(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월30일
(11) 등록번호 10-2724066
(24) 등록일자 2024년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 487/08* (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2020-7014013
(22) 출원일자(국제) 2018년10월25일
심사청구일자 2021년07월27일
(85) 번역문제출일자 2020년05월15일
(65) 공개번호 10-2020-0095467
(43) 공개일자 2020년08월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/079276
(87) 국제공개번호 WO 2019/081637
국제공개일자 2019년05월02일
(30) 우선권주장
62/577,883 2017년10월27일 미국(US)
62/628,313 2018년02월09일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2008540594 A
WO2002102778 A1
WO2016138114 A1
WO2015199206 A1

(73) 특허권자
베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
하이드라 바이오사이언시스, 엘엘씨
미국, 매사추세츠 02478, 벨몬트, 피.오.박스 147, 캉코드 애비뉴 405
(72) 발명자
보이수, 티에리
독일, 55216 인겔하임 암 라인, 빙거 슈트라쎄 173, 게엠베하 코퍼릿 패턴츠, 베링거 인겔하임 인터내셔날 내
고트슐링, 더크
독일, 55216 인겔하임 암 라인, 빙거 슈트라쎄 173, 게엠베하 코퍼릿 패턴츠, 베링거 인겔하임 인터내셔날 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인뉴코리아

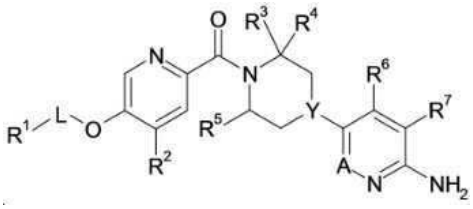
전체 청구항 수 : 총 34 항 심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 **피리딘 카보닐 유도체 및 TRPC6 억제제로서 이의 치료학적 용도**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기식에서

R^1 내지 R^7, A, Y 및 L은 본원에 정의된 바와 같다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 다양한 질환 및 장애의 치료시 이러한 화합물을 사용하는 방법, 이러한 화합물을 제조하기 위한 공정 및 이러한 공정에서 유용한 중간체에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/501 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 487/08 (2013.01)
C07D 498/08 (2013.01)

(72) 발명자
하이네, 니클라우스
독일, 55216 인겔하임 암 라인, 빙거 슈트라쎄 173, 게엠베하 코퍼릿 패턴츠, 베링거 인겔하임 인터내셔날 내
스미스 키난, 라나 루이스
미국, 뉴욕 12570, 포우퀘이그, 그린 스트리트 32
로우, 마이클 디.
미국, 뉴욕 10570, 플레전트빌, 플레전트 애비뉴 10
라자비, 호세인
미국, 커네티컷 06810, 댄베리, 웨스트 레딩 로드 94
살코, 크리스토퍼 로널드
미국, 캘리포니아 94582, 산 레이먼, 메인 브랜치 로드 6264
설프러넌트, 사이먼
캐나다, 퀘벡 제이7쥐 2와이9, 샤블리스 부이스브리안드 1087
타카하시, 히데노리
미국, 뉴욕 12540, 라그랜지빌, 에머 드라이브 68
터너, 마이클 로버트
미국, 커네티컷 06811, 댄베리, 밀 플레인 로드 유닛 5-9 55
우, 싱유안
미국, 메사추세스 02467, 뉴턴, 트래비스 디알. 35

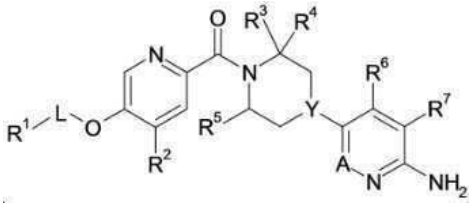
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기식에서,

L은 부재하거나 메틸렌 또는 에틸렌이고;

Y는 CH 또는 N이며;

A는 CH 또는 N이고;

R^1은 할로(halo), C_{3-6}사이클로알킬 및 OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의(optionally) 치환된 C_{1-6}알킬;

CF_3, 할로, C_{3-6}사이클로알킬, OC_{3-6}사이클로알킬, 1 내지 3개의 할로로 임의 치환된 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 페닐; 및

할로 및 1 내지 3개의 할로로 임의 치환된 C_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^2는 H, C_{1-6}알킬, OCF_3, C_{3-6}사이클로알킬, OC_{1-6}알킬, OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^3은 H, C_{1-6}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 여기서 R^3 그룹 중 각각의 C_{1-6}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, OC_{3-6}사이클로알킬은 할로, OH, OC_{1-6}알킬 , SC_{1-6}알킬, $N(C_{1-6}$알킬$)_2$로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환될 수 있고; 여기서 R^3 그룹의 C_{1-6}알킬의 1 내지 3개의 탄소 원자는 NH, $N(C_{1-6}$알킬), O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 모이어티(moiety)로 임의 치환될 수 있으며;

R^4 및 R^5는 H 또는 C_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R^3 및 R^4는 이들이 부착된 원자와 함께 결합(join)하여 N, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 카보사이클릴(carbocyclyl) 환을 형성할 수 있거나;

R^3 및 R^5는 함께 N, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 비사이클릭(bicyclic) 환을 형성할 수 있고;

R^6은 H, C_{1-6}알킬, CN, CF_3, OCF_3, C_{3-6}사이클로알킬, OC_{1-6}알킬, 및 OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^7은 H 및 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1이:

할로, C_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 C_{1-6}알킬;

CF_3, 할로, OC_{3-6}사이클로알킬, 및 1 내지 3개의 할로로 임의 치환된 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 페닐; 및

1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^2가 OC_{1-6}알킬이며;

R^3이 H, 또는 OH 또는 OC_{1-6}알킬로 임의 치환된 C_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^4가 H이며;

R^5가 H이고; 또는

R^3 및 R^4가 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 카보사이클릴 환을 형성할 수 있거나;

R^3 및 R^5가 함께 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 비사이클릭을 형성할 수 있으며;

R^6이 H, C_{1-6}알킬, OC_{1-6}알킬, 및 OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^7이 H 및 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

A가 CH이고 Y는 N이거나;

A가 CH이고 Y는 CH이거나;

A가 N이고 Y는 CH인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1이 CF_3, 할로, OC_{3-6}사이클로알킬, 및 1 내지 3개의 할로로 임의 치환된 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹으로 임의 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^2가 OC_{1-6}알킬이며;

R^3이 H, 또는 OH 또는 OC_{1-6}알킬로 임의 치환된 C_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^4가 H이며;

R^5가 H이고; 또는

R^3 및 R^4가 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 N, O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 카보사이클릴 환을 형성할 수 있거나;

R^3 및 R^5가 함께 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 비사이클릭 환을 형성할 수 있고;

R^6이 H, C_{1-6}알킬, OC_{1-6}알킬, 및 OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^7이 H 및 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1이 CF_3, OCF_3, F, 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹으로 임의 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^2가 메톡시 또는 에톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^3이 H, 2-하이드록시메틸, 메톡시메틸, 1-하이드록시에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^4가 H이고;

R^5가 H이고; 또는

R^3이 에틸이거나, R^3 및 R^4는 결합하여 스피로사이클릭 환을 형성하거나;

R^3이 에틸 또는 메톡시메틸이거나, R^3 및 R^5는 결합하여 비사이클릭 환을 형성하고;

R^6이 H, 메틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 사이클릴프로필옥시(cyclylpropyloxy)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^7이 H 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1이 L과 함께 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 4-이소프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-디플루오로메톡시페닐 4-사이클로프로필옥시페닐, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 2-플루오로벤질, 페닐에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내며;

R^2가 메톡시 또는 에톡시인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

Y가 CH이고 A가 N이며;

R^1이 L과 함께 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 4-이소프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-디플루오로메톡시페닐, 4-사이클로프로폭시페닐, 벤질, 2-플루오로벤질, 페닐에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고;

R^2가 메톡시 또는 에톡시이며;

R^3, R^4 및 R^5가 각각 H이며;

R^6이 H, 메틸, 메톡시 또는 에톡시이고;

R^7이 H인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,

Y가 CH이고 A는 CH이고;

R^1이 L과 함께 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 2-플루오로벤질, 페닐에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내며;

R^2가 메톡시 또는 에톡시이고;

R^3, R^4 및 R^5가 각각 H이며;

R^6이 H, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시이고;

R^7이 H인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서,

Y가 N이고 A는 CH이며;

R^1이 L과 함께 페닐, 및 4-플루오로페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고;

R^2가 메톡시이며;

R^3이 H, 2-하이드록시메틸, 및 하이드록시에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^4가 H이며;

R^5가 H이고; 또는

R^3 및 R^4이 결합하여 스피로사이클릭 환을 형성할 수 있거나;

R^3 및 R^5가 결합하여 비사이클릭 환을 형성할 수 있고;

R^6이 H 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^7이 H인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1이 할로 및 C_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 C_{1-6}알킬이고;

R^2가 OC_{1-6}알킬이며;

R^3, R^4 및 R^5가 각각 H이고;

R^6이 H, C_{1-6}알킬, 및 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^7이 H인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1이 L과 함께 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 2,2-디메틸프로필, 1-메틸사이클로프로필메틸, 1-플루오로메틸사이클로프로필메틸, 1-사이클로프로필에틸, 2-사이클로프로필에틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 2,2-디플루오로사이클로부틸메틸, 3,3-디플루오로사이클로부틸메틸, 3-(트리플루오로메틸)사이클로부틸메틸, 및 3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고;

R^2가 메톡시이며;

R^3, R^4 및 R^5가 각각 H이고;

R^6이 H, 메틸, 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^7이 H인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서,

Y가 CH이고 A가 N이며;

R^1이 L과 함께 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 2,2-디메틸프로필, 1-사이클로프로필에틸 및 2-사이클로프로필에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고;

R^2가 메톡시이며;

R^3, R^4 및 R^5가 각각 H이고;

R^6이 H, 메틸, 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^7이 H인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

Y가 CH이고 A가 CH이고;

R^1이 L과 함께 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 2,2-디메틸프로필, 1-메틸사이클로프로필메틸, 1-플루오로메틸사이클로프로필메틸, 1-사이클로프로필에틸, 2-사이클로프로필에틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 2,2-디플루오로사이클로부틸메틸, 3,3-디플루오로사이클로부틸메틸, 3-(트리플루오로메틸)사이클로부틸메틸, 및 3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내며;

R^2가 메톡시이고;

R^3, R^4 및 R^5가 각각 H이며;

R^6이 H, 메틸, 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^7이 H인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서,

R^3 및 R^4가 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 3-원 카보사이클릴 환을 형성하는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

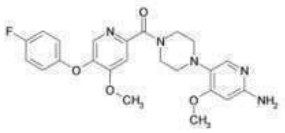
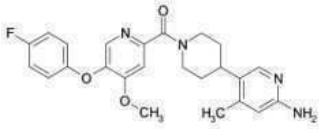
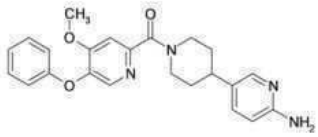
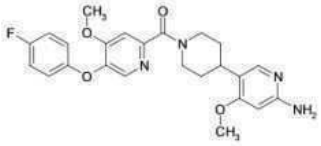
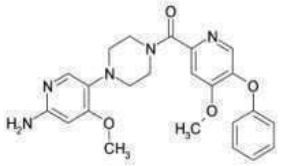
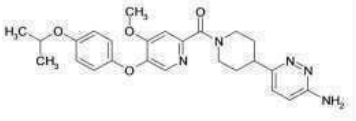
청구항 15

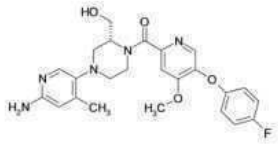
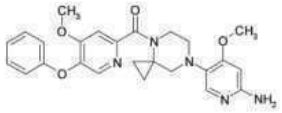
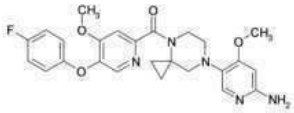
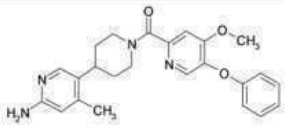
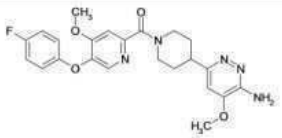
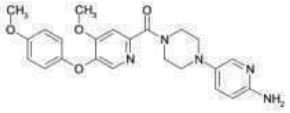
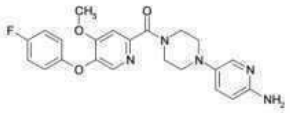
제1항에 있어서,

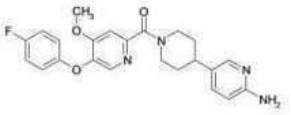
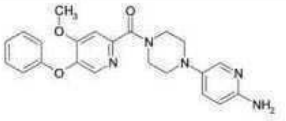
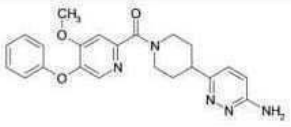
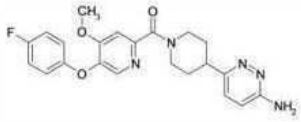
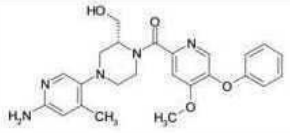
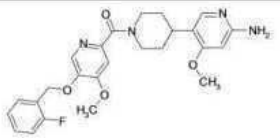
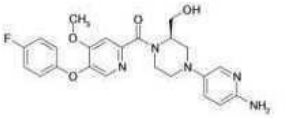
R^3 및 R^5가 함께 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 비사이클릭 환을 형성하는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

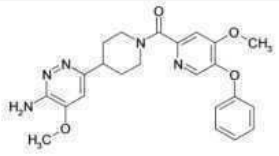
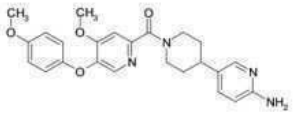
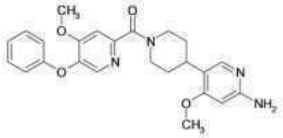
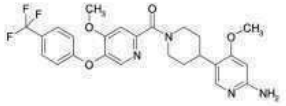
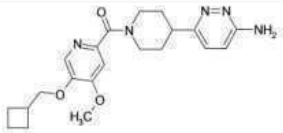
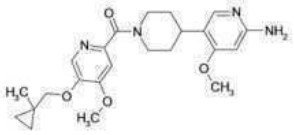
청구항 16

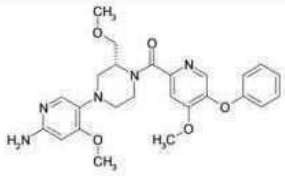
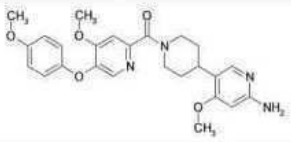
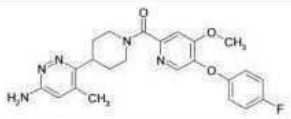
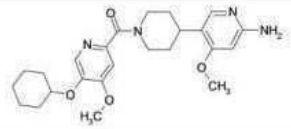
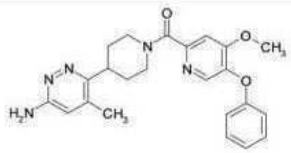
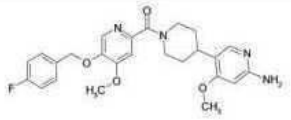
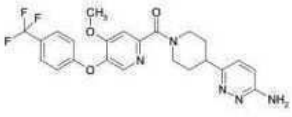
제1항에 있어서, 하기 표에서 화합물 **1** 내지 **95** 중 어느 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

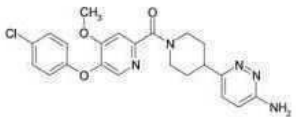
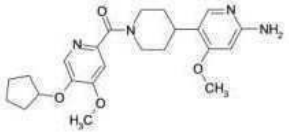
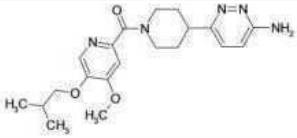
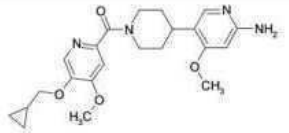
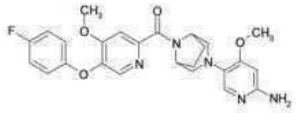
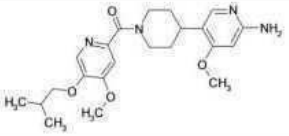
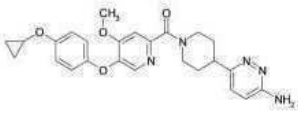
화합물 번호	구조	화합물 번호
1		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
2		(6-아미노-4-메틸-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
3		(6-아미노-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
4		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
5		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
6		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-이소프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

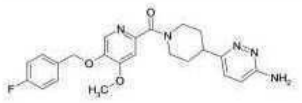
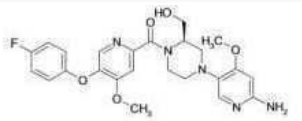
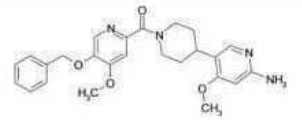
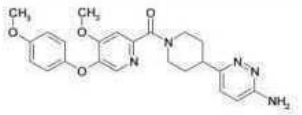
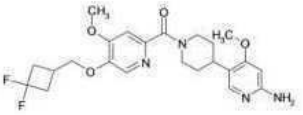
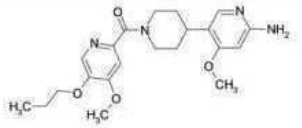
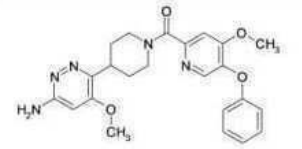
7		[(*R*)-4-(6-아미노-4-메틸-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
8		[7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-4-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
9		[7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-4-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
10		(6-아미노-4-메틸-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
11		[4-(6-아미노-5-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
12		[4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
13		[4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

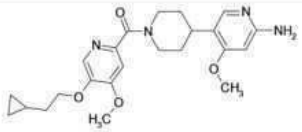
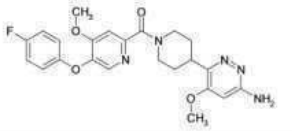
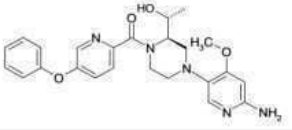
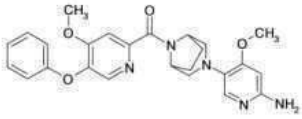
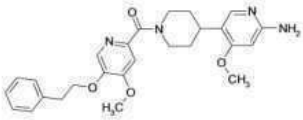
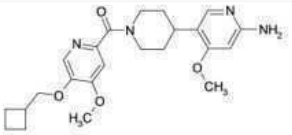
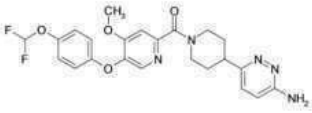
14		(6-아미노-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
15		[4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
16		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
17		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
18		[(*R*)-4-(6-아미노-4-메틸-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
19		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
20		[(*R*)-4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

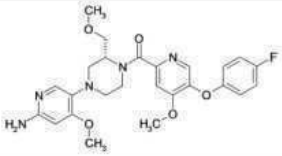
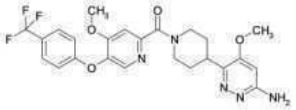
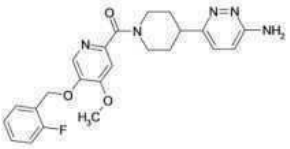
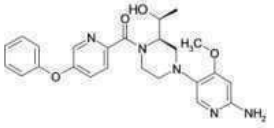
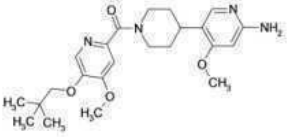
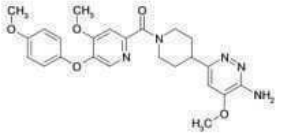
21		[4-(6-아미노-5-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
22		(6-아미노-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
23		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
24		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
25		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(5-사이클로부틸메톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
26		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[4-메톡시-5-(1-메틸-사이클로프로필메톡시)-피리딘-2-일]-메타논

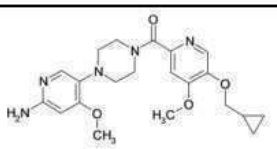
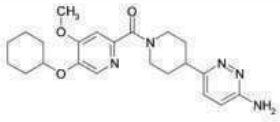
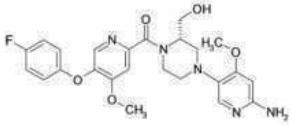
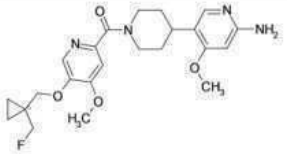
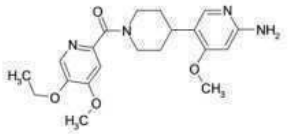
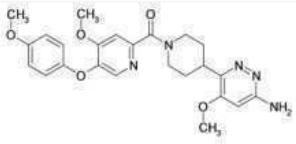
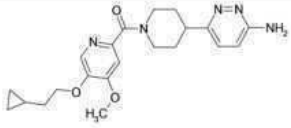
27		[(R)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-메톡시메틸-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
28		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
29		[4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
30		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-사이클로헥실옥시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
31		[4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
32		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(4-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
33		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논

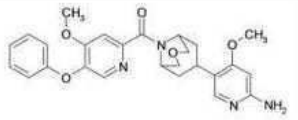
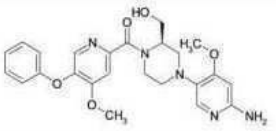
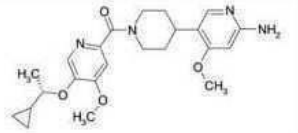
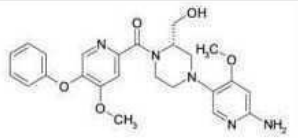
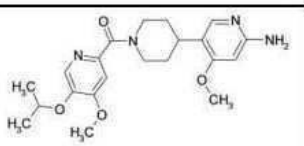
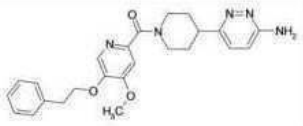
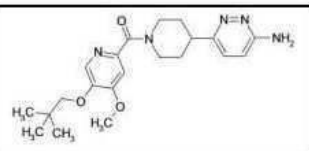
34		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-클로로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
35		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-사이클로펜틸옥시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
36		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(5-이소부톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
37		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-사이클로프로필메톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
38		[3-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3,8-디아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
39		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-이소부톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
40		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-사이클로프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

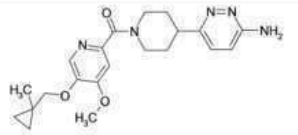
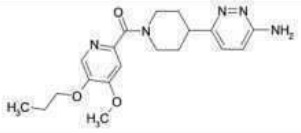
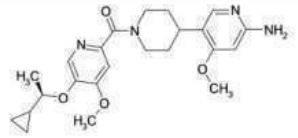
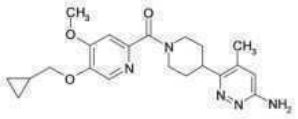
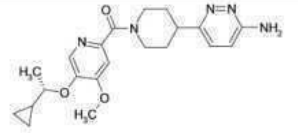
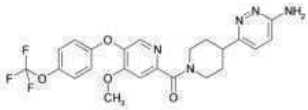
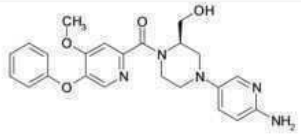
41		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
42		[(*R*)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
43		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-벤질옥시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
44		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
45		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(3,3-디플루오로-사이클로부틸메톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
46		(6-아미노-4-메톡시-3',4',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(4-메톡시-5-프로폭시-피리딘-2-일)-메타논
47		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논

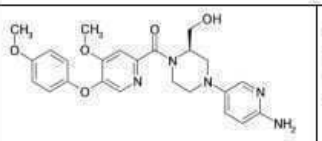
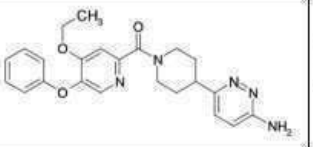
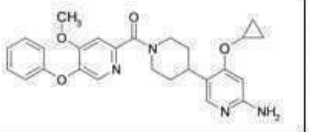
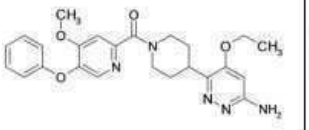
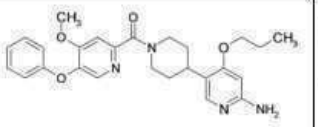
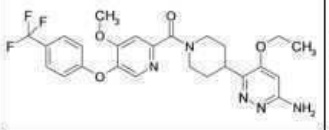
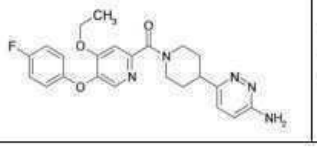
48		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(2-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
49		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
50		(1*R*)-1-[(2*R*)-4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-1-(5-페녹시피리딘-2-카보닐)피페라진-2-일]에탄-1-올
51		[3-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3,8-디아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
52		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(4-메톡시-5-펜에틸옥시-피리딘-2-일)-메타논
53		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-사이클로부틸메톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
54		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-디플루오로메톡시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

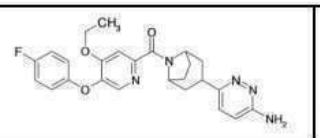
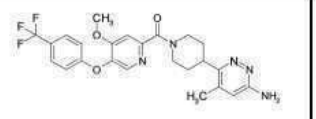
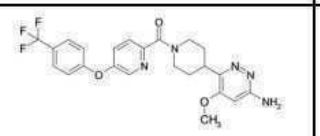
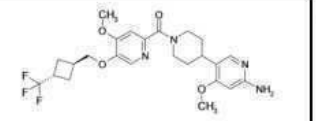
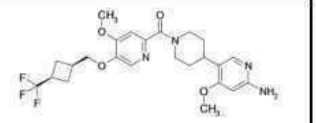
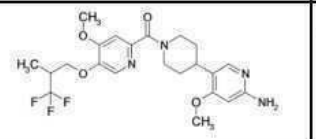
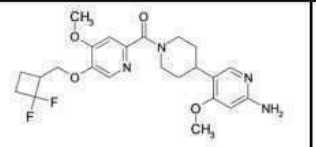
55		[(*R*)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-메톡시메틸-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
56		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
57		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
58		(*1S*)-1-[(*2R*)-4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-1-(5-페녹시피리딘-2-카보닐)피페라진-2-일]에탄-1-올
59		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(2,2-디메틸-프로폭시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
60		[4-(6-아미노-5-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논

61		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-(5-사이클로프로필메톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
62		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(5-사이클로헥실옥시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
63		[(*S*)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
64		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(1-플루오로메틸-사이클로프로필메톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
65		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-에톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
66		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
67		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(2-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

68		[7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3-옥사-9-아자-비사이클로[3.3.1]논-9-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
69		[(*R*)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
70		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-((*S*)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
71		[(*S*)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
72		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-이소프로폭시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
73		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-펜에틸옥시-피리딘-2-일)-메타논
74		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(2,2-디메틸-프로폭시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

75		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(1-메틸-사이클로프로필메톡시)-피리딘-2-일]-메타논
76		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-프로폭시-피리딘-2-일)-메타논
77		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-((*R*)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
78		[4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(5-사이클로프로필메톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
79		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-((*S*)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
80		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
81		[(*R*)-4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논

82		[(*R*)-4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
83		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(페녹시)-4-에톡시-피리딘-2-일]-메타논
84		(6-아미노-4-사이클로프로폭시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
85		[4-(6-아미노-4-에톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
86		(6-아미노-4-프로폭시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
87		5-에톡시-6-(1-{4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)피리다진-3-아민
88		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-에톡시-피리딘-2-일]-메타논

89		[3-(6-아미노-피리다진-3-일)-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일]-[4-에톡시-5-(4-플루오로-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
90		6-(1-{4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)-5-메틸피리다진-3-아민
91		5-메톡시-6-(1-{5-[4-(트리플루오로메틸)-페녹시]-피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)-피리다진-3-아민
92		4-메톡시-5-[1-(4-메톡시-5-{[트랜스-3-(트리플루오로메틸)사이클로부틸]-메톡시}피리딘-2-카보닐)-피페리딘-4-일]피리딘-2-아민
93		4-메톡시-5-[1-(4-메톡시-5-{[(시스-3-(트리플루오로메틸)-사이클로부틸]메톡시}-피리딘-2-카보닐)피페리딘-4-일]피리딘-2-아민
94		4-메톡시-5-(1-{4-메톡시-5-[(2)-3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로폭시]-피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)피리딘-2-아민
95		5-(1-{5-[(2,2-디플루오로사이클로부틸)-메톡시]-4-메톡시-피리딘-2-카보닐}-피페리딘-4-일)-4-메톡시피리딘-2-아민

청구항 17

제1항 또는 제16항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, TRPC6 억제에 의해 완화될 수 있는 질환 또는 장애의 치료시 사용하며,

상기 질환 또는 장애가 심장 비대, 허혈, 허혈성 재관류 손상, 고혈압, 폐 동맥 고혈압, 특발성 폐 동맥 고혈압, 재협착, 만성 폐쇄성 폐 질환, 낭성 섬유증, 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 파킨슨 질환(Parkinson's disease), 헌팅톤 질환(Huntington's disease), 근위축성 측색 경화증(ALS), 외상 유도된 뇌 장애, 천식, 만선 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 골관절염, 염증성 장자병, 다발 경화증, 근 위축증, 듀켄씨 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy), 자간전증 및 임신-유도된 고혈압, 비-알코올성 지방간염, 최소 변화 질환(minimal change disease), 국소 분절 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis; FSGS), 신장 증후군, 당뇨병성 신장병증 또는 당뇨병성 신장 질환(DKD), 만성 신장 질환, 신기능부전, 말기 신장 질환, 허혈 또는 허혈성 재관류 손상, 암, IPF(특발성 폐 섬유증), ARDS(급성 호흡기 질환 증후군), 기종 및 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 약제학적 조성물.

청구항 18

TRPC6 억제에 의해 완화될 수 있는 질환 또는 장애의 치료시 사용하기 위한, 제1항 또는 제16항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 질환 또는 장애가 심장 비대, 허혈, 허혈성 재관류 손상, 고혈압, 폐 동맥 고혈압, 특발성 폐 동맥 고혈압, 재협착, 만성 폐쇄성 폐 질환, 낭성 섬유증, 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 파킨슨 질환(Parkinson's disease), 헌팅톤 질환(Huntington's disease), 근위축성 측색 경화증(ALS), 외상 유도된 뇌 장애, 천식, 만선 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 골관절염, 염증성 장자병, 다발 경화증, 근 위축증, 듀켄씨근이영양증(Duchenne muscular dystrophy), 자간전증 및 임신-유도된 고혈압, 비-알코올성 지방간염, 최소 변화 질환(minimal change disease), 국소 분절 사구체경화증(focal

segmental glomerulosclerosis; FSGS), 신장 증후군, 당뇨병성 신장병증 또는 당뇨병성 신장 질환(DKD), 만성 신장 질환, 신기능부전, 말기 신장 질환, 허혈 또는 허혈성 재관류 손상, 암, IPF(특발성 폐 섬유증), ARDS(급성 호흡기 질환 증후군), 기종 및 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

제1항에 있어서,

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-이소프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-클로로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-사이클로프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-디플루오로메톡시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(페녹시)-4-에톡시-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-에톡시-피리딘-2-일]-메타논;

[4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논,

[4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논,

[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논,

[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논,

[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논,

[4-(6-아미노-4-에톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(페녹시)-피리딘-2-일]-메타논,

5-에톡시-6-(1-{4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)피리다진-3-아민, 및

6-(1-{4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)-5-메틸피리다진-3-아민으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물.

청구항 22

제21항에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 23

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-이소프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논,인 화합물.

청구항 24

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논,인 화합물.

청구항 25

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논,인 화합물.

청구항 26

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-디플루오로메톡시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논,인 화합물.

청구항 27

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논,인 화합물.

청구항 28

[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(페녹시)-4-에톡시-피리딘-2-일]-메타논,인 화합물.

청구항 29

5-에톡시-6-(1-{4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)피리다진-3-아민,인 화합물.

청구항 30

6-(1-{4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)-5-메틸피리다진-3-아민,인 화합물.

청구항 31

[4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논,인 화합물.

청구항 32

[4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논,인 화합물.

청구항 33

[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논,인 화합물.

청구항 34

[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논,인 화합물.

청구항 35

[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논,인

화합물.

청구항 36

[4-(6-아미노-4-에톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(페녹시)-피리딘-2-일]-메타논,인 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 발명의 분야

[0002] 본 발명은 심장 및 호흡기 상태, 신장 질환, 간 질환, 근 위축증, 섬유증 장애, 통증, 허혈 또는 허혈성 재관류 손상, 및 암의 치료 뿐만 아니라, 일시적인 수용체 잠재적인 C6 이온 채널(Transient Receptor Potential C6 ion channel; TRPC6)을 억제하기 위한 약제학적 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 배경

[0004] 다양한 이온 채널 단백질이 세포막을 통과하는 이온 플럭스(ion flux)를 매개하기 위해 존재한다. 이온 채널 단백질의 적절한 발현 및 기능은 세포 기능, 세포내 통신 등의 유지에 필수적이다. 세포 항상성을 달성하는 중요한 국면은 발달 동안 및 다수의 자극에 대한 반응시 다양한 세포형에서 적절한 이온 농도의 유지이다. 다수의 다양한 유형의 이온 채널은 이온을 혈장 막을 통과하여 세포내로 및 세포 밖으로 이동시킴으로써, 및 세포내에서 예를 들면, 소포체, 근소포체, 미토콘드리아 및 세포이물 흡수기관, 예를 들면, 엔도솜(endosome) 및 라이소좀(lysosome)을 포함하는 세포내 기관의 막을 통과하여 이온을 이동시킴으로써 세포 항상성을 유지하는 작용을 한다. 다수의 질환은 막 전위의 조절장애 또는 비정상적인 칼슘 핸들링의 결과이다. 세포내에서 막 전위 및 이온 플럭스를 조절하는데 있어서 이온 채널의 중심적인 중요성을 고려할 때, 특수한 이온 채널을 촉진하거나 억제할 수 있는 제제의 확인은 연구 도구로서 및 가능한 치료제로서 매우 관심이 있다.

[0005] 하나의 이러한 채널은 일시적인 수용체 전위(Transient Receptor Potential) C6(TRPC6) 채널이다. TRPC6은 TRP 이온 채널의 보다 큰 계열에 속한다(참고: Desai et al., 2005 Eur J Physiol 451:11-18; Clapham et al., 2001 Nat Neurosci 2:387-396; Clapham, 2003 Nature 426: 517-524; Clapham et al., 2002 IUPHAR Compendium). TRPC6는 칼슘 투과성 채널, 구체적으로 비-선택적인 칼슘 투과성 양이온 채널이다. 칼슘 이온 외에도, TRPC6 채널은 다른 양이온, 예를 들면, 나트륨에 대해 투과성이다. 따라서, TRPC6 채널은 세포내 칼슘 농도 뿐 아니라, 칼슘 및 나트륨 이온을 포함하는 양이온의 플럭스를 조절함으로써 막 전위를 조절한다. 다른 것들 중에서도, TRPC6과 같은 비-선택적인 양이온 채널은 칼슘 이온 플럭스를 조절하지만, 이들은 전압-게이트된 칼슘 채널과는 기계적으로 구별된다. 일반적으로, 전압-게이트된 칼슘 채널은 막을 통과하는 전위 차이의 탈분극화에 반응하여 열려서 세포외 매질로부터 칼슘의 유입 및 세포내 칼슘 수준 또는 농도에서 신속한 증가를 허용한다. 대조적으로, 비-선택적인 양이온 채널, 예를 들어, TRPC6은 일반적으로 신호 형질도입 게이트되고(signal transduction gated), 장기-지속되며, 이온 농도에서 신속한 변화를 거의 생산하지 않는다. 이들은 제2의 전령인자인, 디아실글리세롤의 생산에 대한 반응시 증가된 활성을 나타낸다(Hofmann et al., 1999). 또한, TRPC6은 압력에 있어서의 변화에 반응할 수 있다. 이러한 기계적 차이는 전압-게이트된 및 양이온 투과성 채널 중에서 구조적 차이에 의해 달성된다. 따라서, 많은 다양한 채널이 다양한 세포 유형에서 및 다수의 자극에 대한 반응시 이온 플럭스 및 막 전위를 조절하는데 작용하지만, 상이한 부류의 이온 채널 중에서 유의적인 구조적, 기능적, 및 기계적 차이를 인식하는 것이 중요하다.

[0006] TRPC6 기능은 다른 것들 중에서도 근원성 긴장(myogenic tone)의 조절과 관련되어 왔다. TRPC6은 평활근 세포, 혈관 평활근 세포, 심근세포, 폐 동맥, 대동맥, 심장, 간, 뇌, 및 신장에서 고도로 발현된다. TRPC6의 발현은, 녹-아웃 마우스(knock-out mouse)에서 및 배양물 속의 세포에서 수행된 실험과 함께, TRPC6이 고혈압 및 다른 심장 및 혈관 상태인, 자간전증의 치료를 위한 유용한 표적을 제공할 수 있음을 시사하고 있다.

[0007] 사람 TRPC6 채널에서의 돌연변이는 국소 분절 사구체경화증(focal segmental glomerulsclerosis: FSGS)을 유발할 수 있다(Winn et al., 2005, Reiser et al., 2005). 기능의 획득(gain-of-function)인 것으로 보고된 이러한 돌연변이(Reiser et al., 2005)는 질환을 유발하기에 충분하다. 또한, 상승된 TRPC6 발현은 신 증후군, 최소

변화 질환(minimal change disease), 및 당뇨병성 망막병증(Moller et al., 2006, Ilatovskaya et al., 2013, Thilo et al., 2011)., 또는 다른 신장 상태와 관련되어 왔다.

[0008] 이의 발현 및 이를 TGF-B 신호전달에 연관시키는 작업을 기반으로, TRPC6은 또한 호흡 상태, 재협착, 간 질환, 근 위축증, 섬유증 장애, 통증, 허혈 및 허혈성 재관류 손상, 및 특정 형태의 암에서 중요한 것으로 고려된다.

[0009] 유(Yue) 등은 특발성 폐 종맥 고혈압(IPAH)을 초래할 수 있는 폐 동맥 평활근 세포 증식을 매개하는데 있어서의 역활에 대해 TRPC6 채널을 연구하였다. 과도한 폐 평활근 세포(PASMC) 증식에 의해 유발된 폐 혈관 익상근 비대(pulmonary vascular medial hypertrophy; PASMC)는 IPAH를 지닌 환자에서 상승된 폐 혈관 내성에 대한 주요 원인이다. 저자들은 건강한 폐 조직으로부터의 PASMC 내에서 TRPC6이 고도로 발현되었으며 TRPC3은 최소로 발현되었음을 발견하였다. 그러나, IPAH 환자로부터의 폐 조직에서, TRPC3 및 TRPC6의 mRNA 및 단백질 발현은 정상 혈압 환자에서의 것과 비교하여 유의적으로 상승하였다. 더욱이, IPAH 환자로부터 유래된 PASMC 세포의 증식은 TRPC6 siRNA와의 항온처리 후 현저히 감소하였다. 이러한 결과를 기반으로, 저자들은 TRPC6이 적절한 PASMC 증식을 매개하는데 중요할 수 있으며, TRPC6의 조절장애가 증가된 PASMC 증식 및 IPAH 환자에서 관찰된 폐 혈관 익상근 비대를 초래할 수 있다고 결론지었다(Yu et al., 2004 Proc Natl Acad Sci 101(38):13861-6). 더욱이 IPAH 환자에서 발현을 증가시키는 TRPC6의 프로모터에 있어서 단일-뉴클레오타이드 다형성(polymorphism)의 빈도가 정상의 대상체와 비교하는 경우 유의적으로 더 높았다는 관찰에 의해 뒷받침된다(Yue, et al., 2009 Circulation 119: 2313-22).

[0010] IPAH에서 TRPC6 조절장애와 연루된 추가의 증거는 IPAH를 치료하기 위해 임상적으로 사용되었던, 이중 엔도텔린 수용체 차단제인, 보센탄의 연구로부터 유래한다. 이러한 억제제는 PASMC의 증식을 감소시키지만, 이것이 발생하는 메카니즘은 명확하지 않다. 흥미롭게도, 보센탄은 PASMC의 증식을 증가시킬 뿐 아니라 IPAH 환자의 폐 조직에서 TRPC6의 발현을 감소시킨다(Kunichika et al., 2004 Am J Respir Crit Care Med 170(10):1101-7).

[0011] 랫트에 대한 담배 연기(cigarette smoke; CS)의 만성적인 노출은 멀리있는 폐 동맥에서 TRPC6 mRNA 및 단백질 발현의 증가를 초래하였고 유사한 효과가 시험관내에서(in vitro) PASMC를 사용하여 관찰되었다. 배양된 랫트 PASMC의 니코틴 처리는 TRPC6 발현을 상향조절하였고 세포내 칼슘 수준을 증가시켰으며, 이들 둘 다는 TRPC6 siRNA 사일런싱(silencing)에 의해 감소되었다(Wang et al., 2014 Am J Physiol Cell Physiol 306:C364-73). 이러한 결과는 CS-유도된 폐 손상에서 TRPC6에 대한 역활을 시사한다.

[0012] 증거는 추가의 폐 장애에서 TRPC6의 역활을 뒷받침한다. 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)를 지닌 환자로부터의 폐포 대식구에서, TRPC6 발현은 대조군과 비교하여 상승되는 것으로 밝혀졌다(Finney-Hayward et al., 2010 Am J Respir Cell Mol Biol 43:296-304). 사람 낭성 섬유증 상피 세포에서, TRPC6-매개된 칼슘 유입은 비정상적으로 증가하며 점액의 과분비에 기여할 수 있다. siRNA-TRPC6은 이러한 비정상적인 칼슘 유입을 감소시킬 수 있다(Antigny et al. 2011 Am J Resp Cell Mol Biol, 44:83-90). 마우스 폐 섬유아세포에서, PDGF의 전-섬유성 활성은 TRPC6의 활성화에 의존적이며, TRPC6 억제가 폐 섬유증을 감소킬 수 있음을 시사한다(Lei et al., 2014 Biomaterials 35:2868-77). 폐 내피 세포 기능에 있어서 TRPC6의 역활은 허혈-재관류 유도된 부종 및 지다당류-유도된 염증의 마우스 폐 모델에서 입증되었으며 여기서 TRPC6 결핍증은 내피 장벽 기능을 보존함으로써 급성 폐 손상을 감소시킬 수 있었다(Weissmann et al., 2011 Nat Comm, 3:649-58 및 Tauseef et al., 2012 J Exp Med 209:1953-68).

