



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월13일

(11) 등록번호 10-2707502

(24) 등록일자 2024년09월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 31/496 (2024.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/06 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7013119
- (22) 출원일자(국제) 2016년10월13일
 심사청구일자 2021년10월12일
- (85) 번역문제출일자 2018년05월09일
- (65) 공개번호 10-2018-0067599
- (43) 공개일자 2018년06월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/056769
- (87) 국제공개번호 WO 2017/066402
 국제공개일자 2017년04월20일
- (30) 우선권주장
 62/241,367 2015년10월14일 미국(US)
 62/270,659 2015년12월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 JP2007308441 A
- (73) 특허권자
 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
 미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
 김, 승-훈
 미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-로키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
 차오, 한광 제이.
 미국 03063 뉴햄프셔주 내슈어 마이오피어 레인 4 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준, 이귀동

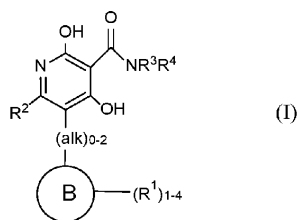
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 최경운

(54) 발명의 명칭 APJ 효능제로서의 2,4-디히드록시-니코틴아미드

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.



여기서 모든 가변기는 명세서, 및 임의의 이러한 신규 화합물을 포함하는 조성물에 정의된 바와 같다. 이들 화합물은 의약으로서 사용될 수 있는 APJ 효능제이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)

A61P 9/00 (2018.01)

C07D 213/82 (2013.01)

(72) 발명자

핀레이, 헤더

미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

장, 지

미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

존슨, 제임스 에이.

미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

로렌스, 알. 마이클

미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

마이어드, 마이클 씨.

미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

필립스, 모니크

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

토라, 조지 오.

미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

명, 웨이

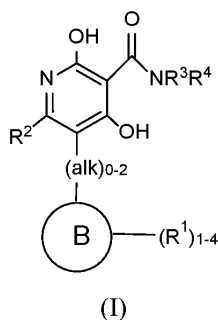
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



여기서

alk는 0-5개의 R^c로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

고리 B는 독립적으로 C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 시클로알케닐, 아릴, 비시클릭 카르보시클릴, 및 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

R¹은 독립적으로 할로젠, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, 0-3개의 R^c로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 0-3개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₆ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

R²는 독립적으로 0-3개의 R^c로 치환된 C₁₋₅ 알킬; 0-3개의 R^c로 치환된 C₁₋₅ 알케닐, 0-3개의 R^c로 치환된 아릴, 0-3개의 R^c로 치환된 헤테로시클릴, 및 0-3개의 R^c로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬로부터 선택되며; 단 R²가 C₁₋₅ 알킬인 경우, 피리딘 고리에 부착되어 있는 1개를 제외하고 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고;

R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, 0-3개의 R⁶으로 치환된 C₁₋₅ 알킬; 0-3개의 R⁶으로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₆ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R⁶으로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되며; 단 R³ 및 R⁴는 둘 다 H인 것은 아니거나; 또는

R³ 및 R⁴는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 탄소 원자 및 N, NR^{5a}, O, 및 S로부터 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R⁵로 치환된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R⁵는 각 경우에 독립적으로 OH, 할로젠, -(CR⁷R⁷)_n-C₃₋₁₀ 카르보사이클, -(CR⁷R⁷)_n-헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R⁶으로 치환되고;

R^{5a}는 각 경우에 독립적으로 -C(=O)OR^b, C(=O)NR^aR^a, -S(O)_pR^c, -(CR⁷R⁷)_n-C₃₋₁₀ 카르보사이클, -C(=O)-C₃₋₁₀ 카르보사이클, -(CR⁷R⁷)_n-헤테로사이클, -C(=O)-헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R⁶으로 치환되고;

R^b 은 독립적으로 H, 할로젠, $=O$, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-3개의 R^c 로 치환된 $(CH_2)_n-C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^7 은 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 $(CH_2)_n-C_{3-12}$ 카르보시클릴로부터 선택되고;

R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의 R^c 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^b 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^c 는 각 경우에 독립적으로 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^e 는 각 경우에 독립적으로 0-5개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $-(CH_2)_nCO_2R^f$, $-(CH_2)_nOR^f$, $-(CH_2)_nS(O)_pR^f$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^fR^f$, $-(CH_2)_nNR^fC(=O)R^f$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^fR^f$, $-(CH_2)_nNR^fS(O)_pR^f$, $-(CH_2)_nNR^fC(=O)OR^f$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^fR^f$ 및 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ 로부터 선택되고;

R^f 는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-5} 알킬 (할로젠 및 OH에 의해 임의로 치환됨), C_{3-6} 시클로알킬, 및 페닐로부터 선택되거나, 또는 R^f 및 R^f 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

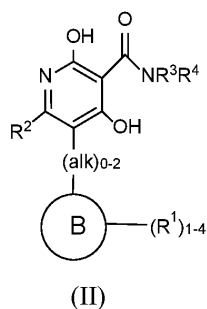
R^g 는 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} 알킬 (할로젠 및 OH에 의해 임의로 치환됨), C_{3-6} 시클로알킬, 및 페닐로부터 선택되고;

n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

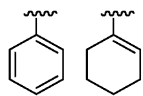
p는 각 경우에 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (II)를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



여기서

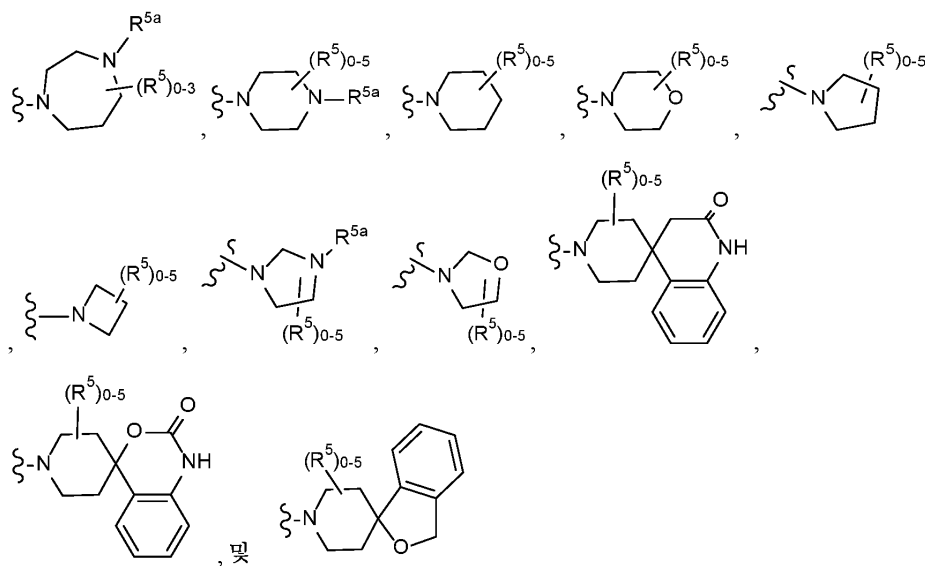


고리 B는 독립적으로 , 및 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^1 은 독립적으로 F, Cl, Br, NO_2 , $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택되고;

R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-5} 알킬; 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^c 로 치환된 아릴, 0-3개의 R^c 로 치환된 헤테로시클릴, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택되며; 단 R^2 가 C_{1-5} 알킬인 경우, 피리딘 고리에 부착되어 있는 1개를 제외하고 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고;

R^3 및 R^4 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^5 는 각 경우에 독립적으로 OH, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 시클로알킬 및 $-(CH_2)_n$ -헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;

R^{5a} 는 각 경우에 독립적으로 $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-10} 카르보사이클 및 $-(CR^7R^7)_n$ -헤테로사이클, $-C(=O)$ - C_{3-10} 카르보사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;

R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN,

$-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-NHC(=O)OR^b$, 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 0-3개의 R^c 로 치환된 $(CH_2)_n-C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^7 은 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 $(CH_2)_n-C_{3-12}$ 카르보시클릴로부터 선택되고;

R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의 R^c 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^b 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^c 는 각 경우에 독립적으로 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2R^f , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ 및 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ 로부터 선택되고;

R^f 는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-5} 알킬 (할로젠 및 OH에 의해 임의로 치환됨), C_{3-6} 시클로알킬, 및 페닐로부터 선택되고;

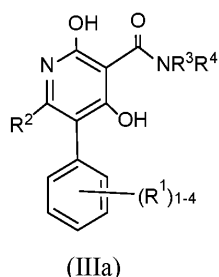
R^g 는 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} 알킬 (할로젠 및 OH에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택되고;

n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

p는 각 경우에 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 (IIIa)를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

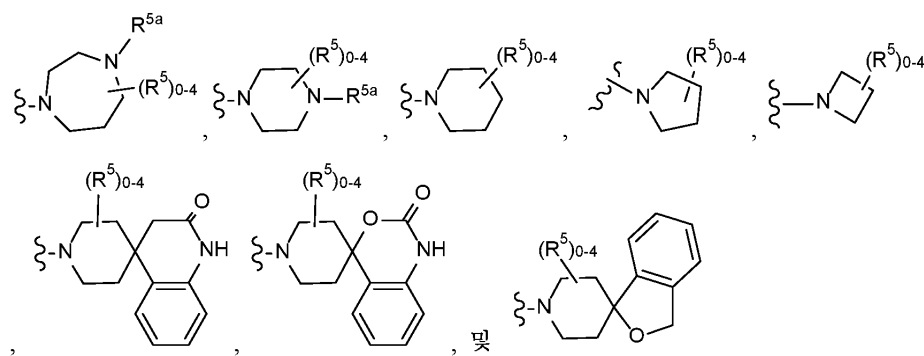


여기서

R^1 은 독립적으로 F, Cl, $-(CH_2)_nOH$, $C(=O)NR^aR^a$, C_{1-4} 알킬, 및 OC_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-5} 알킬; C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^c 로 치환된 아릴, 0-3개의 R^c 로 치환된 헤테로아릴, C_{3-6} 시클로알킬 및 $-(CH_2)_{1-4}OC_{1-5}$ 알킬, 및 $-(CH_2)_{1-3}OC_{3-6}$ 시클로알킬로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^5 는 각 경우에 독립적으로 OH, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆ 시클로알킬 및 $-(CH_2)_n$ -헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;

R^{5a} 는 각 경우에 독립적으로 $-(CR^7R^7)_n$ -C₃₋₁₀ 카르보사이클 및 $-(CR^7R^7)_n$ -헤테로사이클, $-C(=O)$ -C₃₋₁₀ 카르보사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;

R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, 0-3개의 R^c 로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 0-3개의 R^c 로 치환된 $(CH_2)_n$ -C₃₋₆ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^7 은 각 경우에 독립적으로 H, C₁₋₄ 알킬, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 $(CH_2)_n$ -C₃₋₁₂ 카르보시클릴로부터 선택되고;

R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의 R^c 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^b 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

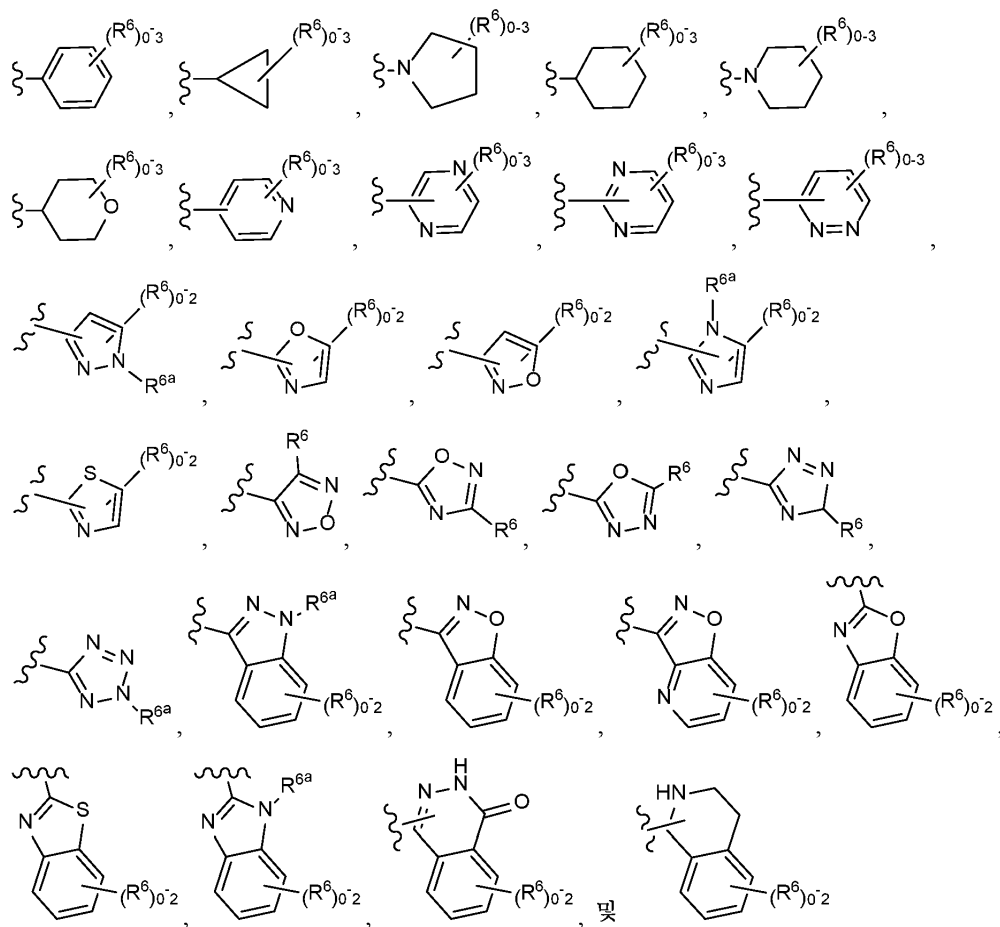
R^c 는 각 경우에 독립적으로 C₁₋₆ 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH₃, OCF₃, $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ -C₄₋₆ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO₂, $=O$, CO₂H로부터 선택되고;

n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택된다.

청구항 4

제3항에 있어서,

R^5 는 각 경우에 독립적으로



으로부터 선택되고;

R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -아릴, 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^{6a} 는 독립적으로 H, CH_3 , 0-3개의 R^e 로 치환된 아릴, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

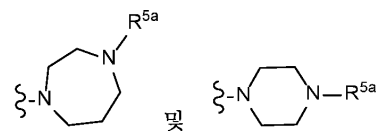
R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^e 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H 로부터 선택되고;

n 은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된 것인

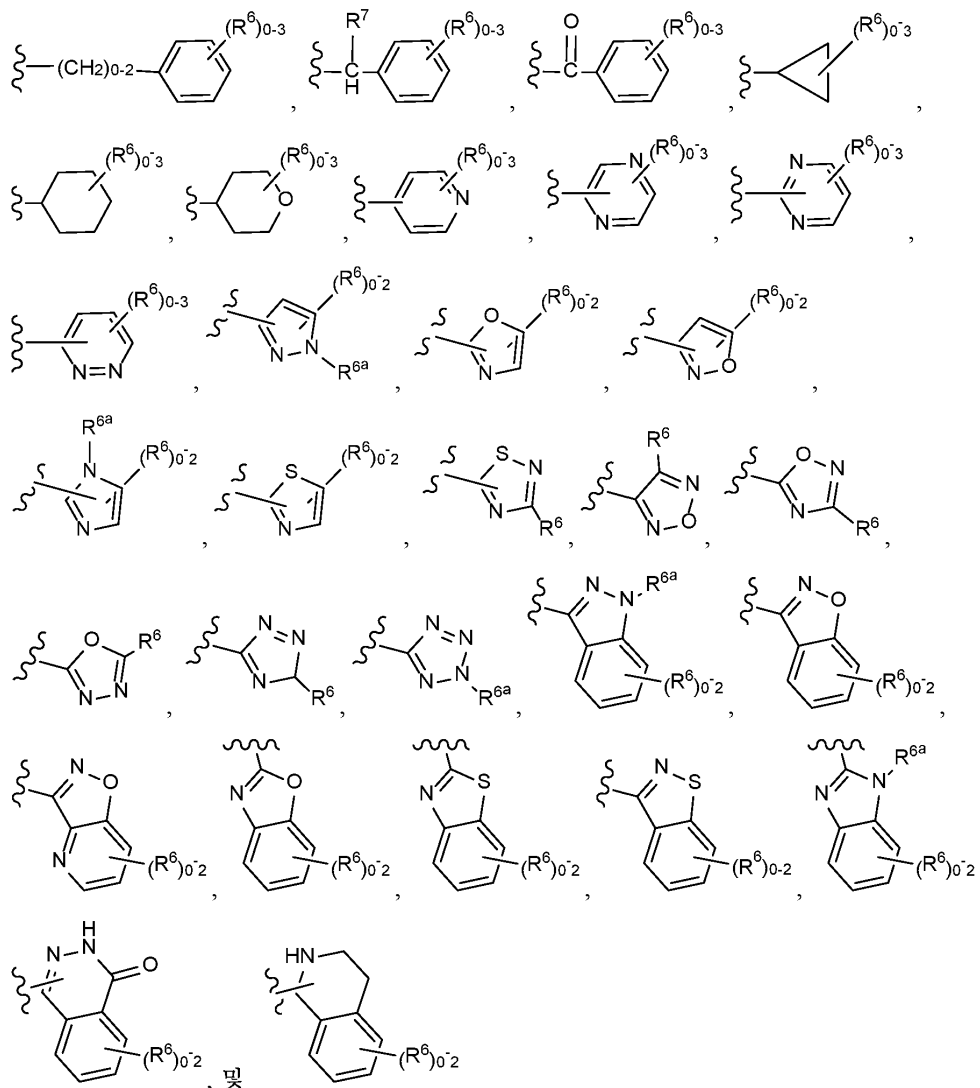
화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 5



제3항에 있어서, R^3 및 R^4 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,
 으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^{5a} 는 각 경우에 독립적으로



으로부터 선택되고;

R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -아릴, 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆ 시클로알킬, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^{6a} 는 독립적으로 H, CH_3 , 0-3개의 R^e 로 치환된 아릴, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^e 는 각 경우에 독립적으로 C₁₋₆ 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ -C₄₋₆ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H 로부터 선택되고;

n 은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3 으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 6

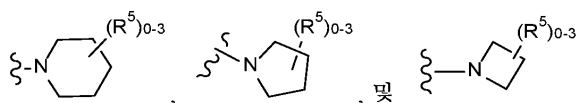
제3항에 있어서,

R^1 은 독립적으로 F, Cl, OH, 및 OC_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^{1a} 는 독립적으로 F, Cl, 및 C_{1-2} 알킬로부터 선택되고;

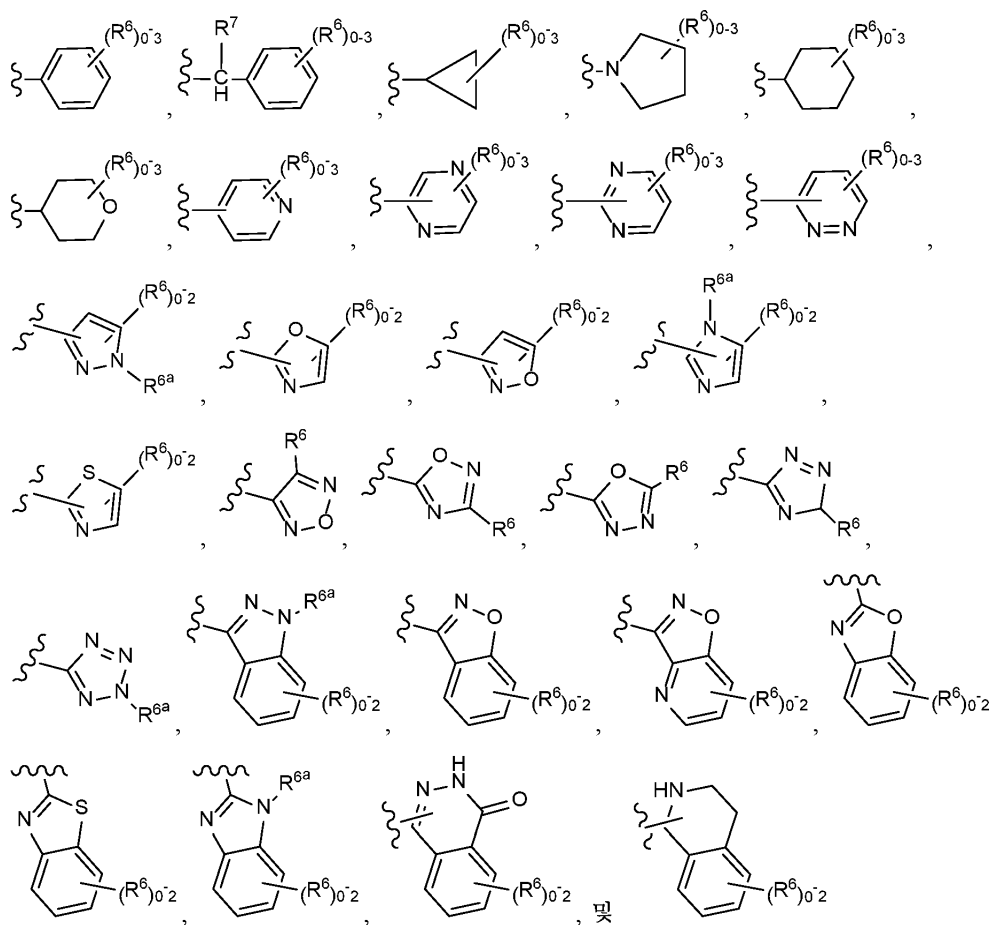
R^2 는 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-5} 알킬; C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^c 로 치환된 페닐, 0-3개의 R^c 로 치환된 6-원 헤테로아릴, C_{3-6} 시클로알킬 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^5 는 각 경우에 독립적으로 OH,



으로부터 선택되고;

R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-C(=O)NH_2$, 0-3개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴,

0-3개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^{6a} 는 독립적으로 H, CH_3 , 0-3개의 R^c 로 치환된 아릴, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^e 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H 로부터 선택되고;

n은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^1 은 독립적으로 $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, OCH_2Ph , $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 및 시클로프로필로부터 선택되고;

R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-5} 알킬; C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^c 로 치환된 페닐, 0-3개의 R^c 로 치환된 6-원 헤테로아릴, C_{3-6} 시클로알킬 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;

R^3 은 독립적으로 H 및 C_{1-5} 알킬로부터 선택되고;

R^4 는 독립적으로 0-3개의 R^6 로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되고;

R^6 은 독립적으로 H, 할로젠, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-3개의 R^c 로 치환된 페닐 및 0-3개의 R^c 로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -페닐 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴로부터 선택되고;

R^b 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^c 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H 로부터 선택되고;

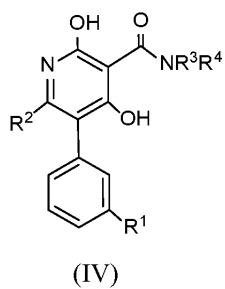
n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제3항에 있어서, 화학식 (IV)를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호

변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

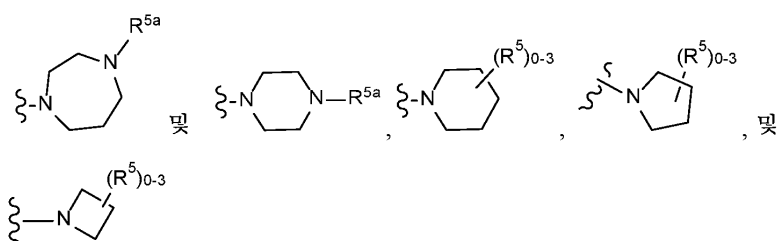


여기서

R^1 은 독립적으로 $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, OCH_2Ph , $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 및 시클로프로필로부터 선택되고;

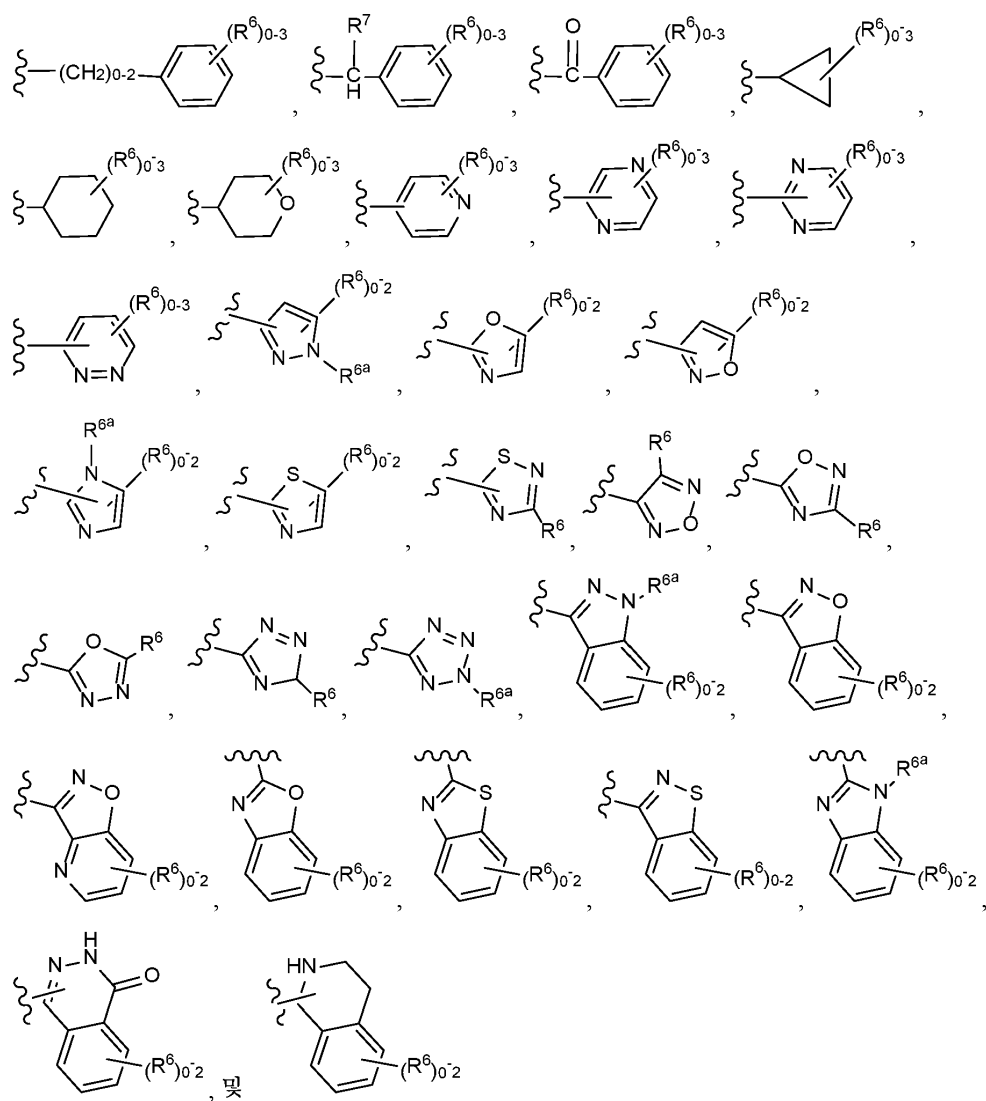
R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬; C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 페닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 6-원 헤테로아릴, C_{3-6} 시클로알킬 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



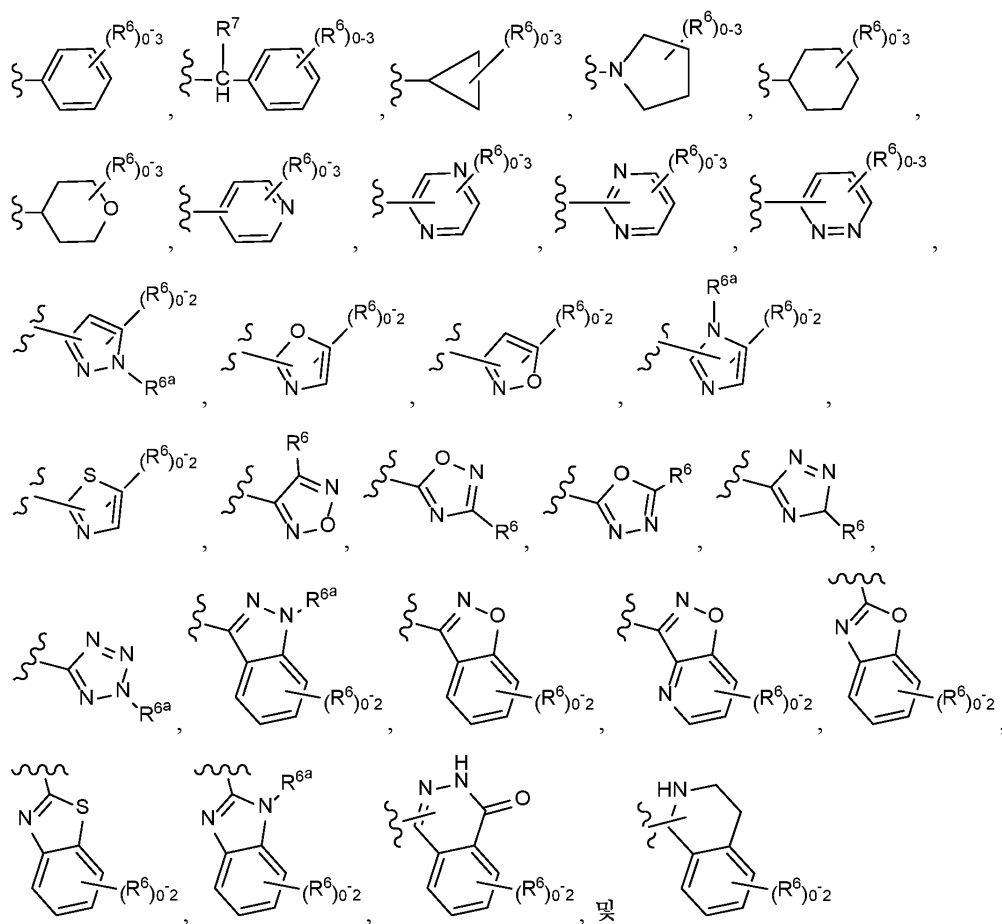
으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^{5a} 는 각 경우에 독립적으로



으로부터 선택되고;

R^5 는 각 경우에 독립적으로 OH,



으로부터 선택되고;

R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-C(=O)NH_2$, 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴, 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^{6a} 는 독립적으로 H, CH_3 , 0-3개의 R^e 로 치환된 아릴, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^3 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^e 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H 로부터 선택되고;

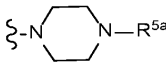
n 은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된다.

