



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0041345
(43) 공개일자 2020년04월21일

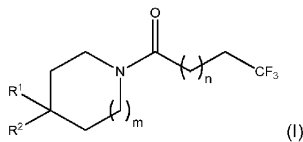
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 31/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7007145
(22) 출원일자(국제) 2018년08월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년03월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/072144
(87) 국제공개번호 WO 2019/034701
국제공개일자 2019년02월21일
(30) 우선권주장
17382570.4 2017년08월16일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로
프먼트 리미티드
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드
980 (우: 티더블유8 9지एस)
바이오버시스 아게
스위스 4057 바젤 호호베르거슈트라쎄 60체 테크
리올로지파크 바젤 내
- (72) 발명자
포라스 드 프란치스코, 에스더
스페인 28760 마드리드 트레스 칸토스 칼레 닥터
세베로 오초아 파르크 테크놀로지코 드 마드리드
글락소스미스클라인
레미난-블랑코, 모데스토 제수스
스페인 28760 마드리드 트레스 칸토스 칼레 닥터
세베로 오초아 파르크 테크놀로지코 드 마드리드
글락소스미스클라인
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 신규 화합물

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 요법 예를 들어 미코박테리아 감염의 치료 또는 미코박테리움에 의해 유발된 질환, 예컨대 결핵의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/06 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

브로테, 마릴린

프랑스 59840 빠형쉬 애비뉴 뒤 퀴멜 74

데프헤즈, 베노아

프랑스 59000 릴 뒤 데 셀레스틴 19

월란드, 니콜라스

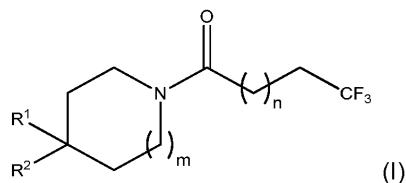
프랑스 59000 릴 뒤 데 라 할 8

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서

n 은 1 또는 2이고;

m 은 0 또는 1이고;

R^1 은 H 또는 F이고;

R^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 피리딜 이거나, 또는

R^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 선택된 치환기에 의해 메타 위치에서 임의로 치환된 피라지닐이거나, 또는

R^2 는 플루오로 또는 클로로에 의해 파라 위치에서 임의로 치환된 피라지닐이고,

여기서 R^1 이 H인 경우에, R^2 는 치환되고, m 이 0인 경우에, R^1 은 H이다.

청구항 2

제1항에 있어서, n 은 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, m 은 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 플루오로, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 피리딜이고, 여기서 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이는 피리딘 고리의 메타 위치에 부착되거나; 또는 R^2 는 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 메타 치환된 피라지닐이거나; 또는 R^2 는 플루오로 또는 클로로에 의해 파라 치환된 피라지닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 치환된 경우에, 이는 메타 위치에서 치환된 것인 화합물 또는

그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 플루오로, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이고, 여기서 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이는 피리딘 고리의 메타 위치에 부착되거나; 또는 R^2 는 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 메타 치환된 피라지닐이거나; 또는 R^2 는 플루오로 또는 클로로에 의해 파라 치환된 피라지닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제5항에 있어서, R^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 치환된 피리딘인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 메타 위치에서 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 치환된 피리딘인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, R^2 는 플루오로, 클로로, 메틸 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 4-피리딘인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, R^2 는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 4-피리딘인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제8항 또는 제9항에 있어서, R^2 는 클로로, 플루오로, 메톡시 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 3-피리딘이고, 여기서 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이는 피리딘 고리의 5-위치에 부착되고, 치환기가 메톡시인 경우에, 이는 피리딘 고리의 6-위치에 부착된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제2항 및 제4항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제13항에 있어서, R^2 는 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 치환된 3-피리딘인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 하나에 있어서, R^1 은 F인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제15항에 있어서, R^2 는 1개의 치환기에 의해 치환된 3-피리딘 또는 4-피리딘고, 여기서 치환기는 제1항에서와 같이 정의된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, R^2 는 1개의 치환기에 의해 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜이고, 여기서 치환기는 클로로, 플루오로 또는 트리플루오로메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

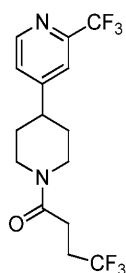
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-플루오로-4-(3-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(5-플루오로-3-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(6-플루오로-3-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(6-플루오로-2-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(6-메톡시-3-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[2-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(5-메톡시-3-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 1-[4-(3,5-디플루오로-2-피리딜)-1-피페리딜]-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-온;
- 1-[4-(2,6-디플루오로-3-피리딜)-1-피페리딜]-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(5-플루오로-2-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-플루오로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-메틸피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- 1-(4-(5,6-디플루오로피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- 1-(4-(2-클로로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(3-플루오로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- 1-(4-(6-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- 1-(4-(5-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- 1-(4-(5-클로로피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- 1-(4-(5-클로로피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-5,5,5-트리플루오로펜탄-1-온;
- 1-(4-(6-클로로피라진-2-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(피리딘-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- 4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- 1-(4-(6-클로로피라진-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;

4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(2-플루오로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
 4,4,4-트리플루오로-1-[4-플루오로-4-[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온;
 4,4,4-트리플루오로-1-[4-플루오로-4-[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온;
 1-(3-(5-클로로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온; 및
 1-[4-(2-클로로-4-피리딜)-4-플루오로-1-피페리딜]-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-온
 으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제18항에 있어서, 하기 구조를 갖는 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 미코박테리아 감염의 치료에 사용하기 위한 또는 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제21항에 있어서, 미코박테리아 감염이 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 감염인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 결핵의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

미코박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 미코박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 25

미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환을 치료하는 방법.

청구항 26

미코박테리아 감염 또는 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 27

(a) 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 28

(a) 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) 적어도 1종의 다른 항-미코박테리아 작용제의 조합물.

청구항 29

제28항에 있어서, 적어도 1종의 다른 항-미코박테리아 작용제가 항-결핵 작용제인 조합물.

청구항 30

제29항에 있어서, 항-결핵 작용제가 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨, 목시플록사신, 리파헨틴, 클로파지민, 에티온아미드, 프로티온아미드, 이속실, 티아세타존, 리파부틴, 디아틸퀴놀린 예컨대 베다퀼린 (TMC207) 또는 TBAJ-587, 니트로이미다조-옥사진 PA-824, 텔라마니드 (OPC-67683), 옥사졸리디논 예컨대 리네졸리드, 테디졸리드, 라테졸리드, 수테졸리드 (PNU-100480), 포시졸리드 (AZD-5847) 또는 TBI-223, EMB 유사체 SQ109, OPC-167832, GSK3036656 (GSK070으로도 공지됨), GSK2556286, GSK3211830, 벤조티아지논 예컨대 BTZ043 또는 PBTZ169, 아자인돌 예컨대 TBA-7371, 디니트로벤즈아미드, 또는 베타-락탐 예컨대 메로페넴, 파로페넴, 에르타페넴, 테비페넴 또는 베타-락탐 조합 예컨대 오구멘틴 (아목시실린-클라불라네이트)으로부터 선택된 것인 조합물.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 항레트로바이러스제를 포함한 항바이러스제를 추가로 포함하는 조합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 항레트로바이러스제가 지도부딘, 디다노신, 라미부딘, 잘시타빈, 아바카비르, 스타부딘, 아테포비르, 아테포비르 디피복실, 포지부딘, 토독실, 엠트리시타빈, 알로부딘, 암독소비르, 엘부시타빈, 네비라핀, 텔라비르딘, 에파비렌즈, 로비리드, 이뮤노칼, 올티프라즈, 카프라비린, 레르시비린, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, 에트라비린, 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 브레카나비르, 다루나비르, 아타자나비르, 티프라나비르, 팔리나비르, 라시나비르, 엔푸비르티드, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 및 BMS-626529, 5-헬릭스, 칼테그라비르, 엘비테그라비르, GSK1349572, GSK1265744, 비크리비록 (Sch-C), Sch-D, TAK779, 마라비록, TAK449, 디다노신, 테노포비르, 로피나비르 또는 다루나비르로부터 선택된 것인 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화합물, 그를 함유하는 조성물 및 요법 예를 들어 미코박테리아 감염의 치료 또는 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환, 예컨대 결핵 (TB로도 공지됨)의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 2014년에 세계보건기구에 의해 간행된 보고서에 따르면, 매년 거의 1000만명의 사람들이 결핵 (TB)에 감염되고, 매년 150만명의 사망을 야기한다. 결핵에 대한 이용가능한 치료에도 불구하고, 질환의 발생은 TB에 대한 원인 박테리아 요소인 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)에 의한 감염이 많은 1차 치료 예컨대 이소니아지드 및 리팜피신에 내성이 되기 때문에 여전히 발생하고 있다.

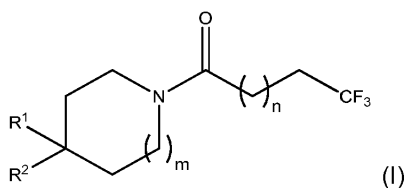
[0003] 이소니아지드만큼 효율적인, 이소니아지드의 구조 유사체인 에티온아미드는 다중약물-내성 TB (MDR TB)의 치료에 빈번하게 처방된다. 그러나, 에티온아미드의 사용과 연관된 단점은, 혈액 중 허용되는 약물의 농도를 수득하기 위해 최대 1 g/일이 요구되는데, 이는 신경독성 및 치명적 간독성을 비롯한 심각한 부작용과 연관된다는 것이다. 따라서, 에티온아미드에 대한 임상 용량 및 노출을 감소시킬 필요가 존재한다.

[0004] 따라서, 본 발명의 하나의 목적은 TB의 치료에 사용되는 약물, 특히 EthA 경로를 통해 활성화가능한 약물, 예컨대 에티온아미드의 활성을 강화할 가능성이 있는 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[0005] PCT 공개 번호 WO 2014/096378은 피페리딘 또는 피롤리딘 고리가 다양한 벤질, 페닐 또는 헤테로시클릭 기, 예를 들어 비치환된 피리딘 기에 의해 치환된 피페리딘 및 피롤리딘 화합물을 기재한다. 이러한 화합물이 TB의 치료에 유용한 것으로 언급된다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 제1 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.



[0007]

여기서

[0008]

n 은 1 또는 2이고;

[0009]

m 은 0 또는 1이고;

[0010]

R^1 은 H 또는 F이고;

[0011]

R^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 피리딘이거나, 또는

[0012]

R^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 선택된 치환기에 의해 메타 위치에서 임의로 치환된 피라지닐이거나, 또는

[0013]

R^2 는 플루오로 또는 클로로에 의해 파라 위치에서 임의로 치환된 피라지닐이고,

[0014]

여기서 R^1 이 H인 경우에, R^2 는 치환되고, m 이 0인 경우에, R^1 은 H이다.

[0015]

본 발명의 제2 측면에서, 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0016]

본 발명의 제3 측면에서, 미코박테리아 감염의 치료에 사용하기 위한 또는 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0017]

본 발명의 제4 측면에서, 결핵의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0018]

본 발명의 제5 측면에서, 미코박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 미코박테리아 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0019]

본 발명의 제6 측면에서, 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

[0020]

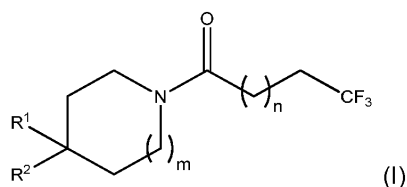
[0021] 본 발명의 제7 측면에서, 미코박테리아 감염 또는 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0022] 본 발명의 제8 측면에서, (a) 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0023] 본 발명의 제9 측면에서, (a) 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) 적어도 1종의 다른 항-미코박테리아 작용제의 조합이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 한 측면은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



[0025]

[0026] 여기서

[0027] n은 1 또는 2이고;

[0028] m은 0 또는 1이고;

[0029] R¹은 H 또는 F이고;

[0030] R²는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 피리딜이거나, 또는

[0031] R²는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 선택된 치환기에 의해 메타 위치에서 임의로 치환된 피라지닐이거나, 또는

[0032] R²는 플루오로 또는 클로로에 의해 파라 위치에서 임의로 치환된 피라지닐이고,

[0033] 여기서 R¹이 H인 경우에, R²는 치환되고, m이 0인 경우에, R¹은 H이다.

[0034] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이다.

[0035] 한 실시양태에서, n은 1이다.

[0036] 한 실시양태에서, m은 1이다.

[0037] 한 실시양태에서, R¹은 H이다.

[0038] 한 실시양태에서, n은 1이고, m은 1이고, R¹은 H이다.

[0039] 한 실시양태에서, 특히 R¹이 H인 경우에, R²는 치환된 피리딜이고, 이는 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜일 수 있고, 여기서 치환기는 제1항에 정의된 바와 같다.

[0040] 한 실시양태에서, R²가 피리딜인 경우에, 이는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이다.

[0041] 한 실시양태에서, R²가 피리딜인 경우에, 이는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 메틸, 트리플루오로메틸 및

메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이다.