[0013] 최근의 연구는 또한 다른 심장 상태, 예를 들면, 심장 비대에서 TRPC6의 역활과 연관되어 있다. 확장된 심장근육병증을 지닌 환자의 심장은 정상 심장과 비교하여 상승된 TRPC6 mRNA 발현을 갖는다(Kuwahara et al., 2006 J Clin Invest 116:3114-26). 심장 비대의 마우스 모델에서, TRPC6 심장 mRNA 수준은 압력 오버로드(pressure overload)(Kuwahara et al., 2006 J Clin Invest 116:3114-26), 만성 이소프로테레놀 처리(Xie et al., 2012 Nat Commun 3:1238), 및 부분 신장절제에 의해 유도된 요독성 심근병증(Xie et al., 2015 J Am Soc Nephrol 26:1150-60)에 의해 상승된다. 더욱이, 유전자이식 마우스의 심근세포에서 TRPC6의 심장-특이적인 과발현은 심장 비대 및 조기성숙 사멸을 유도하였다(Kuwahara et al., 2006 J Clin Invest 116:3114-26).

[0014] 우(Wu) 및 공동연구자들은 심장-특이적인 양식으로 우성-음성(dominant-negative) TRPC6을 발현하는 유전자이식 마우스가 뉴로엔도크린 효능제 주입 또는 압력-오버로드 자극 후 약화된 심장 비대 반응을 가졌으며, 이는 TRPC6가 비대의 필수 매개인자인 채널 복합체의 성분임을 나타낸다(Wu et al., 2010 Proc Natl Acad Sci. 107:7000-05). TRPC6을 표적화하는 소 분자 약물은 또한 최근에 심장 상태를 치료하는데 있어 가능성을 나타내기 시작하였다. 예를 들면, 서(Seo) 및 공동연구자들은 TRPC6 및 TRPC3 길항제(GSK2332255B 및 GSK833503A)가 신생아 및 성인 심장 근세포에서 세포 비대 신호전달의 용량-의존적인 억제를 나타내었음을 입증하였다(Seo et

al., 2014 Proc Natl Acad Sci 111:1551-1556). 유사하게, TRPC6이 결핍된 마우스는 이소프로테레놀-유도된 심장 비대로부터 보호되었다(Xie et al., 2012 Nat Commun 3:1238).

[0015] TRPC6 활성을 감소시키는 것은 심혈관 질환의 치료에 대해 유리할 수 있다. 시험관내에서, 아테로프론 전단 스트레스(atheroprone shear stress)는 죽상경화증보호 유동 상태(atheroprotective flow condition)와 비교하는 경우 사람 혈관 내피 세포(EC)내에서 증가된 TRPC6 mRNA 수준을 유도한다(Thilo, et al., 2012 Hypertension 59:1232-40). EC 이동은 동맥 손상 후 치유에 중요하며, EC 이동의 라이소포스파티딜콜린-매개된 억제는 TRPC6 결핍된 마우스에서 시험관내 예방되었다. 또한, 경동맥 손상과 조합된 고 콜레스테롤은 야생형 대조군과 비교하여 TRPC6 결핍된 마우스에서 치유를 악화시키지 않았다(Rosembaum et al., 2015 J Vasc Surg 62:1040-47 및 Chaudhuri et al., 2008 Mol Biol Cell 19: 3203-11). 유사하게, 생체외(ex vivo)에서 사람 내부 포유동물 동맥의 벌룬 확장-유도된 손상(balloon dilatation-induced injury)은 확장되지 않은 동맥과 비교하여 증가된 TRPC6 mRNA 수준을 생성하였다(Bergdahl et al., 2005 Am J Physiol Cell Physiol 288:C872-80). 내피 세포의 세포자멸사는 죽상경화성 병변의 개시 및 진행과 관련되어 있으며, 사람 대동맥 EC의 산화된 저-밀도 지단백질-유도된 세포자멸사는 TRPC6에 의존하는 것으로 입증되었다(Zhang et al., 2015 Sci Rep 5:9401-10). 전뇌 허혈의 랫트 모델에서, TRPC6 mRNA 수준은 혈관 SMC에서 증가되었으며 감소된 뇌 혈류와 관련되었다(Johannson et al., 2015 Acta Physiol 214:376-89).

[0016] 라이저(Reiser), 윈(Winn), 및 슐뢴도르프(Schloendorff)에 의한 연구는 FSGS에서의 원인으로서 환자에서 TRPC6내 돌연변이를 확인하였다(Reiser et al., 2005 Nature Genet 37:739-744; Winn et al., 2005 Science 308:1801-1804; Schloendorff et al., 2009 Am J Physiol Cell Physiol 296:C558-69). 후속적인 연구는 스테로이드-내성 신장 증후군과 관련된 추가의 TRPC6 돌연변이를 확인하였다(C. Sadowski et al., 2014 J Am Soc Nephrol 26:1279-89). 추가의 연구는 TRPC6이 활성화된 T 세포 활성화의 칼슘 유입 및 핵 인자를 조절함으로써 정상의 족세포 기능에 있어 중요하며 여기서 채널을 통한 상승된 전류는 신장 손상 및 단백뇨의 유도와 관련되어 있음을 입증하였다(Moller et al., 2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36 및 Schlondorff et al., 2009 Am J Physiol Cell Physiol 296:C558-69). 기능 돌연변이의 획득 이외에, TRPC6의 발현은 FSGS, 최소 변화 질환, 막성 사구체신염, 및 당뇨병성 신장병증을 포함하는 사람 만성 신장 질환(Moller et al., 2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36 및 Thilo et al., 2011 Nephrol. Dial. Transplant 27:921-9) 뿐만 아니라 발세포 손상의 마우스 모델(Moller et al., 2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36)에서 상승됨을 나타내었다. TRPC6 결핍성 마우스는 감소된 안지오텐신 II(Ang II)-유도된 단백뇨증을 가지고(Eckel et al., 2011 J Am Soc Nephrol 22:526-35), 반면에 마우스에서 사람 GoF 돌연변이의 유전자도입된 발세포-특이적인 발현은 단백뇨증 및 사구체 병변을 유도(Krall et al., 2010 PLoS ONE e12859 및 Canales et al., 2015 Brit J Medicine Med Res 5:1198-1212)하는 것으로 입증되었다. 결과적으로, TRPC6의 억제는 만성 신장 질환의 치료에 유용할 수 있다. 이러한 발견은 TRPC6이 일반적으로 적절한 신장 기능을 유지하는데 작용할 뿐 아니라, TRPC6을 FSGS의 적어도 특정 경우의 특수한 원인으로서 연관되어 있음을 시사한다. 신장 기능에서 TRPC6의 유사 역활을 기반으로, TRPC6 억제제 화합물은 TRPC6 기능장애에 의해 유발된(전체적으로 또는 부분적으로) 만성 신장 질환 또는 상태를 치료하거나 완화시키는데 사용될 수 있다. 또한, TRPC6 억제제 화합물은 질환의 원인과는 상관없이, 신장 질환의 증상(예컨대, 고혈압, 단백뇨 등)의 증상을 치료하거나 완화시키는데 사용될 수 있다.

[0017] TRPC6은 임신 동안 자궁근 및 태반에서 발현된다(Ku et al., 2006 J Soc Gynecol Investig 13:217-225; Clarson et al., 2003 J Physiol 550:515-528). 따라서 TRPC6은 태반에서 적절한 근원성 긴장을 유지시키고/시키거나 임신 동안 적절한 태아 및 모계 혈압을 유지하는데 기여할 수 있다.

[0018] 최근의 증거는 특정 형태의 암에서 TRPC6과 연관된 것으로 드러났다. 몇가지 그룹은 TRPC6 발현이 뇌암의 가장 흔하고 치유할 수 없는 유형인, 다형성 교아종(gliobastoma multiforme)을 지닌 환자로부터 취한 세포내에서 상승되는 것으로 확립되었다(Chigurupati, et al., 2010 Cancer Res, 70:418-427; Ding et al., 2010 J Natl Cancer Inst. 102:1052-1068). 유사하게, 딩(Ding) 등은 사람 신경교종 세포내에서 TRPC6의 상승된 수준, 및 약리학적으로 또는 시험관내에서 우성-음성 돌연변이체 억제된 세포 성장을 갖는 TRPC6의 억제를 발견하였다. 사람 신경교종의 2개의 이종이식체 모델에서, 피하 또는 두개내 이식 전에 종양 세포내에서 우성-음성 TRPC6의 렌티바이러스-매개된 발현은 대조군과 비교하여 종양 용적을 감소시켰다(Ding et al., J. Natl. Cancer Inst. 2010, 102, 1052-1068). TRPC6의 증가된 수준은 또한 다른 것들 중에서도, 자궁경부암(Wan et al, 2012 Onco Targets Ther 5:171-176), 유방암(Dhennin-Duthille et al., 2011 Cell Physiol Biochem 28:813-822), 신장 세포 암종(Song et al, 2013 Mol Biol Rep 40:5115-5122), 머리 및 목 평편세포 암종(de Quiros, et al. 2013 BMC Cancer 13:116-127), 및 식도 편평 세포 암종(Zhang et al., 2013 Med Oncol 30:607)과 관련된 것으로 밝

혀졌다. 간세포 암종 세포에서, 독소루비신, 저산소증, 및 이온화 방사선은 TRPC6 mRNA 발현을 증가시켰음이 입증되었으며, TRPC6는 비-포함된 조직내에서보다 종양 조직에서 더 높은 수준으로 발견된다. 상승된 TRPC6은 시험관내에서 TRPC6 RNA 사일런싱(silencing)에 의해 감소된 약물 내성과 관련되었다. 마우스 피하 이종이식체 모델에서 이식 전 TRPC6 특이적인 짧은 헤어피(hairpin) RNA의 Huh7 종양 세포 내로의 렌티바이러스성 전달은 종양 성장을 감소시켰으며 독소루비신에 대해 종양을 감작화시켰다(Wen et al., 2016 Sci Rep 6:23269). 이러한 발견은 TRPC6이 암 치료용으로 촉망되는 치료 표적일 수 있음을 시사한다.

[0019] 비-알코올성 지방간염을 포함하는 간 질환은 TRPC6 활성을 감소시킴으로써 치료될 수 있다. 저산소증은 정상산소군 상태와 비교하여 사람 간 성 별 세포주(hepatic stellate cell line)에서 TRPC6 발현을 증가시켰다. 이러한 세포를 사용하여, TRPC6 RNA 사일런싱(silencing)은 알파 평활근 액틴 및 콜라겐 1A1에 대한 전사체를 하향-조절하였으며, 이들 둘 다는 저산소증에 대한 반응시, 섬유증과 관련되어 있다(Iyer et al., 2015 Exp Cell Res 336:66-75).

[0020] TRPC6의 억제는 듀켄씨 근 이영양증(Duchenne muscular dystrophy; DMD)을 지닌 환자에게 이점을 제공할 수 있다. 단리된 심근세포를 사용하는 DMD의 mdx/utrn+/- 모델에서, TRPC6 결핍증은 야생형 TRPC6 유전자를 지닌 마우스와 비교하는 경우 스트레스-자극된 수축력 및 정상에 대한 칼슘 일시적인 반응을 회복하였으며, 이는 TRPC6 억제가 DMD 환자에서 심장 기능을 보존할 것임을 시사한다(Seo et al., 2014 Circ Res 114:823-32).

[0021] 섬유증 장애는 TRPC6 억제제로 치료될 수 있다. TRPC6의 과발현은 근섬유아세포 활성화를 유도하였지만 TRPC6의 결실은 형질전환 성장 인자 베타-유도된 근섬유아세포 형질전환을 감소시켰다. 더욱이, TRPC6 결핍성 마우스는 감소된 피부 및 심장 상처 치유를 입증하였다(Davis et al., 2012 Dev Cell 23:705-15).

[0022] TRPC6 억제제는 통증의 치료에 유용할 수 있다. TRPC6 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 척추 전달은 전임상 통증 모델에서 기계적, 저긴장성, 및 열적 자극에 의해 유도된 통각과민증을 감소시켰다(Alessandri-Haber et al., 2009 J Neurosci 29:6217-28).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0023] TRPC6의 기능을 조절하는 것은 칼슘 항상성, 나트륨 항상성, 세포내 칼슘 수준, 막 분극화(membrane polarization)(휴지 막 전위(resting membrane potential)), 및/또는 세포내 양이온 수준을 조절하기 위한 수단을 제공한다. 하나 이상의 TRPC6 기능을 조절할 수 있는 화합물은 칼슘 항상성을 유지하고/하거나; 나트륨 항상성을 유지하고/하거나; 세포내 칼슘 수준을 조절하고/하거나; 막 분극화(막 전위)를 조절하고/하거나; 양이온 수준을 조절하고/하거나; 칼슘 항상성, 나트륨 항상성, 칼슘 또는 나트륨 항상성장애(dyshomeostasis), 또는 막 분극화/과분극화(저 및 과민감성 포함)과 관련된 질환, 장애, 또는 상태를 치료 또는 예방하고/하거나, TRPC6 발현 또는 기능의 조절 또는 조절장애와 관련된 질환, 장애, 또는 상태를 치료 또는 예방하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는 많은 양태에서 유용하다.

[0024] TRPC6을 조절함으로써 완화될 수 있는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 고도로 선택적인 TRPC6 길항제에 대한 요구가 존재한다.

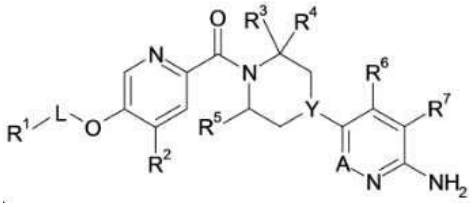
과제의 해결 수단

[0025] **발명의 간단한 요약**

[0026] 본 발명은 TRPC6을 조절함으로써 고혈압, 자간전증, 재협착, 심장 또는 호흡 상태, 신장 질환, 간 질환, 근 위축증, 섬유성 장애, 통증, 허혈 또는 허혈성 재관류 손상, 및 암을 포함하는 TRPC6을 조절함으로써 완화시킬 수 있는 다양한 질환 및 장애를 치료하는데 유용한 신규 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 다양한 질환 및 장애의 치료시 이러한 화합물을 사용하는 방법, 이러한 화합물을 제조하는 공정 및 이러한 공정에서 유용한 중간체에 관한 것이다.

[0027] 일 구현예(구현예 1)에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0028] [화학식 I]



[0029]

[0030] 상기식에서,

[0031] L은 부재하거나 메틸렌 또는 에틸렌이고;

[0032] Y는 CH 또는 N이며;

[0033] A는 CH 또는 N이고;

[0034] R^1은 할로, C_{3-6}사이클로알킬 및 OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 C_{1-6}알킬;

[0035] CF_3, 할로, C_{3-6}사이클로알킬, OC_{3-6}사이클로알킬, 1 내지 3개의 할로로 임의 치환된 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 페닐; 및

[0036] 할로 및 1 내지 3개의 할로로 임의 치환된 C_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0037] R^2는 H, C_{1-6}알킬, OCF_3, C_{3-6}사이클로알킬, OC_{1-6}알킬, OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0038] R^3은 H, C_{1-6}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 여기서 R^3 그룹 중 각각의 C_{1-6}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, OC_{3-6}사이클로알킬은 할로, OH, OC_{1-6}알킬, SC_{1-6}알킬, $N(C_{1-6}$알킬$)_2$로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환될 수 있고; 여기서 R^3 그룹의 C_{1-6}알킬의 1 내지 3개의 탄소 원자는 NH, $N(C_{1-6}$알킬), O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 모이어티(moiety)로 임의 치환될 수 있으며;

[0039] R^4 및 R^5는 H 또는 C_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0040] R^3 및 R^4는 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 N, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 카보사이클릴 환을 형성할 수 있거나;

[0041] R^3 및 R^5는 함께 N, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 비사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0042] R^6은 H, C_{1-6}알킬, CN, CF_3, OCF_3, C_{3-6}사이클로알킬, OC_{1-6}알킬, 및 OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0043] R^7은 H 및 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0044] 다른 구현예(구현예 2)에서, 본 발명은 상기 제1 구현예에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0045] R^1은:

[0046] 할로, C_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 C_{1-6}알킬;

[0047] CF_3, 할로, OC_{3-6}사이클로알킬, 및 1 내지 3개의 할로로 임의 치환된 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 페닐; 및

[0048] 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0049] R^2는 OC_{1-6}알킬이며;

[0050] R^3은 H, 또는 OH 또는 OC_{1-6}알킬로 임의 치환된 C_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0051] R^4는 H이며;

[0052] R^5는 H이고;

[0053] R^3 및 R^4는 이들이 부착된 원자와 함께 결합하여 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 카보사이클릴 환을 형성할 수 있거나;

[0054] R^3 및 R^5는 함께 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 비사이클릭을 형성할 수 있으며;

[0055] R^6은 H, C_{1-6}알킬, OC_{1-6}알킬, 및 OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0056] R^7은 H 및 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0057] 다른 구현예(구현예 3)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 또는 2에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0058] A는 CH이고 Y는 N이거나;

[0059] A는 CH이고 Y는 CH이거나;

[0060] A는 N이고 Y는 CH이다.

[0061] 다른 구현예(구현예 4)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0062] R^1은 CF_3, OCF_3, 할로, OC_{3-6}사이클로알킬, 및 1 내지 3개의 할로로 임의 치환된 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹으로 임의 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0063] R^2는 OC_{1-6}알킬이며;

[0064] R^3은 H, 또는 OH 또는 OC_{1-6}알킬로 임의 치환된 C_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0065] R^4는 H이며;

[0066] R^5는 H이고;

[0067] R^3 및 R^4는 이들이 부착된 원자와 함께 N, O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 카보사이클릴 환을 형성할 수 있거나;

[0068] R^3 및 R^5는 함께 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 비사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0069] R^6은 H, C_{1-6}알킬, OC_{1-6}알킬, 및 OC_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0070] R^7은 H 및 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0071] 다른 구현예(구현예 5)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0072] R^1은 CF_3, OCF_3, F, 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹으로 임의 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0073] R^2는 메톡시 또는 에톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0074] R^3은 H, 2-하이드록시메틸, 메톡시메틸, 1-하이드록시에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0075] R^4는 H이고;

[0076] R^5는 H이거나;

[0077] R^3는 에틸이고, R^3 및 R^4는 결합하여 스피로사이클릭 환을 형성하거나;

[0078] R^3은 에틸 또는 메톡시메틸이고, R^3 및 R^5는 결합하여 비사이클릭 환을 형성하고;

[0079] R^6은 H, 메틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 사이클릴프로필옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0080] R^7은 H 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0081] 다른 구현예(구현예 6)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이고, 여기서

[0082] R^1은 L과 함께 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 4-이소프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-디플루오로메톡시페닐 4-사이클로프로필옥시페닐, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 2-플루오로벤질, 페닐에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내며;

[0083] R^2는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0084] 다른 구현예(구현예 7)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 내지 6중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0085] Y는 CH이고 A는 N이며;

[0086] R^1은 L과 함께 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 4-이소프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-디플루오로메톡시페닐 4-사이클로프로필옥시페닐, 벤질, 2-플루오로벤질, 페닐에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고;

[0087] R^2는 메톡시 또는 에톡시이며;

[0088] R^3, R^4 및 R^5는 각각 H이며;

[0089] R^6은 H, 메틸, 메톡시 또는 에톡시이고;

[0090] R^7은 H이다.

[0091] 다른 구현예(구현예 8)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 내지 6 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0092] Y은 CH이고 A는 CH이고;

[0093] R^1은 L과 함께 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 2-플루오로벤질, 페닐에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내며;

[0094] R^2는 메톡시 또는 에톡시이고;

[0095] R^3, R^4 및 R^5는 각각 H이며;

[0096] R^6은 H, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시이고;

[0097] R^7은 H이다.

[0098] 다른 구현예(구현예 9)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0099] Y는 N이고 A는 CH이며;

[0100] R^1은 L과 함께 페닐, 및 4-플루오로페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고;

[0101] R^2는 메톡시이며;

[0102] R^3은 H, 2-하이드록시메틸, 및 하이드록시에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0103] R^4는 H이며;

[0104] R^5는 H이고;

[0105] R^3 및 R^4는 결합하여 스피로사이클릭 환을 형성할 수 있거나;

[0106] R^3 및 R^5는 결합하여 비사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0107] R^6은 H 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0108] R^7은 H이다.

[0109] 다른 구현예(구현예 10)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0110] R^1은 할로 및 C_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 C_{1-6}알킬이고;

[0111] R^2는 OC_{1-6}알킬이며;

[0112] R^3, R^4 및 R^5는 각각 H이고;

[0113] R^6은 H, C_{1-6}알킬, 및 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0114] R^7은 H이다.

[0115] 다른 구현예(구현예 11)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0116] R^1은 L과 함께 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 2,2-디메틸프로필, 1-메틸사이클로프로필메틸, 1-플루오로메틸사이클로프로필메틸, 1-사이클로프로필에틸, 2-사이클로프로필에틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 2,2-디플루오로사이클로부틸메틸, 3,3-디플루오로사이클로부틸메틸, 3-(트리플루오로메틸)사이클로부틸메틸, 및 3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고;

[0117] R^2는 메톡시이며;

[0118] R^3, R^4 및 R^5는 각각 H이고;

[0119] R^6은 H, 메틸, 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0120] R^7은 H이다.

[0121] 다른 구현예(구현예 12)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 내지 4, 10 및 11 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0122] Y는 CH이고 A는 N이며;

[0123] R^1은 L과 함께 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 2,2-디메틸프로필, 1-사이클로프로필에틸, 2-사이클로프로필에틸, 및 사이클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고;

[0124] R^2는 메톡시이며;

[0125] R^3, R^4 및 R^5는 각각 H이고;

[0126] R^6은 H, 메틸, 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

[0127] R^7은 H이다.

[0128] 다른 구현예(구현예 13)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 내지 4, 10 및 11 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0129] Y는 CH이고 A는 CH이고;

[0130] R^1은 L과 함께 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 2,2-디메틸프로필, 1-메틸사이클로프로필메틸, 1-플루오로메틸사이클로프로필메틸, 1-사이클로프로필에틸, 2-사이클로프로필에틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 2,2-디플루오로사이클로부틸메틸, 3,3-디플루오로사이클로부틸메틸, 3-(트리플루오로메틸)사이클로부틸메틸, 및 3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내며;

[0131] R^2는 메톡시이고;

[0132] R^3, R^4 및 R^5는 각각 H이며;

[0133] R^6은 H, 메틸, 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0134] R^7은 H이다.

[0135] 다른 구현예(구현예 14)에서, 본 발명은 상기 구현예 1에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0136] R^3 및 R^4는 이들이 부착된 원자와 함께 3-원 카보사이클릴 환을 형성한다.

[0137] 다른 구현예(구현예 15)에서, 본 발명은 상기 구현예 1에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0138] R^3 및 R^5는 함께 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 3 내지 9-원 비사이클릭 환을 형성한다.

[0139] 다른 구현예(구현예 16)에서, 본 발명은 상기 구현예 1에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이고, 여기서

[0140] Y는 C이고;

[0141] A는 N이며;

[0142] R^2는 OCH_3이고;

[0143] R^3, R^4, R^5 및 R^7은 각각 H이다.

[0144] 다른 구현예(구현예 17)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 또는 16에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0145] L은 부재하고;

[0146] R^1은 CF_3, 할로, C_{3-6}사이클로알킬, OC_{3-6}사이클로알킬, 1 내지 3개의 할로로 임의 치환된 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 페닐이며;

[0147] R^6은 H; 또는 OCH_3이다.

[0148] 다른 구현예(구현예 18)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 또는 16 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0149] R^1은 CF_3, 할로, OC_{3-6}사이클로알킬, 및 1 내지 3개의 할로로 임의 치환된 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0150] R^2는 OCH_3 또는 OCH_2CH_3이며;

[0151] R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 각각 H이다.

[0152] 다른 구현예(구현예 19)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 또는 16 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서

[0153] R^1은 CF_3, 할로, OC_{3-6}사이클로알킬, 및 1 내지 3개의 할로로 임의 치환된 OC_{1-6}알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0154] R^2는 OCH_3 또는 OCH_2CH_3이고;

[0155] R^3, R^4, R^5 및 R^7은 각각 H이며;

[0156] R^6은 CH_3 또는 OCH_3이며;

[0157] Y는 CH이고;

[0158] A는 N이다.

[0159] 다른 구현예(구현예 20)에서, 본 발명은 구현예 1 또는 16 내지 19 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 L은 부재한다.

[0160] 다른 구현예(구현예 21)에서, 본 발명은 상기 구현예 1에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이고, 여기서 화합물은 표 1에서 화합물 1 내지 95 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0161] 다른 구현예(구현예 22)에서, 본 발명은 상기 구현예 1 내지 21에 따른 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0162] 다른 구현예(구현예 23)에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 상기 구현예 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, TRPC6 억제를 완화시킬 수 있는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

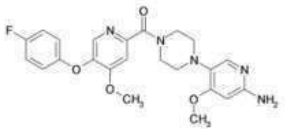
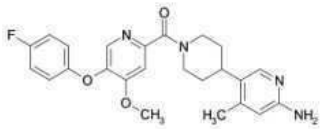
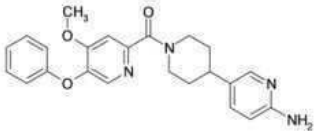
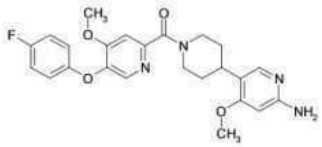
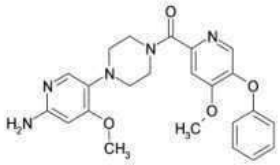
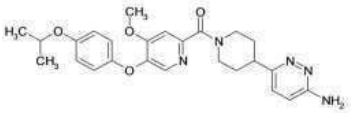
[0163] 다른 구현예(구현예 24)에서, 본 발명은 구현예 23에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 질환 또는 장애는 심장비대, 허혈, 허혈성 재관류 손상, 고혈압, 폐 동맥 고혈압, 특발성 폐 동맥 고혈압, 재협착, 만성 폐쇄성 폐 질환, 낭성 섬유증, 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 파킨슨 질환(Parkinson's disease), 헌팅톤 질환

(Huntington's disease), 근위축성 측색 경화증(ALS), 외상 유도된 뇌 장애, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 골관절염, 염증성 창자병, 다발 경화증, 근 위축증, 듀켄씨근이영양증(Duchenne muscular dystrophy), 자간전증 및 임신-유도된 고혈압, 비-알코올성 지방간염, 최소 변화 질환, 국소 분절 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis; FSGS), 신장 증후군, 당뇨병성 신장병증 또는 당뇨병성 신장 질환(DKD), 신기능부전, 말기 신장 질환, 허혈 또는 허혈성 재관류 손상, 암, IPF(특발성 폐 섬유증), ARDS(급성 호흡기 질환 증후군), 기종 및 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

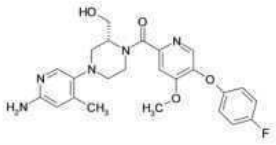
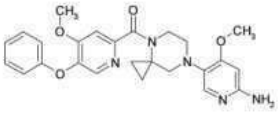
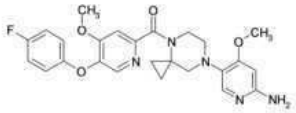
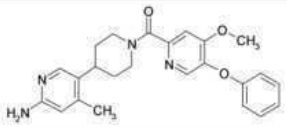
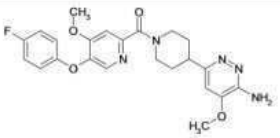
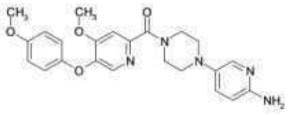
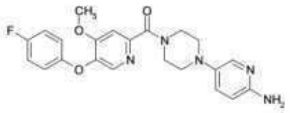
[0164] **발명의 상세한 설명**

[0165] 표 1은 하기 합성 실시예 단락에 나타낸 합성식 및 실시예, 및 당해 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있는 본 발명의 화합물을 나타낸다.

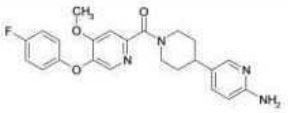
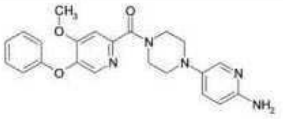
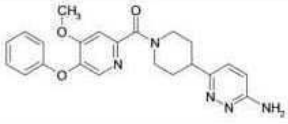
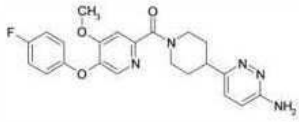
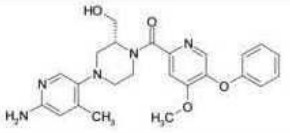
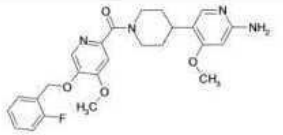
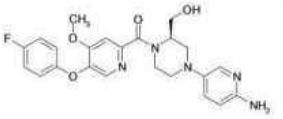
[0166] [표 1]

화합물 번호	구조	화합물 번호
1		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
2		(6-아미노-4-메틸-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
3		(6-아미노-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
4		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
5		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
6		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-이소프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

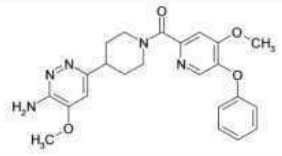
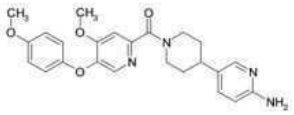
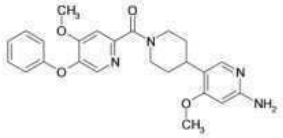
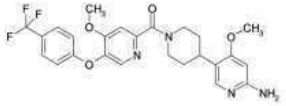
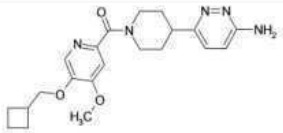
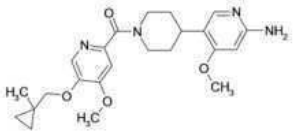
[0167]

7		[(*R*)-4-(6-아미노-4-메틸-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
8		[7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-4-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
9		[7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-4-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
10		(6-아미노-4-메틸-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
11		[4-(6-아미노-5-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
12		[4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
13		[4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

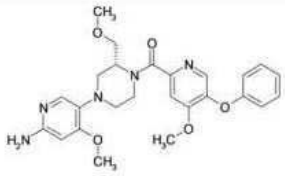
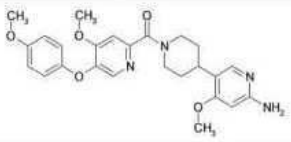
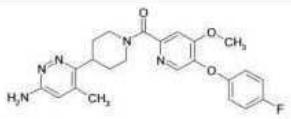
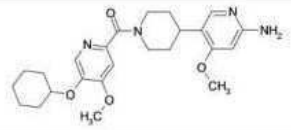
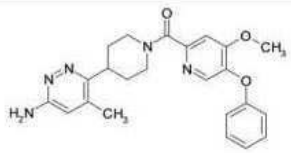
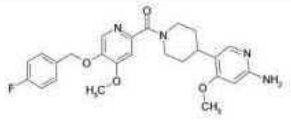
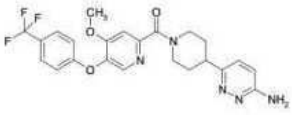
[0168]

14		(6-아미노-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
15		[4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
16		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
17		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
18		[(*R*)-4-(6-아미노-4-메틸-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
19		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
20		[(*R*)-4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

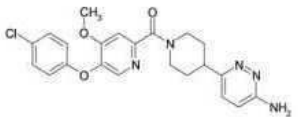
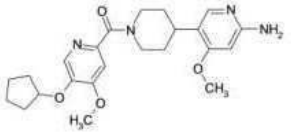
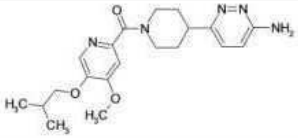
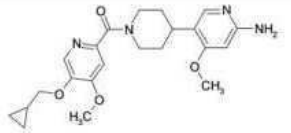
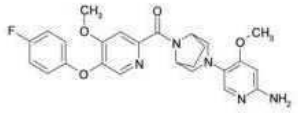
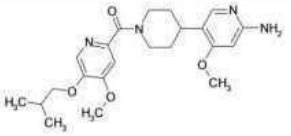
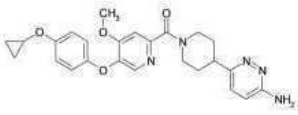
[0169]

21		[4-(6-아미노-5-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
22		(6-아미노-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
23		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
24		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
25		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(5-사이클로부틸메톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
26		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[4-메톡시-5-(1-메틸-사이클로프로필메톡시)-피리딘-2-일]-메타논

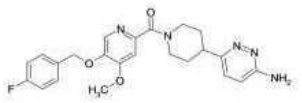
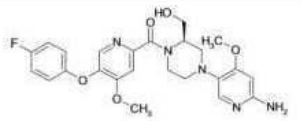
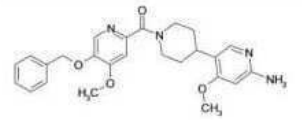
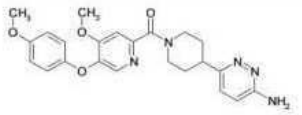
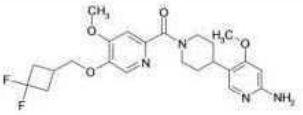
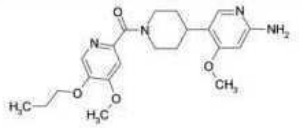
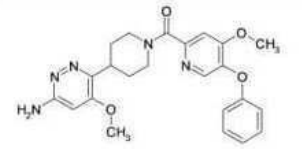
[0170]

27		[(R)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-메톡시메틸-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
28		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
29		[4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
30		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-사이클로헥실옥시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
31		[4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
32		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(4-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
33		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논

[0171]

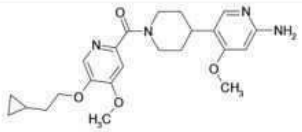
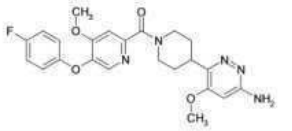
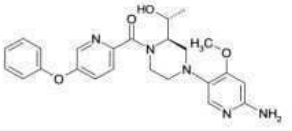
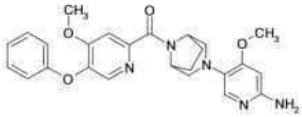
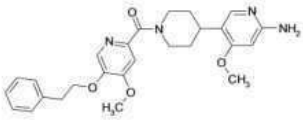
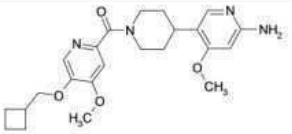
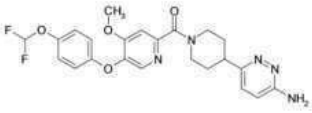
34		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-클로로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
35		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-사이클로펜틸옥시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
36		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(5-이소부톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
37		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-사이클로프로필메톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
38		[3-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3,8-디아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
39		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-이소부톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
40		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-사이클로프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

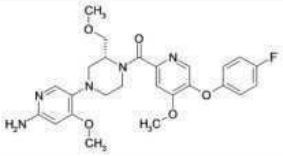
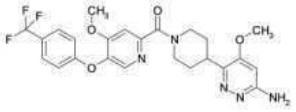
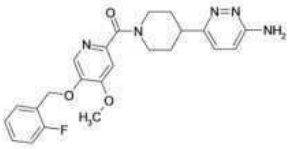
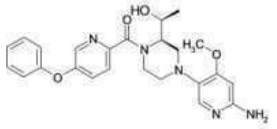
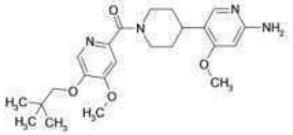
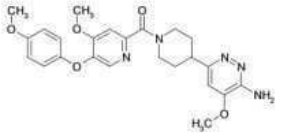
[0172]

41		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
42		[(*R*)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
43		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-벤질옥시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
44		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
45		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(3,3-디플루오로-사이클로부틸메톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
46		(6-아미노-4-메톡시-3',4',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(4-메톡시-5-프로폭시-피리딘-2-일)-메타논
47		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논

[0173]

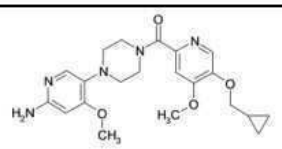
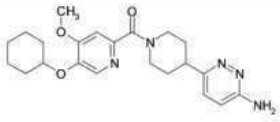
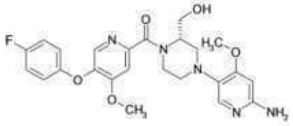
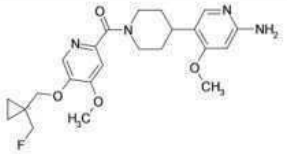
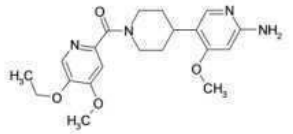
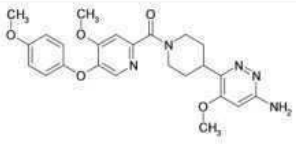
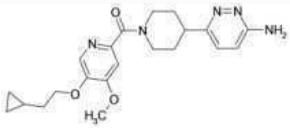
[0174]

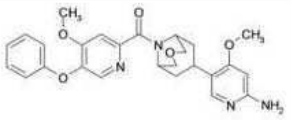
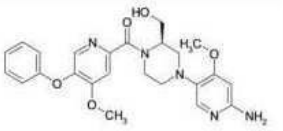
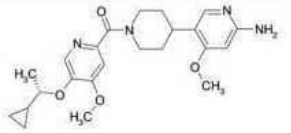
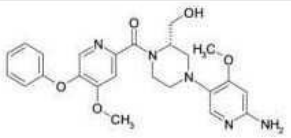
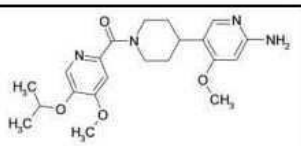
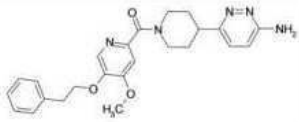
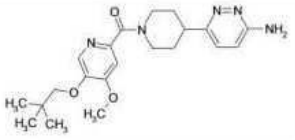
48		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(2-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
49		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
50		(1*R*)-1-[(2*R*)-4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-1-(5-페녹시피리딘-2-카보닐)피페라진-2-일]에탄-1-올
51		[3-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3,8-디아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
52		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(4-메톡시-5-펜에틸옥시-피리딘-2-일)-메타논
53		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-사이클로부틸메톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
54		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-디플루오로메톡시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

55		[(*R*)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-메톡시메틸-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
56		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
57		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
58		(*1S*)-1-[(*2R*)-4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-1-(5-페녹시피리딘-2-카보닐)피페라진-2-일]에탄-1-올
59		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(2,2-디메틸-프로폭시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
60		[4-(6-아미노-5-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논

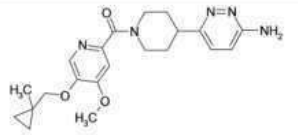
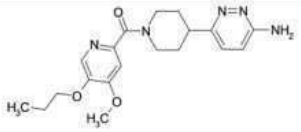
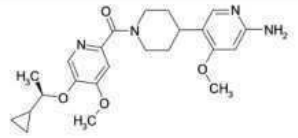
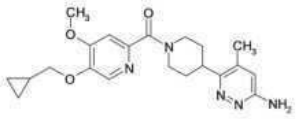
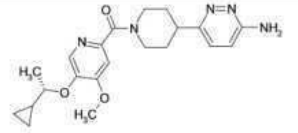
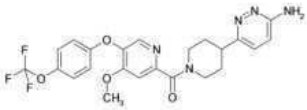
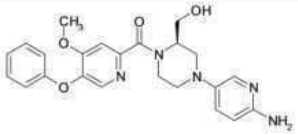
[0175]

[0176]

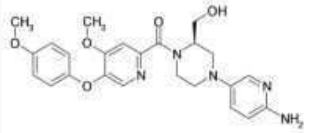
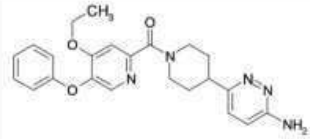
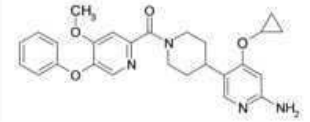
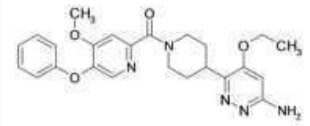
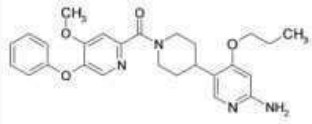
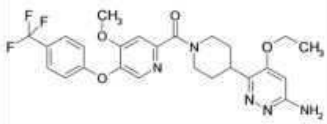
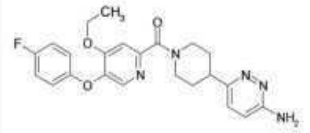
61		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-(5-사이클로프로필메톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
62		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(5-사이클로헥실옥시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
63		[(*S*)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
64		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(1-플루오로메틸-사이클로프로필메톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
65		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-에톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
66		[4-(6-아미노-4-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
67		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(2-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

68		[7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3-옥사-9-아자-비사이클로[3.3.1]논-9-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
69		[(*R*)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
70		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-((*S*)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
71		[(*S*)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논
72		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-(5-이소프로폭시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
73		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-펜에틸옥시-피리딘-2-일)-메타논
74		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(2,2-디메틸-프로폭시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논

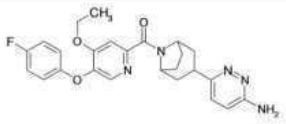
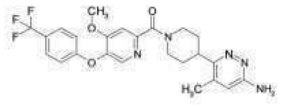
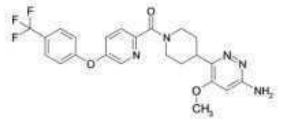
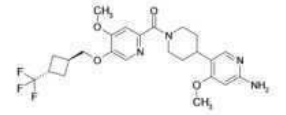
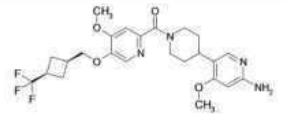
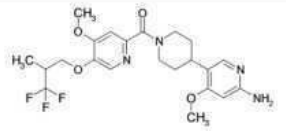
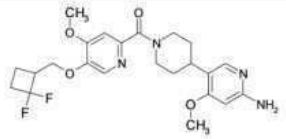
[0177]

75		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(1-메틸-사이클로프로필메톡시)-피리딘-2-일]-메타논
76		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(4-메톡시-5-프로폭시-피리딘-2-일)-메타논
77		(6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-((*R*)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
78		[4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-(5-사이클로프로필메톡시-4-메톡시-피리딘-2-일)-메타논
79		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-((*S*)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
80		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
81		[(*R*)-4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논

[0178]

82		[(*R*)-4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
83		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(페녹시)-4-에톡시-피리딘-2-일]-메타논
84		(6-아미노-4-사이클로프로폭시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
85		[4-(6-아미노-4-에톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[4-메톡시-5-(페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
86		(6-아미노-4-프로폭시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-일)-[5-(페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-일]-메타논
87		5-에톡시-6-(1-{4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)피리다진-3-아민
88		[4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-일]-[5-(4-플루오로-페녹시)-4-에톡시-피리딘-2-일]-메타논

[0179]

89		[3-(6-아미노-피리다진-3-일)-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-8-일]-[4-에톡시-5-(4-플루오로-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논
90		6-(1-{4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)-5-메틸피리다진-3-아민
91		5-메톡시-6-(1-{5-[4-(트리플루오로메틸)-페녹시]-피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)-피리다진-3-아민
92		4-메톡시-5-[1-(4-메톡시-5-{[트랜스-3-(트리플루오로메틸)사이클로부틸]-메톡시}피리딘-2-카보닐)-피페리딘-4-일]피리딘-2-아민
93		4-메톡시-5-[1-(4-메톡시-5-{[(시스-3-(트리플루오로메틸)-사이클로부틸]메톡시}-피리딘-2-카보닐)피페리딘-4-일]피리딘-2-아민
94		4-메톡시-5-(1-{4-메톡시-5-[(2)-3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로폭시]-피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)피리딘-2-아민
95		5-(1-{5-[(2,2-디플루오로사이클로부틸)-메톡시]-4-메톡시-피리딘-2-카보닐}-피페리딘-4-일)-4-메톡시피리딘-2-아민

[0180]

[0181] 일 구현예에서, 본 발명은 상기 표 1에 나타낸 화합물 1 내지 95 중 어느 하나, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0182] 다른 구현예에서, 본 발명은 표 1에 나타낸 화합물 6, 16, 17, 33, 34, 40, 41, 44, 54, 57, 80, 83 및 88 중 어느 하나; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0183] 다른 구현예에서, 본 발명은 표 1에 나타낸 화합물 29, 31, 49, 56, 66, 85, 87, 및 90 중 어느 하나; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

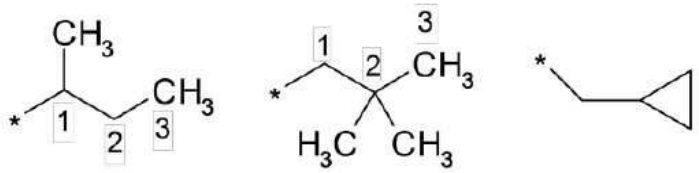
[0184] **일반적인 정의**

[0185] 본원에 구체적으로 정의되지 않은 용어는 본 개시내용 및 문맥의 측면에서 당해 분야의 기술자에 의해 이들에게 제공될 수 있는 의미가 주어져야 한다. 그러나, 명세서에 사용된 바와 같이, 반대로 명시되지 않는 한, 다음의 용어는 나타낸 의미를 가지며 다음의 규약을 준수한다.