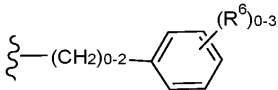
청구항 9

제8항에 있어서,

R^1 은 독립적으로 $-CH_2OH$, $-C(=O)NHCH(CH_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , 및 $CH(CH_3)_2$ 로부터 선택되고;

R^2 는 독립적으로 $CH_2(CH_2)_{1-3}CH_3$ 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  을 형성하고;

R^{5a} 는  이고;

R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택된 것인

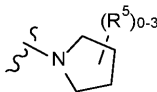
화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

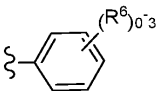
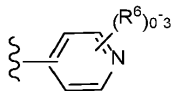
청구항 10

제8항에 있어서,

R^1 은 독립적으로 $-CH_2OH$, $-C(=O)NHCH(CH_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , 및 $CH(CH_3)_2$ 로부터 선택되고;

R^2 는 독립적으로 $CH_2(CH_2)_{1-3}CH_3$ 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  을 형성하고;

R^5 는 각 경우에 독립적으로  및  으로부터 선택되고;

R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염:

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(4-메톡시벤조일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (1);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-페닐부틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (3);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-히드록시-4-(피리딘-3-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (4);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(3-프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (5);

6-부틸-3-[4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (6);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (7);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[2-(피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (8);

6-부틸-3-{3-[4-(2-클로로-4-메톡시-5-메틸페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일]피롤리딘-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (9);

메틸 N-(4-{4-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]피페라진-1-일}페닐)카르바메이트 (10);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (11);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (12);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (13);

3-(4-벤질피페리딘-1-카르보닐)-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (14);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸-N-[2-(피리딘-2-일)에틸]피리딘-3-카르복스아미드 (15);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (16);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (17);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (18);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(2-메톡시페닐)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (19);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[3-(푸란-2-일)-1H-피라졸-5-일]피페리딘-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (20);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피리다진-3-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (21);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피리딘-4-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (22);

6-부틸-3-[4-(2-클로로페닐)피페리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (23);

4-{1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]피페리딘-4-일}벤즈아미드 (24);

5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-[(3S)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (25);

5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (26);

6-부틸-N-[2-(4-클로로페닐)에틸]-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸피리딘-3-카르복스아미드 (27);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (28);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[(3S)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (29);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-페닐피페라진-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올 (30);

6-부틸-3-{4-[(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (31);

3-[4-(1,3-벤조사졸-2-일)피페리딘-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (32);

N-벤질-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-프로필피리딘-3-카르복스아미드 (33);

6-부틸-3-[3-(3-클로로페닐)아제티딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (34);

6-부틸-3-[3-(2-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (35);

6-부틸-3-[3-(3-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (37);

6-부틸-3-[3-(3-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (38);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (39);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (40);

3-(4-벤조일피페라진-1-카르보닐)-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (41);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(3-플루오로벤조일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (42);

6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (43);

- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (44);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (45);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-히드록시-4-페닐피페리딘-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올 (46);
- 6-부틸-3-[4-(4-클로로페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (47);
- 3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페리딘-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (48);
- 3-[4-(1,2-벤조티아졸-3-일)피페라진-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (49);
- 1'-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]-1,2-디히드로스피로[3,1-벤조사진-4,4'-피페리딘]-2-온 (50);
- 3-[4-(1,3-벤조사졸-2-일)피페라진-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (51);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(1-페닐-1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (52);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(1-페닐-1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1,4-디아제판-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (53);
- 3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (54);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(1H-이미다졸-4-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (55);
- 6-부틸-3-[4-(3-클로로페닐)피페리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (56);
- 6-부틸-3-[4-(2-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (57);
- 6-부틸-3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (58);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (59);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(3-페닐-1,2,4-티아디아졸-5-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (60);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (61);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-페닐피페리딘-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올 (62);
- 6-부틸-3-(4-시클로헥실피페라진-1-카르보닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (63);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-({3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일}카르보닐)피리딘-2,4-디올 (64);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(6-플루오로-1,2-벤조사졸-3-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (65);
- 1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]-2',3'-디히드로-1'H-스피로[피페리딘-4,4'-퀴놀린]-2'-온 (66);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(5-페닐-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (67);
- 6-부틸-3-[4-(4-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (68);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[3-(피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]피페리딘-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (69);
- 6-(에톡시메틸)-5-(4-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (70);
- 6-부틸-5-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (71);
- 6-부틸-3-[3-(2-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (72);
- (6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일)(3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-일)메탄논 (74);

- 6-부틸-3-[3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (75);
- 3-[3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (76);
- 3-[3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (77);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (78);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(5-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (79);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(5-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (80);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (81);
- 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (82);
- 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (83);
- 3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (84);
- 3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (85);
- (5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(4-플루오로페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일)(3-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메타논 (86);
- (3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-일)(5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(4-플루오로페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일)메타논 (87);
- 5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-6-(2-메톡시에틸)피리딘-2,4-디올 (88);
- 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-{4-[(2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (89);
- 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-{4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (90);
- 6-(에톡시메틸)-3-{4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2-메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (91);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-페녹시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올 (92);
- 6-부틸-3-{4-[(2,4-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (93);
- 6-부틸-3-{4-[(2,3-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (94);
- N-(2-{1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일]-N-메틸포름아미도}에틸)벤즈아미드 (95);
- 6-부틸-5-(2,5-디메톡시페닐)-3-[(3S)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (96);
- 6-부틸-5-(2,5-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (97);
- N-{1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]아제티딘-3-일}벤즈아미드 (98);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(2-페녹시에틸)피리딘-3-카르복스아미드 (99);
- 6-부틸-3-{4-[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]피페리딘-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (100);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피리딘-2-일메틸)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (101);
- 6-부틸-N-{2-[(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)아미노]에틸}-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸피리딘-3-카르복스아미드 (102);
- 6-부틸-3-{4-[(2,3-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,5-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (103);
- 3-{4-[(2,3-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (104);
- 6-부틸-3-[4-(5-클로로피리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (105);

- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(2-메틸페닐)메틸]피페리딘-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (106);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피페라진-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올 (107);
- 6-부틸-3-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (108);
- 6-부틸-3-[4-(시클로헥실메틸)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (109);
- 6-부틸-3-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,5-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (110);
- 6-부틸-3-[4-(시클로프로필메틸)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (111);
- 6-부틸-3-{4-[(2,3-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,3-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (112);
- 3-{4-[(2-브로모-5-플루오로페닐)메틸]피페리딘-1-카르보닐}-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (113);
- 3-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (114);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{3-[(3-플루오로피리딘-2-일)옥시]아제티딘-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (115);
- 6-부틸-3-{3-[(2,3-디플루오로페닐)메톡시]아제티딘-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (116);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-N-[2-(2-플루오로페닐)에틸]-2,4-디히드록시-N-프로필피리딘-3-카르복스아미드 (117);
- N-{1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]아제티딘-3-일}-2,3-디플루오로벤젠-1-술폰아미드 (118);
- 6-부틸-3-[4-(2,3-디플루오로벤조일)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (119);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (120);
- 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(2-플루오로-3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (121);
- 6-부틸-3-{4-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (122);
- 6-부틸-3-{4-[(6-클로로피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (123);
- 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-[3-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (124);
- 6-시클로펜틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (125);
- 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-[3-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (126);
- 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-[3-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (127);
- 3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(3-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)피리딘-2,4-디올 (128);
- 3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(3-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)피리딘-2,4-디올 (129);
- 6-부틸-3-[3-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (130);
- 3-[3-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (131);
- 3-[3-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (132);
- 3-[3-(2,6-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (133);

- 3-[3-(2,6-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (134);
- 6-부틸-3-[3-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (135);
- 3-[(3S)-3-(벤질옥시)피롤리딘-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (136);
- 3-[(3S)-3-(벤질옥시)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (137);
- 6-부틸-5-(3-에틸페닐)-4-히드록시-3-{5-[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-1,2-디히드로피리딘-2-온 (138);
- 2-[3-(2-부틸-5-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-4,6-디히드록시피리딘-3-일)페닐]아세트나이트릴 (139);
- 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(프로판-2-일)페닐]피리딘-2,4-디올 (140);
- 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(프로판-2-일)페닐]피리딘-2,4-디올 (141);
- 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(3-메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (142);
- 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(3-메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (143);
- 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(히드록시메틸)페닐]피리딘-2,4-디올 (144);
- 3-{2-부틸-5-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-4,6-디히드록시피리딘-3-일}-N-(프로판-2-일)벤즈아미드 (145);
- 3-{2-부틸-5-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-4,6-디히드록시피리딘-3-일}-N-(프로판-2-일)벤즈아미드 (146);
- 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(히드록시메틸)페닐]피리딘-2,4-디올 (147);
- 6-부틸-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(프로판-2-일)페닐]피리딘-2,4-디올 (148);
- 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-[(에틸아미노)메틸]-3-[3-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (149);
- 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-[(에틸아미노)메틸]-3-[3-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (150);
- 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-[(에틸아미노)메틸]-3-[3-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (151);
- 메틸 (S)-(2-(6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-4-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미도)-3-시클로헥실프로파노일)글리시네이트 (152);
- 6-부틸-3-[4-(2,3-디클로로벤조일)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (153); 및
- 6-부틸-3-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,3-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (154).

청구항 12

심혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서의 심혈관 질환의 치료에 사용하기 위한, 제약상 허용되는 담체 및 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 상기 심혈관 질환은 관상동맥 심장 질환, 졸중, 심부전, 수축기 심부전, 확장기 심부전, 당뇨병성 심부전, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전, 심근병증, 심근경색, 좌심실 기능장애, 심근경색 후에 좌심실 기능장애, 심장 비대, 심근 재형성, 경색 후 또는 심장 수술 후 심근 재형성 및 심장

판막 질환인 제약 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2015년 10월 14일에 출원한 미국 가출원 일련 번호 62/241,367 및 2015년 12월 22일에 출원한 미국 가출원 일련 번호 62/270,659의 우선권을 주장한다.
- [0003] 본 발명은 APJ 효능제인 신규 2,4-디히드록시-니코틴아미드, 및 그의 유사체, 이들을 함유하는 조성물, 및 예를 들어 심부전, 아테롬성동맥경화증, 허혈성 심장 질환 및 관련 상태의 치료 또는 예방을 위해 이들을 사용하는 방법을 제공한다.

배경 기술

- [0004] 심부전 (HF) 및 관련 합병증은 미국에서만 5,700,000명의 추정 유병률을 가지며 선진국에서 주요 건강 부담이 되는 것으로 여겨진다 (Roger, V.L. et al., Circulation, 125(1):e2-e220 (2012)). 최근 20년의 상당한 발전에도 불구하고, 예후는 진단 5-년 내에 겨우 ~50%의 생존율로 여전히 매우 불량하다 (Roger, V.L. et al., JAMA, 292(3):344-350 (2004)). 불량한 생존율 뿐만 아니라, 손상된 삶의 질 및 반복되는 입원은 신규 치료 옵션의 개발에 대한 명백한 미충족 의료 필요가 되는 것으로 여겨진다.
- [0005] HF는 신체에서 기관의 대사 요구를 충족시키는 혈액 및 산소의 충분한 공급을 전달하는데 있어 심장의 무능을 특징으로 하는 임상적 증후군이다. HF와 연관된 주요 증상은 폐 부종으로 인한 숨가쁨, 피로, 감소된 운동 내성 및 하지 부종을 포함한다. HF의 병인은 다수의 연관 위험 인자 및 잠재적 원인으로 인해 대단히 복잡적이다.
- [0006] HF의 주요 원인 중에 관상 동맥 질환 및 심장 허혈, 급성 심근경색, 본질적 심근병증 및 만성 비조절된 고혈압이 있다. HF는 급성 (심근경색후 기능적 손상) 또는 (예를 들어 비조절된 장기 고혈압으로 인한) 장기 부적응 심장 조직 재형성, 비대 및 심장 기능장애를 특징으로 하는 만성 상태로서 발병할 수 있다. 심실 기능장애의 진단 기준 및 유형에 따르면, HF는 "감소된 박출 계수" (HFrEF)를 갖는 HF 또는 "보존된 박출 계수" (HFpEF)를 갖는 HF의 2개의 주요 군으로 분류된다. 둘 다의 유형은 유사한 징후 및 증상과 연관되지만, 심실의 기능적 손상의 유형이 상이하다 (Borlaug, B.A. et al., Eur. Heart J., 32(6):670-679 (2011)).
- [0007] APJ 수용체 (APLNR) 및 그의 내인성 펩티드성 리간드 아펠린은 HF에서 심혈관 기능의 중요한 조정제 및 치료적 개입을 위한 후보로서 포함된 바 있다 (검토를 위해 문헌 [Japp, A.G. et al., Biochem. Pharmacol., 75(10):1882-1892 (2008)]을 참고한다).
- [0008] 전임상 질환 모델 및 인간 심부전 환자로부터의 누적된 증거는 HF 상황에서 이익으로서 아펠린 및 APJ 효능작용을 포함한 바 있다. 아펠린 또는 APJ 유전자가 결핍된 마우스는 근세포 수축성이 악화되었다 (Charo, D.N. et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 297(5):H1904-H1913 (2009)). 아펠린 녹아웃 (KO) 마우스는 노화함에 따라 점진적 심장 기능장애가 발병하고, 횡행-대동맥 수축 (TAC)의 모델에서 HF에 보다 더 걸리기 쉽다 (Kuba, K. et al., Circ. Res., 101(4):e32-42 (2007)). 만성 HF의 기능적 손상은 심장에 대한 장기간 요구의 결과이고, 부적응 심장 재형성에 연관되고, 이는 심장 비대, 증가된 염증 및 간질성 섬유증에 의해 명확해지며, 결국 심장 성능의 감소로 이어진다.

- [0009] 아펠린의 급성 투여는 정상 상태 하 및 또한 심부전의 모델에서 설치류의 심장 박출량을 증가시킨다 (Berry, M.F., Circulation, 110(11 Suppl. 1):II187-II193 (2004)). 증가된 심장 박출량은 심장 수축성 및 동맥 및 정맥 층에서 감소된 말초 혈관 저항의 직접적 증진의 결과이다 (Ashley, E.A., Cardiovasc. Res., 65(1):73-82 (2005)). 혈관 저항의 감소는 심장에서 전부하 및 후부하를 낮추고, 따라서 더 적은 작업 부하를 야기한다 (Cheng, X. et al., Eur. J. Pharmacol., 470(3):171-175 (2003)). 설치류 연구와 유사하게, 건강한 인간 대상체 및 심부전을 갖는 환자에 대한 아펠린의 급성 주입은 증가된 심장 박출량 및 말초 및 관상 동맥의 증가된 혈관확장 반응을 갖는 유사한 혈류역학 반응을 유발한다 (Japp, A.G. et al., Circulation, 121(16):1818-1827 (2010)).
- [0010] 아펠린의 수축촉진 작용의 기초가 되는 메커니즘은 잘 이해되지 않지만, 심박수 증가가 부족한 것으로 인해 임상적으로 사용되는 $\beta 1$ -아드레날린성 효능제 (도부타민)와 별개인 것은 명백하다. 아펠린의 혈관확장 작용은 주로 내피 산화질소 신타제 경로를 통해 매개된다 (Tatemoto, K., Regul. Pept., 99(2-3):87-92 (2001)). 아펠린은 저산소 상태 하에 유도되고, 혈관신생을 촉진하고, 허혈-재관류 모델에서 경색 크기를 제한하는 것으로 제시된 바 있다 (Simpkin, J.C., Basic Res. Cardiol., 102(6):518-528 (2007)).
- [0011] 아펠린의 급성 투여를 평가하는 상기 언급된 연구 이외에, 여러 연구가 안지오텐신 II 모델, TAC 모델 및 래트 Dahl 염-감수성 모델을 포함하여, HF의 수많은 만성 설치류 모델에서 아펠린의 장기간 투여의 유의한 효과를 분명히 입증한 바 있다 (Siddiquee, K. et al., J. Hypertens., 29(4):724-731 (2011); Scimia, M.C. et al., Nature, 488(7411):394-398 (2012); Koguchi, W. et al., Circ. J., 76(1):137-144 (2012)). 이들 연구에서, 장기간 아펠린 주입은 심장 비대 및 심장 섬유증을 감소시키고, 심장 성능의 향상과 연관되었다.
- [0012] 유전적 증거는 또한 APJ 유전자에서의 다형성이 HF의 더 느린 진행과 연관된다는 것을 나타내고 있다 (Sarzani, R. et al., J. Card. Fail., 13(7):521-529 (2007)). 중요하게는, APJ 및 아펠린의 발현은 감소되거나 HF 진행에 의해 상당히 달라질 수 있지만, HF가 발병되고 표준 관리 요법을 받는 환자에서 아펠린의 심혈관 혈류역학 효과는 지속된다 (Japp, A.G. et al., Circulation, 121(16):1818-1827 (2010)).
- [0013] 요약하면, APJ 수용체 효능작용이 HF에서 심장보호 역할을 하고, HF 환자에게 잠재적 이익이 될 것임을 나타내는 상당량의 증거가 있다. 순환에 있어서 아펠린의 매우 짧은 반감기는 그의 치료 유용성을 제한하고, 따라서 내인성 APJ 효능제 아펠린의 유의한 효과를 유지하거나 개선하면서, 향상된 약동학 및 신호전달 프로파일을 갖는 APJ 수용체 효능제에 대한 필요가 존재한다.

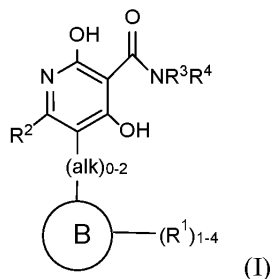
발명의 내용

- [0014] 본 발명은 APJ 효능제로서 유용한 2,4-디히드록시-니코틴아미드 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 그의 유사체를 제공한다.
- [0015] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.
- [0016] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0017] 본 발명의 화합물은 APJ와 연관된 다발성 질환 또는 장애, 예컨대 심부전, 관상 동맥 질환, 심근병증, 당뇨병 및 관련 상태, 예컨대 급성 관상동맥 증후군, 심근 허혈, 고혈압, 폐고혈압, 관상동맥 혈관연축, 뇌 혈관연축, 허혈/재관류 손상, 협심증, 신질환, 대사 증후군 및 인슐린 저항성을 포함하나 이에 제한되지는 않는 상태의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0018] 본 발명의 화합물은 요법에 사용될 수 있다.
- [0019] 본 발명의 화합물은 APJ와 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.
- [0020] 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합하여, 또는 1종 이상의 다른 작용제(들)와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0021] 본 발명의 다른 특색 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] I. 본 발명의 화합물

[0023] 제1 측면에서, 본 개시내용은, 특히 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 전구약물, 또는 용매화물을 제공한다.



[0024]

[0025] 여기서

[0026] alk는 0-5개의 R^e로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0027] 고리 B는 독립적으로 C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 시클로알케닐, 아릴, 비시클릭 카르보시클릴, 및 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0028] R¹은 독립적으로 할로젠, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, 0-3개의 R^e로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 0-3개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₆ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0029] R²는 독립적으로 0-3개의 R^e로 치환된 C₁₋₅ 알킬; 0-3개의 R^e로 치환된 C₁₋₅ 알케닐, 0-3개의 R^e로 치환된 아릴, 0-3개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴, 및 0-3개의 R^e로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬로부터 선택되며; 단 R²가 C₁₋₅ 알킬인 경우, 피리딘 고리에 부착되어 있는 1개를 제외하고 여기에 부착된 탄소 원자 및 기는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고;

[0030] R³ 및 R⁴는 독립적으로 0-3개의 R⁶으로 치환된 C₁₋₅ 알킬; 0-3개의 R⁶으로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₆ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R⁶으로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0031] 대안적으로, R³ 및 R⁴는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 탄소 원자 및 NR^{5a}, O, 및 S로부터 선택된 추가의 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R⁵으로 치환된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0032] R⁵는, 각 경우에 독립적으로, OH, 할로젠, -(CR⁷R⁷)_n-C₃₋₁₀ 카르보사이클, -(CR⁷R⁷)_n-헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R⁶으로 치환되고;

[0033] R^{5a}는, 각 경우에 독립적으로, -C(=O)OR^b, C(=O)NR^aR^a, -S(O)_pR^c, -(CR⁷R⁷)_n-C₃₋₁₀ 카르보사이클, -C(=O)-C₃₋₁₀ 카르보사이클, -(CR⁷R⁷)_n-헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R⁶으로 치환되고;

[0034] R⁶은 독립적으로 H, 할로젠, =O, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a,

$-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-3개의 R^c 로 치환된 $(CH_2)_n-C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0035] R^7 은, 각 경우에 독립적으로, H, C_{1-4} 알킬, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 $(CH_2)_n-C_{3-12}$ 카르보시클릴로부터 선택되고;

[0036] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의 R^c 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0037] R^b 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0038] R^c 는, 각 경우에 독립적으로, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0039] R^d 는, 각 경우에 독립적으로, H, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

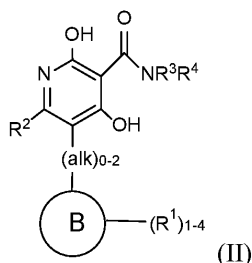
[0040] R^e 는, 각 경우에 독립적으로, 0-5개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ 및 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ 로부터 선택되고;

[0041] R^f 는, 각 경우에 독립적으로, H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} 알킬 (할로젠 및 OH에 의해 최적으로 치환됨), C_{3-6} 시클로알킬, 및 페닐로부터 선택되거나, 또는 R^f 및 R^f 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0042] n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

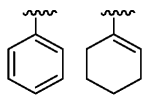
[0043] p는, 각 경우에 독립적으로, 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0044] 제2 측면에서, 본 개시내용은, 제1 측면의 범주 내에서, 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 전구약물, 또는 용매화물을 제공한다.



[0045]

[0046] 여기서

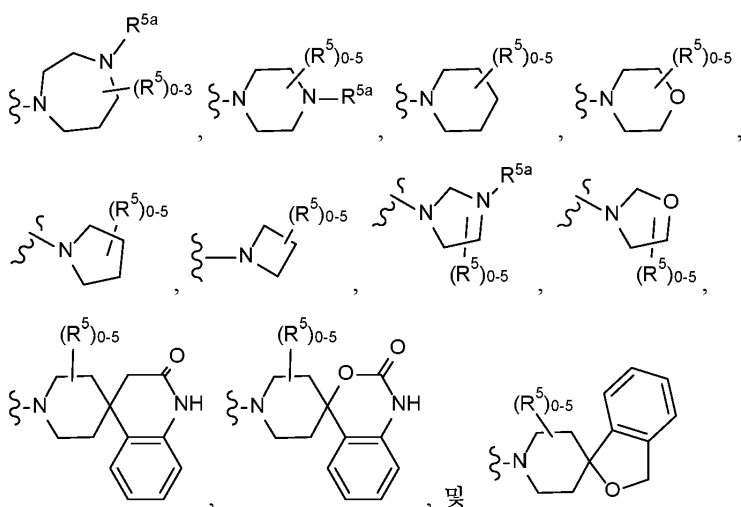


[0047] 고리 B는 독립적으로 , 및 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0048] R¹은 독립적으로 F, Cl, Br, NO₂, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, 0-3개의 R^e로 치환된 C₁₋₄ 알킬 및 0-3개의 R^e로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0049] R²는 독립적으로 0-3개의 R^e로 치환된 C₁₋₅ 알킬; C₁₋₅ 알케닐, 0-3개의 R^e로 치환된 아릴, 0-3개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴, 및 C₃₋₆ 시클로알킬로부터 선택되며; 단 R²가 C₁₋₅ 알킬인 경우, 피리딘 고리에 부착되어 있는 1개를 제외하고 여기에 부착된 탄소 원자 및 기는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고;

[0050] R³ 및 R⁴는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



[0051]

[0052] 으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0053] R⁵는, 각 경우에 독립적으로, OH, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-C₃₋₆ 시클로알킬 및 -(CH₂)_n-헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R⁶으로 치환되고;

[0054] R^{5a}는, 각 경우에 독립적으로, -(CR⁷R⁷)_n-C₃₋₁₀ 카르보사이클 및 -(CR⁷R⁷)_n-헤테로사이클, -C(=O)-C₃₋₁₀ 카르보사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R⁶으로 치환되고;

[0055] R⁶은 독립적으로 H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -NHC(=O)OR^b, 0-3개의 R^c로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 0-3개의 R^c로 치환된 (CH₂)_n-C₃₋₆ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0056] R^7 은, 각 경우에 독립적으로, H, C_{1-4} 알킬, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $(CH_2)_n-C_{3-12}$ 카르보시클릴로부터 선택되고;

[0057] R^a는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^c로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의 R^c로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0058] R^b는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^e로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 0-5개의 R^e로

치환된 C_{2-6} 알킬닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

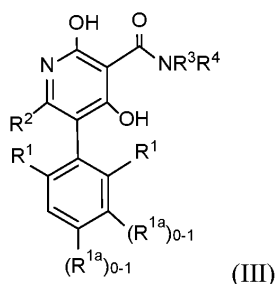
[0059] R^e 는, 각 경우에 독립적으로, 0-5개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ 및 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ 로부터 선택되고;

[0060] R^f 는, 각 경우에 독립적으로, H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} 알킬 (할로젠 및 OH에 의해 최적으로 치환됨), C_{3-6} 시클로알킬, 및 페닐로부터 선택되고;

[0061] n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0062] p는, 각 경우에 독립적으로, 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0063] 제3 측면에서, 본 개시내용은, 제1 또는 제2 측면의 범주 내에서, 하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 그의 입체 이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 전구약물, 또는 용매화물을 제공한다.



[0064]

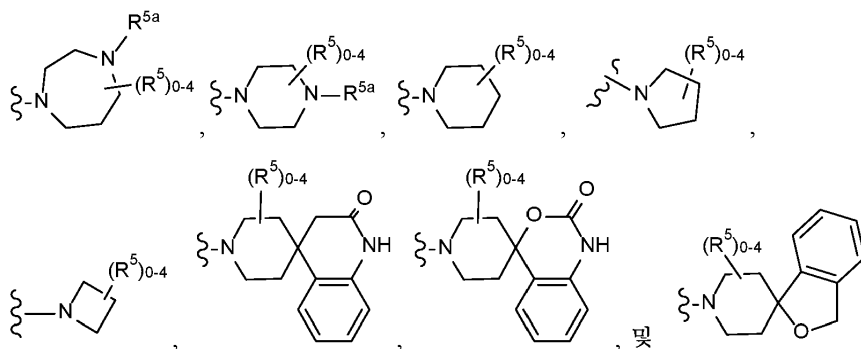
[0065] 여기서

[0066] R^1 은 독립적으로 F, Cl, OH, 및 OC_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0067] R^{1a} 는 독립적으로 F, Cl, 및 C_{1-2} 알킬로부터 선택되고;

[0068] R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬; C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 아릴, 0-3개의 R^e 로 치환된 헤테로아릴, C_{3-6} 시클로알킬 및 $-(CH_2)_{1-4}OC_{1-5}$ 알킬, 및 $-(CH_2)_{1-3}OC_{3-6}$ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0069] R^3 및 R^4 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



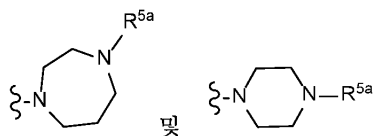
[0070]

[0071] 으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

- [0072] R^5 는, 각 경우에 독립적으로, OH, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆ 시클로알킬 및 $-(CH_2)_n$ -헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;
- [0073] R^{5a} 는, 각 경우에 독립적으로, $-(CR^7R^7)_n$ -C₃₋₁₀ 카르보사이클 및 $-(CR^7R^7)_n$ -헤테로사이클, $-C(=O)$ -C₃₋₁₀ 카르보사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;
- [0074] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, 0-3개의 R^e 로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 0-3개의 R^e 로 치환된 $(CH_2)_n$ -C₃₋₆ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0075] R^7 은, 각 경우에 독립적으로, H, C₁₋₄ 알킬, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $(CH_2)_n$ -C₃₋₁₂ 카르보시클릴로부터 선택되고;
- [0076] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0077] R^b 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0078] R^e 는, 각 경우에 독립적으로, C₁₋₆ 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH₃, OCF₃, $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ -C₄₋₆ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO₂, $=O$, CO₂H로부터 선택되고;
- [0079] n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택된다.
- [0080] 제4 측면에서, 본 개시내용은, 제1, 제2 및 제3 측면 중 임의의 범주 내에서,

[0090] 제5 측면에서, 본 개시내용은, 제1, 제2 및 제3 측면 중 임의의 범주 내에서,

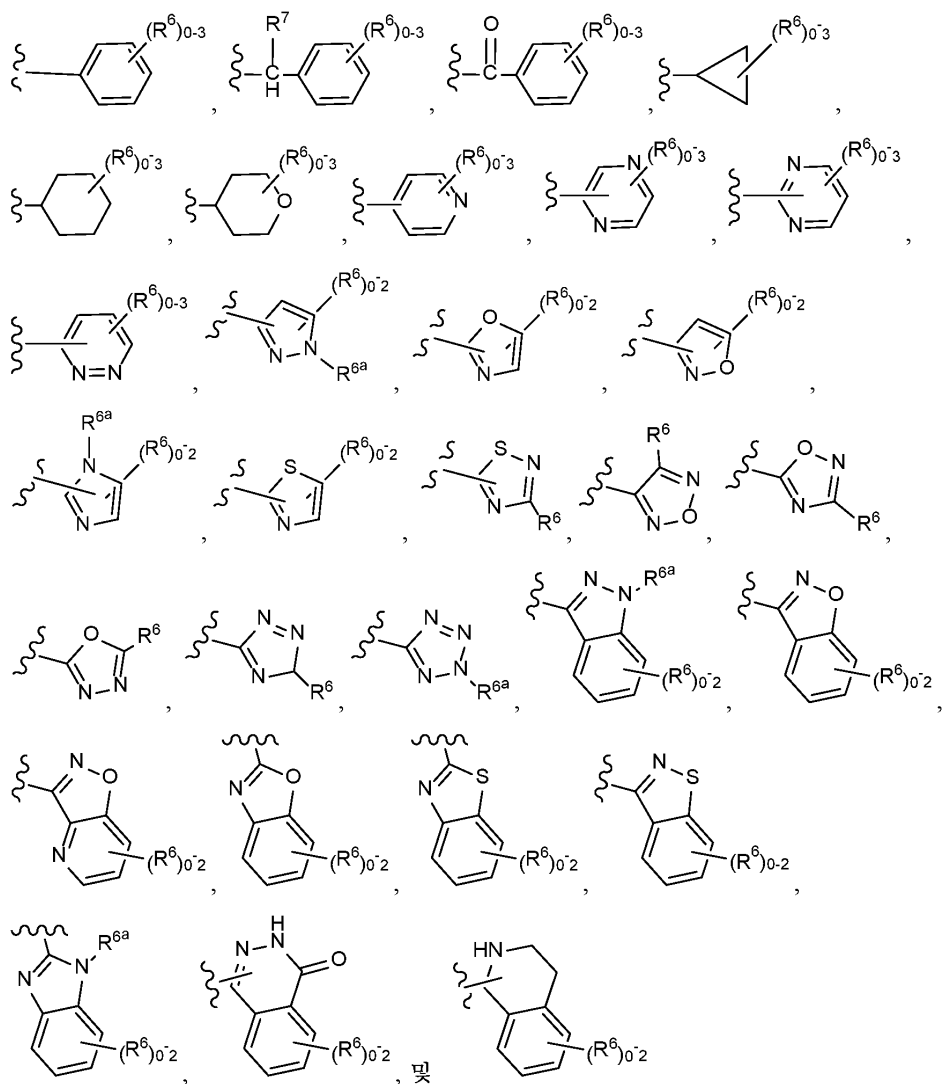
[0091] R^3 및 R^4 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



[0092]

[0093] 으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0094] R^{5a} 는, 각 경우에 독립적으로,



[0095]

[0096] 으로부터 선택되고;

[0097] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -아릴, 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0098] R^{6a} 는 독립적으로 H, CH_3 , 0-3개의 R^e 로 치환된 아릴, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0099] R^e 는, 각 경우에 독립적으로, C_{1-6} 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알

킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H 로부터 선택되고;

[0100] n은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된 것인

[0101] 화학식 (III)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 전구약물, 또는 용매화물을 제공한다.

