

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0057925

(43) 공개일자 2025년04월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/496 (2024.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07D 213/75* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7012348(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2019년01월11일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2020-7023098
 원출원일자(국제) 2019년01월11일
 심사청구일자 2021년12월17일
- (85) 번역문제출일자 2025년04월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/013193
- (87) 국제공개번호 WO 2019/140188
 국제공개일자 2019년07월18일
- (30) 우선권주장
 62/616,253 2018년01월11일 미국(US)
- (71) 출원인
 켄타우루스 테라퓨틱스
 미국 캘리포니아 94019 하프문베이 웨이브 애비뉴 433
- (72) 발명자
 로메로, 도나, 엘.
 미국 캘리포니아 94110 샌프란시스코 킹스톤 스트리트 226
 블리처, 제레미
 미국 캘리포니아 94110 샌프란시스코 킹스톤 스트리트 226
- (74) 대리인
 윤의섭

전체 청구항 수 : 총 78 항

(54) 발명의 명칭 질병 치료를 위한 디하이드로세라마이드 불포화화효소의 저해제

(57) 요약

디하이드로세라마이드 불포화화효소 1(Des1)의 억제제가 환자에게 치료적인 것으로 예상되는 대사성 장애와 같은 질병의 치료에 유용한 Des1 저해제 화합물 및 조성물이 본원에 개시된다. 인간 또는 동물 대상체에서 Des1 활성을 억제하는 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

A61P 9/00 (2018.01)

C07D 213/75 (2013.01)

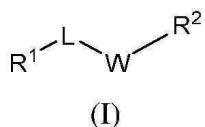
C07D 405/12 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

구조식 I를 갖는 화합물, 또는 이의 염:



상기 식에서,

L은 $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}_3\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}_3\text{C}(=\text{O})-$ 및 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 로부터 선택되고;

W는 $-\text{NH}-$ 및 $-\text{O}-$ 로부터 선택되고;

R^1 은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환되고;

R^2 는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^4 기로 선택적으로 치환되고;

R^3 은 H이거나, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환되거나, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

적어도 하나의 R^4 는 하이드록시이고, 다른 것(들)은 하나 이상의 다른 선택적인 치환기(들)일 수 있고;

각각의 R^5 는 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, (아릴)아릴, (헤테로아릴)아릴, (아릴)헤테로아릴 및 (헤테로아릴)헤테로아릴로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^6 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^6 은 독립적으로 알콕시, 알킬, 아미노, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 하이드록시로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, L은 $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}_3\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}_3\text{C}(=\text{O})-$ 및 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 각각의 R^4 는 독립적으로 시아노, 할로 및 하이드록시로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

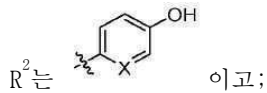
제3항에 있어서, R^2 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^4 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R^2 는 W의 부착 점에 파라인 위치에서 R^4 기로 치환된, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,



X는 CH 및 N으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 7

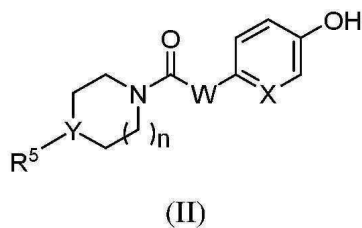
제6항에 있어서, L은 $-NR_3C(=O)-$ 인, 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, L은 $-OC(=O)-$ 인, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 구조식 II, 또는 이의 염을 갖는 화합물:



상기 식에서,

W는 $-NH-$ 및 $-O-$ 로부터 선택되고;

X 및 Y는 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

R^5 는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, (아릴)아릴, (헤테로아릴)아릴, (아릴)헤테로아릴 및 (헤테로아릴)헤테로아릴로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^6 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^6 은 독립적으로 알콕시, 알킬, 아미노, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 하이드록시로부터 선택되고;

n은 1 및 2로부터 선택된다.

청구항 10

제9항에 있어서, X는 N인, 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R^5 는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R^6 은 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬 및 하이드록시로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R^5 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, n은 1인, 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, W는 NH인, 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, Y는 N인, 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, R^5 는 페닐 및 피리딘-2-일로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 20

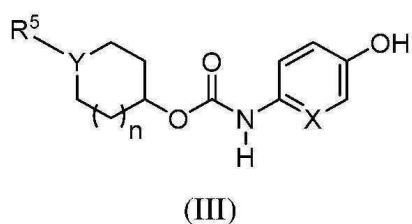
제19항에 있어서, R^5 는 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일 및 3,5-디플루오로피리딘-2-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, R^5 는 2,4-디플루오로페닐인, 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, 구조식 III, 또는 이의 염을 갖는 화합물:



상기 식에서,

X 및 Y는 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

R^5 는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, (아릴)아릴, (헤테로아릴)아릴, (아릴)헤테로아릴 및 (헤테로아릴)헤테로아릴로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^6 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^6 은 독립적으로 알콕시, 알킬, 아미노, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 하이드록시로부터 선택되고;

n은 1 및 2로부터 선택된다.

청구항 23

제22항에 있어서, X는 N인, 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, Y는 N인, 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, 각각의 R⁶은 독립적으로 할로 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, R⁵는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R⁶ 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, R⁵는 페닐 및 피리딘-2-일로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R⁶ 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 28

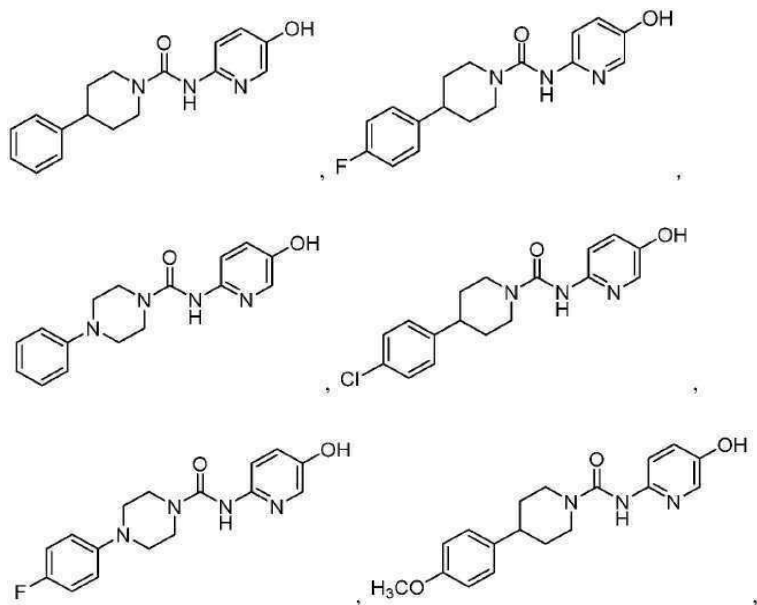
제27항에 있어서, R⁶은 독립적으로 플루오로 및 클로로로부터 선택되는, 화합물.

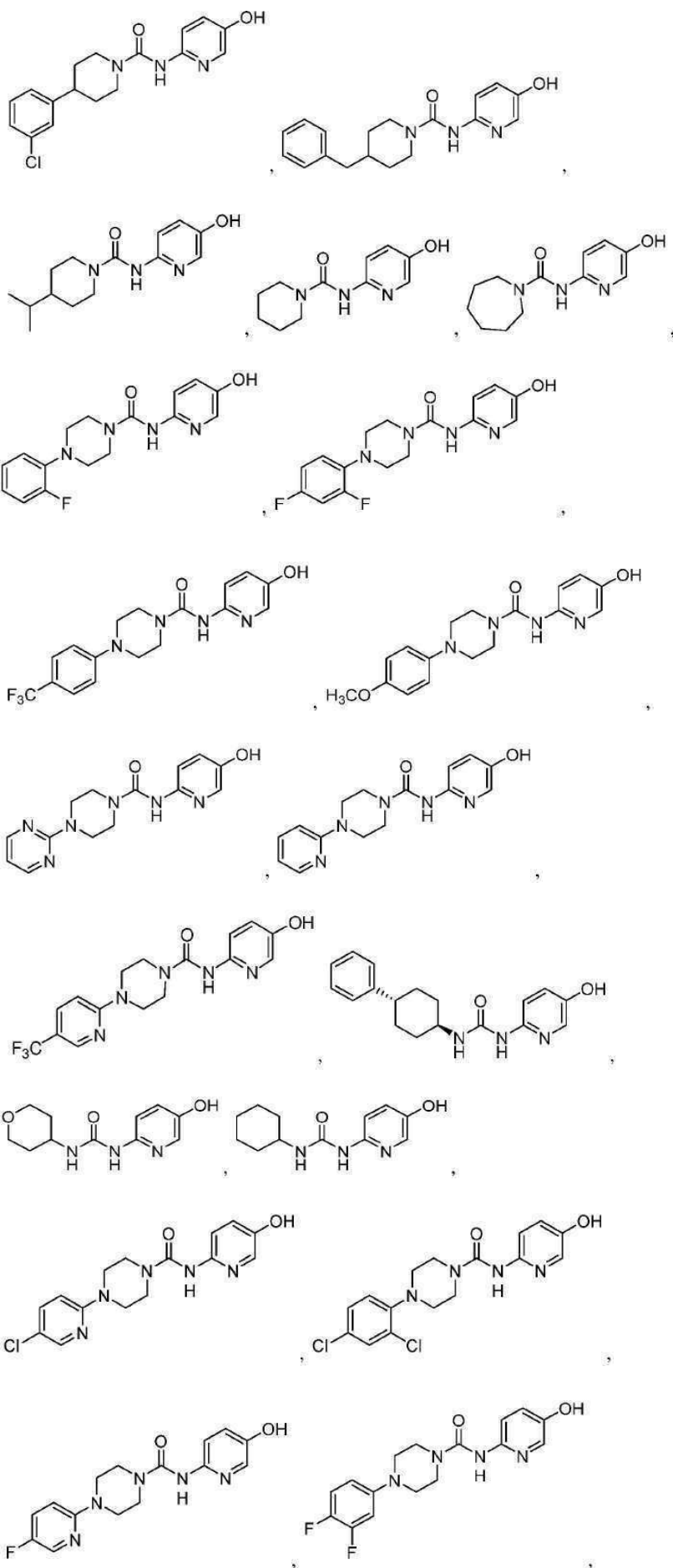
청구항 29

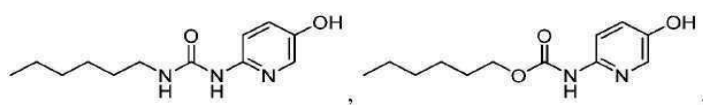
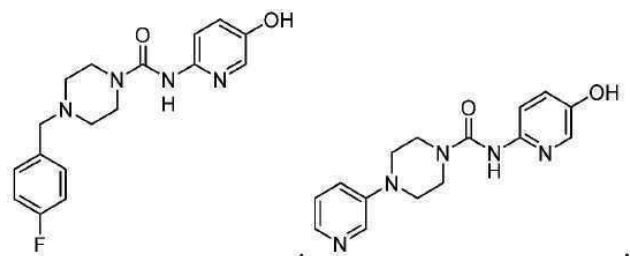
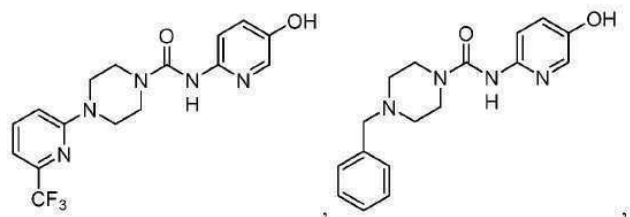
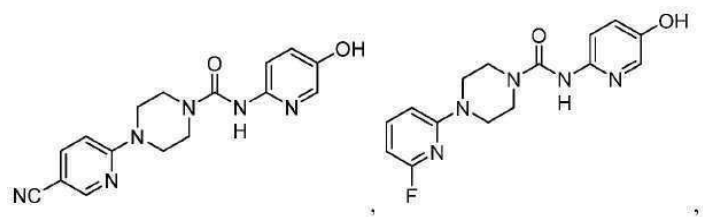
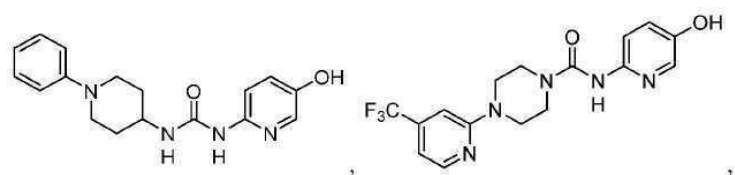
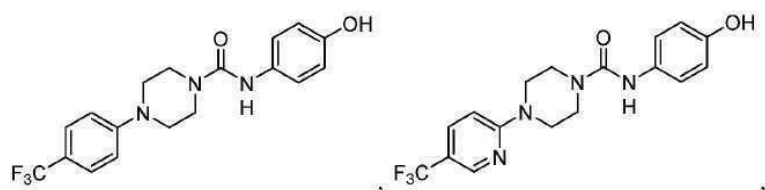
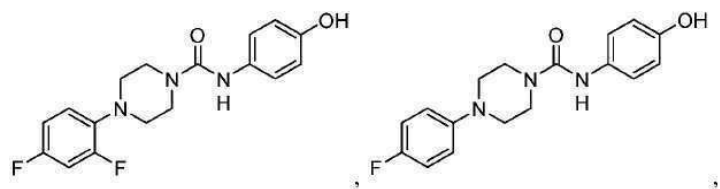
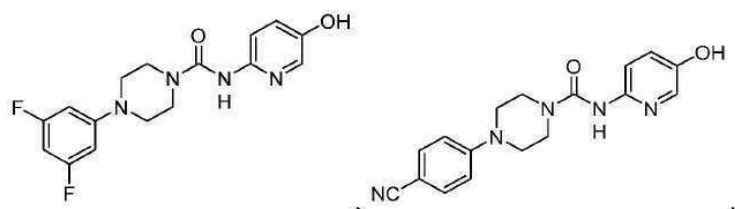
제28항에 있어서, R⁵는 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-(트리플루오로메틸)페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 5-플루오로피리딘-2-일 및 5-(트리플루오로)피리딘-2-일로부터 선택되는, 화합물.

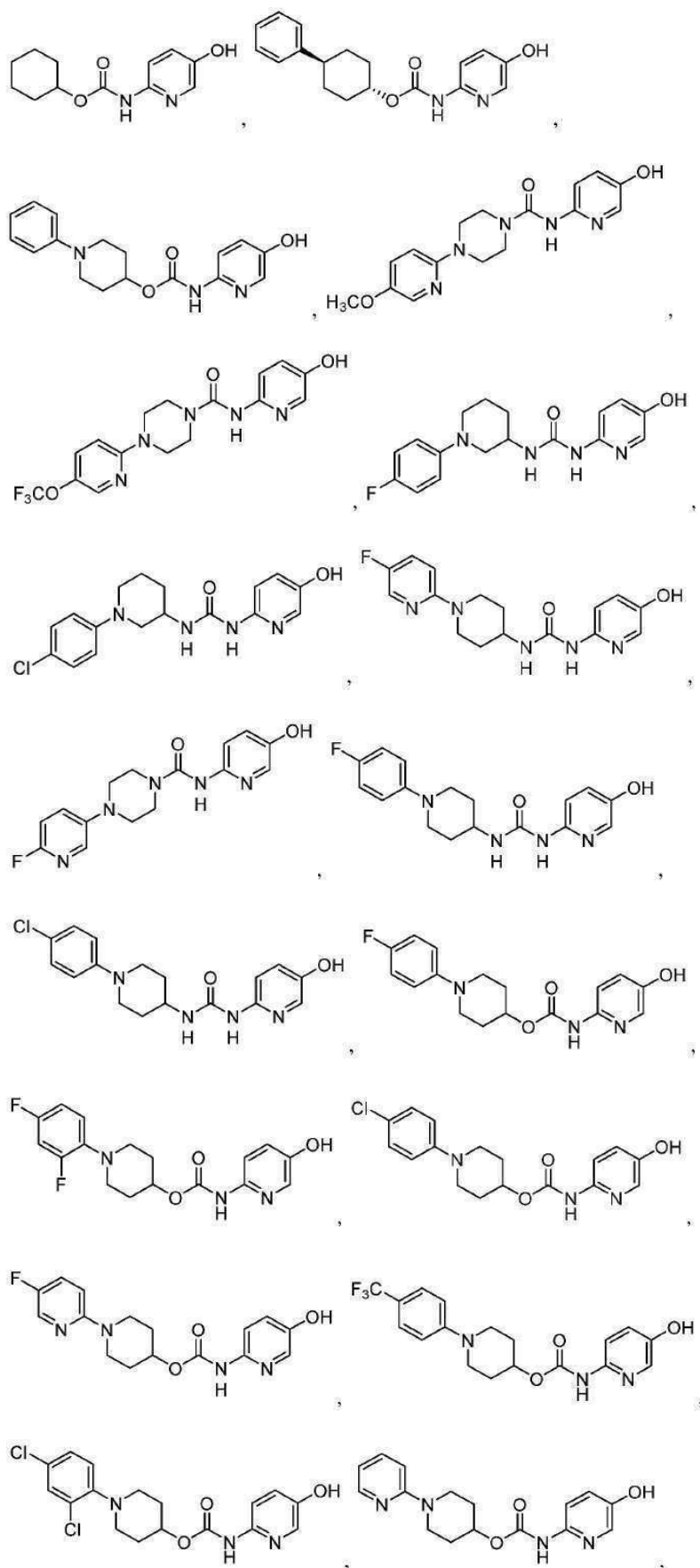
청구항 30

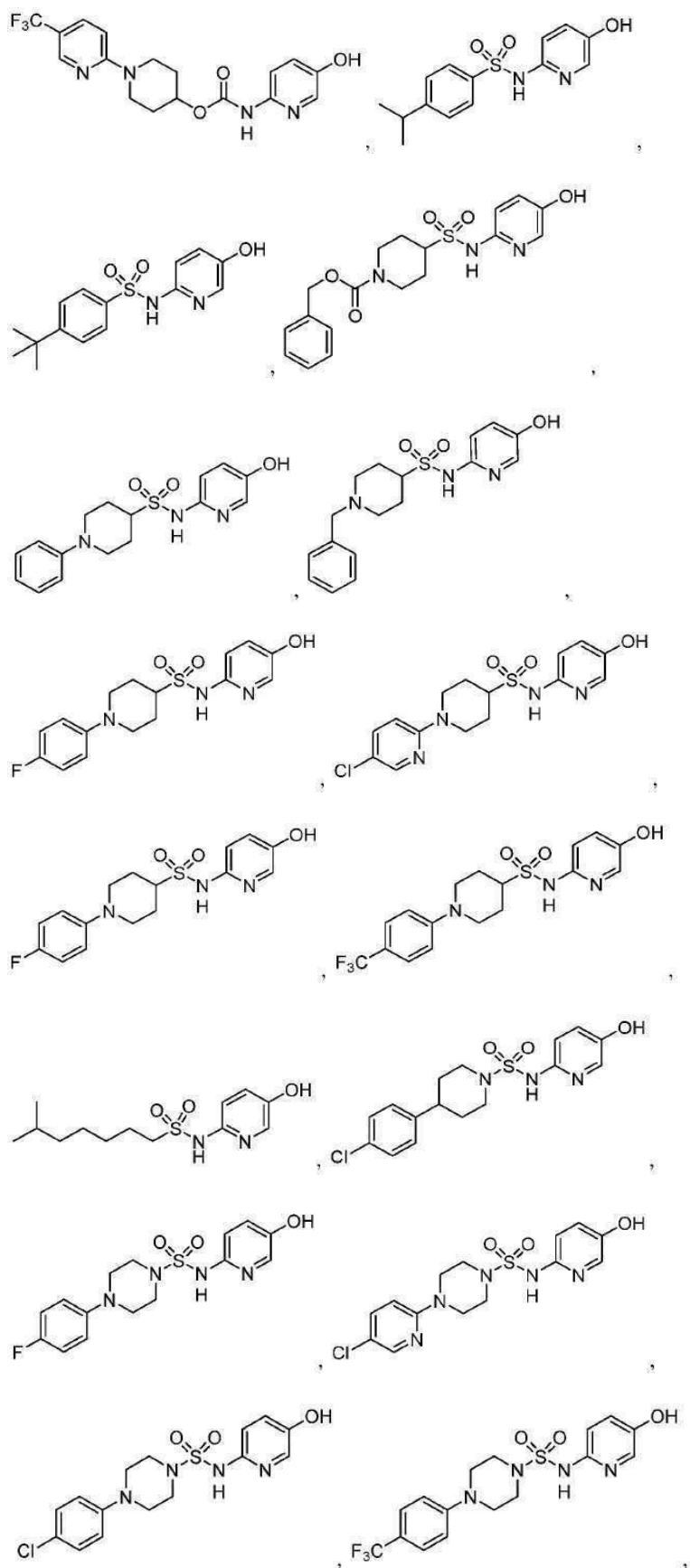
제1항에 있어서,

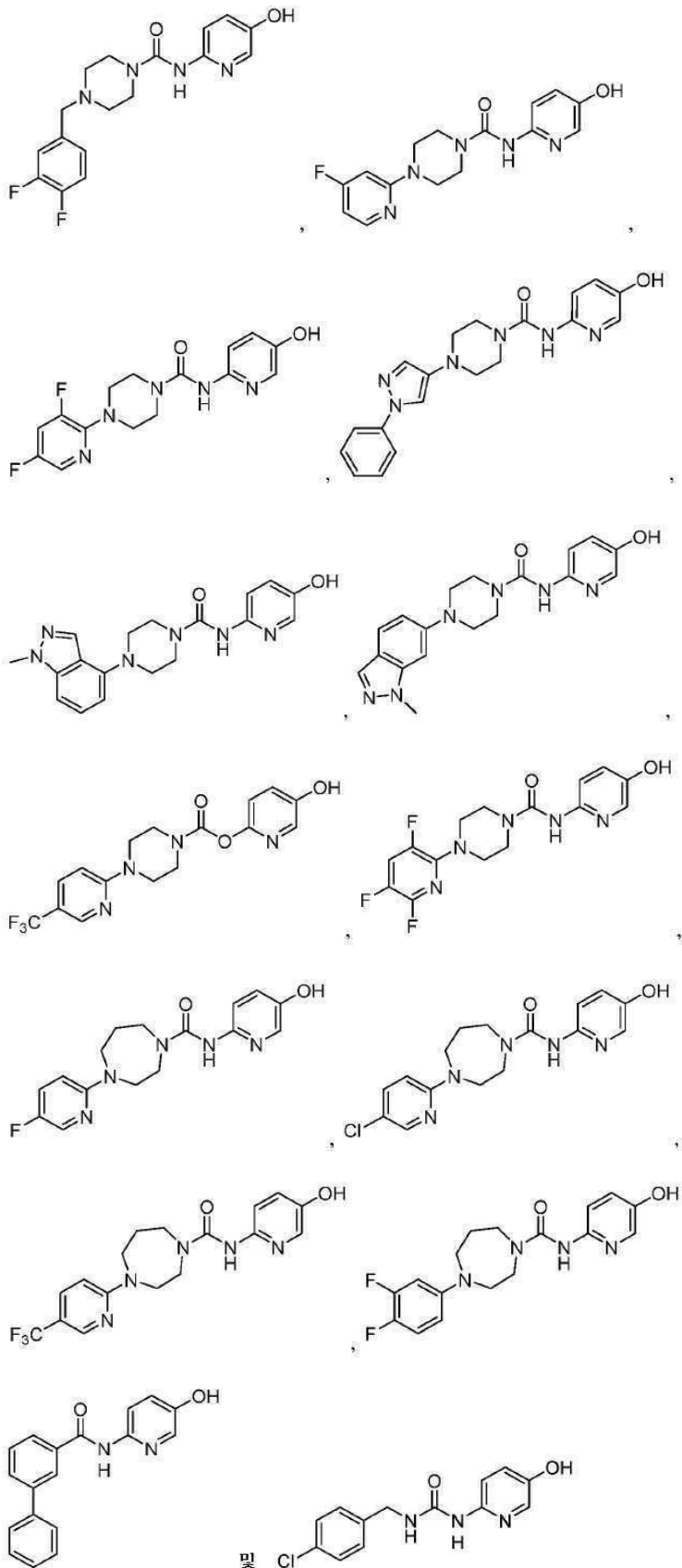












로부터 선택되는, 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 화합물, 또는 이의 염.

청구항 32

제1항에 있어서, Des1 매개된 질병 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한, 화합물, 또는 이의 염.

청구항 33

제1항의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 전구약물을 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 경구 투여를 위해 제형화된, 약학적 조성물.

청구항 35

제33항에 있어서, 다른 치료제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 36

생물학적 샘플에서 디하이드로세라마이드 불포화화효소(Des) 활성을 억제하는 방법으로서, 생물학적 샘플을 제1항의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 37

Des1 매개된 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 Des1 매개된 장애를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 제1항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, Des1 매개된 장애는 대사 장애인, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 대사 장애는 대사 증후군, 당뇨병, 이상지질혈증, 고글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 지방간 질병, 알콜성 간 질병, 비알콜성 지방간염, 비만 및 인슐린 저항성으로부터 선택되는, 방법.

청구항 41

제37항에 있어서, Des1 매개된 장애는 지질 저장 장애인, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 지질 저장 장애는 파버병(Farber disease), 니만-픽병(Niemann-Pick disease), 페브리병(Fabry disease), 크라베병(Krabbe disease), 고셔병(Gaucher disease), 테이-삭스병(Tay-Sachs disease) 및 이염색성 백질이영양증으로부터 선택되는, 방법.

청구항 43

제37항에 있어서, Des1 매개된 장애는 자가면역 질병 또는 만성 염증성 질병인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 자가면역 질병 또는 만성 염증성 질병은 관절염, 다발성 경화증, 건선, 건선성 관절염, 크론병, 염증성 장 질병, 루푸스, 그레이브병 및 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염 및 낭성 섬유증으로부터 선택되는, 방법.

청구항 45

제37항에 있어서, Des1 매개된 장애는 심혈관 질병인, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 심혈관 질병은 죽상동맥경화증, 고혈압 및 심근증으로부터 선택되는, 방법.

청구항 47

제37항에 있어서, Des1 매개된 장애는 허혈/재관류 손상인, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 허혈/재관류 손상은 장기 이식, 급성 신장 손상, 심폐 바이패스, 폐 고혈압, 겸상 세포 질병, 심근경색, 뇌졸중, 수술 절제 및 복원 수술, 부속기 또는 다른 신체 부분의 재유착, 피부 그래프팅 또는 외상에서 생기는, 방법.

청구항 49

제37항에 있어서, Des1 매개된 장애는 섬유증 또는 관련된 질병인, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 섬유증 또는 관련된 질병은 폐 섬유증, 낭성 섬유증, 간 섬유증, 간경변, 심방 섬유증, 심내막심근 섬유증, 관절섬유증, 골수섬유증, 아교세포 흉터생성, 페이로니병(Peyronie's disease), 진행성 괴상성 섬유증, 진폐증, 복막위 섬유증, 경피증, 전신 경화증, 복부 유착 및 유착성 관절낭염으로부터 선택되는, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 섬유증 또는 관련된 질병은 낭성 섬유증인, 방법.

청구항 52

제37항에 있어서, Des1 매개된 장애는 암인, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 암은 백혈병, 림프종, 난소암, 유방암, 자궁내막암, 결장암(결장직장암), 직장암, 방광암, 폐암(비소세포 폐암, 폐의 선암, 폐의 편평 세포 암종), 기관지암, 골암, 전립선암, 췌장암, 위암, 간세포 암종, 담낭암, 담관암, 식도암, 신장 세포 암종, 갑상선암, 두경부의 편평 세포 암종(두경부암), 고환암, 내분비선의 암, 부신의 암, 뇌하수체의 암, 피부의 암, 연조직의 암, 혈관의 암, 뇌의 암, 신경의 암, 눈의 암, 뇌막의 암, 구강인두의 암, 하인두의 암, 자궁경부의 암 및 자궁의 암, 교모세포종, 수모세포종, 성상세포종, 신경교종, 뇌수막종, 가스트린종, 신경아세포종, 흑색종, 골수이형성 증후군 및 육종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 54

제52항에 있어서, 상기 방법은 암 치료의 비화학 방법을 실행하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 방법은 방사선 치료를 실행하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 상기 방법은 수술, 열소작, 병소 초음파 치료, 한냉요법(cryotherapy) 또는 이들의 임의의 조합을 실행하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 57

제52항에 있어서, 제2 치료제의 순차적인 또는 동시투여를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 제2 치료제는 PD-1 저해제, PD-L1 저해제, CTLA-4 저해제, CD47 저해제, 인돌아민-2,3-디옥시게나제 저해제 및 아르기나아제 저해제로부터 선택되는, 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, PD-1 저해제는 펌브롤리주맵, 피딜리주맵, AMP-224, AMP-514, PDR001 및 니볼루맵으로부터 선택되는, 방법.

청구항 60

제58항에 있어서, PD-L1 저해제는 아테졸리주맵, 아벨루맵 및 더발루맵으로부터 선택되는, 방법.

청구항 61

제58항에 있어서, CTLA-4 저해제는 이필리무맵으로부터 선택되는, 방법.

청구항 62

제58항에 있어서, CD47 저해제는 CV1, Hu5F9-G4, CC-90002 및 TTI-621로부터 선택되는, 방법.

청구항 63

제58항에 있어서, 인돌아민-2,3-디옥시게나제 저해제는 1-메틸트립토판, INCB024360, 인독시모드, NLG919, 노르하르만, 로스마린산, 에파카도스타트 및 나보시모드로부터 선택되는, 방법.

청구항 64

제58항에 있어서, 아르기나아제 저해제는 CB-1158 및 노르발린으로부터 선택되는, 방법.

청구항 65

제57항에 있어서, 제2 치료제는 DNA 손상제인, 방법,

청구항 66

제65항에 있어서, DNA 손상제는 이온화 방사선, 방사선작용 네오카르지노스타틴, 백금화 제제(platinating agent), 토포 I 저해제(Topo I inhibitor), 토포 II 저해제(Topo II inhibitor), 항대사물질, 알킬화제, 알킬설포네이트 또는 항생제로부터 선택되는, 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 백금화 제제는 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴, 로마플라틴, 트리플라틴, 테트라니트레이트, 피코플라틴, 사트라플라틴, 프로린다 및 아로플라틴으로부터 선택되는, 방법.

청구항 68

제65항에 있어서, 토포 I 저해제는 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸 및 벨로테칸으로부터 선택되는, 방법.

청구항 69

제65항에 있어서, 토포 II 저해제는 에토포사이드, 다우노루비신, 독소루비신, 아클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신, 조루비신 및 테니포사이드로부터 선택되는, 방법.

청구항 70

제65항에 있어서, 항대사물질은 아미노프테린, 메토틱렉세이트, 페메트렉시드, 칼티트렉시드, 페노스타틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 티오구아닌, 머캅토피린, 플루오로우라실, 카페시타빈, 테가푸르, 카모푸르, 플록스우리딘, 사이타라빈, 겐시타빈, 아자시티딘 및 하이드록시우레아로부터 선택되는, 방법.

청구항 71

제65항에 있어서, 알킬화제는 메클로르에타민, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 트로포스파마이드, 클로르암부실, 멜팔란, 프레드니무스틴, 벤다무스틴, 우라무스틴, 에스트라무스틴, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조신, 부술판, 만노술판, 트레오술판, 카보퀸, 티오 TEPA, 트리아지퀸, 트리에틸렌멜라민, 프로카바진, 다카바진, 테모졸로마이드, 알트레타민, 미토브로니톨, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신 및 플리카마이신으로부터 선택되는, 방법.

청구항 72

제57항에 있어서, 제2 치료제는 CHK1 저해제인, 방법,

청구항 73

제72항에 있어서, CHK1 저해제는 MK-8776, LY2603618, V158411, PF-477736, UCN-01 및 AZD7762로부터 선택되는, 방법.

청구항 74

제57항에 있어서, 제2 치료제는 길항제성 단일클론 항체(mAb)인, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 길항제성 mAb는 CTLA-4 mAb, PD-1 mAb 및 PD-L1 mAb, CD47 mAb 및 OX40 mAb로부터 선택되는, 방법.

청구항 76

제1항에 있어서, 인간 치료에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 77

제1항에 있어서, Des1 매개된 질병의 치료에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 78

Des1 매개된 질병을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 제1항의 화합물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2018년 1월 11일로 출원된 미국 가출원 번호 제62/616,253호의 이익을 주장하며, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 기재된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 본 발명은 새로운 디하이드로세라마이드 불포화화효소(Des: dihydroceramide desaturase) 저해제 화합물 및 조성물, 및 질병 치료를 위한 의약품으로서의 이의 용도에 관한 것이다. 인간 또는 동물 대상체에서 디하이드로세라마이드 불포화화효소 1(Des1) 및/또는 Des2 활성의 억제의 방법은 또한 대사, 심혈관, 섬유증성, 신장, 자가면역/만성 염증성 질병, 및 남성 섬유증, 다양한 암, 지질 저장 장애, 신경퇴행성 장애 및 허혈/재관류 손상의 치료에 제공된다.

[0003] 연방정부 지원 조사 또는 개발에 관한 성명

[0004] 본 발명은 국립 보건원(National Institutes of Health)이 부여한 허가 번호 2 R44 DK116450-02 하에 정부 지원에 의해 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 소정의 권한을 갖는다.

배경 기술

[0005] 디하이드로세라마이드 불포화화효소는 디하이드로세라마이드의 스펅고이드 염기 골격으로 4,5-트랜스 이중 결합을 도입함으로써 세라마이드의 형성을 촉매화한다. 배양된 세포 및 단리된 근육을 사용한 연구는 내인성 세라마이드 및 글루코실세라마이드가 인슐린 자극된 글루코스 흡수 및 동화작용을 길항시키고, 이로써 외인성 스펅고

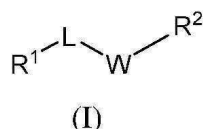
지질 유사체의 효과를 모방할 수 있음을 밝혀냈다. 추가적으로, 설치류 비만 모델에서의 연구는 세라마이드 또는 글루코실세라마이드 생합성의 유전적 억제 또는 약리학적 억제가 인슐린 감작함을 밝혀냈다. 따라서, 과도한 세라마이드 생성이 비만에 축적하는 중요한 영양소 대사물질로서 이제 이해되어, 세포 대사를 변경하고 아픔토 시스를 촉진하고, 이로써 대사 질병과 연관된 많은 특징 사건을 생성시킨다.

[0006] Des1 및 Des2인 인간 디하이드로세라마이드 불포화화효소 단백질의 적어도 2개의 동형단백질이 있다. Des1이 처음에 확인되었고, 보다 광범위하게 발현되고, 따라서 현재까지 공개된 조사의 대부분은 이의 동형단백질에 관한 것이다. 공개된 데이터는 세라마이드 합성의 저해제, 즉 디하이드로세라마이드 불포화화효소(예를 들어, Des1)의 저해제가 인슐린 저항성 및 대사 질병을 치료하기 위한 치료제로서 효과적인 것으로 입증될 수 있음을 제안한다. 게다가, 공개된 데이터는 디하이드로세라마이드 불포화화효소(예를 들어, Des1)의 저해제가 또한 다양한 암, 남성 섬유증, 섬유증성 질병, 심혈관 질병, 자가면역/만성 염증성 질병 및 허혈 재관류 손상을 치료하기 위한 치료제로서 효과적인 것으로 입증될 수 있음을 제안한다.

[0007] 신규의 화합물 및 약학적 조성물은 화합물을 투여하여 환자에서 대사 장애를 치료하는 방법을 포함하여 화합물을 합성하고 사용하는 방법과 함께 개발되었는데, 소정의 이들 화합물 및 조성물은 디하이드로세라마이드 불포화화효소를 억제하는 것으로 발견되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 실시형태 1: 구조식 I를 갖는 화합물: 또는 이의 염이 본원에 제공된다:



- [0009]
- [0010] 상기 식에서,
- [0011] L은 $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}_3\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}_3\text{C}(=\text{O})-$ 및 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 로부터 선택되고;
- [0012] W는 $-\text{NH}-$ 및 $-\text{O}-$ 로부터 선택되고;
- [0013] R^1 은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환되고;
- [0014] R^2 은 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^4 기로 선택적으로 치환되고;
- [0015] R^3 은 H이거나, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환되거나, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0016] 적어도 하나의 R^4 는 하이드록시이고, 다른 것(들)은 하나 이상의 다른 선택적인 치환기(들)일 수 있고;
- [0017] 각각의 R^5 는 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, (아릴)아릴, (헤테로아릴)아릴, (아릴)헤테로아릴 및 (헤테로아릴)헤테로아릴로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^6 기로 선택적으로 치환되고;
- [0018] 각각의 R^6 은 독립적으로 알콕시, 알킬, 아미노, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 하이드록시로부터 선택된다.
- [0019] 본원에 개시된 소정의 화합물은
- [0020] 유용한 Des1 억제 활성을 보유할 수 있고, Des1이 활성 역할을 하는 질병 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 따라서, 광범위한 양태에서, 소정의 구현 예는 또한 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 하나 이상의 본원에 개시된 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 화합물 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법을 제공한다.

소정의 구현 예는 Des1을 억제하는 방법을 제공한다. 다른 구현 예는 치료학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에서 Des1 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. Des1의 억제에 의해 완화되는 질병 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 본원에 개시된 소정의 화합물의 용도가 또한 제공된다.

- [0021] 소정의 구현 예에서, L은 $-C(=O)-$ 이다.
- [0022] 소정의 구현 예에서, L은 $-S(=O)_2-$, $-NR_3S(=O)_2-$ 로부터 선택된다.
- [0023] 소정의 구현 예에서, L은 $-S(=O)_2-$ 이다.
- [0024] 소정의 구현 예에서, L은 $-NR_3S(=O)_2-$ 이다.
- [0025] 소정의 구현 예에서, L은 $-NR_3C(=O)-$ 및 $-OC(=O)-$ 로부터 선택된다.
- [0026] 소정의 구현 예에서, L은 $-NR_3C(=O)-$ 이다.
- [0027] 소정의 구현 예에서, L은 $-OC(=O)-$ 이다.
- [0028] 소정의 구현 예에서, W는 $-NH-$ 이다.
- [0029] 소정의 구현 예에서, W는 $-O-$ 이다.
- [0030] 소정의 구현 예에서, R^2 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^4 기로 선택적으로 치환된다.
- [0031] 소정의 구현 예에서, R^2 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^4 기로 치환된다.
- [0032] 소정의 구현 예에서, R^2 는 페닐 및 피리딘-2-일로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^4 기로 치환된다.
- [0033] 소정의 구현 예에서, R^2 는 페닐 및 피리딘-2-일로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^4 기로 선택적으로 치환된다.
- [0034] 소정의 구현 예에서, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 이것은 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된다.
- [0035] 소정의 구현 예에서, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 6원 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 이것은 1개 또는 2개의 R^5 기로 선택적으로 치환된다.
- [0036] 소정의 구현 예에서, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 R^5 기로 치환된 피페리딘 또는 피페라진 고리를 형성한다.
- [0037] 소정의 구현 예에서, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 1개 또는 2개의 R^5 기로 선택적으로 치환된 7원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.
- [0038] 소정의 구현 예에서, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 R^5 기로 치환된 아제판 또는 디아제판 고리를 형성한다.
- [0039] 소정의 구현 예에서, R^5 는 알킬 및 헤테로알킬로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된다.
- [0040] 소정의 구현 예에서, R^5 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된다.
- [0041] 소정의 구현 예에서, R^5 는 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된다.
- [0042] 소정의 구현 예에서, R^5 는 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0043] 소정의 구현 예에서, R^5 는 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된 피리디닐이다.

- [0044] 소정의 구현 예에서, R^5 는 (아릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된다.
- [0045] 소정의 구현 예에서, R^5 는 (아릴)메틸 및 (헤테로아릴)메틸로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된다.
- [0046] 소정의 구현 예에서, R^5 는 (페닐)메틸이고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된다.
- [0047] 소정의 구현 예에서, R^5 는 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일 및 3,5-디플루오로피리딘-2-일로부터 선택된다.
- [0048] 소정의 구현 예에서, R^5 는 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐 및 4-(트리플루오로메틸)페닐로부터 선택된다.
- [0049] 소정의 구현 예에서, R^5 는 4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일 및 3,5-디플루오로피리딘-2-일로부터 선택된다.
- [0050] 소정의 구현 예에서, R^5 는 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-(트리플루오로메틸)페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 5-플루오로피리딘-2-일 및 5-(트리플루오로)피리딘-2-일로부터 선택된다.
- [0051] 소정의 구현 예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 할로알킬 및 시아노로부터 선택된다.
- [0052] 소정의 구현 예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로 및 할로알킬로부터 선택된다.
- [0053] 소정의 구현 예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.
- [0054] 소정의 구현 예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로 및 클로로로부터 선택된다.
- [0055] 소정의 구현 예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.
- [0056] 본 발명은 추가의 구현 예를 제공한다:
- [0057] 구현 예 2: 구현 예 1에 있어서,
- [0058] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 할로 및 하이드록시로부터 선택되고,
- [0059] 적어도 1개의 R^4 는 하이드록시인, 화합물.
- [0060] 구현 예 3: 구현 예 2에 있어서,
- [0061] 각각의 R^4 는 독립적으로 시아노, 할로 및 하이드록시로부터 선택되고,
- [0062] 적어도 1개의 R^4 는 하이드록시인, 화합물.
- [0063] 구현 예 4: 구현 예 3에 있어서, 각각의 R^4 는 하이드록시인, 화합물.
- [0064] 구현 예 5: 구현 예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^4 기로 선택적으로 치환된, 화합물.
- [0065] 구현 예 6: 구현 예 5에 있어서, R^2 는 페닐, 피리딘-2-일, 피리다진-3-일, 피리미딘-2-일 및 피라진-2-일로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^4 기로 선택적으로 치환된, 화합물.
- [0066] 구현 예 7: 구현 예 5에 있어서, R^2 는 페닐, 피리딘-2-일, 피리다진-3-일 및 피리미딘-2-일로부터 선택되고, 1

개, 2개 또는 3개의 R^4 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

- [0067] 구현 예 8: 구현 예 7에 있어서, R^2 는 페닐 및 피리딘-2-일로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^4 기로 선택적으로 치환된, 화합물.
- [0068] 구현 예 9: 구현 예 8에 있어서, R^2 는 피리딘-2-일이고, 1개, 2개 또는 3개의 R^4 기로 치환된, 화합물.
- [0069] 구현 예 10: 구현 예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서,
- [0070] R^2 는 1개, 2개 또는 3개의 R^4 기로 치환되고,
- [0071] 적어도 1개의 R^4 는 하이드록시인, 화합물.
- [0072] 구현 예 11: 구현 예 10에 있어서,
- [0073] R^2 는 1개 또는 2개의 R^4 기로 치환되고,
- [0074] 적어도 1개의 R^4 는 하이드록시인, 화합물.
- [0075] 구현 예 12: 구현 예 11에 있어서, R^2 는 1개의 하이드록시 기로 치환된, 화합물.
- [0076] 구현 예 13: 구현 예 10 내지 12 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 W의 부착 점에 파라인 위치에서 R^4 기로 치환된, 화합물.
- [0077] 구현 예 14: 구현 예 13에 있어서, R^2 는 W의 부착 점에 파라인 위치에서 하이드록시로 치환된, 화합물.
- [0078] 구현 예 15: 구현 예 1에 있어서, R^2 는 4-하이드록시페닐인, 화합물.
- [0079] 구현 예 16: 구현 예 1에 있어서, R^2 는 5-하이드록시피리딘-2-일인, 화합물.
- [0080] 구현 예 17: 구현 예 1에 있어서, R^2 는 5-하이드록시피리미딘-2-일인, 화합물.
- [0081] 구현 예 18: 구현 예 1에 있어서, R^2 는 5-하이드록시피라진-2-일인, 화합물.
- [0082] 구현 예 19: 구현 예 1에 있어서, R^2 는 6-하이드록시피리다진-3-일인, 화합물.
- [0083] 구현 예 20: 구현 예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, W는 -NH-인, 화합물.
- [0084] 구현 예 21: 구현 예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, W는 -O-인, 화합물.
- [0085] 구현 예 22: 구현 예 20 및 21 중 어느 하나에 있어서, L은 -C(=O)-, -S(=O)₂- 및 -OC(=O)-로부터 선택되는, 화합물.
- [0086] 구현 예 23: 구현 예 22에 있어서, L은 -C(=O)-인, 화합물.
- [0087] 구현 예 24: 구현 예 22에 있어서, L은 -S(=O)₂-인, 화합물.
- [0088] 구현 예 25: 구현 예 22에 있어서, L은 -OC(=O)-인, 화합물.
- [0089] 구현 예 26: 구현 예 20 및 21 중 어느 하나에 있어서, L은 -NR³S(=O)₂- 및 -NR³C(=O)-로부터 선택되는, 화합물.
- [0090] 구현 예 27: 구현 예 26에 있어서, L은 -NR³S(=O)₂-인, 화합물.
- [0091] 구현 예 28: 구현 예 26에 있어서, L은 -NR³C(=O)-인, 화합물.
- [0092] 구현 예 29: 구현 예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, L-W는 -NR³C(=O)NH-인, 화합물.
- [0093] 구현 예 30: 구현 예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, L-W는 -NR³C(=O)O-인, 화합물.

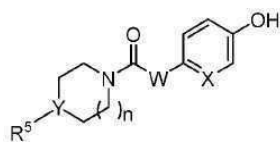
[0094] 구현 예 31: 구현 예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, L-W는 $-NR^3S(=O)_2NH-$ 인, 화합물.

[0095] 구현 예 32: 구현 예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, L-W는 $-OC(=O)NH-$ 인, 화합물.

[0096] 구현 예 33: 구현 예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, L-W는 $-S(=O)_2NH-$ 인, 화합물.

[0097] 구현 예 34가 본원에 또한 제공된다: 구조식 II를 갖는 구현 예 1의 화합물 또는 이의 염:

[0098] [구조식 II]



[0099]

[0100] 상기 식에서,

[0101] W는 $-NH-$ 및 $-O-$ 로부터 선택되고;

[0102] X 및 Y는 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0103] R^5 는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, (아릴)아릴, (헤테로아릴)아릴, (아릴)헤테로아릴 및 (헤테로아릴)헤테로아릴로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^6 기로 선택적으로 치환되고;

[0104] 각각의 R^6 은 독립적으로 알콕시, 알킬, 아미노, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 하이드록시로부터 선택되고;

[0105] n은 1 및 2로부터 선택된다.

[0106] 화학식 II의 화합물의 소정의 구현 예에서, X는 N이다.

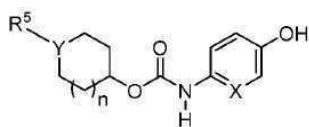
[0107] 화학식 II의 화합물의 소정의 구현 예에서, X는 CH이다.

[0108] 화학식 II의 화합물의 소정의 구현 예에서, n은 1이다.

[0109] 화학식 II의 화합물의 소정의 구현 예에서, n은 2이다.

[0110] 구현 예 35가 본원에 또한 제공된다: 구조식 III를 갖는 구현 예 1의 화합물 또는 이의 염:

[0111] [구조식 III]



[0112]

[0113] 상기 식에서,

[0114] X 및 Y는 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0115] R^5 는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, (아릴)아릴, (헤테로아릴)아릴, (아릴)헤테로아릴 및 (헤테로아릴)헤테로아릴로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^6 기로 선택적으로 치환되고;

[0116] 각각의 R^6 은 독립적으로 알콕시, 알킬, 아미노, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 하이드록시로부터 선택되고;

[0117] n은 1 및 2로부터 선택된다.

[0118] 구현 예 36: 구현 예 34 및 35 중 어느 하나에 있어서, n은 1인, 화합물.

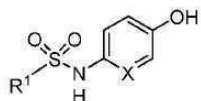
[0119] 구현 예 37: 구현 예 34 및 35 중 어느 하나에 있어서, n은 2인, 화합물.

[0120] 구현 예 38: 구현 예 34 내지 37 중 어느 하나에 있어서, Y는 CH인, 화합물.

[0121] 구현 예 39: 구현 예 34 내지 37 중 어느 하나에 있어서, Y는 N인, 화합물.

[0122] 구현 예 40이 본원에 또한 제공된다: 구조식 IV를 갖는 구현 예 1의 화합물:

[0123] [구조식 IV]



[0124]

[0125] X는 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0126] R¹은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R⁵ 기로 선택적으로 치환되거나,

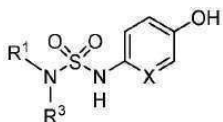
[0127] R³은 H이거나, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R⁵ 기로 선택적으로 치환되거나, R³은 R¹ 및 개재한 N과 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 R⁵ 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0128] 각각의 R⁵는 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R⁶ 기로 선택적으로 치환되고;

[0129] 각각의 R⁶은 독립적으로 알콕시, 알킬, 아미노, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 하이드록시로부터 선택된다.

[0130] 구현 예 41이 본원에 또한 제공된다: 구조식 V를 갖는 구현 예 1의 화합물:

[0131] [구조식 V]



[0132]

[0133] X는 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0134] R³은 H이거나, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R⁵ 기로 선택적으로 치환되거나, R³은 R¹ 및 개재한 N과 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 R⁵ 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0135] 각각의 R⁵는 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R⁶ 기로 선택적으로 치환되고;

[0136] 각각의 R⁶은 독립적으로 알콕시, 알킬, 아미노, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 하이드록시로부터 선택된다.

[0137] 구현 예 42: 구현 예 34 내지 41 중 어느 하나에 있어서, X는 CH인, 화합물.

[0138] 구현 예 43: 구현 예 34 내지 41 중 어느 하나에 있어서, X는 N인, 화합물.

[0139] 구현 예 44: 구현 예 26 내지 31 및 41 중 어느 하나에 있어서, R³은 H인, 화합물.

[0140] 구현 예 45: 구현 예 26 내지 31 및 41 중 어느 하나에 있어서, R³은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬,

아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0141] 구현 예 46: 구현 예 26 내지 31 및 41 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물.

[0142] 구현 예 47: 구현 예 46에 있어서, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된 6원 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물.

[0143] 구현 예 48: 구현 예 47에 있어서, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된 피페리딘 또는 피페라진 고리를 형성하는, 화합물.

[0144] 구현 예 49: 구현 예 46에 있어서, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물.

[0145] 구현 예 50: 구현 예 49에 있어서, R^3 은 R^1 및 개재한 N과 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된 아제판 또는 디아제판 고리를 형성하는, 화합물.

[0146] 구현 예 51: 구현 예 46 내지 50 중 어느 하나에 있어서, R^3 , R^1 및 개재한 N의 조합에 의해 형성된 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0147] 구현 예 52: 구현 예 51에 있어서, R^3 , R^1 및 개재한 N의 조합에 의해 형성된 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 R^5 기로 치환된, 화합물.

[0148] 구현 예 53: 구현 예 51에 있어서, R^3 , R^1 및 개재한 N의 조합에 의해 형성된 헤테로사이클로알킬은 1개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0149] 구현 예 54: 구현 예 53에 있어서, R^3 , R^1 및 개재한 N의 조합에 의해 형성된 헤테로사이클로알킬은 1개의 R^5 기로 치환된, 화합물.

[0150] 구현 예 55: 구현 예 53에 있어서, R^3 , R^1 및 개재한 N의 조합에 의해 형성된 헤테로사이클로알킬은 비치환된, 화합물.

[0151] 구현 예 56: 구현 예 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 C_{1-16} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3원 내지 7원 단환식 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴 및 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0152] 구현 예 57: 구현 예 56에 있어서, R^1 은 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로피라닐, 옥세파닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제파닐로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0153] 구현 예 58: 구현 예 57에 있어서, R^1 은 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0154] 구현 예 59: 구현 예 56에 있어서, R^1 은 페닐, 나프탈레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0155] 구현 예 60: 구현 예 59에 있어서, R^1 은 페닐 및 피리딘으로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 1개, 2개 또는

3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0156] 구현 예 61: 구현 예 56에 있어서, R^1 은 C_{1-12} 알킬이고, 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0157] 구현 예 62: 구현 예 61에 있어서, R^1 은 C_{1-10} 알킬이고, 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0158] 구현 예 63: 구현 예 62에 있어서, R^1 은 C_{1-8} 알킬이고, 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0159] 구현 예 64: 구현 예 63에 있어서, R^1 은 C_{4-8} 알킬이고, 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0160] 구현 예 65: 구현 예 64에 있어서, R^1 은 C_{6-8} 알킬이고, 1개, 2개 또는 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0161] 구현 예 66: 구현 예 1 내지 45 및 56 내지 65 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 1개 또는 2개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0162] 구현 예 67: 구현 예 66에 있어서, R^1 은 1개 또는 2개의 R^5 기로 치환된, 화합물.

[0163] 구현 예 68: 구현 예 66에 있어서, R^1 은 1개의 R^5 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0164] 구현 예 69: 구현 예 68에 있어서, R^1 은 1개의 R^5 기로 치환된, 화합물.

[0165] 구현 예 70: 구현 예 66에 있어서, R^1 은 비치환된, 화합물.

[0166] 구현 예 71: 구현 예 56에 있어서,

[0167] R^1 은 $(CH_2)_mCH_3$ 이고,

[0168] m 은 3 내지 15의 정수(포함)인, 화합물.

[0169] 구현 예 72: 구현 예 71에 있어서, m 은 14 미만인, 화합물.

[0170] 구현 예 73: 구현 예 72에 있어서, m 은 12 미만인, 화합물.

[0171] 구현 예 74: 구현 예 73에 있어서, m 은 10 미만인, 화합물.

[0172] 구현 예 75: 구현 예 74에 있어서, m 은 8 미만인, 화합물.

[0173] 구현 예 76: 구현 예 75에 있어서, m 은 6 미만인, 화합물.

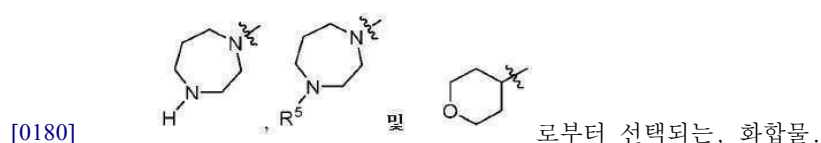
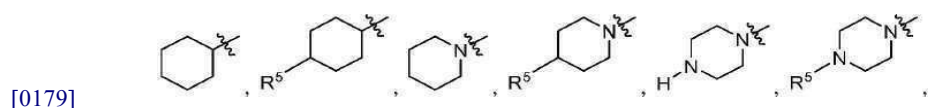
[0174] 구현 예 77: 구현 예 71 내지 76 중 어느 하나에 있어서, m 은 4 초과인, 화합물.

[0175] 구현 예 78: 구현 예 71 내지 75 중 어느 하나에 있어서, m 은 6 초과인, 화합물.

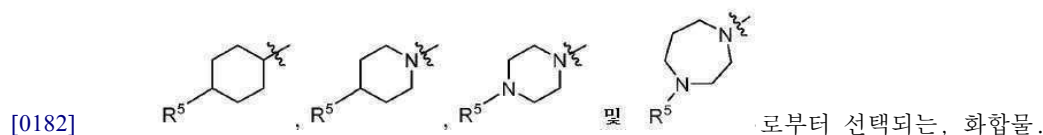
[0176] 구현 예 79: 구현 예 71 내지 74 중 어느 하나에 있어서, m 은 8 초과인, 화합물.

[0177] 구현 예 80: 구현 예 71 내지 73 중 어느 하나에 있어서, m 은 10 초과인, 화합물.

[0178] 구현 예 81: 구현 예 56에 있어서, R^1 은



[0181] 구현 예 82: 구현 예 56에 있어서, R^1 은



[0183] 구현 예 83 구현 예 81 및 82 중 어느 하나에 있어서, L은 $-C(=O)$ 인, 화합물.

[0184] 구현 예 84: 구현 예 83에 있어서, W는 $-NH-$ 인, 화합물.

[0185] 구현 예 85: 구현 예 1 내지 54, 56 내지 69 및 81 내지 84 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)메틸 및 (헤테로아릴)메틸로부터 선택되고, 1개, 2개 또는 3개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0186] 구현 예 86: 구현 예 85에 있어서, R^5 는 페닐, 나프틸, 단환식 헤테로아릴 및 이환식 헤테로아릴로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0187] 구현 예 87: 구현 예 86에 있어서, R^5 는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 피롤로피리디닐 및 이미다조피리디닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0188] 구현 예 88: 구현 예 87에 있어서, R^5 는 인다졸릴이고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0189] 구현 예 89: 구현 예 88에 있어서, R^5 는 인다졸-4-일 및 인다졸-6-일로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0190] 구현 예 90: 구현 예 86에 있어서, R^5 는 피롤릴, 이미다졸릴 및 피라졸릴로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0191] 구현 예 91: 구현 예 86에 있어서, R^5 는 인돌릴 및 인다졸릴로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0192] 구현 예 92: 구현 예 86에 있어서, R^5 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0193] 구현 예 93: 구현 예 86에 있어서, R^5 는 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0194] 구현 예 94: 구현 예 86에 있어서, R^5 는 페닐, 피리딘-2-일 및 피리미딘-2-일로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

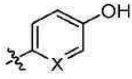
[0195] 구현 예 95: 구현 예 85에 있어서, R^5 는 (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0196] 구현 예 96: 구현 예 95에 있어서, R^5 는 (아릴)메틸, (헤테로아릴)메틸로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

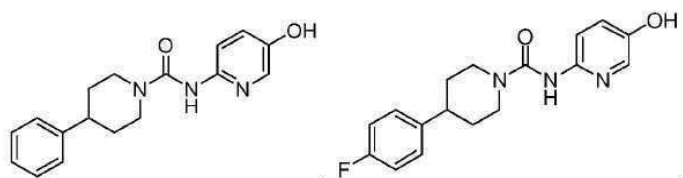
[0197] 구현 예 97: 구현 예 96에 있어서, R^5 는 (페닐)메틸이고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0198] 구현 예 98: 구현 예 1 내지 54, 56 내지 69, 81 내지 84 및 85 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^5 는 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

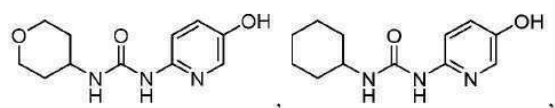
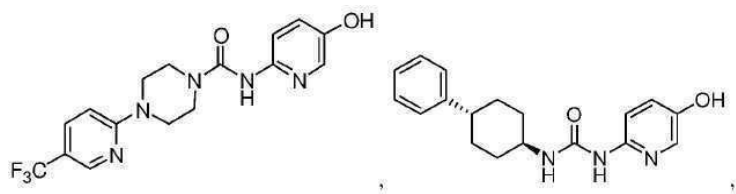
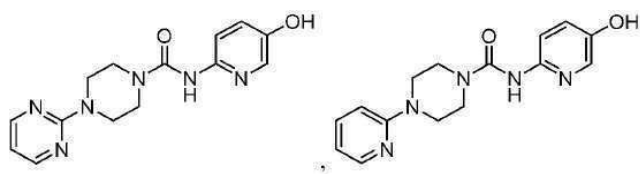
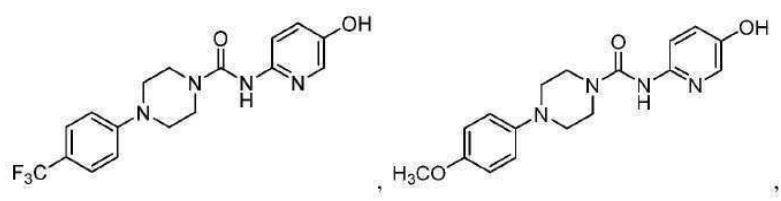
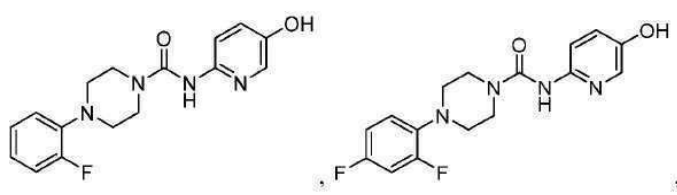
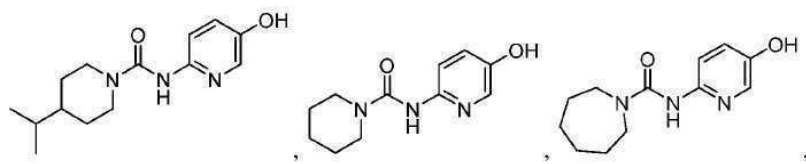
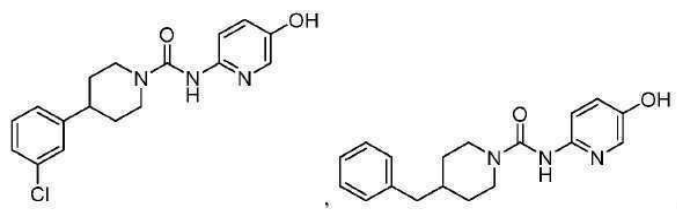
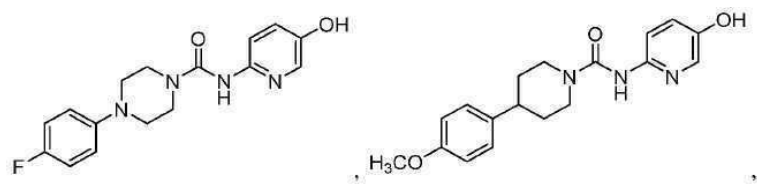
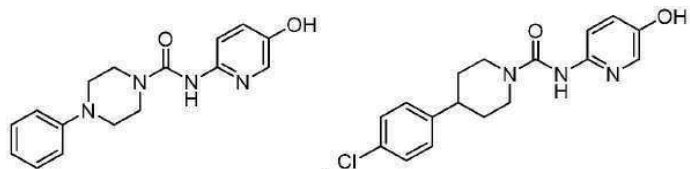
[0199] 구현 예 99: 구현 예 98에 있어서, 각각의 R^5 는 1개 또는 2개의 R^6 기로 치환된, 화합물.