[0186] 하기 정의한 그룹, 라디칼, 또는 모이어티에서, 탄소 원자의 수가 흔히 그룹을 선행하여 명시되는데, 예를 들면, C_{1-6}-알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹 또는 라디칼을 의미한다. 일반적으로 HO, H_2N, (O)S, $(O)_2S$, NC(시아노), HOOC, F_3C 등과 같은 그룹에서, 당해 분야의 기술자는 그룹 자체의 유리 원자가로부터 분자에 대한 라디칼 부착점(들)을 알 수 있다. 2개 이상의 소그룹을 포함하는 조합된 그룹의 경우, 마지막으로 명명된 소그룹은 라디칼 부착점이며, 예를 들어, 치환체 "아릴-C_{1-3}-알킬"은 C_{1-3}-알킬-그룹에 결합된 아릴 그룹을 의미하며, 이중 후자는 코어(core)에 또는 치환체가 부착된 그룹에 결합된다.

[0187] 본 발명의 화합물이 화학명의 형태로서 및 임의의 불일치의 경우 화학식으로서 나타낸 경우에 화학식이 우선할 수 있다.

[0188] 별표는 정의된 바와 같이 코어 분자에 연결된 결합을 나타내기 위해 하위-화학식(sub-formula)으로 나타낼 수 있다.



[0189]

[0190] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치환된"은 지정된 원자 상의 임의의 하나 이상의 수소가 나타낸 그룹으로부터의 선택으로 대체되며, 단 지정된 원자의 일반 원자가가 초과되지 않으며, 치환이 안정한 화합물을 생성함을 의미한다.

[0191] 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위 전체에서, 주어진 화학식 또는 화학명은 호변이성체(tautomer) 및 이의 모든 입체, 광학 및 기하 이성체(예컨대, 거울상이성체, 부분입체이성체, E/Z 이성체 등) 및 라세미체(racemate) 뿐만 아니라 상이한 비율의 별개의 거울상이성체, 부분입체이성체의 혼합물, 또는 임의의 앞서의 형태의 혼합물을 포함하며, 여기서 이러한 이성체 및 거울상이성체 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 예를 들면, 유리 화합물의 용매화물 또는 화합물의 염의 용매화물을 포함하는 수화물과 같은 이의 용매화물을 포함하는 염을 포함한다.

[0192] 본 발명의 거울상이성체적으로 순수한 화합물 또는 중간체는 비대칭 합성을 통해, 예를 들면, 공지된 방법에 의해(예컨대, 크로마토그래피적 분리 또는 결정화에 의해) 및/또는 키랄 출발 물질, 키랄 촉매 또는 키랄 보조제와 같은 키랄 시약에 의해 분리될 수 있는 적절한 부분입체이성체성 화합물 또는 중간체의 제조 및 후속적인 분리에 의해 제조될 수 있다.

[0193] 또한, 상응하는 라세미 혼합물로부터, 예를 들면, 키랄 정지 상(chiral stationary phase)에서 상응하는 라세미 혼합물의 크로마토그래피적 분리에 의해; 또는 적절한 용해제(resolving agent)를 사용한 라세미 혼합물의 분해에 의해, 예컨대, 라세미 화합물과 광학적으로 활성인 산 또는 염기의 부분입체이성체성 염 형성에 이은 염의 분해 및 염으로부터의 목적한 화합물의 방출에 의해; 또는 광학적으로 활성인 키랄 보조 시약을 사용한 상응하는 라세미 화합물의 유도체화, 후속적인 부분입체이성체 분리 및 키랄 보조 그룹의 제거에 의해; 또는 라세메이트의 역학적 분해에 의해(예컨대, 효소적 분해에 의해); 적합한 조건하에서 거울좌우상 결정(enantiomorphous crystal)의 복합체(conglomerate)로부터 거울상선택적인 결정화에 의해; 또는 광학적으로 활성인 키랄 보조제의 존재하에서 적합한 용매로부터의 (분획) 결정화에 의해 거울상이성체적으로 순수한 화합물을 제조하는 방법이 당해 분야의 기술자에게 공지되어 있다.

[0194] 어구 "약제학적으로 허용되는"은 본원에서 적절한 의학적 판단의 영역내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 충분한 이익/위험 비에 상응하는 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여형을 지칭하기 위해 사용된다. 본원에 사용된 바와 같은 "약제학적으로 허용되는 염"은 개시된 화합물의 유도체를 지칭하며 여기서 모 화합물은 이의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기 산 염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0195] 예를 들면, 이러한 염은 벤젠설폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 겐티신산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 4-메틸-벤젠설폰산, 인산, 살리실산, 석신산, 황산, 타르타르산, 및 트리플루오로아세트산으로부터의 염을 포함한다.

[0196] 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 암모니아, L-아르기닌, 칼슘, 2,2'-이미노비스에탄올, L-라이신, 마그네슘, N-메틸-D-글루카민, 칼륨, 및 나트륨 및 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄으로부터의 양이온과 함께 형성될 수 있다.

[0197] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이러한 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 속에서 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴, 또는 이의 혼합물과 같은 유기 희석제 속에서 충분한 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0198] 예를 들면, 본 발명의 화합물을 정제하거나 단리하는데 유용한 상기 언급한 것 이외의 다른 산의 염(예컨대, 트리플루오로 아세테이트 염, 포르메이트)는 또한 본 발명의 일부를 포함한다.

[0199] 용어 할로겐은 일반적으로 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

[0200] 용어 "C_{1-n}-알킬"(여기서 n은 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4 또는 6으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 정수이다)은 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께 1 내지 n개의 C 원자를 지닌 아사이클릭의, 포화되거나, 측쇄되거나 직쇄인 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예를 들면, 용어 C_{1-5}-알킬은 라디칼 H_3C-, H_3C-CH_2-, $H_3C-CH_2-CH_2$-, $H_3C-CH(CH_3)$-, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$-, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)$-, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2$-, $H_3C-C(CH_3)_2$-, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$-, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)$-, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$-, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$-, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2$-, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2$-, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)$- 및 $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)$-를 포함한다.

[0201] 용어 "C_{3-n}-사이클로알킬"(여기서 n은 4 내지 n의 정수이다)은 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께, 3 내지 n개의 C 원자를 지닌 사이클릭의, 포화된, 직쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예를 들면 용어 C_{3-7}-사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.

[0202] "알킬", "알킬렌" 또는 "사이클로알킬" 그룹(포화되거나 불포화됨)에 첨가된 용어 "할로"는 하나 이상의 수소 원자가 불소, 염소 또는 브롬, 바람직하게는 불소 및 염소, 특히 바람직하게는 불소로부터 선택된 할로겐 원자로 대체된 알킬 또는 사이클로알킬 그룹이다. 예는 H_2FC-, HF_2C-, F_3C-를 포함한다. 유사하게는, 아릴 그룹(예컨대, 페닐)에 첨가된 용어 "할로"는 하나 이상의 수소 원자가 불소, 염소 또는 브롬, 바람직하게는 불소 및 염소, 특히 바람직하게는 불소로부터 선택된 할로겐 원자로 대체된 할로겐 원자에 의해 대체됨을 의미한다.

[0203] 단독 또는 다른 라디칼과 함께 사용된 용어 "카보사이클릴"은 3 내지 9개의 탄소 원자 및 임의로 N, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로원자로 이루어진 모노-, 비- 또는 트리사이클릭 환 구조를 의미한다. 용어 "카보사이클릴"은 완전히 포화된 환 시스템을 지칭하며 융합된, 브릿지된 및 스피로사이클릭 시스템을 포함한다.

[0204] 상기 제공된 많은 용어는 화학식 또는 그룹의 정의에서 반복적으로 사용될 수 있으며 각각의 경우에 서로 독립적으로, 상기 제공된 의미들 중 하나를 갖는다.

[0205] 본원은 TRPC6 기능을 조절할 수 있는 화합물을 제공한다. 이러한 화합물을 사용하는 방법이 또한 제공된다. 특정의 구현예는 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 유효량을 투여함을 포함하여 세포 또는 동물에서 TRPC6 기능을 조절하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 TRPC6-매개된 칼슘 플럭스를 억제한다. 특정의 구현예는 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 유효량을 투여함을 포함하여 세포 또는 동물에서 TRPC6 기능을 조절하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 TRPC6-매개된 칼슘 유입을 억제한다. 특정의 구현예는 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 유효량을 포함함을 포함하여 세포 또는 동물에서 TRPC6 기능을 조절하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 TRPC6-매개된 세포골격 재구성화 또는 세포 형태학에 있어서의 변경을 억제한다. 특정의 구현예는 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 유효량을 세포에 투여함을 포함하여 세포내에서 TRPC6 기능을 조절하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 TRPC6에 의해 매개된 외향 전류(outward current)를 억제한다. 특정의 구현예는 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 유효량을 세포에 투여함을 포함하여 세포내에서 TRPC6 기능을 조절하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 TRPC6에 의해 매개된 내향 전류(inward current)를 억제한다. 특정의 구현예는 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 유효량을 세포에게 투여함을 포함하여 세포내에서 TRPC6 기능을 조절하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 TRPC6에 의해 매개된 내향 및 외향 전류 둘 다를 억제한다. 특정의 구현예는 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 유효량을 세포에게 투여함을 포함하여 세포내에서 TRPC6 기능을 조절하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 세포내 칼슘 농도에 있어서 TRPC6 매개된 증가를 억제한다. 특정의 구현예는 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 유효량을 세포에게 투여함을 포함하여 세포내에서 TRPC6 기능을 조절하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 세포 형태학에 있어서의 변경을 억제한다. 특정의 구현예는 또한 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여함을 포함하여 대상체내에서 TRPC6 기능과 관련된 질환 또는 상태를 예방하거나 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 TRPC6에 의해 매개된 내향 전류를 억제한다. 특정의 구현예는 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여함을 포함하여 TRPC6 기능과 관련된 질환 또는 상태를 예방하거나 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 TRPC6에 의해 매개된 외향 전류를 억제한다. 특정의 구현예는 또한 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여함을 포함하여 대상체내에서 TRPC6 기능과 관련된 질환 또는 상태를 예방하거나 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은

TRPC6에 의해 매개된 내향 및 외향 전류 둘 다를 억제한다. 특정의 구현예는 TRPC6 기능을 억제하는 화합물의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여함을 포함하여 대상체내에서 TRPC6 기능과 관련된 질환 또는 상태를 예방하거나 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 TRPC6에 의해 매개된 이온 플럭스를 억제한다. 특수한 전류의 억제는 시험관내(in vitro) 또는 생체내(in vivo) 검정에서 이러한 전류(예컨대, 내향 및/또는 외향)를 억제하는 화합물의 능력을 지칭한다. 생체내 또는 시험관내 검정에서 특수한 전류의 억제는 특수한 화합물의 특수한 기능적 활성에 대한 대용물로서 제공된다.

[0206] 본 발명은 대상체내에서 TRPC6 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 이러한 방법은 본 발명의 화합물의 유효량을 투여함을 포함하며 여기서 각각의 상기 변수는 본원, 예를 들면, 하기 상세한 설명에 기술되어 있다.

[0207] 본 발명은 또한 대상체내에서 TRPC6 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 이러한 방법은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 조성물을 투여함을 포함한다.

[0208] 본 발명은 또한 대상체에서 TRPC6 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 이러한 방법은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 조성물을 투여함을 포함하며, TRPC6 매개된 장애는 심장 비대, 허혈, 허혈성 재관류 손상, 고혈압, 폐 동맥 고혈압, 특발성 폐 동맥 고혈압, 재협착, 만성 폐쇄성 폐 질환, 낭성 섬유증, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 헌팅톤 질환, 근위축성 측색 경화증(ALS), 외상 유도된 뇌 장애, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 골관절염, 염증성 창자병, 다발 경화증, 근 위축증, 자간전증 및 임신-유도된 고혈압, 비-알코올성 지방간염, 국소 분절 사구체경화증, 신장 증후군, 당뇨병성 신장병증 또는 당뇨병성 신장 질환, 신기능부전, 말기 신장 질환, 허혈 또는 허혈성 재관류 손상, 암, IPF(특발성 폐 섬유증), ARDS(급성 호흡기 질환 증후군), 기종 및 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0209] 구체적으로 나타내지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위 전체에서, 주어진 화학식 또는 명칭은 이의 호변이성체 및 모든 입체, 광학 및 기하학적 이성체(예컨대, 거울상이성체, 부분입체이성체, E/Z 이성체, 등) 및 라세메이트 뿐만 아니라 상이한 비율의 별도의 거울상이성체, 부분입체이성체의 혼합물, 또는 상기한 형태중 어느 것의 혼합물을 포함할 수 있으며 여기서 이러한 이성체 및 거울상이성체 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 염 및 예를 들면, 유리 화합물의 용매화물 또는 화합물의 염의 용매화물을 포함하는 수화물과 같은 이의 용매화물이 존재한다.

[0210] 표 1에서의 화합물 중 일부는 하나 이상의 호변이성체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 호변이성체를 사용하는 방법을 포함한다.

[0211] 본 발명은 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함한다. "약제학적으로 허용되는 유도체"는 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 환자에게 투여시, 본 발명에 유용한 화합물 또는 이의 약리학적으로 활성인 대사산물 또는 약리학적으로 활성인 잔기를 (직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 다른 화합물을 지칭한다. 약리학적으로 활성인 대사산물은 효소적으로 또는 화학적으로 대사될 수 있는 본 발명의 임의의 화합물을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 이는 예를 들면, 본 발명의 하이드록실화되거나 산화된 유도체 화합물을 포함한다.

[0212] 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 염"은 개시된 화합물의 유도체를 지칭하며 여기서 모 화합물은 이의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 염기성 잔기의 무기 또는 유기 산 염, 예를 들면, 아민; 산성 잔기, 예를 들면, 카복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들면, 이러한 염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카보네이트, 비타르트레이트, 브로마이드/하이드로브로마이드, 에데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드/하이드로클로라이드, 시트레이트, 에디실레이트, 에탄 디설포네이트, 에스톨레이트 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르스닐레이트(glycollylarsnilate), 헥실레소르시네이트, 하이드라바민, 하이드록시말레에이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트(malate), 말레에이트(maleate), 메탄설포네이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 페닐아세테이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트, 석시네이트, 설파미드, 설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 톨루엔설포네이트, 트레에티오다이드, 트리플루오로아세테이트, 암모늄, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 및 프로카인을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등과 같은 금속으로부터의 양이온과 함께 형성될 수 있다(또한, 참고: Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm.

Sci., (1977), 66, 1-19).

[0213] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이러한 화합물의 유리 산 또는 염기형을 물 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴, 또는 이의 혼합물 속에서 충분한 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0214] 예를 들면, 본 발명의 화합물을 정제하거나 단리하는데 유용한 상기 언급된 것 이외의 다른 산의 염(예컨대, 트리플루오로 아세테이트 염)은 또한 본 발명의 부분을 포함한다.

[0215] 또한, 본 발명의 화합물의 전구약물의 용도가 본 발명의 영역내에 존재한다. 전구약물은 단순한 화학적 변환시, 본 발명의 화합물을 생산하도록 변형된 화합물을 포함한다. 단순한 화학적 변환은 가수분해, 산화 및 환원을 포함한다. 구체적으로, 전구약물이 환자에게 투여되는 경우, 전구약물은 본원의 상기 개시된 화합물로 변환됨으로써 목적한 약리학적 효과를 부여할 수 있다.

[0216] 본 발명의 화합물은 또한 이들의 동위원소적으로-표지된 형태를 포함한다. 본 발명의 조합물의 활성제의 동위원소적으로 표지된 형태는 상기 활성제와 동일하지만 상기 활성제의 하나 이상의 원자는 천연에서 일반적으로 발견된 상기 원자의 원자 질량 또는 질량 수와는 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자 또는 원자들에 의해 대체된다. 상업적으로 용이하게 이용가능하고 잘 확립된 과정에 따라 본 발명의 조합물의 활성제로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl 각각을 포함한다. 본 발명의 조합물의 활성제, 이의 전구약물, 또는 하나 이상의 상술한 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 본 발명의 영역내에 있는 것으로 고려된다.

[0217] 본 발명의 화합물은 당해 분야의 기술자에 의해 인식될 바와 같이, "화학적으로 안정한" 것으로 고려되는 것 만이다. 예를 들면, "매달린 원자가(dangling valency)", 또는 "카바니온(carbanion)"을 가질 수 있는 화합물은 본원에 개시된 본 발명의 방법에 의해 고려된 화합물이 아니다.

[0218] 본 출원에서 상기 본원에 개시된 모든 화합물의 경우, 명명법이 구조와 충돌하는 경우에도, 화합물은 구조로 정의됨을 이해하여야 한다.

[0219] 약어의 목록

[0220]	AA	아세트산
[0221]	ACN/MeCN	아세토니트릴
[0222]	aq.	수성
[0223]	BEH	에틸렐 브릿지된 하이브리드 컬럼
[0224]	BOC	3급-부틸옥시카보닐
[0225]	℃	섭씨도
[0226]	CDI	디(이미다졸-1-일)메타논
[0227]	CPhos-3G-팔라다사이클 메탄 설포네이트 메탄설포네이토(2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-비스(디메틸아미노)-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II)	
[0228]	DCM	디클로로메탄
[0229]	DIPEA	*N,N*-디이소프로필에틸아민
[0230]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0231]	DMA	N,N-디메틸아세트아미드
[0232]	DMSO	디메틸설폭사이드
[0233]	DTAD	디-3급-부틸 아조디카복실레이트

[0234] EE 디에틸에테르

[0235] eq 당량

[0236] ESI-MS 전자분무 이온화 질량 분광법

[0237] EtOH 에탄올

[0238] EtOAc/EE 에틸 아세테이트

[0239] h 시간

[0240] H_2 수소

[0241] H_3PO_4 인산

[0242] HATU N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우라늄 헥사플루오로포스페이트

[0243] HCl 염산

[0244] HPLC 고 성능 액체 크로마토그래피

[0245] MeOH 메탄올

[0246] min 분

[0247] MeI 요오도메탄

[0248] mL 밀리리터

[0249] MS 질량 스펙트럼

[0250] NaH 수소화나트륨

[0251] NaOH 수산화나트륨

[0252] NMP N-메틸-2-피롤리디논

[0253] $Pd_2(dba)_3$ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

[0254] Pd/C 탄소상 팔라듐

[0255] $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄

[0256] $Pd(OH)_2$ 수산화팔라듐

[0257] PE 석유 에테르

[0258] RP 역상

[0259] rt 또는 RT 실온(약 25℃)

[0260] SFC 초임계 유체 크로마토그래피

[0261] TBTU 벤조트리아졸릴 테트라메티우로늄 테트라플루오로보레이트

[0262] TFA 트리플루오로아세트산

[0263] THF 테트라하이드로푸란

[0264] TLC SiO_2 상에서의 박층 크로마토그래피

[0265] Xantphos 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[0266] Xphos 2nd Gen. 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비

페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)

[0267] TPP 트리페닐포스핀

[0268] **일반적인 방법**: 달리 나타내지 않는 한, 모든 반응은 실온(약 25℃)에서, 불활성 대기(예컨대, 아르곤, N_2) 하에, 및 무수 조건 하에 실시한다. 모든 화합물은 다음 방법들 중 적어도 하나에 의해 특징화된다: ^{1}H NMR, HPLC, MS, HPLC-MS, 또는 융점.

[0269] 전형적으로, 반응 과정은 박층 크로마토그래피(TLC) 또는 HPLC-MS에 의해 모니터링된다. 중간체 및 생성물은 다음 방법들 중 적어도 하나를 사용하여 정제된다:

[0270] 실리카 겔 상의 섬광 크로마토그래피, 재결정, MeOH, 이소프로필아민(IPA), 및 초 임계 이산화탄소의 등용매 혼합물을 사용하여 125 바아(bar)에서 용출시키는, 3.0 x 25.0 cm RegisPack 컬럼을 사용하는 초 임계 유체(SCF) 키랄 HPLC; 80 mL/min, 및/또는 다음의 구배로 용출시키는 C18 반-제조 컬럼을 사용하는 역상 HPLC:

[0271] MeCN + 0.1% TFA 및 H_2O + 0.1% TFA,

[0272] MeCN + 0.1% 포름산 및 H_2O + 0.1% 포름산, 또는

[0273] MeCN 및 2.5 mM NH_4HCO_3를 함유하는 H_2O

[0274] MeCN 및 H_2O + 0.1% TFA,

[0275] MeCN 및 H_2O + 0.1% NH_3,

[0276] MeCN 및 H_2O 및 0.1% TFA

[0277] MeCN 및 H_2O 및 0.1% NH_3

[0278] **분석 데이타**

[0279] 보고된 질량 분광법(MS) 데이타는 관찰된 질량(예컨대, $[M+H]^+$)에 대한 것이다. 본 발명의 화합물을 특성화하는 데 사용된 HPLC 방법은 표 2에 기술되어 있다.

[0280] [표 2]

HPLC 방법

방법	이동상 A	이동상 B	구배			유동 (mL/min.)	컬럼
			시간 (min)	%A	%B		
A	수중 0.1% 포름산	MeCN 중 0.1% 포름산	0	95.0	5.0	0.8	BEH 2.5x50mm C18, 1.7 μm 입자 직경
			1.0	5.0	95.0		
			1.3	5.0	95.0		
			1.4	95.0	5.0		
			1.7	95.0	5.0		

[0281]

[0282] 이러한 방법은 ESI-MS 및 보유 시간 데이타에 대해 본 단락에서 표의 나머지 전체에서 활용된다.

[0283] 상이한 HPLC-MS가 사용되는 경우, 이는 내용에 나타낸다.

[0284] **방법 1**

[0285] ESI+/- 이온 방식. 컬럼: CSH C18 2.1x50mm, 1.7μm 입자 직경. 구배: 1.19분 내에 90% A 내지 100% B는 100% B에서 1.70분까지 유지된다. 유동 속도 0.8 mL/min. A=(95% 물 + 5% 아세토니트릴 + 0.05% 포름산) B=(아세토니트릴 + 0.05% 포름산).

[0286] **방법** 2

[0287] ESI+/- 이온 방식. 컬럼: BEH 2.1x50mm C18, 1.7㎛ 입자 직경. 구배: 4.45분내에 90% A 내지 100% B는 100% B에서 4.58분까지 유지된다. 유동 속도 0.8 mL/min. A= (95% 물 + 5% 아세토니트릴 + 2.5mM 중탄산암모늄) B= (아세토니트릴).

[0288] **방법 3**

[0289] ESI+/- 이온 방식. 컬럼: BEH 2.1x50mm C18, 1.7㎛ 입자 직경. 구배: 1.19분 내에 90% A 내지 95% B는 95% B에서 1.70분까지 유지된다. 유동 속도 0.8 mL/min. A= (95% 물 + 5% 아세토니트릴 + 2.5mM 중탄산암모늄) B= (아세토니트릴).

[0290] **방법 4**

[0291] ESI+/- 이온 방식. 컬럼: HSS T3 2.1x100mm, 1.8㎛ 입자 직경. 구배:100% A는 1.00분 동안 유지된다. 4.50분 내에 100% A 내지 95% B는 100% B에서 4.91분까지 유지된다. 유동 속도 0.6 mL/min. A=(95% 물 + 5% 아세토니트릴 + 0.05% 포름산) B=(아세토니트릴 + 0.05% 포름산).

[0292] **방법 5**

[0293] ESI+/- 이온 방식. 컬럼: CSH C18 2.1x50mm, 1.7㎛ 입자 직경: 구배: 4.45분 내에 90% A 내지 100% B는 100% B에서 4.58분까지 유지된다. 유동 속도 0.8mL/min. A=(95% 물 + 5% 아세토니트릴 + 0.05% 포름산) B=(아세토니트릴 + 0.05% 포름산).

[0294] **방법 6**

[0295] ESI+/- 이온 방식. 컬럼: HSS T3 2.1x100mm, 1.8㎛ 입자 직경. 구배: 3.65분 내에 95% A 내지 100% B는 100% B에서 4.95분 까지 유지된다. 유동 속도 0.6 mL/min. 컬럼 온도 60℃. A=(95% 물 + 5% 아세토니트릴 + 0.05% 포름산) B=(아세토니트릴 + 0.05% 포름산).

[0296] **방법 7**(컬럼 온도 60℃)

이동 상 A	이동상 B	구배			유동 (mL/min.)	컬럼
수 중 0.1% TFA	ACN	시간 (min)	%A	%B		선 파이어(Sun fire) C18_3.0 x 30 mm, 2.5 ㎛ 입자 직경,
		0	97.0	3.0	2.2	
		0.2	97.0	3.0	2.2	
		1.2	0.0	100.0	2.2	
		1.25	0.0	100.0	3.0	
		1.4	0.0	100.0	3.0	

[0297]

[0298] **방법 8**(컬럼 온도 40℃)

이동상 A	이동상 B	구배			유동 (mL/min.)	컬럼
초임계 이산화탄소	EtOH 20 mM NH_3	시간 (min)	%A	%B	4.0	CHIRAL ART® 셀룰로즈 SC_4.6 x 250 mm_5μm 입자 직경
		0	60	40		
		10	60	40		

[0299]

[0300] **방법 9**

이동 상 A	이동 상 B	구배			유동 (mL/min.)	컬럼
		시간 (min)	%A	%B		
수 중 0.1% TFA	ACN 0.08% TFA	0	95.0	5.0	1.5	선 파이어 C18_3.0x 30 mm, 2.5 μm 입자 직경
		1.3	0.0	100.0		
		1.5	0.0	100.0		
		1.6	95.0	5.0		

[0301]

[0302] **방법 10**(컬럼 온도 60℃)

이동상 A	이동 상 B	구배			유동 (mL/min.)	컬럼
		시간 (min)	%A	%B		Zorbax 안정한 결합 C18_3.0 x 30 mm, 1.8μm, 입자 직경
수 중 0.1% TFA	ACN	0	97.0	3.0	2.2	
		0.2	97.0	3.0	2.2	
		1.2	0.0	100.0	2.2	
		1.25	0.0	100.0	3.0	
		1.4	0.0	100.0	3.0	

[0303]

[0304] **방법 11**

이동상 A	이동상 B	구배			유동 (mL/min)	컬럼	T°
		시간 (min)	%A	%B			
수 중 0.1% NH_3	ACN	0	97.0	3.0	2.2	XBridge C18_3.0 x 30 mm, 2.5 μm 입자 직경	60°C
		0.2	97.0	3.0	2.2		
		1.2	0.0	100.0	2.2		
		1.25	0.0	100.0	3.0		
		1.4	0.0	100.0	3.0		

[0305]

[0306] **방법 12**

이동 상 A	이동 상 B	구배			유동 (mL/min)	컬럼	T°
		시간 (min)	%A	%B			
수 중 0.1% TFA	ACN	0	99.0	1.0	1.5	선 파이어 C18_2.1 x 30 mm, 2.5 μm 입자 직경	60°C
		0.02	99.0	1.0	1.5		
		1.00	0.0	100.0	1.5		
		1.10	0.0	100.0	1.5		

[0307]

[0308] **방법 13**

이동 상 A	이동 상 B	구배			유동 (mL/min)	컬럼	T°
수 중 0.1% NH_3	ACN	시간 (min)	%A	%B		XBridge C18_3.0 x 30 mm, 2.5 μm 입자 직경	60°C
		0	95.0	5.0	1.5		
		1.3	0.0	100.0	1.5		
		1.5	0.0	100.0	1.5		
		1.6	95	5.0	1.5		

[0309]

[0310] **방법 14**

이동 상 A	이동 상 B	구배			유동 (mL/min)	컬럼	T°
수 중 0.5% H_3PO_4	ACN 중 0.5% H_3PO_4	시간 (min)	%A	%B		Halo C18_4.6 mm x 15 cm, 2.7 μm 입자 직경	15°C
		0	95.0	5.0	1.2		
		1	95.0	5.0	1.2		
		4	70.0	30.0	1.2		
		5	62.5	37.5	1.2		
		7.5	61	39	1.2		
		10	2	98	1.2		
		12	2	98	1.2		

[0311]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0312] 합성 실시예

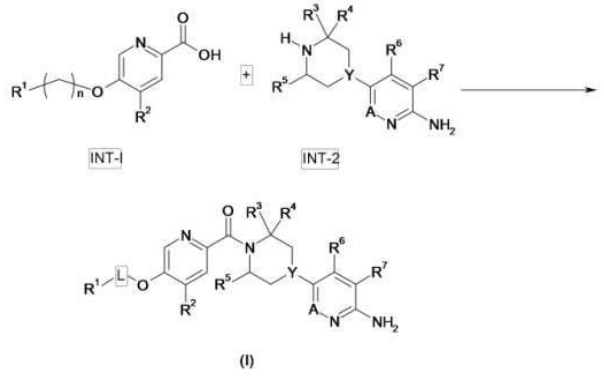
[0313] 다음의 실시예는 예시적이며, 당해 분야의 기술자에 의해 인식되는 바와 같이, 특수한 시약 또는 조건은 과도한 실험없이 개개 화합물에 대해 요구되는 바와 같이 변형될 수 있다.

[0314] 본 발명의 화합물은 하기 나타낸 일반적인 방법 및 실시예 및 당해 분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 최적의 반응 조건 및 반응 시간은 사용된 특수한 반응물에 따라 변할 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 용매, 온도, 압력, 및 다른 반응 조건은 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 구체적인 과정은 합성 실시예 단락에서 제공된다. 하기 합성에 사용된 중간체는 상업적으로 이용가능하거나 당해 분야의 기술자에게 공지된 방법에 의해 용이하게 제조된다. 반응 과정은 박층 크로마토그래피(TLC) 또는 고압 액체 크로마토그래피-질량 분광법(HPLC-MS)과 같은 통상의 방법에 의해 모니터링될 수 있다. 중간체 및 생성물은 컬럼 크로마토그래피, HPLC, 제조 TLC 또는 재결정과 같은 당해 분야에 공지된 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0315] **일반적인 합성 과정**

[0316] 본 발명의 화합물은 일반적으로 화학식 INT-1의 카복실산 중간체를 화학식 INT-2의 아민 중간체와 반응식 1에서 하기 나타낸 바와 같은 적절한 조건 하에서 반응시킴으로써 제조된다.

[0317] [반응식 1]

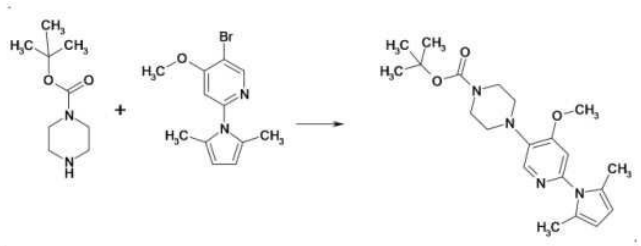


[0318]

[0319] 중간체 INT-1 및 INT-2는 당해 분야에 공지되어 있거나 하기 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다. 그룹/용어 R^1 내지 R^7, A, Y 및 L은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같다.

[0320] **중간체의 합성**

[0321] **4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

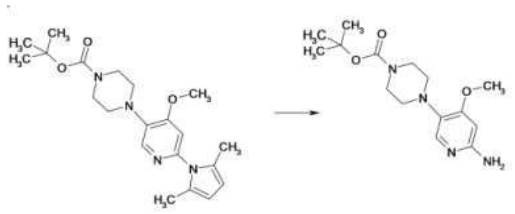


[0322]

[0323] 1,4-디옥산(15 mL) 중 피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.0 g, 5.37 mmol) 및 5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘(1.5 g, 5.37 mmol)에 CPhos-G3-팔라다사이클 메탄 설포네이트 및 나트륨 3급-부톡사이드(216 mg, 16.1 mmol)를 가하고 질소로 5분 동안 탈기(degassing)시켰다. 수득되는 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 EtOAc로 용출시키는 실리카의 패드를 통해 여과하고 농축시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0324] 수율: 2.1g(88%) R_t(HPLC): 1.15min(방법 1)

[0325] **4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

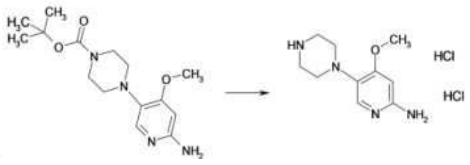


[0326]

[0327] EtOH(10 mL) 및 물(5 mL) 중 4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(2.1 g, 4.73 mmol)에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.64 g, 23.6 mmol) 및 트리메틸아민(659 μL, 4.73 mmol)을 가하고 80℃에서 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 DCM 속에 현탁시키고 여과하여 염을 제거한다. 여액을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0328] 수율: 1.07g(73%)

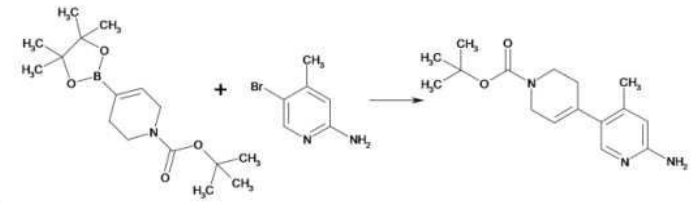
[0329] 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드

[0330] 

[0331] DCM(12 mL) 중 4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.07 g, 3.47 mmol)에 1,4-디옥산 중 4M HCl(4.34 mL, 17.35 mmol)을 가하고 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다.

