-메틸벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.074 g, 0.375 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에서 14 h 동안 교반시키고 이후 증발시켰다. 조 물질을 제조용 HPLC (아세토니트릴/ 암모늄 아세테이트 버퍼 19-48%)로 정제하고 이어서 남겨진 분획으로부터 진공에서 용매를 제거하여 부피 5 mL이 되게 하고 이어서 DCM (3×5mL)을 사용하여 추출하였다. 수득한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 에틸 5-클로로-6-[4-({[(2-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.038 g (33 %).

<674> ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.41 (3H, t, J= 7.1 Hz), 2.71 (3H, s), 3.38-3.42 (4H, m), 3.48-3.53 (4H, m), 4.38 (2H, q, J= 7.1 Hz), 7.30-7.36 (2H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 8.04-8.08 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m), 8.70-8.72 (1H, m).

<675> MS m/z: 467 (M+1).

<676> 실시예 2

<677> **에틸 5-클로로-6-[4-({[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트**

<678> 에틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 (0.108 g, 0.40 mmol)를 DCM (3.0 mL) 중에 용해시키고 4-메틸벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.095 g, 0.48 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에서 14 h 동안 교반시키고 이후 증발시켰다. 조 물질을 제조용 HPLC로 구배 (아세토니트릴/ 암모늄 아세테이트 버퍼 19-48%)를 사용하여 정제하고 이어서 동결-건조시킴으로써 용매를 제거하여 에틸 5-클로로-6-[4-({[(4-메틸

페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.077 g (41 %)

<679> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.34 (3H, s), 3.36-3.42 (4H, m), 3.50-3.56 (4H, m), 4.35 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.84-7.88 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

<680> MS m/z: 467 (M+1).

<681> 실시예 3

<682> **에틸 5-시아노-6-[4-({[(4-플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트**

<683> (a) **에틸 5-시아노-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트**

<684> 에틸 6-클로로-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트(1.00 g, 3.41 mmol)와 피페라진 (0.928 g, 10.77 mmol)을 에탄올 (3 mL) 중에 넣었다. 트리에틸아민 (727 mg, 7.18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 중에서 170 °C에서 20 분 동안 가열하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석시키고 각각 포화 탄산수소나트륨 용액과 식염액으로 연속하여 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1 내지 30:1)로부터 에틸 5-시아노-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 751 mg (67%).

<685> ^1H NMR (400, CD_3OD): δ 1.36 (3H, t, $J = 7.14$ Hz), 2.93-2.99 (4H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 4.34 (2H, q, $J = 7.22$ Hz), 8.42 (1H, s).

<686> MS m/z: 329 (M+1).

<687> (b) **에틸 5-시아노-6-[4-({[(4-플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트**

<688> 에틸 5-시아노-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트(0.066g, 0.20 mmol)과 4-플루오로벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.048 g, 0.24 mmol)를 실온에서 DCM (1.0 mL) 중에서 혼합하고 트리에틸아민 (0.08 mL, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에서 14 h 동안 교반시키고 이어서 진공에서 용매를 제거하였다. 조 물질을 제조용 HPLC로 구배 (아세토니트릴/ 암모늄 아세테이트 버퍼 19-48%)를 사용하여 정제하고 이어서 냉동-건조시켜 용매를 제거함으로써 에틸 5-시아노-6-[4-({[(4-플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.066 g (62 %).

<689> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.54-3.60 (4H, m), 3.80-3.86 (4H, m), 4.35 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.91-7.96 (2H, m), 8.31 (1H, s).

<690> MS m/z: 530 (M+1).

<691> 실시예 4

<692> **에틸 5-클로로-6-[4-({[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트**

<693> 에틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 (0.081 g, 0.30 mmol)을 DCM (3.0 mL) 중에 용해시키고 4-클로로벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.078 g, 0.36 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에서 22 h 동안 교반시키고 이후 증발시켰다. 조 물질을 제조용 HPLC로 구배 (아세토니트릴/ 암모늄 아세테이트 버퍼 19-48%)를 사용하여 정제하고 이어서 냉동-건조시켜 용매를 제거함으로써 에틸 5-클로로-6-[4-({[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.085 g (58 %)

<694> ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.47-3.52 (4H, m), 3.60-3.66 (4H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.89-7.95 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

<695> MS m/z: 488 (M+1).

<696> 실시예 5<697> **에틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트**

5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.079 g, 0.4 mmol)와 1,1'-[카보닐비스(옥시)]디피롤리딘-2,5-디온 (0.123 g, 0.48 mmol)을 MeCN (2.5 mL) 중에서 혼합하고 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데스-7-엔 (0.122 g, 0.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉한 바이알 중에서 1 h 동안 40 °C에서 교반시켰다. 에틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 (0.135 g, 0.4 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 40 °C에서 밀봉한 바이알 중에서 3 일 동안 교반시키고 이어서 용매를 증발시켰다. 조 물질을 제조용 HPLC로 구배 (아세토니트릴/ 암모늄 아세테이트 버퍼 19-48%)를 사용하여 정제하고 이어서 동결-건조시켜 용매를 제거함으로써 에틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.025 g (13 %).

<699> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (3H, t, $J= 7.0$ Hz), 3.54-3.64 (8H, m), 4.37 (2H, q, $J= 7.0$ Hz), 6.93 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 8.15 (1H, d, $J= 1.9$ Hz), 8.74 (1H, d, $J= 1.9$ Hz).

<700> MS m/z: 494 (M+1).

<701> 실시예 6<702> **에틸-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트**<703> (a) **에틸 6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트**

에틸 6-옥소-2-(트리플루오로메틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (400 mg, 1.70 mmol)와 트리에틸아민 (861 mg, 8.50 mmol)을 건조 THF (20 mL) 중에 질소 대기 하에서 용해시켰다. 그것을 0 °C로 냉각시키고 트리플루오로메탄설휠산 무수물 (480 mg, 1.70 mmol)을 시린지로 첨가하였다. 질소 대기 하에서 20 hr 동안 계속해서 교반시켰다. 피페라진 (440 mg, 5.10 mmol)을 첨가하고 혼합물을 22 hr 동안 환류시키고 이어서 r.t로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석시키고 각각 포화 탄산수소나트륨과 식염액으로 연속하여 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (DCM-MeOH 50:1 내지 10:1)로 에틸 6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량 160 mg (30%).

<705> ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.36 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.90-3.06 (4H, m), 3.62-3.74 (4H, m), 4.34 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 6.69 (1H, d, $J= 9.1$ Hz), 7.98 (1H, d, 9.1 Hz).

<706> MS m/z: 304 (M+1).

<707> (b) **에틸 6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트**

에틸 6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트 (160 mg, 0.50 mmol)를 건조 디클로로메탄 (5.0 mL) 중에서 r.t에서 N_2 하에서 용해시키고 이어서 벤젠설포닐이소시아네이트 (138 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반시키고 이어서 물 2방울을 첨가하였다. 톨루엔을 첨가하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 (DCM-에틸아세테이트 4:1 내지 1:1)로 잔류물을 정제하여 에틸 6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량 136 mg (56%).

<709> ^1H NMR (300 MHz d_6 -DMSO): δ 1.26 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 3.38-3.49 (4H, m), 3.51-3.56 (4H, m), 4.24 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 7.08 (1H, d, $J= 9.0$ Hz), 7.32-7.40 (3H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J= 9.0$ Hz).

<710> MS m/z: 484 (M-1).

<711> 실시예 7<712> **에틸 5-시아노-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트**

에틸 5-시아노-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트 (210 mg, 0.640 mmol)을 건조 디클로로메탄 (10.00 mL) 중에 질소 대기 하에서 용해시키고 이어서 벤젠설포닐이소시아네이트 (352 mg, 1.92 mmol)를 첨가하였다. 2 h 이후, 트리에틸아민 (0.10 mL, 1.00 mmol)을 첨가하고 혼합물을 밤새 r.t에서 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 제조용 HPLC (아세토니트릴 20% 내지 95% 구배, 0.1% 포름산 함유)로 정제하여 에틸 5-시아노-6-

(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량 93 mg (27%).

<714> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 3.59-3.64 (4H, m), 3.93-4.01 (4H, m), 4.37 (2H, q, $J= 7.2$ Hz), 7.52-7.60 (2H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 8.05-8.10 (1H, s).

<715> MS m/z: 510 (M-1).

<716> 실시예 8

에틸 6-[4-({(2-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐}피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트

<718> 에틸 5-시아노-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트(0.066g, 0.20 mmol)를 DCM (1.5 mL) 중에 용해시키고 2-클로로벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.065 g, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에서 14 h 동안 교반시키고 이어서 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 물질을 제조용 HPLC로 구배 (아세토니트릴/ 암모늄 아세테이트 버퍼 19-48%)를 사용하여 정제하고 이어서 냉동-건조시켜 용매를 제거함으로써 에틸 6-[4-({(2-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐}피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.077 g (71%).

<719> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.36 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 3.51-3.60 (4H, m), 3.74-3.82 (4H, m), 4.35 (2H, q, $J= 7.2$ Hz), 7.18-7.36 (3H, m), 8.02-8.09 (1H, m), 8.29 (1H, s).

<720> MS m/z: 546 (M+1).

<721> 실시예 9

에틸 5-시아노-6-[4-({(4-메틸페닐)설포닐}아미노}카보닐}피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트

<723> 에틸 5-시아노-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트(0.066g, 0.20 mmol)와 4-메틸벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.048 g, 0.24 mmol)을 실온에서 DCM (1.0 mL) 중에서 혼합하고 트리에틸아민 (0.08 mL, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에서 14 h 동안 교반시키고 이후 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (펜탄/에틸 아세테이트 1:2, 이후 1:3 및 최종적으로 순수 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 5-시아노-6-[4-({(4-메틸페닐)설포닐}아미노}카보닐}피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.026 g (25%).

<724> ^1H NMR (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): δ 1.31 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.41 (3H, s), 3.52-3.57 (4H, m), 3.86-3.91 (4H, m), 4.31 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 7.34-7.36 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.58 (1H, s), 10.99 (1H, br s).

<725> MS m/z: 526 (M+1).

<726> 실시예 10

에틸 5-클로로-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}피페라진-1-일)니코티네이트

<728> 에틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 (0.054 g, 0.20 mmol)을 THF (1.0 mL) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.030 g, 0.30 mmol)을 0 °C에서 첨가하고, 이어서 벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.048 g, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1 h 동안 교반시키고 이후 실온에서 17 h 동안 교반시켰다. 이후 반응 혼합물을 PS-TRIS와 PS-NCO로 실온에서 1 h 동안 약하게 교반시켰다. 수지를 여과시키고 진공에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (펜탄/에틸 아세테이트 1:1, 이어서 순수 에틸 아세테이트까지의 구배 사용)로 정제하여 에틸 5-클로로-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}피페라진-1-일)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.022 g (24%).

<729> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 3.54-3.57 (8H, m), 4.38 (2H, q, $J= 7.2$ Hz), 7.56-7.59 (2H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 8.6-8.12 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J= 2.0$ Hz), 8.75 (1H, d, $J= 2.0$ Hz).

<730> MS m/z: 453 (M+1)

<731> 실시예 11

<732> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-[(페닐설포닐)아미노]카보닐)페페라진-1-일)니코티네이트

<733> (a) 에틸 5-시아노-2-메틸-6-페페라진-1-일니코티네이트

<734> 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (2.00 g, 8.90 mmol)와 페페라진 (2.30 g, 26.7 mmol)을 에탄올 (30 ml)에 넣었다. 트리에틸아민 (1.35 g, 13.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 160 °C에서 25 분 동안 가열하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (300 ml)으로 회석하고 각각 포화 탄산수소나트륨 용액과 식염액으로 순서대로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에서 용매를 제거하여 에틸 5-시아노-2-메틸-6-페페라진-1-일니코티네이트를 얻었으며 연속하는 단계에 그대로 사용하였다.

<735> ^1H NMR (CDCl₃): δ 1.37 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.71 (3H, s), 2.96-3.02 (4H, m), 3.88-3.95 (4H, m), 4.31 (2H, q, J= 7.2 Hz), 8.28 (1H, s).

<736> MS m/z: 275 (M+1).

<737> (b) 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-[(페닐설포닐)아미노]카보닐)페페라진-1-일)니코티네이트

<738> 건조 디클로로메탄 (5.0 ml) 중의 에틸 5-시아노-2-메틸-6-페페라진-1-일니코티네이트 (274 mg, 0.96 mmol)의 용액에 r.t에서 N₂ 하에서 벤젠설포닐이소시아네이트 (263 mg, 1.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 r.t에서 교반시켰다. 물 두방울을 첨가하고 이어서 틀루엔을 첨가하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (DCM-에틸아세테이트 4:1로부터 0:1 구배)로 정제하여 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-[(페닐설포닐)아미노]카보닐)페페라진-1-일)니코티네이트를 얻었다. 수득량 61 mg (13%).

<739> ^1H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 1.31 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.64 (3H, s), 3.45-3.53 (4H, m), 3.75-3.80 (4H, m), 4.26 (2H, q, J= 7.3 Hz), 7.39-7.45 (3H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 8.35 (1H, s).

<740> MS m/z: 456 (M-1).

<741> 실시예 12

<742> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)페페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트

<743> 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.181 g, 0.91 mmol)와 1,1'-카보닐디이미다졸 (0.148 g, 0.91 mmol)을 DCM (5 mL)과 DIPEA (1.59 mL, 9.14 mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반시켰다. 에틸 5-시아노-6-페페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트 (0.300 g, 0.91 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 환류시키면서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (3:7 EtOAc/헥산으로부터 EtOAc, 1 % AcOH)로 3-메틸부틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.060 g (12 %).

<744> ^1H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.29 (3H, t, J= 7.1 Hz), 3.53-3.60 (4H, m), 3.86-3.93 (4H, m), 4.29 (2H, q, J= 7.1 Hz), 7.24 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.62 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.57 (1H, s).

<745> MS m/z: 552 (M+1).

<746> 실시예 13

<747> 에틸 5-클로로-6-[4-([(4-플루오로페닐)설포닐]아미노]카보닐)페페라진-1-일)니코티네이트

<748> 에틸 5-클로로-6-페페라진-1-일니코티네이트 (0.067 g, 0.25 mmol)를 DCM (3.0 mL) 중에 용해시키고 실온에서 4-플루오로벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.091 g, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반시키고 이후 증발시켰다. 조 물질을 제조용 HPLC로 구배 (아세토니트릴/암모늄 아세테이트 버퍼 19-48% 0.1M)를 사용하여 정제시키고 이어서 냉동-건조시켜 용매를 제거함으로써 에틸 5-클로로-6-[4-([(4-플루오로페닐)설포닐]아미노]카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트를 얻었다.

<749> 수득량: 0.087 g (74 %)

<750> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.51-3.56 (4H, m), 3.57-3.61 (4H, m), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.20-7.28 (2H, m), 8.06-8.11 (2H, m), 8.14-8.17 (1H, m), 8.69-8.74 (1H, m).

<751> MS m/z: 471 (M+1).

<752> 실시예 14

<753> 에틸 5-클로로-6-[4-([(2-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트

<754> 에틸 5-클로로-6-페페라진-1-일니코티네이트 (0.054 g, 0.20 mmol)와 2-클로로벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.052 g, 0.24 mmol)를 DCM (1.0 mL) 중에서 실온에서 혼합하고 트리에틸아민 (0.80 mL, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14 h 동안 교반시키고 이어서 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (펜탄/에틸 아세테이트 1:2, 이후 1:3, 및 최종적으로 순수 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 5-클로로-6-[4-([(2-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.018 g (19%).

<755> ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.36 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.22-3.82 (8H, m): 4.35 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.00-7.6 (1H, m), 7.20-7.38 (2H, m), 7.96-8.08 (1H, m), 8.10-8.26 (1H, m), 8.58-8.70 (1H, m).

<756> MS m/z: 488 (M+1).

<757> 실시예 15

<758> 에틸 6-[4-([(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트

<759> 에틸 5-시아노-6-페페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트 (0.068g, 0.21 mmol)를 DCM (1.5 mL) 중에 용해시키고 4-클로로벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.054 g, 0.25 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에서 14 h 동안 교반시키고 증발시켰다. 조 물질을 제조용 HPLC로 구배 (아세토니트릴/암모늄 아세테이트 버퍼 19-48%)를 사용하여 정제하고 이어서 감압 하에서 용매를 10 mL 부피로 농축시키고 이어서 DCM (3×10 mL)으로 추출시켰다. 수득한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 용매를 제거하여 에틸 6-[4-([(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.095 g (84%).

<760> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.62-3.67 (4H, m), 3.96-4.01 (4H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.95-8.00 (2H, m), 8.37 (1H, s).

<761> MS m/z: 546 (M+1).

<762> 실시예 16

<763> 에틸 5-시아노-6-[4-([(2-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트

<764> 에틸 5-시아노-6-페페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트 (0.066g, 0.20 mmol)와 2-메틸벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.047 g, 0.24 mmol)를 실온에서 DCM (1.0 mL) 중에서 혼합하고 트리에틸아민 (0.08 mL, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에서 14 h 동안 교반시키고 이후 증발시켰다. 조 물질을 제조용 HPLC로 구배 (아세토니트릴/암모늄 아세테이트 버퍼 19-48%)를 사용하여 정제하고 냉동-건조시켜 용매를 제거함으로써 에틸 5-시아노-6-[4-([(2-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.066 g (62%).

<765> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.69 (3H, s), 3.61-3.66 (4H, m), 3.93-3.98 (4H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 8.36 (1H, s).

<766> MS m/z: 526 (M+1).

<767> 실시예 17

<768> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<769> 1,1'-카보닐비스-1H-이미다졸 (CDI) (443 mg, 2.7 mmol), 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (407 mg, 2.0 mmol) 그

리고 DIPEA (1.5 mL)를 질소 대기 하에서 DCM (15 mL) 중에 용해시켰다. 4 시간 이후 에틸 5-시아노-2-메틸-6-피페라진-1-일니코티네이트 (407 mg, 1.8 mmol)와 디이소프로필에틸아민 (1 mL)을 DCM (10mL) 중에 첨가하고 반응 혼합물을 40 °C에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 상 분리기를 통해 여과시킴으로써 유기상을 분리시켰다. 감압 하에서 용매를 제거하고 HPLC로 조 생성물을 91% 순도로 얻었다; 조 생성물을 제조용 HPLC (아세토니트릴/암모늄 아세테이트 버퍼 (0.1M) 5-32%)로 정제하고 감압 하에서 용매를 농축시키고 이어서 DCM (3×10 mL)으로 추출하였다. 수득한 유기상을 상 분리기를 통해 건조시키고 감압 하에서 용매를 제거하여 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 527 mg (55%).

<770> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 1.29 (3H, 1, $J= 7.1$ Hz), 2.63 (3H, s), 3.48-3.55 (4H, m), 3.80-3.87 (4H, m), 4.23 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 7.21 (1H, d, $J =4.0$ Hz), 7.60 (1H, $J= 4.0$ Hz), 8.34 (1H, s).

<771> MS m/z: 498 (M+1).

<772> 실시예 18

<773> 이소프로필 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1일]니코티네이트

<774> (a) 6-[4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-5-클로로니코틴산

<775> 5,6-디클로로니코틴산 (19.0 g, 99 mmol), 1-boc-피페라진 (24.0 g, 129 mmol) 및 DIPEA (34.5 mL, 198 mmol)를 DMA (150 mL) 중에 용해시키고 120 °C로 16 h 동안 밀봉 플라스크에서 가열하였다. 추가분의 1-boc-피페라진 (1.0 g, 5.4 mmol)을 첨가하고 추가 4 h 동안 계속하여 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 EtOAc (500 mL)로 희석하였다. 얻어진 침전을 수집하고, EtOAc (2×100 mL)로 세척하고 폐기하였다. 수득한 유기물을 1 M HCl (3×100 mL), 물 (2×100 mL), 식염액 (100 mL)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 실리카 젤 플러그를 통해 통과시켜 6-[4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-5-클로로니코틴산을 고체로서 얻었다. 수득량: 32.5 g (96 %)

<776> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.50 (9H, s), 3.59 (8H, s), 8.18 (1H, s), 8.81 (1H, s).

<777> MS m/z: 340 (M-1).

<778> (b) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(이소프로폭시카보닐)파리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트

<779> 6-[4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-5-클로로니코틴산 (0.407 g, 1.2 mmol), EDCI (0.297 g, 1.6 mmol) 그리고 HOBT (0.209 g, 1.6 mmol)를 DCM (20 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반시키고 이후 이소프로필 알콜 (1.43 g, 24 mmol)과 DIPEA (0.622 mL, 3.6 mmol)를 적가하였다. 2 h 동안 계속해서 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 NH_4Cl (2×25 mL), 포화 NaHCO_3 (2×25 mL), 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 4-[3-클로로-5-(이소프로폭시카보닐)파리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트를 얻었으며 이것을 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 0.420 g (92 %).

<780> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (6H, d, $J= 6.2$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.44-3.46 (4H, m), 3.52-3.55 (4H, m), 5.14-5.24 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.70 (1H, s).

<781> MS m/z: 384 (M+1).

<782> (c) 이소프로필 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 디하이드로클로라이드

<783> tert-부틸 4-[3-클로로-5-(이소프로폭시카보닐)파리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트 (0.400 g, 1.0 mmol)를 MeOH (30 mL) 중에 용해시키고 HCl (디옥산 중 4 M, 2.6 mL, 10 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시키고 감압 하에서 농축시켜 이소프로필 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 디하이드로클로라이드 고체로서 얻었으며, 100 % 전환을 가정하여 조 상태 그대로 사용하였다.

<784> (d) 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트

<785> 5-클로로티오펜-2-설포나이트 (15.00 g, 75.89 mmol)를 물 (100 mL)과 DCM (250 mL) 중의 NaOH (9.11 g, 55.41

mmol)의 2-상(bi-phasic) 혼합물에서 혼탁시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 이후 2,2,2-트리클로로에틸 클로로포르메이트 (30.1 mL, 132.8 mmol)를 빠르게 교반시킨 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온시키고 18 h 동안 교반시켰다. pH가 pH 1로 낮춰질 때까지 HCl (conc.)을 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 DCM (500 mL)으로 희석하고 층을 분리하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (1:3 EtOAc/헥산으로부터 1:1 EtOAc/헥산)로 정제하여 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 20.67 g (73 %).

<786> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.76 (2H, s), 6.99 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.71 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.74 (1H, br s).

<787> MS m/z: 372 (M-1).

<788> (e) 이소프로필 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]피페라진-1-일]니코티네이트

이소프로필 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 디하이드로클로라이드 (0.123 g, 0.38 mmol)와 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.143 g, 0.38 mmol)를 DMA (5 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DMAP (0.002 g, 0.02 mmol)과 DIPEA (0.334 mL, 1.9 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 스크류 캡 (screw cap)으로 밀봉하고 100 °C로 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (75 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (25 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액 (25 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (1:9 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH로부터 3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 이어서 제조용 HPLC로 이소프로필 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]피페라진-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.047 g (24 %).

<790> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (6H, d, J= 6.2 Hz), 3.55-3.60 (8H, m), 5.21-5.27 (1H, m), 6.95 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.67 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.15 (1H, s), 8.74 (1H, s).

<791> MS m/z: 507 (M+1).

<792> 실시예 19

<793> 부틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]피페라진-1-일]니코티네이트

<794> (a) 피페라진-1-이움 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트

<795> 5,6-디클로로니코틴산 (5.00 g, 26 mmol), 피페라진 (14.6 g, 78 mmol) 및 DIPEA (13.6 mL, 78 mmol)를 밀봉된 플라스크 중의 DMA (100 mL) 중에 용해시키고 120 °C로 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, EtOAc (250 mL)로 희석시키고, 실온에서 16 h 동안 교반시키고, 30 분 동안 초음파처리하였다. 얻어진 고체를 수집하고 EtOAc (2 × 200 mL)로 세척하여 피페라진-1-아움 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트를 수득하였으며 그 상태 그대로 사용하였다. 수득량: 6.64 g, (78%).

<796> (b) 부틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트

<797> 피페라진-1-이움 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 (0.600 g, 1.8 mmol), 1-부탄올 (8.0 mL, 88 mmol), 및 농축 황산 (1 mL)을 80 °C로 16 h 동안 밀봉 플라스크에서 가열하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃로 중화시키고 EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 수득한 유기물을 식염액 (25 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피로 1:4 EtOAc/헥산을 용출액으로 사용하고, 점차 용매 시스템을 1:19 (메탄올 중 10% NH₄OH)/에틸 아세테이트)로 바꾸어 부틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.250 g (34 %).

<798> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 2.22 (1H, br s), 3.01 (4H, br s), 3.58 (4H, br s), 4.31 (2H, t, J= 6.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.75 (1H, s).

<799> MS m/z: 298 (M+1).

<800> (c) 부틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]피페라진-1-일]니코티네이트 ,

<801> 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.066 g, 0.34 mmol) 및 1,1'-카보닐디이미다졸 (0.054 g, 0.34 mmol)을 DCM (3 mL)과 DIPEA (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 6 h 동안 교반시켰다. 부틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 (0.100 g, 0.034 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 환류시키면서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (3:7 EtOAc/헥산으로부터 EtOAc, 1 % AcOH)로 부틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.130 g (74 %).

<802> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.41-1.51 (2H, m), 1.58 (1H, s), 1.70-1.77 (2H, m), 3.57-3.59 (8H, m), 4.32 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 4.0$), 7.67 (1H, d, $J = 4.0$), 8.15 (1H, s), 8.75 (1H, s).

<803> MS m/z: 521 (M+1).

<804> 실시예 20

<805> 메틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트

<806> (a) 메틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트

<807> 피페라진-1-이움 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 (0.500 g, 1.5 mmol), MeOH (20.0 mL, 49 mmol), 및 농축 황산 (1 mL)을 환류시키면서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO_3 로 중화시키고 EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 수득한 유기물을 식염액 (25 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 감압 하에서 농축시켜 메틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트를 얻었으며 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 0.300 g (57 %).

<808> (b) 메틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트

<809> 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.077 g, 0.39 mmol) 및 1,1'-카보닐디이미다졸 (0.063 g, 0.39 mmol)을 DCM (10 mL)과 DIPEA (0.70 mL, 5.4 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반시켰다. 메틸 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 (0.100 g, 0.039 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 환류시키면서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (2:3 EtOAc/헥산으로부터 EtOAc, 1 % AcOH)로 메틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량 0.131 g (70 %).

<810> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.57-3.61 (8H, m), 3.91 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J = 4.4$), 7.64 (1H, d, $J = 4.4$), 8.15 (1H, s), 8.74 (1H, s).

<811> MS m/z: 479 (M+1).

<812> 실시예 21

<813> 프로필 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]니코티네이트

<814> (a) 프로필 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트

<815> 피페라진-1-이움 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트 (0.600 g, 1.8 mmol), 1-프로판올 (8.0 mL, 107 mmol), 및 농축 황산 (1 mL)을 80 °C로 16 h 동안 밀봉 플라스크 중에서 가열하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO_3 로 중화시키고 EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 수득한 유기물을 식염액으로 세척하고 (25 mL), 건조시키고 (MgSO_4) 감압 하에서 농축시켜 프로필 5-클로로-6-피페라진-1-일니코티네이트를 수득하였으며, 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 0.050 g (7.1%).

<816> (b) 5-클로로티오펜-2-설포닐 이소시아네이트

<817> 디클로로에탄 (80 mL) 중의 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (3.79 g, 19 mmol), n-부틸 이소시아네이트 (1.94 mL, 17 mmol), 및 DABCO (0.054 g, 0.48 mmol)의 혼합물을 환류시키면서 드라이아이스/아세톤 컨덴서로 30 mL 동안 가열하였다. 포스젠 (톨루엔 중 20 %, 13.2 mL, 25 mmol)을 15 mL에 걸쳐 천천히 첨가하고 2 h 동안 계속해서 가열하였다. 드라이아이스/아세톤 컨덴서를 제거하고 반응 용기를 1 M NaOH 트랩을 통해 30 mL 동안 N_2 로

퍼징시켰다. 실온으로 냉각시킨 이후, 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 통과시키고, 감압 하에서 농축시켜 5-클로로티오펜-2-설포닐 이소시아네이트를 오일로서 얻었으며 100% 전환을 가정하여 정제하지 않고 즉시 사용하였다.

<818> (c) 프로필 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페라진-1-일]니코티네이트

<819> DCM (5 mL) 중의 프로필 5-클로로-6-페페라진-1-일니코티네이트 (0.155 g, 0.55 mmol)의 용액에 5-클로로티오펜-2-설포닐 이소시아네이트 (0.122 g, 0.55 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 추가 5-클로로티오펜-2-설포닐 이소시아네이트 (0.122 g, 0.55 mmol)를 첨가하고 추가 1.5 h 동안 계속해서 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (70 mL)로 희석하고, 1 M HCl (2 × 25 mL), 및 식염액 (25 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (3:7 EtOAc/헥산으로부터 3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH)로 프로필 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-페페라진-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.130 g (47 %).

<820> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 3.56-3.57 (8H, m), 4.27 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.16 (1H, s), 8.75 (1H, s).

<821> MS m/z: 507 (M+1).

<822> 실시예 22

<823> 3-메틸부틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-페페라진-1-일]니코티네이트

<824> (a) 3-메틸부틸 5-클로로-6-페페라진-1-일니코티네이트

<825> 피페라진-1-이움 5-클로로-6-페페라진-1-일니코티네이트 (0.600 g, 1.8 mmol), 3-메틸-1-부탄올 (8.0 mL, 73 mmol), 및 농축 황산 (1 mL)을 80 °C로 16 h 동안 밀봉 플라스크에서 가열하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃로 중화시키고 EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 수득한 유기물을 식염액으로 세척하고 (25 mL), 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (1:4 EtOAc/헥산으로부터 1:19 (9:1 MeOH/NH₄OH) / EtOAc)로 3-메틸부틸 5-클로로-6-페페라진-1-일니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.050 g (7.1 %).

<826> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 1.74-1.81 (1H, m), 3.19 (4H, br s), 3.66 (4H, br s), 4.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.76 (1H, s).

<827> MS m/z: 312 (M+1).

<828> (b) 3-메틸부틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-페페라진-1-일]니코티네이트

<829> 5-클로로티오펜-2-설포닐아미드 (0.063 g, 0.32 mmol) 및 1,1'-카보닐디이미다졸 (0.052 g, 0.32 mmol)을 DCM (2 mL)과 DIPEA (0.50 mL, 3.2 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반하였다. 3-메틸부틸 5-클로로-6-페페라진-1-일니코티네이트 (0.100 g, 0.032 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 환류시키면서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (3:7 EtOAc/헥산으로부터 EtOAc, 1 % AcOH)로 3-메틸부틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-페페라진-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.125 g (73 %).

<830> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.62-1.67 (2H, m), 1.72-1.82 (1H, m), 3.57-3.59 (8H, m), 4.34 (2H, t, J = 6.7 Hz), 6.95 (1H, d, J = 3.9), 7.67 (1H, d, J = 3.9), 8.15 (1H, s), 8.75 (1H, s).

<831> MS m/z: 535 (M+1).

<832> 실시예 23

<833> 에틸 5-클로로-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}페페리딘-1-일)니코티네이트

<834> (a) 1-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)페리딘-2-일]페페리딘-4-카복실산

<835> 5,6-디클로로-니코틴산 에틸 에스테르 (5.00 g, 22.7 mmol) 및 이소-니페코트산 (4.40 g, 34.1 mmol)을 DMA (50 mL) 중에 혼탁시켰다. DIPEA (11.9 mL, 68.2 mmol)를 120 °C에서 2 h 동안 가열한 시스템에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 조 물질을 DCM (300 mL)과 1N HCl (150 mL) 사이에서 분배시키고 유기물을 분리하였다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (1:4 EtOAc/헥산으로부터 1:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH)로 1-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)페리딘-2-일]페페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었다. 수득량: 6.36 g (90 %).

<836> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.88-1.97 (2H, m), 2.03-1.12 (2H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 2.99-3.09 (2H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.12 (1H, s), 8.74 (1H, s).

<837> MS m/z: 311 (M-1).

<838> (b) 에틸 5-클로로-6-(4-[(페닐설포닐)아미노]카보닐)페페리딘-1-일)니코티네이트

<839> 1-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)페리딘-2-일]페페리딘-4-카복실산 (0.250 g, 0.80 mmol), EDCI (0.199 g, 1.04 mmol) 및 HOBT (0.140 g, 1.04 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 벤젠설폰아미드 (0.251 g, 1.60 mmol)와 DIPEA (0.42 mL, 2.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (70 mL)으로 희석시키고 포화 수성 NH_4Cl (2 \times 40 mL) 및 식염액 (40 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH)로 에틸 5-클로로-6-(4-[(페닐설포닐)아미노]카보닐)페페리딘-1-일)니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.359 g (99 %).

<840> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.77-1.92 (4H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 4.06-4.09 (2H, m), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.55-7.59 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.07-8.09 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.32 (1H, br s), 8.71 (1H, s).

<841> MS m/z: 452 (M+1).

<842> 실시예 24

<843> 에틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)페페리딘-1-일)니코티네이트

<844> 1-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)페리딘-2-일]페페리딘-4-카복실산 (0.250 g, 0.80 mmol), EDCI (0.199 g, 1.04 mmol) 및 HOBT (0.140 g, 1.04 mmol) DCM (5 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.316 g, 1.60 mmol)와 DIPEA (0.42 mL, 2.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (70 mL)으로 희석시키고 포화 수성 NH_4Cl (2 \times 40 mL) 및 식염액 (40 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH)로 에틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐)페페리딘-1-일)니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.095 g (24 %).

<845> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.83-1.98 (4H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 4.09-4.13 (2H, m), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.7 Hz).

<846> MS m/z: 492 (M+1).

<847> 실시예 25

<848> 에틸 5-클로로-6-[3-([(페닐설포닐)아미노]카보닐)아미노]아제티딘-1-일)니코티네이트

<849> (a) 1-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)페리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산

<850> 5,6-디클로로-니코틴산 에틸 에스테르 (3.68 g, 16.48 mmol) 및 아제티딘카복실산 (2.50 g, 24.763 mmol)을 DMA (50 mL) 중에 혼탁시켰다. DIPEA (8.61 mL, 49.45 mmol)를 120 °C에서 18 h 동안 가열시킨 시스템에 첨가

하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 조 물질을 DCM (300 mL)과 1N HCl (150 mL) 사이에서 분배시키고 유기물을 분리하였다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (1:3 EtOAc/헥산으로부터 1:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH)로 1-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)페리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산을 고체로서 얻었다. 수득량: 3.44 g (73 %).

<851> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.54-3.61 (1H, m), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.53-4.63 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.67 (1H, s).

<852> MS m/z: 283 (M-1).

(b) 에틸 5-클로로-6-[3-({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트

1-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)페리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산 (0.150 g, 0.53 mmol), EDCI (0.131 g, 0.68 mmol) 및 HOBT (0.093 g, 0.68 mmol) DCM (5 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 벤젠설폰아미드 (0.166 g, 1.05 mmol)와 DIPEA (0.28 mL, 1.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (70 mL)으로 희석시키고 포화 수성 NH_4Cl (2 \times 40 mL) 및 식염액 (40 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH)로 에틸 5-클로로-6-[3-({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.141 g (63 %).

<855> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.36 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.39-3.46 (1H, m), 4.33 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.41-4.48 (4H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.08-8.10 (2H, m), 8.64 (1H, s).

<856> MS m/z: 424 (M+1).

실시예 26

에틸 5-클로로-6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트

1-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)페리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산 (0.150 g, 0.53 mmol), EDCI (0.131 g, 0.68 mmol) 및 HOBT (0.093 g, 0.68 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.208 g, 1.05 mmol)와 DIPEA (0.28 mL, 1.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (70 mL)으로 희석시키고 포화 수성 NH_4Cl (2 \times 40 mL) 및 식염액 (40 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH)로 에틸 5-클로로-6-[3-({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.137 g (56 %).

<860> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.40-3.47 (1H, m), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.46-4.53 (4H, m), 6.99 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.01 (1H, s), 8.66 (1H, s).

<861> MS m/z: 464 (M+1).

실시예 27

에틸 5-클로로-6-[3-({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트

(a) 에틸 6-{3-[(tert-부톡시카보닐)아미노]아제티딘-1-일}-5-클로로니코티네이트

에틸 5,6-디클로로니코티네이트 (1.00 g, 4.5 mmol) 및 tert-부틸 아제티딘-3-일카바메이트 (0.765 g, 3.8 mmol)를 DMA (10 mL)를 실온에서 용해시켰다. DIPEA (1.66 g, 9.5 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 환류시키면서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (100 mL)와 포화 수성 $NaHCO_3$ 와 식염액의 50% 혼합물 (1 \times 80 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (4:1 헥산/EtOAc)로 에틸 6-{3-[(tert-부톡시카보닐)아미노]아제티딘-1-일}-5-클로로니코티네이트를 얻었다. 수득량: 1.02 g (50 %).

<866> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.46 (9H, s), 4.12–4.15 (2H, m), 4.34 (2H, q, $J = 71$ Hz), 4.57 (1H, m), 4.65–4.70 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.65 (1H, s).

<867> MS m/z: 355 (M+1).

<868> (b) 에틸 6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-클로로니코티네이트 디하이드로클로라이드

<869> 에틸 6-{3-[tert-부톡시카보닐]아미노}아제티딘-1-일)-5-클로로니코티네이트 (1.00 g, 2.8 mmol)를 DCM (4 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. HCl (1.80 mL, 14 mmol)을 첨가하고 그 시스템을 16 h 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 헥산과 틀루엔을 사용하여 물질을 공비시키고(azeotroped), 감압 하에서 농축시켜 에틸 6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-클로로니코티네이트 디하이드로클로라이드 생성물을 조 고체로서 얻었다. 수득량: 0.480 g (102 %).

<870> (c) 에틸 5-클로로-6-[3-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐}아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트

<871> 에틸 6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-클로로니코티네이트 디하이드로클로라이드 (0.150 g, 0.41 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 혼탁시키고 TEA (0.21 mL, 1.52 mmol)를 첨가하였다. 벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.045 mL, 0.335 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고 포화 수성 NH_4Cl (3×20 mL)로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO_4) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (50% EtOAc /헥산으로부터 50% EtOAc /헥산 1% AcOH 포함)로 에틸 5-클로로-6-[3-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐}아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.042 g (31 %).

<872> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.69 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.14–4.15 (2H, m), 4.35 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.66–4.72 (3H, m), 7.08 (1H, m), 7.54–7.60 (2H, m), 7.67–7.69 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.68 (1H, s).

<873> MS m/z: 439 (M+1).

<874> 실시예 28

<875> 에틸 5-클로로-6-[3-({[(5-클로로-1-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파롤리딘-1-일]니코티네이트

<876> (a) 1-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)파리딘-2-일]파롤리딘-3-카복실산

<877> 5,6-디클로로-니코틴산 에틸 에스테르 (0.765 g, 0.35 mmol)와 3-파롤리딘 카복실산 (0.060 g, 0.52 mmol)을 DMA (3 mL) 중에 혼탁시켰다. DIPEA (0.18 1.041)를 120 °C에서 18 h 동안 가열시킨 시스템에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 조 물질을 DCM (70mL)과 1N HCl (40mL) 사이에서 분배시키고 유기물을 분리하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO_4) 감압 하에서 농축시켜 1-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)파리딘-2-일]파롤리딘-3-카복실산을 고체 조 생성물로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<878> (b) 에틸 5-클로로-6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파롤리딘-1-일]니코티네이트

<879> 1-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)파리딘-2-일]파롤리딘-3-카복실산 (0.065 g, 0.22 mmol), EDCI (0.054 g, 0.28 mmol) 및 HOBT (0.038 g, 0.28 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.065 g, 0.33 mmol)와 DIPEA (0.11 mL, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (70 mL)으로 희석시키고 포화 수성 NH_4Cl (2×40 mL) 및 식염액 (40 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO_4) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (3:7 EtOAc /헥산, 0.5 % AcOH 로부터 7:3 EtOAc /헥산, 0.5 % AcOH)로 에틸 5-클로로-6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파롤리딘-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.054 g (52 %).