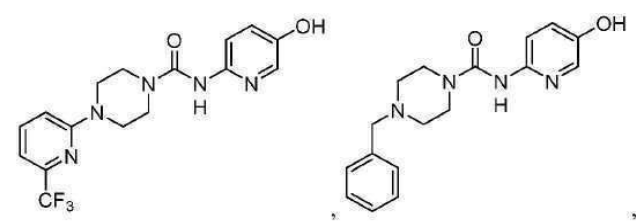
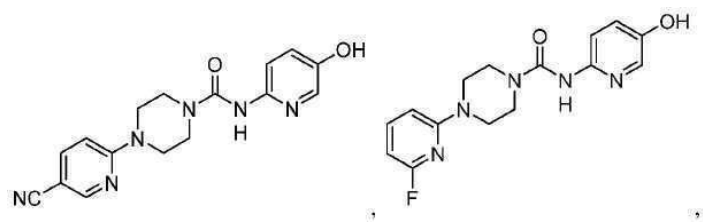
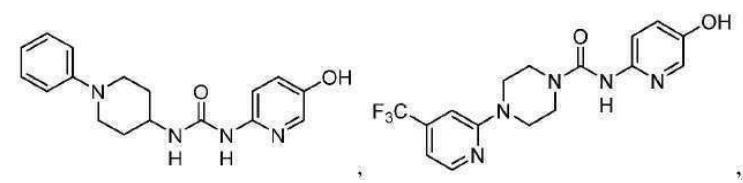
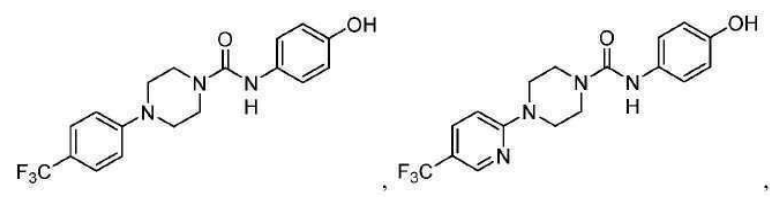
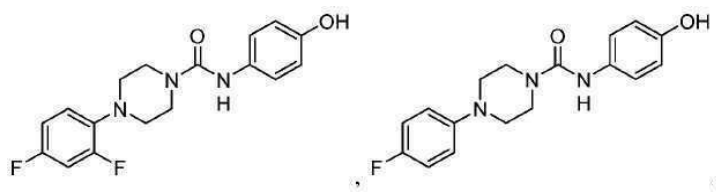
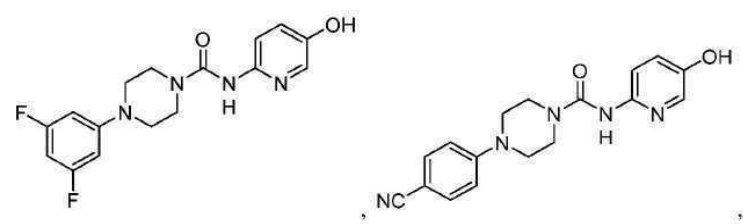
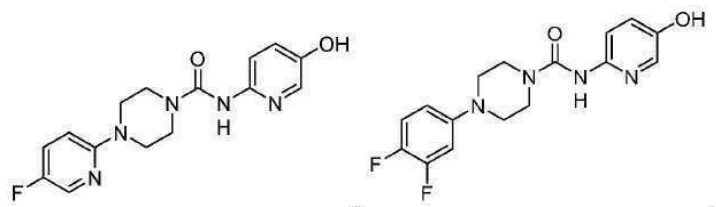
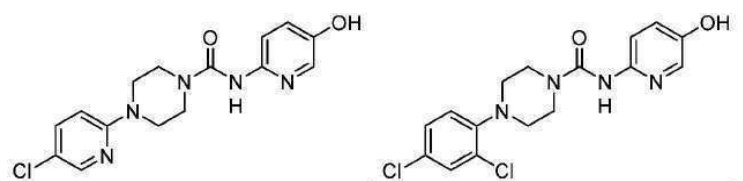
- [0200] 구현 예 100: 구현 예 98에 있어서, 각각의 R^5 는 1개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.
- [0201] 구현 예 101: 구현 예 100에 있어서, 각각의 R^5 는 1개의 R^6 기로 치환된, 화합물.
- [0202] 구현 예 102: 구현 예 100에 있어서, 각각의 R^5 는 비치환된, 화합물.
- [0203] 구현 예 103 구현 예 1 내지 54, 56 내지 69, 81 내지 84 및 85 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 알콕시, 알킬, 아미노, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 하이드록시로부터 선택되는, 화합물.
- [0204] 구현 예 104: 구현 예 103에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 시아노, 할로, 하이드록시 및 할로알킬로부터 선택되는, 화합물.
- [0205] 구현 예 105: 구현 예 104에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로 및 할로알킬로부터 선택되는, 화합물.
- [0206] 구현 예 106: 구현 예 105에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는, 화합물.
- [0207] 구현 예 107: 구현 예 106에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는, 화합물.
- [0208] 구현 예 108: 구현 예 103에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 메톡시, 메틸, 시아노, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로부터 선택되는, 화합물.
- [0209] 하기 구현 예가 또한 제공된다:
- [0210] 구현 예 C-2: 구현 예 1에 있어서, L은 $-S(=O)_2-$, $-NR_3S(=O)_2-$, $-NR_3C(=O)-$ 및 $-OC(=O)-$ 로부터 선택되는, 화합물.
- [0211] 구현 예 C-3: 구현 예 C-2에 있어서, 각각의 R^4 는 독립적으로 시아노, 할로 및 하이드록시로부터 선택되는, 화합물.
- [0212] 구현 예 C-4: 구현 예 C-3에 있어서, R^2 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^4 기로 치환된, 화합물.
- [0213] 구현 예 C-5: 구현 예 C-4에 있어서, R^2 는 W의 부착 점에 파라인 위치에서 R^4 기로 치환된, 화합물.
- [0214] 구현 예 C-6: 구현 예 C-5에 있어서,
- [0215] R^2 는  이고;
- [0216] X는 CH 및 N로부터 선택되는, 화합물.
- [0217] 구현 예 C-7: 구현 예 C-6에 있어서, L은 $-NR_3C(=O)-$ 인, 화합물.
- [0218] 구현 예 C-8: 구현 예 C-7에 있어서, L은 $-OC(=O)-$ 인, 화합물.
- [0219] 구현 예 C-10: 구현 예 34에 있어서, X는 N인, 화합물.
- [0220] 구현 예 C-11: 구현 예 C-10에 있어서, R^5 는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.
- [0221] 구현 예 C-12: 구현 예 C-11에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬 및 하이드록시로부터 선택되는, 화합물.

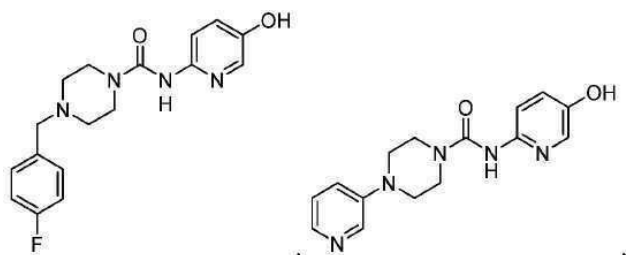
- [0222] 구현 예 C-13: 구현 예 C-12에 있어서, R^5 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.
- [0223] 구현 예 C-14: 구현 예 C-13에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는, 화합물.
- [0224] 구현 예 C-15: 구현 예 C-14에 있어서, n은 1인, 화합물.
- [0225] 구현 예 C-16: 구현 예 C-15에 있어서, W는 NH인, 화합물.
- [0226] 구현 예 C-17: 구현 예 C-16에 있어서, Y는 N인, 화합물.
- [0227] 구현 예 C-18: 구현 예 C-17에 있어서, R^5 는 페닐 및 피리딘-2-일로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.
- [0228] 구현 예 C-19: 구현 예 C-18에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는, 화합물.
- [0229] 구현 예 C-20: 구현 예 C-19에 있어서, R^5 는 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일 및 3,5-디플루오로피리딘-2-일로부터 선택되는, 화합물.
- [0230] 구현 예 C-21: 구현 예 C-20에 있어서, R^5 는 2,4-디플루오로페닐인, 화합물.
- [0231] 구현 예 C-23: 구현 예 35에 있어서, X는 N인, 화합물.
- [0232] 구현 예 C-24: 구현 예 C-23에 있어서, Y는 N인, 화합물.
- [0233] 구현 예 C-25: 구현 예 C-24에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는, 화합물.
- [0234] 구현 예 C-26: 구현 예 C-25에 있어서, R^5 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.
- [0235] 구현 예 C-27: 구현 예 C-26에 있어서, R^5 는 페닐 및 피리딘-2-일로부터 선택되고, 1개 또는 2개의 R^6 기로 선택적으로 치환된, 화합물.
- [0236] 구현 예 C-28: 구현 예 C-27에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로 및 클로로로부터 선택되는, 화합물.
- [0237] 구현 예 C-29: 구현 예 C-28에 있어서, R^5 는 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-(트리플루오로메틸)페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 5-플루오로피리딘-2-일 및 5-(트리플루오로)피리딘-2-일로부터 선택되는, 화합물.
- [0238] 구현 예 C-30: 구현 예 1에 있어서,



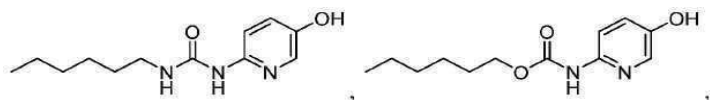
[0239]



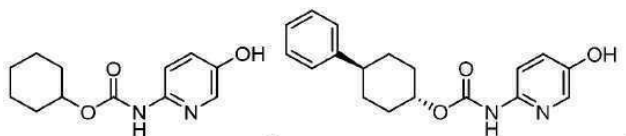




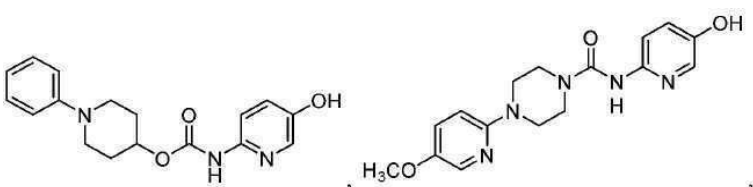
[0257]



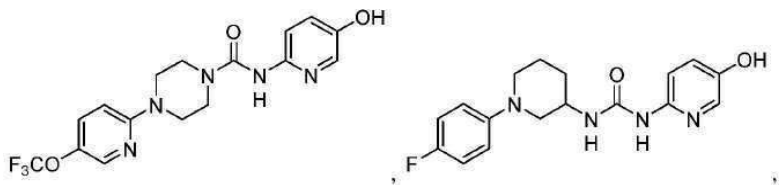
[0258]



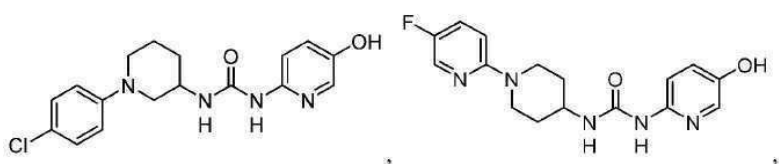
[0259]



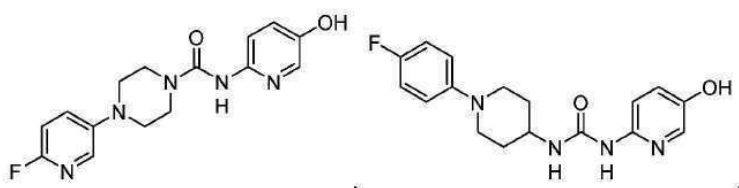
[0260]



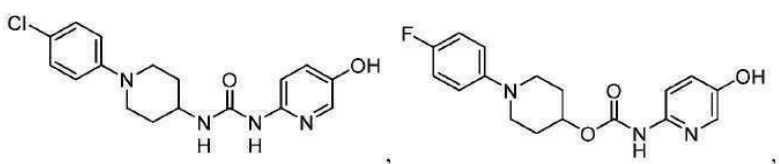
[0261]



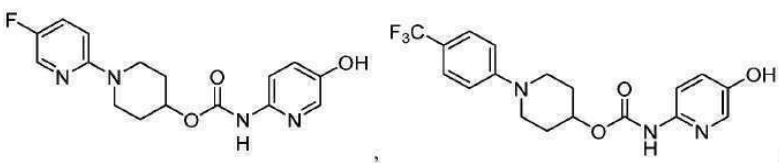
[0262]



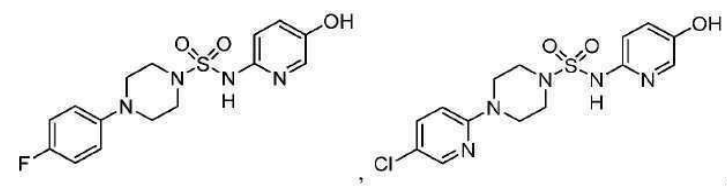
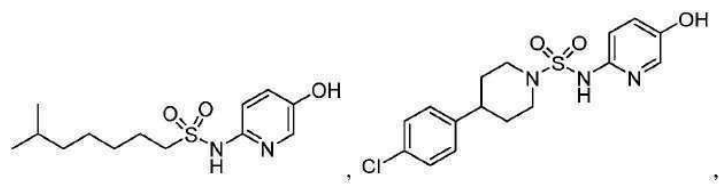
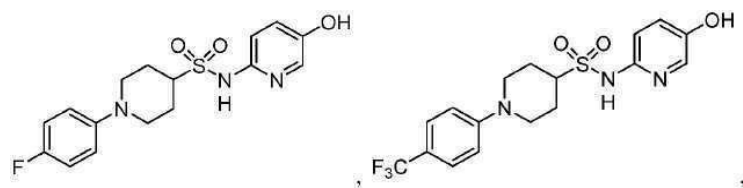
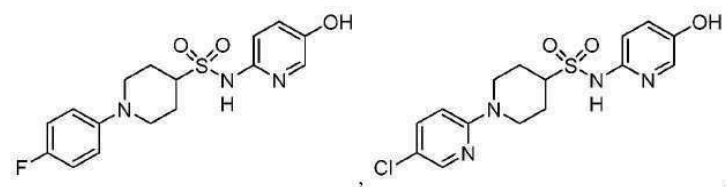
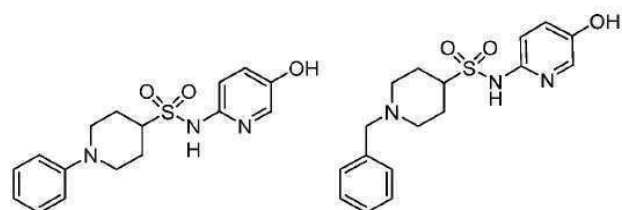
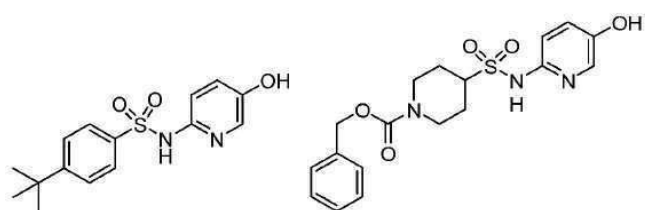
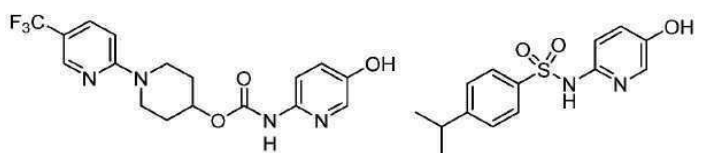
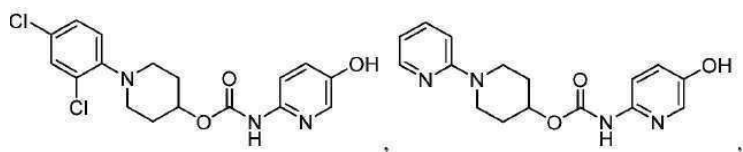
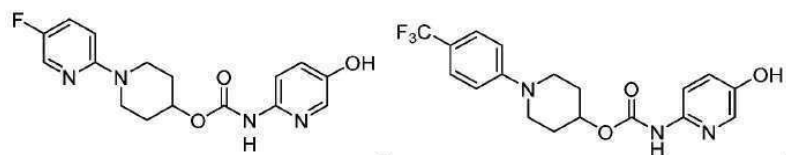
[0263]

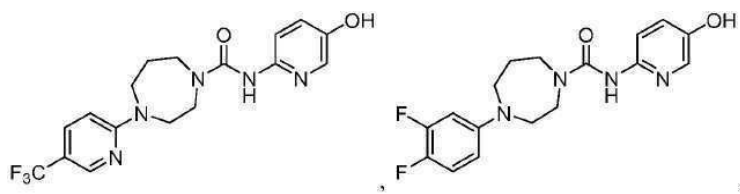
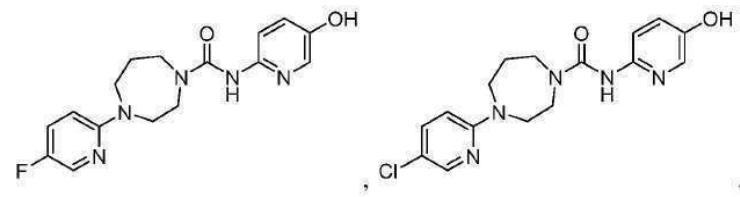
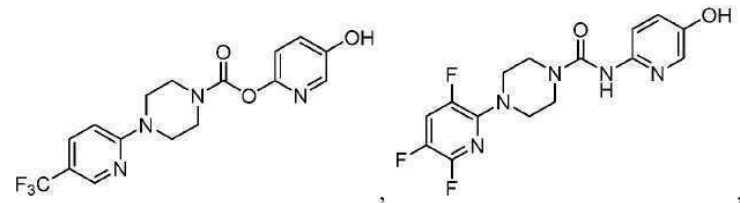
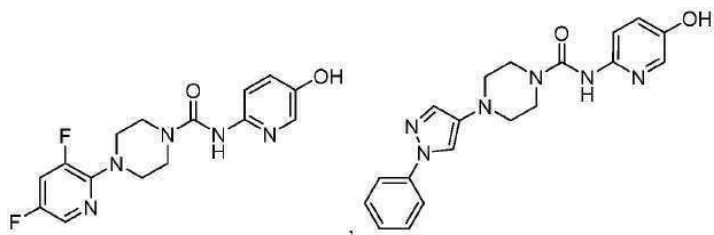
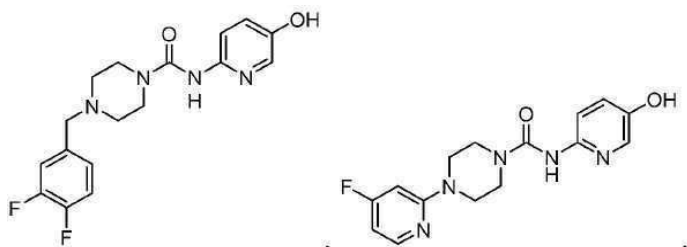
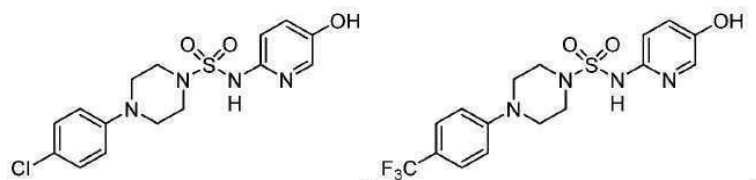


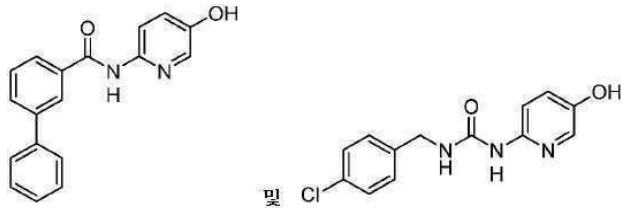
[0264]



[0265]







[0282]

[0283]

로부터 선택되는, 화합물.

[0284]

상기 임의의 구현 예가 이들 구현 예 중 임의의 하나 이상과 조합될 수 있는 구현 예가 또한 제공되고, 단 그 조합은 상호 배타적이지 않다.

[0285]

본원에 사용된 바와 같이, 2개의 구현 예는 다른 것과 상이한 어떤 것으로 정의될 때 "상호 배타적"이다. 예를 들어, 2개의 기가 조합되어 사이클로알킬을 형성하는 구현 예는 하나의 기가 에틸이고 다른 기가 수소인 구현 예와 상호 배타적이다. 유사하게, 하나의 기가 CH_2 인 구현 예는 동일한 기가 NH 인 구현 예와 상호 배타적이다.

[0286]

본원에 개시된 실시 예로부터 선택된 화합물이 또한 제공된다.

[0287]

본 발명은 또한 Des1을 본원에 기재된 바와 같은 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 적어도 하나의 Des1 기능을 억제하는 방법에 관한 것이다. 세포 표현형, 세포 증식, Des1의 활성, 활성 Des1에 의해 생성된 생화학 결과의 변화, Des1의 발현 또는 자연 결합 파트너와의 Des1의 결합은 모니터링될 수 있다. 이러한 방법은 질병의 치료 방식, 생물학적 검정, 세포 검정, 생화학 검정 등일 수 있다.

[0288]

치료학적 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, Des1 매개된 질병의 치료 방법이 본원에 또한 제공된다.

[0289]

약제로서 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물이 본원에 또한 제공된다.

[0290]

Des1 매개된 질병의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물이 본원에 또한 제공된다.

[0291]

약제로서의 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도가 또한 제공된다.

[0292]

Des1 매개된 질병의 치료를 위한 약제로서의 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도가 또한 제공된다.

[0293]

Des1 매개된 질병의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물이 또한 제공된다.

[0294]

Des1 매개된 질병의 치료를 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도가 또한 제공된다.

[0295]

Des1을 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, Des1의 억제 방법이 본원에 또한 제공된다.

[0296]

소정의 구현 예에서, Des1 매개된 질병은 대사 증후군, 당뇨병, 이상지질혈증, 고글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 지방 간 질병, 알콜성 간 질병, 비알콜성 지방간염, 비만 및 인슐린 저항성으로부터 선택된 대사 장애이다.

[0297]

소정의 구현 예에서, Des1 매개된 질병은 파버병(Farber disease), 니만-픽병(Niemann-Pick disease), 페브리병(Fabry disease), 크라베병(Krabbe disease), 고셔병(Gaucher disease), 테이-삭스병(Tay-Sachs disease) 및 이염색성 백질이영양증으로부터 선택된 지질 저장 장애이다.

[0298]

소정의 구현 예에서, Des1 매개된 질병은 자가면역 질병이다.

[0299]

소정의 구현 예에서, Des1 매개된 질병은 만성 염증성 질병이다.

[0300]

소정의 구현 예에서, Des1 매개된 질병은 심혈관 질병이다.

[0301]

소정의 구현 예에서, Des1 매개된 질병은 섬유증 또는 관련된 질병이다.

[0302]

소정의 구현 예에서, Des1 매개된 섬유증은 폐 섬유증, 낭성 섬유증, 간 섬유증, 간경변, 심방 섬유증, 심내막 심근 섬유증, 관절섬유증, 골수섬유증, 아교세포 흉터생성, 페이로니병(Peyronie's disease), 진행성 피상성 섬유

유증, 진폐증, 복막위 섬유증, 경피증, 전신 경화증, 복부 유착 및 유착성 관절낭염으로부터 선택된다.

[0303] 소정의 구현 예에서, Des1 매개된 섬유증은 낭성 섬유증이다.

[0304] 소정의 구현 예에서, Des1 매개된 질병은 암이다.

[0305] 소정의 구현 예에서, Des1 매개된 암은 백혈병, 림프종, 난소암, 유방암, 자궁내막암, 결장암(결장직장암), 직장암, 방광암, 폐암(비소세포 폐암, 폐의 선암, 폐의 편평 세포 암종), 기관지암, 골암, 전립선암, 췌장암, 위암, 간세포 암종, 담낭암, 담관암, 식도암, 신장 세포 암종, 갑상선암, 두경부의 편평 세포 암종(두경부암), 고환암, 내분비선의 암, 부신의 암, 뇌하수체의 암, 피부의 암, 연조직의 암, 혈관의 암, 뇌의 암, 신경의 암, 눈의 암, 뇌막의 암, 구강인두의 암, 하인두의 암, 자궁경부의 암 및 자궁의 암, 교모세포종, 수모세포종, 성상세포종, 신경교종, 뇌수막종, 가스트린종, 신경아세포종, 흑색종, 골수이형성 증후군 및 육종으로부터 선택된다.

[0306] 허혈/재관류 손상의 치료를 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도가 또한 제공된다.

[0307] 장기 이식, 급성 신장 손상, 심폐 바이패스, 폐 고혈압, 겸상 세포 질병, 심근경색, 뇌졸중, 수술 절제 및 복원 수술, 부속기 또는 다른 신체 부분의 재유착, 피부 그래프팅 또는 외상에서 생기는 허혈/재관류 손상의 치료를 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도가 또한 제공된다.

[0308] 치료학적 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 투여를 포함하는, 대상체에서 Des1 매개된 기능을 조절하는 방법이 또한 제공된다.

[0309] 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약학적 조성물이 또한 제공된다.

[0310] 소정의 구현 예에서, 약학적 조성물은 경구 투여를 위해 제형화된다.

[0311] 소정의 구현 예에서, 경구 약학적 조성물은 정제 및 캡슐로부터 선택된다.

[0312] 약어 및 정의

[0313] 본원에 사용된 바와 같이, 다음의 용어는 표시된 의미를 갖는다.

[0314] 본 발명의 요소 또는 바람직한 이의 구현 예(들)를 도입할 때, 관사 "하나", "한", "그" 및 "상기"는 하나 이상의 요소가 있다는 것을 의미하도록 의도된다. 용어 "포함하는", "함유하는" 및 "갖는"은 포함하도록 의도되고, 기재된 요소 이외의 추가적인 요소가 있을 수 있다는 것을 의미한다.

[0315] 용어 "및/또는"은 2개 이상의 항목의 목록에서 사용될 때 기재된 항목 중 어느 하나가 홀로 또는 기재된 항목 중 임의의 하나 이상과 조합되어 사용될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, "A 및/또는 B"의 표현은 A 및 B 중 어느 하나 또는 둘 다, 즉 A 단독, B 단독 또는 조합된 A 및 B를 의미하도록 의도된다. "A, B 및/또는 C"의 표현은 A 단독, B 단독, C 단독, 조합된 A 및 B, 조합된 A 및 C, 조합된 B 및 C 또는 조합된 A, B 및 C를 의미하도록 의도된다.

[0316] 값의 범위가 개시되고, " $n_1 \dots$ 내지 n_2 " 또는 " $n_1 \dots$ 내지 n_2 "의 표기가 사용될 때, n_1 및 n_2 가 숫자인 경우, 달리 기술되지 않는 한, 이 표기는 숫자 자체 및 이들 사이의 범위를 포함하도록 의도된다. 이 범위는 통합이거나 최종 값을 포함한 이들 사이의 연속일 수 있다. 예로서, "2개 내지 6개의 탄소"의 범위는 탄소가 정수 단위로 들어오기 때문에 2개, 3개, 4개, 5개 및 6개의 탄소를 포함하도록 의도된다. 예로서, "1 내지 3 μM (마이크로몰)"의 범위를 비교하고, 이것은 1 μM , 3 μM , 및 임의의 수의 유효숫자 사이의 모든 것(예를 들어, 1.255 μM , 2.1 μM , 2.9999 μM 등)을 포함하도록 의도된다.

[0317] 용어 "약"은, 본원에 사용된 바와 같이, 이것이 수식하는 숫자 값에 단서를 달도록 의도되어, 오류 범위 내에 변수로서 이러한 값을 나타낸다. 데이터의 차트 또는 표에 주어진 평균 값의 표준 편차와 같은 특정 오류 범위가 인용되지 않을 때, 용어 "약"은 유효숫자를 고려하여 언급된 값을 포괄하는 범위 및 또한 그 숫자에 반올림 및 반내림에 의해 포함되는 범위를 의미하도록 이해되어야 한다.

[0318] 용어 "아실"은 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 알케닐, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클에 부착된 카보닐, 또는 카보닐에 부착된 원자가 탄소인 임의의 다른 모이어티를 지칭한다. "아세틸" 기는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 기를 지칭한다. "알킬카보닐" 또는 "알카노일" 기는 카보닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬기를 지칭한다. 이러한 기의 예는 메틸카보닐 및 에틸카보닐을 포함한다. 아실기의 예는 포밀,

알카노일 및 아로일을 포함한다.

- [0319] 용어 "알케닐"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 하나 이상의 이중 결합을 갖고, 2개 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 소정의 구현 예에서, 알케닐은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 용어 "알케닐렌"은 에텐일렌 $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$ 와 같은 2개 이상의 위치에 부착된 탄소-탄소 이중 결합 시스템을 지칭한다. 적합한 알케닐 라디칼의 예는 에텐일, 프로펜일, 2-메틸프로펜일, 1,4-부타디엔일 등을 포함한다. 달리 기술되지 않는 한, 용어 "알케닐"은 "알케닐렌" 기를 포함할 수 있다.
- [0320] 용어 "알콕시"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 알킬 에테르 라디칼을 지칭하고, 여기서 용어 알킬은 하기에 정의된 바와 같다. 적합한 알킬 에테르 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함한다.
- [0321] 용어 "알킬"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 1개 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 지칭한다. 소정의 구현 예에서, 알킬은 1개 내지 10개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 추가의 구현 예에서, 알킬은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 알킬기는 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실, 옥틸, 노닐 등을 포함한다. 용어 "알킬렌"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 2개 이상의 위치에 부착된 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 포화 지방족 기, 예컨대 메틸렌($-CH_2-$)을 지칭한다. 달리 기술되지 않는 한, 용어 "알킬"은 "알킬렌" 기를 포함할 수 있다.
- [0322] 용어 "직쇄 알킬"은 분지 없이 선형 순서의 1개 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 라디칼을 지칭한다. 직쇄 알킬 라디칼의 예는 n-옥틸($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), n-부틸($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 및 에틸($-CH_2CH_2-$)을 포함한다.
- [0323] 용어 "알킬아미노"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 아미노기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬기를 지칭한다. 적합한 알킬아미노기는 예를 들어 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-에틸메틸아미노 등과 같은 모노알킬화 또는 디알킬화, 형성 기일 수 있다.
- [0324] 용어 "알킬리덴"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 탄소-탄소 이중 결합의 하나의 탄소 원자가 알케닐기가 부착된 모이어티에 속하는 알케닐기를 지칭한다.
- [0325] 용어 "알킬티오"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 알킬 티오에테르($R-S-$) 라디칼을 지칭하고, 여기서 용어 알킬은 상기 정의된 바와 같고, 황은 단독으로 또는 이중으로 산화될 수 있다. 적합한 알킬 티오에테르 라디칼의 예는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소-부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 메탄설폰닐, 에탄설폰닐 등을 포함한다.
- [0326] 용어 "알키닐"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 하나 이상의 삼중 결합을 갖고, 2개 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 소정의 구현 예에서, 알키닐은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 추가의 구현 예에서, 알키닐은 2개 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 용어 "알키닐렌"은 2개의 위치에서 부착된 탄소-탄소 삼중 결합을 지칭하고, 예컨대 에티닐렌($-C:::C-$, $-C\equiv C-$)이다. 알키닐 라디칼의 예는 에티닐, 프로피닐, 하이드록시프로피닐, 부틴-1-일, 부틴-2-일, 펜틴-1-일, 3-메틸부틴-1-일, 헥신-2-일 등을 포함한다. 달리 기술되지 않는 한, 용어 "알키닐"은 "알키닐렌" 기를 포함할 수 있다.
- [0327] 용어 "아미도" 및 "카바모일"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 카보닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착되거나 그 반대인 하기에 기술된 바와 같은 아미노기를 지칭한다. 용어 "C-아미도"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 본원에 정의된 바와 같거나, 구체적으로 열거된 지정된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같은 R 및 R'를 갖는 $-C(O)N(RR')$ 기를 지칭한다. 용어 "N-아미도"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 본원에 정의된 바와 같거나, 구체적으로 열거된 지정된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같은 R 및 R'를 갖는 $RC(O)N(R')$ -기를 지칭한다. 용어 "아실아미노"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 아미노기를 통해 모 모이어티에 부착된 아실기를 포괄한다. "아실아미노" 기의 예는 아세틸아미노($CH_3C(O)NH-$)이다.
- [0328] 용어 "아미노"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, $-NRR'$ (여기서, R 및 R'는 자체가 선택적으로 치환될 수 있는 수소, 알킬, 아실, 헤테로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로

부터 독립적으로 선택됨)를 지칭한다. 추가적으로, R 및 R'는 결합되어 선택적으로 치환될 수 있는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.

- [0329] 용어 "아릴"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 1개, 2개 또는 3개의 고리를 함유하는 탄소 환식 방향족 시스템을 의미하고, 여기서 이러한 다환식 고리계는 함께 융합된다. 용어 "아릴"은 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 페난트릴과 같은 방향족 기를 포괄한다.
- [0330] 용어 "아릴알케닐" 또는 "아르알케닐"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 알케닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0331] 용어 "아릴알콕시" 또는 "아르알콕시"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 알콕시기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0332] 용어 "아릴알킬" 또는 "아르알킬"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0333] 용어 "아릴알키닐" 또는 "아르알키닐"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 알키닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0334] 용어 "아릴알카노일" 또는 "아르알카노일" 또는 "아로일"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 벤조일, 나프토일, 페닐아세틸, 3-페닐프로피오닐(하이드로신나모일), 4-페닐부티릴, (2-나프틸)아세틸, 4-클로로하이드로신나모일 등과 같은 아릴 치환된 알칸카복실산으로부터 유래된 아실 라디칼을 지칭한다.
- [0335] 용어 아릴옥시는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 옥시를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0336] 용어 "벤조" 및 "벤즈"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 벤젠으로부터 유래된 2가 라디칼 C_6H_4 =를 지칭한다. 예는 벤조티오펜 및 벤즈이미다졸을 포함한다.
- [0337] 용어 "카바메이트"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 질소 또는 산 말단 중 어느 하나로부터 모 분자 모이어티에 부착될 수 있고, 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있는 카바산의 에스테르(-NHCOO-)를 지칭한다.
- [0338] 용어 "O-카바밀"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 본원에 정의된 바와 같은 R 및 R'를 갖는 -OC(O)NRR' 기를 지칭한다.
- [0339] 용어 "N-카바밀"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 본원에 정의된 바와 같은 R 및 R'를 갖는 ROC(O)NR'- 기를 지칭한다.
- [0340] 용어 "카보닐"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독일 때 포밀 [-C(O)H]를 포함하고, 조합으로 -C(O)-기이다.
- [0341] 용어 "카복실" 또는 "카복시"는, 본원에 사용된 바와 같이, -C(O)OH 또는 상응하는 "카복실레이트" 음이온을 지칭하고, 예컨대 카복실산 염으로 있다. "O-카복시" 기는 RC(O)O- 기(여기서, R은 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다. "C-카복시" 기는 -C(O)OR 기(여기서, R은 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다.
- [0342] 용어 "시아노"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, -CN을 지칭한다.
- [0343] 용어 "사이클로알킬" 또는 대안적으로, "카보사이클"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 포화된 또는 부분적으로 포화된 단환식, 이환식 또는 삼환식 알킬기를 지칭하고, 여기서 각각의 환식 모이어티는 3개 내지 12개의 탄소 원자 고리원을 함유하고, 선택적으로는 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 벤조 융합된 고리계일 수 있다. 소정의 구현 예에서, 사이클로알킬은 5개 내지 7개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 이러한 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 옥타하이드로나프틸, 2,3-디하이드로-1H-인데닐, 아다만틸 등을 포함한다. "이환식" 및 "삼환식"은 본원에 사용된 바와 같이 융합된 고리계, 예컨대 데카하이드로나프탈렌, 옥타하이드로나프탈렌, 및 다환식(다중중양화된) 포화된 유형 또는 부분적으로 불포화된 유형 둘 다를 포함하도록 의도된다. 이성질체의 후자의 유형은 일반적으로 바이사이클로[1,1,1]펜탄, 캄페, 아다만탄 및 바이사이클로[3,2,1]옥탄으로 예시된다.
- [0344] 용어 "에스테르"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 탄소 원자에서 연결된 2개의 모이어티를 브리징하는 카복시기를 지칭한다.

- [0345] 용어 "에테르"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 탄소 원자에서 연결된 2개의 모이어티를 브리징하는 옥시기를 지칭한다.
- [0346] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.
- [0347] 용어 "할로알콕시"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 할로알킬기를 지칭한다.
- [0348] 용어 "할로알킬"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 하나 이상의 수소가 할로젠으로 대체된 상기에 정의된 바와 같은 의미를 갖는 알킬 라디칼을 지칭한다. 모노할로알킬, 디할로알킬 및 폴리할로알킬 라디칼이 구체적으로 포괄된다. 모노할로알킬 라디칼은 일례에 대해 라디칼 내에 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 동일한 할로 원자의 2개 이상 또는 상이한 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. "할로알킬렌"은 2개 이상의 위치에서 부착된 할로알킬기를 지칭한다. 예는 플루오로메틸렌(-CFH-), 디플루오로메틸렌(-CF₂-), 클로로메틸렌(-CHCl-) 등을 포함한다.
- [0349] 용어 "헤테로알킬"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 완전히 포화되거나 기재된 수의 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 이종원자로 이루어진 1 내지 3의 불포화도를 함유하고, N 및 S 원자가 선택적으로 산화될 수 있고, N 이종원자가 선택적으로 4급화될 수 있는 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 이들의 조합을 지칭한다. 이종원자(들)는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 위치할 수 있다. 2개 이하의 이종원자는 예를 들어 -CH₂-NH-OCH₃과 같이 연속적일 수 있다.
- [0350] 용어 "헤테로아릴"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 적어도 하나의 융합된 고리가 방향족이고, N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 함유하는 3원 내지 15원 불포화 이종단환식 고리, 또는 융합된 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리계를 지칭한다. 소정의 구현 예에서, 헤테로아릴은 고리원으로서 1개 내지 4개의 이종원자를 포함할 것이다. 추가의 구현 예에서, 헤테로아릴은 고리원으로서 1개 내지 2개의 이종원자를 포함할 것이다. 소정의 구현 예에서, 헤테로아릴은 5개 내지 7개의 원자를 포함할 것이다. 상기 용어는 또한 융합된 다환식 기를 포괄하고, 여기서 복소환식 고리는 아릴 고리와 융합되거나, 헤테로아릴 고리는 다른 헤테로아릴 고리와 융합되거나, 헤테로아릴 고리는 헤테로사이클로알킬 고리와 융합되거나, 헤테로아릴 고리는 사이클로알킬 고리와 융합된다. 헤테로아릴기의 예는 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 피라닐, 퓨릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀라닐, 퀴나졸리닐, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조피라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조옥사디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조퓨릴, 벤조티에닐, 크로모닐, 코우마리닐, 벤조피라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라졸로피리다지닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 티에노피리디닐, 퓨로피리디닐, 피롤로피리디닐 등을 포함한다. 예시적인 삼환식 헤테로사이클릭기는 카바졸릴, 벤지돌릴, 페난트릴리닐, 디벤조퓨라닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 잔테닐 등을 포함한다.
- [0351] 용어 "헤테로사이클로알킬" 및 상호교환되어, "헤테로사이클"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 각각 고리원으로서 적어도 하나의 이종원자를 함유하는 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 완전히 불포화된(비방향족이 아님) 단환식, 이환식 또는 삼환식 복소환식 기를 지칭하고, 여기서 각각의 이종원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택될 수 있다. 소정의 구현 예에서, 헤테로사이클로알킬은 고리원으로서 1개 내지 4개의 이종원자를 포함할 것이다. 추가의 구현 예에서, 헤테로사이클로알킬은 고리원으로서 1개 내지 2개의 이종원자를 포함할 것이다. 소정의 구현 예에서, 헤테로사이클로알킬은 각각의 고리에서 3개 내지 8개의 고리원을 포함할 것이다. 추가의 구현 예에서, 헤테로사이클로알킬은 각각의 고리에서 3개 내지 7개의 고리원을 포함할 것이다. 다른 추가의 구현 예에서, 헤테로사이클로알킬은 각각의 고리에서 5개 내지 6개의 고리원을 포함할 것이다. "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로사이클"은 3차 질소 고리원의 설폰, 설폭사이드, N-옥사이드, 및 탄소 환식 융합된 및 벤조 융합된 고리계를 포함하도록 의도되고, 추가적으로, 용어 둘 다는 또한 헤테로사이클 고리가 본원에 정의된 바와 같은 아릴기 또는 추가 헤테로사이클 기에 융합된 시스템을 포함한다. 헤테로사이클기의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 디하이드로이소인돌릴, 디하이드로이소퀴놀리닐, 디하이드로신놀리닐, 디하이드로벤조디옥시닐, 디하이드로[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리디닐, 벤조티아졸릴,

디하이드로인돌릴, 디하이드로피리디닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐 등을 포함한다. 헤테로사이클 기는 구체적으로 방해되지 않는 한 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0352] 용어 "하이드라지닐"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 단일 결합에 의해 연결된 2개의 아미노기, 즉 -N-N-을 지칭한다.
- [0353] 용어 "하이드록시"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, -OH를 지칭한다.
- [0354] 용어 "하이드록시알킬"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 알킬기를 통해 모 분자 모이머티에 부착된 하이드록시기를 지칭한다.
- [0355] 용어 "이미노"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, =N-을 지칭한다.
- [0356] 용어 "이미노하이드록시"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, =N(OH) 및 =N-O-를 지칭한다.
- [0357] 구절 "주쇄에서"는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물에 대한 기의 부착 점에서 시작하여 탄소 원자의 가장 긴 근접하거나 인접한 사슬을 지칭한다.
- [0358] 용어 "이소시아네이트"는 -NCO기를 지칭한다.
- [0359] 용어 "이소티오시아네이트"는 -NCS기를 지칭한다.
- [0360] 구절 "원자의 선형 사슬"은 탄소, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 원자의 가장 긴 직선 사슬을 지칭한다.
- [0361] 용어 "저급"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 1개 내지 6개(포함)의 탄소 원자(즉, C₁-C₆ 알킬)를 함유함을 의미한다.
- [0362] 용어 "저급 아릴"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 제공된 바대로 선택적으로 치환될 수 있는 페닐 또는 나프틸을 의미한다.
- [0363] 용어 "저급 헤테로아릴"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 1) 5개 또는 6개의 고리원을 포함하고, 이들 중 1개 및 4개의 구성원이 N, O 및 S로부터 선택된 이종원자일 수 있는 단환식 헤테로아릴, 또는 2) 융합된 고리의 각각이 5개 또는 6개의 고리원을 포함하고, 이들 사이에 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 포함하는 이환식 헤테로아릴 중 어느 하나를 의미한다.
- [0364] 용어 "저급 사이클로알킬"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 3개 내지 6개의 고리원을 갖는 단환식 사이클로알킬(즉, C₃-C₆ 사이클로알킬)을 의미한다. 저급 사이클로알킬은 불포화될 수 있다. 저급 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.
- [0365] 용어 "저급 헤테로사이클로알킬"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 3개 내지 6개의 고리원을 갖고, 이들 중 1개 및 4개가 N, O 및 S로부터 선택된 이종원자일 수 있는 단환식 헤테로사이클로알킬(즉, C₃-C₆ 헤테로사이클로알킬)을 의미한다. 저급 헤테로사이클로알킬의 예는 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐을 포함한다. 저급 헤테로사이클로알킬은 불포화될 수 있다.
- [0366] 용어 "저급 아미노"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, -NRR'(여기서, R 및 R'는 독립적으로 수소, 알킬 및 저급 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 선택적으로 치환될 수 있음)을 지칭한다. 추가적으로, 저급 아미노기의 R 및 R'는 결합되어 선택적으로 치환될 수 있는 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.
- [0367] 용어 "머캅탈"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, RS-기(여기서, R은 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다.
- [0368] 용어 "니트로"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, -NO₂를 지칭한다.
- [0369] 용어 "옥시" 또는 "옥사"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, -O-를 지칭한다.
- [0370] 용어 "옥소"는 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, =O를 지칭한다.
- [0371] 용어 "퍼할로알콕시"는 모든 수소 원자가 할로젠 원자에 의해 대체된 알콕시기를 지칭한다.

- [0372] 용어 "퍼할로알킬"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 모든 수소 원자가 할로겐 원자에 의해 대체된 알킬기를 지칭한다.
- [0373] 용어 "설포네이트", "설포산" 및 "설포"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, $-SO_3H$ 기를 지칭하고, 설포산으로서의 이의 음이온은 염 형성에 사용된다.
- [0374] 용어 "설파닐"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, $-S-$ 를 지칭한다.
- [0375] 용어 "설피닐"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, $-S(O)-$ 를 지칭한다.
- [0376] 용어 "설포닐"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, $-S(O)_2-$ 를 지칭한다.
- [0377] 용어 "N-설포아미도"는 본원에 정의된 바와 같은 R 및 R'를 갖는 $RS(=O)_2NR'$ -기를 지칭한다.
- [0378] 용어 "S-설포아미도"는 본원에 정의된 바와 같은 R 및 R'를 갖는 $-S(=O)_2NRR'$ 기를 지칭한다.
- [0379] 용어 "티아" 및 "티오"는, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 산소가 황으로 대체된 $-S-$ 기 또는 에테르를 지칭한다. 티오기의 산화된 유도체, 즉 설피닐 및 설포닐은 티아 및 티오의 정의에 포함된다.
- [0380] 용어 "티올"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, $-SH$ 기를 지칭한다.
- [0381] 용어 "티오카보닐"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독일 때 티오포밀 $-C(S)H$ 를 포함하고, 조합으로 $-C(S)-$ 기이다.
- [0382] 용어 "N-티오카바밀"은 본원에 정의된 바와 같은 R 및 R'를 갖는 $ROC(S)NR'$ -기를 지칭한다.
- [0383] 용어 "O-티오카바밀"은 본원에 정의된 바와 같은 R 및 R'를 갖는 $-OC(S)NRR'$ 기를 지칭한다.
- [0384] 용어 "티오시아네이트"는 $-CNS$ 기를 지칭한다.
- [0385] 용어 "트리할로메탄설포아미도"는 $X_3CS(0)_2NR-$ 기(X 는 할로젠이고, R은 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다.
- [0386] 용어 "트리할로메탄설포닐"은 X 가 할로젠인 $X_3CS(0)_2-$ 기를 지칭한다.
- [0387] 용어 "트리할로메톡시"는 X 가 할로젠인 X_3CO- 기를 지칭한다.
- [0388] 용어 "삼치환된 실릴"은, 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합되어, 치환된 아미노의 정의 하에 3개의 자유 원자가에서 본원에 기재된 바와 같은 기로 치환된 실리콘기를 지칭한다. 예는 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 트리페닐실릴 등을 포함한다.
- [0389] 본원에서 임의의 정의는 완전한 구조 기를 기술하기 위해 임의의 다른 정의와 조합되어 사용될 수 있다. 관례에 의하면, 임의의 이러한 정의의 따라가는 요소는 모 모이어티에 부착하는 것이다. 예를 들어, 복합 기 알킬아미도는 아미도기를 통해 모 분자에 부착된 알킬기를 나타낼 것이고, 용어 알콕시알킬은 알킬기를 통해 모 분자에 부착된 알콕시기를 나타낼 것이다.
- [0390] 기가 "없음"으로 정의될 때, 의미하는 것은 기가 부재한다는 것이다.
- [0391] 용어 "선택적으로 치환된"은 뒤에 있는 기가 치환되거나 비치환될 수 있다는 것을 의미한다. 치환될 때, "선택적으로 치환된" 기의 치환기는, 제한 없이, 단독으로 또는 조합되어 하기 기 또는 특정한 지정된 기 세트로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다: 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 헤테로알킬, 저급 헤테로사이클로알킬, 저급 할로알킬, 저급 할로알케닐, 저급 할로알키닐, 저급 퍼할로알킬, 저급 퍼할로알콕시, 저급 사이클로알킬, 페닐, 아릴, 아릴옥시, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 옥소, 저급 아실옥시, 카보닐, 카복실, 저급 알킬카보닐, 저급 카복시에스테르, 저급 카복사아미도, 시아노, 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 니트로, 티올, 저급 알킬티오, 저급 할로알킬티오, 저급 퍼할로알킬티오, 아릴티오, 설포네이트, 설포산, 삼치환된 실릴, N_3 , SH , SCH_3 , $C(0)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , 피리디닐, 티오펜, 퓨라닐, 저급 카바메이트 및 저급 우레아. 구조적으로 실행 가능한 경우, 2개의 치환기가 함께 연결될 수 있어서 0개 내지 3개의 이중원자로 이루어진 융합된 5원, 6원 또는 7원 탄소환식 또는 복소환식 고리를 형성하여, 예를 들어 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성한다. 선택적으로 치환된 기는 비치환(예를 들어, $-CH_2CH_3$), 완전 치환(예를 들어, $-CF_2CF_3$), 단일치환(예를 들어, $-CH_2CH_2F$) 또는 완전한 치환과 단

일치환 사이의 어딘가의 수준으로 치환(예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$)될 수 있다. 치환기가 치환으로 단서 없이 언급되는 경우, 치환 형태 및 비치환 형태 둘 다가 포괄된다. 치환기가 "치환"으로 조건이 있으면, 치환 형태가 구체적으로 의도된다. 추가적으로, 특정 모이어티에 대한 선택적인 치환기의 상이한 세트가 필요한 바대로 정의될 수 있고, 이 경우에 선택적인 치환은 대개는 "선택적으로 치환된"의 구절의 바로 앞에 정의된 바와 같을 것이다

[0392] 숫자 지칭 없이 홀로 있는 용어 R 또는 용어 R'는, 달리 정의되지 않는 한, 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 모이어티를 지칭하고, 이들 중 어느 하나는 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 R 및 R' 기는 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환되는 것으로 이해되어야 한다. R 기가 숫자 지칭을 갖거나 갖지 않는 경우, R, R' 및 R^n (여기서, $n = (1, 2, 3, \dots n)$ 임)을 포함하는 모든 R 기, 모든 치환기 및 모든 용어는 기로부터의 선택의 면에서 모든 다른 것과 독립적인 것으로 이해되어야 한다. 임의의 변수, 치환기 또는 용어(예를 들어, 아릴, 헤테로사이클, R 등)가 화학식 또는 일반 구조에서 1회 초과로 있으면, 각각의 존재에서의 이의 정의는 모든 다른 존재에서의 정의와 독립적이다. 당업자는 소정의 기가 모 분자에 부착될 수 있거나 쓰여진 것처럼 어느 한 말단으로부터의 원소의 사슬에서의 위치를 점유할 수 있다는 것을 추가로 인식할 것이다. 예를 들어, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 과 같은 비대칭 기는 탄소 또는 질소 중 어느 하나에서 모 모이어티에 부착될 수 있다.

[0393] 비대칭 중심은 본원에 개시된 화합물에 존재한다. 이 중심은 키랄 탄소 원자 주위의 치환기의 구성에 따라 "R" 또는 "S" 기호로 지정된다. 본 발명이 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태, 및 d-이성질체 및 l-이성질체, 및 이들의 혼합물을 포함하는 모든 입체화학 이성질체 형태를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개별 입체이성질체는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 이용 가능한 출발 재료로부터 합성에 의해 또는 거울상이성질체 생성물의 혼합물의 제조, 이어서 부분입체이성질체의 혼합물로의 전환과 같은 분리, 이어서 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기법, 키랄 크로마토그래피 칼럼에서의 거울상이성질체의 직접 분리, 또는 당해 분야에 알려진 임의의 다른 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정한 입체화학의 출발 화합물은 상업적으로 이용 가능하거나, 당해 분야에 알려진 기법에 의해 제조되고 분해될 수 있다. 추가적으로, 본원에 개시된 화합물은 기하 이성질체로 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 시스, 트랜스, 신형(syn), 안티형(anti), 반대쪽형(entgegen)(E) 및 같은쪽형(zusammen)(Z) 이성질체, 및 적절한 이들의 혼합물을 포함한다. 추가적으로, 화합물은 호변이체로 존재할 수 있고, 모든 호변이체 이성질체는 본 발명에 의해 제공된다. 하이드록시피리딘기를 함유하는 화합물은 피리돈 호변이체를 변하는 정도로 함유할 수 있다. 하이드록시피리딘 및 피리돈 호변이체 형태 둘 다는 본 발명에 의해 제공된다. 추가적으로, 본원에 개시된 화합물은 비용매화 형태, 및 약학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 비용매화 형태와 동등하다고 생각된다.

[0394] 용어 "결합"은 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 하위구조의 일부인 것으로 생각될 때 2개의 원자 또는 2개의 모이어티 사이의 공유 연결을 지칭한다. 결합은 달리 기술되지 않는 한 단일, 이중 또는 삼중일 수 있다. 분자의 도면에서의 2개의 원자 사이의 파선은 추가 결합이 그 위치에 존재하거나 부재할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0395] 용어 "질병"은 본원에 사용된 바와 같이 용어 "장애", "증후군" 및 (의학 병태에서처럼) "병태"와 일반적으로 동의어인 것으로 의도되고, 모두가 정상 기능을 악화시키는 인간 또는 동물 신체 또는 이의 일부 중 하나의 비정상인 상태를 반영하고, 전형적으로 징후 및 증상을 구별함으로써 표현되고, 인간 또는 동물이 감소된 기간 또는 삶의 질을 갖게 한다는 점에서 이들과 상호교환되어 사용된다.

[0396] 용어 "병용 치료"는 본 발명에 기재된 치료학적 병태 또는 장애를 치료하기 위한 2개 이상의 치료제의 투여를 의미한다. 이러한 투여는 실질적으로 동시의 방식으로, 예컨대 고정된 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐에서의 또는 각각의 활성 성분대 대해 복수의 별개의 캡슐에서의 이들 치료제의 동시투여를 포괄한다. 또한, 이러한 투여는 또한 순차적인 방식으로 각각의 유형의 치료제의 사용을 포괄한다. 어느 한 경우에, 치료 요법은 본원에 기재된 병태 또는 장애를 치료하는 데 약물 조합의 유리한 효과를 제공할 것이다.

[0397] 용어 "Des"는 디하이드로세라마이드 불포화화효소를 의미하고, Des1 및 Des2 동형단백질을 포함한다. 화합물에 의한 Des1 조절이 언급되는 경우, Des1에 대해 선택적인 것으로 구체적으로 언급되지 않는 한, 화합물이 또한 다른 동형단백질을 조절할 수 있다고 이해되어야 한다.

[0398] 용어 Des 저해제(Des1 저해제를 포함)는 예를 들어 일반적으로 본원에서 하기에 기재된 Des1 세포 검정에서 측정될 것처럼 약 $100 \mu\text{M}$ 이하 및 보다 전형적으로 약 $50 \mu\text{M}$ 이하의 Des 활성과 관련하여 IC_{50} 을 나타내는 화합물을 지칭하는 것으로 본원에서 사용된다. IC_{50} 은 효소(예를 들어, Des)의 활성을 반최대 수준으로 감소시키는

저해제의 농도이다. 본원에 개시된 소정의 화합물은 Des에 대한 억제력을 나타내는 것으로 발견되었다. 소정의 구현 예에서, 화합물은 Des와 관련하여 약 10 μM 이하의 IC_{50} 을 나타낼 것이고; 추가의 구현 예에서, 화합물은 Des와 관련하여 약 5 μM 이하의 IC_{50} 을 나타낼 것이고; 더욱 추가의 구현 예에서, 화합물은 Des와 관련하여 약 1 μM 이하의 IC_{50} 을 나타낼 것이고; 더욱 추가의 구현 예에서, 화합물은 Des와 관련하여 약 200 nM 이하의 IC_{50} 을 나타낼 것이고; 더욱 추가의 구현 예에서, 화합물은 Des와 관련하여 약 100 nM 이하의 IC_{50} 을 나타낼 것이고; 더욱 추가의 구현 예에서, 화합물은 Des와 관련하여 약 50 nM 이하의 IC_{50} 을 나타낼 것이고; 더욱 추가의 구현 예에서, 화합물은 Des와 관련하여 약 25 nM 이하의 IC_{50} 을 나타낼 것이고; 더욱 추가의 구현 예에서, 화합물은 Des와 관련하여 약 10 nM 이하의 IC_{50} 을 나타낼 것이다.