- [0042] 한 실시양태에서, R^2 가 피리딜인 경우에, 이는 플루오로, 클로로, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 또는 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이다.
- [0043] 한 실시양태에서, R^2 가 피리딜인 경우에, 이는 플루오로, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이다.
- [0044] 한 실시양태에서, R^2 가 2-피리딜 또는 4-피리딜인 경우에, 이는 클로로, 플루오로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0045] 한 실시양태에서, R^2 가 2-피리딜인 경우에, 이는 클로로, 플루오로 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0046] 한 실시양태에서, R^2 가 4-피리딜인 경우에, 이는 플루오로, 클로로, 메틸 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0047] 한 실시양태에서, R^2 가 3-피리딜인 경우에, 이는 클로로, 플루오로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환되고, 여기서 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이는 피리딘 고리의 5-위치에 부착되고, 치환기가 메톡시인 경우에, 이는 피리딘 고리의 6-위치에 부착된다.
- [0048] 한 실시양태에서, R^2 가 3-피리딜인 경우에, 이는 클로로, 플루오로, 메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환되고, 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이는 피리딘 고리의 5-위치에 부착되고, 치환기가 메톡시인 경우에, 이는 피리딘 고리의 6-위치에 부착된다. 이러한 실시양태에서, 메톡시 치환기는 또한 피리딘 고리의 5-위치에 부착될 수 있다.
- [0049] 한 실시양태에서, R^2 가 피라지닐인 경우에, 이는 메타 위치 또는 파라 위치에서 클로로에 의해 치환되거나, 또는 이는 메타 위치에서 트리플루오로메틸에 의해 치환된다.
- [0050] 한 실시양태에서, n 은 1이고, m 은 1이고, R^2 는 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이고, 여기서
- [0051] R^2 가 2-피리딜 또는 4-피리딜인 경우에, 치환기는 클로로, 플루오로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택되고;
- [0052] R^2 가 3-피리딜인 경우에, 치환기는 클로로, 플루오로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택되고, 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이는 피리딘 고리의 5-위치에 부착되고, 치환기가 메톡시인 경우에, 이는 피리딘 고리의 6-위치에 부착된다.
- [0053] 한 실시양태에서, n 은 1이고, m 은 1이고, R^2 는 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이고, 여기서
- [0054] R^2 가 2-피리딜인 경우에, 치환기는 클로로, 플루오로 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되고;
- [0055] R^2 가 3-피리딜인 경우에, 치환기는 클로로, 플루오로, 메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이는 피리딘 고리의 5-위치에 부착되고, 치환기가 메톡시인 경우에, 이는 피리딘 고리의 6-위치에 부착되고;
- [0056] R^2 가 4-피리딜인 경우에, 치환기는 플루오로, 클로로, 메틸 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0057] 한 실시양태에서, n 은 1이고, m 은 1이고, R^2 는 클로로, 플루오로, 메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 3-피리딜이고, 여기서 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이

는 피리딘 고리의 5-위치에 부착되고, 치환기가 메톡시인 경우에, 이는 피리딘 고리의 6-위치에 부착된다.

[0058] 한 실시양태에서, R^2 는 클로로, 플루오로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 3-피리딜이거나, 또는 R^2 는 플루오로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 4-피리딜이다.

[0059] 한 실시양태에서, n 은 1이고, m 은 1이고, R^2 는 클로로 또는 플루오로에 의해 치환된 3-피리딜이거나, 또는 R^2 는 플루오로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 4-피리딜이다.

[0060] 한 실시양태에서, R^2 는 트리플루오로메틸인 1개의 치환기에 의해 치환된 4-피리딜이다.

[0061] 한 실시양태에서, R^2 는 플루오로, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 피리딜이고, 여기서 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이는 피리딘 고리의 메타 위치에 부착되거나; 또는 R^2 는 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 메타 치환된 피라지닐이거나; 또는 R^2 는 플루오로 또는 클로로에 의해 파라 치환된 피라지닐이다.

[0062] 한 실시양태에서, n 은 1이고, m 은 1이고, R^1 은 H이고, R^2 는 플루오로, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이고, 여기서 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이는 피리딘 고리의 메타 위치에 부착되거나; 또는 R^2 는 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 메타 치환된 피라지닐이거나; 또는 R^2 는 플루오로 또는 클로로에 의해 파라 치환된 피라지닐이다.

[0063] 한 실시양태에서, R^2 는 플루오로, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이고, 여기서 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이는 피리딘 고리의 메타 위치에 부착되거나; 또는 R^2 는 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 메타 치환된 피라지닐이거나; 또는 R^2 는 플루오로 또는 클로로에 의해 파라 치환된 피라지닐이다.

[0064] 한 실시양태에서, n 은 1이고, m 은 1이고, R^1 은 H이고, R^2 는 플루오로, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸, 및 메톡시로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이고, 여기서 치환기가 트리플루오로메틸인 경우에, 이는 피리딘 고리의 메타 위치에 부착되거나; 또는 R^2 는 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 메타 치환된 피라지닐이거나; 또는 R^2 는 플루오로 또는 클로로에 의해 파라 치환된 피라지닐이다.

[0065] 한 실시양태에서, n 은 1이고, m 은 1이고, R^1 은 H이고, R^2 는 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 2-피리딜이거나; 또는 R^2 는 플루오로, 클로로, 메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 3-피리딜이거나; 또는 R^2 는 플루오로, 클로로, 메틸 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 4-피리딜이거나; 또는 R^2 는 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 메타 치환된 피라지닐이거나; 또는 R^2 는 플루오로 또는 클로로에 의해 파라 치환된 피라지닐이다.

[0066] 한 실시양태에서, n 은 1이고, m 은 1이고, R^1 은 H이고, R^2 는 트리플루오로메틸인 1개의 치환기에 의해 치환된 4-피리딜이다.

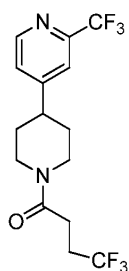
[0067] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 클로로인 1개의 치환기에 의해 치환된 3-피리딜이다.

[0068] 한 실시양태에서, n 은 1이고, m 은 0이다. 상기 기재된 바와 같이, m 이 0인 경우에, R^1 은 H이다. 이러한 실시양태에서, R^2 는 바람직하게는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이다. 피리딜은 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜일 수 있다. 이러한 실시양태에서, R^2 는

바람직하게는 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜이다.

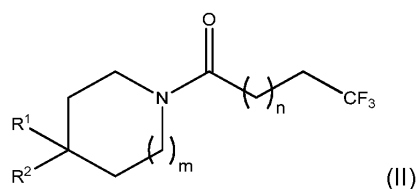
- [0069] 한 실시양태에서, n 은 1이고, m 은 0이고, R^2 는 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜일 수 있는 치환된 피리딜이고, 여기서 치환기는 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다. 이러한 실시양태에서, R^2 는 바람직하게는 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜, 특히 3-피리딜이다.
- [0070] 한 실시양태에서, n 은 1이고, m 은 0이고, R^1 은 H이고, R^2 는 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜일 수 있는 치환된 피리딜이고, 여기서 치환기는 제1항에 정의된 바와 같다. 이러한 실시양태에서, R^2 는 바람직하게는 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜이다. 특히, m 이 0인 경우에, R^2 는 클로로인 1개의 치환기에 의해 치환된 3-피리딜이다.
- [0071] 한 실시양태에서, R^1 은 F이다. 이 특정한 실시양태에서, R^1 은 F이고, R^2 는 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 치환된 피리딜이다. 대안적으로, R^2 는 클로로에 의해 치환된 피라지닐이다. 추가 실시양태에서, R^2 는 1개의 치환기에 의해 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜이고, 여기서 치환기는 클로로, 플루오로 또는 트리플루오로메틸이다. 대안적 실시양태에서, R^2 는 비치환된 피리딜, 특히 2-피리딜이다.
- [0072] 한 실시양태에서, R^1 이 F인 경우에, R^2 는 비치환된 피리딜, 또는 플루오로, 클로로 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 치환된 피리딜로부터 선택된다.
- [0073] 한 실시양태에서, R^1 이 F인 경우에, R^2 는 비치환된 2-피리딜 및 3-피리딜; 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 2-피리딜; 또는 플루오로, 클로로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 3-피리딜; 또는 플루오로, 클로로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 4-피리딜로부터 선택된다.
- [0074] 대안적으로, R^1 이 F인 경우에, R^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 또는 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜이다. 하나의 특정한 실시양태에서, 치환기는 플루오로 또는 클로로이다.
- [0075] 한 실시양태에서, R^2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸, 또는 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0076] 상기 기재된 모든 실시양태에서, R^2 는, 치환된 경우에, 메타 위치에서 치환되는 것이 바람직하다.
- [0077] 한 실시양태에서, R^2 가 피리딜인 경우에, 이는 메타 위치에서 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0078] 한 실시양태에서, R^2 가 피라지닐인 경우에, 이는 메타 위치에서 플루오로, 클로로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 1개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0079] 상기 기재된 모든 실시양태에서, R^2 는, 치환된 경우에, 오직 1개의 치환기에 의해 치환되는 것이 바람직하다.
- [0080] 본 발명에 유용한 특정한 화합물은 하기를 포함한다:
- [0081] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-플루오로-4-(3-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온;
- [0082] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(5-플루오로-3-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온;
- [0083] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(6-플루오로-3-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온;
- [0084] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온;
- [0085] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온;
- [0086] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온;
- [0087] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온;

- [0088] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(6-플루오로-2-피리딜)-1-피페리딘]부탄-1-온;
- [0089] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(6-메톡시-3-피리딜)-1-피페리딘]부탄-1-온;
- [0090] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[2-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딘]부탄-1-온;
- [0091] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(5-메톡시-3-피리딜)-1-피페리딘]부탄-1-온;
- [0092] 1-[4-(3,5-디플루오로-2-피리딜)-1-피페리딘]-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-온;
- [0093] 1-[4-(2,6-디플루오로-3-피리딜)-1-피페리딘]-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-온;
- [0094] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(5-플루오로-2-피리딜)-1-피페리딘]부탄-1-온;
- [0095] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- [0096] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-플루오로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- [0097] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- [0098] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-메틸피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- [0099] 1-(4-(5,6-디플루오로피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- [0100] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- [0101] 1-(4-(2-클로로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- [0102] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(3-플루오로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- [0103] 1-(4-(6-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- [0104] 1-(4-(5-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- [0105] 1-(4-(5-클로로피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- [0106] 1-(4-(5-클로로피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-5,5,5-트리플루오로헨탄-1-온;
- [0107] 1-(4-(6-클로로피라진-2-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- [0108] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(피리딘-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- [0109] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- [0110] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- [0111] 1-(4-(6-클로로피라진-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- [0112] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(2-플루오로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온;
- [0113] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-플루오로-4-[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딘]부탄-1-온;
- [0114] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-플루오로-4-[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딘]부탄-1-온;
- [0115] 1-(3-(5-클로로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온; 및
- [0116] 1-[4-(2-클로로-4-피리딜)-4-플루오로-1-피페리딘]-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-온.
- [0117] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 구조를 갖는 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온이다:



[0118]

[0119] 또한, 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다:

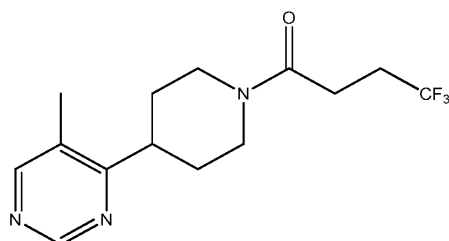


[0120]

[0121] 여기서 n은 1 또는 2이고; m은 0 또는 1이고; R¹은 H 또는 F이고;

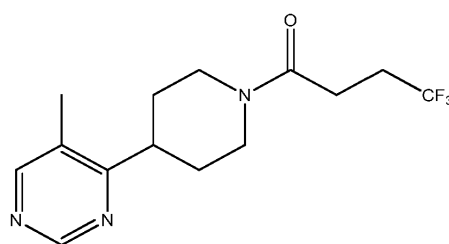
[0122] R²는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐 또는 피리다지닐이고, 그의 각각은 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸 및 1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 R¹이 H이고 R²가 피리딜인 경우에, 피리딜은 치환되고, m이 0인 경우에, R¹은 H이고,

[0123] 단 화합물은 하기 이외의 것이다:



[0124]

[0125] 의심을 피하기 위해,



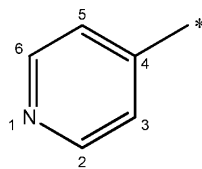
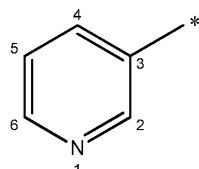
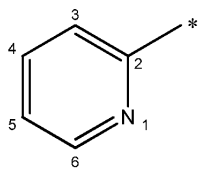
[0126]

[0127] 는 명칭 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(5-메틸피리미딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온을 갖는다.

[0128] 또한, 각각의 상기 기재된 실시양태는 화학식 (II)와 관련하여 적용한다.

[0129] 용어 및 정의

[0130] 본원에 사용된 용어 "피리딜"은 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜을 포함한 피리딘 치환기를 지칭한다. 의심을 피하기 위해, 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜과 관련하여 하기 IUPAC 넘버링 시스템이 사용된다:



[0131]

[0132]

상기 도시된 바와 같이, *는 부착 지점을 나타낸다.

[0133]

용어 "메타" 또는 "파라"가 피리딜 또는 피라지닐과 관련하여 사용된 경우, 관련 기술분야에서 그의 통상의 의미, 즉, 부착 지점에 대해 메타 치환 또는 부착 지점에 대해 파라 치환을 취하는 것으로 의도된다.