[0332] 수율: 976 mg(정량적)

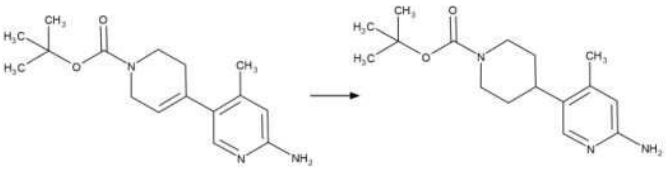
[0333] 6-아미노-4-메틸-3',6'-디하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0334] 

[0335] 1,4-디옥산 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.24 g, 4.01 mmol) 및 5-브로모-4-메틸-피리딘-2-일아민(750 mg, 4.01 mmol)에 2M Na_2CO_3 용액(4.01 mL, 8.02 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf)(328 mg, 0.40 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하고 극초단파 속에서 150℃에서 30분 동안 교반한다. 반응물을 EtOAc 및 물로 희석시키고 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc로 다시 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0336] 수율: 1.1g(95%) ESI-MS: m/z = 290$(M+H)^+$ Rt(HPLC): 1.82 min(방법 2)

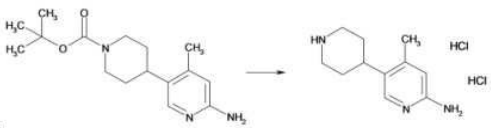
[0337] 6-아미노-4-메틸-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0338] 

[0339] MeOH(10 mL) 중 6-아미노-4-메틸-3',6'-디하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.10 g, 3.80 mmol)에 Pd/C(405 mg, 0.38 mmol)를 질소 하에 가한다. 반응 혼합물을 탈기시키고 H_2의 벌룬(balloon)에 적용시킨다. 반응물을 여과하고 감압하에 농축시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0340] 수율: 511 mg(46%) ESI-MS: m/z = 292$(M+H)^+$ Rt(HPLC): 1.80 min(방법 2)

[0341] 4-메틸-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']비피리디닐-6-일아민 디하이드로클로라이드

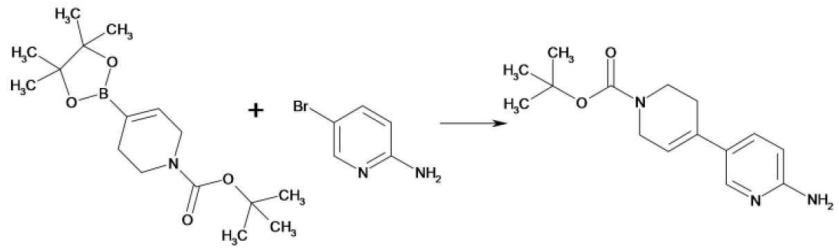
[0342] 

[0343] 표제 화합물을 6-아미노-4-메틸-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르(511 mg, 1.75 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합

성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0344] 수율: 347 mg(75%) ESI-MS: m/z = 192(M+H)$^+$ R_t(HPLC): 0.36 min(방법 2)

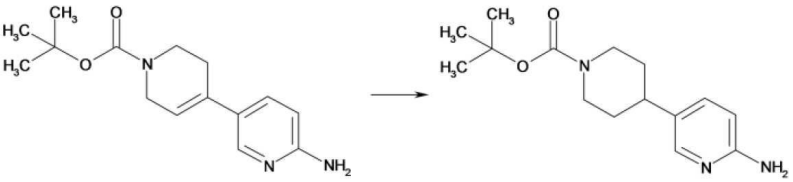
[0345] **6-아미노-3',6'-디하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르**

[0346] 

[0347] 1,4-디옥산 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.70 g, 5.50 mmol) 및 5-브로모-피리딘-2-일아민(1.00 mg, 5.78 mmol)에 2M Na_2CO_3 용액(2 mL, 4.00 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(449 mg, 0.55 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하고 120 ℃에서 16시간 동안 교반한다. 모든 휘발물을 감압하에 증발시킨다. 조 물질을 정상 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0348] 수율: 1.2 g(79%)

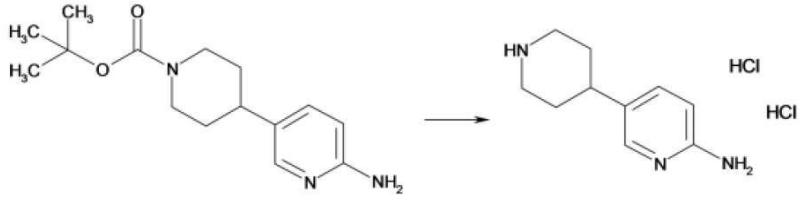
[0349] **6-아미노-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르**

[0350] 

[0351] EtOH(1000 mL) 중 6-아미노-3',6'-디하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르(45.0 g, 163.4 mmol)에 탄소상 $Pd(OH)_2$(4.5 g, 32.4 mmol)를 질소 하에 가한다. 반응 혼합물을 PARR SHAKER 속에서 30PSI에서 16시간 동안 교반한다. 반응물을 Celite®를 통해 여과한다. 여액을 감압하에 증발시키고 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0352] 수율: 23.7 g(79%)

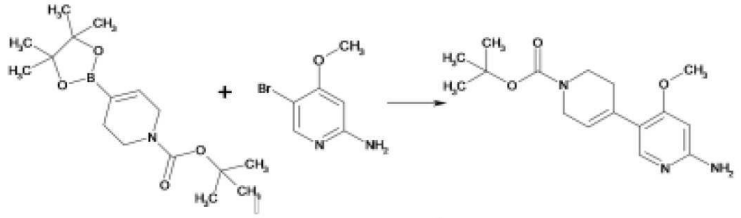
[0353] **1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']비피리디닐-6-일아민 디하이드로클로라이드**

[0354] 

[0355] 표제 화합물을 6-아미노- 3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르(800 mg, 2.88 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0356] 수율: 694 mg(96%)

[0357] **6-아미노-4-메톡시-3',6'-디하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르**

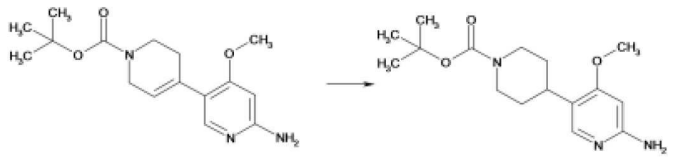


[0358]

[0359] 1,4-디옥산(100 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(10.0 g, 49.3 mmol) 및 5-브로모-4-메톡시-피리딘-2-일아민(15.2 g, 49.3 mmol)에 2M Na_2CO_3 용액(2 mL, 148 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(3.93 g, 4.93 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고 120℃에서 16시간 동안 교반한다. 모든 휘발물을 감압하에 증발시킨다. 잔사를 물로 희석시키고 EtOAc로 3회 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 조물질을 정상상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0360] 수율: 2.50 g(55%)

[0361] **6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르**

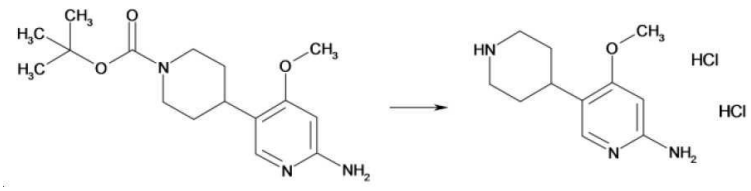


[0362]

[0363] 표제 화합물을 6-아미노-4-메톡시-3',6'-디하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르(750 mg, 2.46 mmol)로부터 중간체 6-아미노-4-메틸-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0364] 수율: 715 mg(95%) ESI-MS: m/z = 308$(M+H)^+$ Rt(HPLC): 0.88 min(방법 5)

[0365] **4-메톡시-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']비피리디닐-6-일아민 디하이드로클로라이드**

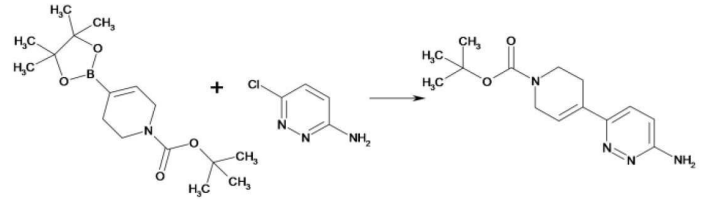


[0366]

[0367] 표제 화합물을 6-아미노-4-메톡시-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르(715 mg, 2.33 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0368] 수율: 745 mg(정량적) ESI-MS: m/z = 208 $(M+H)^+$ Rt(HPLC): 0.56 min(방법 6)

[0369] **4-(6-아미노-피리다진-3-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**



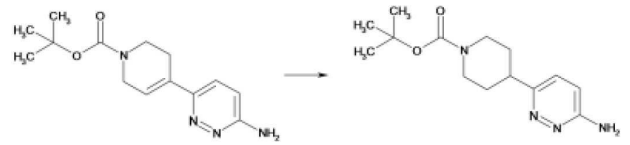
[0370]

[0371] 표제 화합물을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부

틸 에스테르(977 mg, 3.16 mmol) 및 6-클로로-피리다진-3-일아민(500 mg, 2.87 mmol)으로부터 중간체 6-아미노-4-메톡시-3',6'-디하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0372] 수율: 590 mg(74.3%) ESI-MS: m/z = 276(M+H)$^+$ R_t(HPLC): 0.44 min(방법 1)

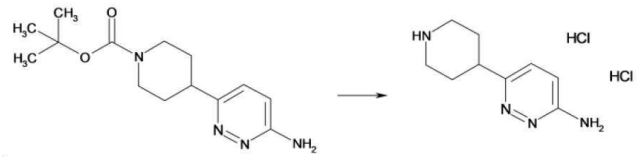
[0373] **4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

[0374] 

[0375] 표제 화합물을 4-(6-아미노-피리다진-3-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(5.40 g, 19.5 mmol)로부터 중간체 6-아미노-4-메틸-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0376] 수율: 3.93 g(72%) ESI-MS: m/z = 279 (M+H)$^+$ R_t(HPLC): 0.38 min(방법 1)

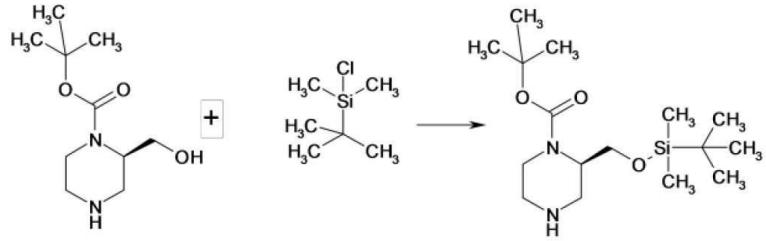
[0377] **6-피페리딘-4-일-피리다진-3-일아민 디하이드로클로라이드**

[0378] 

[0379] 표제 화합물을 4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(3.60 g, 12.9 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0380] 수율: 2.30 g(정량적) ESI-MS: m/z = 179(M+H)$^+$ R_t(HPLC): 0.32 min(방법 1)

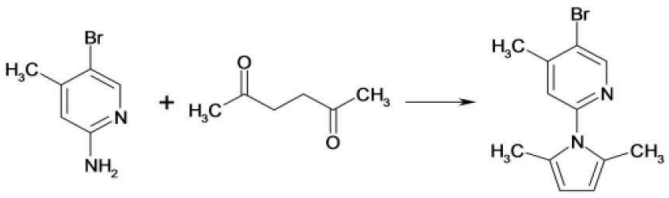
[0381] **(R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

[0382] 

[0383] DMA(10 mL) 중 (R)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.00 g, 4.62 mmol)에 3급-부틸-클로로-디메틸-실란(1.05 g, 6.94 mmol) 및 이미다졸(944 mg, 13.9 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 14시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0384] 수율: 1.45 g(95%)

[0385] **5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메틸-피리딘**



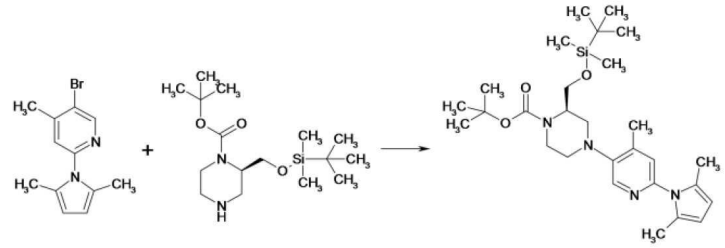
[0386]

[0387] 톨루엔(50 mL) 중

[0388] 5-브로모-4-메틸-피리딘-2-일아민(2.00 g, 10.7 mmol) 및 헥산-2,5-디온 (1.47 g, 12.8 mmol)에 파라 톨루엔 설폰산(61.0 mg, 0.32 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 140℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc 속에 희석시킨다. 분리된 유기 층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0389] 수율: 2.68 g(95%)

[0390] **(R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메틸-피리딘-3-일]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

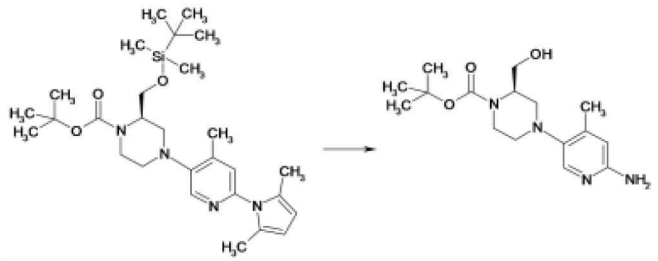


[0391]

[0392] 1,4-디옥산(13 mL) 중 5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메틸-피리딘(1.00 g, 3.77 mmol) 및 (R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.25 g, 3.77 mmol)에 나트륨 3급-부톡사이드(1.09 g, 11.3 mmol) 및 CPhos-G3-팔라다사이클 메탄 설포네이트(152 mg, 0.19 mmol)를 가한다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하고, 18시간 동안 100℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고 EtOAc로 용출시킨다. 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득한다.

[0393] 수율: 1.67 g(86%) ESI-MS: m/z = 515$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 1.56 min(방법 1)

[0394] **(R)-4-(6-아미노-4-메틸-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

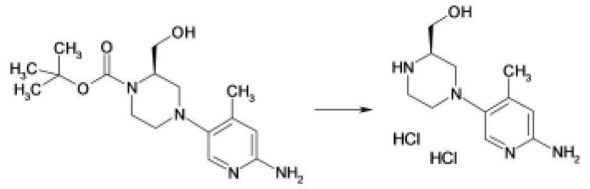


[0395]

[0396] 에탄올(10 mL) 및 물(5 mL) 중 (R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메틸-피리딘-3-일]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.67 g, 3.24 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.13 g, 16.2 mmol) 및 트리메틸아민(452 μl, 3.24 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 80℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0397] 수율: 1.67 g(86%) R_t(HPLC): 0.66 min(방법 3)

[0398] [(R)-4-(6-아미노-4-메틸-피리딘-3-일)-피페라진-2-일]-메탄올 디하이드로클로라이드

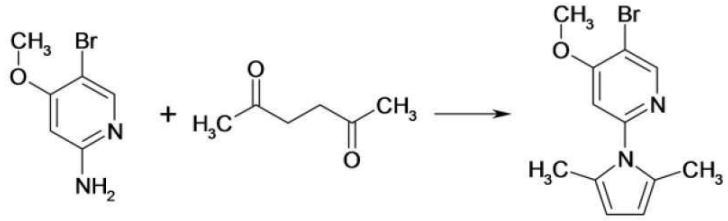


[0399]

[0400] 표제 화합물을 (R)-4-(6-아미노-4-메틸-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(450 mg, 1.40 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0401] 수율: 412 mg(정량적)

[0402] 5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘

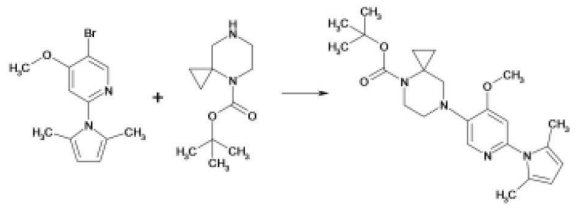


[0403]

[0404] 표제 화합물을 5-브로모-4-메톡시-피리딘-2-일아민(2.00 g, 9.85 mmol)으로부터 중간체 5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메틸-피리딘의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0405] 수율: 2.48 g(90%) ESI-MS: m/z = 283$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 2.13 min(방법 5)

[0406] 7-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-카복실산 3급-부틸 에스테르

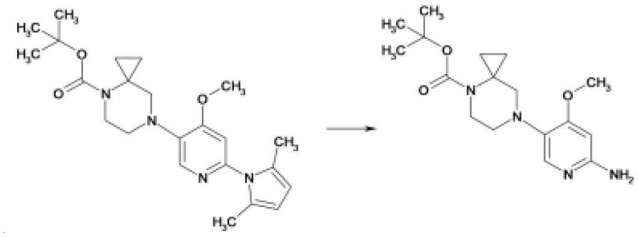


[0407]

[0408] 1,4-디옥산(13 mL) 중 5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘(1.25 g, 4.45 mmol) 및 4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.13 g, 5.34 mmol)에 Cs_2CO_3(4.35 g, 13.3 mmol) 및 CPhos-G3-팔라다사이클 메탄 설포네이트(359 mg, 0.45 mmol)를 가한다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하고, 18시간 동안 100℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0409] 수율: 1.51 g(82%) ESI-MS: m/z = 413$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 2.69 min(방법 5)

[0410] **7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-카복실산 3급-부틸 에스테르**

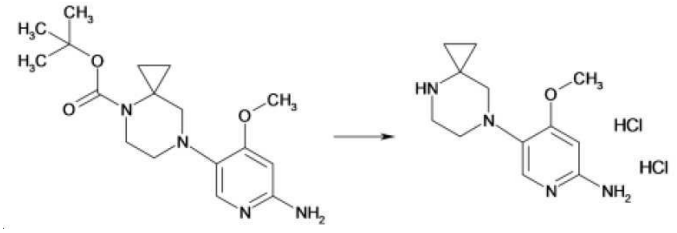


[0411]

[0412] 표제 화합물을 7-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.51 g, 3.66 mmol)로부터 중간체 (R)-4-(6-아미노-4-메틸-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0413] 수율: 1.07 g(87%) ESI-MS: m/z = 335$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.74 min(방법 5)

[0414] **5-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥트-7-일)-4-메톡시-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드**

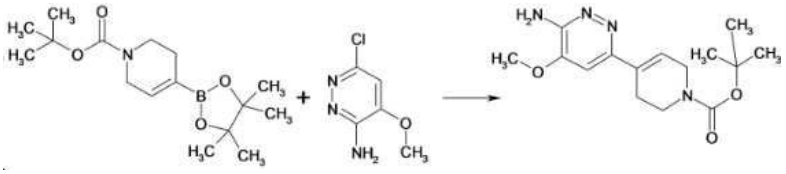


[0415]

[0416] 표제 화합물을 7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-4-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.07 g, 3.19 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0417] 수율: 1.10 g(정량적) ESI-MS: m/z = 235$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.17 min(방법 5)

[0418] **4-(6-아미노-5-메톡시-피리다진-3-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

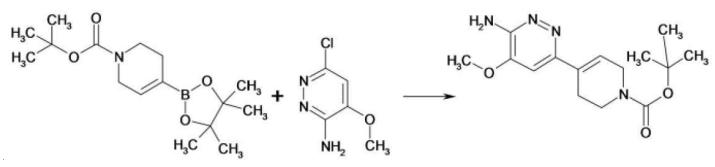


[0419]

[0420] 표제 화합물을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.74 g, 5.64 mmol) 및 6-클로로-4-메톡시-피리다진-3-일아민(900 mg, 5.64 mmol)으로부터 중간체 6-아미노-4-메톡시-3',6'-디하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0421] 수율: 787 mg(46%) ESI-MS: m/z = 307$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.59 min(방법 5)

[0422] **4-(6-아미노-5-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**



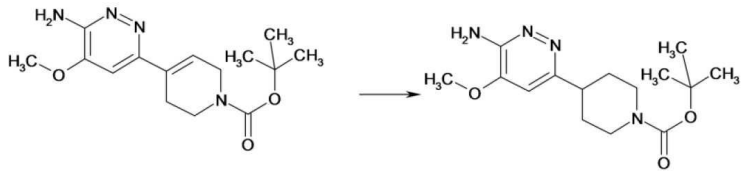
[0423]

[0424] MeOH(10 mL) 및 아세트산(1mL) 중 4-(6-아미노-5-메톡시-피리다진-3-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(785 mg, 2.56 mmol)에 Pd/C(273 mg, 0.26 mmol)를 질소 하에 가한다. 반응 혼합물을 탈기하고 H_2의 벌룬(balloon)에 적용시킨다. 반응물을 여과하고 감압하에 농축시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크

로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0425] 수율: 513 mg(65%) ESI-MS: m/z = 309(M+H)$^+$ R_t(HPLC): 0.54 min(방법 5)

[0426] **4-메톡시-6-피페리딘-4-일-피리다진-3-일아민 디하이드로클로라이드**

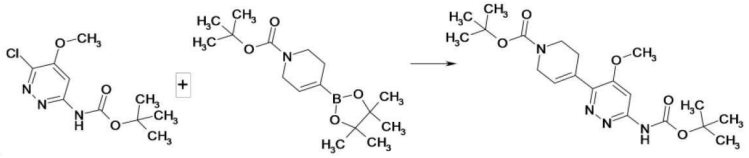


[0427]

[0428] 표제 화합물을 4-(6-아미노-5-메톡시-피리다진-3-일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(510 mg, 1.65 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0429] 수율: 514 mg(정량적) ESI-MS: m/z = 209(M+H)$^+$ R_t(HPLC): 0.14 min(방법 5)

[0430] **3급-부틸 4-(6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-메톡시피리다진-3-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트**

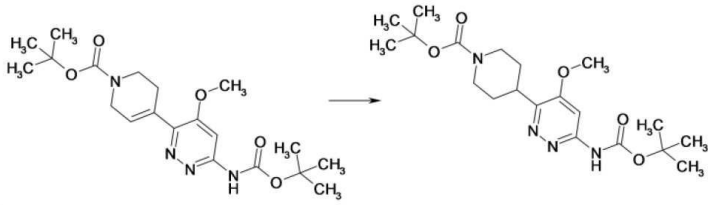


[0431]

[0432] 표제 화합물을 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트(4.76 g, 20 mmol) 및 3급-부틸 N-(6-클로로-5-메톡시피리다진-3-일)카바메이트(4.00 g, 20 mmol)로부터 중간체 6-아미노-4-메톡시-3',6'-디하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0433] 수율: 4.56 g(59%)

[0434] **3급-부틸 4-(6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-메톡시피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트**

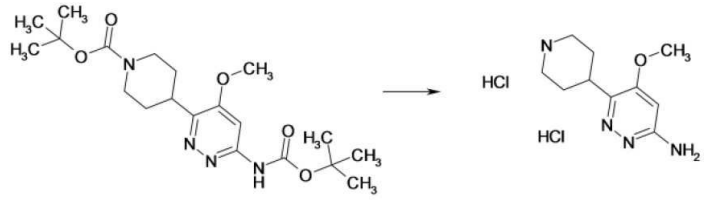


[0435]

[0436] MeOH(15 mL) 중 3급-부틸 4-(6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-메톡시피리다진-3-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트(1.50 g, 3.69 mmol)에 Pd/C(1.18 g, 1.11 mmol)를 질소 대기하에 가한다. 반응 혼합물을 탈기하고 30℃에서 밤새 H_2의 벌룬에 적용시킨다. 혼합물을 Pd/C(0.3 g)로 처리하고 30℃에서 3시간 동안 교반한다. 반응물을 여과하고 감압하에 농축시킨다.

[0437] 수율: 1.42 g(94%)

[0438] 5-메톡시-6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 디하이드로클로라이드

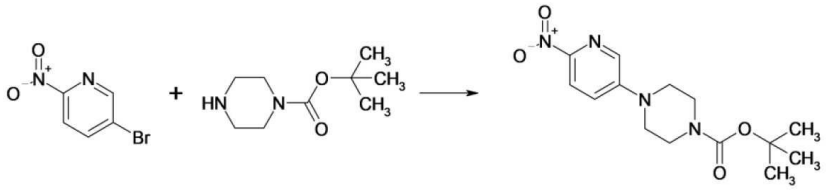


[0439]

[0440] 표제 화합물을 3급-부틸 4-(6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-메톡시피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.42 g, 3.48 mmol)로부터 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0441] 수율: 0.99 g(정량적)

[0442] 4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

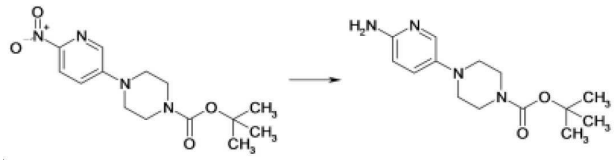


[0443]

[0444] NMP(50 mL) 중 5-브로모-2-니트로-피리딘(5.00 g, 24.63 mmol) 및 피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(13.7 g, 73.9 mmol)를 3시간 동안 120℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 물에 붓는다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

[0445] 수율: 6.80 g(90%)

[0446] 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

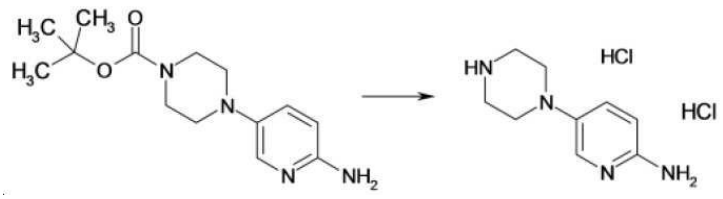


[0447]

[0448] 에탄올 중 4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(2.00 g, 65.9 mmol) 및 Pd/C(200 mg)를 H_2 벌룬과 함께 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시킨다.

[0449] 수율: 1.90 g(정량적)

[0450] 5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드

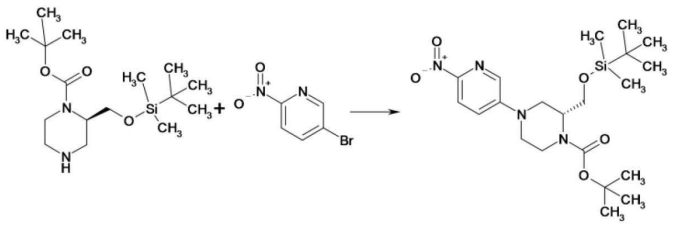


[0451]

[0452] DCM(30 mL) 중 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(2.50 g, 8.98 mmol) 및 1,4-디옥산(11.2 mL, 44.9 mmol) 중 4M HCl을 16시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고 에테르로 세척하여 표제 화합물을 수득한다.

[0453] 수율: 2.23 g(99%)

[0454] **(R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

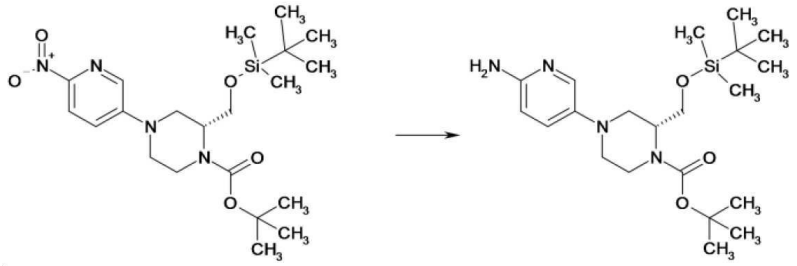


[0455]

[0456] 1,4-디옥산(12 mL) 중 (R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.50 g, 4.54 mmol) 및 5-브로모-2-니트로피리딘(1.00 g, 4.93 mmol)에 Cs_2CO_3(4.44 g, 13.6 mmol), $Pd_2(dba)_3$(208 mg, 0.23 mmol) 및 크산트포스(Xantphos)(263 mg, 0.45 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하고, Celite®를 통해 여과하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0457] 수율: 1.35 g(66%) ESI-MS: m/z = 453$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 1.31 min(방법 1)

[0458] **(R)-4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

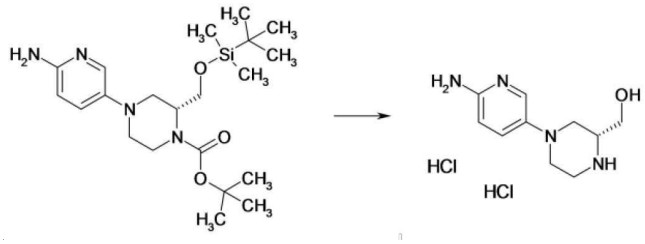


[0459]

[0460] 메탄올(20 mL) 중 (R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.35 g, 2.98 mmol) 및 Pd/C(317 mg, 0.15 mmol)를 H_2 벌룬과 함께 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하고, 여액을 감압하에 농축시킨다.

[0461] 수율: 1.26 g(정량적)

[0462] **[(R)-4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-2-일]-메탄올 디하이드로클로라이드**

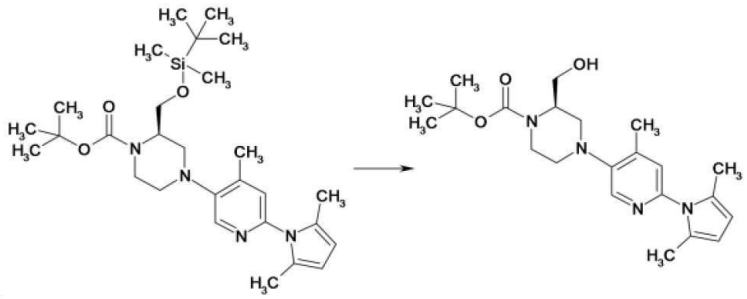


[0463]

[0464] DCM(10 mL) 중 (R)-4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.26 g, 2.98 mmol) 및 1,4-디옥산 중 4M HCl(7.5 mL, 30.0 mmol)을 1시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 에테르 중에서 슬러리화하고, 여과하고 에테르로 세척하여 표제 화합물을 수득한다.

[0465] 수율: 838 mg (정량적)

[0466] **(R)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메틸-피리딘-3-일]-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

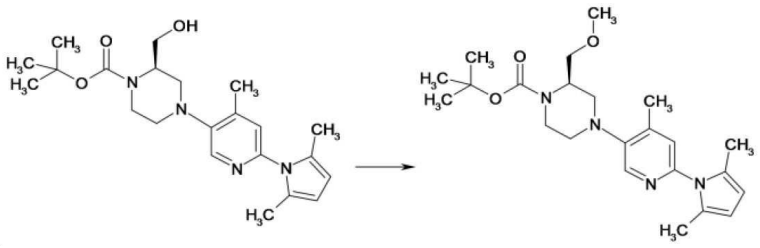


[0467]

[0468] THF(100 mL) 중 (R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메틸-피리딘-3-일]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(8.56 g, 16.1 mmol)에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(16.1 mL, 16.1 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0469] 수율: 6.10 g(91%) ESI-MS: m/z = 417$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.98 min(방법 1)

[0470] **(R)-4-[6-(2,5-디메틸 4-피롤-1-일)-4-메틸-피리딘-3-일]-2-메톡시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

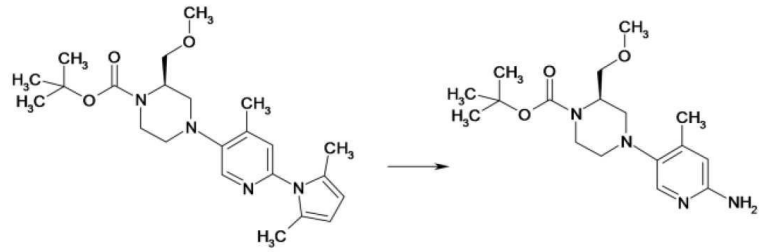


[0471]

[0472] DMA(15 mL) 중 (R)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메틸-피리딘-3-일]-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(2.00 g, 4.80 mmol) 및 메틸 요오다이드(915 mg, 7.20 mmol)에 60% NaH(230 mg, 5.76 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 물로 퀀칭(quenching)시킨다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하여 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0473] 수율: 1.80 g(87%) ESI-MS: m/z = 431$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 1.12 min(방법 1)

[0474] **(R)-4-(6-아미노-4-메틸-피리딘-3-일)-2-메톡시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

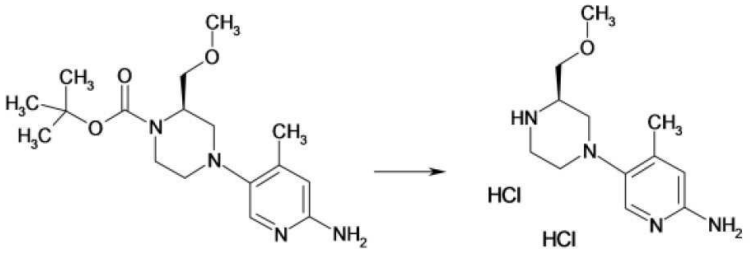


[0475]

[0476] 표제 화합물을 (R)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메틸피리딘-3-일]-2-메톡시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.80 g, 4.18 mmol)로부터 중간체 (R)-4-(6-아미노-4-메틸-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0477] 수율: 1.07 g(87%) ESI-MS: m/z = 353$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.44 min(방법 1)

[0478] **5-((R)-3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-4-메틸-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드**

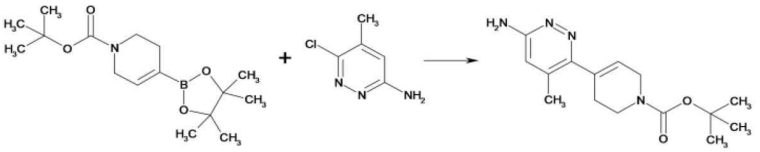


[0479]

[0480] 표제 화합물을 (R)-4-(6-아미노-4-메틸-피리딘-3-일)-2-메톡시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(440 mg, 1.25 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0481] 수율: 406 mg(정량적)

[0482] **4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

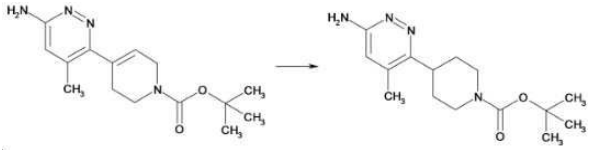


[0483]

[0484] 표제 화합물을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(538 mg, 1.74 mmol) 및 6-클로로-5-메틸-피리다진-3-일아민(250 mg, 1.74 mmol)으로부터 중간체 6-아미노-4-메틸-3',6'-디하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0485] 수율: 326 mg(65%) ESI-MS: m/z = 292 $(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.51 min (방법 5)

[0486] **4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

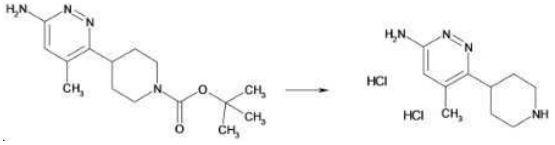


[0487]

[0488] 표제 화합물을 4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(326 mg, 1.12 mmol)로부터 중간체 6-아미노-4-메틸-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0489] 수율: 289 mg(88%) ESI-MS: m/z = 293$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.60 min(방법 5)

[0490] **5-메틸-6-피페리딘-4-일-피리다진-3-일아민 디하이드로클로라이드**

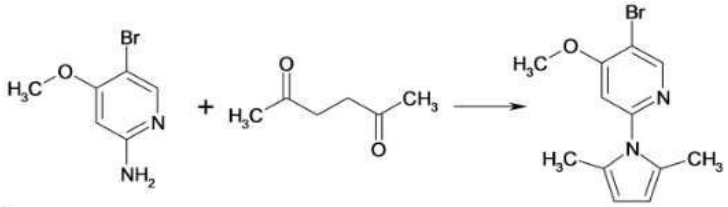


[0491]

[0492] 표제 화합물을 4-(6-아미노-4-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(175 mg, 0.60 mmol)로부터 중간체 5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0493] 수율: 154 mg(97%) ESI-MS: m/z = 193$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.46 min(방법 2)

[0494] 5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘

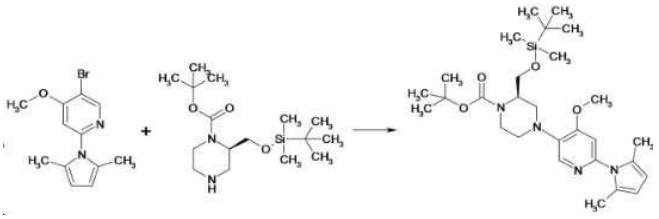


[0495]

[0496] 표제 화합물을 5-브로모-4-메톡시-피리딘-2-일아민(10.6 g, 52.1 mmol)으로부터 중간체 5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메틸-피리딘에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0497] 수율: 14.0 g(96%) ESI-MS: m/z = 283(M+H)$^+$ R_t(HPLC): 0.93 min(방법 3)

[0498] (R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

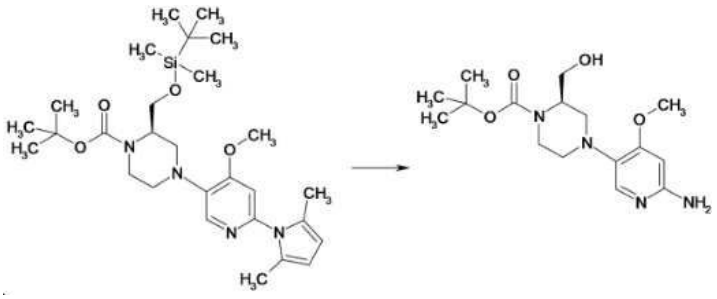


[0499]

[0500] 1,4-디옥산(13 mL) 중 5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘(1.24 g, 4.41 mmol) 및 (R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.46 g, 4.41 mmol)에 나트륨 3급-부톡사이드(1.27 g, 13.2 mmol) 및 CPhos-G3-팔라다사이클 메탄 설포네이트(178 mg, 0.22 mmol)를 가한다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하고, 4시간 동안 100℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고 EtOAc로 용출시킨다. 여액을 감압하에 농축시키고 잔사를 역 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0501] 수율: 1.68 g(72%) ESI-MS: m/z = 531(M+H)$^+$ R_t(HPLC): 1.43 min

[0502] (R)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

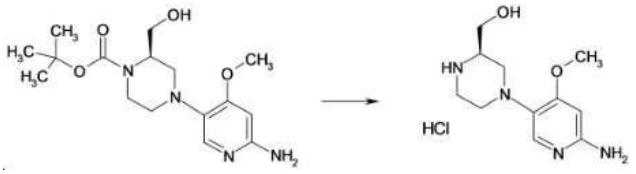


[0503]

[0504] 에탄올(6 mL) 및 물(3 mL) 중 (R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.68 g, 3.17 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.10 g, 15.8 mmol) 및 트리메틸아민(320 μl, 3.24 mmol)을 18시간 동안 80℃에서 교반한다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(440 mg, 6.33 mmol)를 다시 가하고 80℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0505] 수율: 620 mg (58%)

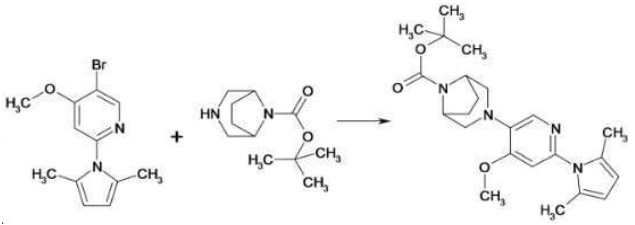
[0506] [(R)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-2-일]-메탄올 하이드로클로라이드

[0507] 

[0508] 표제 화합물을 (R)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(620 mg, 1.83 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0509] 수율: 503 mg (정량적)

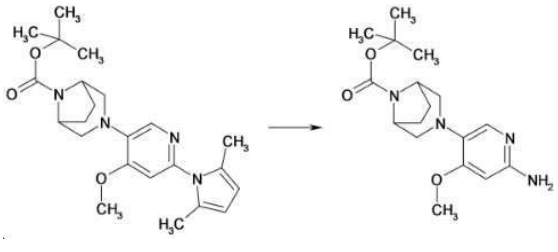
[0510] 3-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-3,8-디아자-비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0511] 

[0512] 1,4-디옥산(13 mL) 중 5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘(1.00 g, 3.56 mmol) 및 3,8-디아자-비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실산 3급-부틸 에스테르(830 mg, 3.91 mmol)에 나트륨 3급-부톡사이드(3.48 g, 10.7 mmol) 및 CPhos-G3-팔라다사이클 메탄 설포네이트(287 mg, 0.36 mmol)를 가한다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하고, 18시간 동안 80℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0513] 수율: 760 mg(52%) ESI-MS: m/z = 412$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 1.23 min(방법 1)

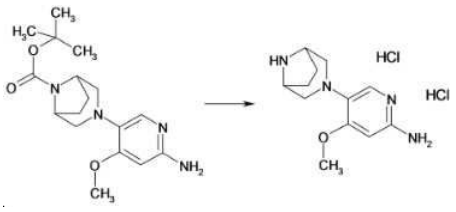
[0514] 3-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3,8-디아자-비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0515] 

[0516] 표제 화합물을 3-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-3,8-디아자-비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실산 3급-부틸 에스테르(760 mg, 1.84 mmol)로부터 중간체 4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0517] 수율: 330 mg(54%) ESI-MS: m/z = 335$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 1.75 min(방법 6)

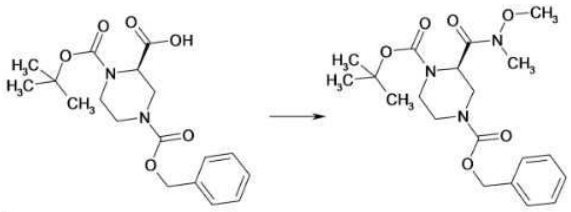
[0518] 5-(3,8-디아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-4-메톡시-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드

[0519] 

[0520] 표제 화합물을 3-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3,8-디아자-비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실산 3급-부틸 에스테르(330 mg, 0.99 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0521] 수율: 330 mg(정량적) ESI-MS: m/z = 235(M+H)$^+$ R_t(HPLC): 0.15 min(방법 5)

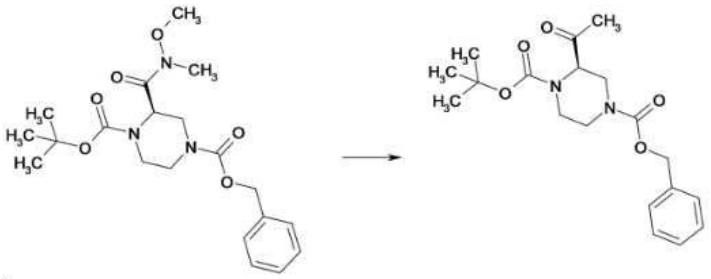
[0522] **4-벤질 1-3급-부틸 (2R)-2-[메톡시(메틸)카바모일]피페라진-1,4-디카복실레이트**

[0523] 

[0524] DMA(40 mL) 중 (2R)-4-[(벤질옥시)카보닐]-1-[(3급-부톡시)카보닐]피페라진-2-카복실산(4.00 g, 11.0 mmol), DIPEA(5.1 mL, 27.4 mmol), HATU(5.01 g, 13.2 mmol) 및 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.29 g, 13.2 mmol)를 실온에서 3일 동안 교반한다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척한다. 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0525] 수율: 4.44 g(99%) ESI-MS: m/z = 408(M+H)$^+$

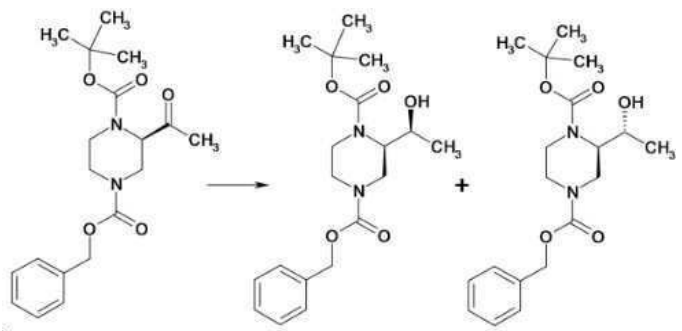
[0526] **4-벤질 1-3급-부틸 (2R)-2-아세틸피페라진-1,4-디카복실레이트**

[0527] 

[0528] THF(25 mL) 중 4-벤질 1-3급-부틸 (2R)-2-[메톡시(메틸)카바모일]-피페라진-1,4-디카복실레이트(4.40 g, 10.80 mmol)의 -20℃로 냉각된 혼합물에 메틸 마그네슘 브로마이드(5.40 mL, 16.20 mmol)를 적가하고 -20℃에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화된, 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 + 1N HCl 및 염수로 세척한다.유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 목적한 생성물을 수득한다. 추가의 정제를 키랄 크로마토그래피 분리로 수행하여 순수한 R 거울상이성체를 수득한다.

[0529] 수율: 2.38 g(61%)

[0530] **4-벤질 1-3급-부틸 (2R)-2-(1-하이드록시에틸)피페라진-1,4-디카복실레이트**

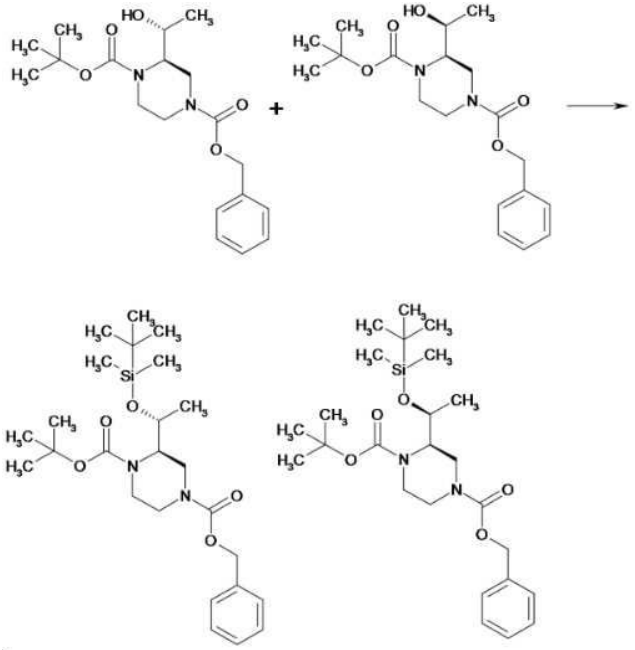
[0531] 

[0532] 수소화붕소나트륨(0.36 g, 9.52 mmol)을 메탄올(100 mL) 중 (4-벤질 1-3급-부틸 (2R)-2-아세틸피페라진-1,4-디

카복실레이트(2.30 g, 6.35 mmol)에 가한다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 용매를 감압하게 제거한다. 잔사를 실리카 크로마토그래피로 정제한다.