- [0399] 용어 "섬유증"은 상해 또는 손상에 대한 회복 반응으로서 섬유성 결합 조직의 발생을 기재한다. 본원에서 질병이 치료된다고 말해질 때, 섬유증은 일반 장기 또는 신체 기능을 방해하는 장기 또는 조직에서의 과도한 섬유성 결합 조직의 병리학적 형성/침착을 의미한다
- [0400] 구절 "치료학적으로 효과적인"은 질병 또는 장애의 치료에 또는 임상 중점의 실시에서 사용되는 활성 성분의 양의 단서를 달도록 의도된다.
- [0401] 용어 "치료학적으로 허용 가능한"은 부당한 독성, 자극 및 알레르기성 반응 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 이익/위험 비와 알맞고, 이의 의도된 사용에 효과적인 화합물(또는 염, 전구약물, 호변이체, 양쪽성이온 형태 등)을 지칭한다.
- [0402] 본원에 사용된 바와 같이, "치료하는", "치료" 등은
- [0403] 이의 원인, 이의 진행, 이의 중증도, 또는 이의 증상의 하나 이상을 감소시키거나 완화하거나 제거하거나, 그렇지 않으면 유리하게는 대상체에서 질병을 변경하도록 질병을 완화하는 것을 의미한다. 환자의 "치료하는" 또는 "치료"의 언급은 예방을 포함하도록 의도된다. 치료는 또한 성질상 선제적일 수 있고, 즉 이것은 질병에 노출되거나 이의 위험에 있는 대상체에서의 질병의 예방을 포함할 수 있다. 질병의 예방은 예를 들어 병원균에 의한 감염의 예방의 경우에서처럼 질병으로부터의 완전한 보호를 수반할 수 있거나, 예를 들어 전당뇨병에서 당뇨병으로의 질병 진행의 예방을 수반할 수 있다. 예를 들어, 질병의 예방은 임의의 수준으로 질병과 관련된 임의의 효과의 완전한 배제를 의미하지 않을 수 있고, 대신에 임상적으로 유의미하거나 검출 가능한 수준으로의 질병의 증상의 예방을 의미할 수 있다. 질병의 예방은 또한 질병의 후기 단계로의 질병의 진행의 예방을 의미할 수 있다.
- [0404] 본 발명에서, 용어 "방사선"은 충분한 에너지를 갖거나, 이온화(전자 이득 또는 소실)를 생성하기 위해 핵 상호작용을 통해 충분한 에너지를 생성할 수 있는 입자 또는 광자를 포함하는 이온화 방사선을 의미한다. 예시적이고 바람직한 이온화 방사선은 x-방사선이다. x-방사선을 표적 조직 또는 세포에 전달하기 위한 수단은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 주어진 세포에 필요한 이온화 방사선의 양은 일반적으로 그 세포의 성질에 따라 달라진다. 유효량의 방사선을 결정하기 위한 수단은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 본원에서 사용될 때, 용어 "이온화 방사선의 유효 선량"은 세포 손상 또는 사멸의 증가를 생성하는 이온화 방사선의 선량을 의미한다.
- [0405] 용어 "방사선 치료"는 신생물의 치료에서 전자기 또는 미립자 방사선의 사용을 지칭하고, 이온화 방사선 및 비이온화 방사선의 사용을 포함한다.
- [0406] 용어 "환자"는 일반적으로 용어 "대상체"와 동의어이고, 인간을 포함하는 모든 포유류를 포함한다. 환자의 예는 인간, 가축, 예컨대 소, 염소, 양, 돼지 및 토끼, 및 반려 동물, 예컨대 개, 고양이, 토끼 및 말을 포함한다. 바람직하게는, 환자는 인간이다.
- [0407] 용어 "전구약물"은 생체 내 보다 활성이 되는 화합물을 지칭한다. 본원에 개시된 소정의 화합물은 또한 전구약물로 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 생리학적 조건 하에 화학 변화를 용이하게 겪어 화합물을 제공하는 화합물의 구조적으로 변형된 형태이다. 추가적으로, 전구약물은 생체의 환경에서 화학 또는 생화학 방법에 의해 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학 시약을 갖는 경피 패치 저장소에 배치될 때 화합물로 느리게 전환될 수 있다. 전구약물은 일부 상황에서 화합물 또는 모 약물보다 투여하기 더 쉬울 수 있으므로 대개 유용하다. 이것은 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용 가능할 수 있는 반면, 모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모 약물에 비해 약학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 매우 다양한 전구약물 유도체, 예컨대 전구약물의 가수분해 절단 또는 산화적 활성화에 의존하는 것은 당

해 분야에 알려져 있다. 제한 없이, 전구약물의 예는 에스테르("전구약물")로서 투여되지만, 이후 활성 집합체인 카복실산으로 대사상 가수분해되는 화합물일 것이다. 추가적인 예는 화합물의 캡티딜 유도체를 포함한다.

[0408] 본원에 개시된 화합물은 치료학적으로 허용 가능한 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 산 부가염을 포함하는 염의 형태의 상기 기술된 화합물을 포함한다. 적합한 염은 유기 산 및 무기 산 둘 다로 형성된 것을 포함한다. 이러한 산 부가염은 보통 약학적으로 허용 가능할 것이다. 그러나, 약학적으로 허용 불가능한 염의 염은 당해 화합물의 제조 및 정제에서 유용할 수 있다. 염기성 부가염이 또한 형성되고 약학적으로 허용 가능할 수 있다.

[0409] 용어 "치료학적으로 허용 가능한 염"은, 본원에 사용된 바와 같이, 수용성 또는 용용성 또는 분산성이고 본원에 정의된 바와 같이 치료학적으로 허용 가능한 본원에 개시된 화합물의 염 또는 양쪽성이온 형태를 나타낸다. 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조되거나, 유리 염기의 형태의 적절한 화합물을 적합한 산과 반응시켜 별개로 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, L-아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트(베실레이트), 바이설페이트, 부티레이트, 캄페레이트, 캄페설포네이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 겐티세이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트(이세티오네이트), 락테이트, 말레이트, 말로네이트, DL-만델레이트, 메시틸렌설포네이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 과모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로프리오네이트, 포스포네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 숙시네이트, 설포네이트, 타르트레이트, L-타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, 과라-톨루엔설포네이트(p-토실레이트) 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한, 본원에 개시된 화합물에서의 염기성 기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 벤질 및 펜에틸 브로마이드로 4급화될 수 있다. 치료학적으로 허용 가능한 부가염을 형성하도록 사용될 수 있는 산의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 유기 산, 예컨대 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산을 포함한다. 염은 또한 알칼리 금속 또는 알칼리토 이온에 의한 화합물의 배위에 의해 형성될 수 있다. 여기서, 본 발명은 본원에 개시된 화합물의 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염 등을 고려한다.

[0410] 염기성 부가염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 카복시기를 적합한 염기, 예컨대 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트, 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시켜 제조될 수 있다. 치료학적으로 허용 가능한 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄, 및 비독성 4차 아민 양이온, 예컨대 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디사이클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질펜에틸아민, 1-에펜아민 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다.

[0411] 화합물의 염은 유리 염기의 형태의 적절한 화합물을 적절한 산과 반응시켜 제조될 수 있다.

[0412] *약학적 조성물*

[0413] 본 발명의 화합물이 원료 화합물질로 투여될 수 있지만, 또한 이것을 약학적 제형으로 제시할 수 있다. 따라서, 하나 이상의 본원에 개시된 소정의 화합물, 또는 하나 이상의 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물, 아미드 또는 용매화물을 하나 이상의 이의 약학적으로 허용 가능한 담체 및 선택적으로 하나 이상의 다른 치료학적 성분과 함께 포함하는 약학적 제형이 본원에 제공된다. 담체(들)는 다른 제형 성분과 상용성이고 이의 수혜자에게 해롭지 않다는 점에서 "허용 가능"해야 한다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 임의의 잘 알려진 기법, 담체 및 부형제는 적합한 대로 당해 분야에서 이해되는 바대로 사용될 수 있다. 본원에 개시된 약학적 조성물은 당해 분야에 알려진 임의의 방식으로, 예를 들어 종래의 혼합, 용해, 분쇄, 드라제-제조, 가루화, 유화, 캡슐화, 트래핑 또는 압축 공정의 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0414] 제형은 경구, 비경구(피하, 진피내, 근육내, 정맥내, 관절내 및 척수내를 포함), 복강내, 점막경유, 경피, 직장 및 국소(진피, 협측, 설하 및 눈내를 포함) 투여에 적합한 것을 포함하지만, 가장 적합한 경로는 예를 들어 수혜자의 병태 및 장애에 따라 달라질 수 있다. 제형은 편리하게는 단위 투여형에 존재할 수 있고, 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로, 이들 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 아미드, 전구약물 또는 용매화물("활성 성분")을 하나 이상의 보조 성분을 구성

하는 담체와 회합되게 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하게 그리고 친밀히 회합하고, 이후 필요한 경우 생성물을 원하는 제형으로 성형하여 제조된다.

- [0415] 본원에 개시된 화합물의 제형은 미리 결정된 양의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 정제, 카세, 패킷 또는 앰플과 같은 별개의 단위로 존재할 수 있다.
- [0416] 본원에 기재된 화합물은 하기와 같이 투여될 수 있다.
- [0417] 경구 투여
- [0418] 본 발명의 화합물은 삼키기를 포함하여 경구로 투여될 수 있어서, 화합물은 위장관에 들어가거나, 설하 또는 협측 투여를 포함하여 입에서 바로 혈류로 흡수된다.
- [0419] 경구 투여에 적합한 조성물은 액체, 젤, 분말 또는 과립을 함유할 수 있는 정제, 환제, 카세, 로젠지 및 경질 또는 연질 캡슐과 같은 고체 제형을 포함한다.
- [0420] 정제 또는 캡슐 투여형에서, 존재하는 약물의 양은 투여형의 약 0.05 중량% 내지 약 95 중량%, 보다 전형적으로 약 2 중량% 내지 약 50 중량%일 수 있다.
- [0421] 또한, 정제 또는 캡슐은 약 0.5 중량% 내지 약 35 중량%, 보다 전형적으로 약 2 중량% 내지 약 25 중량%의 투여형을 포함하는 붕괴제를 함유할 수 있다. 붕괴제의 예는 메틸 셀룰로스, 나트륨 또는 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 셀룰로스, 전분 등을 포함한다.
- [0422] 정제에 사용하기에 적합한 결합제는 젤라틴, 폴리에틸렌 글리콜, 당, 검, 전분, 하이드록시프로필 셀룰로스 등을 포함한다. 정제에 사용하기에 적합한 희석제는 만니톨, 자일리톨, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨 및 전분을 포함한다.
- [0423] 정제 또는 캡슐에 사용하기에 적합한 계면활성제 및 유동화제는 약 0.1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재할 수 있고, 폴리소르베이트 80, 황산 도데실 나트륨, 탈크 및 이산화규소를 포함한다.
- [0424] 정제 또는 캡슐에 사용하기에 적합한 활택제는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재할 수 있고, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연 또는 스테아르산마그네슘, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 등을 포함한다.
- [0425] 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 선택적으로 결합제, 불활성 희석제, 또는 활택제, 계면활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 압축하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 액체 희석제로 습윤화된 분말화된 화합물의 혼합물을 성형하여 제조될 수 있다. 확인을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 규명하기 위해 정제에 염료 또는 안료를 첨가할 수 있다.
- [0426] 액체 제형은 연질 또는 경질 캡슐에 사용될 수 있는 에멀션, 용액, 시럽, 엘릭시르 및 현탁액을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 약학적으로 허용 가능한 담체, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로스 또는 오일을 포함할 수 있다. 제형은 또한 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁제를 포함할 수 있다.
- [0427] 경구 투여를 위한 조성물은 선택적으로 장용 코팅을 갖는 지연 방출형 또는 서방 방출형을 포함하여 속병 방출형 또는 변형 방출형으로서 제형화될 수 있다.
- [0428] 다른 구현 예에서, 약학적 조성물은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.
- [0429] 경구로 사용될 수 있는 약학적 제제는 정제, 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐, 및 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 선택적으로 결합제, 불활성 희석제 또는 활택제, 계면활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태에서 활성 성분을 압축하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말화된 화합물의 혼합물을 성형하여 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 빗금 표시될 수 있고, 내부에서의 활성 성분의 느리거나 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투약량으로 있어야 한다. 푸시-핏 캡슐은 활성 성분을 충전제, 예컨대 락토스, 결합제, 예컨대 전분, 및/또는 활택제, 예컨대 탈크 또는 스테아르산 마그네슘 및 선택적으로 안정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질

캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 드라제 코어는 적합한 코팅이 제공된다. 이 목적을 위해, 농축된 당 용액을 사용할 수 있고, 이는 선택적으로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 라커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 확인을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 규명하기 위해 정제 또는 드라제 코팅에 염료 또는 안료를 첨가할 수 있다.

[0430] 비경구 투여

[0431] 본 발명의 화합물은 주사에 의해, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 점적주사에 의해 혈류, 근육 또는 내부 장기로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 근육내, 피하 동맥내, 복강내, 초내, 두개내 등을 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 주사기(침 및 무침 주사기를 포함) 및 점적주사 방법을 포함한다. 제형은 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어 앰플 및 바이알에 제시될 수 있다.

[0432] 대부분의 비경구 제형은 염, 완충제, 현탁제, 안정화제, 및/또는 분산제, 항산화제, 정균제, 보존제 및 제형이 의도된 수혜자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질 및 탄수화물을 포함하는 부형제를 함유하는 수용액이다.

[0433] 비경구 제형은 또한 (예를 들어, 동결건조에 의해) 탈수된 형태로 또는 무균 비수용액으로서 제조될 수 있다. 이 제형은 적합한 비히클, 예컨대 무균 물과 사용될 수 있다. 용해도 향상제는 또한 비경구 용액의 제조에 사용될 수 있다. 비경구 투여를 위한 조성물은 지연 방출형 또는 서방 방출형을 포함하여 속방 방출형 또는 변형 방출형으로서 제형화될 수 있다. 화합물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제형은 이식에 의해(예를 들어, 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 재료(예를 들어, 허용 가능한 오일 중의 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지에 의해, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0434] 화합물은 주사에 의한, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 점적주사에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사를 위한 제형은 단위 투여형에, 예를 들어 보존제가 첨가된 앰플에 또는 다중 용량 용기에 존재할 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀션과 같은 형태를 취할 수 있고, 제형화제, 예컨대 현탁제, 안정화제, 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 제형은 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어 밀봉 앰플 및 바이알에 존재할 수 있고, 분말 형태로 저장되거나 사용 직전에 무균 액체 담체, 예를 들어 식염수 또는 무균 발열원 비함유 물의 첨가를 오직 요하는 동결 건조된(동결건조된) 조건에서 저장될 수 있다. 즉시 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 무균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0435] 비경구 투여를 위한 제형은 항산화제, 완충액, 정균제 및 제형이 의도된 수혜자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성 (유성) 무균 주사 용액; 및 현탁제 및 점증제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 무균 현탁액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트 또는 트리글리세라이드 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 적합한 안정화제 또는 매우 농축된 용액의 제조를 허용하도록 화합물의 용해도를 증가시킬 수 있는 물질을 함유할 수 있다.

[0436] 화합물은 이전에 기술된 제형 이외에 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제형은 이식에 의해(예를 들어, 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 재료(예를 들어, 허용 가능한 오일 중의 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지에 의해, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0437] 국소 투여

[0438] 본 발명의 화합물은 국소로(예를 들어, 피부, 점막, 귀, 코 또는 눈에) 또는 경피로 투여될 수 있다. 국소 투여를 위한 제형은 로션, 용액, 크림, 겔, 하이드로겔, 연고, 폼, 이식물, 패치 등을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 국소 투여 제형에 약학적으로 허용 가능한 담체는 물, 알콜, 광유, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함할 수 있다. 국소 투여는 또한 예를 들어 전기천공, 이온도입법, 음파영동법 등에 의해 수행될 수 있다.

[0439] 전형적으로, 국소 투여를 위한 활성 성분은 제형의 0.001% 내지 10% w/w(중량 기준)를 포함할 수 있다. 소정의 구현 예에서, 활성 성분은 제형의 10% w/w 만큼; 5% w/w 미만; 2% w/w 내지 5% w/w; 또는 0.1% 내지 1% w/w를

포함할 수 있다.

- [0440] 국소 투여를 위한 조성물은 지연 방출형 또는 서방 방출형을 포함하여 속방 방출형 또는 변형 방출형으로 제형화될 수 있다.
- [0441] 본원에 개시된 소정의 화합물은 국소로 투여될 수 있고, 즉 비전신 투여에 의한다. 이것은 외부로 표피 또는 구강에 대한 본원에 개시된 화합물의 도포 및 귀, 눈 및 코에 대한 이러한 화합물의 점적주사를 포함하여서, 화합물이 혈류에 상당히 들어가지 않는다. 반대로, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 지칭한다.
- [0442] 국소 투여에 적합한 제형은 피부를 통한 염증 부위로의 투과에 적합한 액체 또는 반액체 제제, 예컨대 젤, 도찰제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에 대한 투여에 적합한 드랍을 포함한다. 국소 투여를 위한 활성 성분은 예를 들어 제형의 0.001% 내지 10% w/w(중량 기준)를 포함할 수 있다. 소정의 구현 예에서, 활성 성분은 10% w/w만큼 포함할 수 있다. 다른 구현 예에서, 이것은 5% w/w 미만을 포함할 수 있다. 소정의 구현 예에서, 활성 성분은 2% w/w 내지 5% w/w를 포함할 수 있다. 다른 구현 예에서, 이것은 제형의 0.1% 내지 1% w/w를 포함할 수 있다.
- [0443] 직장, 협측 및 설하 투여
- [0444] 본 발명의 화합물의 직장 투여를 위한 좌제는 활성제를 보통의 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고, 따라서 직장에서 녹고 약물을 방출시키는 적합한 비자극성 부형제, 예컨대 코코아 버터, 합성 모노글리세라이드, 디글리세라이드 또는 트리글리세라이드, 지방산, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합하여 제조될 수 있다.
- [0445] 협측 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 종래의 방식으로 제형화된 정제, 로젠지, 파스틸(pastille) 또는 젤의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스와 같은 향료 기체에 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0446] 화합물은 또한 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 다른 글리세라이드와 같은 종래의 좌제 기체를 함유하는 좌제 또는 정제 관장과 같은 직장 조성물에서 제형화될 수 있다.
- [0447] 흡입에 의한 투여
- [0448] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 편리하게는 취입기, 분무기 가압 팩 또는 에어로졸 스프레이를 전달하기 위한 다른 편리한 수단으로부터 전달될 수 있다. 가압 팩은 적합한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투약량 단위는 계량된 양을 전달하도록 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 대안적으로, 흡입 또는 취입에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 건조 분말 조성물의 형태, 예를 들어 화합물과 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기체의 분말 혼합물을 취할 수 있다. 분말 조성물은 단위 투여형으로, 예를 들어 분말이 흡입기 또는 취입기의 도움에 의해 투여될 수 있는 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩에 존재할 수 있다.
- [0449] 약학 분야에 알려진 다른 담체 물질 및 투여 방식이 또한 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 효과적인 제형 및 투여 절차와 같은 약학의 임의의 잘 알려진 기법에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 단위 투약량 제형은 활성 성분의 본원에서 하기 언급된 유효 용량, 또는 이의 적절한 분율을 함유하는 것이다.
- [0450] 특히 상기 언급된 성분 이외에 상기 기재된 제형이 해당 제형의 유형과 관련하여 당해 분야에서 관습적인 다른 물질을 포함할 수 있고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것이 향료를 포함할 수 있다고 이해되어야 한다.
- [0451] 화합물은 일당 0.1 내지 500 mg/kg의 용량으로 경구로 또는 주사를 통해 투여될 수 있다. 성인 인간에 대한 용량 범위는 일반적으로 5 mg 내지 2 g/일이다. 별개의 단위로 제공되는 정제 또는 다른 제시 형태는 편리하게는 이러한 투약량으로서 또는 예를 들어 5 mg 내지 500 mg, 보통 대략 10 mg 내지 200 mg을 함유하는 단위와 같은 이들의 복수로서 효과적인 하나 이상의 화합물의 양을 함유할 수 있다.
- [0452] 단일 투여형을 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다.
- [0453] 화합물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경구로, 국소로 또는 주사에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 주치의의 책임일 것이다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정 용량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합, 치료되는 정확한

장애, 및 치료되는 적응증 또는 병태의 중증도와 같은 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 또한, 투여 경로는 병태 및 이의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 효과적인 제형 및 투여 절차에 관한 상기 고려사항은 당해 분야에 잘 알려져 있고, 표준 교재에 기재되어 있다.

[0454] *치료 방법*

[0455] 본 발명은 Des 활성을 억제하고 이로써 Des와 연관된 장애의 치료 또는 예방에 유용한 화합물 및 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 Des를 억제하고 이로써 일련의 Des1과 연관된 장애의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0456] *대사 장애*

[0457] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 대사 장애의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0458] 일부 구현 예에서, 대사 장애는 대사 증후군, 당뇨병, 이상지질혈증, 고글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 지방 간 질병, 비알콜성 지방간염, 비만 및 인슐린 저항성으로부터 선택된다.

[0459] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 지질 저장 장애의 치료 또는 예방에 유용하다. 일부 구현 예에서, 지질 저장 장애는 파버병, 니만-픽병, 페브리병, 크라베병, 고셔병, 테이-삭스병 및 이염색성 백질이영양증으로부터 선택된다.

[0460] 일부 구현 예에서, 화합물 및 약학적 조성물은 이상지질혈증, II형 당뇨병, 죽상동맥경화증, 비만, 심혈관 질병 및 간 질병으로부터 선택된 병태에 대한 효율을 나타낼 수 있다.

[0461] 일부 구현 예에서, 화합물 및 약학적 조성물은 NASH 및 NAFLD로부터 선택된 간 질병에 대한 효율을 나타낼 수 있다.

[0462] 일부 구현 예에서, 화합물 및 약학적 조성물은 인슐린 저항성에 대한 효율을 나타낼 수 있다.

[0463] 일부 구현 예에서, 화합물 및 약학적 조성물은 고혈당증을 향한 효율을 나타낼 수 있다.

[0464] *심혈관 장애*

[0465] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 관상 동맥 질병 및 말초 혈관 질병, 고혈압 및 심근증을 포함하는 죽상동맥경화증의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0466] 일부 구현 예에서, 화합물 및 약학적 조성물은 죽상동맥경화증의 치료에 사용될 수 있다.

[0467] *낭성 섬유증*

[0468] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 낭성 섬유증의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 다양한 연구는 스팅고지질, 특히 세라마이드가 낭성 섬유증을 갖는 인간, 및 낭성 섬유증 막관통 이동 조절제의 유전자 절제를 갖는 마우스를 포함하는 낭성 섬유증의 상응하는 마우스 모델의 폐에서 축적한다는 것을 입증하였다. 이 축적은 염증, 박테리아 감염의 감수성 증가(Grassme et al. 2013 Ceramide in cystic fibrosis. Handb. Exp. Pharmacol. 216, 265-274), 및 폐 섬유증(Ziobro et al. 2013 Ceramide mediates lung fibrosis in cystic fibrosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 434, 705-709)을 야기하는 것으로 나타났다.

[0469] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 급성 및 만성 염증성 질병을 포함하는 염증의 자가면역 질병 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0470] 염증성 병태는 제한 없이 관절염, 예를 들어 하위유형 및 관련된 병태, 예컨대 류마티스성 관절염, 척추관절증, 통풍성 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 연소성 관절염, 급성 류마티스성 관절염, 장병성 관절염, 신경병 증성 관절염, 건선성 관절염 및 화농성 관절염; 골다공증, 힘줄염, 윤활낭염, 및 다른 관련된 골 및 관절 장애; 위장관 병태, 예컨대 역류성 식도염, 설사, 염증성 장 질병, 크론병, 위염, 자극성 장 증후군, 궤양성 결장염, 급성 및 만성 췌장염; 폐염증, 예컨대 바이러스 감염 및 낭성 섬유증과 연관된 것; 피부 관련된 병태, 예컨대 건선, 습진, 화상, 일광화상, 피부염(예컨대, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염 및 알레르기성 피부염) 및 두드러기; 췌장염, 간염, 소양감 및 백반증을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물은 또한 단독으로 또는 종래의 면역조절제와 조합되어 장기 이식 환자에서 유용하다. 자가면역 장애는 대개 또한 염증성 장애로 분류된다.

[0471] 자가면역 장애는 크론병, 궤양성 결장염, 피부염, 피부근염, 진성 1형 당뇨병, 굿패스처 증후군, 그레이브병, 갈랑-바레 증후군(GBS), 자가면역 뇌척수염(AE), 하시모토 질병, 특발성 혈소판감소성 자반병, 홍반 루푸스, 혼

합 결합 조직 질환, 다발성 경화증(MS), 중증 근무력증, 기면증, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 건선, 건선성 관절염, 다발근염, 원발성 담즙성 간경변, 류마티스성 관절염(RA), 쇼그렌 증후군, 경피증, 측두동맥염("거대 세포 동맥염"으로도 알려짐), 혈관염 및 베게너 육아종증을 포함한다.

- [0472] 일부 구현 예에서, 자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환은 관절염, 다발성 경화증, 건선, 크론병, 염증성 장 질환, 루푸스, 그레이브병 및 하시모토 갑상선염, 강직성 척추염 및 남성 섬유증으로부터 선택된다.
- [0473] 소정의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 질병 완화 항류마티스성 약물(DMARD: disease modifying anti-rheumatic drug) 활성을 가질 수 있다. 소정의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 류마티스성 관절염의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 추가의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물에 의한 류마티스성 관절염의 치료는 진통제(전통적인 NSAID 및 COX2-선택적 저해제를 포함), 스테로이드, 메토타렉세이트, 금염, 하이드록시클로로퀸, PAD4 저해제, 설파살라진, 레플루노마이드, 항-TNF α , 야누스 키나제의 저해제, 아바타셉트, 리툽시맙 및 아나킨라로부터 선택된 다른 물질의 동시투여를 포함한다.
- [0474] 소정의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 핑글리모드, 스펅고신-1-포스페이트 수용체 조절제, 테리프루노마이드, 디메틸 푸마레이트, PAD4 저해제, 항-CD20 mAb, 항-CD52 mAb, 나탈리주맙, 글라티라머 아세트레이트 및 인터페론- β 로부터 선택된 치료제와의 동시투여 시 다발성 경화증에 상승적 활성을 가질 수 있다.
- [0475] 일부 구현 예에서, 자가면역 질환 염증성 질환은 자가면역 관절염이다.
- [0476] 일부 구현 예에서, 자가면역 질환 염증성 질환은 류마티스성 관절염이다.
- [0477] 소정의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 진통제(전통적인 NSAID 및 COX2-선택적 저해제를 포함), 스테로이드, 메토타렉세이트, 금염, 하이드록시클로로퀸, PAD4 저해제, 설파살라진, 레플루노마이드, 항-TNF α , 야누스 키나제의 저해제, 아바타셉트, 리툽시맙 및 아나킨라로부터 선택된 치료제의 동시투여시 관절염에 대해 상승적 활성을 가질 수 있다.
- [0478] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 심혈관 질환의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 일부 구현 예에서, 심혈관 질환은 죽상동맥경화증, 고혈압 및 심근증으로부터 선택된다.
- [0479] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 허혈/재관류 손상의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 일부 구현 예에서, 허혈/재관류 손상은 장기 이식, 급성 신장 손상, 심폐 바이패스, 폐 고혈압, 겸상 세포 질환, 심근경색, 뇌졸중, 수술 절제 및 복원 수술, 부속기 또는 다른 신체 부분의 재유착, 피부 그래프팅 또는 외상에서 생긴다.
- [0480] 증식성 장애, 예를 들어 암
- [0481] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 암의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.
- [0482] 일부 구현 예에서, 암은 백혈병, 림프종, 난소암, 유방암, 자궁내막암, 결장암(결장직장암), 직장암, 방광암, 폐암(비소세포 폐암, 폐의 선암, 폐의 편평 세포 암종), 기관지암, 골암, 전립선암, 췌장암, 위암, 간세포 암종, 담낭암, 담관암, 식도암, 신장 세포 암종, 갑상선암, 두경부의 편평 세포 암종(두경부암), 고환암, 내분비선의 암, 부신의 암, 뇌하수체의 암, 피부의 암, 연조직의 암, 혈관의 암, 뇌의 암, 신경의 암, 눈의 암, 뇌막의 암, 구강인두의 암, 하인두의 암, 자궁경부의 암 및 자궁의 암, 교모세포종, 수모세포종, 성상세포종, 신경교종, 뇌수막종, 가스트린종, 신경아세포종, 흑색종, 골수이형성 증후군 및 육종으로부터 선택된다.
- [0483] 소정의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 종양 성장, 혈관신생 및 화학내성에 효과적이고, 잠재적으로는 직접적인 세포독성(아포토시스의 도입을 포함)에 의해 또는 간접적으로는 종양을 사멸하는 면역계의 능력을 향상시킴으로써 종양 사멸을 촉진할 수 있다.
- [0484] 소정의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 면역 관문 저해제와의 동시투여 시 암에 상승적 활성을 가질 수 있다.
- [0485] 소정의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 PD1, PD-L1, CTLA-4, CD47 및 OX40으로부터 선택된 표적에 지향된 단일클론 항체와의 동시투여 시 암에 상승적 활성을 가질 수 있다.
- [0486] 소정의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 인돌아민-2,3-디옥시게나제 1 및 아르기나아제-1로부터 선택된 표적에 지향된 소분자와의 동시투여 시 암에 상승적 활성을 가질 수 있다.
- [0487] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 섬유증 및 관련된 질환의 치료 또는 예방에 유용할 수

있다. 섬유증은 결합 조직의 과도한 세포외 기질 생산을 수반하는 병리학적 병태이다. 결과는 조직 기능이상 및 장기 부전을 포함할 수 있다.

[0488] 일부 구현 예에서, 섬유증은 폐, 신장, 간, 심장, 피부 및 결합 조직으로부터 선택된 부위에 영향을 미친다.

[0489] 일부 구현 예에서, 섬유증은 폐의 섬유증, 예를 들어 폐 섬유증 또는 낭성 섬유증; 간의 섬유증, 예를 들어 간 경변; 심장의 섬유증, 예를 들어 심방 섬유증, 심내막심근 섬유증 또는 심근경색으로부터 생긴 섬유증; 뇌의 섬유증, 예를 들어 신경교질 반흔; 예컨대 당뇨병성 신장병증으로부터 생긴 신장 섬유증; 담낭 섬유증, 피부 또는 진피 섬유증, 예컨대 경피증, 비후성 반흔 및 켈로이드; 예컨대 골수섬유증에서의 골수 섬유증; 장 섬유증, 예컨대 크론병; 또는 일부 다른 상처로부터 생긴 섬유증(이 경우에, 이것은 반흔이라 칭해질 수 있음)일 수 있다. 섬유증은 또한 관절섬유증, 수장근막 구축, 종격동 섬유증, 골수섬유증, 페이로니병, 신원성 전신 섬유증, 진행성 괴상성 섬유증, 석탄 사용자의 진폐증의 합병증, 복막위 섬유증, 경피증, 전신 경화증, 및 유착성 관절낭염 및 복부 수술에 속발성인 장 유착으로부터 선택될 수 있다.

[0490] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 심장 마비를 방지하거나 치료하거나 완화하도록 사용될 수 있다.

[0492] *일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 다양한 유형의 울혈성 심부전의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 추가의 구현 예에서, 울혈성 심부전은 허혈에 속발성이다. 소정의 추가의 구현 예에서, 울혈성 심부전은 당뇨병, 비만 및 지방독성으로부터 선택된 장애와 연관된다. 소정의 추가의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물에 의한 울혈성 심부전의 치료는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB), β -아드레날린성 수용체 차단제(카르베딜롤을 포함), 이노제(푸로세마이드를 포함), 알도스테론 길항제(에플레레논을 포함), 이노트로프(inotrope)(밀리논을 포함), 구아닐레이트 시클라아제 저해제 및 디곡신으로부터 선택된 다른 물질의 동시투여를 포함한다.

[0493] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 신장 질병의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 추가의 구현 예에서, 신장 질병은 당뇨병성 신장 질병 및 신장병증으로부터 선택된다. 소정의 추가의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물에 의한 신장 질병의 치료는 관리 표준 물질의 동시투여를 포함한다. 소정의 추가의 구현 예에서, 관리 표준 물질은 ACE 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 콜레스테롤 저해제(스타틴 및/또는 PCSK9 저해제를 포함) 및 골 건강을 위해 인산칼슘 수치를 관리하는 약제(세베라머를 포함)로부터 선택된다.

[0494] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 사코페니아의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 추가의 구현 예에서, 사코페니아의 병인론은 노화, 만성 신장 질병, 악성상태 및 화학요법으로부터 선택된다. 소정의 추가의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물에 의한 사코페니아의 치료는 테스토스테론, 선택적 안드로겐 수용체 조절제, 그렐린 작용제, 마이오스타틴 항체, 액티빈 IIR 길항제, ACE 저해제, 베타 길항제 및 골격 속근 트로포닌 활성제로부터 선택된 다른 물질의 동시투여를 포함한다.

[0495] 일부 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 신경퇴행성 질병을 예방하거나 치료하거나 완화하도록 사용될 수 있다. 상승된 세라마이드 수준은 대개 다양한 신경퇴행성 질병과 연관되는 것으로 발견되었다.

[0496] 일부 구현 예에서, 신경퇴행성 질병은 알츠하이머병, 혈관 치매, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색 경화증, 루이소체 질병, 척수성 근위축, 프리드라이히 운동실조증 및 유전성 운동실조로부터 선택된다.

[0497] 소정의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 알츠하이머병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 소정의 추가의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 질병 완화 활성을 가질 수 있다. 소정의 추가의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 증상 완화를 제공할 수 있다. 소정의 추가의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물에 의한 알츠하이머병의 치료는 콜린에스터라제 저해제 및 메만틴으로부터 선택된 다른 물질의 동시투여를 포함한다.

[0498] 소정의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 콜린에스터라제 저해제 및 메만틴으로부터 선택된 치료제와의 동시투여 시 신경퇴행성 질병에 상승적 활성을 가질 수 있다.

[0499] 소정의 구현 예에서, 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 ALS에 대한 제2 치료제와의 동시투여 시 ALS에 상승적 활성을 가질 수 있다. 소정의 구현 예에서, ALS에 대한 제2 치료제는 킬루줄 및 에다바론으로부터 선택된다.

[0500] 조합 및 병용 치료

[0501] 본 발명의 화합물은 이전에 상기에 기재된 것과 같은 병태를 치료하기 위해 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물(들) 및 다른 약학적 활성 화합물(들)은 동시에(동일한 투여 형으로 또는 별개의 투여형으로) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 일 구현 예에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물을 대상체에게 투여함으로써 병태를 치료하는 방법을 포함한다.

[0502] 다른 구현 예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물, 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0503] 다른 구현 예에서, 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물은 항대사 장애 약물, 예를 들어 메트폴민, HMG-CoA 환원효소의 저해제, 나트륨/글루코스 동시수송체의 저해제, 피브레이트, 오메가-3 지방산, 글루카곤양 펩타이드-1 유사체, 및 글루카곤양 펩타이드-1 수용체의 작용제(예를 들어, PF-06882961), FXR 작용제(예를 들어, 오베티콜산, INT-767, GS-9674, 트로피펙서, MET409, EDP-305), LXR 리간드, PPAR 작용제(예를 들어, 엘라피브라노), 비타민 E, FGF19 유사체(예를 들어, NGM-282), FGF21 유사체(예를 들어, BMS-986036), 섬유아세포 성장 인자 수용체 1c-베타-클로토의 작용제(예를 들어, NGM-313), 아세틸 CoA 카복실라제의 저해제(예를 들어, GS-0976, PF-05221304, MK4074), 스테아로일 CoA 불포화화효소-1의 저해제, CCR2/CCR5 길항제(예를 들어, 세니크리바이록), 케토헥소키나제의 저해제(예를 들어, PF-06835919), 디아실글리세롤 O-아실전환효소 2의 저해제(예를 들어, PF-06865571), ASK1의 저해제(예를 들어, 세론세르티프, SRT-015), 갑상선 호르몬 수용체-β의 작용제(예를 들어, MGL-3196, MGL-3745, VK2809), 디펩티딜 펩티다제-4의 저해제(예를 들어, 예보글립틴), 스테아로일-CoA 불포화화효소-1의 저해제(예를 들어, 아람콜), AOC3의 저해제(예를 들어, BI 1467335), 카스파제의 저해제(예를 들어, 엠리카산), 갈락틴-3의 저해제(예를 들어, GR-MD-02), 회장 나트륨 담즙산 수송체의 저해제(예를 들어, 볼릭시벳), P2Y13 수용체의 작용제(예를 들어, CER209), DUR-928, DS102 및 부타논산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0504] 가능한 병용 치료제의 추가적인 비제한적인 예는 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 및 a) 항당뇨병제, 예컨대 인슐린, 인슐린 유도제 및 모방제; 인슐린 분비촉진제, 예컨대 설폰닐우레아, 예를 들어 글리피지드, 글루부리드 및 아마틸; 인슐린생산자극 설폰닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티나이드, 예를 들어 나테글리나이드 및 레파글리나이드; 인슐린 증감제, 예컨대 단백질 티로신 포스포타제-1B(PTP-1B) 저해제, 예컨대 PTP-112; GSK3(글리코젠 신타아제 키나제-3) 저해제, 예컨대 SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 및 NN-57-05445; RXR 리간드, 예컨대 GW-0791 및 AGN-194204; 나트륨 의존적 글루코스 동시수송체 저해제, 예컨대 엠파글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, T-1095; 글리코젠 포스포릴라제 A 저해제, 예컨대 BAY R3401; 비아구나이드, 예컨대 메트폴민; 알파-글루코시다제 저해제, 예컨대 아카보스; GLP-1(글루카곤양 펩타이드-1), GLP-1 유사체, 예컨대 엑센딘-4 및 GLP-1 모방제; DPPIV(디펩티딜 펩티다제 IV) 저해제, 예컨대 자노비아(Januvia), 가브스(Galvus), 온글라이자(Onglyza), DPP728, LAF237(비다글립틴 - WO 00/34241의 실시 예 1), MK-0431, 삭사글립틴, GSK23A; AGE 브레이커; 티아졸리딘온 유도제(글리타존), 예컨대 피오글리타존 또는 로시글리타존; 및 비글리타존형 PPAR 델타 작용제, 예를 들어 GI-262570; b) 지질저하제, 예컨대 3-하이드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A(HMG-CoA) 환원효소 저해제, 예를 들어 로바스타틴, 피타바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 리바스타틴; 스쿠알렌 신타아제 저해제; FXR(파르네소이드 X 수용체) 및 LXR(간 X 수용체) 리간드; PCSK9 길항제, 예를 들어 알리로쿠마 및 에볼로쿠마; 콜레스테롤 흡수 저해제, 예를 들어 에제티미브; 담즙 수치, 예를 들어 콜레스티라민, 콜레세벨람; 피브레이트; 니코틴산 및 아스피린; c) 항비만제 또는 식욕 조절제, 예컨대 펜터민, 랩틴, 브로모크립틴, 텍스암페타민, 암페타민, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 올리스타트, 텍스펜플루라민, 마진돌, 펜터민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린, 슈도에페드린 또는 카나비노이드 수용체 길항제; d) 고혈압제, 예를 들어 루프 이뇨제, 예컨대 에타크린산, 푸로세마이드 및 토르세마이드; 이뇨제, 예컨대 티아자이드 유도제, 클로로티아자이드, 하이드로클로로티아자이드, 아밀로라이드; 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 예컨대 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페리노도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란도라프릴; Na-K-ATPase 막 펌프의 저해제, 예컨대 디곡신; 천연 엔도펩티다제(NEP) 저해제 예를 들어 티오르판, 테르테오-티오르판, SQ29072; ECE 저해제, 예를 들어 SLV306; ACE/NEP 저해제, 예컨대 오마파트리라트, 삼파트리라트 및 파시도트릴; 안지오텐신 n 길항제, 예컨대 칸데사탄, 에프로사탄, 이르메사탄, 로사탄, 테니사르탄 및 발사르탄, 특히 발사르탄; 레닌, 저해제, 예컨대 알리스키렌, 테트라키렌, 디테

키렌, RO 66-1132, RO-66-1168; .퀴드라투르.-아드레날린성 수용체 차단제, 예컨대 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 카르베딜롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소타롤 및 티몰롤; 승압제(inotropic agent), 예컨대 디곡신, 도부타민 및 밀리논; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠펜, 니카르디핀, 니모디핀, 니페디핀, 니솔디핀 및 베라파밀; 알도스테론 수용체 길항제; 및 알도스테론 신타아제 저해제; e) HDL 증가 화합물; f) 콜레스테롤 흡수 조절제, 예컨대 에제티미브 및 KT6-971; [0148] g) Apo-A1 유사체 및 모방체; h) 트롬빈 저해제, 예컨대 자이멜라가트란(Ximelagatran); 알도스테론 저해제, 예컨대 아나스트라졸, 파드라졸 및 에플레레논; 혈소판 응집의 저해제, 예컨대 아스피린 및 클로피도그렐 바이설페이트를 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 다른 물질의 용도를 포함한다.

[0505]

다른 구현 예에서, 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물은 항암 약물, 예를 들어 화학치료제: 티오테파 및 사이클로포스파마이드; 알킬 설포네이트, 예컨대 부숄판, 임프로숄판 및 피포숄판; 아지리딘, 예컨대 벤조테파, 카보퀸, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예를 들어 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올 멜라민; 질소 머스타드, 예컨대 클로르암부실, 클로르나프진, 사이클로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비신, 펜에스터린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리키아미신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 퀴라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물질, 예컨대 메토타렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토타렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-FU; 안드로젠, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항아드레날, 예컨대 아미노글루테티마이드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트락세이트; 데소사민; 데메콜신; 디아지퀸; 에플로미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다물; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필리닌산; 2-에틸하이드라지드; 프로카빌아진; 라죽산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지퀸; 2,2',2"-트리클로로트리메틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 사이토신 아라비노사이드(Ara-C); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀; 클로르암부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토타렉세이트; 백금 및 백금 배위 착체, 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 토니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 토포아이소머라제 저해제; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노산; 에스페라미신; 카펙시타빈; 및 임의의 상기의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0506]

화학치료제는 또한 예를 들어 타목시펜, 탈록시펜, 아로마타제-억제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, 오나프리스톤, 토레미펜, 및 플루베스티란트; 및 항안드로젠, 예컨대 플루타마이드, 닐루타마이드, 비칼루타마이드, 류프롤라이드 및 고세렐린; 및 임의의 상기의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체를 포함하는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 및 선택적 에스트로겐 수용체 감소제 둘 다를 포함하는 항에스트로겐과 같은 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하도록 작용하는 항호르몬제를 포함한다. 소정의 구현 예에서, 병용 치료는 호르몬 또는 관련된 호르몬제의 투여를 포함한다.

[0507]

화학치료제는 또한 신호 전달 저해제(STI: signal transduction inhibitor)를 포함한다. 용어 "신호 전달 저해제"는 전달 경로에서 하나 이상의 단계를 선택적으로 억제하는 물질을 지칭한다. 본 발명의 신호 전달 저해제(STI)는 (i) bcr/abl 키나제 저해제(예를 들어, 글리벡(GLEEVEC)); (ii) 상피 성장 인자(EGF) 수용체 저해제, 예를 들어 키나제 저해제 및 항체; (iii) her-2/neu 수용체 저해제(예를 들어, 허셉틴(HERCEPTIN)); (iv) Akt 패밀리의 키나제 또는 Akt 경로의 저해제(예를 들어, 라파마이신); (v) 세포 주기 키나제 저해제(예를 들어, 플라보피리돌 및 팔보시클립); (vi) 포스포타이딘 이노시톨 키나제 저해제; (vii) 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들어, 타목시펜); (viii) 선택적 에스트로겐 수용체 감소제(예를 들어, 플루베스티란트); (ix) 선택적 안

드로젠 수용체 조절제(예를 들어, 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드); (x) 혈관신생 저해제(예를 들어, 베바시주맵, Sutent)를 포함한다.

[0508] 화학치료제는 또한 다양한 면역 조절제, 예를 들어 관문 저해제(예를 들어, 항-PD1, 항-PDL1, 항-CTLA4 항체) 및 다른 면역 조절제, 예를 들어 항-GITR, 항-OX40 및 항-CD47 항체, IDO1 저해제, 아르기나아제-1 저해제, 글루코코르티코이드 수용체 저해제, 조절 T 세포의 저해제 및 골수성 유래 억제인자(suppressor) 세포의 저해제를 포함한다.

[0509] 다른 구현 예에서, 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물은 질병 완화 항류마티스성 약물(DMARD), 예를 들어 스테로이드, 메토트렉세이트, 설파살라진, 금염, 및 항-TNF, 항-IL1, 항-IL6 및 NLRP3 인플라마솜의 저해제 및 야누스 키나제 저해제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0510] 다른 구현 예에서, 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물은 다발성 경화증 약물, 예를 들어 인터페론-베타 1a, 인터페론-베타 1b, 글라티라머 아세테이트, 미톡산트론, 팅골리모드, 테리플루노마이드, 디메틸 푸마레이트, 항-알파4 인테그린 단일클론 항체, 항-CD52 단일클론 항체, 항-CD25 단일클론 항체 및 항-CD20 단일클론 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0511] 다른 구현 예에서, 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물은 효소 보충 치료로 이루어진 군으로부터 선택된다. 효소 보충 치료는 예를 들어 제조함 인간 산 세라미다아제를 포함할 수 있다.

[0512] 다른 구현 예에서, 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물은 체장 효소 보충제, 멀티비타민, 점액분해제, 항생제, 기관지확장제, 소염제, 인슐린, 비스포스포네이트, 항섬유증제(예를 들어, 피르페니돈, 닌테다닙), N-아세틸시스테인, 이바카프토어 및 루마카프토어/이바카프토어로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0513] 다른 구현 예에서, 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물은 도네페질, 갈란타민, 리바스티그민, 메만틴, 릴루졸, 레보도파/카르비도파, 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 셀리길린, 아포몰핀, 셀리길린, 라사길린, 엔타카폰, 톨카폰, 벤즈트로핀, 트리헥시페니딜, 아만타딘, 테트라베나진, 할로페리돌, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 레베티라세탐, 클로나제팜, 에다라본으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0514] 본원에 기재된 Des 저해제 화합물 및 조성물은 또한 치료되는 병태에 대한 치료 가치에 대해 선택되는 다른 치료 시약과 조합되어 선택적으로 사용된다. 일반적으로, 본원에 기재된 화합물 및 병용 치료가 사용되는 구현 예에서, 다른 물질은 동일한 약학적 조성물에서 투여될 필요는 없고, 상이한 물리적 특징 및 화학적 특징 때문에, 상이한 경로에 의해 선택적으로 투여된다. 초기 투여는 일반적으로 확립된 프로토콜에 따라 이루어지고, 이후 관찰된 효과, 투약량, 투여 방식 및 투여 시기에 기초하여 후속하여 변형된다. 소정의 경우에, 다른 치료제와 조합하여 본원에 기재된 바와 같은 Des1 저해제 화합물을 투여하는 것이 적절하다. 오직 예로서, Des1 저해제의 치료학적 유효성은 치료학적 이익을 또한 갖는 다른 치료제(또한 치료학적 요법을 포함함)의 투여에 의해 향상된다. 치료되는 질병, 장애 또는 병태와 무관하게, 환자가 경험하는 전체 이익은 단순히 2가지의 치료제의 상가적일 수 있거나, 환자는 향상된(즉, 상승적) 이익을 경험한다. 대안적으로, 본원에 개시된 화합물이 부작용을 가지면, 부작용을 감소시키는 물질을 투여하는 것이 적절할 수 있거나; 본원에 기재된 화합물의 치료학적 유효성은 보조제의 투여에 의해 향상될 수 있다.

[0515] 치료학적 유효 투약량은 약물이 치료 조합으로 사용될 때 변한다. 병용 치료 요법에서 사용하기 위한 치료학적 유효 투약량의 약물 및 다른 물질을 실험적으로 결정하는 방법은 기록된 방법론이다. 병용 치료는 환자의 임상관리를 보조하기 위해 다양한 시기에 시작하고 종료하는 정기적인 치료를 추가로 포함한다. 임의의 경우에, 다수의 치료제(이들 중 하나는 본원에 기재된 바와 같은 Des 저해제임)는 임의의 순서로 또는 동시에 투여될 수 있다. 다수의 치료제는 동시이면 선택적으로 단일의 통합된 형태로 또는 다수의 형태로(오직 예로서, 단일 환제로서 또는 2개의 별개의 환제로서) 제공된다.

[0516] 일부 구현 예에서, 치료제 중 하나는 다수의 용량으로 주어지거나, 둘 다는 다수의 용량으로 주어진다. 다수의 용량 사이의 시기가 동시가 아니면 선택적으로 0주 초과 내지 12주 미만으로 변한다.

[0517] 또한, 조합 방법, 조성물 및 제형은 오직 2개의 물질의 사용으로 제한되지 않고, 다수의 치료학적 조합의 사용이 또한 고안된다. 경감이 추구되는 병태(들)를 치료하거나 예방하거나 완화하기 위한 투약량 요법이 다양한 인자에 따라 선택적으로 변형된다고 이해된다. 이들 인자는 대상체가 겪는 장애, 및 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학 상태를 포함한다. 따라서, 실제로 사용되는 투약량 요법은 일부 구현 예에서 널리 변하고, 따라서 본원에 기재된 투약량 요법에서 벗어난다.

[0518] 본원에 개시된 병용 치료를 구성하는 약학 물질은 실질적으로 동시의 투여에 의도되는 선택적으로 조합된 투여형 또는 별개의 투여형이다. 병용 치료를 구성하는 약학 물질은 선택적으로 또한 2 단계 투여를 요하는 요법에 의해 투여되는 제제 중 어느 하나로 순차적으로 투여된다. 2 단계 투여 요법은 선택적으로 활성제의 순차적인 투여 또는 별개의 활성제의 이격된 투여를 요한다. 다수의 투여 단계 사이의 시간은 각각의 약학 물질의 특성, 예컨대 약학 물질의 효력, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 동역학 프로파일 에 따라 몇분 내지 몇시간의 범위이다.

[0519] 다른 구현 예에서, Des 저해제는 환자에게 추가적인 이익을 제공하는 절차와 조합되어 선택적으로 사용된다. Des 저해제 및 임의의 추가적인 치료는 질병 또는 병태의 발생 전에, 동안에 또는 후에 선택적으로 투여되고, Des 저해제를 함유하는 조성물을 투여하는 시기는 일부 구현 예에서 변한다. 따라서, 예를 들어 Des 저해제는 예방제로 사용되고, 질병 또는 병태의 발생을 방지하기 위해 병태 또는 질병을 발생시킬 성향을 갖는 대상체에게 계속해서 투여된다. Des 저해제 및 조성물은 증상의 발병 후에 가능한 빨리 또는 발병 동안 대상체에게 선택적으로 투여된다. 본 발명의 구현 예가 본원에 도시되고 기재되어 있지만, 이러한 구현 예가 오직 예로서 제공됨이 당업자에게 명확할 것이다. 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서 많은 변경, 변화 및 치환이 당업자에게 이제 발생할 것이다. 본 발명의 일부 구현 예에서 본원에 기재된 구현 예에 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 사용됨이 이해되어야 한다.

[0520] 화합물 합성

[0521] 본 발명의 화합물은 하기에 상술된 일반적인 합성 반응식 및 실험적 절차에 예시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일반적인 합성 반응식 및 실험적 절차는 예시의 목적을 위해 제시되고, 제한인 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 화합물을 제조하는 데 사용된 출발 재료는 상업적으로 이용 가능하거나, 당해 분야에 알려진 일상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

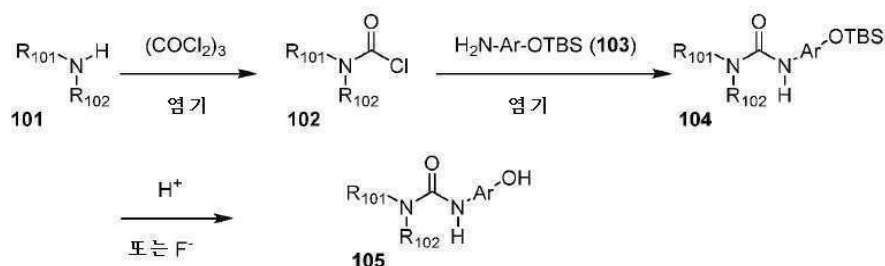
[0522] 약어의 목록

[0523] Ac₂O = 아세트산 무수물; AcCl = 아세틸 클로라이드; AcOH = 아세트산; AIBN = 아조비스이소부티로니트릴; aq. = 수성; Bu₃SnH = 트리부틸주석 하이드라이드; CD₃OD = 중수소화 메탄올; CDCl₃ = 중수소화 클로로폼; CDI = 1,1'-카보닐디이미다졸; DBU = 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔; DCM = 디클로로메탄; DEAD = 디에틸 아조디카복실레이트; DIBAL-H = 디-이소-부틸 알루미늄 하이드라이드; DIEA = DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMSO-d₆ = 중수소화 디메틸 설펍사이드; DMSO = 디메틸 설펍사이드; DPPA = 디페닐포스포릴 아지드; EDC · HCl = EDCI · HCl = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드; Et₂O = 디에틸 에테르; EtOAc = 에틸 아세테이트; EtOH = 에탄올; h = 시간; HATU=2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄; HMDS = 헥사메틸디실라잔; HOBT = 1-하이드록시벤조트리아졸; i-PrOH = 이소프로판올; LAH = 리튬 알루미늄 하이드라이드; LiHMDS = 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드; MeCN = 아세토니트릴; MeOH = 메탄올; MP-카보네이트 수지 = 거대다공성 트리에틸암모늄 메틸폴리스티렌 카보네이트 수지; MsCl = 메실 클로라이드; MTBE = 메틸 3차 부틸 에테르; MW = 마이크로파 조사; n-BuLi = n-부틸리튬; NaHMDS = 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드; NaOMe = 나트륨 메톡사이드; NaOtBu = 나트륨 t-부톡사이드; NBS = N-브로모숙신이미드; NCS = N-클로로숙신이미드; NMP = N-메틸-2-피롤리돈; Pd(Ph₃)₄ = 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0); Pd₂(dba)₃ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0); PdCl₂(PPh₃)₂ = 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드; PG = 보호기; prep-HPLC = 분취용 고성능 액체 크로마토그래피; PyBop = (벤조트리아졸-1-일옥시)-트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트; Pyr = 피리딘; RT = 실온; RuPhos = 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시바이페닐; sat. = 포화; ss = 포화 용액; t-BuOH = tert-부탄올; T3P = 프로필포스포산 무수물; TBS = TBDMS = tert-부틸디메틸실릴; TBSCl = TBDMSCl = tert-부틸디메틸클로로실란; TEA = Et₃N = 트리에틸아민; TFA = 트리플루오로아세트산; TFAA = 트리플루오로아세트산 무수물; THF = 테트라하이드로퓨란; Tol = 톨루엔; TsCl = 토실 클로라이드; XPhos = 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐.

[0524] 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 방법

[0525] 하기 반응식은 본 발명을 실행하기 위해 일반적으로 사용될 수 있다.

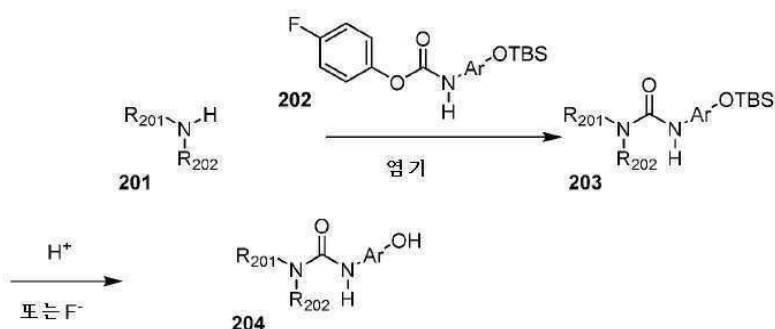
[0526] 반응식 I



[0527]

[0528] 실시 예 1은 반응식 I에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 아민 **101**은 염기의 존재 하에, 여기서 및 그 외 $(\text{COCl}_2)_3$ 으로 축약된, 트리포스젠을 사용하여 산 클로라이드 **102**로 전환된다. 이후, 산 클로라이드는 염기의 존재 하에 아릴아민 **103**과 반응하여 우레아 **103**을 생성시킨다. 여기서 및 그 외, **103**에 대한 화학식 $\text{H}_2\text{N-Ar-OTBS}$ 는 NH_2 기 및 OTBS 기 둘 다로 치환된 아릴 화합물을 나타낸다. 화학식 **103**은 예를 들어 4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]아닐린 및 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민을 포함한다. 최종 단계에서, TBS 기는 산 또는 플루오라이드 중 어느 하나로 제거되어 **105**를 생성시킨다.

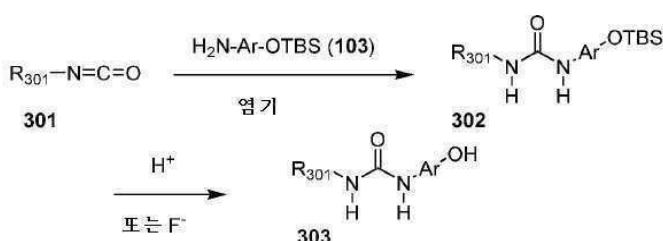
[0529] 반응식 II



[0530]

[0531] 실시 예 2 내지 실시 예 39는 반응식 II에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 제1 단계에서, 아민 **201**은 염기의 존재 하에 화학식 **202**를 갖는 4-플루오로페닐 카바메이트와 직접 반응하여 우레아 **203**을 생성시킨다. 여기서 및 그 외, 카바메이트 **202**에 대한 화학식은 OTBS 기로 치환된 아릴아미노 모이어티를 포함한다. 화학식 **202**는 예를 들어 4-플루오로페닐 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트 및 4-플루오로페닐 *N*-[4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]페닐]카바메이트를 포함한다. 제2 단계에서, TBS 기는 산 또는 플루오라이드 중 어느 하나로 제거되어 **204**를 생성시킨다.

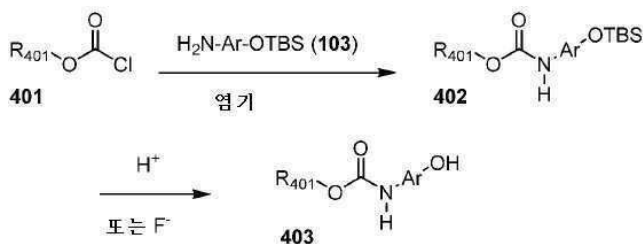
[0532] 반응식 III



[0533]

[0534] 실시 예 40은 반응식 III에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 제1 단계에서, 알킬 이소시아네이트 **301**은 반응식 I에 정의된 바와 같은 아릴아민 **103**과 반응하여 우레아 **302**를 생성시킨다. TBS 기는 제2 단계에서 산 또는 플루오라이드 이온 중 어느 하나로 제거되어 **303**을 생성시킨다.

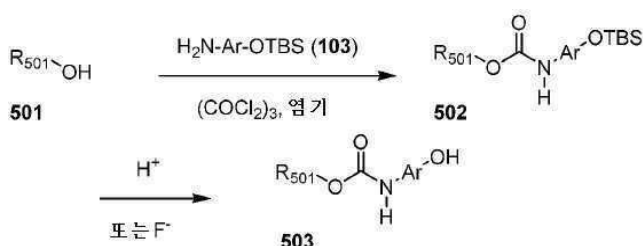
[0535] 반응식 IV



[0536]

[0537] 실시 예 41 내지 실시 예 42는 반응식 IV에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 제1 단계에서, 산 클로라이드 401은 반응식 I에 정의된 바와 같은 아릴아민 103과 반응하여 카바메이트 402를 생성시킨다. TBS 기는 제2 단계에서 산 또는 플루오라이드 이온 중 어느 하나로 제거되어 403을 생성시킨다.

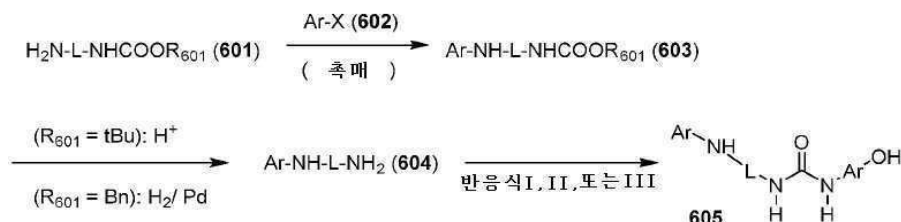
[0538] 반응식 V



[0539]

[0540] 실시 예 43 내지 실시 예 44는 반응식 V에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 알콜 501은 트리포스겐 및 염기의 존재 하에 반응식 I에 정의된 바와 같은 아릴아민 103과 반응하여 카바메이트 502를 생성시킨다. 최종 단계에서, TBS 기는 산 또는 플루오라이드 중 어느 하나로 제거되어 503을 생성시킨다.