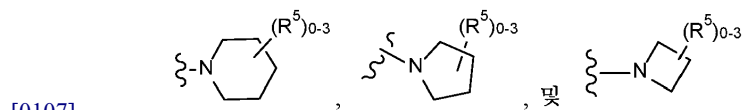
[0102] 제6 측면에서, 본 개시내용은, 제1, 제2 및 제3 측면 중 임의의 범주 내에서,

[0103] R^1 은 독립적으로 F, Cl, OH, 및 OC_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0104] R^{1a} 는 독립적으로 F, Cl, 및 C_{1-2} 알킬로부터 선택되고;

[0105] R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬; C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 페닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 6-원 헤테로아릴, C_{3-6} 시클로알킬 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0106] R^3 및 R^4 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



[0108] 으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

- [0118] 제7 측면에서, 본 개시내용은, 제1, 제2 및 제3 측면 중 임의의 범주 내에서,
- [0119] R^1 은 독립적으로 $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, OCH_2Ph , $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 및 시클로프로필로부터 선택되고;
- [0120] R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬; C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 페닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 6-원 헤테로아릴, C_{3-6} 시클로알킬 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;
- [0121] R^3 및 R^4 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬; 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0122] R^6 은 독립적으로 H, 할로젠, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-3개의 R^e 로 치환된 페닐, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0123] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -페닐, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0124] R^b 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0125] R^c 는, 각 경우에 독립적으로, C_{1-6} 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H 로부터 선택되고;
- [0126] n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택된 것인
- [0127] 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 전구약물, 또는 용매화물을 제공한다.
- [0128] 제8 측면에서, 본 발명은 예시된 실시예로부터 선택된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 전구약물, 또는 용매화물을 제공한다.
- [0129] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0130] alk는 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0131] 고리 B는 독립적으로 C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알케닐, 아릴, 비시클릭 카르보시클릴, 및 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0132] R^1 은 독립적으로 할로젠, NO_2 , $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0133] R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬; 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 아릴, 0-3개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릴, 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택되며; 단 R^2 가 C_{1-5} 알킬인

경우, 피리딘 고리에 부착되어 있는 1개를 제외하고 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고;

[0134] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, 0-3개의 R^6 으로 치환된 C_{1-5} 알킬; 0-3개의 R^6 으로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^6 으로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되며; 단 R^3 및 R^4 는 둘 다 H인 것은 아니고;

[0135] 대안적으로, R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 탄소 원자 및 N, NR^{5a} , O, 및 S로부터 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^5 으로 치환된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0136] R^5 는, 각 경우에 독립적으로, OH, 할로젠, $-(CR^7R^7)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-(CR^7R^7)_n$ -헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;

[0137] R^{5a} 는, 각 경우에 독립적으로, $-C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^aR^a$, $-S(O)_pR^c$, $-(CR^7R^7)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-C(=O)-C_{3-10}$ 카르보사이클, $-(CR^7R^7)_n$ -헤테로사이클, $-C(=O)$ -헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;

[0138] R^6 은 독립적으로 H, 할로젠, $=O$, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-3개의 R^e 로 치환된 $(CH_2)_n-C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0139] R^7 은, 각 경우에 독립적으로, H, C_{1-4} 알킬, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $(CH_2)_n-C_{3-12}$ 카르보시클릴로부터 선택되고;

[0140] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0141] R^b 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0142] R^c 는, 각 경우에 독립적으로, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0143] R^d 는, 각 경우에 독립적으로, H, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0144] R^e 는, 각 경우에 독립적으로, 0-5개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $-(CH_2)_nCO_2R^f$, $-(CH_2)_nOR^f$, $-(CH_2)_nS(O)_pR^f$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^fR^f$, $-(CH_2)_nNR^fC(=O)R^f$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^fR^f$, $-(CH_2)_nNR^fS(O)_pR^f$, $-(CH_2)_nNR^fC(=O)OR^f$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^fR^f$ 및 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ 로부터 선택되고;

[0145] R^f 는, 각 경우에 독립적으로, H, C_{1-5} 알킬 (할로젠 및 OH에 의해 최적으로 치환됨), C_{3-6} 시클로알킬, 및 페닐로

부터 선택되거나, 또는 R^f 및 R^f 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

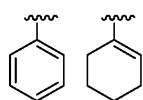
[0146] R^g 는, 각 경우에 독립적으로, H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} 알킬 (할로젠 및 OH에 의해 최적으로 치환됨), C_{3-6} 시클로알킬, 및 페닐로부터 선택되고;

[0147] n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0148] p는, 각 경우에 독립적으로, 0, 1, 및 2로부터 선택된 것인

[0149] 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0150] 또 다른 측면에서, 본 발명은



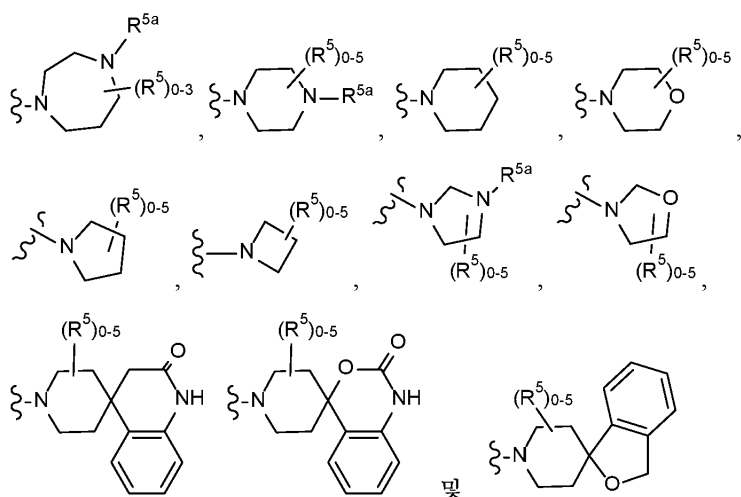
[0151] 고리 B는 독립적으로 및 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0152] R^1 은 독립적으로 F, Cl, Br, NO_2 , $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-4} 알킬 및 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택되고;

[0153] R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-5} 알킬; 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^c 로 치환된 아릴, 0-3개의 R^c 로 치환된 헤테로시클릴, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택되며; 단 R^2 가 C_{1-5} 알킬인 경우, 피리딘 고리에 부착되어 있는 1개를 제외하고 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고;

[0154] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, 및 0-3개의 R^6 으로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되며; 단 R^3 및 R^4 는 둘 다 H인 것은 아니고;

[0155] 대안적으로, R^3 및 R^4 는 이들 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



[0156] , 및

[0157] 으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0158] R^5 는, 각 경우에 독립적으로, OH, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 시클로알킬 및 $-(CH_2)_n$ -헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;

[0159] R^{5a} 는, 각 경우에 독립적으로, $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-10} 카르보사이클 및 $-(CR^7R^7)_n$ -헤테로사이클, $-C(=O)$ - C_{3-10} 카르보사이

클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;

[0160] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-NHC(=O)OR^b$, 0-3개의 R^c 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 0-3개의 R^c 로 치환된 $(CH_2)_n-C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0161] R^7 은, 각 경우에 독립적으로, H, C_{1-4} 알킬, 및 0-3개의 R^c 로 치환된 $(CH_2)_n-C_{3-12}$ 카르보시클릴로부터 선택되고;

[0162] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의 R^c 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0163] R^b 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0164] R^c 는 각 경우에 독립적으로, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2R^f , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ 및 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ 로부터 선택되고;

[0165] R^f 는, 각 경우에 독립적으로, H, C_{1-5} 알킬 (할로겐 및 OH에 의해 최적으로 치환됨), C_{3-6} 시클로알킬, 및 페닐로부터 선택되고;

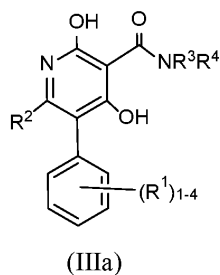
[0166] R^g 는, 각 경우에 독립적으로, H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} 알킬 (할로겐 및 OH에 의해 최적으로 치환됨)로부터 선택되고;

[0167] n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0168] p는, 각 경우에 독립적으로, 0, 1, 및 2로부터 선택된 것인

[0169] 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0170] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0171]

[0172] 여기서

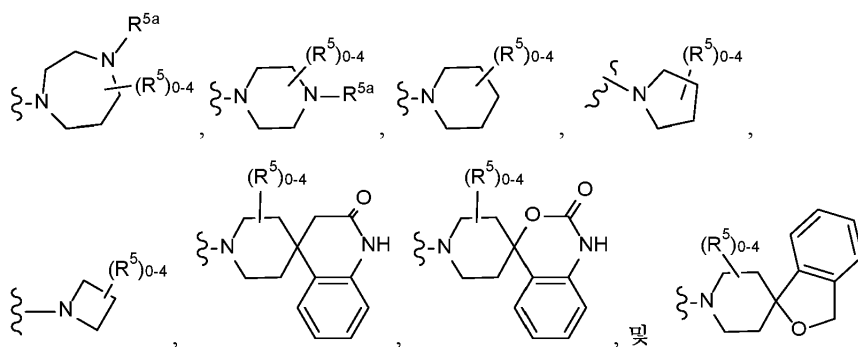
[0173] R^1 은 독립적으로 F, Cl, $-(CH_2)_nOH$, $C(=O)NR^aR^a$, C_{1-4} 알킬, 및 OC_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0174] R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬; C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 아릴, 0-3개의 R^e 로 치환된 헤테로아릴, C_{3-6} 시클로알킬 및 $-(CH_2)_{1-4}OC_{1-5}$ 알킬, 및 $-(CH_2)_{1-3}OC_{3-6}$ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0175] R^3 은 독립적으로 H 및 C_{1-5} 알킬로부터 선택되고;

[0176] R^4 는 독립적으로 0-3개의 R^6 으로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되고;

[0177] 대안적으로, R^3 및 R^4 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



[0178]

[0179] 으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0180] R^5 는, 각 경우에 독립적으로, OH, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 시클로알킬 및 $-(CH_2)_n$ -헤테로사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;

[0181] R^{5a} 는, 각 경우에 독립적으로, $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-10} 카르보사이클 및 $-(CR^7R^7)_n$ -헤테로사이클, $-C(=O)$ - C_{3-10} 카르보사이클로부터 선택되고, 각각은 0-3개의 R^6 으로 치환되고;

[0182] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 0-3개의 R^e 로 치환된 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} 카르보시클릴, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0183] R^7 은, 각 경우에 독립적으로, H, C_{1-4} 알킬, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $(CH_2)_n$ - C_{3-12} 카르보시클릴로부터 선택되고;

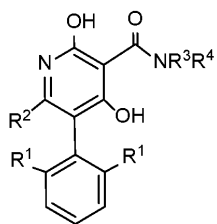
[0184] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0185] R^b 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0186] R^e 는, 각 경우에 독립적으로, C_{1-6} 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H 로부터 선택되고;

[0187] n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택된다.

[0188] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.



(IIIb)

[0189]

[0190] 여기서

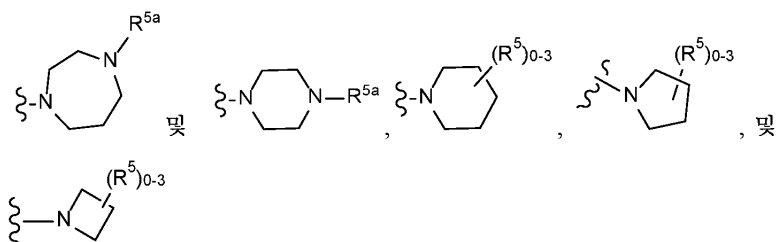
[0191] R¹은 -OCH₃이고;

[0192] R²는 독립적으로 0-3개의 R⁵로 치환된 C₁-₅ 알킬; C₁-₅ 알케닐, 0-3개의 R⁵로 치환된 페닐, 0-3개의 R⁵로 치환된 6-원 헤테로아릴, C₃-₆ 시클로알킬 및 CH₂O(CH₂)₁-₃CH₃으로부터 선택되고;

[0193] R³은 독립적으로 H 및 C₁-₅ 알킬로부터 선택되고;

[0194] R⁴는 독립적으로 0-3개의 R⁵로 치환된 C₁-₅ 알킬로부터 선택되고;

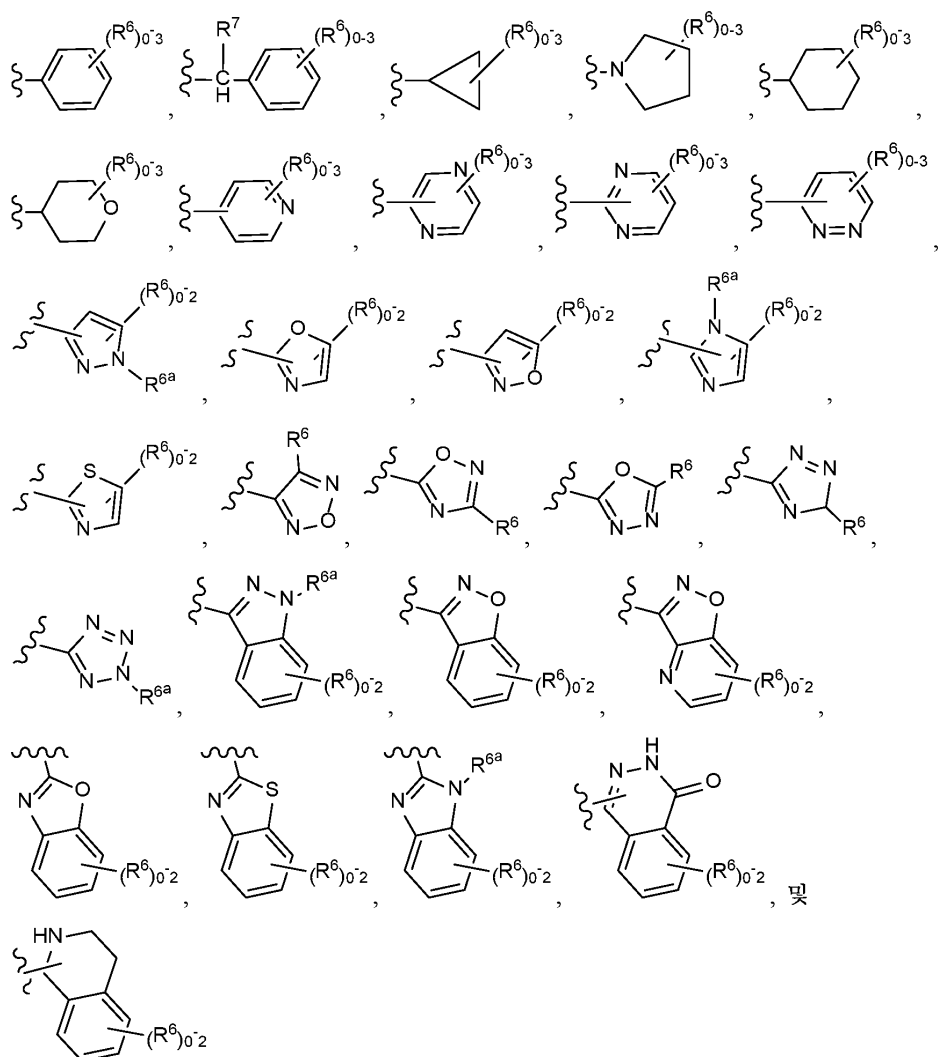
[0195] 대안적으로, R³ 및 R⁴는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



[0196]

[0197] 으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0201] R^5 는, 각 경우에 독립적으로, OH,



[0202]

[0203] 으로부터 선택되고;

[0204] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OPh$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)Ph$, 0-3개의 R^6 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴, 0-3개의 R^6 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴, 0-3개의 R^6 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및 0-3개의 R^6 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0205] R^{6a} 는 독립적으로 H, CH_3 , 0-3개의 R^6 로 치환된 아릴, 및 0-3개의 R^6 로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

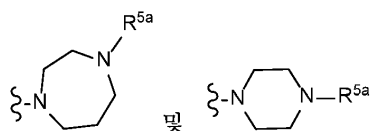
[0206] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^6 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^6 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^6 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0207] R^c 는, 각 경우에 독립적으로, C_{1-6} 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H 로부터 선택되고;

[0208] n은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된다.

[0209] 또 다른 측면에서, 본 발명은

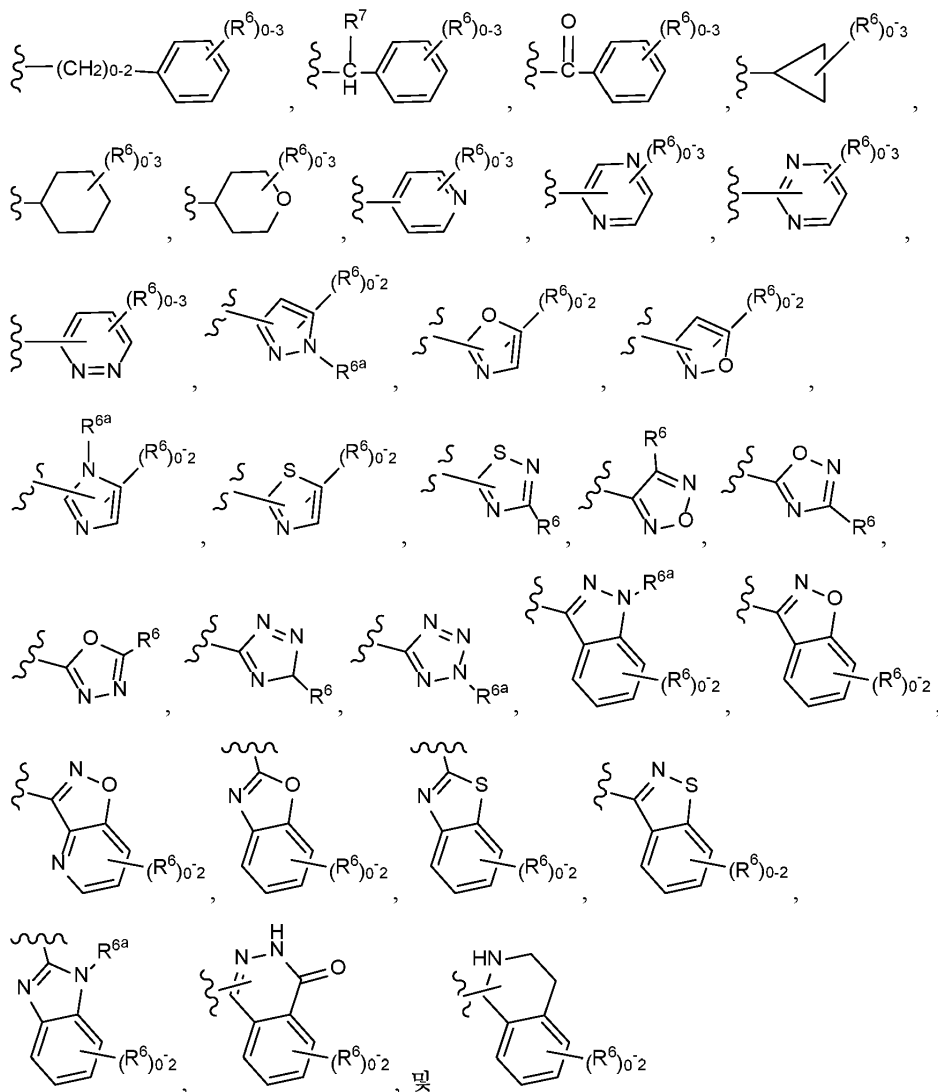
[0210] R^3 및 R^4 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



[0211]

[0212] 으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리 또는 스피로 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0213] R^{5a} 는, 각 경우에 독립적으로,



[0214]

[0215] 으로부터 선택되고;

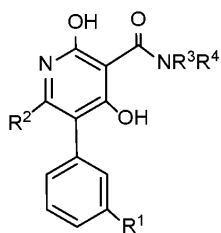
[0216] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -아릴, 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆ 시클로알킬, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0217] R^{6a} 는 독립적으로 H, CH_3 , 0-3개의 R^e 로 치환된 아릴, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0218] R^e 는, 각 경우에 독립적으로, C₁₋₆ 알킬 (F 및 Cl에 의해 임의로 치환됨), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ -C₄₋₆ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H 로부터 선택되

고;

- [0219] n 은 독립적으로 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된 것인
- [0220] 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.
- [0221] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0222] R^1 은 $-OCH_3$ 이고;
- [0223] R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬; C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 페닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 6-원 헤테로아릴, C_{3-6} 시클로알킬 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;
- [0224] R^3 은 독립적으로 H 및 C_{1-5} 알킬로부터 선택되고;
- [0225] R^4 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되고;
- [0226] R^6 은 독립적으로 $-OR^b$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^a-C(=O)R^b$, 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 0-3개의 R^e 로 치환된 아릴, 및 0-3개의 R^e 로 치환된 헤테로 아릴로부터 선택되고;
- [0227] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0228] R^b 는, 각 경우에 독립적으로, H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0229] R^e 는, 각 경우에 독립적으로, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2R^f , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ 및 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ 로부터 선택되고;
- [0230] R^f 는, 각 경우에 독립적으로, H, C_{1-5} 알킬 (할로젠 및 OH에 의해 최적으로 치환됨), C_{3-6} 시클로알킬, 및 페닐로부터 선택되거나, 또는 R^f 및 R^f 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0231] n 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;
- [0232] p 는, 각 경우에 독립적으로, 0, 1, 및 2로부터 선택된 것인
- [0233] 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0234] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IV)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.



(IV)

[0235]

[0236]

여기서

[0237]

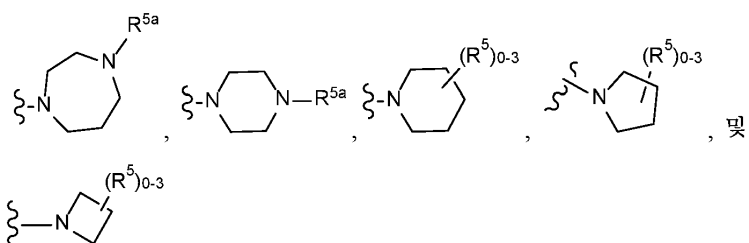
R^1 은 독립적으로 $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, OCH_2Ph , $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 및 시클로프로필로부터 선택되고;

[0238]

R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬; C_{1-5} 알케닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 페닐, 0-3개의 R^e 로 치환된 6-원 헤테로아릴, C_{3-6} 시클로알킬 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0239]

R^3 및 R^4 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



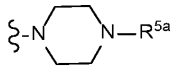
[0240]

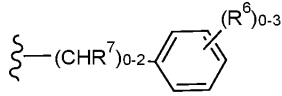
[0241]

으로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0254] R^1 은 독립적으로 $-CH_2OH$, $-C(=O)NHCH(CH_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , 및 $CH(CH_3)_2$ 로부터 선택되고;

[0255] R^2 는 독립적으로 $CH_2(CH_2)_{1-3}CH_3$ 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0256] R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  을 형성하고;

[0257] R^{5a} 는  이고;

[0258] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택되고;

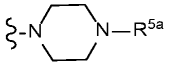
[0259] R^7 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 선택된 것인

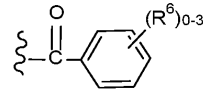
[0260] 화학식 (IV)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0261] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0262] R^1 은 독립적으로 $-CH_2OH$, $-C(=O)NHCH(CH_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , 및 $CH(CH_3)_2$ 로부터 선택되고;

[0263] R^2 는 독립적으로 $CH_2(CH_2)_{1-3}CH_3$ 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0264] R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  을 형성하고;

[0265] R^{5a} 는  이고;

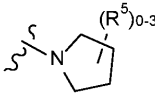
[0266] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택된 것인

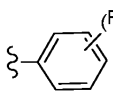
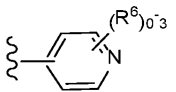
[0267] 화학식 (IV)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0268] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0269] R^1 은 독립적으로 $-CH_2OH$, $-C(=O)NHCH(CH_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , 및 $CH(CH_3)_2$ 로부터 선택되고;

[0270] R^2 는 독립적으로 $CH_2(CH_2)_{1-3}CH_3$ 및 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 으로부터 선택되고;

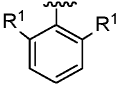
[0271] R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  을 형성하고;

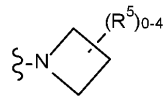
[0272] R^5 는, 각 경우에 독립적으로,  및  으로부터 선택되고;

[0273] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , CF_3 , 0-3개의 R^e 로 치환된 아릴로부터 선택되고; R^e 는, 각 경우에 독립적으

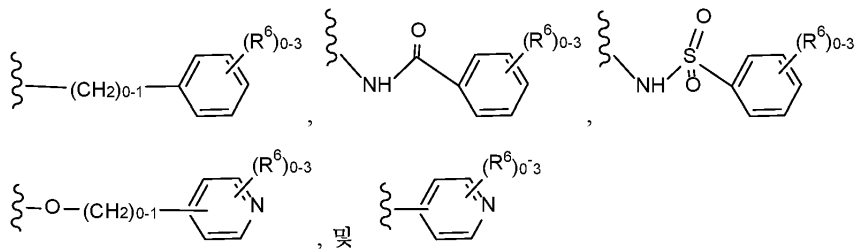
로, C₁₋₆ 알킬, OH, OCH₃, OCF₃으로부터 선택된 것인

[0274] 화학식 (IV)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0275] 하나의 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R¹은 OC₁₋₄ 알킬이고; R²는 독립적으로 0-3개의 R^e로 치환된 C₁₋₅ 알킬로부터 선택되며; 여기서 피리딘 고리에 직접 부착되어 있는 1개를 제외하고 C₁₋₅ 알킬의 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고; R³ 및 R⁴는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



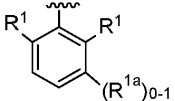
을 형성하고; R⁵는, 각 경우에 독립적으로,

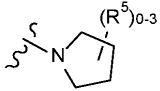


[0276]

[0277] 으로부터 선택되고;

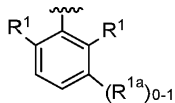
[0278] R⁶은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH₃, 및 CF₃으로부터 선택된다.

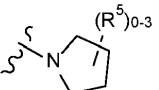
[0279] 또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R¹은 독립적으로 OC₁₋₄ 알킬로부터 선택되고; R^{1a}는 독립적으로 F 및 Cl로부터 선택되고; R²는 독립적으로 0-3개의 R^e로 치환된 C₁₋₅ 알킬로부터 선택되며; 여기서 피리딘 고리에 직접 부착되어 있는 1개를 제외하고 C₁₋₅ 알킬의 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있

고; R³ 및 R⁴는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  을 형성하고;

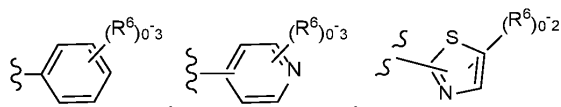
[0280] R⁵는, 각 경우에 독립적으로,  으로부터 선택되고;

[0281] R⁶은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH₃, 및 CF₃으로부터 선택된다.

[0282] 또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R¹은 독립적으로 OC₁₋₄ 알킬로부터 선택되고; R^{1a}는 독립적으로 F 및 Cl로부터 선택되고; R²는 독립적으로 -CH₂CH₂CH₂CH₃ 및 -CH₂OCH₂CH₃으로부터 선택되고; R³ 및

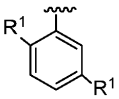
R⁴는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  을 형성하고;

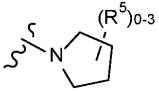
[0283] R^5 는, 각 경우에 독립적으로,



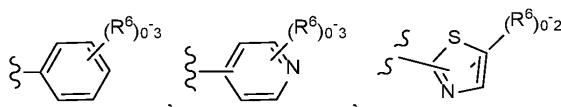
으로부터 선택되고;

[0284] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택된다.

[0285] 또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R^1 은 독립적으로 OC_{1-4} 알킬로부터 선택되고; R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^6 로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되며; 여기서 피리딘 고리에 직접 부착되어 있는 1개를 제외하고 C_{1-5} 알킬의 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고; R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질

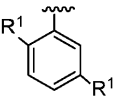
소 원자와 함께,  을 형성하고;

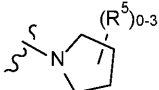
[0286] R^5 는, 각 경우에 독립적으로,



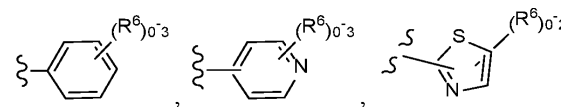
으로부터 선택되고;

[0287] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택된다.

[0288] 또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R^1 은 독립적으로 OC_{1-4} 알킬로부터 선택되고; R^2 는 독립적으로 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$ 으로부터 선택되고; R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와

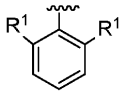
함께,  을 형성하고;

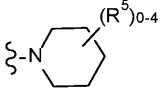
[0289] R^5 는, 각 경우에 독립적으로,

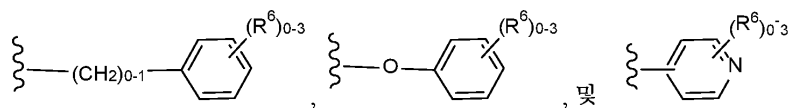


으로부터 선택되고;

[0290] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택된다.

[0291] 또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R^1 은 OC_{1-4} 알킬이고; R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^6 로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되며; 여기서 피리딘 고리에 직접 부착되어 있는 1개를 제외하고 C_{1-5} 알킬의 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고; R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,

 을 형성하고; R^5 는, 각 경우에 독립적으로,



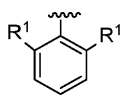
[0292]

으로부터 선택되고;

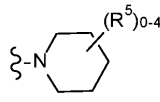
[0293]

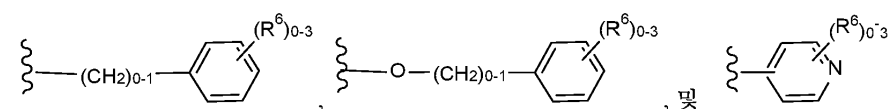
R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택된다.

[0294]

또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R^1 은 OC_{1-4} 알킬이고; R^2 는 독립적으로 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$

[0295]

및 $-CH_2OCH_2CH_3$ 으로부터 선택되고; R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  을 형성하고; R^5 는, 각 경우에 독립적으로,



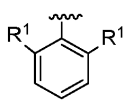
[0296]

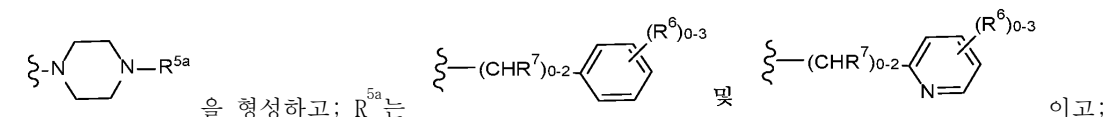
으로부터 선택되고;

[0297]

R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택된다.

[0298]

또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R^1 은 OC_{1-4} 알킬이고; R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^6 로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되며; 여기서 피리딘 고리에 직접 부착되어 있는 1개를 제외하고 C_{1-5} 알킬의 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고; R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,

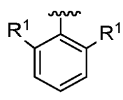


R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택되고;

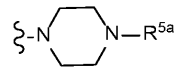
[0300]

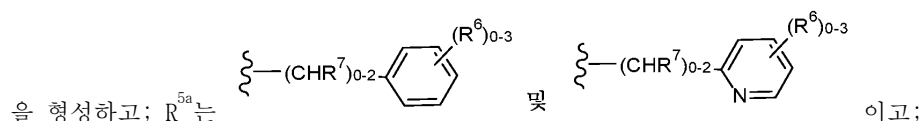
R^7 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

[0301]

또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R^1 은 OC_{1-4} 알킬이고; R^2 는 독립적으로 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$

[0302]

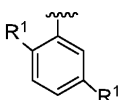
및 $-CH_2OCH_2CH_3$ 으로부터 선택되고; R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  을

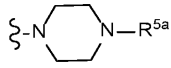


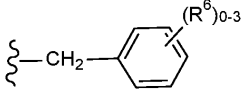
R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택되고;

[0303]

[0304] R^7 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

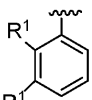
[0305] 또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R^1 은 OC_{1-4} 알킬이고; R^2 는 독립적으로 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$

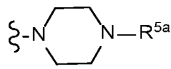
및 $-CH_2OCH_2CH_3$ 으로부터 선택되고; R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  을

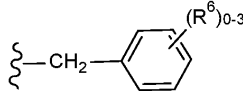
형성하고; R^{5a} 는  이고;

[0306] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택되고;

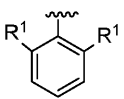
[0307] R^7 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 선택된다.

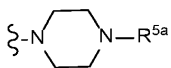
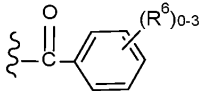
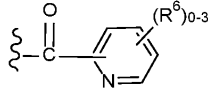
[0308] 또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R^1 은 OC_{1-4} 알킬이고; R^2 는 독립적으로 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 및

$-CH_2OCH_2CH_3$ 으로부터 선택되고; R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  을

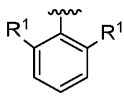
형성하고; R^{5a} 는  이고;

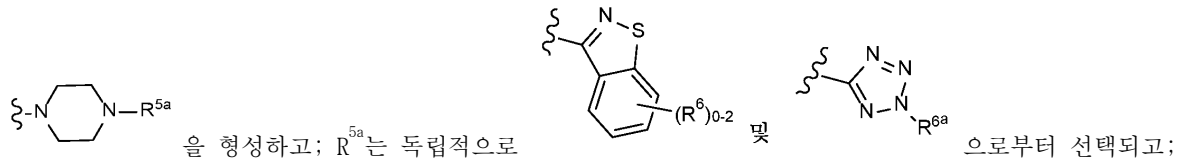
[0309] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택된다.

[0310] 또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R^1 은 OC_{1-4} 알킬이고; R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되며; 여기서 피리딘 고리에 직접 부착되어 있는 1개를 제외하고 C_{1-5} 알킬의 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고; R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,

 을 형성하고; R^{5a} 는 독립적으로  및  으로부터 선택되고;

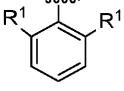
[0311] R^6 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3 , 및 CF_3 으로부터 선택된다.

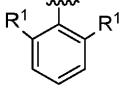
[0312] 또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R^1 은 OC_{1-4} 알킬이고; R^2 는 독립적으로 0-3개의 R^e 로 치환된 C_{1-5} 알킬로부터 선택되며; 여기서 피리딘 고리에 직접 부착되어 있는 1개를 제외하고 C_{1-5} 알킬의 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고; R^3 및 R^4 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



[0313] R⁶은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH₃, 및 CF₃으로부터 선택되고;

[0314] R^{6a}는 독립적으로 H, CH₃, 및 페닐로부터 선택된다.