[0134]

의심을 피하기 위해, 용어 "메타"가 2-피리딜에 대한 치환과 관련하여 사용된 경우에, 상기에 정의된 바와 같은 4- 또는 6-위치에서의 치환을 의미하는 것으로 의도된다.

[0135]

의심을 피하기 위해, 용어 "메타"가 3-피리딜에 대한 치환과 관련하여 사용된 경우에, 상기에 정의된 바와 같은 5-위치에서의 치환을 의미하는 것으로 의도된다.

[0136]

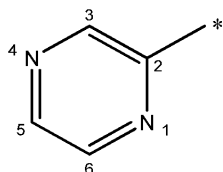
의심을 피하기 위해, 용어 "메타"가 4-피리딜에 대한 치환과 관련하여 사용된 경우에, 상기에 정의된 바와 같은 2- 또는 6- 위치에서의 치환을 의미하는 것으로 의도된다.

[0137]

본원에 사용된 용어 "피라지닐"은 피라진 치환기를 지칭한다. 용어 "메타" 또는 "파라"가 피라지닐에 대한 치환에 관련하여 사용된 경우에, 이들은 관련 기술분야에서 그의 통상의 의미, 즉, 부착 지점에 대해 메타 또는 파라 치환된 것을 취하는 것으로 의도된다.

[0138]

의심을 피하기 위해, 용어 "파라"가 피라지닐에 대한 치환과 관련하여 사용된 경우에, 하기 도시된 바와 같은 부착 지점 바로 반대, 즉, 5-위치에 있다:



[0139]

[0140]

의심을 피하기 위해, 용어 "메타"가 피라지닐에 대한 치환과 관련하여 사용된 경우에, 치환은 상기 도시된 경우의 6-위치에 있는 것을 의미한다.

[0141]

본원에 사용된 용어 "피리미디닐" 및 "피리다지닐"은 피리미딘 또는 피리다진 치환기를 지칭한다.

[0142]

본원에 사용된 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0143]

본원에 사용된 용어 "1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸"은 1, 2 또는 3개의 플루오린 원자에 의해 치환될 수 있는 메틸 기를 지칭한다. 따라서, 용어 "1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸"은 메틸, 모노-플루오로메틸 ($-\text{CH}_2\text{F}$), 디-플루오로메틸 ($-\text{CHF}_2$) 및 트리플루오로메틸 ($-\text{CF}_3$)을 포함한다.

[0144]

본원에 사용된 용어 "1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메톡시"는 메틸 기의 탄소가 1, 2 또는 3개의 플루오린 원자에 의해 치환될 수 있는 메톡시 기를 지칭한다. 따라서, 용어 "1개 이상의 플루오로에 의해 임의로 치환된 메틸"은 메톡시, 모노-플루오로메톡시 ($-\text{OCH}_2\text{F}$), 디-플루오로메톡시 ($-\text{OCHF}_2$) 및 트리플루오로메톡시 ($-\text{OCF}_3$)를 포함한다.

[0145]

본원에 사용된 용어 "본 발명의 화합물"은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 의미한다. 용어 "본 발명의 화합물"은 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물 중 어느 하나를 의미한다.

[0146]

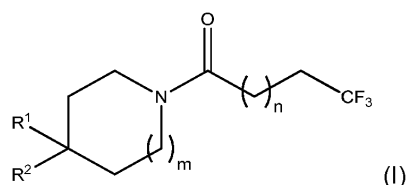
게다가, "화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염" 또는 "본 발명의 화합물"과 같은 어구는 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 임의의 제약상 허용되는 조합물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 예시 목적을 위해 본원에서 사용되는 비제한적인 예에 의해, "화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염"은 용매화물로서 존재하는 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함하고, 이 어구는 또한 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 염의 혼합물을 포함할

수 있다.

- [0147] 본원에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 대한 언급은 유리 염기로서 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0148] 용어 "제약상 허용되는"은 철저한 의학적 판단의 영역 내에서 합리적인 이익/위험 비에 준하여 과도한 독성, 자극 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 화합물 (염 포함), 물질, 조성물 및 투약 형태를 지칭한다.
- [0149] 제약상 허용되는 염은 이들 중에서 문헌 [Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19]에 기재된 것, 또는 문헌 [P H Stahl and C G Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Second Edition* Stahl/Wermuth: Wiley-VCH/VHCA, 2011 (see <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>)]에 기재된 것을 포함한다.
- [0150] 적합한 제약상 허용되는 염은 산 부가염을 포함할 수 있다. 이러한 염은 임의로 적합한 용매 예컨대 유기 용매 중에서, 적절한 산과의 반응에 의해 형성되어, 염을 제공할 수 있으며, 이는 결정화 및 여과에 의해 분리될 수 있다.
- [0151] 대표적인 제약상 허용되는 산 부가염은 4-아세트아미도벤조에이트, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 벤조에이트, 비스페이트, 비타르트레이트, 부티레이트, 에데트산칼슘, 캄포레이트, 캄포르술포네이트 (캄실레이트), 카프레이트 (데카노에이트), 카프로에이트 (헥사노에이트), 카프릴레이트 (옥타노에이트), 신나메이트, 시트레이트, 시클라메이트, 디글루코네이트, 2,5-디히드록시벤조에이트, 디숙시네이트, 도데실술포에이트 (에스톨레이트), 에테에이트 (에틸렌디아민테트라아세테이트), 에스톨레이트 (라우릴 술포에이트), 에탄-1,2-디술포네이트 (에디실레이트), 에탄술포네이트 (에실레이트), 포르메이트, 푸마레이트, 갈락타레이트 (뮤케이트), 젠티세이트 (2,5-디히드록시벤조에이트), 글루코헵토네이트 (글루셉테이트), 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스포레이트, 글리콜레이트, 헥실레조르시네이트, 히푸레이트, 히드라바민 (N,N'-디(데히드로아비에틸)-에틸렌디아민), 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 히드록시나프토에이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 메틸술포에이트, 뮤케이트, 나프탈렌-1,5-디술포네이트 (나프디실레이트), 나프탈렌-2-술포네이트 (나프실레이트), 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 팔미테이트, p-아미노벤젠술포네이트, p-아미노살리실레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 페닐아세테이트, 페닐에틸바르비투레이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트), 피로글루타메이트, 피루베이트, 살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술파메이트, 술포에이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트 (8-클로로테오필리네이트), 티오시아네이트, 트리에티오다이드, 운테카노에이트, 운테실레이트, 및 발레레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0152] 본원에서 사용된 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체와 비교할 때, 질환, 장애 또는 부작용의 증진된 치료, 치유, 예방 또는 개선, 또는 질환 또는 장애 진행 속도의 감소를 초래하는 임의의 양을 의미한다.
- [0153] 적절한 "치료 유효량"은 예를 들어 대상체의 연령 및 체중, 치료를 필요로 하는 정확한 상태 및 그의 중증도, 제제의 특성 및 투여 경로를 포함한 수많은 인자들에 따라 다르고, 궁극적으로는 담당 의사의 판단 하에 있을 것이다.
- [0154] m이 0인 화학식 (I)의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 (키랄 중심으로서 또한 지칭됨)을 함유할 수 있고, 따라서 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형태, 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 키랄 중심, 예컨대 키랄 탄소 원자는 또한 치환기 예컨대 알킬기에 존재할 수 있다. 화학식 (I)로, 또는 본원에 예시된 임의의 화학 구조로 존재하는 키랄 중심의 입체화학이 명시되어 있지 않은 경우에, 구조는 임의의 입체이성질체 및 그의 모든 혼합물을 포괄하는 것으로 의도된다. 따라서, 1개 이상의 키랄 중심을 함유하는 화학식 (I)의 화합물은 라세미 혼합물 및 라세미체를 포함한 라세미 변형, 거울상이성질체적으로-풍부한 혼합물, 또는 거울상이성질체적으로-순수한 개별 입체이성질체로서 사용될 수 있다.
- [0155] 화합물 제조

[0156] 본 발명의 화합물은 표준 화학을 포함한 다양한 방법에 의해 제조할 수 있다. 임의의 상기 정의된 가변기는 달리 나타내지 않는 한 상기 정의된 의미를 계속 가질 것이다. 예시적인 일반적 합성 방법은 하기 반응식에 제시되어 있고, 본 발명의 다른 화합물을 제조하기 위해 용이하게 적합화할 수 있다. 본 발명의 구체적 화합물은 실시예 섹션에 개시된 실험 절차에 따라 제조할 수 있다.

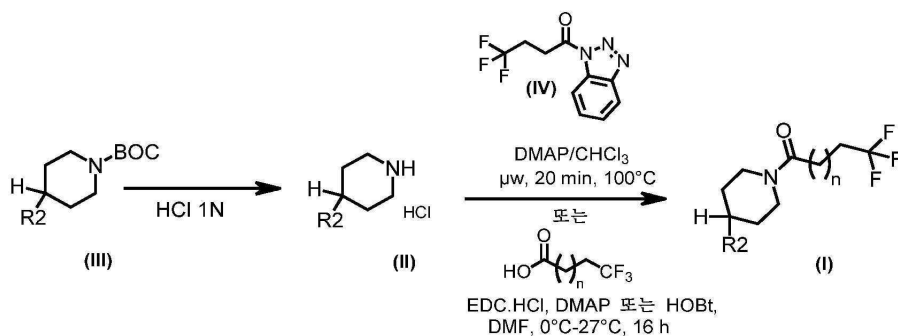
[0157] 화학식 (I)의 화합물을 합성하는데 사용된 일반적 절차는 하기 반응식 1 내지 17에 기재되고, 실시예에 예시되어 있다.



[0158]

[0159] 화학식 (I)의 화합물의 제조

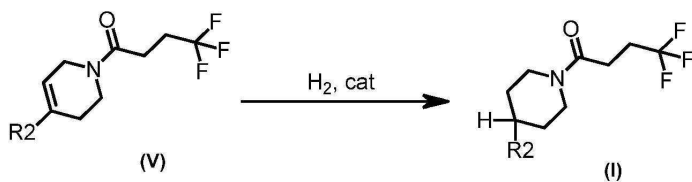
[0160] $m = 1$ 이고, $n = 1$ 또는 2 이고, R^1 은 H이고, R^2 는 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물은 염화수소를 사용하는 화학식 (III)의 아미노 화합물의 BOC 탈보호에 이은 상응하는 화학식 (II)의 HCl 염과, 상업적으로 입수가 가능한 4,4,4-트리플루오로부탄산 또는 5,5,5-트리플루오로펜탄산 또는 화학식 (IV)의 중간체의 커플링에 의해 반응식 1에 따라 제조할 수 있다. 대안적으로, 화학식 (I)을 갖는 화합물은 화학식 (II)의 HCl 염으로서의 상응하는 상업적으로 입수가 가능한 아미노 화합물과 4,4,4-트리플루오로부타노일벤조트리아졸의 반응에 의해 제조할 수 있다.



[0161]

[0162] 반응식 1

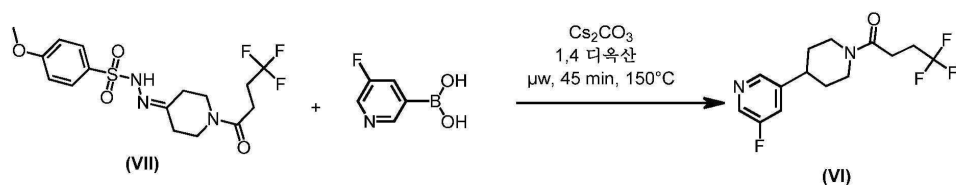
[0163] 대안적으로, $m=1$ 이고, $n=1$ 이고, R^1 은 H이고, R^2 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)을 갖는 화합물은 화학식 (V)의 화합물의 촉매 수소화에 의해 반응식 2에 따라 제조할 수 있다.



[0164]

[0165] 반응식 2

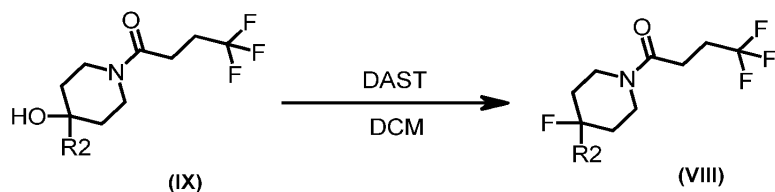
[0166] $m=1$ 이고, $n=1$ 이고, R^1 은 H이고, R^2 는 5-플루오로-3-피리딜인 화학식 (I)의 피리딘 화합물인 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (VII)의 화합물과 (5-플루오로-3-피리딜)보론산의 커플링에 의해 반응식 3에 따라 제조할 수 있다.