<880> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.12–2.21 (1H, m), 2.25–2.33 (1H, m), 3.02–3.09 (1H, m), 3.74–3.85 (2H, m), 3.88–3.94 (1H, m), 4.11–4.15 (1H, m), 4.36 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.69 (1H, s).

<881> MS m/z: 478 (M+1).

<882> 실시예 29

에틸 6-[3-(3-*tert*-부톡시-3-옥소프로필)-4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트

(a) 에틸 6-[3-(3-*tert*-부톡시-3-옥소프로필)피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트

에틸 6-클로로-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트(250 mg, 0.90 mmol) 및 *tert*-부틸 3-피페라진-2-일프로파노에이트(192 mg, 0.90 mmol)를 에탄올(2 ml) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민(0.15 ml, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 그 용액을 마이크로웨이브 반응기 중에서 150 °C에서 20 min 동안 가열하였다. 진공에서 용매를 증발시키고 잔류물을 DCM(50 ml) 중에 용해시켰다. 이 용액을 물(50 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM/메탄올 50:1)로 정제하여 에틸 6-[3-(3-*tert*-부톡시-3-옥소프로필)피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 162 mg (40%).

<886> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.44 (9H, s), 1.58-1.84 (3H, m), 2.35 (2H, t, J= 7.7 Hz), 2.75-2.83 (1H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 4.35 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.59-4.67 (2H, m), 8.34 (1H, s).

<887> MS m/z: 457 (M+H).

(b) 에틸 6-[3-(3-*tert*-부톡시-3-옥소프로필)-4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]-5-시아노-1-(트리플루오로메틸)니코티네이트

<889> N,N'-카보닐디이미다졸(34 mg, 0.21 mmol), 5-클로로티오펜-2-설폰아미드(27 mg, 0.14 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.10 ml, 0.58 mmol)을 DCM(1 ml) 중에 질소 하에서 용해시켰다. 그 용액을 실온에서 3.5 h 동안 교반시켰다. DCM(1 ml) 중의 에틸 6-[3-(3-*tert*-부톡시-3-옥소프로필)피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트(63 mg, 0.14 mmol)와 N,N-디이소프로필에틸아민(0.14 ml, 0.81 mmol)의 용액을 첨가하고 24 h 동안 계속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 바이알로 이동시키고 캡을 덮고 40 °C로 밤새 오일巴斯에서 가열하였다. 진공에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 제조용 HPLC로 정제하였다(암모늄 아세테이트 버퍼(0.1M)/아세토니트릴 80:20으로부터 30:70). 순수한 분획을 부피 약 20 ml까지 농축시키고 DCM(3×20 ml)으로 추출하였다. 수득한 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 용매를 제거하여 에틸 6-[3-(3-*tert*-부톡시-3-옥소프로필)-4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 56 mg (60%).

<890> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.52 (9H, s), 1.69-1.81 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.34-2.42 (2H, m), 3.09 (dt, 1H, J= 3.2 및 12.5 Hz), 3.36-3.50 (2H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 4.29 (1H, d, J= 13.9 Hz), 4.37 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.51-4.66 (2H, m), 6.91 (1H, d, J= 4.0 Hz), 7.65 (1H, d, J= 4.0 Hz), 8.37 (1H, s).

<891> MS m/z: 680 (M+H).

<892> 실시예 30

3-{1-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-4-[3-시아노-5-[에톡시(하이드록시)메틸]-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]피페라진-2-일}프로판산

<894> 에틸 6-[3-(3-*tert*-부톡시-3-옥소프로필)-4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트(56 mg, 0.082 mmol)를 DCM(4 ml) 중에 질소 하에서 용해시켰다. 트리플루오로아세트산(1 ml)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 진공에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 제조용 HPLC(아세토니트릴/암모늄 아세테이트 버퍼(0.1M) 20-40%)로 정제하고, 냉동건조시킴으로써 용매를 제거하여 3-{1-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-4-[3-시아노-5-[에톡시(하이드록시)메틸]-6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]피페라진-2-일}프로판산을 얻었다. 수득량: 46 mg (90%).

<895> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.27 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.53-1.75 (2H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.16-2.28 (1H, m), 3.14-3.40 (3H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 4.26 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.30-4.45 (3H, m), 6.90 (1H,

d, J= 3.8 Hz), 7.14 (1H, d, J= 3.8 Hz), 8.49 (1H, s).

<896> MS m/z: 624 (M+H).

<897> 실시예 31

<898> 에틸 6-(3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}피페라진-1-일)-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트

<899> 에틸 6-[3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)피페라진-1-일]-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트 (59 mg, 0.13 mmol)를 DCM 중에 질소 하에서 용해시켰다. 벤젠설포닐 이소시아네이트 (30 μ l, 0.19 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반시켰다. 진공에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 DCM (25 ml) 중에 용해시키고 물 (2×15 ml)로 세척하였다. 진공에서 유기상을 증발시켜 에틸 6-(3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}피페라진-1-일)-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 76 mg (92 %).

<900> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.55 (9H, s), 1.68-1.80 (1H, m), 1.81-1.93 (1H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 3.03 (1H, dt, J= 3.3 및 12.5 Hz), 3.33-3.50 (2H, m), 4.07 (1H, s br), 4.23 (1H, d, J= 13.7 Hz), 4.38 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.52 (1H, d, J= 13.5 Hz), 4.61 (1H, d, J= 13.9 Hz), 7.49-7.56 (2H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 8.06-8.11 (2H, m), 8.37 (1H, s).

<901> MS m/z: 640 (M+H).

<902> 실시예 32

<903> 3-(4-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}피페라진-2-일) 프로판산

<904> 에틸 6-(3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}피페라진-1-일)-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트 (76 mg, 0.12 mmol)를 DCM (4 ml) 중에 질소 하에서 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (1 ml)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 진공에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 제조용 HPLC로 정제하였다 (아세토니트릴/암모늄 아세테이트 버퍼(0.1M) 20-30%). 순수 분획을 수득하고 진공에서 약 10 ml까지 농축시키고 이어서 DCM (3×10 ml)을 사용하여 추출하였다. 수득한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4) 진공에서 증발시켜 3-(4-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}피페라진-2-일)프로판산을 얻었다. 수득량: 54 mg (78%).

<905> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 2.42-2.60 (2H, m), 3.04-3.22 (1H, m), 3.32-3.47 (2H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.37 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.47- 4.54 (1H, m), 4.62-4.68 (1H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 8.01-8.07 (2H, m), 8.35 (1H, s).

<906> MS m/z: 584 (M+H).

<907> 실시예 33

<908> 에틸 6-(3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}피페라진-1-일)-5-클로로니코티네이트

<909> (a) 에틸 6-[3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)피페라진-1-일]-5-클로로니코티네이트

<910> 5,6-디클로로니코틴산 에틸 에스테르 (205 mg, 0.93 mmol) 및 tert-부틸 3-피페라진-2-일프로파노에이트 (200 mg, 0.93 mmol)를 에탄올 (2 ml) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.14 ml, 1.03 mmol)을 첨가하였다. 그 용액을 마이크로웨이브 반응기 중에서 120 °C에서 15 min 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 (8 ml)와 10 % K_2CO_3 (8 ml)를 첨가하였다. 상을 분리하고 에틸 아세테이트 (2×8 ml)로 수상을 추출하였다. 수득한 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에서 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 (메탄올/DCM 8 %)로 에틸 6-[3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)피페라진-1-일]-5-클로로니코티네이트를 얻었다. 수득량: 256 mg (69%).

<911> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.36 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.44 (9H, s), 1.62-1.80 (2H, m), 2.34 (2H, at, J=

3.0 그리고 7.6 Hz), 2.60-2.69 (1H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 2.91-3.05 (2H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.96-4.06 (2H, m), 4.34 (2H, q, J= 7.2 Hz), 8.10 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.72 (1H, d, J= 2.0 Hz).

<912> MS m/z: 398 (M+H).

<913> (b) 에틸 6-(3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}피페라진-1-일)-5-클로로니코티네이트

<914> 벤젠설포닐 이소시아네이트 (10 μ l, 0.072 mmol)를 아세토니트릴 (2 mL) 중의 에틸 6-[3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)피페라진-1-일]-5-클로로니코티네이트 (24 mg, 0.060 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소로 페징시키고 실온에서 4 h 동안 교반시켰다. PS-TRIS (50 mg, 4.4 mmol/g)를 첨가하고 1 h 동안 계속하여 교반시켰다. 혼탁액을 여과시키고, 고체 물질을 DCM으로 세척하였다. 진공에서 여과물을 중발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다 (에틸 아세테이트/헵탄 80%). 수득량: 10 mg (29%).

<915> 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (3H, t, J = 12 Hz), 1.54 (9H, s), 1.76-1.90 (1H, m), 2.10-2.24 (1H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.92-3.14 (3H, m), 3.90-4.06 (3H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 4.37 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 8.07-8.12 (2H, m), 8.14 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.74 (1H, d, J= 2.0 Hz).

<916> MS m/z: 581 (M+H).

<917> 실시예 34

<918> 3-(4-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)파리딘-2-일]-1-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}피페라진-2-일)프로판산

<919> 에틸 6-(3-(3-tert-부톡시-3-옥소프로필)-4-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}피페라진-1-일)-5-클로로니코티네이트 (132 mg, 0.23 mmol)를 DCM (8 mL) 중에 실온에서 질소 하에서 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 질소 하에서 1 h 동안 교반시켰다. 진공에서 용매를 제거하고 잔류물을 톨루엔으로 공중발시켰다 (2 \times 5 mL). 잔류물을 제조용 HPLC로 정제시키고 (아세토니트릴/암모늄 아세테이트 버퍼(0.1M) 10-30%), 냉동건조시킴으로써 용매를 제거하여 3-(4-[3-클로로-5-(에톡시카보닐)파리딘-2-일]-1-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}피페라진-2-일)프로판산을 얻었다. 수득량: 30 mg (25%).

<920> 1 H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.84-2.00 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.22-2.40 (2H, m), 2.80-3.03 (1H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.16-3.32 (1H, m), 4.04 (1H, d, J= 12.7 Hz), 4.10 (1H, d, J= 13.1 Hz), 4.18 (1H, d, J= 13.7 Hz), 4.39 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.47 (1H, br s), 7.48-7.60 (3H, m), 7.97-8.02 (2H, m), 8.18 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.0 Hz).

<921> MS m/z: 525 (M+H).

<922> 실시예 35

<923> 에틸 5-클로로-6-[4-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노]피페리딘-1-일]니코티네이트

<924> (a) 에틸 6-{4-[(tert-부톡시카보닐)아미노]피페리딘-1-일}-5-클로로니코티네이트

<925> 에틸 5,6-디클로로니코티네이트 (1.00 g, 4.5 mmol)와 4-(N-Boc 아미노)-피페리딘 (0.765 g, 3.8 mmol)을 CH₃CN (8 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DPEA (1.66 g, 9.5 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 16 h 동안 환류시키면서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (50 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (2 \times 30 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액으로 세척하고 (30 mL), 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (6:1 헥산/EtOAc)로 에틸 6-{4-[(tert-부톡시카보닐)아미노]피페리딘-1-일}-5-클로로니코티네이트를 얻었다. 수득량: 1.04 g (84 %).

<926> 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 2.01-2.12 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.64-3.78 (1H, s), 4.02-4.06 (2H, m), 4.36 (2H, q, J= 7.0 Hz), 4.50-4.52 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.73 (1H, s).

<927> MS m/z: 384 (M+1).

<928> (b) 에틸 6-(4-아미노페페리딘-1-일)-5-클로로니코티네이트 디하이드로클로라이드

<929> 에틸 6-{4-[*tert*-부톡시카보닐]아미노}페페리딘-1-일)-5-클로로니코티네이트 (1.00 g, 2.8 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. HCl (3.50 mL, 14 mmol)을 첨가하고 그 시스템을 16 h 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 헥산과 틀루엔을 사용하여 공비시키고, 감압 하에서 농축시켜 에틸 6-(4-아미노페페리딘-1-일)-5-클로로니코티네이트 디하이드로클로라이드 생성물을 고체로서 얻었다. 수득량: 1.00 g (91%).

<930> ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.38 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 1.76-1.86 (2H, m), 2.13-2.16 (2H, m), 3.11-3.18 (2H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 4.21-4.25 (2H, m), 4.37 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.68 (1H, s).

<931> MS m/z: 284 (M+1).

<932> (c) 에틸 5-클로로-6-[4-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐}아미노)페페리딘-1-일]니코티네이트

<933> 에틸 6-(4-아미노페페리딘-1-일)-5-클로로니코티네이트 디하이드로클로라이드 (0.100 g, 0.28 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 혼탁시키고 TEA (0.18 mL, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.037 mL, 0.28 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (70 mL)으로 희석시키고 포화 수성 NH₄Cl (2 × 40 mL) 및 식염액 (40 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 에틸 5-클로로-6-[4-({[(페닐설포닐]아미노}카보닐}아미노)페페리딘-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.079 g (60%).

<934> ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 1.58-1.68 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.83 (1H, m), 3.96-4.05 (2H, m), 4.37 (2H, q, $J= 7.2$ Hz), 6.58 (1H, d, $J= 7.7$ Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 7.87-7.92 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.75 (1H, s).

<935> MS m/z: 467 (M+1).

<936> 실시예 36

<937> 4-(5-부티릴-3-클로로페리딘-2-일)-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페라진-1-카복스아미드

<938> (a) *tert*-부틸 4-(3-클로로-5-{[메톡시(메틸)아미노}카보닐}페리딘-2-일)페페라진-1-카복실레이트

<939> 6-[4-(*tert*-부톡시카보닐)페페라진-1-일]-5-클로로니코틴산 (10.0 g, 29.3 mmol)을 DCM (250 mL) 중에 용해시키고 CDI (5.70 g, 35.0 mmol)를 첨가하였다. 그 시스템을 실온에서 15 분 동안 교반시키고 이후 N,O-디메틸하이드록실아민 염산염 (3.70 g, 37.93 mmol)을 첨가하고 그 시스템을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (150 mL)으로 희석시키고 1N HCl (100 mL), 포화 수성 NH₄Cl (100 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL)로 순서대로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 *tert*-부틸 4-(3-클로로-5-{[메톡시(메틸)아미노}카보닐}페리딘-2-일)페페라진-1-카복실레이트를 오일로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<940> ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (9H, s), 3.37 (3H, s), 3.43-3.48 (4H, m), 3.56-3.60 (4H, m), 3.70 (3H, s), 8.03 (1H, d, $J= 2.0$ Hz), 8.62 (1H, d, $J= 2.0$ Hz).

<941> MS m/z: 385 (M+1).

<942> (b) *tert*-부틸 4-(5-부티릴-3-클로로페리딘-2-일)페페라진-1-카복실레이트

<943> *tert*-부틸 4-(3-클로로-5-{[메톡시(메틸)아미노}카보닐}페리딘-2-일)페페라진-1-카복실레이트 (1.50g, 4.05 mmol)를 THF (14 mL) 중에 용해시키고 그 시스템을 0 °C로 냉각시켰다. 프로필마그네슘 클로라이드 (2.0 M, 3.0 mL, 6.1 mmol)를 적가시키고 반응 혼합물을 0 °C에서 15 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 추가 1 h 동안 교반시켰다. 2N HCl을 첨가해서 반응을 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (70 mL)로 희석시키고 포화 수성 NH₄Cl (40 mL) 및 이후 식염액 (40 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (1:9 EtOAc/헥산으로부터 1:7

EtOAc/헥산)) tert-부틸 4-(5-부티릴-3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.20 g (81 %).

<944> (c) 1-(5-클로로-6-피페라진-1-일피리딘-3-일)부탄-1-온 디하이드로클로라이드

tert-부틸4-(5-부티릴-3-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(0.714 g, 1.941 mmol)를 DCM (25 mL) 중에 용해시키고 HCl (1,4-디옥산 중 4M, 4.00 mL, 16.00 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 농축시켜 조 1-(5-클로로-6-피페라진-1-일피리딘-3-일)부탄-1-온 디하이드로클로라이드를 고체로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<946> (d) 4-(5-부티릴-3-클로로피리딘-2-일)-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페라진-1-카복스아미드

1-(5-클로로-6-피페라진-1-일피리딘-3-일)부탄-1-온 디하이드로클로라이드 (0.160 g, 0.47 mmol)와 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.160 g, 0.43 mmol)를 DMA (5 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DMAP (0.006 g, 0.05 mmol)과 DIPEA (0.82 mL, 4.70 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 스크류 캡으로 밀봉시키고 105 °C로 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (70 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (40 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액으로 세척하고 (40 mL), 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 4-(5-부티릴-3-클로로피리딘-2-일)-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페라진-1-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.085 g (37 %).

<948> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (3H, t, J= 1A Hz), 1.72-1.81 (2H, m), 2.86 (2H, t, J= 7.3 Hz), 3.56-3.64 (8H, m), 6.95 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.67 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.14 (1H, d, J= 1.9 Hz), 8.70 (1H, d, J= 1.9 Hz).

MS m/z: 491 (M+1).

실시예 37

<951> 4-[3-클로로-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페라진-1-카복스아미드

<952> (a) tert-부틸 4-(3-클로로-5-시아노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트

5,6-디클로로니코티노니트릴 (5.00 g, 28.90 mmol, (JPN 특허 WO-95-JP587)에 따라 제조함), 1-Boc-피페라진 (8.08 g, 43.4 mmol) 및 DIPEA (15.1 mL, 86.7 mmol)를 DMA (50 mL) 중에 혼탁시키고 120 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 조 물질을 DCM (300 mL)과 포화 수성 NaHCO₃ (150 mL) 사이에서 분배시키고 유기물을 분리하였다. 유기물을 물 (150 mL)로 세척하고 이후 (MgSO₄)에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (DCM) tert-부틸 4-(3-클로로-5-시아노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 11.20 g (120 %) 생성물이 DMA로 오염되어 있었다.

<954> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (9H, s), 3.52-3.62 (8H, m), 7.76 (1H, s), 8.39 (1H, s).

<955> (b) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트

tert-부틸4-(3-클로로-5-시아노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(2.00 g, 6.20 mmol)를 DMF (100 mL) 중에 용해시켰다. 소듐 아지드 (2.014 g, 30.98 mmol)와 NH₄Cl (1.657 g, 30.98 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 그 시스템을 75 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켜 조 tert-부틸 4-[3-클로로-5-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트를 고체로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<957> (c) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트

tert-부틸 4-[3-클로로-5-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트 (2.267 g, 6.20 mmol)와 K₂CO₃ (2.569 g, 18.59 mmol)를 아세톤 (100 mL) 중에 혼탁시키고 요오드화에틸 (0.56 mL, 8.06 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시키고 이후 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 조 물질

을 EtOAc (150 mL)와 물 (50 mL) 사이에서 분배시키고 유기물을 분리하였다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (1:4 EtOAc/헥산으로부터 1:2 EtOAc/헥산) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 1.304 g (53 %).

<959> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.49 (9H, s), 1.64-1.76 (3H, m), 3.39-3.51 (4H, m), 3.56-3.67 (4H, m), 4.66-4.76 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.90 (1H, s).

<960> MS m/z: 394 (M+1).

<961> (d) 1-[3-클로로-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)파리딘-2-일]파페라진 디하이드로클로라이드

<962> tert-부틸 4-[3-클로로-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트 (1.304 g, 3.31 mmol)를 1,4-디옥산 (30 mL) 중에 혼탁시키고 그 물질이 용액이 될 때까지 DCM을 첨가하였다. HCl (1,4-디옥산 중 4M, 16.55 mL, 66.19 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 농축시켜 조 1-[3-클로로-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)파리딘-2-일]파페라진 디하이드로클로라이드를 고체로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 1.211 g (100 %).

<963> 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.66 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.38-3.45 (4H, m), 3.68-3.75 (4H, m), 4.76 (2H, q, J = 7.3 Hz), 8.41 (1H, s), 8.92 (1H, s).

<964> MS m/z: 294 (M+1, 유리 염기).

<965> (e) 4-[3-클로로-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드

<966> 1-[3-클로로-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)파리딘-2-일]파페라진 디하이드로클로라이드 (0.150 g, 0.41 mmol)와 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.170 g, 0.41 mmol)를 반응기 바이알 중에 위치시키고 DMA (5 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DMAP (0.002 g, 0.02 mmol)과 DIPEA (0.71 mL, 4.09 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 스크류 캡으로 밀봉하고 그 시스템을 80 °C로 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (70 mL)와 포화 수성 NH_4Cl (40 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액으로 세척하고 (40 mL), 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 4-[3-클로로-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.141 g (63 %).

<967> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.69 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.49-3.51 (4H, m), 3.62-3.64 (4H, m), 4.71 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.33 (1H, s), 8.90 (1H, s).

<968> MS m/z: 517 (M+1).

<969> 실시예 38

<970> 4-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)파페라진-1-카복스아미드

<971> (a) tert-부틸 4-(3-클로로-5-[(2-하이드록시부틸)아미노]카보닐)파리딘-2-일)파페라진-1-카복실레이트

<972> 6-[4-(tert-부톡시카보닐)파페라진-1-일]-5-클로로니코틴산 (5.00 g, 15 mmol), EDCI (3.65 g, 19 mmol) 및 HOBT (2.57 g, 19 mmol)를 DCM (100 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반시키고 이후 1-아미노-2-부탄을 (2.10 mL, 22 mmol)과 DPEA (7.64, 44 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반시켰다. 얻어진 침전을 여과시키고, DCM (50 mL)으로 세척하고 폐기시켰다. 여과물을 감압 하에서 농축시키고, EtOAc (200 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (2 × 50 mL), 포화 $NaHCO_3$ (2 × 50 mL), 식염액으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 4-(3-클로로-5-[(2-하이드록시부틸)아미노]카보닐)파리딘-2-일)파페라진-1-카복실레이트를 얻었으며 그 상태 그대로 사용하였다. 수득량: 6.04 g (100 %).

<973> MS m/z: 411 (M-1).

<974> (b) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페페라진-1-카복실레이트

<975> tert-부틸 4-(3-클로로-5-{[(2-하이드록시부틸)아미노]카보닐}페리딘-2-일)페페라진-1-카복실레이트 (6.18 g, 15 mmol)와 DIPEA (10.4 mL, 60 mmol)를 DCM (100 mL) 중에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드 (1.40 mL, 18 mmol)를 5 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 16 h 동안 교반시키고 이어서 환류시키면서 2 일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM (200 mL)으로 희석시키고, 포화 NaHCO_3 ($3 \times 75 \text{ mL}$)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (1:4 EtOAc/헥산으로부터 1:1 EtOAc/헥산) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페페라진-1-카복실레이트를 얻었다. 수득량: 5.29 g (90%).

<976> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (3H, t, $J= 7.4 \text{ Hz}$), 1.49 (1H, s), 1.64-1.79 (2H, m), 3.43-3.45 (4H, m), 3.57-3.59 (4H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 4.62-4.69 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.66 (1H, s). MS m/z: 395 (M+1).

<977> (c) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페페라진비스(트리플루오로아세테이트)

<978> tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페페라진-1-카복실레이트 (1.06 g, 2.7 mmol)를 DCM (20 mL)과 TFA (10 mL) 중에 용해시키고 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 1-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페페라진비스(트리플루오로아세테이트)를 오일로서 얻었으며 이것을 100 % 전환을 가정하여 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<979> (d) 4-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)페페라진-1-카복스아미드

<980> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페페라진 (0.264 g, 0.90 mmol)을 DCM (10 mL) 중에 용해시키고 DIPEA (3.12 mL, 18 mmol)를 첨가하였다. 벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.132 mL, 0.99 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, EtOAc (75 mL)로 희석시키고 포화 수성 NH_4Cl ($2 \times 25 \text{ mL}$) 및 식염액 (25 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO_4) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (2:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 4:1 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 4-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)페페라진-1-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.248 g (58 %).

<981> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (3H, t, $J= 7.4 \text{ Hz}$), 1.65-1.79 (2H, m), 3.44-3.46 (4H, m), 3.54-3.57 (4H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 4.63-4.70 (1H, m), 7.53-7.78 (2H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 8.08-8.10 (3H, m), 8.64 (1H, s).

<982> MS m/z: 478 (M+1).

<983> 실시예 39

<984> 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)페페라진-1-카복스아미드

<985> (a) tert-부틸 4-(3-클로로-5-{[(2-하이드록시프로필)아미노]카보닐}페리딘-2-일)페페라진-1-카복실레이트

<986> 6-[4-(tert-부록시카보닐)페페라진-1-일]-5-클로로니코틴산 (5.00 g, 15 mmol), EDCI (3.65 g, 19 mmol) 및 HOBT (2.57 g, 19 mmol)를 DCM (100 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반시키고 이후 1-아미노-2-프로판올 (1.72 mL, 22 mmol)과 DIPEA (7.64, 44 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반시켰다. 얻어진 침전을 여과시키고, DCM (50 mL)으로 세척하고 폐기시켰다. 여과물을 농축시키고, EtOAc (200 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl ($2 \times 50 \text{ mL}$), 포화 NaHCO_3 ($2 \times 50 \text{ mL}$), 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 4-(3-클로로-5-{[(2-하이드록시프로필)아미노]카보닐}페리딘-2-일)페페라진-1-카복실레이트를 얻었으며 그대로 사용하였다. 수득량: 5.84 g (100 %).

<987> MS m/z: 397 (M-1).

<988> (b) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-메틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트

<989> tert-부틸 4-(3-클로로-5-[(2-하이드록시프로필)아미노]카보닐)파리딘-2-일)파페라진-1-카복실레이트(6.05 g, 15 mmol)와 DIPEA (10.6 mL, 및 61 mmol)을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드 (1.41 mL, 18 mmol)을 5 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 16 h 동안 교반시키고 환류시키면서 2 일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM (200 mL)으로 회석시키고, 포화 NaHCO₃ (3 × 75 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (1:4 EtOAc/헥산으로부터 1:1 EtOAc/헥산) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-메틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트를 얻었다. 수득량: 4.86 g (84%).

<990> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.49 (1H, s), 3.43-3.45 (4H, m), 3.57-3.62 (4H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.65 (1H, s).

<991> MS m/z: 381 (M+1).

<992> (c) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트

<993> tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-메틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트(1.53 g, 4.0 mmol)와 DDQ (1.82 g, 8.0 mmol)를 톨루엔 (200 mL) 중에 용해시키고 50 °C로 20 h 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 이후 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 회석시키고, 포화 NaHCO₃ (3 × 75 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 실리카 젤 플러그를 통해 통과시키고 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피로 (1:4 EtOAc/헥산) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.480 g (32%).

<994> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.41-3.44 (4H, m), 3.58-3.61 (4H, m), 6.83 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.74 (1H, d, J = 1.9 Hz).

<995> MS m/z: 379 (M+1).

<996> (d) 1-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진 비스(트리플루오로아세테이트)

<997> tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트 (0.480 g, 0.13 mmol)를 DCM (30 mL)과 TFA (15 mL) 중에 용해시키고 실온에서 7 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 1-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진 비스(트리플루오로아세테이트)를 오일로서 얻었으며 100 % 전환을 가정하여 정제하지 않고 사용하였다.

<998> (e) 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)파페라진-1-카복스아미드

<999> 1-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진 (0.117 g, 0.42 mmol)을 DCM (10 mL) 중에 용해시키고 DIPEA (1.46 mL, 8.4 mmol)를 첨가하였다. 벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.062 mL, 0.46 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, EtOAc (75 mL)로 회석시키고 포화 수성 NH₄Cl (2 × 25 mL) 및 식염액 (25 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (3:7) EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 1:1 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)파페라진-1-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.087 g (44 %).

<1000> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.39 (3H, s), 3.44-3.46 (4H, m), 3.56-3.57 (4H, m), 6.84 (1H, s), 7.54-7.58 (2H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 8.01-8.10 (2H, m), 8.16-8.17 (1H, m), 8.72-8.73 (1H, m).

<1001> MS m/z: 462 (M+1).

<1002> 실시 예 40

<1003> 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드

<1004> 1-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진 (0.117 g, 0.42 mmol)과 2,2,2-트리클로로에틸[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.157 g, 0.42 mmol)를 DMA (20 mL) 중에 실온에서 용해시켰다.

DMAP (0.002 g, 0.02 mmol)과 DIPEA (1.46 mL, 8.4 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 스크류 캡으로 밀봉시키고 100 °C로 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (25 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (25 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액으로 세척하고 (25 mL), 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (1:4 EtOAc/헥산으로 부터 1:3 EtOAc/헥산, 1 % AcOH) 4-[3-클로로-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.100 g (44 %).

<1005> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.40 (3H, s), 3.48-3.50 (4H, m), 3.58-3.63 (4H, m), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, d, J= 4.3 Hz), 7.67 (1H, d, J= 4.3 Hz), 8.17 (1H, s), 8.74 (1H, s).

<1006> MS m/z: 502 (M+1).

<1007> 실시예 41

<1008> 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)파페라진-1-카복스아미드

<1009> (a) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트

<1010> tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-에틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트(1.51 g, 3.8 mmol)와 DDQ (1.74 g, 7.7 mmol)를 톨루엔 (200 mL) 중에 용해시키고 50 °C로 20 h 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 이후, 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, EtOAc (200 mL)로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ (3 × 75 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 실리카 젤 플러그를 통해 통과시키고 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (3:17 EtOAc/헥산으로부터 1:4 EtOAc/헥산) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.420 g (28%).

<1011> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.49 (9H, s), 2.75 (2H, q, J= 7.6 Hz), 3.41-3.44 (4H, m), 3.58-3.61 (4H, m), 6.83 (1H, s), 8.17 (1H, d, J= 1.9 Hz), 8.75 (1H, d, J= 1.9 Hz).

<1012> MS m/z: 393 (M+1).

<1013> (b) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진 비스(트리플루오로아세테이트)

<1014> tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트(0.480 g, 1.1 mmol)를 DCM (30 mL)과 TFA (15 mL) 중에 용해시키고 실온에서 7 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진 비스(트리플루오로아세테이트)를 오일로서 얻었으며 100 % 전환을 가정하여 정제하지 않고 사용하였다.

<1015> (c) 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)파페라진-1-카복스아미드

<1016> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진 비스(트리플루오로아세테이트) (0.103 g, 0.35 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 용해시키고 DIPEA (1.23 mL, 7.0 mmol)를 첨가하였다. 벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.052 mL, 0.39 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 15 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, EtOAc (75 mL)로 희석시키고 포화 수성 NH₄Cl (2 × 25 mL) 및 식염액 (25 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 3:2 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-(페닐설포닐)파페라진-1-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.054 g (94 %).

<1017> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.75 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.44-3.46 (4H, m), 3.56-3.57 (4H, m), 6.93 (1H, s), 7.54-7.58 (2H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 8.09-8.10 (2H, m), 8.16-8.17 (1H, m), 8.73-8.74 (1H, m).

<1018> MS m/z: 476 (M+1).

<1019> 실시예 42

<1020> 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드

<1021> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페라진 비스(트리플루오로아세테이트) (0.103 g, 0.35 mmol)와 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.131 g, 0.35 mmol)를 DMA (20 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DMAP (0.002 g, 0.02 mmol)과 DIPEA (1.23 mL, 7.0 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 스크류 캡으로 밀봉시키고 100 °C로 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (75 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (25 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액으로 세척하고 (25 mL), 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (2:3 EtOAc/헥산으로부터 99 % EtOAc, 1 % AcOH) 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.089 g (46 %).

<1022> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (3H, t, J= 7.6 Hz), 2.75 (2H, q, J= 7.6 Hz), 3.48-3.50 (4H, m), 3.58-3.62 (4H, m), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, d, J= 4.3 Hz), 7.67 (1H, d, J= 4.3 Hz), 8.18 (1H, s), 8.74 (1H, s).

<1023> MS m/z: 516 (M+1).

<1024> 실시예 43

<1025> 4-[3-클로로-5-(3-메틸이소옥사졸-5-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드

<1026> (a) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(3-메틸이소옥사졸-5-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트

<1027> THF (12 mL) 중의 2-부탄온 옥심 (0.456 g, 6.2 mmol)의 냉각시킨 용액에 (0 °C) 5 분에 걸쳐 n-BuLi (헥산 중 2.5 M, 4.99 mL, 13 mmol)을 적가하였다. 30 분 이후, THF (20 mL) 중의 tert-부틸 4-(3-클로로-5-(메톡시(메틸)아미노)카보닐)-파리딘-2-일)파페라진-1-카복실레이트 (2.00 g, 5.2 mmol)를 20 분에 걸쳐 적가하였다. 30 분 이후, 용액을 THF/물 (4:1, 14 mL) 중의 농축 H₂SO₄ (1.0 mL)에 쏟아붓고 그리고 1 h 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 포화 NaHCO₃ (50 mL)로 중화시키고, 물 (100 mL)로 희석시키고 에테르 (2 × 50 mL)로 추출하였다. 수득한 에테르계 추출물을 식염액으로 세척하고 (25 mL), 건조시키고 (MgSO₄), 실리카겔 플러그를 통해 통과시키고 농축시켜 tert-부틸 4-[3-클로로-5-(3-메틸이소옥사졸-5-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트를 얻었으며 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 1.17 g (59 %).

<1028> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (9H, s), 2.53 (3H, s), 3.43-3.45 (4H, m), 3.58-3.61 (4H, m), 6.31 (1H, s), 7.94 (1H, br s), 8.53 (1H, br s).

<1029> MS m/z: 379 (M+1).

<1030> (b) 1-[3-클로로-5-(3-메틸이소옥사졸-5-일)파리딘-2-일]파페라진 디하이드로클로라이드

<1031> tert-부틸 4-[3-클로로-5-(3-메틸이소옥사졸-5-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트 (0.117 g, 3.1 mmol)를 DCM (30 mL) 중에 용해시키고 HCl (디옥산 중 4 M, 15.4 mL, 62 mmol)을 첨가하고 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 1-[3-클로로-5-(3-메틸이소옥사졸-일)파리딘-2-일]파페라진디하이드로클로라이드를 고체로서 얻었으며 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량은 측정하지 않았으며, 완전 전환을 가정하였다.

<1032> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 2.29 (3H, s), 3.24 (4H, br s), 3.60-3.62 (4H, m), 5.04 (2H, br s), 6.96 (1H, s), 8.29 (1H, d, J= 1.9 Hz), 8.71 (1H, d, J= 1.9 Hz), 9.17 (1H, br s).

<1033> MS m/z: 279 (유리 염기의 M+1).

<1034> (c) 4-[3-클로로-5-(3-메틸이소옥사졸-5-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드

<1035> 1-[3-클로로-5-(3-메틸이소옥사졸-5-일)파리딘-2-일]파페라진 디하이드로클로라이드 (0.150 g, 0.42 mmol)와 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.159 g, 0.42 mmol)을 DMA (20 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DMAP (0.002 g, 0.02 mmol)과 DIPEA (0.742 mL, 4.3 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 스크류

캡으로 밀봉시키고 100 °C로 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (75 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (25 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액으로 세척하고 (25 mL), 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (2:3 EtOAc/헥산으로부터 99 % EtOAc, 1 % AcOH) 4-[3-클로로-5-(3-메틸이소옥사졸-5-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.050 g (23 %).

<1036> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 2.28 (3H, s), 3.36-3.39 (4H, m), 3.51-3.53 (4H, m), 6.92 (1H, s), 7.24 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.62 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.23 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.67 (1H, d, J= 2.0 Hz),

<1037> MS m/z: 502 (M+1).

<1038> 실시예 44

<1039> 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드

<1040> (a) **tert-부틸 4-{3-클로로-5-[(하이드록시아미노)(이미노)메틸]파리딘-2-일}파페라진-1-카복실레이트**

<1041> tert-부틸 4-(3-클로로-5-시아노파리딘-2-일)파페라진-1-카복실레이트(3.14 g, 9.7 mmol)와 수성 하이드록실아민 (50 중량%, 2.98 mL, 49 mmol)을 EtOH (100 mL) 중에서 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, EtOAc (200 mL)로 희석시키고, 식염액으로 세척하고 (3 × 50 mL), 건조시키고 (MgSO₄), 실리카 젤 플러그를 통해 통과시키고 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 4-{3-클로로-5-[(하이드록시아미노)(이미노)메틸]파리딘-2-일}파페라진-1-카복실레이트를 얻었다. 수득량: 2.84 g (84 %).

<1042> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (9H, s), 3.37-3.39 (4H, m), 3.57-3.50 (4H, m), 4.82 (2H, br s), 7.43 (1H, br s), 7.87 (1H, s), 8.40 (1H, s).

<1043> MS m/z: 356 (M+1).

<1044> (b) **tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트**

<1045> tert-부틸 4-{3-클로로-5-[(하이드록시아미노)(이미노)메틸]파리딘-2-일}파페라진-1-카복실레이트 (0.897 g, 2.5 mmol)를 파리딘 (25 mL) 중에 용해시키고 프로피오닐 클로라이드 (4.4 mL, 5.0 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 16 h 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석시키고, 포화 NH₄Cl (2 × 50 mL), 포화 NaHCO₃ (2 × 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 실리카 젤 플러그를 통해 통과시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (1:9 EtOAc/헥산으로부터 1:4 EtOAc/헥산) tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.0.244 g (25 %).

<1046> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.49 (9H, s), 2.97 (2H, q, J= 7.6 Hz), 3.45-3.47 (4H, m), 3.58-3.61 (4H, m), 8.23 (1H, s), 8.82 (1H, s).

<1047> MS m/z: 394 (M+1).

<1048> (c) **1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)파리딘-2-일]파페라진 비스(트리플루오로아세테이트)**

<1049> tert-부틸 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트 (0.244 g, 0.62 mmol)를 DCM (20 mL)과 TFA (10 mL) 중에 용해시키고 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)파리딘-2-일]파페라진 비스(트리플루오로아세테이트)를 오일로서 얻었으며 100% 전환을 가정하여 정제하지 않고 사용하였다.

<1050> (d) **4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드**

<1051> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)파리딘-2-일]파페라진비스(트리플루오로아세테이트) (0.0910 g, 0.31 mmol)와 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.115 g, 0.31 mmol)를 DMA (20 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DMAP (0.002 g, 0.02 mmol)과 DIPEA (1.08 mL, 6.2 mmol)를 첨가하고 그 시스

템을 스크류 캡으로 밀봉시키고 100 °C로 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (75 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (25 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식 염액으로 세척하고 (25 mL), 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (2:3 EtOAc/헥산으로부터 99 % EtOAc, 1 % AcOH) 4-[3-클로로-5-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페리딘-2-일]-N-[5-클로로-2-티에닐]설포닐]페페라진-1-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.088 g (55 %).

<1052> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.51-3.62 (8H, m), 6.95 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.83 (1H, s).

<1053> MS m/z: 517 (M+1).