[0315] 또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R¹은 OC₁₋₄ 알킬이고; R²는 독립적으로 C₁₋₅ 알킬로부터 선택되며; 여기서 피리딘 고리에 직접 부착되어 있는 1개를 제외하고 C₁₋₅ 알킬의 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고; R³은 H이고; R⁴는 1-3개의 R⁶으로 치환된 C₁₋₃ 알킬이고; R⁶은 독립적으로 C(=O)NHR^a 및 -(CH₂)_n-C₃₋₆ 시클로알킬로부터 선택되고; R^a는 0-5개의 R^e로 치환된 C₁₋₃ 알킬이고, R^e는 -(CH₂)_n-CO₂R^f이고; R^f는 독립적으로 H 및 C₁₋₅ 알킬로부터 선택되고; n은 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된다.

[0316] 또 다른 비-제한 실시양태에서, 고리 B는  이고; R¹은 OC₁₋₄ 알킬이고; R²는 독립적으로 C₁₋₅ 알킬로부터 선택되며; 여기서 피리딘 고리에 직접 부착되어 있는 1개를 제외하고 C₁₋₅ 알킬의 메틸렌 단위는 O, N, 및 S에 의해 대체될 수 있고; R³은 C₁₋₂ 알킬이고; R⁴는 1-3개의 R⁶으로 치환된 C₁₋₃ 알킬이고; R⁶은 독립적으로 -OR^b, NHC(=O)R^b, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; R^b는 독립적으로 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴 및 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고; n은 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된다.

[0317] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 목록으로부터 선택된 화합물을 제공한다:

[0318] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(4-메톡시벤조일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (1);

[0319] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-페닐부틸)피리딘-3-카르복스아미드 (2);

[0320] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (3);

[0321] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-히드록시-4-(피리딘-3-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (4);

[0322] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(3-프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (5);

[0323] 6-부틸-3-[4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (6);

[0324] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (7);

[0325] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[2-(피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (8);

[0326] 6-부틸-3-{3-[4-(2-클로로-4-메톡시-5-메틸페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일]피롤리딘-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (9);

[0327] 메틸 N-(4-{4-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]피페라진-1-일}페닐)카르바메이트 (10);

[0328] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (11);

[0329] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (12);

- [0330] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (13);
- [0331] 3-(4-벤질피페리딘-1-카르보닐)-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (14);
- [0332] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸-N-[2-(피리딘-2-일)에틸]피리딘-3-카르복스아미드 (15);
- [0333] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (16);
- [0334] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (17);
- [0335] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (18);
- [0336] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(2-메톡시페닐)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (19);
- [0337] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-[3-(푸란-2-일)-1H-피라졸-5-일]피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (20);
- [0338] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피리다진-3-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (21);
- [0339] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피리딘-4-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (22);
- [0340] 6-부틸-3-[4-(2-클로로페닐)피페리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (23);
- [0341] 4-{1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]피페리딘-4-일}벤즈아미드 (24);
- [0342] 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-[(3S)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (25);
- [0343] 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (26);
- [0344] 6-부틸-N-[2-(4-클로로페닐)에틸]-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸피리딘-3-카르복스아미드 (27);
- [0345] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (28);
- [0346] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[(3S)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (29);
- [0347] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-페닐피페라진-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올 (30);
- [0348] 6-부틸-3-[4-[(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (31);
- [0349] 3-[4-(1,3-벤조사졸-2-일)피페리딘-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (32);
- [0350] N-벤질-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-프로필피리딘-3-카르복스아미드 (33);
- [0351] 6-부틸-3-[3-(3-클로로페닐)아제티딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (34);
- [0352] 6-부틸-3-[3-(2-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (35);
- [0353] 6-부틸-3-[3-(3-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (37);
- [0354] 6-부틸-3-[3-(3-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (38);
- [0355] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (39);
- [0356] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (40);
- [0357] 3-(4-벤조일피페라진-1-카르보닐)-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (41);
- [0358] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(3-플루오로벤조일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (42);
- [0359] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-[(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (43);
- [0360] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-[(2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (44);
- [0361] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (45);
- [0362] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-히드록시-4-페닐피페리딘-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올 (46);
- [0363] 6-부틸-3-[4-(4-클로로페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (47);

- [0364] 3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페리딘-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (48);
- [0365] 3-[4-(1,2-벤조티아졸-3-일)피페라진-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (49);
- [0366] 1'-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]-1,2-디히드로스피로[3,1-벤조사진-4,4'-피페리딘]-2-온 (50);
- [0367] 3-[4-(1,3-벤조사졸-2-일)피페라진-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (51);
- [0368] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(1-페닐-1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (52);
- [0369] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(1-페닐-1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1,4-디아제판-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (53);
- [0370] 3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (54);
- [0371] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(1H-이미다졸-4-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (55);
- [0372] 6-부틸-3-[4-(3-클로로페닐)피페리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (56);
- [0373] 6-부틸-3-[4-(2-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (57);
- [0374] 6-부틸-3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (58);
- [0375] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (59);
- [0376] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(3-페닐-1,2,4-티아디아졸-5-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (60);
- [0377] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (61);
- [0378] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-페닐피페리딘-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올 (62);
- [0379] 6-부틸-3-(4-시클로헥실피페라진-1-카르보닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (63);
- [0380] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-({3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일}카르보닐)피리딘-2,4-디올 (64);
- [0381] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(6-플루오로-1,2-벤조사졸-3-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (65);
- [0382] 1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]-2',3'-디히드로-1'H-스피로[피페리딘-4,4'-퀴놀린]-2'-온 (66);
- [0383] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(5-페닐-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (67);
- [0384] 6-부틸-3-[4-(4-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (68);
- [0385] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[3-(피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]피페리딘-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (69);
- [0386] 6-(에톡시메틸)-5-(4-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (70);
- [0387] 6-부틸-5-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (71);
- [0388] 6-부틸-3-[3-(2-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (72);
- [0389] (6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일)(3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-일)메타논 (74);
- [0390] 6-부틸-3-[3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (75);
- [0391] 3-[3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (76);
- [0392] 3-[3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (77);
- [0393] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (78);

- [0394] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(5-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (79);
- [0395] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(5-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (80);
- [0396] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (81);
- [0397] 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (82);
- [0398] 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (83);
- [0399] 3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (84);
- [0400] 3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (85);
- [0401] (5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(4-플루오로페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일)(3-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메타논 (86);
- [0402] (3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-일)(5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(4-플루오로페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일)메타논 (87);
- [0403] 5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-6-(2-메톡시에틸)피리딘-2,4-디올 (88);
- [0404] 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-{4-[(2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (89);
- [0405] 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-{4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (90);
- [0406] 6-(에톡시메틸)-3-{4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2-메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (91);
- [0407] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-페녹시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올 (92);
- [0408] 6-부틸-3-{4-[(2,4-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (93);
- [0409] 6-부틸-3-{4-[(2,3-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (94);
- [0410] N-(2-{1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일]-N-메틸포름아미도}에틸)벤즈아미드 (95);
- [0411] 6-부틸-5-(2,5-디메톡시페닐)-3-[(3S)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (96);
- [0412] 6-부틸-5-(2,5-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (97);
- [0413] N-{1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]아제티딘-3-일}벤즈아미드 (98);
- [0414] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(2-페녹시에틸)피리딘-3-카르복스아미드 (99);
- [0415] 6-부틸-3-{4-[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]피페리딘-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (100);
- [0416] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피리딘-2-일메틸)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (101);
- [0417] 6-부틸-N-{2-[(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)아미노]에틸}-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸피리딘-3-카르복스아미드 (102);
- [0418] 6-부틸-3-{4-[(2,3-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,5-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (103);
- [0419] 3-{4-[(2,3-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (104);
- [0420] 6-부틸-3-[4-(5-클로로피리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (105);
- [0421] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(2-메틸페닐)메틸]피페리딘-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (106);
- [0422] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피페라진-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올 (107);
- [0423] 6-부틸-3-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (108);

- [0424] 6-부틸-3-[4-(시클로헥실메틸)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (109);
- [0425] 6-부틸-3-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,5-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (110);
- [0426] 6-부틸-3-[4-(시클로프로필메틸)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (111);
- [0427] 6-부틸-3-{4-[(2,3-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,3-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (112);
- [0428] 3-{4-[(2-브로모-5-플루오로페닐)메틸]피페리딘-1-카르보닐}-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (113);
- [0429] 3-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (114);
- [0430] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{3-[(3-플루오로피리딘-2-일)옥시]아제티딘-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (115);
- [0431] 6-부틸-3-{3-[(2,3-디플루오로페닐)메톡시]아제티딘-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (116);
- [0432] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-N-[2-(2-플루오로페닐)에틸]-2,4-디히드록시-N-프로필피리딘-3-카르복스아미드 (117);
- [0433] N-{1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]아제티딘-3-일}-2,3-디플루오로벤젠-1-술폰아미드 (118);
- [0434] 6-부틸-3-[4-(2,3-디플루오로벤조일)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (119);
- [0435] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (120);
- [0436] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(2-플루오로-3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올 (121);
- [0437] 6-부틸-3-{4-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (122);
- [0438] 6-부틸-3-{4-[(6-클로로피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (123);
- [0439] 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-[3-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (124);
- [0440] 6-시클로헥센틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (125);
- [0441] 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-[3-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (126);
- [0442] 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-3-[3-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (127);
- [0443] 3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(3-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)피리딘-2,4-디올 (128);
- [0444] 3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(3-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)피리딘-2,4-디올 (129);
- [0445] 6-부틸-3-[3-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (130);
- [0446] 3-[3-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (131);
- [0447] 3-[3-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (132);
- [0448] 3-[3-(2,6-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (133);
- [0449] 3-[3-(2,6-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (134);
- [0450] 6-부틸-3-[3-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온 (135);

- [0451] 3-[(3S)-3-(벤질옥시)피롤리딘-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (136);
- [0452] 3-[(3S)-3-(벤질옥시)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올 (137);
- [0453] 6-부틸-5-(3-에틸페닐)-4-히드록시-3-{5-[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-1,2-디히드로피리딘-2-온 (138);
- [0454] 2-[3-(2-부틸-5-{4-[(2,3-디플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐]-4,6-디히드록시피리딘-3-일)페닐]아세트 나이트릴 (139);
- [0455] 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(프로판-2-일)페닐]피리딘-2,4-디올 (140);
- [0456] 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(프로판-2-일)페닐]피리딘-2,4-디올 (141);
- [0457] 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(3-메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (142);
- [0458] 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(3-메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (143);
- [0459] 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(히드록시메틸)페닐]피리딘-2,4-디올 (144);
- [0460] 3-{2-부틸-5-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-4,6-디히드록시피리딘-3-일}-N-(프로판-2-일)벤즈아미드 (145);
- [0461] 3-{2-부틸-5-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-4,6-디히드록시피리딘-3-일}-N-(프로판-2-일)벤즈아미드 (146);
- [0462] 6-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(히드록시메틸)페닐]피리딘-2,4-디올 (147);
- [0463] 6-부틸-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(프로판-2-일)페닐]피리딘-2,4-디올 (148);
- [0464] 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-[(에틸아미노)메틸]-3-[3-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (149);
- [0465] 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-[(에틸아미노)메틸]-3-[3-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (150);
- [0466] 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-[(에틸아미노)메틸]-3-[3-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올 (151);
- [0467] 메틸 (S)-(2-(6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-4-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미도)-3-시클로헥실프로파노일)글리시네이트 (152);
- [0468] 6-부틸-3-[4-(2,3-디클로로벤조일)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (153);
- [0469] 6-부틸-3-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,3-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올 (154).
- [0470] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않는 한 다른 특정한 형태로 실시될 수 있다. 본 발명은 또한 본원에서 논의된 발명의 대안적 측면의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태가 임의의 다른 실시양태와 함께 본 발명의 추가 실시양태를 기재할 수 있음을 이해한다. 또한, 한 실시양태의 임의의 구성요소 (개별 다양한 정의 포함)는 추가적인 실시양태를 기재하기 위한 임의의 실시양태로부터의 임의의 모든 다른 구성요소와 조합되는 것으로 의도된다. 따라서 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0471] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 본원에 개시된 APJ hcAMP 검정을 사용하여 EC_{50} 값 $\leq 10 \mu M$ 을 갖고, 바람직하게는 EC_{50} 값 $\leq 5 \mu M$, 더 바람직하게는 EC_{50} 값 $\leq 1 \mu M$, 더욱더 바람직하게는 EC_{50} 값 $\leq 0.5 \mu M$, 더욱더 바람직하게는 EC_{50} 값 $\leq 0.1 \mu M$, 더욱더 바람직하게는 EC_{50} 값 $\leq 0.01 \mu M$ 를 갖는다.

- [0472] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 출원에 예시된 화합물의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물을 제공한다.
- [0473] 또 다른 측면에서, 본 발명은 APJ hcAMP EC₅₀ 효력 범위가 A인 하위세트로부터 선택된 화합물을 제공한다.
- [0474] 또 다른 측면에서, 본 발명은 APJ hcAMP EC₅₀ 효력 범위가 B인 하위세트로부터 선택된 화합물을 제공한다.
- [0475] 또 다른 측면에서, 본 발명은 APJ hcAMP EC₅₀ 효력 범위가 C인 하위세트로부터 선택된 화합물을 제공한다.
- [0476] II. 본 발명의 다른 실시양태
- [0477] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0478] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0479] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0480] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0481] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제조하기 위한 중간체를 제공한다.
- [0482] 본 발명은 추가로 추가의 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제가, 예를 들어, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, β -아드레날린성 수용체 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 알도스테론 길항제 및 디기탈리스 화합물인 제약 조성물을 제공한다.
- [0483] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 APJ 또는 아펠린 활성화와 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와의 조합으로 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- [0484] 본 발명에 따라 예방, 조정, 또는 치료될 수 있는 APJ 및 아펠린의 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 예는 심부전 예컨대 급성 비대상성 심부전 (ADHF), 심방 세동, 관상 동맥 질환, 말초 혈관 질환, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병, 대사 증후군, 고혈압, 폐고혈압, 뇌혈관 장애 및 그의 후유증, 심혈관 장애, 협심증, 허혈, 졸중, 심근경색, 급성 관상동맥 증후군, 재관류 손상, 혈관성형 재협착, 당뇨병의 혈관 합병증 및 비만을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0485] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 심부전, 관상 동맥 질환, 말초 혈관 질환, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병, 대사 증후군, 고혈압, 폐고혈압, 심방 세동, 협심증, 허혈, 졸중, 심근경색, 급성 관상동맥 증후군, 재관류 손상, 혈관성형 재협착, 당뇨병의 혈관 합병증, 비만의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와의 조합으로 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- [0486] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 심부전 예컨대 ADHF의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와의 조합으로 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- [0487] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 당뇨병 및 비만의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와의 조합으로 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- [0488] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 고혈압의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와의 조합으로 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.

- [0489] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 폐고혈압의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와의 조합으로 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- [0490] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 급성 관상동맥 증후군 및 심장 허혈의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물의 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와의 조합으로 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- [0491] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0492] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 APJ 및 아펠린과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0493] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 APJ 및 아펠린과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방용 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0494] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 APJ 및 아펠린과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1 및 제2 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 치료제는 본 발명의 화합물인, 이러한 질환 또는 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 제2 치료제는, 예를 들어 수축촉진제 예컨대 β -아드레날린성 효능제 (예를 들면 도부타민)를 선택하였다.
- [0495] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 체제를 제공한다.
- [0496] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 APJ 및 아펠린과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 체제를 제공한다.
- [0497] 원하는 경우에, 본 발명의 화합물은 동일한 투여 형태, 개별적 경구 투여 형태 또는 주사에 의해 경구로 투여될 수 있는 1종 이상의 다른 유형의 심혈관계 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 APJ 효능제와 조합하여 임의로 사용될 수 있는 다른 유형의 심혈관계는 동일한 투여 형태, 개별적 경구 투여 형태 또는 주사에 의해 경구로 투여되어 추가의 약리학적 이익을 생성할 수 있는 1종, 2종, 3종 또는 그 초과 심혈관 작용제일 수 있다.
- [0498] 본 발명의 화합물은 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종의 하기 치료제로부터 선택된 추가의 치료제와 조합하여 사용될 수 있다: 항고혈압제, ACE 억제제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 안지오텐신 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, β -아드레날린성 수용체 차단제, 이뇨제, 혈관이완 작용제 예컨대 니트레이트, 항아테롬성동맥 경화제, 항이상지혈증제, 항당뇨병제, 항고혈당제, 항고인슐린혈증제, 항혈전제, 항망막병증제, 항신경병증제, 항신병증제, 항허혈제, 칼슘 채널 차단제, 항비만제, 항고지혈증제, 항고트리글리세리드혈증제, 항고콜레스테롤혈증제, 항재협착제, 항체장염제, 지질 강하제, 식욕감퇴제, 기억 증진제, 항치매제, 인지 촉진제, 식욕 억제제, 심부전을 치료하기 위한 작용제, 말초 동맥 질환을 치료하기 위한 작용제, 악성 종양을 치료하기 위한 작용제, 및 항염증제.
- [0499] 또 다른 실시양태에서, 조합된 제약 조성물 또는 조합된 방법 또는 조합된 용도에 사용된 추가의 치료제(들)는 심부전의 치료에서 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종의 하기 치료제로부터 선택된다: ACE 억제제, β -차단제, 이뇨제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 레닌 억제제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 니트레이트, 디기탈리스 화합물, 수축촉진제.
- [0500] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 그 자체의 독립적 실시양태인 것으로 이해된다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합하여 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.
- [0501] III. 화학
- [0502] 본 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 이성질체가 존재하는 경우에 모든 입체

및 광학 이성질체 및 그의 라세미체를 포괄할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범위 내이다. $C=C$ 이중 결합, $C=N$ 이중 결합, 고리계 등의 많은 기하 이성질체가 화합물에 또한 존재할 수 있으며, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되며, 이성질체들의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분해에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 모든 방법 및 도중에 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물이 제조되는 경우에, 이들은 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다. 방법 조건에 따라, 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 발명의 범위 내이다. 매우 원하는 경우에, 화합물의 한 형태는 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있고; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있고; 본 발명의 이성질체 화합물들의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물, 그의 유리 형태 및 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 전위되고 결과적으로 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 재배열된 다중 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는 존재할 수 있는 한, 이들은 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0503] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기를 둘 다 포함하도록 의도된다. 예를 들어, " C_1 내지 C_{12} 알킬" 또는 " C_{1-12} 알킬" (또는 알킬렌)은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} 및 C_{12} 알킬 기를 포함하도록 의도되고; " C_4 내지 C_{18} 알킬" 또는 " C_{4-18} 알킬" (또는 알킬렌)은 C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , 및 C_{18} 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 추가로, 예를 들어 " C_1 내지 C_6 알킬" 또는 " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나, 또는 적어도 1개의 수소가 또 다른 화학적 기에 의해 대체됨으로써 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. " C_0 알킬" 또는 " C_0 알킬렌"이 사용된 경우, 직접 결합을 나타내는 것으로 의도된다.

[0504] "알케닐" 또는 "알케닐렌"은 명시된 개수의 탄소 원자 및 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위의 탄화수소 쇄를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, " C_2 내지 C_6 알케닐" 또는 " C_{2-6} 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , 및 C_6 알케닐 기를 포함하도록 의도된다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 및 4-메틸-3-펜테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0505] "알키닐" 또는 "알키닐렌"은 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위 중 어느 하나의 탄화수소 쇄를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, " C_2 내지 C_6 알키닐" 또는 " C_{2-6} 알키닐" (또는 알키닐렌)은 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , 및 C_6 알키닐 기; 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 및 헥시닐을 포함하도록 의도된다.

[0506] 용어 "탄화수소 쇄"가 사용되는 경우에, 달리 명시되지 않는 한, 이는 "알킬", "알케닐" 및 "알키닐"을 포함하도록 의도된다.

[0507] 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 -O-알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, " C_1 내지 C_6 알콕시" 또는 " C_{1-6} 알콕시" (또는 알킬옥시)는 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , 및 C_6 알콕시 기를 포함하도록 의도된다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 (예를 들어, n-프로톡시 및 이소프로톡시), 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "알킬티오" 또는 "티오알콕시"는 황 가교를 통해 부착되어 있는 나타난 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기; 예를 들어 메틸-S- 및 에틸-S-를 나타낸다.

[0508] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다. "할로알킬"은 1개 이상의 할로젠으로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 둘 다의 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하도록 의도된다. 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타클로로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 및 헵타클로로프로필을 포함하나, 이에 제

한되지는 않는다. 할로알킬의 예는 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 둘 다의 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하도록 의도된 "플루오로알킬"을 또한 포함한다.

[0509] "할로알콕시" 또는 "할로알킬옥시"는 산소 가교를 통해 부착되어 있는 나타낸 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, " C_{1-6} 할로알콕시"는 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , 및 C_6 할로알콕시 기를 포함하도록 의도된다. 할로알콕시의 예는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 및 펜타플루오로에톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "할로알킬티오" 또는 "티오할로알콕시"는 황 가교를 통해 부착되어 있는 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기; 예를 들어 트리플루오로메틸-S-, 및 펜타플루오로에틸-S-를 나타낸다.

[0510] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 포함한 고리화 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, " C_3 내지 C_6 시클로알킬" 또는 " C_{3-6} 시클로알킬"은 C_3 , C_4 , C_5 , 및 C_6 시클로알킬 기를 포함하도록 의도된다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 노르보르닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 분지형 시클로알킬 기 예컨대 1-메틸시클로프로필 및 2-메틸시클로프로필은 "시클로알킬"의 정의에 포함된다. 용어 "시클로알케닐"은 고리화된 알케닐 기를 지칭한다. C_{4-6} 시클로알케닐은 C_4 , C_5 , 및 C_6 시클로알케닐 기를 포함하도록 의도된다. 시클로알케닐 기의 예는 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 및 시클로헥세닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0511] 본원에 사용된 "카르보사이클", "카르보시클릭", 또는 "카르보시클릭 잔기"는 임의의 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 또는 13-원 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 고리를 의미하도록 의도되고, 이들 중 임의의 것은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥테닐, 시클로헥틸, 시클로헥테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.3.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸 (데칼린), [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸, 안트라세닐 및 테트라히드로나프틸 (테트라린)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 제시된 바와 같이, 가교된 고리가 또한 카르보사이클의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄). 바람직한 카르보사이클은, 달리 명시되지 않는 한, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 인다닐, 및 테트라히드로나프틸이다. 용어 "카르보사이클"이 사용된 경우에, 이는 "아릴"을 포함하도록 의도된다. 가교된 고리는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소 원자가 2개의 비-인접 탄소 원자에 연결되는 경우에 발생한다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것에 유의한다. 고리가 가교되는 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기는 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

[0512] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 카르보사이클" 또는 "비시클릭 카르보시클릭 기"는, 2개의 융합된 고리를 함유하고 탄소 원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 카르보시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 제2 고리에 융합된 벤조 고리이고; 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 탄소 고리이다. 비시클릭 카르보시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 카르보시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 임의의 탄소 상에서 치환될 수 있다. 비시클릭 카르보시클릭 기의 예는 나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 및 인다닐이나, 이에 제한되지는 않는다.

[0513] "아릴" 기는, 예를 들어 페닐, 및 나프틸을 비롯한 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소를 지칭한다. 아릴 모이어티는 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌 [Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 15th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007)]에 기재되어 있다. " C_{6-10} 아릴"은 페닐 및 나프틸을 지칭한다.

[0514] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭한다.

[0515] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릭 기"는 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화이고, 탄소 원자, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 또는 14-원 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리를 의미하도록 의도되며; 상기 정의된 헤테로시클릭 고리 중 임의의 것이 벤젠 고리에 융합된 임의의 폴리시클릭 기를 포함한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, $N \rightarrow O$ 및 $S(O)_p$, 여기서 p는 0, 1 또는 2임). 질소 원자는 치환 또는 비치환될 수 있다 (즉, N 또는

NR, 여기서 R은 H, 또는 정의된 경우에는 또 다른 치환기임). 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성시키는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 헤테로시클릭 고리는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 질소는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 초과인 경우에는, 이들 헤테로원자가 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 이하인 것이 바람직하다. 용어 "헤테로사이클"이 사용되는 경우에, 이는 헤테로아릴을 포함하도록 의도된다.

[0516] 헤테로사이클의 예는 아크리디닐, 아제티디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로프로[2,3-b]테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 이미다졸로피리디닐, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸로피리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸로피리디닐, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸로피리디닐, 옥사졸리디닐페리미디닐, 옥스인돌릴, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2-피롤리도닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라졸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아졸로피리디닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 상기 헤테로사이클을 함유하는, 융합된 고리 및 스피로 화합물이 또한 포함된다.

[0517] 5- 내지 10-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤즈테트라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이사티노일, 이소퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이속사졸로피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소티아졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 및 피라졸로피리디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0518] 5- 내지 6-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 및 트리아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 상기 헤테로사이클을 함유하는, 융합된 고리 및 스피로 화합물이 또한 포함된다.

[0519] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 헤테로사이클" 또는 "비시클릭 헤테로시클릭 기"는, 2개의 융합된 고리를 함유하고, 탄소 원자, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 헤테로시클릭 고리계를 의미하도록 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는, 각각 제2 고리에 융합된 5-원 헤테로아릴 고리, 6-원 헤테로아릴 고리 또는 벤조 고리를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리이다. 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 모노시클릭 고리이며, 5-원 헤테로사이클, 6-원 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 포함한다 (단, 제2 고리가 카르보사이클인 경우에, 제1 고리는 벤조가 아님).

[0520] 비시클릭 헤테로시클릭 기는 안정한 구조를 생성시키는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 헤테로시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 초과인 경우에는, 이들 헤테로원자가 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 이하인 것이 바람

직하다.

- [0521] 비시클릭 헤테로시클릭 기의 예는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀리닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 크로마닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살리닐, 및 1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸리닐이나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0522] 본원에 사용된 용어 "방향족 헤테로시클릭 기" 또는 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 헤테로원자 고리원 예컨대 황, 산소, 또는 질소를 포함하는 안정한 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 의미하도록 의도된다. 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피로일, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 벤조디옥솔라닐, 및 벤조디옥산을 포함한다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환된다. 질소 원자는 치환 또는 비치환된다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의된 경우에는 또 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 S(O)_p, 여기서 p는 0, 1 또는 2임).
- [0523] 5- 내지 6-원 헤테로아릴의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0524] 가교된 고리가 헤테로사이클의 정의에 또한 포함된다. 가교된 고리는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 원자 (즉, C, O, N, 또는 S)가 2개의 비-인접 탄소 또는 질소 원자를 연결시키는 경우에 발생한다. 가교된 고리의 예는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 1개의 질소 원자, 2개의 질소 원자, 및 탄소-질소 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것에 유의한다. 고리가 가교되는 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기는 또한 가교 상에 존재할 수 있다.
- [0525] 용어 "반대 이온"은 음으로 하전된 중 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트 및 술페이트, 또는 양으로 하전된 중 예컨대 나트륨 (Na⁺), 칼륨 (K⁺), 암모늄 (R_nNH_m⁺, 여기서 n=0-4이고, m=0-4임) 등을 나 타내기 위해 사용된다.
- [0526] 점선 고리가 고리 구조 내에 사용되는 경우에, 이것은 고리 구조가 포화, 부분 포화 또는 불포화일 수 있음을 나타낸다.
- [0527] 본원에 사용된 용어 "아민 보호기"는 에스테르 환원제, 이치환된 히드라진, R₄-M 및 R₇-M, 친핵체, 히드라진 환원제, 활성화제, 강염기, 장애 아민 염기 및 고리화제에 대해 안정한, 아민 기의 보호에 대해 유기 합성 기술분야에 공지된 임의의 기를 의미한다. 이들 기준에 맞는 이러한 아민 보호기는 문헌 [Wuts, P.G.M. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007) 및 The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981)]에 열거된 것을 포함하며, 이들의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 아민 보호기의 예는 하기: (1) 아실 유형 예컨대 포르밀, 트리플루오로아세틸, 프탈릴, 및 p-톨루엔술포닐; (2) 방향족 카르바메이트 유형 예컨대 벤질옥시카르보닐 (Cbz) 및 치환된 벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐)-1-메틸에톡시카르보닐, 및 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); (3) 지방족 카르바메이트 유형 예컨대 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 에톡시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 및 알릴옥시카르보닐; (4) 시클릭 알킬 카르바메이트 유형 예컨대 시클로펜틸옥시카르보닐 및 아다만틸옥시카르보닐; (5) 알킬 유형 예컨대 트리페닐메틸 및 벤질; (6) 트리알킬실란 예컨대 트리메틸실란; (7) 티올 함유 유형 예컨대 페닐티오카르보닐 및 디티아숙시노일; 및 (8) 알킬 유형 예컨대 트리페닐메틸, 메틸, 및 벤질; 및 치환된 알킬 유형 예컨대 2,2,2-트리클로로에틸, 2-페닐에틸, 및 t-부틸; 및 트리알킬실란 유형 예컨대 트리메틸실란을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0528] 본원에 지칭된 용어 "치환된"은 적어도 1개의 수소 원자가 비-수소 기로 대체되며, 단 정상 원자가가 유지되고, 치환이 안정한 화합물을 생성시키는 것을 의미한다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자들 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N, 또는 N=N)이다.
- [0529] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들은 본 발명의 다른 화합물을 제공하기 위해 산화제 (예를 들어, mCPBA 및/또는 과산화수소)로의 처리에 의해 N-옥시드로 전환될 수 있다. 따라서, 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 다를 포괄하는 것으로 간주

된다.

- [0530] 임의의 가변기가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와는 독립적이다. 따라서, 예를 들어 기가 0-3개의 R로 치환된 것으로 제시된 경우에, 상기 기는 3개 이하의 R 기로 임의로 치환될 수 있고, 각 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다.
- [0531] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시되는 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기를 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합시키는 원자를 나타내지 않으면서 이러한 치환기가 열거된 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다.
- [0532] 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성시키는 경우에만 허용가능하다.
- [0533] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및/또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.
- [0534] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 것인 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 및 산성 기 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술판산, 인산, 및 질산으로부터 유도된 염; 및 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 및 이세티온산 등으로부터 유도된 염을 포함한다.
- [0535] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이여티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 유리 산 또는 염기 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012)]에서 발견되며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0536] 추가로, 화학식 I의 화합물은 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공하는 임의의 화합물은 본 발명의 범주 및 취지 내의 전구약물이다. 전구약물의 다양한 형태가 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해 하기 문헌을 참고한다.
- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
 - b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
 - c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
 - d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
 - e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); 및
 - f) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol. 47, Wiley-VCH (2011).
- [0537]
- [0538] 카르복시 기를 함유하는 화합물은, 신체 내에서 가수분해되어 화학식 I의 화합물 그 자체를 생성시킴으로써 전구약물로서 기능하는 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여되고, 이는 수많은 경우에서 가수분해가 주로 소화 효소의 영향 하에 발생하기 때문이다. 비경구 투여

는 에스테르 그 자체가 활성인 경우에, 또는 가수분해가 혈액 중에서 발생하는 경우에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C₁₋₆ 알카노일옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C₁₋₆알콕시카르보닐옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어 페니실린 및 세팔로스포린 기술분야에서 사용된 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0539] 전구약물의 제조는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd Edition, reproduced (2006)); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug 및 Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry 및 Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008)]에 기재되어 있다.

[0540] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하도록 의도된다. 동위원소는 원자 번호는 동일하지만, 질량수는 상이한 원자들을 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 중수소는 그의 핵 내에 1개의 양성자 및 1개의 중성자를 가지며, 통상의 수소의 질량의 2배를 갖는다. 중수소는 기호 예컨대 ²H 또는 "D"에 의해 나타낼 수 있다. 본원의 용어 "중수소화"는 그 자체로 또는 화합물 또는 기를 변형시키는데 사용되고, 탄소(들)에 부착되어 있는 1개 이상의 수소 원자(들)의 중수소 원자로의 대체를 지칭한다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다.

[0541] 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 이용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 잠재적인 제약 화합물이 표적 단백질 또는 수용체에 결합하는 능력을 결정함에 있어서 표준 및 시약으로서, 또는 생체내 또는 시험관내에서 생물학적 수용체에 결합된 본 발명의 화합물을 영상화하기 위한 다양한 잠재적인 용도를 갖는다.