[0167]

[0168] 반응식 3

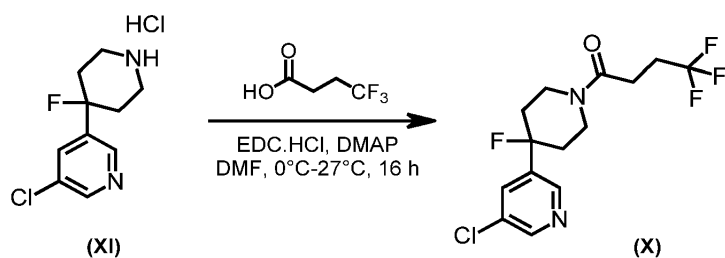
[0169] $m=1$ 이고, $n=1$ 이고, R^1 은 F이고, R^2 는 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 4-플루오로피페리딘 화합물인 화학식 (VIII)의 화합물은 상응하는 화학식 (IX)의 4-히드록시피페리딘의 플루오린화에 의해 반응식 4에 따라 제조할 수 있다.



[0170]

[0171] 반응식 4

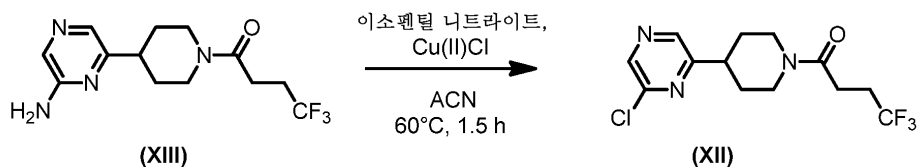
[0172] 대안적으로, $m=1$ 이고, $n=1$ 이고, R^1 은 F이고, R^2 는 5-클로로피리딘-3-일인 화학식 (I)의 4-플루오로피페리딘 화합물인 화학식 (X)을 갖는 화합물은 상응하는 화학식 (XI)의 아민 HCl 염과 4,4,4-트리플루오로부탄산의 커플링에 의해 반응식 5에 따라 제조할 수 있다.



[0173]

[0174] 반응식 5

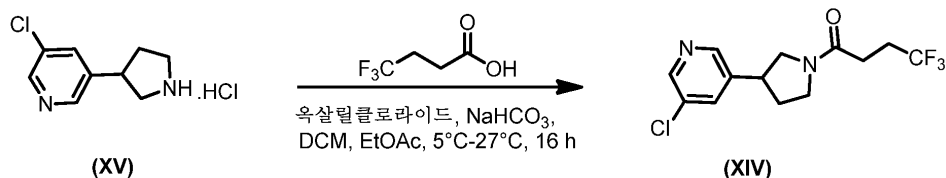
[0175] $m=1$ 이고, $n=1$ 이고, R^1 은 H이고, R^2 는 6-클로로피자린-2-일인 화학식 (I)의 6-클로로피자린-2-일 화합물인 화학식 (XII)의 화합물은 상응하는 화학식 (XIII)의 6-아미노피자린-2-일 화합물의 염소화에 의해 반응식 6에 따라 제조할 수 있다.



[0176]

[0177] 반응식 6

[0178] $m=0$ 이고, $n=1$ 이고, R^1 은 H이고, R^2 는 5-클로로피리딘-2-일인 화학식 (I)의 피롤리딘 화합물인 화학식 (XIV)의 화합물은 상응하는 화학식 (XV)의 HCl 염과 4,4,4-트리플루오로부탄산의 커플링에 의해 반응식 7에 따라 제조할 수 있다.

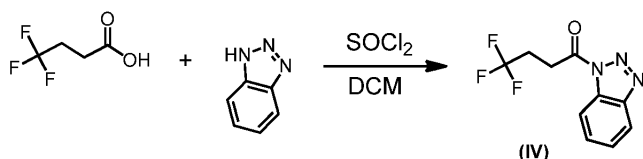


[0179]

[0180] 반응식 7

[0181] 중간체의 제조

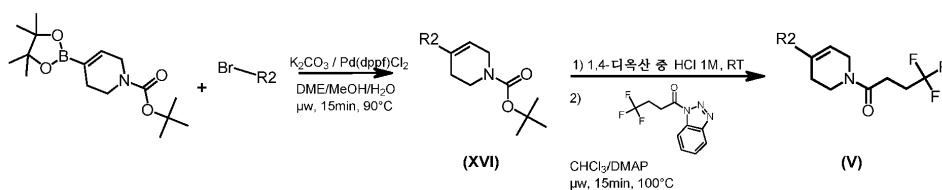
[0182] 화학식 (IV)의 중간체는 티오닐 클로라이드의 존재 하에 상업적으로 입수가능한 4,4,4-트리플루오로부탄산과 1H-벤조트리아졸의 커플링에 의해 반응식 8에 따라 제조할 수 있다.



[0183]

[0184] 반응식 8

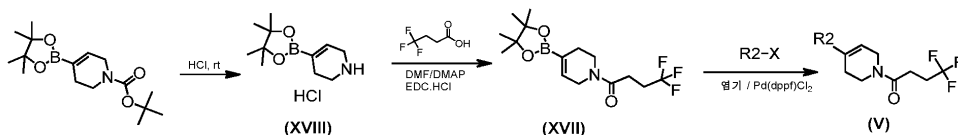
[0185] m=1이고, n=1이고, R¹은 H이고, R²는 상기 정의된 바와 같은 화학식 (V)의 피페리딘 중간체는 염화수소를 사용하는 화학식 (XVI)의 아미노 화합물의 BOC 탈보호에 이은 상응하는 HCl 염과 화학식 (IV)의 중간체 4,4,4-트리플루오로부탄노일벤조트리아졸의 커플링에 의해 반응식 9에 따라 제조할 수 있다. 화학식 (XVI)의 중간체는 상업적으로 입수가능한 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트와 상응하는 브로민 유도체의 커플링에 의해 제조할 수 있다.



[0186]

[0187] 반응식 9

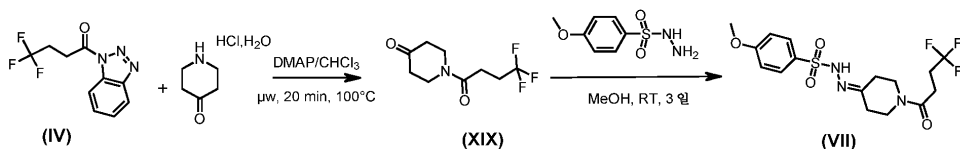
[0188] 대안적으로, m=1이고, n=1이고, R¹은 H이고, R²는 상기 정의된 바와 같은 화학식 (V)의 피페리딘 중간체는 화학식 (XVII)의 중간체와 상응하는 상업적으로 입수가능한 브로민 유도체의 커플링에 의해 반응식 10에 따라 제조할 수 있다. 화학식 (XVII)의 중간체는 염화수소를 사용하는 상업적으로 입수가능한 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 BOC 탈보호에 이은 상응하는 화학식 (XVIII)의 HCl 염과 4,4,4-트리플루오로부탄산의 커플링에 의해 제조할 수 있다.



[0189]

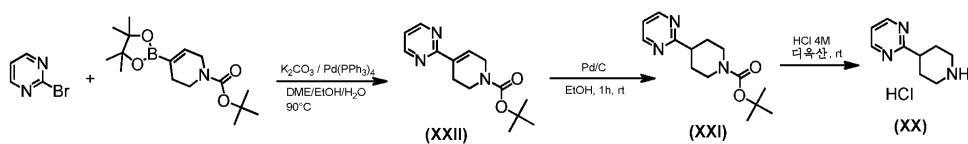
[0190] 반응식 10

[0191] 화학식 (VII)의 중간체는 상업적으로 입수가능한 4-메톡시벤젠설포노히드라지드와 메탄올 중 화학식 (XIX)의 보호된 아미노케톤의 반응에 의해 반응식 11에 따라 제조할 수 있다. 화학식 (XIX)의 중간체는 4-디메틸아미노피리딘의 존재 하에 화학식 (IV)의 벤조트리아졸과 상업적으로 입수가능한 피페리딘-4-온 히드록로라이드의 커플링 반응에 의해 신속하게 합성할 수 있다.



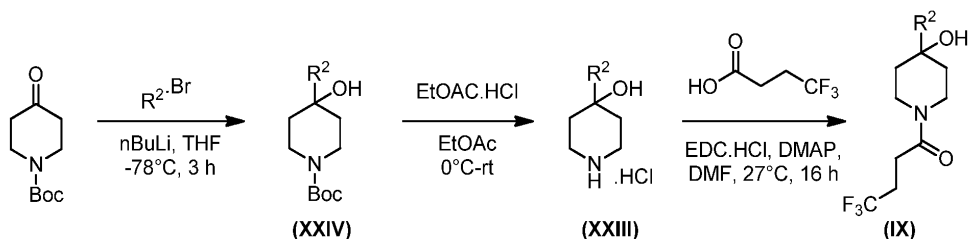
반응식 11

화학식 (XX)의 중간체는 표준 산성 조건 하에 화학식 (XXI)의 중간체의 N-Boc 보호기의 절단에 의해 반응식 12에 따라 제조할 수 있다. 화학식 (XXI)의 중간체는 촉매 조건 하에 수소화에 의해 화학식 (XXII)의 알켄으로부터 수득할 수 있다. 화학식 (XXII)의 중간체는 표준 조건 하에 상업적으로 입수가능한 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트와 2-브로모피리미딘의 스즈키 커플링에 의해 제조할 수 있다.



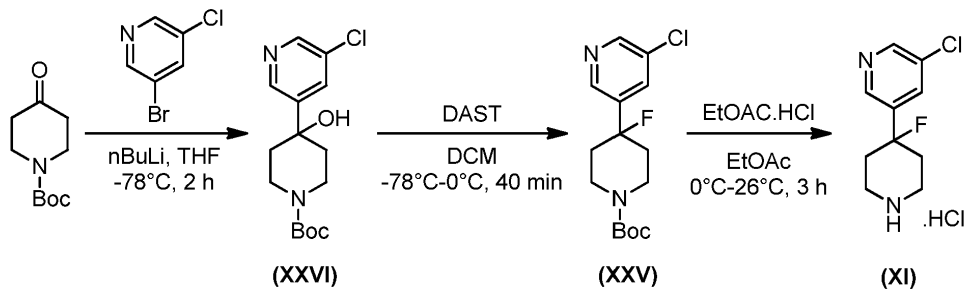
반응식 12

m=1이고, n=0이고, R¹은 OH이고, R²는 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IX)의 중간체는 염화수소를 사용하여 화학식 (XXIV)의 아미노 화합물의 BOC 탈보호에 이은 상응하는 화학식 (XXIII)의 HCl 염과 상업적으로 입수가능한 4,4,4-트리플루오로부탄산의 커플링에 의해 반응식 13에 따라 제조할 수 있다. 화학식 (XXIV)의 중간체는 상응하는 브로마이드 유도체와 상업적으로 입수가능한 케톤 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트의 부틸리튬-매개 커플링에 의해 제조할 수 있다.



반응식 13

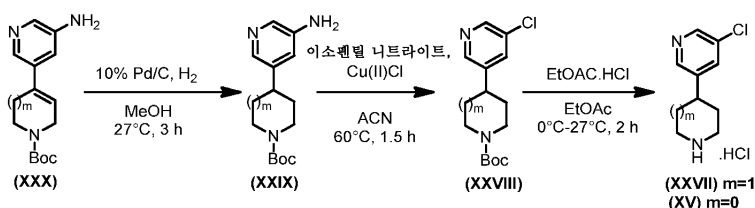
화학식 (XI)의 중간체는 화학식 (XXVI)의 4-히드록시피페리딘의 플루오린화에 이은 상응하는 화학식 (XXV)의 HCl 염과 상업적으로 입수가능한 4,4,4-트리플루오로부탄산의 커플링에 의해 반응식 14에 따라 제조할 수 있다. 화학식 (XXVI)의 중간체는 3-브로모-5-클로로피리딘과 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트의 부틸리튬-매개 커플링에 의해 제조할 수 있다.



반응식 14

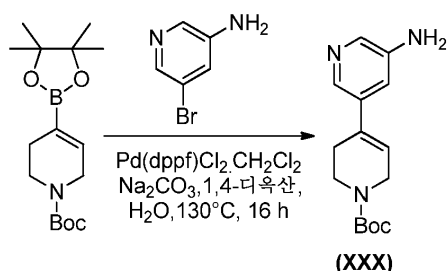
m= 1인 화학식 (XXVII) 및 m= 0인 화학식 (XV)의 중간체는 상응하는 화학식 (XXIX)의 아미노피리딘 화합물의 염소화에 이은 표준 산성 조건 하에 화학식 (XXVIII)의 중간체의 N-Boc 보호기의 절단에 의해 반응식 15에 따라

제조할 수 있다. $m = 0, 1$ 인 화학식 (XXIX)의 아미노피리딘 화합물은 화학식 (XXX)의 화합물과의 이중 결합의 축매 환원에 의해 제조할 수 있다.



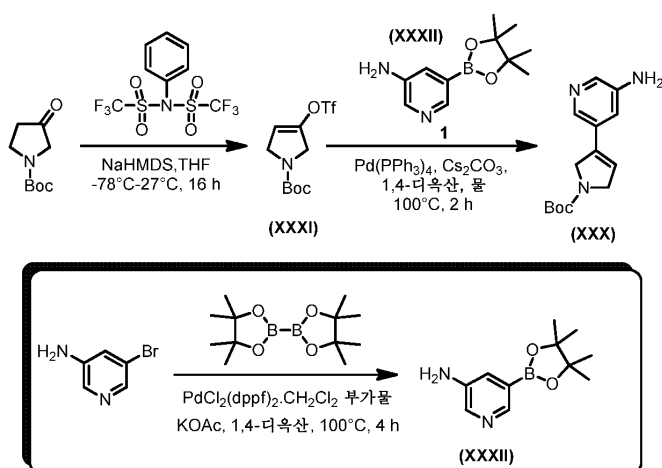
반응식 15

$m = 1$ 인 화학식 (XXX)의 중간체는 상업적으로 입수가 가능한 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트와 5-브로모피라진-3-아민의 커플링에 의해 반응식 16에 따라 제조할 수 있다.