[0541] 반응식 VI



[0542]

[0543] 실시 예 45 내지 실시 예 52는 반응식 VI에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 합성은 아민/카바메이트 601로 시작하고, 여기서 "L" 모이어티는 연결기이다. 일부 구현 예에서, 601은 1-Boc-피페라진이다. 일부 구현 예에서, 601은 1-Cbz-피페라진이다. 일부 구현 예에서, 601은 3-(BocNH)-피페리딘이다. 일부 구현 예에서, 601은 4-(BocNH)-피페리딘이다.

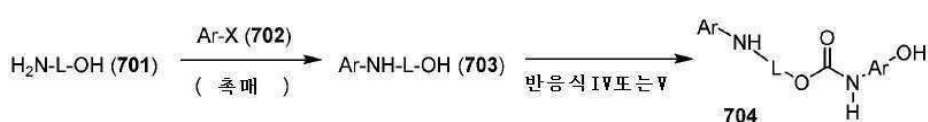
[0544]

아민/카바메이트 601은 이후 아렌 602와 반응하여 아릴아민 치환 생성물 603을 생성시킨다. 소정의 구현 예에서, 아렌 602는 직접적인 S_NAr 반응을 촉진하는 전자 받개 기로 치환된다. 소정의 구현 예에서, 치환 반응은 금속 촉매의 존재에 의해 보조된다.

[0545]

최종 단계에서, 603의 카바메이트 보호기는 R₆₀₁ = t-Bu(Boc 보호)에 대해 산 또는 R₆₀₁ = Bn(Cbz 보호)에 대해 수소화분해를 사용하여 제거된다. 당해 분야에 알려진 다른 아민 보호기를 사용할 수 있다. 아민 604는 이후 임의의 반응식 I, 반응식 II 또는 반응식 II, 또는 사용 가능할 수 있는 다른 방법을 사용하여 생성물 605로 전환된다.

[0546] 반응식 VII

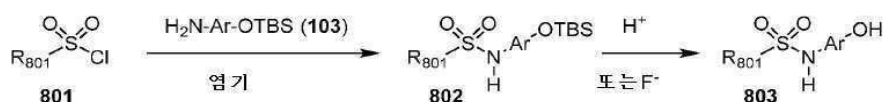


[0547]

[0548] 실시 예 53 내지 실시 예 60은 반응식 VIII에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 합성은 아미노 알콜 **701**로 시작하고, 여기서 "L" 모이어티는 연결기이다. 일부 구현 예에서, **701**은 4-하이드록시피페리딘이다.

[0549] 아미노 알콜 **701**은 이후 아렌 **702**와 반응하여 아릴아민 치환 생성물 **703**을 생성시킨다. 소정의 구현 예에서, 아렌 **702**는 직접적인 S_NAr 반응을 촉진하는 전자 받개 기로 치환된다. 소정의 구현 예에서, 치환 반응은 금속 촉매의 존재에 의해 보조된다. 알콜 **703**은 이후 반응식 IV 또는 반응식 V, 또는 사용 가능할 수 있는 다른 방법을 사용하여 카바메이트 생성물 **704**로 전환된다.

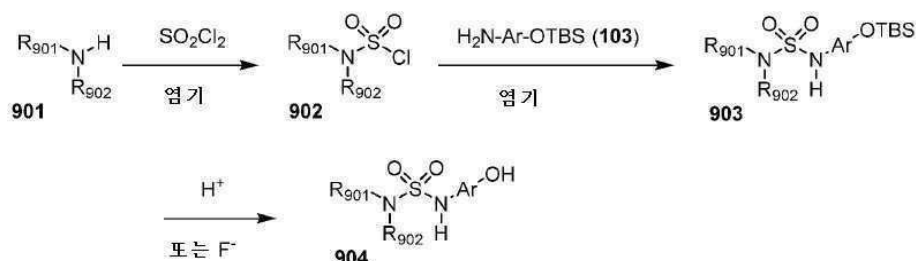
[0550] 반응식 VIII



[0551]

[0552] 실시 예 61 내지 실시 예 70은 반응식 VIII에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 제1 단계에서, 설폰일 클로라이드 **801**은 반응식 I에 정의된 바와 같은 아릴아민 **103**과 반응하여 설폰아미드 **802**를 생성시킨다. TBS 기는 산 또는 플루오라이드 이온 중 어느 하나로 제거되어 **803**을 생성시킨다.

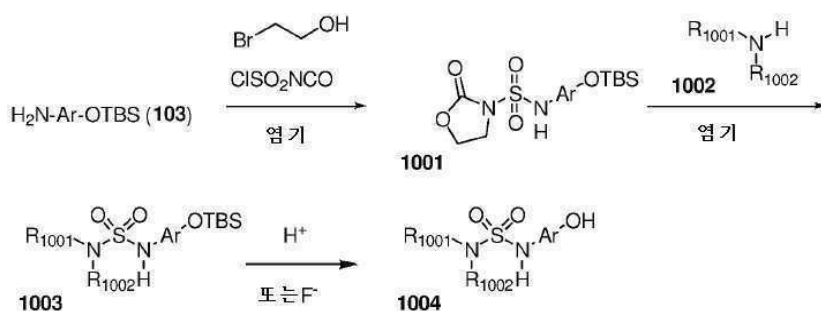
[0553] 반응식 IX



[0554]

[0555] 실시 예 71은 반응식 IX에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 제1 단계에서, 아민 **901**은 설폰일 클로라이드와 반응하여 산 클로라이드 **902**를 생성시킨다. 다음 단계에서, 산 클로라이드 **902**는 반응식 I에 정의된 바와 같은 아릴아민 **103**과 반응하여 설폰아미드 **903**을 생성시킨다. TBS 기는 산 또는 플루오라이드 이온 중 어느 하나로 제거되어 **904**를 생성시킨다.

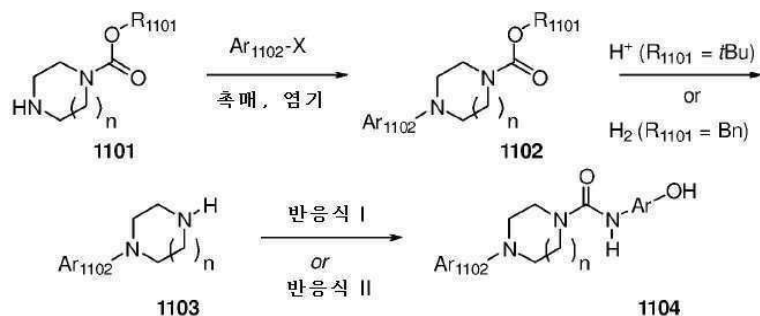
[0556] 반응식 X



[0557]

[0558] 실시 예 72 내지 실시 예 75는 반응식 X에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 제1 단계에서, 반응식 I에 정의된 바와 같은 아릴아민 **103**은 2-브로모에탄올 및 클로로설폰일 이소시아네이트에 의한 처리 시 옥사졸리딘은 **1001**로 전환된다. 다음 단계에서, 아민 **1002**는 **1001**과 반응하여 설폰일 우레아 **1003**을 형성한다. 마지막 단계에서, TBS 기는 제2 단계에서 산 또는 플루오라이드 이온 중 어느 하나에 의한 처리에 의해 제거되어 **1004**를 생성시킨다.

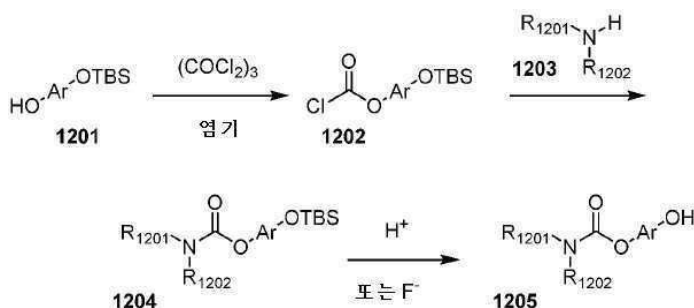
[0559] 반응식 XI



[0560]

[0561] 실시 예 77 내지 실시 예 87은 반응식 XI에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 제1 단계에서, 카바메이트 보호된 환식 아민 **1101**($n = 1, 2$)은 적합한 아릴 할라이드와 반응하여 커플링된 생성물 **1102**를 형성한다. 다음 단계에서, 카바메이트 보호기는 제거되어 2차 아민 **1103**을 생성시키고, 이것은 이후 반응식 I 또는 반응식 II의 단계로 처리되어 **1104**를 생성시킬 수 있다.

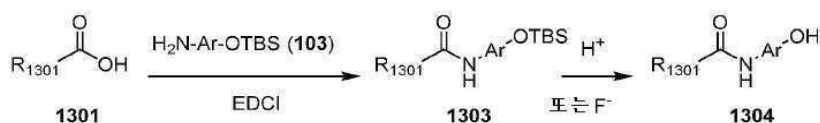
[0562] 반응식 XII



[0563]

[0564] 실시 예 88은 반응식 I에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴 알콜 **1201**은 염기의 존재 하에 $(\text{COCl}_2)_3$ 을 사용하여 클로로포르메이트 에스테르 **1202**로 전환된다. 여기서 및 그 외, **1201**에 대한 화학식 HO-Ar-OTBS 는 OH 기 및 OTBS 기 둘 다로 치환된 아릴 화합물을 나타낸다. 화학식 **1201**은 예를 들어 4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]페놀 및 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-올을 포함한다. 클로로포르메이트 에스테르는 이후 염기의 존재 하에 아민 **1203**과 반응하여 카바메이트 **1204**를 생성시킨다. 최종 단계에서, TBS 기는 산 또는 플루오라이드 중 어느 하나로 제거되어 **1205**를 생성시킨다.

[0565] 반응식 XIII



[0566]

[0567] 실시 예 89는 반응식 I에 기재된 다음의 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 카복실산 **1301**은 EDCI(비도시)와 같은 카보디이미드 시약을 사용하여 아릴아민 **103**과 커플링된다. 제2 단계에서, TBS 기는 산 또는 플루오라이드 중 어느 하나로 제거되어 **1303**을 생성시킨다.

[0568] 본 발명은 하기 실시 예에 의해 추가로 예시된다.

[0569] 크로마토그래피 절차

[0570] 장치 "A": 2#SHIMADZU.

[0571] 장치 "B": 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU.

[0572] 칼럼 "A": XBridge OBD C18 Prep 칼럼, 30 x 150 mm x 5 μm .

[0573] 칼럼 "B": XBridge OBD C18 Prep 칼럼, 19 x 250 mm x 5 μm .

[0574] 칼럼 "C": XSelect CSH C18 OBD Prep 칼럼, 19 x 250 mm, 5 μ m.

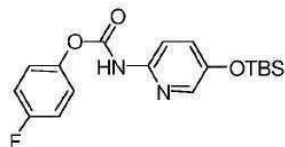
[0575] 칼럼 "D": Xselect CSH C18 OBD 칼럼 30 x 150 mm 5 μ m.

[0576] 칼럼 "E": SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 19 mm x 250 mm, 5 μ m.

[0577] 중간체

[0578] 중간체 "A"

[0579] 4-플루오로페닐 N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트



[0580]

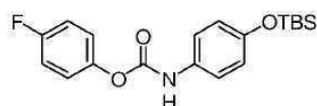
[0581] CH_2Cl_2 (40 ml) 중의 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민 (3.7 g, 16.49 mmol, 1.00 당량), 4-플루오로페닐 클로로포르메이트 (4.3 g, 24.63 mmol, 1.50 당량) 및 Et_3N (5 g, 49.41 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 3x80 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:10)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고체로서 1.8 g(30%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0582] LC-MS: (ES, m/z): 363

[0583] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.58 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

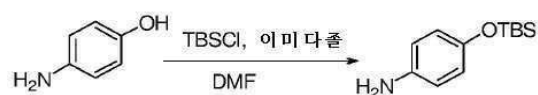
[0584] 중간체 "B"

[0585] 4-플루오로페닐 N-[4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]페닐]카바메이트



[0586]

[0587] 단계 1. 4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]아닐린의 합성



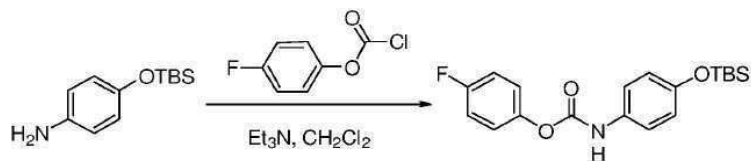
[0588]

[0589] DMF (50 ml) 중의 4-아미노페놀 (5 g, 45.82 mmol)의 용액에 이미다졸 (6.24 g)을 부분으로 첨가한 후, TBSCl (8.26 g)을 5분에 걸쳐 0°C에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 100 ml의 H_2O 를 첨가하여 급냉하고, 2 x 150 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:5)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 오일로서 4 g(39%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0590] LC-MS: (ES, m/z): 224

[0591] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.57 - 6.48 (m, 2H), 6.49 - 6.40 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

[0592] 단계 2. 4-플루오로페닐 *N*-[4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]페닐]카바메이트의 합성



[0593]

[0594] CH_2Cl_2 (20 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (2 g, 8.95 mmol)의 용액에 Et_3N (1.8 g, 17.79 mmol)을 부분으로 첨가한 후, 2분에 걸쳐 0°C에서 교반하면서 4-플루오로페닐 클로로포르메이트 (1.87 g, 10.71 mmol)를 적가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 이후 60 ml의 H_2O 를 첨가하여 급냉하고, 2 x 100 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산 (1:5)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 1.5 g (46%)의 표제 화합물을 수득하였다.

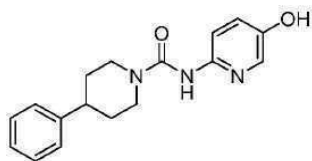
[0595] LC-MS: (ES, m/z): 362

[0596] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.07 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

[0597] 반응식 I

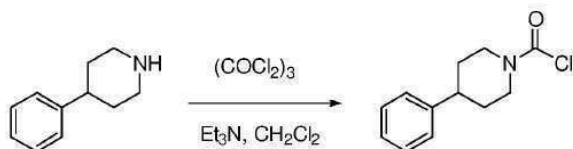
[0598] 실시 예 1

[0599] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-페닐피페리딘-1-카복사미드



[0600]

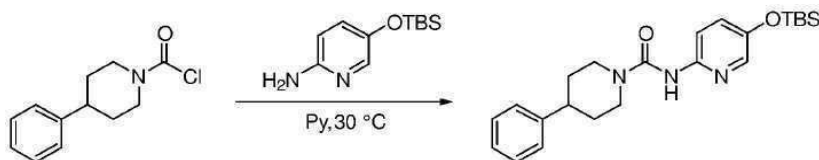
[0601] 단계 1: 4-페닐피페리딘-1-카보닐 클로라이드의 합성



[0602]

[0603] CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 4-페닐피페리딘 (1 g, 6.20 mmol, 1.00 당량), Et_3N (1.3 g, 12.85 mmol, 2.00 당량) 및 트리포스젠 (1.9 g, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 이후 30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 고체로서 800 mg (58%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 224

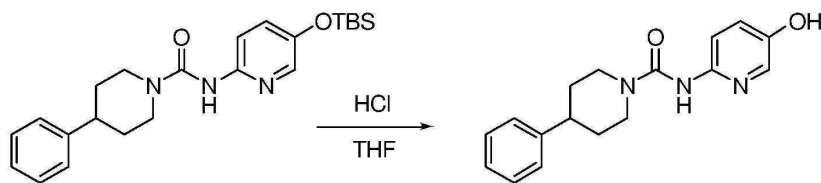
[0604] 단계 2: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-페닐피페리딘-1-카복사미드의 합성



[0605]

[0606] 피리딘 (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (500 mg, 2.24 mmol, 1.00 당량) 및 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민 (502 mg, 2.24 mmol, 1.00 당량)의 용액을 30°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, prep-TLC (EtOAc/헥산 1:2)로 정제하여 고체로서 200 mg (22%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 412

[0607] 단계 3: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-페닐피페리딘-1-카복사미드의 합성



[0608]

[0609] 수성 HCl(1.5 ml) 및 THF(3 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.49 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. pH를 Et₃N으로 7로 조정하였다. 미정제 생성물을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 18.0% ACN 내지 48.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 고체로서 48 mg(33%)의 표제 화합물을 수득하였다.

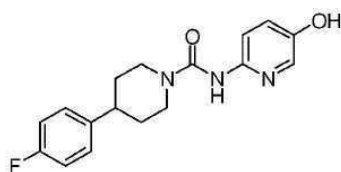
[0610] LC-MS: (ES, *m/z*): 298

[0611] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.13 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.08 (m, 6H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 2.92 - 2.63 (m, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.53 (qd, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 2H).

[0612] 반응식 II

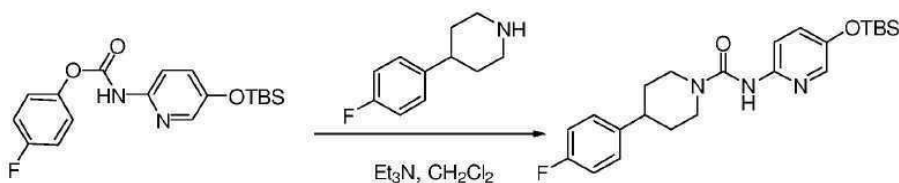
[0613] 실시 예 2

[0614] *N*-[5-[하이드록시]피리딘-2-일]-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-카복사미드



[0615]

[0616] 단계 2: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-카복사미드의 합성

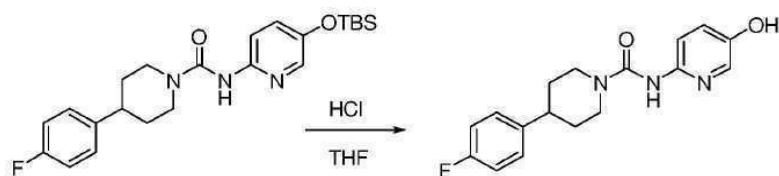


[0617]

[0618] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량), 4-(4-플루오로페닐)피페리딘(300 mg, 1.67 mmol, 3.00 당량) 및 Et₃N(170 mg, 1.68 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 3x15 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고체로서 150 mg(63%)의 표제 화합물을 수득하였다

[0619] LC-MS: (ES, *m/z*): 430

[0620] 단계 3: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-카복사미드의 합성



[0621]

[0622] 2 N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.35 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 장치 "B"; 칼럼 "B"; 이동상, 10 mM

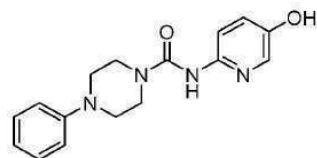
수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 20.0% ACN 내지 70.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 56.9 mg(52%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 316

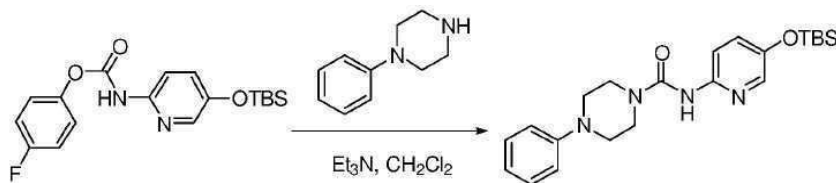
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 4.27 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.91 - 2.64 (m, 3H), 1.81 - 1.64 (m, 2H), 1.51 (qd, J = 12.6, 4.0 Hz, 2H).

실시 예 3

N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-페닐피페라진-1-카복사미드

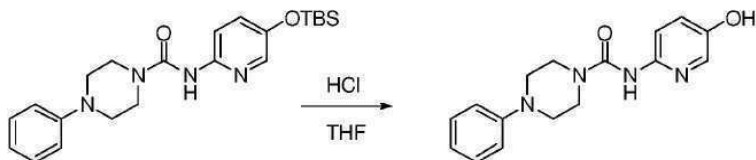


단계 1: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-페닐피페라진-1-카복사미드의 합성



CH_2Cl_2 (3 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량), 1-페닐피페라진(270 mg, 1.66 mmol, 3.00 당량) 및 Et_3N (170 mg, 1.68 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고체로서 200 mg(88%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 413

단계 2: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-페닐피페라진-1-카복사미드의 합성



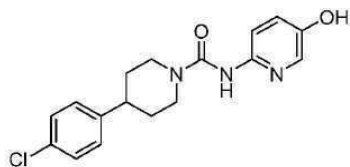
2 N 수성 HCl(1.5 ml) 및 THF(3 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.48 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(200 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "B"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 5.0% ACN 내지 75.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 54.7 mg(38%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 299

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.49 - 9.39 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.08 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 5.0 Hz, 4H).

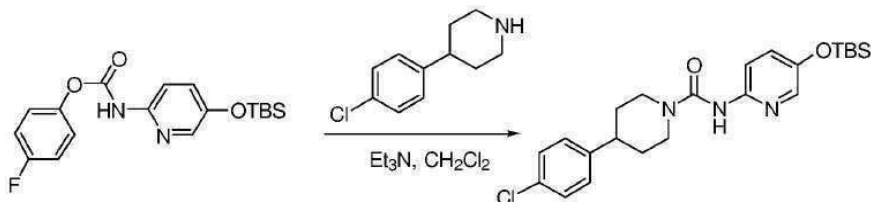
실시 예 4

[0637] 4-(4-클로로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-1-카복사미드



[0638]

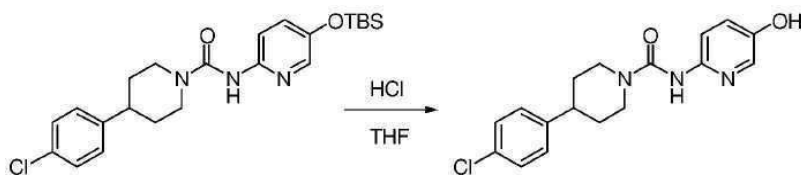
[0639] 단계 1: N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-카복사미드의 합성



[0640]

[0641] CH₂Cl₂(3 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량), 4-(4-클로로페닐)피페리딘(330 mg, 1.69 mmol, 3.00 당량) 및 Et₃N(170 mg, 1.68 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 220 mg(89%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 446.

[0642] 단계 2: 4-(4-클로로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-1-카복사미드의 합성



[0643]

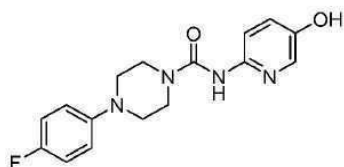
[0644] 2 N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(220 mg, 0.49 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(220 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "B"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(7분에 25.0% ACN 내지 80.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 102.8 mg(63%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0645] LC-MS: (ES, m/z): 332

[0646] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 - 9.27 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 4H), 7.13 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.64 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.51 (qd, J = 12.7, 3.9 Hz, 2H).

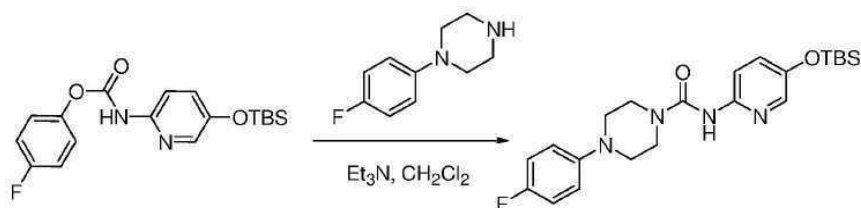
[0647] 실시 예 5

[0648] 4-(4-플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드



[0649]

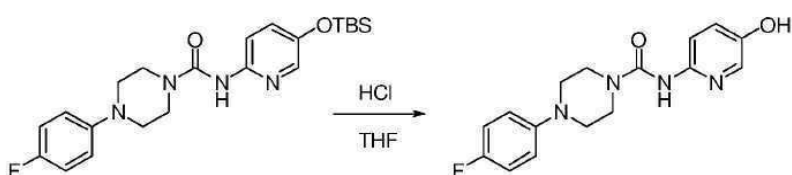
[0650] 단계 1: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카복사미드의 합성



[0651]

[0652] CH_2Cl_2 (3 ml) 중의 중간체 "A" (200 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량), 1-(4-플루오로페닐)피페라진 (300 mg, 1.66 mmol, 3.00 당량) 및 Et_3N (170 mg, 1.68 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 3x20 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 210 mg(88%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 431

[0653] 단계 2: 4-(4-플루오로페닐)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[0654]

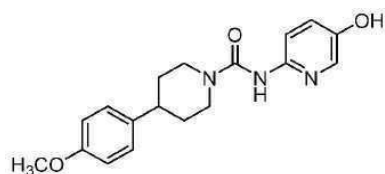
[0655] 2 N 수성 HCl (1 ml) 및 THF (2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (210 mg, 0.49 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (210 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "B"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN (7분에 20.0% ACN 내지 65.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 68.2 mg(44%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0656] LC-MS: (ES, m/z): 328

[0657] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.19 - 6.92 (m, 5H), 3.58 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.06 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H).

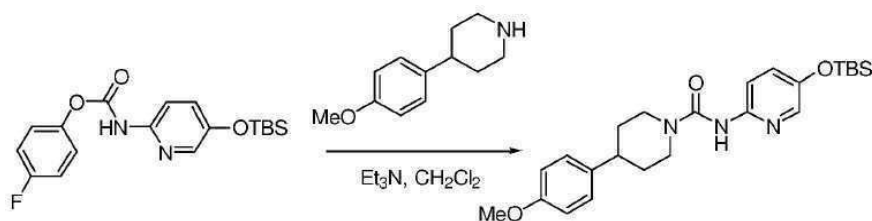
[0658] 실시 예 6

[0659] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-카복사미드



[0660]

[0661] 단계 1: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-카복사미드의 합성

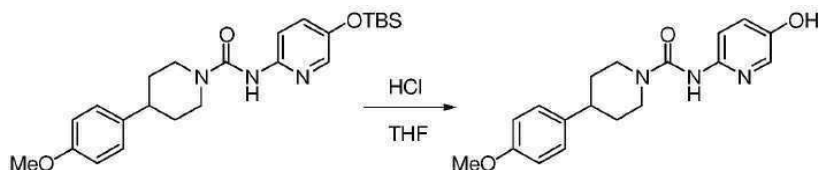


[0662]

[0663] CH_2Cl_2 (3 ml) 중의 중간체 "A" (200 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량), 4-(4-메톡시페닐)피페리딘 (320 mg, 1.67 mmol, 3.00 당량) 및 Et_3N (170 mg, 1.68 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x15 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크

로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 250 mg(103%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 442

단계 2: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-카복사미드의 합성



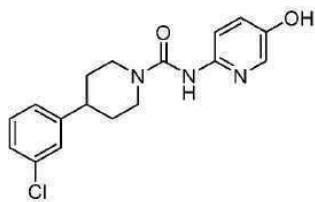
2 N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(230 mg, 0.52 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(240 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 20.0% ACN 내지 50.0%); 검출기, uv 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 92.8 mg(55%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 328

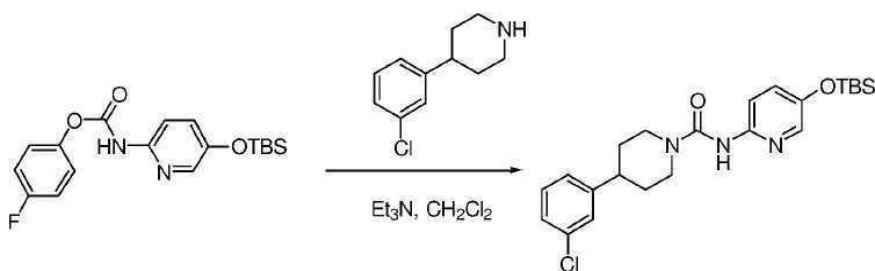
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 6.8, 3.3$ Hz, 3H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.82 (td, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 2H), 2.50 (q, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.49 (qd, $J = 12.6, 3.9$ Hz, 2H).

실시 예 7

N-(5-하이드록시)피리딘-2-일]-4-(3-클로로페닐)피페리딘-1-카복사미드

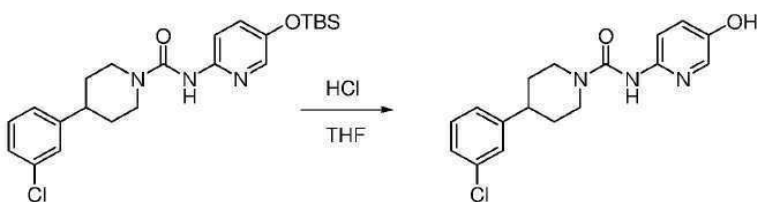


단계 1: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(3-클로로페닐)피페리딘-1-카복사미드의 합성



CH_2Cl_2 (3 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량), 4-(3-클로로페닐)피페리딘(330 mg, 1.69 mmol, 3.00 당량) 및 Et_3N (170 mg, 1.68 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x20 ml의 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 240 mg(98%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 446

단계 2: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(3-클로로페닐)피페리딘-1-카복사미드의 합성



2 N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(240 mg, 0.54 mmol, 1.00 당량)의 용액을

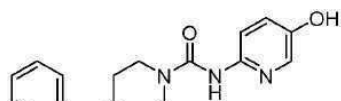
실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(240 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 25.0% ACN 내지 60.0%); 검출기, uv 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 107.2 mg(60%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 332

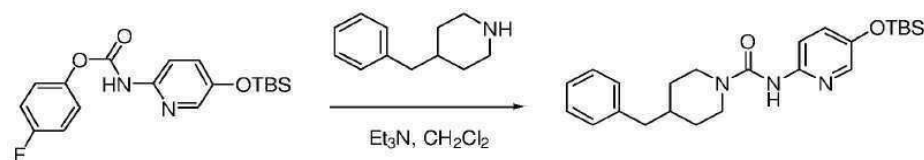
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (dt, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.79 (ddd, $J = 21.3, 12.5, 9.5$ Hz, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.53 (qd, $J = 12.7, 4.0$ Hz, 2H).

실시 예 8

4-벤질-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-1-카복사미드

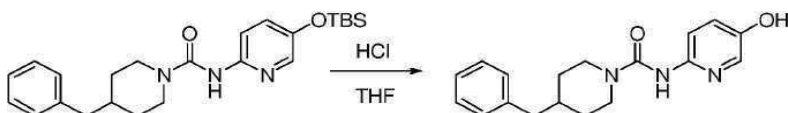


단계 1: 4-벤질-N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복사미드의 합성



CH_2Cl_2 (3 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량), 4-벤질피페리딘(290 mg, 1.65 mmol, 3.00 당량) 및 Et_3N (170 mg, 1.68 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x20 ml의 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc /헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 240 mg(98%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 426

단계 2: 4-벤질-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-1-카복사미드의 합성



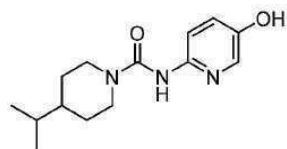
2 N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(230 mg, 0.54 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(230 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 25.0% ACN 내지 60.0%); 검출기, uv 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 96.7 mg(57%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 312

^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.80 (dd, $J = 3.0, 0.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 6H), 4.13 (dq, $J = 13.7, 2.2$ Hz, 2H), 2.85 (td, $J = 13.3, 2.6$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.92 - 1.65 (m, 3H), 1.23 (qd, $J = 12.6, 4.2$ Hz, 2H).

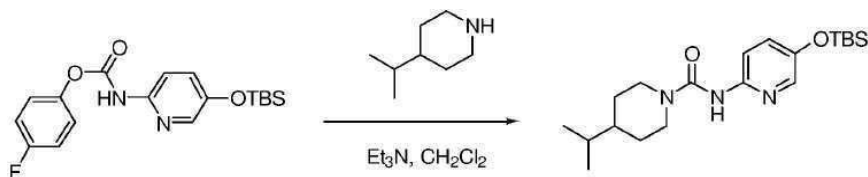
실시 예 9

[0692] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(프로판-2-일)피페리딘-1-카복스아미드



[0693]

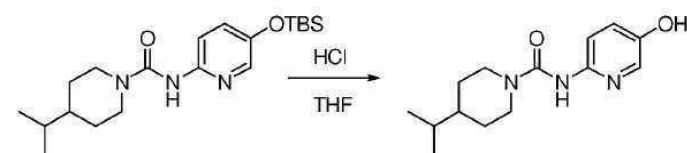
[0694] 단계 1: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(프로판-2-일)피페리딘-1-카복스아미드의 합성



[0695]

[0696] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량), 4-(프로판-2-일)피페리딘(210 mg, 1.65 mmol, 3.00 당량) 및 Et₃N(170 mg, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x15 ml의 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 190 mg(91%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 378

[0697] 단계 2: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(프로판-2-일)피페리딘-1-카복스아미드의 합성



[0698]

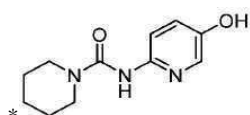
[0699] 2 N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(190 mg, 0.50 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 장치 "B"; 칼럼 "C"; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 17.0% ACN 내지 45.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 106 mg(80%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0700] LC-MS: (ES, *m/z*): 264

[0701] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 13.4, 3.5 Hz, 2H), 2.67 (td, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.31 - 0.97 (m, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

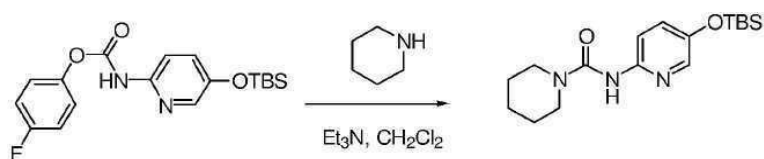
[0702] 실시 예 10

[0703] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-1-카복스아미드



[0705]

[0706] 단계 1: *N*-(5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복스아미드의 합성

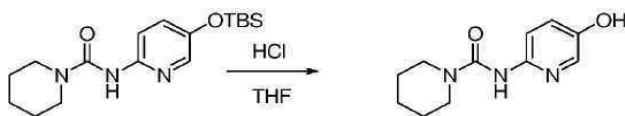


[0707]

[0708] CH₂Cl₂(3 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량), 피페리딘(140 mg, 1.64 mmol, 3.00 당량) 및

Et₃N(170 mg, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x10 ml의 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 백색의 고체로서 170 mg(92%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 336

단계 3: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-1-카복스아미드의 합성



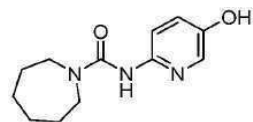
2 N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(170 mg, 0.51 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 장치 "B"; 칼럼 "E"; 이동상, 물 (0.1% FA) 및 ACN(7분에 5.0% ACN 내지 50.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 녹색의 고체로서 71 mg(63%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, *m/z*): 222

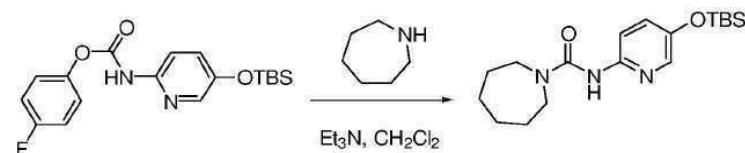
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 4H), 1.51 (m, 6H).

실시 예 11

N-(5-하이드록시피리딘-2-일)아제판-1-카복스아미드

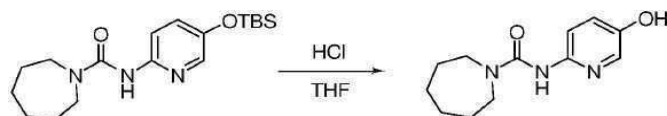


단계 1: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]아제판-1-카복스아미드의 합성



CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량), 아제판(160 mg, 1.61 mmol, 3.00 당량) 및 Et₃N(3 eq, 170 mg)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x15 ml의 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 180 mg(93%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 350

단계 2: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)아제판-1-카복스아미드의 합성



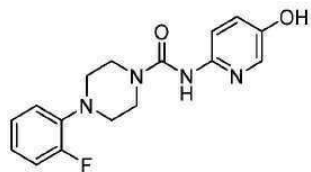
2 N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(180 mg, 0.51 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을, 장치 "B"; 칼럼 "C"; 이동상, 물 (0.1% FA) 및 ACN(7분에 12.0% ACN 내지 31.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 66.2 mg(55%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, *m/z*): 236

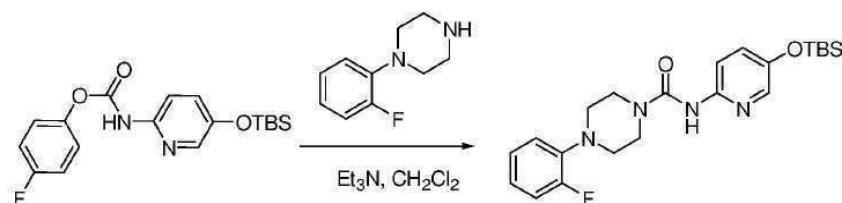
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.94 - 7.76 (m, 3H), 3.55 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 1.71 (d, *J* = 9.4, 4.7 Hz, 4H), 1.53 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H).

실시 예 12

4-(2-플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드

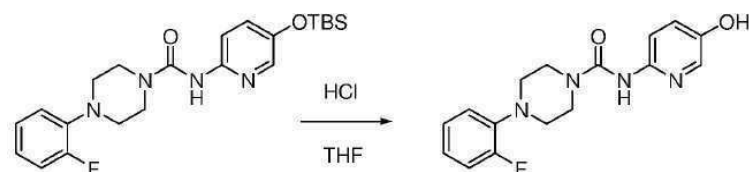


단계 1: N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-카복스아미드의 합성



CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol), 1-(2-플루오로페닐)피페라진(298 mg, 1.65 mmol) 및 Et₃N(170 mg, 1.68 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x20 ml의 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 230 mg(97%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 431

단계 2: 4-(2-플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



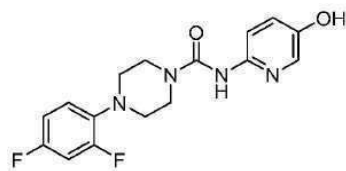
2 N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(230 mg, 0.53 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(230 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "B"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(7분에 5.0% ACN 내지 75.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 106.7 mg(63%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 317

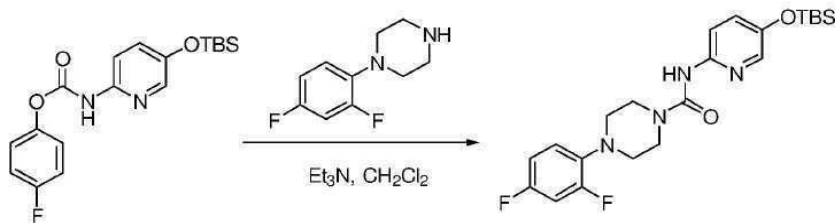
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 5H), 3.70 - 3.52 (m, 4H), 3.05 - 2.93 (m, 4H).

실시 예 13

4-(2,4-디플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드



단계 1: N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카복스아미드의 합성



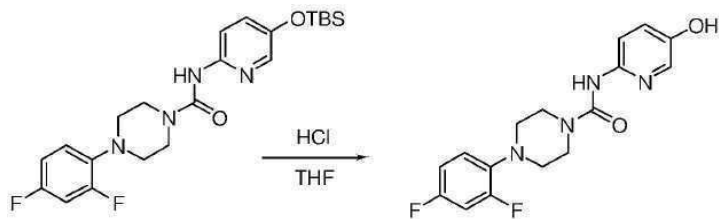
[0740]

[0741]

CH₂Cl₂(5 g) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol), 1-(2,4-디플루오로페닐)-피페라진(328 mg, 1.65 mmol) 및 Et₃N(170 mg)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 240 mg(97%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 449.

[0742]

단계 2: 4-(2,4-디플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



[0743]

[0744]

2N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(240 mg, 0.54 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(240 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "B"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(7분에 5.0% ACN 내지 45.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 89.7 mg(50%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0745]

LC-MS: (ES, *m/z*): 335

[0746]

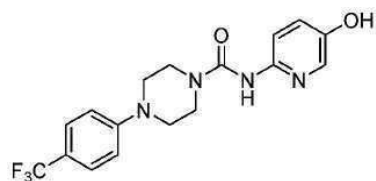
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 - 6.92 (m, 4H), 3.64 - 3.54 (m, 4H), 2.93 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H).

[0747]

실시 예 14

[0748]

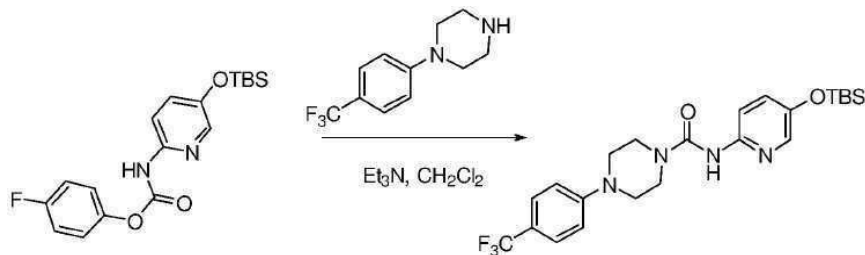
N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-카복스아미드



[0749]

[0750]

단계 1: N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-카복스아미드의 합성



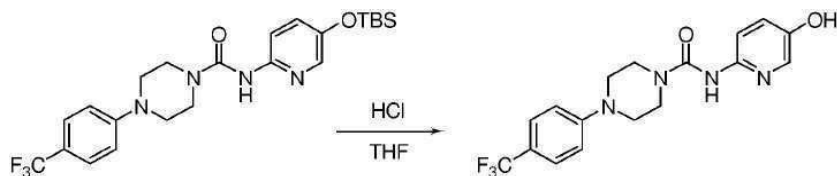
[0751]

[0752]

CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol), 1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진(381 mg, 1.65 mmol) 및 Et₃N(170 mg, 1.68 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x20 ml의 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정

제하여 미백색의 고체로서 260 mg(98%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 481

[0753] 단계 2: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-카복사미드의 합성



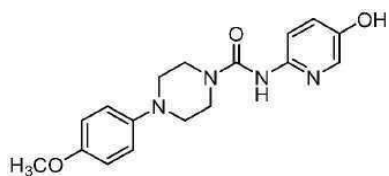
[0755] 2N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(260 mg, 0.54 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(260 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "B"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 7.0% ACN 내지 85.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 102.9 mg(52%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0756] LC-MS: (ES, m/z): 367

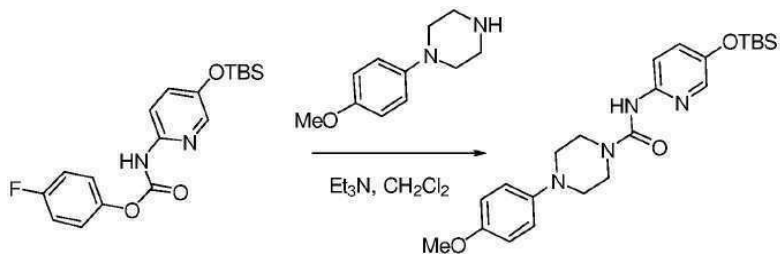
[0757] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 28.2, 8.7 Hz, 3H), 7.25 - 6.94 (m, 3H), 3.60 (dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 4H), 3.30 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 4H).

[0758] 실시 예 15

[0759] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-카복사미드

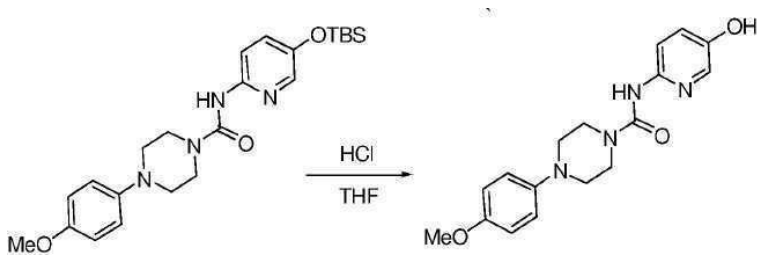


[0761] 단계 1: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-카복사미드의 합성



[0763] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol), 1-(4-메톡시페닐)피페라진(318 mg, 1.65 mmol) 및 Et_3N (170 mg, 1.68 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x20 ml의 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc /헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 230 mg(94%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 443.

[0764] 단계 2: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-카복사미드의 합성



[0766] 2 N 수성 HCl(4 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(230 mg, 0.52 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(230 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "B"; 이동상, 10

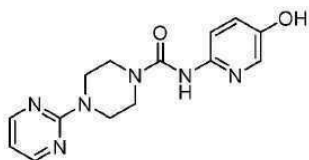
mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 5.0% ACN 내지 70.0%)의 조건을 사용하여 prep-HPLC로 정제하여, 미백색의 고체로서 84.2 mg(49%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0767] LC-MS: (ES, m/z): 329

[0768] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 2H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.98 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 4H).

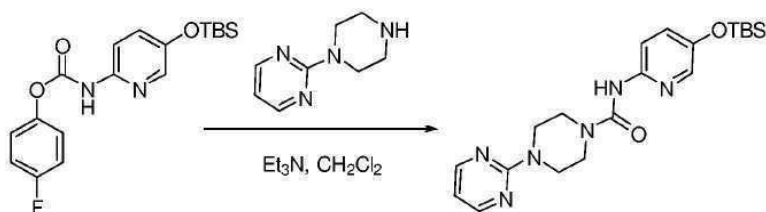
[0769] 실시 예 16

[0770] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-카복사미드



[0771]

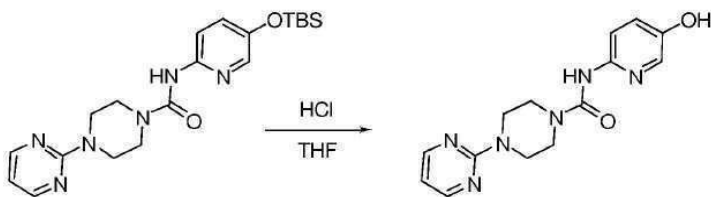
[0772] 단계 1: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[0773]

[0774] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol), 2-(피페라진-1-일)피리미딘(272 mg, 1.66 mmol) 및 Et_3N (170 mg, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc /헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 200 mg(87%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 415.

[0775] 단계 2: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[0776]

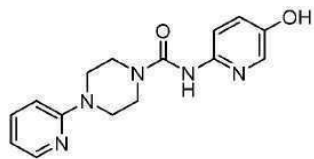
[0777] 2N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.48 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물(200 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "B"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 7.0% ACN 내지 60.0%)의 조건을 사용하여 prep-HPLC로 정제하여, 미백색의 고체로서 77.2 mg(53%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0778] LC-MS: (ES, m/z): 415

[0779] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.36 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 4H), 3.68 – 3.58 (m, 4H).

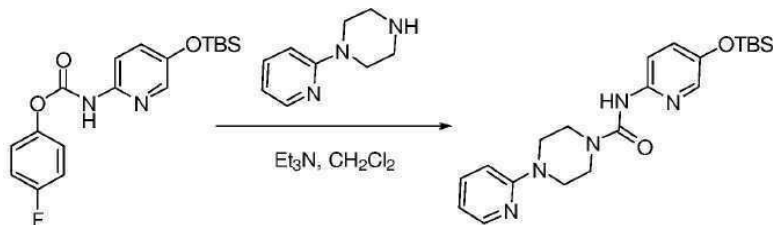
[0780] 실시 예 17

[0781] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드



[0782]

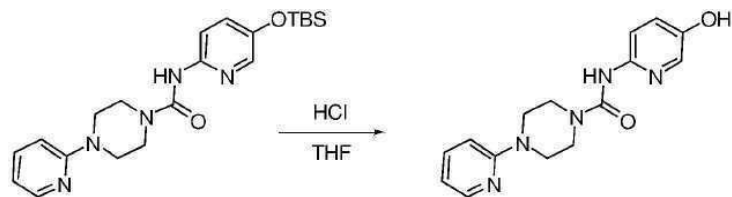
[0783] 단계 1: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



[0784]

[0785] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol), 1.68 mmol), 1-(피리딘-2-일)피페라진(270 mg, 1.65 mmol) 및 Et₃N(170 mg)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x20 ml의 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 220 mg(96%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 414.

[0786] 단계 2: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



[0787]

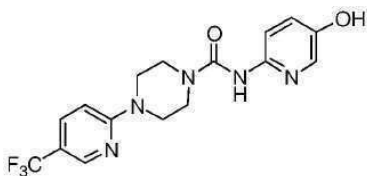
[0788] 2 N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(220 mg, 0.53 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(220 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "B"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(7분에 7.0% ACN 내지 60.0%)의 조건을 사용하여 prep-HPLC로 정제하여, 미백색의 고체로서 90.5 mg(57%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0789] LC-MS: (ES, *m/z*): 300

[0790] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 (ddd, *J* = 4.9, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.70 - 6.60 (m, 1H), 3.52 (m, 8H).

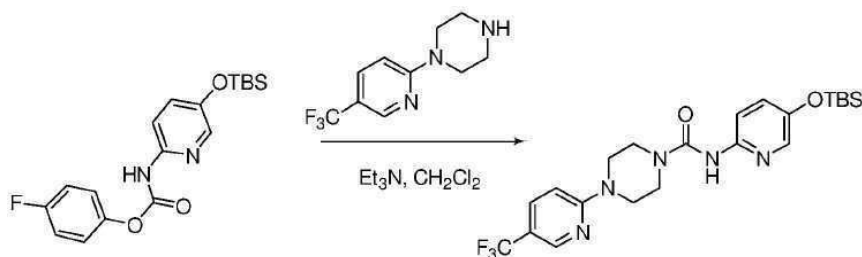
[0791] 실시 예 18

[0792] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복스아미드



[0793]

[0794] 단계 1: *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복스아미드



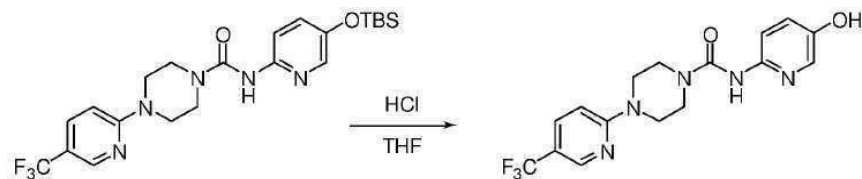
[0795]

[0796]

CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol), 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진(383 mg, 1.66 mmol) 및 Et₃N(170 mg, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 200 mg(75%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 482.

[0797]

단계 2: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드의 합성



[0798]

[0799]

2N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.42 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(200 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(7분에 20.0% ACN 내지 55.0%)의 조건을 사용하여 prep-HPLC로 정제하여, 미백색의 고체로서 80 mg(52%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0800]

LC-MS: (ES, *m/z*): 368

[0801]

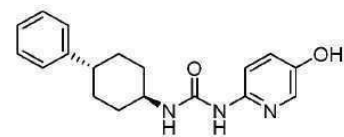
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.71 - 3.51 (m, 8H).

[0802]

실시 예 19

[0803]

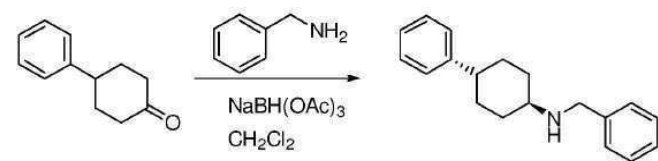
3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1-[(1*r*,4*r*)-4-페닐사이클로헥실]우레아



[0804]

[0805]

단계 1: *N*-벤질-4-페닐사이클로헥산-1-아민의 합성

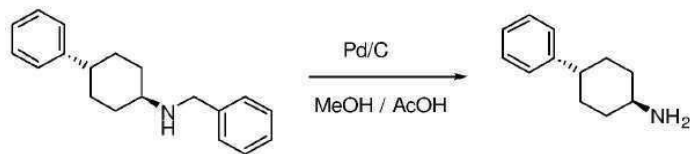


[0806]

[0807]

CH₂Cl₂(100 g) 중의 4-페닐사이클로헥산-1-온(8.1 g, 46.49 mmol, 1.00 당량), 벤질아민(5 g, 46.66 mmol, 1.00 당량) 및 NaBH(OAc)₃(19.8 g, 93.42 mmol, 2.00 당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x300 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 4 g(32%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 266

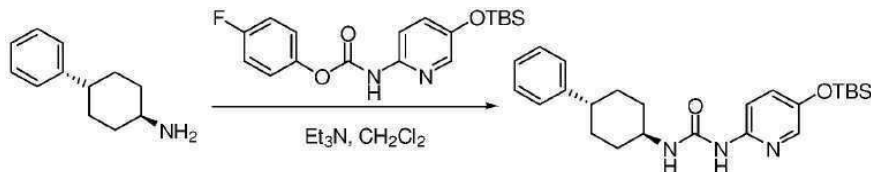
[0808] 단계 2: 4-페닐사이클로헥산-1-아민의 합성



[0809]

[0810] MeOH(10 mg) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(500 mg, 1.88 mmol, 1.00 당량) 및 AcOH(1 mg)의 용액을 30℃에서 16시간 동안 Pd/C(100 mg) 위에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 300 mg(91%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 176.

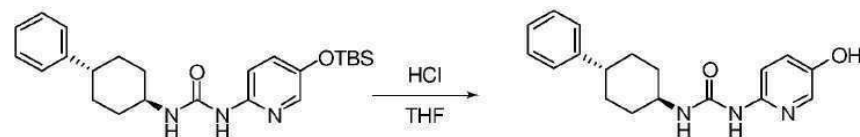
[0811] 단계 3: 3-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-[(1*r*,4*r*)-4-페닐사이클로헥실]우레아의 합성



[0812]

[0813] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(300 mg, 1.71 mmol), 중간체 "A"(186 mg, 0.51 mmol) 및 Et₃N(173 mg, 1.71 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 220 mg(30%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 426.

[0814] 단계 4: 3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1-[(1*r*,4*r*)-4-페닐사이클로헥실]우레아의 합성



[0815]

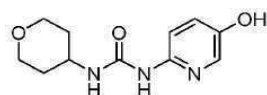
[0816] 2 N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(220 mg, 0.52 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(220 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(7분에 25.0% ACN 내지 60.0%)의 조건을 사용하여 prep-HPLC로 정제하여, 미백색의 고체로서 43.4 mg(26%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0817] LC-MS: (ES, m/z): 312

[0818] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.27 (p, *J* = 7.2, 6.1 Hz, 7H), 7.23 - 7.09 (m, 1H), 3.57 (br, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.83 m, 2H), 1.56 (br q, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.32 (br q, *J* = 12.8 Hz, 2H).

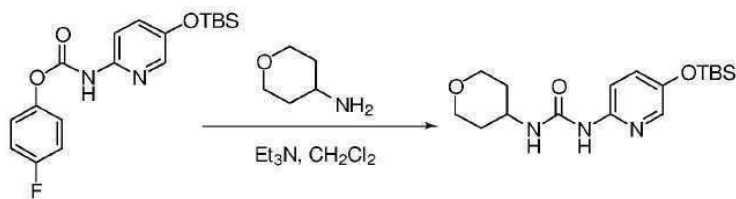
[0819] 실시 예 20

[0820] 3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1-(옥산-4-일)우레아



[0821]

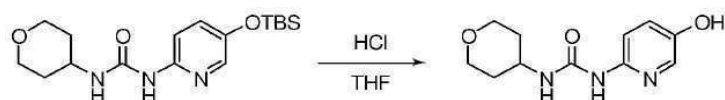
[0822] 단계 1: 3-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-(옥산-4-일)우레아의 합성



[0823]

[0824] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol), 옥산-4-아민(167 mg, 1.65 mmol) 및 Et₃N(170 mg)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 190 mg(98%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 352.

[0825] 단계 2. 3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1-(옥산-4-일)우레아의 합성



[0826]

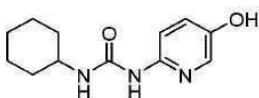
[0827] 2 N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(190 mg, 0.54 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(190 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(7분에 5.0% ACN 내지 25.0%)의 조건을 사용하여 prep-HPLC로 정제하여, 미백색의 고체로서 55 mg(43%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0828] LC-MS: (ES, *m/z*): 238

[0829] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

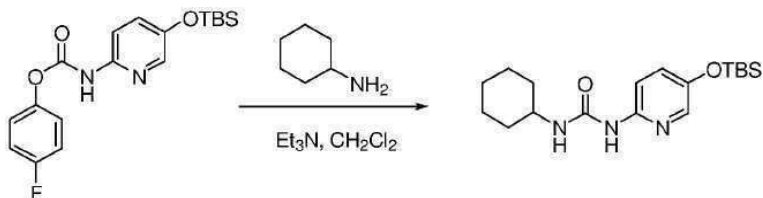
[0830] 실시 예 21

[0831] 1-사이클로헥실-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아



[0832]

[0833] 단계 1. 3-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-사이클로헥실우레아의 합성



[0834]

[0835] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol), 사이클로헥산아민(162 mg, 1.63 mmol) 및 Et₃N(170 mg)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 180 mg(93%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 350.

[0836] 단계 2. 1-사이클로헥실-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아의 합성

[0837]

[0838] 2 N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(180 mg, 0.51 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(180 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 10.0% ACN 내지 52.0%)의 조건을 사용하여 prep-HPLC로 정제하여, 미백색의 고체로서 56 mg(46%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0839] LC-MS: (ES, m/z): 236

[0840] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.52 (tp, $J = 10.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.52 (dd, $J = 11.9, 5.8$ Hz, 1H), 1.25 (m, 5H).

[0841] 실시 예 22

[0842] 4-(5-클로로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드

[0843]

[0844] 단계 1. N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성

[0845]

[0846] 0°C에서의 CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 중간체 "A"(150 mg, 0.41 mmol, 1.00 당량) 및 1-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진(82 mg, 0.41 mmol, 1.00 당량) 및 Et_3N (126 mg, 1.25 mmol, 3.00 당량)의 용액을 16시간 동안 교반하면서 실온까지 가온되게 하고, 이후 진공 하에 농축시키고, EtOAc /헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 160 mg(86%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 448.

[0847] 단계 2. 4-(5-클로로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성

[0848]

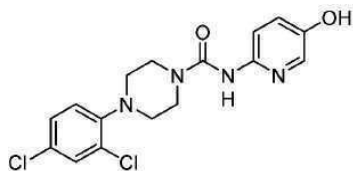
[0849] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(160 mg, 0.36 mmol)의 용액에 실온에서 2N HCl(1 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(160 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 31.0% ACN 내지 32.0%)의 조건을 사용하여 prep-HPLC로 정제하여, 미백색의 고체로서 74.3 mg(62%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0850] LC-MS: (ES, m/z): 334

[0851] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 8H).

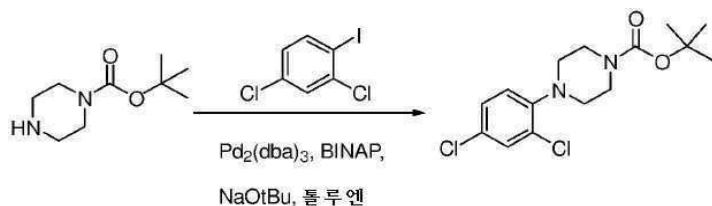
[0852] 실시 예 23

[0853] 4-(2,4-디클로로페닐)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드



[0854]

[0855] 단계 1. *tert*-부틸 4-(2,4-디클로로페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성



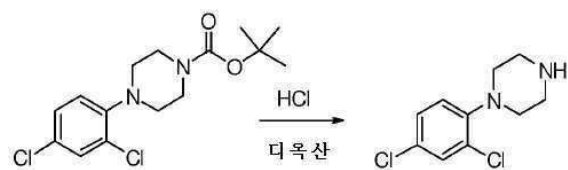
[0856]

[0857] 톨루엔(20 ml) 중의 *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(2 g, 17.54 mmol), 1-브로모-3,5-디클로로벤젠(4 g, 17.71 mmol), NaOtBu(2.5 g), BINAP(108 mg, 0.17 mmol), Pd₂(dba)₃(160 mg, 0.17 mmol, 0.01 당량)의 용액을 N₂ 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 이후 50 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x60 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 3.3 g(57%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0858] LC-MS: (ES, m/z): 331

[0859] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.90 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.42 (s, 9H).