[0542] 용어 "용매화물"은 유기이든지 무기이든지 간에, 본 발명의 화합물과 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합물은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. 용매화물 내의 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-규칙적 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 및 이소프로판올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용매화의 방법은 관련 기술분야에 일반적으로 공지되어 있다.

[0543] 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: "1 x"는 1회, "2 x"는 2회, "3 x"는 3회, "°C"는 섭씨 온도, "eq"는 당량, "g"는 그램, "mg"는 밀리그램, "L"는 리터, "mL"는 밀리리터, "μL"는 마이크로리터, "N"은 노르말 농도, "M"는 몰농도, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "RT"는 체류 시간, "atm"은 기압, "psi"는 제곱인치당 파운드, "conc."는 농축물 또는 진한, "aq"는 "수성", "sat" 또는 "sat'd"는 포화, "MW"는 분자량, "mp"는 융점, "MS" 또는 "Mass Spec"는 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광분석법, "HR"는 고해상도, "HRMS"는 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "TLC" 또는 "tlc"는 박층 크로마토그래피, "NMR"는 핵 자기 공명 분광분석법, "nOe"는 핵 오버하우저(Overhauser) 효과 분광분석법, "¹H"는 양성자, "δ"는 델타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"는 넓음이고, "Hz"는 헤르츠, "α", "β", "R", "S", "E", "Z" 및 "ee"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 익숙한 입체화학 명칭이다.

AcOH 또는 HOAc	아세트산
ACN	아세토니트릴
Alk	알킬
BBr ₃	붕소 트리브로마이드
Bn	벤질
Boc	<i>tert</i> -부틸옥시카르보닐
BOP 시약	벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
Bu	부틸
<i>i</i> -Bu	이소부틸
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -부틸
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -부탄올
<i>n</i> BuLi	n부틸리튬
Cbz	카르보벤질옥시
CDCl ₃	듀테로-클로로포름
CD ₃ OD	듀테로-메탄올
CH ₂ Cl ₂	디클로로메탄
CH ₃ CN	아세토니트릴
CHCl ₃	클로로포름
CO ₂	이산화탄소
DCM	디클로로메탄
DIEA, DIPEA 또는 휘니그 염기	디이소프로필에틸아민
DMF	디메틸 포름아미드
DMSO	디메틸 술폰사이드

[0544]

EDC	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
Et	에틸
Et ₃ N 또는 TEA	트리에틸아민
Et ₂ O	디에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
HCl	염산
HOAT	1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
K ₂ CO ₃	탄산칼륨
K ₂ HPO ₄	칼륨 이드로겐포스페이트
LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
LG	이탈기
Me	메틸
MeOH	메탄올
MgSO ₄	황산마그네슘
MsOH 또는 MSA	메틸술폰산
NBS	N-브로모숙신이미드
NaCl	염화나트륨
Na ₂ CO ₃	탄산나트륨
NaHCO ₃	중탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
Na ₂ SO ₄	황산나트륨
NH ₃	암모니아
NH ₄ Cl	염화암모늄
NH ₄ OAc	아세트산암모늄
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)

[0545]

Pd(OAc) ₂	팔라듐(II) 아세테이트
Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
PG	보호기
Ph	페닐
Pr	프로필
<i>i</i> -Pr	이소프로필
<i>i</i> -PrOH 또는 IPA	이소프로판올
Rt	체류 시간
SiO ₂	실리카 산화물
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TiCl ₄	사염화티타늄
T3P®	1-프로판포스폰산 시클릭 무수물

[0546]

[0547]

본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법을 사용하여, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같은 그의 변경에 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자는 분자 상에 존재하는 관능기가 제안된 변환과 부합해야 함을 이해할 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 방법 반응식을 또 다른 것에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다.

[0548]

본 발명의 신규 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인식되어야 하는 해당 반응에 대해 표준인 조건 이도록 선택되는 것으로 이해되어야 한다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 이에 따라 대안적 방법이 사용되어야 한다.

[0549]

합성

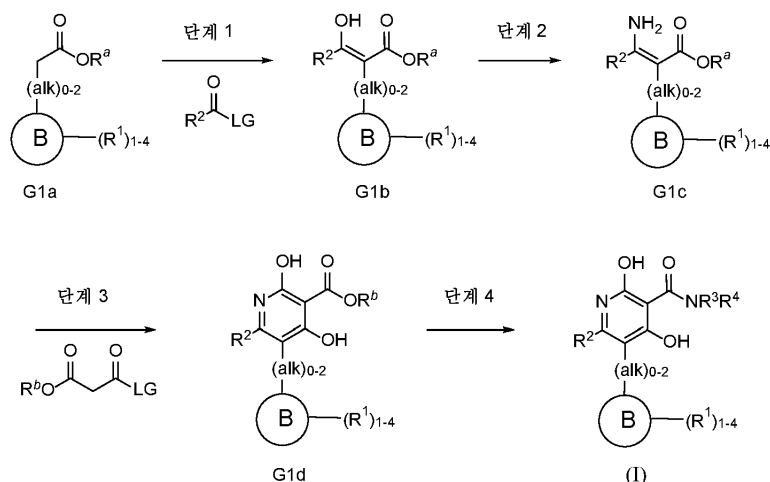
[0550]

화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 및 작업 실시예에 기재된 예시적인 방법, 뿐만 아니라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 사용되는 관련 공개 문헌 절차에 의해 제조될 수 있다. 이들 반응을 위한 예시적인 시약 및 절차는 이하 및 작업 실시예에 나타나 있다. 하기 방법에서 보호 및 탈보호는 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 절차에 의해 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Wuts, P.G.M. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007)]을 참고한다). 유기 합성 및 관능기 변환의 일반적 방법은 문헌 [Trost, B.M. et al., eds., Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 6th Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999)], 및 그의 참고문헌에서 발견된다.

[0551]

화학식 (I)의 화합물은 반응식 1에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0552] 반응식 1



[0553]

[0554] 단계 1은 화학식 G1a의 에스테르를 산 R^2CO-LG 와 축합함으로써 화학식 G1b의 화합물을 제조하는 것을 기재하며, 여기서 LG는 이탈기 (예컨대 할로겐 등)를 나타낸다. 바람직한 용매는 에테르 (예컨대 테트라히드로푸란, 디옥산 등) 및 극성 비양성자성 용매 (예컨대 N,N-디메틸포름아미드)이다. 바람직한 염기는 금속 아마이드 (예컨대 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 및 리튬 디이소프로필아미드 등) 및 금속 수소화물 (예컨대 수소화나트륨 등)이다.

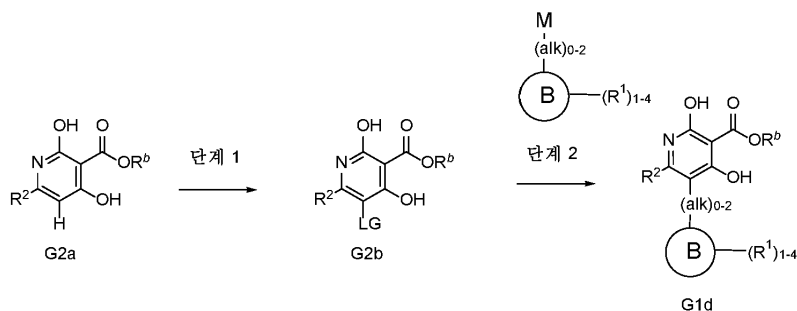
[0555] 단계 2는 화학식 G1b의 화합물을 암모니아와 축합함으로써 화학식 G1c의 화합물을 제조하는 것을 기재한다. 암모니아의 바람직한 공급원은 암모니아 (기체) 또는 그의 염 (예컨대 아세트산암모늄, 포름산암모늄 등)이다. 바람직한 용매는 알콜 (예컨대 메탄올, 에탄올 등)이다.

[0556] 단계 3은 화학식 G1c의 화합물로부터 말로네이트 유도체 R^bOCOCH_2CO-LG 와 축합함으로써 화학식 G1d의 피리딘 화합물을 제조하는 것을 기재하며, 여기서 LG는 염기의 존재 하의 이탈기 (예컨대 할로겐 또는 알콕시드 예컨대 에톡시드 등)를 나타낸다. 공정은 단일 단계, 또는 단계적으로 수행될 수 있다. 2 단계 공정의 제1 단계를 위한 바람직한 용매는 할로겐화 용매 (예컨대 DCM 등), 에테르 (예컨대 테트라히드로푸란, 디옥산 등) 및 물이다. 2 단계 공정의 제1 단계를 위한 바람직한 염기는 3급 아민 (예컨대 TEA, DIEA 등) 및 알칼리 금속-카르보네이트, -비카르보네이트, -히드록시드 (예컨대 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 수산화나트륨 등)이다. 제2 단계 및 단일 단계 공정을 위한 바람직한 용매는 알콜 (예컨대 MeOH 및 EtOH 등)이다. 제2 단계 및 단일 단계 공정을 위한 바람직한 염기는 알칼리 금속 알콕시드 (예컨대 소듐 에톡시드 등)이다.

[0557] 단계 4는 화학식 G1d의 상응하는 에스테르로부터 NHR^3R^4 의 아민에 의한 화학식 I의 화합물의 제조를 기재한다. 바람직한 반응 조건은 마이크로웨이브 반응기에 의해 승온 (예컨대 100℃ 내지 160℃)으로 가열되고, 바람직한 용매는 에탄올 및 DMF이다. 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 G1d의 상응하는 에스테르 및 NHR^3R^4 의 아민으로부터 촉매를 사용하여 제조될 수 있다. 바람직한 촉매는 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAT) 및 지르코늄 (IV) tert 부톡시드 ($Zr(OtBu)_4$)이고, 바람직한 용매는 톨루엔이다.

[0558] 대안적으로 반응식 1의 화학식 G1d의 화합물은 반응식 2에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0559] 반응식 2



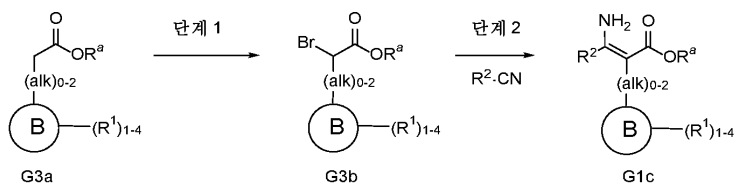
[0560]

[0561] 단계 1은 화학식 G2a의 화합물로부터 화학식 G2b의 화합물을 제조하는 것을 기재하고 (W2007/197478에 기재된 바와 같이 제조됨), 여기서 LG는 이탈기 (예컨대 할로젠, 바람직하게는 브로민)를 나타낸다. 이탈기를 포함시키기 위한 바람직한 시약은 브로민 (예컨대 원소 브로민 및 NBS 등)의 공급원이다. 바람직한 용매는 할로젠화 용매 (예컨대 DCM 등)이다.

[0562] 단계 2는 유기금속 시약 M-(alk)₀₋₂-B[⊖]-(R¹)₁₋₄과 화학식 G2b의 화합물을 커플링함으로써 화학식 G1d의 화합물을 제조하는 것을 기재한다. 바람직하게는 유기금속 시약 M-(alk)₀₋₂-B[⊖]-(R¹)₁₋₄는 알킬보론산 또는 에스테르 B(OR)₂-(alk)₀₋₂-B[⊖]-(R¹)₁₋₄ (R = H 또는 알킬임)와 전이 금속 촉매 (예컨대 Pd(PPh₃)₄ 및 Pd(OAc)₂ 등)의 반응에 의해 생성된다. 바람직한 용매는 에테르 (예컨대 테트라히드로푸란, 디옥산 등), 비양성자성 용매 (예컨대 톨루엔 등) 및 물이다. 바람직한 염기는 알칼리 금속-카르보네이트, -비카르보네이트 (예컨대 탄산나트륨, 중탄산나트륨 등)이다.

[0563] 대안적으로 반응식 1의 화학식 G1c의 화합물은 반응식 3에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0564] 반응식 3



[0565]

[0566] 단계 1은 화학식 G3a의 에스테르를 브로민화함으로써 화학식 G3b의 화합물을 제조하는 것을 기재한다. 브로민의 바람직한 공급원은 원소 브로민 및 NBS 등이다. 바람직한 용매는 에테르 (예컨대 테트라히드로푸란, 디옥산 등)이다. 바람직한 염기는 금속 아미드 (예컨대 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 및 리튬 디이소프로필아미드 등) 및 금속 수소화물 (예컨대 수소화나트륨 등)이다.

[0567] 단계 2는 전이 금속의 존재 하에 니트릴 R²-CN와의 축합을 통해 화학식 G3b의 화합물로부터 화학식 G1c의 화합물을 제조하는 것을 기재한다. 바람직한 전이 금속은 아연이고, 공-촉매 (산화아연, 알킬 술폰산 등)가 사용될 수 있다. 불활성 용매 예컨대 에테르 (예컨대 테트라히드로푸란, 디옥산 등) 및 비양성자성 용매 (예컨대 톨루엔 등)가 사용될 수 있고, 바람직하게는 반응은 순수한 조건 하에 행해진다.

[0568] IV. 생물학

[0569] APJ 수용체는 고아 G 단백질-커플링 수용체 (GPCR)로서 1993년에 발견되었고, 나중에 아펠린 펩티드를 그의 내인성 리간드로서 인식하는 것이 확인되었다. 이는 GPCR의 부류 A에 속하고, 안지오텐신 AT1 수용체에 대해 최대 서열 상동성을 나타내는 고전적 7-막횡단 도메인 구조를 갖는다 (검토를 위해 문헌 [Pitkin, S.L. et al., Pharmacol. Rev., 62(3):331-342 (2010)]을 참고한다). APJ는 매우 다양한 말초 조직 및 CNS에서 발현되고, 태반, 심근, 혈관 내피 세포, 평활근 세포 뿐만 아니라 심근세포에서 상대적으로 높은 발현을 갖는다 (Kleinz, J.M. et al., Pharmacol. Ther., 107(2):198-211(2005)). 아펠린 펩티드는 원래 소 위 추출물에서 확인되었고, 지금까지 APJ 수용체의 유일하게 공지된 내인성 리간드 및 효능제로 남아 있다 (Tatemoto, K. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 255:471-476 (1998)). 아펠린 유전자의 조직 발현은 APJ 발현 패턴을

밀접하게 반영하고, 종종 "아펠린-APJ 시스템"을 언급하여 예시된 자가분비 또는 주변분비 방식으로 작용하는 것으로 상정되었다. 아펠린 유전자는 보다 짧은 C-말단 단편을 형성하는 단백질분해적 절단을 추가로 겪는 성숙한 분비 펩티드를 형성하도록 절단되는 77개의 아미노산 전구체 펩티드를 코딩한다. 아펠린-36, -17 및 -13은 주요 활성 형태를 나타내며 아펠린-13의 피로글루타메이트화 형태가 심장 조직에 존재하는 가장 안정하고 가장 풍부한 형태이다 (Maguire, J.J. et al., Hypertension, 54(3):598-604 (2009)). 아펠린은 5분 미만인 것으로 추정되는 순환에서의 매우 짧은 반감기를 갖는다 (Japp, A.G. et al., Circulation, 121(16):1818-1827 (2010)).

[0570] APJ 수용체의 활성화는 Gi 단백질에 대한 커플링을 나타내는, 백일해 독소-감수성 방식으로 포르스콜린-자극 시클릭 AMP (cAMP) 수준을 억제하는 것으로 공지되어 있다. 아펠린의 결합 친화도 및 cAMP 검정의 EC₅₀ 값은 서브-나노몰 범위에 있다고 보고되어 있다 (검토를 위해 문헌 [Pitkin, S.L. et al., Pharmacol. Rev., 62(3):331-342(2010)]을 참고한다). cAMP 억제 뿐만 아니라, APJ 수용체 활성화는 또한 β-아레스틴 점증, 수용체 내재화 및 세포외-조절된 키나제 (ERK)의 활성화로 이어진다 (검토를 위해 문헌 [Kleinz, J.M. et al., Pharmacol. Ther., 107(2):198-211 (2005)]을 참고한다). 이들 신호전달 메커니즘 중에 어느 것이 아펠린의 하류 생리학적 효과의 조정에 기여하는지는 현재 명백하지 않다. APJ 수용체는 AT1 수용체와 상호작용하는 것으로 제시된 바 있다. 아펠린이 AT1과 결합하지 않고 안지오텐신 II가 APJ와 결합하지 않는 반면, 아펠린의 특정 생리학적 작용은 안지오텐신 II 및 AT1 수용체 경로의 기능적 길항작용을 통해 적어도 부분적으로 조정되는 것이 상정된 바 있다 (Chun, A.J. et al., J. Clin. Invest., 118(10):3343-3354 (2008)).

[0571] 또한, 예로서 제공되지만 제한하는 것으로 의도되는 것은 아닌 하기 카테고리의 1가지 이상에서, 공지된 HF 치료제에 비해 유리하고 개선된 특성을 갖는 화합물을 발견하는 것은 바람직하고 선호된다: (a) 경구 생체이용률, 반감기, 및 클리어런스를 포함한 약동학적 특성; (b) 제약 특성; (c) 투여량 요건; (d) 혈액 약물 농도 최고점-대-최저점 특성을 감소시킨 인자; (e) 수용체에서 활성 약물의 농도를 증가시킨 인자; (f) 임상적 약물-약물 상호작용에 대한 책임을 감소시킨 인자; (g) 다른 생물학적 표적에 대한 선택성을 포함한, 유해 부작용에 대한 잠재력을 감소시킨 인자; 및 (h) 향상된 치료 지수.

[0572] 본원에 사용된 용어 "환자"는 모든 포유동물 종을 포괄한다.

[0573] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 APJ 효능제에 의한 치료로부터 잠재적으로 이익을 얻을 수 있는 임의의 인간 또는 비-인간 유기체를 지칭한다. 예시적인 대상체는 심부전의 발병 및 그의 후유증, 협심증, 허혈, 심장 허혈, 심근경색, 재관류 손상, 혈관성형 재협착, 고혈압, 당뇨병의 혈관 합병증, 비만 또는 내독소혈증, 졸중, 뿐만 아니라 아테롬성동맥경화증, 관상 동맥 질환, 급성 관상동맥 증후군 및/또는 이상지혈증에 대한 위험 인자를 갖는 임의의 연령의 인간을 포함한다.

[0574] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포괄하며, (a) 질환-상태를 억제하는 것, 즉, 그의 발생을 저지하는 것; 및/또는 (b) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉, 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0575] 본원에 사용된 "예방"은 환자에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변 이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 투여함으로써 질환 상태의 재발의 위험을 감소시키고/거나 최소화시키는 질환 상태의 예방적 치료이다. 일반적 집단과 비교하여 임상 질환 상태를 앓을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기초하여 예방 요법을 위한 환자가 선택될 수 있다. 예방 치료의 경우에, 임상 질환 상태의 병태는 나타내어질 수 있거나 아직 나타내어지지 않을 수 있다. "예방" 치료는 (a) 1차 예방 및 (b) 2차 예방으로 나뉠 수 있다. 1차 예방은 임상 질환 상태를 갖는 것으로 아직 나타내어진 바 없는 환자에서의 질환 상태의 위험을 감소 또는 최소화시키기 위한 치료로서 정의되지만, 2차 예방은 동일한 또는 유사한 임상 질환 상태의 재발 또는 제2 발생의 위험을 최소화 또는 감소시키는 것으로서 정의된다.

[0576] 본원에 사용된 "방지"는 임상적 질환-상태의 발생 확률을 감소시키는 것을 목표로 하는, 포유동물, 특히 인간에서의 준임상적 질환-상태의 예방적 치료를 포괄한다. 일반 집단과 비교하여 임상 질환 상태를 앓을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기반하여 예방적 요법을 위한 환자가 선택된다.

[0577] "치료 유효량"은 APJ를 조정하고/거나 본원에 열거된 장애를 예방 또는 치료하기 위해 단독으로 또는 조합하여 투여될 때 유효한 본 발명의 화합물의 양을 포함하도록 의도된다. 조합에 적용되는 경우에, 용어는, 조합되어 연속적으로 또는 동시에 투여되든지 간에, 예방 또는 치료 효과를 유발하는 활성 성분의 합한 양을 지칭한다.

- [0578] A. 검정 방법
- [0579] 세포내 cAMP 축적 검정
- [0580] 인간 APJ 수용체를 안정하게 발현하는 HEK293 세포를 화합물의 활성을 평가하는데 사용하였다. 배양된 세포를 분리하고 cAMP 균질 시간-분해 형광 (HTRF) 검정 완충제 (시스바이오 cat; #62AM4PEJ) 내에 재현탁시켰다. 제조업체에 의해 제공된 검정 프로토콜에 따라 384-웰 검정 플레이트 (퍼킨-엘머(Perkin-Elmer); Cat #6008289)에서 검정을 수행하였다. 0.2nM IBMX 및 2 μ M 포르스콜린을 함유한 검정 완충제와 함께 화합물의 연속 희석액을 5,000개의 세포를 함유한 각 웰에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 다음에, cAMP D2 시약을 용해 완충제에 첨가한 다음, EuK 항체 (시스바이오; Cat #62AM4PEJ)를 첨가하고, 60분 동안 인큐베이션하였다. 형광 방출 비를 형광계를 사용하여 측정하였다. 세포내 cAMP 농도 (포르스콜린-매개 cAMP 생산의, 화합물-자극된 억제)를 공지된 cAMP 농도를 사용하는 표준 곡선으로부터의 외삽에 의해 계산하였다. 가변 기술기에 의해 S 자형 농도-반응 곡선에 대한 데이터를 피팅함으로써 EC₅₀ 값을 획득하였다. 각 화합물에 대한 포르스콜린-유도 cAMP 수준의 최대 달성가능한 억제 (Y_{max})는 피로글루타메이트와 아펠린-13 ((Pyr1)아펠린-13) 펩티드를 사용하여 달성된 억제 (이를 100%로 설정함)의 상대적인 백분율로 나타내었다.
- [0581] 하기 기재된 실시예는 상기 기재된 APJ 시험관내 검정에서 시험되고, 인간 APJ 시클릭 AMP (hcAMP) 활성을 갖는 것으로 확인되었다. 각 화합물의 EC₅₀ 값은 실시예 기재의 문미에 제시된다.
- [0582] 본 발명의 화합물은 APJ 수용체의 효능제로서의 활성을 가지며, 따라서, APJ 활성화에 연관된 질환의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 심부전, 관상 동맥 질환, 말초 혈관 질환, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병, 대사 증후군 및 그의 후유증, 고혈압, 폐고혈압, 뇌혈관 장애, 심방 세동, 협심증, 허혈, 졸중, 심근경색, 급성 관상동맥 증후군, 재관류 손상, 혈관성형 재협착, 당뇨병의 혈관 합병증 및 비만의 진행을 치료, 예방, 또는 저속화하는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는, 다양한 상태 및 장애의 치료를 위해 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다.
- [0583] 상기 기재된 검정에 의해 결정된 본 발명의 예시된 화합물의 생물학적 활성은 각각의 실시예의 문미에 제시된다. APJ cAMP EC₅₀ 효력 범위는 다음과 같다: A = 0.01 - 10 nM; B = 10.01 - 100 nM; C = 100.01 - 300 nM.
- [0584] V. 제약 조성물, 제제 및 조합물
- [0585] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 수단, 예를 들어, 경구로, 예컨대 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 지연 방출 제제 포함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액 (나노현탁액, 마이크로현탁액, 분무-건조 분산액 포함), 시럽, 및 에멀전에 의해; 설하로; 흡입으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내, 또는 흉골 내 주사, 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가 가능한 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액으로서); 비강 점막으로의 투여를 포함한 비강으로, 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고의 형태로; 또는 직장으로 예컨대 좌제의 형태로 본원에 기재된 임의의 용도를 위해 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시예 기초하여 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.
- [0586] 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물을 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다. "제약상 허용되는 담체"는 투여 방식 및 투여 형태의 성질에 따라, 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질, 예컨대, 즉 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 퍼폭제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제를 지칭한다.
- [0587] 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물을 투여할 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및 표적으로 하는 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제 이외에도 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체의 기재, 및 그의 선택에 포함된 인자는 다양한 용이하게 이용가능한 공급원 예컨대, 예를 들어, 문헌 [Allen, Jr., L.V. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd

Edition, Pharmaceutical Press (2012)]에서 확인된다.

- [0588] 물론, 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태, 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 원하는 효과에 따라 달라질 것이다.
- [0589] 일반적 지침에 따라, 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은, 제시된 효과를 위해 사용 시에, 1일에 약 0.001 내지 약 5000 mg, 바람직하게는 1일에 약 0.01 내지 약 1000 mg, 가장 바람직하게는 1일에 약 0.1 내지 약 250 mg 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 일정 속도 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량이 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.
- [0590] 화합물은 전형적으로, 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르, 및 시럽에 대해 적합하게 선택되며 통상적인 제약 실시와 부합하는 적합한 제약 희석제, 부형제, 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와 혼합되어 투여된다.
- [0591] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 mg 내지 약 2000 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1-95 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0592] 경구 투여를 위한 전형적인 캡슐은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg), 락토스 (75 mg), 및 스테아르산 마그네슘 (15 mg)을 함유한다. 혼합물을 60 메쉬 체에 통과시키고 No. 1 젤라틴 캡슐 내에 포장한다.
- [0593] 전형적인 주사가능한 제제는 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg)을 바이알 내에 무균 상태로 넣고, 무균 상태로 동결-건조시키고, 밀봉함으로써 제조한다. 사용을 위해, 바이알의 내용물을 생리 염수 2 mL와 혼합하여 주사가능한 제제를 제조한다.
- [0594] 본 발명은 활성 성분으로서, 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로 또는 제약 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 그의 범주 내에 포함한다. 임의로, 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상의 다른 치료제(들), 예를 들어 심부전의 치료에 사용된 작용제 또는 다른 제약상 활성 물질과 조합되어 사용될 수 있다.
- [0595] 본 발명의 화합물은 다른 APJ 효능제 또는 하기를 비롯한 상기 언급된 장애의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 적합한 치료제와 조합되어 사용될 수 있다: 심부전을 치료하기 위한 작용제, 항고혈압제, 항아테롬성동맥경화제, 항이상지혈증제, 항당뇨병제, 항고혈당제, 항고인슐린혈증제, 항혈전제, 항망막병증제, 항신경병증제, 항신병증제, 항허혈제, 항비만제, 항고지혈증제, 항고트리글리세리드혈증제, 항고콜레스테롤혈증제, 항재협착제, 항체장염제, 지질 강하제, 식욕감퇴제, 기억 증진제, 항치매제, 인지 촉진제, 식욕 억제제, 및 말초 동맥 질환을 치료하기 위한 작용제.
- [0596] 본 발명의 화합물은 심부전 및 관상 동맥 질환을 치료하는 하기 치료제 중 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종 으로부터 선택된 추가의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다: ACE 억제제, β -차단제, 이뇨제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 레닌 억제제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 니트레이트, 디기탈리스 화합물, 수축촉진제 및 β -수용체 효능제, 항고지혈증제, 혈장 HDL-팽창제, 항고콜레스테롤혈증제, 콜레스테롤 생합성 억제제 (예컨대 HMG CoA 리덕타제 억제제), LXR 효능제, 프로부콜, 랄록시펜, 니코틴산, 니아신아미드, 콜레스테롤 흡수 억제제, 담즙산 격리제 (예컨대 음이온 교환 수지, 또는 4급 아민 (예를 들어, 콜레스티라민 또는 콜레스티폴), 저밀도 지단백질 수용체 유도제, 클로피브레이트, 페노피브레이트, 벤조피브레이트, 시포피브레이트, 겐피브리졸, 비타민 B₆, 비타민 B₁₂, 항산화제 비타민, 항-당뇨병제, 혈소판 응집 억제제, 피브리노겐 수용체 길항제, 아스피린 및 피브린산 유도제.
- [0597] 본 발명의 화합물은 바람직한 표적 요법에 따라 항당뇨병제 중 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종과 조합되어 사용될 수 있다. 연구는 당뇨병 및 고지혈증 조정이 추가로 치료 요법에 대해 제2 작용제의 추가에 의해 향상될 수 있음을 나타낸다. 항당뇨병제의 예는 술폰닐우레아 (예컨대 클로르프로파미드, 톨부타미드, 아세토헥사미드, 톨라자미드, 글리부리드, 글리클라지드, 글리나제, 글리메피리드, 및 글리피지드), 비구아니드 (예컨대 메트포르민), 티아졸리딘디온 (예컨대 시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존, 및 로시글리타존), 및 관련된 인슐린 감작제, 예컨대 PPAR α , PPAR β 및 PPAR γ 의 선택적 및 비-선택적 활성화제; 데히드로에피안드로스테론 (또한 DHEA 또는 그의 공액 술페이트 에스테르, DHEA-SO₄로서 지칭됨); 항-글루코코르티코이드; TNF α 억제제;

디펩티딜 펩티다제 IV (DPP4) 억제제 (예컨대 시타글립틴, 삭사글립틴), GLP-1 효능제 또는 유사체 (예컨대 엑세나티드), α -글루코시다제 억제제 (예컨대 아카르보스, 미글리톨, 및 보글리보스), 프람린티드 (인간 호르몬 아밀린의 합성 유사체), 다른 인슐린 분비촉진제 (예컨대 레파글리니드, 글리퀴돈, 및 나테글리니드), 인슐린, 뿐만 아니라 심부전 및 아테롬성동맥경화증을 치료하기 위해 상기 논의된 치료제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0598] 본 발명의 화합물은 페닐프로판올아민, 펜테르민, 디에틸프로피온, 마진돌, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 펜테르민, β 3-아드레날린성 수용체 효능제 작용제; 시부트라민, 위장 리파제 억제제 (예컨대 오를리스타트), 및 렙틴으로부터 선택된 하기 항비만제 중 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종을 조합하여 사용될 수 있다. 비만 또는 비만-관련 장애를 치료하는데 사용된 다른 작용제는 뉴로펩티드 Y, 엔테로스타틴, 콜레시스토키닌, 볼베신, 아밀린, 히스타민 H3 수용체, 도파민 D2 수용체 조정제, 멜라닌세포 자극 호르몬, 코르티코트로핀 방출 인자, 갈라닌 및 감마 아미노 부티르산 (GABA)을 포함한다.

[0599] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합으로 사용되는 경우에, 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk Reference]에 표시된 양으로, 상기 제시된 특허에서와 같이, 또는 통상의 기술자에 의해 달리 결정된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0600] 특히 단일 투여 단위로서 제공되는 경우에, 조합된 활성 성분들 사이의 화학적 상호작용에 대한 가능성이 존재한다. 이러한 이유로, 본 발명의 화합물 및 제2 치료제가 단일 투여 단위로 조합되는 경우에, 이들은 활성 성분이 단일 투여 단위로 조합될지라도, 활성 성분들 사이의 물리적 접촉은 최소화 (즉, 감소)되도록 제제화된다. 예를 들어, 1종의 활성 성분은 장용 코팅될 수 있다. 활성 성분 중 1종을 장용 코팅함으로써, 조합된 활성 성분들 사이의 접촉을 최소화하는 것이 가능할 뿐만 아니라, 이들 성분 중 1종은 위에서 방출되지 않고 오히려 장에서 방출되도록 위장관에서 이들 성분 중 1종의 방출을 제어하는 것이 가능하다. 또한, 활성 성분 중 1종은 위장관 전체에 걸친 지속-방출에 영향을 미치고 또한 조합된 활성 성분들 사이의 물리적 접촉을 최소화시키는 역할을 하는 물질로 코팅될 수 있다. 게다가, 지속-방출 성분은 이 성분의 방출이 오직 장에서만 발생하도록 추가적으로 장용 코팅될 수 있다. 또 다른 접근법은, 활성 성분을 추가로 분리하기 위해, 1종의 성분이 지속 및/또는 장용 방출 중합체로 코팅되고, 다른 성분이 또한 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)와 같은 중합체 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다른 적절한 물질로 코팅되는 것인 조합 생성물의 제제화를 수반할 것이다. 중합체 코팅은 다른 성분과의 상호작용에 대한 추가의 장벽을 형성하는 역할을 한다.

[0601] 단일 투여 형태로 투여하든지 또는 개별 형태로 그러나 동일한 방식으로 동일한 시간에 투여되는지의 여부와 관계없이, 본 발명의 조합 생성물의 성분들 사이의 접촉을 최소화시키는 이들 방식뿐만 아니라 다른 방식은 본 개시내용을 숙지한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다.