반응식 16

$m = 0$ 인 화학식 (XXX)의 피롤리딘 중간체는 표준 조건 하에 화학식 (XXXII)의 아미노피리딜보로네이트 화합물과 화학식 (XXXI)의 트리플레이트 화합물의 스즈키 커플링에 의해 반응식 17에 따라 제조할 수 있다. 화학식 (XXXI)의 트리플레이트 화합물은 NaHMDS의 존재 하에 상업적으로 입수가 가능한 tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트와 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술포나미드의 알킬화 반응에 의해 수득할 수 있다. 화학식 (XXXII)의 중간체는 표준 염기성 조건 하에 상업적으로 입수가 가능한 5-브로모피리딘-3-아민과 4,4,4',4'',5,5,5',5''-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)의 Pd-매개 커플링에 의해 용이하게 제조할 수 있다.



반응식 17

사용 방법

한 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

- [0214] 한 측면에서, 본 발명은 미코박테리아 감염의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 미코박테리아 감염은 미코박테리움의 감염에 의해 유발되는 것이다.
- [0215] 미코박테리움은 하기 미코박테리움의 군 중 하나의 구성원일 수 있다: 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 복합체 (MTC), 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*) 복합체 (MAC), 미코박테리움 고르도나에 계통군(*Mycobacterium gordonae* clade), 미코박테리움 칸사시이 계통군(*Mycobacterium kansasii* clade), 미코박테리움 켈로나에 계통군(*Mycobacterium chelonae* clade), 미코박테리움 포르투이툼 계통군(*Mycobacterium fortuitum* clade), 미코박테리움 파라포르투이툼 계통군(*Mycobacterium parafortuitum* clade) 또는 미코박테리움 바카에 계통군(*Mycobacterium vaccae* clade). 미코박테리움은 또한 미코박테리움 울세란스(*Mycobacterium ulcerans*) 또는 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*)일 수 있다.
- [0216] 한 실시양태에서, 미코박테리움은 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 복합체 (MTC)의 구성원이다.
- [0217] 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 복합체 (MTC)의 구성원은 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 아프리카눔(*Mycobacterium africanum*), 미코박테리움 보비스(*Mycobacterium bovis*), 미코박테리움 보비스 BCG(*Mycobacterium bovis* BCG), 미코박테리움 카네티(*Mycobacterium canetti*), 미코박테리움 카프라에(*Mycobacterium caprae*), 미코박테리움 미크로티(*Mycobacterium microti*) 및 미코박테리움 핀니페디이(*Mycobacterium pinnipedii*)를 포함한다. 이들 미코박테리아는 인간 및 동물 결핵의 병원체이다. 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)는 인간 결핵의 주요 원인이다.
- [0218] 한 실시양태에서, 감염은 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 감염이다. 다시 말해서, 미코박테리아 감염은 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)에 의한 감염에 의해 유발된다.
- [0219] 한 실시양태에서, 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)는 다중약물-내성이다.
- [0220] 또 다른 실시양태에서, 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)는 에티온아미드에 내성이다.
- [0221] 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*) 복합체 (MAC)의 구성원은 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 미코박테리움 아비움 파라투베르쿨로시스(*Mycobacterium avium paratuberculosis*), 미코박테리움 아비움 실라티쿰(*Mycobacterium avium silaticum*), 미코박테리움 아비움 호미니수이스(*Mycobacterium avium hominissuis*), 미코박테리움 콜럼비엔세(*Mycobacterium colombiense*) 및 미코박테리움 인디쿠스 프라니이(*Mycobacterium indicus pranii*)를 포함한다.
- [0222] 미코박테리움 고르도나에 계통군의 구성원은 미코박테리움 아시아티쿰(*Mycobacterium asiaticum*) 및 미코박테리움 고르도나에(*Mycobacterium gordonae*)를 포함한다.
- [0223] 미코박테리움 칸사시이 계통군(*Mycobacterium kansasii* clade)의 구성원은 미코박테리움 가스트리(*Mycobacterium gastri*) 및 미코박테리움 칸사시이(*Mycobacterium kansasii*)를 포함한다.
- [0224] 미코박테리움 켈로나에 계통군(*Mycobacterium chelonae* clade)의 구성원은 미코박테리움 압세수스(*Mycobacterium abscessus*), 미코박테리움 볼레티이(*Mycobacterium bolletii*) 및 미코박테리움 켈로나에(*Mycobacterium chelonae*)를 포함한다.
- [0225] 미코박테리움 포르투이툼 계통군(*Mycobacterium fortuitum* clade)의 구성원은 미코박테리움 보에닉케이(*Mycobacterium boenickei*), 미코박테리움 브리스바넨세(*Mycobacterium brisbanense*), 미코박테리움 코스메티쿰(*Mycobacterium cosmeticum*), 미코박테리움 포르투이툼(*Mycobacterium fortuitum*), 미코박테리움 포르투이툼 아종 아세타미돌리티쿰(*Mycobacterium fortuitum subspecies acetamidolyticum*), 미코박테리움 호우스토넨세(*Mycobacterium houstonense*), 미코박테리움 마게리텐세(*Mycobacterium mageritense*), 미코박테리움 뉴올레안센세(*Mycobacterium neworleansense*), 미코박테리움 페레그리눔(*Mycobacterium peregrinum*), 미코박테리움 포르시눔(*Mycobacterium porcinum*), 미코박테리움 세네갈렌세(*Mycobacterium senegalense*) 및 미코박테리움 셉티쿰(*Mycobacterium septicum*)을 포함한다.
- [0226] 미코박테리움 파라포르투이툼 계통군(*Mycobacterium parafortuitum* clade)의 구성원은 미코박테리움 아우스트로아프리카눔(*Mycobacterium austroafricanum*), 미코박테리움 디에른호페리(*Mycobacterium diernhoferi*), 미코박테리움 프레데릭스베르겐세(*Mycobacterium frederiksbergense*), 미코박테리움 호들레리(*Mycobacterium hodleri*), 미코박테리움 네오아우룸(*Mycobacterium neoaurum*) 및 미코박테리움 파라포르투이툼(*Mycobacterium*

paraafortuitum)을 포함한다.

[0227] 따라서, 미코박테리아 감염은 하기로부터 선택된 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발될 수 있다: 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 아프리카눔(*Mycobacterium africanum*), 미코박테리움 보비스(*Mycobacterium bovis*), 미코박테리움 보비스 BCG(*Mycobacterium bovis BCG*), 미코박테리움 카네티(*Mycobacterium canettii*), 미코박테리움 카프라에(*Mycobacterium caprae*), 미코박테리움 미크로티(*Mycobacterium microti*), 미코박테리움 핀니페디이(*Mycobacterium pinnipedii*), 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 미코박테리움 아비움 파라투베르쿨로시스(*Mycobacterium avium paratuberculosis*), 미코박테리움 아비움 실라티쿰(*Mycobacterium avium silaticum*), 미코박테리움 아비움 호미니수이스(*Mycobacterium avium hominissuis*), 미코박테리움 콜럼비엔세(*Mycobacterium colombiense*), 미코박테리움 인디쿠스 프라니이(*Mycobacterium indicus pranii*), 미코박테리움 아시아티쿰(*Mycobacterium asiaticum*), 미코박테리움 고르도나에(*Mycobacterium gordonae*), 미코박테리움 가스트리(*Mycobacterium gastri*), 미코박테리움 칸사시이(*Mycobacterium kansasii*), 미코박테리움 압세수스(*Mycobacterium abscessus*), 미코박테리움 볼레티이(*Mycobacterium bolletii*), 미코박테리움 켈로나에(*Mycobacterium chelonae*), 미코박테리움 보에닉케이(*Mycobacterium boenickei*), 미코박테리움 브리스바넨세(*Mycobacterium brisbanense*), 미코박테리움 코스메티쿰(*Mycobacterium cosmeticum*), 미코박테리움 포르투이툼(*Mycobacterium fortuitum*), 미코박테리움 포르투이툼 아종 아세타미돌리티쿰(*Mycobacterium fortuitum subspecies acetamidolyticum*), 미코박테리움 호우스토넨세(*Mycobacterium houstonense*), 미코박테리움 마게리텐세(*Mycobacterium mageritense*), 미코박테리움 뉴올레안센세(*Mycobacterium neworleansense*), 미코박테리움 페레그리눔(*Mycobacterium peregrinum*), 미코박테리움 포르시눔(*Mycobacterium porcinum*), 미코박테리움 세네갈렌세(*Mycobacterium senegalense*), 미코박테리움 셉티쿰(*Mycobacterium septicum*), 미코박테리움 아우스트로아프리카눔(*Mycobacterium austroafricanum*), 미코박테리움 디에른호페리(*Mycobacterium diernhoferi*), 미코박테리움 프레데릭스베르젠세(*Mycobacterium frederiksbergense*), 미코박테리움 호들레리(*Mycobacterium hodleri*), 미코박테리움 네오아우룸(*Mycobacterium neoaurum*), 미코박테리움 파라포르투이툼(*Mycobacterium parafortuitum*), 미코박테리움 울세란스(*Mycobacterium ulcerans*) 및 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*)를 포함한다.

[0228] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 상기에 기재된 것으로부터 선택된 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0229] 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환은 결핵 (예를 들어 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 유래), 나병 (예를 들어 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*) 유래), 요네병 (예를 들어 미코박테리움 아비움 아종 파라투베르쿨로시스(*Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*) 유래), 부를리 또는 베언스테일 궤양 (예를 들어 미코박테리움 울세란(*Mycobacterium ulceran*) 유래), 크론병 (예를 들어 미코박테리움 아비움 아종 파라투베르쿨로시스(*Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*) 유래), 폐 질환 또는 폐 감염, 폐렴, 윤활낭, 활막, 건초, 국소화된 농양, 림프절염, 피부 및 연조직 감염, 레이디 윈더미어 증후군 (예컨대 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*) 복합체 (MAC) 유래), MAC 폐 질환, 과중성 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*) 복합체 (DMAC), 과중성 미코박테리움 아비움 인트라셀룰라레(*Mycobacterium avium intracellulare*) 복합체 (DMAIC), 온수-욕조 (hot-tub) 폐 (예컨대 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*) 복합체 유래), MAC 유방염, MAC 화농근육염 또는 욕아종 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

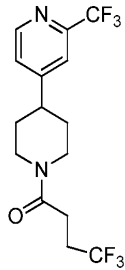
[0230] 한 실시양태에서, 질환은 결핵이다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 결핵의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0231] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 미코박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 미코박테리아 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 바와 같이, 미코박테리아 감염은 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 것이다. 미코박테리움은 상기 기재된 바와 같다.

[0232] 한 실시양태에서, 본 발명은 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 감염의 치료 방법에 관한 것이다.

[0233] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0234] 한 실시양태에서, 질환은 결핵이다. 따라서, 결핵의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 결핵을 치료하는 방법이 또한 본원에 기재된다.
- [0235] 한 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0236] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에서 치료에 대한 언급이 확립된 상태의 치료를 지칭함을 인지할 것이다. 그러나, 본 발명의 화합물은, 상태에 따라, 또한 특정 질환의 예방에 유용할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 질환 예컨대 TB의 치료 또는 예방이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 질환 예컨대 TB의 치료가 제공된다. 추가 실시양태에서, 질환 예컨대 TB의 예방이 제공된다.
- [0237] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 미코박테리움에 의한 감염의 치료 또는 미코박테리아 감염에 의해 유발된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0238] 결핵의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 본원에 기재된다.
- [0239] 한 실시양태에서, TB의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 티오아미드와 공투여된다. 추가 실시양태에서, 티오아미드는 에티온아미드이다. 대안적 실시양태에서, 티오아미드는 프로티온아미드이다.
- [0240] 따라서, 한 실시양태에서 (a) 화학식 (I)의 화합물; (b) 티오아미드, 예를 들어 에티온아미드 또는 프로티온아미드; 및 임의로 (c) 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 TB의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물이 제공된다.
- [0241] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 미코박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 에티온아미드일 수 있는 티오아미드와 조합하여 투여하는 것 포함하는, 상기 포유동물에서 미코박테리아 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 대안적 실시양태에서, 티오아미드는 프로티온아미드이다. 본원에 기재된 바와 같이, 미코박테리아 감염은 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발되는 것이다. 미코박테리움은 상기 기재된 바와 같다.
- [0242] 한 실시양태에서, 미코박테리아 감염은 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 감염이다.
- [0243] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 에티온아미드일 수 있는 티오아미드와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 대안적 실시양태에서, 티오아미드는 프로티온아미드이다.
- [0244] 한 실시양태에서, 질환은 결핵이다. 따라서, 결핵의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 에티온아미드일 수 있는 티오아미드와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 결핵을 치료하는 방법이 또한 본원에 기재된다. 대안적 실시양태에서, 티오아미드는 프로티온아미드이다.
- [0245] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 미코박테리아 감염의 치료 또는 미코박테리움에 의한 감염에 의해 유발된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서, 티오아미드 (예를 들어, 에티온아미드)와 조합하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 대안적 실시양태에서, 티오아미드는 프로티온아미드이다.
- [0246] 또한, 결핵의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서 티오아미드 (예를 들어, 에티온아미드)와 조합하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 본원에 기재된다. 대안적 실시양태에서, 티오아미드는 프로티온아미드이다.
- [0247] 한 실시양태에서, 상기 기재된 방법 및 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조를 갖는 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온이다:



[0248]

[0249]

제약 조성물

[0250]

화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은, 반드시 그러한 것은 아니지만 일반적으로 환자에게 투여되기 전에 제약 조성물로 제제화될 것이다. 따라서, 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0251]

제약 조성물은 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장, 흡입, 비내, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함) 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 경로에 의해 투여될 수 있다. 특히, 본 발명의 제약 조성물은 경구 또는 정맥내 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0252]

적합한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제를 포함한다: 담체, 희석제, 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 습윤제, 용매, 공-용매, 현탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 향미-차폐제, 착색제, 케이킹방지제, 함습제, 킬레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 및 완충제.