[0533] 수율: 2.10 g(91%)

[0534] 4-벤질 1-3급-부틸 (2R)-2-{1-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]에틸}피페라진-1,4-디카복실레이트

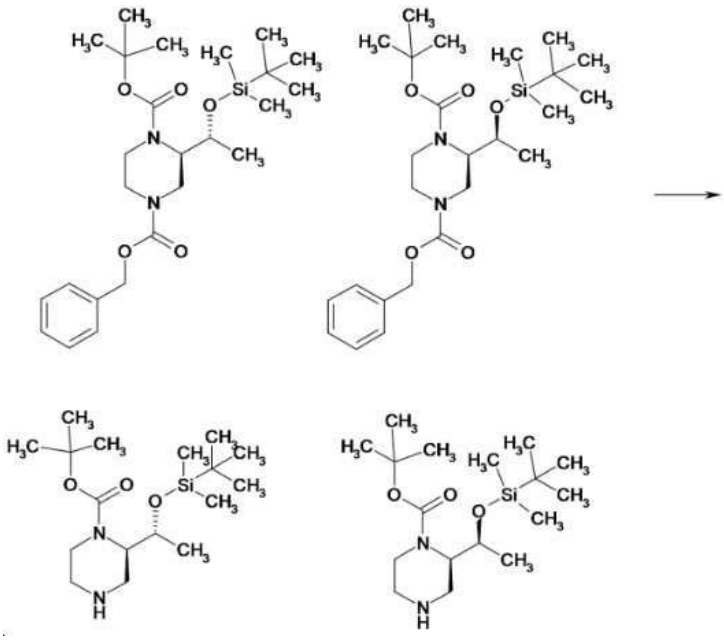


[0535]

[0536] 3급-부틸(클로로)디메틸실란(1.30 g, 8.64 mmol)을 디클로로메탄(15 mL) 중 4-벤질 1-3급-부틸 (2R)-2-(1-하이드록시에틸)피페라진-1,4-디카복실레이트(2.10 g, 5.76 mmol) 및 이미다졸(1.18 g, 17.29 mmol)에 가한다. 반응 혼합물을 밤새 교반한다. 물(10 mL)을 가한 후, 수성 층을 디클로로메탄(2 x 25 mL)으로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척한다. 유기 층을 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 크로마토그래피로 정제한다.

[0537] 수율: 2.75 g(99.7%)

[0538] 3급-부틸 (2R)-2-{1-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]에틸}피페라진-1-카복실레이트



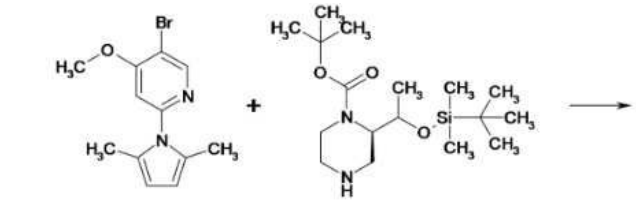
[0539]

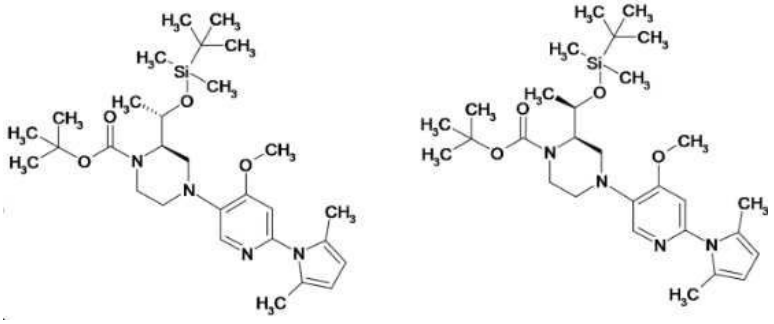
[0540] 수소 대기(벌룬) 하에 4-벤질 1-3급-부틸 (2R)-2-{1-[(3급-부틸디메틸실릴)-옥시]에틸}피페라진-1,4-디카복실레이트(2.75 g, 5.75 mmol) 및 Pd/C(0.20 g)를 실온에서 에탄올(50 mL) 속에서 2시간 동안 교반한다. Celite®를

통해 여과함으로써 촉매를 제거한 후, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 10% MeOH/디크롤로메탄으로 용출시키는 실리카를 통해 여과한다.

[0541] 수율: 1.89 g(96%)

[0542] **(3급-부틸 (2R)-2-{1-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]에틸}-4-[6-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-4-메톡시피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트**



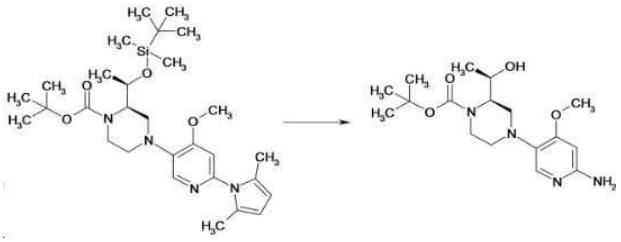
[0543] 

[0544] 1,4-디옥산(20 mL) 중 3급-부틸 (2R)-2-{1-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]에틸}피페라진-1-카복실레이트(1.89 g, 5.49 mmol) 및 5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘(1.54 g, 5.49 mmol)에 CPhos-G3-팔라다사이클 메탄 설포네이트(0.22 g) 및 나트륨 3급-부톡사이드(1.58 g, 16.5 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 질소로 살포한다. 반응 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 EtOAc로 용출시키는 실리카의 패드를 통해 여과하고 농축시킨다. 잔사를 실리카 크로마토그래피로 2회 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0545] 수율:

[0546] 3급-부틸 (2R)-2-[(1S)-1-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]에틸]-4-[6-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-4-메톡시피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트: 0.57 g(19%) 및 3급-부틸 (2R)-2-[(1R)-1-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]에틸]-4-[6-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-4-메톡시피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트: 0.78 g(26%)

[0547] **3급-부틸 (2R)-4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-2-[(1R)-1-하이드록시에틸]피페라진-1-카복실레이트**

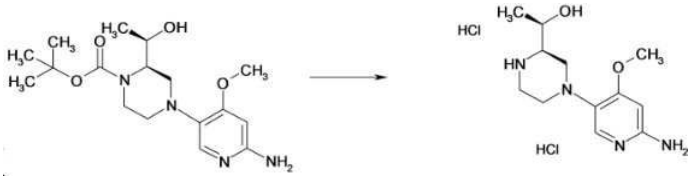


[0548]

[0549] 8 mL의 에탄올 및 4 mL의 물 중 3급-부틸 (2R)-2-[(1R)-1-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]에틸]-4-[6-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-4-메톡시피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트(0.87 g, 1.60 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.56 g, 7.99 mmol) 및 트리메틸아민(0.22 mL, 1.60 mmol)을 80℃에서 42시간 동안 가열한다. 추가량의 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.22 g, 3.19 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 디클로로메탄 속에 흡수시키고 여과한다. 목적한 화합물을 실리카 크로마토그래피로 정제한다.

[0550] 수율: 0.20 g(36%),

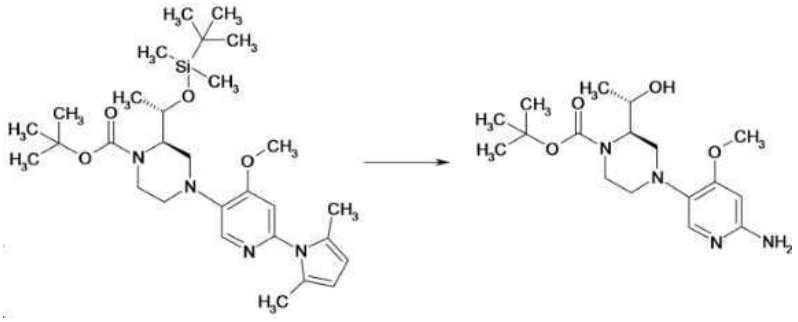
[0551] (1R)-1-[(2R)-4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)피페라진-2-일]에탄-1-올 디하이드로클로라이드

[0552] 

[0553] 디옥산(0.71 mL, 2.84 mmol) 중 4N HCl을 5 mL의 디클로로메탄 중 3급-부틸 (2R)-4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-2-[(1R)-1-하이드록시에틸]피페라진-1-카복실레이트(0.20 g, 0.57 mmol)에 가하고 실온에서 2시간 동안 교반한다. 디옥산 중 추가로 1 mL의 4N HCl을 가하고 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 추가의 정제없이 사용한다.

[0554] 수율: 0.18 g(정량적)

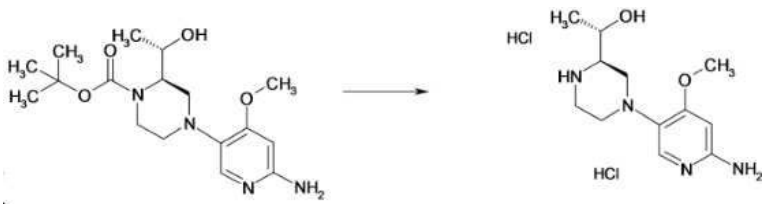
[0555] 3급-부틸 (2R)-4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-2-[(1S)-1-하이드록시에틸]피페라진-1-카복실레이트

[0556] 

[0557] 4 mL의 에탄올 및 2 mL의 물 중 3급-부틸 (2R)-2-[(1S)-1-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]에틸]-4-[6-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-4-메톡시피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트(0.57 g, 1.04 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.36 g, 5.21 mmol) 및 트리메틸아민(0.15 mL, 1.04 mmol)을 80℃에서 42시간 동안 가열한다. 추가량의 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.15 g, 2.09 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 디클로로메탄 속에 흡수시키고 여과한다. 목적한 화합물을 실리카 크로마토그래피로 정제하고 HPLC로 재정제한다.

[0558] 수율: 0.12 g(33%),

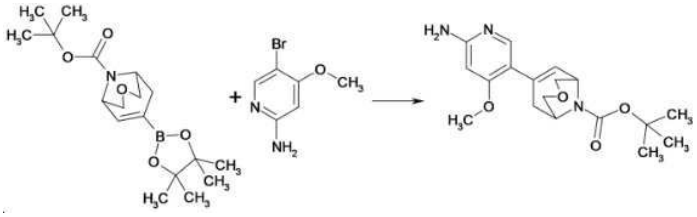
[0559] (1S)-1-[(2R)-4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)피페라진-2-일]에탄-1-올 디하이드로클로라이드

[0560] 

[0561] 디옥산(0.50 mL, 2.00 mmol) 중 4N HCl을 1 mL의 디클로로메탄 중 3급-부틸 (2R)-4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-2-[(1S)-1-하이드록시에틸]피페라진-1-카복실레이트 (0.12 g, 0.34 mmol)에 가하고 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 추가의 정제없이 사용한다.

[0562] 수율: 정량적

[0563] 7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3-옥사-9-아자-비사이클로[3.3.1]논-6-엔-9-카복실산 3급-부틸 에스테르

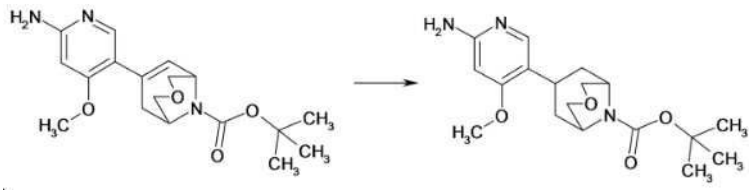


[0564]

[0565] 표제 화합물을 5-브로모-4-메톡시-피리딘-2-일아민(202 mg, 1.00 mmol) 및 7-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3-옥사-9-아자-비사이클로[3.3.1]논-6-엔-9-카복실산 3급-부틸 에스테르(350 mg, 1.00 mmol)로부터 중간체 6-아미노-4-메틸-3',6'-디하이드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카복실산 3급-부틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0566] 수율: 220 mg(64%) ESI-MS: m/z = 348$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 1.52 min(방법 2)

[0567] 7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3-옥사-9-아자-비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실산 3급-부틸 에스테르

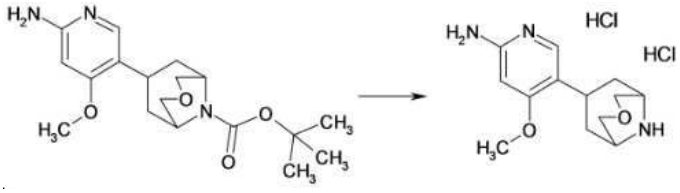


[0568]

[0569] EtOAc(10 mL) 중 7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3-옥사-9-아자-비사이클로[3.3.1]논-6-엔-9-카복실산 3급-부틸 에스테르(220 mg, 0.63 mmol)에 Pd/C(67.0 mg, 0.06 mmol)를 질소 하에 가한다. 반응 혼합물을 탈기하고, H_2의 벌룬 하에 두고 18시간 동안 50℃에서 교반한다. 반응물을 Celite®를 통해 여과하고, 감압하에 농축시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0570] 수율: 145 mg(66%) ESI-MS: m/z = 350$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 1.60 min(방법 2)

[0571] 4-메톡시-5-(3-옥사-9-아자-비사이클로[3.3.1]논-7-일)-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드

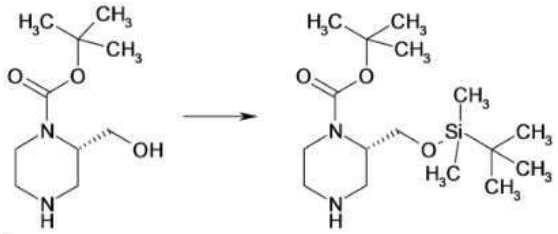


[0572]

[0573] 표제 화합물을 7-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-3-옥사-9-아자-비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실산 3급-부틸 에스테르(145 mg, 0.41 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0574] 수율: 133 mg(정량적) ESI-MS: m/z = 250$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.15 min(방법 5)

[0575] (S)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



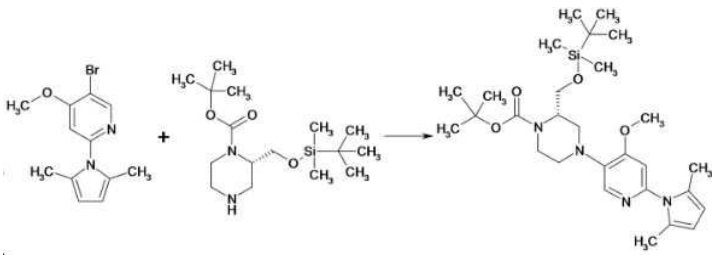
[0576]

[0577] DMA(10 mL) 중 (S)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(2.00 g, 9.25 mmol)에 3급-부틸-

클로로-디메틸-실란(2.09 g, 13.9 mmol) 및 이미다졸(1.89 g, 27.7 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 NH_4Cl-용액으로 희석시키고 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0578] 수율: 2.80 g (92%)

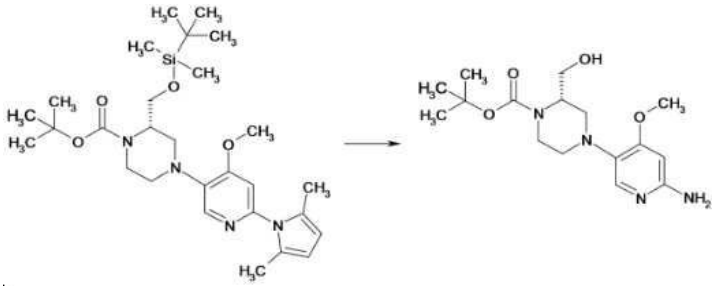
[0579] **(S)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸에스테르**

[0580] 

[0581] 표제 화합물을 5-브로모-2-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘(3.25 g, 11.6 mmol) 및 (S)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸(3.82 g, 11.6 mmol) 에스테르로부터 중간체 3-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-3,8-디아자-비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실산 3급-부틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0582] 수율: 4.94 g(73%) ESI-MS: m/z = 531$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 1.49 min(방법 3)

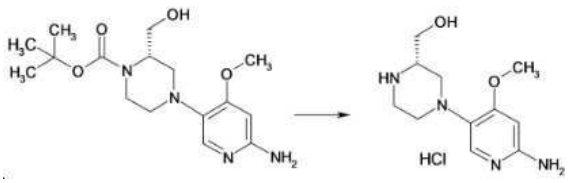
[0583] **(S)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

[0584] 

[0585] 에탄올(30 mL) 및 물(15 mL) 중 (S)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시피리딘-3-일]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(11.9 g, 22.4 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.89 g, 56.0 mmol) 및 트리메틸아민(7.8 mL, 56.0 mmol)을 18시간 동안 80℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0586] 수율: 2.57 g(68%)

[0587] (S)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-2-일]-메탄올 하이드로클로라이드

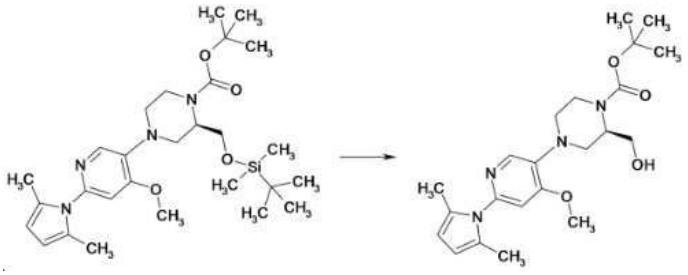
[0588] 

[0589] 표제 화합물을 (S)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(264 mg, 0.58 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 제조한다.

[0590] 수율: 160 mg(정량적)

[0591] **(R)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스**

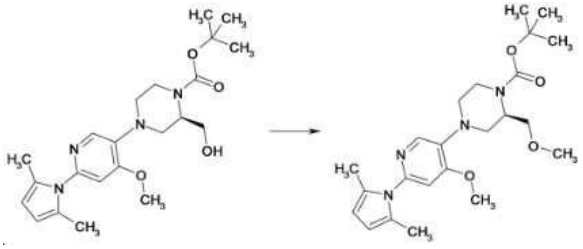
테르

[0592] 

[0593] THF(100 mL) 중 (R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(8.56 g, 16.1 mmol)에 TBAF(THF 중 1M, 16.1 mL, 16.1 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 수득한다.

[0594] 수율: 180 mg(87%)

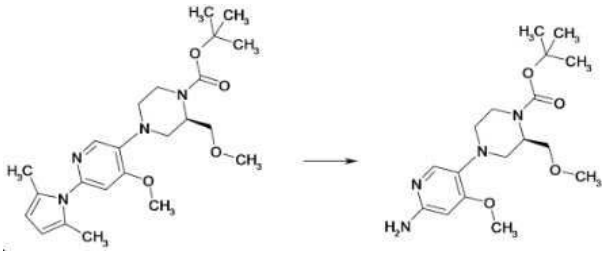
[0595] **(R)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-2-메톡시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

[0596] 

[0597] NaH(60%, 230 mg, 9.58 mmol)를 DMA(20mL) 중 (R)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-2-하이드록시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(2.0 g, 4.80 mmol) 및 MeI(401 μL, 7.20 mmol)에 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한다. 물을 가하고 반응 혼합물을 EtOAc로 추출(3회)한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 정상 상 크로마토그래피로 정제한다.

[0598] 수율: 1.8 g(87%) ESI-MS: m/z = 431$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 1.11 min(방법 1)

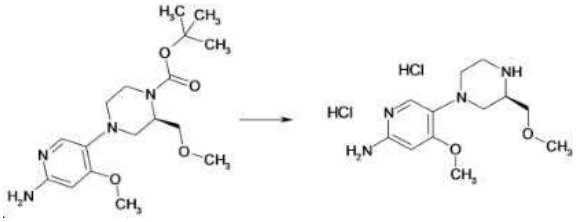
[0599] **(R)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-메톡시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르**

[0600] 

[0601] 에탄올(10 mL) 및 물(5 mL) 중 (R)-4-[6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-4-메톡시-피리딘-3-일]-2-메톡시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.8 g, 4.18 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.45 g, 20.9 mmol) 및 트리메틸아민(0.58 mL, 4.18 mmol)을 80℃에서 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, DCM 속에서 슬러리화하고, 여과하여 염을 제거하고 감압하에 농축시킨다. 잔사를 정상 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 수득한다.

[0602] 수율: 440 mg(30%) ESI-MS: m/z = 353$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.44 min(방법 1)

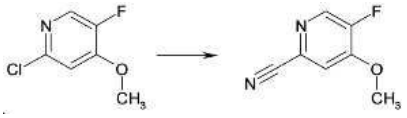
[0603] 4-메톡시-5-((R)-3-메톡시메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드

[0604] 

[0605] 표제 화합물을 (R)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-2-메톡시메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(440 mg, 1.25 mmol)로부터 중간체 [(R)-4-(6-아미노-4-메톡시-피리딘-3-일)-피페라진-2-일]-메탄올 하이드로클로라이드의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0606] 수율: 406 mg(정량적)

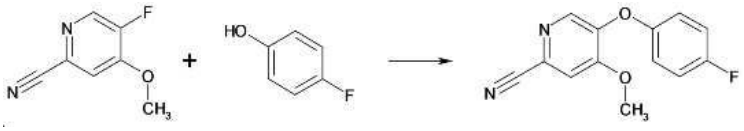
[0607] 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴

[0608] 

[0609] 2-클로로-5-플루오로-4-메톡시-피리딘(1.00 g, 6.19 mmol)을 밀봉된 튜브 속에 넣는다. 시안화아연(799 mg, 6.81 mmol) 및 아연(40.5 mg, 0.31 mmol)을 가하고 아르곤으로 퍼징시킨다. 이후에, $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(253 mg, 0.62 mmol) 및 NMP를 가하고 혼합물을 45분 동안 150℃에서 극초단파 속에서 가열한다. 물 및 EtOAc를 반응 혼합물에 가하고 Celite®를 통해 여과한다. 유기 층을 중탄산나트륨 용액, 물, 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0610] 수율: 689 mg(73%) ESI-MS: m/z = 153$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.61 min(방법 1)

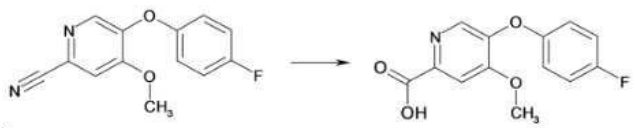
[0611] 5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴

[0612] 

[0613] NMP(12 mL) 중 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(6.00 g, 39.4 mmol), 4-플루오로페놀(5.31 g, 47.3 mmol) 및 K_2CO_3(12.0 g, 86.8 mmol)를 밀봉 튜브 속에서 100℃에서 3시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 에테르 및 헵탄으로 연마하여 표제 화합물을 수득한다.

[0614] 수율: 8.99 g(93%) ESI-MS: m/z = 245$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.91 min(방법 1)

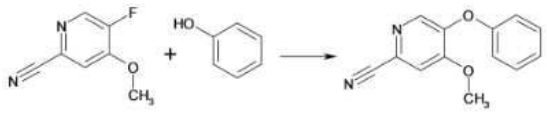
[0615] 5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

[0616] 

[0617] 수성 2N NaOH 용액(90 mL) 중 5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(8.50 g, 34.8 mmol)을 100℃에서 6시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용액의 pH를 4 N HCl을 사용하여 pH 4.5로 조절한다. 침전물을 수집하고 건조 오븐 속에서 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

[0618] 수율: 8.80 g (96%) ESI-MS: m/z = 264 $(M+H)^+$ Rt(HPLC): 1.58 min (방법 4)

[0619] **4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-카보니트릴**



[0620]

[0621] NMP(3 mL) 중 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(8.00 g, 52.6 mmol), 페놀(5.94 g, 63.1 mmol) 및 K_2CO_3(16.0 g, 115 mmol)를 밀봉 튜브 속에서 100℃에서 3시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 염수로 세척하고 및 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0622] 수율: 11.5 g(93%) ESI-MS: m/z = 227$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.92 min(방법 1)

[0623] **4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-카복실산**

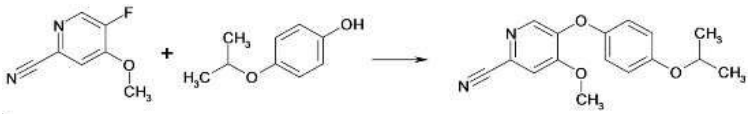


[0624]

[0625] 표제 화합물을 4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-카보니트릴(11.5 g, 50.8 mmol)로부터 중간체 5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0626] 수율: 9.57 g(77%) ESI-MS: m/z = 246$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 2.64 min(방법 4)

[0627] **5-(4-이소프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴**

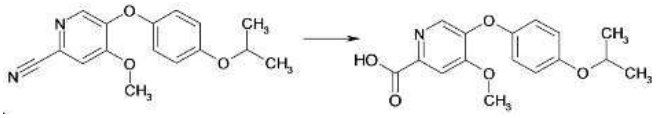


[0628]

[0629] 표제 화합물을 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(500 mg, 3.29 mmol) 및 4-이소프로폭시-페놀(600 mg, 3.94 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-카보니트릴의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0630] 수율: 850 mg(91%) ESI-MS: m/z = 285$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 1.02 min(방법 1)

[0631] **5-(4-이소프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산**

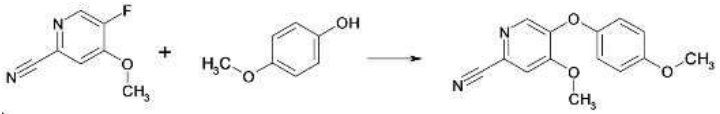


[0632]

[0633] 표제 화합물을 5-(4-이소프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴 (200 mg, 0.70 mmol)로부터 중간체 5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0634] 수율: 190 mg(77%) R_t(HPLC): 0.73 min(방법 1)

[0635] **4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-카보니트릴**

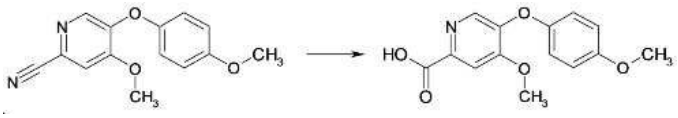


[0636]

[0637] 표제 화합물을 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(500 mg, 3.29 mmol) 및 4-메톡시페놀(490 mg, 3.94 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-카보니트릴의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0638] 수율: 740 mg(88%)

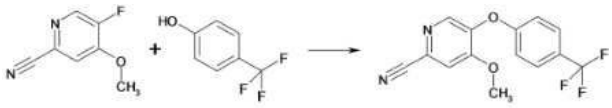
[0639] 4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-카복실산

[0640] 

[0641] 표제 화합물을 4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-카보니트릴(740 mg, 2.89 mmol)로부터 중간체 5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0642] 수율: 610 mg(77%)

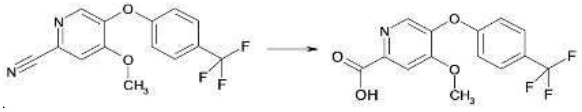
[0643] 4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-카보니트릴

[0644] 

[0645] 표제 화합물을 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(500 mg, 3.29 mmol) 및 4-트리플루오로메틸-페놀(639 mg, 3.94 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-카보니트릴에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0646] 수율: 320 mg(33%) ESI-MS: m/z = 294(M+H)$^+$ R_t(HPLC): 1.06 min(방법 1)

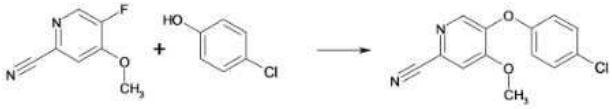
[0647] 4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-카복실산

[0648] 

[0649] 표제 화합물을 4-메톡시-5-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-피리딘-2-카보니트릴(151 mg, 0.51 mmol)로부터 중간체 5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0650] 수율: 150 mg(93%)

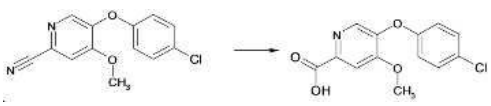
[0651] 5-(4-클로로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴

[0652] 

[0653] 표제 화합물을 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(500 mg, 3.29 mmol) 및 4-클로로페놀(507 mg, 3.94 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-카보니트릴의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0654] 수율: 695 mg(81%)

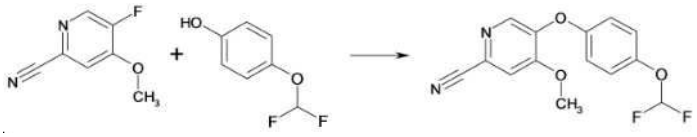
[0655] 5-(4-클로로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

[0656] 

[0657] 표제 화합물을 5-(4-클로로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(645 mg, 2.47 mmol)로부터 중간체 5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0658] 수율: 622 mg(90%) ESI-MS: m/z = 280(M+H)$^+$

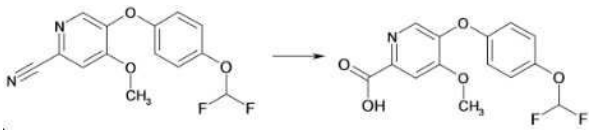
[0659] 5-(4-디플루오로메톡시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴

[0660] 

[0661] 표제 화합물을 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(75.0 mg, 0.49 mmol) 및 4-디플루오로메톡시-페놀(101 mg, 0.63 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-카보니트릴의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0662] 수율: 98.0 mg(68%) R_t(HPLC): 0.93 min(방법 1)

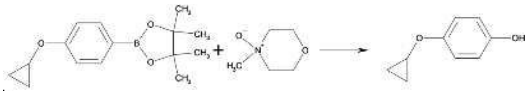
[0663] 5-(4-디플루오로메톡시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

[0664] 

[0665] 표제 화합물을 5-(4-디플루오로메톡시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(98.0 mg, 0.34 mmol)로부터 중간체 5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0666] 수율: 94.0 mg(90%) R_t(HPLC): 0.60 min(방법 1)

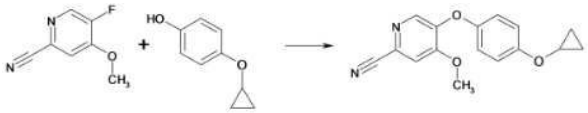
[0667] 4-사이클로프로폭시-페놀

[0668] 

[0669] THF(100 mL) 중 2-(4-사이클로프로폭시-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란(800 mg, 3.08 mmol) 및 4-메틸-모르폴린 4-옥사이드(1.03 g, 8.83 mmol)를 75℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음 실온에서 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0670] 수율: 389 mg(84%)

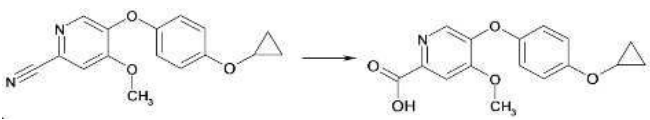
[0671] 5-(4-사이클로프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴

[0672] 

[0673] 표제 화합물을 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(350 mg, 2.30 mmol) 및 4-사이클로프로폭시-페놀(389 mg, 2.59 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-카보니트릴의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0674] 수율: 342 mg(53%) R_t(HPLC): 1.00 min(방법 1)

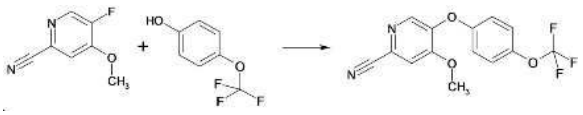
[0675] 5-(4-사이클로프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

[0676] 

[0677] 표제 화합물을 5-(4-사이클로프로폭시-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(100 mg, 0.35 mmol)로부터 중간체 5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0678] 수율: 622 mg(90%) R_t(HPLC): 0.63 min(방법 1)

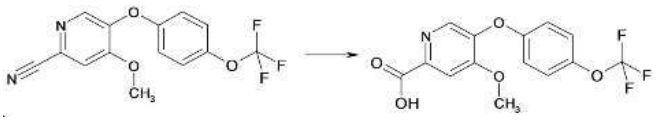
[0679] 4-메톡시-5-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-피리딘-2-카보니트릴

[0680] 

[0681] 표제 화합물을 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(115 mg, 0.76 mmol) 및 4-트리플루오로메톡시-페놀(162 mg, 0.91 mmol)로부터 중간체 4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-카보니트릴의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0682] 수율: 140 mg(60%)

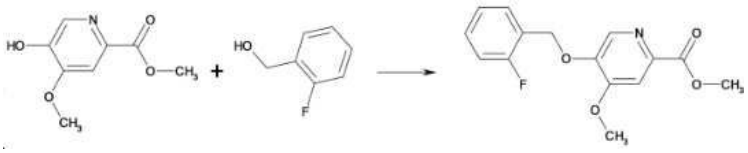
[0683] 4-메톡시-5-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-피리딘-2-카복실산

[0684] 

[0685] 표제 화합물을 4-메톡시-5-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-피리딘-2-카보니트릴(150 mg, 0.48 mmol)로부터 중간체 5-(4-플루오로-페녹시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0686] 수율: 120 mg(75%)

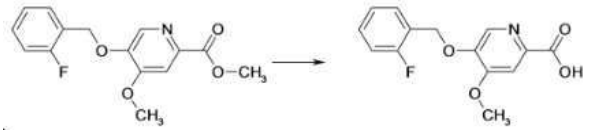
[0687] 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

[0688] 

[0689] THF(2 mL) 중 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol), 트리페닐포스핀(372 mg, 1.42 mmol) 및 2-플루오로벤질 알코올(114 μl, 1.065 mmol)에 디에틸 아조디카복실레이트(646 μl, 1.42 mmol)를 0℃에서 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 16시간 동안 교반한다. 수득되는 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0690] 수율: 66.0 mg(32%) R_t(HPLC): 0.77 min(방법 1)

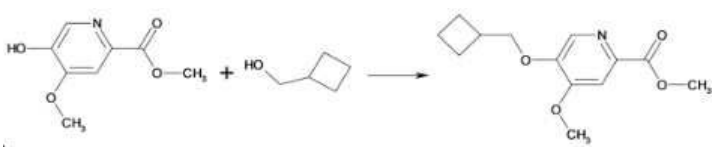
[0691] 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

[0692] 

[0693] THF/물/MeOH(3 mL/1 mL/1 mL) 중 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(66.0 mg, 0.23 mmol)에 LiOH(38.0 mg, 0.91 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 4 N HCl을 사용하여 pH 4.5로 산성화하고 진공하에 농축시킨다. 잔사를 DCM 및 톨루엔 속에 용해하고 감압하에 다시 농축시킨다. 생성물을 추가의 정제없이 사용하였다.

[0694] 수율: 62.0 mg(99%) R_t(HPLC): 0.48 min(방법 1)

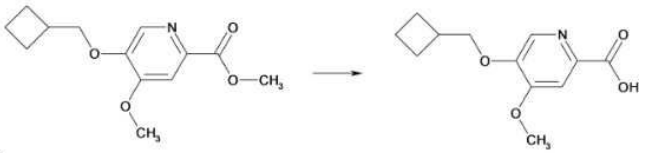
[0695] 5-사이클로부틸메톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

[0696] 

[0697] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카브-옥실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 사이클로부틸-메탄올(91.7 mg, 1.07 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0698] 수율: 132 mg(74%) R_t(HPLC): 0.80 min(방법 1)

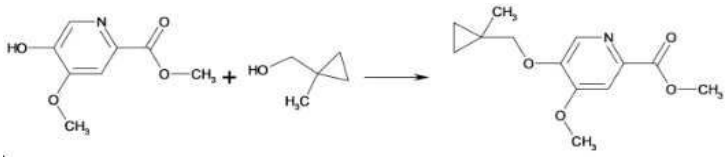
[0699] **5-사이클로부틸메톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산**

[0700] 

[0701] 표제 화합물을 5-사이클로부틸메톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(132 mg, 0.53 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0702] 수율: 124 mg(정량적) R_t(HPLC): 0.53 min(방법 1)

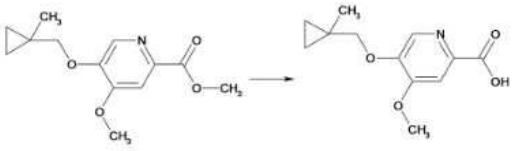
[0703] **4-메톡시-5-(1-메틸-사이클로프로필메톡시)-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르**

[0704] 

[0705] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 (1-메틸-사이클로프로필)-메탄올(103 mg, 1.07 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0706] 수율: 115 mg(65%) R_t(HPLC): 0.81 min(방법 1)

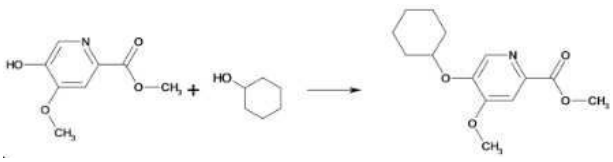
[0707] **4-메톡시-5-(1-메틸-사이클로프로필메톡시)-피리딘-2-카복실산**

[0708] 

[0709] 표제 화합물을 5-사이클로부틸메톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(115 mg, 0.46 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0710] 수율: 108 mg(정량적) R_t(HPLC): 0.52 min(방법 1)

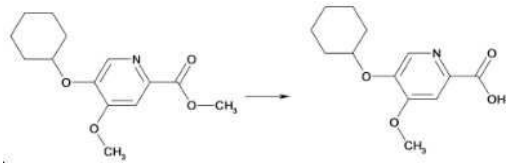
[0711] **5-사이클로헥실옥시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르**

[0712] 

[0713] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 사이클로헥산올(111 μL, 1.07 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0714] 수율: 171 mg(91%) R_t(HPLC): 0.87 min(방법 1)

[0715] 5-사이클로헥실옥시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

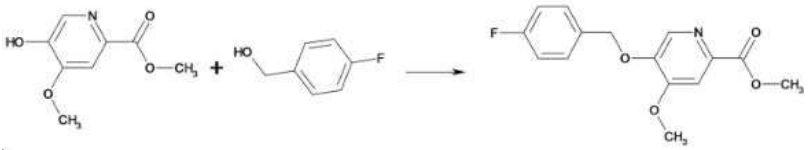


[0716]

[0717] 표제 화합물을 5-사이클로헥실옥시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(131 mg, 0.49 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0718] 수율: 124 mg(정량적) R_t(HPLC): 0.57 min(방법 1)

[0719] 5-(4-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

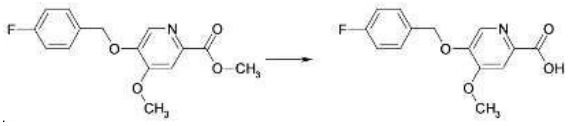


[0720]

[0721] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 (4-플루오로-페닐)-메탄올(115 μL, 1.07 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0722] 수율: 150 mg(62%) R_t(HPLC): 0.82 min(방법 1)

[0723] 5-(4-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

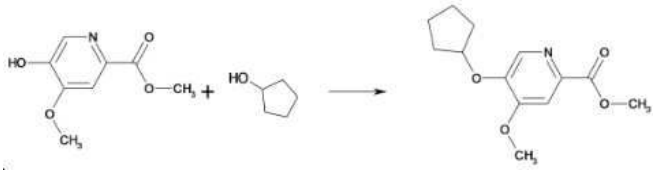


[0724]

[0725] 표제 화합물을 5-(4-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(150 mg, 0.44 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0726] 수율: 177 mg(정량적) R_t(HPLC): 0.82 min(방법 1)

[0727] 5-사이클로펜틸옥시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

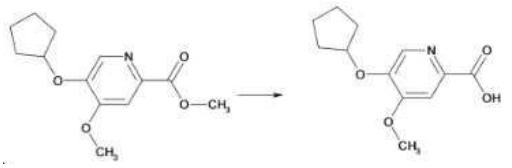


[0728]

[0729] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 사이클로펜탄올(96.7 μL, 1.07 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0730] 수율: 170 mg(95%) R_t(HPLC): 0.87 min(방법 1)

[0731] 5-사이클로펜틸옥시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

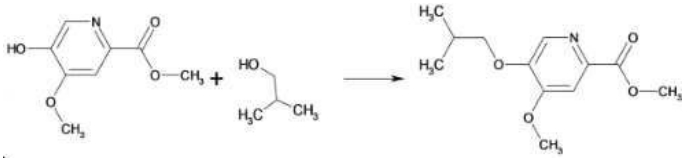


[0732]

[0733] 표제 화합물을 5-사이클로펜틸옥시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.52 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0734] 수율: 122 mg(99%) R_t(HPLC): 0.49 min(방법 1)

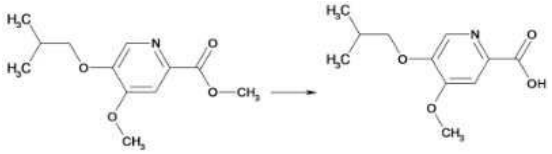
[0735] **5-이소부톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르**

[0736] 

[0737] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(118 mg, 0.64 mmol) 및 이소부틸알코올(71.6 mg, 0.97 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0738] 수율: 141 mg(92%) R_t(HPLC): 0.78 min(방법 1)

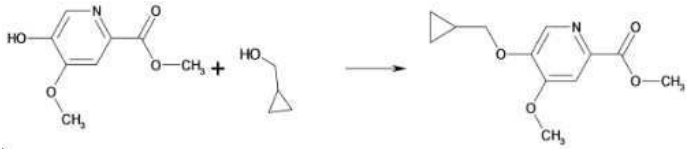
[0739] **5-이소부톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산**

[0740] 

[0741] 표제 화합물을 5-이소부톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(141 mg, 0.59 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0742] 수율: 133 mg(정량적) R_t(HPLC): 0.51 min(방법 1)

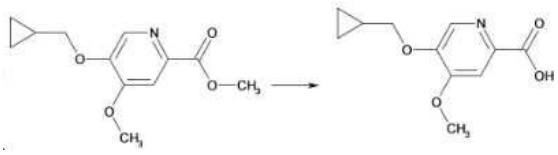
[0743] **5-사이클로프로필메톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르**

[0744] 

[0745] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 사이클로프로필메탄올(84.2 μL, 1.07 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0746] 수율: 146 mg(87%) R_t(HPLC): 0.74 min(방법 1)

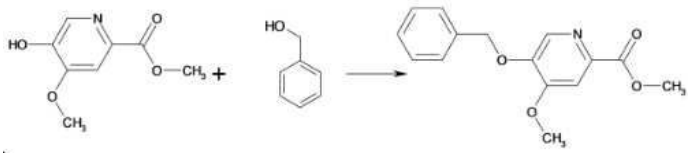
[0747] **5-사이클로프로필메톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산**

[0748] 

[0749] 표제 화합물을 5-사이클로프로필메톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(325 mg, 1.37 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0750] 수율: 358 mg(정량적) ESI-MS: m/z = 224 $(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.40 min(방법 5)

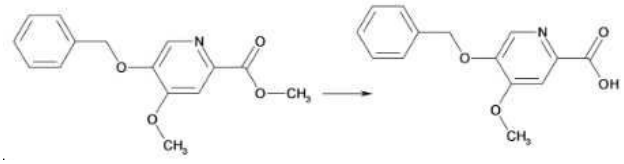
[0751] 5-벤질옥시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

[0752] 

[0753] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(118 mg, 0.64 mmol) 및 벤질알코올(100 μL, 0.97 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0754] 수율: 140 mg(80%) R_t(HPLC): 0.79 min(방법 1)

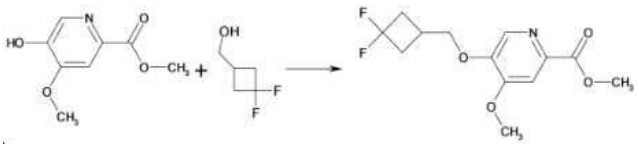
[0755] 5-벤질옥시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