[0602] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. "조합되어 투여되는" 또는 "조합 요법"은 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 치료될 포유동물에게 공동으로 투여되는 것을 의미한다. 조합되어 투여되는 경우에, 각각의 성분은 동일한 시간에 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각각의 성분은 개별적으로, 그러나 목적하는 치료 효과를 제공하기에 충분히 가까운 시간 내에 투여될 수 있다.

[0603] 본 발명의 화합물은 또한 표준 또는 참조 화합물, 예를 들어 APJ 수용체 및 아펠린 활성을 포함한 시험 또는 검정에서, 품질 표준 또는 대조로서 유용하다. 이러한 화합물은, 예를 들어, APJ 및 아펠린 또는 항-심부전 활성을 포함하는 제약 연구에 사용하기 위한 상업용 키트에서 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 그의 공지된 활성을 비공지된 활성을 갖는 화합물과 비교하기 위한 검정에서 참조물질로서 사용될 수 있다. 이것은 실험자가 검정을 적절하게 수행하였음을 보장하고, 특히 시험 화합물이 참조 화합물의 유도체였던 경우에 비교의 기준을 제공할 것이다. 새로운 검정 또는 프로토콜을 개발하는 경우에, 본 발명에 따른 화합물은 그의 유효성을 시험하는데 사용될 수 있다.

[0604] 본 발명의 화합물은 또한 APJ 및 아펠린을 포함하는 진단 검정에 사용될 수 있다.

[0605] 본 발명은 또한 제조 물품을 포괄한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 조성물이 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함하는, 제1 용기 내에 위치한 제약 조성물; 및 (c) 제약 조성물이 APJ 및 아펠린과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있음 (상기 정의된 바와 같음)을 명시한 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 제약 조성물이

APJ 및 아펠린과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 제2 치료제와 조합되어 사용될 수 있음 (상기 정의된 바와 같음)을 명시한다. 제조 물품은 추가로 (d) 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내에 위치하고, 성분 (c)는 제2 용기 내부 또는 외부에 위치한다. 제1 및 제2 용기 내에 위치한다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.

[0606] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하기 위해 사용되는 리셉터클이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0607] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 제1 용기에 대한 임의의 물리적 수단의 부착 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 위치한다. 제2 용기의 외부에 위치하는 경우에, 패키지 삽입물을 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

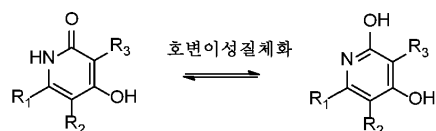
[0608] 패키지 삽입물이 제1 용기 내에 위치하는 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인된 바 있다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착제-이면부착 종이 또는 플라스틱 등)이다.

[0609] 본 발명의 다른 특색은, 본 발명의 예시를 위해 주어지고 이를 제한하는 것으로 의도되지는 않은 예시적 실시양태의 하기 기재에 따라 명백해질 것이다.

[0610] VI. 실시예

[0611] 하기 실시예는 예시로서, 본 발명의 부분적인 범주 및 특정 실시양태로서 제공되며, 본 발명의 범주의 제한을 의미하지 않는다. 달리 나타내지 않는 한 약어 및 화학적 기호는 그의 통상적 및 관습적 의미를 갖는다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 본원에 개시된 반응식 및 다른 방법을 사용하여 제조, 단리 및 특징화된 바 있거나 또는 그를 사용하여 제조될 수 있다.

[0612] 관련 기술분야의 통상의 기술자가 분자의 피리돈이 하기 방정식에 나타난 바와 같이 그의 케토 및 엔올 형태로 호변이성질체화할 수 있음을 이해할 수 있고, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와 같고, 본 개시내용은 구조가 이들 중 오직 하나를 도시하는 경우 모든 가능한 호변이성질체를 포괄하도록 의도된다.



[0613]

[0614] 분석용 LCMS 방법의 기술

[0615] 방법 A: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동 상 A: 5:95 ACN:10 mM NH_4OAc 를 갖는 물; 이동 상 B: 95:5 ACN:10 mM NH_4OAc 를 갖는 물; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0616] 방법 B: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동 상 A: 5:95 ACN:0.1% TFA를 갖는 물; 이동 상 B: 95:5 ACN:0.1% TFA를 갖는 물; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0617] 방법 C: 칼럼: 페노메넥스(PHENOMENEX)® 루나 3 μ m C18 (2.0 x 30 mm); 이동 상 A: 10:90 MeOH:0.1% TFA를 갖는 물; 이동 상 B: 90:10 MeOH:0.1% TFA를 갖는 물; 구배: 2분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 1분

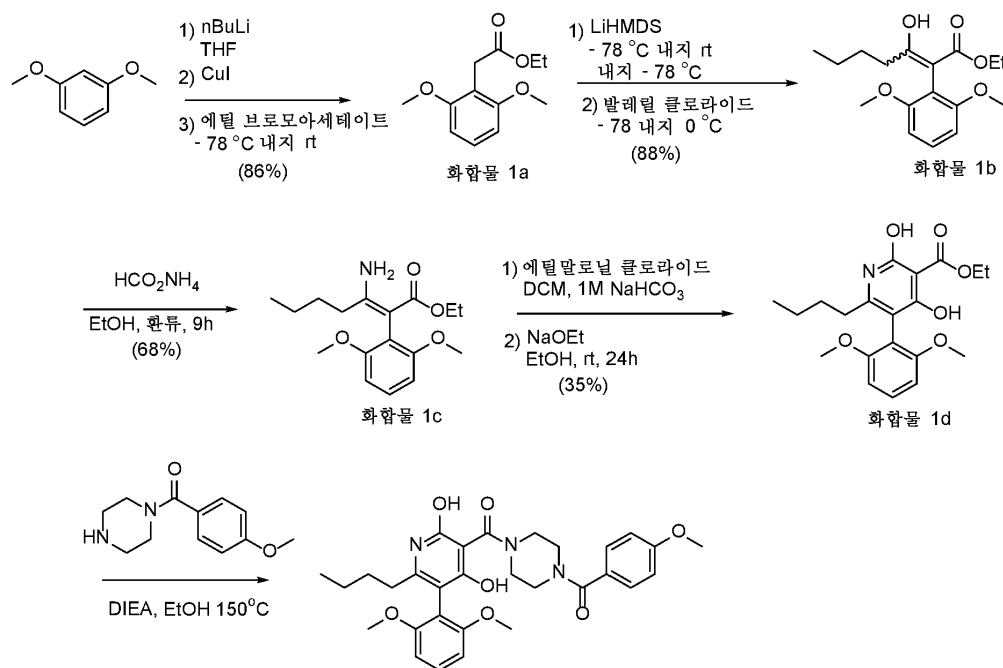
유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0618] 방법 D: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동 상 A: 0.1% TFA를 갖는 물; 이동 상 B: 0.1% TFA를 갖는 ACN; 구배: 1분에 걸쳐 2-98% B에 이어서, 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0619] 방법 E: 칼럼: 페노메넥스 루나 3u C18(2) 2.0 x 30mm; 이동 상 A: 10:90 MeOH:10 mM NH₄OAc를 갖는 물; 이동 상 B: 90:10 MeOH:10 mM NH₄OAc를 갖는 물; 구배: 2분에 걸쳐 0-100%; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0620] 실시예 1

[0621] 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(4-메톡시벤조일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올



실시예 1

[0622]

[0623] 화합물 1a. 에틸 2-(2,6-디메톡시페닐)아세테이트

[0624] THF (40 mL) 중 1,3-디메톡시벤젠 (3.3 mL, 25 mmol)에 헥산 (10 mL, 25 mmol) 중 2.5M nBuLi의 용액을 10분 동안 적가하고, 이어서 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 분쇄된 아이오딘화구리 (I) (2.38 g, 12.5 mmol)을 천천히 첨가한 다음, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 균질하게 변화하였다. 혼합물을 -78°C로 냉각시킨 다음, 에틸 브로모아세테이트 (2.8 mL, 25 mmol)를 20분에 걸쳐 적가하였다. 냉각 조를 제거하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 물의 첨가에 의해 퀀칭한 다음, Et₂O를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 1.5N K₂HPO₄로 희석하고, Et₂O (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 0에서 15% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 화합물 1a (4.8 g, 86% 수율)를 담갈색 오일로서 수득하였으며, 이는 정치 시 응고하였다.

[0625] LCMS (방법 E) Rt = 1.90. MS m/z = 225.1 (M+H).

[0626] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0627] 화합물 1b. 에틸 2-(2,6-디메톡시페닐)-3-히드록시헵트-2-에노에이트

[0628] -78°C에서 THF (14 mL) 중 화합물 1a (1.50 g, 6.7 mmol)의 용액에 THF 중 1.0M LHMDS (16.7 mL, 16.7 mmol)을 적가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반

하였다. 혼합물을 -78℃로 냉각시킨 다음, 발레릴 클로라이드 (1.34 mL, 11.0 mmol)를 적가하고, 혼합물을 0℃로 가온되도록 하고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl의 첨가에 의해 퀀칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 0에서 30% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 투명한 무색 오일로서의 화합물 1b (1.80 g, 88% 수율)의 이성질체 혼합물을 수득하였다.

[0629] LCMS (방법 C) Rt = 2.21. MS m/z = 309.1 (M+H).

[0630] 주요 이성질체의 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 13.22 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.56 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 5H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.22 - 1.17 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.77 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[0631] 화합물 1c. 에틸 3-아미노-2-(2,6-디메톡시페닐)헵트-2-에노에이트

[0632] 무수 에탄올 (35 mL) 중 화합물 1b (1.8 g, 5.9 mmol) 및 포름산암모늄 (1. g, 29 mmol)의 혼합물에 분자체를 첨가한 다음, 혼합물을 환류 하에 10시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 중에 용해시키고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 0에서 35% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 화합물 1c (1.2 g, 68% 수율)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다.

[0633] LCMS (방법 C) Rt = 1.84분. MS m/z = 308.1 (M+H).

[0634] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.05 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.18 (dt, J=15.0, 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.73 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0635] 화합물 1d. 에틸 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시니코티네이트

[0636] DCM의 혼합물 (20 mL) 중 화합물 1c (1.20 g, 4.0 mmol) 및 1N NaHCO₃ (24 mL, 24 mmol)의 용액에, DCM (5 mL) 중 에틸 말로닐 클로라이드 (1.5 mL, 12 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NH₄Cl 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 무수 EtOH (20 mL) 중에 용해시킨 다음, 에탄올 중 2.5M 소듐 에톡시드 (6.4 mL, 16 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 교반하여, 침전물을 생성하였다. 혼합물을 감압 하에 증발 건조시킨 다음, 포화 NH₄Cl로 희석하고, 수성부를 DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 가만히 따르고, 셀라이트 상에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 5에서 75% EtOAc/DCM으로 용리시키면서 정제하여 화합물 1d (0.52 g, 35% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0637] LCMS (방법 C) Rt = 1.95분. MS m/z = 376.1 (M+H).

[0638] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.30 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.09 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.37 - 1.23 (m, 5H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0639] 실시예 1. 6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(4-메톡시벤조일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올

[0640] 에탄올 중 화합물 1d (25 mg, 0.067 mmol)의 현탁액 (0.5 mL)에 (4-메톡시페닐)(피페라진-1-일)메타논, HCl (21 mg, 0.080 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 1 (28 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

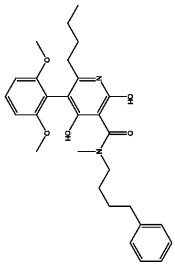
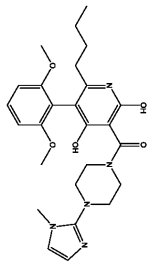
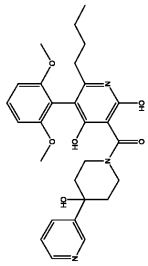
[0641] LCMS (방법 C) Rt = 1.79분, m/z = 550.1 (M+H).

[0642] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.57 (br. s., 8H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.31 (d,

J=6.1 Hz, 2H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H). 인간 APJ cAMP EC₅₀ 효력 범위 C.

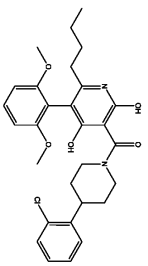
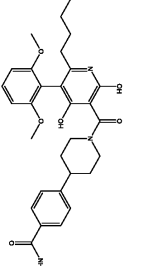
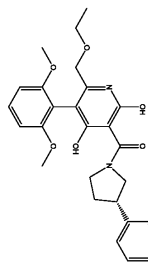
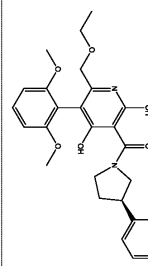
하기 화합물, 실시예 2 내지 7, 10 내지 34, 및 41 내지 69를 실시예에 기재된 일반적 절차에 의해 제조하였다.

표 1

실시예 번호	구조	명칭	NMR	Rt(분) 방법 M+H	APJ cAMP EC ₅₀ (nM)
2		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디하이드록시-N-(4-페닐부틸)-N-(4-페닐부틸)피리딘-3-카르복스아마이드	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.31 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.16 (br. s., 3H), 6.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.44 (d, J=4.3 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.53 (br. s., 4H), 1.28 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.04 (d, J=6.7 Hz, 2H), 0.62 (t, J=7.0 Hz, 3H)	1.93 493.1 A	C
3		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디온	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.32 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=14.6 Hz, 2H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.57 (s, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 6H), 3.21 (br. s., 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.10 - 0.97 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.27 496.1 A	C
4		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-히드록시-4-(피리딘-3-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디온	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 1H), 7.34 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 9H), 3.49 (br. s., 1H), 2.17 - 1.99 (m, 4H), 1.74 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 0.97 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.24 508.4 A	C

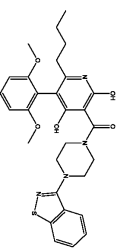
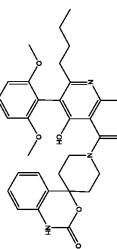
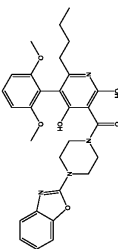
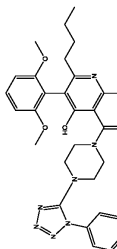
11		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-(3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.51 - 3.39 (m, 4H), 3.24 (br. s., 4H), 2.08 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.30 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.77 562.3 B	B
12		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.51 - 3.29 (m, 4H), 3.00 (br. s., 4H), 2.08 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 1.01 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.61 522.5 A	A
13		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.85 (br. s., 6H), 3.68 (s, 6H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.11 - 0.95 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.76 562.4 B	B
14		3-(4-벤질피페리딘-1-카르보닐)-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.36 - 7.23 (m, 3H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.74 - 6.64 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.51 - 3.34 (m, 5H), 2.78 (br. s., 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.75 (br. s., 1H), 1.58 (d, J=11.3 Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.18 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.91 505.4 A	A

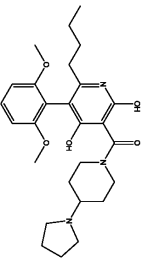
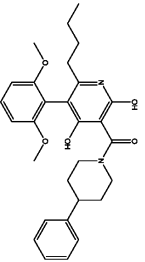
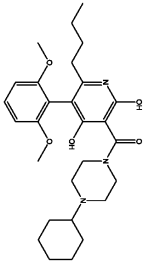
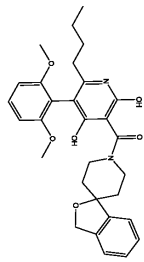
19		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(2-페톡시페닐)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 2.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.72 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.61 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.86 A 521.3	B
20		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(2-페톡시페닐)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.67 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.76 - 6.63 (m, 3H), 6.55 (br. s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.52 (br. s, 1H), 3.08 - 2.85 (m, 4H), 2.08 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.97 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.66 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.58 A 547.2	B
21		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(2-페톡시페닐)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.74 (br. s, 6H), 3.50 (br. s, 8H), 2.15 - 1.96 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.26 A 494.0	C
22		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(2-페톡시페닐)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.80 (br. s, 4H), 3.69 (s, 6H), 3.62 - 3.42 (m, 4H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 0.97 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.10 A 493.2	C

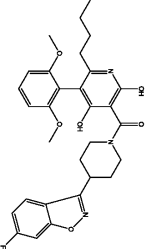
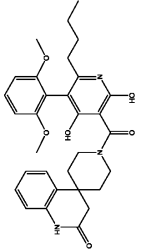
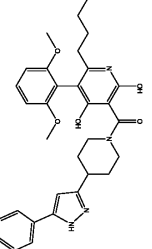
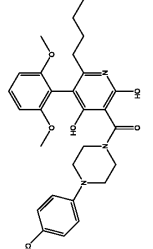
23		6-(4-(2-(4-(2-(4-(2,4-dihydroxy-6-(propylthio)phenyl)-2,4-dihydroxyphenyl)-5-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-4-yl)benzoate	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33 (br. s., 2H), 7.23 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.57 (m, 6H), 3.33 (br. s., 2H), 3.18 (br. s., 2H), 1.97 (br. s., 2H), 1.81 - 1.53 (m, 4H), 1.36 - 1.19 (m, 3H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.90 A 525.1	B
24		4-(1-(6-(4-(2-(4-(2,4-dihydroxy-6-(propylthio)phenyl)-2,4-dihydroxyphenyl)-5-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-4-yl)benzoate	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.40 - 7.29 (m, 4H), 7.24 (br. s., 1H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.41 (br. s., 4H), 3.32 (br. s., 1H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.07 (br. s., 2H), 1.30 (br. s., 2H), 1.05 (br. s., 2H), 0.64 (br. s., 3H)	1.37 A 534.1	B
25		5-(2-(6-(4-(2-(4-(2,4-dihydroxy-6-(propylthio)phenyl)-2,4-dihydroxyphenyl)-5-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-4-yl)benzoate	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.34 (d, J=7.9 Hz, 5H), 7.26 (br. s., 1H), 6.72 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.91 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 3.43 (br. s., 5H), 3.26 (br. s., 2H), 2.28 (br. s., 1H), 2.12 - 1.95 (m, 1H), 0.98 (br. s., 3H)	1.46 A 479.2	B
26		5-(2-(6-(4-(2-(4-(2,4-dihydroxy-6-(propylthio)phenyl)-2,4-dihydroxyphenyl)-5-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-4-yl)benzoate	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.34 (d, J=7.9 Hz, 5H), 7.26 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.91 (br. s., 3H), 3.68 (s, 7H), 3.48 (br. s., 3H), 3.26 (br. s., 2H), 2.28 (br. s., 1H), 2.07 (s, 1H), 0.98 (br. s., 3H)	1.53 A 479.1	B

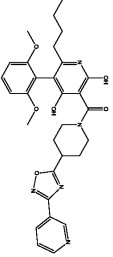
27		6-부틸-N-[2-(4-클로로페닐)에틸]-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-페틸피리딘-3-카르복스아마이드	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.36 - 6.99 (m, 7H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.65 (br. s., 6H), 2.91 (s, 2H), 2.83 (br. s., 2H), 2.55 (s, 3H), 2.08 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.14 - 0.97 (m, 2H), 0.67 (t, J=6.9 Hz, 3H)	2.08 C 499.2	B
28		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.40 - 7.21 (m, 6H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.53 - 3.18 (m, 6H), 2.26 (br. s., 1H), 2.07 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.07 (br. s., 2H), 0.65 (d, J=2.6 Hz, 3H).	2.01 C 477.2	A
29		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[(3S)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 - 7.18 (m, 6H), 6.70 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.35 - 3.74 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 3.43 (br. s., 2H), 2.27 (br. s., 1H), 2.08 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.06 (d, J=7.0 Hz, 2H), 0.65 (br. s., 3H).	2.00 C 477.2	A
30		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-페닐피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.04 - 6.93 (m, 2H), 6.81 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.25 - 3.18 (m, 8H), 2.08 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.31 (quin, J=7.6 Hz, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H).	1.79 C 492.2	B

31		6-부틸-3-{4-[4-클로로페닐]메틸}피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.52 (br. s., 5H), 7.32 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.25 (br. s., 4H), 3.67 (s, 6H), 3.42 (br. s., 4H), 2.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.11 - 0.96 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H)	0.73 D 540.6	A
32		3-[4-(1,3-벤조시놀-2-일)피페라진-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.46 - 3.30 (m, 2H), 3.12 (br. s., 2H), 2.56 (s, 1H), 2.14 (d, J=11.3 Hz, 2H), 2.06 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.87 (br. s., 2H), 1.38 - 1.24 (m, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.95 C 532.2	B
33		N-벤질-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-프로필피리딘-3-카르복스아마이드	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.49 - 7.21 (m, 6H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.73 - 4.42 (m, 2H), 3.67 (br. s., 6H), 3.13 (br. s., 2H), 2.07 (br. s., 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.72 (br. s., 3H), 0.65 (br. s., 3H)	0.92 D 479.6	C
34		6-부틸-3-{3-(3-클로로페닐)아세트아이드-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.52 - 7.29 (m, 5H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.75 - 4.35 (m, 2H), 4.09 - 3.86 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.10 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.2 Hz, 3H)	2.10 A 497.2	A

49		3-[4-(1,2-벤조디아졸-3-일)피페라진-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.52 (br s, 4H), 3.42 (br s, 4H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.73 A 549.4	A
50		1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]-1,2-디히드로스피로[3,1-벤조사진-4,4'-피페리딘]-2-온	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.40 - 7.18 (m, 3H), 7.05 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.53 - 3.42 (m, 4H), 2.16 - 1.97 (m, 6H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.44 A 548.2	B
51		3-[4-(1,3-벤조사진-2-일)피페라진-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 12H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.57 A 533.4	B
52		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(1-페닐-1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)피페라진-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.72 - 7.54 (m, 5H), 7.30 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.53 - 3.41 (m, 4H), 3.22 (br s, 4H), 2.03 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.50 A 560.2	A

61		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 5H), 3.49 (br s, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.65 (br s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.73 (br s, 4H), 1.47 (d, J=9.8 Hz, 2H), 1.31 (quin, J=7.5 Hz, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.13 A 484.5	B
62		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피페리딘-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.37 - 7.09 (m, 6H), 6.67 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.47 (br s, 1H), 3.02 - 2.69 (m, 4H), 2.02 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.66 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.81 A 491.4	B
63		6-부틸-3-(4-시클로헥실피페리딘-1-카르보닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.59 - 3.09 (m, 10H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.94 (br s, 2H), 1.80 (br s, 2H), 1.60 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.38 - 1.19 (m, 6H), 1.13 - 1.03 (m, 3H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.29 A 498.5	B
64		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]-1'-일)카르보닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.39 - 7.26 (m, 4H), 7.23 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.50 - 3.37 (m, 4H), 2.13 - 1.92 (m, 4H), 1.69 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.31 (quin, J=7.5 Hz, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.69 A 519.2	B

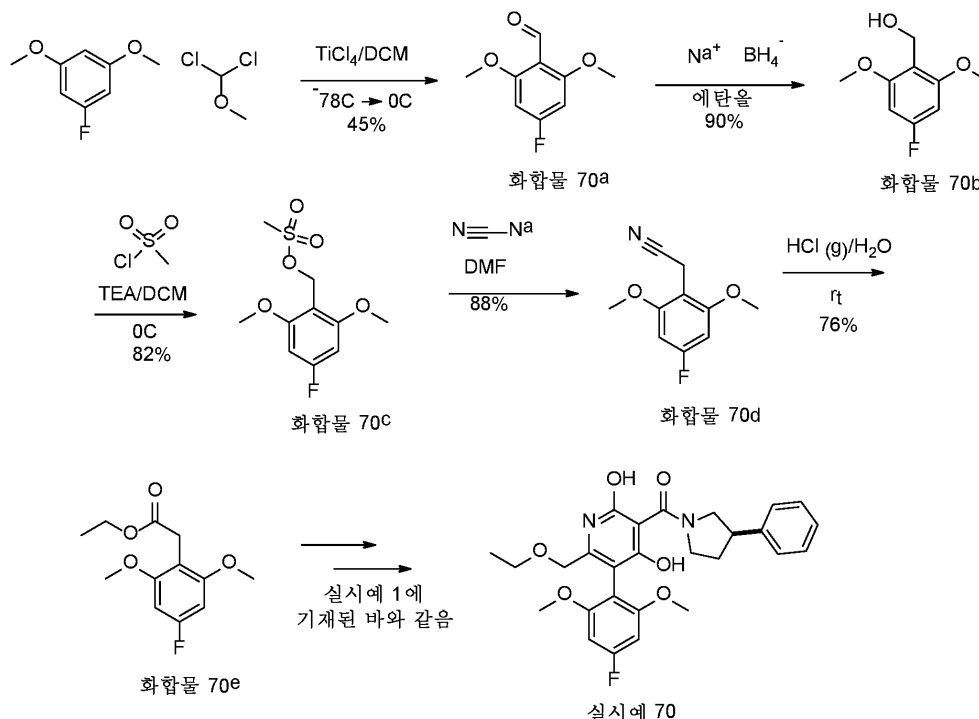
65		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(6-플루오로-1,2-벤조사플-3-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (dd, J=8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.52 - 3.33 (m, 4H), 3.10 (br. s., 1H), 2.06 (d, J=7.9 Hz, 4H), 1.91 (br. s., 2H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.11 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.45 A 550.2	B
66		1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-카르보닐]-2,3-디히드로-1H-스피로[피페리딘-4,4'-퀴놀린]-2'-온	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.01 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.53 - 3.39 (m, 7H), 2.67 (s, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.62 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.45 A 546.3	B
67		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(5-일)피페리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.75 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 4H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.57 - 3.33 (m, 2H), 3.08 - 2.84 (m, 3H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.68 (d, J=10.1 Hz, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.64 A 555.1	C
68		6-부틸-3-[4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 5H), 3.57 - 3.40 (m, 7H), 3.21 (br. s., 4H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.78 A 526.2	B

69		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[3-(피리딘-3-일)-옥사디아졸-5-일]피페리딘-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (s, 1H), 8.79 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 1H), 6.74 - 6.60 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 5H), 3.56 - 3.05 (m, 3H), 2.16 (d, J=13.1 Hz, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.42 - 1.22 (m, 3H), 1.16 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.50 A 561.2	B
----	---	--	--	-----------------	---

[0660]

[0661]

실시예 70. 6-(에톡시메틸)-5-(4-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올)



[0662]

[0663]

화합물 70a. 4-플루오로-2,6-디메톡시벤즈알데히드

[0664]

디클로로메탄 (45 mL) 중 1-플루오로-3,5-디메톡시벤젠 (3.00 g, 19.2 mmol)의 교반 용액에 디클로로메탄 (38.4 mL, 38.4 mmol) 중 TiCl_4 의 1.0 M 용액을 0°C 에서 15분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -78°C 로 냉각시키고, 디클로로(메톡시)메탄 (2.26 mL, 25.0 mmol)에 의해 적가방식으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하고, 0°C 로 가온되도록 하였다. 1시간 후, 혼합물을 차가운 묽은 HCl 용액에 붓고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2X)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 0%에서 30% ACN/DCM으로 용리시키면서 정제하여 화합물 70a (1.60 g, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z = 184.9 (M+H).

[0665]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.42 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.91 (s, 6H)

[0666]

화합물 70b. (4-플루오로-2,6-디메톡시페닐)메탄올

[0667]

0°C 에서 에탄올 중 화합물 70a (2.52 g, 13.7 mmol)의 현탁액 (60 mL)에 수소화붕소나트륨 (0.35 g, 9.1 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 교반을 20분 동안 계속하였다. 혼합물을 0°C 로 냉각시킨 다음, 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 현탁액을 농축시키고, EtOAc/물 혼합물 중에 재용해시켰다. 층을 분리하고, 유기 분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 70b (2.3 g, 90%)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0668]

LCMS (방법 C) R_t = 1.38분.

[0669]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.33 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.74 (m, 2H), 3.85 (s, 6H)

[0670]

화합물 70c. 4-플루오로-2,6-디메톡시벤질 메탄술포네이트

[0671]

디클로로메탄 (80 mL) 중 화합물 70b (2.3 g, 13 mmol)의 용액에 TEA (3.5 mL, 25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 디클로로메탄 (25 mL) 중 메실 클로라이드 (7.4 mL, 0.095 mol)로 처리하였다. 30분 후, 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하고, 유기 상을 물 (3 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 70c (2.7 g, 82%)를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0672]

LCMS (방법 C) R_t = 1.64분.

[0673] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.23 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.78 (s, 6H)

[0674] 화합물 70d. 2-(4-플루오로-2,6-디메톡시페닐)아세트니트릴

[0675] DMF (40 mL) 중 화합물 70c (2.7 g, 10 mmol)의 용액에 시안화나트륨 (1.0 g, 20 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (800 mL)로 희석하고, 헥산 중 30% 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0%에서 5% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 화합물 70d (1.8 g, 88%)을 수득하였다.

[0676] LCMS (방법 C) R_t = 1.57, MS m/z = 196.0 (M+H).

[0677] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.67 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.65 (s, 2H)

[0678] 화합물 70e. 에틸 2-(4-플루오로-2,6-디메톡시페닐)아세테이트

[0679] EtOH (40 mL) 중 화합물 70d (1.75 g, 8.97 mmol)의 용액에 HCl 기체를 2시간 기간 동안 버블링하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, 40°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각되도록 한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 70e (1.6 g, 76%)을 수득하였다.

[0680] LCMS (방법 C) R_t = 1.86. MS m/z = 243.1 (M+H).

[0681] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.58 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.05 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

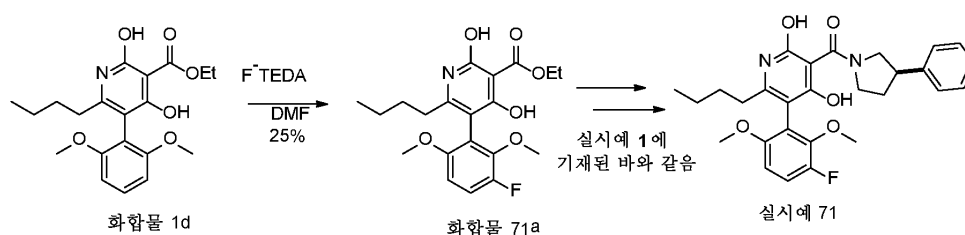
[0682] 실시예 70. 1-((5-[6-(에톡시메틸)-5-(4-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)-1,2-디히드로피리딘-2-온

[0683] 실시예 70을 실시예 1에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 화합물 70e로부터 제조하였다 (12%).

[0684] LCMS (방법 C) R_t = 1.86분, m/z = 497.1 (M+H).

[0685] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.33 (m, 5H), 6.38 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 1.24 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). 인간 APJ cAMP EC_{50} 효력 범위 B.

[0686] 실시예 71. 6-부틸-5-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올



[0687]

[0688] 화합물 71a. 에틸 6-부틸-5-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시니코티네이트

[0689] 0°C에서 DMF (7.5 mL) 중 화합물 1d (650 mg, 1.73 mmol)의 용액에 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트), N-클로로메틸-N'-플루오로트리에틸렌디아민 비스(테트라플루오로보레이트) (F-TEDA, 613 mg, 1.73 mmol)를 천천히 첨가하였다. 0°C에서 1분 동안 교반한 후, 빙조를 제거하고, 교반을 실온에서 16시간 동안 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 상을 물 (3X)에 이어서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 EtOAc (3X)로 연화처리하였다. 연화물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 화합물 71a (170 mg, 25%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0690] LCMS (방법 C) Rt = 1.75. MS m/z = 394.1.0 (M+H).

[0691] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.10 (dd, J=11.2, 9.2 Hz, 1H), 6.69 - 6.54 (m, 1H), 4.41 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.82 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.35 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.52 (td, J=7.5, 2.5 Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.78 (t, J=7.3 Hz, 3H)

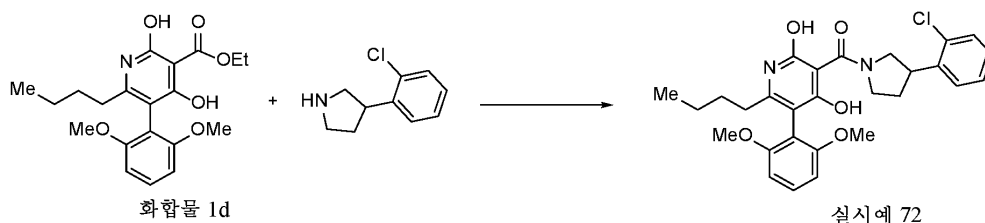
[0692] 실시예 71. 6-부틸-5-(3-플루오로-2,6-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올

[0693] 실시예 71을 실시예 1에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 화합물 71a로부터 제조하였다 (13%).

[0694] LCMS (방법 C) Rt = 2.04분, m/z = 495.1 (M+H).