[0253]

본 발명의 화합물을 제제화하기 위한 적합한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 익숙할 것이며, 이는 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition 2006]에 기재된다.

[0254]

제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 바람직한 단위 투여 조성물은 활성 성분의 1일 용량 또는 하위-용량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다. 따라서, 이러한 단위 용량은 1일 1회 초과 투여될 수 있다. 바람직한 단위 투여량 조성물은 활성 성분의 상기 본원에 언급된 바와 같은 1일 용량 또는 하위-용량 (1일 1회 초과 투여를 위함), 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다.

[0255]

본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 결핵의 치료에 사용되는 경우, 이들을 단독으로 또는 추가의 치료제, 예컨대 추가의 항-미코박테리아제, 예를 들어 추가의 항-결핵 작용제 및/또는 항레트로바이러스제를 비롯한 항바이러스제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0256]

예를 들어, 본 발명은 추가의 항-결핵 작용제와 조합하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 실시양태에서, 상기 조합물은 2종, 3종, 4종, 5종, 6종 또는 7종의 추가의 항-결핵 작용제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 다중약물-내성 결핵의 치료에서는, 4종 이상 약물의 조합물이 환자에게 투여되는 것이 일반적이다. 예를 들어, 약물-감수성 결핵의 치료에서는, 3종 또는 4종 약물의 조합물이 환자에게 투여되는 것이 일반적이다.

[0257]

추가의 항-결핵 작용제는 결핵의 치료를 위해 개발 중이거나, 승인되거나 또는 권장되는 작용제이고, 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨, 목시플록사신, 리파헨틴, 클로파지민, 에티온아미드, 프로티온아미드, 이속실, 티아세타존, 리파부틴, 디아릴퀴놀린 예컨대 베다퀼린 (TMC207) 또는 TBAJ-587, 니트로이미다조-옥사진 PA-824, 텔라마니드 (OPC-67683), 옥사졸리디논 예컨대 리네졸리드, 테디졸리드, 라데졸리드, 수테졸리드 (PNU-100480), 포시졸리드 (AZD-5847) 또는 TBI-223, EMB 유사체 SQ109, OPC-167832, GSK3036656 (GSK070으로도 공지됨), GSK2556286, GSK3211830, 벤조티아지논 예컨대 BTZ043 또는 PBTZ169, 아자인돌 예컨대 TBA-7371, 디니트로벤즈아미드, 또는 베타-락탐 예컨대 메로페넴, 파로페넴, 에르타페넴, 테비페넴 또는 베타-락탐 조합 예컨대 오구멘틴 (아목시실린-클라불라네이트)로부터 선택될 수 있다.

[0258]

한 실시양태에서, 항-결핵 작용제는 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드, 에탐부톨, 목시플록사신, 리파헨틴, 클로파지민, 에티온아미드, 프로티온아미드, 이속실, 티아세타존, 베다퀼린 (TMC207), 니트로이미다조-옥사진 PA-824, 텔라마니드 (OPC-67683), 옥사졸리디논 예컨대 리네졸리드, 테디졸리드, 라데졸리드, 수테졸리드 (PNU-100480) 또는 포시졸리드 (AZD-5847), EMB 유사체 SQ109, OPC-167832, GSK3036656A (또한 GSK070으로도

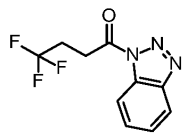
공지됨), GSK2556286, GSK3211830 및 벤조티아지논 또는 디니트로벤즈아미드로부터 선택될 수 있다.

- [0259] 본 발명에 따른 조합은 항레트로바이러스제를 비롯한 항바이러스제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0260] 이러한 항레트로바이러스제는 지도부딘, 디다노신, 라미부딘, 잘시타빈, 아바카비르, 스타부딘, 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 포지부딘, 토독실, 엠트리시타빈, 알로부딘, 암독소비르, 엘부시타빈, 네비라핀, 델라비르딘, 에파비렌즈, 로비리드, 이뮤노칼, 울티프라즈, 카프라비린, 레르시비린, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, 에트라비린, 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 브레카나비르, 다루나비르, 아타자나비르, 티프라나비르, 팔리나비르, 라시나비르, 엔푸비르티드, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068과 BMS-626529, 5-헬릭스, 탈테그라비르, 엘비테그라비르, GSK1349572, GSK1265744, 비크리비록 (Sch-C), Sch-D, TAK779, 마라비록, TAK449, 디다노신, 테노포비르, 로피나비르 및 다루나비르로부터 선택될 수 있다.
- [0261] 본 발명의 화합물 (즉, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 EthA 경로를 통해 활성화가능한 항-결핵 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정한 화합물이 EthA 경로를 통해 활성화가능할지를, 예를 들어, 하기 간행물에 기재된 방법을 적용함으로써 결정할 수 있다: "Activation of the prodrug ethionamide is regulated by mycobacteria" A. R. Baulard et al., Journal of Biological Chemistry, 2000, pages 28326-28331.
- [0262] 보다 상세하게는, 항-결핵 작용제는 티오아미드 패밀리, 예컨대 에티온아미드, 프로티온아미드, 이속실 및 티아제타존으로부터 선택될 수 있다.
- [0263] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (즉, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 에티온아미드와 조합하여 사용된다. 이러한 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (즉, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 에티온아미드의 활성을 강화하는 것으로 나타났다.
- [0264] 조합물은 사용에 편리하게 제약 조성물 또는 제제의 형태로 제공될 수 있다. 따라서, 본원에서 또한 고려되는 것은 (a) 본원에서 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물 (즉, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)을 (b) 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 및 (c) 적어도 1종의 다른 항-결핵 작용제 및 (d) 임의로 항레트로바이러스제를 비롯한 항바이러스제와 함께 포함하는 제약 조성물이다.
- [0265] 본 발명의 화합물 (즉, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염) 및 추가의 치료제는 함께 또는 개별적으로 투여되고, 개별적으로 투여되는 경우, 이는 개별적으로 또는 임의의 순서로 순차적으로 (동일하거나 또는 상이한 투여 경로에 의해) 이루어질 수 있다. 본 발명의 화합물 (즉 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염) 및 추가의 치료 활성제(들) 및 투여의 상대 시점은 목적하는 조합 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다.
- [0266] 실시예
- [0267] 이제 본 발명은 하기 비제한 실시예에 의해 예시될 것이다. 본 발명의 특정한 실시양태가 하기에 기재되어 있지만, 통상의 기술자는 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 다른 제조법과 유사한 방식으로 또는 그의 일반적 방법에 의해 수행되는 제조법에 대한 언급은 시간, 온도, 후처리 조건, 시약 양에서의 소량의 변화 등과 같은 상용 파라미터에서의 변동을 포괄할 수 있다.
- [0268] 약어
- [0269] 하기 목록은 본원에 사용된 특정 약어 및 기호의 정의를 제공한다. 상기 목록이 포괄적인 것은 아니나, 본원에서 이하에 정의되지 않은 이들 약어 및 기호의 의미는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것임이 인지될 것이다. 본 발명을 기재하는데 있어서, 화학 원소는 원소 주기율표에 따라 확인된다.
- [0270] ACN/MeCN 아세토니트릴
- [0271] anh 무수
- [0272] aq. 수성
- [0273] CDC1₃ 중수소화 클로로포름
- [0274] CD₂Cl₂ 중수소화 디클로로메탄

[0275]	CyHex 시클로헥산
[0276]	DAST 디에틸아미노황 트리플루오라이드
[0277]	DCM 디클로로메탄
[0278]	DIPEA 디이소프로필에틸아민
[0279]	DMAP 4-디메틸아미노피리딘
[0280]	DME 디메톡시에탄
[0281]	DMF 디메틸포름아미드
[0282]	DMSO- <i>d</i> ₆ 중수소화 디메틸설폭시드
[0283]	dppf 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센
[0284]	EDC.HCl N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
[0285]	EtOAc 에틸 아세테이트
[0286]	EtOH 에탄올
[0287]	HBTU N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0288]	HOBt 1-히드록시벤조트리아졸 수화물
[0289]	HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
[0290]	Int. 중간체
[0291]	M 물
[0292]	MeOH 메탄올
[0293]	MS 질량 분광분석법
[0294]	min 분
[0295]	N 노르말
[0296]	NaH 수소화나트륨
[0297]	NaHMDS 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드
[0298]	NMR 핵 자기 공명
[0299]	pet 석유
[0300]	Ref. Ex. 참조 실시예
[0301]	rt 실온
[0302]	TFA 트리플루오로아세트산
[0303]	TEA 트리에틸아민
[0304]	THF 테트라히드로푸란
[0305]	양성자 핵 자기 공명 (¹ H NMR) 스펙트럼을 기록하였으며, 화학 이동은 내부 표준 테트라메틸실란 (TMS)으로부터 백만분율 (δ) 다운필드로 보고되어 있다. NMR 데이터의 약어는 하기와 같다: s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, app = 겹보기, br = 넓은. 질량 스펙트럼은 전기분무 (ES) 이온화 기술을 사용하여 획득하였다. 모든 온도는 섭씨 온도로 보고된다.
[0306]	특정 하기 중간체 및 실시예에서, 출발 물질은 다른 중간체 또는 실시예 번호를 참조하여 확인된다. 이는 임의의 특정한 중간체 또는 실시예로부터 획득된 실제 물질이 본원에 예시된 후속 단계에 반드시 사용되었다는 것을 의미하지는 않으며, 관련 화합물 명칭을 나타내는 간편한 수단으로서 사용된다.

[0307] 중간체

[0308] 중간체 1: 1-(벤조트리아졸-1-일)-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-온



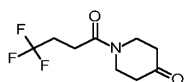
[0309]

[0310] DCM (150 mL) 중 티오닐 클로라이드 (시그마-알드리치(SIGMA-ALDRICH), 6.74 mL, 93 mmol) 및 1H-벤조트리아졸 (알파-에이사(ALFA-AESAR), 31.2 g, 262 mmol)을 DCM (150 mL) 중 4,4,4-트리플루오로부탄산 (플루오로켄(FLUOROCHEM), 12 g, 85 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (19.6 g, 94%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0311] ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 3.77 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.91-2.73 (m, 2H).

[0312] [ES+ MS] m/z 244 (MH^+).

[0313] 중간체 2: 1-(4,4,4-트리플루오로부타노일)피페리딘-4-온



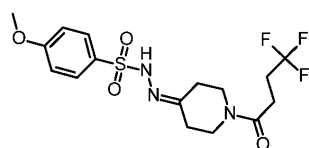
[0314]

[0315] 클로로포름 (16 mL) 중 피페리딘-4-온 수화물 히드로클로라이드 (시그마-알드리치, 7.05 g, 45.9 mmol) 및 4-DMAP (시그마-알드리치, 5.6 g, 45.84 mmol)의 용액에 중간체 1 (10.0 g, 41.12 mmol)을 첨가하였다. 용액을 마이크로웨이브 조사에 100°C에서 15분 동안 노출시켰다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3 의 포화 용액 (3회) 및 HCl의 1M 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, (anh) MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물 1-(4,4,4-트리플루오로부타노일)피페리딘-4-온 (4.63 g, 49.2%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0316] ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.58-2.42 (m, 6H).

[0317] [ES+ MS] m/z 224 (MH^+).

[0318] 중간체 3: 4-메톡시-N-[[1-(4,4,4-트리플루오로부타노일)-4-피페리딜리덴]아미노]벤젠 술폰아미드



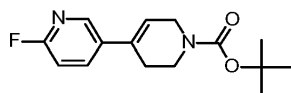
[0319]

[0320] MeOH (90 mL) 중 4-메톡시벤젠술포노히드라이드 (문헌 [J.Org.Chem. 2014, p328-338]에 명시된 방법에 따라 제조됨) (4.2 g, 20.77 mmol)의 용액에 중간체 2 (4.63 g, 20.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (8.39 g, 96.1%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0321] ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7.87-7.81 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 2.60-2.31 (m, 8H).

[0322] [ES+ MS] m/z 408 (MH^+).