<1054> 실시예 45

<1055> 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-[4-((4-메틸페닐)설포닐)아미노]카보닐]페페리딘-1-일]니코티네이트

<1056> (a) 이소프로필 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부타노에이트

<1057> 이소프로필 3-옥소부타노에이트 (200 mL, 1365 mmol)를 r.t에서 교반시키고 디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (242 mL, 1706 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 r.t에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 이후 톨루엔 (3 × 300 mL)으로 공비시키고 높은 진공 (high vacuum) 하에 위치시켜 이소프로필 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부타노에이트를 오일로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 272 g (100 %).

<1058> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.32 (3H, s), 5.07-5.17 (1H, m), 7.64 (1H, s).

<1059> (b) 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로페리딘-3-카복실레이트

<1060> NaH (33.359 g, 834.07 mmol)를 THF (700 mL) 중에 혼탁시키고 2-시아노아세트아미드 (58.905 g, 700.62 mmol)를 r.t에서 일부씩 첨가하였다. 기체 발생이 정지된 때에 THF (300 mL) 중의 이소프로필 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부타노에이트 (147.72 g, 667.25 mmol)의 용액을 첨가하고 그 시스템을 밤새 r.t에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 그 고체를 최소량의 열수에 용해시켰다. pH 1이 될 때까지 1N HCl을 용액에 첨가하였으며 여과시킴으로써 고체를 분리하였다. 높은 진공 하에서 고체를 건조시켜 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로페리딘-3-카복실레이트를 고체로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 123 g (84 %).

<1061> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.84 (3H, s), 5.18-5.28 (1H, m), 8.50 (1H, s), 13.04 (1H, s).

<1062> MS m/z: 221 (M+1).

<1063> (c) 이소프로필 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1064> 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로페리딘-3-카복실레이트 (123.04 g, 558.70 mmol)를 POCl₃ (204.58 mL, 2234.8 mmol)에 혼탁시키고 100 °C에서 5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 r.t으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 희석시키고 열음 안에 쏟아부었다. 2-상의 혼합물을 r.t에서 교반시키고 모든 POCl₃가 가수분해될 때까지 고체 K₂CO₃로 천천히 켄칭시켰다. DCM 안에서 수상을 추출하고 유기물을, 건조시키고 (MgSO₄) 실리카 플러그를 통해 통과시켰다. 유기물을 감압 하에서 농축시켜 이소프로필 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 106 g (79 %).

<1065> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.90 (3H, s), 5.23-5.30 (1H, m), 7.26 (1H, s), 8.46 (1H, s).

<1066> MS m/z: 239 (M+1).

<1067> (d) 1-(3-시아노-5-(이소프로록시카보닐)-6-메틸페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산

- <1068> 이소프로필 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (25.00 g, 104.75 mmol), 피페리딘-4-카복실산 (14.205 g, 109.98 mmol) 및 DIPEA (54.735 mL, 314.24 mmol)를 EtOH (200 mL) 중에 혼탁시키고 환류시키면서 1 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 r.t으로 냉각시키고 물 (2000 mL) 중 KHSO₄ (71.316 g, 523.74 mmol)에 적가하였다. 여과시킴으로써 고체를 수집하고 진공 하에서 건조시켜 1-(3-시아노-5-(이소프로록시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었으며, 이것을 추가가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 35 g (100 %).
- <1069> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.81-1.93 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.67-2.74 (4H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 4.53-4.62 (2H, m), 5.15-5.23 (1H, m), 8.32 (1H, s).
- <1070> MS m/z: 332 (M+1).
- <1071> (e) 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-[4-({[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페리딘-1-일]니코티네이트
- <1072> 1-[3-시아노-5-(이소프로록시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (0.100 g, 0.302 mmol)에 TBTU (0.097 g, 0.302 mmol), 건조 DCM (2mL), DIPEA (0.1 mL, 0.57 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2.5 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 4-메틸벤젠설폰아미드 (0.0616 g, 0.359 mmol)에 첨가하고, 건조 DCM (2mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. NaHCO₃(aq)를 첨가하고 혼합물을 DCM (×3)으로 추출하였다. 수득한 유기층을 상분리기에 통과시키고 진공에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 제조용 HPLC로 정제시켰다 (칼럼: 크로마실 (Kromasil) C8 10 μM, 21.5 × 250mm, 이동상 A: 100% CH₃CN, 이동상 B: 5% CH₃CN, 95% 0.1M NH₄OAc (pH7), 구배: 20=>50%). 반응을 중발시키고 냉동건조시켜 생성물 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-[4-({[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)피페리딘-1-일]니코티네이트를 고체로서 수득하였다. 수득량 0.112 mg (77 %).
- <1073> ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 1.29 (6H, d), 1.47 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.61 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.12 (2H, m), 4.46 (2H, m), 5.07 (1H, m), 7.42 (2H, m), 7.79 (2H, m), 8.29 (1H, s), 12.11 (1H, s).
- <1074> MS m/z: 485 (M+1), 483 (M-1)
- <1075> 실시예 46
- <1076> 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(4-[(2-나프틸설포닐]아미노]카보닐)피페리딘-1-일]니코티네이트
- <1077> 1-[3-시아노-5-(이소프로록시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (0.100 g, 0.302 mmol, 실시예 45 참고)에 TBTU (0.097 g, 0.302 mmol), 건조 DCM (2mL), DIPEA (0.1 mL, 0.57 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2.5 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 나프탈렌-2-설폰아미드 (0.0746 g, 0.359 mmol)에 첨가하고, 건조 DCM (2mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. NaHCO₃(aq)를 첨가하고 혼합물을 DCM (×3)으로 추출하였다. 수득한 유기층을 상 분리기에 통과시키고 진공에서 용매를 제거하였다. 조 생성물 제조용 HPLC로 정제하였다 (칼럼: 크로마실 C8 10 μM, 21.5×250mm, 이동상 A: 100% CH₃CN, 이동상 B: 5% CH₃CN, 95% 0.1M NH₄OAc (aq) (pH7), 구배: 20=>50% B). 반응을 중발시키고 냉동건조시킴으로써 생성물 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(4-[(2-나프틸설포닐]아미노]카보닐)피페리딘-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다, 수득량 0.080 g (51 %).
- <1078> ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 1.28 (6H, d), 1.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.64 (1H, in), 3.12 (2H, m), 4.45 (2H, m), 5.07 (1H, m), 7.70-8.22 (6H, m), 8.27 (1H, s), 8.60 (1H, s), 12.28 (1H, s).
- <1079> LCMS m/z: 521 (M+1), 519 (M-1).
- <1080> 실시예 47
- <1081> 에틸 6-[3-[(4-클로로페닐)설포닐]아미노]카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <1082> (a) 에틸 6-[3-[(tert-부톡시카보닐)아미노]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

- <1083> 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (6.20 g, 29.4 mmol), tert-부틸 아제티딘-3-일카바메이트 (5.07 g, 29.4 mmol), 및 DIPEA (5.13 mL, 29.4 mmol)를 DCE (40 mL) 중에 용해시키고 r.t에서 1 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 EtOAc (40 mL)로 희석시켰다. 수득한 유기물을 포화 NaHCO_3 (2×30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (1:6 EtOAc/헥산) 에틸 6-{(tert-부톡시카보닐)아미노}아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 7.00 g (66.0 %)
- <1084> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.70 (1H, s), 4.18-4.22 (2H, m), 4.30 (2H, q, $J= 7.2$ Hz), 4.59 (1H, s), 4.67-4.72 (2H, m), 5.00 (1H, s), 8.26 (1H, s).
- <1085> MS m/z: 361 (M+1).
- <1086> (b) 에틸 6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 디하이드로클로라이드
- <1087> 에틸 6-(3-(tert-부톡시카보닐)아미노)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (1.00 g, 2.77 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. HCl (4 M, 13.9 mL, 55.5 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 에틸 6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 디하이드로클로라이드를 고체로서 얻었으며, 100 % 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.
- <1088> (c) 에틸 6-{3-[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아미노]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <1089> 에틸 6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 디하이드로클로라이드 (0.150 g, 0.576 mmol)와 DIPEA (0.502 mL, 2.88 mmol)를 DCM (2 mL) 중에, 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 4-클로로벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.103 mL, 0.692 mmol)를 천천히 첨가하고 그 시스템을 2 h 동안 실온에서 교반시켰다. EtOAc (40 mL)를 첨가하고 수득한 유기물을 포화 NaHCO_3 (1×30 mL) 및 포화 NH_4Cl (1×30 mL)로 세척하였다. 이후 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 30으로부터 50% EtOAc 이후 헥산 중 50 % EtOAc, 0.5 % AcOH) 에틸 6-{3-[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아미노]아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.020 g (7.26 %).
- <1090> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.29 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.61 (3H, s), 4.07-4.16 (2H, m), 4.23 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.39-4.55 (3H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.70 (2H, d, $J= 8.6$ Hz), 7.91 (2H, d, $J= 8.6$ Hz), 8.28 (1H, m), 11.1 (1H, s). MS m/z: 478 (M+1).
- <1091> 실시예 48
- <1092> 에틸 6-{3-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아미노]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <1093> 에틸 6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 디하이드로클로라이드 (0.200 g, 0.600 mmol, 실시예 47 참고), 및 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.336 g, 0.900 mmol)를 DMA (2 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DIPEA (1.05 mL, 6.00 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 100 °C로 1 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (40 mL)와 포화 수성 NH_4Cl (2×40 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 30으로부터 50% EtOAc 이후 헥산 중 50 % EtOAc, 0.5 % AcOH) 에틸 6-{3-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아미노]아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.034 g (10.5 %).
- <1094> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 1.29 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.61 (3H, s), 4.11-4.19 (2H, m), 4.23 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.46-4.58 (3H, m), 7.26 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 7.40-7.49 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J= 4.1$ Hz).
- <1095> MS m/z: 512 (M+1).
- <1096> 실시예 49
- <1097> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]페페리딘-1-일)-5-시아노-2-이소프로필니코티네이트

<1098> (a) 에틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-4-메틸-3-옥소펜타노에이트

<1099> 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (4.96 mL, 37.2 mmol)을 에틸 4-메틸-3-옥소펜타노에이트 (5.00 mL, 31.0 mmol)에 r.t에서 교반시키면서 적가시켰다. 반응 혼합물을 r.t에서 18 h 동안 교반시키고 이후 감압 하에서 농축시키고 톨루엔 (2×20 mL)으로 공비시켜 에틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-4-메틸-3-옥소펜타노에이트를 오일로서 얻었으며 이것을 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 6.61 g (100%).

<1100> 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.09 (6H, d, J= 6.9 Hz), 1.31 (3H, t, J= 7.3 Hz), 3.00 (6H, br s), 3.26 (1H, br s), 4.21 (2H, q, J= 7.3 Hz), 7.60 (1H, s).

<1101> (b) 에틸 5-시아노-2-이소프로필-6-옥소-1,6-디하이드로페리딘-3-카복실레이트

<1102> THF (100 mL) 중 2-시아노아세트아미드 (2.74 g, 32.6 mmol)의 혼탁액에 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산액, 1.36 g, 34.1 mmol)를 첨가하였다. 기체가 발생하지 않을 때까지 그 시스템을 r.t에서 교반시켰으며 그 지점에서 에틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-4-메틸-3-옥소펜타노에이트 (6.61 g, 31.0 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t에서 18 h 동안 교반시켰으며 감압 하에서 농축시켜 조 중간체를 얻었다. 최소량의 온수에 그 고체를 용해시키고 이후 pH 1까지 5 N HCl로 산성화시켰다. 여과시키고 이후 진공 하에서 건조시킴으로써 에틸 5-시아노-2-이소프로필-6-옥소-1,6-디하이드로페리딘-3-카복실레이트를 얻었다. 수득량: 6.46 g (89%).

<1103> 1 H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.25 (6H, d, J= 7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J= 7.3 Hz), 4.01- 4.12 (1H, m), 4.23 (2H, q, J= 7.3 Hz), 8.43 (1H, s), 12.56 (1H, br s).

<1104> MS m/z: 235 (M+1).

<1105> (c) 에틸 6-클로로-5-시아노-2-이소프로필니코티네이트

<1106> POCl₃ (10.1 mL, 110 mmol) 중 에틸 5-시아노-2-이소프로필-6-옥소-1,6-디하이드로페리딘-3-카복실레이트 (6.46 g, 27.6 mmol)의 혼탁액을 100 °C에서 6 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음 안에 쏟아붓고 이후 고체 K₂CO₃로 염기화시켰다. 수상을 DCM (3×100 mL)으로 추출하고 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 에틸 6-클로로-5-시아노-2-이소프로필니코티네이트를 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 6.54 g (93%).

<1107> 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (6H, d, J= 6.8 Hz); 1.42 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.88-3.98 (1H, m), 4.41 (2H, q, J= 7.2 Hz), 8.37 (1H, s).

<1108> MS m/z: 254 (M+1).

<1109> (d) 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]페페리딘-1-일]-5-시아노-2-이소프로필니코티네이트

<1110> 에틸 6-클로로-5-시아노-2-이소프로필니코티네이트 (0.100 g, 0.396 mmol), N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)페페리딘-4-카복스아미드 염산염 (0.143 g, 0.415 mmol, 실시예 159 참조), 및 DIPEA (0.34 mL, 2.0 mmol)를 DMA (10 mL) 중에 용해시키고 반응을 60 °C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (125 mL)로 희석시키고 포화 수성 KH₄Cl (2×50 mL), 물 (3×40 mL) 및 식염액 (40 mL)으로 순서대로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 끓물을 얻었으며 이것을 칼럼 크로마토그래피로 (25% EtOAc/헥산 이후 0.05% AcOH 첨가) 정제시켜 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]페페리딘-1-일]-5-시아노-2-이소프로필니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.082 g (39%).

<1111> 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (6H, d, J= 6.7 Hz), 1.38 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.76-1.86 (2H, m), 1.95-1.99 (2H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.32 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.65-4.68 (2H, d), 6.97 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.70 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.14 (1H, br), 8.31 (1H, s).

<1112> MS m/z: 525 (M+1).

<1113> 실시예 50

<1114> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-페닐니코티네이트

<1115> 에틸 3-옥소펜타노에이트로부터 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-에틸니코티네이트를 제조한 것과 동일한 방법론을 사용하여 (실시예 51), 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-페닐니코티네이트를 에틸 3-옥소펜타노에이트로부터 제조하였다.

<1116> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.09 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.78-1.88 (2H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.64-4.67 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.39-7.45 (3H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.32 (1H, s), 8.36 (1H, br s),

<1117> MS m/z: 559 (M+1).

<1118> 실시예 51

<1119> 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-에틸니코티네이트

<1120> (a) 에틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소펜타노에이트

<1121> 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (5.09 mL, 42.0 mmol)을 에틸 3-옥소펜타노에이트 (5.0 mL, 35.0 mmol)에 교반시키면서 r.t에서 적가하였다. 반응 혼합물을 r.t에서 18 h 동안 교반시키고 이후 감압 하에서 농축시키고 톨루엔 (2×20 mL)으로 공비시켜 에틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소펜타노에이트를 오일로서 얻었으며 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 6.98 g (100 %).

<1122> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.10 (3H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.67-2.69 (2H, m), 3.01 (6H, br s), 4.22 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.64 (1H, s).

<1123> (b) 에틸 5-시아노-2-에틸-6-옥소-1,6-디하이드로페리딘-3-카복실레이트

<1124> THF (100 mL) 중 2-시아노아세트아미드 (3.09 g, 36.8 mmol)의 혼탁액에 NaH (미네랄 오일 중 60 % 분산액, 1.54 g, 38.5 mmol)를 첨가하였다. 기체가 발생하지 않을 때까지 혼합물을 r.t에서 교반시키고, 이 지점에서 에틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소펜타노에이트 (6.98 g: 35.0 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t에서 18 h 동안 교반시키고 감압 하에서 농축시켜 조 중간체를 얻었다. 그 고체를 최소량의 온수에 용해시키고 이후 pH 1까지 5 M HCl 로 산성화시켰다. 여과시키고 이후 진공에서 건조시킴으로써 에틸 5-시아노-2-에틸-6-옥소-1,6-디하이드로페리딘-3-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 6.28 g (81 %).

<1125> ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.95 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 8.45 (1H, s), 12.79 (1H, br s).

<1126> MS m/z: 221 (M+1).

<1127> (c) 에틸 6-클로로-5-시아노-2-에틸니코티네이트

<1128> POCl_3 (10.4 mL, 114 mmol) 중 에틸 5-시아노-2-에틸-6-옥소-1,6-디하이드로페리딘-3-카복실레이트 (6.28 g, 28.5 mmol)의 혼탁액을 100 °C로 6 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 열음 안에 쏟아붓고 이후 고체 K_2CO_3 로 염기화시켰다. 수상을 DCM (3×100 mL)으로 추출하고 유기물을 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 에틸 6-클로로-5-시아노-2-에틸니코티네이트를 고체로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 6.17 g (91 %).

<1129> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.23 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 8.45 (1H, s).

<1130> MS m/z: 239 (M+1).

<1131> (d) 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-에틸니코티네이트

<1132> DMA (10 mL) 중 에틸 6-클로로-5-시아노-2-에틸니코티네이트 (0.100 g, 0.419 mmol), N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)페페리딘-4-카복스아미드 염산염 (0.152 g, 0.440 mmol, 실시예 159 참조), 및 DIPEA (0.365 mL, 2.10

mmol)의 용액을 60 °C로 20 h 동안 가열하였다. 농축시킨 이후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화 NH₄Cl (2 × 50 mL), 물 (3 × 50 mL), 식염액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (25 % EtOAc/헥산 1 % AcOH 포함) 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.185 g (86 %).

<1133> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.37 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.77-1.87 (2H, m), 1.95-1.99 (2H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 3.12 (2H, q, J= 7.4 Hz), 3.18-3.24 (2H, m), 4.32 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.66-4.69 (2H, m), 6.97 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.70 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.33 (1H, s).

<1134> MS m/z: 511 (M+1).

<1135> 실시예 52

<1136> **tert-부틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트**

<1137> (a) **벤질 2-[(디메틸아미노)메틸렌]-3-옥소부타노에이트**

<1138> 벤질 3-옥소부타노에이트 (82 mL, 475 mmol)를 r.t에서 교반시키고 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (76 mL, 570 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 이후 톨루엔 (3 × 200 mL)으로 공비시키고 높은 진공 하에 방치하여 벤질 2-[(디메틸아미노)메틸렌]-3-옥소부타노에이트를 오일로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 117 g (100 %).

<1139> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.32 (3H, s), 3.02 (6H, br s), 5.22 (2H, s), 7.29-7.43 (5H, m), 7.70 (1H, s).

<1140> (b) **벤질 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피페리딘-3-카복실레이트**

<1141> NaH (19.9 g, 498 mmol)를 THF (1000 mL) 중의 2-시아노아세트아미드 (39.9 g, 475 mmol)의 r.t에서 교반시킨 혼탁액에 첨가하였다. 기체가 발생하지 않을 때까지 반응 혼합물을 r.t에서 교반시켰다. 벤질 2-[(디메틸아미노)메틸렌]-3-옥소부타노에이트 (117.4 g, 474.7 mmol)를 일부씩 첨가하고 반응 혼합물을 r.t에서 밤새 교반시켰다. 1N HCl을 첨가하고 그 시스템을 r.t에서 1 h 동안 교반시키고 이후 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 추출시켰다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 벤질 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피페리딘-3-카복실레이트를 고체로서 얻었으며 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 111 g (88 %).

<1142> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 2.63 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.34-7.47 (5H, m), 8.2 (1H, s), 12.82 (1H, s).

<1143> MS m/z: 267 (M-1).

<1144> (c) **6-클로로-5-시아노-2-메틸니코틴산**

<1145> 벤질 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피페리딘-3-카복실레이트를 POCl₃ (43.44 mL, 474.5 mmol) 중에 혼탁시키고 100 °C에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 r.t으로 냉각시키고 얼음 안에 쏟아부었다. 고체 NaHCO₃로 수상을 중성화시키고 DCM 내에서 추출하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 그 물질을 얻었으며, 플래시 크로마토그래피로 (구배 용출 30 - 50 % EtOAc / 헥산, 0.5 % AcOH) 조 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코틴산을 고체로서 얻었다. 수득량: 24.2 g (26 %).

<1146> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.00 (3H, s), 8.50 (1H, s).

<1147> MS m/z: 195 (M-1).

<1148> (d) **tert-부틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트**

<1149> THF (150 mL) 중 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코틴산 (6.10 g, 31.0 mmol)과 tert-부틸 N,N'-디이소프로필카바미이미테이트 (18.6 g, 93.1 mmol)의 용액을 환류시키면서 20 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고 DCM (300 mL)으로 희석시켰다. 얻어진 침전을 실리카 겔을 통해 여과시킴으로써 제거하

고 폐기하였다. 상청액을 농축시키고, EtOAc (400 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl ($2 \times 200 \text{ mL}$), 포화 NaHCO_3 ($2 \times 200 \text{ mL}$), 식염액 (200 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 실리카겔을 통해 통과시키고 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (50 % DCM/헥산) tert-부틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 2.75 g (35 %).

<1150> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.61 (9H, s), 2.87 (3H, s), 8.39 (1H, s).

<1151> MS m/z: 254 (M+1).

<1152> (e) tert-부틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1153> DMF (5 mL) 중 tert-부틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (0.0977 g, 0.387 mmol), N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)페페리딘-4-카복스아미드 염산염 (0.133 g, 0.387 mmol, 실시예 158 참조), 및 DIPEA (0.278 mL, 1.55 mmol)의 용액을 80°C 로 20 h 동안 가열하였다. 농축시킨 이후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl ($2 \times 50 \text{ mL}$), 식염액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (50 % EtOAc/헥산, 1 % AcOH 포함) tert-부틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.180 g (84 %).

<1154> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.57 (9H, s), 1.76-1.86 (2H, m), 1.95-1.99 (2H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.14-3.21 (2H, m), 4.61-4.64 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 8.25 (1H s), 8.42 (1H, br s).

<1155> MS m/z: 526 (M+1).

<1156> 실시예 53

<1157> 2,2-디메틸프로필 6-{3-[{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1158> (a) 6-{3-[(tert-부톡시카보닐)아미노]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코틴산

<1159> 에틸 6-(3-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (1.50 g, 4.16 mmol, 실시예 47 참조), 및 수산화리튬 (3.00 g, 8.32 mmol)을 MeOH (40 mL) 중에 혼탁시키고 90°C 에서 1 h 동안 가열하였다. pH가 pH 2 이하로 낮춰질 때까지 HCl (conc.)을 혼합물을에 적가시켰다. 침전을 여과시키고 수집하였다. 모액체(mother liquor)를 EtOAc (1 \times 60 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시키고 고체를 수집하여 6-{3-[(tert-부톡시카보닐)아미노]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코틴산을 고체로서 얻었으며, 그 상태 그대로 사용하였다.

<1160> (b) 2,2-디메틸프로필 6-(3-(tert-부톡시카보닐아미노)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1161> 2,2-디메틸프로필 6-{3-[6-{3-[(tert-부톡시카보닐)아미노]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코틴산 (0.400 g, 1.20 mmol), 1-아이오도-2,2-디메틸프로판 (0.320 mL, 2.40 mmol), 및 탄산칼슘 (0.216 g, 1.57 mmol)을 DMA (5 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 90°C 에서 56 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석시켰다. 수득한 유기물을 NaHCO_3 ($2 \times 40 \text{ mL}$)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 2,2-디메틸프로필 6-(3-(tert-부톡시카보닐아미노)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었으며, 100% 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.

<1162> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.02 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.72 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.16-4.26 (2H, m), 4.54-4.77 (3H, m), 4.99 (1H, s), 8.25 (1H, s).

<1163> MS m/z: 403 (M+1).

<1164> (c) 2,2-디메틸프로필 6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 비스(트리플루오로아세테이트)

<1165> 2,2-디메틸프로필 6-(3-(tert-부톡시카보닐아미노)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (0.388 g, 0.964 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 용해시켰다. TFA (1.11 mL, 14.5 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 혼합물을 농축시키고 공비시켜 (톨루엔, 헥산) 에틸 6-(3-아미노아제티딘-1-

일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 비스(트리플루오로아세테이트)를 고체로서 얻었으며, 100% 전환율을 가정하여 그대로 사용하였다.

<1166> (d) 2,2-디메틸프로필 6-{3-[{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]아미노]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1167> 2,2-디메틸프로필 6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 비스(트리플루오로아세테이트) (0.421 g, 0.292 mmol), 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.131 g, 0.350 mmol) 및 DIPEA (0.762 mL, 4.38 mmol)를 DMA (2 mL) 중에 용해시키고 100 °C에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. EtOAc (40 mL)를 첨가하고 유기물을 포화 수성 NH₄Cl (2 × 30 mL), 식염액 (40 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 20-50 % EtOAc 이후 헥산 중 20-50 % EtOAc, 0.5 % AcOH 포함) 2,2-디메틸프로필 6-{3-[{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]아미노]아제티딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.022 g (14.3 %).

<1168> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 0.977 (9H, s), 2.63 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.09-4.21 (2H, m), 4.46-4.58 (3H, m), 7.26 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.28 (1H, s), 11.29-11.48 (1H, m).

<1169> MS m/z: 526 (M+1).

<1170> 실시 예 54

<1171> 2,2-디메틸프로필 6-[4-{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐]피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1172> (a) 에틸 6-(4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1173> DMA (50 mL) 중 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (6.00 g, 26.7 mmol), tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 염산염 (6.51, 29.4 mmol) 및 DIPEA (23.3 mL, 134 mmol)의 용액을 80 °C로 2 h 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 이후, 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석시키고, 포화 NH₄Cl (4 × 50 mL), 식염액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 실리카겔을 통해 통과시키고 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 에틸 6-(4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량 8.85 g (89 %).

<1174> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.45 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 1.99-2.03 (2H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.24-3.31 (2H, m), 4.31 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55-4.60 (2H, m), 8.34 (1H, s).

<1175> MS m/z: 374 (M+1).

<1176> (b) 6-(4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코틴산

<1177> THF 50 mL 중 에틸 6-(4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (6.65 g, 17.8 mmol)의 용액에 수성 LiOH (1.0 M, 107 mL, 107 mmol)를 첨가하고 혼합물을 환류시키면서 5 h 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 이후, pH 3.5 with 2 M HCl로 pH 3.5가 될 때까지 반응을 산성화시키고 EtOAc (4 × 50 mL) 내에서 추출하였다. 유기 추출물을 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 실리카겔을 통해 통과시키고 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (20% EtOAc/헥산, 1% AcOH 포함) 6-(4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코틴산을 고체로서 얻었다. 수득량 1.8 g (29 %).

<1178> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ 1.41 (9H, s), 1.53-1.63 (2H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.64 (3H, s), 3.21-3.28 (2H, m), 4.40-4.44 (2H, m), 8.30 (1H, s), 12.91 (1H, br s).

<1179> MS m/z: 350 (M+1).

<1180> (c) 2,2-디메틸프로필 6-[4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

- <1181> 6-(4-(tert-부톡시카보닐)페페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코틴산 (0.845 g, 2.45 mmol), 2,2-디메틸프로판-1-올 (1.30 g, 14.7 mmol), EDCI (2.11 g, 11.0 mmol), HOBr (0.496 g, 3.67 mmol) 및 DIPEA (0.852 mL, 4.89 mmol)의 용액을 80 °C로 2 일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석시키고, 포화 NH₄Cl (3 × 30 mL), 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 실리카 겔을 통해 통과시키고 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (3 % EtOAc/헥산) 2,2-디메틸프로필 6-[4-(tert-부톡시카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 1.02 g (41 %).
- <1182> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.76-1.85 (2H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 2.73 (3H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.56-4.60 (2H, m), 8.32 (1H, s).
- <1183> MS m/z: 416 (M+1).
- <1184> (d) 1-{3-시아노-5-[(2,2-디메틸프로폭시)카보닐]-6-메틸페페리딘-2-일}페페리딘-4-카복실산
- <1185> DCM (10 mL) 중 2,2-디메틸프로필 6-[4-(tert-부톡시카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (0.415 g, 0.999 mmol)의 용액에 0 °C에서 TFA (10 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 2 h 동안 교반시켰다. 농축시켜 1-{3-시아노-5-[(2,2-디메틸프로폭시)카보닐]-6-메틸페페리딘-2-일}페페리딘-4-카복실산을 얻었으며 100% 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.
- <1186> MS m/z: 513 (M+1).
- <1187> (e) 2,2-디메틸프로필 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <1188> DCM (7.0 mL) 중 1-{3-시아노-5-[(2,2-디메틸프로폭시)카보닐]-6-메틸페페리딘-2-일}페페리딘-4-카복실산 (0.120 g, 0.334 mmol), EDCI (0.083 g, 0.434 mmol), 및 HOBr (0.052 g, 0.334 mmol), 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.080 g, 0.401 mmol) 및 DIPEA (0.291 mL, 1.67 mmol)의 용액을 실온에서 20 h 동안 교반시켰다. 농축시킨 이후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화 NH₄Cl (2 × 50 mL), 포화 NaHCO₃ (2 × 50 mL), 식염액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (20 % EtOAc/헥산, 1 % AcOH 포함) 네오펜틸 2,2-디메틸프로필 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.068g (36 %).
- <1189> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (9H, s), 1.77-1.87 (2H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 2.51-2.58 (1H, m), 2.73 (3H, s), 3.17-3.24 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.64-4.67 (2H, m), 6.97 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.70 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.29 (1H, br s), 8.32 (1H, s).
- <1190> MS m/z: 540 (M+1).
- <1191> 실시예 55
- <1192> 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-[4-({[(5-메틸-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트
- <1193> 2,2-디메틸프로판-1-올로부터 2,2-디메틸프로필 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (실시예 67)를 제조한 방법론을 사용하여, 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-[4-({[(5-메틸-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트를 이소프로필 알콜로부터 제조하였다.
- <1194> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (6H, d, J= 6.3 Hz), 1.76-1.86 (2H, m), 1.95-1.99 (2H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.15-3.22 (2H, m), 4.64-4.67 (2H, m), 5.16-5.22 (1H, m), 6.97 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.70 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.07 (1H, br s), 8.32 (1H, s).
- <1195> MS m/z: 512 (M+1).
- <1196> 실시예 56
- <1197> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(3-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트
- <1198> (a) 에틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부타노에이트

<1199> 에틸 3-옥소부타노에이트 (250 mL, 1961 mmol)를 r.t에서 교반시키고 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (327 mL, 2452 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 r.t에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 툴루엔 (3×300 mL)으로 공비시키고 높은 진공 하에 방치하여 에틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부타노에이트를 오일로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 363 g (100%).

<1200> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.32 (3H, s), 3.02 (6H, br s), 5.22 (2H, s), 7.29-7.43 (5H, m), 7.70 (1H, s).

<1201> MS m/z: 186 (M+1).

<1202> (b) 에틸 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로파리딘-3-카복실레이트

<1203> 2-시아노아세트아미드 (33.0 g, 392 mmol)를 THF (250 mL) 중에 혼탁시키고 THF (500 mL) 중의 NaH (미네랄 오일 중 60 % 분산액, 16.5 g, 412 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 2 h 동안 r.t에서 교반시키고 이어서 THF (250 mL) 중에 혼탁시킨 에틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부타노에이트 (72.6 g, 392 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 r.t에서 16 h 동안 교반시키고 이후 아세트산으로 pH 6까지 산성화시켰다. 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었으며, 이것을 1 N HCl (1000 mL)에 혼탁시키고 30 분 동안 교반시켰다. 혼탁액을 여과시키고 생성물을 고체로서 수집하였으며, 이것을 툴루엔 (3×1000 mL)으로 공비시켜 에틸 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로파리딘-3-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 75.3 g (93%).

<1204> ^1H NMR (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): δ 1.36 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.62 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.71 (1H, s), 12.79 (1H, br s).

<1205> (c) 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1206> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로파리딘-3-카복실레이트 (70.33 g, 341.1 mmol)를 POCl_3 (124.5 mL, 1364 mmol) 중에 혼탁시키고 그 시스템을 100 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 r.t로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 희석시키고 얼음 안에 쏟아부었다. 2-상 혼합물을 r.t에서 교반시키고 모든 POCl_3 가 가수분해될 때까지 고체 K_2CO_3 로 천천히 켄칭시켰다. DCM 안에서 수상을 추출하고 유기물을, 건조시키고 (MgSO_4), 실리카 플러그를 통해 통과시켰다. 유기물을 감압 하에서 농축시켜 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 61 g (80%).

<1207> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.91 (3H, s), 4.40 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.49 (1H, s).

<1208> (d) 1-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산

<1209> 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (50.98 g, 227 mmol), 아제티딘-3-카복실산 (24.09 g, 238 mmol) 및 DIPEA (118.9 mL, 681 mmol)를 EtOH (250 mL) 중에 혼탁시키고 환류시키면서 1 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 r.t로 냉각시키고 물 (3000 mL) 중 KHSO_4 (154.5 g, 1135 mmol)에 적가하였다. 여과시킴으로써 고체를 수집하고 진공 하에서 건조시켜 1-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산을 고체로서 얻었으며, 이것를 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 65.33 g (100%).

<1210> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.72 (3H, s), 3.59-3.68 (1H, m), 4.31 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.55-4.68 (4H, m), 8.28 (1H, s).

<1211> MS m/z: 290 (M+1).

<1212> (e) 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-((3-메틸페닐)설포닐)아미노]카보닐]아제티딘-1-일]니코티네이트

<1213> 3-메틸벤젠설폰아미드 (0.100 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 방법 A에 따라 제조하였다. 수득량: 0.028 g (25%).

<1214> ^1H NMR (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): 6, 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.49 (1H, m), 4.13 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.66 (2H, s), 7.46 (2H, m), 8.20 (1H, s),

- <1215> MS m/z: 443 (M+1)
- <1216> 실시예 57
- <1217> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트
- <1218> 에틸 6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트디하이드로클로라이드 (0.150 g, 0.576 mmol)와 DIPEA (0.502 mL, 2.88 mmol)를 CH₂Cl₂ (2 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 4-클로로벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.103 mL, 0.692 mmol)를 천천히 첨가하고 그 시스템을 2 h 동안 실온에서 교반시켰다. EtOAc (40 mL)를 첨가하고 수득한 유기물을 포화 NaHCO₃ (1 × 30 mL) 및 포화 NH₄Cl (1 × 30 mL)로 세척하였다. 이후 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 40 % EtOAc 이후 헥산 중 50 % EtOAc, 0.5 % AcOH 포함) 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)아제티딘-1-일]니코티네이트 생성물을 고체로서 얻었다. 수득량: 0.224 g (62.5 %).
- <1219> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (3H, t, J= 7.1 Hz), 2.72 (3H, s), 4.15-4.27 (2H, m), 4.32 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.61-4.77 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.53-7.62 (2H, m), 7.64-7.73 (1H, m), 7.84-7.93 (2H, m), 8.29 (1H, s).
- <1220> MS m/z: 444 (M+1).
- <1221> 실시예 58
- <1222> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-(메틸아미노)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드
- <1223> (a) 5-에틸-1,3-옥사졸-4-카복실산
- <1224> 에틸 5-에틸-1,3-옥사졸-4-카복실레이트 [European Journal of Med. Chem. 1987, 22, 283] (56.9 g, 336 mmol)를 EtOH (700 mL) 중에 혼탁시키고 물 (300 mL) 중 NaOH (33.6 g, 841 mmol)의 용액을 열음 조 냉각시키면서 첨가하고 그 시스템을 실온에서 14 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 농축시킨 수용액을 conc. HCl로 pH 1로 산성화시키고 DCM 안에서 추출하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었으며 (45.2 g) 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다.
- <1225> (b) 5-에틸-1,3-옥사졸
- <1226> 5-에틸-1,3-옥사졸-4-카복실산 (45.1 g, 320 mmol)과 산화구리(II) (1.3 g, 16 mmol)를 퀴놀린 (46 mL)과 조합시켰다. 약한 감압하에서 중류-헤드 온도 100 °C 이하에서 반응 혼합물로부터 생성물을 중류시켰다. 순수한 생성물을 함유하는 중류 분획에서(NMR로 측정) 5-에틸-1,3-옥사졸을 투명한 액체로서 수득하였다. 수득량: 27 g (87%).
- <1227> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (3H, t, J= 7.6 Hz), 2.69 (2H, q, J= 7.6 Hz), 6.75 (1H, s), 7.76 (1H, s).
- <1228> (c) 메틸 1-(6-클로로파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트
- <1229> 2,6-디클로로파리딘 (45.00 g, 304 mmol), 메틸 파페리딘-4-카복실레이트 (43.1 mL, 319 mmol) 및 DIPEA (106 mL, 608 mmol)를 DMF (350 mL) 중에 혼탁시키고 120 °C에서 HPLC 분석에 의해 관찰한 출발 물질이 완전히 소비될 때까지 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 조 물질을 DCM (500 mL)과 1N HCl (250 mL) 사이에서 분배시키고 유기물을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (용출액 10 % EtOAc/헥산) 메틸 1-(6-클로로파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 54.51 g (70 %).
- <1230> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.68-1.82 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 6.50 (1H, d, J= 8.4 Hz), 6.57 (1H, d, J= 7.5 Hz), 7.34-7.41 (1H, m).
- <1231> MS m/z: 255 (M+1).

<1232> (d) 메틸 1-(6-클로로-5-아이오도페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1233> 메틸 1-(6-클로로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트(24.16 g, 94.85 mmol)를 MeCN (400 mL) 중에 용해시키고 N-아이오도석신이미드 (21.34 g, 94.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. HPLC 분석에서 불완전한 반응을 보였다. HPLC 분석에서 완전한 반응 전환을 보일 때까지 추가의 N-아이오도석신이미드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 EtOAc (500 mL)와 sat. 수성 NaHCO₃ (300 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (용출액 10 - 20 % EtOAc/헥산) 메틸 1-(6-클로로-5-아이오도페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 25.77 g (71 %).

<1234> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.68-1.81 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 2.94-3.05 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.11-4.21 (2H, m), 6.32 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.73 (1H, d, J= 8.7 Hz).

<1235> MS m/z: 381 (M+1).

<1236> (e) 메틸 1-(3,6-디클로로-5-아이오도페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1237> 메틸 1-(6-클로로-5-아이오도페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트(2476 g, 65.05 mmol)와 N-클로로석신이미드 (9.56 g, 71.56 mmol)를 MeCN (500 mL) 중에 혼탁시키고 HPLC 분석에 의해 관찰한 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 환류시키면서 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 EtOAc (500 mL)와 포화 수성 NaHCO₃ (300 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (용출액 7.5 % EtOAc/헥산) 메틸 1-(3,6-디클로로-5-아이오도페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 12.93 g (48 %).

<1238> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.81-1.95 (2H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.46-2.57 (1H, m), 2.86-2.98 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.81-3.90 (2H, m), 7.89 (1H, s).

<1239> MS m/z: 415 (M+1).

<1240> (f) 메틸 1-(3,6-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1241> 5-에틸옥사졸 (3.31 g, 34.0 mmol)을 THF (1M, 40 mL) 중에 용해시키고 -78 °C로 냉각시켰다. 내부 온도 -60 °C 이하를 유지시키면서 n-부틸리튬 (24.1 mL, 38.6 mmol)을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 20 분 동안 교반시키고 이후 ZnCl₂ (9.28 g, 68.1 mmol)를 한번에 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 Ar_(g) 벌룬(balloon) 하에 위치시켰다. 초음파 처리로 용액을 균질하게 하였다. THF (40 mL) 중의 용액으로서의 메틸 1-(3,6-디클로로-5-아이오도페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (9.42 g, 22.7 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (2.62 g, 2.27 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 60 °C로 가열하였다. EtOAc (200 mL)를 첨가하고 수득한 유기물을 포화 수성 NH₄Cl (2 × 100 mL) 및 식염액 (1 × 100 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 10% EtOAc로부터 헥산 중 15% EtOAc) 메틸 1-(3,6-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다.