[0860] 단계 2. 1-(2,4-디클로로페닐)피페라진의 합성



[0861]

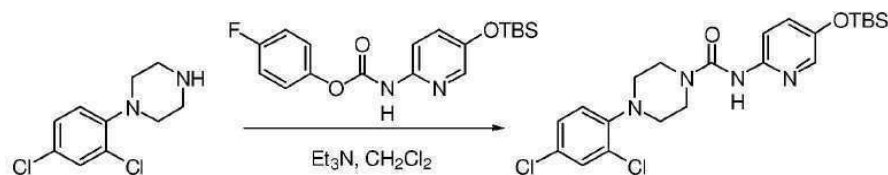
[0862] 1,4-디옥산(6 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(1 g, 3.02 mmol)의 용액에 4M HCl/디옥산(3 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켜 밝은 황색의 고체로서 200 mg(29%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0863] LC-MS: (ES, m/z): 231

[0864] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.85 (hept, J = 3.3 Hz, 8H).

[0865] 단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(2,4-디클로로페닐)피페라진-1-카복사미드의 합성

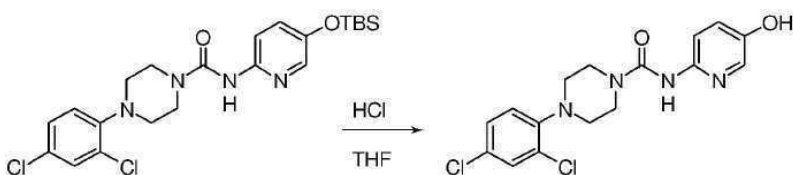
[0866]



[0867] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (150 mg, 0.40 mmol), Et_3N (126 mg, 1.25 mmol) 및 1-(2,4-디클로로페닐)피페라진 (114 mg, 0.49 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H_2O 를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 180 mg(93%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 481.

[0868] 단계 4. 4-(2,4-디클로로페닐)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성

[0869]



[0870] THF (2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (180 mg, 0.37 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2N 수성 HCl (1 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (180 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(8분에 35.0% ACN 내지 64.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 73.0 mg(53%)의 표제 화합물을 수득하였다.

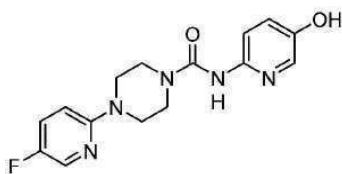
[0871] LC-MS: (ES, m/z): 367

[0872] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.44 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.09 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.95 (m, 4H).

[0873] 실시 예 24

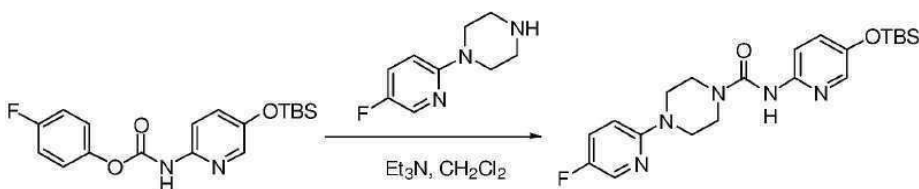
[0874] 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드

[0875]



[0876] 단계 1. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(5-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성

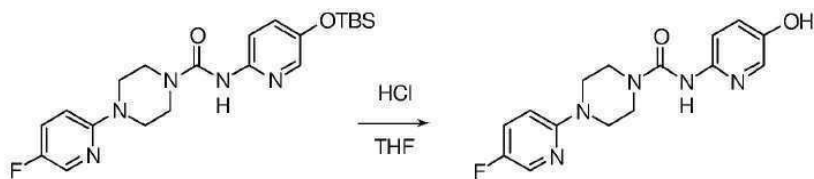
[0877]



[0878] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 중간체 "A" (150 mg, 0.41 mmol), 1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페라진 (75 mg, 0.41 mmol) 및 Et_3N (126 mg, 1.25 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 150 mg(84%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 432

[0879] 단계 2. 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성

[0880]



[0881] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.35 mmol)의 용액에 실온에서 2N 수성 HCl(1 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(150 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "B"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 23.0% ACN 내지 45.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 54.7 mg(50%)의 표제 화합물을 수득하였다.

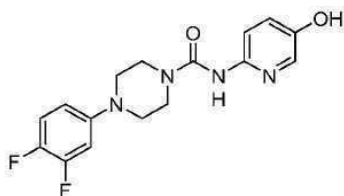
[0882] LC-MS: (ES, m/z): 318

[0883] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (br, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.69 – 7.46 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 9.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.51 (m, 8H).

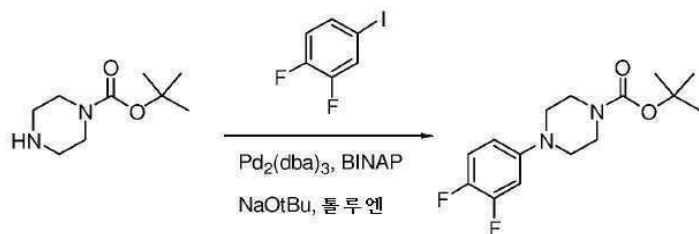
[0884] 실시 예 25

[0885] 4-(3,4-디플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드

[0886]



[0887] 단계 1. tert-부틸 4-(3,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성



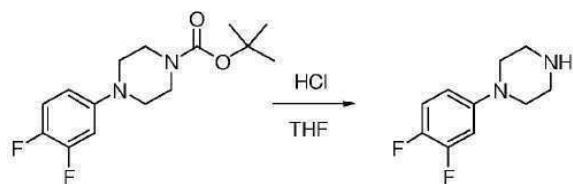
[0888]

[0889] 실온에서 톨루엔(20 ml) 중의 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(2 g, 17.54 mmol) 1,2-디플루오로-4-요오도벤젠(4.2 g, 17.50 mmol), NaOtBu(2.5 g), BINAP(108 mg, 0.17 mmol, 0.01 당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (160 mg, 0.17 mmol)의 용액을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 반응물을 40 ml의 H_2O 를 첨가하여 급냉하고, 이후 4x50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 3.2 g(61%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0890] LC-MS: (ES, m/z): 299

[0891] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.25 (dt, $J = 10.6, 9.3$ Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 14.2, 7.1, 3.0$ Hz, 1H), 6.74 (dtd, $J = 9.1, 3.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.07 (dd, $J = 6.3, 4.2$ Hz, 4H), 1.42 (s, 9H).

[0892] 단계 2. 1-(3,4-디플루오로페닐)피페라진의 합성



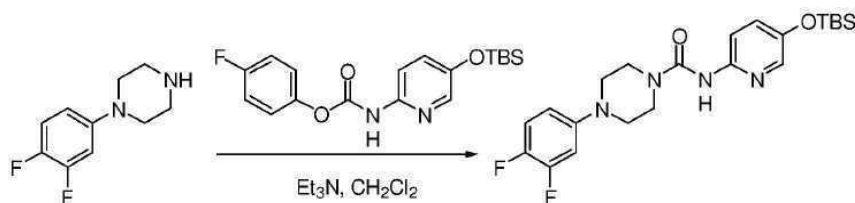
[0893]

[0894] 1,4-디옥산(6 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(1 g, 3.35 mmol)의 용액에 4M HCl/디옥산(3 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. pH를 2 N NaHCO₃로 7로 조정하였다. 생성된 용액을 2x20 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 640 mg(96%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0895] LC-MS: (ES, *m/z*): 199

[0896] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.22 (dt, *J* = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 14.5, 7.1, 3.0 Hz, 1H), 6.69 (dtd, *J* = 8.5, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 4H), 2.87 – 2.72 (m, 4H).

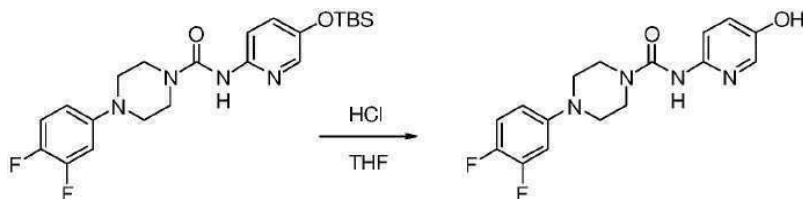
[0898] *단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(3,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카복사미드의 합성



[0899]

[0900] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.41 mmol) 및 Et₃N(126 mg, 1.25 mmol)의 용액에 실온에서 부분으로 1-(3,4-디플루오로페닐)피페라진(98 mg, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하였다. 생성된 용액을 2x20 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 180 mg(97%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 449

[0901] 단계 4. 4-(3,4-디플루오로페닐)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[0902]

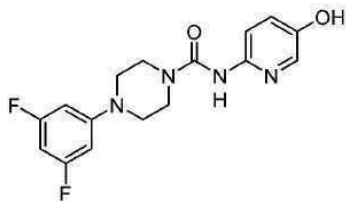
[0903] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(180 mg, 0.40 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 실온에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(180 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(8분에 25.0% ACN 내지 57.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 68.7 mg(51%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0904] LC-MS: (ES, *m/z*): 335

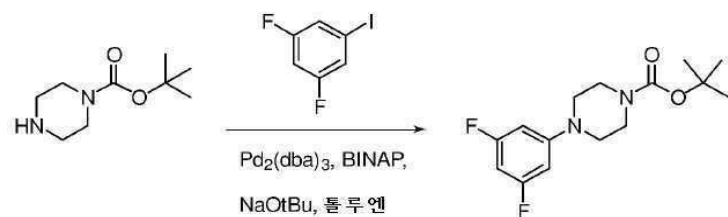
[0905] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (q, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 14.2, 7.1, 3.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.12 (m, 4H).

실시 예 26

4-(3,5-디플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드



단계 1. *tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성

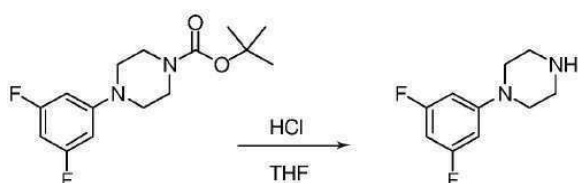


톨루엔(20 ml) 중의 *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(2 g, 17.54 mmol), 1,3-디플루오로-5-요오도벤젠(4.2 g, 17.50 mmol), NaOtBu(2.5 g), BINAP(108 mg, 0.17 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(160 mg, 0.17 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 40 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하였다. 생성된 용액을 2x40 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 3.1 g(59%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, *m/z*): 299

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.69 - 6.57 (m, 2H), 6.49 (tt, *J* = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.26 - 3.13 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

단계 2. 1-(3,5-디플루오로페닐)피페라진의 합성

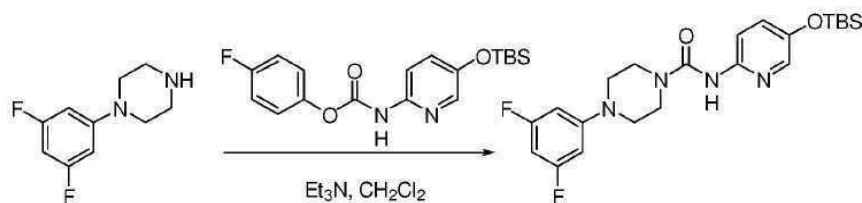


1,4-디옥산(6 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(1 g, 3.35 mmol)의 용액에 4M HCl/디옥산(3 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. pH를 2 M NaHCO₃로 7로 조정하였다. 생성된 용액을 2x40 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 720 mg(108%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, *m/z*): 199

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.65 - 6.51 (m, 2H), 6.44 (tt, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 4H), 2.86 - 2.73 (m, 4H).

단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(3,5-디플루오로페닐)피페라진-1-카복사미드의 합성



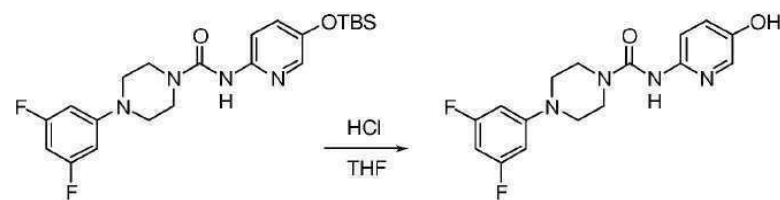
[0920]

[0921]

CH₂Cl₂(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.41 mmol) 및 Et₃N(126 mg, 1.25 mmol)의 용액에 실온에서 부분으로 1-(3,5-디플루오로페닐)피페라진(98 mg, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 180 mg(97%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0922]

단계 4. 4-(3,5-디플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[0923]

[0924]

2N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(180 mg, 0.40 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(180 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH₄HCO₃) 및 ACN(8분에 25.0% ACN 내지 55.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 64 mg(48%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0925]

LC-MS: (ES, m/z): 335

[0926]

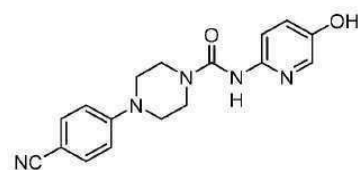
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.80 - 6.56 (m, 2H), 6.49 (tt, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.24 (m, 4H).

[0927]

실시 예 27

[0928]

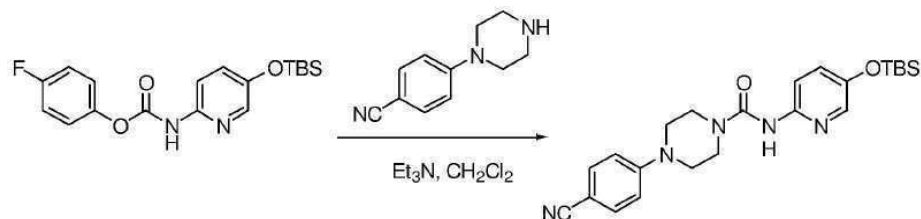
4-(4-시아노페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드



[0929]

[0930]

단계 1. N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(4-시아노페닐)피페라진-1-카복사미드의 합성



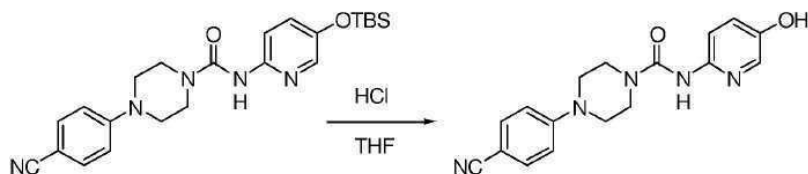
[0931]

[0932]

CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "A"(100 mg, 0.28 mmol) 및 Et₃N(84 mg, 0.83 mmol)의 용액에 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴(52 mg, 0.28 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 115 mg(95%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0933] LC-MS: (ES, m/z): 438

[0934] 단계 2. 4-(4-시아노페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



[0935]

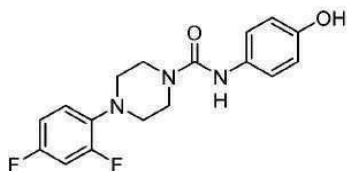
[0936] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(115 mg, 0.26 mmol)의 용액에 실온에서 2N HCl(1 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(115 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(8분에 20.0% ACN 내지 45.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 41.2 mg(48%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0937] LC-MS: (ES, m/z): 324

[0938] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.14 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.38 (m, 4H).

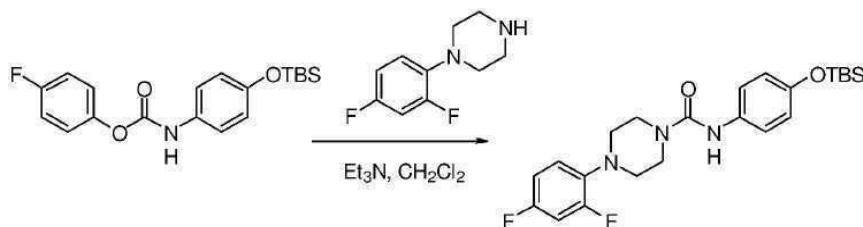
[0939] 실시 예 28

[0940] 4-(2,4-디플루오로페닐)-N-(4-하이드록시페닐)피페라진-1-카복스아미드



[0941]

[0942] 단계 1. N-[4-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]페닐]-4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-카복스아미드의 합성

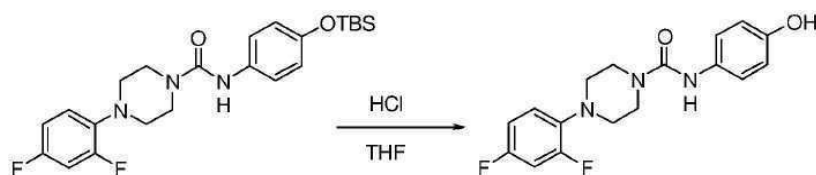


[0943]

[0944] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.41 mmol)의 용액에 부분으로 Et_3N (126 mg, 1.25 mmol)를 첨가한 후, 1-(2,4-디플루오로페닐)피페라진(82 mg, 0.41 mmol, 1.00 당량)을 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 15 ml의 H_2O 를 첨가하여 급냉하고, 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 170 mg(92%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0945] LC-MS: (ES, m/z): 448

[0946] 단계 2. 4-(2,4-디플루오로페닐)-N-(4-하이드록시페닐)피페라진-1-카복스아미드의 합성



[0947]

[0948] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(170 mg, 0.38 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(170 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH_4HCO_3) 및 ACN(7분에 20.0% ACN 내지 58.0%)의 조건으로 prep-

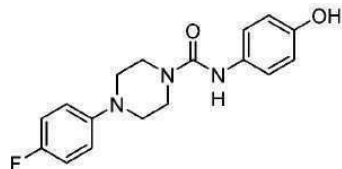
HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 80.1 mg(63%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 334

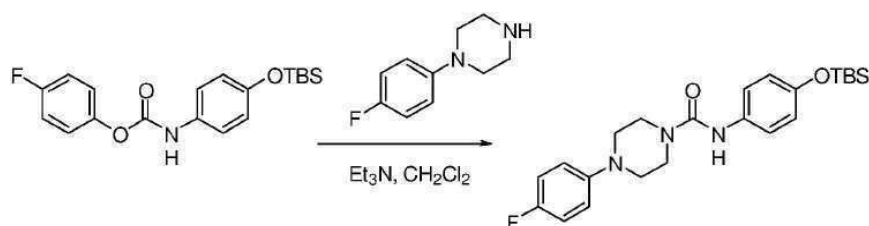
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.29 - 6.93 (m, 5H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.93 (m, 4H).

실시 예 29

4-(4-플루오로페닐)-N-(4-하이드록시페닐)피페라진-1-카복사미드



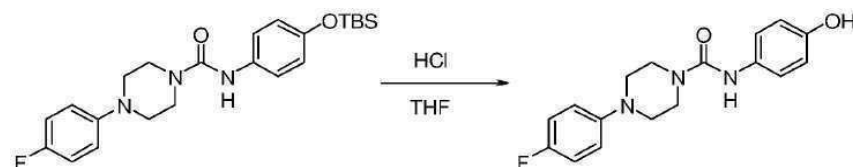
단계 1. N-[4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]페닐]-4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카복사미드의 합성



CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 중간체 "B"(150 mg, 0.41 mmol)의 용액에 Et_3N (126 mg, 1.25 mmol)을 부분으로 첨가한 후, 1-(4-플루오로페닐)피페라진(75 mg, 0.42 mmol)을 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H_2O 를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 170 mg(95%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 430

단계 2. 4-(4-플루오로페닐)-N-(4-하이드록시페닐)피페라진-1-카복사미드의 합성



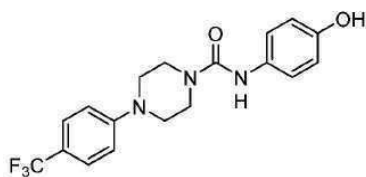
THF (2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(170 mg, 0.40 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl (1 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(170 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH_4HCO_3) 및 ACN (8분에 20.0% ACN 내지 58.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 76.2 mg(61%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 316

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.11 - 6.92 (m, 4H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.06 (m, 4H).

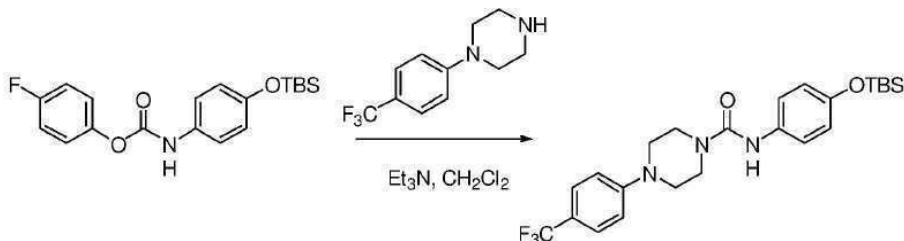
실시 예 30

[0964] *N*-(4-하이드록시페닐)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-카복스아미드



[0965]

[0966] 단계 1. *N*-[4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]페닐]-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-카복스아미드의 합성

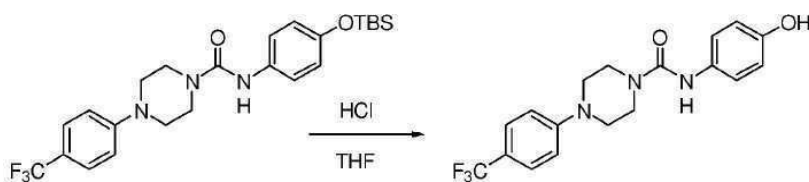


[0967]

[0968] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "B"(150 mg, 0.41 mmol)의 용액에 Et₃N(126 mg, 1.25 mmol)을 부분으로 첨가한 후, 1-[4-(트리플루오로-메틸)페닐]피페라진(96 mg, 0.42 mmol)을 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 180 mg(90%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0969] LC-MS: (ES, *m/z*): 480

[0970] 단계 2. *N*-(4-하이드록시페닐)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-카복스아미드의 합성



[0971]

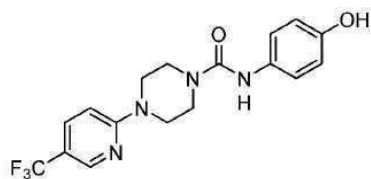
[0972] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(180 mg, 0.38 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 교반하면서 적 가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(180 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH₄HCO₃) 및 ACN(7분에 28.0% ACN 내지 62.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 94 mg(67%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0973] LC-MS: (ES, *m/z*): 366

[0974] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.30 (m, 4H).

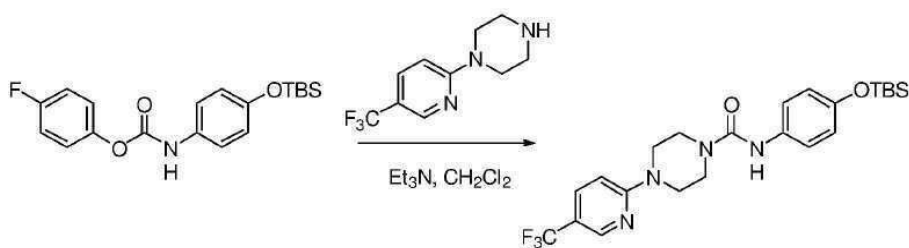
[0975] 실시 예 31

[0976] *N*-(4-하이드록시페닐)-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복스아미드



[0977]

[0978] 단계 1. *N*-[4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]페닐]-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복스아미드의 합성



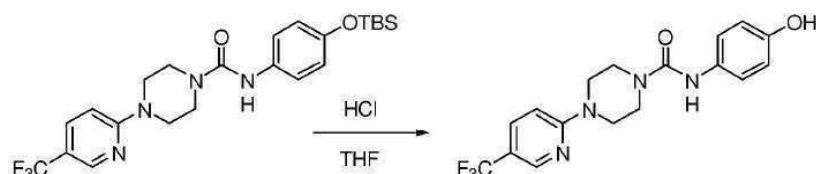
[0979]

[0980]

CH₂Cl₂(10 ml) 중의 중간체 "B"(150 mg, 0.41 mmol) 및 Et₃N(126 mg, 1.25 mmol)의 용액에 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진(96 mg, 0.42 mmol)을 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 180 mg(90%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 481

[0981]

단계 2. *N*-(4-하이드록시페닐)-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복스아미드의 합성



[0982]

[0983]

THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(180 mg, 0.37 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(180 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "D"; 이동상, 물(10 mM NH₄HCO₃) 및 ACN(7분에 25.0% ACN 내지 55.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 85.2 mg(62%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0984]

LC-MS: (ES, *m/z*): 367

[0985]

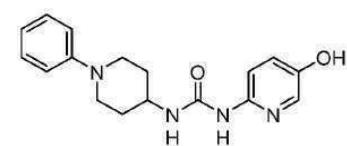
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.69 - 6.58 (m, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.52 (m, 4H).

[0986]

실시 예 32

[0987]

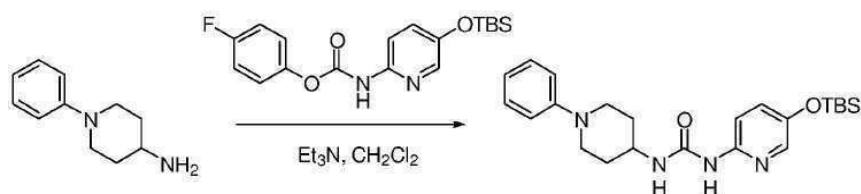
3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1-(1-페닐피페리딘-4-일)우레아



[0988]

[0989]

단계 1. 3-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-(1-페닐피페리딘-4-일)우레아의 합성



[0990]

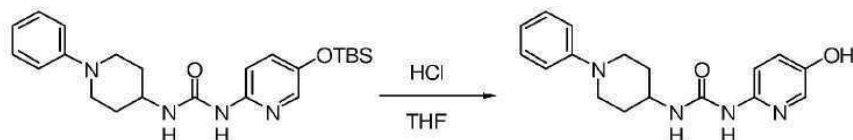
[0991]

CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol), 1-페닐피페리딘-4-아민(100 mg, 0.57 mmol, 1.00 당량) 및 Et₃N(168 mg, 1.66 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 이후 H₂O를 첨가하여 급냉하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 백색의 고체로서 150 mg(64%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0992]

LC-MS (ES, *m/z*): 427.5

[0993] 단계 2. 3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1-(1-페닐피페리딘-4-일)우레아의 합성



[0994]

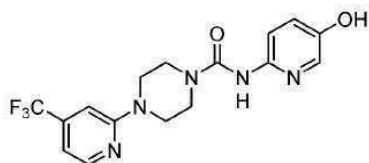
[0995] 2N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.35 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(8분에 20.0% ACN 내지 52.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 42.3 mg(39%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0996] LC-MS: (ES, m/z): 313.2

[0997] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.29 - 7.10 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 2H).

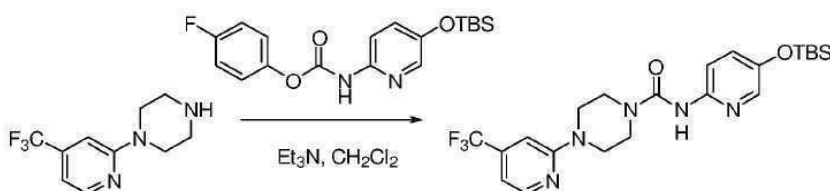
[0998] 실시 예 33

[0999] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드



[1000]

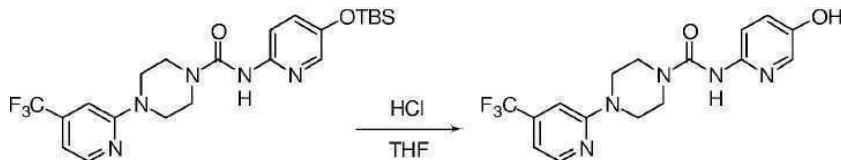
[1001] 단계 1. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드의 합성



[1002]

[1003] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 4-플루오로페닐 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(100 mg, 0.28 mmol), 1-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진(64 mg, 0.28 mmol) 및 Et_3N (84 mg, 0.83 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H_2O 를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 110 mg(83%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 482

[1004] 단계 2. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드의 합성



[1005]

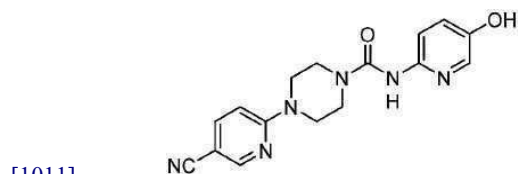
[1006] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(110 g, 228.41 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(110 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(8분에 25.0% ACN 내지 56.0%); 검출기, uv 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 74.2 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1007] LC-MS: (ES, m/z): 368

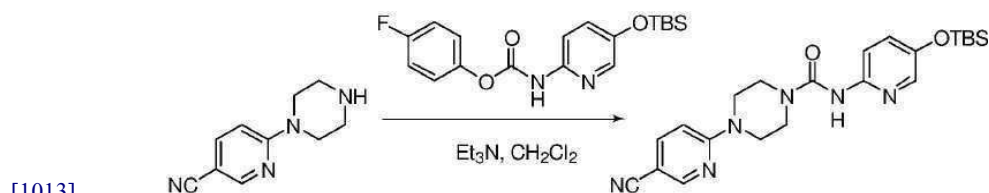
[1008] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 5.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.66 - 3.49 (m, 8H).

[1009] 실시 예 34

[1010] 4-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드

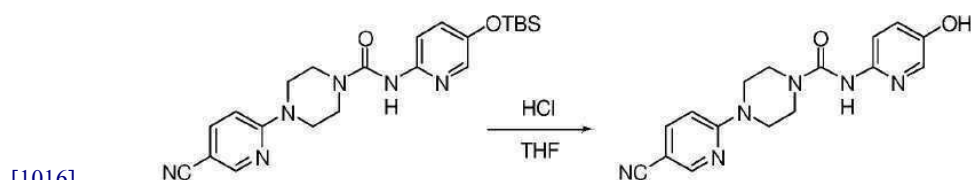


[1012] 단계 1. N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(5-시아노피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



[1014] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 4-플루오로페닐 N-5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트 (100 mg, 0.28 mmol), 6-(피페라진-1-일)피리딘-3-카보니트릴 (52 mg, 0.28 mmol) 및 Et_3N (84 mg, 0.83 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H_2O 를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 100 mg (83%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 439

[1015] 단계 2. 4-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



[1017] THF (2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (100 mg, 0.23 mmol)의 용액에 2N HCl (1 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (100 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN (7분에 5.0% ACN 내지 60.0%); 검출기, uv 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 52.8 mg (71%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1018] LC-MS: (ES, m/z): 325

[1019] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.54 (m, 4H).

[1020] 실시 예 35

[1021] 4-(6-플루오로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드

[1022]

[1023] 단계 1. N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(6-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성

[1024]

[1025] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 4-플루오로페닐 N-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(100 mg, 0.28 mmol), Et₃N(84 mg, 0.83 mmol) 및 1-(6-플루오로피리딘-2-일)피페라진(58 mg, 0.32 mmol)의 용액. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 110 mg(80%)을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 432

[1026] 단계 2. 4-(6-플루오로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성

[1027]

[1028] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(110 mg, 0.25 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, 미정제 생성물(110 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(8분에 25.0% ACN 내지 44.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 54.6 mg(68%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1029] LC-MS (ES, *m/z*): 318

[1030] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 7.5, 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.27 (m, 1H), 3.51 (m, 8H).

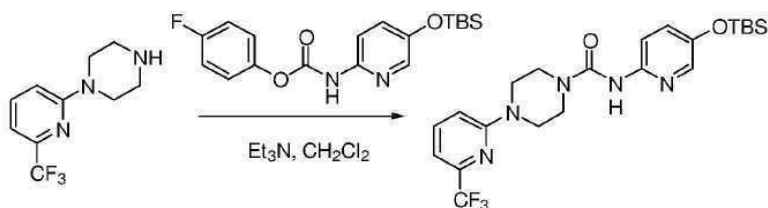
[1031] 실시 예 36

[1032] N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드

[1033]

[1034] 단계 1. N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복

스아미드



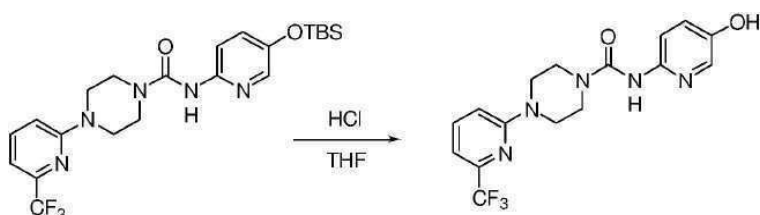
[1035]

[1036]

CH₂Cl₂(5 ml) 중의 4-플루오로페닐 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(100 mg, 0.28 mmol), 1-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진(64 mg, 0.28 mmol) 및 Et₃N(84 mg, 0.83 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 110 mg(83%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 481.

[1037]

단계 2. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복스아미드의 합성



[1038]

[1039]

THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.31 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 교반하면서 적 가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(150 mg)을, 장치 "A"; 칼럼, SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 100� 5 μm, 19 mm × 250 mm; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(8분에35.0% ACN 내지 66.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 46.5 mg(41%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1040]

LC-MS: (ES, *m/z*): 368

[1041]

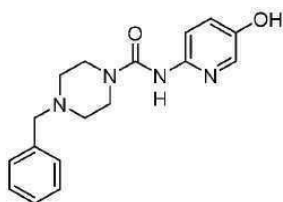
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.56 (m, 8H).

[1042]

실시 예 37

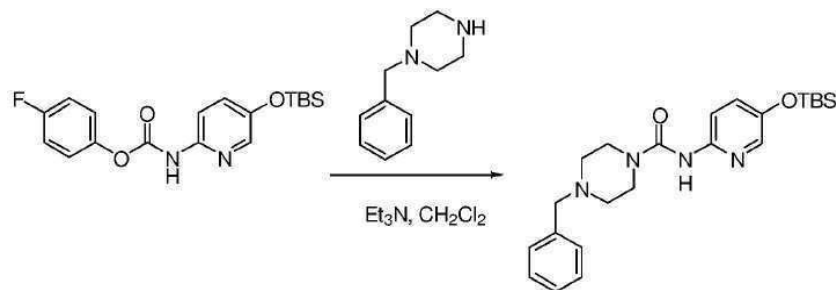
[1043]

4-벤질-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드



[1044]

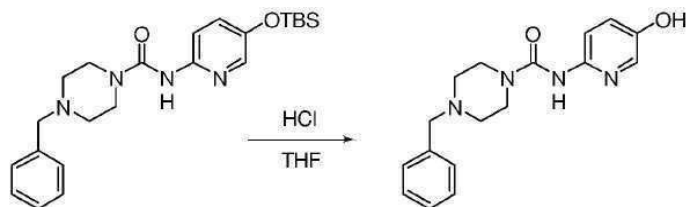
[1045] 단계 1. 4-벤질-N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드의 합성



[1046]

[1047] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 중간체 "A"(100 mg, 0.28 mmol)의 용액에 Et₃N(3 당량)(84 mg)을 교반하면서 적가한 후, 1-벤질피페라진(49 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 맑은 황색의 오일로서 94 mg(80%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 427.1

[1048] 단계 2. 4-벤질-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[1049]

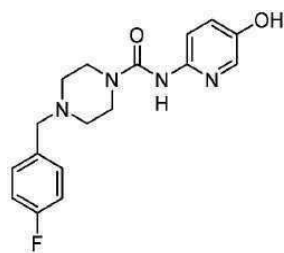
[1050] THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(94 mg, 0.22 mmol)의 용액에 2 N 수성 HCl(2 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(94 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "B"; 이동상, 물(0.05% NH₃H₂O) 및 ACN(7분에 20.0% ACN 내지 35.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 갈색의 고체로서 28.9 mg(42%)을 수득하였다.

[1051] LC-MS (ES, *m/z*): 313.0

[1052] ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 5H), 7.20 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.71 (m, 4H).

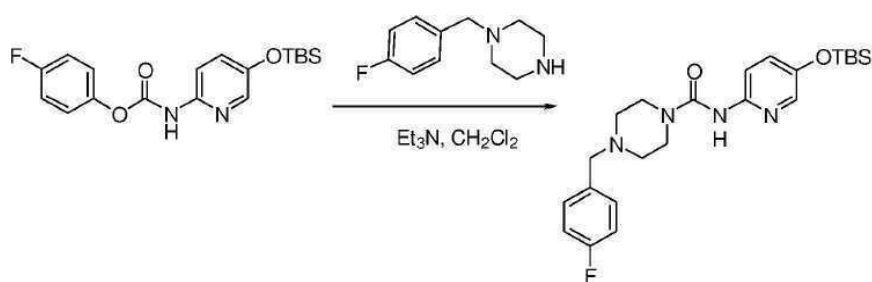
[1053] 실시 예 38

[1054] 4-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드



[1055]

[1056] 단계 1. N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-[(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카복사미드의 합성

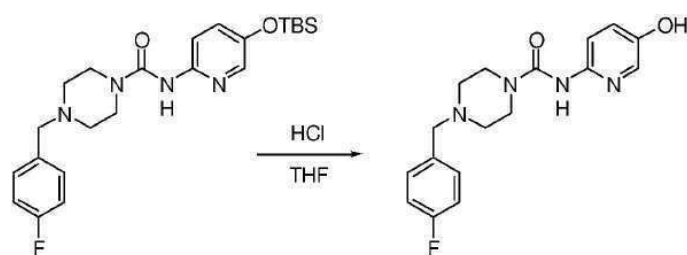


[1057]

[1058] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 중간체 "A" (100 mg, 0.28 mmol), 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-피페라진 (54 mg, 0.28 mmol) 및 Et_3N (3 당량) (84 mg)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 진공 하에 농축시켜 밝은 황색의 오일로서 100 mg (82%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 445.1

[1059]

단계 2. 4-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[1060]

[1061] THF (4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 2 N 수성 HCl (2 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (100 mg)을, 장치 "A"; 칼럼, Sunfire Prep C18 OBD 칼럼, 10 μm , 19 * 250 mm; 이동상, 물 (0.1% FA) 및 ACN (10분에 2.0% ACN 내지 8.0%); 검출기, UV, 질량 220/254 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 밝은 황색의 오일로서 49.9 mg (67%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1062]

LC-MS (ES, m/z): 331.0

[1063]

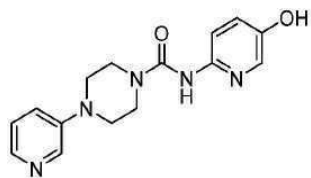
^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.69 (m, 4H).

[1064]

실시 예 39

[1065]

1-[(5-하이드록시피리딘-2-일)아미노]카보닐]-4-(피리딘-3-일)피페라진

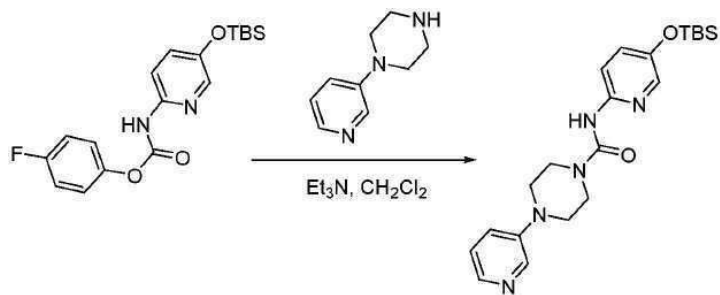


[1066]

[1067]

이 화합물을 그 이에 개시된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

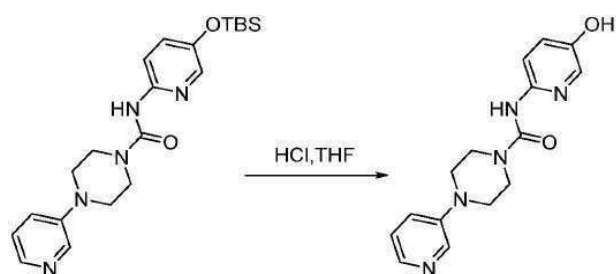
[1068] 단계 1. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(피리딘-3-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[1069]

[1070] CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 4-플루오로페닐 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트 (200 mg, 0.55 mmol), Et_3N (170 mg, 1.68 mmol) 및 1-(피리딘-3-일)피페라진 (270 mg, 1.65 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 mL의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 140 mg (61%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 414.

[1071] 단계 2. 1-[(5-하이드록시피리딘-2-일)아미노]카보닐]-4-(피리딘-3-일)피페라진의 합성



[1072]

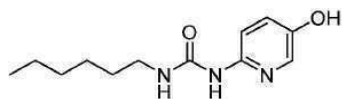
[1073] 수성 1 N HCl (1 mL) 및 THF (2 mL) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (140 mg, 0.34 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (140 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "B"; 이동상, 물 (10 mM NH_4HCO_3) 및 ACN (7분에 5.0% ACN 내지 40.0%); 검출기, uv 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 49.7 mg (49%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1074] LC-MS: (ES, m/z): 300.

[1075] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.75 - 9.17 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.46 (m, 4H), 3.19 m, 4H).

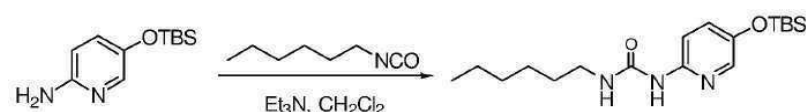
[1076] 실시 예 40

[1077] 1-헥실-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아



[1078]

[1079] 단계 1: 1-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-3-헥실우레아의 합성

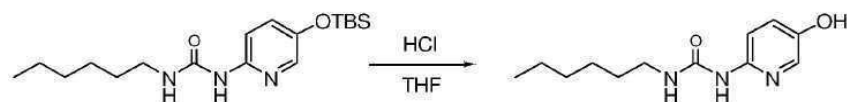


[1080]

[1081] CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민 (224 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량), 1-이소시아네이트헥산 (127 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량) 및 Et_3N (303.6 mg, 3.00 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 20 mL의 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, prep-

TLC(1:2)에 의해 정제하여 고체로서 350 mg(100%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 352

단계 2: 3-헥실-1-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아의 합성



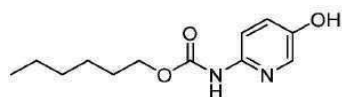
2 N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(350 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. pH를 Et₃N으로 7로 조정하였다. 미정제 생성물을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 10.0% ACN 내지 50.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 고체로서 140 mg(59%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 238

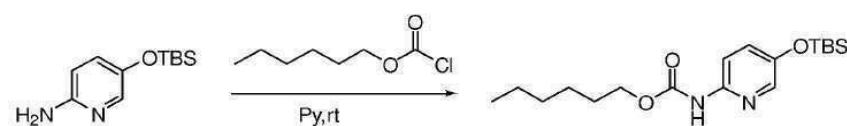
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 2H), 1.29 (dt, J = 9.4, 3.5 Hz, 6H), 0.94 - 0.79 (m, 3H).

실시 예 41

헥실 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트

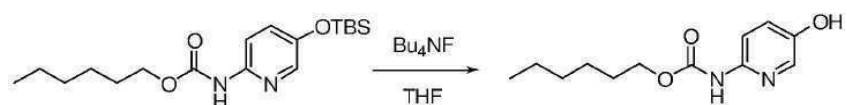


단계 1: 헥실 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트의 합성



피리딘(5 ml) 중의 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(336 mg, 1.50 mmol) 및 헥실 클로로포르메이트(492 mg, 2.99 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고체로서 500 mg(95%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 353.

단계 2: 헥실 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트의 합성



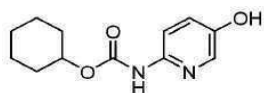
THF(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(500 mg, 1.42 mmol, 1.00 당량) 및 Bu₄NF(241 mg, 0.92 mmol, 2.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 장치 "B"; 칼럼 "E"; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 25.0% ACN 내지 90.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 180 mg(53%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 239

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.59 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.44 - 1.20 (m, 6H), 0.96 - 0.82 (m, 3H).

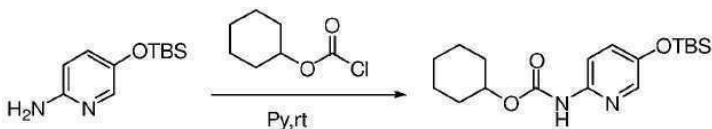
실시 예 42

[1099] 사이클로헥실 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트



[1100]

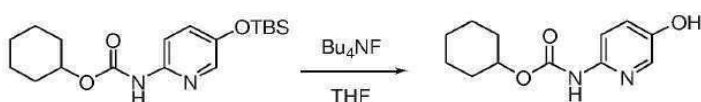
[1101] 단계 1: 사이클로헥실 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트의 합성



[1102]

[1103] 피리딘(3 ml) 중의 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(22 mg, 0.10 mmol, 1.00 당량) 및 사이클로헥실 클로로포르메이트(486 mg, 2.99 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, CH₂Cl₂/MeOH(20:1)를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고체로서 300 mg(873%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 351.

[1104] 단계 2: 사이클로헥실 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트의 합성



[1105]

[1106] THF(3 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(300 mg, 0.86 mmol, 1.00 당량) 및 Bu₄NF(447 mg, 2.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 처음에 CH₂Cl₂/MeOH(20:1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하고, 이후 장치 "A"; 칼럼 "E"; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 33.0% ACN 내지 74.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 125.2 mg (62%)의 표제 화합물을 수득하였다.

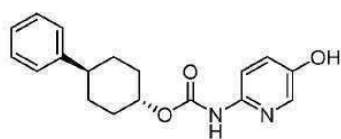
[1107] LC-MS: (ES, *m/z*): 237

[1108] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 1.78 (m, 4H), 1.58 - 1.13 (m, 6H).

[1109] 반응식 V

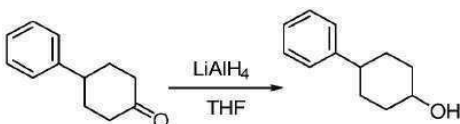
[1110] 실시 예 43

[1111] (1*r*,4*r*)-4-페닐사이클로헥실 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트



[1112]

[1113] 단계 1: 4-페닐사이클로헥산-1-올의 합성



[1114]

[1115] THF(8 ml) 중의 4-페닐사이클로헥산-1-온(500 mg, 2.87 mmol, 1.00 당량)과 LiAlH₄(220 mg, 5.80 mmol, 2.00 당량)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 500 mg(99%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 159.

[1116] 단계 2: (1*r*,4*r*)-4-페닐사이클로헥산-1-올의 합성

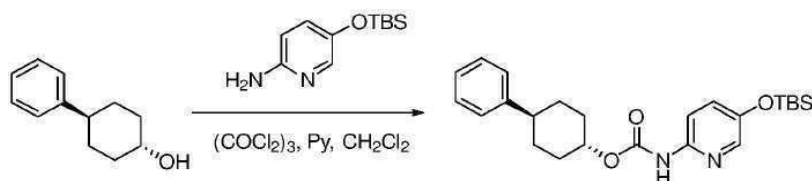


[1117]

[1118] 이전의 단계로부터의 미정제 생성물(500 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "B"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 45.0% ACN 내지 51.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 108 mg(22%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1119] LC-MS-: (ES, m/z): 159

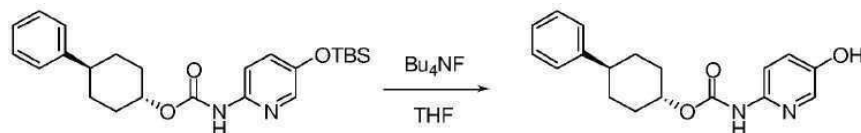
[1120] 단계 3: (1*r*,4*r*)-4-페닐사이클로헥실 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일] 카바메이트의 합성



[1121]

[1122] 피리딘(1 mL) 및 CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(300 mg, 1.70 mmol, 1.00 당량), 트리포스젠(256 mg, 0.85 mmol, 0.50 당량) 및 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(382 mg, 1.70 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x30 mL의 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 300 mg(41%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 427

[1123] 단계 4: (1*r*,4*r*)-4-페닐사이클로헥실 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트의 합성



[1124]

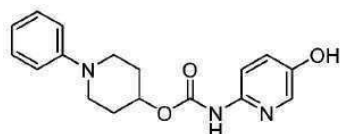
[1125] THF(3 mL) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.47 mmol, 1.00 당량) 및 Bu_4NF (245 mg, 0.94 mmol, 2.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(200 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 36.0% ACN 내지 63.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 91.1 mg(62%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1126] LC-MS: (ES, m/z): 313

[1127] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 6H), 4.67 (m, 1H), 2.56 (dt, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.70 - 1.36 (m, 4H).

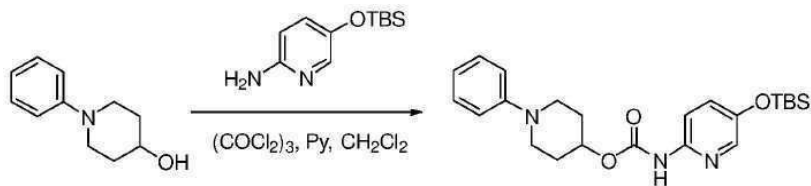
[1128] 실시 예 44

[1129] 1-페닐피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트



[1130]

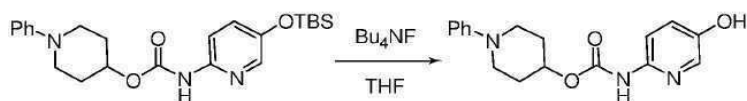
[1131] 단계 1: 1-페닐피페리딘-4-일 N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트의 합성



[1132]

[1133] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 트리포스젠 (300 mg)의 용액에 1-페닐피페리딘-4-올 (352 mg, 1.99 mmol)을 3시간에 걸쳐 첨가한 후, 피리딘 (1 ml) 중의 5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민 (448 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)의 용액을 16시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가 16시간 교반하고, 이후 2x30 ml의 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 270 mg (32%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 428.

[1134] 단계 2: 1-페닐피페리딘-4-일 N-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트의 합성



[1135]

[1136] THF (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (270 mg, 0.63 mmol, 1.00 당량) 및 Bu_4NF (330 mg, 1.26 mmol, 2.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (270 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "D"; 이동상, 물 (0.1% FA) 및 ACN (7분에 5.0% ACN 내지 37.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 67.9 mg (34%)의 표제 화합물을 수득하였다.

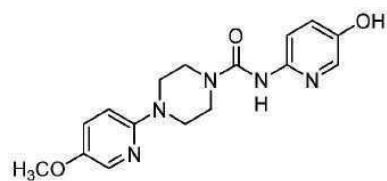
[1137] LC-MS: (ES, m/z): 314

[1138] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.71 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.75 (tt, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.97 m, 2H), 1.68 (m, 2H).

[1139] 반응식 VI

[1140] 실시 예 45

[1141] N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(5-메톡시피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드



[1142]

[1143] 단계 1. tert-부틸 4-(5-메톡시피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



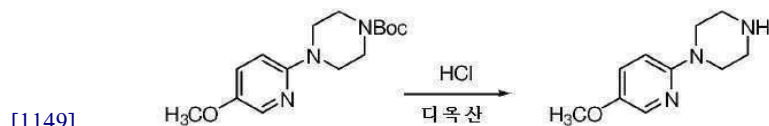
[1144]

[1145] 톨루엔 (20 ml) 중의 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (2 g, 10.74 mmol), 2-브로모-5-메톡시피리딘 (2 g, 10.64 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (98 mg, 0.11 mmol), BINAP (67 mg, 0.11 mmol) 및 NaOtBu (1.5 g, 15.62 mmol)의 용액을 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후 H_2O 를 첨가하여 급냉하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/석유 에테르 (1:3)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고체로서 2 g (63%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1146] LC-MS: (ES, m/z): 294.3

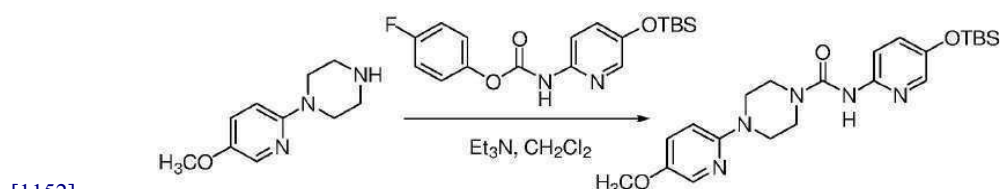
[1147] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (dd, $J = 3.1, 0.6$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 9.2, 0.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.44 - 3.27 (m, 8H), 1.40 (s, 9H).

[1148] 단계 2. 1-(5-메톡시피리딘-2-일)피페라진의 합성



[1150] 디옥산(5 ml), 4N HCl/디옥산(3 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(1 g, 3.41 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. pH를 NaHCO_3 로 8 내지 9로 조정하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 농축시켜 황색의 오일로서 1 g의 미정제 표제 화합물을 수득하였다.

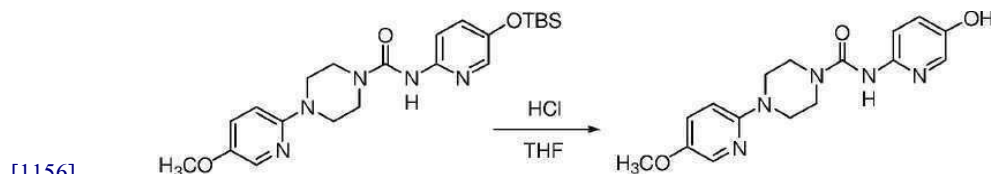
[1151] 단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(5-메톡시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[1153] CH_2Cl_2 (20 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(100 mg, 0.52 mmol), 중간체 "A"(200 mg, 0.55 mmol) 및 Et_3N (160 mg)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, EtOAc/석유 에테르(1:3)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고체로서 150 mg(65%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1154] LC-MS: (ES, m/z): 444.5

[1155] 단계 4. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(5-메톡시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



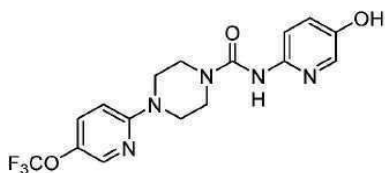
[1157] 2N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.34 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(8분에 10.0% ACN 내지 46.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 26.6 mg(24%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1158] LC-MS: (ES, m/z): 330.0

[1159] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (m, 4H), 3.40 - 3.31 (m, 4H).

[1160] 실시 예 46

[1161] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드



[1162]

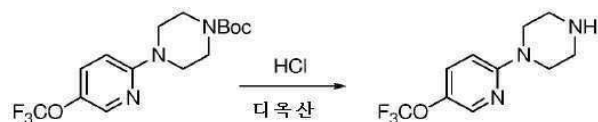
[1163] 단계 1. *tert*-부틸 4-[5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1164]

[1165] 톨루엔(10 ml) 중의 2-브로모-5-(트리플루오로메톡시)피리딘(500 mg, 2.07 mmol), *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(386 mg, 2.07 mmol), NaOtBu(299 mg), BINAP(65 mg) 및 Pd₂(dba)₃(95 mg, 0.10 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 이후 30 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하였다. 생성된 용액을 2x60 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 200 mg(28%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 348

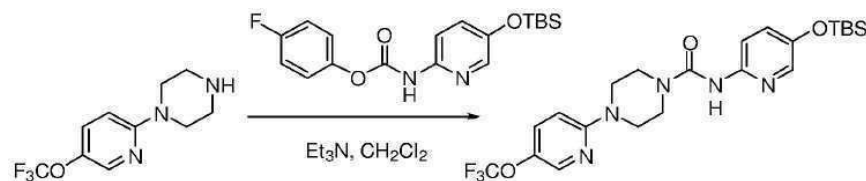
[1166] 단계 2. 1-[5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]피페라진의 합성



[1167]

[1168] 디옥산(3 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.58 mmol)의 용액에 디옥산(1 ml) 중의 4M 수성 HCl을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. pH를 2 N NaHCO₃로 7로 조정하였다. 생성된 용액을 50 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(2:1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 100 mg(70%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 248

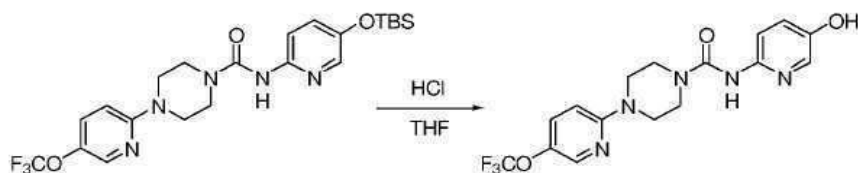
[1169] 단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-[5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드의 합성



[1170]

[1171] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(68 mg, 0.28 mmol), 4-플루오로페닐 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(100 mg, 0.28 mmol) 및 Et₃N(84 mg, 0.83 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 116 mg(85%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 498.

[1172] 단계 4. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드의 합성



[1173]

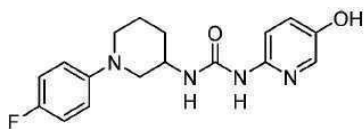
[1174] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(116 mg, 0.30 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 교반하면서 적 가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(150 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(8분에 30.0% ACN 내지 52.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 64.6 mg(43%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1175] LC-MS: (ES, m/z): 384

[1176] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.44 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.53 (b s, 8H).

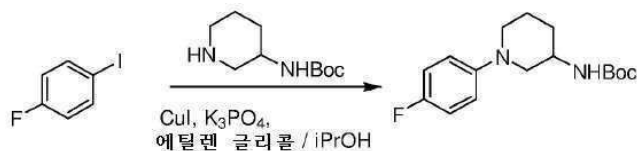
[1177] 실시 예 47

[1178] 1-[1-(4-플루오로페닐)피페리딘-3-일]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아



[1179]

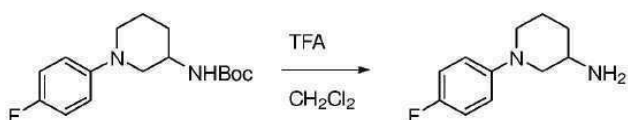
[1180] 단계 1. *tert*-부틸 *N*-[1-(4-플루오로페닐)피페리딘-3-일]카바메이트의 합성



[1181]

[1182] 에틸렌 글리콜 / 이소프로판올(1/10 ml) 중의 1-플루오로-4-요오도벤젠(1 g, 4.50 mmol), CuI(86 mg, 0.45 mmol), K_3PO_4 (1.9 g, 8.95 mmol) 및 *tert*-부틸 *N*-(피페리딘-3-일)카바메이트(900 mg, 4.49 mmol)의 용액을 90°C 에서 16시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 냉각시키고, 물(100 ml)로 희석하였다. 생성된 용액을 3x50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, EtOAc/석유 에테르(1/4)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 오일로서 550 mg(41%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 295.20.

[1183] 단계 2. 1-(4-플루오로페닐)피페리딘-3-아민의 합성

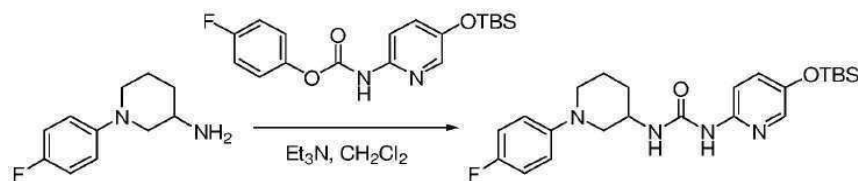


[1184]

[1185] $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5/5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(550 mg, 1.87 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교 반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, 90 ml의 EtOAc에 채우고, 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 밝은 황색의 오일로서 200 mg(55%)의 표 제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 195.15

[1186] 단계 3. 3-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-[1-(4-플루오로페닐)피페리딘-3-일]우레아의 합성

[1187]



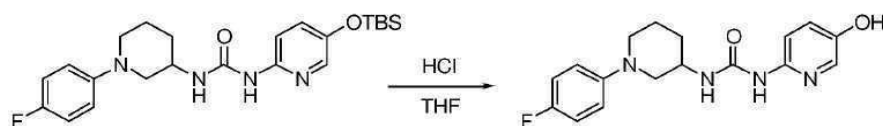
[1188]

CH₂Cl₂(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 1.03 mmol), Et₃N(0.297 ml), 4-플루오로페닐 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(373 mg, 1.03 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 3x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, EtOAc/석유 에테르(1/4)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 오일로서 200 mg(44%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 445.35

[1189]

단계 4. 1-[1-(4-플루오로페닐)피페리딘-3-일]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아의 합성

[1190]



[1191]

2N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(6 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.45 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(7분에 0.05% NH₃H₂O) 및 ACN(35.0% ACN 내지 40.0%); 검출기, UV 254; 220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 45.7 mg(31%)을 수득하였다.