[0756] 

[0757] 표제 화합물을 5-벤질옥시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(140 mg, 0.51 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0758] 수율: 358 mg(99%) R_t(HPLC): 0.54 min(방법 1)

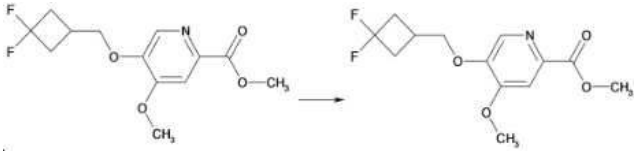
[0759] 5-(3,3-디플루오로-사이클로부틸메톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

[0760] 

[0761] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(118 mg, 0.64 mmol) 및 (3,3-디플루오로-사이클로부틸)-메탄올(150 mg, 0.82 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0762] 수율: 111 mg(47%) ESI-MS: m/z = 288$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 1.20 min(방법 5)

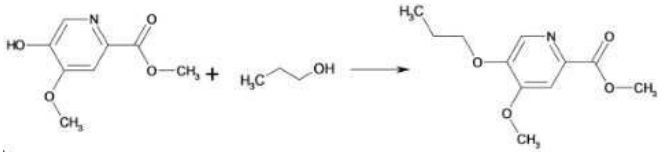
[0763] 5-(3,3-디플루오로-사이클로부틸메톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

[0764] 

[0765] 표제 화합물을 5-(3,3-디플루오로-사이클로부틸메톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(110 mg, 0.38 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0766] 수율: 73.4 mg(70%) ESI-MS: m/z = 274$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.56 min(방법 5)

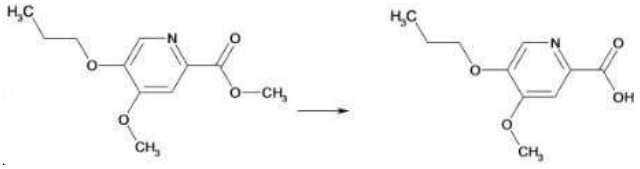
[0767] **4-메톡시-5-프로폭시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르**

[0768] 

[0769] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 1-프로판올(80.0 μL, 1.07 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0770] 수율: 114 mg(71%) R_t(HPLC): 0.69 min(방법 1)

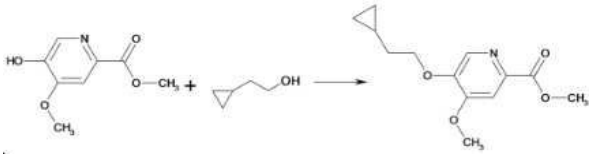
[0771] **4-메톡시-5-프로폭시-피리딘-2-카복실산**

[0772] 

[0773] 표제 화합물을 4-메톡시-5-프로폭시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(114 mg, 0.51 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0774] 수율: 106 mg(99%) R_t(HPLC): 0.41 min(방법 1)

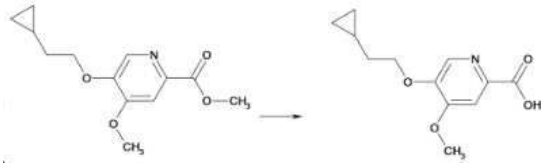
[0775] **5-(2-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르**

[0776] 

[0777] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 2-사이클로프로필에탄올(91.7 mg, 1.07 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0778] 수율: 130 mg(73%) R_t(HPLC): 0.82 min(방법 1)

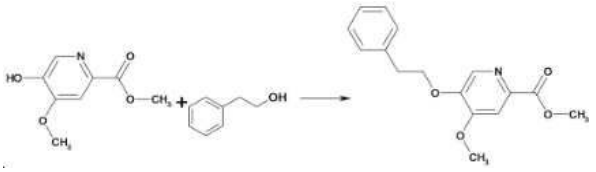
[0779] **5-(2-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산**

[0780] 

[0781] 표제 화합물을 5-(2-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.52 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0782] 수율: 122 mg(99%) R_t(HPLC): 0.53 min(방법 1)

[0783] **4-메톡시-5-펜에틸옥시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르**

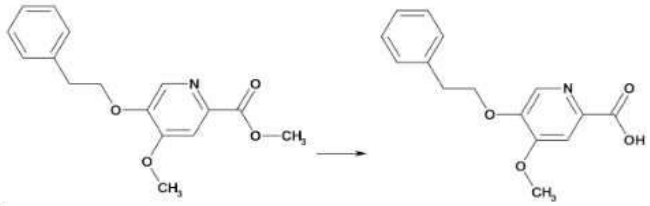


[0784]

[0785] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 2-페닐에탄올(128 μL, 1.07 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0786] 수율: 177 mg(87%) R_t(HPLC): 0.90 min(방법 1)

[0787] **4-메톡시-5-펜에틸옥시-피리딘-2-카복실산**

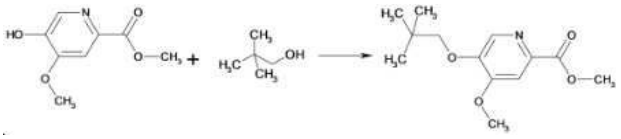


[0788]

[0789] 표제 화합물을 4-메톡시-5-펜에틸옥시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(177 mg, 0.62 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0790] 수율: 168 mg(정량적) R_t(HPLC): 0.63 min(방법 1)

[0791] **5-(2,2-디메틸-프로폭시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르**

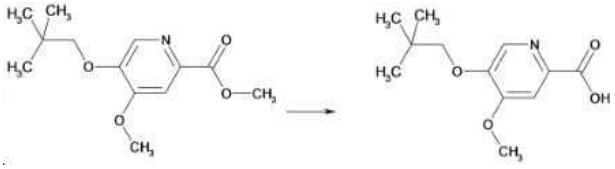


[0792]

[0793] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 2,2-디메틸-프로판-1-올(93.8 mg, 1.07 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0794] 수율: 160 mg(89%) R_t(HPLC): 0.92 min(방법 1)

[0795] **5-(2,2-디메틸-프로폭시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산**

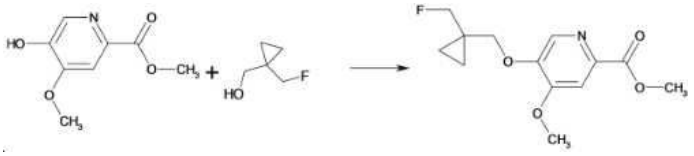


[0796]

[0797] 표제 화합물을 5-(2,2-디메틸-프로폭시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(160 mg, 0.63 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0798] 수율: 150 mg(99%) R_t(HPLC): 0.61 min(방법 1)

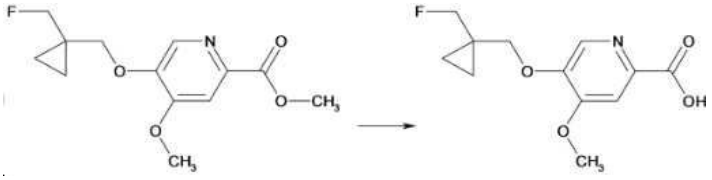
[0799] 5-(1-플루오로메틸-사이클로프로필메톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

[0800] 

[0801] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(118 mg, 0.64 mmol) 및 (1-플루오로메틸-사이클로프로필)-메탄올(101 mg, 0.97 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0802] 수율: 159 mg(92%) R_t(HPLC): 0.69 min(방법 1)

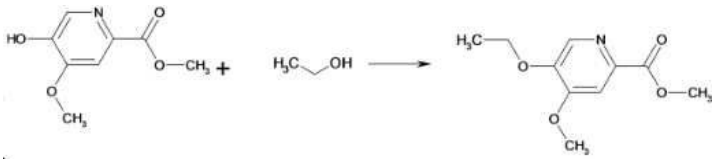
[0803] 5-(1-플루오로메틸-사이클로프로필메톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

[0804] 

[0805] 표제 화합물을 5-(1-플루오로메틸-사이클로프로필메톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(159 mg, 0.59 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0806] 수율: 150 mg(정량적) R_t(HPLC): 0.43 min(방법 1)

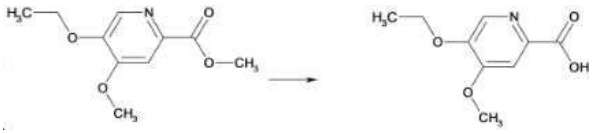
[0807] 5-에톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

[0808] 

[0809] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 에탄올(62.1 μL, 1.07 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0810] 수율: 151 mg(100%) R_t(HPLC): 0.92 min(방법 1)

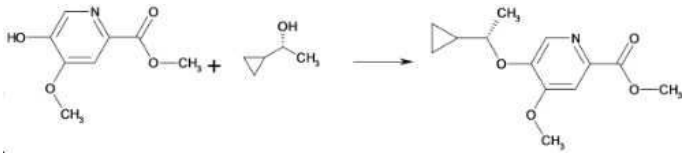
[0811] 5-에톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

[0812] 

[0813] 표제 화합물을 5-에톡시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(151 mg, 0.71 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0814] 수율: 140 mg(99%) R_t(HPLC): 0.83 min(방법 1)

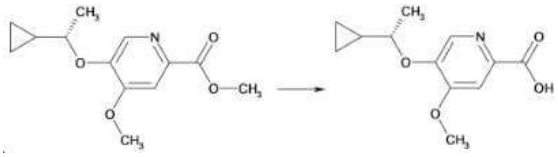
[0815] 5-((S)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

[0816] 

[0817] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(118 mg, 0.64 mmol) 및 (R)-1-사이클로프로필-에탄올(83.2 mg, 0.97 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0818] 수율: 102 mg(63%)

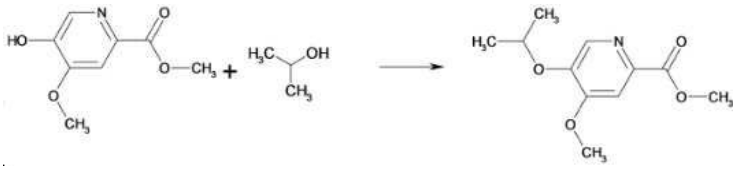
[0819] **5-((S)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산**

[0820] 

[0821] 표제 화합물을 5-((S)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(102 mg, 0.41 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0822] 수율: 96.0 mg(100%) R_t(HPLC): 0.51 min(방법 1)

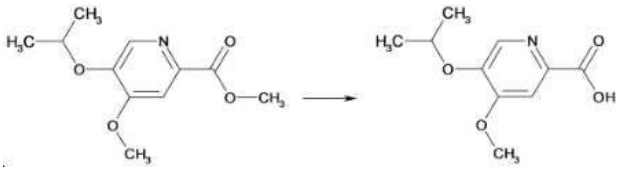
[0823] **5-이소프로폭시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르**

[0824] 

[0825] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.71 mmol) 및 프로판-2-올(81.5 μL, 0.97 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0826] 수율: 154 mg(96%) R_t(HPLC): 0.62 min(방법 1)

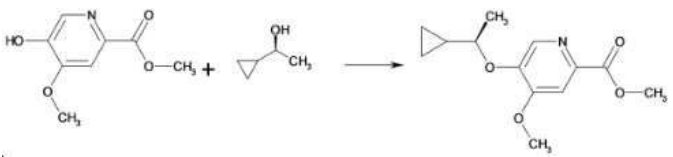
[0827] **5-이소프로폭시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산**

[0828] 

[0829] 표제 화합물을 5-이소프로폭시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(154 mg, 0.68 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0830] 수율: 144 mg(정량적)

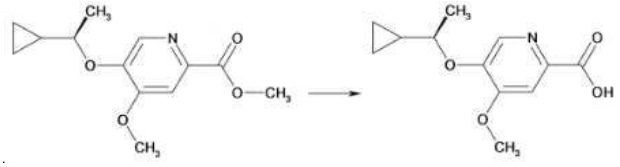
[0831] **5-((R)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르**

[0832] 

[0833] 표제 화합물을 5-하이드록시-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(118 mg, 0.64 mmol) 및 (S)-1-사이클로프로필-에탄올(83.2 mg, 0.97 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0834] 수율: 101 mg(63%)

[0835] 5-((R)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산

[0836] 

[0837] 표제 화합물을 5-((R)-1-사이클로프로필-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(101 mg, 0.40 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0838] 수율: 94.0 mg(99%) R_t(HPLC): 0.51 min(방법 1)

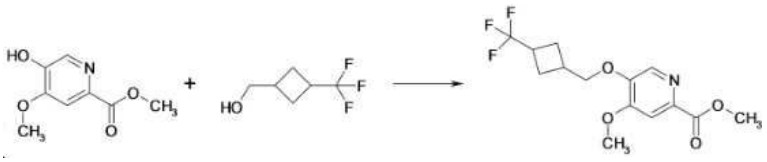
[0839] 3-(트리플루오로메틸)사이클로부틸]메탄올

[0840] 

[0841] THF(2 mL) 중 3-(트리플루오로메틸)사이클로부탄-1-카복실산(50 mg, 0.29 mmol)에 CDI(57 mg, 0.36 mmol)를 가하고 실온에서 2시간 동안 교반한다. 물(0.5 mL) 중 수소화붕소나트륨(12 mg, 0.31 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 1M HCl로 산성화하고 DCM으로 추출한다. 합한 유기 상을 분리하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시킨다.

[0842] 수율: 45 mg(정량적)

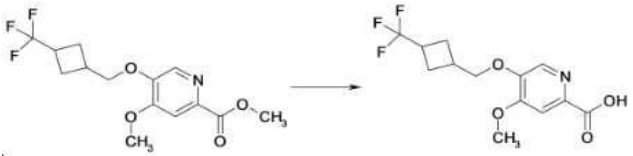
[0843] 메틸 4-메톡시-5-{[3-(트리플루오로메틸)사이클로부틸]메톡시}피리딘-2-카복실레이트

[0844] 

[0845] 표제 화합물을 메틸 5-하이드록시-4-메톡시피리딘-2-카복실레이트(53 mg, 0.29 mmol) 및 [3-(트리플루오로메틸)사이클로부틸]메탄올(45 mg, 0.29 mmol)로부터 중간체 5-(2-플루오로-벤질옥시)-4-메톡시-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

[0846] 수율: 90 mg(97%)

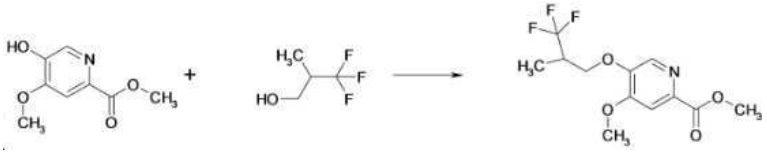
[0847] 4-메톡시-5-{[3-(트리플루오로메틸)사이클로부틸]메톡시}피리딘-2-카복실산

[0848] 

[0849] 4M 수성 NaOH 용액(0.55 mL, 2.2 mmol)을 5 mL의 메탄올 중 메틸 4-메톡시-5-{[3-(트리플루오로메틸)-사이클로부틸]메톡시}-피리딘-2-카복실레이트 (350 mg, 1.10 mmol)에 가한다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한다. 4M 수성 HCl 용액(0.5 mL)을 가하고 반응 혼합물을 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 증발시킨다. DMF를 잔사에 가하고 목적한 화합물을 HPLC로 정제한다.

[0850] 수율: 150 mg(45%)

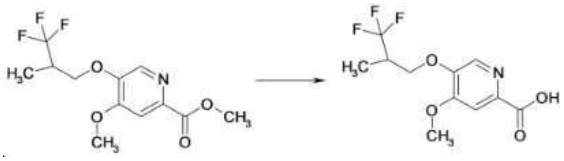
[0851] **메틸 4-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로폭시)피리딘-2-카복실레이트**

[0852] 

[0853] THF 중 메틸 5-하이드록시-4-메톡시피리딘-2-카복실레이트(100 mg, 0.55 mmol)에 3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로판-1-올(105 mg, 0.82 mmol) 및 트리페닐포스핀(286 mg, 1.10 mmol)에 이어서 디이소프로필아조디카복실레이트(221 mg, 1.10 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고 잔사를 HPLC로 정제한다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고 동결건조시킨다.

[0854] 수율: 160 mg(정량적)

[0855] **4-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로폭시)피리딘-2-카복실산**

[0856] 

[0857] 수성 4M NaOH 용액(0.52 mL, 2.08 mmol)을 메탄올 중 메틸 4-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로폭시)피리딘-2-카복실레이트(160 mg, 0.55 mmol)에 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 수성 4M HCl 용액으로 중화시키고 감압하에 증발시킨다. 잔사를 추가의 정제없이 사용한다.

[0858] 수율: 150 mg(98%)

[0859] **일반적인 과정:**

[0860] 본 발명의 화합물 1 내지 80을 제조하기 위한 과정은 표 3a에 요약되어 있다. 본 발명의 화합물 1 내지 80의 분석은 표 3b에 요약되어 있다.

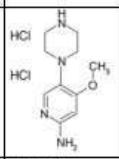
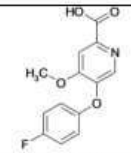
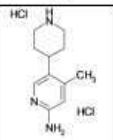
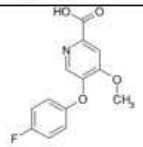
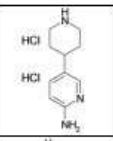
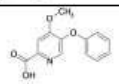
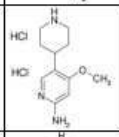
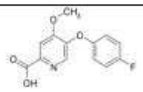
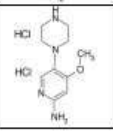
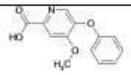
[0861] I: DMA 중 카복실산(1 eq.)에 HATU(1.2 eq.)에 가하고 교반한다. 아민(1 eq.) 및 DIPEA(4.0 eq.)를 가하고 18시간 동안 실온에서 교반한다. RP 컬럼(ACN/물, 산성 또는 염기성 조건)으로 또는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다.

[0862] II: 카복실산(1 eq.) 및 CDI(1.5 eq.)를 DMA 속에서 30분 동안 실온에서 교반한다. 아민(1 eq.) 및 DIPEA(2.0 eq.)를 가하고 3시간 동안 실온에서 교반한다. RP 컬럼(ACN/물, 산성 또는 염기성 조건) 또는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다.

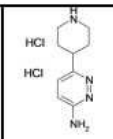
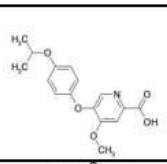
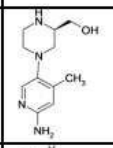
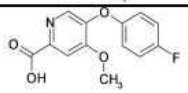
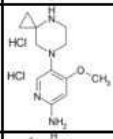
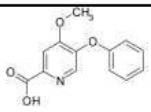
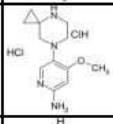
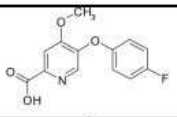
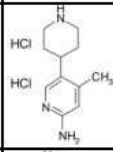
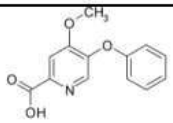
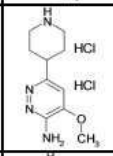
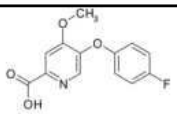
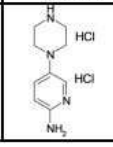
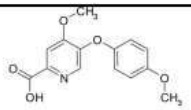
[0863] III: NMP 중 아민(1.0 eq.), 카복실산(0.9 eq.), TBTU(1.0 eq.) 및 DIPEA(4.0 eq.)를 18시간 동안 실온에서 교반한다. 여과된 반응 혼합물을 RP 컬럼(ACN/물, 산성 또는 염기성 조건) 또는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다.

[0864] [표 3a]

본 발명의 화합물 **1** 내지 **80** 을 제조하기 위한 일반적인 과정.

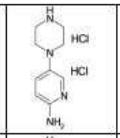
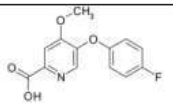
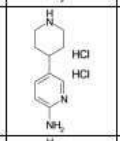
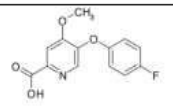
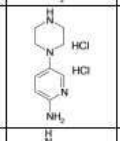
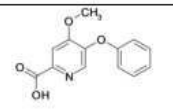
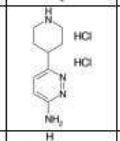
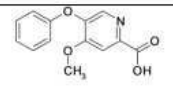
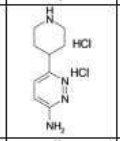
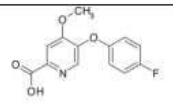
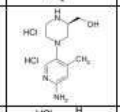
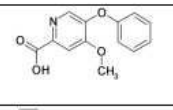
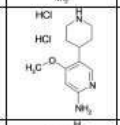
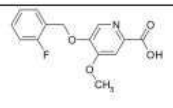
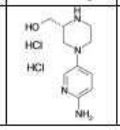
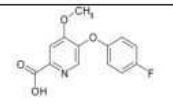
화합물 번호	아민 중간체	카복실산 중간체	일반적인 과정	수율 %
1			I	72
2			II	82
3			III	15
4			III	13
5			I	80

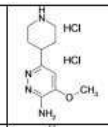
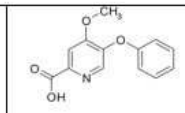
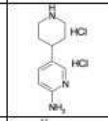
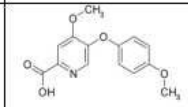
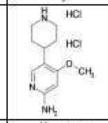
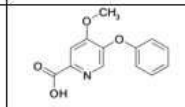
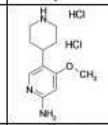
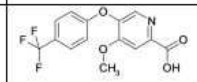
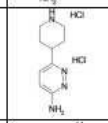
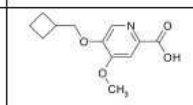
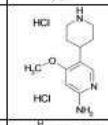
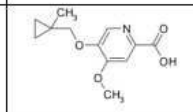
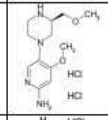
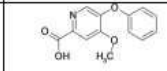
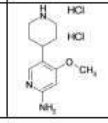
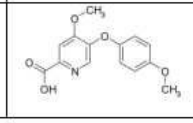
[0865]

6			III	49
7			I	69
8			I	33
9			I	11
10			II	82
11			III	72
12			III	63

[0866]

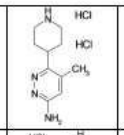
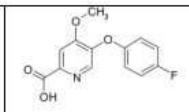
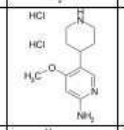
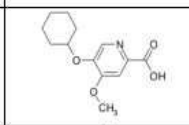
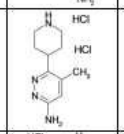
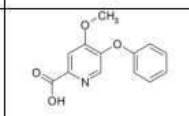
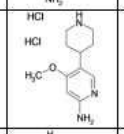
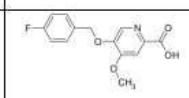
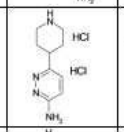
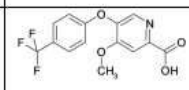
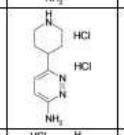
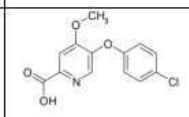
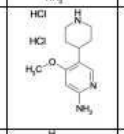
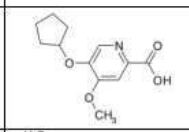
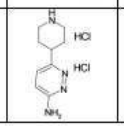
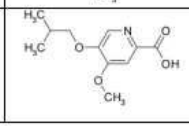
[0867]

13			III	74
14			III	72
15			III	11
16			II	52
17			III	74
18			I	69
19			III	75
20			III	24

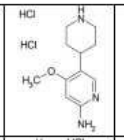
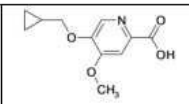
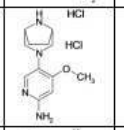
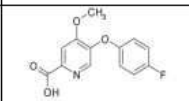
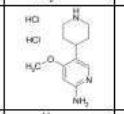
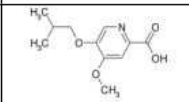
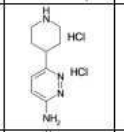
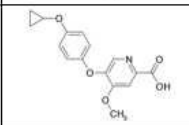
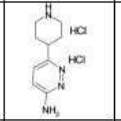
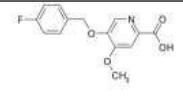
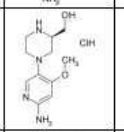
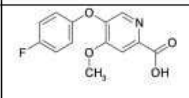
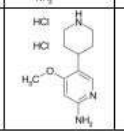
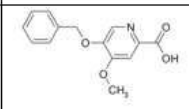
21			II	6.9
22			III	67
23			III	44
24			II	41
25			III	44
26			III	58
27			I	58
28			III	76

[0868]

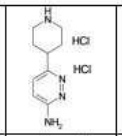
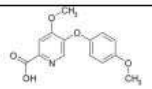
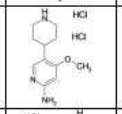
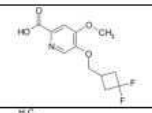
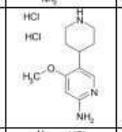
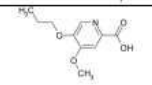
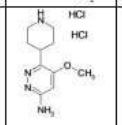
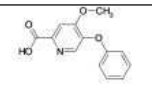
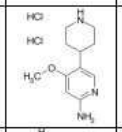
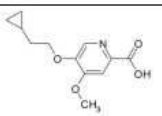
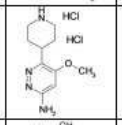
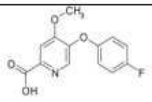
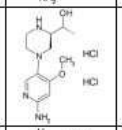
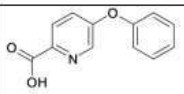
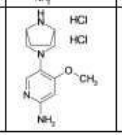
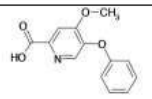
[0869]

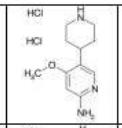
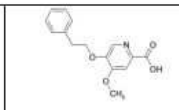
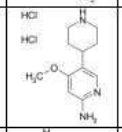
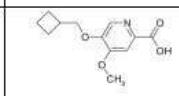
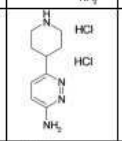
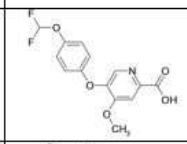
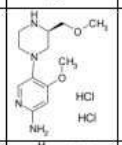
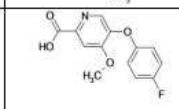
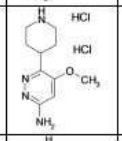
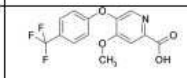
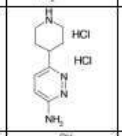
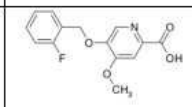
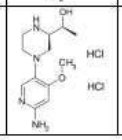
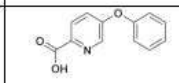
29			II	48
30			III	39
31			II	62
32			III	24
33			II	56
34			III	30
35			III	42
36			III	53

[0870]

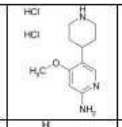
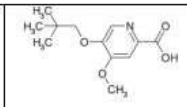
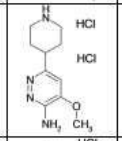
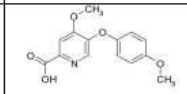
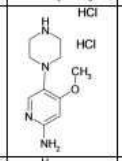
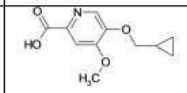
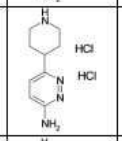
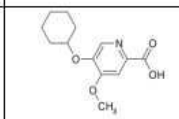
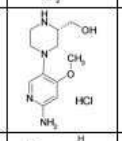
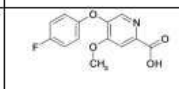
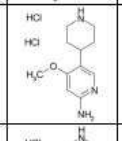
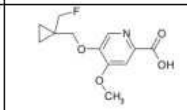
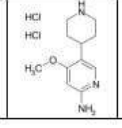
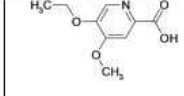
37			III	37
38			I	31
39			III	51
40			III	13
41			III	29
42			I	42
43			III	49

[0871]

44			III	61
45			I	50
46			III	60
47			II	61
48			III	48
49			III	54
50			I	51
51			I	36

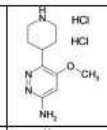
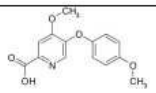
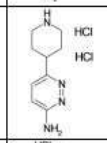
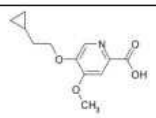
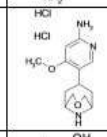
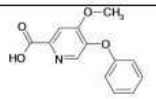
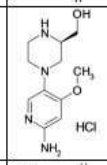
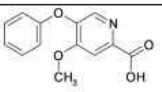
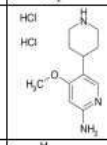
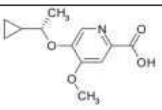
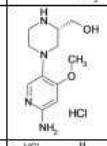
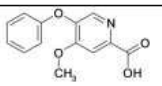
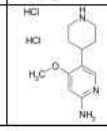
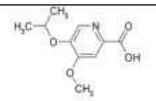
52			III	66
53			III	54
54			III	39
55			I	64
56			II	35
57			III	67
58			I	56

[0872]

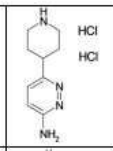
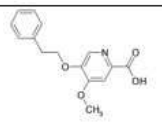
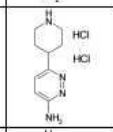
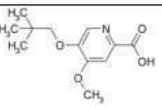
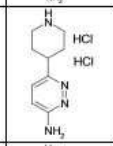
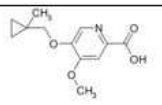
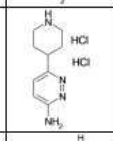
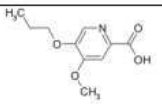
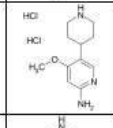
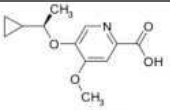
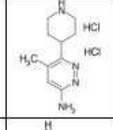
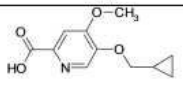
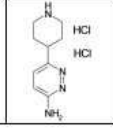
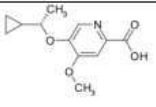
59			III	42
60			III	76
61			I	26
62			III	19
63			I	29
64			III	37
65			III	34

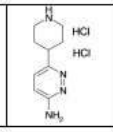
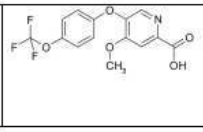
[0873]

[0874]

66			III	51
67			III	60
68			I	62
69			I	17
70			III	47
71			I	27
72			III	38

[0875]

73			III	60
74			III	35
75			III	57
76			III	62
77			III	38
78			I	17
79			III	43

80			I	20

[0876]

[0877] [표 3b]

본 발명의 화합물 **1** 내지 **80** 에 대한 분석 데이타.

화합물 번호	ESI-MS m/z, M+H+	HPLC Rt (min.)	HPLC 방법
1	454	0.47	1
2	437	1.07	5
3	405	0.83	1
4	453	0.86	1
5	436	0.44	1
6	464	0.80	3
7	468	0.44	1
8	462	1.02	5
9	480	1.08	5
10	419	1.02	5
11	454	0.79	1
12	436	0.78	1
13	424	0.80	1
14	423	0.87	1
15	406	0.79	1
16	406	1.52	6
17	424	1.38	2
18	450	0.43	1
19	467	0.90	3
20	454	0.77	1
21	436	0.78	1
22	435	0.83	1
23	435	0.83	1
24	503	1.93	6
25	398	0.75	3
26	427	0.80	3
27	480	0.50	1
28	465	1.02	1
29	438	1.58	2
30	441	0.86	3
31	420	1.48	2

화합물 번호	ESI-MS m/z, M+H+	HPLC Rt (min.)	HPLC 방법
32	467	0.91	3
33	474	1.91	6
34	440	0.83	1
35	427	0.80	3
36	386	0.73	3
37	413	0.71	3
38	480	0.94	5
39	415	0.79	3
40	462	0.80	1
41	438	0.78	3
42	484	0.68	3
43	449	0.81	3
44	436	0.76	1
45	463	0.73	5
46	401	0.73	3
47	436	1.36	2
48	427	0.80	3
49	454	0.84	1
50	450	0.46	1
51	462	0.89	5
52	463	0.85	3
53	427	0.81	3
54	472	0.77	1
55	498	0.51	1
56	504	1.84	6
57	438	0.77	3
58	450	0.49	1
59	429	0.87	3
60	466	0.77	1
61	414	0.70	3
62	412	0.76	1

[0878]

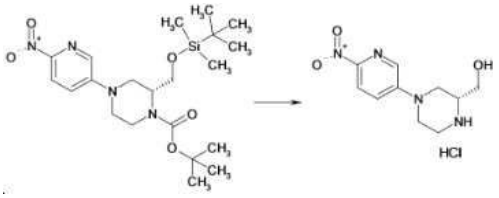
화합물 번호	ESI-MS m/z, M+H+	HPLC Rt (min.)	HPLC 방법
63	484	0.70	3
64	445	0.74	3
65	387	0.65	3
66	466	0.82	1
67	398	0.74	3
68	477	0.73	5
69	466	0.67	3
70	427	0.78	3
71	466	0.68	1
72	401	0.69	3

화합물 번호	ESI-MS m/z, M+H+	HPLC Rt (min.)	HPLC 방법
73	434	0.79	3
74	400	0.81	3
75	398	0.75	3
76	372	0.66	3
77	427	0.77	3
78	398	1.24	2
79	398	0.71	3
80	490	2.60	

[0879]

[0880] **니트로-중간체의 합성**

[0881] [(R)-4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-2-일]-메탄올 하이드로클로라이드

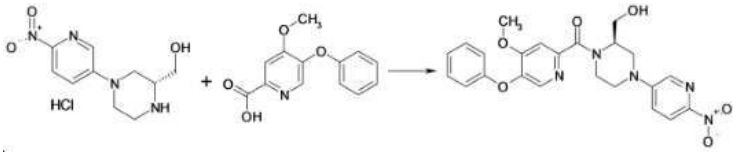


[0882]

[0883] DCM(10 mL) 및 4M HCl(9.55 mL, 38.2 mmol) 중 (R)-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.73 g, 3.82 mmol)를 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다.

[0884] 수율: 950 mg(91%)

[0885] [(R)-2-하이드록시메틸-4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논

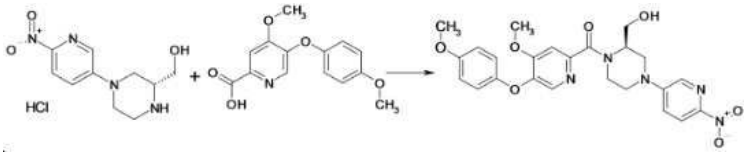


[0886]

[0887] NMP(500 μL) 중 [(R)-4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-2-일]-메탄올 하이드로클로라이드(60.0 mg, 0.21 mmol) 및 4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-카복실산(42.8 mg, 0.18 mmol)과 TBTU(70.1 mg, 0.22 mmol) 및 DIPEA(151 μL, 0.87 mmol)를 18시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 RP 컬럼 크로마토그래피(ACN/물/NH_4HCO_3)로 정제한다. 잔사를 정상 상 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM)로 다시 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0888] 수율: 95 mg (93%)

[0889] [(R)-2-하이드록시메틸-4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-[4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-일]-메타논



[0890]

[0891] 표제 화합물을 [(R)-4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-2-일]-메탄올 하이드로클로라이드(60.0 mg, 0.22 mmol) 및 4-메톡시-5-(4-메톡시-페녹시)-피리딘-2-카복실산(48.1 mg, 0.18 mmol)으로부터 중간체 [(R)-2-하이드록시메틸-4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-(4-메톡시-5-페녹시-피리딘-2-일)-메타논의 합성에 대해 기술된 과정에 따라 합성한다.

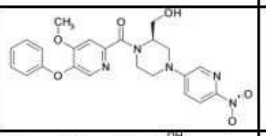
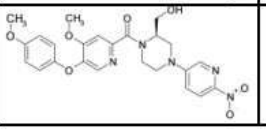
[0892] 수율: 102 mg(정량적) ESI-MS: m/z = 496$(M+H)^+$ R_t(HPLC): 0.78 min(방법 1)

[0893] 과정:

[0894] IV: MeOH 중 니트로 중간체(1 eq.) 및 Pd/C(10%)를 20시간 동안 실온에서 수소 대기 하에 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 아르곤으로 퍼징(purging)한다. 잔사를 Celite®를 통해 여과하고 MeOH로 세척한다. 여액을 감압하에 농축시키고 조 생성물을 RP 컬럼 크로마토그래피(ACN/물, 염기성 또는 산성 조건)로 정제한다.

[0895] [표 4]

본 발명의 화합물 **81** 및 **82** 를 제조하기 위한 과정.

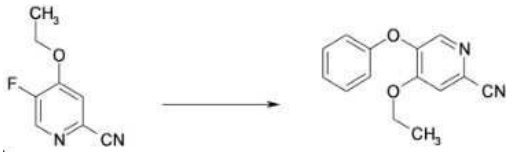
화합물 번호	니트로-중간체	일반적인 과정	수율 %	ESI-MS m/z M+H+	HPLC R_t (min.)	HPLC 방법
81		IV	47	436	0.75	1
82		IV	36	466	0.74	1

[0896]

[0897] 본 발명의 화합물 83 내지 89는 카복실산 중간체를 아민 중간체와 표 3a에서 일반적인 과정(I)에 대해 기술된 것과 유사한 조건 하에서 제조한다. 본 발명의 화합물 **83** 내지 **89**의 분석은 표 5b에 요약된다.

[0898] **중간체의 합성**

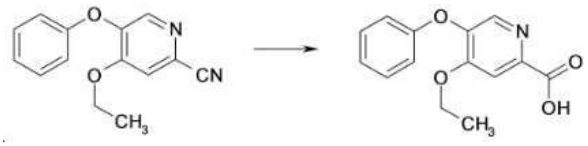
[0899] **4-에톡시-5-페녹시피콜리노니트릴**

[0900] 

[0901] 실온에서 N_2 대기하에 교반된 DMF(10 mL) 중 5-플루오로-4-이소프로폭시피콜리노니트릴(500 mg, 3.01 mmol)의 용액에 페놀(339.85 mg, 3.61 mmol) 및 K_2CO_3(1.25 g, 9.03 mmol)를 가하고, 수득되는 혼합물을 100℃까지 3시간 동안 가열한다. 이후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제한다.

[0902] 수율: 530 mg(73%) m/z = 241(M+H)+.

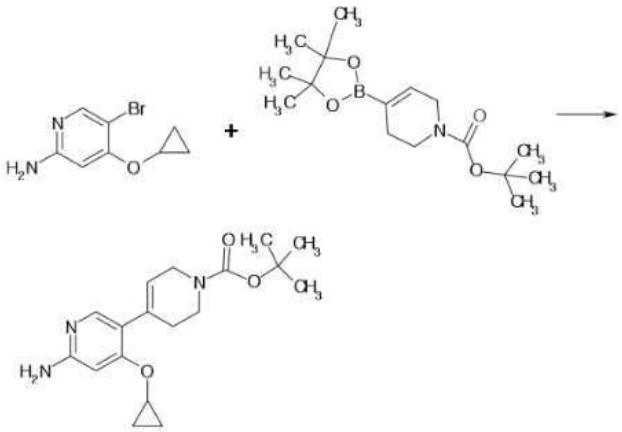
[0903] **4-에톡시-5-페녹시피콜린산**

[0904] 

[0905] 2N 수산화나트륨 용액(10 mL) 중 4-에톡시-5-페녹시피콜리노니트릴(530 mg, 2.21 mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반한다. 이후에 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화시켜 pH = 4로 조정하고 DCM(20 mL x 2)으로 추출한다. 합한 유기 상을 분리하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켜 목적한 생성물을 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용할 수 있다.

[0906] 수율: 420 mg(73%) m/z = 260$(M+H)^+$

[0907] 3급-부틸 6-아미노-4-사이클로프로폭시-1',2',3',6'-테트라하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'-카복실레이트

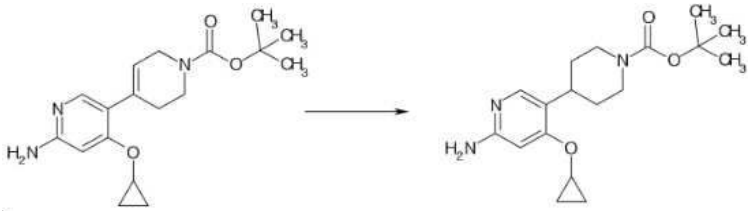


[0908]

[0909] 실온에서 질소 대기 하에 디옥산(60 mL) 및 물(12 mL) 중 5-브로모-4-사이클로프로폭시피리딘-2-아민(2.1 g, 9.17 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(4.25 g, 13.75 mmol) 및 Cs_2CO_3(9.0 g, 27.50 mmol)의 교반된 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2(200 mg, 0.27 mmol)를 가한다. 수득되는 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반한다. 이후에, 반응 혼합물을 빙수에 붓고 DCM(50 mL x 3)으로 추출한다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 생성물을 수득한다.

[0910] 수율: 3 g(98%) m/z = 332 $(M+H)^+$.

[0911] 3급-부틸 4-(6-아미노-4-사이클로프로폭시피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트

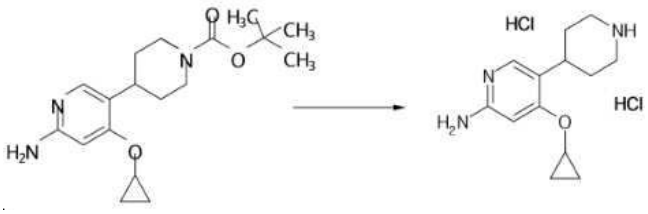


[0912]

[0913] EtOH(40 mL) 중 3급-부틸 6-아미노-4-사이클로프로폭시-1',2',3',6'-테트라하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'-카복실레이트(3 g, 9.05 mmol)의 용액에 Pd$(OH)_2$/C (2 g)를 가한다. 수득되는 반응 혼합물을 25℃에서 수소 대기하에 16시간 동안 교반한다. 촉매를 Celite®를 통해 여과 제거하고, 여액을 감압하에 증발 건조시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 생성물을 수득한다.

[0914] 수율: 1.8 g(60%) m/z = 334$(M+H)^+$.