<1242> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23- 1.36 (3H, m), 1.83- 1.97 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.71-2.81 (2H, m), 2.94-3.07 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.98-4.09 (2H, m), 6.90 (1H, s), 8.16 (1H, s).

<1243> MS m/z: 384 (M+1).

<1244> (g) 메틸 1-(6-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4- 카복실레이트

<1245> 메틸 1-(3,6-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (0.840 g, 2.20 mmol)와 소듐 아지도 (0.210 g, 3.30 mmol)를 DMA (15 mL) 중에 용해시키고 그 반응을 70 °C로 14 h 동안 가열하였다. EtOAc (50 mL)를 첨가하고 수득한 유기물을 물 (1 × 30 mL)과 포화 NaHCO₃ (1 × 30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켰다. 정제시키기 않았다.

<1246> (h) 메틸 1-(6-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1247> 메틸 1-(6-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트(0.266 g, 0.681 mmol)를 THF (10 mL)와 H₂O (2.5 mL) 중에 용해시켰다. 아연 분진 (0.445 g, 6.81 mmol)을 첨가하였다. NH₄Cl (10 mL)을 천천히 용액에 첨가하였다. 그 용액을 실온에서 1.5 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고 (셀라이트), EtOAc (40 mL)로 희석시키고, 수득한 유기물을 포화 NH₄OAc (2 × 30 mL) 및 식염액 (1 × 30 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 10 % EtOAc으로부터 헥산 중 20 % EtOAc) 메틸 1-(6-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다.

<1248> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.23 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.61-1.75 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 2.72 (2H, q, J= 7.5 Hz), 2.83-2.94 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.78-3.88 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.20-7.37 (2H, m), 7.83 (1H, s).

<1249> MS m/z: 365 (M+1).

<1250> (i) 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-(메틸아미노)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1251> 메틸 1-(6-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트(0.077 g, 0.210 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 NaH (95%, 0.005 g, 0.210 mmol)를 첨가하고 10 분 동안 교반시켰다. 요오드화메틸 (0.039 mL, 0.629 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. EtOAc (40 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (2 × 30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 15% EtOAc) 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)-6-(메틸아미노)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다.

<1252> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.28 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.84-2.05 (4H, m), 2.48-2.59 (1H, m), 2.71 (2H, q, J= 7.5 Hz), 2.91-3.03 (2H, m), 3.04-3.10 (3H, m), 3.71 (3H, s), 4.00-4.09 (2H, m), 6.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.98-8.08 (1H, m).

<1253> MS m/z: 379 (M+1).

<1254> (j) 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-(메틸아미노)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산

<1255> 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-(메틸아미노)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트(0.052 g, 0.140 mmol), 및 수산화리튬 (1 M, 2.75 mL, 2.75 mmol)을 MeOH (2 mL)와 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 20 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물에 H₂O (10 mL)을 첨가하고 pH 가 pH 2로 낮춰질 때까지 HCl (conc.)을 적가하였다. 그 용액을 EtOAc (3 × 40 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-(메틸아미노)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었으며, 100% 수득률을 가정하여 그대로 사용하였다.

<1256> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.88-2.09 (4H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.71 (2H, q, J= 7.5 Hz), 2.93-3.03 (2H, m), 3.07 (3H, d, J= 4.7 Hz), 3.99-4.10 (2H, m), 6.74 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.00-8.09 (1H, m). MS m/z: 365 (M+1).

<1257> (k) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-(메틸아미노)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드

<1258> 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-(메틸아미노)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산 (0.043 g, 0.117 mmol), EDCI (0.029 g, 0.152 mmol) 및 HOBT (0.021 g, 0.152 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설포아미드 (0.028 g, 0.141 mmol)와 DIPEA (0.102 mL, 0.585 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석시키고 수득한 유기물을 포화 NH₄Cl (2 × 30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 10 % EtOAc, 0.5% AcOH 포함) 1-

[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-(메틸아미노)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.055 g (85.8 %).

<1259> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21-1.37 (3H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.66-2.79 (2H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 3.03-3.14 (3H, m), 4.04-4.19 (2H, m), 6.73-6.80 (1H, 3), 6.93-7.02 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.68-7.76 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.84-7.93 (1H, s), 8.02-8.17 (2H, m).

<1260> MS m/z: 544 (M+1).

<1261> 실시예 59

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{2-옥소-2-[(페닐설포닐)아미노]에틸}페페리딘-1-일)니코티네이트

<1263> 2-(1-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸페리딘-2-일)페페리딘-4-일)아세트산 (0.100 g, 0.302 mmol, 실시예 61 참조), EDCI (0.069 g, 0.302 mmol) 및 HOBT (0.049 g, 0.360 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시키고 이후 벤젠설폰아미드 (0.047 g, 0.302 mmol)와 DIPEA (0.160 mL, 0.91 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석시키고 수득한 유기물을 포화 NH_4Cl (2×30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 역상 HPLC 정제시켜 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{2-옥소-2-[(페닐설포닐)아미노]에틸}페페리딘-1-일)니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.072 g (51 %).

<1264> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20-1.40 (5H, m), 1.71-1.84 (2H, m), 1.94-2.17 (1H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.93-3.06 (2H, m), 4.27-4.35 (2H, m), 4.63-4.73 (2H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 7.99-8.11 (2H, m), 8.32 (1H, s).

<1265> MS m/z: 471 (M+1).

<1266> 실시예 60

에틸 4-아미노-5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트

<1268> (a) 에틸 4-아지도-5,6-디클로로니코티네이트

<1269> 4,5,6-트리클로로니코틴산 (1.28 g, 5.65 mmol)과 소듐 아지도 (0.370 g, 5.69 mmol)를 DMA (10 mL) 중에 용해시키고 r.t에서 16 h 동안 교반시켰다. 아이오도에탄 (0.670 mL, 6.60 mmol)과 탄산칼슘 (3.90 g, 28.25 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 r.t에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석시키고 수득한 유기물을 물 (2×40 mL), 식염액 (1×30 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 에틸 4-아지도-5,6-디클로로니코티네이트를 고체로서 수득하였으며, 100% 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.

<1270> (b) 에틸 4-아미노-5,6-디클로로니코티네이트

<1271> 에틸 4-아지도-5,6-디클로로니코티네이트 (0.700 g, 2.68 mmol)를 1:1 THF/MeOH (10 mL) 중에 용해시켰다. 아연 분진 (0.109 g, 1.66 mmol)을 첨가하고 그 용액을 5 °C로 냉각시켰다. NH_4Cl (2 mL)을 천천히 용액에 첨가하였다. 그 용액을 r.t으로 2 h 동안 가온시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고 (셀라이트), MeOH (50 mL)로 세척하고 농축시켜 에틸 4-아미노-5,6-디클로로니코티네이트를 고체로서 수득하였으며, 100% 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.

<1272> (c) 1-[4-아미노-3-클로로-5-(에톡시카보닐)페리딘-2-일]페페리딘-4-카복실산

<1273> 에틸 4-아미노-5,6-디클로로닉 (0.320 g, 1.36 mmol), 페페리딘 4-카복실산 (0.352 g, 2.72 mmol) 및 DIPEA (11.9 mL, 68.2 mmol)를 DMA (2.5 mL) 중에 용해시키고 120 °C에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 r.t로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc (40 mL) 중에 용해시키고, NH_4Cl (1×40 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 ($\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 1/3으로부터 $\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 2/3, 0.5 % AcOH 포함) 1-[4-아미노-3-클로로-5-(에톡시카보닐)페리딘-2-일]페페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었다. 수득량: 0.154 g (34.5 %).

<1274> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (2H, t, $J= 7.1$ Hz), 1.88-2.07 (4H, m), 2.55-2.62 (1H, m), 2.92-3.01 (2H, m), 3.87-3.90 (2H, m), 4.33 (3H, q, $J= 7.1$ Hz), 8.60 (1H, s).

<1275> MS m/z: 328 (M+1).

<1276> (d) 에틸 4-아미노-5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트

<1277> 에틸 4-아미노-5,6-디클로로니코티네이트 (0.176 g, 0.711 mmol), N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)페페리딘-4-카복스아미드 염산염 (0.25 g, 0.71 mmol, 실시예 158 참조), 및 DIPEA (0.31 mL, 2.5 mmol)를 DMA (1.7 mL) 중에서 조합시키고 95 °C에서 24 hr 동안 가열하였다. 반응을 냉각시키고 EtOAc (75 mL)로 희석시키고 NH_4Cl (2 × 50 mL)의 포화 용액 이어서 물 (30 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO_4) 이후 진공에서 농축시켰다. 존 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (30% EtOAc /헥산으로부터 50% EtOAc 이후 AcOH 를 0.2% 까지 천천히 첨가) 목적하는 생성물, 에틸 4-아미노-5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에틸)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.037 g (10%).

<1278> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 1.85-1.95 (4H, m), 2.37-2.45 (1H, m), 2.89 (2H, t, $J= 11.4$ Hz), 3.93 (2H, d, $J= 13.1$ Hz), 4.33 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 6.96 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 7.70 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 8.57 (1H, s).

<1279> MS m/z: 507 (M+1).

<1280> 실시예 61

<1281> 에틸 6-[4-(2-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)-2-옥소에틸)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1282> (a) 2-(1-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸페페리딘-2-일)페페리딘-4-일)아세트산

<1283> 에틸 6-클로로-5-시아노니코티네이트 (0.500 g, 2.4 mmol), 2-(페페리딘-4-일)아세트산 (0.410 g, 2.80 mmol), 및 DIPEA (2.10 mL, 12.0 mmol)를 DCM (4 mL) 중에 용해시키고 실온에서 8 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (50 mL)와 포화 수성 NaHCO_3 (2 × 30 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액으로 세척하고 (30 mL), 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 정제시키지 않았다.

<1284> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.34-1.42 (5H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.08-2.22 (1H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.03-3.15 (2H, m), 4.31 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.71-4.81 (2H, m), 8.34 (1H, s).

<1285> MS m/z: 332 (M+1).

<1286> (b) 에틸 6-[4-(2-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)-2-옥소에틸)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1287> 2-(1-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸페페리딘-2-일)페페리딘-4-일)아세트산 (0.100 g, 0.302 mmol), EDCI (0.069 g, 0.302 mmol) 및 HOBT (0.049 g, 0.360 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.060 g, 0.302 mmol)와 DIPEA (0.160 mL, 0.91 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석시키고 수득한 유기물을 포화 NH_4Cl (2 × 30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 30 % EtOAc , 0.5% AcOH 포함) 에틸 6-[4-(2-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)-2-옥소에틸)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.052 g (35.0 %).

<1288> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24-1.41 (5H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.08-2.23 (1H, m), 2.23-2.28 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.97-3.09 (2H, m), 4.31 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.68-4.77 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 7.70 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 8.07-8.19 (1H, m), 8.31-8.36 (1H, s).

<1289> MS m/z: 511 (M+1).

실시예 62

에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-1,4-디아제판-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

(a) 에틸 5-시아노-6-(1,4-디아제판-1-일)-2-메틸니코티네이트

에틸 6-클로로-5-시아노니코티네이트 (0.500 g, 2.4 mmol)와 호모페페라진 (0.240 g, 2.40 mmol)을 DCM (4 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DIPEA (0.41 mL, 2.40 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 환류시키면서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (50 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (2 × 30 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액으로 세척하고 (30 mL), 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 정제시키지 않았다. 수득량: 1.04 g (84 %).

MS m/z: 289 (M+1).

b) 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-1,4-디아제판-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

에틸 5-시아노-6-(1,4-디아제판-1-일)-2-메틸니코티네이트 (0.150 g, 0.520 mmol)와 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.250 g, 0.680 mmol)를 DMA (4 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DMAP (0.003 g, 0.026 mmol)과 DIPEA (0.450 mL, 2.60 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 100 °C로 1 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (40 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (2 × 40 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 역상 HPLC로 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-1,4-디아제판-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.125 g (47 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.98-2.147 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.36-3.56 (1H, m), 3.67-3.74 (2H, m), 4.00-4.14 (4H, m), 4.33 (2H, q, J= 7.1 Hz), 6.89 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.34 (1H, s).

MS m/z: 512 (M+1).

실시예 63

에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-2-메틸피페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

(a) tert-부틸 4-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

에틸 6-클로로-5-시아노니코티네이트 (0.500 g, 2.4 mmol), tert-부틸 3-메틸피페라진-1-카복실레이트 (0.480 g, 2.40 mmol), 및 DIPEA (0.41 mL, 2.40 mmol)를 DMF (4 mL) 중에 용해시키고 100 °C에서 8 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (50 mL)와 포화 수성 NaHCO₃ (2 × 30 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액으로 세척하고 (30 mL), 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 정제시키지 않았다.

(b) 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(2-메틸피페라진-1-일)니코티네이트 비스(트리플루오로아세테이트)

tert-부틸 4-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트 (0.200 g, 0.515 mmol)를 DCM (1 mL) 중에 용해시켰다. TFA (0.595 mL, 7.72 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 에틸 6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 비스(트리플루오로아세테이트)를 고체로서 얻었으며, 100% 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.56 (3H, d, J= 7.0 Hz), 2.77 (3H, s), 3.12-3.25 (1H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 4.35 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.58-4.68 (1H, m), 5.01-5.12 (1H, m), 8.42 (1H, s).

(c) 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-2-메틸피페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

6-(3-아미노아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 비스(트리플루오로아세테이트) (0.230 g, 0.480 mmol)와 2,2,2-트리클로로에틸 [(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.230 g, 0.620 mmol)를 DMA (4 mL) 중에

실온에서 용해시켰다. DMAP (0.003 g, 0.024 mmol)과 DIPEA (0.420 mL, 2.40 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 100 °C로 1 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (40 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (2 × 40 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 역상 HPLC로 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-메틸)설포닐]아미노}카보닐)-2-메틸파페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.128 g (52 %).

<1308> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (3H, d, J= 6.6 Hz), 1.39 (3H, t, J= 7.1 Hz), 2.73 (3H, s), 3.20-3.32 (1H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 3.47-3.58 (1H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 3.91-4.03 (1H, m), 4.34 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 4.89-4.98 (1H, m), 6.96 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.68 (1H, d, J= 4.2 Hz), 8.38 (1H, s).

<1309> MS m/z: 512 (M+1).

<1310> 실시예 64

<1311> **에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}-1,4-디아제판-1-일)니코티네이트**

<1312> 에틸 5-시아노-6-(1,4-디아제판-1-일)-2-메틸니코티네이트 (0.100 g, 0.35 mmol, 실시예 62 참조)를 DCM (2 mL) 중에 용해시키고 DPEA (0.30 mL, 1.7 mmol)를 첨가하였다.

<1313> 벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.046 mL, 0.35 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, EtOAc (40 mL)로 희석시키고 포화 수성 NH₄Cl (2 × 25 mL) 및 식염액 (25 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 20-50 % EtOAc 이후 헥산 중 50% EtOAc, 0.5% AcOH 포함) 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}-1,4-디아제판-1-일)니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량 0.134 g (82 %).

<1314> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34-1.43 (3H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.33-3.46 (2H, m), 3.59-3.70 (2H, m), 3.92-4.08 (4H, m), 4.26-4.37 (2H, m), 7.45-7.65 (3H, in), 7.94-8.08 (2H, m), 8.33 (1H, s).

<1315> MS m/z: 472 (M+1).

<1316> 실시예 65

<1317> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸아미노)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드

<1318> (a) **메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트**

<1319> 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설포닐)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트 (0.100 g, 0.230 mmol, 실시예 141 참조), DIPEA (0.81 mL, 4.70 mmol), 및 메틸아민 (2 M, 1.2 mL, 2.3 mmol)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고 60 °C에서 48 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 정제시키지 않았다.

<1320> (b) **1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실산**

<1321> 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트 (0.089 g, 0.230 mmol)와 수산화나트륨 (6 M, 1.78 mL, 10.7 mmol)을 MeOH (1 mL) 중에 용해시키고 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. H₂O (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 pH가 pH 2로 낮춰질 때까지 HCl (conc.)을 적가하였다. 그 용액을 EtOAc (4 × 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었으며, 100% 수득률을 가정하여 그대로 사용하였다.

<1322> (c) **1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸아미노)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드**

<1323> 1-(3-클로로-5-(5-ethy]-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸아미노)파페리딘-4-카복실산 (0.086 g, 0.240 mmol), EDCI (0.054 g, 0.280 mmol) 및 HOBT (0.038 g, 0.280 mmol)를 실온에서 DCM (2 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.056 g, 0.280 mmol)와 TEA (0.160 mL, 1.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석시키고 수득한 유기물을 포화 NH₄Cl (2 × 30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 30 % EtOAc, 0.5% AcOH 포함) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸아미노)파페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.104 g (81 %).

<1324> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.84-2.00 (4H, m), 2.32-2.47 (1H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.18-3.25 (3H, m), 3.79-3.92 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.96 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.70 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.29-8.41 (1H, m), 8.46 (1H, s).

<1325> MS m/z: 545 (M+1).

<1326> 실시예 66

<1327> **에틸 6-[4-((5-클로로-2-티에닐)설포닐)아미노]카보닐]-4-메틸파페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트**

<1328> (a) 1-tert-부틸 4-메틸 파페리딘-1,4-디카복실레이트

<1329> 1-(tert-부톡시카보닐)파페리딘-4-카복실산 (3.00 g, 13 ramol)을 MeOH (50 mL) 중에 용해시키고 TMSCHN₂ (32.7 mL, 헥산 중 2 M 용액, 65 mmol)을 r.t에서 적가하였다. 과량의 반응물을 의미하는 것을 나타내는 노랑 색이 지속될 때까지 TMSCHN₂를 첨가하였다. AcOH를 적가하여 과량의 TMSCHN₂를 켄칭시키고 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 톨루엔 (3 × 30 mL)으로 공비시켜 임의의 소량의 MeOH 또는 AcOH를 제거시켰다. 조 1-tert-부틸 4-메틸 파페리딘-1,4-디카복실레이트를 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<1330> (b) 1-tert-부틸 4-메틸 4-메틸파페리딘-1,4-디카복실레이트

<1331> 디이소프로필아민 (2.40 mL, 17 mmol)을 THF (60 mL) 중에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 헥산 중 부틸 리튬 1.6 M (9.81 mL, 16 mmol)을 적가하고 그 시스템을 0 °C에서 1 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고 THF (30 mL) 중 1-tert-부틸 4-메틸 파페리딘-1,4-디카복실레이트 (3.18 g, 13 mmol)를 30 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 2 h 동안 교반시키고 이후 THF (10 mL) 중의 아이오도메탄 (1.31 mL, 21 mmol)을 한번에 첨가하고 반응 혼합물을 2 h 동안 교반시켰다. 그 시스템을 밤새 r.t으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (100 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (100 mL) 중에서 추출하였다. 수득한 유기물을 식염액으로 세척하고 (70 mL), 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 1-tert-부틸 4-메틸 4-메틸파페리딘-1,4-디카복실레이트를 고체로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<1332> (c) 메틸 4-메틸파페리딘-4-카복실레이트

<1333> 1-tert-부틸 4-메틸 4-메틸파페리딘-1,4-디카복실레이트 (3.37 g, 13.1 mmol)를 THF (15 mL) 중에 혼탁시키고 1,4-디옥산 (65.4 mL, 262 mmol) 중의 4 M HCl을 첨가하고, TLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 반응 혼합물을 r.t에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 고체를 포화 NaHCO₃와 DCM 사이에서 분배시켰다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (용출액 0.5 % TEA, 2 % MeOH / DCM - 1 % TEA, 5 % MeOH / DCM), 메틸 4-메틸파페리딘-4-카복실레이트를 오일로서 얻었다. 수득량: 0.910 g (44%).

<1334> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₁₅): δ 1.23 (3H, s), 1.44-1.55 (2H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.99 (1H, br s). MS m/z: 158 (M+1).

<1335> (d) 4-메틸파페리딘-4-카복실산 염산염

<1336> 메틸 4-메틸파페리딘-4-카복실레이트 (0.300 g, 1.9 mmol)를 THF (30 mL) 중에 혼탁시키고 포타슘 트리메틸실라놀레이트 (2.4 g, 19 mmol)를 첨가하였다. 그 시스템을 환류시키면서 밤새 가열하고 이후 r.t으로 냉각시켰다. 1,4-디옥산 (12 mL, 48 mmol) 중의 4 M HCl을 첨가하고, 그 시스템을 감압 하에서 농축시켜 조 4-메틸파페리딘-

4-카복실산 염산염을 고체로서 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

(e) 1-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]-4-메틸피페리딘-4-카복실산

에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (0.28 g, 1.3 mmol)와 4-메틸피페리딘-4-카복실산 염산염 (0.34 g, 1.9 mmol)을 DMF (20 mL) 중에 혼탁시키고, DIPEA (1.1 mL, 6.3 mmol)를 첨가하였다. HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 반응 혼합물을 r.t에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고 포화 NH₄Cl (70 mL), 물 (2 × 70 mL) 및 식염액 (50 mL)으로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 칼럼 크로마토그래피로 (1:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 1:2 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 1-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]-4-메틸피페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었다. 수득량: 0.179 g (43%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.20 (3H, s), 1.30 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.44-1.54 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.39-3.48 (2H, m), 4.15-4.29 (4H, m), 8.32 (1H, s), 12.52 (1H, br s).

MS m/z: 332 (M+1).

(f) 에틸 6-[4-({[(5-클로로-1-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

1-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (0.100 g, 0.30 mmol), EDCI (0.075 g, 0.39 mmol) 및 HOBT (0.053 g, 0.39 mmol)를 DCM (20 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.084 g, 0.42 mmol)와 DIPEA (d 0.742) (0.32 mL, 1.8 mmol)를 첨가하였다. HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석시키고 포화 NH₄Cl (1 × 30 mL)로 세척하였다. 수득한 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (분배 용출 3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 에틸 6-[4-({[(5-클로로-1-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.153 g (99 %).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.18 (3H, s), 1.30 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.46-1.57 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.39-3.47 (2H, m), 3.99-4.08 (2H, m), 4.24 (2H, q, J= 7.1 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.31 (1H, s).

MS m/z: 511 (M+1).

실시예 67

에틸 6-(3-{{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐}아미노]메틸}아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트

에틸 6-(3-(아미노메틸)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 디하이드로클로라이드 (0.200 g, 0.580 mmol, 실시예 68 참조), 2,2,2-트리클로로에틸 5-클로로티오펜-2-일설포닐카바메이트 (0.260, 0.690 mmol) 및 DIPEA (0.500 mL, 2.90 mmol)를 DMA (5 mL) 중에 용해시키고 실온에서 100 °C에서 3 h 동안 가열하였다. EtOAc (50 mL)를 첨가하고 수득한 유기물을 포화 NH₄Cl (2 × 40 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 40-60 % EtOAc 이후 0.5% AcOH 포함) 이어서 가루화(trituration)시켜 (DCM), 에틸 6-(3-{{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐}아미노]메틸}아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.062 g (21 %).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.29 (3H, t, J= 7.1 Hz), 2.60 (3H, s), 2.76-2.88 (1H, m), 3.92-4.06 (2H, m), 4.17-4.37 (4H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.23 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.60 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.26 (1H, s).

MS m/z: 496 (M-1).

<1350> 실시예 68

<1351> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-[({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)메틸]아제티딘-1-일}니코티네이트

<1352> (a) 에틸 6-(3-((tert-부톡시카보닐아미노)메틸)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1353> 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (1.00 g, 4.5 mmol), tert-부틸 아제티딘-3-일메틸카바메이트 (0.99 g, 5.30 mmol), 및 DIPEA (3.90 mL, 22.0 mmol)를 DCM (20 mL) 중에 용해시키고 실온에서 2 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 EtOAc (40 mL)로 희석시켰다. 수득한 유기물을 포화 NH₄Cl (2 × 30 mL), H₂O (1 × 20 mL), 식염액 (1 × 30 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 25로부터 35 % EtOAc) 에틸 6-(3-((tert-부톡시카보닐아미노)메틸)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 1.49 g (90 %)<1354> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.45 (9H, s), 2.70 (3H, s), 2.88-2.99 (1H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 4.02-4.14 (2H, m), 4.30 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.39-4.50 (2H, m), 4.64-4.76 (1H, m), 8.26 (1H, s).

<1355> MS m/z: 375 (M+1).

<1356> (b) 에틸 6-(3-(아미노메틸)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 디하이드로클로라이드

<1357> 에틸 6-(3-((tert-부톡시카보닐아미노)메틸)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (1.50 g, 4.00 mmol)를 HCl (4 M, 20.0 mL, 80.0 mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시키고 감압 하에서 농축시켜 에틸 6-(3-(아미노메틸)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트디하이드로클로라이드를 고체로서 얻었으며, 100 % 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.

<1358> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (3H, 1, J= 7.1 Hz), 2.60 (3H, s), 2.94-3.05 (1H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 4.11-4.19 (2H, m), 4.23 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.34-4.57 (2H, m), 7.93-8.04 (2H, m), 8.29 (1H, s).

<1359> MS m/z: 275 (M+1).

<1360> (c) 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-[({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)메틸]아제티딘-1-일}니코티네이트

<1361> 에틸 6-(3-(아미노메틸)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 디하이드로클로라이드 (0.200 g, 0.580 mmol), 벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.092 mL, 0.690 mmol) 및 DIPEA (0.500 mL, 2.90 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 용해시키고 실온에서 3 h 동안 가열하였다. DCM (50 mL)을 첨가하고 수득한 유기물을 포화 NaHCO₃ (2 × 40 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 40-60 % EtOAc 이후 0.5% AcOH 포함) 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-[({[(페닐설포닐)아미노]카보닐}아미노)메틸]아제티딘-1-일}니코티네이트를 고체로서 얻었다.

<1362> 수득량: 0.249 g (94 %)

<1363> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.29 (3H, t, J= 7.1 Hz), 2.60 (3H, s), 2.70-2.83 (1H, m), 3.21-3.28 (2H, m), 3.87-4.00 (2H, m), 4.17-4.32 (4H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.53-7.70 (3H, m), 7.84-7.93 (2H, m), 8.25 (1H, s).

<1364> MS m/z: 458 (M+1).

<1365> 실시예 69

<1366> 에틸 5-시아노-6-[3-((4-시아노페닐)설포닐]아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트

<1367> 방법 A에 따라 4-시아노-벤젠설폰아미드 (0.070 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.047 g (41%)

<1368> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.25 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.56 (3H, s), 3.55 (1H, ddd, J = 14.5, 8.9, 5.6 Hz), 4.17 (2H, m), 4.18 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.36 (2H, t, J= 9.0 Hz), 8.07 (4H, 1, J= 9.3 Hz) 8.23 (1H,

s)

<1369> MS m/z: 454 (M+1)

<1370> 실시예 70

<1371> 에틸 6-(3-[(2,1,3-벤드옥사디아졸-일설포닐)아미노]카보닐)아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1372> 방법 A에 따라 벤조[1,2,5]옥사디아졸-4-설포산 아미드 (0.078 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.074 g (63%)

<1373> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.21 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.51 (3H, s), 3.33 (1H, m), 4.14 (4H, m), 4.28 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.17 (1H, m), 8.17 (1H, s),

<1374> MS m/z: 471 (M+1)

<1375> 실시예 71

<1376> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-[(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)설포닐]아미노]카보닐]아제티딘-1-일]니코티네이트

<1377> 방법 A에 따라 4-(2H-테트라졸-5-일)-벤젠설포아미드 (0.089 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.020 g (16%).

<1378> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.21 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.51 (3H, s), 3.46 (1H, ddd, $J= 14.5, 9.0, 5.7$ Hz), 4.14 (4H, m), 4.32 (2H, t, $J= 8.7$ Hz), 8.01 (2H, d, $J= 8.5$ Hz), 8.15 (2H, d, $J= 8.5$ Hz), 8.18 (s, 1H)

<1379> MS m/z: 497 (M+1)

<1380> 실시예 72

<1381> 에틸 5-시아노-6-[3-[(4-메톡시페닐)설포닐]아미노]카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트

<1382> 방법 A에 따라 4-메톡시-벤젠설포아미드 (0.078 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.064 g (56%).

<1383> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, $J= 8.9$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J= 8.9$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J= 9.2$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J= 7.1$ Hz, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.25 (t, $J= 7.1$ Hz, 3H).

<1384> MS m/z: 459 (M+1)

<1385> 실시예 73

<1386> 에틸 5-시아노-6-[3-[(3-시아노페닐)설포닐]아미노]카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트

<1387> 방법 A에 따라 3-시아노-벤젠설포아미드 (0.068 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.074 g (65%).

<1388> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.24 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.55 (3H, s), 3.45 (1H, m), 4.17 (4H, m), 4.31 (2H, m), 7.66 (1H, t, $J= 7.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J= 7.7$ Hz), 8.07 (1H, d, $J= 7.9$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.21 (1H, s).

<1389> MS m/z: 454 (M+1)

<1390> 실시예 74

<1391> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-[(2-나프틸설포닐)아미노]카보닐)아제티딘-1-일)니코티네이트

<1392> 방법 A에 따라 나프탈렌-2-설포산 아미드 (0.076 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.082 g (68%).

- <1393> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.20 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.50 (3H, s), 3.50 (1H, m), 4.14 (4H, m), 4.31 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.83 (1H, dd, $J= 8.7, 1.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J= 8.1$ Hz), 8.07 (1H, d, $J= 8.7$ Hz), 8.16 (2H, q, $J= 4.3$ Hz), 8.54 (1H, s),
- <1394> MS m/z: 479 (M+1)
- <1395> 실시예 75
- <1396> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <1397> 방법 A에 따라 2,4-디메틸-티아졸-5-설폰아미드 (0.072 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.073 g (63 %).
- <1398> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 2.57 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.46 (1H, m), 4.19 (4H, m), 4.36 (2H, t, $J= 8.4$ Hz), 8.23 (1H, s). MS m/z: 464 (M+1)
- <1399> 실시예 76
- <1400> 에틸 5-시아노-6-(3-[(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일설포닐]아미노]카보닐)아제티딘-1-일)-2-메틸니코티네이트
- <1401> 방법 A에 따라 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-설폰아미드 (0.083 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.082 g (67 %).
- <1402> ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.56 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J= 14.2, 3.1$ Hz), 4.18 (4H, q, $J= 7.2$ Hz), 4.28 (4H, dd, $J= 10.9, 4.8$ Hz), 4.36 (2H, t, $J= 9.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J= 8.5$ Hz), 7.36 (2H, td, $J= 8.3, 2.1$ Hz), 8.23 (1H, s)
- <1403> MS m/z: 487 (M+1)
- <1404> 실시예 77
- <1405> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({메틸[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트
- <1406> 방법 A에 따라 4,N-디메틸-벤젠설폰아미드 (0.069 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.036 g (31 %).
- <1407> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.19 (3H, s), 4.09 (1H, m), 4.19 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.31 (2H, m), 4.42 (2H, t, $J= 9.0$ Hz), 7.43 (2H, d, $J= 8.3$ Hz), 7.84 (2H, d, $J= 8.3$ Hz), 8.25 (1H, s)
- <1408> MS m/z: 457 (M+1)
- <1409> 실시예 78
- <1410> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(2,4-디클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <1411> 방법 A에 따라 2,4-디클로로-벤젠설폰아미드 (0.085 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.049 g (39 %).
- <1412> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.24 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.55 (3H, s), 3.26 (1H, m), 4.18 (4H, m), 4.33 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J= 8.7$ Hz), 7.66 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J= 8.7$ Hz), 8.21 (1H, s)
- <1413> MS m/z: 497 (M+1)
- <1414> 실시예 79
- <1415> 에틸 6-[3-({[(5-클로로-3-메틸-1-벤조티엔-2-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <1416> 방법 A에 따라 5-클로로-3-메틸-벤조[b]티오펜-2-설폰산 아미드 0.102 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였

다. 수득량: 0.113 g (85 %).

<1417> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.24 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.55 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.43 (1H, m), 4.18 (4H, m), 4.35 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J= 8.3$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J= 8.5$ Hz), 8.21 (1H, s)

<1418> MS m/z: 533 (M+1)

<1419> 실시예 80

<1420> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(4-메틸페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트

<1421> 방법 A에 따라 톨루엔-4-설폰아미드 (0.064 mg, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량 0.060 g (54 %).

<1422> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.24 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.52 (1H, ddd, $J= 14.4, 8.9, 5.6$ Hz), 4.16 (4H, m), 4.35 (2H, t, $J= 8.9$ Hz), 7.39 (2H, d, $J= 8.1$ Hz), 7.78 (2H, d, $J= 8.3$ Hz), 8.23 (1H, s)

<1423> MS m/z: 443 (M+1)

<1424> 실시예 81

<1425> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트

<1426> 방법 A에 따라 4-트리플루오로메틸-벤젠설폰아미드 (0.084 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.084 g (68 %).

<1427> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.24 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.55 (3H, s), 8.23 (1H, s), 3.57 (1H, ddd, $J= 14.4, 8.7, 5.7$ Hz), 4.17 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.36 (2H, t, $J= 9.0$ Hz), 7.99 (2H, d, $J= 7.9$ Hz), 8.12 (2H, d, $J= 8.3$ Hz)

<1428> MS m/z: 497 (M+1)

<1429> 실시예 82

<1430> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(3-나트로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트

<1431> 방법 A에 따라 3-나트로-벤젠설폰아미드 (0.082 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.058 g (49 %).

<1432> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.21 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.52 (3H, s), 3.34 (1H, m), 4.15 (4H, m), 4.28 (2H, m), 7.75 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.19 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.51 (1H, s)

<1433> MS m/z: 474 (M+1)

<1434> 실시예 83

<1435> 에틸 6-[3-({[(3-브로모페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1436> 방법 A에 따라 3-브로모-벤젠설폰아미드 (0.089 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.083 g (65 %).

<1437> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.22 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.53 (3H, s), 3.49 (1H, m), 4.16 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.33 (2H, t, $J= 8.8$ Hz), 7.52 (1H, t, $J= 7.7$ Hz), 7.85 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.20 (1H, s)

<1438> MS m/z: 508 (M+1)

<1439> 실시예 84

<1440> 에틸 6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-3-메틸아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1441> (a) 1-tert-부틸 3-메틸 아제티딘-1,3-디카복실레이트

<1442> 1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산 (2.42 g, 12.0 mmol)을 MeOH (30 mL) 중에 용해시키고 TMSCHN₂ (30.1 mL, 60.1 mmol)를 실온에서 적가하였다 (반응 온도가 약간 상승하였으며 기체가 발생하였다). 과량의 반응물을 의미하는 것을 나타내는 노랑색이 지속될 때까지 TMSCHN₂를 첨가하였다. AcOH를 적가하여 과량의 TMSCHN₂를 켄칭시키고 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 톨루엔 (3 × 20 mL)으로 공비시켜 임의의 납아있는 MeOH와 AcOH를 제거하였다. 조 물질은 100 % 수율을 가정하여 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<1443> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (9H, s), 3.29-3.39 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.07-4.13 (4H, m).

<1444> (b) 1-tert-부틸 3-메틸 3-메틸아제티딘-1,3-디카복실레이트

<1445> DIPA (1.71 mL, 12.1 mmol)를 THF (60 mL) 중에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 부틸 리튬 (6.97 mL, 11.2 mmol)을 적가하고 그 시스템을 0 °C에서 1 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고 THF (30 mL) 중 1-tert-부틸 3-메틸 아제티딘-1,3-디카복실레이트 (2.000 g, 9.29 mmol)의 용액을 30 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 2 h 동안 교반시키고 이후 THF (10 mL) 중 아이오도메탄 (0.928 mL, 14.9 mmol)을 한번에 첨가하고 반응 혼합물을 2 h 동안 교반시켰다. 그 시스템을 실온으로 밤새 가온시켰다. 반응 혼합물을 sat. 수성 NH₄Cl (40 mL)로 켄칭시키고 EtOAc (2 × 100 mL) 안에서 추출하였다. 수득한 유기물을 식염액으로 세척하고 (1 × 100 mL), 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (5 - 10 % EtOAc / 헥산) 1-tert-부틸 3-메틸 3-메틸아제티딘-1,3-디카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.682 g (32 %).

<1446> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (9H, s), 1.56 (3H, s), 3.66-3.72 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.21-4.28 (2H, m).

<1447> (c) 메틸 3-메틸아제티딘-3-카복실레이트 염산염

<1448> 1-tert-부틸 3-메틸 3-메틸아제티딘-1,3-디카복실레이트 (0.682 g, 3.0 mmol)를 THF (15 mL) 중에 혼탁시키고 HCl (15 mL, 59 mmol) (1,4-디옥산 중 4 M)을 첨가하고 tlc 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었으며, 이것을 100 % 수율을 가정하여 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<1449> (d) 에틸 5-시아노-6-(3-(메톡시카보닐)-3-메틸아제티딘-1-일)-2-메틸니코티네이트

<1450> 메틸 3-메틸아제티딘-3-카복실레이트 염산염 (0.49 g, 2.97 mmol)과 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (0.56 g, 2.5 mmol)를 DMF (10 mL) 중에 혼탁시키고 DIPEA (2.2 mL, 12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반시키고 이후 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 조 물질을 EtOAc (100 mL)와 sat. 포화 NH₄Cl (70 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 물 (2 × 50 mL), 식염액 (1 × 50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었으며, 플래시 크로마토그래피로 (15 - 25 % EtOAc / 헥산) 에틸 5-시아노-6-(3-(메톡시카보닐)-3-메틸아제티딘-1-일)-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.752 g (96 %).

<1451> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.64 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.16-4.18 (2H, m), 4.31 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.67-4.69 (2H, m), 8.27 (1H, s).

<1452> MS m/z: 318 (M+1).

<1453> (e) 1-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-카복실산

<1454> 포타슘 트리메틸실라놀레이트 (0.024 g, 0.19 mmol)를 THF (20 mL) 중 에틸 5-시아노-6-(3-(메톡시카보닐)-3-메틸아제티딘-1-일)-2-메틸니코티네이트 (0.050 g, 0.16 mmol)의 실온에서 교반시킨 용액에 첨가하였다. HPLC 분석에서 출발 물질이 완전히 소진되는 것을 보여줄 때까지 반응 혼합물을 교반시켰다. 반응 혼합물을 1 N HCl 안에 쏟아붓고, DCM 안에서 추출시켰다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었으며, 100 % 수율을 가정하여 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<1455> ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.69 (3H, s), 2.71 (3H, s), 4.16–4.24 (2H, m), 4.31 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.69–4.77 (2H, m), 8.28 (1H, s).

<1456> (f) 에틸 6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-3-메틸아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1457> 1-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-카복실산 (0.20 g, 0.66 mmol), EDCI (0.16 g, 0.86 mmol) 및 HOBT (0.12 g, 0.86 mmol)를 DCM (20 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설포아미드 (0.18 g, 0.92 mmol)와 DIPEA (d 0.742) (0.69 mL, 4.0 mmol)를 첨가하였다. HPLC 분석에서 출발 물질이 완전히 소진되는 것을 보여줄 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석시키고 포화 NH₄Cl (1 × 30 mL)로 세척하였다. 수득한 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (구배 용출 3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 에틸 6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)-3-메틸아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.283 g (89 %).