[1192]

LC-MS (ES, *m/z*): 331.0

[1193]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 11.7, 7.7 Hz, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

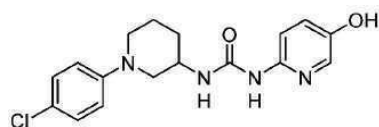
[1194]

실시 예 48

[1195]

1-[1-(4-클로로페닐)피페리딘-3-일]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아

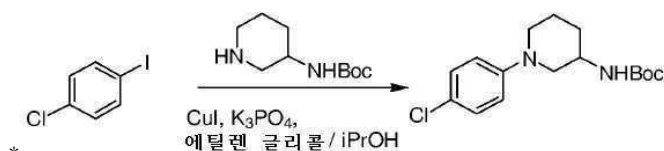
[1196]



[1197]

단계 1. *tert*-부틸 *N*-[1-(4-클로로페닐)피페리딘-3-일]카바메이트의 합성

[1199]

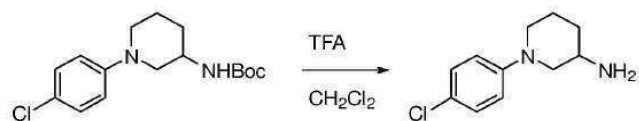


[1200]

에틸렌 글리콜 / 이소프로판올(1/10 ml) 중의 1-클로로-4-요오도벤젠(1 g, 4.19 mmol), CuI(80 mg, 0.42 mmol), K₃PO₄(1.8 g, 8.48 mmol) 및 *tert*-부틸 *N*-(피페리딘-3-일)카바메이트(800 mg, 3.99 mmol)의 용액을 90°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 냉각시키고, H₂O(100 ml)로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 3x50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, EtOAc/석유 에테르(1/4)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 오일로서 0.5 g(38%)의

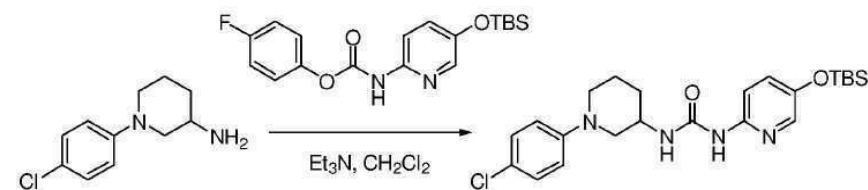
표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 311.15

단계 2. 1-(4-클로로페닐)피페리딘-3-아민의 합성



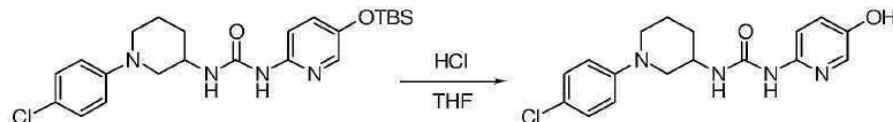
CF₃COOH(5 ml)/CH₂Cl₂(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(500 mg, 1.61 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 3x30 ml의 EtOAc에 채우고, 수성 NaHCO₃로 세척하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 밝은 황색의 오일로서 200 mg(59%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 211.15

단계 3. 3-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-[1-(4-클로로페닐)피페리딘-3-일]우레아의 합성



CH₂Cl₂(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.95 mmol), Et₃N(0.275 ml), 및 4-플루오로페닐 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(345 mg, 0.95 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 3x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, EtOAc/석유 에테르(1/4)를 사용하여 prep-TLC로 정제하여 밝은 황색의 오일로서 200 mg(46%)의 표제 화합물을 수득하였다.

단계 4. 1-[1-(4-클로로페닐)피페리딘-3-일]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아의 합성



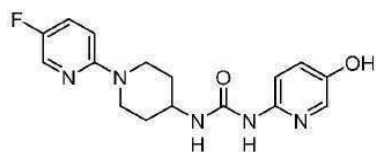
이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.43 mmol), 2 N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(6 ml)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(0.05% NH₃H₂O) 및 ACN(7분에 35.0% ACN 내지 40.0%); 검출기, UV 254; 220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 65.3 mg(43%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS (ES, m/z): 347.0

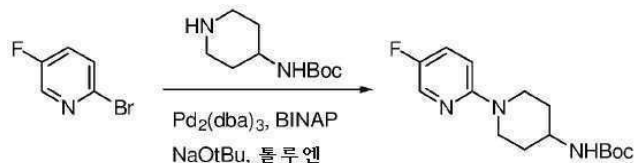
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.08 (m, 4H), 7.04 - 6.87 (m, 2H), 3.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.00 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 12.1, 7.9 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.69 - 1.42 (m, 2H).

실시 예 49

1-[1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아



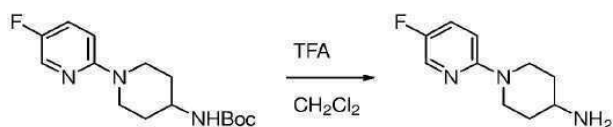
[1215] 단계 1. *tert*-부틸 *N*-[1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일]카바메이트의 합성



[1216]

[1217] 톨루엔(20 ml) 중의 2-브로모-5-플루오로피리딘(1 g, 5.68 mmol), NaOtBu(0.8 g), BINAP(0.133 g), *tert*-부틸 *N*-(피페리딘-4-일)카바메이트(1.1 g, 5.49 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(260 mg, 0.28 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 700 mg(42%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 296.

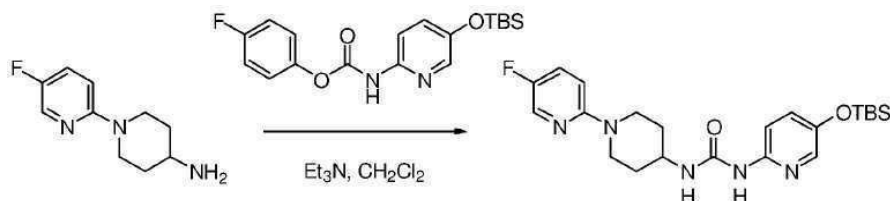
[1218] 단계 2. 1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-아민의 합성



[1219]

[1220] CH₂Cl₂(6 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(700 mg, 2.37 mmol)의 용액에 CF₃COOH(3 ml)를 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. pH를 수성 NaHCO₃로 8로 조정하였다. 생성된 용액을 30 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 300 mg(65%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 196

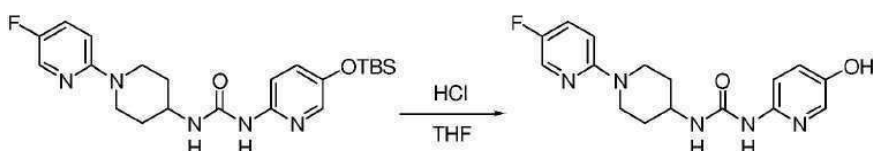
[1221] 단계 3. 3-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-[1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일]우레아의 합성



[1222]

[1223] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(54 mg, 0.28 mmol)의 용액에 Et₃N(84 mg, 0.83 mmol)을 부분으로 첨가한 후, 5-플루오로피리딘-2-일 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(100 mg, 0.28 mmol)를 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 100 mg(81%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 446.

[1224] 단계 4. 1-[1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4일]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아의 합성



[1225]

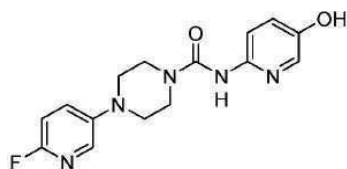
[1226] THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(2 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(100 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(0.05% NH₃H₂O) 및 ACN(7분에 20.0% ACN 내지 35.0%); 검출기, UV 254; 220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 밝은 황색의 오일로서 51.8 mg(70%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1227] LC-MS (ES, *m/z*): 332

[1228] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.43 - 3.03 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).

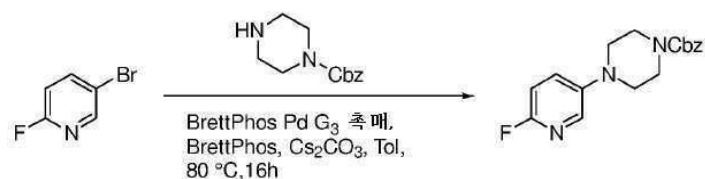
[1229] 실시 예 50

[1230] 4-(6-플루오로피리딘-3-일)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드



[1231]

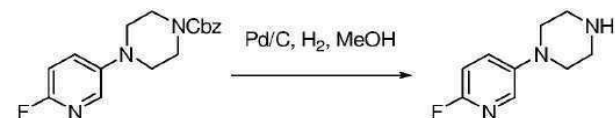
[1232] 단계 1. 벤질 4-(6-플루오로피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1233]

[1234] 톨루엔(5 ml) 중의 5-브로모-2-플루오로피리딘(200 mg, 1.14 mmol), 벤질 피페라진-1-카복실레이트(251 mg, 1.14 mmol), Cs_2CO_3 (1.1 g, 3.38 mmol), BrettPhos(6 mg) 및 BrettPhos Pd G3 촉매(10 mg)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산 (1/2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 90 mg(25%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 315.95

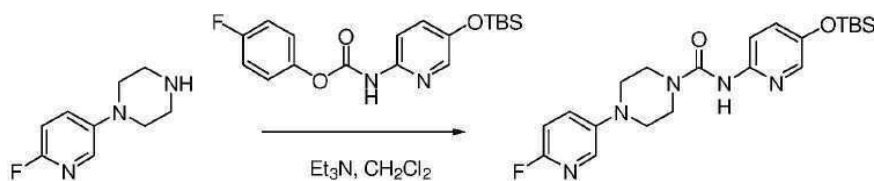
[1235] 단계 2. 1-(6-플루오로피리딘-3-일)피페라진의 합성



[1236]

[1237] MeOH(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(90 mg, 0.29 mmol)의 용액을 H_2 하에 Pd/C(10 mg) 위에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 40 mg(77%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 182.2

[1238] 단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(6-플루오로피리딘-3-일)피페라진-1-카복사미드의 합성

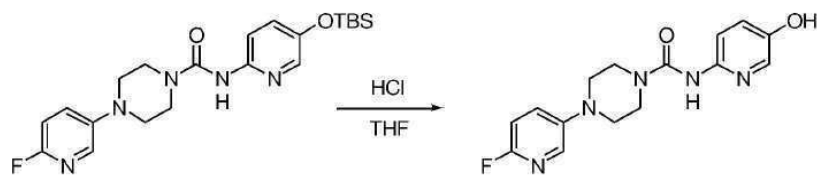


[1239]

[1240] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(40 mg, 0.22 mmol), 5-플루오로-피리딘-2-일 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트(80 mg, 0.22 mmol) 및 Et_3N (67 mg, 0.66 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc EtOAc/헥산 (1/2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 80 mg(84%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 432.2.

[1241] 단계 4. 4-(6-플루오로피리딘-3-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성

[1242]



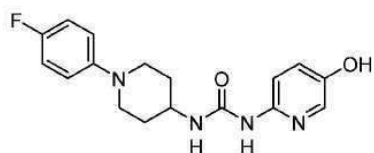
[1243] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(80 mg, 0.19 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(80 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "D"; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 3.0% ACN 내지 28.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 28.1 mg(48%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1244] LC-MS (ES, m/z): 318.0

[1245] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.84 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.13 (m, 4H).

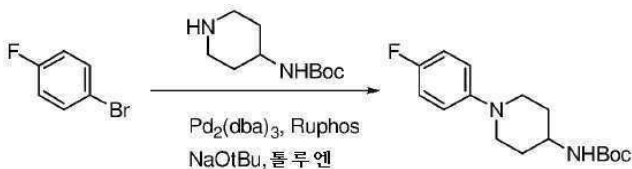
[1246] 실시 예 51

[1247] 1-[1-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-일]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아



[1248]

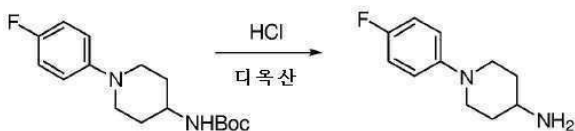
[1249] 단계 1. tert-부틸 N-[1-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-일]카바메이트의 합성



[1250]

[1251] 톨루엔(20 ml) 중의 1-브로모-4-플루오로벤젠(1 g, 5.71 mmol), tert-부틸 N-(피페리딘-4-일)카바메이트(2.3 g, 11.48 mmol), NaOtBu(1.66 g, 1.50 당량), RuPhos(268 mg) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (526 mg, 0.57 mmol)의 용액을 N_2 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후 60 ml의 H_2O 를 첨가하여 급냉하고, 2x60 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 590 mg(35%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 295.

[1252] 단계 2. 1-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-아민의 합성



[1253]

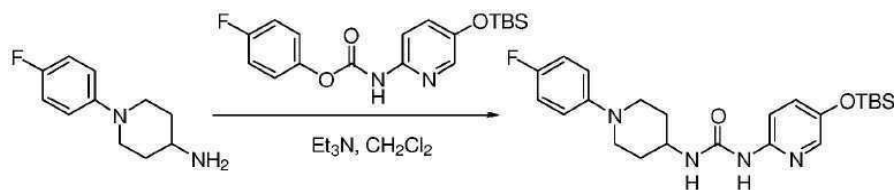
[1254] 1,4-디옥산(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(590 mg, 2.00 mmol)의 용액에 4M HCl/디옥산(4 ml)을 실온에서 2분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. pH를 2 N NaHCO_3 로 7로 조정하였다. 생성된 용액을 2x50 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 190 mg(49%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1255] LC-MS: (ES, m/z): 195

[1256] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 2.65 (td, J

= 11.9, 2.7 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.39 - 1.22 (m, 2H).

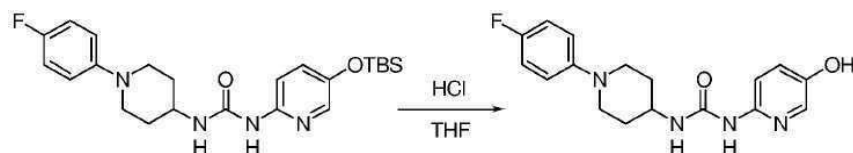
[1257] 단계 3. 3-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-[1-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-일]우레아의 합성



[1258]

[1259] 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.41 mmol)을 포함하는 40 ml의 바이알에 Et₃N(126 g)을 부분으로 첨가한 후, CH₂Cl₂(5 ml) 중의 1-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-아민(80 mg, 0.41 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 180 mg(98%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 445

[1260] 단계 4. 1-[1-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-일]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아의 합성



[1261]

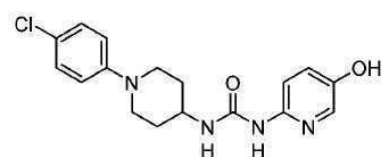
[1262] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(180 mg, 0.40 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(180 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(8분에 25.0% ACN 내지 54.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 50.5 mg(38%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1263] LC-MS: (ES, *m/z*): 331

[1264] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.88 (m, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H).

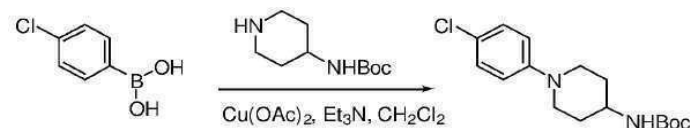
[1265] 실시 예 52

[1266] 1-[1-(4-클로로페닐)피페리딘-4-일]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아



[1267]

[1268] 단계 1. *tert*-부틸 N-[1-(4-클로로페닐)피페리딘-4-일] 카바메이트의 합성

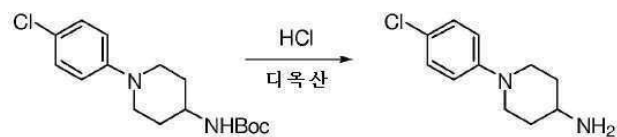


[1269]

[1270] CH₂Cl₂(20 ml) 중의 (4-클로로페닐)보론산(1.56 g, 9.98 mmol), Cu(OAc)₂(1.81 g, 9.97 mmol), *tert*-부틸 N-(피페리딘-4-일)카바메이트(1 g, 4.99 mmol) 및 Et₃N(4.04 g, 39.92 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 50 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:5)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 2.5 g(161%)의 표제

화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 311.

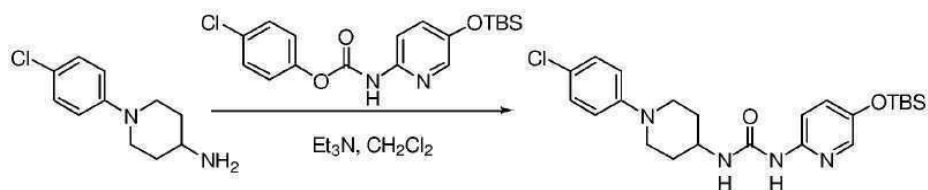
[1271] 단계 2.1-(4-클로로페닐)피페리딘-4-아민의 합성



[1272]

[1273] 4N HCl/디옥산(4 ml) 및 1,4-디옥산(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(1 g, 3.22 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. pH를 2 N NaHCO₃로 7로 조정하였다. 생성된 용액을 2x50 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 200 mg(30%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 211

[1274] 단계 3: 3-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-[1-(4-클로로페닐)피페리딘-4-일]우레아의 합성

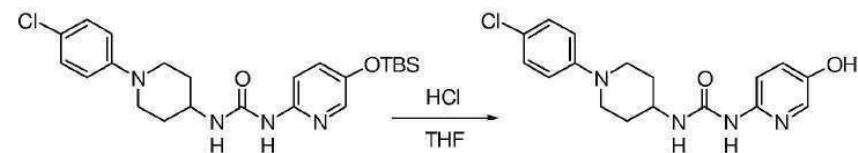


[1275]

[1276] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.41 mmol), 1-(4-클로로페닐)피페리딘-4-아민(87 mg, 0.41 mmol, 1.00 당량) 및 Et₃N(126 mg, 1.25 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 180 mg(95%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1277] LC-MS: (ES, m/z): 461

[1278] 단계 4. 1-[1-(4 클로로페닐)피페리딘-4-일]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아의 합성



[1279]

[1280] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(180 mg, 0.39 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(180 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH₄HCO₃) 및 ACN(8분에 30.0% ACN 내지 57.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 82.8 mg(61%)의 표제 화합물을 수득하였다.

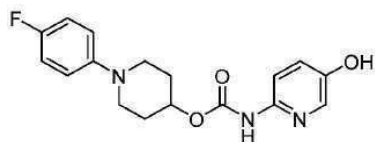
[1281] LC-MS: (ES, m/z): 347

[1282] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.10 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.46 (m, 2H).

[1283] 반응식 VII

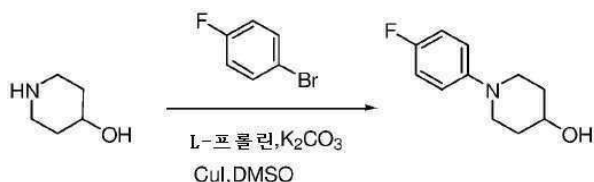
[1284] 실시 예 53

[1285] 1-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트



[1286]

[1287] 단계 1. 1-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-올의 합성



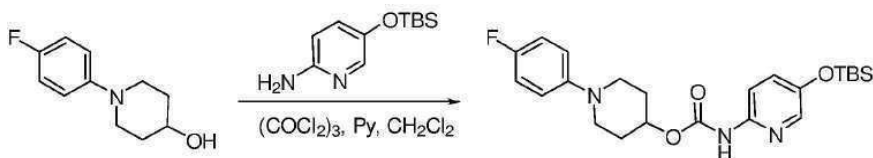
[1288]

[1289] DMSO(20 ml) 중의 피페리딘-4-올(1 g, 9.89 mmol), 1-브로모-4-플루오로벤젠(1.74 g, 9.94 mmol), L-프롤린(1.15 g), K₂CO₃(2.76 g, 19.97 mmol) 및 CuI(190 mg, 1.00 mmol)의 용액을 N₂ 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 이후 냉각시키고, 2x60 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(2:1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 500 mg(26%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1290] LC-MS: (ES, *m/z*): 196

[1291] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.09 - 6.97 (m, 2H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.41 (dt, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.76 (ddd, *J* = 12.7, 10.1, 3.1 Hz, 2H), 1.46 (dtd, *J* = 13.0, 9.9, 3.8 Hz, 2H).

[1292] 단계 2. 1-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-일 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트의 합성



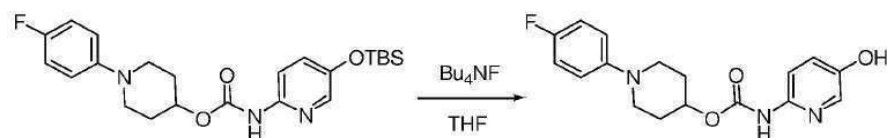
[1293]

[1294] 교반된 트리포스젠(385 mg, 0.50 당량)을 함유하는 플라스크에 CH₂Cl₂(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(500 mg, 2.56 mmol, 1.00 당량)의 용액을 0℃에서 1분에 걸쳐 적가한 후, 피리딘(1 ml)과 CH₂Cl₂(1 ml)의 혼합물을 0℃에서 2분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 혼합물의 온도를 실온까지 천천히 증가하게 하고, 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물에 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(574 mg, 2.56 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 200 mg(18%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1295] LC-MS: (ES, *m/z*): 446

[1296] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 3.0, 0.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.01 (ddt, *J* = 19.6, 6.9, 2.4 Hz, 4H), 4.83 (dq, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 12.4, 8.9, 3.2 Hz, 3H), 1.99 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

[1297] 단계 3. 1-(4-플루오로페닐)피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트의 합성



[1298]

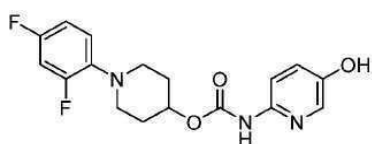
[1299] THF(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.45 mmol) 및 Bu₄NF(234 mg, 7.13 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(200 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(7분에 25.0% ACN 내지 58.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 75 mg(50%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1300] LC-MS: (ES, *m/z*): 332

[1301] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.08 - 6.89 (m, 4H), 4.79 (dq, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 2.95 (ddd, *J* = 12.4, 9.1, 3.2 Hz, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.69 (dtd, *J* = 12.5, 8.8, 3.7 Hz, 2H).

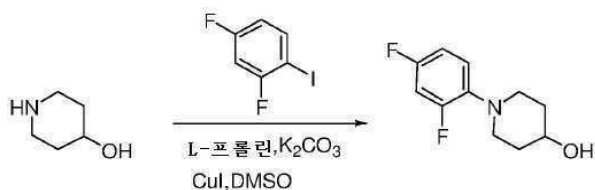
[1302] 실시 예 54

[1303] 1-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트



[1304]

[1305] 단계 1. 1-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘-4-올의 합성



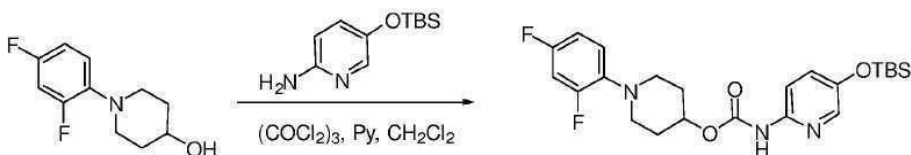
[1306]

[1307] DMSO(20 ml) 중의 피페리딘-4-올(1 g, 9.89 mmol), L-프로린(1.15 g), K₂CO₃(2.76 g, 19.97 mmol), 2,4-디플루오로-1-요오도벤젠(2.4 g, 10.00 mmol) 및 CuI(190 mg, 1.00 mmol)의 용액을 N₂ 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 제거하고, EtOAc로 세척하였다. 합한 여과액을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(2:1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 800 mg(38%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1308] LC-MS: (ES, *m/z*): 214

[1309] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.21 - 6.91 (m, 3H), 4.68 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.59 (dq, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 3.14 (dt, *J* = 10.1, 4.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.53 (ddt, *J* = 12.7, 9.2, 4.7 Hz, 2H).

[1310] 단계 2. 1-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘-4-일 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트의 합성



[1311]

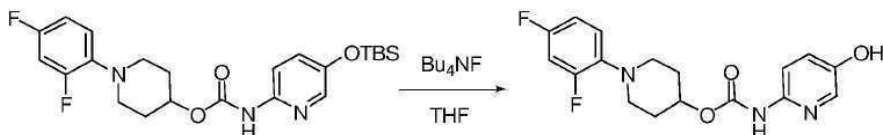
[1312] CH₂Cl₂(10 ml) 중의 트리포스젠(352 mg) 및 이전의 단계로부터의 생성물(500 mg, 2.34 mmol)의 용액에 0℃에서 CH₂Cl₂(1 ml) 중의 피리딘(1 ml)의 용액을 첨가하였다. 혼합물의 온도를 실온까지 천천히 증가하게 하고, 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 이것에 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(525 mg, 2.34 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물에 의해 급냉하고, 2x50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정

제하여 미백색의 고체로서 720 mg(66%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1313] LC-MS: (ES, m/z): 464

[1314] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.25 - 6.93 (m, 3H), 4.79 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 2H), 2.87 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.77 (td, J = 8.8, 4.0 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

[1315] 단계 3. 1-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트의 합성



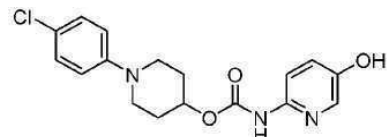
[1317] THF(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(300 mg, 0.65 mmol) 및 Bu_4NF (337 mg, 10.27 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 미정제 생성물(300 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH_4HCO_3) 및 ACN(7분에 38.0% ACN 내지 55.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 45.2 mg(20%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1318] LC-MS: (ES, m/z): 350

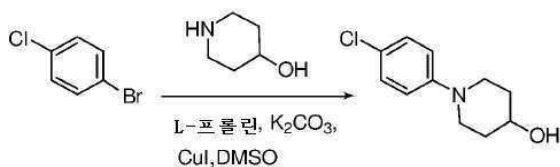
[1319] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.71 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 1H), 4.79 (tt, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 11.0, 4.4 Hz, 2H), 2.89 (td, J = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.76 (dtd, J = 12.4, 8.6, 3.6 Hz, 2H).

[1320] 실시 예 55

[1321] 1-(4-클로로페닐)피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트



[1323] 단계 1. 1-(4-클로로페닐)피페리딘-4-올의 합성

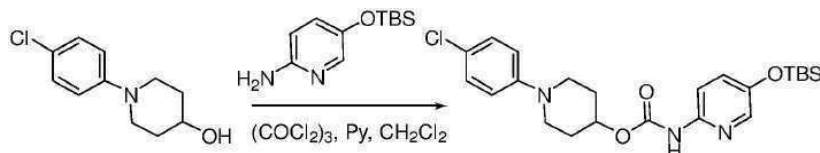


[1325] DMSO (20 ml) 중의 1-브로모-4-클로로벤젠(760 mg, 3.97 mmol), K_2CO_3 (1.1 g, 7.96 mmol), 피페리딘-4-올(404 mg, 3.99 mmol), L-프롤린(460 mg) 및 CuI (76 mg, 0.40 mmol)의 용액을 N_2 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후 냉각시키고, 2x60 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(2:1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 560 mg(67%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1326] LC-MS: (ES, m/z): 212

[1327] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 - 7.10 (m, 2H), 7.03 - 6.85 (m, 2H), 4.76 - 4.56 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.49 (dt, J = 12.7, 4.4 Hz, 2H), 2.83 (ddd, J = 12.9, 10.0, 3.1 Hz, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.43 (dtd, J = 13.0, 9.8, 3.8 Hz, 2H).

[1328] 단계 2. 1-(4-클로로페닐)피페리딘-4-일 N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트의 합성



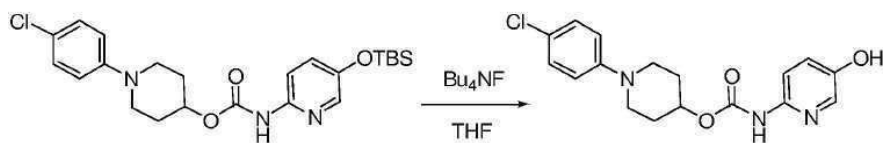
[1329]

[1330] CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 트리포스겐(398 mg)의 용액에 CH_2Cl_2 (15 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(560 mg, 2.65 mmol)의 용액을 1분에 걸쳐 교반하면서 적가한 후, CH_2Cl_2 (1 ml) 중의 피리딘(1 ml)의 용액을 2분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 혼합물의 온도를 실온까지 천천히 증가하게 하고, 2시간 동안 계속해서 교반하고, 이후 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(300 mg, 1.34 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 계속해서 교반하였다. 생성된 용액을 2x20 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 280 mg(23%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1331] LC-MS: (ES, m/z): 462

[1332] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J = 4.8, 2.5$ Hz, 2H), 4.85 (dt, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.25 - 2.82 (m, 2H), 1.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.92 - 1.47 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

[1333] 단계 3. 1-(4-클로로페닐)피페리딘-4-일 N-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트의 합성



[1334]

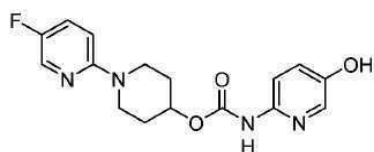
[1335] THF(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(280 mg, 0.61 mmol) 및 Bu_4NF (317 mg, 1.21 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 합하고 농축시켰다. 미정제 생성물(280 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 35.0% ACN 내지 64.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 81.2 mg(39%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1336] LC-MS: (ES, m/z): 348

[1337] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.69 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 4.80 (dt, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.10 - 2.95 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (td, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 2H).

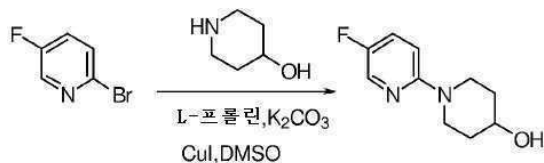
[1338] 실시 예 56

[1339] 1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일 N-(5-하이드록시피리딘-2-일)



[1340]

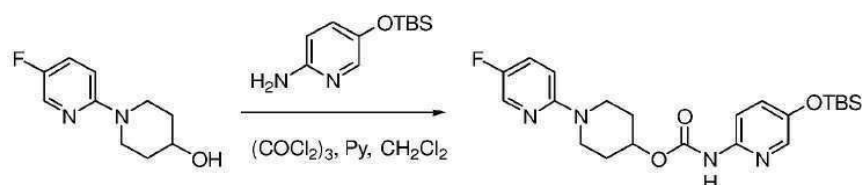
[1341] 단계 1. 1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-올의 합성



[1342]

[1343] DMSO(20 ml) 중의 2-브로모-5-플루오로피리딘(900 mg, 5.11 mmol), CuI(100 mg, 0.53 mmol), 프롤린(600 mg), K₂CO₃(1.38 g, 9.98 mmol) 및 피페리딘-4-올(516 mg, 5.11 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x60 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(2:1)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 300 mg(30%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 197

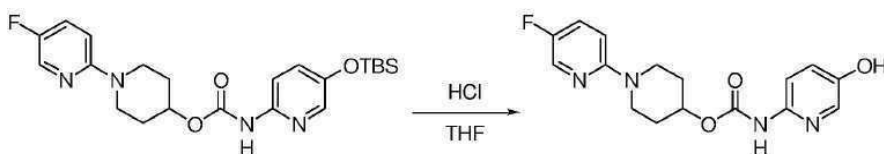
[1344] 단계 2. 1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일 N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트의 합성



[1345]

[1346] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 트리포스젠(0.5 eq)(300 당량의 용액에 CH₂Cl₂(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(300 mg, 1.53 mmol)의 용액을 0℃에서 1분에 걸쳐 교반하면서 적가한 후, CH₂Cl₂(2 ml) 중의 피리딘(1 ml)의 용액을 0℃에서 2분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 혼합물의 온도를 실온까지 천천히 증가하게 하고, 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(171 mg, 0.76 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 30 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x40 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 200 mg(29%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 447

[1347] 단계 3. 1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일 N-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트의 합성



[1348]

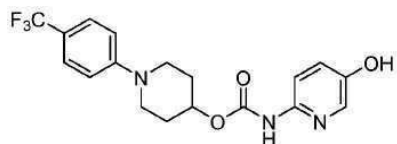
[1349] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.45 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(1 ml)을 부분으로 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(200 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(8분에 25.0% ACN 내지 56.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 31.9 mg(21%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1350] LC-MS: (ES, *m/z*): 333.3

[1351] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 9.3, 8.3, 3.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 9.4, 3.4 Hz, 1H), 4.85 (dt, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 2H).

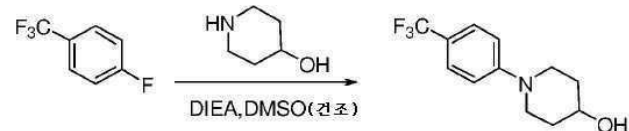
[1352] 실시 예 57

[1353] 1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일) 카바메이트



[1354]

[1355] 단계 1. 1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-올의 합성



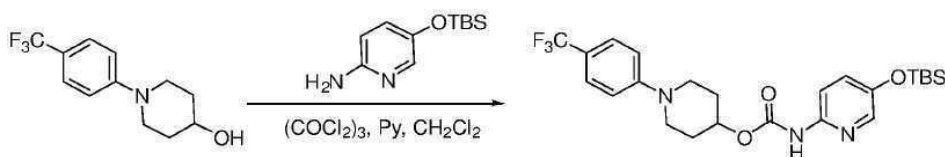
[1356]

[1357] 건조 DMSO(20 ml) 중의 1-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤젠(820 mg, 5.00 mmol), 피페리딘-4-올(505 mg, 4.99 mmol) 및 DIEA(1.29 g, 9.98 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 냉각시키고, 2x60 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(2:1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 460 mg(38%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1358] LC-MS: (ES, m/z): 246

[1359] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 2H), 2.99 (ddd, J = 13.1, 9.9, 3.1 Hz, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.41 (dtd, J = 12.9, 9.5, 3.8 Hz, 2H).

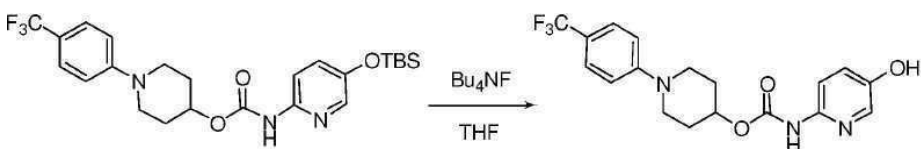
[1360] 단계 2. 1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-일 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트의 합성



[1361]

[1362] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 트리포스젠(280 mg)의 용액에 CH_2Cl_2 (2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(460 mg, 1.88 mmol)의 용액을 0℃에서 1분에 걸쳐 교반하면서 적가한 후, 피리딘(1 ml)과 CH_2Cl_2 (1 ml)의 혼합물을 0℃에서 2분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 혼합물의 온도를 실온까지 천천히 증가하게 하고, 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물에 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(224 mg, 1.00 mmol, 0.60 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x60 ml의 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 260 mg(28%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 496.

[1363] 단계 3. 1-[4-(트리플루오로메틸)페닐] 피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일) 카바메이트의 합성



[1364]

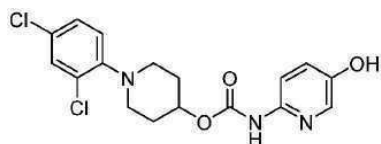
[1365] THF(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(260 mg, 0.52 mmol)의 용액에 Bu_4NF (274 mg)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(260 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 35.0% ACN 내지 65.0%); 검출기, uv 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 54.8 mg(27%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1366] LC-MS: (ES, m/z): 382

[1367] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.71 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.86 (dt, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.64 (m, 2H).

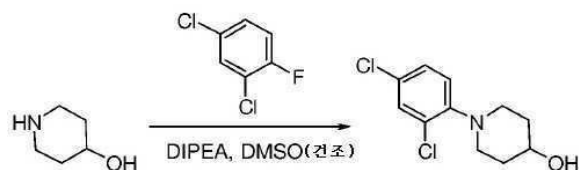
[1368] 실시 예 58

[1369] 1-(2,4-디클로로페닐)피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트



[1370]

[1371] 단계 1. 1-(2,4-디클로로페닐)피페리딘-4-올의 합성



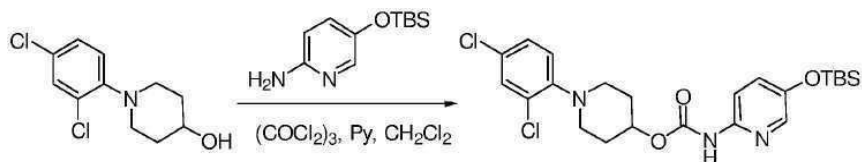
[1372]

[1373] 건조 DMSO (20 ml) 중의 피페리딘-4-올 (1.01 g, 9.99 mmol), 2,4-디클로로-1-플루오로벤젠 (1.65 g, 10.00 mmol) 및 DIEA (2.58 g)의 용액을 80°C 에서 16시간 동안 교반하고, 이후 냉각시키고, 2x50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산 (2: 1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 110 mg (4%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1374] LC-MS: (ES, m/z): 246

[1375] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.61 (tt, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 3.13 (dt, J = 10.2, 4.2 Hz, 2H), 2.70 (ddd, J = 12.1, 9.7, 2.9 Hz, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 2H), 1.54 (dtd, J = 12.7, 9.2, 3.6 Hz, 2H).

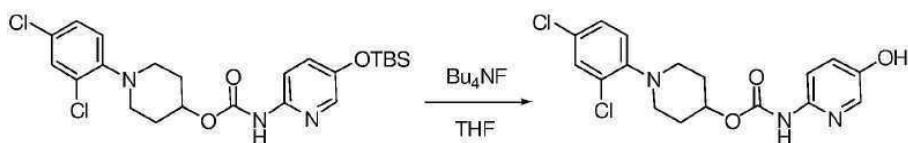
[1376] 단계 2. 1-(2,4-디클로로페닐)피페리딘-4-일 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일] 카바메이트의 합성



[1377]

[1378] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 트리포스젠 (67 mg)의 용액에 CH_2Cl_2 (1 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (110 mg, 0.45 mmol)의 용액을 1분에 걸쳐 교반하면서 적가한 후, CH_2Cl_2 (0.5 ml) 중의 피리딘 (0.5 ml)의 용액을 1분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 혼합물의 온도를 실온까지 천천히 증가하게 하고, 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물에 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민 (100 mg, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산 (1/2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 160 mg (72%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 496.

[1379] 단계 3. 1-(2,4-디클로로페닐)피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트의 합성



[1380]

[1381] THF (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (160 mg, 0.32 mmol) 및 Bu_4NF (169 mg, 0.65 mmol)의 용액을 실온에

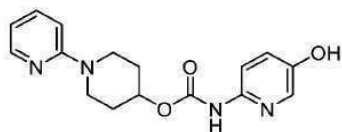
서 1시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H₂O로 희석하고, 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(160 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "E"; 이동상, 물(0.05% TFA) 및 ACN(7분에 5.0% ACN 내지 37.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 58.3 mg(47%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1382] LC-MS: (ES, m/z): 382

[1383] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 4.80 (tt, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.86 (ddd, J = 11.8, 8.6, 3.1 Hz, 2H), 2.00 (ddt, J = 10.0, 6.9, 4.2 Hz, 2H), 1.75 (dtd, J = 12.2, 8.4, 3.5 Hz, 2H).

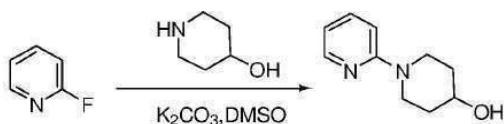
[1384] 실시 예 59

[1385] 1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트



[1386]

[1387] 단계 1. 1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-올의 합성



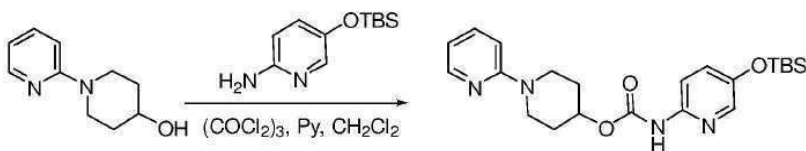
[1388]

[1389] DMSO(30 ml) 중의 2-플루오로피리딘(970 mg, 9.99 mmol), 피페리딘-4-올(1.01 g, 9.99 mmol)과 K₂CO₃(2.76 g, 19.97 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2 x 100 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(2:1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 690 mg(39%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1390] LC-MS: (ES, m/z): 179

[1391] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (ddd, J = 4.9, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.9, 7.1, 2.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.57 (ddd, J = 7.1, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.69 (tq, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 13.3, 10.2, 3.1 Hz, 2H), 1.76 (dq, J = 10.0, 3.6, 1.7 Hz, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 2H).

[1392] 단계 2. 1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트의 합성



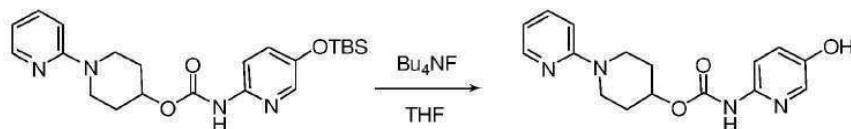
[1393]

[1394] CH₂Cl₂(10 ml) 중의 트리포스겐(581 mg)의 용액에 CH₂Cl₂(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(690 mg, 3.87 mmol)의 용액을 1분에 걸쳐 교반하면서 적가한 후, CH₂Cl₂(1 ml) 중의 피리딘(1 ml)의 용액을 2분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 혼합물의 온도를 실온까지 천천히 증가하게 하고, 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물에 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(300 mg, 1.34 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x50 ml의 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 500 mg(30%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1395] LC-MS: (ES, m/z): 429

[1396] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (s, 1H), 8.09 (ddd, J = 4.9, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.9, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 7.1, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 4.88 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 1.92 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.57 (dtd, J = 12.7, 8.8, 3.8 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 2.7 Hz, 9H), 0.17 (d, J = 3.6 Hz, 6H).

[1397] 단계 3. 1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트의 합성



[1398]

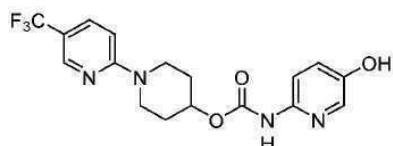
[1399] THF(6 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(250 mg, 0.58 mmol) 및 Bu_4NF (304 g, 1.16 mol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 미정제 생성물(250 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "D"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 8.0% ACN 내지 50.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 추가로 정제하여, 미백색의 고체로서 83 mg(45%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1400] LC-MS: (ES, m/z): 315

[1401] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.09 (ddd, J = 4.9, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.9, 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 6.59 (ddd, J = 7.1, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 4.87 (tt, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 3.94 (dt, J = 13.3, 4.8 Hz, 2H), 3.36 - 3.21 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.56 (dtd, J = 12.7, 8.8, 3.7 Hz, 2H).

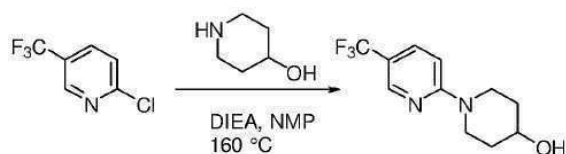
[1402] 실시 예 60

[1403] 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페리딘-4-일 *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트



[1404]

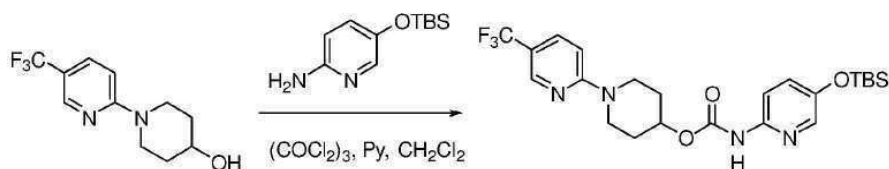
[1405] 단계 1. 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페리딘-4-올의 합성



[1406]

[1407] NMP(10 ml) 중의 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘(1.8 g, 9.92 mmol), 피페리딘-4-올(1 g, 9.89 mmol) 및 DIEA(2.6 g, 20.12 mmol)의 용액을 160°C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 이후, 혼합물을 2x50 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(2:1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 1.2 g(49%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 247

[1408] 단계 2. 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페리딘-4-일 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트의 합성



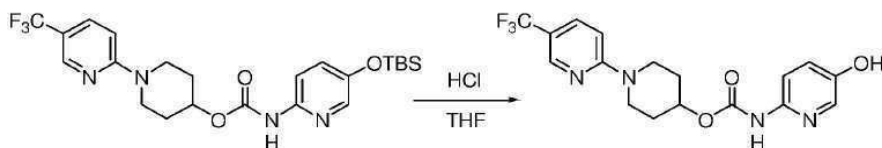
[1409]

[1410]

CH₂Cl₂(5 ml) 중의 트리포스젠(0.5 당량)(300 mg, 1.00 mmol)의 용액에 이전의 단계로부터의 생성물(492 mg, 2.00 mmol)의 용액을 0℃에서 교반하면서 적가한 후, CH₂Cl₂(5 ml) 중의 피리딘(1 ml)을 0℃에서 교반하면서 적가한 후, 5-[(tert-부틸디메틸실릴)-옥시]피리딘-2-아민(224 mg, 1.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 10 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(2:1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 100 mg(10%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 497

[1411]

단계 3. 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페리딘-4-일 N-(5-하이드록시피리딘-2-일)카바메이트의 합성



[1412]

[1413]

2N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(100 mg, 0.20 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(100 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(8분에 30.0% ACN 내지 57.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 23 mg(30%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1414]

LC-MS: (ES, m/z): 383.0

[1415]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.91 (dt, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.64 – 1.50 (m, 2H).

[1416]

반응식 VIII

[1417]

실시 예 61

[1418]

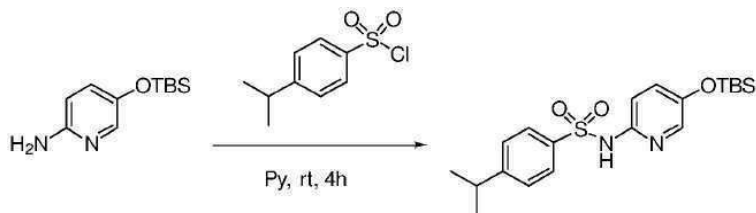
N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(프로판-2-일)베제-1-설폰아미드



[1419]

[1420]

단계 1: N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(프로판-2-일)벤젠-1-설포아미드의 합성

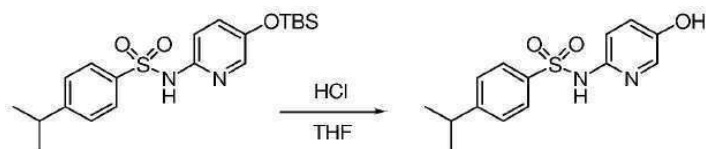


[1421]

[1422]

5-[*tert*-부틸디메틸실릴]옥시]피리딘-2-아민(224 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량), 4-(프로판-2-일)벤젠-1-설포닐 클로라이드(218 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량) 및 피리딘(4 ml)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고체로서 300 mg(74%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 406.

[1423] 단계 2: *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(프로판-2-일)벤젠-1-설포아미드의 합성



[1424]

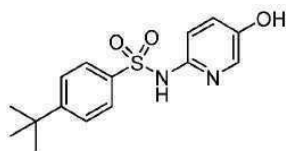
[1425] 2 N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(300 mg, 0.74 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, 장치 "B"; 칼럼, SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 100� 5 μ m, 19 mm x 250 mm; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 35.0% ACN 내지 68.0%); 검출기, uv 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 137 mg(64%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1426] LC-MS: (ES, m/z): 292

[1427] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6 Hz, 6H).

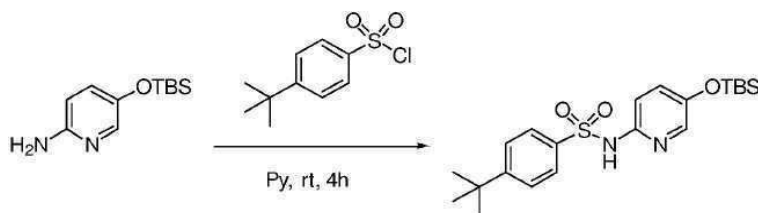
[1428] 실시 예 62

[1429] 4-*tert*-부틸-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)벤젠-1-설포아미드



[1430]

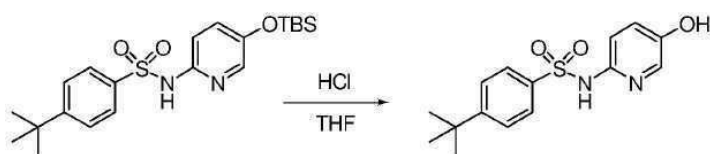
[1431] 단계 1: 4-*tert*-부틸-*N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]벤젠-1-설포아미드의 합성



[1432]

[1433] 피리딘(5 ml) 중의 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(224 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량) 및 4-*tert*-부틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(232 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고체로서 230 mg(55%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 421.

[1434] 단계 2: 4-*tert*-부틸-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)벤젠-1-설포아미드의 합성



[1435]

[1436] 2N HCl(2 ml) 및 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(230 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 장치 "B"; 칼럼, SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 100� 5 μ m, 19 mm x 250 mm; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 30.0% ACN 내지 80.0%); 검출기, uv 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 128.2 mg(77%)의 표제 화합물을 수득하였다.

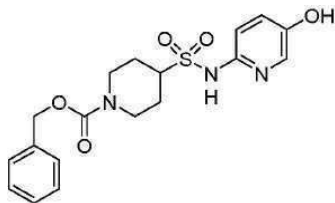
[1437] LC-MS: (ES, m/z): 306

[1438] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 2H),

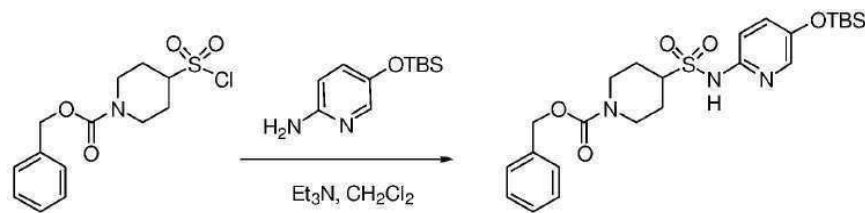
7.15 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.27 (s, 9H).

실시 예 63

벤질 4-[(5-하이드록시피리딘-2-일)설파모일]피페리딘-1-카복실레이트

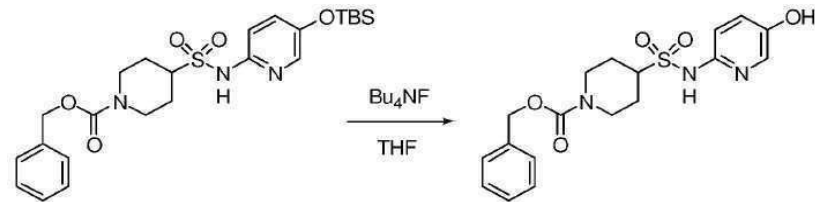


단계 1. 벤질 4-[(5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일)설파모일]피페리딘-1-카복실레이트의 합성



CH₂Cl₂(5 ml) 중의 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(105 mg, 0.47 mmol), Et₃N(150 mg, 1.48 mmol)의 용액에 벤질 4-(클로로설포닐)-피페리딘-1-카복실레이트(150 mg, 0.47 mmol)를 0°C에서 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 180 mg(75%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 506

단계 2. 벤질 4-[(5-하이드록시피리딘-2-일)설파모일]피페리딘-1-카복실레이트의 합성



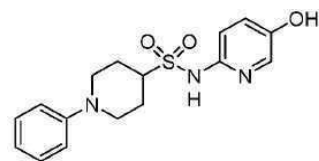
THF(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(180 mg, 0.36 mmol) 및 Bu₄NF(186 mg, 0.71 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(180 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH₄HCO₃) 및 ACN(8분에 28.0% ACN 내지 46.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 71.5 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 392

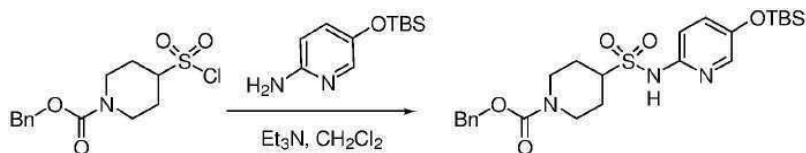
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.80 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 5H), 7.16 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 1.99 m, 2H), 1.51 (m, 2H).

실시 예 64

N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1-페닐피페리딘-4-설포나미드



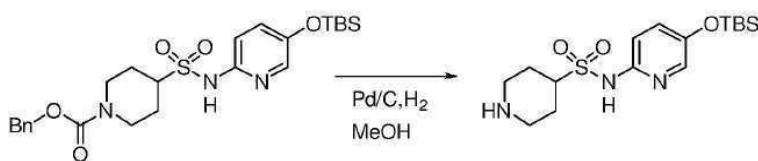
[1453] 단계 1. 벤질 4-([5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]설펜모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[1454]

[1455] 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(2.1 g, 9.36 mmol)과 Et₃N(2.88 g, 28.46 mmol)의 혼합물에 CH₂Cl₂(30 ml) 중의 벤질 4-(클로로설펜모일)피페리딘-1-카복실레이트(3 g, 9.44 mmol)의 용액을 0℃에서 2분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이후 50 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2 x 100 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 3.2 g(67%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 506.

[1456] 단계 2. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]피페리딘-4-설펜아미드의 합성



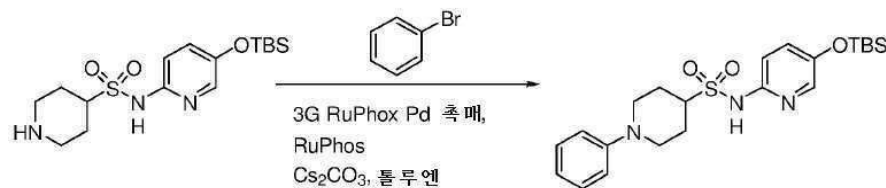
[1457]

[1458] MeOH(30 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(3.2 g, 6.33 mmol)의 용액을 H₂ 분위기 하에 Pd/C(300 mg) 위에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, CH₂Cl₂/MeOH(20:1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 갈색의 고체로서 1.26 g(54%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1459] LC-MS: (ES, *m/z*): 372

[1460] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.20 - 2.99 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 1.93 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.60 (qd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

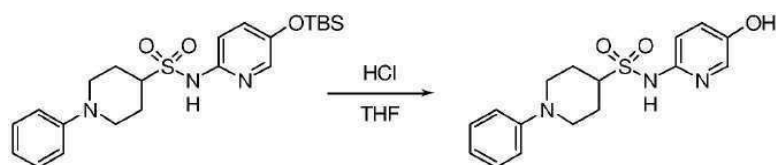
[1461] 단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-페닐피페리딘-4-설펜아미드의 합성



[1462]

[1463] 톨루엔(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.54 mmol), Cs₂CO₃(352 mg, 1.08 mmol), 브로모벤젠(1.68 g, 10.70 mmol), RuPhos(26 g)와 3G RuPhox Pd 촉매작용(45 mg)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 이후 20 ml의 H₂O를 첨가하여 급냉하고, 2x60 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 30 mg(12%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 448.

[1464] 단계 4. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1-페닐피페리딘-4-설펜아미드의 합성



[1465]

[1466] 2N HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(30 mg, 0.07 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안

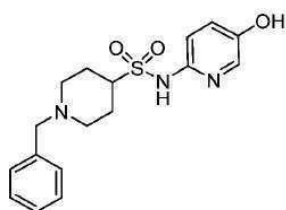
교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(30 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "E"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 20.0% ACN 내지 50.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 8.7 mg(39%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1467] LC-MS: (ES, m/z): 334

[1468] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.78 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.11 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.82 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.45 (tt, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.19 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.94 (m, 2H).

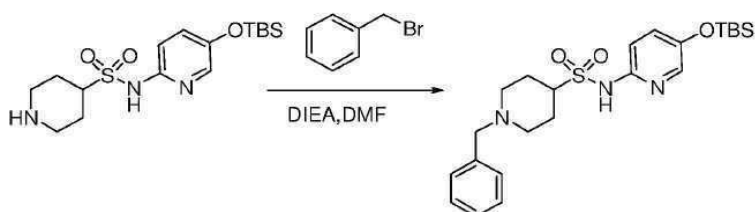
[1469] 실시 예 65

[1470] 1-벤질-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-4-설폰아미드



[1471]

[1472] 단계 1. 1-벤질-N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]피페리딘-4-설폰아미드의 합성



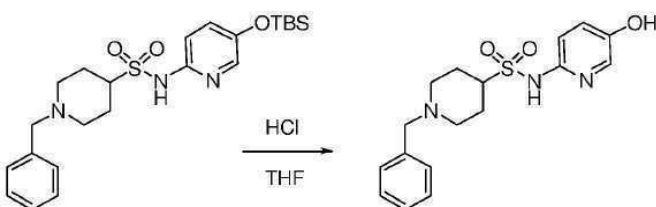
[1473]

[1474] DMF(10 ml) 중의 N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]피페리딘-4-설폰아미드(600 mg, 1.61 mmol, 1.00 당량), (브로모메틸)벤젠(247 mg, 1.44 mmol, 0.90 당량) 및 DIEA(208 mg, 1.61 mmol, 1.00 당량)의 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 이후 H_2O 로 급냉하고, 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 670 mg(90%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1475] LC-MS: (ES, m/z): 462

[1476] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 6H), 6.97 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.73 (d, J = 0.6 Hz, 4H), 1.92 (s, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

[1477] 단계 2. 1-벤질-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-4-설폰아미드의 합성



[1478]

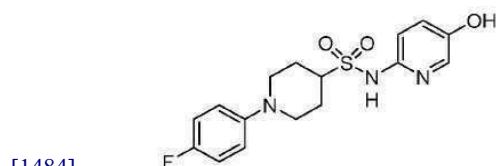
[1479] 2N HCl(2 ml) 및 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(200 mg, 0.43 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(200 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(8분에 20.0% ACN 내지 47.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 78.2 mg(52%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1480] LC-MS: (ES, m/z): 348

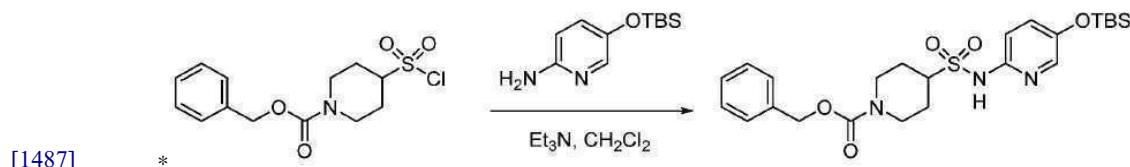
[1481] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (br, 2H), 7.82 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 5H), 7.16 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.65 (m, 2H).