[0695] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.33 (m, 5H), 6.38 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 1.24 (t, J=6.8 Hz, 3H). 인간 APJ cAMP EC_{50} 효력 범위 A.

[0696] 실시예 72. 6-부틸-3-[3-(2-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올



[0697]

[0698] 실시예 72을 화합물 1d 및 3-(2-클로로페닐)피롤리딘으로부터 실시예 1에 대해 기재된 바와 같은 일반적 절차에 의해 제조하였다. 라세미 물질을 키랄 SFC 크로마토그래피 (칼럼: 키랄팩 OD-H, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터, 칼럼: 키랄팩 OD-H, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 35% MeOH / 65% CO_2 , 유량 조건: 85 mL/분, 150 Bar, 40°C, 검출기 파장: 220 nm, 주입: MeOH:ACN (1:1) 중 ~6.5 mg/mL 0.5 mL)를 사용하여 분리하였다. 2개의 피크를 분리시켰다. 실시예 72 (42% 수율)를 피크 2로서 지정되었다 (피크 2 체류 시간 = 13.6, 키랄 분석용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 OD-H, 4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 35% MeOH / 65% CO_2 , 유량 조건: 2.0 mL/분, 150 Bar, 40°C, 검출기 파장: 220 nm, 주입: MeOH 중 ~1mg/mL의 10 μL).

[0699] LCMS (방법 C) Rt = 2.07분, m/z = 511.1 (M+H).

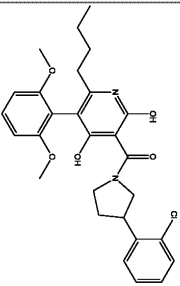
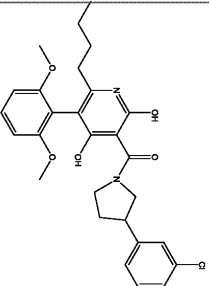
[0700] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (br. s., 2H), 7.34 (dd, J=14.3, 6.9 Hz, 3H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.91 (br. s., 1H), 3.69 (br. s., 6H), 2.26 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 3H), 1.50 (br. s., 2H), 1.38 - 1.21 (m, 2H), 1.07 (br. s., 2H), 1.00 - 0.84 (m, 2H), 0.65 (br. s., 3H). 인간 APJ cAMP EC_{50} 효력 범위 A.

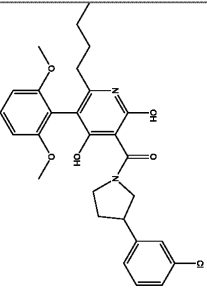
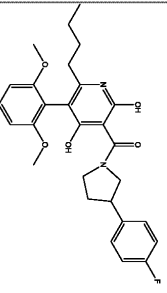
[0701] 하기 화합물, 실시예 8, 9, 35, 및 실시예 37 내지 40을 실시예 72에 기재된 일반적 절차에 의해 제조하였다

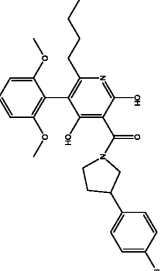
2

AP1 cAMP EC ₅₀ (nM)	Rt(분) 방법 M+H	NMR	키랄 HPLC 시간 (분)	명칭	구조	실시 예 번호
A	1.74 A 477.4	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 - 7.24 (m, 5H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.43 (br. s, 1H), 3.34 (br. s, 1H), 2.27 (br. s, 2H), 2.15 - 1.92 (m, 4H), 1.33 - 1.20 (m, 2H), 1.07 (br. s, 2H), 0.66 (br. s, 3H)	라세미	6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[2-(피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올		8
A	2.20 A 652.4	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.79 (m, 6H), 3.73 - 3.58 (m, 6H), 3.39 - 3.22 (m, 1H), 2.26 (br. s, 3H), 2.15 (br. s, 3H), 2.09 (br. s, 2H), 1.32 (br. s, 2H), 1.09 (br. s, 2H), 0.66 (br. s, 3H)	라세미	6-부틸-3-{3-[4-(2-클로로-4-메톡시-5-메틸페닐)-5-테리아졸-2-일]피롤리딘-1-카르보닐}(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올		9

[0703]

35		6-부틸-3-[3-(2-클로로페닐)피콜리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	Rt = 10.05 (피크 1) 키랄팩 OD-H, 4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터, 이동 상: 35% MeOH / 65% CO ₂ , 유량 조건: 2.0 mL/분, 150 Bar, 40°C, 검출기 파장: 220	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.51 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 6.71 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.93 (br s, 1H), 3.69 (br s, 6H), 2.26 (br s, 1H), 2.09 (br s, 3H), 1.50 (br s, 2H), 1.31 (br s, 2H), 1.07 (br s, 2H), 0.96 (br s, 2H), 0.65 (br s, 3H)	2.07 C 511.1	A
37		6-부틸-3-[3-(3-클로로페닐)피콜리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	Rt = 19.39 (피크 1) 키랄팩 OD-H, 4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터, 이동 상: 35% MeOH / 65% CO ₂ , 유량 조건: 2.0 mL/분, 150 Bar, 40°C, 검출기 파장: 220	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 - 7.24 (m, 5H), 6.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.68 (br s, 13H), 2.27 (br s, 1H), 2.09 (br s, 2H), 1.31 (br s, 2H), 1.07 (br s, 2H), 0.64 (br s, 3H)	2.09 C 511.1	A

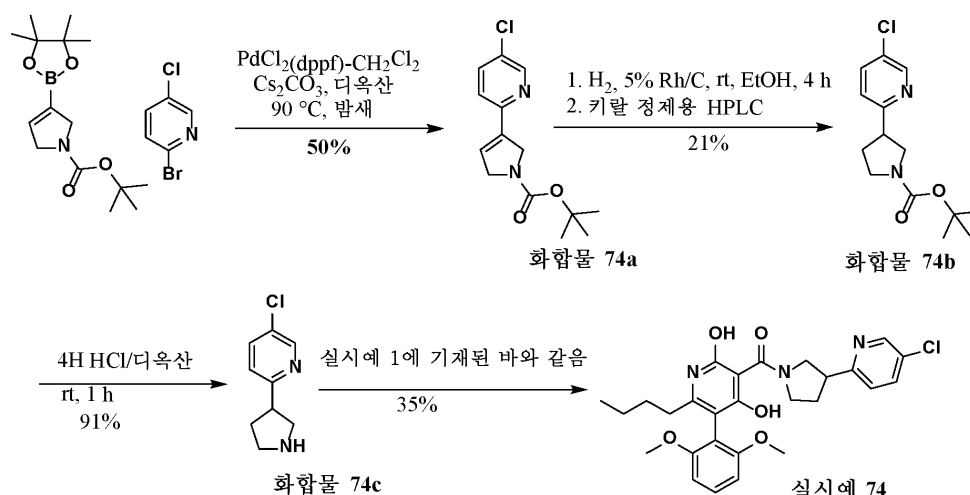
38		6-부틸-3-[3-(3-클로로페닐)피리딘-1-(2,6-디메톡시페닐)-5-카르보닐]-5-카르보닐-2,4-디올	Rt = 21.82 (피크 2) 키랄팩 OD-H, 4.6 x 100 mm, 3 마이크로미터, 이동 상: 35% MeOH / 65% CO ₂ , 유량 조건: 0.8 mL/분, 2000 PSI, 45°C, 파장: 220 nm	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 - 7.26 (m, 5H), 6.71 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.90 (br. s., 1H), 3.68 (br. s., 6H), 2.28 (br. s., 1H), 2.09 (br. s., 2H), 1.31 (br. s., 2H), 1.07 (br. s., 2H), 0.65 (br. s., 3H)	2.09 C 511.1	A
39		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(4-클로로페닐)-1-피리딘-1-카르보닐]-2,4-디올	Rt = 21.82 (피크 1) 키랄팩 OD-H, 4.6 x 100 mm, 3 마이크로미터, 이동 상: 35% MeOH / 65% CO ₂ , 유량 조건: 0.8 mL/분, 2000 PSI, 45°C, 파장: 220 nm	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.39 (br. s., 3H), 7.16 (br. s., 2H), 6.70 (br. s., 2H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.68 (br. s., 6H), 2.26 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 3H), 1.38 - 1.20 (m, 5H), 1.07 (br. s., 2H), 0.87 (br. s., 1H), 0.65 (br. s., 3H)	1.99 C 495.1	A

40		6-부틸-5-(2,6- 디메톡시페닐)- 3-[3-(4- 플루오로페닐)- 피롤리딘-1- 카르보닐]피리 딘-2,4-디올	Rt = 15.66 (피크 2) 키랄팩 OD-H, 4.6 x 100 mm, 3 마이크로미터, 이동상: 35% MeOH / 65% CO ₂ , 유량 조건: 0.8 mL/분, 2000 PSI, 45°C, 파장: 220 nm	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 - 7.26 (m, 3H), 7.17 (br. s., 2H), 6.71 (2H), 3.92 (br. s., 1H), 3.69 (br. s., 6H), 2.27 (br. s., 1H), 2.09 (br. s., 3H), 1.36 - 1.21 (m, 5H), 1.08 (br. s., 2H), 0.88 (br. s., 1H), 0.66 (br. s., 3H)	1.99 C 495.1	A
----	---	--	---	---	--------------------	---

[0706]

[0707]

실시예 74. (6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일)(3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-일)메탄론



[0708]

[0709]

[0710]

화합물 74a. tert-부틸 3-(5-클로로피리딘-2-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트

디옥산 (2.4 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (106 mg, 0.360 mmol), 2-브로모-5-클로로피리딘 (76 mg, 0.40 mmol), 탄산세슘 (350 mg, 1.10 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (18 mg, 0.022 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 90°C에서 14시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 74a (50 mg, 0.18 mmol, 50% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0711]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.62 - 8.41 (m, 1H), 7.82 - 7.57 (m, 1H), 7.40 - 7.16 (m, 1H), 6.60 - 6.32 (m, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 9H).

[0712]

화합물 74b. tert-부틸 3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0713]

EtOH (8 mL) 중 74a (530 mg, 1.90 mmol) 및 5% Rh/C (390 mg, 0.190 mmol)의 혼합물을 수소 분위기 (풍선) 하에 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 0-100% EtOAc/헥산에 이어서 키랄 SFC 정제용 HPLC (칼럼: 키랄팩 IC, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/0.1%DEA/90% CO_2 ; 유량 조건: 85 mL/분, 150 bar, 40°C; 파장: 220 nm)로 용리시키면서 정제하여 화합물 74b (피크 1로서 지정됨, 110 mg, 21% 수율)를 수득하였다. 피크 1 체류 시간 = 11.87분 (키랄팩 IC, 4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/0.1% DEA/90% CO_2 ; 유량 조건: 2.0 mL/분, 150 bar, 40°C; 파장: 220 nm).

[0714]

LCMS (방법 B) R_t = 0.96분, m/z = 283.2 (M+H).

[0715]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.52 (d, J =2.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.14 (d, J =8.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.29 (m, 5H), 2.34 - 2.05 (m, 2H), 1.50 - 1.44 (m, 9H).

[0716]

화합물 74c. tert-부틸 3-(5-클로로피리딘-2-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트

[0717]

화합물 74b (110 mg, 0.38 mmol) 및 4N HCl/디옥산 (1.0 mL, 4.0 mmol)을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 화합물 74c (89 mg, 0.35 mmol, 91% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0718]

LCMS (방법 B) R_t = 0.47분, m/z = 183.1 (M+H).

[0719]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.24 - 6.97 (m, 1H), 6.83 - 6.56 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.54 (br. s., 2H), 1.85 - 1.57 (m, 1H), 1.53 - 1.14 (m, 1H).

[0720]

실시예 74. (6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일)(3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-일)메탄

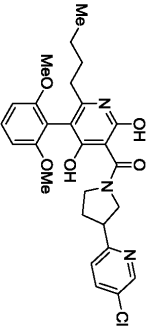
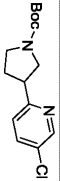
[0721] 실시예 74를 실시예 1에 기재된 방법을 사용하여 화합물 1d 및 화합물 74c로부터 제조 (35% 수율)하였다.

[0722] LCMS (방법 B) Rt = 0.89분, m/z = 512.3 (M+H).

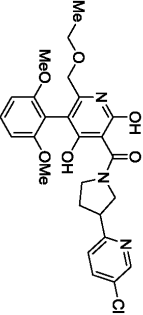
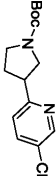
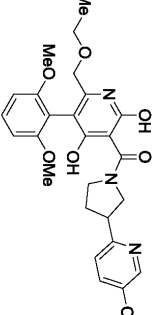
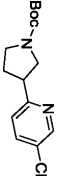
[0723] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (br. s., 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.66 (br. s., 10H), 2.89 (s, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 1H), 2.08 (br. s., 3H), 1.37 - 1.22 (m, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.69 - 0.50 (m, 3H). 인간 APJ cAMP EC₅₀ 효력 범위 A.

[0724] 하기 화합물, 실시예 75 내지 실시예 87을 실시예 74에 기재된 일반적 절차에 의해 제조하였다.

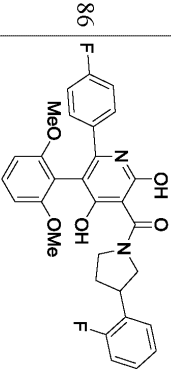
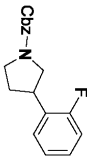
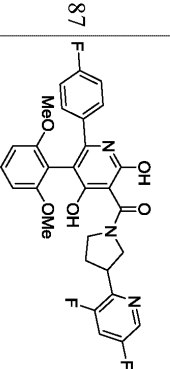
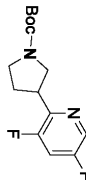
[0725] 표 3

구분	구조	명칭	체류 시간 (분)을 갖는 키랄 아민 중간체	NMR	Rt(분) 방법 M+H	APJ cAMP P EC ₅₀ (nM)
75		6-부틸-3-[3-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	 Rt = 2.84, 이정질체 2) 헬콘 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ , 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 (br. s., 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.66 (br. s., 10H), 2.89 (s, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 1H), 2.08 (br. s., 3H), 1.37 - 1.22 (m, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.69 - 0.50 (m, 3H)	0.89 A 512.3	A

[0726]

76		3-[3-(5-클로로피롤리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올	 <p>Rt = 3.85, 이성질체 1) 헬코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터); 이동상: 10% IPA/90% CO₂; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (br. s, 1H), 7.88 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.89 (br. s, 2H), 3.67 (br. s, 6H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 1.92 (m, 1H), 0.97 (br. s, 3H)	0.81 A 514.3	A
77		3-[3-(5-클로로피롤리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올	 <p>Rt = 2.84, (이성질체 2) 헬코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터); 이동상: 10% IPA/90% CO₂; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (br. s, 1H), 7.88 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.89 (br. s, 2H), 3.67 (br. s, 6H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 1.92 (m, 1H), 0.97 (br. s, 3H)	0.81 A 514.3	A

84		3-[3-(3,5-디플루오로피롤리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올		Rt = 4.80, (이성질체 1) 헬코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터); 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (br. s, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.46 (m, 10H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 0.97 (t, J=6.6 Hz, 3H)	0.83 A 516.0	A
85		3-[3-(3,5-디플루오로피롤리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올		Rt = 3.86, (이성질체 2) 헬코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터); 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (br. s, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.46 (m, 10H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 0.97 (t, J=6.6 Hz, 3H)	0.83 A 516.0	A

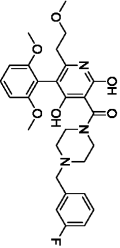
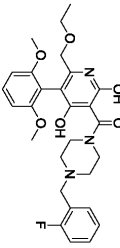
	(5-(2,6-디페톡시페닐)-6-(4-플루오로페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일)(3-(2-플루오로페닐)피리딘-1-일)페타논	 Rt = 10.65 (이성질체 1) 키랄팩 IF, 4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 15% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 2.0 mL/분, 150 bar, 40°C, 파장: 220 nm	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.45 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 5H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.53 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.92 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.64 (br s, 2H), 3.56 (s, 6H), 3.40-3.45 (m, 1H), 2.27 (br s, 1H), 2.07 (br s, 1H)	1.62 A 532.9	A
	(3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피리딘-1-일)(5-(2,6-디페톡시페닐)-6-(4-플루오로페닐)-2,4-디히드록시피리딘-3-일)페타논	 Rt = 3.86, 이성질체 2) 헬코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40°C, 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (br s, 2H), 7.02 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 2.28 (br s, 1H), 2.14 (br s, 1H)	1.53 A 552.1	A

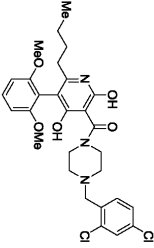
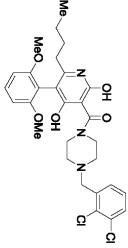
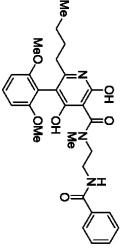
[0732]

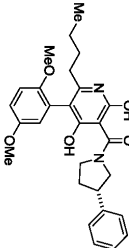
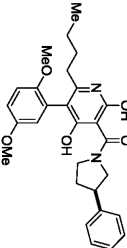
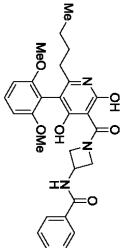
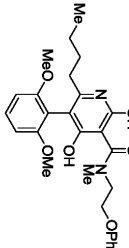
[0733]

하기 화합물, 실시예 88 내지 실시예 123, 및 실시예 153-154를 실시예 1에 기재된 일반적 절차에 의해 제조하였다.

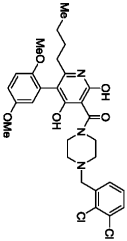
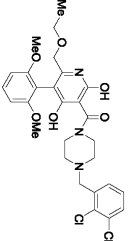
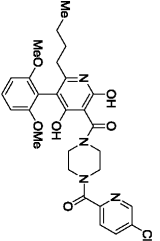
표 4

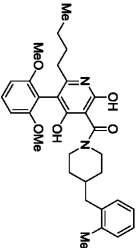
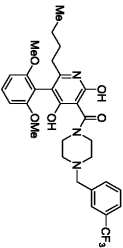
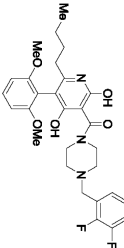
실시예 번호	구조	명칭	NMR	Rf(분) 방법 M+H	인간 cAMP EC50
88		5-(2,6-디테르부시페닐)-3-{4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-6-(2-메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.46 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.10 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.58-2.54 (m, 3H), 2.43 (br. s., 4H), 2.39 (br s, 1H), 2.35 (t, J=7.2 Hz, 2H)	1.39 A 526.3	C
89		5-(2,6-디테르부시페닐)-6-(에톡시페닐)-3-{4-[(2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.44 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.3 Hz, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.58 (s, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 4H), 2.45 (br. s., 4H), 1.92 (s, 2H), 0.99 (t, J=6.9 Hz, 3H)	1.47 A 526.1	A

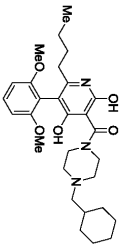
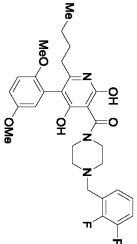
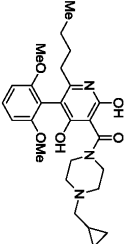
93		6-부틸-3-{4-[(2,4- 디클로로페닐)페틸]피페리 진-1-카르보닐}-5-(2,6- 디메톡시페닐)피리딘-2,4- 디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.49 (m, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 8H), 2.05 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.38 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 0.96 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.66 A 574.0	A
94		6-부틸-3-{4-[(2,3- 디클로로페닐)페틸]피페리 진-1-카르보닐}-5-(2,6- 디메톡시페닐)피리딘-2,4- 디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.62 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.15 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.77- 3.66 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.63-3.49 (m, 1H), 2.59 - 2.38 (m, 8H), 2.04 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 2H), 1.10 - 0.96 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.94 A 574.0	A
95		N-(2-{1-[6-부틸-5-(2,6- 디메톡시페닐)-2,4- 디히드록시피리딘-3-일]-N- 메틸포름아미도}에틸)벤즈 아미드	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.45 (br s, 6H), 2.93 (br. s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.07 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 1.22 (s, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.42 A 508.2	B

96		6-부틸-5-(2,5-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]페리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (d, J=6.6 Hz, 4H), 7.24 (br. s., 1H), 7.03 - 6.85 (m, 2H), 6.66 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (br. s., 3H), 2.55 (s, 4H), 2.36 - 1.92 (m, 4H), 1.35 (br. s., 2H), 1.23 (s, 1H), 1.09 (br. s., 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.76 A 477.4	A
97		6-부틸-5-(2,5-디메톡시페닐)-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]페리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (d, J=6.6 Hz, 4H), 7.24 (br. s., 1H), 7.03 - 6.85 (m, 2H), 6.66 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (br. s., 3H), 2.55 (s, 4H), 2.36 - 1.92 (m, 4H), 1.35 (br. s., 2H), 1.23 (s, 1H), 1.09 (br. s., 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.76 A 477.4	A
98		N-{1-[6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시페리딘-3-카르보닐]아제티딘-3-일}벤즈아미드	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 14.94 - 14.57 (m, 1H), 11.81 - 10.94 (m, 1H), 9.25 - 8.85 (m, 1H), 8.05 - 7.81 (m, 2H), 7.62 - 7.45 (m, 3H), 7.41 - 7.22 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.81 - 4.57 (m, 2H), 4.47 - 4.26 (m, 2H), 4.13 - 3.95 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.41 - 1.24 (m, 2H), 1.14 - 0.98 (m, 2H), 0.66 (s, 3H)	0.88 D 506.3	A
99		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(2-페녹시에틸)페리딘-3-카르복스아미드	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.37 - 7.22 (m, 3H), 6.92 (t, J=7.2 Hz, 3H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.13 (br. s., 2H), 3.64 (br. s., 6H), 3.02 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.64 A 481.0	B

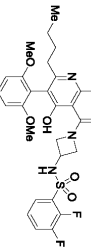
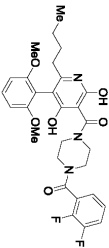
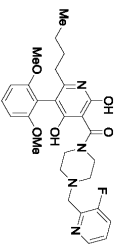
100		6-부틸-3-{4-[5-클로로페리딘-2-일)옥시]피페리딘-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)페리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 (br. s., 1H), 7.78 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.29 (br. s., 1H), 2.55 (s, 4H), 2.13 - 1.94 (m, 4H), 1.69 (br. s., 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.10 - 0.98 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.78 A 542.1	A
101		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(피리딘-2-일)페릴]피페리딘-1-카르보닐]페리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.19 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.63-3.39 (m, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.45 (br. s., 4H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.11 - 0.94 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.23 A 507.0	A
102		6-부틸-N-{2-[5-클로로-3-플루오로페리딘-2-일)아미노]에틸}-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시-N-메틸페리딘-3-카르복사아미드	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.89 - 7.74 (m, 1H), 7.56 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.64 (br. s., 6H), 3.48 (br. s., 2H), 2.91 (br. s., 3H), 2.55 (s, 2H), 2.03 (d, J=7.5 Hz, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 2H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.65 A 533.1	B

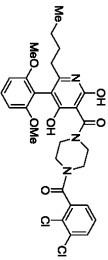
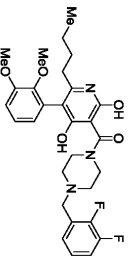
103		6-부틸-3-{4-[(2,3-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,5-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.65 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 1H), 7.05 - 6.80 (m, 2H), 6.62 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.68 (br s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.55 (s, 4H), 2.46 (br s, 4H), 2.23 - 2.02 (m, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 2H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.93 A 574.4	A
104		3-{4-[(2,3-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.67 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.80 - 3.53 (m, 8H), 3.23 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.05 - 2.85 (m, 4H), 2.55 (s, 4H), 1.15 (t, J=7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 3H)	1.65 A 576.3	A
105		6-부틸-3-{4-(5-클로로피리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.85 - 8.53 (m, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.63 (br s, 6H), 2.55 (br s, 8H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.0 Hz, 3H)	1.43 A 555.1	A

106		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-{4-[(2-페틸페닐)페틸]피리딘-1-카르보닐}피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.02 (m, 4H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.78 (br. s., 1H), 2.60 - 2.43 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.74 (br. s., 1H), 1.59 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.36 - 1.14 (m, 5H), 1.11 - 0.98 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.2 Hz, 3H)	2.07 A 519.4	A
107		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]페틸}피페라진-1-카르보닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.82 (dd, J=16.7, 7.7 Hz, 2H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.33 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.42 (br. s., 2H), 3.63 (br. s., 6H), 2.63 - 2.42 (m, 8H), 2.07 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.827 A 574.9	C
108		6-부틸-3-{4-[(2,3-디플루오로페닐)페틸]피페라진-1-카르보닐}-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (t, J=8.3 Hz, 2H), 7.27 - 7.08 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.65 (m, 4H), 3.51 - 3.25 (m, 4H), 2.42 (br. s., 4H), 2.04 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 0.95 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.39 B 542.4	A

109		6-부틸-3-[4-(시클로헥실메틸)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.32 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.55 (s, 4H), 2.34 (br. s., 4H), 2.14 - 1.97 (m, 4H), 1.73 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 3H), 1.48 (br. s., 1H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 3H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.83 (q, J=11.0 Hz, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.40 B 512.2	B
110		6-부틸-3-[4-(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카르보닐]-5-(2,5-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.34 (q, J=8.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 7.04 - 6.86 (m, 2H), 6.65 (d, J=2.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.43 (br. s., 4H), 2.24 - 2.02 (m, 2H), 1.34 (quin, J=7.4 Hz, 2H), 1.13 - 0.99 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.59 A 542.1	A
111		6-부틸-3-[4-(시클로프로필메틸)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.33 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.08 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.53 (d, J=19.7 Hz, 8H), 2.08 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.44 - 1.23 (m, 2H), 1.15 - 0.96 (m, 3H), 0.75 - 0.58 (m, 5H), 0.38 (d, J=3.8 Hz, 2H)	1.13 A 470.0	B

115		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[(3-(3-플루오로페닐)-2-옥소-2H-피리딘-5-일)아세트아미드]-2,4-디히드로나프틸-1-카르복사이드	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.08 (br. s., 1H), 6.69 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.40 (br. s., 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.39 (br. s., 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.71 - 3.45 (m, 6H), 2.08 (br. s., 2H), 1.29 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.14 - 0.96 (m, 2H), 0.63 (t, J=6.8 Hz, 3H)	2.0 A 498.0	A
116		6-부틸-3-[(2,3-디플루오로페닐)메톡시]아세트아미드]-5-(2,6-디메톡시페닐)-피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.41 (q, J=8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.42 (br. s., 2H), 4.26 (br. s., 2H), 3.81 (br. s., 1H), 3.66 (s, 6H), 2.08 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.39 - 1.22 (m, 2H), 1.12 - 0.97 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	2.03 B 529.1	A
117		6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-N-(2-(2-플루오로페닐)에틸]-2,4-디히드록시-N-프로필피리딘-3-카르복사이드	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.38 - 7.21 (m, 2H), 7.10 (br. s., 3H), 6.66 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.60 (br. s., 6H), 3.32 (br. s., 2H), 2.93 - 2.72 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.05 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.52 (br. s., 2H), 1.29 (br. s., 2H), 1.06 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.93 - 0.70 (m, 3H), 0.65 (t, J=6.7 Hz, 3H)	1.93 A 511.0	C

118		N-{1-[6-(6- ^{부틸} -5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시페리딘-3-카르보닐]아제티딘-3-일}-2,3-디플루오로벤젠-1-술폰아미드	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.43 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.19 (br s, 3H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.47 (br s, 1H), 2.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.86 B 578.1	A
119		6- ^{부틸} -3-[4-(2,3-디플루오로벤조일)피페라진-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.64 - 7.44 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.9 Hz, 3H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.59 (br s, 6H), 2.55 (s, 8H), 2.06 (br s, 2H), 1.27 (br s, 2H), 1.04 (br s, 2H), 0.71 - 0.53 (m, 3H)	1.57 B 556.4	A
120		6- ^{부틸} -5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-카르보닐	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.64 (br s, 6H), 2.55 (s, 4H), 2.46 (br s, 4H), 2.04 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.37 - 1.18 (m, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 2H), 0.61 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.68 D 525.08	A

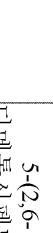
153		6-부틸-3-[4-(2,3- 디클로로벤조일)피페리딘-1- 카르보닐]-5-(2,6- 디메톡시페닐)피리딘-2,4- 디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.76 - 6.52 (m, 2H), 3.67 (br s, 6H), 3.17 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 4H), 2.53 (d, <i>J</i> =19.1 Hz, 4H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.36 - 1.18 (m, 2H), 1.03 (br. s., 2H), 0.62 (br. s., 3H)	1.63, A 588.1	A
154		6-부틸-3-[4-(2,3- 디클로로벤조일)메틸]피페 리딘-1-카르보닐]-5-(2,3- 디메톡시페닐)피리딘-2,4- 디올	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 7.12 - 6.94 (m, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (br s, 3H), 3.56 (br. s., 4H), 2.55 (s, 2H), 2.42 (br. s., 4H), 2.24 - 2.00 (m, 2H), 1.35 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)	1.55, A 542.0	A

[0747]

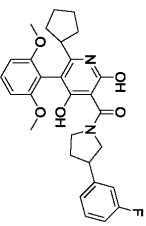
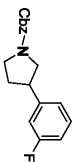
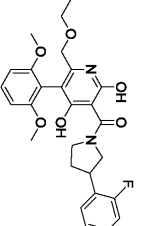
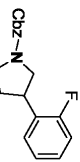
[0748] 하기 화합물, 실시예 124 내지 실시예 129를 실시예 74 에 기재된 일반적 절차에 의해 제조하였다.