<1458> ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.64 (3H, s), 2.71 (3H, s), 4.16 (2H, d, J= 9.5 Hz), 4.32 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.60 (2H, d, J= 9.5 Hz), 6.98 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.73 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.29 (1H, s), 8.64 (1H, br s).

<1459> MS m/z: 483 (M+1).

<1460> 실시예 85

<1461> 1-[6-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드

<1462> (a) 1-(6-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실산

<1463> MeOH (4.0 mL) 중 메틸 1-(6-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트 (0.300 g, 0.77 mmol, 실시예 58 참조)의 용액을 2 M 수성 NaOH (1.0 mL, 2.0 mmol)와, TLC에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 실온에서 반응시켰다. 2 M 수성 HCl로 pH 2까지 반응을 산성화시키고, EtOAc (3 × 50 mL)로 추출시켰다. 수득한 추출물을 식염액으로 세척하고 (50 mL), 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜 1-(6-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었다. 수득량: 0.26 g (90 %).

<1464> (b) 1-(6-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)-N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)파페리딘-4-카복스아미드

<1465> 1-(6-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실산 (0.256 g, 0.68 mmol), EDCI (0.17 g, 0.88 mmol) 및 HOBT (0.12 g, 0.88 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설포아미드 (0.19 g, 0.95 mmol)와 DIPEA (0.71 mL, 4.1 mmol)를 첨가하였다. HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석시키고 포화 NH₄Cl (1 × 30 mL)로 세척하였다. 수득한 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (구배 용출 3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 1-(6-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)-N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)파페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.287 g (76 %).

<1466> MS m/z: 556 (M+1).

<1467> (c) 1-(6-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)-N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)파페리딘-4-카복스아미드

<1468> 1-(6-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)-N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)파페리딘-4-카복스아미드 (0.287 g, 0.516 mmol)를 THF (10 mL)와 물 (2.5 mL) 중에 실온에서 혼탁시켰다. Zn 분진 (0.337

g, 5.16 mmol)을 첨가하고 이어서 포화 수성 NH₄Cl (10 mL)을 첨가하였다. HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 회색시키고 포화 NH₄Cl (1 × 30 mL)로 세척하였다. 수득한 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (구배 용출 3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 1-(6-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)-N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)파페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.197 g (72 %).

<1469> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.79-1.97 (4H, m), 2.36-2.44 (1H, m), 2.72 (2H, q, J= 7.6 Hz), 2.78-2.88 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.96 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.70 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.91 (1H, s). MS m/z: 530 (M+1).

<1470> 실시예 86

<1471> 에틸 6-[3-{{(3-브로모-5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1472> 방법 A에 따라 3-브로모-5-클로로카이오펜-2-설포닐아미드 (0.103 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.034 g (29 %).

<1473> ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 1.29 (3H, t, J= 7.1 Hz), 2.61 (3H, s), 3.32 (1H, m, 물에 의해 중첩됨), 4.23 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.28 (2H, m), 4.40 (2H, m), 7.29 (1H, s), 8.27 (1H, s)

<1474> MS m/z: 549 (M+1)

<1475> 실시예 87

<1476> 에틸 6-(3-{{(2,1,3-벤조티아디아졸-4-일설포닐)아미노}카보닐}아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1477> 방법 A에 따라 2,1,3-벤조티아디아졸-4-설포닐아미드 (0.091 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.063 g (62 %).

<1478> ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 1.28 (3H, t, J= 7.1 Hz), 2.58 (3H, s), 3.47 (1H, m), 4.14 (2H, m), 4.22 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.35 (2H, m). 7.87 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.33 (2H, m)

<1479> MS m/z: 487 (M+1)

<1480> 실시예 88

<1481> 에틸 5-시아노-6-[3-{{(2,5-di메틸-3-푸릴)설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트

<1482> 방법 A에 따라 2,5-디메틸-푸란-3-설포닐아미드 (0.086 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.036 g (38 %).

<1483> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.25 (3H, t, J= 7.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.54 (1H, m), 4.19 (4H, m), 4.38 (2H, t, J= 9.0 Hz), 6.26 (1H, s), 8.24 (1H, s), 12.21 (1H, s)

<1484> MS m/z: 447 (M+1)

<1485> 실시예 89

<1486> 에틸 6-[3-{{(6-클로로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일)설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<1487> 방법 A에 따라 6-클로로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-설포닐아미드 (0.094 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.058 g (54 %).

<1488> ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 1.29 (4H, t, J= 7.1 Hz), 2.60 (3H, s), 4.22 (4H, m), 4.36 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.98 (1H, d, J= 4.4 Hz), 8.25 (1H, s) MS m/z: 509 (M+1)

<1489> 실시예 90

- <1490> 에틸 5-시아노-6-(3-[(2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-일설포닐)아미노]카보닐}아제티딘-1-일)-2-메틸니코티네이트
- <1491> 방법 A에 따라 2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-설포닐아미드 (0.072 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.048 g (49%).
- <1492> ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.60 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.56 (1H, m), 4.23 (4H, m), 4.40 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.66 (2H, t, J = 8.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.78 (1H, s),
- <1493> MS m/z: 471 (M+1)
- <1494> 실시예 91
- <1495> 에틸 5-시아노-6-[3-([(4-플루오로페닐)설포닐]아미노]카보닐}아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <1496> 방법 A에 따라 4-플루오로-벤젠설포닐아미드 (0.073 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.036 g (38%).
- <1497> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.56 (3H, s), 3.53 (1H, m), 4.18 (4H, m), 4.36 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.43 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.97 (2H, dd, J = 8.9, 5.2 Hz), 8.23 (1H, s)
- <1498> MS m/z: 447 (M+1)
- <1499> 실시예 92
- <1500> 에틸 6-[3-([(5-클로로-3-티에닐)설포닐]아미노]카보닐}아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <1501> 방법 A에 따라 5-클로로-3-티에닐설포닐아미드 (0.065 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.071 g (72%).
- <1502> ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.61 (3H, s), 3.48 (1H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.25 (2H, m), 4.40 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.54 (1H, m), 8.28 (1H, s)
- <1503> MS m/z: 469 (M+1)
- <1504> 실시예 93
- <1505> 에틸 5-시아노-6-[3-([(5-이소옥사졸-5-일-2-티에닐)설포닐]아미노]카보닐}아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <1506> 방법 A에 따라 5-클로로-3-티에닐설포닐아미드 (0.065 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.071 g (72%).
- <1507> ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.61 (3H, s), 3.48 (1H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.25 (2H, m), 4.40 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.54 (1H, m), 8.28 (1H, s)
- <1508> MS m/z: 469 (M+1)
- <1509> 실시예 94
- <1510> 에틸 6-[3-([(3-클로로페닐)설포닐]아미노]카보닐}아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <1511> 방법 A에 따라 3-클로로-벤젠설포닐아미드 (0.043 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.032 g (33%).
- <1512> ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 8.27 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.39 (2H, m), 4.23 (4H, m), 3.52 (1H, m), 2.60 (3H, s)
- <1513> MS m/z: 463 (M+1)
- <1514> 실시예 95

- <1515> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(2-플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <1516> 방법 A에 따라 2-플루오로-벤젠설폰아미드 (0.074 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.016 g (17 %).
- <1517> ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 8.27 (1H, s), 7.92 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.72 (1H, m), 7.40 (2H, dd, J = 26.4, 10.8 Hz), 4.41 (2H, m), 4.22 (4H, m), 3.55 (1H, m), 2.60 (3H, s)
- <1518> MS m/z: 447 (M+1)
- <1519> 실시예 96
- <1520> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(5-이소옥사졸-3-일-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <1521> 방법 A에 따라 5-이소옥사졸-3-일티오펜-2-설폰아미드 (0.087 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.090 g (86 %).
- <1522> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.56 (3H, s), 3.44 (1H, m), 4.18 (4H, m), 4.35 (2H, m), 7.02 (1H, m), 7.63 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.67 (1H, s)
- <1523> MS m/z: 502 (M+1)
- <1524> 실시예 97
- <1525> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(3-플루오로페닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <1526> 방법 A에 따라 3-플루오로벤젠설폰아미드 (0.076 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.055 g (59 %).
- <1527> ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.60 (3H, s), 3.58 (1H, dd, J = 14.4, 3.2 Hz), 4.23 (4H, m), 4.40 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, m), 7.69 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.27 (1H, s)
- <1528> MS m/z: 447 (M+1)
- <1529> 실시예 98
- <1530> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-[(페닐설포닐]아미노]카보닐)아제티딘-1-일)니코티네이트
- <1531> 방법 A에 따라 벤젠설폰아미드 (0.060 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.075 g (70 %).
- <1532> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.24 (3H, t; J = 7.2 Hz), 2.55 (3H, s), 3.47-3.57 (1H, m), 4.11-4.22 (2H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.2), 4.30-4.40 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.87-7.92 (2H, m), 8.23 (1H, s)
- <1533> MS m/z: 429(M+1)
- <1534> 실시예 99
- <1535> 에틸 6-[3-({[(4-브로모-5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <1536> 방법 A에 따라 4-브로모-5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.105 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.139 mg (100 %).
- <1537> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.54 (3H, s), 3.33 (1H, m), 4.16 (4H, m), 4.32 (2H, m), 7.47 (1H, s), 8.20 (1H, s)
- <1538> MS m/z: 548 (M+1)
- <1539> 실시예 100
- <1540> 에틸 6-[3-({[(5-브로모-6-클로로페리딘-3-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

트

- <1541> 방법 A에 따라 5-브로모-6-클로로파리딘-5-설폰아미드 (0.115 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.016 g (12%).
- <1542> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.56 (3H, s) 3.3 (1H, m, 물에 의해 중첩됨), 4.18 (4H, m), 4.32 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.68 (1H, s)
- <1543> MS m/z: 543 (M+1)
- <1544> 실시예 101
- <1545> 에틸 6-[3-({[(5-브로모-2-티에닐)설폰닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <1546> 방법 A에 따라 5-브로모-티오펜-2-설폰산 아미드 (0.097 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.132 g (100%).
- <1547> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.57 (3H, s), 3.45 (1H, m), 3.45 (1H, ddd, J = 14.4, 8.8, 5.7 Hz), 4.19 (4H, m), 4.36 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.47 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.23 (1H, s)
- <1548> MS m/z: 514 (M+1)
- <1549> 실시예 102
- <1550> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(5-파리딘-2-일-2-티에닐)설폰닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트
- <1551> 방법 A에 따라 5-파리딘-2-일-티오펜-2-설폰산 아미드 (0.073 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.045 g (35%).
- <1552> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.54 (3H, s), 3.58 (1H, dd, J = 14.2, 3.1 Hz), 4.19 (4H, m), 4.38 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 7.3, 5.0 Hz), 7.81 (2H, dd, J = 16.7, 4.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 15.5, 1.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.6 Hz)
- <1553> MS m/z: 512 (M+1)
- <1554> 실시예 103
- <1555> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(2,5-디클로로-3-티에닐)설폰닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <1556> 방법 A에 따라 2,5-디클로로-티오펜-3-설폰산 아미드 (0.082 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.027 g (21%).
- <1557> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 3.41 (1H, m), 4.19 (4H, m), 4.36 (2H, m), 7.25 (1H, s), 8.23 (1H, s),
- <1558> MS m/z: 503 (M+1)
- <1559> 실시예 104
- <1560> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(4,5-디클로로-2-티에닐)설폰닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <1561> 방법 A에 따라 4,5-디클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.108 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.094 g (75%).
- <1562> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.57 (3H, s), 3.36 (1H, m), 4.19 (4H, m), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.54 (1H, s), 8.23 (1H, s). MS m/z: 503 (M+1)
- <1563> 실시예 105
- <1564> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(3-(트리플루오로메틸)페닐)설폰닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트
- <1565> 방법 A에 따라 3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드 (0.092 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량:

0.009 g (7 %).

<1566> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 2.55 (3H, s), 3.57 (1H, ddd, $J = 14.5, 8.9, 5.7$ Hz), 4.18 (4H, m), 4.36 (2H, t, $J= 9.0$ Hz), 7.88 (1H, t, $J= 7.9$ Hz), 8.10 (1H, d, $J= 7.9$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J= 7.5$ Hz), 8.23 (1H, s),

<1567> MS m/z: 497 (M+1)

<1568> 실시예 106

에틸 6-(3-{{(1-벤조티엔-3-일설포닐)아미노}카보닐}아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트

방법 A에 따라 1-벤조티오펜-3-설폰아미드 (0.081 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.013 g (11 %).

<1571> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.24 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.53 (3H, s), 3.48 (1H, m), 4.09 (2H, m), 4.17 (3H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.33 (2H, m), 7.49 (2H, m), 8.10 (2H, t, $J= 8.9$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.63 (1H, m)

<1572> MS m/z: 485 (M+1)

<1573> 실시예 107

에틸 6-[3-{{(2-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐}아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

방법 A에 따라 2-클로로벤젠설폰아미드 (0.075 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.092 g (80 %).

<1576> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.24 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.56 (3H, s), 3.50 (1H, m), 4.18 (4H, m), 4.37 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.59 (2H, s), 8.05 (1H, d, $J= 7.9$ Hz), 8.22 (1H, s),

<1577> MS m/z: 463 (M+1)

<1578> 실시예 108

에틸 5-시아노-6-[3-{{(2,5-디메틸-3-티에닐)설포닐}아미노}카보닐}아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트

방법 A에 따라 2,5-디메틸티오펜-3-설폰아미드 (0.085 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.019 g (17 %).

<1581> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.57 (6H, s), 3.55 (1H, m), 4.19 (4H, m), 4.38 (2H, m), 6.93 (1H, s), 8.24 (1H, s), MS m/z: 463 (M+1)

<1582> 실시예 109

에틸 5-시아노-6-[3-{{(3-메톡시페닐)설포닐}아미노}카보닐}아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트

방법 A에 따라 3-메톡시벤젠설폰아미드 (0.083 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.011 g (10 %).

<1585> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 2.58 (3H, s), 3.53 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.18 (4H, m), 4.36 (2H, t, $J= 9.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J= 8.1$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.48 (2H, dt, $J= 15.8, 8.0$ Hz), 8.23 (1H, s)

<1586> MS m/z: 459 (M+1)

<1587> 실시예 110

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{{(3-티에닐설포닐)아미노}카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트

방법 A에 따라 티오펜-3-설폰아미드 (0.066 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.059 g (54 %).

- <1590> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.50 (3H, s), 3.56 (1H, m), 4.19 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 5.1, 3.1$ Hz), 8.24 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 12.30 (1H, s)
- <1591> MS m/z: 435 (M+1)
- <1592> 실시예 111
- <1593> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-[(2-티에닐설포닐)아미노]카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트
- <1594> 방법 A에 따라 티오펜-2-설폰아미드 (0.087 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.088 g (81%).
- <1595> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.56 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 14.2, 3.1$ Hz), 4.19 (4H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.12 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 7.92 (1H, m), 8.23 (1H, s),
- <1596> MS m/z: 435 (M+1)
- <1597> 실시예 112
- <1598> 1-[4-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드
- <1599> (a) 5,6-디클로로-N-(2-하이드록시부틸)니코틴아미드
- <1600> 5,6-디클로로니코틴산 (20.0 g, 104 mmol), EDCI (26.0 g, 135 mmol) 및 HOBr (18.3 g, 135 mmol)를 DCM (500 mL) 중에 r.t에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 r.t에서 90 분 동안 가열시키고 이후 1-아미노부탄-2-올 (15.0 g, 156 mmol)과 DIPEA (54.4 mL, 313 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t에서 18 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (400 mL)으로 희석시키고 수득한 유기물을 포화 NH_4Cl (2×100 mL), 포화 NaHCO_3 (2×100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 5,6-디클로로-N-(2-하이드록시부틸)니코틴아미드를 고체로서 얻었으며, 100% 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.
- <1601> (b) 5,6-디클로로-N-(2-옥소부틸)니코틴아미드
- <1602> 옥살릴 클로라이드 (16.3 mL, 187 mmol)를 DCM (500 mL) 중에 용해시키고 -78°C 로 냉각시켰다. DMSO (26.3 mL, 374 mmol)를 적가하고 -78°C 에서 10 분 동안 교반시켰다. 5,6-디클로로-N-(2-하이드록시부틸)니코틴아미드 (30 g, 94 mmol)를 DCM / DMSO (3:1) 중에 용해시키고 그 용액에 천천히 첨가하였다. 그 용액을 -78°C 에서 30 분 동안 교반시켰다. TEA (65.2 mL, 467 mmol)를 용액에 첨가하고 30 분 동안 교반시켰다. 그 용액을 r.t으로 가온시키고 3 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (200 mL)으로 희석시키고 수득한 유기물을 물 (2×200 mL), 식염액 (2×200 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 5,6-디클로로-N-(2-옥소부틸)니코틴아미드를 고체로서 얻었으며, 100% 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.
- <1603> (c) 2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘
- <1604> 5,6-디클로로-N-(2-옥소부틸)니코틴아미드 (26.7 g, 78 mmol)와 POCl_3 (59.6 g, 389 mmol)을 DMF (500 mL) 중에 용해시키고 90°C 에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음 안에 쏟아부었다. pH가 $\text{pH} > 8$ 로 상승할 때까지 고체 NaHCO_3 를 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 희석시키고 수득한 수상을 EtOAc (3×400 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 고체로서 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 ($\text{EtOAc}/\text{헥산}, 1/9$) 2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘을 고체로서 얻었다. 수득량: 7.08 g (37%).
- <1605> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.78 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 6.91 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J = 1.9$ Hz) 8.29 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).
- <1606> MS m/z: 244 (M+1).

<1607> (d) 2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸티오)파리딘

<1608> n-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 7.14 mL, 17 mmol)을 THF (5 mL) 중의 디이소프로필아민 (2.62 mL, 19 mmol)에 0 °C에서 적가하였다. 그 용액을 0 °C에서 30 분 동안 교반시키고 이후 -78 °C로 냉각시켰다. THF (30 mL) 중의 2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘 (3.50 g, 14 mmol)을 그 용액에 첨가하고 반응을 -78 °C에서 1 h 동안 교반시켰다. 5-메틸 메탄설포노티오에이트 (1.77 mL, 19 mmol)를 첨가하고 그 용액을 r.t으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (100 mL)로 희석시켰다. 그 용액을 EtOAc (3 × 50 mL)로 세척하였다. 수득한 유기물을 식염액으로 세척하고 (1 × 50 mL), 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 고체로서 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (15% EtOAc/헥산으로부터 20% EtOAc/헥산) 2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸티오)파리딘을 고체로서 얻었다. 수득량: 2.71 g (65%).

<1609> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (2H, t, J= 7.6 Hz), 2.35 (3H, s), 2.79 (2H, q, J= 7.6 Hz), 6.98 (1H, s), 8.58 (1H, s).

<1610> MS m/z: 290 (M+1).

<1611> (e) 메틸 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸티오)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복실레이트

<1612> 2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸티오)파리딘 (3.11 g, 11 mmol), 메틸 파페리딘-4-카복실레이트 (2.00 g, 14 mmol) 및 DIPEA (3.75 mL, 22 mmol)를 DMA (50 mL) 중에 용해시키고 120 °C로 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 r.t으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, NH₄Cl (2 × 60 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 고체로서 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (1:5 EtOAc/헥산으로부터 1:3 EtOAc/헥산) 메틸 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸티오)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 4.26 g (88%).

<1613> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (2H, t, J= 7.6 Hz), 1.88-2.06 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.51- 2.58 (1H, m), 2.76 (3H, q, J= 7.6 Hz), 2.93-2.99 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.81-3.92 (2H, m), 6.91 (1H, s), 8.43 (1H, s).

<1614> MS m/z: 396 (M+1).

<1615> (f) 메틸 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)파리딘-1-일]파페리딘-4-카복실레이트

<1616> 메틸 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸티오)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복실레이트 (2.12 g, 5.4 mmol)를 DMF (500 mL) 중에 용해시키고 3-클로로벤젠카보페옥소산 (2.64 g, 10.7 mmol)을 천천히 r.t에서 첨가하였다. 그 용액을 r.t에서 4 h 동안 교반시켰다. 3-클로로벤젠카보페옥소산 (1.32 g, 5.35 mmol)을 천천히 r.t에서 3 h 동안 첨가하였다. 포화 Na₂S₂O₃ (30 mL)를 첨가하고 그 용액을 5 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (40 mL)로 희석시키고 수득한 유기물을 분리시키고 NaOH (1M, 2 × 40 mL), 식염액 (1 × 30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (1:2 EtOAc/헥산) 메틸 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 2.71 g (65%).

<1617> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (1H, t, J= 7.5 Hz), 1.83-2.08 (4H, m) 2.52-2.61 (1H, m), 2.75 (2H, q, J= 7.5 Hz), 2.93-3.00 (1H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.86-4.01 (2H, m), 6.87 (1H, s), 8.51 (1H, s). MS m/z: 412 (M+1).

<1618> (g) 메틸 1-[4-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복실레이트

<1619> 메틸 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복실레이트 (0.150 g, 0.36 mmol)와 소듐 아지도 (0.026 g, 0.40 mmol)를 DMA (1 mL) 중에 용해시키고 r.t에서 48 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석시키고 수득한 유기물을 분리하고 물 (2 × 40 mL), 식염액 (1 × 30 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 메틸 1-[4-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-

1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었으며, 100% 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.

(h) 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산

메틸 1-(4-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트(0.170 g, 0.435 mmol), 및 수산화리튬 (1 M, 4.35 mL, 4.35 mmol)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고 실온에서 22 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물에 H₂O (10 mL)을 첨가하고 pH가 pH 2로 하강할 때까지 HCl (conc.)을 적가하였다. 그 용액을 EtOAc (4 × 40 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었으며, 100% 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.88-2.02 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 2.77 (2H, q, J= 7.6 Hz), 2.95-3.07 (2H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 6.93 (1H, s), 8.58 (1H, s).

MS m/z: 377 (M+1).

(i) 1-(4-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)-N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)페페리딘-4-카복스아미드

1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산 (0.160 g, 0.420 mmol), EDCI (0.098 g, 0.510 mmol) 및 HOBT (0.069 g, 0.510 mmol)를 실온에서 DCM (2 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설포닐아미드 (0.084 g, 0.420 mmol)와 TEA (0.300 mL, 2.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 회석시키고 수득한 유기물을 포화 NH₄Cl (2 × 30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 30 % EtOAc, 0.5% AcOH 포함) 1-(4-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)-N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)페페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.165 g (70 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.83-1.99 (4H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 2.77 (2H, q, J= 7.5 Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.89-4.00 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.67-7.73 (1H, m), 8.55 (1H, s).

MS m/z: 556 (M+1).

(j) 1-4-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-1-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드

1-(4-아지도-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)-N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)페페리딘-4-카복스아미드 (0.100 g, 0.180 mmol)를 THF (0.900 mL) 중에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 아연 분진 (0.059 g, 0.900 mmol)을 첨가하였다. NH₄Cl (0.900 mL)을 천천히 용액에 첨가하였다. 그 용액을 실온으로 0.5 h 동안 가온시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고 (셀라이트), EtOAc (40 mL)로 회석시키고 수득한 유기물을 포화 NH₄OAc (1 × 30 mL) 및 식염액 (1 × 30 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켰다. 가루화시켜 (헥산 중 17% DCM 및 헥산 중 17% Et₂O) 1-[4-아미노-3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.087 g (91 %).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.19-1.28 (3H, m), 1.53-1.68 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.69-2.83 (4H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 8.41 (1H, s).

MS m/z: 531 (M+1).

실시예 113

tert-부틸 5-클로로-6-[4-((5-클로로-2-티에닐)설포닐)아미노]카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트

(a) 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)니코틴산

DMA (350 mL) 중 5,6-디클로로니코틴산 (50.0 g, 260 mmol)과 메틸 페페리딘-4-카복실레이트 (46.6 g, 325

mmol)의 혼탁액을 HPLC 분석에 의해 관찰되는 5,6-디클로로니코틴산이 완전히 소진될 때까지 120 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, DCM (100 mL)으로 희석시키고, 1N HCl (400 mL), 식염액 (400 mL)으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에서 농축시켜 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)니코틴산을 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 75.1 g (96 %).

(b) tert-부틸 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)니코티네이트

THF (100 mL) 중 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)니코틴산 (2.01 g, 6.73 mmol)과 tert-부틸 N,N'-디이소프로필카바미이미테이트 (21.6 g, 107 mmol)의 용액을 환류시키면서 1 h 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 이후, 얻어진 침전을 실리카 겔을 통해 여과시킴으로써 제거하고 폐기하였다. 상청액을 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (5 % EtOAc/헥산) tert-부틸 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 1.91 g (80 %).

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.52-2.60 (1H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 8.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS m/z: 355 (M+1).

(c) 포타슘 1-(5-(tert-부톡시카보닐)-3-클로로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

Et_2O (25 mL) 중 tert-부틸 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)니코티네이트 (0.303 g, 0.854 mmol)의 용액에 포타슘 트리메틸실라노에이트 (0.128 g, 0.897 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2 h 동안 교반시킨 이후, 포타슘 1-(5-(tert-부톡시카보닐)-3-클로로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 여과시킴으로써 수집하고 Et_2O 로 세척하였다. 수득량: 0.222 g (69 %).

(d) tert-부틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트

DCM (15 mL) 중 포타슘 1-(5-(tert-부톡시카보닐)-3-클로로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (0.222, 0.586 mmol), EDCI (0.187 g, 0.977 mmol), HOBT (0.132 g, 0.977 mmol), DIPEA (0.340 mL, 1.95 mmol), 5-클로로로티오펜-2-설폰아미드 (0.193 g, 0.977 mmol)의 용액을 실온에서 2 일 동안 교반시켰다. 혼합물을 농축시켰고, EtOAc (50 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (25 mL), 식염액 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 역상 제조용 HPLC로 tert-부틸 5-클로로-6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.150 g (42 %).

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.58 (9H, s), 1.84-1.91 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.47-2.54 (1H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 4.06-4.09 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.71 (1H, br s).

MS m/z: 521 (M+1).

실시예 114

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(이소프로필아미노)페리딘-2-일]페페리딘-4-카복스아미드

(a) 메틸 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-(이소프로필아미노)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

DCM (5.0) mL 중 메틸 1-(3-아미노-5-(5-에틸옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (0.238 g, 0.722 mmol, 실시예 121 참조), 및 아세톤 (0.054 g, 0.939 mmol)의 용액에 $TiCl_4$ (DCM 중 1.0 M, 0.794 mL)를 첨가하였다. 침전이 생성되었으며 불균질한 혼합물을 20 h 동안 교반시켰다. 소듐 시아노보로하이드린 (0.136 g, 2.17 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 24 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 Et_2O (100 mL)로 희석시키고, 물 (50 mL), 식염액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 실리카 겔을 통해 통과시키고 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (15 % EtOAc/헥산) 메틸 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-(이소프로필아미노)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량 0.086 g (32 %).

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.27 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.81-1.91 (2H, m), 2.05-

2.08 (2H, m), 2.48-2.55 (1H, m), 2.72-2.82 (4H, m), 3.39-3.42 (2H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.14 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 6.81 (1H, s), 7.34 (1H, s), 8.27 (1H, s).

<1651> MS m/z: 373 (M+1).

<1652> (b) 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-(이소프로필아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실산

<1653> THF (10 mL) 중 메틸 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-(이소프로필아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트 (0.086 g, 0.23 mmol)의 용액을 1 M LiOH (10 mL)과 3 h 동안 격렬하게 교반시키면서 반응시켰다. 반응 혼합물을 1 M HCl로 pH 3으로 산성화시키고 EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 수득한 추출물을 식염액으로 세척하고 (25 mL), 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켜 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-(이소프로필아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실산을 수득하였다. 수득량 0.081 g (100 %).

<1654> (c) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(이소프로필아미노)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복스아미드

<1655> DCM (10 mL) 중 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-(이소프로필아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실산 (0.0081, 0.585 mmol), EDCI (0.059 g, 0.31 mmol), HOEt (0.042 g, 0.31 mmol), DIPEA (0.74 mL, 0.71 mmol), 5-클로로티오펜-2-설포나이트 (0.061 g, 0.31 mmol)의 용액을 실온에서 24 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 농축시키고, EtOAc (50 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (25 mL), 식염액 (25 mL)으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산, 1 % AcOH 포함) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(이소프로필아미노)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다.

<1656> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 1.30 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 2.33-2.40 (1H, m), 2.66-2.78 (4H, m), 3.40-3.51 (2H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 8.23 (1H, s).

<1657> MS m/z: 539 (M+1).

<1658> 실시예 115

<1659> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복스아미드

<1660> (a) 메틸 1-(3-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트

<1661> DMF (5.0 mL) 중 메틸 1-(3-아미노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트 (실시예 121 참조, 0.660 g, 2.00 mmol) 및 아이오도메탄 (0.249 mL, 4.00 mmol)의 용액을 Cs_2CO_3 (1.30 g, 4.00 mmol)과 반응시키고 밀봉 튜브 안에서 80 °C로 3 h 동안 가열하였다. 추가 아이오도메탄 (0.249 mL, 4.00 mmol)을 첨가하고 혼합물을 3 h 동안 80 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 물 (50 mL), 식염액 (4 × 50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (30% EtOAc/헥산) 메틸 1-(5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(메틸아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량 0.127 g (35 %).

<1662> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.32 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.82-1.92 (2H, m), 2.02-2.05 (2H, m), 2.48-2.55 (1H, m), 2.72-2.80 (8H, m), 4.22-4.26 (2H, m) 6.80 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.47 (1H, s).

<1663> MS m/z: 359 (M+1).

<1664> (b) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복스아미드

<1665> 실시예 114 섹션 b와 c에서 사용한 방법론을 사용하여, 메틸 1-(3-(디메틸아미노)-5-(5-에틸옥사졸-2-일)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트를 N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복스아미드로 전환시켰다.

<1666> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.31 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.79-1.92 (4H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 2.52-2.59 (1H, m).

(2H, m), 2.72-2.77 (8H, m), 4.24-4.27 (2H, m), 6.86 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

<1667> MS m/z: 524 (M+1).

<1668> 실시예 116

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(메틸아미노)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복스 아미드

(a) 메틸 1-(5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(메틸아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트

DMF (5.0 mL) 중 메틸 1-(3-아미노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트 (0.660 g, 2.00 mmol, 실시예 121 참조), 및 아이오도메탄 (0.249 mL, 4.00 mmol)의 용액을 Cs_2CO_3 (1.30 g, 4.00 mmol)와 반응시키고 밀봉 플라스크에서 80 °C로 3 h 동안 가열하였다. 추가 아이오도메탄 (0.249 mL, 4.00 mmol)을 첨가하고 혼합물을 3 h 동안 80 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 물 (50 mL), 식염액 (4 × 50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (30% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$) 메틸 1-(5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(메틸아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트를 오일로서 얻었다. 수득량 0.274 g (80 %).

<1672> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.82-1.92 (2H, m), 2.05-2.08 (2H, m), 2.48-2.56 (1H, s), 2.73-2.85 (4H, m), 2.91 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.41-3.44 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.34 (1H, s), 8.32 (1H, s).

<1673> MS m/z: 345 (M+1).

(b) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(메틸아미노)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복스아미드

실시예 114 섹션 b와 c에서 사용한 방법론을 사용하여, 메틸 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-(메틸아미노)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트를

N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-(메틸아미노)파리딘-2-일]파페리딘-4-카복스 아미드로 전환시켰다.

<1676> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.80-1.95 (4H, m), 2.36-2.41 (1H, m), 2.61-2.67 (1H, m), 2.76 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.87 (3H, s), 3.40-3.43 (2H, m), 4.23 (1H, br s), 6.87 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.24 (1H, s).

<1677> MS m/z: 510 (M+1).

<1678> 실시예 117

에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (0.20 g, 0.89 mmol), N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)파페리딘-4-카복스아미드 염산염 (0.41 g, 1.3 mmol, 실시예 158 참조), 및 DIPEA (0.62 mL, 3.6 mmol)를 DMA (2.0 mL) 중에서 조합시켰다. 반응을 160 °C에서 30 분 동안 가열하였다. 이후 반응을 냉각시키고 EtOAc (75 mL) 중에서 용해시키고, 수성 NH_4Cl (2 × 40 mL) 이어서 식염액 (40 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 진공에서 농축시켜 조 고체를 얻었다. 이 고체를 MeOH 로 이어서 EtOAc 로 세척함으로써 정제시켜 목적하는 생성물, 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를, 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 198 mg (45%).

<1681> ^1H NMR (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): δ 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.50-1.59 (4H, m), 1.80 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.42-2.56 (1H, obs), 2.63 (3H, s), 3.15 (2H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.49 (2H, d, $J = 13.5$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.32 (1H, s).

<1682> MS m/z: 497 (M+1).

<1683> 실시예 118

<1684> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[3-({[(5-메틸이소옥사졸-4-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]니코티네이트

<1685> 방법 A에 따라 5-메틸이소옥사졸-4-설폰아미드 (0.061 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.0012 g (1.1%).

<1686> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, 1, $J= 7.1$ Hz), 2.57 (3H, s), 3.34 – 3.24 (3H, s, 물에 의해 중첩됨), 3.51 (1H, m), 4.19 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.29 (2H, m), 4.37 (2H, m), 4.46 (1H, s), 8.23 (1H, s)

<1687> MS m/z: 434.1 (M+1)

<1688> 실시예 119

<1689> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드

<1690> (a) 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실산

<1691> 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트(0.100 g, 0.240 mmol, 실시예 112), 및 수산화리튬 (1 M, 2.40 mL, 2.40 mmol)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고 실온에서 45 min 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물에 H_2O (10 mL)을 첨가하고 pH 가 pH 2로 낮춰질 때까지 HCl (conc.)을 적가하였다. 그 용액을 EtOAc (3 \times 40 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었으며, 100% 수득을 가정하여 그대로 사용하였다.

<1692> (b) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드

<1693> 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실산 (0.083 g, 0.210 mmol), EDCI (0.048 g, 0.250 mmol) 및 HOBT (0.034 g, 0.250 mmol)을 실온에서 DCM (2 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.045 g, 0.230 mmol)와 DIPEA (0.150 mL, 1.00 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시키고 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석시켰다. 수득한 유기물을 식염액 (30 mL) 중 50 % 포화 NaHCO_3 로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 80 % EtOAc, 0.5% AcOH 포함) 1-(3-클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)-4-(메틸설피닐)파리딘-2-일)-N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)파페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.060 g (50 %).<1694> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23-1.33 (4H, m), 1.49-1.67 (2H, m), 1.75-1.99 (4H, m), 2.33-2.46 (1H, m), 2.71-2.93 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.81-4.00 (2H, m), 6.89-6.98 (2H, m), 7.63-7.71 (1H: m), 8.48-8.54 (1H, m).

<1695> MS m/z: 577 (M+1).

<1696> 실시예 120

<1697> 에틸 6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)파페리딘-1-일]-2,4-디메틸니코티네이트

<1698> (a) 에틸 6-클로로-2,4-디메틸니코티네이트

<1699> POCl_3 (2.5 mL, 27 mmol)를 에틸 2,4-디메틸-6-옥소-1,6-디하이드로파리딘-3-카복실레이트 [Chem. Pharm. Bull. Japan 1980, 28, 2244] (1.33 g, 6.8 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 110 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응을 냉각시키고 열음 안에 쏟아붓고, 과량의 POCl_3 를 반응시켰다. 이후 혼합물을 EtOAc (2 \times 100 mL)로 추출시키고 유기상을 물 (50 mL) 및 식염액 (50 mL)으로 세척하였다. 용액을 건조시키고 (MgSO_4). 진공에서 농축시키고 실리카의 짧은 플리그 (헥산 중 10% EtOAc)를 통해 정제시켜 에틸 6-클로로-2,4-디메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 1.30 g (89%).

<1700> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 7.05 (1H, s).

<1701> MS m/z: 214 (M+1).

(b) 에틸 6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

<1702> 에틸 6-클로로-2,4-디메틸니코티네이트 (1.04 g, 4.9 mmol), 메틸 피페리딘-4-카복실레이트 (1.4 g, 9.7 mmol) 및 DIPEA (2.3 mL, 15 mmol)를 DMA (8 mL) 중에서 조합시키고 110 °C에서 14 시간 동안 가열하였다. 반응을 냉각시키고 포화 수성 NH_4Cl (100 mL)과 EtOAc (200 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 추가 NH_4Cl (2×75 mL), 물 (3×75 mL) 및 식염액 (50 mL)으로 세척하였다. 이후 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 진공에서 농축시키고 칼럼 크로마토그래피로 (헥산 중 15%로부터 20% EtOAc) 에틸 6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 1.15 g (74%).

<1704> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 1.68-1.78 (2H, m), 1.96-1.99 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.52-2.58 (1H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.28-4.36 (4H, m), 6.28 (1H, s).

<1705> MS m/z: 321 (M+1).

(c) 1-(5-(에톡시카보닐)-4,6-디메틸페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산

<1707> 에틸 6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트 (0.25 g, 0.78 mmol)를 MeOH (5 mL)와 THF (1 mL) 중에 용해시켰다. 2M NaOH (1.0 mL, 2 mmol)를 첨가하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고 2 시간 이후 실온에서 반응을 완료시켰다. 반응을 농축시키고 이후 포화 NH_4Cl 을 첨가하고 (20 mL) 이어서 소량의 수성 HCl을 첨가하여 pH가 6이 되게 했다. 반응을 EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 유기물을 수득하고 식염액으로 세척하고 (30 mL), 건조시키고 (MgSO_4), 진공에서 농축시켰다. 그 산을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

(d) 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]페페리딘-1-일]-2,4-디메틸니코티네이트

<1709> 1-(5-(에톡시카보닐)-4,6-디메틸페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산 (0.090 g, 0.29 mmol), 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.075 g, 0.38 mmol), HOBT (0.052 g, 0.38 mmol) 및 EDCI (0.073 g, 0.38 mmol)를 DCM (4 mL) 중에서 조합시키고 DIPEA (0.16 mL, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 반응을 14 시간 교반시키고 이후 EtOAc (75 mL) 와 수성 NH_4Cl (60 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 NH_4Cl (50 mL) 및 식염액 (40 mL)으로 세척하고 건조시켰다 (MgSO_4). 이후 그 용액을 진공에서 농축시키고 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 (30% EtOAc/헥산으로부터 50% EtOAc/헥산, 이후 0.2% AcOH 첨가) 에틸 6-[4-([(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노)카보닐]페페리딘-1-일]-2,4-디메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.050 g (35%).

<1710> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 1.64-1.74 (2H, m), 1.87-1.90 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.39-2.45 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.84-2.91 (2H, m), 4.32-4.38 (4H, m), 6.27 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 7.69 (1H, d, $J= 4.1$ Hz).

<1711> MS m/z: 486 (M+1).

<1712> 실시예 121

1-[3-(아세틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드

(a) 메틸 1-(3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1715> DMA (100 mL) 중 2-클로로-3-니트로페리딘 (26.9 g, 170 mmol), 메틸 피페리딘-4-카복실레이트 (29.2 g, 204 mmol) 및 DIPEA (32.9 g, 255 mmol)의 용액을 110°C로 4 h 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 이후, 혼합물을 EtOAc (600 mL)로 희석시키고, 물 (300 mL), 포화 NaHCO_3 (300 mL), 식염액 (300 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 실리카 겔을 통해 통과시키고 농축시켜 메틸 1-(3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

오일로서 얻었다. 수득량: 45.0 g (100%).