[1482] 실시 예 66

[1483] 1-(4-플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-4-설폰아미드

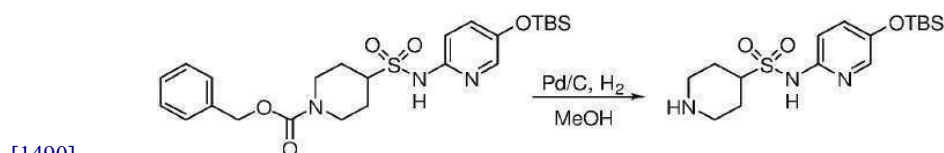


[1485] 단계 1. 벤질 4-([5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]설파모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



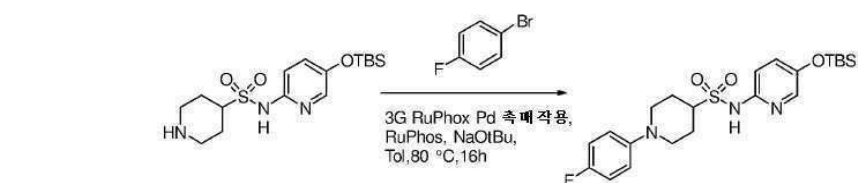
[1488] CH_2Cl_2 (80 ml) 중의 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민 (4.38 g, 19.52 mmol) 및 Et_3N (5.9 g, 58.31 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (20 ml) 중의 벤질 4-(클로로설포닐)피페리딘-1-카복실레이트 (6.2 g, 19.51 mmol)의 용액을 0°C 에서 3분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 0°C 에서 2시간 동안 교반하고, 이후 감압 하에 농축시키고, EtOAc /헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 용액을 2x200 ml의 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 이것은 미백색의 고체로서 6.2 g (63%)의 표제 화합물을 생성시켰다. LC-MS (ES, m/z): 506

[1489] 단계 2. N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]피페리딘-4-설폰아미드의 합성



[1491] MeOH (60 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (6 g, 11.86 mmol)의 용액을 H_2 하에 Pd/C (600 mg) 위에서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 밝은 갈색의 고체로서 3.5 g (79%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 372

[1492] 단계 3.

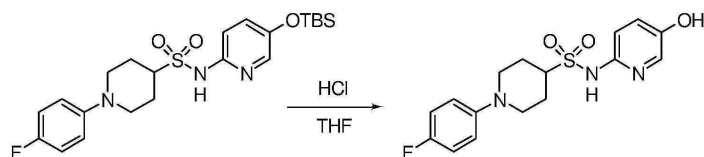


의 합성

[1494] 톨루엔 (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (200 mg, 0.54 mmol), 1-브로모-4-플루오로벤젠 (94 mg, 0.54 mmol), NaOtBu (156 mg), RuPhos (2.5 mg) 및 3G RuPhox Pd 촉매작용 (4.5 mg)의 용액을 80°C 에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc /헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 고체로서 130 mg (52%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS

(ES, m/z): 466

[1495] 단계 4. 1-(4-플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-4-설포나미드의 합성



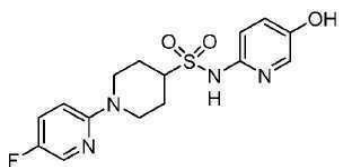
[1497] THF(3 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(130 mg, 0.27 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(3 ml)을 교반하면서 적 가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(100 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "D"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 20.0% ACN 내지 55.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 62.4 mg(63%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1498] LC-MS (ES, m/z): 352

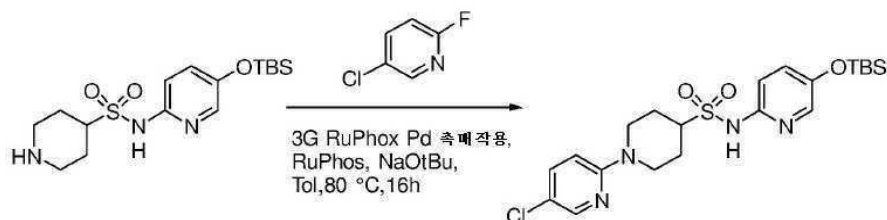
[1499] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.83 (dd, $J = 3.0, 0.7$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.04 - 6.89 (m, 4H), 3.67 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.22 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.09 - 1.87 (m, 2H).

[1500] 실시 예 67

[1501] 1-(5-클로로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-4-설포나미드

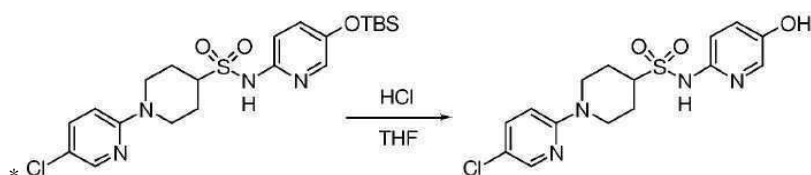


[1503] 단계 1. N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-(5-클로로피리딘-2-일)피페리딘-4-설포나미드의 합성



[1505] DMSO(5 ml) 중의 N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]피페리딘-4-설포나미드(200 mg, 0.54 mmol), DIEA(139 mg, 1.08 mmol) 및 5-클로로-2-플루오로피리딘(142 mg, 1.08 mmol)의 용액을 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 고체로서 170 mg(65%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1506] 단계 2. 1-(5-클로로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-4-설포나미드의 합성



[1509] 3N 수성 HCl(3 ml) 및 THF(3 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(170 mg, 0.35 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(170 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "D"; 이동상, 10 mM

수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 20.0% ACN 내지 62.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 78.3 mg(60%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS (ES, m/z): 318

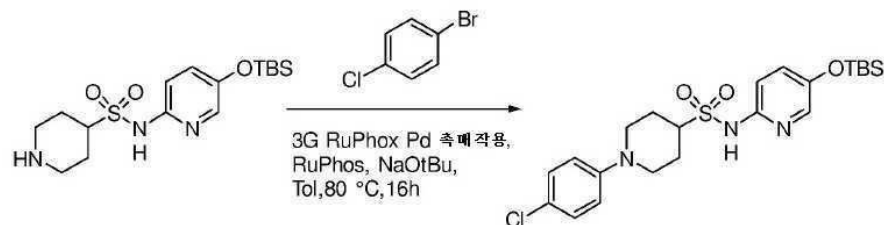
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (br, 2H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.35 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.68 (tt, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.60 (qd, $J = 12.6, 3.9$ Hz, 2H).

실시 예 68

1-(4-클로로페닐)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-4-설폰아미드

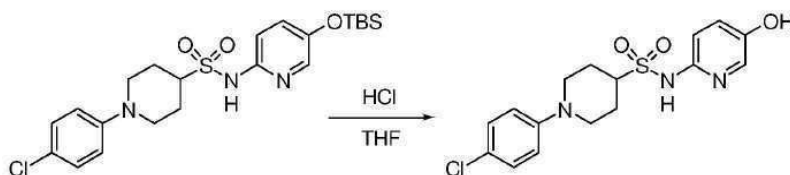


단계 1. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-(4-클로로페닐) 피페리딘-4-설폰아미드의 합성



톨루엔(5 ml) 중의 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]피페리딘-4-설폰아미드(200 mg, 0.54 mmol), 1-브로모-4-클로로벤젠(205 mg, 1.07 mmol), NaOtBu(156 mg), RuPhos(2.5 mg) 및 3G RuPhox Pd 촉매작용(4.5 mg)의 용액을 오일 욕에서 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x30 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 고체로서 180 mg(69%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 482

단계 2. 1-(4-클로로페닐)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-4-설폰아미드의 합성



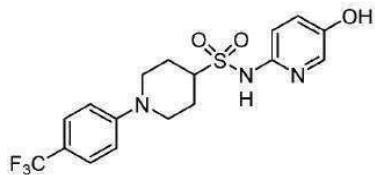
2 N 수성 HCl(3 ml) 및 THF(3 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(180 mg, 0.37 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(180 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "D"; 이동상, 10 mM 수성 NH_4HCO_3 및 ACN(7분에 25.0% ACN 유지); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 98 mg(71%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS (ES, m/z): 368

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (br, 2H), 7.84 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 3H), 7.02 - 6.88 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.73 (m, 2H).

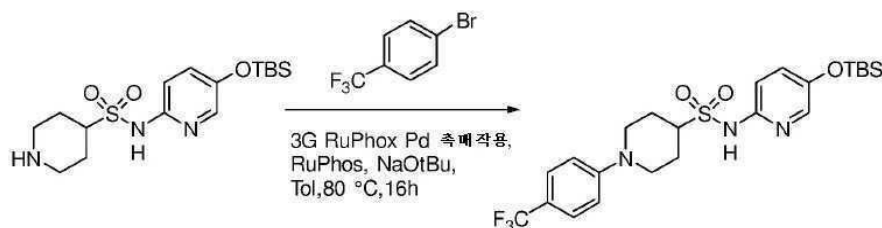
실시 예 69

[1524] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-설포아미드



[1525]

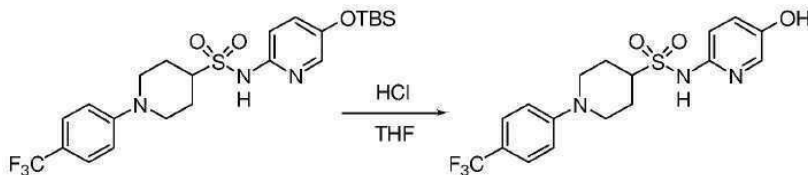
[1526] 단계 1. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-설포아미드의 합성



[1527]

[1528] *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]피페리딘-4-설포아미드(200 mg, 0.54 mmol), 1-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠(215 mg, 0.96 mmol), NaOtBu(156 mg), RuPhos(2.5 mg), 3G RuPhox Pd 촉매(4.5 mg) 및 톨루엔(5 ml)의 용액을 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 고체로서 115 mg(41%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 516

[1529] 단계 2. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-설포아미드의 합성



[1530]

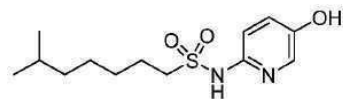
[1531] THF(3 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(115 mg, 0.22 mmol)의 용액에 2N 수성 HCl(3 ml)을 교반하면서 적 가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(115 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "D"; 이동상, 물(10 mM NH₄HCO₃) 및 ACN(7분에 25.0% ACN 내지 75.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 56.5 mg(63%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1532] LC-MS (ES, *m/z*): 402

[1533] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.86 (br, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.02 (m, 3H), 3.99 (m, 2H), 3.66 m, 1H), 2.88 m, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

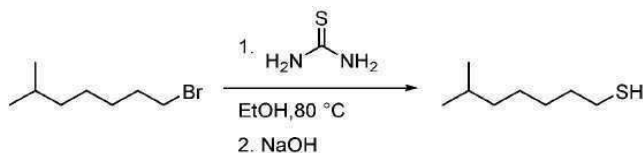
[1534] 실시 예 70

[1535] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-6-메틸헵탄-1-설포아미드



[1536]

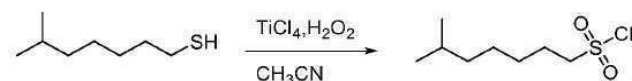
[1537] 단계 1. 6-메틸헵탄-1-티올의 합성



[1538]

[1539] EtOH(9 ml) 중의 1-브로모-6-메틸헵탄(900 mg, 4.66 mmol)의 용액에 CH₄N₂S(372 mg, 4.89 mmol)를 16시간에 걸쳐 첨가하였다. 이후, 수성 NaOH(9 ml)를 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 용액을 2x20 ml의 석유 에테르로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 무색의 오일로서 680 mg(100%)의 표제 화합물을 수득하였다.

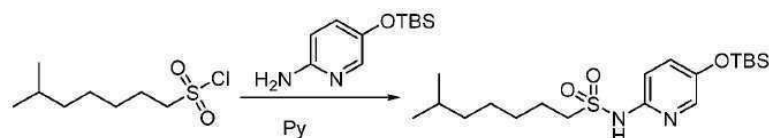
[1540] 단계 2. 6-메틸헵탄-1-설폰일 클로라이드의 합성



[1541]

[1542] CH₃CN(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(680 mg, 4.65 mmol), H₂O₂(1.4 ml) 및 TiCl₄(4.65 ml)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후 3x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 황색의 오일로서 500 mg(51%)의 표제 화합물을 수득하였다.

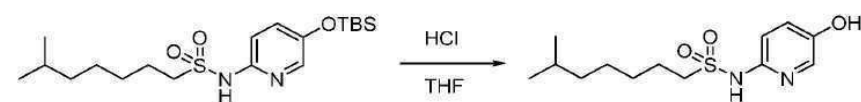
[1543] 단계 3. N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-6-메틸헵탄-1-설폰아미드의 합성



[1544]

[1545] 피리딘(5 ml) 중의 5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민(528 mg, 2.35 mmol) 및 이전의 단계로부터의 생성물(500 mg, 2.35 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:5)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 황색의 고체로서 260 mg의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 401.

[1546] 단계 4. N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-6-메틸헵탄-1-설폰아미드의 합성



[1547]

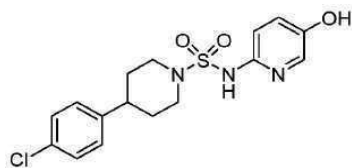
[1548] 2N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(260 mg, 0.65 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(260 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH₄HCO₃) 및 ACN(7분에 20.0% ACN 내지 50.0%); 검출기, uv 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 82.9 mg(45%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1549] LCMS: (ES, m/z): 287.

[1550] ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.31 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.45 - 1.23 (m, 4H), 1.17 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

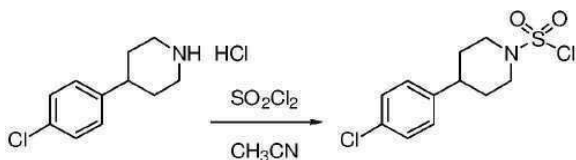
[1551] 실시 예 71

[1552] 4-(4-클로로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-1-설포아미드



[1553]

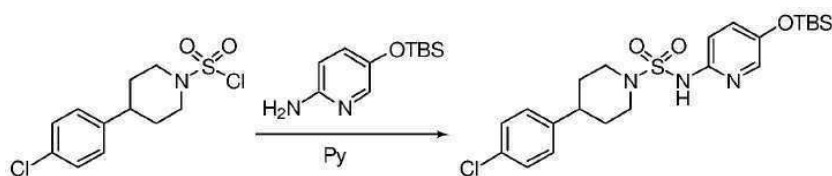
[1554] 단계 1. 4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-설포닐 클로라이드의 합성



[1555]

[1556] ACN(5 ml) 중의 4-(4-클로로페닐)피페리딘(500 mg, 2.56 mmol)의 용액에 SO₂Cl₂(2.06 g)을 0℃에서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 500 mg(67%)의 표제 화합물을 수득하였다.

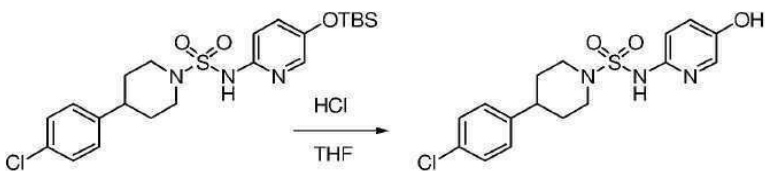
[1557] 단계 2. N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(4-클로로페닐) 피페리딘-1-설포아미드의 합성



[1558]

[1559] 피리딘(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(244 mg, 1.09 mmol)의 용액에 4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-설포닐 클로라이드(500 mg, 1.70 mmol)를 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, EtOAc/헥산(1:1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 80 mg(15%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 482

[1560] 단계 3. 4-(4-클로로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페리딘-1-설포아미드의 합성



[1561]

[1562] 2 N 수성 HCl(1 ml) 및 THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(80 mg, 0.17 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(80 mg)을, 장치 "B"; 칼럼 "D"; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 33.0% ACN 내지 65.0%)의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 18.8 mg(31%)의 표제 화합물을 수득하였다.

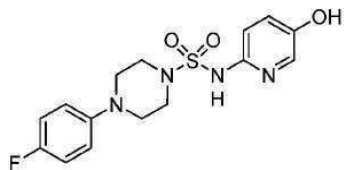
[1563] LC-MS: (ES, m/z): 368

[1564] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 - 9.38 (m, 2H), 7.84 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.63 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.48 (m, 2H).

[1565] 반응식 X

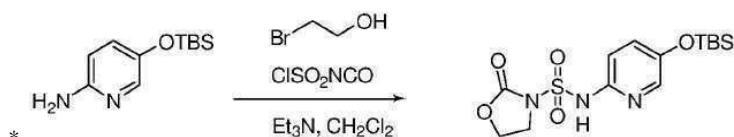
[1566] 실시 예 72

[1567] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-2-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)아세트아미드



[1568]

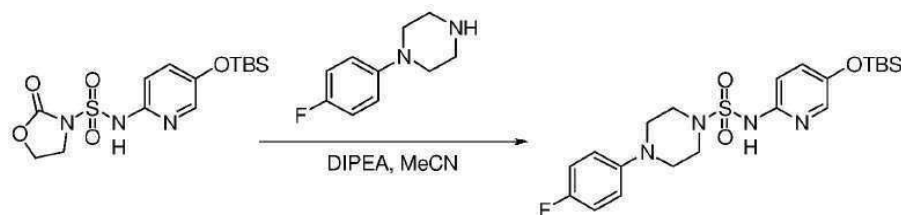
[1569] 단계 1. *N*-(5-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)피리딘-2-일)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드의 합성



[1571]

[1572] DCM(15 ml) 중의 클로로설포닐 이소시아네이트(282 mg, 2 mmol)의 용액에 2-브로모에탄올(248 mg, 2 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0.5시간 교반하고, 이후 DCM(15 ml) 중의 5-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)피리딘-2-아민(448 mg, 2 mmol) 및 Et₃N(600 mg, 6 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, EtOAc/MeOH(15/1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 고체(500 mg, 67%)로서 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 374.2

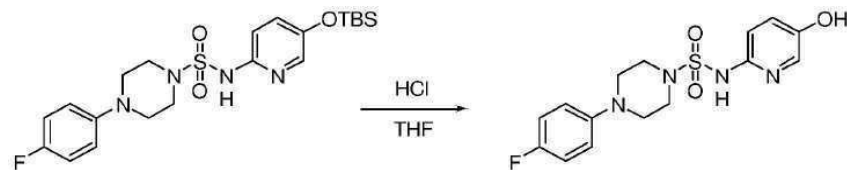
[1573] 단계 2. *N*-(5-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)피리딘-2-일)-4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-설폰아미드의 합성



[1574]

[1575] MeCN(1.5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(115 mg, 0.3 mmol), 1-(4-플루오로페닐)피페라진(108 mg, 0.6 mmol) 및 DIPEA(0.6 ml)의 용액을 0.5시간 동안 마이크로파 가열을 사용하여 130℃까지 가열하였다. 이후, 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, CH₂Cl₂/EtOAc(10/1)를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 고체로서 70 mg(50%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 467.1.

[1576] 단계 3. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-2-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)아세트아미드의 합성



[1577]

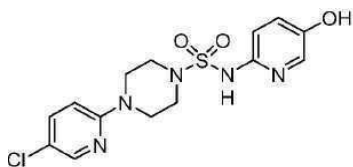
[1578] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(70 mg, 0.15 mmol)의 용액에 0℃에서 진한 HCl(1 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(8분에 20.0% ACN 내지 49.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 17.9 mg(24%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1579] LC-MS: (ES, *m/z*): 353.1

[1580] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 2H), 7.80 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 3H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 3.27 – 3.18 (m, 4H), 3.11 – 3.02 (m, 4H).

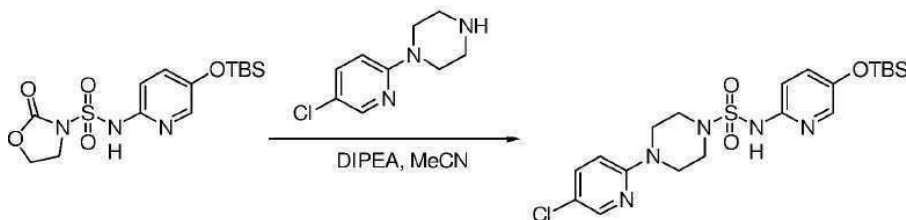
[1581] 실시 예 73

[1582] 4-(5-클로로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-설포나미드



[1583]

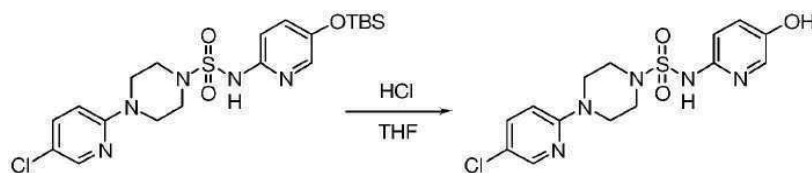
[1584] 단계 1. N-(5-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피리딘-2-일)-4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-설포나미드의 합성



[1585]

[1586] MeCN(1.5 ml) 중의 N-(5-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피리딘-2-일)-2-옥소옥사졸리딘-3-설포나미드(165 mg, 0.45 mmol), 1-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진(180 mg, 0.9 mmol) 및 DIPEA(0.6 ml)의 용액을 0.5시간 동안 마이크로파 가열을 사용하여 130℃까지 가열하였다. 이후, 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, CH₂Cl₂/EtOAc(10/1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 거품으로서 150 mg(72%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 484.3.

[1587] 단계 2. 4-(5-클로로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-설포나미드의 합성



[1588]

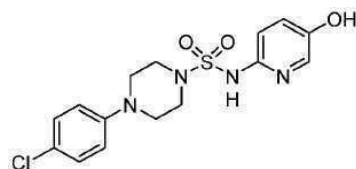
[1589] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.3 mmol)의 용액에 0℃에서 진한 HCl(1 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(8분에 20.0% ACN 내지 49.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 82.1 mg(72%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1590] LC-MS: (ES, m/z): 370.1

[1591] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (br, 2H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.18 (m, 4H).

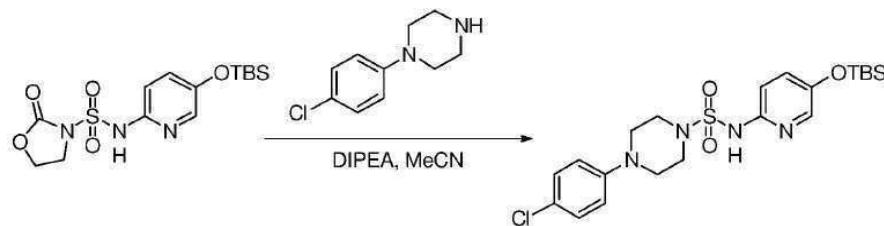
[1592] 실시 예 74

[1593] 4-(4-클로로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-설포나미드



[1594]

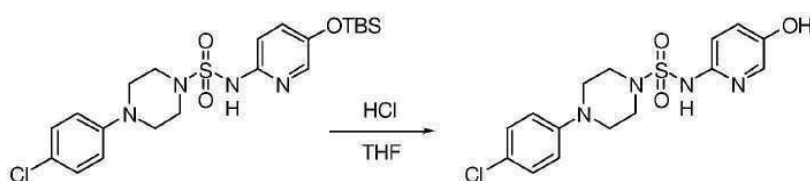
[1595] 단계 1. *N*-(5-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)피리딘-2-일)-4-(4-클로로페닐)피페라진-1-설포나미드의 합성



[1596]

[1597] MeCN(1.5 ml) 중의 *N*-(5-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)피리딘-2-일)-2-옥소옥사졸리딘-3-설포나미드(165 mg, 0.45 mmol), 1-(4-클로로페닐)피페라진(180 mg, 0.9 mmol) 및 DIPEA(0.6 ml)의 용액을 0.5시간 동안 마이크로파 가열을 사용하여 130℃까지 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, CH₂Cl₂/EtOAc(10/1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 폼으로서 150 mg(72%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 483.2

[1598] 단계 2. 4-(4-클로로페닐)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-설포나미드의 합성



[1599]

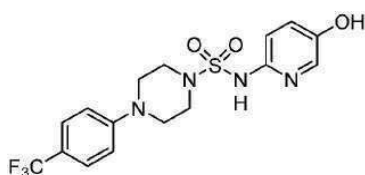
[1600] THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.3 mmol)의 용액에 0℃에서 진한 HCl(1 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH₄HCO₃) 및 ACN(8분에 20.0% ACN 내지 49.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 77.5 mg(68%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1601] LC-MS: (ES, *m/z*): 369.1

[1602] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 4H).

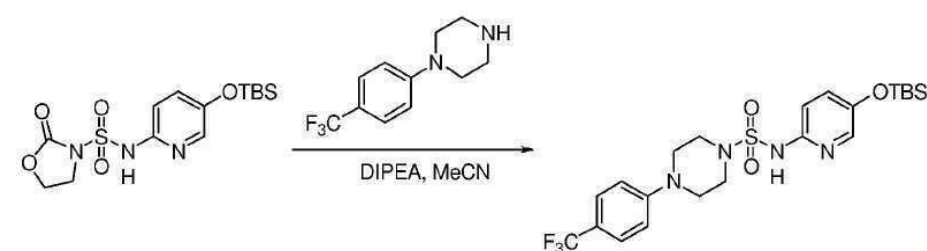
[1603] 실시 예 75

[1604] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-설포나미드



[1605]

[1606] 단계 1. *N*-(5-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)피리딘-2-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-설포나미드의 합성

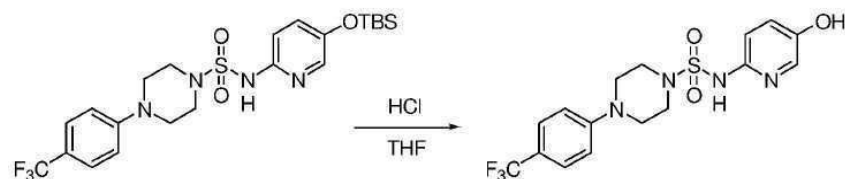


[1607]

[1608] MeCN(1.5 ml) 중의 *N*-(5-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)피리딘-2-일)-2-옥소옥사졸리딘-3-설포나미드(165 mg, 0.45 mmol), 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진(205 mg, 0.9 mmol) 및 DIPEA(0.6 ml)의 용액을 0.5시간 동안 마

이크로파 가열을 사용하여 130℃까지 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, CH₂Cl₂/EtOAc(10/1)를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색의 거품으로서 150 mg(68%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 517.3.

단계 2. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-설폰아미드의 합성



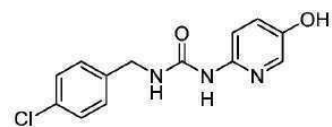
THF(2 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.29 mmol)의 용액에 0℃에서 진한 HCl(1 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 10 mM 수성 NH₄HCO₃ 및 ACN(8분에 20.0% ACN 내지 49.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 71.8 mg(61%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, *m/z*): 403.2.

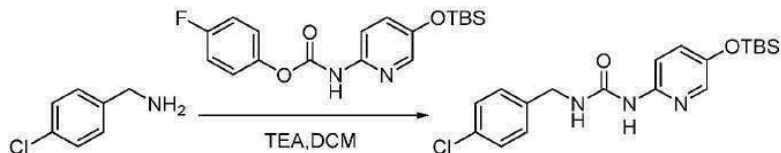
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.04(m, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 4H), 3.26 - 3.21 (m, 4H).

실시 예 76

1-[(4-클로로페닐)메틸]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아

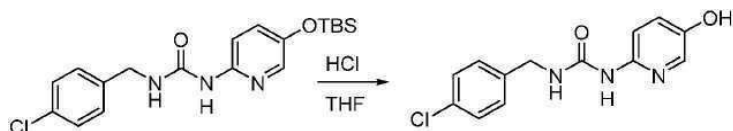


단계 1. 3-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-1-[(4-클로로페닐) 메틸]우레아의 합성



40 ml의 바이알에서 CH₂Cl₂(5 ml) 중의 1-(4-클로로페닐)메탄아민(24 mg, 0.17 mmol, 1.20 당량), TEA(42 mg, 0.42 mmol, 3.00 당량) 및 4-플루오로페닐 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(50 mg, 0.14 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 2x20 ml의 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 prep-TLC에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 50 mg(92%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 392

단계 2. 1-[(4-클로로페닐)메틸]-3-(5-하이드록시피리딘-2-일)우레아의 합성



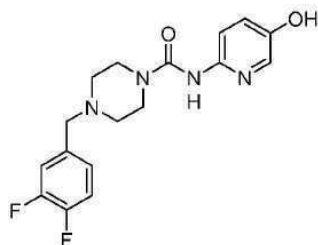
100 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(50 mg, 0.13 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2 M 수성 HCl(2 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물(50 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH₄HCO₃) 및 ACN(8분에 25.0% ACN 내지 54.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 32 mg(90%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1623] LC-MS: (ES, m/z): 277.8

[1624] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.07 (m, 6H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

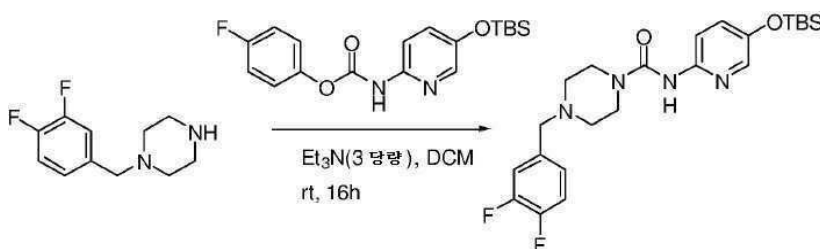
[1625] 실시 예 77

[1626] 4-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드



[1627]

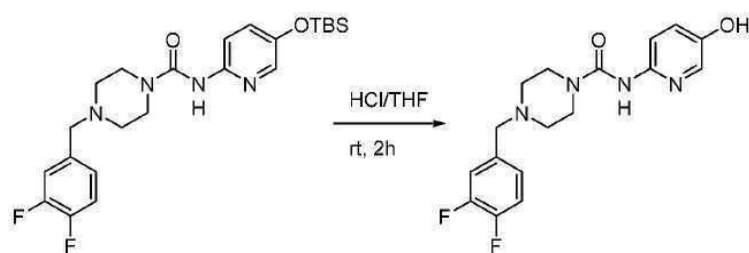
[1628] 단계 1. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-카복스아미드의 합성



[1629]

[1630] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 4-플루오로페닐 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-카바메이트 (100 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량), Et_3N (84 mg, 3.00 당량) 및 1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]피페라진 (59 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이것을 2x30 ml의 EtOAc 로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc /헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 96 mg(75%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1631] 단계 2. 4-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



[1632]

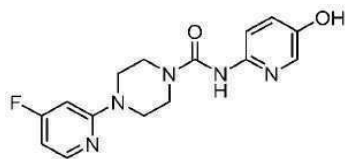
[1633] THF (4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (96 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2N 수성 HCl (2 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물 (96 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "D"; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 1.0% ACN 내지 18.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 38.6 mg(53%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1634] LC-MS: (ES, m/z): 349

[1635] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 6H), 2.33 (m, 4H).

[1636] 실시 예 78

[1637] 4-(4-플루오로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드



[1638]

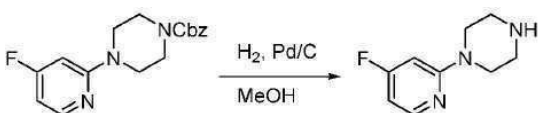
[1639] 단계 1. 벤질 4-(4-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1640]

[1641] 톨루엔(10 ml) 중의 2-브로모-4-플루오로피리딘(600 mg, 3.41 mmol, 1.00 당량), 벤질 피페라진-1-카복실레이트(754 mg, 3.42 mmol, 1.00 당량), CS_2CO_3 (3.3 g, 3.00 당량), BrettPhos(18 mg, 0.01 당량), BrettPhos Pd G3 촉매(31 mg, 0.01 당량)의 혼합물을 오일 욕에서 30 ml의 밀봉 관에서 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 110 mg(10%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 316

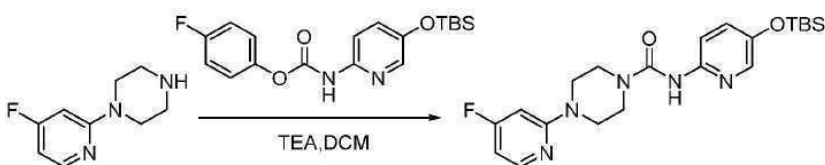
[1642] 단계 2. 1-(4-플루오로피리딘-2-일)피페라진의 합성



[1643]

[1644] MeOH(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(110 mg, 0.35 mmol, 1.00 당량)의 용액을 100 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 H_2 하에 Pd/C(탄소상 10%, 11 mg) 위에서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 생성된 용액을 진공에서 농축시켜 미백색의 고체로서 60 mg(95%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 182

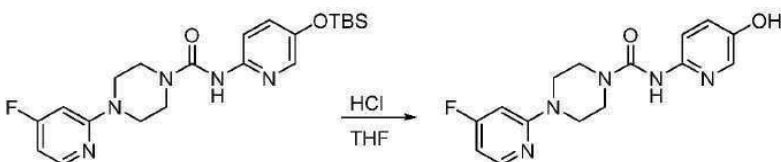
[1645] 단계 3. N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(4-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[1646]

[1647] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(60 mg, 0.33 mmol, 1.20 당량), TEA(84 mg, 0.83 mmol, 3.00 당량) 및 4-플루오로페닐 N-5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량)의 용액을 40 ml의 바이알에서 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 2x30 ml의 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 100 mg(84%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 432

[1648] 단계 4. 4-(4-플루오로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[1649]

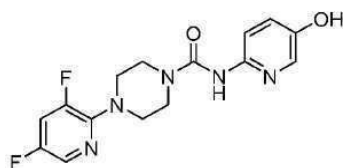
[1650] 100 ml의 둥근 바닥 플라스크에서의 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(100 mg, 0.23 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2 N HCl(2 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물(100 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH_4HCO_3) 및 ACN(8분에 15.0% ACN 내지 39.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 24.1 mg(33%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1651] LC-MS: (ES, m/z): 318

[1652] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42 (br, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 6.53 (ddd, J = 8.1, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 8H).

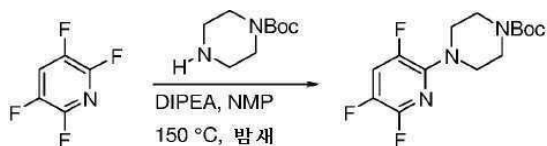
[1653] 실시 예 79

[1654] 4-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드



[1655]

[1656] 단계 1. *tert*-부틸 4-(3,5,6-트리플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



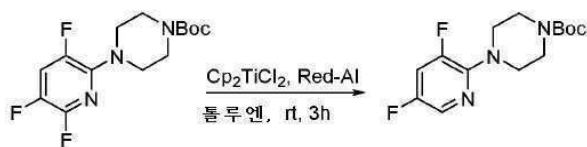
[1657]

[1658] NMP(10 ml) 중의 2,3,5,6-테트라플루오로피리딘(1.5 g, 9.93 mmol, 1.00 당량), *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(1.0 g, 5.37 mmol, 0.54 당량) 및 DIPEA(2 ml)의 용액을 40 ml의 밀봉 관에서 150°C에서 밤새 교반하였다. 이후, 반응물을 물을 첨가하여 급냉하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 진공에서 농축시키고, EtOAc/석유 에테르(1: 10)를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서 1.2 g(38%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1659] LC-MS: (ES, m/z): 218.0

[1660] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 - 8.08 (m, 1H), 3.44 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.35 - 3.28 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.42 (s, 9H).

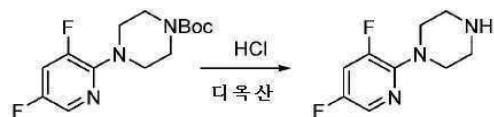
[1661] 단계 2. *tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1662]

[1663] 톨루엔(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(1.2 g, 3.78 mmol, 1.00 당량), Cp_2TiCl_2 (100 mg, 0.40 mmol, 0.11 당량) 및 톨루엔 중 RED-AL®(2.2 ml)의 용액을 100 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 실온에서 밤새 교반하고, 이후 물을 첨가하여 급냉하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(10:1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서 800 mg의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 200.3

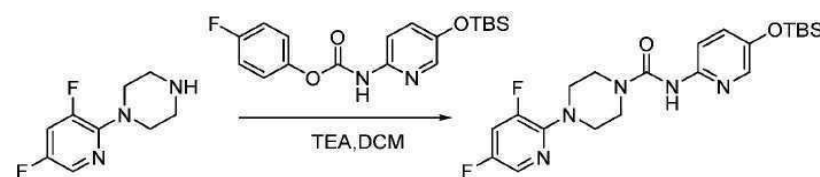
[1664] 단계 3. 1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피페라진의 합성



[1665]

[1666] 4 N HCl/디옥산(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(미정제, 800 mg, 2.67 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 용액의 pH 값을 NaHCO_3 용액으로 pH 8 내지 9로 조정하였다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기 층을 합했다. 용매를 제거하여 황색의 오일로서 300 mg의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 200.0

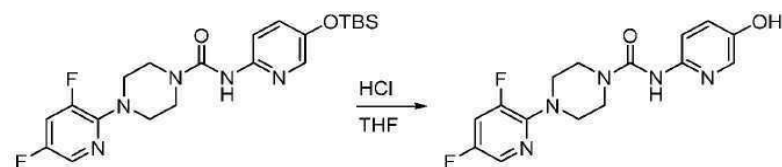
[1667] 단계 4. N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[1668]

[1669] CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.75 mmol, 1.82 당량), 4-플루오로페닐 N-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]카바메이트(150 mg, 0.41 mmol, 1.00 당량) 및 Et_3N (300 mg, 2.97 mmol, 7.18 당량)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후, 반응물을 물을 첨가하여 급냉하였다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc /석유 에테르(1:6)를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서 80 mg(43%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 450.1

[1670] 단계 5. 4-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[1671]

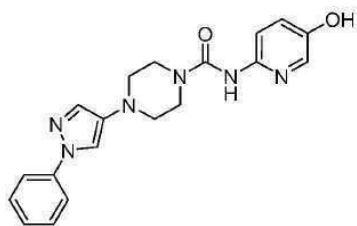
[1672] 2 N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(80 mg, 0.18 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물(100 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "B"; 이동상, 물(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 및 ACN(8분에 30.0% ACN 내지 60.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 28.1 mg(47%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1673] LC-MS: (ES, m/z): 336.3

[1674] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37 (br, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 3.35 - 3.27 (m, 4H).

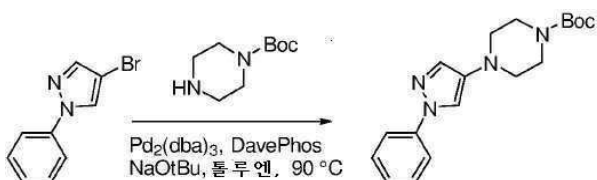
[1675] 실시 예 80

[1676] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(1-페닐-1*H*-피라졸-4-일)피페라진-1-카복사미드



[1677]

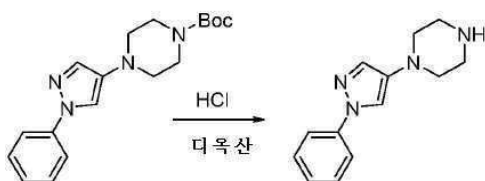
[1678] 단계 1. *tert*-부틸 4-(1-페닐-1*H*-피라졸-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1679]

[1680] 톨루엔(10 ml) 중의 4-브로모-1-페닐-1*H*-피라졸(500 mg, 2.24 mmol, 1.00 당량), *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(419 mg, 2.25 mmol, 1.00 당량), NaOtBu(324 mg, 1.50 당량), DavePhos(45 mg, 0.05 당량) 및 Pd₂(dba)₃(105 mg, 0.11 mmol, 0.05 당량)의 용액을 오일 욕에서 30 ml의 밀봉 관에서 N₂ 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x30 ml의 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/1)를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 600 mg(82%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 329.1

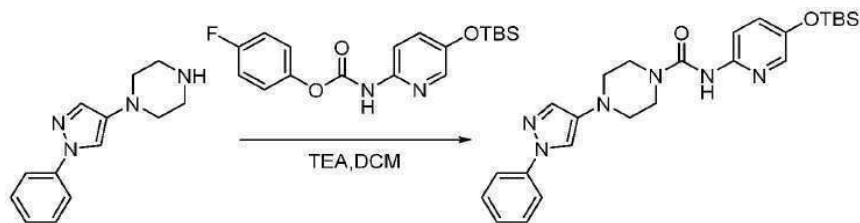
[1681] 단계 2. 1-(1-페닐-1*H*-피라졸-4-일)피페라진의 합성



[1682]

[1683] 디옥산(6 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(600 mg, 1.83 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2 N 수성 HCl(3 ml)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액의 pH 값을 NaHCO₃(2 M)로 7로 조정하였다. 생성된 용액을 2x30 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켜 미백색의 고체로서 110 mg(26%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 229.00

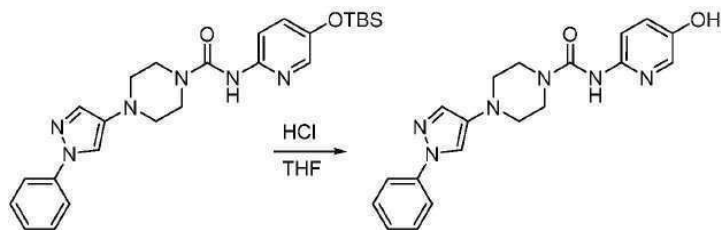
[1684] 단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(1-페닐-1*H*-피라졸-4-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[1685]

[1686] CH₂Cl₂(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(100 mg, 0.44 mmol, 1.50 당량), 4-플루오로페닐 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량) 및 TEA(84 mg, 0.83 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x20 ml의 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 110 mg(83%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 479.10

[1687] 단계 4. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(1-페닐-1*H*-피라졸-4-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



[1688]

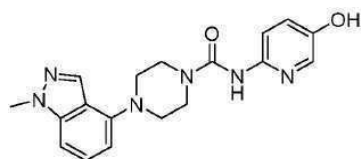
[1689] THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(110 mg, 0.23 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2 N 수성 HCl(2 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물(110 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH_4HCO_3) 및 ACN(8분에 20.0% ACN 내지 49.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 58.3 mg(70%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1690] LC-MS: (ES, m/z): 365.3

[1691] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.43 (br, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 -7.70 (m, 3H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.58 (m, 4H), 2.95 (m, 4H).

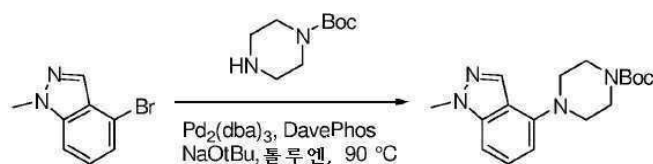
[1692] 실시 예 81

[1693] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(1-메틸-1*H*-인다졸-4-일)피페라진-1-카복스아미드



[1694]

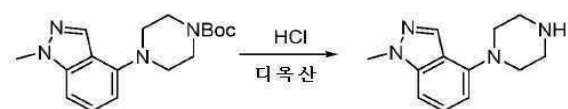
[1695] 단계 1. *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-인다졸-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1696]

[1697] 톨루엔(10 ml) 중의 4-브로모-1-메틸-1*H*-인다졸(500 mg, 2.37 mmol, 1.00 당량), *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(443 mg, 2.38 mmol, 1.00 당량), NaOtBu(343 mg, 1.50 당량), DavePhos(9 mg, 0.01 당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 0.02 mmol, 0.01 당량)의 용액을 오일 욕에서 30 ml의 밀봉 관에서 N_2 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공에서 농축시키고, EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 500 mg(67%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 317

[1698] 단계 2. 1-메틸-4-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸의 합성



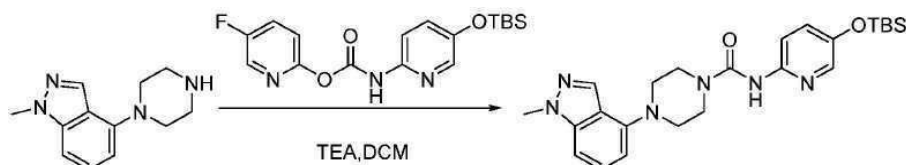
[1699]

[1700] 디옥산(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(500 mg, 1.58 mmol, 1.00 당량)의 용액에 4 N HCl/디옥산(5 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액의 pH 값을 NaHCO_3 용액으로 pH 7로 조정하였다. 생성된 용액을 2x30 ml의 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켜 미백

색의 고체로서 300 mg(88%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 217

[1701]

단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(1-메틸-1*H*-인다졸-4-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



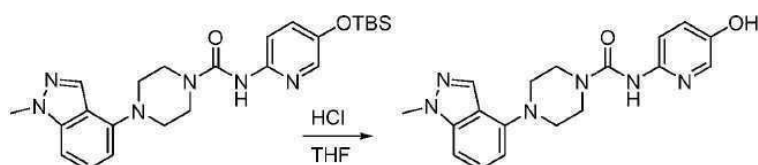
[1702]

[1703]

CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(60 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량), 5-플루오로피리딘-2-일 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량) 및 TEA(84 mg, 0.83 mmol, 3.00 당량)의 용액을 40 ml의 바이알에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 물을 첨가하고, 혼합물을 2x30 ml의 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 110 mg(85%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 467

[1704]

단계 4. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(1-메틸-1*H*-인다졸-4-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



[1705]

[1706]

THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(110 mg, 0.24 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2 N 수성 HCl(2 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물(110 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH_4HCO_3) 및 ACN(8분에 20.0% ACN 내지 50.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 59.0 mg(71%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1707]

LC-MS: (ES, m/z): 353

[1708]

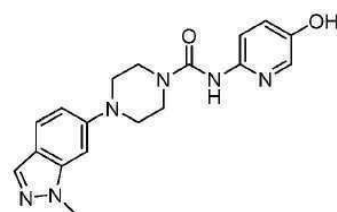
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.13 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.21 m, 4H).

[1709]

실시 예 82

[1710]

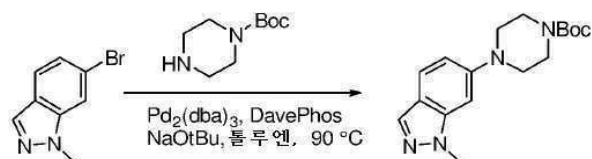
N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복스아미드



[1711]

[1712]

단계 1. *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성



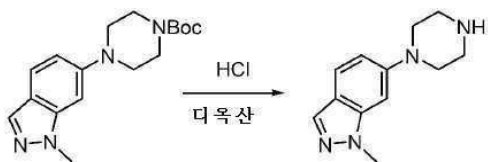
[1713]

[1714]

톨루엔(10 ml) 중의 6-브로모-1-메틸-1*H*-인다졸(500 mg, 2.37 mmol, 1.00 당량), *tert*-부틸 피페라진-1-카복실

레이트(443 mg, 2.38 mmol, 1.00 당량), NaOtBu(343 mg, 1.50 당량), DavePhos(9 mg, 0.01 당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 0.02 mmol, 0.01 당량)의 용액을 오일 욕에서 30 ml의 밀봉 관에서 N_2 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2x30 ml의 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서 600 mg(80%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 317

[1715] 단계 2. 1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸의 합성

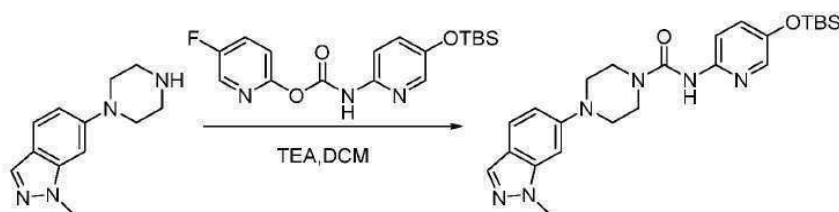


[1716]

디옥산(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(600 mg, 1.90 mmol, 1.00 당량)의 용액에 4 N HCl/디옥산(5 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액의 pH 값을 NaHCO_3 용액으로 pH 7로 조정하였다. 생성된 용액을 2x30 ml의 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켜 미백색의 고체로서 100 mg(24%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 217

[1717]

단계 3. N-[5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-카복사미드의 합성

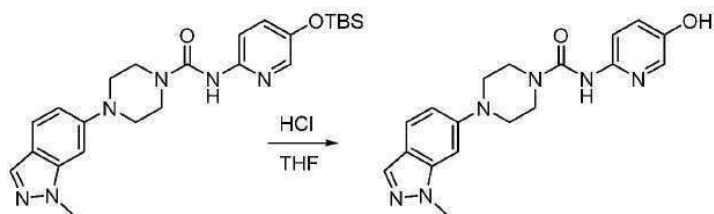


[1718]

CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(100 mg, 0.46 mmol, 1.00 당량), 5-플루오로피리딘-2-일 N-5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량) 및 TEA(84 mg, 0.83 mmol, 3.00 당량)의 용액을 40 ml의 바이알에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 물을 첨가하고, 혼합물을 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 105 mg(49%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 467

[1719]

단계 4. N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



[1720]

THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(105 mg, 0.23 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2 N 수성 HCl(2 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물(105 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH_4HCO_3) 및 ACN(8분에 10.0% ACN 내지 45.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 56.9 mg(72%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1721]

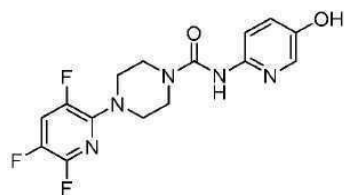
LC-MS (ES, m/z): 353

[1722]

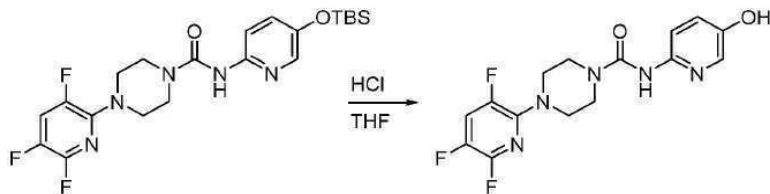
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.43 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.21 (m, 4H).

실시 예 83

N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(3,5,6-트리플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드



단계 1. 4-(3,5,6-트리플루오로피리딘-2-일)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드의 합성



2 N 수성 HCl(2 ml) 및 THF(5 ml) 중의 *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(3,5,6-트리플루오로-피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드(실시 예 79의 합성과 유사하게 제조됨; 100 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물(120 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "B"; 이동상, 물(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 및 ACN(8분에 30.0% ACN 내지 60.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 48.7 mg(64%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS (ES, m/z): 353.9

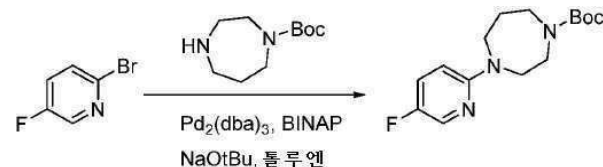
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.49 (m, 4H).

실시 예 84

4-(5-플루오로피리딘-2-일)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드



단계 1. *tert*-부틸 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복실레이트의 합성

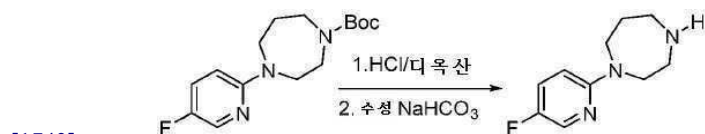


톨루엔(10 ml) 중의 2-브로모-5-플루오로피리딘(1 g, 5.68 mmol, 1.14 당량), *tert*-부틸 1,4-디아제판-1-카복실레이트(1 g, 4.99 mmol, 1.00 당량), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg, 0.05 mmol, 0.01 당량), BINAP(31 mg, 0.05 mmol, 0.01 당량), NaOtBu(2 g, 20.83 mmol, 4.17 당량)의 용액을 30 ml의 밀봉 관에서 90°C에서 밤새 교반하였다. 이후, 반응물을 물을 첨가하여 급냉하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1:6)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서 1.1 g(75%)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: (ES, m/z): 296.3

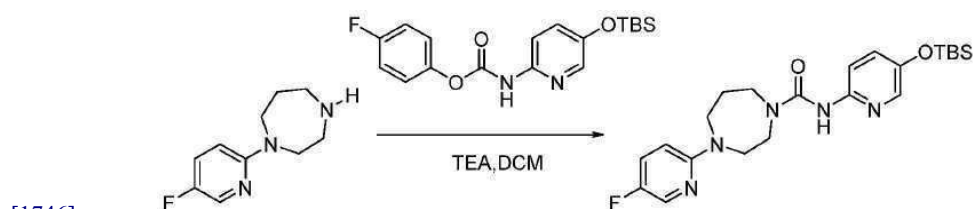
[1741] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.42 (tt, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.67 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.46 (dt, J = 17.2, 5.7 Hz, 2H), 3.20 (dt, J = 20.5, 5.9 Hz, 2H), 1.75 (dt, J = 21.8, 5.9 Hz, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 9H).

[1742] 단계 2. 1-(5-플루오로피리딘-2-일)-1,4-디아제판의 합성



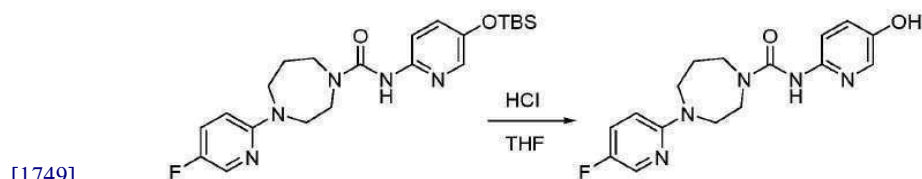
[1744] 4 N HCl/디옥산(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(1.1 g, 3.72 mmol, 1.00 당량)의 용액을 50 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. pH를 NaHCO_3 용액으로 pH 8 내지 9로 조정하였다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기 층을 합했다. 용매를 제거하여 황색의 오일로서 480 mg(66%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 196.2

[1745] 단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드의 합성



[1747] CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(65 mg, 0.33 mmol, 1.21 당량), 4-플루오로페닐 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량) 및 Et_3N (200 mg, 1.98 mmol, 7.18 당량)의 용액을 50 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 실온에서 밤새 교반하였다. 이후, 반응물을 물을 첨가하여 급냉하였다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켜 백색의 고체로서 110 mg(89%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 446.2

[1748] 단계 4. 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드의 합성



[1750] 2 N HCl(2 ml) 및 THF(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(110 mg, 0.25 mmol, 1.00 당량)의 용액을 50 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을, 장치 "A"; 칼럼 "D"; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 2.0% ACN 내지 25.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 42.4 mg(52%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1751] LC-MS (ES, m/z): 332.3

[1752] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.4, 3.4 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 1.83 (m, 2H).

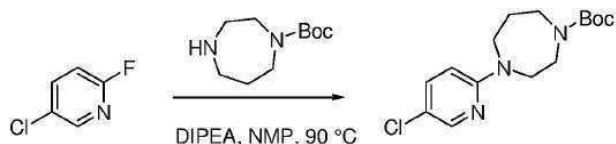
[1753] 실시 예 85

[1754] 4-(5-클로로피리딘-2-일)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드



[1755]

[1756] 단계 1. *tert*-부틸 4-(5-클로로피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복실레이트의 합성



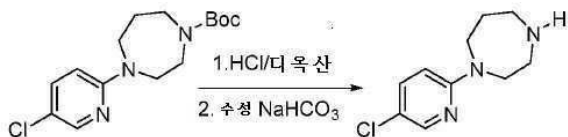
[1757]

[1758] NMP(5 ml) 중의 5-클로로-2-플루오로피리딘(1.31 g, 9.96 mmol, 1.00 당량), *tert*-부틸 1,4-디아제판-1-카복실레이트(2 g, 9.99 mmol, 1.00 당량) 및 DIPEA(2 ml)의 용액을 30 ml의 밀봉 관에서 90℃에서 밤새 교반하였다. 이후, 반응물을 물을 첨가하여 급냉하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합했다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1:6)를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서 1.4 g(45%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1759] LC-MS (ES, *m/z*): 312.0

[1760] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 9.1, 0.7 Hz, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.46 (dt, *J* = 17.9, 5.8 Hz, 2H), 3.33 - 3.12 (m, 2H), 1.74 (dt, *J* = 16.8, 5.7 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 23.5 Hz, 9H).

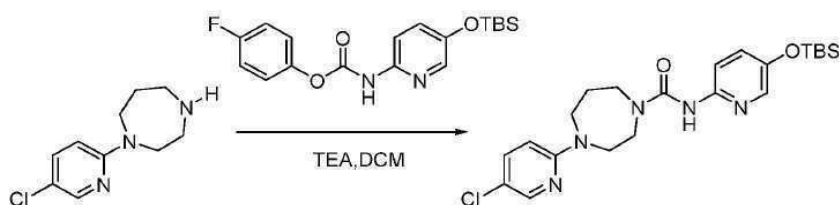
[1761] 단계 2. 1-(5-클로로피리딘-2-일)-1,4-디아제판의 합성



[1762]

[1763] 4 N HCl/디옥산(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(1.4 g, 4.49 mmol, 1.00 당량)의 용액을 50 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 용액의 pH 값을 NaHCO₃ 용액으로 pH 8 내지 9로 조정하였다. 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 합했다. 용매를 제거하여 황색의 오일로서 850 mg(89%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 212.0

[1764] 단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(5-클로로피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드의 합성



[1765]

[1766] CH₂Cl₂(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(70 mg, 0.33 mmol, 1.20 당량), 4-플루오로페닐 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량) 및 Et₃N(200 mg, 1.98 mmol, 7.18 당량)의 용액을 50 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 실온에서 밤새 교반하였다. 이후, 반응물을 물을 첨가하여 급냉하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켜 백색의 고체로서 100 mg(78%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 462.2

[1767] 단계 4. 4-(5-클로로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드의 합성



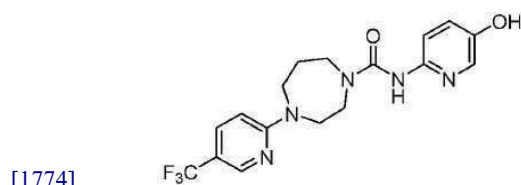
[1769] 2 N HCl(2 ml) 및 THF(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(100 mg, 0.22 mmol, 1.00 당량)의 용액을 50 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을, 장치 "A"; 칼럼 "D"; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(7분에 2.0% ACN 내지 35.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 26.1 mg(35%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1770] LC-MS: (ES, m/z): 348.3

[1771] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).

[1772] 실시 예 86

[1773] N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판-1-카복사미드

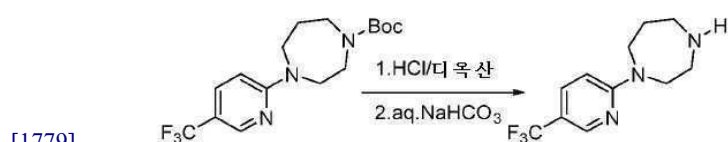


[1775] 단계 1. tert-부틸 4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판-1-카복실레이트의 합성



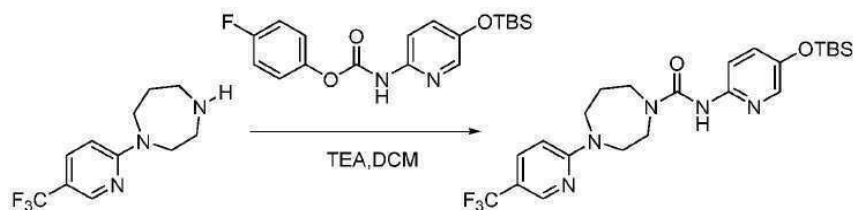
[1777] 톨루엔(20 ml) 중의 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘(1 g, 4.42 mmol, 1.00 당량), tert-부틸 1,4-디아제판-1-카복실레이트(1.1 g, 5.49 mmol, 1.20 당량) NaOtBu(1.28 g, 3.00 당량), BINAP(140 mg, 0.22 mmol, 0.05 당량) 및 Pd₂(dba)₃(200 mg, 0.22 mmol, 0.05 당량)의 용액을 오일 욕에서 30 ml의 밀봉 관에서 N₂ 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 2x50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 1.2 g(79%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 346.15.