[0323] 중간체 4: tert-부틸 4-(6-플루오로-3-피리딜)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트



[0324]

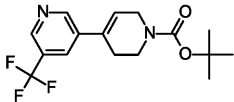
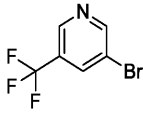
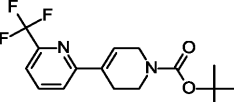
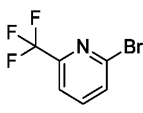
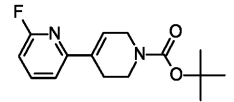
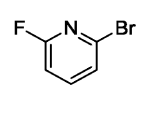
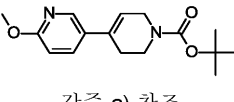
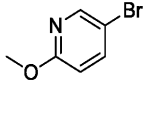
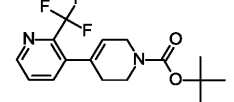
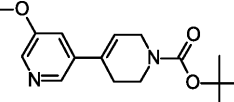
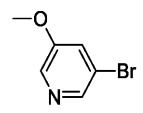
[0325] tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 (엔아민 (ENAMINE), 1.01 g, 3.27 mmol), 5-브로모-2-플루오로-피리딘 (알파-에이사, 0.33 mL, 3.23 mmol) 및 K₂CO₃ (시그마-알드리치, 903.5 mg, 6.54 mmol)을 DME/MeOH/H₂O의 혼합물 (2/1/2, 5 mL) 중에 불활성 분위기 하에 현탁시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl₂ (ACROS, 264.2 mg, 0.32 mmol)을 아르곤 하에 첨가하고, 밀봉된 튜브를 90℃에서 15분 동안 마이크로웨이브 조사하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 EtOAc (x2)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, (anh) MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 물질을 자주색 오일 1.45 g로서 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔에 의해 용리액으로서 DCM/MeOH의 선형 구배를 사용하여 정제하여 더러운 갈색 오일을 수득하였다. 이어서, 잔류물을 정제용 HPLC (옵티스퍼(OmniSpher) C18 칼럼, 10 μ, 41 x 250 mm) 구배 30 분 10%에서 100% ACN/H₂O (0.1% 포름산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (587.1 mg, 53.7%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0326] [ES+ MS] m/z 279 (MH⁺).

[0327] 중간체 5-15는 5-브로모-2-플루오로-피리딘을 표 1에 나타난 것으로 대체하지만 중간체 4에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 정제 단계에서의 변형이 또한 나타내어진다.

Int.	구조	출발 물질	물리적 데이터
5	 각주 a) 참조	 플루오로캡	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.28-6.18 (m, 1H), 4.10 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 329 (MH ⁺).
6	 각주 a) 참조	 플루오로캡	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 8.73-8.72 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H), 3.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 329 (MH ⁺).

[0328]

7	 각주 a) 참조	 플루오로켵	^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.83-8.74 (m, 2H), 7.89-7.87 (m, 1H), 6.26-6.16 (m, 1H), 4.09 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.14 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 329 (MH^+).
8	 각주 a) 참조	 플루오로켵	^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7.88-7.82 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 1H), 4.13 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 329 (MH^+).
9	 각주 a) 참조	 에나민	^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7.80-7.72 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 279 (MH^+).
10	 각주 a) 참조	 알파-에이사	^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 5.99-5.95 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 291 (MH^+).
11	 각주 a) 참조	 메트릭스 사이언티픽 (MATRIX SCIENTIFIC)	^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.61-8.59 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 5.68-5.58 (m, 1H), 4.02 (q, J = 2.9 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 329 (MH^+).
12	 각주 a) 참조	 플루오로켵	^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.16-6.06 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.52-2.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 291 (MH^+).

[0329]

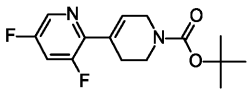
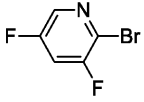
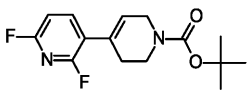
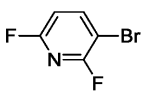
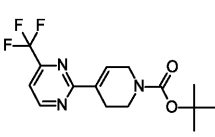
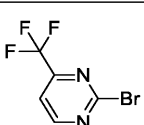
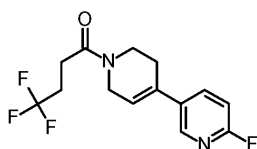
13	 각주 a) 참조	 플루오로켄	^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.31-8.29 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.53-6.40 (m, 1H), 4.10 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 297 (MH^+).
14	 각주 a) 참조	 플루오로켄	^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7.84-7.75 (m, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.05-5.95 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.60 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 297 (MH^+).
15	 각주 a) 참조	 플루오로켄	^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.94 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 330 (MH^+).

표 1

a) DCM/MeOH의 선형 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제함.

중간체 16: 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(6-플루오로-3-피리딜)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일]부탄-1-온



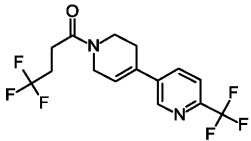
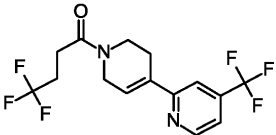
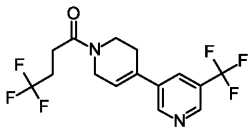
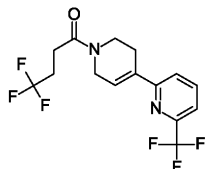
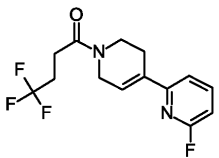
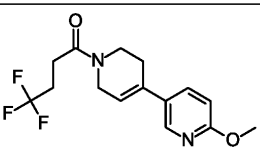
DCM (9 mL) 중 중간체 4 (587.1 mg, 1.76 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl의 4M 용액 (시그마-알드리치, 5.27 mL, 12 당량)을 실온에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 용매를 증발시켜 2-플루오로-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)피리딘 히드로클로라이드를 오렌지색 고체 519.4 mg으로서 수득하였으며, 이를 진공 하에 건조시켰다. 클로로포름 (4.6 mL), DMAP (시그마-알드리치, 305.8 mg, 2.5 mmol) 및 중간체 1 (547.6 mg, 2.25 mmol)을 오렌지색 잔류물에 첨가하고, 용액을 마이크로웨이브 조사에 100℃에서 15분 동안 노출시켰다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3 의 포화 용액 (3회) 및 HCl의 1M 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, (anh) MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (움니스퍼 C18 칼럼, 10 μ , 41 x 250 mm) 구배 30분 10%에서 100% ACN/ H_2O (0.1% 포름산)에 의해 정제하여 표제 화합물 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(6-플루오로-3-피리딜)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일]부탄-1-온 (121.0 mg, 17.8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.22-8.20 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.13-6.03 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.68-2.49 (m, 6H), 1.53 (s, 9H).

[ES+ MS] m/z 303 (MH^+).

중간체 16은 표 3에 기재된 방법에 의해 제조하였다.

중간체 17-27은 중간체 4를 표 2에 나타낸 것으로 대체하지만 중간체 16에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 정제 단계에서의 변형이 또한 나타내어진다.

Int.	구조	출발 Int.	물리적 데이터
17	 각주 a) 참조	5	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 8.76-8.74 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 4.27 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.69-2.46 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 353 (MH ⁺).
18	 각주 a) 참조	6	[ES+ MS] m/z 353 (MH ⁺).
19	 각주 a) 참조	7	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 8.83-8.77 (m, 2H), 7.90-7.87 (m, 1H), 6.28-6.18 (m, 1H), 4.26 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.69-2.46 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 353 (MH ⁺).
20	 각주 a) 참조	8	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 7.91-7.84 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 1H), 4.30 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.78-2.45 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 353 (MH ⁺).
21	 각주 a) 참조	9	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 7.77-7.75 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.79-3.62 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 303 (MH ⁺).
22	 각주 a) 참조	10	[ES+ MS] m/z 315 (MH ⁺).

[0340]

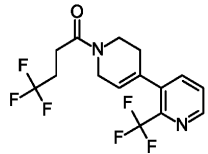
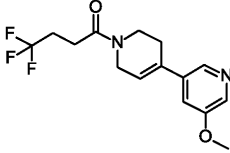
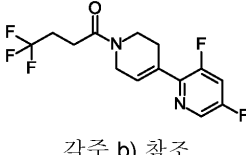
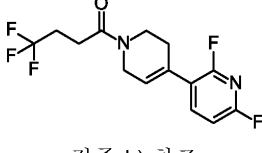
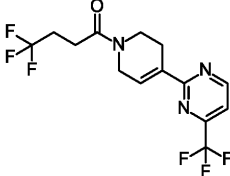
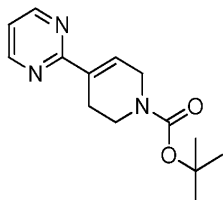
23	 각주 a) 참조	11	[ES+ MS] m/z 353 (MH ⁺).
24	 각주 b) 참조	12	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 8.26-8.24 (m, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 6.18-6.09 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.69-2.45 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 315 (MH ⁺).
25	 각주 b) 참조	13	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 8.32-8.30 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.69-2.44 (m, 5H). [ES+ MS] m/z 321 (MH ⁺).
26	 각주 b) 참조	14	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 7.84-7.76 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.06-6.00 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.68-2.45 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 321 (MH ⁺).
27	 각주 b) 참조	15	[ES+ MS] m/z 354 (MH ⁺).

표 2

a) 정제용 HPLC (움니스퍼 C18 칼럼, 10 μ, 41 x 250 mm) 구배 30분 10%에서 100% ACN /H₂O (0.1% 포름산)

b) 정제용 HPLC (움니스퍼 C18 칼럼, 10 μ, 41 x 250 mm) 구배 35분 10%에서 100% ACN /H₂O (0.1% 포름산)

중간체 28: tert-부틸 4-(피리미딘-2-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-카르복실레이트

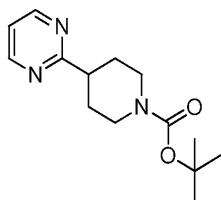


테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (알파-에이사, 148 mg, 0.128 mmol)을 DME/EtOH/H₂O 2:1:2 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (알파-에이사, 381 mg, 1.23 mmol), 2-브로모피리미딘 (알파-에이사, 195 mg, 1.23 mmol) 및 탄산칼륨 (알파-에이사, 351 mg, 2.54 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. UPLC-MS는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 (anh) Na₂SO₄ 상

에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 반응 혼합물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 CyHex/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0348] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.19 (br s, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). ES+ MS] m/z 262 (MH^+).

[0349] 중간체 29: tert-부틸 4-(피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트

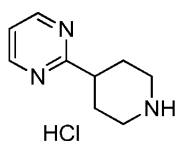


[0350]

[0351] 중간체 28 (400 mg, 1.53 mmol)을 EtOH (30 mL) 중에 용해시키고, 이어서 10% Pd/C (알파-에이사, 80 mg)을 첨가하고, 혼합물을 H_2 하에 주위 압력에서 1시간 동안 교반하였다. UPLC에 의한 모니터링은 출발 물질의 완전한 소모를 나타내었다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 CyHex/AcOEt의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (336.8 mg, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0352] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.02 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 1 H), 2.88 (br s, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0353] 중간체 30: 2-(피페리딘-4-일)피리미딘 히드로클로라이드

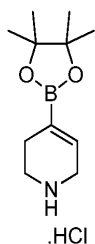


[0354]

[0355] 1,4-디옥산 (3.2 mL) 중 중간체 29 (337 mg, 1.28 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl 4M의 용액 (알파-에이사, 3.2 mL, 12.8 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. UPLC 및 TLC에 의한 모니터링은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (295 mg, 정량적)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0356] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.12 (br s, 5H), 8.88 (br s, 4H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 7H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 164 (MH^+).

[0357] 중간체 31: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드 (상업적으로 입수가 가능한).



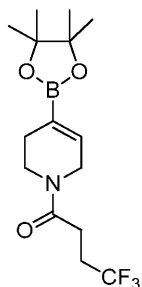
[0358]

[0359] tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (아크 파르마(ARK PHARMA), 25 g, 80.851 mmol)을 EtOAc 250 mL 중에 용해시키고, EtOAc 중 HCl 4N (시맥스 파인 케

미칼스(SYMAX FINE CHEMICALS)), 250 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 26℃가 되도록 하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 디에틸 에테르로 세척하고, 여과하여 표제 화합물 (20 g, 정량적)을 수득하였다.

[0360] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.30 (br s, 2H), 6.40-6.30 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 2H), 1.21 (s, 12H).

[0361] 중간체 32: 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)부탄-1-온



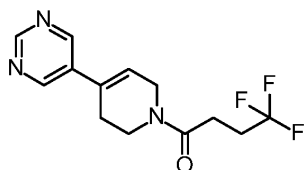
[0362]

[0363] DMF (10 mL) 중 중간체 31 (750 mg, 3.0 mmol), 4,4,4-트리플루오로부탄산 (콤비 블록스(COMBI BLOCKS), 477 mg, 3.36 mmol)의 용액에 0℃에서 DMAP (아브라(AVRA), 1117 mg, 9.162 mmol) 및 EDC.HCl (실버리 케미칼스(SILVERY CHEMICALS), 1458 mg, 7.63 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 27℃가 되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, (anh) Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (410 mg, 41%)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0364] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.55-6.40 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.69-3.43 (m, 2H), 2.63-2.42 (m, 4H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 12H).