<1716> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.82–1.91 (2H, m), 1.99–2.06 (2H, m), 02.57–2.65 (1H, m), 3.09–3.16 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.79–3.83 (2H, m), 6.73–6.77 (1H, m), 8.12–8.15 (1H, m), 8.32–8.34 (1H, m).

<1717> MS m/z: 266 (M+1).

<1718> (b) 메틸 1-(5-브로모-3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1719> CH_3CN (500 mL) 중 메틸 1-(3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (45.0 g, 170 mmol)의 용액에 NBS (30.2 g, 170 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 농축시킨 이후, 혼합물을 EtOAc (600 mL)로 희석시키고, 포화 NaHCO_3 (2×300 mL), 10% NaHSO_3 (2×300 mL) 식염액 (300 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 실리카겔을 통해 통과시키고 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (10% EtOAc /헥산) 메틸 1-(5-브로모-3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 53.9 g (92%).

<1720> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.79–1.89 (2H, m), 1.98–2.02 (2H, m), 2.57–2.64 (1H, m), 3.08–3.15 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.74–3.78 (2H, m), 8.24–8.25 (1H, m), 8.33–8.34 (1H, m).

<1721> MS m/z: 346 (M+1).

<1722> (c) 메틸 1-(5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1723> -78°C 로 냉각시킨 THF (mL) 중 5-에틸-1,3-옥사졸 (3.95 g, 40.7 mmol)의 용액에 N_2 하에서, 15 분에 걸쳐 BuLi (웬탄 중 1.62 M, 25.1 mL, 40.7 mmol)을 적가하였다. ZnCl_2 (16.6 g, 122 mmol)를 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 10 분 동안 교반시키고 이후 실온으로 가온시켰다. 메틸 1-(5-브로모-3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (10.0 g, 29.1 mmol)를 THF (40 mL) 중에 용해시키고 반응 혼합물을 첨가하였다. N_2 대기를 아르곤으로 대체시키고, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.68 g, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C 로 24 h 동안 가열하고, 농축시키고, EtOAc (300 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (2×100 mL), 식염액 (100 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (15% EtOAc /헥산) 메틸 1-(5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 2.56 g (24%).

<1724> MS m/z: 361 (M+1).

<1725> (d) 메틸 1-(3-아미노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1726> 0°C 로 냉각시킨 THF (70 mL)와 H_2O (20 mL) 중 메틸 1-(5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (2.56 g, 7.10 mmol)의 2상 혼합물에 아연 분진 (3.72 g, 56.8 mmol)과 포화 NH_4Cl (100 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반시키고, EtOAc (300 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (2×100 mL), 식염액 (100 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (30% EtOAc /헥산) 메틸 1-(3-아미노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 1.10 g (47%).

<1727> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (3H, t, $J= 7.5$ Hz), 1.83–1.93 (2H, m), 2.05–2.09 (2H, m), 2.48–2.56 (1H, m), 2.74 (2H, q, $J= 7.5$ Hz), 2.80–2.86 (2H, m), 3.50–3.53 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.83 (2H, br s), 6.81 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J= 2.0$ Hz), 8.39 (1H, d, $J= 2.0$ Hz).

<1728> MS m/z: 331 (M+1).

<1729> (e) 메틸 1-(3-아세트아미도-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1730> 0°C 로 냉각시킨 DCM (1.0 mL) 중 메틸 1-(3-아미노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (0.106 g, 0.320 mmol)와 DIPEA (0.067 mL, 0.39 mmol)의 용액에, 아세틸 클로라이드 (0.023 mL, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1 h 동안 교반시켰다. 농축시킨 이후, 혼합물

을 EtOAc (60 mL)로 희석하고, 포화 NH_4Cl ($2 \times 30 \text{ mL}$), 식염액 (30 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (50% EtOAc/헥산) 메틸 1-(3-아세트아미도-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.095 g, (80 %).

<1731> MS m/z: 373 (M+1).

<1732> (f) 1-[3-(아세틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드

<1733> 실시예 114 색션 b와 c에서 사용한 방법론을 사용하여, 메틸 1-(3-아세트아미도-5-(5-에틸옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 1-[3-(아세틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드로 전환시켰다.

<1734> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.85-1.95 (2H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.37-2.44 (1H, m), 2.75 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.81-2.87 (2H, m), 3.27-3.30 (2H, m), 6.86 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J = 4.1 \text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J = 4.1 \text{ Hz}$), 8.60 (1H, br s), 8.69 (1H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 9.04 (1H, s). MS m/z: 539 (M+1).

<1735> 실시예 122

<1736> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(하이드록시메틸)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드

<1737> (a) 2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)이소티코틴알데히드

<1738> 2-(5,6-디클로로페리딘-3-일)-5-에틸-1,3-옥사졸 (1.000 g, 4.11 mmol, 실시예 112 참조)를 THF (50 mL) 중에 용해시키고 -78°C 로 냉각시켰다. LDA (3.43 mL, 6.17 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 1 h 동안 -78°C 에서 교반시켰다. DMF (0.952 mL, 12.30 mmol)를 한번에 적가하고 그 시스템을 천천히 실온으로 가온시키고, 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (80 mL) 중에 쏟아붓고 EtOAc ($2 \times 75 \text{ mL}$) 안에서 추출시켰다. 수득한 유기물을 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (용출액 1:9 EtOAc/헥산) 2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)이소티코틴알데히드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.620 g (56 %).

<1739> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.78 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 6.94 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.42 (1H, s).

<1740> MS m/z: 270 (M+1).

<1741> (b) (2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-4-일)메탄올

<1742> 2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)이소티코틴알데히드 (0.160 g, 0.590 mmol)를 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고 소음 보로하이드린 (0.022 g, 0.590 mmol)를 적가하였다. HPLC 분석에 의해 관찰한 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 EtOAc (40 mL)과 포화 수성 NH_4Cl (30 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 분리시키고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 (2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-4-일)메탄올을 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 0.157 g (97 %).

<1743> (c) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(하이드록시메틸)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드 트리-플루오로 아세트산 염

<1744> (2,3-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-4-일)메탄올 (0.157 g, 0.60 mmol), N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)페페리딘-4-카복스아미드 염산염 (0.300 g, 0.090 mmol) 및 DIPEA (0.30 mL, 2.00 mmol)를 DMA (7 mL) 중에 혼탁시키고 HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전 소진될 때까지 120°C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 조 물질을 DCM (50 mL)과 1 N HCl (30 mL) 사이에서 분배시켰으며 유기물을 분리시키고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 역상 칼럼 크로마토그래피로 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(하이드록시메틸)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드 트리-플루오로 아세트산 염을 얻었다.

포닐]피페리딘-4-카복스아미드 트리-플루오로 아세트산 염을 고체로서 얻었다. 수득량: 0.002 g (1%).

<1745> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (3H, t, $J= 7.5$ Hz), 1.85–2.00 (5H, m), 2.36–2.48 (1H, m), 2.78 (2H, q, $J= 7.5$ Hz), 2.86–2.97 (2H, m), 3.89–2.99 (2H, m), 4.96 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 7.71 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.70 (1H, s).

<1746> MS m/z: 545 (M+1).

<1747> 실시예 123

<1748> 1-[3-아미노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페리딘-4-카복스아미드

<1749> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일]피페리딘-4-카복스아미드 (0.10 g, 0.19 mmol, 실시예 126 참조)를 MeOH / THF (6 mL, 1:1) 중에 용해시켰으며 아연 분말 (0.10 g, 1.5 mmol)을 첨가하였다. NH_4Cl 의 포화 용액 (0.7 mL)을 얼음 물 바스(bath)를 사용하여 약하게 냉각시키면서 천천히 2 분에 걸쳐 첨가하였으며, 반응을 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 여과시키고 고체를 MeOH (25 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시키고 EtOAc (75 mL)와 포화 수성 NH_4Cl (40 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 농축시키고 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 (30으로부터 50% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 이후 AcOH 0.5% 첨가) 1-[3-아미노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.023 g (24%).

<1750> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (3H, t, $J= 7.6$ Hz), 1.85–1.92 (2H, m), 1.96–1.99 (2H, m), 2.34–2.40 (1H, m), 2.71–2.79 (4H, m), 3.54–3.57 (2H, m), 3.80 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 7.50 (1H, d, $J= 1.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 8.30 (1H, bs), 8.36 (1H, d, $J= 1.8$ Hz).

<1751> MS m/z: 496 (M+1).

<1752> 실시예 124

<1753> 4-[3-클로로-5-(사이클로프로필카보닐)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페라진-1-카복스아미드

<1754> (a) tert-부틸 4-(3-클로로-5-(사이클로프로판카보닐)페리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트

<1755> 0 °C로 냉각시킨 THF (20 mL) 중의 tert-부틸 4-(3-클로로-5-(메톡시(메틸)카바모일)페리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트 (1.00 g, 2.60 mmol, 실시예 36 참조)의 용액에 사이클로프로필 마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 10.4 mL, 5.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 0 °C에서 그리고 1 h 동안 실온에서 교반시켰다. 반응을 포화 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (200 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (2 × 50 mL), 식염액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (15 % $\text{EtOAc}/\text{헥산}$) tert-부틸 4-(3-클로로-5-(사이클로프로판카보닐)페리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.800 g (84 %).

<1756> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.03–1.08 (2H, m), 1.23–1.26 (2H, m), 1.49 (9H, s), 2.51–2.57 (1H, m), 3.53–3.60 (8H, m), 8.15 (1H, d, $J= 2.0$ Hz), 8.81 (1H, d, $J= 2.0$ Hz).

<1757> MS m/z: 366 (M+1).

<1758> (b) (5-클로로-6-(피페라진-1-일)페리딘-3-일)(사이클로프로필)메탄온 디하이드로클로라이드

<1759> tert-부틸 4-(3-클로로-5-(사이클로프로판카보닐)페리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트 (0.360 mg, 0.984 mmol)를 MeOH (10 mL)와 EtOAc (10 mL) 중에 혼탁시켰다. 1,4-디옥산 중 HCl (4.9 mL, 19.68 mmol) 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었으며, 100 % 수득을 가정하여 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<1760> (c) 4-[3-클로로-5-(사이클로프로필카보닐)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페라진-1-카복스아미드

<1761> (5-클로로-6-(피페라진-1-일)페리딘-3-일)(사이클로프로필)메탄온 디하이드로클로라이드 (102 mg, 301 mmol)와

2,2,2-트리클로로에틸 5-클로로티오펜-2-일설포닐카바메이트 (112 mg, 301 mmol)를 DMA (7 mL) 중에 혼탁시켰다. DIPEA (0.262 mL, 1.506 mmol)와 DMAP (0.002 mg, 0.015 mmol)을 첨가하고 그 시스템을 100 °C에서 5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석시키고 순서대로 포화 NH₄Cl (2 × 40 mL), 식염액 (1 × 40 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (구배 용출 1:9 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 4-[3-클로로-5-(사이클로프로필카보닐)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페라진-1-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.065 g (44 %).

<1762> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.09–1.12 (2H, m), 1.26–1.29 (2H, m), 2.52–2.58 (1H, m), 3.63 (8H, s), 6.95 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.68 (1H, d, J= 4.2 Hz), 8.21 (1H, d, J= 1.9 Hz), 8.85 (1H, d, J= 1.9 Hz).

<1763> MS m/z: 489 (M+1).

<1764> 실시예 125

<1765> N-[(1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸파리딘-2-일]아제티딘-3-일)아미노]카보닐]-4-메틸벤젠설풀아미드

<1766> (a) 에틸 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,6-디하이드로파리딘-3-카복실레이트

<1767> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로파리딘-3-카복실레이트의소듐 염 (8.81 g, 38.6 mmol)을 8개의 스미스 프로세스 바이알 안에 균등하게 분배시켰다. 각각의 바이알에 DCM (3 mL), [2-(클로로메톡시)에틸](트리메틸)실란 (1.78 g, 10.7 mmol), 이후 DIPEA (2.07 g, 16.0 mmol)를 첨가하였다. 각각의 바이알을 마이크로웨이브 오븐 중에서, 단일 노드 가열로, 120 °C에서 10 분 동안 가열하였다. 추가분의 [2-(클로로메톡시)에틸](트리메틸)실란 (0.445 g, 2.68 mmol)을 각각의 바이알에 첨가하고 120 °C에서 10 분 동안 단일 노드 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 수득하고 진공 여과시켰다. 플래시 크로마토그래피로 SiO₂ 상에서 헵탄/EtOAc 4:1 또는 3:1로 정제시켜 순수한 생성물을 얻었다. 수득량: 8.376 g (58 %).

<1768> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.18 (9 H, s), 0.75 (2H, t, J= 8.0 Hz), 1.19 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.78 (3H, s), 3.52 (2H, t, J= 8.0 Hz), 4.13 (2H, q, J= 7.2 Hz), 5.46 (2H, s), 8.16 (1H, s)

<1769> MS m/z: 335 (M-1).

<1770> (b) 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,6-디하이드로파리딘-3-카복실산

<1771> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,6-디하이드로파리딘-3-카복실레이트 (8.371 g, 24.9 mmol)를 THF (50 mL) 중에 용해시키고 1 M LiOH (100 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반시켰다. LC/MS에 따라 전환을 완료시켰다. 4M HCl을 첨가하여 pH 2-3이 되게 하였다. 수상을 EtOAc (3×100 mL)로 추출시켰다. 유기상을 수득하고 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켰다. 조 물질을 얻었다. 수득량: 8.35 g (109 %). LC/MS에 따라, 이성체 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메톡시}니코티네이트를 주 생성물로서 얻었으며, 생성물/부산물 비는 25:75이었다. 이성체를 분리하려고 시도하지 않았다.

<1772> MS m/z: 307 (M-1).

<1773> (c) 5-시아노-N-(2-하이드록시부틸)-2-메틸-6-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,6-디하이드로파리딘-3-카복스아미드

<1774> 5-시아노-2-메틸-6-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,6-디하이드로파리딘-3-카복실산과 이성체 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메톡시}니코티네이트의LC/MS에 따라 25:75 혼합물 (7.67 g, 24.9 mmol)을 DCM (125 mL) 중에 용해시켰다. EDCI (6.2 g, 27.4 mmol) 및 HOEt (5.04 g, 37.3 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 40 분 동안 교반시켰다. DIPEA (16.1 g, 124.4 mmol) 중 1-아미노프로판-2-올 (2.44 g, 27.7 mmol)을 첨가하고 rt에서 1.5 h 동안 계속해서 교반시켰다. LC/MS에 따라 부-이성체(minor isomer) 만이 지점에서 전환되었다. LC/MS에서 임의의 추가 변화가 없이 rt에서 16 h 동안 계속 교반시켰다. 유기상을 10% 탄산칼슘 (2×125 mL), 식염액 (2×125 mL)으로 추출시키고, 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켰다. 12.21 g의 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 Si-겔 상에서 헵탄/EtOAc 분획, 우선 1:2, 이후 1:4로 용출시켜 정제하여, 5-시아노-N-(2-하이드록시부틸)-2-메틸-6-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-

1,6-디하이드로페리딘-3-카복스아미드를 얻었다.

<1775> 수득량: 3.28 g (35 %). 모든 생성물이 용출되었을 때, 헵탄/EtOAc 1:4 + 1% 포름산으로 용출시켰다. 이 방식으로, 2.46 g의 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,6-디하이드로페리딘-3-카복스아미드를 회수하였다.

<1776> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.13 (s, 9H), 0.87-0.77 (m, 5H), 1.44-1.31 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.77 (s, 1H)

<1777> MS m/z: 378 (M-1).

<1778> (d) 5-시아노-2-메틸-6-옥소-N-(2-옥소부틸)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,6-디하이드로페리딘-3-카복스아미드

<1779> 옥살릴 클로라이드 (0.39 g, 3.05 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 질소 대기 하에서 용해시키고 그 용액을 -78 °C로 냉각시켰다. DCM (1 mL) 중 DMSO (0.37 g, 4.69 mmol)를 적가하고 혼합물을 -78 °C에서 5 분 이하로 교반시켰다. DCM (2 mL) 중 5-시아노-N-(2-하이드록시부틸)-2-메틸-6-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,6-디하이드로페리딘-3-카복스아미드 (0.89 g, 2.35 mmol)를 2 분 동안 첨가하고 -78 °C에서 1 h 동안 계속해서 교반시켰다. TEA (1.19 g, 11.7 mmol)를 첨가하였다. 15 분 동안 교반시킨 이후 냉각 바스를 제거하고 반응 혼합물을 상온에서 15 분 동안 교반시켰다. 물 (10 mL)을 첨가하고 수상을 DCM (3×15 mL)으로 추출하였다. 유기상을 수득하고 황산나트륨으로 건조시키고 중발시켜 조 생성물을 얻었으며 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 0.780 g (88 %).

<1780> ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.12 (s, 9H), 0.81 (t, $J= 8.2$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J= 7.4$ Hz, 2H), 2.40 (q, $J= 7.4$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.55 (t, $J= 8.2$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J= 5.3$ Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.50 (t, $J= 5.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H)

<1781> MS m/z: 376 (M-1).

<1782> (e) 5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-디하이드로페리딘-3-카보니트릴

<1783> 5-시아노-2-메틸-6-옥소-N-(2-옥소부틸)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,6-디하이드로페리딘-3-카복스아미드 (2.761 g, 7.31 mmol)를 THF (9.6 mL) 중에 용해시키고 그 용액을 3개의 스미스 프로세스 바이알에 균등하게 분배시켰다. 각각의 바이알에 (메톡시카보닐설파모일)트리에틸수산화암모늄, 내부 염(inner salt) (1.162 g, 4.88 mmol)을 첨가하였다. 그 바이알을 밀봉시키고 마이크로웨이브 오븐에서, 단일 노드 가열로, 80 °C에서 2 분 동안 가열하였다. 각각의 바이알의 LC/MS에서 완전한 전환을 보였다. 그 반응 혼합물을 수득하고 중발시켜 6.431 g의 조 물질을 얻었다. Si-플러그 (10 g)를 통해 헵탄/EtOAc 1:1 (100 mL)로 여과시켜 5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-디하이드로페리딘-3-카보니트릴을 얻었다. 수득량: 1.766 g (67 %).

<1784> ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ -0.20 (s, 9H), 0.74 (t, $J= 8.0$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H), 2.55 (q, $J= 7.5$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.52 (t, $J= 8.0$ Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)

<1785> MS m/z: 358 (M-1).

<1786> (f) 5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-3-카보니트릴

<1787> TFA/DCM 혼합물 (1:1, mL)을 (5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-디하이드로페리딘-3-카보니트릴 (1.682 g, 4.68 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 4 h 동안 교반시켰다. LC/MS에 따라 반응을 완료하였다. 반응 혼합물을 중발시켰다. DCM (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 황산나트륨으로 건조시키고 중발시켰다. 0.263 g 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 Si-겔 상에서 DCM/MeOH (69:1, 이후 39:1)로 정제시켜 표제 화합물을 얻었다. 수득량: 0.263 g (82 %).

<1788> ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (br t, $J= 7.5$ Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.73 (br q, $J= 7.5$ Hz, 2H), 7.00 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.97 (s, 1H)

<1789> MS m/z: 230 (M+1).

<1790> (g) 2-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸니코티노니트릴

<1791> 5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-3-카보니트릴 (0.069 g, 0.30 mmol)을 DCM (0.8 mL) 중에 스미스 프로세스 바이알 중에서 용해시키고 옥살릴 클로라이드 (0.573 g, 4.51 mmol) 이후 DMF (0.022 g, 0.3 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 오일 바스 상의 밀봉 바이알 중에서 50 °C에서 2.5 h 동안 가열하였다. LC/MS는 33 % 목적하는 생성물과 45 % 출발 물질을 보였다. 동일한 온도에서 계속해서 교반시켰다. 추가 1.5 h 이후, 추가 DMF (0.022 g, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 동일한 온도에서 추가 7.5 h 동안 교반시켰다. LC/MS는 64 % 목적하는 생성물과 8 % 출발 물질을 보였다. 반응 혼합물을 증발시키고 이하의 방식으로 제조한 배치와 혼합하였다:

<1792> 5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-3-카보니트릴 (0.179 g, 0.78 mmol)을 DCM (2.4 mL) 중에 스미스 프로세스 바이알 중에서 용해시키고 옥살릴 클로라이드 (1.486 g, 11.70 mmol) 이후 DMF (0.057 g, 0.78 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 오일 바스 상의 밀봉 바이알 내에서 50 °C에서 4 h 동안 가열하였다. LC/MS는 40 % 목적하는 생성물과 22 % 출발 물질을 보였다. 추가 DMF (0.057 g, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 동일한 온도에서 추가 16 h 동안 교반시켰다. LC/MS는 35 % 목적하는 생성물과 출발 물질은 없는 것을 보였다. 그 물질을 증발시켰다. 수득한 배치를 플래시 크로마토그래피로 Si-겔 상에서 DCM/MeOH 199:1을 용출액으로서 정제시켜 2-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸니코티노니트릴을 얻었다. 수득량: 0.027g (10 %).

<1793> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 8.52 (s, 1H)

<1794> (h) tert-부틸 {1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]아제티딘-3-일}카바메이트

<1795> 2-클로로-5-(5-에틸-옥사졸-2-일)-6-메틸-니코티노니트릴 (245 mg, 0.79 mmol), 아제티딘-3-일-카밤산 tert-부틸 에스테르 (160 mg, 0.93 mmol), 및 트리에틸아민 (0.27 mL, 1.97 mmol)을 99.5% 에탄올 (4 mL) 중에서 혼합하고 120 °C에서 10 분 동안 엠리스 옵티마이저(Emrys Optimizer) 마이크로웨이브 오븐 (Personal Chemistry로부터 구입)을 사용하여 가열하였다. 용매를 증발시키고 조 혼합물을 DCM (3 mL) 중에 용해시키고 5 g / 25 mL 실리카겔 칼럼을 통해 여과시키고 농축시켜 표제 화합물을 노랑색 고체로서 얻었다. 수득량: 0.170 g (53%).

<1796> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.44 (9H, s), 2.71 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.75 (3H, s), 4.15 (2H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.58 (1H, broad s), 4.66 (2H, m), 4.98 (1H, broad s), 6.80 (1H, s), 8.18 (1H, s)

<1797> MS m/z: 384 (M+1)

<1798> (i) N-[{1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]아제티딘-3-일}아미노]카보닐]-4-메틸벤젠설폰아미드

<1799> tert-부틸 {1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]아제티딘-3-일}카바메이트 (0.140 g, 0.365 mmol)을 TFA (1.5 mL)와 DCM (4 mL) 중의 혼합물 중에서 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고 조 물질을 트리에틸아민 (0.3 mL)과 DCM (3 mL) 중에서 용해시켰다.

<1800> 카보닐디이미다졸 (0.044 g, 0.27 mmol), 4-톨루엔설폰아미드 (0.047 g, 0.27 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 mL, 1.1 mmol)을 DCM (4 mL) 중에서 실온에서 30 min 동안 교반시켰다. 탈보호시킨 아민의 반을 그 혼합물에 천천히 첨가하고 그 반응을 40 °C에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 제조용 HPLC로 크로마실 C8 10 μ 250 mm \times 21.2 id. 용출액 A: 100 % CH_3CN 용출액 B: 95 % 0.1M NH_4OAc (Eq) 및 5 % CH_3CN 을 사용하여 정제시켰다. 사용 조건: 유속 20 mL/분, 등용매 (isocratic) 10 분 20 % CH_3CN , 구배 20 분 20 %로부터 50 % CH_3CN . 동결-건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 0.012 g (9 %).

<1801> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, 1, $J = 7.5$ Hz), 2.39 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 2.72 (3H, s), 4.10 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.60 (3H, m), 6.78 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.15 (1H, s)

- <1802> MS m/z: 481 (M+1)
- <1803> 실시예 126
- <1804> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일]페페리딘-4-카복스아미드
- <1805> (a) 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산
- <1806> 메틸 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트(0.080 g, 0.210 mmol)와 수산화나트륨 (2 M, 3 mL, 6.0 mmol)을 THF (10 mL)와 MeOH (40 mL) 중에서 용해시키고 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었으며, 100% 수득을 가정하여 그대로 사용하였다.
- <1807> (b) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일]페페리딘-4-카복스아미드
- <1808> 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산 (0.880 g, 2.5 mmol), EDCI (0.630 g, 3.30 mmol) 및 HOBT (0.450 g, 3.30 mmol)를 DMA (14 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로로티오펜-2-설폰아미드 (0.700 g, 3.60 mmol)와 DIPEA (1.3 mL, 7.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석시키고 H₂O (3 × 30 mL)로 세척하였다. 수득한 유기물을 건조시키고 (MgSO₄) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 50 % EtOAc 이후 헥산 중 50 % EtOAc, 0.5 % AcOH 포함) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-니트로페리딘-2-일]페페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.230 g (17 %).
- <1809> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.80–1.90 (2H, m), 1.93–1.98 (2H, m), 2.47–2.55 (1H, m), 2.75 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.10–3.17 (2H, m), 3.92–3.95 (2H, m), 6.83 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.90 (1H, d, J = 2.0 Hz).
- <1810> MS m/z: 526 (M+1).
- <1811> 실시예 127
- <1812> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]아제티딘-3-카복스아미드
- <1813> (a) 1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산
- <1814> 2-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸니코티노니트릴 (0.028 g, 0.11 mmol, 실시예 125 참조)을 건조 EtOH (2 mL) 중에 스미스 프로세스 바이알 중에서 용해시켰다. 아제티딘-3-카복실산 (0.023 g, 0.23 mmol)과 TEA (0.114 g, 1.13 mmol)를 첨가하고 밀봉시킨 바이알을 마이크로웨이브 오븐에서, 단일 노드 가열로, 120 °C에서 20 분 동안 가열하였다. LC/MS는 완전히 전환되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 1M HCl (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (3×2 mL)으로 상 분리기를 사용함으로써 추출하였다. 유기상을 수득하고, 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켰다. 0.033 g 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 Si 젤 상에서 DCM/MeOH 39:1 + 1% 포름산을 용출액으로 사용하여 정제시켜 순수한 생성물을 얻었다. 수득량: 0.026 g (74 %).
- <1815> ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.80–2.70 (m, 5H), 3.70–3.57 (m, 1H), 4.68–4.57 (m, 4H), 6.88 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H)
- <1816> MS m/z: 313 (M+1).
- <1817> (b) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]아제티딘-3-카복스아미드
- <1818> DCM (5 mL) 중 1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸페리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산 (0.082 g, 0.210 mmol)의 교반시킨 용액에 EDCI (0.052 g, 0.273 mmol)와 HOBT (0.0426 g, 0.315 mmol)를 첨가하였다. 30 분 이후 5-클로로로티오펜-2-설폰아미드 (0.052 g, 0.273 mmol)와 DIPEA (0.0814 g, 0.630 mmol)의 용액을 첨

가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 이어서 실리카 플러그 (5g)를 통해 30mL MeOH/DCM(8%)를 사용하여 여과시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (구배 2-4% 메탄올/DCM) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]아제티딘-3-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.048 g (46.5 %).

<1819> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, $J= 7.7$ Hz), 2.66 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 2.67 (3H, s), 3.38-3.48 (1H, m), 4.38-4.44 (3H, m), 6.74 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.10(s)

<1820> MS m/z: 492 (M+1).

<1821> 실시예 128

<1822> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복스아미드

<1823> (a) 1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산

<1824> 2-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸니코티노니트릴 (0.056 g, 0.23 mmol, 실시예 125 참조)을 건조 EtOH (4 mL) 중에 스미스 프로세스 바이알 중에서 용해시켰다. 피페리딘-3-카복실산 (0.051 g, 0.40 mmol)을 첨가하고 밀봉시킨 바이알을 마이크로웨이브 오븐 중에서, 단일 노드 가열로, 120 °C에서 20 분 동안 가열하였다. LC/MS는 반응이 완전하지 않은 것으로 나타내었다. TEA (0.233 g, 2.30 mmol)와 추가 피페리딘-3-카복실산 (0.015 g, 0.11 mmol)을 첨가하고 이후 밀봉시킨 바이알을 마이크로웨이브 오븐에서, 단일 노드 가열로, 100 °C에서 20 분 동안 가열하였다. LC/MS에서 반응이 완전하다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 1 M HCl (3 mL)을 첨가하고 혼합물을 DCM (3×3 mL)으로 상 분리기를 사용하여 분배시켰다. 조 생성물을 얻었으며 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 0.086 g (110%)

<1825> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 5H), 3.16-3.04 (m, 2H), 4.43-4.32 (m 2H), 6.70 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H)

<1826> MS m/z: 341 (M+1).

<1827> (b) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복스아미드

<1828> DCM 중 1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (0.130 g, 0.306 mmol)의 교반시킨 용액에 EDCI (0.0761 g, 0.397 mmol)와 HOBT (0.0619 g, 0.458 mmol)를 첨가하였다. 30 분 이후 5-클로로티오펜-2-설포나이트 (0.079 g, 0.397 mmol)와 DIPEA (0.118 g, 0.916 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 이어서 여과시키고 실리카 플러그 (5g)를 통해 30 mL MeOH/DCM(8%)를 사용하여 정제시켰다. 가온시킨 에탄올로부터 0.0396 g의 조 물질을 침전시켜 N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.017 g (10.4 %).

<1829> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.75-1.84(2H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.43-2.53 (1H, m), 2.74 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.08-3.19 (2H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=4.4$), 7.68 (1H, d, $J=4.4$), 8.15 (1H, s), 8.27 (1H, s)

<1830> MS m/z: 520 (M+1).

<1831> 실시예 129

<1832> [3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-메틸피리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페리딘-4-카복스아미드

<1833> (a) 2-(5,6-디클로로-4-메틸피리딘-3-일)-5-에틸-1,3-옥사졸

<1834> 2-(5,6-디클로로피리딘-3-일)-5-에틸-1,3-옥사졸 (0.500 g, 2.06 mmol)을 THF (100 mL) 중에 용해시키고 -78 °C로 냉각시켰다. LDA (2.0 mL, 3.60 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 천천히 0 °C로 가온시켰다. MeI (0.289 mL, 4.63 mmol)를 한번에 첨가하고 그 시스템을 실온에서 2 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화

NH_4Cl (50 mL) 안에 쏟아 붓고 EtOAc (100 mL) 내에서 추출하였다. 수득한 유기물을 건조시키고 (MgSO_4) 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었으며, 이것을 실리카 플러그를 통해 통과시켜 2-(5,6-디클로로-4-메틸파리딘-3-일)-5-에틸-1,3-옥사졸을 고체로서 얻었다. 수득량: 0.200 g (38 %).

<1835> MS m/z: 257 (M+1).

<1836> (b) 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-메틸파리딘-2-일)-N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)파페리딘-4-카복스아미드

조 2-(5,6-디클로로-4-메틸파리딘-3-일)-5-에틸-1,3-옥사졸 (0.200 g, 0.778 mmol), N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)파페리딘-4-카복스아미드 염산염 (0.403 g, 1.17 mmol, 실시예 158 참조), 그리고 DIPEA (0.406 mL, 2.33 mmol)를 DMF (5 mL) 중에 혼탁시키고 HPLC 분석에 의해 판찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 120 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 조 물질을 DCM (30 mL)과 1N HCl (20 mL) 사이에서 분배시키고 유기물을 분리하고 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었으며, 이것을 역상 제조용(prep) HPLC로 정제시켜 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-메틸파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.050 g (12 %).

<1838> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (3H, t, $J= 7.5$ Hz), 1.86-1.97 (4H, m), 2.33-2.43 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.73-2.85 (4H, m), 3.82-3.91 (2H, m), 6.90 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J= 4.2$ Hz), 7.71 (1H, d, $J= 4.2$ Hz), 8.50 (1H, br s), 8.60 (1H, s).

<1839> MS m/z: 529 (M+1).

<1840> 실시예 130

<1841> 에틸 6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

1-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산 (0.258 g, 0.890 mmol, 실시예 56 참조), EDCI (0.180 g, 1.16 mmol) 그리고 HOBT (0.156 g, 1.57 mmol)를 DCM 중에 용해시키고 30 분 동안 교반시켰다. 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.264 g, 1.33 mmol) 이어서 DIPEA (0.47mL, 2.67 mmol)를 첨가하였다. 반응을 18 h 동안 교반시키고 이어서 진공에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제시켰다 (0-100% $\text{EtOAc}/\text{헵탄}$ 이어서 MeOH/DCM 0-40%). 분리된 생성물을 DCM 중에 용해시키고 이온 교환기를 통해 여과시키고 (Isolute CBA 1g) 이어서 추가량의 DCM (5 칼럼 부피)를 첨가하였다. 그 분획을 수득하고 진공에서 용매를 제거하여 에틸 6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.061 g (15%).

<1843> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.29 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.60 (s, 3H), 3.55-3.68 (1H, m), 4.22 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.26-4.28 (2H, m), 4.37-4.46 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J=4.2$), 7.68 (1H, d, $J=4.2$), 8.25 (1H, s).

<1844> MS m/z 469 (M+1)

<1845> 실시예 131

<1846> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-메틸파리딘-2-일]파페리딘-4-카복스아미드

<1847> (a) 메틸 1-(5-브로모-3-메틸파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트

5-브로모-2-클로로-3-메틸파리딘 (1.23 g, 5.96 mmol), 메틸 파페리딘-4-카복실레이트 (1.7 g, 12 mmol) 그리고 DIPEA (1.6 mL, 9.0 mmol)를 DMA (2 mL) 중에서 조합시키고 36 h 동안 가열하였다. 반응을 냉각시키고 EtOAc (75 mL)로 희석시키고 0.5 N HCl (30 mL), 물 (2×40 mL), 석염액 (30 mL)으로 세척하고 건조시켰다 (MgSO_4). 조 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 (15% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$) 메틸 1-(5-브로모-3-메틸파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트를 얻었다. 수득량: 0.49 g (26%).

<1849> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.82-1.92 (2H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.45-2.52 (1H, m), 2.77-2.83 (2H, m), 3.39-3.42 (2H, m), 3.71 (3H, s), 7.51 (1H, d, $J= 2.2$ Hz), 8.16 (1H, d, $J= 2.2$ Hz).

<1850> MS m/z: 313/315 (M+1, Br 패턴).

<1851> (b) 메틸 1-(5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트

<1852> 5-에틸-1,3-옥사졸 (0.21 g, 2.2 mmol)을 건조 THF (2.5 mL) 중에 용해시키고 -78 °C로 냉각시켰다. 헥산 중 nBuLi의 2.4 M 용액 (0.90 mL, 2.2 mmol)을 천천히 15 분에 걸쳐 -78 °C에서 첨가하고 5 분 이후, 금속 염화아연 (0.66 g, 4.8 mmol)을 한번에 첨가하였다. 외부 바스를 제거하고 반응을 실온으로 15 분에 걸쳐 가온시키고 이후 반응을 실온에서 15 분 동안 교반시켰다. 건조 THF (1.5 mL)의 용액으로서 메틸 1-(5-브로모-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (0.45 g, 1.4 mmol)를 반응에 첨가하였다. 이후 반응을 아르곤 가스로 페징시키고 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.083 g, 0.072 mmol)을 첨가하였다. 반응을 아르곤으로 페징시키고 60 °C에서 16 h 동안 가열하였다. 반응을 냉각시키고 EtOAc (75 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (50 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리시키고 NH₄Cl (40 mL), 식염액 (40 mL)으로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). 그 용액을 진공에서 농축시키고 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 (15로부터 35% EtOAc/헥산) 메틸 1-(5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트를 얻었다. 수득량: 0.18 g (38%).

<1853> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.84-1.94 (2H, m), 2.02-2.06 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.48-2.56 (1H, m), 2.74 (2H, q, J= 7.6 Hz), 2.85-2.92 (2H, m), 3.56-3.59 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.72 (1H, d, J= 1.9 Hz).

<1854> MS m/z: 330 (M+1).

<1855> (c) 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산

<1856> 메틸 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (0.050 g, 0.15 mmol)를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고 2N NaOH (0.3 mL, 0.6 mmol)를 첨가하고 반응을 14 h 동안 교반시켰다. 수성 HCl로 반응을 pH 7 근처로 중성화시키고 이후 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL)와 포화 NH₄Cl (40 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 농축시켜 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산을 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<1857> (d) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복스아미드

<1858> 1-(5-(5-에틸옥사졸-2-일)-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 (0.050 g, 0.16 mmol), EDCI (0.040 g, 0.21 mmol), HOBT (0.028 g, 0.21 mmol) 그리고 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.055 g, 0.32 mmol)를 DMA (1.5 mL) 중에서 조합시켰다. DIPEA (0.24 mL, 1.4 mmol)를 첨가하고 그 반응을 14 hr 동안 교반시켰다. 반응을 농축시켜 용매의 대부분을 제거하고 이후 잔류물을 EtOAc (75 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (40 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 물 (2 × 30 mL) 이후 식염액 (20 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄) 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피로 정제시켰다 (30으로부터 50 % EtOAc/헥산, 이후 0.5% AcOH 첨가). N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 분리하였다. 수득량: 0.050 g (64 %).

<1859> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.83-1.97 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.35-2.43 (1H, m), 2.75 (2H, q, J= 7.6 Hz), 2.79-2.86 (2H, m), 3.58-3.61 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.97 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.71 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.97 (1H, s), 8.71 (1H, d, J= 1.9 Hz).

<1860> MS m/z: 495 (M+1).

<1861> 실시예 132

<1862> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)피리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페리딘-4-카복스아미드

<1863> 1-(3-클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 (0.200 g, 0.60 mmol, 실시예 112 참조), EDCI (0.148 g, 0.77 mmol) 그리고 HOBT (0.105 g, 0.77 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 실온에서 혼탁시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.177 g, 0.89 mmol)와 DIPEA (0.311 mL, 1.79 mmol)를 적가하였다. HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석시키고 포화 NH₄Cl (1 × 30 mL)로 세척하였

다. 수득한 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (구배 용출 3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.213 g (69 %).

<1864> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.84-2.00 (4H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.75 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.84-2.96 (2H, m), 3.96-4.03 (2H, m), 6.83 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.7 Hz).

<1865> MS m/z: 515 (M+1).

<1866> 실시예 133

<1867> 1-[3-클로로-5-(5-프로필-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드

<1868> 2-부틸옥시란 대신에 2-프로필옥시란으로 출발하고 1-[5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드를 생성시키는데 사용한 것과 동일한 방법론을 사용하여, 1-[3-클로로-5-(5-프로필-1,3-옥사졸-2-일)파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 제조하였다.

<1869> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.01 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.68-1.77 (2H, m), 1.86-1.96 (4H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.84-2.90 (2H, m), 3.96-4.00 (2H, m), 6.85 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.12 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, br s).

<1870> MS m/z: 530 (M+1).

<1871> 실시예 134

<1872> 1-[5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로파리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]파페리딘-4-카복스아미드

<1873> (a) 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)파페리딘-1-일)니코틴산

<1874> DMA (200 mL) 중 5,6-디클로로니코틴산 (25.0 g, 130 mmol), 메틸 파페리딘-4-카복실레이트 (23.3 g, 163 mmol) 그리고 DIPEA (45.4 mL, 260 mmol)의 혼탁액을 HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 120 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 DCM (500 mL)과 1M HCl (250 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 식염액으로 세척하고 (250 mL), 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에서 농축시켜 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)파페리딘-1-일)니코틴산을 얻었다.

<1875> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.86-1.95 (2H, m), 2.03-2.07 (2H, m), 2.55-2.62 (1H, m), 3.03-3.09 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.12-4.15 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.79 (1H, s).