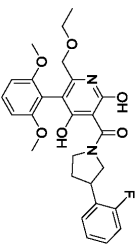
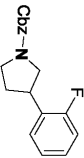
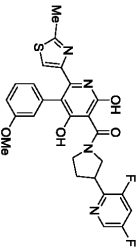
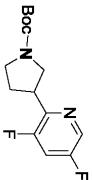
[0749]

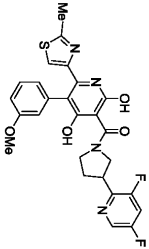
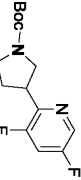
丑 5

인간 cAMP EC50	Rt(분) 방법 M+H	NMR	체류 시간 (분)을 갖는 키랄 아민 중간체	명칭	구조	실시 예 번호
A	497.3 A 1.44	¹ H NMR (500MHz, DMSO- d6) δ 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.15 (br s, 2H), 7.05 (t, J=8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.88 (br s, 1H), 3.69 (br s, 6H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.42 (br s, 1H), 3.24 (br s, 2H), 3.16 (br s, 1H), 2.56-2.53 (m, 3H), 2.26 (br s, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 0.00-0.93 (m = 3H)	 <p>5-(2,6- 디메틸시페닐)-6- (에톡시메틸)-3- [3-(3- 플루오로페닐)- 롤리딘-1- 카르복실]피리딘 -2,4-디올</p> <p>Chz-N Rt = 10.72 (이정질체 2) 헬코-O 1 (R,R), 4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 15% IPA/85% CO₂; 유량 조건: 2.0 mL/분, 150 bar, 40°C, 파장: 220 nm</p>	124		

[0750]

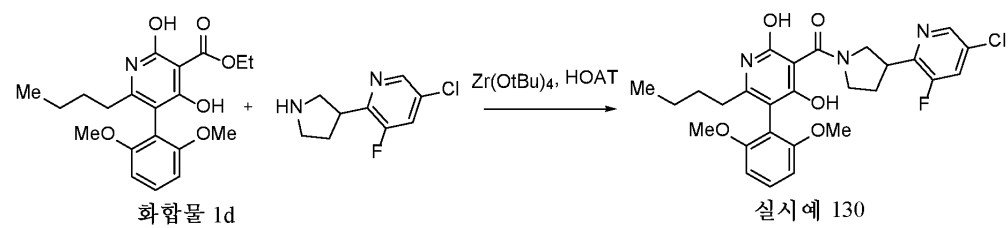
125		6-시클로펜틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-3-[3-(3-플루오로페닐)-1-클리딘]-2,4-디올	 Cbz-N Rt = 10.72 (이성질체 2) 웰크-O 1 (R,R), 4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 15% IPA/85%CO₂; 유량 조건: 2.0 mL/분, 150 bar, 40°C, 파장: 220 nm	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.36 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 3H), 7.06 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.2 Hz, 3H), 3.65 (br. s., 1H), 3.40 (br. s., 1H), 2.51 (br. s., 6H), 2.43 (br. s., 2H), 2.25 (br. s., 2H), 2.01 (br. s., 2H), 1.66 (br. s., 5H), 1.59 (br. s., 3H), 1.33 (br. s., 3H)	1.79 A 507.1	B
126		5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시페닐)-3-[3-(2-플루오로페닐)-1-클리딘]-2,4-디올	 Cbz-N Rt = 10.65 (이성질체 2) 키랄팩 IF, 4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 15% IPA/90% CO₂; 유량 조건: 2.0 mL/분, 150 bar, 40°C, 파장: 220 nm	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.74 - 3.35 (m, 5H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.51 (br. s., 6H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 1.77 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.0 Hz, 3H)	0.89 D 497.4	A

127		5-(2,6-디메틸시페닐)-6-(에톡시페닐)-3-[3-(2-플루오로페닐)-1-피리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올	 Cbz-N Rt = 10.65 (이성질체 1) 키랄팩 IF, 4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 15% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 2.0 mL/분, 150 bar, 40°C, 파장: 220 nm	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.74 - 3.35 (m, 5H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.51 (br. s., 6H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 1.77 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.0 Hz, 3H)	0.89 D 497.4	A
128		3-[3-(3,5-디플루오로페닐)-1-피리딘-1-카르보닐]-5-(3-페톡시페닐)-6-(2-페톡시페닐)-1,3-티아졸-4-일]피리딘-2,4-디올	 Boc-N (이성질체 1) Rt = 4.80, 헬릭 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br. s., 1H), 8.05 - 7.82 (m, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 1H), 6.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.57 (m, 3H), 4.14 - 3.70 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (br. s., 2H), 2.63 (br. s., 3H), 2.34 - 2.09 (m, 2H)	1.37 A 525.2	B

129		3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(3-페톡시페닐)-6-(2-페틸-1,3-티아졸-4-일)피리딘-2-온	 Boc- (이성질체 2) Rt = 3.86, 헬릭스 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터); 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량: 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br. s, 1H), 8.05 - 7.82 (m, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 1H), 6.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.57 (m, 3H), 4.14 - 3.70 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (br. s, 2H), 2.63 (br. s, 3H), 2.34 - 2.09 (m, 2H)	1.37 A 525.2	A
-----	---	---	--	---	-----------------	---

[0753]

[0754] 실시예 130. 6-부틸-3-[3-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온



[0755]

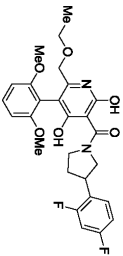
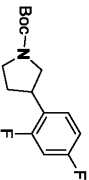
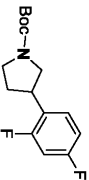
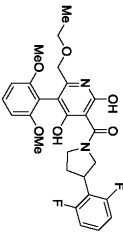
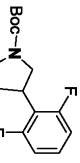
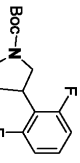
[0756] 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAT, 6.5 mg, 0.048 mmol) 및 지르코늄 (IV) tert-부톡사이드 (0.02 mL, 0.05 mmol)를 톨루엔 (1.5 mL) 중 화합물 1d 및 5-클로로-3-플루오로-2-(피롤리딘-3-일)피리딘 (화합물 74c의 제조에 기재된 일반적인 경로를 사용하여 키랄 tert-부틸 3-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트, 이성질체 2, Rt = 8.20, 키랄 분석용 HPLC: 헬

코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO₂; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40°C; 파장: 220 nm.)로부터 제조함)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 가열하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 냉각 되도록 하고, 1N HCl (4 mL)로 희석하고, DCM (3 x 5 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 하기 조건에 의해 정제용 LC/MS를 통해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19x200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA; 구배: 25분에 걸쳐 20-60% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 실시예 130 (13 mg, 31% 수율)을 수득하였다.

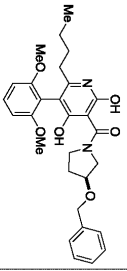
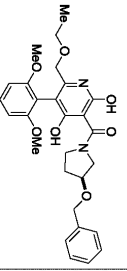
[0757] LCMS (방법 D) Rt = 0.98, m/z = 530.0 (M+H).

[0758] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.32 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.93-3.70 (m, 2H), 3.65-3.38 (m, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.14 - 0.98 (m, 2H), 0.64 (t, J=6.6 Hz, 3H). 인간 cAMP 효력 범위 A

[0759] 하기 화합물, 실시예 131 내지 실시예 137을 실시예 130에 기재된 일반적 절차에 의해 제조하였다.

132		3-[3-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온	 Boc-N  Rt = 2.78 (이성질체 2) 키랄팩 IC, 4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 45 °C; 파장: 220 nm	¹ H NMR (500MHz, METHANOL-d ₄) δ 7.49 - 7.34 (m, 2H), 6.96 (br. s., 2H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.86 - 3.58 (m, 11H), 3.42 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.15 (br. s., 3H)	0.90 D 515.2	A
133		3-[3-(2,6-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(에톡시메틸)-4-히드록시-1,2-디히드로피리딘-2-온	 Boc-N  Rt = 4.85, (이성질체 2) 헬릭 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, METHANOL-d ₄) δ 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.01 - 3.59 (m, 11H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 2.56 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 1H), 1.15 (br. s., 3H)	0.89 D 515.1	A

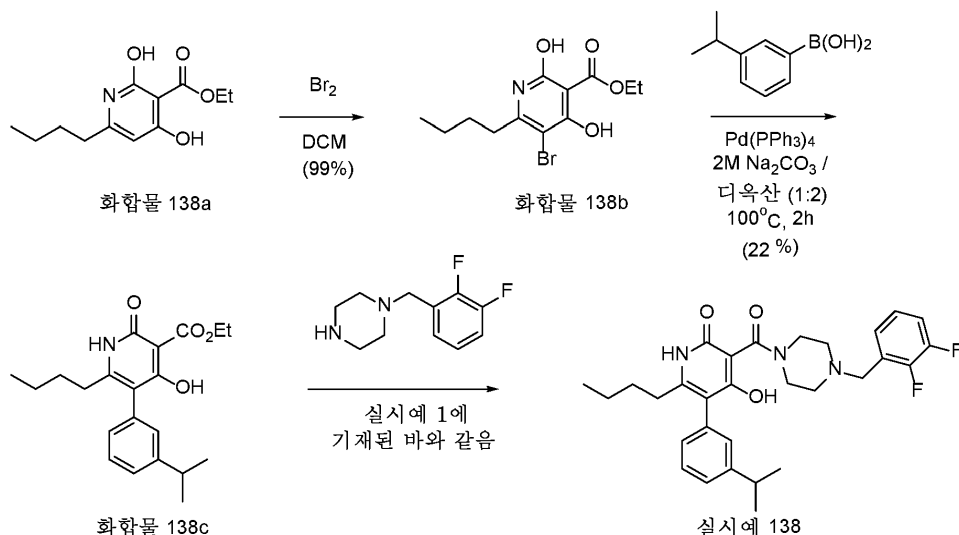
134		3-[3-(2,6- 디플루오로페닐)피 롤리딘-1- 카르보닐]-5-(2,6- 디메톡시페닐)-6- (4-클로로페닐)-4- 히드록시-1,2- 디히드로피리딘-2- 온		Rt = 4.11, (이성질체 1) 헬코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, METHANOL-d ₄) δ 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.01 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 2.56 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 1H), 1.15 (br. s., 3H)	0.89 D 515.1	A
135		6-부틸-3-[3-(5- 클로로-3- 플루오로피리딘-1- 일)피롤리딘-1- 카르보닐]-5-(2,6- 디메톡시페닐)-4- 히드록시-1,2- 디히드로피리딘-2- 온		Rt = 6.80, (이성질체 1) 헬코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.32 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.93 - 3.38 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.14 - 0.98 (m, 2H), 0.64 (t, J=6.6 Hz, 3H)	0.98 D 530.0	A

136		3-[(3S)-3-(벤질옥시)피롤리딘-1-카르보닐]-6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	키랄 상염용 시약	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.67 - 7.16 (m, 7H), 6.69 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.51 (br. s, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 4H), 2.55 (s, 6H), 2.16 - 1.89 (m, 4H), 1.39 - 1.24 (m, 2H), 1.07 (d, J=7.2 Hz, 2H), 0.64 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.93 B 507.1	A
137		3-[(3S)-3-(벤질옥시)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(2,6-디메톡시페닐)-6-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	키랄 상염용 시약	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.52 - 7.19 (m, 6H), 6.85 - 6.50 (m, 2H), 4.63 - 4.41 (m, 2H), 4.20 (br. s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.78 - 3.52 (m, 10H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H)	0.94 D 507.1	B

[0764]

[0765]

실시예 138. 6-부틸-5-(3-에틸페닐)-4-히드록시-3-{5-[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-1,2-디히드로피리딘-2-온



[0766]

[0767] 화합물 138a. 에틸 5-브로모-6-부틸-2,4-디히드록시니코티네이트

[0768] 브로민 (0.55 mL, 11 mmol)을 DCM (40 mL) 중 화합물 138a (1.7 g, 7.1 mmol; W2007/197478에 기재된 바와 같이 제조함)에 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 용리에 의해 0 내지 5% 메탄올/DCM을 사용하여 정제하여 화합물 138b (2.2 g, 99% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0769] LCMS (방법 D) Rt = 0.90분, m/z = 320.0 [M+H]⁺.

[0770] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 14.28 (s, 1H), 12.09 - 11.75 (m, 1H), 4.45 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.71 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 5H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0771] 화합물 138b. 에틸 6-부틸-4-히드록시-5-(3-이소프로필페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트

[0772] 2M Na₂CO₃ (2 mL) / 디옥산 (4 mL) 중 화합물 138a (100 mg, 0.31 mmol), (3-이소프로필페닐)보론산 (77 mg, 0.47 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (110 mg, 0.094 mmol)를 질소로 퍼징하고, 100°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, DMF/메탄올로 희석하고, 역상 HPLC (페노메넥스 루나 악시아 5 마이크로미터 C18, 30X100 mm, 10분에 걸쳐 30에서 100% B, 5분 유지 시간, 용매 A: 90% 물 / 10% 메탄올 / 0.1% TFA, 용매 B: 90% 메탄올 / 10% 물 / 0.1% TFA, 유량 40mL/분; 254에서의 검출기)에 의해 정제하여 화합물 138b (25 mg, 22% 수율)를 분리하였다.

[0773] LCMS (방법 D). Rt = 1.05, m/z = 384.0 [M+H]⁺.

[0774] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.50 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 7.15 - 6.96 (m, 2H), 4.48 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.97 (dt, J=13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.48 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.45 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 8H), 0.81 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[0775] 실시예 138. 6-부틸-5-(3-에틸페닐)-4-히드록시-3-{5-[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-1,2-디히드로피리딘-2-온

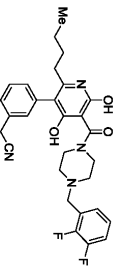
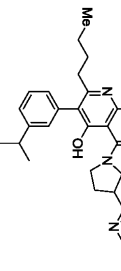
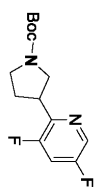
[0776] 실시예 138을 실시예 1에 기재된 바와 같은 방법에 의해 화합물 138b로부터 제조하였다 (8.5%).

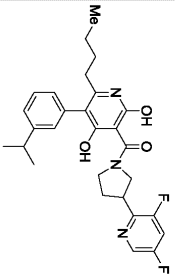
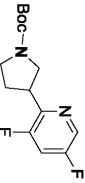
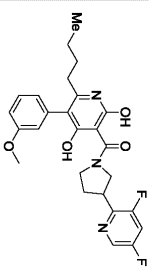
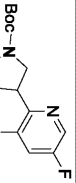
[0777] LCMS (방법 A). Rt = 2.23, m/z = 524.0 [M+H]⁺.

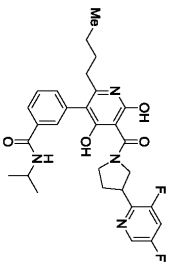
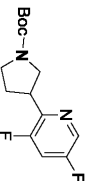

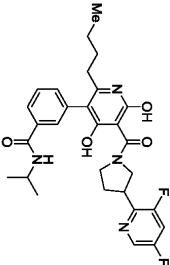
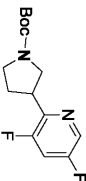

[0778] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 - 7.15 (m, 5H), 7.08 - 6.92 (m, 2H), 3.26 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.76 (m, 1H), 2.53 (m, 8H), 2.19 (br. s., 2H), 1.47 - 1.33 (m, 2H), 1.28 - 1.14 (m, 6H), 1.13 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Hz, 3H). 인간 cAMP 효력 범위 A.

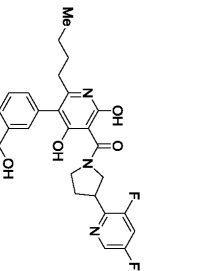
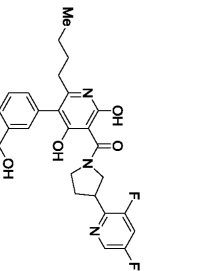
[0779] 하기 화합물, 실시예 139 내지 실시예 147을 실시예 138 및 74에 기재된 일반적 절차에 의해 제조하였다.

표 7

실시예 번호	구조	명칭	체류 시간 (분)을 갖는 키랄 아민 중간체	NMR	R _t (분) 방법 M+H	인간 cAMP EC ₅₀
139		2-[3-(2-부틸-5-{4- 디플루오로페닐}메틸) 피페리딘-1- 카르보닐]-4,6- 디히드록시피리딘-3- 일)페닐]아세트나트륨	비키랄	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.59 - 7.01 (m, 7H), 4.51 - 4.23 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.53 (m, 8H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 1.50 - 1.33 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 2H), 0.68 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.42 A 521.3	A
140		6-부틸-3-[3-(3,5- 디플루오로피리딘-2- 일)피롤리딘-1- 카르보닐]-5-[3- (프로판-2- 일)페닐]피리딘-2,4- 디올	 Boc- F R _t = 3.86, (이성질체 2) 헬코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.41 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 2H), 4.06 - 3.29 (m, 5H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.33 - 2.04 (m, 4H), 1.39 (br. s., 2H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.08 (d, J=6.9 Hz, 2H), 0.71 - 0.59 (m, 3H)	2.17 A 496.1	A

141		6-tert-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-1-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(4-프로판-2-일)페닐]피리딘-2,4-디올	 Boc-N-(2-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피리딘-2-일 Rt = 4.80, (이성질체 1) 헬릭스 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량: 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.41 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 2H), 4.06 - 3.29 (m, 5H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.33 - 2.04 (m, 4H), 1.39 (br. s., 2H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.08 (d, J=6.9 Hz, 2H), 0.71 - 0.59 (m, 3H)	2.17 A 496.1	A
142		6-tert-부틸-3-[3-(3,5-디플루오로피리딘-1-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-(3-메톡시페닐)피리딘-2,4-디올	 Boc-N-(2-(2-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피리딘-2-일 Rt = 4.80, (이성질체 1) 헬릭스 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량: 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br. s., 1H), 8.02 - 7.76 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 - 6.83 (m, 1H), 6.84 - 6.62 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.53 (br. s., 5H), 2.25 (br. s., 4H), 1.39 (br. s., 2H), 1.10 (d, J=6.9 Hz, 2H), 0.68 (t, J=6.8 Hz, 3H)	1.88 B 484.0	A

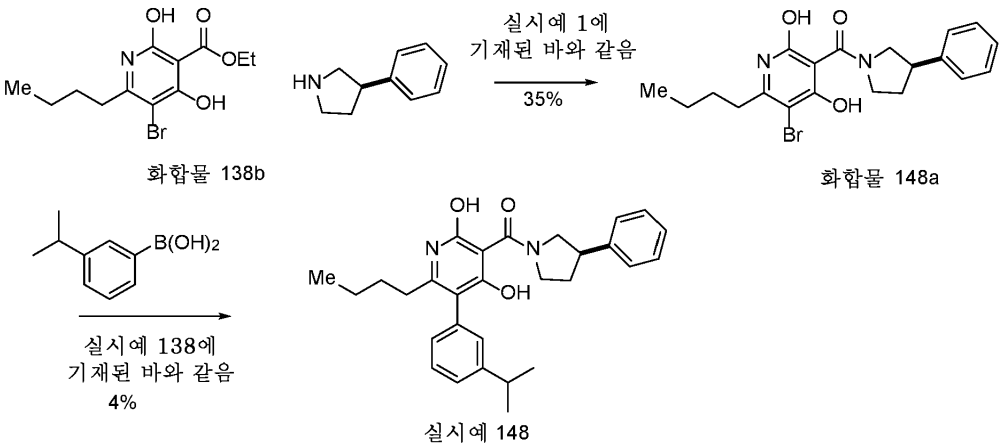
145		3-{2-부틸-5-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-4,6-디히드록시피리딘-3-일}-N-(프로판-2-일)벤즈아미드	 <p>Boc-N  Rt = 3.86, (이성질체 2) 헬코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터); 이동상: 10% IPA/90% CO₂; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 8.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.36 (m, 5H), 2.24 (d, J=7.3 Hz, 4H), 1.41 (br. s., 2H), 1.22 - 1.06 (m, 8H), 0.67 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.62 A 539.2 A	
146		3-{2-부틸-5-[3-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-4,6-디히드록시피리딘-3-일}-N-(프로판-2-일)벤즈아미드	 <p>Boc-N  Rt = 4.80, (이성질체 1) 헬코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터); 이동상: 10% IPA/90% CO₂; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 8.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.36 (m, 5H), 2.24 (d, J=7.3 Hz, 4H), 1.41 (br. s., 2H), 1.22 - 1.06 (m, 8H), 0.67 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.62 A 539.2 A	

147		6-부틸-3-[3-(3,5-디메틸-5-옥소피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(4-하이드록시페닐)페닐]피리딘-2,4-디올		Boc-N (이성질체 1) Rt = 4.80, 헬릭스 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO ₂ ; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40 °C; 파장: 220 nm.	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.38 - 7.17 (m, 2H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (s, 5H), 2.32 - 2.03 (m, 4H), 1.39 (br. s., 2H), 1.10 (br. s., 2H), 0.68 (br. s., 3H)	1.27 A 484.2	A
-----	---	---	---	--	--	-----------------	---

[0785]

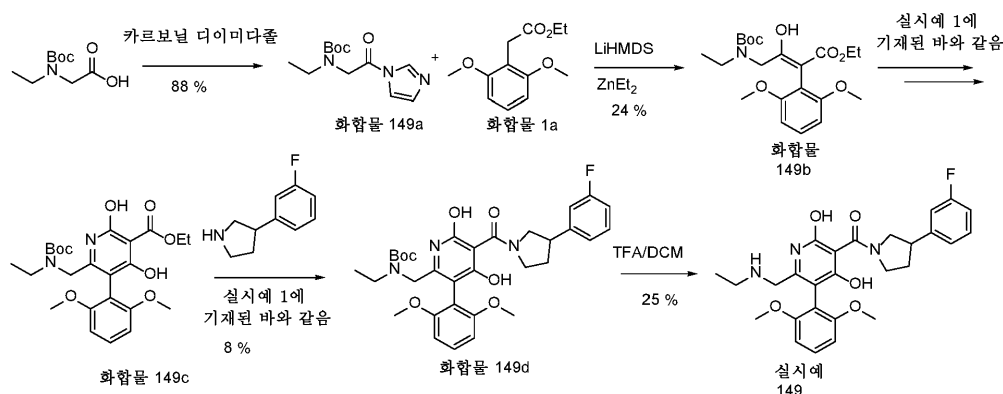
[0786]

실시예 148. 6-부틸-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(프로판-2-일)페닐]피리딘-2,4-디올



[0787]

- [0788] 화합물 148a. (R)-(5-브로모-6-부틸-2,4-디히드록시피리딘-3-일)(3-페닐피롤리딘-1-일)메탄올
- [0789] 화합물 148a (35% 수율)를 실시예 1에 기재된 바와 같은 방법에 의해 화합물 138b로부터 제조하였다.
- [0790] LCMS (방법 D). $R_t = 0.97$, $m/z = 421.0$ $[M+H]^+$.
- [0791] 1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 - 7.21 (m, 5H), 4.10 - 3.64 (m, 4H), 3.42 (br. s., 1H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 2.37 (br. s., 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.71 (quin, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.46 (dq, $J=14.8$, 7.4 Hz, 2H), 1.06 - 0.89 (m, 3H).
- [0792] 실시예 148. 6-부틸-3-[(3R)-3-페닐피롤리딘-1-카르보닐]-5-[3-(프로판-2-일)페닐]피리딘-2,4-디올
- [0793] 실시예 148을 실시예 138에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 화합물 148a로부터 제조하였다 (4% 수율).
- [0794] LCMS (방법 D). $R_t = 2.31$, $m/z = 459.0$ $[M+H]^+$.
- [0795] 1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 - 7.18 (m, 7H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 3.89 - 3.32 (m, 4H), 2.90 (br. s., 1H), 2.24 (br. s., 3H), 2.11 - 1.90 (m, 1H), 1.40 (br. s., 2H), 1.26 - 1.14 (m, 7H), 1.08 (br. s., 2H), 0.66 (br. s., 3H). 인간 cAMP 효력 범위 A.
- [0796] 실시예 149. 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-[(에틸아미노)메틸]-3-[3-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올



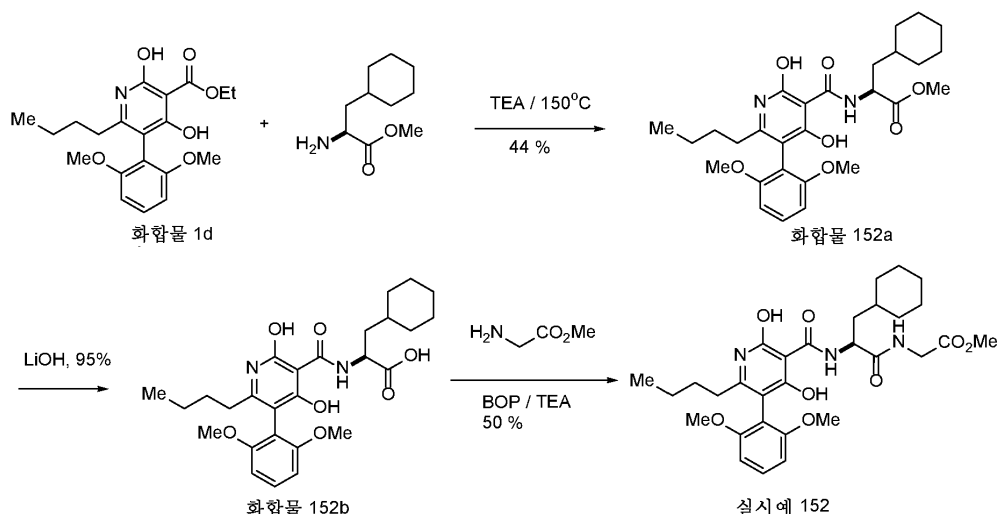
- [0797]
- [0798] 화합물 149a. tert-부틸 (2-(1H-이미다졸-1-일)-2-옥소에틸)(에틸)카르바메이트
- [0799] 카르보닐 디이미다졸 (176 mg, 1.10 mmol)을 THF (10 mL) 중 2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)아세트산 (200 mg, 0.98 mmol)에 실온에서 첨가하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 H₂O로 세척하고, 유기부를 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 149a를 황색 오일 (220 mg, 88% 수율)로서 수득하였다.
- [0800] LCMS (방법 E) $R_t = 1.57$ 분, $m/z = 252.2$ $[M+H]^+$.
- [0801] 1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.24 (br. s., 1H), 7.52 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.45 (br. s., 1H), 3.47 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 1H), 1.52 (s, 5H), 1.45 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.40 (br. s., 3H), 1.24 - 1.08 (m, 3H)
- [0802] 화합물 149b. 에틸 4-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)-2-(2,6-디메톡시페닐)-3-옥소부타노에이트
- [0803] LiHMDS (1.0 mL, 1.0 mmol, THF 중 1M 용액)을 THF (1 mL) 중 화합물 1a (160 mg, 0.71 mmol)에 첨가하고, -78 °C로 냉각시켰다. 10분 후, 반응 혼합물을 실온에서 교반되도록 하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 -78 °C로 다시 냉각시키고, 디에틸아연 (2M 용액, 0.5 mL, 1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20 °C로 40분의 기간에 걸쳐 가온되도록 하였다. THF (0.5 mL) 중 화합물 149a (217 mg, 0.856 mmol)를 첨가하고, 20분 후, 반응 혼합물을 1N HCl로 희석하고, DCM (2X)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 실리카 겔 크

로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 149b (70 mg, 24% 수율)를 수득하였다.

- [0804] LCMS (방법 E) R_t = 2.02분, m/z = 410.4 $[M+H]^+$.
- [0805] 1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 7.32 - 7.10 (m, 1H), 6.65 - 6.41 (m, 2H), 5.07 - 5.06 (m, 1H) 4.22 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.77 - 3.56 (m, 6H), 3.32 - 2.88 (m, 2H), 1.45 - 1.31 (m, 9H), 1.21 - 1.01 (m, 4H), 1.01 - 0.77 (m, 3H).
- [0806] 화합물 149c. 에틸 6-(((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)메틸)-5-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디히드록시니코티네이트
- [0807] 화합물 149c를 실시예 1에 기재된 일반적 방법을 사용하여 17% 수율로 화합물 149b로부터 제조하였다.
- [0808] LCMS (방법 E) R_t = 0.95분, m/z = 477.3 $[M+H]^+$.
- [0809] 1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 7.39 (t, J =8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J =8.5 Hz, 2H), 4.46 (q, J =7.2 Hz, 2H), 4.06 (br. s., 2H), 3.89 - 3.67 (m, 6H), 3.07 (d, J =6.9 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.47 - 1.41 (m, 3H), 0.91 (t, J =7.0 Hz, 3H).
- [0810] 화합물 149d. tert-부틸 ((3-(2,6-디메톡시페닐)-5-(3-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-4,6-디히드록시피리딘-2-일)메틸)(에틸)카르바메이트
- [0811] 화합물 149d를 화합물 149c 및 3-(3-플루오로페닐)피롤리딘으로부터 실시예 1 (8% 수율)에 기재된 방법을 사용하여 화합물 74c의 제조에 기재된 일반적 경로를 사용하여 키랄 tert-부틸 3-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트, 이성질체 2, R_t = 10.72, 키랄 분석용 HPLC: 헬코 (4.6 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 10% IPA/90% CO_2 ; 유량 조건: 3.0 mL/분, 140 bar, 40°C; 파장: 220 nm)로부터 제조함)을 사용하여 제조하였다.
- [0812] LCMS (방법 A) R_t = 1.96분, m/z = 596.0 $[M+H]^+$.
- [0813] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 (d, J =6.1 Hz, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.15 (br. s., 1H), 7.06 (t, J =8.2 Hz, 1H), 6.76 - 6.61 (m, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.65 (br. m., 3H), 2.89 - 2.73 (m, 3H), 2.51 (br. s., 6H), 2.26 (br. s., 1H), 1.98 - 1.89 (br. m., 2H), 1.33-1.26 (br. m., 9H), 0.75 (br. s., 3H)
- [0814] 실시예 149. 5-(2,6-디메톡시페닐)-6-[(에틸아미노)메틸]-3-[3-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐]피리딘-2,4-디올
- [0815] TFA (0.1 mL)를 DCM (1 mL) 중 화합물 149d (12 mg, 0.020 mmol)에 실온에서 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 하기 조건을 갖는 정제용 LC/MS에 의해 정제하여 실시예 149 (2.5 mg, 25%)을 수득하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 15분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분.
- [0816] LCMS (방법 A) R_t = 1.094분, m/z = 496.4 $[M+H]^+$.
- [0817] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, J =9.3 Hz, 2H), 7.07 (t, J =7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J =8.2 Hz, 2H), 3.68 (br s, 6H), 3.17 (br s, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.40-2.14 (m., 3H), 2.13 - 1.95 (m, 1H), 1.90 (br s, 3H), 0.85 (br s, 3H). 인간 cAMP 효력 범위 C.
- [0818] 하기 화합물, 실시예 150 내지 실시예 151을 실시예 149 및 74에 기재된 일반적 절차를 사용하여 제조하였다.

표 8

실시예 번호	구조	명칭	체류 시간 (분)을 갖는 키랄 아민 중간체	NMR	Rt (분) 방법 M+H	인간 cAMP EC ₅₀
150		5-(2,6-디메톡시페닐)-6-[(3-(3-(2,4-디하이드록시페닐)-1-페닐피롤리딘-1-일)프로판산)메틸]-2,4-디하이드록시페닐		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.41 (br. s., 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.19 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.67 (br. s., 6H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H) (2.33 (br s, 2H), 2.25 (br s, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.91 (br s, 3H), 0.88-0.81 (m, 3H)	1.26 B 495.9	B
151		5-(2,6-디메톡시페닐)-6-[(3-(3-(2,4-디하이드록시페닐)-1-페닐피롤리딘-1-일)프로판산)메틸]-2,4-디하이드록시페닐		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.40 (br. s., 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.69 (br s, 6H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.34 (br s, 2H), 2.34 (br s, 2H), 2.25 (br s, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.90 (br s, 3H), 0.88-0.81 (m, 3H)	1.10 A 496.3	B



[0822]

[0823]

화합물 152a. 메틸 (S)-2-(6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-4-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미도)-3-시클로헥실프로파노에이트

[0824]

DMF (2 mL) 중 화합물 1d (50 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 (S)-메틸 2-아미노-3-시클로헥실프로파노에이트 (30 mg, 0.16 mmol) 및 Et_3N (0.037 mL, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 반응 용기 내에서 1 시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 150°C 로 가열하고, 실온으로 냉각되게 하고, 진공 하에 농축하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 0.1M HCl로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (12 g) 칼럼에 첨가하고, 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시켰다. 화합물 152a를 함유하는 분획을 투명한 액체로서 수집하고, 용매를 감압 하에 제거하여 화합물 152a를 무색 오일 (30 mg, 44% 수율)로서 수득하였다.

[0825]

LCMS (방법 A) 체류 시간 = 2.50분, m/z = 514.9 (M+H).

[0826]

^1H NMR (500MHz, DMSO- D_6) δ 10.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.51-4.55 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.52 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.54-1.76 (m, 7H), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.04-1.24 (m, 5H), 0.86-1.01 (m, 2H), 0.64 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0827]

화합물 152b. (S)-2-(6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-4-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미도)-3-시클로헥실프로판산

[0828]

THF (5 mL) 중 화합물 152a (25mg, 0.049 mmol)의 교반 용액에 물 (3 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (6.1 mg, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 실온에서 16시간에 이어서 농축 동안 교반하고, 잔류물을 EtOAc 중에 용해시켰다. 유기 층을 0.1 M HCl (pH = 4)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc 5X로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 152b (23 mg, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0829]

LCMS (방법 A) 체류 시간 = 1.72분, m/z = 501.0 (M+H).

[0830]

^1H NMR (500MHz, DMSO- D_6) δ 10.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.38-4.45 (m, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.14 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.55-1.79 (m, 7H), 1.28-1.40 (m, 3H), 1.05-1.23 (m, 5H), 0.86-1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0831]

실시예 152. 메틸 (S)-2-(6-부틸-5-(2,6-디메톡시페닐)-4-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미도)-3-시클로헥실프로파노일)글리시네이트

[0832]

THF (3 mL) 중 화합물 152b (30 mg, 0.060 mmol)의 교반 용액에 BOP (29 mg, 0.066 mmol) 및 Et_3N (0.025 mL, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, THF (1 mL) 중 메틸 2-아미노아세테이트 히드로클로라이드 (9.0 mg, 0.072 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc

로 회석하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 , 포화 NH_4Cl 로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 하기 조건에 의해 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 20 분에 걸쳐 40-80% B에 이어서 100% B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분. 화합물 152을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 잔류물을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 다음 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 19분에 걸쳐 40-80% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 실시예 152 (16 mg, 50%)를 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[0833] LCMS (방법 A) R_t = 2.18분, m/z = 572.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0834] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.55 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (br s, 1H), 3.83-3.89 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.51-1.70 (m, 5H), 1.27-1.40 (m, 3H), 1.05-1.26 (m, 5H), 0.89-0.97 (m, 2H), 0.64 (t, J = 7.3 Hz, 3H). 인간 cAMP 효력 범위 A.