[0915] 4-사이클로프로폭시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-아민 디하이드로클로라이드

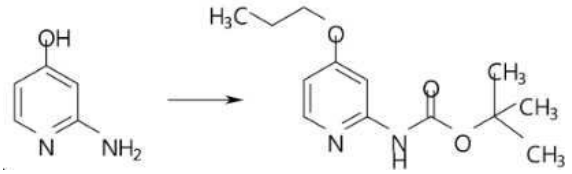


[0916]

[0917] 3급-부틸 4-(6-아미노-4-사이클로프로폭시피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.6 g, 4.8 mmol)를 EtOH(10 mL) 중 HCl(g)의 용액 속에 용해한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압하에 제거한다. 이후에 조 생성물을 Et_2O로 연마하여 목적한 생성물을 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용할 수 있다.

[0918] 수율: 1g(90%) m/z = 234 $(M+H)^+$.

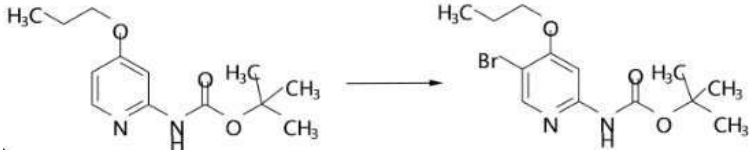
[0919] **3급-부틸 (4-프로폭시피리딘-2-일)카바메이트**

[0920] 

[0921] N,N-디메틸아세트아미드(15 mL) 중 2-아미노피리딘-4-올(1.25 g, 11.4 mmol)의 교반 용액에 탄산세슘(7.42 g, 22.8 mmol), 프로필브로마이드(1.24 mL, 13.6 mmol) 및 요오드화세슘(2.95 g, 11.4 mmol)을 가한다. 수득되는 혼합물을 100℃에서 1일 동안 교반한다. 디-3급-부틸 디카보네이트(2.74 g, 12.6 mmol)를 반응 혼합물에 가하고 100℃에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고 EtOAc(50 mL)로 추출한다. 상을 분리하고 유기 층을 농축시킨다. 조 혼합물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 생성물을 수득한다.

[0922] 수율: 787 mg(27%) m/z = 253 $(M+H)^+$.

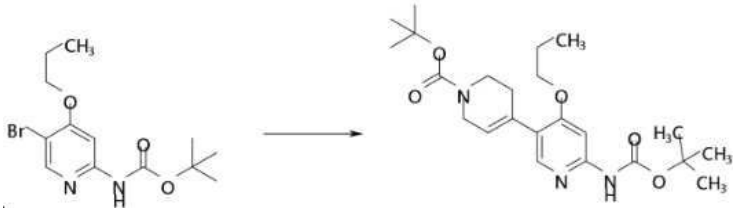
[0923] **3급-부틸 (5-브로모-4-프로폭시피리딘-2-일)카바메이트**

[0924] 

[0925] 아세트산(5 mL) 중 3급-부틸 (4-프로폭시피리딘-2-일)카바메이트(0.79 g, 3.11 mmol)의 용액에 브롬(0.40 g, 2.49 mmol, 1 mL의 아세트 산 중)을 0℃에서 적가한다. 0.5 시간 후, 추가량의 아세트산(8 mL)을 가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 한다. 1시간 후, 혼합물을 농축시키고 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 목적한 생성물로 정제한다.

[0926] 수율: 255 mg(31%) m/z = 331$(M+H)^+$.

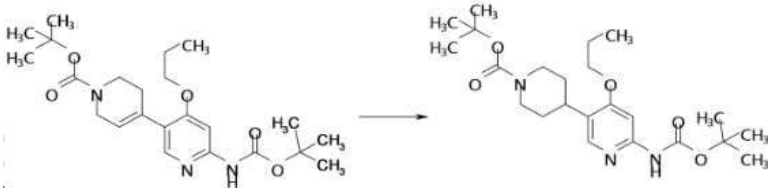
[0927] **3급-부틸 6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-프로폭시-1',2',3',6'-테트라하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'-카복실레이트**

[0928] 

[0929] 디옥산(4 mL) 중 3급-부틸(5-브로모-4-프로폭시피리딘-2-일)카바메이트(254 mg, 0.77 mmol)의 용액에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(596 mg, 1.93 mmol), 탄산나트륨(2M 수용액, 0.77 mL) 및 [1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(56 mg, 0.077 mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 SuperCell 여과제의 패트를 통해 여과한다. 여액을 농축시키고 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 생성물을 수득한다.

[0930] 수율:333 mg(정량적) m/z = 434$(M+H)^+$.

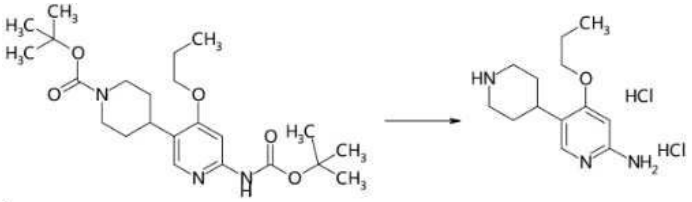
[0931] 3급-부틸 4-(6-((3급-부톡시카보닐)아미노)-4-프로폭시피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트

[0932] 

[0933] EtOH(18 mL) 및 EtOAc(3 mL) 중 3급-부틸 6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-프로폭시-1',2',3',6'-테트라하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'-카복실레이트(333 mg, 0.77 mmol)에 탄소상 수산화팔라듐(20% 습윤, 27 mg)을 가한다. 반응 혼합물을 수소 대기(43 psi) 하에 3일 동안 교반하고 SuperCell 여과제를 통해 여과한다. 여액을 감압하에 농축시켜 목적한 생성물을 수득한다.

[0934] 수율: 330 mg(98%) m/z = 436(M+H)$^+$.

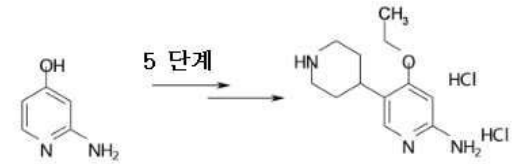
[0935] 5-(피페리딘-4-일)-4-프로폭시피리딘-2-아민 디하이드로클로라이드

[0936] 

[0937] 디클로로메탄(2 mL) 중 3급-부틸 4-(6-((3급-부톡시카보닐)아미노)-4-프로폭시피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(330 mg, 0.76 mmol)에 디옥산(2.00 mL, 4M, 8.0 mmol) 중 HCl의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고 농축시킨다. 잔사를 DCM으로 연마하고 진공 하에 건조시켜 목적한 생성물을 수득한다.

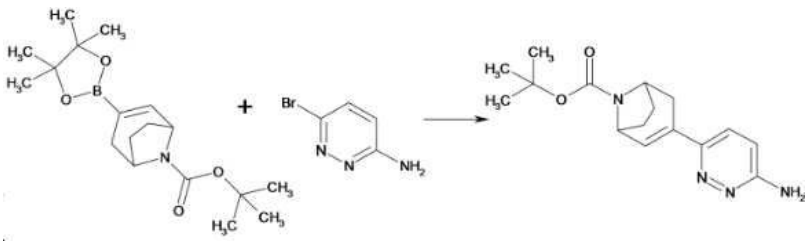
[0938] 수율: 233 mg 정량적.

[0939] 4-에톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-아민 디하이드로클로라이드

[0940] 

[0941] 4-에톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-아민 디하이드로클로라이드를 5-(피페리딘-4-일)-4-프로폭시피리딘-2-아민 디하이드로클로라이드의 합성을 위한 프로토콜과 유사하게 합성할 수 있다. 2-아미노피리딘-4-올의 에틸브로마이드를 사용한 알킬화 및 후속적인 Boc 보호로 3급-부틸 N-(4-에톡시피리딘-2-일)카바메이트를 형성시킨다. 3급-부틸 N-(4-에톡시피리딘-2-일)카바메이트의 브롬화는 3급-부틸 (5-브로모-4-에톡시피리딘-2-일)카바메이트의 합성을 이끈다. 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르와의 후속적인 반응은 3급-부틸 6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-에톡시-1',2',3',6'-테트라하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'-카복실레이트를 형성시킨다. 다음 단계에서 3급-부틸 4-(6-((3급-부톡시카보닐)아미노)-4-에톡시피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트를 수소화를 통해 수득한다. Boc 보호 그룹을 절단하여 4-에톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-아민 디하이드로클로라이드를 합성한다.

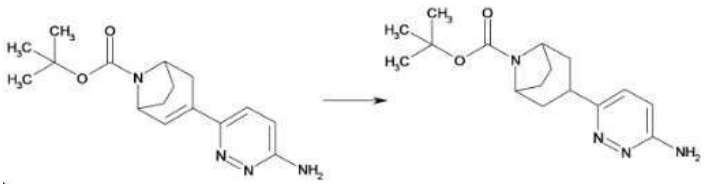
[0942] 3급-부틸 3-(6-아미노피리다진-3-일)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카복실레이트

[0943] 

[0944] 1,4-디옥산(25 mL) 중 3급-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-8-아자비사이클로[3.2.1]-옥트-2-엔-8-카복실레이트(1.93 g, 5.75 mmol) 및 6-브로모피리다진-3-아민(1.00 g, 5.75 mmol)에 2M 수성 Na_2CO_3 용액(11.5 mL, 23.0 mmol) 및 Xphos 제2 세대 촉매(136 mg, 0.17 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고 100℃에서 2시간 동안 교반한다. 모든 휘발물을 감압하에 증발시킨다. 조 물질을 정상 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[0945] 수율: 0.80 g(46%) ESI-MS: m/z = 303$(M+H)^+$

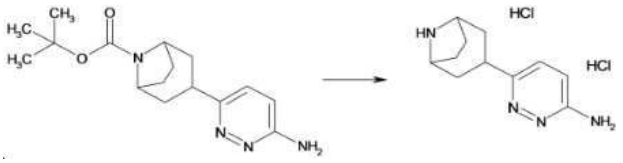
[0946] **3급-부틸-3-(6-아미노피리다진-3-일)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트**

[0947] 

[0948] MeOH(30 mL) 중 3급-부틸 3-(6-아미노피리다진-3-일)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카복실레이트(0.80 g, 2.65 mmol)에 Pd/C(250 mg)를 질소 하에 가한다. 반응 혼합물을 탈기시키고 3 바아(bar)의 수소 대기 하에 실온에서 밤새 수소화한다. 반응 혼합물을 여과하며 감압하에 농축시킨다.

[0949] 수율: 800 mg(정량적) ESI-MS: m/z = 305$(M+H)^+$

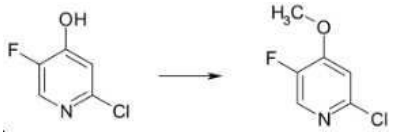
[0950] **6-{8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일}피리다진-3-아민 디하이드로클로라이드**

[0951] 

[0952] 적절한 용적의 DCM 중 3급-부틸 3-(6-아미노피리다진-3-일)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(800 mg, 2.63 mmol)에 1,4 디옥산 중 4M HCl을 가하고 반응이 완료될 때까지 실온에서 교반한다. 모든 휘발물을 감압하에 증발시킨다.

[0953] 수율: 700 mg(96%) ESI-MS: m/z = 205$(M+H)^+$

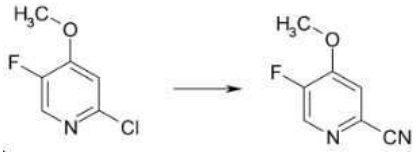
[0954] **2-클로로-5-플루오로-4-메톡시피리딘**

[0955] 

[0956] DMF(10 mL) 중 2-클로로-5-플루오로피리딘-4-올(1 g, 7.05 mmol) 및 K_2CO_3(1.27 g, 9.16 mmol)에 요오도메탄(1.15 g, 8.13 mmol)을 실온에서 가한다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고 EtOAc(30 mL x 2)로 추출한다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 생성물을 수득한다.

[0957] 수율: 1 g(91%) m/z = 162$(M+H)^+$

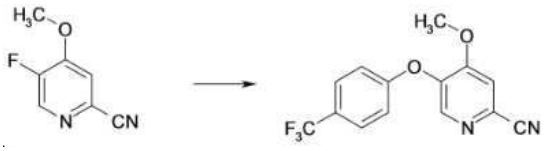
[0958] **5-플루오로-4-메톡시피콜리노니트릴**

[0959] 

[0960] 실온에서 질소 대기 하에 교반된 DMF(10 mL) 중 2-클로로-5-플루오로-4-메톡시피리딘(1.0 g, 6.2 mmol), 시안화아연(800 mg, 6.8 mmol) 및 dppf(34 mg, 0.62 mmol)에 $Pd_2(dba)_3$(56 mg, 0.62 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 150℃에서 질소 대기하에 3시간 동안 교반한다. 이후에, 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석시키고 EtOAc(30 mL x 2)로 추출한다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 생성물을 수득한다.

[0961] 수율: 700 mg(74 %) m/z = 153$(M+H)^+$.

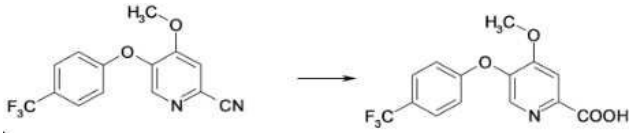
[0962] **4-메톡시-5-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)피콜리노니트릴**

[0963] 

[0964] DMF(10 mL) 중 5-플루오로-4-메톡시피콜리노니트릴(700 mg, 4.6 mmol)에 4-(트리플루오로메틸)페놀(746 mg, 4.6 mmol) 및 K_2CO_3(636 mg, 4.6 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고 EtOAc(20 mL x 2)로 추출한다. 합한 유기 상을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 생성물을 수득한다.

[0965] 수율: 1 g(80 %) m/z = 295$(M+H)^+$.

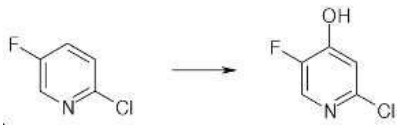
[0966] **4-메톡시-5-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)피콜린산**

[0967] 

[0968] 물(20 mL) 중 NaOH(1.6 g, 40 mmol)의 용액에 4-메톡시-5-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)피콜리노니트릴(700 mg, 2.4 mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 6M HCl로 산성화시켜 pH = 2로 조정하고, EtOAc(30 mL x 2)로 추출한다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 추가의 정제없이 직접 사용할 수 있다;

[0969] 수율: 700 mg(94%) m/z = 314$(M+H)^+$.

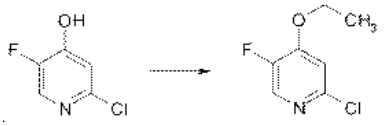
[0970] **2-클로로-5-플루오로피리딘-4-올**

[0971] 

[0972] -78℃에서 질소 대기 하에 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 2-클로로-5-플루오로피리딘(5.0 g, 38 mmol)의 교반 용액에 리튬 디이소프로필아미드(24.7 mL, 49.4 mmol, 테트라하이드로푸란 중 2M)을 30분에 걸쳐 적가한다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한다. 이후에 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 트리메틸 보레이트(7.9 g, 76.03 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 적가한다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 다른 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 아세트산(6.5 mL)을 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한다. 과산화수소(11.5 mL, 30% 용액)을 0℃에서 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 포화된 수성 $Na_2S_2O_4$로 퀀칭시킨다. 5N HCl을 반응 혼합물에 가한다. EtOAc(50 mL x 3)로 추출한 후, 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득한다.

[0973] 수율: 3.8 g(68%) . m/z = 149$(M+H)^+$.

[0974] **2-클로로-4-에톡시-5-플루오로피리딘**

[0975] 

[0976] DMF(50 mL) 중 2-클로로-5-플루오로피리딘-4-올(2, 3.0 g, 20.33 mmol) 및 탄산은(I)(8.4 g, 30.50 mmol)에 요오도에탄(9.51 g, 61.00 mmol)을 0℃에서 질소 대기하에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 이후에 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 생성물을 수득한다.

[0977] 수율: 3.0 g(84%) m/z = 177$(M+H)^+$.

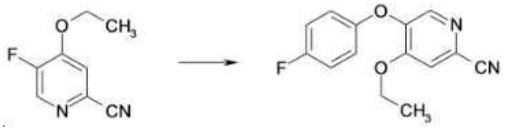
[0978] **4-에톡시-5-플루오로피콜리노니트릴**

[0979] 

[0980] DMF(10 mL) 중 2-클로로-4-에톡시-5-플루오로피리딘(300 mg, 1.71 mmol)에 디시아노아연(141 mg, 1.2 mmol), 아연(22.3 mg, 0.34 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(50 mg)를 질소 대기 하에 가한다. 반응 혼합물을 150℃에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 생성물을 수득한다.

[0981] 수율: 220 mg(78%) LC-MS: m/z 167$[M+H]^+$.

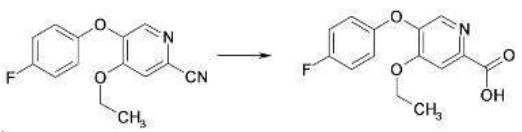
[0982] **4-에톡시-5-(4-플루오로페녹시)피콜리노니트릴**

[0983] 

[0984] DMF(5 mL) 중 4-플루오로페놀(202 mg, 1.81 mmol) 및 K_2CO_3(249 mg, 1.81 mmol)에 4-에톡시-5-플루오로피콜리노니트릴(200 mg, 1.2 mmol)을 한번에 가한다. 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반한다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 생성물을 수득한다.

[0985] 수율: 220 mg(71%) m/z = 259$(M+H)^+$.

[0986] **4-에톡시-5-(4-플루오로페녹시)피콜린산**

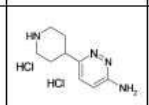
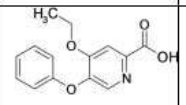
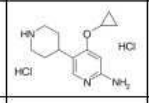
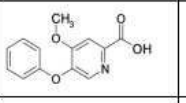
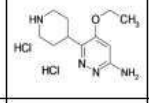
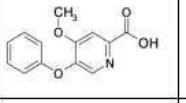
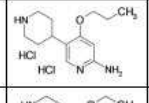
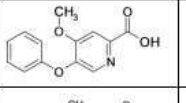
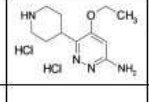
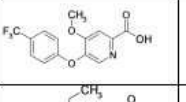
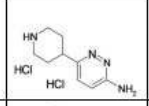
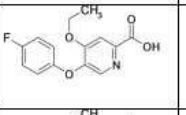
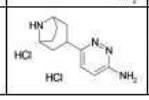
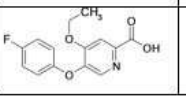
[0987] 

[0988] 수성 2N 수산화나트륨 용액(10 mL) 중 4-에톡시-5-(4-플루오로페녹시)피콜리노니트릴(500 mg, 1.94 mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반한다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 수성 1N HCl로 산성화시켜 pH = 4로 조정하고 DCM(20 mL x 2)으로 추출한다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켜 조 목적 생성물을 수득한다.

[0989] 수율: 490 mg(91%) m/z = 278(M+H)$^+$.

[0990] [표 5a]

본 발명의 화합물 **83** 내지 **89** 의 제조 과정.

화합물 번호	아민 중간체	카복실산 중간체	일반적인 과정	수율 %
83			I	32
84			I	33
85			I	66
86			I	20
87			I	18
88			I	21
89			I	15

[0991]

[0992] [표 5b]

본 발명의 화합물 **83** 내지 **89** 에 대한 분석 데이타

화합물 번호	ESI-MS m/z, M+H$^+$	HPLC R_t (min.)
83	420	0.79
84	461	0.84
85	450	0.83
86	463	0.84
87	518	0.97
88	438	0.80
89	465	0.82

[0993]

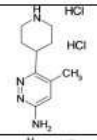
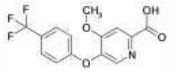
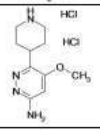
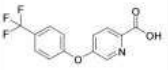
[0994] **일반적인 과정:**

[0995] 본 발명의 화합물 90 및 91의 제조 과정을 표 6a에 요약한다. 본 발명의 화합물 90 및 91의 분석은 표 6b에 요약한다.

[0996] **V:** DMF 중 카복실산(1.0 eq.)(다음의 표 6a 중 중간체 2)에 DIPEA(3.0 eq.) 및 HATU(1.0 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한다. 아민(1.0 eq.)(다음의 표 6a에서 중간체)를 가하고 반응 혼합물을 밤새 교반한다. 여과된 반응 혼합물을 RP 컬럼 크로마토그래피(ACN/물 + TFA 또는 염기성 조건)로 정제한다.

[0997] [표 6a]

본 발명의 화합물 **90** 및 **91** 을 제조하기 위한 일반적인 과정.

화합물 번호	아민 (중간체 1)	카복실산 (중간체 2)	일반적인 과정	수율 %
90			V	55
91			V	31

[0998]

[0999] [표 6b]

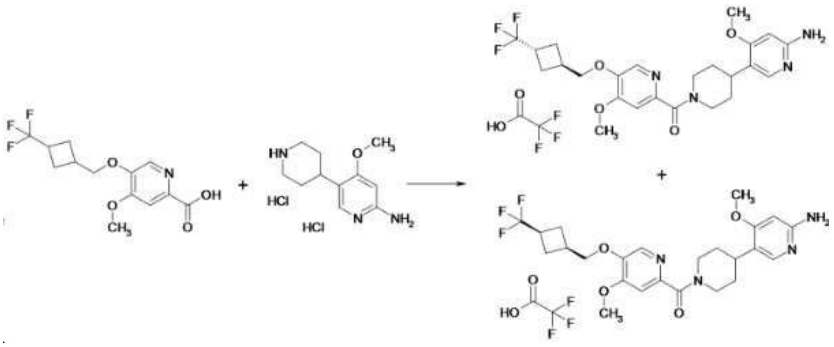
본 발명의 화합물 **90** 및 **91** 에 대한 분석 데이타

화합물 번호	ESI-MS m/z, $M+H^+$	HPLC R_t (min.)
90	488	0.86 (방법 7)
91	474	0.87 (방법 7)

[1000]

[1001] **화합물 92 및 93:**

[1002] **4-메톡시-5-[1-(4-메톡시-5-{[3-(트리플루오로메틸)-사이클로부틸]메톡시}-피리딘-2-카보닐)피페리딘-4-일]피리딘-2-아민의 TFA 염**



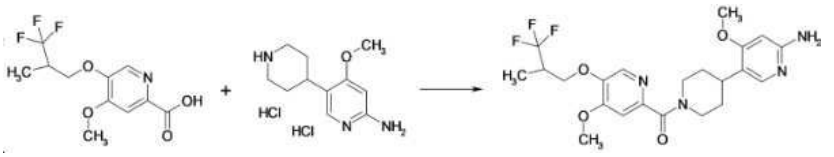
[1003]

[1004] DMF(2 mL) 중 4-메톡시-5-(3-트리플루오로메틸-사이클로부틸메톡시)-피리딘-2-카복실산(40 mg, 0.13 mmol), DIPEA(113 µL, 0.66 mmol), HATU(54 mg, 0.144 mmol) 및 4-메톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-아민 디하이드로클로라이드(37 mg, 0.13 mmol)를 밤새 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 RP 컬럼 크로마토그래피(ACN/물 + TFA)로 정제하여 부분입체이성체 둘 다를 수득한다.

[1005] 수율: 화합물 92(트랜스 이성체): 5 mg(6%) HPLC Rt: 0.50 min(방법 12) 및 화합물 93(시스 이성체): 8 mg(10%) HPLC R_t: 0.48 min(방법 12), ESI-MS: m/z = 495 $M+H)^+$

[1006] **화합물 94:**

[1007] **4-메톡시-5-{1-[4-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로폭시)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-일}피리딘-2-아민**



[1008]

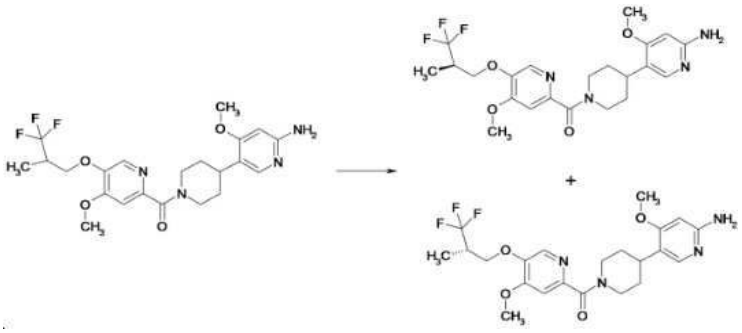
[1009] DMF(2 mL) 중 4-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로폭시)피리딘-2-카복실산(110 mg, 0.39 mmol), DIPEA(271 µL, 1.58 mmol), HATU(150 mg, 0.39 mmol) 및 4-메톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-아민 디하이드

로클로라이드(121 mg, 0.43 mmol)를 2시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 RP 컬럼 크로마토그래피로 정제한다.

[1010] 수율: 110 mg(60%) ESI-MS: m/z = 469(M+H)$^+$ HPLC R_t: 0.71 min(방법 13)

[1011] **4-메톡시-5-(1-{4-메톡시-5-[3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로폭시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)-피리딘-2-아민(94):**

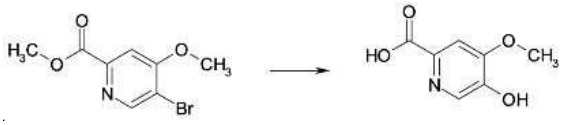
[1012] **4-메톡시-5-(1-{4-메톡시-5-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로폭시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)-피리딘-2-아민 및 4-메톡시-5-(1-{4-메톡시-5-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로폭시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)피리딘-2-아민의 거울상 이성체**

[1013] 

[1014] 4-메톡시-5-{1-[4-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로폭시)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-일}피리딘-2-아민(292 mg, 0.62 mmol)을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피(SFC, EtOH 중 초임계 카본디옥사이드/20 mM NH_3, 키랄 ART® 아밀로즈-SC 20x250 mm, 5 μM)로 추가로 분리하여 거울상 이성체 94a(제1의 용출 분획) 및 94b(제2의 용출 분획) 둘 다를 수득한다. 입체화학을 무작위로 지정한다.

[1015] 수율: 70 mg(48%, 화합물 94a; R_t: 5.69 min) 및 74 mg(50%, 화합물 94b; Rt: 6,23 min)

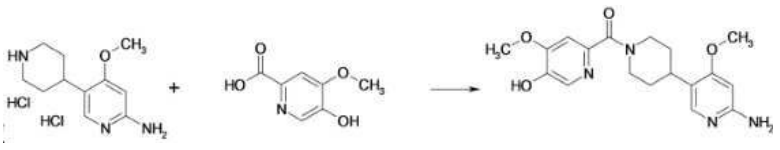
[1016] **5-하이드록시-4-메톡시피리딘-2-카복실산**

[1017] 

[1018] 50 ml의 물 중 수산화칼륨(6.28 g, 111.98 mmol)을 1,4-디옥산(50 ml) 중 메틸 5-브로모-4-메톡시피리딘-2-카복실레이트 (5.00 g, 20.32 mmol)에 가한다. 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필-3,4,5,6-테트라메틸-비페닐-2-일)-포스판(1.57 g, 3.27 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(949 mg, 1.04 mmol)을 아르곤 하에 가한다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 4M HCl로 산성화하고 고체를 여과한다. 액체 상을 농축시키고 침전물을 수집하고, 세척하며 건조시킨다.

[1019] 수율: 2.61g(76%) ESI-MS: m/z = 170(M+H)$^+$

[1020] **6-[4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)피페리딘-1-카보닐]-4-메톡시피리딘-3-올**

[1021] 

[1022] DMF(5 mL) 중 5-하이드록시-4-메톡시피리딘-2-카복실산(100 mg, 0.59 mmol)에 DIPEA(407 μl, 2.36 mmol) 및 4-메톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-아민 디하이드로클로라이드(331 mg, 1.18 mmol)를 가한다. 이후에 HATU(225 mg, 0.59 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[1023] 수율: 140 mg(66%) ESI-MS: m/z = 359 (M+H)$^+$ R_t(HPLC): 0.61 min (방법 10)

[1024] **일반적인 과정:**

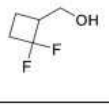
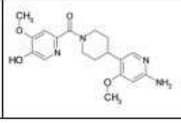
[1025] 본 발명의 화합물 95를 제조하는 과정은 표 7a에 요약되어 있다. 본 발명의 화합물 95의 분석은 표 7b에 요약되어 있다.

[1026] VI: 디옥산 중 6-[4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)피페리딘-1-카보닐]-4-메톡시피리딘-3-올(1.0 eq.)(다음의 표 7a에서 중간체)에 알코올(2.4 eq.)(다음의 표 7a에서 중간체 1)), TPP(2.7 eq.) 및 DTAD(2.5 eq.)를 가한다. 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응이 완전한 전환을 나타내는 경우, 반응 혼합물을 RP 컬럼 크로마토그래피(ACN/물 + TFA)로 정제한다.

[1027] 반응이 완료를 나타내지 않는 경우, 추가의 TPP(2.7 eq.) 및 DTAD(2.5 eq.)를 전환이 일어날 때까지 가한다. 각각의 첨가 후에 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 RP 컬럼 크로마토그래피(ACN/물 + TFA)로 정제한다.

[1028] [표 7a]

본 발명의 화합물 **95** 를 제조하기 위한 일반적인 과정.

화합물 번호	알코올 (중간체 1)	코어 (중간체 2)	일반적인 과정	수율 %
95			VI	정량적

[1029]

[1030] [표 7b]

본 발명의 화합물 **95** 에 대한 분석 데이타

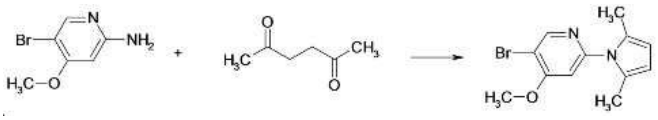
화합물 번호	ESI-MS m/z, M+H+	HPLC Rt (min.)
95	463	0.65 (방법 13)

[1031]

[1032] **화합물 1의 대안적인 제조**

[1033] **5-{4-[5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카보닐]피페라진-1-일}-4-메톡시피리딘-2-아민**

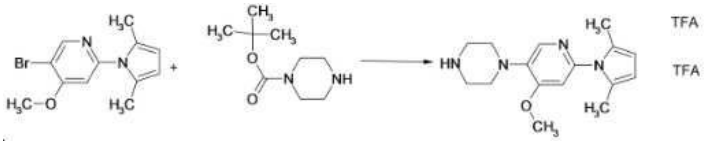
[1034] **5-브로모-2-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-4-메톡시피리딘**

[1035] 

[1036] 톨루엔(80 mL) 중 5-브로모-4-메톡시-피리딘-2-일아민(9.50 g, 46.79 mmol), 헥산-2,5-디온(7.08 mL, 60.83 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(0.81 g, 4.68 mmol)을 밤새 120℃에서 딘-스탁-장치(Dean-Stark-apparatus)를 사용하여 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, DCM 속에 넣고 실리카 겔 크로마토그래피(DCM)로 정제한다.

[1037] 수율: 7.60 g(58%) ESI-MS: m/z = 281 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 1.13 min(방법 7)

[1038] **1-[6-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-4-메톡시피리딘-3-일]피페라진 비스(트리플루오로아세트산)**

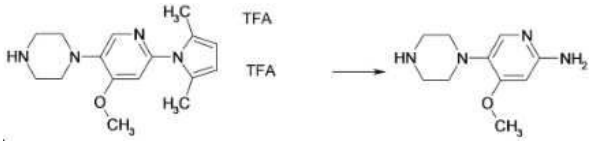
[1039] 

[1040] 반응을 아르곤-대기 하에서 수행한다. 1,4-디옥산(15 mL) 중 5-브로모-2-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-4-메톡시피리딘(1.00 g, 3.56 mmol), 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(0.73 g, 3.92 mmol), CPhos-3G-메탄 설포네이트(0.30 g, 0.36 mmol) 및 탄산세슘(3.48 g, 10.67 mmol)을 밤새 80℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 DCM(20 mL) 속에 넣고 TFA(1.37 mL; 17.76 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 3일 동

안 실온에서 교반하고, 동량의 TFA를 가한 후 반응 혼합물을 밤새 40℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 추가의 정제없이 사용한다.

[1041] 수율: 1.80 g(98%) ESI-MS: m/z = 287 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.67 min(방법 7)

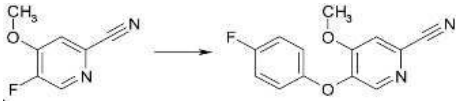
[1042] **4-메톡시-5-(피페라진-1-일)피리딘-2-아민**

[1043] 

[1044] EtOH/물(1/1; 16 mL) 중 1-[6-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-4-메톡시피리딘-3-일]피페라진 비스(트리플루오로아세트산)(1.20 g, 2.33 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.70 g, 10.03 mmol) 및 트리에틸아민(1.00 mL, 7.11 mmol)을 밤새 80℃에서 교반한다. 유기 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 RP-HPLC(ACN/물 + NH_3)로 정제한다.

[1045] 수율: 290 mg(60%) ESI-MS: m/z = 209$[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.35 min(방법 11)

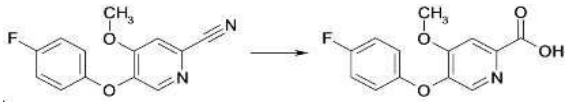
[1046] **5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카보니트릴**

[1047] 

[1048] 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(1.00 g; 6.57 mmol), 4-플루오로페놀(0.88 g; 7.89 mmol) 및 탄산칼륨(2.00 g; 14.46 mmol)을 NMP 속에서 105℃에서 1.5 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 분리하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 PE로 분쇄하고, 여과하며 무수 오븐 속에서 60℃에서 건조시킨다.

[1049] 수율: 1.54 g(96%) ESI-MS: m/z = 245$[M+H]^+$ R_t(HPLC): 1.03 min(방법 7)

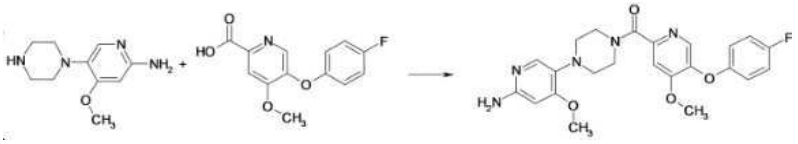
[1050] **5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카복실산**

[1051] 

[1052] 5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카보니트릴(1.54 g; 6.31 mmol) 및 NaOH(2 mol/L, 수용액; 15.40 mL, 30.80 mmol)을 105℃에서 10시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 3일 동안 둔다. 수득되는 침전물을 여과하며 물 속에서 분쇄한다. 반응 혼합물을 50℃ 이하로 가온시키고 pH를 HCl(4 mol/L, 수용액)을 사용하여 pH 7로 조정한다. 수득되는 침전물을 여과하고, EE로 세척하고 건조 오븐 속에서 60℃에서 건조시킨다.

[1053] 수율: 0.84 g(51%) ESI-MS: m/z = 264 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.77 min(방법 7)

[1054] **5-{4-[5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카보닐]피페라진-1-일}-4-메톡시피리딘-2-아민**

[1055] 

[1056] DMF(10 mL) 중 5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카복실산(0.40 g; 1.92 mmol), HATU(0.75 g; 1.97 mmol) 및 DIPEA(1.16 mL; 6.72 mmol)를 30분 동안 실온에서 교반한다. 4-메톡시-5-(피페라진-1-일)피리딘-2-아민(0.52 g; 1.98 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 RP-HPLC(ACN/물 + NH_3)로 정

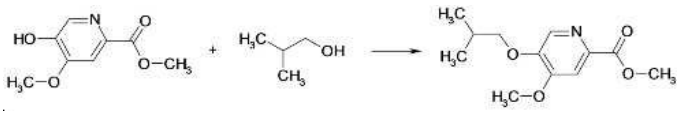
제한다.

[1057] 수율: 0.31 g(36%) ESI-MS: m/z = 454 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.88 min(방법 11)

[1058] **화합물 39의 대안적인 제조**

[1059] **4-메톡시-5-{1-[4-메톡시-5-(2-메틸프로폭시)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-일}-피리딘-2-아민 트리플루오로아세트산**

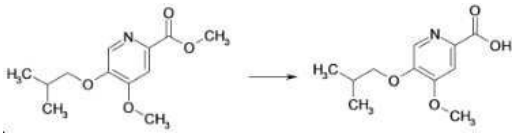
[1060] **메틸-4-메톡시-5-(2-메틸프로폭시)피리딘-2-카복실레이트**

[1061] 

[1062] THF 중 메틸-5-하이드록시-4-메톡시피리딘-2-카복실레이트(0.40 g, 2.18 mmol), 2-메틸르포판-1-올(0.40 mL, 4.37 mmol) 및 TPP(1.72 g, 6.55 mmol)를 실온에서 10분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시키고 DTAD(1.51 g; 6.55 mmol)를 가한다. 30분 후 반응 혼합물을 RP-HPLC(ACN/물 + TFA)로 정제한다.

[1063] 수율: 0.30 g(57%) ESI-MS: m/z = 240 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.85 min(방법 7)

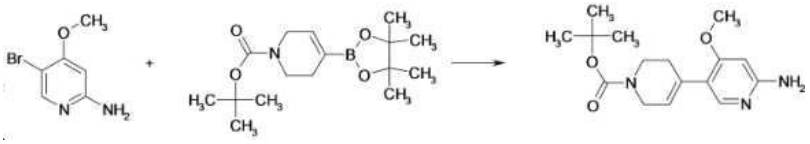
[1064] **4-메톡시-5-(2-메틸프로폭시)피리딘-2-카복실산**

[1065] 

[1066] MeOH(8 mL) 중 메틸-4-메톡시-5-(2-메틸프로폭시)피리딘-2-카복실레이트(0.30 g; 1.25 mmol) 및 NaOH(4 mol/L, 수용액; 0.47 mL; 1.88 mmol)를 실온에서 3일 동안 교반한다. 반응 혼합물의 pH를 HCl(4 mol/L; 수용액)로 중화시키고 용매를 감압하에 제거한다. DCM 및 소량의 MeOH를 잔사에 가한다. 불용성 물질을 여과 제거하고 모액을 감압하에 제거한다. 잔사를 추가의 정제없이 사용한다.

[1067] 수율: 0.20 g(71%) ESI-MS: m/z = 226 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.76 min(방법 7)

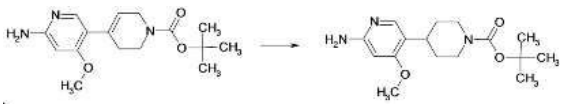
[1068] **3급-부틸 6-아미노-4-메톡시-1',2',3',6'-테트라하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'-카복실레이트**

[1069] 

[1070] 반응을 아르곤-대기 하에서 수행한다. 1,4-디옥산(300 mL) 중 5-브로모-4-메톡시피리딘-2-아민 (7.40 g; 32.80 mmol), 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트(11.16 g; 36.08 mmol) 및 탄산나트륨(2 mol/L, 수용액; 65.60 mL; 131.21 mmol)을 아르곤으로 퍼징시킨다. 5분 후 제2 세대 Xphos(0.77 g; 0.98 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 밤새 밀봉 바이알(sealed vial) 속에서 100℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 물 속에 넣고 EtOAc로 수회 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제한다.

[1071] 수율: 9.69 g(97%) ESI-MS: m/z = 306 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.83 min(방법 10)

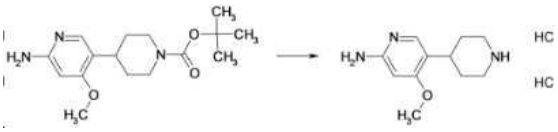
[1072] **3급-부틸 4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-피페리딘-1-카복실레이트**

[1073] 

[1074] 수소 대기(파르-장치(Parr-apparatus); 50 psi) 하에, MeOH(100 mL) 중 3급-부틸 6-아미노-4-메톡시-1',2',3',6'-테트라하이드로-[3,4'-bi피리딘]-1'-카복실레이트(5.11 g; 16.73 mmol) 및 Pd/C(10%; 0.60 g)를 실온에서 41.5 시간 동안 교반한다. 추가의 촉매를 2회 가하고 반응 혼합물을 추가로 수소화한다. 촉매를 여과에 의해 제거한 후 모액(mother liquid)을 감압하에 농축시킨다. 생성물을 추가의 정제없이 사용한다.

[1075] 수율: 4.71 g(92%) ESI-MS: m/z = 308 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.82 min(방법 10)

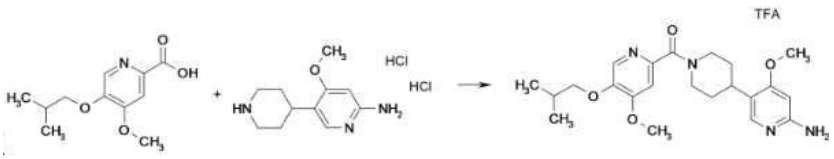
[1076] **4-메톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-아민 디하이드로클로라이드**

[1077] 

[1078] DCM(89.70 mL) 중 3급-부틸 4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)-피페리딘-1-카복실레이트(6.90 g; 22.45 mmol) 및 HCl(1,4-디옥산 중 4 mol/L; 용액; 69.00 mL; 224.47 mmol)을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 EE 속에서 분쇄하고 여과한다. 생성물을 추가의 정제없이 사용한다.

[1079] 수율: 5.30 g(84%) ESI-MS: m/z = 208 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.66 min(방법 11)

[1080] **4-메톡시-5-{1-[4-메톡시-5-(2-메틸프로폭시)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-일}-피리딘-2-아민 트리플루오로아세트산**

[1081] 

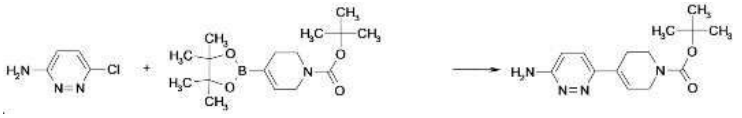
[1082] DMF(3 mL) 중 4-메톡시-5-(2-메틸프로폭시)피리딘-2-카복실산(80 mg; 0.36 mmol), 4-메톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-아민 디하이드로클로라이드(96 mg; 0.36 mmol), DIPEA(0.24 mL; 1.42 mmol) 및 HATU(149 mg; 0.39 mmol)를 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 RP-HPLC(ACN/물 + TFA)로 정제한다.