[1778] 단계 2. 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판의 합성



[1780] 디옥산(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(1.2 g, 3.47 mmol, 1.00 당량)의 용액에 250 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 4 N HCl/디옥산(5 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액의 pH 값을 NaHCO₃(2 mol/l)로 7로 조정하였다. 생성된 혼합물을 2x50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 미백색의 고체로서 0.8 g(94%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 246.20.

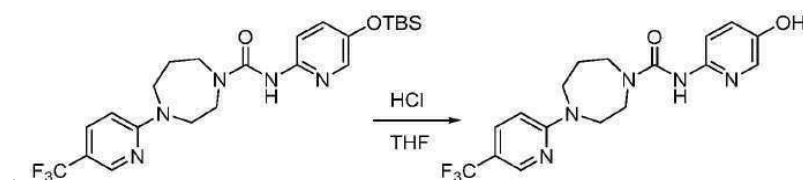
[1781] 단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판-1-카복사미드의 합성



[1782]

[1783] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (81 mg, 0.33 mmol, 1.20 당량), 4-플루오로페닐 *N*-5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트 (100 mg, 0.28 mmol, 100 당량) 및 TEA (84 mg, 0.83 mmol, 3.00 당량)의 용액을 40 ml의 바이알에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고, 2x20 ml의 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산 (1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 100 mg (73%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 496.05.

[1784] 단계 4. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판-1-카복사미드의 합성



[1786]

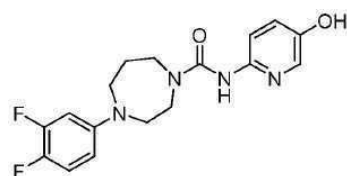
[1787] 100 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 THF (4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (100 mg, 0.20 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2 M HCl (2 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물 (100 mg)을, 장치 "A" 칼럼 "A"; 이동상, 물 (10 mM NH_4HCO_3) 및 ACN (8분에 30.0% ACN 내지 50.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 50 mg (65%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1788] LC-MS: (ES, m/z): 382.0

[1789] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 – 8.30 (m, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 1.84 (m, 2H).

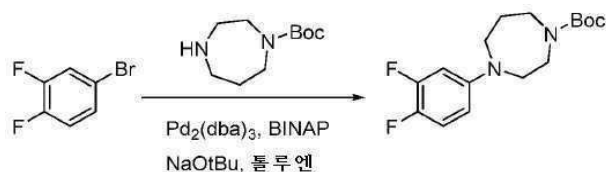
[1790] 실시 예 87

[1791] 4-(3,4-디플루오로페닐)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드



[1792]

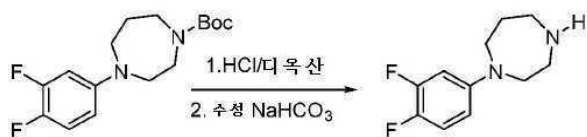
[1793] 단계 1. *tert*-부틸-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판-1-카복실레이트의 합성



[1794]

[1795] 톨루엔(20 ml) 중의 4-브로모-1,2-디플루오로벤젠(1 g, 5.18 mmol, 1.00 당량), *tert*-부틸 1,4-디아제판-1-카복실레이트(1.25 g, 6.24 mmol, 1.20 당량), NaOtBu(1.5 g, 3.00 당량), BINAP(160 mg, 0.26 mmol, 0.05 당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (240 mg, 0.26 mmol, 0.05 당량)의 용액을 오일 욕에서 30 ml의 밀봉 관에서 N_2 하에 90℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 물로 희석하고, 2x60 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 1.1 g(68%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 313.

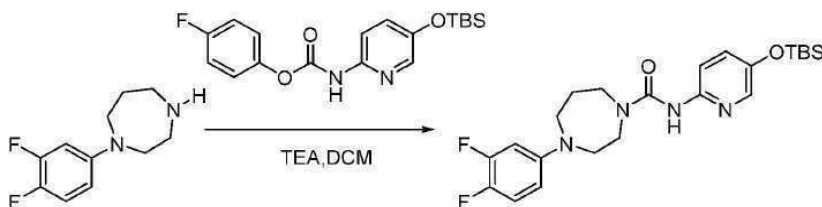
[1796] 단계 2. 1-(3,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판의 합성



[1797]

[1798] 250 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 디옥산(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(1.1 g, 3.52 mmol, 1.00 당량)의 용액에 4 N HCl/디옥산(5 ml)의 용액을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. pH 값의 용액을 NaHCO_3 (2 mol/l)로 pH 7로 조정하였다. 생성된 용액을 2x50 ml의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 0.5 g(67%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 213.

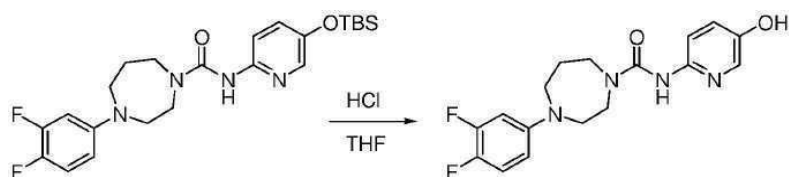
[1799] 단계 3. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판-1-카복사미드의 합성



[1800]

[1801] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(70 mg, 0.33 mmol, 1.20 당량), 4-플루오로페닐 *N*-(5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일)카바메이트(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량) 및 TEA(84 mg, 0.83 mmol, 3.00 당량)의 용액을 40 ml의 플라스크에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 물로 희석하고, 생성된 용액을 2x30 ml의 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 105 mg(82%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 463.

[1802] 단계 4. 4-(3,4-디플루오로페닐)-*N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드의 합성

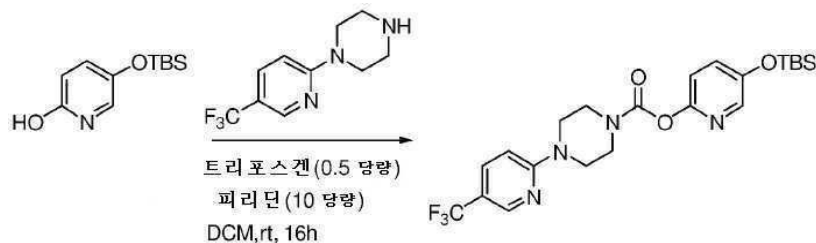


[1803]

[1804] 100 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(105 mg, 0.23 mmol, 1.00 당량)

[1820] MeOH(50 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(2 g, 6.34 mmol, 1.00 당량)의 용액을 100 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 H₂ 하에 실온에서 Pd/C(200 mg) 위에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공에서 농축시켜 황색의 고체로서 1.3 g(91%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 226.0

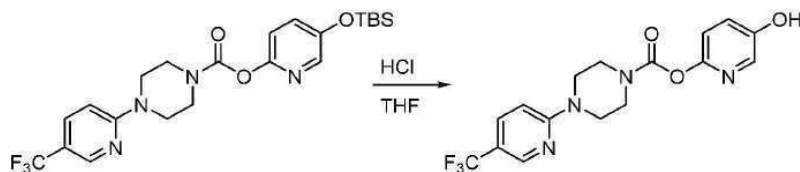
[1821] 단계 4. 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일 4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1822]

[1823] CH₂Cl₂(10 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(225 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량) 및 트리포스젠(300 mg, 1.01 mmol, 1.01 당량)의 용액에 피리딘(1 ml)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, CH₂Cl₂(2 ml) 중의 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진(231 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)의 용액을 이 후 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 반응물을 물을 첨가하여 급냉하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1:2)를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서 150 mg(31%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 483.4

[1824] 단계 5. 5-하이드록시피리딘-2-일 4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트의 합성



[1825]

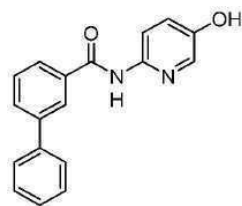
[1826] THF(5 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물(150 mg, 0.31 mmol, 1.00 당량) 및 2 N 수성 HCl(2 ml)의 용액을 50 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH₄HCO₃) 및 ACN(8분에 30.0% ACN 내지 57.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 50.1 mg(44%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1828] *LC-MS (ES, *m/z*): 368.9

[1829] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 3.91 - 3.70 (m, 6H), 3.56 - 3.53 (m, 2H).

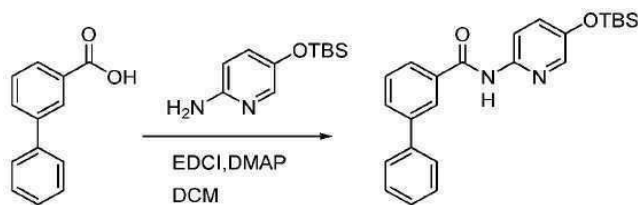
[1830] 실시 예 89

[1831] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-[1,1-바이페닐]-3-카복사미드



[1832]

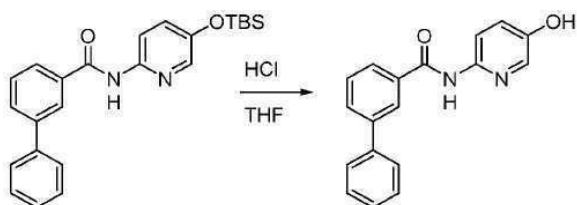
[1833] 단계 1. *N*-[5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일]-[1,1-바이페닐]-3-카복사미드의 합성



[1834]

[1835] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 [1,1-바이페닐]-3-카복실산 (198 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량), EDCI (230 mg, 1.20 mmol, 1.20 당량), 4-디메틸아미노피리딘 (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량), 5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-아민 (224 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)의 용액을 40 ml의 바이알에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 물로 희석하고, 2x20 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산(1/2)을 사용하여 prep-TLC에 의해 정제하여 밝은 황색의 고체로서 250 mg (61%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 405.35

[1836] 단계 2. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-[1,1-바이페닐]-3-카복사미드의 합성



[1837]

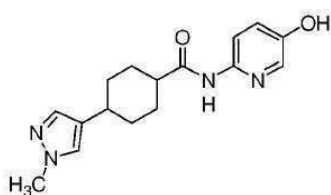
[1838] 100 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 THF (4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물 (250 mg, 0.62 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2 M HCl (2 ml)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물 (250 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물 (10 mM NH_4HCO_3) 및 ACN (8분에 10.0% ACN 내지 74.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여, 미백색의 고체로서 149.4 mg (83%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1839] LC-MS: (ES, m/z): 291.0

[1840] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 - 7.90 (m, 3H), 7.90 - 7.67 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H).

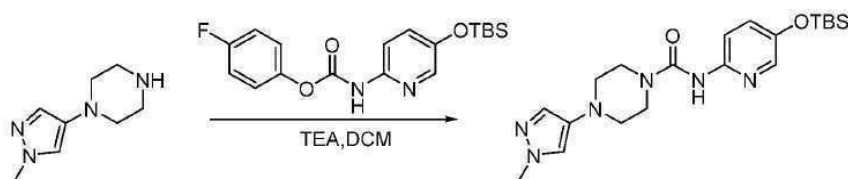
[1841] 실시 예 90

[1842] *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)사이클로헥산-1-카복사미드



[1843]

[1844] 단계 1. *N*-(5-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일)-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피페라진-1-카복사미드의 합성

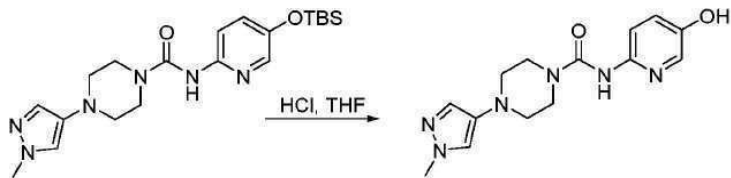


[1845]

[1846] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피페라진 (70 mg, 0.42 mmol, 1.00 당량), 4-플루오로페닐 *N*-5-

[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피리딘-2-일카바메이트(120 mg, 0.33 mmol, 1.00 당량) 및 Et₃N(100 mg, 0.99 mmol, 3.00 당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후 물로 희석하고, 2x30 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 미백색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 417.25.

[1847] 단계 2. *N*-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피페라진-1-카복스아미드의 합성



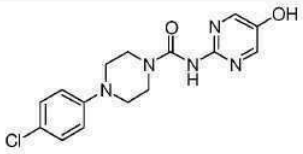
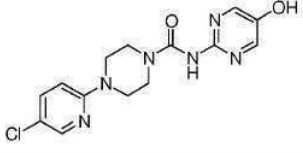
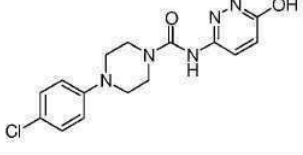
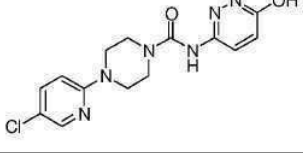
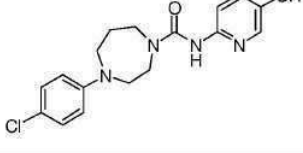
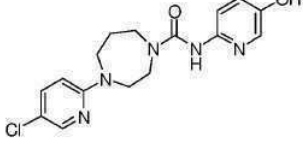
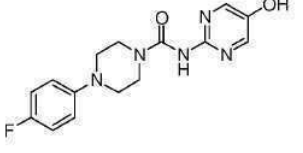
[1848]

[1849] THF(4 ml) 중의 이전의 단계로부터의 생성물의 용액에 2 ml의 2 M HCl을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(110 mg)을, 장치 "A"; 칼럼 "A"; 이동상, 물(10 mM NH₄HCO₃) 및 ACN(7분에 2.0% ACN 내지 27.0%); 검출기, UV 254/220 nm의 조건으로 prep-HPLC에 의해 정제하여; 미백색의 고체로서 54.3 mg(68%)의 표제 화합물을 수득하였다.

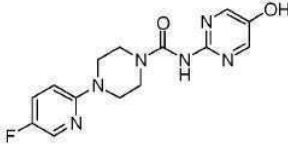
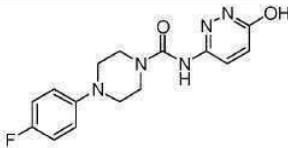
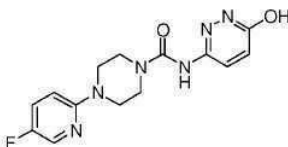
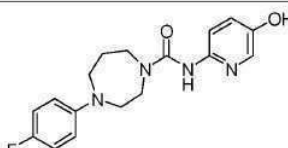
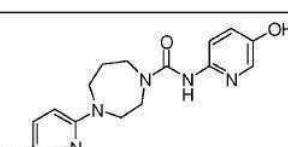
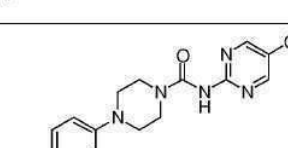
[1850] LC-MS: (ES, *m/z*): 303.0

[1851] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H)

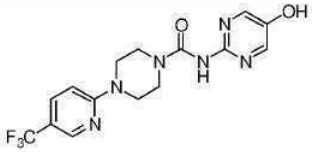
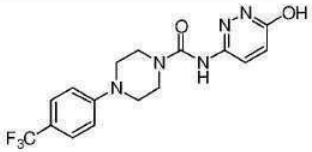
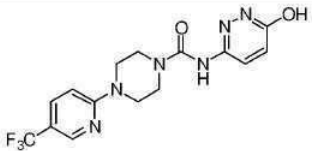
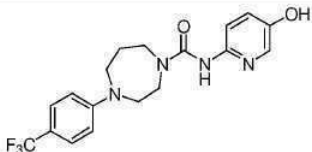
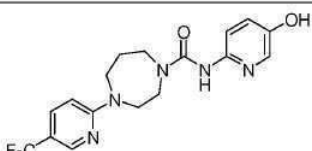
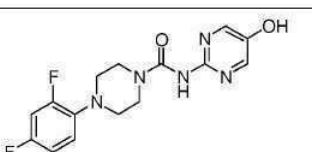
[1852] 하기 화합물은 일반적으로 상기 기재된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이들 화합물들이 제조될 때 상기 실시예에서 제조된 것과 유사한 활성을 가질 것으로 예상된다.

IUPAC 명칭	구조	정확한 질량
4-(4-클로로페닐)-N-(5-하이드록시피리미딘-2-일)-피페라진-1-카복사미드		333.10
4-(5-클로로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리미딘-2-일)-피페라진-1-카복사미드		334.09
4-(4-클로로페닐)-N-(6-하이드록시피리다진-3-일)-피페라진-1-카복사미드		333.10
4-(5-클로로피리딘-2-일)-N-(6-하이드록시피리다진-3-일)-피페라진-1-카복사미드		334.09
4-(4-클로로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드		346.12
4-(5-클로로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드		347.11
4-(4-플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리미딘-2-일)-피페라진-1-카복사미드		317.13

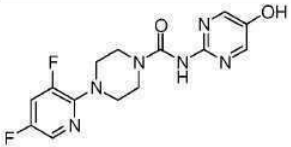
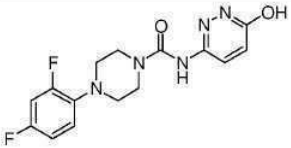
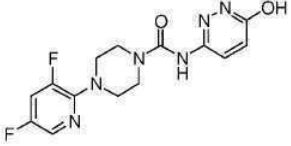
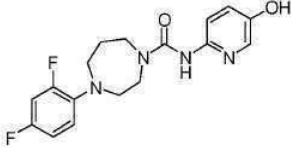
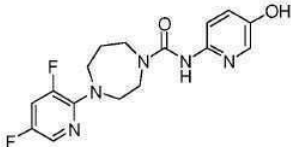
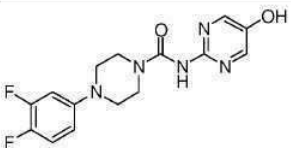
[1853]

4-(플루오로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리미딘-2-일)-피페라진-1-카복사미드		318.12
4-(4-플루오로페닐)-N-(6-하이드록시피리다진-3-일)-피페라진-1-카복사미드		317.13
4-(5-플루오로피리딘-2-일)-N-(6-하이드록시피리다진-3-일)-피페라진-1-카복사미드		318.12
4-(4-플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드		330.15
4-(5-플루오로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드		331.14
N-(5-하이드록시피리미딘-2-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-카복사미드		367.13

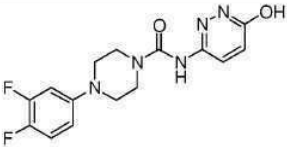
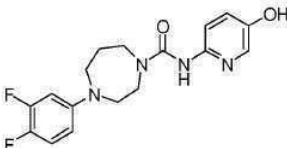
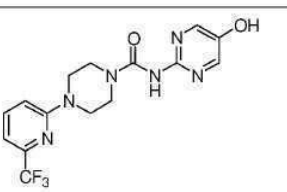
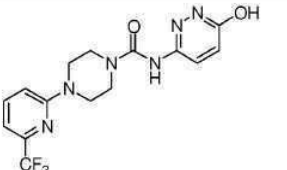
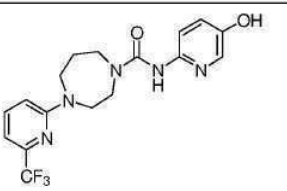
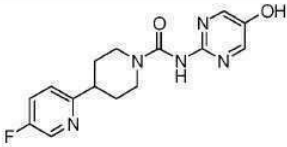
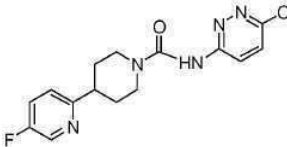
[1854]

N-(5-하이드록시피리미딘-2-일)-4-(5-(트리플루오로메틸)-피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드		368.12
N-(6-하이드록시피리다진-3-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-카복사미드		367.13
N-(6-하이드록시피리다진-3-일)-4-(5-(트리플루오로메틸)-피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드		368.12
N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,4-디아제판-1-카복사미드		380.15
N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(5-(트리플루오로메틸)-피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드		381.14
4-(2,4-디플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리미딘-2-일)-피페라진-1-카복사미드		335.12

[1855]

4-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)- N-(5-하이드록시피리미딘-2-일)- 피페라진-1-카복사미드		336.11
4-(2,4-디플루오로페닐)-N-(6- 하이드록시피리다진-3-일)- 피페라진-1-카복사미드		335.12
4-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)- N-(6-하이드록시피리다진-3- 일)피페라진-1-카복사미드		336.11
4-(2,4-디플루오로페닐)-N-(5- 하이드록시피리딘-2-일)-1,4- 디아제판-1-카복사미드		348.14
4-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)- N-(5-하이드록시피리딘-2-일)- 1,4-디아제판-1- 카복사미드		349.14
4-(3,4-디플루오로페닐)-N-(5- 하이드록시피리미딘-2-일)- 피페라진-1-카복사미드		335.12

[1856]

4-(3,4-디플루오로페닐)-N-(6-하이드록시피리다진-3-일)-피페라진-1-카복사미드		335.12
4-(3,4-디플루오로페닐)-N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드		348.14
N-(5-하이드록시피리미딘-2-일)-4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드		368.12
N-(6-하이드록시피리다진-3-일)-4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페라진-1-카복사미드		368.12
N-(5-하이드록시피리딘-2-일)-4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카복사미드		381.14
4-(5-플루오로피리딘-2-일)-N-(5-하이드록시피리미딘-2-일)피페리딘-1-카복사미드		317.13
4-(5-플루오로피리딘-2-일)-N-(6-하이드록시피리다진-3-일)피페리딘-1-카복사미드		317.13

[1857]

[1858] Des1 저해제로서 그리고 질병의 치료를 위해 유용한 것으로서 본원에 개시된 화합물에서의 화합물의 활성은 하기 검정에 예시된다.

[1859] 생물학적 활성 검정

[1860] *Des1* 활성 검정

[1861] 하기는 Des1 및 Des1 억제제의 질병 특정 생리학적 결과에 대한 본원에 개시된 화합물의 잠재적인 억제 활성을 평가하기 위해 사용될 수 있는 시험관 내 세포 검정의 예이다.

[1862] *세라마이드에 대한 디하이드로세라마이드의 전환의 주르카트 T 세포 측정*

[1863] 주르카트(Jurkat) 클론 E6-1 세포를 성장시키고, 이후 96웰 플레이트(각각의 웰에서 400 μ l)에서 10^6 개의 세포/ml로 시딩하였다. 세포에 50 μ M NBD-C6-디하이드로세라마이드(Des1 기질)를 함유하는 100 μ l의 세포 배양 배지를 투여하여 10 μ M의 기질의 최종 농도를 제공하였다. 세포를 4°C에서 30분 동안 기질과 항온처리하였다. 4°C에서 항온처리한 후에, 세포 현탁액을 1200 rpm에서 3분 동안 원심분리하고, 세포 펠릿을 다양한 농도의 펜테타나이드(알려진 Des1 저해제 대조군 화합물) 또는 시험 물품을 함유하는 400 μ l의 새로운 배지에 재현탁시켰다.

최종 농도의 대조군 화합물 및 시험 화합물을 0 내지 10 μM 의 범위에서 시험하였다. 세포 및 화합물을 37°C에서 3시간 동안 항온처리하였다. 3시간 동안 항온처리한 후에, 플레이트를 2500g에서 4°C에서 3분 동안 원심분리한 후, 200 μL 의 상청액을 수집하고, 액체 크로마토그래피/탠덤 질량 분광법(LC/MS/MS) 분석을 위한 적절한 내부 표준품(내부 표준품: 500 nM 라베탈롤 및 100 nM 알프라졸람)을 함유하는 300 μL 의 메탄올을 갖는 새로운 96 웰 플레이트로 옮겼다. 샘플을 2분 동안 와류시킨 후에, 3,220g에서 20분 동안 원심분리하였다. 원심분리한 후에, 200 μL 의 상청액을 LC-MS/MS 분석을 위해 새로운 96웰 플레이트로 옮겨 생성된 NBD-C6-세라마이드(Des1 생성물)의 양을 결정하였다. 일반적으로 검정을 이중으로 수행하였다. 비히클 대조군(0 μM 시험 물질)과 비교하여 적어도 30%의 감소는 활성 화합물을 나타내고, 비히클 대조군과 비교하여 75%의 감소가 바람직하다. 예로서, 펜레티나이드는 100 내지 250 nM의 반최대 억제 농도(IC₅₀)를 나타내고, 본원에 기재된 다수의 화합물은 50 nM 미만의 IC₅₀ 값을 나타낸다.

표 1

생물학적 활성

N.D. = 결정되지 않음

실시예	Des1 저해 (%) (0.5 μM)	Des1 IC ₅₀ , μM
1	89.62	0.042
2	91.74	0.025
3	87.89	0.053
4	94.31	0.023
5	91.52	0.032-0.051
6	81.83	0.069
7	93.95	0.026
8	94.93	0.013
9	93.76	0.017
10	15.03	N.D.
11	38.5	N.D.
12	90.52	0.054
13	93.04	0.009-0.033
14	95.91	0.003
15	81.83	0.110
16	31.4	N.D.
17	76.9	N.D.
18	96.64	0.004

실시예	Des1 저해 (%) (0.5 μM)	Des1 IC ₅₀ , μM
19	76.7	N.D.
20	19.59	N.D.
21	69.35	N.D.
22	N.D.	0.014
23	N.D.	0.01
24	N.D.	0.064-0.094
25	N.D.	0.009
26	N.D.	0.012
27	N.D.	0.011
28	57.78	N.D.
29	58.57	N.D.
30	89.70	0.150
31	N.D.	0.34
32	N.D.	0.18
33	93.09	0.007
34	85.37	N.D.
35	91.28	0.003
36	94.89	0.023

[1864]

실시예	Des1 저해 (%) (0.5 uM)	Des1 IC ₅₀ , μM
37	80.7	N.D.
38	91.55	0.06
39	9.11	N.D.
40	89.14	0.013
41	95.07	0.013
42	81.43	0.035
43	96.99	0.006
44	95.01	0.008
45	N.D.	0.47
46	94.55	0.007
47	51.82	N.D.
48	39.75	N.D.
49	N.D.	0.13
50	83.02	N.D.
51	91.55	0.092
52	N.D.	0.029
53	94.84	0.004
54	N.D.	0.005
55	96.48	0.002
56	94.73	0.028
57	95.46	0.001
58	96.84	0.004
59	93.2	0.043
60	96	0.003

실시예	Des1 저해 (%) (0.5 uM)	Des1 IC ₅₀ , μM
61	37.52	N.D.
62	69.38	0.31
63	N.D.	>1.00
64	19.25	N.D.
65	N.D.	>1.0
66	72.13	N.D.
67	85.33	N.D.
68	92.37	0.085
69	94.97	0.04
70	83.79	0.110
71	88.04	0.031
72	50.25	N.D.
73	41.94	N.D.
74	72.75	N.D.
75	91.17	0.062-0.086
76	75.11	N.D.
77	91.88	0.035
78	93.44	0.019-0.064
79	93.75	0.0076-0.07
80	56.86	N.D.
81	77.94	N.D.
82	78.37	N.D.
83	94.87	0.065
84	N.D.	0.1

실시예	Des1 저해 (%) (0.5 uM)	Des1 IC ₅₀ , μM
85	N.D.	0.055
86	84.61	0.078
87	92.71	0.021

실시예	Des1 저해 (%) (0.5 uM)	Des1 IC ₅₀ , μM
88	92.7	0.025
89	93.04	0.0029
90	39.2	N.D.

*Akt*의 인슐린-자극된 인산화의 C2C12 근관세포 검증:

C2C12 근관세포를 7가지의 0이 아닌 농도의 펜테타이드(Des1 저해제 대조군 화합물) 또는 다양한 시험 물품의 존재 또는 부재 하에 16시간 동안 0.75 mM BSA 접합된 팔미테이트로 치료한 후, 인슐린(100 nM)으로 10분 자극하였다. 세포를 후속하여 수확하고, 환원 SDS 샘플 완충액에서 비등시키고, SDS-PAGE로 처리한 후, 형광 접합된 2차 항체를 사용하여 웨스턴 블롯에 의해 인산화된 Akt, 총 Akt 및 적절한 로딩 대조군(예를 들어, 액틴 또는

GAPDH)을 검출하였다. 밴드 강도는 Odyssey 영상화 시스템(Li-COR)에 의해 정량화되지만, HRP 접합된 2차 항체/항상된 화학발광을 사용하여 또는 비색 판독에 의해 또한 수행될 수 있었다.

[1869] 게다가, 이 검정은 SDS-PAGE/면역블롯 형식에 현재 고려되지만 보다 고속인 화합물 시험을 위한 ELISA 또는 세포내 웨스턴(면역세포화학) 형식에 적용될 수 있었다. 비히클 대조군(0 μ M 시험 물질)과 비교하여 30%의 증가는 활성 화합물을 나타내고, 대조군과 비교하여 50%의 증가가 바람직하다. 예로서, 펜테타이드는 600 nM의 팔미테이트의 존재 하의 인슐린 자극된 Akt 인산화의 증가에 대한 반최대 유효 농도(IC50)를 나타낸다. 본원에 개시된 Des1 저해제는 이 검정에서 효과적인 것으로 예상된다.

[1870] 인슐린 저항성, 이상지질혈증 및 NAFLD/NASH의 설치류 고지방 식단 모델:

[1871] 인간 고지혈증 및 인슐린 저항성의 표준 모델은 몇주 동안 고지방 식단이 공급된 마우스이다. 시험 화합물은 이 모델에서 인슐린 감수성을 복원하고 혈중 지질을 저하시키는 물질로서 평가된다. 만성 고지방 식단은 고지방 및 탄수화물 섭취로부터 칼로리가 증가된 표준 서양 식단을 모의하도록 마우스에 공급된다. 식단 유도된 비만, 인슐린 무감응 및 증가된 혈청 지질 및 콜레스테롤의 이 모델 및 유사한 모델은 고지혈증, II형 당뇨병, 죽상동맥경화증, 비만, 심혈관 및 간 질병을 포함하는 인간 병리학의 마우스 및 래트 모델로서 사용된다. 그 식단이 NASH 표현형을 향상시키기 위해 보다 죽종형성인 인자(예를 들어, 2% 콜레스테롤 및 12% 포화 지방산)를 포함하도록 "패스트푸드 식단"으로 변할 수 있다고 이해된다. 이 모델은 인간 임상 실험(PPAR 및 FXR 작용제)에서 효율의 훌륭한 예측변수로서 사용되었다. 공복 혈당, 인슐린, 트리글리세라이드, 콜레스테롤, 간지방증, 간 염증의 마커 및 섬유증(콜라겐 검출을 포함)을 포함하는 핵심 종점은 후보 Des1 저해제의 치료 활성을 평가하기 위해 사용되었다. 글루코스 및 인슐린 관용성 연구가 또한 수행될 수 있다. 당화 헤모글로빈은 또한 고혈당증의 보다 만성인 마커로서 측정될 수 있다. 간지방증(지방 간)은 간 절편의 오일 레드 O 염색, 및 간 트리글리세라이드의 정량적 결정에 의해 평가될 수 있다. Des1 저해제는 이 검정에서 효율을 나타내서, 인슐린 감수성을 개선하고/하거나, 혈중 지질을 저하시키고/시키거나, 간지방증의 발병을 감소시키거나 방지하고/하거나, 일반적으로 이상지질혈증, II형 당뇨병, 죽상동맥경화증, 비만, 심혈관 질병, 및/또는 간 질병, 예컨대 NASH 또는 NAFLD와 관련된 병리학의 측정치의 효율을 나타낼 것으로 예상된다. NAFLD/NASH의 경우에, Des1 저해제의 효율이 FXR 작용제, ASK1 저해제, ACC 저해제, PPAR 작용제, 회장 담즙산 수송 저해제, DGAT2 저해제, FGF19 유사체, FGF21 유사체, NLRP3 인플라마솜 저해제, 케토핵스키나제 저해제 및 카스파제 저해제와의 동시투여에 의해 잠재적으로 향상될 수 있다고 또한 이해된다. 2형 당뇨병의 경우에, Des1 저해제의 효율이 메트포르민, GLP-1 유사체, GLP-1 수용체 작용제, DPP-4 저해제, 설포닐우레아, 메글리티딘, PPAR 작용제, SGLT2 저해제 및 인슐린과의 동시투여에 의해 잠재적으로 향상될 수 있다고 이해된다. 이상지질혈증의 경우에, Des1 저해제의 효율이 피브레이트, 니아신, 오메가 3 지방산, 스타틴, 담즙 수치 및 PCSK9 저해제와의 동시투여에 의해 잠재적으로 향상될 수 있다고 또한 이해된다.

[1872] 죽상동맥경화증의 모델에서의 생체 내 활성의 측정:

[1873] 죽상동맥경화증의 핵심 주역 설치류 모델은 고지방 식단이 공급된 ApoE^{-/-}(ApoE 넉아웃) 마우스이고, 이 마우스는 대동맥의 다양한 양태에서 측정될 수 있는 죽상동맥경화성 병변을 발생시킨다. 예로서, 8주령의 수컷 ApoE^{-/-} 마우스는 죽상동맥경화성 병변을 확립하도록 30일 동안 고지방 식단이 공급된다. 동물의 대조군은 고지방 식단 30일 후에 대동맥 병변 상태를 평가하도록 종료되었다. 후속하여, 2개의 마우스 그룹은 다른 60일 동안 표준 식사 식단으로 전환되고, 이 동안에 동물은 비히클, 후보 Des1 저해제 또는 기준 대조군 화합물(예를 들어, 미리오신) 중 어느 하나가 투약된다. 투약 60일 후에, 마우스는 밤새 공복이고, 관류 고정된 대동맥은 복대동맥의 대동맥동, 대동맥궁 및 복강 분기점의 병변 분석이 가능하게 하도록 절제된다. 조직이 베르호프(Verhoeff) 염색으로 처리된 후 이 3가지의 대동맥 부위의 계량형태 분석이 수행된다(Glares et al. (2008) Myriocin slows the progression of established atherosclerotic lesions in apolipoprotein E gene knockout mice. *J. Lipid. Res.* 49, 324-331).

[1874] 본원에 개시된 Des1 저해제는 확립된 동맥경화성 병변의 진행을 방지하거나 이의 회귀를 실행할 것으로 기대된다.

[1875] 시험관 내 세포 항암 활성의 측정:

[1876] PC3 전립선암, MCF7 ER+ 유방암 세포 또는 다양한 다른 암 세포주(10% 소 태아 혈청 및 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는) DMEM에서 배양한다. 동결된 세포 액적을 5 ml의 따뜻한 배지에 재현탁시키고, 200g에서 5분 동안 원심분리한다. 상청액을 흡인시키고, 세포 펠렛을 5 ml의 배지에 재현탁시킨다. 이후, 세포를 5% CO₂로 37

℃에서 조직 배양 플라스크에서 성장시키고, 사용 전 80% 내지 90% 포화상태일 때 4회 계대배양한다. 이후, 세포를 트립신과 5분 동안 항온처리하여 세포 배양 플라스크로부터 분리시킨다. 약물 화합물에 의한 치료 전에, 세포를 96웰 플레이트에서 2,500개의 세포/웰로 플레이팅하고, 전에 24시간 동안 습윤 항온처리기에서 5% CO₂로 37℃에서 항온처리한다. 펜레티나이드(Des1 대조군 저해제) 또는 다양한 시험 물품을 비히클 대조군(0.1%의 최종 DMSO 농도)으로서 DMSO를 사용하여 10 μM 내지 0 μM의 범위의 최종 농도로 배지에 희석한다. 세포 배양 상청액을 흡인시키고, 펜레티나이드 또는 다양한 시험 물품 중 어느 하나를 함유하는 배지로 대체한다. 약물 치료를 2중 웰로 수행한다. 세포를 세포 생존능력의 결정 전에 72시간 동안 습윤 항온처리기에서 5% CO₂로 37℃에서 약물 화합물과 항온처리한다. 화합물과 72시간 동안 항온처리한 후에, 세포 배양 상청액을 이후 웰로부터 흡인시키고, 100 μl의 CellTiter Glo 용액으로 대체한다. 오직 CellTiter 용액을 함유하는 3중 무세포 대조군 웰은 또한 각각의 검정에 포함된다. 이후, 세포를 1시간 습윤 항온처리기에서 5% CO₂로 37℃에서 항온처리하고, 이때 흡광도는 마이크로플레이트 판독기 장치에 의해 490 nm에서 판독된다. (무세포 대조군 웰로부터 취한) 배경 흡광도는 각각의 판독으로부터 공제된다. 세포 생존능력의 억제 백분율을 결정하기 위해, 각각의 약물 치료에 대한 흡광도 판독은 비히클 대조군(0.1% DMSO) 판독의 비율로 표현된다. 각각의 약물 농도에 대해, 평균 (+/- SEM)은 계산되고, GraphPad Prism 또는 다른 적합한 과학 그래핑 패키지를 사용하여 그래프화된다. S자형 곡선은 데이터에 적합화되고, 각각의 화합물의 IC₅₀을 계산하도록 사용된다. 비히클 대조군(0 μM 시험 물품)과 비교하여 적어도 30%의 암 세포 생존능력의 감소는 활성 화합물을 나타내고, 대조군과 비교하여 50%의 감소가 바람직하다. 본원에 개시된 Des1 저해제는 암 세포 생존능력을 감소시키는 데 효과적이고 이로써 암의 치료에 효과인 것으로 예상된다.

[1877] 생체 내 항암 활성의 측정:

[1878] 정위적으로 또는 이소성으로 이식된 면역손상 마우스(예를 들어, 무흉선 누드 마우스)에서의 인간 종양 이종이식편은 후보 항암제의 임상 효율을 예측하기 위한 주역 모델을 나타낸다. 예로서, ER+ 유방암의 경우에, 난소절제술을 한 에스트로겐화 (0.72 mg/60일 17β-에스트라디올(E2) 시간-방출된 sc 펠릿) NU/NU 마우스(약 6주령)는 5 x 10⁶개의 MCF7 세포(ER+ 유방암으로부터 유래된 인간 세포주)가 축적 유방 지방 패드에 주사된다. 종양을 종양 용적((L² · W)/2)이 0.2 cm³에 도달할 때까지 주마다 3회 캘리퍼스로 측정한다. 마우스를 관리 표준 물질(예를 들어, 타목시펜)의 존재 또는 부재 하에 시험 화합물을 갖는 치료 그룹으로 무작위화한다. 활성 Des1 저해제는 28일 치료 기간에 걸쳐 종양 성장 억제 또는 회귀를 나타낼 것으로 기대되고, 이는 시험 화합물의 잠재적인 항암 활성을 나타낸다.

[1879] 또한, 시험 화합물은 완전히 온전한 면역계를 갖는 것의 이익(예를 들어, 결장직장암의 MC38 모델 또는 췌관 선암의 KPC 모델)을 갖도록 다양한 종양의 동계 및/또는 유전자 조작된 마우스 모델에서 잠재적인 항암 활성에 대해 또한 평가될 수 있다. 후보 Des1 저해제는 종양 미세환경에서 면역억제를 초래하고, 이로써 PD1, PD-L1, CTLA-4, CD47 및 OX40을 표적화하는 단일클론 항체 치료제, 및 종양의 면역학적 공격이 가능하게 하도록 면역계를 다시 깨우도록 사용되는 인돌아민-2,3-디옥시시게나제 1 또는 아르기나아제-1을 표적화하는 소분자를 포함하는 다양한 면역 관문 저해제와 상승적 활성을 갖는 다양한 세포 유형(예를 들어, 골수성 유래 억제자 세포, 조절 T 세포)의 활성 및/또는 동원을 억제할 수 있다. 이러한 치료는 항종양 면역력 및 잠재적으로 오래가는 항종양 기억 반응을 생성할 것으로 기대된다.

[1880] 본원에 개시된 Des1 저해제는 암의 치료에서 단일 제제로서 효과적일 뿐만 아니라 표준 관리 치료제와 조합되어 효과적일 것으로 예상된다.

[1881] 남성 섬유증의 생체 내 모델에서의 활성의 측정:

[1882] 마우스에서의 남성 섬유증 막관통 이동 조절제(CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)의 유전자 절제는 환자에서 관찰된 남성 섬유증의 다수의 임상 표출을 개괄하고, 이 질병의 주역적인 약리학 모델이 된다. 세라마이드가 CFTR의 녹아웃(CFTR-KO) 마우스의 폐에서 축적하고 전염증성 환경을 생성하여 폐 아라키돈산(AA - 전염증성 매개자에 대한 지질 전구체) 대 도코사헥사엔산(DHA)의 비를 측정하는 것으로 나타났다. 높은 AA/DHA 비는 전염증성 환경을 나타낸다. 알려진 Des1 저해제인 펜레티나이드는 이전에 CFTR-KO 마우스의 폐에서 이 비를 정상화(그리고 그러므로 염증을 감소)할 뿐만 아니라 슈도모나스 아에루기노사에 의한 감염의 감수성을 감소키는 것으로 나타났다(Guilbault et al. 2009 Cystic fibrosis fatty acid imbalance is linked to ceramide deficiency and corrected by fenretinide. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 41, 100-106; Guilbault et al. 2008 Fenretinide corrects newly found ceramide deficiency in cystic fibrosis. Am. J.

Respir. Cell Mol. Biol. 38, 47-56). 그 결과, 후보 Des1 저해제는 AA/DHA 비, 및 슈도모나스 아에루기노사 시험감염에 대한 염증성 반응 및 이를 제거하는 능력인 핵심 종점을 갖는 낭성 섬유증의 이 CFTR-KO 마우스 모델에서 시험될 수 있다. 장기간, CFTR이 결여된 마우스는 폐 조직에서 하이드록시프로틴의 정량적 평가에 의해 조직학적으로 평가될 수 있는 실질적인 폐 섬유증(예를 들어, 폐 조직의 시리우스 레드 또는 삼색 염색)을 발생시킨다. 본원에 개시된 Des1 저해제는 폐 AA 대 DHA의 비를 정상화하고, 순환 AA 대 DHA의 비를 정상화하고, 폐 염증을 감소시키고, 폐 섬유증을 감소시킬 것으로 기대된다.

[1883] 시험관 내 세포 항섬유증성 활성의 측정:

[1884] 정상 및 SSc(광범위 전신 경화증) 피부 섬유아세포를 10% FBS 및 1% 항생제 항진균성 용액이 보충된 DMEM에서 배양한다. 세포를 37°C에서 12시간 내지 24시간 동안 10 μ M 내지 0 μ M(DMSO 비히클 대조군, 0.1%)의 범위의 농도에서 펜테티나이드(Des1 저해제 대조군 화합물) 및 다양한 시험 물품을 포함하는 특정 치료 전에 24시간 동안 혈청 비함유 배지와 항온처리한다. Smad3(TGF β 경로의 하류 신호전달 중간체), 및 콜라겐(COL1A1)은 전섬유증성 상태의 시험관 내 대리물로 측정된다. 비히클 대조군(0 μ M 시험 물품)과 비교하여 적어도 30%의 감소는 활성 화합물을 나타내고, 대조군과 비교하여 50%의 감소가 바람직하다. 본원에 개시된 Des1 저해제는 섬유증의 측정치 및 마커를 감소시키는 데 효과적인 것으로 예상된다.

[1885] 생체 내 항섬유증성 활성의 측정:

[1886] 폐, 신장, 간 및 피부/결합 조직의 섬유증을 나타내는 것을 포함하는 시험 화합물의 잠재적인 생체 내 항섬유증성 활성을 평가하기 위한 다양한 설치류 모델이 존재한다. 예로서, 간 섬유증의 경우에, 설치류(마우스 또는 래트)에 간독소인 CCl₄를 주사한 후, 동물을 치료 그룹(기준 대조군 화합물로서 피르페니돈을 사용)으로 무작위화하고, CCl₄ 주사 후 6주 내지 8주에 평가한다. 시험 화합물의 잠재적인 치료 효율을 평가하기 위한 간 섬유증의 핵심 측정치는 간 기능 시험(예를 들어, AST, ALT, 빌리루빈), 간에서의 하이드록시프로틴 함량 및 간 조직 절편의 시리우스 레드 염색을 포함한다. 활성 Des1 저해제는 간에서의 시리우스 레드 염색 수준, 및 하이드록시프로틴 수준을 실질적으로 감소시킬 것으로 기대된다. 본원에 개시된 Des1 저해제는 간, 폐, 신장, 심장 및 피부를 포함하는 다양한 장기의 섬유증을 감소시킬 것으로 예상된다.

[1887] 다발성 경화증에서의 질병 변경 활성의 측정:

[1889] *동물이 미엘린 희소돌기신경교 당단백질(MOG)(만성 진행성 모델) 및 프로테오지방단백질(PLP(재발/관해 모델)로 면역화된 것, 및 입양 세포 전달 기술에 의존하는 것을 포함하는 다발성 경화증(MS)의 많은 마우스 모델이 존재한다. 예로서, MOG 만성 진행성 모델의 경우에, 만성 진행성 EAE는 MOG₃₅₋₅₅/CFA 또는 MOG₁₋₁₂₅/CFA의 에멀션에 의한 면역화, 이어서 백일해 독소의 주사 후 C57BL/6 마우스에서 발생한다. 이 모델은 EAE 질병을 예방하거나 완화하는 화합물의 가능성을 시험하도록 사용된다. 이것은 면역화 시간에서부터 투약된 화합물(예방학적 치료), 또는 질병의 과정의 역전 및 EAE 발병 시간에서부터 화합물의 투약에 의한 회복의 촉진(치료학적 치료)의 목표로 실행된다. 이 모델은 연구의 시작 시 10주령 내지 14주령의 암컷 C57BL/6 마우스를 사용한다. 전형적으로, EAE는 면역화 후 8일 내지 18일에 발생한다. EAE는 보통 면역화 후 4주(28일) 뒤에 발생한다. 화합물은 기준 대조군 화합물(예를 들어, 팅글리모드)과 비교하여 질병의 중증도 또는 발생률을 감소시키는 이의 능력에 대해 평가될 수 있다(둘 다 사지 약화/마비 및 행동의 점수화, 및 탈미엘린화의 정도를 포함하는 척수의 조직병리학에 의해). 활성 Des1 저해제는 질병의 중증도(임상 점수), 척수 탈미엘린화의 정도, 척수로의 염증성 세포 침윤물 및 척수에서의 아포토시스 세포의 수를 감소시킬 것으로 기대된다. 활성 Des1 저해제는 팅글리모드(및 다른 스펅고신-1-포스페이트 수용체 조절제), 테리플루노마이드, 디메틸 푸마레이트, PAD4 저해제, 항-CD20 및 항-CD52 mAb, 나탈리주맙, 글라티머 아세테이트 및 인터페론- β 를 포함하는 다발성 경화증을 위한 다른 치료제와 조합될 수 있다. 본원에 개시된 Des1 저해제는 다발성 경화증에서 질병 완화 활성을 갖거나 증상 완화를 제공할 것으로 예상된다.

[1890] 질병 변형 류마티스성 약물(DMARD) 활성의 측정:

[1891] 콜라겐 유도된 관절염(CIA) 모델은 인간 류마티스성 관절염(RA)과의 많은 면역학적 및 병리학적 유사성, 국제화된 구조적 적합 복합체의 관여, 완전한 클래스-II-제한된 T 헬퍼 림프구 활성화 및 조직학적 병변의 유사성 때문에 인간 류마티스성 관절염에서 잠재적인 약물 활성을 연구하기 위한 적합한 모델로 간주된다. RA 환자에서 발견된 것과 유사한 이 CIA 모델의 특징은 (방사선사진에서 볼 수 있는 것처럼) 관절 가장자리에서의 연골 및

골의 미란, 증식성 활액막염, 축성, 골격이 아니라 돌기에서의 소크기 및 중크기의 말초 관절의 대칭 관여를 포함한다. 본원에 개시된 화합물은 문헌[Rosloniec EF et al., "Collagen-Induced Arthritis," *Current Protocols in Immunology*, Unit 15.5 (1993)]에 기재된 프로토콜을 사용하여 자가면역 관절염에 대한 활성(예를 들어, 질병의 중증도 또는 발생률의 감소)에 대해 시험될 수 있다. 화합물은 기준 대조군 화합물(예를 들어, 텍사메타손)과 비교하여 질병의 중증도 또는 발생률을 감소시키는 이의 능력(둘 다 관절의 외부 외관의 검사, 및 조직병리학에 의한 이의 구성의 시험에 의해)에 대해 평가될 수 있다. 활성 Des1 저해제는 콜라겐 유도된 관절염 모델에서 질병의 중증도 및 또는 발생률을 감소시킬 것으로 기대된다. 활성 Des1 저해제는 다양한 진통제(전통적인 NSAID 및 COX2-선택적 저해제를 포함), 스테로이드, 메토타렉세이트, 금염, 하이드록시클로로퀸, PAD4 저해제, 설파살라진, 레플루노마이드, 항-TNF α , 야누스 키나제의 저해제, 아바타셉트, 리톡시맙 및 아나킨라와 조합되어 투여될 수 있다. 본원에 개시된 Des1 저해제는 류마티스성 관절염에서 질병 완화 활성을 갖거나 증상 완화를 제공할 것으로 예상된다.

[1892] 알츠하이머병에서의 활성의 측정

[1893] 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 근위축성 측색 경화증을 포함하는 신경퇴행성 질병의 다양한 동물 모델이 있다. 당해 분야에 알려진 표준 마우스 모델은 PrP 유전자 프로모터의 제어 하에 아밀로이드 전구체 단백질 695의 이중 돌연변이체 형태(KM670/671NL1V717F)를 암호화하는 형질전환인 조기 발병 질병 모델인 TgCRND8이다. 이 마우스는 알츠하이머병의 임상 특징 중 일부를 닮은 피질 $A\beta_{42}$ 및 과인산화된 Tau 단백질을 발생시킨다. 동물은 4달 동안 4주령에 Des1 저해제가 투약된 후, 뇌 세라마이드, $A\beta_{42}$ 및 과인산화된 Tau 단백질이 사후 평가된다. Des1 저해제의 활성은 뇌 세라마이드, 및 잠재적으로 질병을 야기하는 $A\beta_{42}$ 및 과인산화된 Tau 단백질의 수준을 낮출 것으로 기대된다. Des1 저해제는 잠재적으로 콜린에스터라제 저해제 및 메만틴을 포함하는 알츠하이머병을 위한 다른 치료제와 조합되어 투여될 수 있었다. 본원에 개시된 Des1 저해제는 알츠하이머병에서 질병 완화 활성을 갖거나 증상 완화를 제공할 것으로 예상된다.

[1894] 근위축성 측색 경화증에서의 활성의 측정:

[1895] 근위축성 측색 경화증(ALS)의 가장 흔히 사용되는 동물 모델은 환자에서 임상적으로 관찰된 것을 부분적으로 개괄하는 표현형을 갖는 SOD1-G93A 형질전환 마우스이다. 마우스는 몇달 내에 하나 이상의 사지에서 마비를 발생시키고(세로 약력의 감소를 동반), 핵심 질병 종점은 약력, 및 척수에서의 지질 퍼옥시다제 활성(MDA) 및 시상하부에서의 별아교세포증(GFAP)의 검정을 포함한다. 동물은 질병의 초기(약 12주령)에 또는 질병의 후기(18주령 내지 20주령)에 Des1 저해제가 투약된 후, 생애 평가(약력) 및 사후 측정(지질 퍼옥시다제 및 별아교세포증)이 되었다. 활성 화합물은 약력을 증가시키고, 척수에서 지질 퍼옥시다제 활성을 감소시키고, 뇌에서 별아교세포증을 감소시킬 것으로 기대된다. Des1 저해제는 또한 릴루줄 및/또는 에다바론을 포함하는 ALS에 대한 다른 치료제와 조합되어 투약될 수 있다. 본원에 개시된 Des1 저해제는 ALS에서 질병 완화 활성을 갖거나 증상 완화를 제공할 것으로 예상된다.

[1896] 지질 저장 장애의 모델에서의 활성의 측정:

[1897] Des1 저해제가 효과적인 것으로 기대되는 대표적인 지질 저장 장애는 산 세라미다아제(*ASAH1*)로 알려진 리소좀 세라마이드 분해 효소의 활성의 결여에 의해 생긴 파버병이다. *ASAH1* 돌연변이된(예를 들어, P362R은 *ASAH1* 유전자에서 불활성화 점 돌연변이임) 마우스 모델은 파버병의 다수의 핵심 특징을 개괄하고, 약물 후보의 잠재적인 효율을 평가하기 위한 용이하게 이용 가능한 시스템으로 작용한다. 상응하는 대식세포 침윤 및 순환에서 검출 가능한 다양한 사이토카인(예를 들어, MCP1)의 수준의 상승과 함께 특징적으로 세라마이드 과상이 조직에 축적된다. 이 모델에서의 잠재적인 Des1 저해제 활성의 핵심 평가는 간, 비장, 신장 및 심장에서의 세라마이드의 수준; 비장의 질량; 혈장 MCP1 수준; 및 대식세포 침윤을 평가하기 위한 간 및 비장의 조직병리학을 포함한다. Des1 저해제는 또한 효소 대체 치료제예를 들어, 재조합 인간 산 세라미다아제)와 조합되어 투약될 수 있다.

[1898] 울혈성 심부전의 모델에서의 생체 내 활성의 측정:

[1899] Des1 저해제는 허혈에 속발성이고, 당뇨병, 비만 및 지방독성의 심근증과 연관된 것을 포함하는 다양한 유형의 울혈성 심부전에서 효과적인 것으로 기대된다. 산업에서의 대표적인 표준 모델이 마우스에서 수행되어 관상 동맥 및 또는 상행대동맥의 폐색 후 심근에 대한 효과를 조사한다. 간단히 말하면, 허혈 유도된 심부전의 경우에, C47BL/6 마우스의 개흉 후에, 심근경색을 모델링하도록 9-0 프롤렌(prolene)을 좌심방 2 mm 아래에 좌전 하행 관상 동맥 주위에 배치하고 결찰하였다. 마우스를 후속하여 비히클 및 치료 그룹(후보 Des1 저해제를 가짐)으로 무작위화하고, 투약은 총 8주(사용된 Des1 저해제에 따라 매일 1회 또는 2회) 동안 관상 동맥 폐색 전에, 이와

동시에 또는 후에 시작된다. 치료는 심장 기능의 개선(심초음파검사에 의해 측정된 바와 같고, 분획단축률 및 좌심실 이완기말 직경과 같은 측정치를 포함), 및 심장 세라마이드 수준, 염증성 침윤물(대식세포 침윤을 포함), 심장 아폽토시스의 측정치(TUNEL 염색을 포함), 및/또는 섬유증에 의한 심장 개형 내포(콜라겐 수준을 포함)를 포함하는 제거단계(take-down)에서 평가된 종점의 개선을 나타낼 것으로 기대된다. Des1 저해제에 의한 치료가 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB), β -아드레날린성 수용체 차단제(카르베딜롤을 포함), 이노제(푸로세마이드를 포함), 알도스테론 길항제(에플레레논을 포함), 이노트로프(밀리논을 포함), 구아닐레이트 시클라아제 저해제, 및/또는 디곡신을 포함하는 관리 표준 물질과의 동시투여에 의해 개선될 것으로 기대된다.

[1900] 당뇨병성 신장 질병의 모델에서의 생체 내 활성의 측정:

[1901] Des1 저해제는 당뇨병성 신장 질병(DKD 또는 신장병증)의 예방 또는 치료에 효과적일 것으로 기대되고, 그러므로 DKD의 다양한 동물 모델에서 효율을 가질 것이다. 표준 모델은 고혈당증을 유도하면서 신장 손상을 야기하는 췌장 β -세포에 대한 (스트렙토조신, STZ에 의한) 화학 손상에 의존한다. C57BL/6 마우스를 비히클 및 치료 그룹으로 무작위화하고, STZ를 투여(200 mg/kg에서 IP)하여 고혈당증을 유도하고 후속하여 사구체를 손상시킨다. 치료는 STZ 투여 후 최대 4주의 기간 동안 STZ 유도된 신장 손상 전에, 이와 동시에 또는 이에 후속하여 개시되고, 신장 기능(사구체 여과율, BUN 및 크레아티닌의 평가를 포함), 사구체 통합성(알부민뇨/단백뇨) 및 섬유증의 증거(콜라겐 수준을 포함)를 개선할 것으로 기대된다. 게다가, Des1 저해제에 의한 치료가 ACE 저해제, ARB, 콜레스테롤 강하제(스타틴 및/또는 PCSK9 저해제를 포함), 및 골 건강을 위해 인산칼슘 수치를 관리하는 약제(세베라머를 포함)를 포함하는 관리 표준 물질에 의한 동시투여에 의해 개선될 것으로 기대된다.

[1902] 급성 신장 손상의 모델에서의 생체 내 활성의 측정:

[1903] Des1 저해제는 허혈/재관류 및 약물 유도로부터를 포함(화학요법 및 조영제로부터를 포함)하는, 다양한 병인학으로부터의, 급성 신장 손상의 예방 또는 치료에서 효과적일 것으로 기대된다. 급성 신장 손상의 표준 모델은 시스플라틴과 연관된 신독성을 모델링한다. C57BL/6 마우스는 비히클 또는 치료 그룹으로 무작위화되고, 시스플라틴(25 mg/kg)의 복강내 주사 전 48시간에 또는 이와 동시에 시작하여 투약되고, 시스플라틴 주사 후 최대 72 시간 동안 비히클 또는 치료의 매일 1회 또는 2회 투약이 지속된다. Des1 저해제에 의한 치료가 신장 세라마이드 수준에서 시스플라틴 유도된 증가를 감소시키고, (혈액 BUN 및/또는 크레아티닌 수준 및/또는 사구체 여과율에 의해 평가된) 신장 기능을 개선할 것으로 기대된다. Des1 저해제에 의한 치료가 N-아세틸시스테인을 포함하는 관리 표준 물질과의 조합에 의해 개선될 것으로 또한 기대된다.

[1904] 사코페니아의 모델에서의 생체 내 활성의 측정:

[1905] Des1 저해제는 노화, 만성 신장 질병, 악성상태 또는 화학요법을 포함하는 다양한 병인학으로부터 사코페니아의 상황에서 근육량의 보존에 효과적일 것으로 기대된다. 암 악액질 유도된 사코페니아의 표준 모델은 하기와 같다: 0일에, B ALB/c 마우스는 비히클 및 치료 그룹으로 무작위화되고, 거세되고, 옆구리에 5×10^5 개의 C26 마우스 암종 세포가 이식된다. 마우스는 11일에 시작하여 2주 동안 매일 1회 또는 2회 비히클 또는 치료가 투약되고, 제거단계에서 종양 용적 및 체중, 및 거근 항근육량에 대해 3일마다 모니터링된다. Des1 저해제에 의한 치료가 골격근량(예를 들어, 거근 항근육량) 및/또는 체중을 보존할 것으로 기대된다. Des1 저해제에 의한 치료가 테스토스테론, 선택적 안드로겐 수용체 조절제, 그렐린 작용제, 마이오스타틴 항체, 액티빈 IIR 길항제, ACE 저해제, 베타 길항제 및 골격 속근 트로포닌 활성제를 포함하는 다른 물질과 조합되어 개선될 것으로 또한 기대된다.

[1906] 다른 구현 예

[1907] 상기에 제시된 상세한 설명은 본 발명을 실행 시 당업자를 돕도록 제공된다. 그러나, 본원에 기재되고 청구된 개시내용이 본원에 개시된 구체적인 구현 예에 의해 범위가 제한되지 않는데, 왜냐하면 이들 구현 예는 본 발명의 몇몇 양태의 예시로 의도되기 때문이다. 임의의 균등한 구현 예는 본 발명의 범위 내에 있도록 의도된다. 실제로, 본원에 도시되고 기재된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형은 본 발명의 발견의 사상 또는 범위로부터 벗어나지 않는 상기 설명으로부터 당업자에게 명확해질 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 청구항의 범위 내에 해당하도록 의도된다.

[1908] 본원에 인용된 미국 또는 외국의 모든 문헌, 특허 또는 출원은 이로써 그 전문이 본원에 기재된 것처럼 본원에 참조로 포함된다. 어떤 불일치가 생기는 경우, 본원에 문자로 개시된 자료가 지배한다.