<1876> MS m/z: 299 (M+1).

<1877> (b) 1-아미노헥산-2-올

<1878> 농축 수산화암모늄 (70 mL)과 MeOH (100 mL)의 용액에, 2-부틸옥시란 (8.31 g, 83.0 mmol)을 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 3 d 동안 교반시키고, 농축시켰다. MeOH (50 mL)로 희석시키고 이어서 3회 농축시켜 1-아미노헥산-2-올을 얻었으며 100% 전환을 가정하여 그대로 사용하였다.

<1879> (c) 메틸 1-(3-클로로-5-(2-하이드록시헥실카바모일)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트

<1880> 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)파페리딘-1-일)니코틴산 (4.00 g, 13.4 mmol), EDCI (3.34 g, 17.4 mmol) 그리고 HOBT (2.35 g, 17.4 mmol)의 용액을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고 실온에서 교반시켰다. 30 분 이후, 1-아미노헥산-2-올 (3.14 g, 26.8 mmol)과 DIPEA (7.00 mL, 40.2 mmol)를 첨가하였다. 반응을 밤새 교반시키고, 농축시키고, EtOAc (250 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (2 × 100 mL), 포화 $NaHCO_3$ (2 × 100 mL), 식염액 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 실리카 젤을 통해 통과시키고 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (60 % EtOAc/헥산) 메틸 1-(3-클로로-5-(2-하이드록시헥실카바모일)파리딘-2-일)파페리딘-4-카복실레이트를 제조하

였다. 수득량: 3.4 g (64%).

<1881> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (3H, t, $J= 6.9$ Hz), 1.34–1.38 (4H, m), 1.49–1.52 (2H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 2.00–2.05 (2H, m), 2.44 (1H, br s), 2.52–2.58 (1H, m), 2.94–3.01 (2H, m), 3.24–3.31 (1H, m), 3.67–3.73 (4H, m), 3.81 (1H, br s), 3.97–4.00 (2H, m), 6.54–6.56 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.51 (1H, s).

<1882> MS m/z: 398 (M+1).

<1883> (d) 메틸 1-(3-클로로-5-(2-옥소헥실카바모일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1884> DCM (50 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (1.28 g, 10.1 mmol)의 용액에 -78 °C에서 DMSO (1.43 mL, 20.1 mmol)를 적가하였다. 5 분 동안 교반시킨 이후, DCM (50 mL) 중 메틸 1-(3-클로로-5-(2-하이드록시헥실카바모일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (2.00 g, 5.03 mmol)의 용액을 반응 혼합물을 적가하였다. 20 분 동안 교반시킨 이후, TEA (3.50 mL, 25.1 mmol)를 첨가하고 반응을 추가 30 분 동안 교반시켰다. 냉각 바스를 제거하고 계속해서 30 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭시켰다. 유기층과 DCM 추출물 (2×100 mL)을 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켜 메틸 1-(3-클로로-5-(2-옥소헥실카바모일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 1.90 g (100 %).

<1885> MS m/z: 396 (M+1).

<1886> (e) 메틸 1-(5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1887> DMF (50 mL) 중 1-(3-클로로-5-(2-옥소헥실카바모일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (1.00 g, 2.53 mmol)와 POCl_3 (1.16 mL, 12.6 mmol)의 용액을 90 °C로 30 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 이후, 반응 혼합물을 얼음 안에 쏟아 붓고 포화 NaHCO_3 100 mL로 켄칭시켰다. EtOAc (4×100 mL)로의 추출물로부터 수득한 유기층을 w/ 식염액 (2×100 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 실리카 젤을 통해 통과시키고 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (10 % EtOAc/헥산)로 메틸 1-(5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.82 g (86 %).

<1888> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (3H, t, $J= 7.3$ Hz), 1.30–1.38 (2H, m), 1.45–1.64 (2H, m), 1.87–1.97 (2H, m), 2.02–2.06 (2H, m), 2.51–2.59 (1H, m), 2.71 (2H, t, $J= 7.5$ Hz), 2.94–3.00 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.93–3.96 (2H, m), 6.82 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.74 (1H, s).

<1889> MS m/z: 378 (M+1).

<1890> (f) 1-(5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산

<1891> THF (50 mL)와 수성 LiOH (1 M, 50 mL) 중에 용해시킨 1-(5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (0.400 g, 1.06 mmol)의 2상 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반시켰다. 농축 HCl 로 pH를 2에 맞추었다. EtOAc (3×75 mL)로의 추출물로부터 수득한 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 실리카 젤을 통해 통과시키고 농축시켜 1-(5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산을 고체로서 제조하였다. 수득량: 0.277 g (72 %).

<1892> MS m/z: 364 (M+1).

<1893> (g) 1-[5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드

<1894> DCM (10 mL) 중 1-(5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산 (0.277 g, 0.761 mmol), EDCI (0.190 g, 0.990 mmol), 및 HOBT (0.134 g, 0.990 mmol)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.196 g, 0.990 mmol)와 DIPEA (0.398 mL, 2.28 mmol)를 첨가한 이후, 반응 혼합물을 실온에서 70 h 동안 교반시켰다. 농축시킨 이후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (2×50 mL), 포화 NaHCO_3 (2×50 mL), 식염액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (40% EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH 포함) 1-[5-(5-부틸-1,3-옥사졸-2-일)-3-클로로페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.368 g (86 %).

<1895> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (3H, t, $J= 7.3$ Hz), 1.38-1.47 (2H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 1.84-1.97 (4H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 2.71 (2H, t, $J= 7.6$ Hz), 2.84-2.91 (2H, m), 3.69-4.00 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J= 4.2$ Hz), 7.71 (1H, d, $J= 4.2$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.88 (1H, br s). MS m/z: 543 (M+1).

<1896> 실시예 135

<1897> 5-클로로-N-[(1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]아제티딘-3-일)카보닐]티오펜-2-설폰아미드

<1898> {1-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸-피리딘-2-일]-아제티딘-3-일}-카밤산 tert-부틸 에스테르 (0.140 g, 0.365 mmol, 실시예 125 참조)를 TFA (1.5 mL)와 DCM (4 mL)의 혼합물을 중에서 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고 조물질을 트리에틸아민 (0.3 mL)과 DCM (3 mL) 중에 용해시켰다. 카보닐디이미다졸 (0.044 g, 0.27 mmol), 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.054 g, 0.27 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 mL, 1.1 mmol)을 DCM (4 mL) 중에서 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 탈보호시킨 아민의 반을 혼합물에 천천히 첨가하였으며 그 반응을 40 °C에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 제조용 HPLC로 크로마실 C8 10 μ 250 mm \times 21.2 id. 용출액 A: 100 % CH_3CN , 용출액 B: 95 % 0.1M NH_4OAc (aq) 그리고 5 % 아세토니트릴을 사용하여 정제시켰다. 사용 조건: 유속 20 mL / 분, 등용매 10 분 20 % 아세토니트릴, 구배 20 분 20 %로부터 50 % CH_3CN . 냉동-건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 0.052 g (55 %).

<1899> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (3H, t, $J= 7.6$ Hz), 2.64 (5H, m), 4.08 (2H, d, $J= 5.4$ Hz), 4.57 (3H, s), 6.73 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J= 3.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J= 4.0$ Hz), 8.09 (1H, s)

<1900> MS m/z: 507 (M+1)

<1901> 실시예 136

<1902> N-[(5-클로로-2-티에닐)설폰닐]-4-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸피리딘-2-일]피페라진-1-카복스아미드

<1903> (a) tert-부틸 4-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트

<1904> 탄산칼슘 (0.62 g, 4.5 mmol)을 THF (2 mL)와 물 (5 mL) 중의 에틸 5-시아노-2-메틸-6-피페라진-1-일니코티네이트 (1.03 g, 4.5 mmol, 실시예 11 참조)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 이어서 디-tert-부틸 디카보네이트 (0.98 g, 4.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 0 °C에서 교반시키고 이어서 16 h 동안 실온에서 교반시켰다. DCM (10 mL)을 첨가하고 상을 분리시켰다. 수상을 추가로 DCM (10 mL)으로 2회 추출시키고 수득한 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 tert-부틸 4-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트를 얻었다. 수득량 1.32 g (94 %).

<1905> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 1.42 (9H, s), 2.65 (3H, s), 3.45-3.54 (4H, m), 3.79-3.88 (4H, m), 4.25 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 8.27 (1H, s)

<1906> (b) 6-[4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-5-시아노-2-메틸니코린산

<1907> THF (7mL) 중 tert-부틸 4-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트 (1.33 g, 3.53 mmol)의 용액에 1 M(물) LiOH (7mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 5 h 동안 가열하고 이어서 0 °C로 냉각시켰다. HCl (1M)로 산성화시키고 이어서 DCM (15 mL)을 첨가하였다. 상을 분리시키고 수상을 DCM (15mL)으로 2회 추출하였다. 수득한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 용매를 제거하여 tert-부틸 4-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.914 g (75%).

<1908> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 2.76 (3H, s), 3.56-3.64 (4H, m), 3.90-4.00 (4H, m), 8.45 (1H, s)

<1909> (c) tert-부틸 4-(3-시아노-5-[(2-하이드록시부틸)아미노]카보닐)-6-메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트

- <1910> DCM (25 mL) 중 tert-부틸 4-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트(0.91 g, 2.64 mmol)의 용액에 0 °C에서 HOBT (0.54 g, 3.96 mmol)와 EDCI (0.759 g, 3.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이어서 1-아미노부탄-2-올 (0.35 g, 3.96 mmol)과 DIPEA (1.42 mL, 7.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 14 h 동안 교반시키고 이어서 여과시키고 그리고 진공에서 용매를 제거하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 암모늄 클로라이드 (sat.) (30mL)로 2회, 중탄산 나트륨 (30mL)으로 2회 그리고 식염액 (30mL)으로 2회 추출시켰다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 용매를 제거하여 tert-부틸 4-(3-시아노-5-[(2-하이드록시부틸)아미노]카보닐)-6-메틸파리딘-2-일)파페라진-1-카복실레이트를 얻었다. 수득량: 1.06 g (96%).
- <1911> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.94-1.0 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.46-1.60 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.18-3.29 (1H, m), 3.50-3.55 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.77 (1H, m), 3.75-3.80 (4H, m), 7.85 (1H, s)
- <1912> (d) tert-부틸 4-(3-시아노-6-메틸-5-[(2-옥소부틸)아미노]카보닐)파리딘-2-일)파페라진-1-카복실레이트
- <1913> 옥살릴 클로라이드 (0.206 g, 1.63 mmol)를 DCM (2.5 mL) 중에 용해시키고 DCM (1 mL) 중 DMSO (0.195 g, 2.5 mmol)의 용액을 -78 °C에서 첨가하였다. 5 분 이후 DCM (2.2 mL) 중 (rac)-tert-부틸 4-(3-시아노-5-[(2-하이드록시부틸)아미노]카보닐)-6-메틸파리딘-2-일)파페라진-1-카복실레이트(0.522 g, 1.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반시키고 TEA (0.632 g, 6.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 이어서 물 (10 mL)을 첨가하고 상을 분리시켰다. 수상을 DCM (2×10 mL)으로 추출시키고, 수득한 유기상을 식염액 (30 mL)으로 추출시키고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 용매를 제거하여 tert-부틸 4-(3-시아노-6-메틸-5-[(2-옥소부틸)아미노]카보닐)파리딘-2-일)파페라진-1-카복실레이트를 얻었다. 수득량: 0.498 g (96 %).
- <1914> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.40 (9H, s), 2.46 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.52 (3H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 3.43-3.52 (4H, m), 3.65-3.78 (4H, m), 4.15-4.22 (2H, m), 7.85 (1H, s)
- <1915> MS m/z: 416 (M+1)
- <1916> (e) tert-부틸 4-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트
- <1917> DCM (5mL) 중 tert-부틸 4-(3-시아노-6-메틸-5-[(2-옥소부틸)아미노]카보닐)파리딘-2-일)파페라진-1-카복실레이트 (468 mg, 1.13 mmol), DMAP (효소량) 그리고 파리딘 (1.78 g, 22.5 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고 이어서 트리클로로아세틸 클로라이드 (1.84 g, 10.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반시키고 이어서 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 추출하고, 유기물을 분리시키고 진공에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (5mL) 중에서 0 °C로 냉각시키고 이어서 탄산칼슘 (0.166 g, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 30 분 이후 반응 혼합물을 식염액 (10 mL)과 에틸 아세테이트 (10mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고 수층을 추가로 에틸 아세테이트 (3×10 mL)로 추출시켰다. 수득한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 용매를 제거하여 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (20% EtOAc/헥산) tert-부틸 4-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸파리딘-2-일]파페라진-1-카복실레이트를 얻었다. 수득량: 0.207 g (46 %)
- <1918> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.49 (9H, s), 2.75 (2H, q, $J=7.6$), 2.80 (3H, s), 3.55-3.63 (4H, m), 3.79-3.83 (4H, m), 6.84 (1H, s), 8.30 (1H, s).
- <1919> (f) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-4-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸파리딘-2-일]파페라진-1-카복스아미드
- <1920> 4-[3-시아노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메틸-파리딘-2-일]-파페라진-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (0.062 g, 0.156 mmol)를 TFA (1.5 mL)와 DCM (3 mL)의 혼합물 중에서 실온에서 40 분 동안 교반시켰다. 용매를 증발시켰다. 카보닐디이미다졸 (0.028 g, 0.172 mmol), 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.040 g, 0.203 mmol) 그리고 DIPEA (0.25 mL, 1.4 mmol)를 DCM (4 mL) 중에서 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 탈보호시킨 아민에 첨가하고 그 반응을 40 °C에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 제조용 HPLC로 크로마실 C8 10 μ 250 mm \times 21.2 id. 용출액 A: 100 % CH_3CN , 용출액 B: 95 % 0.1M NH_4OAc (aq) 그리고 5 % CH_3CN 을 사용하여 정제하였다. 사용 조건: 유속 20 mL / 분, 등용매 10 분 20 % CH_3CN , 구배 20 분 20 %로부터 50 % CH_3CN . 냉동-

건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 0.032 g (36%).

<1921> ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.77 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.83 (3H, s), 3.66 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.88 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.87 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 8.34 (1H, s)

<1922> MS m/z: 521 (M+1)

<1923> 실시예 137

<1924> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아제티딘-3-카복스아미드

<1925> (a) 1-(3-클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)페리딘-2-일)아제티딘-3-카복실산

<1926> 2-(5,6-디클로로페리딘-3-일)-5-에틸옥사졸 (0.401 mg, 1.65 mmol), 아제티딘-3-카복실산 (0.250 mg, 2.47 mmol) 그리고 DIPEA (0.86 mL, 4.95 mmol)를 DMF (5 mL) 중에 혼탁시키고 HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 120 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었다. 조물질을 DCM (50 mL)과 1N HCl (40 mL) 사이에서 분배시키고 유기물을 분리시키고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었으며, 100 % 수득을 가정하여 임의의 추가 정제없이 사용하였다.

<1927> (b) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아제티딘-3-카복스아미드

<1928> 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)아제티딘-3-카복실산 (0.374 g, 1.21 mmol), EDCI (0.303 g, 1.58 mmol) 및 HOBT (0.213 g, 1.58 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 실온에서 혼탁시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설포닐아미드 (0.360 g, 1.82 mmol)와 DIPEA (0.635 mL, 3.64 mmol)를 적가하였다. HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석시키고 포화 NH_4Cl (1×30 mL)로 세척하였다. 수득한 유기물을 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (구배 용출 3:7 $\text{EtOAc}/\text{헥산}$, 0.5 % AcOH 으로부터 7:3 $\text{EtOAc}/\text{헥산}$, 0.5 % AcOH) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아제티딘-3-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.270 g (46%).

<1929> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.74 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.37-3.46 (1H, m), 4.39-4.50 (4H, m), 6.80 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.65 (1H, s).

<1930> MS m/z: 487 (M+1).

<1931> 실시예 138

<1932> 에틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-2,4-디메틸니코티네이트

<1933> (a) 에틸 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

<1934> 에틸 6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트 (0.86 g, 2.7 mmol, 실시예 120 참조)를 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, N-클로로선헬신아미드 (0.55 g, 4.1 mmol)를 첨가하고 반응을 48 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응에서는 소량의 출발 물질이 잔류함을 보였으며 EtOAc (70 mL)와 포화 수성 NH_4Cl (50 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 물 (40 mL), 식염액 (40 mL)으로 세척하고 이후 건조시키고 (MgSO_4), 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 (15% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$) 에틸 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트를 제조하였다. 수득량: 0.70 g (73%).

<1935> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.86-1.96 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.46-2.54 (1H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.76-3.80 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz).

<1936> MS m/z: 355 (M+1).

<1937> (b) 에틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-2,4-디메틸니코티네이트

<1938> 실시예 7에 대해 사용한 일반 방법에 따라 순서 중의 단계 (c)에서 에틸 6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트를 에틸 5-클로로-6-(4-(메톡시카보닐)페페리딘-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트로 치환시키고, 이후 그 순서를 통해 계속하여 동일한 일반 방법을 사용하고, 이후 목적하는 생성물, 에틸 5-클로로-6-[4-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-2,4-디메틸니코티네이트를 얻었다.

<1939> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 1.86-1.92 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.36-2.40 (1H, m, obs), 2.40 (3H, s), 2.78-2.85 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 7.71 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 8.11 (1H, bs).

<1940> MS m/z: 520 (M+1).

<1941> 실시예 139

<1942> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-1-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드

<1943> (a) 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1944> 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산(0.120 g, 0.280 mmol, 실시예 141 참조)과 소듐 메톡시드 (0.017 g, 0.310 mmol)를 MeOH (1 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 이후 EtOAc (40 mL)로 희석시키고 수득한 유기물을 H_2O (1 \times 30 mL)로 희석시키고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었으며 그대로 사용하였다. MS m/z: 380 (M+1).

<1945> (b) 1-(3-클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산

<1946> 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (0.080 g, 0.210 mmol), 및 수산화리튬 (1 M, 10.0 mL, 10.0 mmol)을 THF (10 mL) 중에 용해시키고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 70 °C에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. H_2O (10 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고 pH가 2로 하강할 때까지 HCl (conc.)를 적가하였다. 그 용액을 EtOAc (4 \times 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 1-(3-클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었으며, 100% 수득을 가정하여 그대로 사용하였다.

<1947> MS m/z: 366 (M+1).

<1948> (c) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드

<1949> 1-(3-클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산 (0.080 g, 0.22 mmol), EDCI (0.050 g, 0.260 mmol) 및 HOBT (0.035 g, 0.260 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.052 g, 0.260 mmol)와 DPEA (0.11 mL, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석시키고 포화 NH_4Cl (2 \times 30 mL)로 세척하였다. 수득한 유기물을 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (구배 용출 헥산 중 20 % EtOAc , 0.5 % AcOH 으로부터 헥산 중 40 % EtOAc , 0.5 % AcOH) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-메톡시페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.115 g (92 %).

<1950> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (3H, t, $J= 7.5$ Hz), 1.85-1.97 (4H, m), 2.36-2.44 (1H, m), 2.75 (2H, q, $J= 7.5$ Hz), 2.83-2.90 (2H, m), 3.93-3.97 (5H, m), 6.90 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J= 4.2$ Hz), 7.71 (1H, d, $J= 4.2$ Hz), 8.26 (1H, br s), 8.64 (1H, s).

<1951> MS m/z: 545 (M+1).

<1952> 실시예 140

<1953> 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메톡시피리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]피페리딘-4-카복스아미드

<1954> (a) 5-에틸옥사졸-4-카복실산

<1955> 에틸 5-에틸옥사졸-4-카복실레이트 [European Journal of Med. Chem. 1987, 22, 283] (56.9 g, 336 mmol)를 EtOH (700 mL) 중에 혼탁시키고 얼음 바스 냉각시키면서 물 (300 mL) 중 NaOH (33.6 g, 841 mmol)의 용액을 첨가하고 그 시스템을 실온에서 14 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 농축시킨 수용액을 conc. HCl로 pH 1로 산성화시키고 DCM 안에서 추출시켰다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었으며 (45.2 g) 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

<1956> (b) 5-에틸옥사졸

<1957> 5-에틸옥사졸-4-카복실산 (45.1 g, 320 mmol)과 산화구리(II) (1.3 g, 16 mmol)를 퀴놀린 (46 mL)과 함께 조합시켰다. 반응 혼합물로부터 낮은 감압 하에서 증류-헤드 온도 100 °C 이하에서 생성물을 증류시켰다. 순수한 생성물을 포함하는 증류 분획 (NMR로 측정)을 수득하여 5-에틸옥사졸을 투명한 액체로서 얻었다. 수득량: 27 g (87%).

<1958> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (3H, t, $J= 7.6$ Hz), 2.69 (2H, q, $J= 7.6$ Hz), 6.75 (1H, s), 7.76 (1H, s).

<1959> (c) 메틸 1-(6-클로로피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트

<1960> 2,6-디클로로피리딘 (45.00 g, 304 mmol), 메틸 피페리딘-4-카복실레이트 (43.1 mL, 319 mmol) 그리고 DIPEA (106 mL, 608 mmol)를 DMF (350 mL) 중에서 혼탁시키고 HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 120 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 조 물질을 DCM (500 mL)과 1N HCl (250 mL) 사이에서 분배시키고 유기물을 분리시키고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (용출액 10 % EtOAc / 헥산) 메틸 1-(6-클로로피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 54.51 g (70 %).

<1961> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.68-1.82 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J= 8.4$ Hz), 6.57 (1H, d, $J= 7.5$ Hz), 7.34-7.41 (1H, m).

<1962> MS m/z: 255 (M+1).

<1963> (d) 메틸 1-(6-클로로-5-아이오도피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트

<1964> 메틸 1-(6-클로로피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (24.16 g, 94.85 mmol)를 MeCN (400 mL) 중에 용해시키고 N-아이오도석신이미드 (21.34 g, 94.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. HPLC 분석에서는 불완전한 반응을 보였다. HPLC 분석에서 완전한 반응 전환을 보일 때까지 추가의 NIS를 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 EtOAc (500 mL)와 sat. 수성 $NaHCO_3$ (300 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (용출액 10 - 20 % EtOAc / 헥산) 메틸 1-(6-클로로-5-아이오도피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 25.77 g (71 %).

<1965> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.68-1.81 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 2.94-3.05 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.11-4.21 (2H, m), 6.32 (1H, d, $J= 8.7$ Hz), 7.73 (1H, d, $J= 8.7$ Hz).

<1966> MS m/z: 381 (M+1).

<1967> (e) 메틸 1-(3,6-디클로로-5-아이오도피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트

<1968> 메틸 1-(6-클로로-5-아이오도피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (24.76 g, 65.05 mmol)와 N-클로로석신이미드 (9.56 g, 71.56 mmol)를 MeCN (500 mL) 중에서 혼탁시키고 환류시키면서 HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 EtOAc (500 mL)와 포화 수성 $NaHCO_3$ (300 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에서 농축시켜 조 물

질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (용출액 7.5 % EtOAc / 헥산) 메틸 1-(3,6-디클로로-5-아이오도페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 12.93 g (48 %).

<1969> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.81-1.95 (2H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.46-2.57 (1H, m), 2.86-2.98 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.81-3.90 (2H, m), 7.89 (1H, s).

<1970> MS m/z: 415 (M+1).

(f) 메틸 1-(3,6-디클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1972> 5-에틸옥사졸 (0.351 g, 3.61 mmol)을 THF (4 mL) 중에 혼탁시키고 -78 °C로 냉각시켰다. 내부 온도를 -60 °C 이하로 유지하면서 부틸리튬 (2.56 mL, 4.10 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 20 분 동안 교반시키고 이후 ZnCl_2 (1.07 g, 7.83 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 아르곤 벌룬 하에 위치시켰다. 그 시스템을 5 분 동안 초음파처리시켰다. THF (5 mL) 중 메틸 1-(3,6-디클로로-5-아이오도페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (1.00 g, 2.41 mmol)를 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.278 g, 0.241 mmol)와 함께 첨가하고 HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 그 시스템을 60 °C로 가열시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석시키고 순서대로 sat. 수성 NH_4Cl (20 mL) 및 식염액 (20 mL)으로 세척하였다. 유기물을 전조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (용출액 10 - 15 % EtOAc / 헥산) 메틸 1-(3,6-디클로로-5-(5-에틸옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.434 g (47 %).

<1973> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (3H, t, $J= 7.6$ Hz), 1.85-1.96 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 2.76 (2H, q, $J= 7.6$ Hz), 2.97-3.07 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.99-4.09 (2H, m), 6.89 (1H, s), 8.15 (1H, s).

<1974> MS m/z: 384 (M+1).

(g) 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메톡시페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산

<1976> 메틸 1-(3,6-디클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (0.434 g, 1.13 mmol)를 밀봉 투브 중의 MeOH (20 mL) 중에 혼탁시키고 이후 소듐 메톡시드 (0.610 g, 11.3 mmol)를 첨가하였다. HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 그 시스템을 75 °C에서 가열하였다. 반응을 진행시켜 6-C1 치환을 완료시켰지만 가수분해가 불완전하였으며 따라서 1 mL의 물을 첨가하고 반응을 지속시켰다. HPLC 분석으로 생성물 생성이 완료되었음을 보였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 DCM (100 mL)과 물 (50 mL)로 희석시켰다. conc. HCl 로 수상을 산성화시키고 DCM 안에서 추출하였다. 수득한 유기물을 전조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메톡시페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산을 얻었으며, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다. 수득량: 0.322 g (78 %).

<1977> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (3H, t, $J= 7.5$ Hz), 1.89-2.00 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 2.73 (2H, q, $J= 7.5$ Hz), 2.98-3.10 (2H, m), 4.02-4.11 (5H, m), 6.87 (1H, s), 8.07 (1H, s).

<1978> MS m/z: 366 (M+1).

(h) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메톡시페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드

<1980> 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메톡시페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산 (0.322 g, 0.88 mmol), EDCI (0.22 g, 1.1 mmol) 및 HOBT (0.15 g, 1.1 mmol)를 DCM (20 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.24 g, 1.2 mmol)와 DIPEA (0.92 mL, 5.3 mmol)를 첨가하였다. HPLC 분석에 의해 관찰되는 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석시키고 포화 NH_4Cl (30 mL)로 세척하였다. 수득한 유기물을 전조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (구배 용출 3:7 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH으로부터 7:3 EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH) 1-[3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-6-메톡시페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.356 g

(78 %).

<1981> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (3H, t, $J= 7.5$ Hz), 1.83-1.96 (4H, m), 2.48-2.51 (1H, m), 2.74 (2H, q, $J= 7.5$ Hz), 2.82-2.92 (2H, m), 3.98-4.11 (5H, m), 6.88 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 7.71 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 8.05 (1H, s). MS m/z: 545 (M+1).

<1982> 실시예 141

1-[3-클로로-4-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드

<1984> (a) 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설포닐)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1985> 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸티오)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (2.12 g, 5.35 mmol, 실시예 112 참조)을 DMF (500 mL) 중에 용해시키고 3-클로로페옥시벤조산 (2.64 g, 10.7 mmol)을 실온에서 천천히 첨가하였다. 그 용액을 실온에서 4 h 동안 교반시켰다. 3-클로로페옥시벤조산 (1.32 g, 5.35 mmol)을 실온에서 3 h 동안 천천히 첨가하였다. 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL)를 첨가하고 그 용액을 5 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (40 mL)로 희석시키고 수득한 유기물을 분리시키고 NaOH (1M, 2 \times 40 mL) 및 식염액 (1 \times 30 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 고체로서 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc) 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설포닐)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.970 g (42.3 %).

<1986> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (3H, t, $J= 7.5$ Hz), 1.87-2.00 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.76 (2H, q, $J= 7.5$ Hz), 3.01-3.13 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.90-4.00 (2H, m), 6.88 (1H, s), 8.40 (1H, s).

MS m/z: 428 (M+1).

<1988> (b) 메틸 1-(3-클로로-4-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트

<1989> 메틸 1-(3-클로로-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)-4-(메틸설포닐)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (0.100 g, 0.230 mmol), DIPEA (0.41 mL, 2.30 mmol), 및 디메틸아민 (1.5 mL)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고 60 °C에서 30 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 메틸 1-(3-클로로-4-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 정제시키지 않았다.

<1990> (c) 1-(3-클로로-4-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산

<1991> 1-(3-클로로-4-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실레이트 (0.130 g, 0.335 mmol) 및 수산화리튬 (1 M, 6.60 mL, 6.60 mmol)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. NaOH (6 N, 1 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. H_2O (10 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고 pH가 pH 2로 하강할 때까지 HCl (conc.)을 적가하였다. 그 용액을 EtOAc (4 \times 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 1-(3-클로로-4-(디메틸아미노)-5-(5-에틸옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산을 고체로서 얻었으며, 100% 수득을 가정하여 그대로 사용하였다.

<1992> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23-1.34 (4H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 2.69-2.80 (8H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 6.86 (1H, s), 8.29 (1H, s).

MS m/z: 379 (M+1).

<1994> (d) 1-[3-클로로-4-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페페리딘-4-카복스아미드

<1995> 1-(3-클로로-4-(디메틸아미노)-5-(5-에틸옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페페리딘-4-카복실산 (0.040 g, 0.110 mmol), EDCI (0.024 g, 0.13 mmol) 그리고 HOBT (0.017 g, 0.130 mmol)를 실온에서 DCM (2 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (0.021 g, 0.110 mmol)

1)와 TEA (0.074 mL, 0.530 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석시키고 수득한 유기물을 포화 NH_4Cl ($2 \times 30 \text{ mL}$)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 30 % EtOAc, 0.5% AcOH 포함) 1-[3-클로로-4-(디메틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.037 g (63 %).

<1996> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.28-1.36 (3H, m), 1.80-1.91 (4H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.63-2.82 (10H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.68-7.73 (1H, s), 8.25 (1H, s).

<1997> MS m/z: 558 (M+1).

<1998> 실시예 142

<1999> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{{(페리딘-3-일설포닐)아미노}카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트

<2000> 방법 A에 따라 페리딘-3-설폰아미드 (0.072 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.058 g (54%).

<2001> ^1H NMR (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.55 (3H, s), 3.57 (1H, ddd, $J = 14.6, 8.9, 5.7 \text{ Hz}$), 4.18 (4H, m), 4.36 (2H, t, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J = 8.1, 4.8 \text{ Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 8.85 (1H, d, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 9.04 (1H, s)

<2002> MS m/z: 430 (M+1)

<2003> 실시예 143

<2004> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{{(5-[1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일]-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐}아제티딘-1-일)니코티네이트

<2005> 방법 A에 따라 5-[1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일]-2-설포닐아미드 (0.139 g, 0.32 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.061 g (50 %).

<2006> ^1H NMR (500 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.60 (3H, s), 3.51 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.23 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.27 (2H, m), 4.41 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 7.76 (1H, s), 8.27 (1H, s)

<2007> MS m/z: 583 (M+1)

<2008> 실시예 144

<2009> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드

<2010> 메틸 1-(3-아미노-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일)페리딘-4-카복실레이트로 시작하고, 아세틸 클로라이드로부터 11-[3-(아세틸아미노)-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]-N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]페리딘-4-카복스아미드 (실시예 121 참조)를 제조한 것과 동일한 방법론을 사용하여, N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]-5-(5-에틸-1,3-옥사졸-2-일)페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드를 피발로일 클로라이드로부터 제조하였다.

<2011> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.83-1.93 (2H, m), 2.02-2.05 (2H, m), 2.36-2.43 (1H, m), 2.71-2.82 (4H, m), 3.23-3.27 (2H, m), 6.89 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 8.17 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.23 (1H, br s).

<2012> MS m/z: 581 (M+1).

<2013> 실시예 145

<2014> 에틸 6-[3-{{(5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐}아미노}카보닐}아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

- <2015> 방법 A에 따라 5-클로로-1,3-디메틸-1H-파라졸-4-설폰아미드(0.079 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.084 g (70%).
- <2016> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.29 (1H, m, 물에 의해 중첩됨), 3.72 (3H, s), 4.18 (4H, m), 4.36 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.23 (1H, s)
- <2017> MS m/z: 481 (M+1)
- <2018> 실시예 146
- <2019> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-[({3-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-파라졸-1-일)페닐}설포닐}아미노)카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트
- <2020> 방법 A에 따라 3-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-파라졸-1-일)-벤젠설폰아미드(0.100 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.011 g (8%).
- <2021> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.48 (mult, 1H), 4.14 (mult, 2H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 7.60 (mult, 2H), 7.97 (mult, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)
- <2022> MS m/z: 525 (M+1)
- <2023> 실시예 147
- <2024> 에틸 6-(3-[({4-[4-클로로페닐]설포닐}-3-메틸-2-티에닐}설포닐)아미노)카보닐]아제티딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <2025> 방법 A에 따라 4-(4-클로로-벤젠설포닐)-3-메틸-티오펜-2-설폰산아미드 (0.139 g., 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.115 g (73%).
- <2026> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.24 (1H, m, 물에 의해 중첩됨), 4.16 (4H, m), 4.28 (2H, m), 7.63 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.55 (1H, s).
- <2027> MS m/z: 623 (M+1)
- <2028> 실시예 148
- <2029> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-[({2-(트리플루오로메톡시)페닐}설포닐}아미노)카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트
- <2030> 방법 A에 따라 2-트리플루오로메톡시-벤젠설폰아미드 (0.097 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.114 g (89%).
- <2031> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.55 (3H, s), 3.48 (1H, m), 4.17 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.36 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.71 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.23 (1H, s)
- <2032> MS m/z: 513 (M+1)
- <2033> 실시예 149
- <2034> 에틸 5-시아노-6-[3-({(3,5-디플루오로페닐)설포닐}아미노)카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <2035> 방법 A에 따라 3,5-디플루오로-벤젠설폰아미드 (0.075 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.096 g (83%).
- <2036> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.56 (3H, s), 3.40 (1H, m), 4.18 (4H, m), 4.34 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (3H, m), 8.22 (1H, s) MS m/z: 465 (M+1)
- <2037> 실시예 150

<2038> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-[({[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}아미노)카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트

<2039> 방법 A에 따라 4-트리플루오로메톡시-벤젠설휘아미드 (0.093 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.098 g (76%).

<2040> ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.56 (3H, s), 3.56 (1H, ddd, $J = 14.5, 8.9, 5.7$ Hz), 4.17 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.23 (1H, s)

<2041> MS m/z: 513 (M+1)

<2042> 실시예 151

<2043> 에틸 6-[3-(2-{[(5-클로로-2-티에닐]설포닐}아미노)-2-옥소에틸]피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2044> (a) 피페리딘-3-일아세트산 포타슘 염

<2045> 포타슘 트리메틸실라노에이트 (0.89 g, 5.2 mmol)와 에틸 피페리딘-3-일아세테이트 (0.87 g, 6.8 mmol)를 DCM (50 mL) 중에서 r.t에서 2 일 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켜 고체 피페리딘-3-일아세트산을 포타슘 염으로 얻었으며, 완전한 전환을 가정하여 그대로 사용하였다. 수득량: 0.74 g (100%).

<2046> (b) {1-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-3-일}아세트산

<2047> 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (1.00 g, 4.45 mmol), 피페리딘-3-일아세트산 (0.701 g, 4.90 mmol) 그리고 DIPEA (2.33 mL, 13.4 mmol)를 DMF (30 mL) 중에 용해시키고 r.t에서 3 일 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (2×25 mL), 포화 NaHCO_3 (2×25 mL), 식염액 (25 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (9:1 EtOAc/헥산, 1% AcOH 포함) {1-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-3-일}아세트산을 고체로서 얻었다. 수득량: 0.791 g (54%).

<2048> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.39-1.44 (1H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 1.78-1.85 (1H, m), 1.98-2.03 (1H, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.29-2.34 (1H, m), 2.40-2.46 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.08-3.13 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 4.31 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.44-4.50 (1H, m), 4.52-4.56 (1H, m), 8.33 (1H, s).

<2049> MS m/z: 330 (M-1).

<2050> (c) 에틸 6-[3-(2-{[(5-클로로-2-티에닐]설포닐}아미노)-2-옥소에틸]피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2051> 2-(1-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트산 (0.100 g, 0.302 mmol), EDCI (0.075 g, 0.392 mmol), 그리고 HOBT (0.053 g, 0.392 mmol), DCM (7.0 mL) 중 5-클로로티오펜-2-설휘아미드 (0.078 g, 0.392 mmol)와 DIPEA (0.105 mL, 0.604 mmol)의 용액을 실온에서 20 h 동안 교반시켰다. 농축시킨 이후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (2×50 mL), 포화 NaHCO_3 (2×50 mL), 식염액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (20% EtOAc/헥산, 0.5% AcOH 포함) 에틸 6-[3-(2-{[(5-클로로-2-티에닐]설포닐}아미노)-2-옥소에틸]피페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.030 g (19%).

<2052> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.61-1.70 (1H, m), 1.74-1.78 (1H, m), 1.93-1.97 (1H, m), 2.20-2.23 (2H, m), 2.38-2.45 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.19-3.25 (1H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 4.26-4.35 (4H, m), 6.96 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 8.34 (1H, s).

<2053> MS m/z: 512 (M+1).

<2054> 실시예 152

<2055> 에틸 5-시아노-6-{3-[({[5-(에톡시카보닐)-2-푸릴]설포닐}아미노)카보닐]아제티딘-1-일}-2-메틸니코티네이트

- <2056> 방법 A에 따라 5-메톡시카보닐-푸란-2-설폰아미드 (0.098 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.034 g (28%).
- <2057> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.56 (3H, s), 3.3 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.18 (4H, m), 4.32 (2H, m), 6.84 (1H, m), 7.24 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.21 (1H, s)
- <2058> MS m/z: 477 (M+1).
- <2059> 실시예 153
- <2060> 에틸 5-시아노-6-[3-[(4-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-푸릴]설포닐]아미노]카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <2061> 방법 A에 따라 4-메톡시카보닐-5-메틸-푸란-2-설폰아미드 (0.089 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.033 g (27%).
- <2062> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.22 (3H, t, J = 12 Hz), 2.49 (3H, s, DMSO에 의해 중첩됨), 8.20 (1H, s), 2.54 (3H, s), 3.32 (1H, m), 3.71 (3H, s, 물에 의해 중첩됨), 4.16 (4H, m), 4.33 (2H, m), 6.94 (1H, s)
- <2063> MS m/z: 491 (M+1)
- <2064> 실시예 154
- <2065> 에틸 6-[3-[(4-클로로페닐]설포닐]아미노]카보닐]아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트
- <2066> 방법 A에 따라 4-클로로벤젠설폰아미드 (0.198 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.061 g (53%).
- <2067> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.53 (3H, s), 3.48 (1H, m), 4.13 (2H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.20 (1H, s)
- <2068> MS m/z: 427 (M+1)
- <2069> 실시예 155
- <2070> 에틸 5-시아노-6-[3-[(3,4-디클로로페닐]설포닐]아미노]카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <2071> 방법 A에 따라 3,4-디클로로벤젠설폰아미드 (0.067 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.101 g (81%).
- <2072> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.53 (3H, s), 3.37 (1H, m), 4.13 (2H, mult), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.32 (2H, m), 7.76 (2H, s), 7.95 (1H, s), 8.20 (1H, s)
- <2073> MS m/z: 497 (M+1)
- <2074> 실시예 156
- <2075> 에틸 5-시아노-6-[3-[(3,4-디메톡시페닐]설포닐]아미노]카보닐]아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트
- <2076> 방법 A에 따라 3,4-디메톡시벤젠설폰아미드 (0.063 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.088 g (72%)의 표제 화합물을 분리하였다.
- <2077> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.49 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 8.21 (1H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.14 (2H, m), 4.35 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz)
- <2078> MS m/z: 489 (M+1)
- <2079> 실시예 157

<2080> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-[({[2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐]설포닐}아미노)카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트

<2081> 방법 A에 따라 2-메틸-5-(메틸설포닐)벤젠설폰아미드 (0.053 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.033 g (25 %).