[1083] 수율: 0.11 g(72%) ESI-MS: m/z = 415 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.80 min(방법 7)

[1084] **화합물 17의 대안적인 제조**

[1085] **6-{1-[5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-일}피리다진-3-아민**

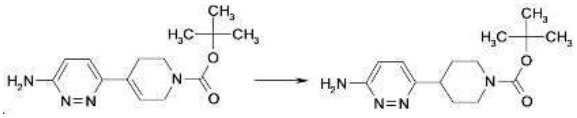
[1086] **3급-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트**

[1087] 

[1088] 반응을 아르곤-대기 하에서 수행한다. 1,4-디옥산(350 mL) 중 6-클로로피리다진-3-아민(5.20 g; 40.14 mmol), 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트(13.65 g; 44.15 mmol) 및 탄산나트륨(2 mol/L, 수용액; 80.28 mL; 160.56 mmol)을 아르곤으로 퍼징한다. 5분 후 제2 세대 Xphos(0.95 g; 1.20 mmol)를 가하고 혼합물을 밀봉 바이알 속에서 밤새 100℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 MeOH 속에 넣고, 물로 침전시키고 여과한다. 수득되는 침전물을 건조 오븐 속에서 50℃에서 건조시킨다. 생성물을 추가의 정제없이 사용한다.

[1089] 수율: 정량적 ESI-MS: m/z = 277 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.78 min(방법 10)

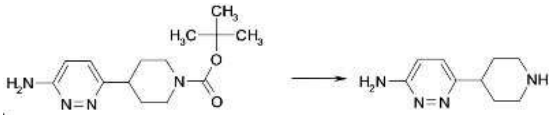
[1090] 3급-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-피페리딘-1-카복실레이트

[1091] 

[1092] 수소 대기(파르-장치; 4 바아) 하에 MeOH(100 mL) 중 3급-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트(4.85 g; 17.55 mmol) 및 Pd/C(10%; 0.50 g)를 실온에서 3시간 동안 교반한다. 여과에 의해 촉매를 제거한 후 모액을 감압하에 농축시킨다. 생성물을 추가의 정제없이 사용한다.

[1093] 수율: 정량적 ESI-MS: m/z = 279 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.86 (방법 11)

[1094] 6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민

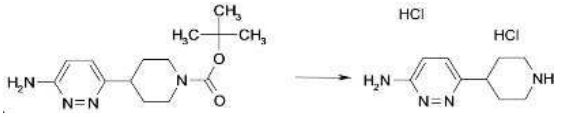
[1095] 

[1096] 3급-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-피페리딘-1-카복실레이트(4.89 g; 17.55 mmol)를 TFA(20 mL; 259.25 mmol) 속에서 1시간 동안 교반한다. 용매를 증발시키고 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH + NH_3)로 정제한다.

[1097] 수율: 정량적 ESI-MS: m/z = 179 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 주입 피크(방법 11)

[1098] 대안적으로 사용된 아민:

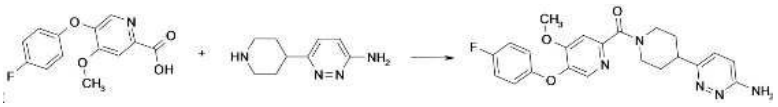
[1099] 6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 디하이드로클로라이드

[1100] 

[1101] 반응을 질소 대기를 사용하여 수행한다. ACN(6 mL) 중 3급-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-피페리딘-1-카복실레이트(1.00 g; 3.59 mmol) 및 HCl(4 mol/L, 1,4-디옥산 중 용액; 2.96 mL; 11.84 mmol)을 35 내지 40℃에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 이소프로필아세테이트로 희석한다. 10분 교반 후 수득되는 침전물을 여과 제거하고 건조 오븐 속에서 45℃에서 건조시킨다.

[1102] 수율: 정량적 ESI-MS: m/z = 179 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.94 min(방법 14)

[1103] 6-{1-[5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-일}피리다진-3-아민

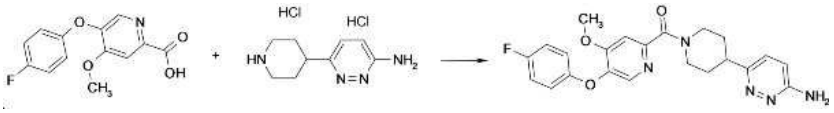
[1104] 

[1105] DMF(20 mL) 중 5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카복실산(0.70 g; 2.66 mmol), HATU(1.52 g; 3.99 mmol) 및 DIPEA(1.83 mL; 10.64 mmol)를 30분 동안 교반한다. 6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민(0.71 g; 3.98 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 한다. 혼합물을 RP-HPLC(ACN/물 + TFA)로 정제한다. 트리플루오로아세테이트 염을 제거하기 위하여 생성물을 물/EtOH(1.5/1) 속에 넣고 중합체 결합된 중탄산염으로 분쇄한다. 30분 교반 후 혼합물을 여과하며 감압하에 농축시킨다.

[1106] 수율: 180 mg (16%) ESI-MS: m/z = 424 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.77 min(방법 7)

[1107] 대안적으로 표제 화합물을 다음과 같이 수득할 수 있다:

[1108] 6-{1-[5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-일}피리다진-3-아민

[1109] 

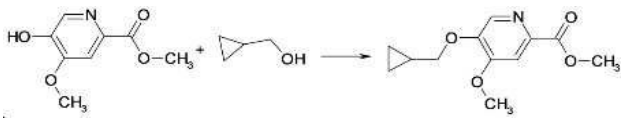
[1110] NMP(1 mL) 중 5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카복실산(0.50 g; 1.90 mmol) 및 CDI(0.46 g; 2.85 mmol)를 실온에서 1시간 동안 교반한다. 6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 디하이드로클로라이드(0.52 g; 2.09 mmol) 및 DIPEA(0.99 mL; 5.70 mmol)를 가한다. 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 여과한다. 모액을 감압하에 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제한다. 목적한 분획을 감압하에 농축시키고 ACN/에틸 에테르로 처리하여 표제 생성물을 고체형으로서 제공한다.

[1111] 수율: 0.27 g (34%) ESI-MS: m/z = 424 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.49 min(방법 1)

[1112] 화합물 37의 대안적인 제조

[1113] 5-{1-[5-(사이클로프로필메톡시)-4-메톡시피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-일}-4-메톡시피리딘-2-아민

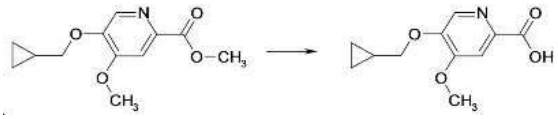
[1114] 메틸 5-(사이클로프로필메톡시)-4-메톡시피리딘-2-카복실레이트

[1115] 

[1116] THF(3 mL) 중 메틸 5-하이드록시-4-메톡시피리딘-2-카복실레이트(0.20 g; 1.09 mmol) 및 사이클로프로필메탄올(88 µL; 1.09 mmol)을 빙욕 속에서 냉각시킨다. TPP(0.32 g; 1.20 mmol) 및 DTAD(0.28 g; 1.20 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온 이하로 밤새 가온되도록 한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 RP-HPLC(ACN/물 + TFA)로 정제한다.

[1117] 수율: 0.18 g(70%) ESI-MS: m/z = 238 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.41 min(방법 12)

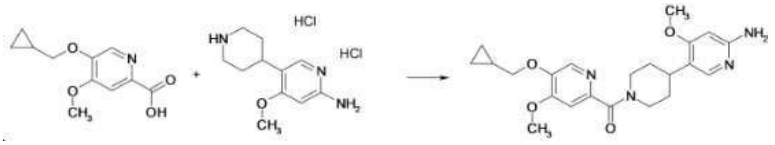
[1118] 5-(사이클로프로필메톡시)-4-메톡시피리딘-2-카복실산

[1119] 

[1120] MeOH(3 mL) 중 메틸 5-(사이클로프로필메톡시)-4-메톡시피리딘-2-카복실레이트(0.18 g; 0.76 mmol) 및 NaOH(4 mol/L, 수용액; 0.50 mL; 2.00 mmol)를 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 물 속에 넣고 EtOAc로 세척한다. 수성 층에 HCl(4 mol/L, 수용액; 0.5 mL)을 가하고 감압하에 농축시킨다. 생성물을 추가의 정제없이 사용한다.

[1121] 수율: 0.13 g(74%) ESI-MS: m/z = 224 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.30 min(방법 12)

[1122] 5-{1-[5-(사이클로프로필메톡시)-4-메톡시피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-일}-4-메톡시피리딘-2-아민

[1123] 

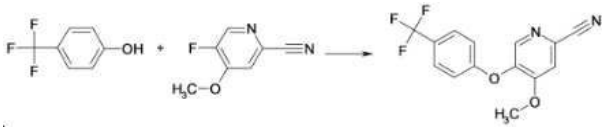
[1124] DMF(2 mL) 중 5-(사이클로프로필메톡시)-4-메톡시피리딘-2-카복실산(50 mg; 0.22 mmol), 4-메톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-아민 디하이드로클로라이드(63 mg; 0.22 mmol), DIPEA(193 µL; 1.12 mmol) 및 HATU(94 mg; 0.25 mmol)를 실온에서 밤새 교반한다. 수득되는 혼합물을 RP-HPLC(ACN/물 + NH_3)로 정제한다.

[1125] 수율: 45 mg(49%) ESI-MS: m/z = 413 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.87 min(방법 11)

[1126] **화합물 90의 대안적인 제조**

[1127] **6-(1-{4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)-5-메틸피리다진-3-아민 트리플루오로아세트산**

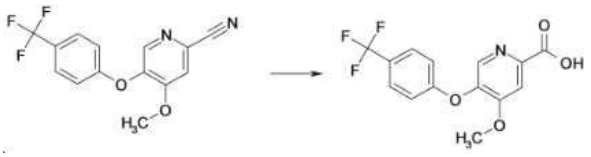
[1128] **4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보니트릴**

[1129] 

[1130] 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(4.69 g; 30.84 mmol), 4-트리플루오로메틸페놀(5.00 g; 30.84 mmol) 및 탄산칼륨(6.39 g; 46.27 mmol)을 DMSO 속에서 110℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 물로 희석시킨다. 수득되는 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조 오븐 속에서 50℃에서 건조시킨다.

[1131] 수율: 7.40 g(82%) ESI-MS: m/z = 295 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 1.08 min(방법 10)

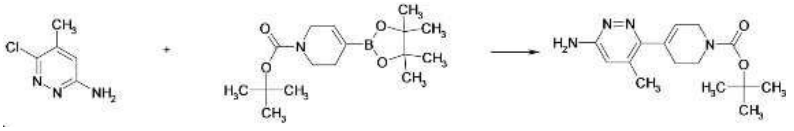
[1132] **4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카복실산**

[1133] 

[1134] MeOH(100 mL) 중 4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보니트릴(7.40 g; 25.51 mmol) 및 NaOH(4 mol/L, 수용액; 31.44 mL, 125.75 mmol)를 70℃에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 유기 용매를 증발시킨다. 나머지 용매를 물로 희석시키고 HCl(4 mol/L, 수용액)을 사용하여 pH 3으로 조정한다. 수득되는 침전물을 여과하고 건조 오븐 속에서 50℃에서 건조시킨다.

[1135] 수율: 6.80 g(51%) ESI-MS: m/z = 314 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.87 min(방법 10)

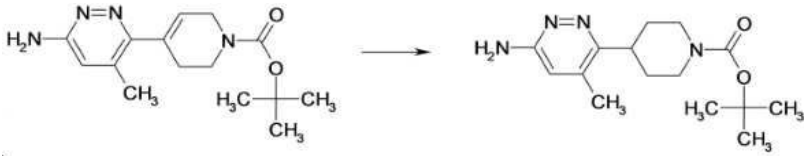
[1136] **3급-부틸 4-(6-아미노-4-메틸피리다진-3-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트**

[1137] 

[1138] 반응을 아르곤-대기 하에서 수행한다. 1,4-디옥산(150 mL) 중 6-클로로-5-메틸피리다진-3-아민(3.00 g; 20.90 mmol), 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트(7.11 g; 22.98 mmol) 및 탄산나트륨(2 mol/L, 수용액; 41.79 mL; 83.58 mmol)을 아르곤으로 퍼징시킨다. 5분 후, 제2 세대 Xphos(0.49 g; 0.63 mmol)를 가하고 혼합물을 밤새 밀봉 바이알 속에서 100℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 물 속에 넣고 EtOAc로 수회 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제한다.

[1139] 수율: 5.20 g(86%) ESI-MS: m/z = 291 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.79 min(방법 10)

[1140] 3급-부틸 4-(6-아미노-4-메틸피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트

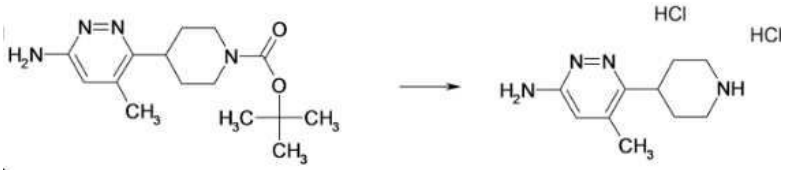


[1141]

[1142] 수소 대기(파르-장치; 50 psi) 하에서 MeOH(100 mL) 중 3급-부틸 4-(6-아미노-4-메틸피리다진-3-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트(5.20 g; 17.91 mmol) 및 Pd/C(10%; 0.75 g)를 실온에서 17시간 동안 교반한다. 촉매를 여과에 의해 제거한 후 모 액을 감압하에 농축시킨다.

[1143] 수율: 5.00 g(96%) ESI-MS: m/z = 293 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.79 min(방법 10)

[1144] 5-메틸-6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 디하이드로클로라이드

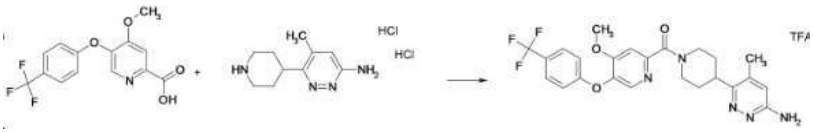


[1145]

[1146] 1,4-디옥산(34.37 mL) 중 3급-부틸 4-(6-아미노-4-메틸피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(4.91 g; 16.79 mmol) 및 HCl(4 mol/L; 1,4-디옥산 중 용액; 73.65 mL; 251.90 mmol)을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 EtOAc로 분쇄하고 여과한다. 생성물을 추가의 정제없이 사용한다.

[1147] 수율: 정량적 ESI-MS: m/z = 193 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.59 min(방법 11)

[1148] 6-(1-{4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)-5-메틸피리다진-3-아민 트리플루오로아세트산



[1149]

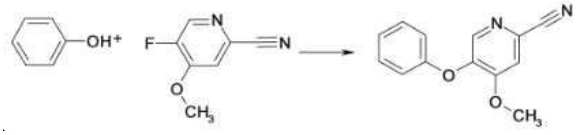
[1150] DMF(3 mL) 중 4-메톡시-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카복실산(0.12 g; 0.37 mmol), HATU(0.15 g; 0.39 mmol) 및 DIPEA(0.19 mL; 1.11 mmol)를 30분 동안 교반한다. 5-메틸-6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 디하이드로클로라이드(0.10 g; 0.38 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 한다. 반응 혼합물을 RP-HPLC(ACN/물 + TFA)로 정제한다.

[1151] 수율: 0.12 g(55%) ESI-MS: m/z = 488 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.86 min(방법 7)

[1152] 화합물 47의 대안적인 제조

[1153] 5-메톡시-6-[1-(4-메톡시-5-페녹시피리딘-2-카보닐)피페리딘-4-일]피리다진-3-아민

[1154] 4-메톡시-5-페녹시피리딘-2-카보니트릴

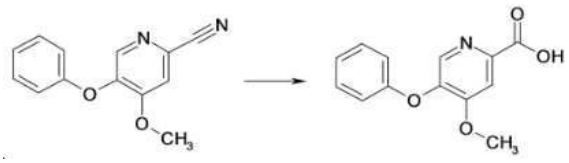


[1155]

[1156] 5-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카보니트릴(0.40 g; 2.63 mmol), 페놀(0.25 g; 2.66 mmol mmol) 및 탄산칼륨(0.54 g; 3.91 mmol)을 DMSO(10 mL) 속에서 110℃에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 물로 희석시킨다. 수성 층을 EtOAc로 수회 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다.

[1157] 수율: 0.55 g (92%) ESI-MS: m/z = 227 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 1.01 min(방법 7)

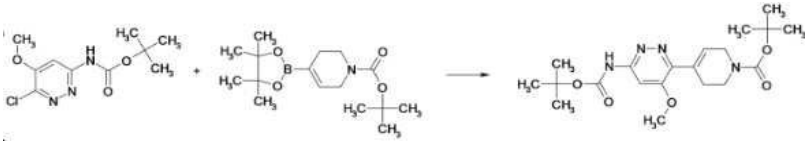
[1158] **4-메톡시-5-페녹시피리딘-2-카복실산**

[1159] 

[1160] MeOH(10 mL) 중 4-메톡시-5-페녹시피리딘-2-카보니트릴(0.54 g; 2.39 mmol) 및 NaOH(4 mol/L, 수용액; 3.00 mL, 12.00 mmol)를 70℃에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 유기 용매를 증발시킨다. 나머지 용매를 물로 희석시키고 HCl(4 mol/L, 수용액)을 사용하여 pH 3으로 산성화한다. 수득되는 침전물을 여과하고 데시케이터(desiccator) 속에서 건조시킨다.

[1161] 수율: 0.30 g(51%) ESI-MS: m/z = 246 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.72 min(방법 10)

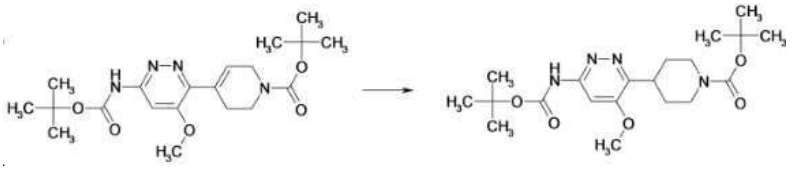
[1162] **3급-부틸 4-(6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-메톡시피리다진-3-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트**

[1163] 

[1164] 반응을 아르곤-대기 하에서 수행한다. 1,4-디옥산(80 mL) 중 (6-클로로-5-메톡시-피리다진-3-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르(4.00 g; 15.40 mmol), 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트(4.76 g; 15.40 mmol) 및 탄산나트륨(2 mol/L, 수용액; 15.40 mL; 30.81 mmol)을 아르곤으로 퍼징한다. 5분 후 제2 세대 Xphos(1.26 g; 1.54 mmol)를 가하고 혼합물을 밤새 밀봉 바이알 속에서 90℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척한다. 유기층을 분리하고 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제한다.

[1165] 수율: 4.56 g(59%)

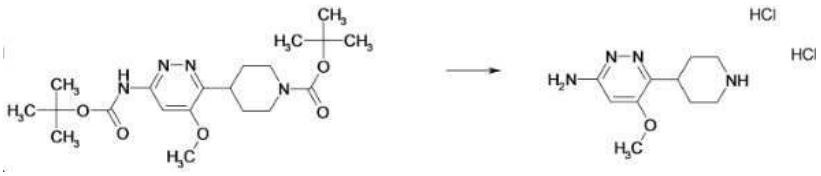
[1166] **3급-부틸 4-(6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-메톡시피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트**

[1167] 

[1168] 수소 대기(파르-장치; 50 psi) 하에 MeOH(45.5 mL) 중 3급-부틸 4-(6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-메톡시피리다진-3-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카복실레이트(4.55 g; 11.19 mmol) 및 Pd/C(10%; 3.57 g)를 30℃에서 밤새 교반한다. 촉매를 여과에 의해 제거한 후 모액을 감압하에 농축시킨다.

[1169] 수율: 3.67 g(80%)

[1170] **5-메톡시-6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 디하이드로클로라이드**

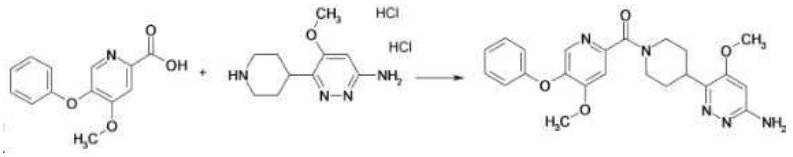
[1171] 

[1172] 1,4-디옥산(26.69 mL) 중 3급-부틸 4-(6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-메톡시피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(3.67 g; 8.98 mmol) 및 HCl(4 mol/L; 1,4-디옥산 중 용액; 55.05 mL; 134.76 mmol)을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 EtOAc 속에서 분쇄시키고 여과한다. 생성물을 추가의 정

제없이 사용한다.

[1173] 수율: 2.07 g(82%) ESI-MS: m/z = 209 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.60 min(방법 11)

[1174] 5-메톡시-6-[1-(4-메톡시-5-페녹시피리딘-2-카보닐)피페리딘-4-일]피리다진-3-아민

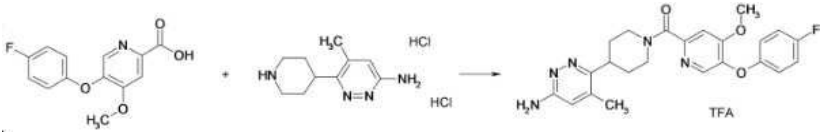
[1175] 

[1176] DMF(3 mL) 중 4-메톡시-5-페녹시피리딘-2-카복실산(0.10 g; 0.41 mmol), HATU(0.16 g; 0.419 mmol) 및 DIPEA(0.18 mL; 1.05 mmol)를 30분 동안 교반한다. 5-메톡시-6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 디하이드로클로라이드(0.12 g; 0.41 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 한다. 혼합물을 RP-HPLC(ACN/물 + NH_3)로 정제한다.

[1177] 수율: 0.09 g(53%) ESI-MS: m/z = 436 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.63 min(방법 13)

[1178] 화합물 29의 대안적인 제조

[1179] 6-{1-[5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-일}-5-메틸피리다진-3-아민 트리플루오로아세트산

[1180] 

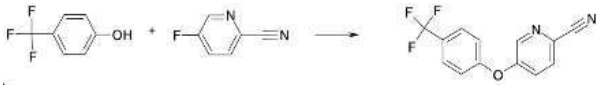
[1181] DMF(3 mL) 중 5-(4-플루오로페녹시)-4-메톡시피리딘-2-카복실산(60 mg; 0.23 mmol), 5-메틸-6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 디하이드로클로라이드(60 mg; 0.23 mmol), HATU(95 mg; 0.25 mmol) 및 DIPEA(0.12 mL; 0.68 mmol)를 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 RP-HPLC(ACN/물 + TFA)로 정제한다.

[1182] 수율: 73 mg(59%) ESI-MS: m/z = 438 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.82 min(방법 7)

[1183] 화합물 91의 대안적인 제조

[1184] 5-메톡시-6-(1-{5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 트리플루오로아세트산

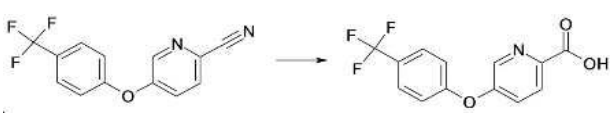
[1185] 5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보니트릴

[1186] 

[1187] 2-시아노-5-플루오로피리딘(3.54 g; 28.99 mmol), 4-트리플루오로메틸-페놀(4.70 g; 28.99 mmol) 및 탄산칼륨(6.01 g; 43.49 mmol)을 DMSO(150 mL) 속에서 110℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 물로 세척하고, 분리하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시킨다.

[1188] 수율: 정량적 ESI-MS: m/z = 265 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 1.03 min(방법 10)

[1189] 5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카복실산

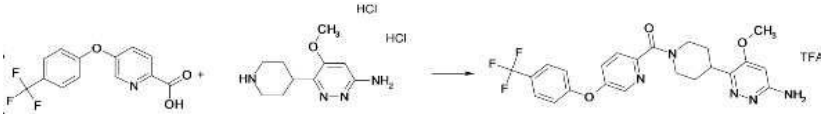
[1190] 

[1191] MeOH(50 mL) 중 5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보니트릴(3.87 g; 14.65 mmol) 및 NaOH(4 mol/L,

수용액; 18.31 mL, 73.24 mmol)를 70℃에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 물 속에 넣고 HCl(4 mol/L, 수용액)을 사용하여 pH 3으로 조정한다. 유기 용매를 완전히 증발시키고 수득되는 침전물을 여과한다. 잔사를 DCM 속에 넣고, 여과하며 건조 오븐 속에서 50℃에서 건조시킨다.

[1192] 수율: 정량적 ESI-MS: m/z = 284 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.68 min(방법 11)

[1193] **5-메톡시-6-(1-{5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카보닐}피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 트리플루오로아세트산**

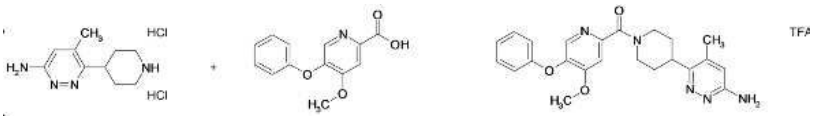
[1194] 

[1195] DMF(3 mL) 중 5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]피리딘-2-카복실산(0.10 g; 0.35 mmol), HATU(0.15 g; 0.39 mmol) 및 DIPEA(0.19 mL; 1.11 mmol)를 30분 동안 실온에서 교반한다. 5-메톡시-6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 디하이드로클로라이드(0.11 g; 0.37 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 한다. 혼합물을 RP-HPLC(ACN/물 + TFA)로 정제한다.

[1196] 수율: 0.06 g(31%) ESI-MS: m/z = 474 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.87 min(방법 7)

[1197] **화합물 31의 대안적인 제조**

[1198] **6-[1-(4-메톡시-5-페녹시피리딘-2-카보닐)피페리딘-4-일]-5-메틸피리다진-3-아민 트리플루오로아세트산**

[1199] 

[1200] DMF(3 mL) 중 4-메톡시-5-페녹시피리딘-2-카복실산(60 mg; 0.23 mmol), 5-메틸-6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 디하이드로클로라이드(55 mg; 0.23 mmol), HATU(95 mg; 0.25 mmol) 및 DIPEA(0.12 mL; 0.68 mmol)를 1시간 동안 실온에서 교반한다. 혼합물을 RP-HPLC(ACN/물 + TFA)로 정제한다.

[1201] 수율: 69 mg(57%) ESI-MS: m/z = 420 $[M+H]^+$ R_t(HPLC): 0.81 min(방법 7)

[1202] 생물학적 활성의 평가

[1203] 고 처리량 스크리닝 검정

[1204] 본 스크리닝 검정은 상업적으로 이용가능한 DAG 리간드 유사체 OAG(1-올레오일-2-아세틸-sn-글리세롤) 또는 TRPC6 효능제 1-[1-(4,5,6,7,8-펜타하이드로사이클로헵타[2,1-d]티오펜-2-일카보닐)-4-피페리딜]-3-하이드로벤즈이미다졸-2-온(GSK1702934A)의 첨가를 통해 TRPC6(일시적인 수용체 전위 양이온 채널, 아계열 C, 구성원 6)을 측정한다. 본 검정은 FLIPR 형광성 칼슘 센서 4-(6-아세톡시메톡시-2,7-디플루오로-3-옥소-9-크산테닐)-4'-메틸-2,2'-(에틸렌디옥시)디아닐린-N,N,N',N'-테트라아세트산 테트라키스(아세톡시메틸)에스테르(Fluo4/AM) 막 전위(FMP) 염료(제조원: Molecular Devices)를 이용하며, 이는 형광성 퀀처(quencher)를 사용한 전압 민감성 지표(voltage sensitive indicator)이다. 막 분극화 동안 형광성 신호 증가에 의해 측정된 세포내 막 칼슘 농도 전위에 있어서의 변화(증가)는 채널 활성의 척도를 제공한다.

[1205] 상업적으로 이용가능한 HEK293/TREx 주(line)(Invitrogen)를 TRPC6 작제물로 안정하게 형질감염시키고 통상의 칼슘 영상화(imaging)로 스크리닝하여 1 μg/ml 테트라사이클린을 사용한 자극 후 TRPC6 발현을 지닌 클론을 발견하였다. 이러한 세포를 100 μg/ml 하이그로마이신이 보충된 제조업자가 추천한 성장 배지 속에서 유지시켜 TRPC6 작제물의 보유를 촉진시켰다. 근접한 합치성(confluency)으로 성장시킨 후, 세포를 384 웰 셀바인드 플레이트(well CellBind plate)(Corning) 속에서 1 μg/ml 테트라사이클린의 존재하에 ~35,000개 세포/웰의 밀도에서 플레이팅(plating)하고, 20 내지 30시간 동안 성장되도록 한다. 거의 합치성의 단층을 수득한다. 성장 배지를 웰로부터 제거한 다음 세포를 1% Pluronic F-127이 보충된 링거액(Ringer's solution)(6.5g NaCl, 0.42g KCl, 0.25g $CaCl_2$ 및 0.2g의 중탄산나트륨; pH 7.4)으로 희석시킨 25 mL Fluo4/AM로 0.5 μM의 최종 농도까지 로딩(loading)하고 실온에서 60분 동안 항온처리한다. 이후에, 염료 용액을 플레이트를 급격하게 튀겨서 세포로

부터 제거하고, 25 μl의 링거액으로 교체한다. 로딩으로부터의 회수를 위해 ~0.5 시간 후, 세포를 Hamamatsu FDSS 6000 시스템을 사용하여 검정하고, 485 nm에서 조명(illumination)을 허용하였다. 프레임을 0.2 Hz의 진동에서 획득하였다. 검정 동안에, 플레이트를 각각의 시약을 첨가한 후 웰의 피펫 혼합으로 연속적으로 와동시켰다. 스크리닝 검정을 위해, 26 μl의 희석된 화합물 스톡(stock)(50 μM에서)을 각각의 웰에 2분 동안 가한 후 짧은(4 프레임) 기본선을 수집하였다. 고-Ca2+ 링거액(90 mm Ca2+ 함유) 속에 희석된 125 nM GSK1702934A으로 이루어진 13 μl의 효능제 용액을 이후에 각각의 웰에 가하여, 20 mm Ca2+ 및 10 μM 시험 화합물의 최종 농도를 달성하였다. 데이타를 고 Ca2+ 링거액의 첨가 후 ~3분 동안 수집하였다. 각각의 웰에 대한 형광성 비를 각각의 웰에 대한 초기 형광성 강도로 나누고 최종 프레임을 제외하고는 실험 동안 획득된 마지막 4개의 프레임의 형광성 비를 평균냄으로써 전체 반응을 측정하였다. 음성 및 양성 대조군을 각각의 플레이트에 포함시켰다. 음성 대조군 웰은 검정 완충액 및 효능제 용액에 노출되었으나, 시험 화합물에는 노출되지 않은 HEK293/TREx TRPC6 세포로 이루어졌다. 양성 대조군은 링거액 및 효능제 용액 속에 희석시킨 25 μM 3-[(2-클로로페녹시)메틸]페닐 피페리딜 케톤(Chembridge)에 노출시킨 HEK293/TREx TRPC6으로 이루어진 웰로 이루어졌다. 이러한 대조군은 0% 및 100% 블록 각각을 정의하였으며 각각의 웰의 강도는 이러한 값에 대해 표준화하였다.

[1206] IC50을 10 μM에서 화합물을 시험하는 대신에, 화합물을 20 μM, 6.667 μM, 2.222 μM, 0.741 μM, 0.247 μM, 0.082 μM, 및 0.027 μM의 최종 농도에서 시험하는 것을 제외하고는 상기 형광성 방법을 사용하여 측정하였다. 화합물을 모든 농도에서 3회 시험하였다. 표준 소프트웨어를 사용하여 IC50 곡선을 설정하였다.

[1207] [표 8]

TRPC6 에 대한 본 발명의 화합물의 길항제 효과(IC_{50})

화합물 번호	TRPC6 IC_{50} (nM)	화합물 번호	TRPC6 IC_{50} (nM)
1	<27	31	120
2	<27	32	130
3	<27	33	82
4	<27	34	85
5	27	35	94
6	27	36	97
7	27	37	160
8	27	38	170
9	27	39	170
10	27	40	170
11	27	41	180
12	27	42	140
13	27	43	140
14	27	44	140
15	27	45	150
16	27	46	160
17	29	47	220
18	31	48	250
19	32	49	250
20	42	50	47
21	43	51	290
22	46	52	190
23	54	53	210
24	67	54	220
25	70	55	220
26	71	56	290
27	75	57	300
28	100	58	100
29	110	59	340
30	110	60	440

[1208]

[1209]

화합물 번호	TRPC6 IC_{50} (nM)
61	500
62	550
63	670
64	820
65	830
66	840
67	560
68	630
69	630
70	640
71	850
72	910
73	1300
74	1400
75	1500
76	1800
77	2200
78	2800

화합물 번호	TRPC6 IC_{50} (nM)
79	3700
80	<27
81	71
82	180
83	98
84	300
85	320
86	350
87	620
88	750
89	2100
90	364
91	414
92	635
93	595
94a	343
94b	351
95	445

[1210] 청구된 화합물의 생물학적 활성을 또한 TRPC6 패치 클램프 검정(patch clamp assay)을 사용하여 나타낼 수 있다.

[1211] 치료학적 사용 방법

[1212] TRPC6의 억제는 TRPC6 활성에 의해 악화되는 다양한 질환 또는 상태를 예방하고 치료하기 위한 매력적인 수단이다. 본원에 개시된 화합물은 TRPC6 활성을 효과적으로 억제한다. 특히, 본 발명의 화합물은 선택적인 이온 채널 억제제이며 사람 마이크로좀 내에서 양호한 대사 안전성을 갖는다. 보다 특히, 본 발명의 화합물은 TRPC5, TRPC5 및 TRPC7을 포함하는 다른 TRP 채널과 비교하여 TRPC6 채널에 있어서 매우 양호한 효능 및 선택성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 다음의 상태 및 질환을 포함하여, 배경 및 상세한 설명 단락에서 기술한 바와 같은 질환 및 상태의 치료에 유용하다.

[1213] 심장 상태(예컨대, 심장 비대), 고혈압(예컨대, 1차 또는 2차), 폐 동맥 고혈압(예컨대, IPAH), 신경변성 질환 또는 장애(예컨대, 알츠하이머 질환(AD), 파킨슨 질환, 헌팅톤 질환, 근위축성 축색 경화증(ALS), 및 외상 또는 노화를 포함하는 다른 상해에 의해 유발된 다른 뇌 장애), 염증 질환(예컨대, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 골관절염, 염증성 창자병, 다발경화증, 및 면역 시스템의 장애), 자간전증 및 임신-유도된 고혈압, 신장 질환(국소 분절 사구체경화증, 신장증후군, 당뇨병성 신장병증, 신부전, 말기 신장 질환, 미세변화병(minimal change disease)), 허혈 또는 허혈성 재관류 손상, 암, IPF(특발성 폐 섬유증), ARDS(급성 호흡기 질환 증후군), 및 당뇨병과 같은 당뇨병 대사 장애. 앞서의 또는 다음의 질환 중 어느 것을 예방하거나 치료하는 방법은 이러한 질환 또는 상태와 관련된 임의의 증상을 치료함을 포함한다. 예를 들면, 신장 질환을 치료하는 방법은 2차 고혈압, 단백뇨, 지질뇨, 과콜레스테롤혈증, 고지질혈증, 및 비정상적인 응고를 포함하나, 이에 한정되지 않는 증상을 치료하는 것을 고려한다.

[1214] 칼슘 조절이 세포 활성화, 세포골격 재정렬, 유전자 발현, 세포 트래피킹(cellular trafficking) 및 세포자멸사성 세포 사멸을 포함하는 많은 세포 공정에서 역할을 담당하기 때문에, 칼슘 항상성부전(calcium dyshomeostasis)은 많은 질환 및 장애와 연관되어 있다. 이러한 질환 및 장애는 신경학적 및 신경변성 질환 및 장애; 염증성 창자병 및 크론 질환과 같은 염증성 질환 및 장애; 고칼슘혈증, 신장 결석, 및 다낭성 신잘 질환(polycystic kidney disease)과 같은 신장 질환; 비만 및 당뇨병을 포함하는 대사 질환 및 장애; 간 및 신장 질환 및 장애; 만성 신장 질환, 고혈압을 포함하는 심혈관 질환 및 장애; COPD, IPAH, 천식, 및 기종을 포함하는 호흡기 질환; 및 뇌, 유방(breast), 신장, 자궁경부, 전립선, 위장관(예컨대, 위암(gastric cancer) 또는 위장암(stomach cancer), 피부, 및 상피의 암을 포함하는 암을 포함한다.

[1215] 이러한 장애는 사람에서 잘 특성화되었지만 또한 다른 포유동물내 유사한 병인학으로 존재하였으며, 본 발명의 약제학적 조성물로 치료될 수 있다.

[1216] 따라서, 본원에 기술된 바와 같은, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 및 배경 및 상세한 설명 단락에 언급된 것을 포함하는, TRPC6에 의해 매개된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조를 위해 사용될 수 있다.

[1217] 치료학적 용도를 위해, 본 발명의 화합물은 임의의 통상의 방식으로 임의의 통상의 약제학적 투여형으로 약제학적 조성물을 통해 투여할 수 있다. 통상의 투여형은 전형적으로 선택된 특수한 투여형에 적합한 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 윤활막내, 주입에 의해, 설하, 경피, 경구, 국소 또는 흡입을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 투여 방식은 경구 및 정맥내이다.

[1218] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 억제제의 안전성을 향상시키고, 특정의 구현예에서 이를 함유하는 약제학적 조성물의 투여를 촉진시키고, 증가된 용해 또는 분산을 제공하고, 억제 활성을 증가시키며, 보조 치료요법 등을 제공하는 보조제, 예컨대, 기타 활성 성분과 함께 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 예를 들면, 본 발명의 다수의 화합물이 투여될 수 있다. 유리하게는, 이러한 조합 치료요법은 보다 적은 투여량의 통상의 치료제를 이용함으로써, 이러한 제제가 단독치료요법으로서 사용되는 경우 발생하는 가능한 독성 및 부작용을 피한다. 본 발명의 화합물은 통상의 치료제 또는 다른 보조제와 함께 단일의 약제학적 조성물로 물리적으로 조합될 수 있다. 유리하게는, 화합물은 이후 단일 투여형으로 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물의 이러한 조합을 포함하는 약제학적 조성물은 적어도 약 5%, 그러나 보다 바람직하게는 적어도 약 20%의 본 발명의 화합물(w/w) 또는 이의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물의 최적의 퍼센트(w/w)는 변할 수 있으며 당해 분야의 기술자의 범위내에 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물 및 통상의 치료제 또는 다른 보조제는 별도로(연속적으로 또는 동시에) 투여될 수 있다. 별도의 투여는 투여 요법에 있어서 보다 우수한 유연성을 허용한다.

[1219] 상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물의 투여형은 당해 분야의 통상의 기술자에게 공지되고 투여형에 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 보조제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 및 보조제는 예를 들면, 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 완충제 물질, 물, 염 또는 전해질 및 셀룰로즈-기반 물질을 포함한다. 바람직한 투여형은 정제, 캅셀제, 카플렛(caplet), 액체, 액제, 현탁제, 유제, 로젠지제, 시럽제, 재구성가능한 산제, 과립제, 좌제 및 경피 패치를 포함한다. 이러한 투여형을 제조하는 방법은 공지되어 있다(참고: 예를 들면, H.C. Ansel and N.G. Popovish, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). 본 발명의 화합물에 대한 투여 수준 및 요건은 특수한 환자에 적합한 이용가능한 방법 및 기술로부터 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량 수준은 70 kg 환자의 경우 약 1 내지 1000 mg/용량의 범위이다. 1일당 1회 용량이 충분할 수 있지만, 1일당 5회 용량까지 제공될 수 있다. 경구 용량의 경우, 2000 mg/일 이하가 필요할 수 있다. 당해 분야의 기술자가 인식할 바와 같이, 보다 낮거나 보다 높은 용량이 특수한 인자에 따라 필요할 수 있다. 예를 들면, 특수한 투여량 및 치료 요법은 환자의 일반적인 건강 프로파일, 환자의 장애 또는 이에 대한 성향의 중증도 및 과정, 및 치료하는 의사의 판단과 같은 인자에 의존할 것이다.

[1220] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 사용될 수 있다. 추가의 치료제의 비제한적 예는 다음을 포함할 수 있다:

[1221] 안지오텐신 II 수용체 길항제(안지오텐신 수용체 차단제(ARB)), 예를 들면, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 올메사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄, 아질사르탄, 및 메독소밀;

[1222] 안지오텐신 전환 효소 억제제(예컨대, 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 및 페린도프릴);

[1223] 항당뇨병제, 예를 들면, 알파-글루코시다제 억제제(예컨대, 미글리톨 및 아카르보즈), 아밀린 유사체(예컨대, 프람린타이드), 디펩티딜 펩티다제 4 억제제(예컨대, 알로글립틴, 시타글립틴, 삭사글립틴, 및 리나글립틴), 인크레틴 모사체(mimetics)(예컨대, 리라글루티드, 엑세나티드, 리라글루티드, 엑세나티드, 둘라글루티드, 알비글루티드, 및 릭시세나티드), 인슐린, 메글리티니드(예컨대, 레파글리니드 및 나테글리니드), 비구아니드(예컨대, 메트포르민); SGLT-2 억제제(예컨대, 카나글리플로진, 엠파글리플로진, 및 다파글리플로진), 설포닐우레아(예컨대, 클로르프로파미드, 글리메피리드, 글리부리드, 글리피지드, 글리부리드, 톨라자미드, 및 톨부타미드), 및 티아졸리딘디온(예컨대, 로시글리타존 및 피오글리타존);

[1224] 단기-작용 및 장기-작용 베타효능제를 포함하는 기관지확장제(예컨대, 알부테롤, 레발부테롤, 살메테롤, 포르모테롤, 및 아르포르모테롤) 및 단기- 및 장기-작용 항콜린제(이프라트로피움, 티오트로피움, 우메클리디늄, 글리코피롤라테이, 및 아클리디늄).

[1225] 플루티카손 및 부데소니드와 같은 스테로이드;

[1226] 약제학적 조합물의 조합 치료로서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가의 제제는 동일한 투여형 또는 상이한 투여형으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가의 제제는 요법의 일부로서

동시에 또는 별도로 투여될 수 있다.