<2082> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.53 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.39 (1H, m), 4.14 (2H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.33 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.19 (1H, s), 8.31 (1H, s)

<2083> MS m/z: 521 (M+1)

<2084> 실시예 158

<2085> N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(사이클로프로필카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복스 아미드

<2086> (a) 2-(1-사이클로프로필에틸리덴)-1,1-디메틸하이드라진

<2087> 벤젠 (200 mL) 중 1-사이클로프로필에탄온 (26.7 mL, 285 mmol), 1,1-디메틸하이드라진 (43.4 mL, 571 mmol) 그리고 4-메틸벤젠설폰산 수화물 (0.054 g, 0.29 mmol)의 용액을 딘 스타크(Dean Stark) 장비로 20 h 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 이후, 반응 혼합물을 농축시키고, DCM (400 mL)으로 희석시키고, 실리카 젤을 통해 통과시키고 농축시켜 2-(1-사이클로프로필에틸리덴)-1,1-디메틸하이드라진을 오일로서 얻었다. 수득량: 28 g (78 %).

<2088> MS m/z: 127 (M+1).

<2089> (b) 4-사이클로프로필-4-(2,2-디메틸하이드라조노)부탄-2-온

<2090> 0 °C로 냉각시킨 THF (80 mL) 중 디이소프로필아민 (14.8 mL, 105 mmol)의 용액에 BuLi (펜坦 중 1.60 M, 65.4 mL, 105 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 분 동안 교반시키고 이후 -78 °C로 냉각시켰다. 이 용액을 -78 °C로 냉각시킨 THF (200 mL) 중 2-(1-사이클로프로필에틸리덴)-1,1-디메틸하이드라진 (12.0 g, 95.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응이 불균질해졌으며, THF (100 mL)로 희석시키고 15 분 동안 교반시켰다. N-메톡시-N-메틸아세트아미드 (9.81 g, 95.1 mmol)를 적가하였다. 반응을 15 분 동안 -78 °C에서 교반시키고, 0 °C로 15 분 동안 냉각시키고 이후 포화 NH_4Cl (100 mL)로 켄칭시켰다. EtOAc (3 × 200 mL)로의 추출물로부터 수득한 유기층을 식염액 (200 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 실리카 젤을 통해 통과시키고 농축시켜 4-사이클로프로필-4-(2,2-디메틸하이드라조노)부탄-2-온을 오일로서 얻었다. 수득량: 16.0 g (100 %).

<2091> MS m/z: 169 (M+1).

<2092> (c) 3-(사이클로프로필(2,2-디메틸하이드라조노)메틸)-4-(디메틸아미노)부트-3-엔-2-온

<2093> 4-사이클로프로필-4-(2,2-디메틸하이드라조노)부탄-2-온 (16.2 g, 96.5 mmol)과 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (19.3 mL, 145 mmol)의 혼합물을 75 °C로 12 h 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM (200 mL)으로 희석시키고, 실리카 젤을 통해 통과시키고 (10% MeOH/EtOAc 용출) 농축시켜 3-(사이클로프로필(2,2-디메틸하이드라조노)메틸)-4-(디메틸아미노)부트-3-엔-2-온을 얻었다. 수득량: 11.9 g (55 %).

<2094> MS m/z: 224 (M+1).

<2095> (d) 5-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카보니트릴

<2096> DMF (100 mL) 중 2-시아노아세트아미드 (4.49 g, 53.4 mmol)의 용액에 소 분획의 NaH (미네랄 오일 중 55 %, 2.33 g, 53.4 mmol)를 첨가하고 반응을 30 분 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 3-(사이클로프로필(2,2-디메틸하이드라조노)메틸)-4-(디메틸아미노)부트-3-엔-2-온 (11.9 g, 53.4 mmol)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 80 °C에서 20 h 동안 교반시켰다. HCl (2M, 150 mL)을 첨가하고 이어서 실온으로 냉각시켜 5-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카보니트릴을 침전으로 제조하였으며 이것을 수집하고 진공 하에서 건조시켰다. 수득량 0.60 g (5.6 %).

<2097> MS m/z: 201 (M-1).

<2098> (e) 2-클로로-5-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸니코티노니트릴

- <2099> POCl_3 (3.0 mL) 중 5-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-3-카보니트릴(0.054 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액을 100 °C에서 20 h 동안 교반시켰다. 농축시키고 플래시 크로마토그래피로 (5% EtOAc/헥산) 2-클로로-5-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸니코티노니트릴을 고체로서 얻었다. 수득량: 0.033 g (56%).
- <2100> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20-1.26 (2H, m), 1.31-1.35 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.74-2.80 (1H, m), 8.08 (1H, s).
- <2101> (f) **tert-부틸 4-(5-클로로티오펜-2-일설포닐카바모일)페리딘-1-카복실레이트**
- <2102> DCM (200 mL) 중 1-(tert-부톡시카보닐)페리딘-4-카복실산 (7.00 g, 30.5 mmol), EDCI (7.02 g, 36.6 mmol) 그리고 HOBT (4.95 g, 36.6 mmol)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (7.54 g, 38.2 mmol)와 DIPEA (16.0 mL, 91.6 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 20 h 동안 교반시켰다. 반응을 DCM (500 mL)으로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (3×200 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (25 % EtOAc/헥산, 1 % AcOH 포함) tert-부틸 4-(5-클로로티오펜-2-일설포닐카바모일)페리딘-1-카복실레이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 11.3 g (90%).
- <2103> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.79-1.82 (2H, m), 2.92-2.37 (1H, m), 2.73-2.80 (2H, m), 4.06-4.11 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.11 (1H, br s).
- <2104> (g) **N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)페리딘-4-카복스아미드 염산염**
- <2105> THF (500 mL) 중 tert-부틸 4-(5-클로로티오펜-2-일설포닐카바모일)페리딘-1-카복실레이트 (11.3 g, 27.6 mmol)의 용액을 HCl (1,4-디옥산 중 4M, 138 mL, 552 mmol)과 반응시키고 반응 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반시켰다. 농축시켜 N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)페리딘-4-카복스아미드 염산염을 고체로서 얻었다. 수득량: 9.52 g (100%).
- <2106> ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.58-1.68 (2H, m), 1.87-1.90 (2H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.22-3.25 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.51 (1H, br s), 8.82 (1H, br s).
- <2107> MS m/z: 309 (M+1).
- <2108> (h) **N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(사이클로프로필카보닐)-6-메틸페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드**
- <2109> DMF (5 mL) 중 2-클로로-5-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸니코티노니트릴(0.030 g, 0.136 mmol), N-(5-클로로티오펜-2-일설포닐)페리딘-4-카복스아미드 염산염 (0.0469 g, 0.136 mmol) 그리고 DIPEA (0.0947 mL, 0.544 mmol)의 용액을 80 °C로 20 h 동안 가열하였다. 농축시킨 이후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (2×50 mL), 식염액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (50 % EtOAc/헥산, 1 % AcOH 포함) N-[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]-1-[3-시아노-5-(사이클로프로필카보닐)-6-메틸페리딘-2-일]페리딘-4-카복스아미드를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.065 g (94%).
- <2110> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.06-1.09 (2H, m), 1.11-1.30 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 1.94-1.97 (2H, m), 2.50-2.55 (4H, m), 3.07-3.20 (2H, m), 4.53-4.57 (2H, m), 6.96-6.98 (1H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.28 (1H, br s).
- <2111> MS m/z: 493 (M+1).
- <2112> 실시예 159
- <2113> 이소프로필 6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-에티닐-2-메틸니코티네이트
- <2114> (a) **소듐 프로판-2-올레이트**
- <2115> 이소프로필 알콜 (5 mL)을 0 °C로 냉각시켰다. 수소화나트륨 (95%, 0.088 g, 3.48 mmol)을 천천히 가열하였다. 100% 전환을 가정하여 그 용액을 그대로 사용하였다.

<2116> (b) 1-[3-시아노-5-(이소프로록시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산

<2117> 1-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산(0.400g, 1.20 mmol)을 이소프로필 알콜(5 mL) 중에 용해시키고 r.t에서 10 분 동안 교반시켰다. 이소프로필 알콜(5 mL) 중 소듐 프로판-2-올레이트(0.286 g, 3.48 mmol)를 첨가하고 그 용액을 10 분 동안 교반시켰다. pH가 pH 2로 하강할 때까지 HCl (con c.)을 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 수상을 EtOAc (3 × 40 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 고체로서 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (100% EtOAc로부터 100% EtOAc, 0.5% AcOH 포함)로 1-[3-시아노-5-(이소프로록시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일]아제티딘-3-카복실산을 고체로서 얻었다. 수득량: 0.133 g (51.0 %).

<2118> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.34 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.71 (3H, s), 3.59-3.67 (1H, m), 4.57-4.64 (4H, m), 5.15-5.24 (1H, m), 8.26 (1H, s).

<2119> MS m/z: 304 (M+1).

<2120> (c) 이소프로필 6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-에티닐-2-메틸니코티네이트

<2121> 1-(3-시아노-5-(이소프로록시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일)아제티딘-3-카복실산(0.047 g, 0.153 mmol), EDCI (0.035 g, 0.184 mmol) 그리고 HOBT (0.025 g, 0.184 mmol)를 DCM (1 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시키고 이후 5-클로로티오펜-2-설폰아미드(0.036 g, 0.184 mmol)와 DIPEA (0.134 mL, 0.767 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석시켰다. 수득한 유기물을 포화 NH_4Cl (2 × 40 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 30% EtOAc 이후 헥산 중 30% EtOAc, 0.5% AcOH 포함) 이소프로필 6-[3-({[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-5-에티닐-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다.

<2122> 수득량: 0.033 g (44%).

<2123> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.70 (3H, s), 3.48-3.59 (1H, m), 4.54 (5H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.14-5.24 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.25 (1H, s).

<2124> MS m/z: 483 (M+1).

<2125> 실시예 160

<2126> 에틸 6-{4-[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}파페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2127> (a) 에틸 6-(4-(tert-부톡시카보닐아미노)파페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2128> 에틸 6-클로로-5-시아노니코티네이트 (2.00 g, 8.90 mmol)와 tert-부틸 파페리딘-4-일카바메이트 (1.78 g, 8.90 mmol)를 EtOH (50 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DIPEA (4.65 mL, 26.7 mmol)를 첨가하고 그 시스템을 94 °C에서 4 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (50 mL)와 포화 수성 NH_4Cl (2 × 30 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 식염액으로 세척하고 (30 mL), 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 정제시키지 않았다. 수득량: 3.30 g (95.4%).

<2129> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46 (HH, s), 2.05-2.14 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.15-3.26 (2H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 4.32 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.42-4.51 (1H, m), 4.58-4.67 (2H, m), 8.34 (1H, s).

<2130> MS m/z: 389 (M+1).

<2131> (b) 에틸 6-(4-아미노파페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 디하이드로클로라이드

<2132> 에틸 6-(4-(tert-부톡시카보닐아미노)파페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트(3.30 g, 8.50 mmol)를 HCl (디옥산 중 4 M, 31.9 mL, 127 mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 48 h 동안 교반시키고 감압 하에

서 농축시켜 에틸 6-(4-아미노페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 디하이드로클로라이드를 고체로서 얻었으며, 100 % 전환율을 가정하여 그대로 사용하였다.

<2133> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.31 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 1.53-1.68 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.14-3.27 (2H, m), 3.30-3.43 (1H, m), 4.25 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.50-4.60 (2H, m), 8.17-8.29 (2H, m), 8.37 (1H, s).

<2134> MS m/z: 362 (M+1).

<2135> (c) 에틸 6-{4-[({(4-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐)아미노]페리딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2136> 에틸 6-(4-아미노페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트디하이드로클로라이드 (0.200 g, 0.554 mmol)와 DIPEA (0.482 mL, 2.77 mmol)를 실온에서 CH_2Cl_2 (2 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 4-클로로벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.084 mL, 0.559 mmol)를 천천히 첨가하고 그 시스템을 16 h 동안 실온에서 교반시켰다. EtOAc (40 mL)를 첨가하고 수득한 유기물을 포화 NaHCO_3 (1 × 30 mL) 및 포화 NH_4Cl (1 × 30 mL)로 세척하였다. 이후 유기물을 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 30 % EtOAc로부터 헥산 중 50 % EtOAc, 0.1 % AcOH 포함) 에틸 6-{4-[({(4-클로로페닐)설포닐}아미노}카보닐)아미노]페리딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트 생성물을 고체로서 얻었다. 수득량: 0.182 g (65 %).

<2137> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.30 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 1.37-1.50 (2H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 4.24 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.38-4.47 (2H, m), 6.62-6.69 (1H, m), 7.70 (2H, d, $J= 8.6$ Hz), 7.91 (2H, d, $J= 8.6$ Hz), 8.33 (1H, s), 10.7 (1H, s).

<2138> MS m/z: 506 (M+1).

<2139> 실시예 161

<2140> 에틸 6-{4-[({(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)아미노]페리딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2141> 에틸 6-(4-아미노페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트디하이드로클로라이드 (0.250 g, 0.692 mmol, 실시예 160 참조), 그리고 2,2,2-트리클로로에틸[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]카바메이트 (0.387 g, 1.04 mmol)를 DMA (2 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. DIPEA (1.21 mL, 6.92 mmol)을 첨가하고 그 시스템을 100 °C로 1 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 그 물질을 EtOAc (40 mL)와 포화 수성 NH_4Cl (2 × 40 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 건조시키고 (MgSO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피로 (헥산 중 30으로부터 50% EtOAc 이후 헥산 중 50 % EtOAc, 0.5 % AcOH 포함) 에틸 6-{4-[({(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)아미노]페리딘-1-일}-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.011 g (3 %).

<2142> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.30 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 1.40-1.53 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.17-3.27 (2H, m), 3.66-3.78 (1H, m), 4.24 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.39-4.50 (2H, m), 6.67-6.76 (1H, m), 7.26 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 7.62 (1H, d, $J= 4.1$ Hz), 8.33 (1H, s), 10.9-11.0 (1H, s).

<2143> MS m/z: 512 (M+1).

<2144> 실시예 162

<2145> 에틸 6-[4-({(5-클로로-3-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2146> 설폰아미드 5-클로로티오펜-3-설폰아미드 (0.25 mmol)를 방법 B에 따라 반응시켜 에틸 6-[4-({(5-클로로-3-티에닐)설포닐}아미노}카보닐)페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.024g (23%).

<2147> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.30 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 1.46 - 1.62 (2H, m), 1.80 - 1.92 (2H, m), 2.58 - 2.62 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.09 - 3.22 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.44 - 4.54 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J= 4.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J= 4.0$ Hz), 8.32 (1H, s), 12.41 - 12.75 (1H, m)

- <2148> MS m/z: 497 (M+1).
- <2149> 실시예 163
- <2150> **에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{{(2-나프틸설포닐)아미노}카보닐}피페리딘-1-일)니코티네이트**
- <2151> 설폰아미드 나프탈렌-2-설폰아미드 (0.25 mmol)를 방법 B에 따라 반응시켜 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{{(2-나프틸설포닐)아미노}카보닐}피페리딘-1-일)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.032g (30%).
- <2152> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 - 1.53 (2H, m), 1.76 - 1.87 (2H, m), 2.60 - 2.65 (1H, m), 3.06 - 3.17 (2H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.40 - 4.52 (2H, m), 7.62 - 7.79 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.29 (1H, s), 8.58 (1H, s), 12.18 - 12.40 (1H, m) MS m/z: 507 (M+1).
- <2153> 실시예 164
- <2154> **에틸 5-시아노-2-메틸-6-[4-{{(4-메틸페닐)설포닐}아미노}카보닐}피페리딘-1-일]니코티네이트**
- <2155> 설폰아미드 4-메틸벤젠설폰아미드 (0.25 mmol) 방법 B에 따라 반응시켜 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[4-{{(4-메틸페닐)설포닐}아미노}카보닐}피페리딘-1-일]니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.063g (64%).
- <2156> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.39 - 1.53 (2H, m), 1.76 - 1.87 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.47 - 2.51 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.07 - 3.18 (2H, m), 4.24 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.42 - 4.50 (2H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.31 (1H, s), 12.06 - 12.15 (1H, m) MS m/z: 471 (M+1).
- <2157> 실시예 165
- <2158> **에틸 5-시아노-2-메틸-6-[5-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}헥사하이드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일]니코티네이트**
- <2159> (a) **tert-부틸 5-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]헥사하이드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-카복실레이트**
- <2160> 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (0.090 g, 0.4 mmol)를 에탄올 (2 mL, 98 %) 중에 스미스 프로세스 바이알 중에서 용해시켰다. tert-부틸 헥사하이드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-카복실레이트 (0.093 g, 0.44 mmol)와 트리에틸아민 (0.202 g, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 밀봉시킨 바이알을 마이크로웨이브 오븐 중에서, 단열 노드 가열로, 120 °C에서 20 분 동안 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피로 Si-겔 상에서 헵탄/에틸 아세테이트 3:1을 용출액으로 하여 목적하는 생성물을 얻었다. 수득량: 0.088 g (55 %).
- <2161> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 (9H, s), 2.68 (3H, s), 2.92-3.02 (2H, m), 3.24-3.35 (2H, m), 3.56-3.69 (2H, m), 3.72-3.79 (2H, m), 4.03-4.13 (2H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.30 (1H, s).
- <2162> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 25.5, 28.3, 40.6, 41.7, 49.2, 49.5, 52.15, 52.25, 60.6, 79.5, 86.9, 113.4, 118.7, 147.4, 154.2, 155.4, 164.6, 164.7
- <2163> MS m/z: 401 (M+1)
- <2164> (b) **에틸 5-시아노-2-메틸-6-[5-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}헥사하이드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일]니코티네이트**
- <2165> **tert-부틸 5-[3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-일]헥사하이드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-카복실레이트** (0.085 g, 0.21 mmol)를 TFA/DCM 1:1 (2 mL) 중에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. TLC는 반응이 종료되었음을 보였다. 반응 혼합물을 증발시키고 조 생성물을 DCM (1 mL) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.106 g, 1.05 mmol)을 실온에서 첨가하고 벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.042 g, 0.23 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 10 분 동안 교반시키고 이후 실온에서 1.5 h 동안 교반시켰다. 용매를 증발시켰다. 역상 HPLC로 정제시켰다. 상: A: CH_3CN , B: 0.1 M $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95:5. 출발:

A/B: 5:95. 단계별 증가 2 분 이후 10/90으로부터 5 분 이후 20/80, 10 분 이후 30/70, 15 분 이후 40/60, 그리고 20 분 이후 50/50. 유속: 20 mL/min. 칼럼: 크로마실 C8, 250 mm × 20 ID. 관련 분획을 수득하고 진공에서 농축시키고 그 물질을 냉동 건조시켰다. 수득량: 0.075 g (74 %).

<2166> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 1.32 (3H, t, $J= 7.1$ Hz), 2.64 (3H, s), 2.95-3.08 (2H, m), 3.59-3.67 (4H, m), 3.96-4.05 (2H, m), 4.25 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 7.57-7.63 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.91-7.95 (2H, m), 8.29 (1H, s), 10.71-10.75 (1H, s).

<2167> MS m/z: 484 (M+1)

<2168> 실시예 166

에틸 5-시아노-2-메틸-6-{3-[({[5-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-2-티에닐]설포닐}아미노}카보닐]아제티딘-1-일}니코티네이트

<2170> 방법 A에 따라 5-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)티오펜-2-설폰아미드 (0.098 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.103 g (77 %).

<2171> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 2.57 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.46 (1H, m), 4.19 (4H, m), 4.36 (2H, t, $J= 8.4$ Hz), 8.23 (1H, s) MS m/z: 532 (M+1)

<2172> 실시예 167

에틸 6-[({(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐]-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2174> (a) (1S,4S)-tert-부틸 5-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일)-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트

<2175> DMF (10 mL) 중 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (1.00 g, 4.45 mmol), (1S,4S)-tert-부틸 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트 (1.06 g, 5.34 mmol), 그리고 DIPEA (2.33 mL, 13.4 mmol)의 용액을 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (4 × 50 mL), 식염액 (3 × 50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 실리카 젤을 통해 통과시키고 농축시켜 (1S,4S)-tert-부틸 5-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일)-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 얻었다. 수득량: 1.71 g (99 %).

<2176> MS m/z: 387 (M+1).

<2177> (b) 에틸 6-((1S,4S)-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2178> EtOH (40 mL) 중 (1S,4S)-tert-부틸 5-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸파리딘-2-일)-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트 (1.71 g, 4.42 mmol)의 용액을 4M HC1/디옥산 (40 mL)과 반응시켰다. 실온에서 18 h 동안 교반시킨 이후, 혼합물을 농축시키고, EtOAc (300 mL)로 희석시키고, 포화 NaHCO_3 (100 mL), 식염액 (100 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켜 에틸 6-((1S,4S)-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 얻었으며 그대로 사용하였다. 수득량: 1.13 g (89 %).

<2179> (c) 에틸 6-[({(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐]-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2180> DMA (3 mL) 중 에틸 6-((1S,4S)-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트 (0.128 g, 0.447 mmol), 2,2,2-트리클로로에틸 5-클로로티오펜-2-일설포닐카바메이트 (0.145 g, 0.447 mmol), DMAP (0.0027 g, 0.022 mmol), 그리고 DIPEA (0.39 mL, 2.23 mmol)의 용액을 120 °C로 3 h 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (3 × 50 mL), 식염액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (25 % EtOAc/헥산, 1 % AcOH 포함) 이어서 역상 제조용 HPLC로 에틸 6-[({(5-클로로-2-티에닐)설포닐}아미노}카보닐]-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 제조하였다. 수득량: 0.070 g (30 %).

<2181> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.98–2.06 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.80–3.83 (1H, m), 4.00–4.03 (1H, m), 4.32 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.80 (1H, br s), 6.93 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 8.33 (1H, s).

<2182> MS m/z: 510 (M+1)

<2183> 실시예 168

<2184> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}페페리딘-1-일)니코티네이트

<2185> 방법 B에 따라 설폰아미드 벤젠설폰아미드 (0.25 mmol)를 반응시켜 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(4-{[(페닐설포닐)아미노]카보닐}페페리딘-1-일)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.047 g (49%).

<2186> ^1H NMR (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 1.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.38 – 1.54 (2H, m), 1.78 – 1.87 (2H, m), 2.47 – 2.54 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.07 – 3.19 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.40 – 4.52 (2H, m), 7.54 – 7.76 (3H, m), 7.90 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 8.31 (1H, s), 12.13 – 12.25 (1H, m)

<2187> MS m/z: 457 (M+1).

<2188> 실시예 169

<2189> 에틸 5-시아노-6-[4-({[(2,4-디클로로페닐]설포닐]아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트

<2190> 설폰아미드 2,4-디클로로벤젠설폰아미드 (0.25 mmol)를 방법 B에 따라 반응시켜 에틸 5-시아노-6-[4-({[(2,4-디클로로페닐]설포닐]아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.033g (30%).

<2191> ^1H NMR (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 1.25 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.37 – 1.53 (2H, m), 1.79 – 1.89 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.60 – 2.65 (1H, m), 3.06 – 3.18 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.39 – 4.49 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.27 (1H, s), 12.62 – 12.77 (1H, m) MS m/z: 525 (M+1).

<2192> 실시예 170

<2193> 이소프로필 6-[4-({[(3-브로모페닐]설포닐]아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2194> 1-[3-시아노-5-(이소프로록시카보닐)-6-메틸페리딘-2-일]페페리딘-4-카복실산 (0.100 g, 0.302 mmol, 실시예 45)에 TBTU (0.097g, 0.302 mmol), 건조 DCM (2mL), DIPEA (0.1 mL, 0.57 mmol)를 혼합하고 혼합물을 실온에서 2.5 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 3-브로모벤젠설폰아미드 (0.085 g, 0.361 mmol)에 첨가하고, 건조 DCM (2 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. NaHCO_3 (aq)를 첨가하고 혼합물을 DCM ($\times 3$)으로 추출시켰다. 수득한 유기층을 상 분리기를 통해 통과시키고 전공에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 제조용 HPLC로 정제시켰다 (칼럼: 크로마실 C8 $10\ \mu\text{M}$, 21.5×250 mm, 이동상 A: 100% CH_3CN , 이동상 B: 5% CH_3CN , 95% 0.1 M NH_4OAc (aq), 구배: 20= \geq 50%). 관련 분획을 수집하고 증발시키고 냉동건조시켜 이소프로필 6-[4-({[(3-브로모페닐]설포닐]아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.132 g (80%).

<2195> ^1H NMR (500 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): 1.28 (6H, d), 1.47 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.62 (1H, m), 3.13 (2H, m), 4.46 (2H, m), 5.06 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.89–8.00 (3H, m), 8.28 (1H, s), 12.34 (1H, s).

<2196> MS m/z: 550 (M+1), 548 (M-1).

<2197> 실시예 171

<2198> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[4-({[(4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐]아미노}카보닐}페페리딘-1-일)니코티네이트

<2199> 설폰아미드 4-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드 (0.25 mmol)를 방법 B에 따라 반응시켜 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[4-({[(4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐]아미노}카보닐}페페리딘-1-일)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.030 g (26%).

<2200> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.41 – 1.56 (2H, m), 1.79 – 1.88 (2H, m), 2.56 – 2.60 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.08 – 3.20 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.40 – 4.52 (2H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.31 (1H, s), 12.26 – 12.43 (1H, m)

<2201> MS m/z: 541 (M+1).

<2202> 실시예 172

<2203> 에틸 5-시아노-6-[3-({[(6-에톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)설포닐]아미노}카보닐)아제티딘-1-일]-2-메틸니코티네이트

<2204> 방법 A에 따라 6-에톡시-벤조티아졸-2-설폰산 아미드 (0.110 g, 0.38 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수득량: 0.142 g (100 %).

<2205> ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.33 (3H, t), 2.56 (3H, s), 3.28 (1H, m, 물에 의해 중첩됨), 4.08 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.23 (2H, m), 4.35 (2H, m), 8.22 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 9.1$ Hz)

<2206> MS m/z: 530 (M+1)

<2207> 실시예 173

<2208> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{2-옥소-2-[(페닐설포닐]아미노]에틸}페페리딘-1-일)니코티네이트

<2209> 2-(1-(3-시아노-5-(에톡시카보닐)-6-메틸페페리딘-2-일)페페리딘-3-일)아세트산 (0.100 g, 0.302 mmol, 실시예 151 참조), EDCI (0.075 g, 0.392 mmol), 및 HOBT (0.053 g, 0.392 mmol)의 용액, 벤젠설폰아미드 (0.062 g, 0.392 mmol)와 DIPEA (0.105 mL, 0.604 mmol)를 DCM (7.0 mL) 중에서 실온에서 20 h 동안 교반시켰다. 농축시킨 이후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (2×50 mL), 포화 NaHCO_3 (2×50 mL), 식염액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피로 (20% EtOAc/헥산, 0.5 % AcOH 포함) 에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{2-옥소-2-[(페닐설포닐]아미노]에틸}페페리딘-1-일)니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.030 g (21 %).

<2210> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30–1.35 (1H, m), 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.59–1.63 (1H, m), 1.70–1.76 (1H, m), 1.87–1.91 (1H, m), 2.15–2.32 (2H, m), 2.33–2.40 (1H, m), 2.70 (3H, s), 3.12–3.18 (1H, m), 3.29–3.36 (1H, m), 4.25–4.35 (4H, m), 7.52–7.57 (2H, m), 7.64–7.68 (1H, m), 8.06–8.08 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.32 (1H, s).

<2211> MS m/z: 471 (M+1).

<2212> 실시예 174

<2213> 에틸 5-시아노-6-(4-{{(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일설포닐)아미노}카보닐}페페리딘-1-일)-2-메틸니코티네이트

<2214> 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-설폰아미드 (0.25 mmol)를 방법 B에 따라 반응시켜 에틸 5-시아노-6-{{(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일설포닐)아미노}카보닐}페페리딘-1-일)-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.078 g (72%).

<2215> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.42 – 1.54 (2H, m), 1.78 – 1.86 (2H, m), 2.48 – 2.52 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.07 – 3.19 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.28 – 4.36 (4H, m), 4.43 – 4.53 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31 – 7.38 (2H, m), 8.31 (1H, s), 11.99 – 12.11 (1H, m)

<2216> MS m/z: 515 (M+1).

<2217> 실시예 175

<2218> 에틸 5-시아노-6-[4-{{(4-메톡시페닐)설포닐}아미노}카보닐}페페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트

<2219> 4-메톡시벤젠설폰아미드 (0.25 mmol)를 방법 B에 따라 반응시켜 에틸 5-시아노-6-[4-{{(4-메톡시페닐)설포닐}설포닐}아미노]카보닐}페페리딘-1-일)-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.078 g (72%).

아미노}카보닐)피페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.064 g, 63%

<2220> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 1.39 - 1.55 (2H, m), 1.75 - 1.86 (2H, m), 2.50 - 2.58 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.07 - 3.18 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.41 - 4.52 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J= 8.9$ Hz), 7.83 (2H, d, $J= 9.1$ Hz), 8.31 (1H, s), 11.97 - 12.10 (1H, m) MS m/z: 487 (M+1).

<2221> 실시예 176

에틸 6-(4-{{(2,1,3-벤즈옥사디아졸-4-일설포닐)아미노}카보닐}피페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2223> 2,1,3-벤즈옥사디아졸-4-설포닐아미드 (0.25 mmol)를 방법 B에 따라 반응시켜 에틸 6-(4-{{(2,1,3-벤즈옥사디아졸-4-일설포닐)아미노}카보닐}피페리딘-1-일)-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.003 g (2%)

MS m/z: 499 (M+1).

<2225> 실시예 177

에틸 5-시아노-2-메틸-6-[4-{{(3-나트로페닐)설포닐}아미노}카보닐}피페리딘-1-일]니코티네이트

<2227> 3-나트로벤젠설포닐아미드 (0.25 mmol)를 방법 B에 따라 반응시켜 에틸 5-시아노-2-메틸-6-[4-{{(3-나트로페닐)설포닐}아미노}카보닐}피페리딘-1-일]니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.015g, 14 %.

<2228> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 1.40 - 1.56 (2H, m), 1.79 - 1.90 (2H, m), 2.56 - 2.60 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.07 - 3.20 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.40 - 4.52 (2H, m), 7.92 (1H, t, $J= 8.1$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J= 8.3$ Hz), 8.49 - 8.55 (1H, m), 8.57 - 8.61 (1H, m), 12.26 - 12.86 (1H, m)

MS m/z: 502 (M+1).

<2230> 실시예 178

이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}피페리딘-1-일)니코티네이트

<2232> 1-[3-시아노-5-(이소프로록시카보닐)-6-메틸피페리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (0.100 g, 0.302 mmol, 실시예 45 참조)에 TBTU (0.097 g, 0.302 mmol), 건조 DCM (2mL), DIPEA (0.1mL, 0.57 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2.5 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 벤젠설포닐아미드 (0.0566 g, 0.360 mmol)에 첨가하고, 건조 DCM (2mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. NaHCO_3 (aq)를 첨가하고 혼합물을 DCM($\times 3$)으로 추출시켰다. 수득한 유기층을 상 분리기를 통해 통과시키고 진공에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 제조용 HPLC로 정제시켰다 (칼럼: 크로마실 C8 10 μM , 21.5 \times 250 mm, 이동상 A: 100% CH_3CN , 이동상 B: 5% CH_3CN , 95% 0.1M NH_4OAc (aq), 구배: 20 \rightarrow 50%). 반응을 증발시키고 냉동건조시켜 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(4-{{(페닐설포닐)아미노}카보닐}피페리딘-1-일)니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.098 g (69%).

<2233> ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): 1.28 (6H, d), 1.46 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.12 (2H, m), 4.45 (2H, m), 5.05 (1H, m), 7.60-7.91 (5H, m), 8.28 (1H, s), 12.18 (1H, s).

MS m/z: 471 (M+1).

<2235> 실시예 179

이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-{3-{{[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노}카보닐}아제티딘-1-일]니코티네이트

4-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐아미드 (0.25 mmol)를 방법 C에 따라 반응시켜 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-{3-{{[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노}카보닐}아제티딘-1-일]니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.089 g (58%)

<2238> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.30 (d, $J= 6.3$ Hz, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.59-3.68 (m, 1H), 4.18-4.27 (m,

2H), 4.37-4.46 (m, 2H), 5.01-5.12 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 12.67 (br s, 1H).

<2239> MS m/z: 511 (M+1)

<2240> 실시예 180

<2241> 이소프로필 6-[4-({[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2242> 1-[3-시아노-5-(이소프로폭시카보닐)-6-메틸페리딘-2-일]페페리딘-4-카복실산(0.100 g, 0.302 mmol, 실시예 45 참조)에 TBTU (0.097 g, 0.302 mmol), 건조 DCM (2mL), DIPEA (0.1mL, 0.57 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2.5 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 4-클로로벤젠설폰아미드 (0.0690 g, 0.360 mmol)에 첨가하고, 건조 DCM (2mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. NaHCO₃(aq)을 첨가하고 혼합물을 DCM ($\times 3$)으로 추출시켰다. 수득한 유기층을 상 분리기를 통해 통과시키고 진공에서 용매를 제거하였다. 조생성물을 제조용 HPLC (칼럼: 크로마실 C8 10 μ M, 21.5×250mm, 이동상 A: 100% CH₃CN, 이동상 B: 5% CH₃CN, 95% 0.1M NH₄OAc(aq) 구배: 20 \Rightarrow 50%).

<2243> 관련 분획을 수집하고, 중발시키고 냉동건조시켜 이소프로필 6-[4-({[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.113 g (74%)

<2244> ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 1.28 (6H, d), 1.46 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.12 (2H, m), 4.45 (2H, m), 4.74 (2H, s), 5.06 (1H, m), 7.70 (2H, m), 7.90 (2H, m), 8.28 (1H, s), 12.29 (1H, s).

<2245> MS m/z: 506 (M+1).

<2246> 실시예 181

<2247> 에틸 5-시아노-6-[4-({[(3-시아노페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트

<2248> 3-시아노벤젠설폰아미드 (0.25 mmol)를 방법 B에 따라 반응시켜 에틸 5-시아노-6-[4-({[(3-시아노페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.022 (22%)

<2249> ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.40 - 1.56 (2H, m, Hz), 1.78 - 1.90 (2H, m, Hz), 2.57 - 2.61 (1H, m, Hz), 2.62 (3H, s, Hz), 3.07 - 3.20 (2H, m, Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.47 (2H, d, $J = 42.3$ Hz), 7.84 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.19 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.29 (1H, s, Hz), 8.31 (1H, s, Hz), 12.39 - 12.59 (1H, m, Hz)

<2250> MS m/z: 482 (M+1).

<2251> 실시예 182

<2252> 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(3-[(2-나프틸설포닐)아미노]카보닐)아제티딘-1-일)니코티네이트

<2253> 나프탈렌-2-설폰아미드 (0.25 mmol)를 방법 C에 따라 반응시켜 이소프로필 5-시아노-2-메틸-6-(3-[(2-나프틸설포닐)아미노]카보닐)아제티딘-1-일)니코티네이트. 수득량: 0.040g (27%)

<2254> ¹H NMR. (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 2.59 (m, 3H), 3.54-3.65 (m, 1H), 4.14-4.25 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 2H), 5.00-5.11 (m, 1H), 7.68-7.79 (m, 2H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 12.40-12.61 (br s, 1H).

<2255> MS m/z: 492 (M+1)

<2256> 실시예 183

<2257> 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{4-[(2-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐]아미노}카보닐]페페리딘-1-일)니코티네이트

<2258> 2-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드 (0.25 mmol)를 방법 B에 따라 반응시켜 에틸 5-시아노-2-메틸-6-{4-[(2-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐]아미노}카보닐]페페리딘-1-일)니코티네이트를 얻었다. 수득량: 0.012 g

(11%).

<2259> ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.29 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 1.41 – 1.56 (2H, m), 1.79 – 1.89 (2H, m), 2.50 – 2.52 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.10 – 3.21 (2H, m), 4.23 (2H, q, $J= 7.1$ Hz), 4.40 – 4.53 (2H, m), 7.53 – 7.64 (2H, m), 7.75 – 7.88 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J= 7.7$ Hz), 8.31 (1H, s), 12.54 – 12.67 (1H, m)

<2260> MS m/z: 541 (M+1).

<2261> 실시예 184

이소프로필 5-시아노-6-[4-({[(4-메톡시페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-2-메틸니코티네이트

<2263> 1-[3-시아노-5-(이소프로록시카보닐)-6-메틸페페리딘-2-일]페페리딘-4-카복실산(0.100 g, 0.302 mmol, 실시예 45 참조)에 TBTU (0.097 g, 0.302 mmol), 건조 DCM (2mL), DIPEA (0.1mL, 0.57 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2.5 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 4-메톡시벤젠설폰아미드 (0.0674 g, 0.360 mmol)에 첨가하고, 건조 DCM (2mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. NaHCO_3 (aq)를 첨가하고 혼합물을 DCM ($\times 3$)으로 추출하였다. 수득한 유기층을 상 분리기를 통해 통과시키고 진공에서 용매를 제거하였다. 조생성물을 제조용 HPLC로 정제시켰다 (칼럼: 크로마실 C8 10 μM , 21.5×250mm, 이동상 A: 100% CH_3CN , 이동상 B: 5% CH_3CN , 95% 0.1M NH_4OAc (aq), 구배: 20 \Rightarrow 50%).

<2264> 관련 분획을 수집하고, 증발시키고 냉동건조시켜 이소프로필 6-[4-({[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}카보닐)페페리딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트를 고체로서 얻었다. 수득량: 0.146 g (48%)

<2265> ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.28 (6H, d), 1.45 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.58 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.44 (2H, m), 5.06 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.83 (2H, m), 8.28 (1H, s), 12.02 (1H, s)

<2266> MS m/z : 501 (M+1).

<2267> 이하의 두 화합물을 전술한 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

<2268> 실시예 185

에틸 5-시아노-2-메틸-6-(3-{2-옥소-2-[(페닐설포닐]아미노]에틸}아제티딘-1-일)니코티네이트

<2270> ^1H NMR (500MHz, d_6 -DMSO): δ 1.29 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.59 (3H, s), 2.69 (2H, d), 2.90 (1H, m), 3.92 (2H, m), 4.22 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.34 (2H, m), 7.62 (2H, m), 7.71 (1H, m), 7.92 (2H, m), 8.24 (1H, s), 12.22 (1H, s).

<2271> MS m/z: 443 (M+1).

<2272> 실시예 186

에틸 6-[3-(2-{[(5-클로로-2-티에닐)설포닐]아미노}-2-옥소에틸)아제티딘-1-일]-5-시아노-2-메틸니코티네이트

<2274> ^1H NMR (500MHz, d_6 -DMSO): δ 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.60 (3H, s), 2.61 (2H, d), 2.94 (1H, m), 3.97 (2H, m), 4.23 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.37 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.52 (1H, m), 8.25 (1H, s), 11.95 (1H, s).

<2275> MS m/z: 483 (M+1).