[0365] [ES+ MS] m/z 332 (MH^+).

[0366] 중간체 33: 4,4,4-트리플루오로-1-(4-피리미딘-5-일-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일)부탄-1-온



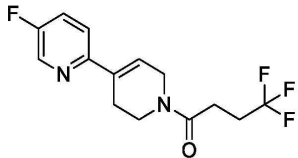
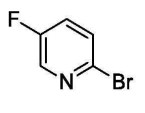
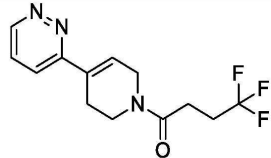
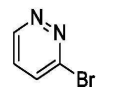
[0367]

[0368] 중간체 32 (400 mg, 1.2 mmol), 5-브로모피리미딘 (알파-에이사, 191 mg, 1.2 mmol) 및 K_2CO_3 (시그마-알드리치, 332 mg, 2.4 mmol)을 DME/MeOH/ H_2O 의 혼합물 (1/0.5/1, 2.5 mL) 중에 불활성 분위기 하에 현탁시켰다. Pd(dppf)Cl_2 (ACROS, 88 mg, 0.12 mmol)을 아르곤 하에 첨가하고, 밀봉된 튜브를 90℃에서 15분 동안 마이크로웨이브 조사하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 EtOAc (x2)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, (anh) MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (옵티스퍼 C18 칼럼, 10 μ , 41 x 250 mm) 구배 30분 10%에서 100% ACN / H_2O (0.1% 포름산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (160 mg, 46,7%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0369] ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 9.05 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 6.25-6.19 (m, 1H), 4.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.69-2.55 (m, 6H).

[0370] [ES+ MS] m/z 286 (MH⁺).

[0371] 중간체 34-35는 5-브로모피리미딘을 표 3에 나타낸 것으로 대체하지만 중간체 33에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 정제 단계에서의 변형이 또한 나타내어진다.

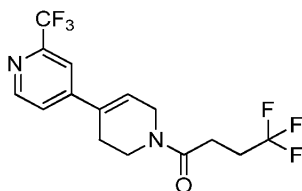
Int.	구조	출발 물질	물리적 데이터
34		 알파-에이사	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 8.25 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.16-6.08 (m, 1H), 4.26 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.71-2.48 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 303 (MH ⁺).
35	 각주 a) 참조	 시그마-알드리치	[ES+ MS] m/z 286 (MH ⁺).

[0372]

[0373] 표 3

[0374] a) DME/EtOH/H₂O (1/0.5/1, 3 mL) 중에, 80℃에서 90분 동안 마이크로웨이브 조사. 용리액으로서 EtOAc/MeOH의 선형 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제함.

[0375] 중간체 36 (4,4,4-트리플루오로-1-(2'-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)부탄-1-온)



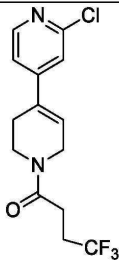
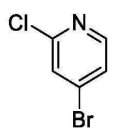
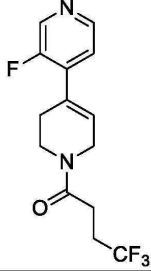
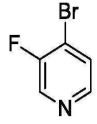
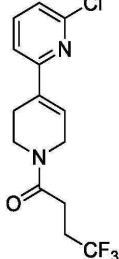
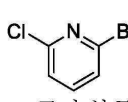
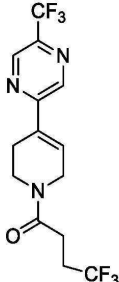
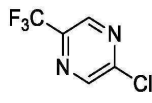
[0376]

[0377] 1,4-디옥산 (1100 mL) 중 중간체 32 (110 g, 330.33 mmol), 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (프래프스 케미칼스(FRAPP'S CHEMICALS), 80.95 g, 445.94 mmol)의 용액을 질소로 30분 동안 퍼징하였다. 탄산나트륨 (캠랩스(CHEMLABS), 70 g, 660.66 mmol) 및 Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ 착물 (존슨 매티 카탈리스트(JOHNSON MATTHEY CATALYSTS), 26.9 g, 33.033 mmol)을 27℃에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물의 용액을 120℃로 가열하고, 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응의 완결시, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc (4 x 500 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (65 g, 53%)을 갈색 농후한 액체로서 수득하였다.

[0378] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.74-8.67 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 6.47-6.30 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.76-2.46 (m, 6H).

[0379] [ES+ MS] m/z 353 (MH⁺).

[0380] 중간체 37-44는 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘을 표 4에 나타낸 것으로 대체하지만 중간체 36에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

Int.	구조	출발 물질	물리적 데이터
37		 콤비 블록스	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.39-8.31 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.40-6.24 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.72-2.45 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 319 (MH ⁺).
38		 콤비 블록스	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.50-8.27 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.25-6.18 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.70-2.46 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 303 (MH ⁺).
39		 콤비 블록스	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.68-7.60 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.79-6.62 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.79-2.22 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 319 (MH ⁺).
40	 각주 a) 참조	 오크우드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.92-8.75 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.84-2.49 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 354 (MH ⁺).

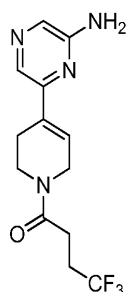
[0381]

41			^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.18 (br d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.16 (br d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.86 (br d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.39-6.25 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.68-2.48 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 303 (MH^+).
42			^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.33-6.19 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.77-2.47 (m, 9H). [ES+ MS] m/z 299 (MH^+).
43			^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.98 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 1H), 6.21-6.01 (m, 1H), 4.32-4.06 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 2.76-2.33 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 321 (MH^+).
44			^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.97-8.90 (m, 1H), 8.85-8.79 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 2.81-2.50 (m, 6H). [ES+ MS] m/z 354. (MH^+).

표 4

a) 용리액으로서 DCM/MeOH의 선형 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제함.

중간체 45: 1-(4-(6-아미노피라진-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온



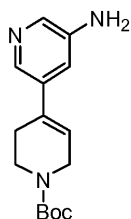
1,4-디옥산 (10 mL) 중 중간체 32 (600 mg, 1.8018 mmol)의 교반 용액에 6-브로모피라진-2-아민 (콤비 블록스, 314 mg, 1.802 mmol), 탄산나트륨 (캠랩스, 477 mg, 4.504 mmol) 및 물 (1 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 26°C에서 10분 동안 탈기하였다. 이어서, $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (알파-에이사, 147 mg, 0.1802 mmol)를 26°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 MeOH, DCM의 혼합물 (50 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 조 물질을 중성 알루미나 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 DCM/MeOH의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제

화합물 (600 mg, 53%)을 흑색 점착성 액체로서 수득하였다.

[0388] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.07-7.95 (m, 1H), 7.87 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.71-6.58 (m, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 1H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 2.90-2.10 (m, 4H).

[0389] [ES+ MS] m/z 301 (MH^+).

[0390] 중간체 46: tert-부틸 5-아미노-5',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-카르복실레이트



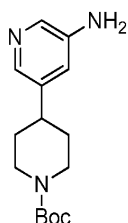
[0391]

[0392] 중간체 46을 중간체 32를 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트로 대체하고 또한 6-브로모피라진-2-아민을 5-브로모피리딘-3-아민 (콤비 블록스, 560 mg, 3.2362 mmol)으로 대체하지만 중간체 45에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0393] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.04 (br s, 1H), 4.07 (br d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.63 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55-2.41 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0394] [ES+ MS] m/z 276 (MH^+).

[0395] 중간체 47: tert-부틸 4-(5-아미노피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트



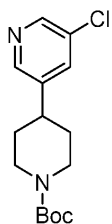
[0396]

[0397] MeOH (20 mL) 중 중간체 46 (800 mg, 2.909 mmol)의 용액에 27°C에서 10% Pd/C (힌더스탄(HINDUSTAN), 400 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 (풍선 압력) 하에 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (600 mg, 67%)을 흑색 점착성 액체로서 수득하였다.

[0398] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.04-7.83 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.32-4.15 (m, 2H), 3.98-3.35 (m, 2H), 2.89-2.70 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 1H), 1.80 (br d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0399] [ES+ MS] m/z 278 (MH^+).

[0400] 중간체 48: tert-부틸 4-(5-클로로피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트



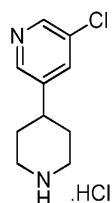
[0401]

[0402] ACN (10 mL) 중 중간체 47 (600 mg, 2.166 mmol)의 용액에 이소펜틸 니트라이트 (RNR, 381 mg, 3.249 mmol)을 27℃에서 적가하고, 10분 동안 교반하고, 이어서 염화구리 (II) (알파-에이사, 437 mg, 3.249 mmol)를 동일한 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 동일한 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 물 (60 mL)을 여과물에 첨가하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 (anh) Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 DCM/MeOH의 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (350 mg)을 갈색 액체로서 수득하였다.

[0403] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.57-8.26 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 2.95-2.73 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0404] [ES+ MS] m/z 297 (MH⁺).

[0405] 중간체 49: 3-클로로-5-(피페리딘-4-일)피리딘 히드로클로라이드



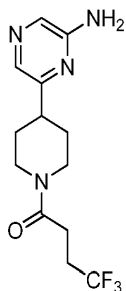
[0406]

[0407] EtOAc (5 mL) 중 중간체 48의 용액 (350 mg, 1.182 mmol)에 EtOAc 중 4M HCl (하이캠(HYCHEM), 3 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 27℃가 되게 하고, 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (300 mg)을 회백색 점착성 고체로서 수득하였다.

[0408] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.05-8.67 (m, 2H), 8.59-8.38 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 3.45-3.25 (m, 2H), 2.98 (q, J = 11.5 Hz, 3H), 2.06-1.80 (m, 4H).

[0409] [ES+ MS] m/z 197 (MH⁺).

[0410] 중간체 50: 1-(4-(6-아미노피라진-2-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온



[0411]

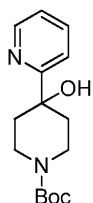
[0412] MeOH (10 mL) 중 중간체 45 (600 mg, 2.0 mmol)의 용액에 27℃에서 10% Pd/C (힌더스탄, 300 mg)을

첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 (풍선 압력) 하에 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (400 mg, 42%)을 흑색 점착성 액체로서 수득하였다.

[0413] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.84 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.51 (br s, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.60-2.44 (m, 4H), 1.91 (br d, $J = 15.3$ Hz, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H).

[0414] [ES+ MS] m/z 303 (MH^+).

[0415] 중간체 51: tert-부틸 4-히드록시-4-(피리딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



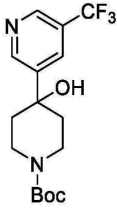
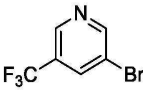
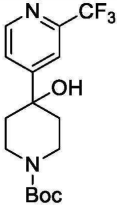
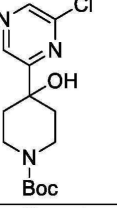
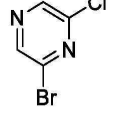
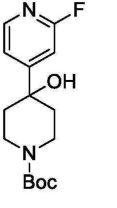
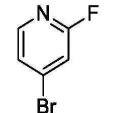
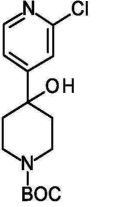
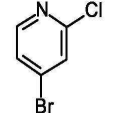
[0416]

[0417] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (아쉬바르샤(ASHVARSHA), 1 g, 5.018 mmol) 및 2-브로모피리딘 (머크(MERCK), 1.03 g, 6.524 mmol)의 현탁액에 -78°C 에서 n-부틸 리튬 (헥산 중 2.5 M) (하이켄, 2 mL, 5.018 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 (50 mL)으로 킨칭하고, DCM (3 x 70 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, (anh) Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (750 mg, 50.7%)을 연황색 액체로서 수득하였다.

[0418] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 4.16-4.01 (m, 2H), 3.29 (br t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.60 (br d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0419] [ES+ MS] m/z 279 (MH^+).

[0420] 중간체 52-55는 브로모 화합물을 표 5에 나타난 것으로 대체하지만 중간체 51에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

Int.	구조	출발 물질	물리적 데이터
52		 콤비 블록스	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.92 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.85-8.75 (m, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.39-3.78 (m, 3H), 3.48-3.04 (m, 2H), 2.57-2.37 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 9H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 347 (MH ⁺).
53		 알파-에이사	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.71 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.21 (br t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.70 (br d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.54-1.44 (m, 9H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 347 (MH ⁺).
54		 콤비 블록스	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.24 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 3H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.71 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 314 (MH ⁺).
55		 콤비 블록스	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.18 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.19-3.99 (m, 2H), 3.21 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 297 (MH ⁺).
55a		 에나민	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.27 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.19 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.75 (brs, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 313 (MH ⁺).

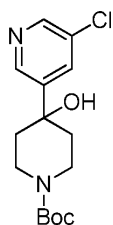
[0421]

[0422]

표 5

[0423]

중간체 56: tert-부틸 4-(5-클로로피리딘-3-일)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트



[0424]

[0425]

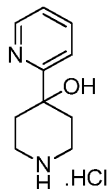
THF (30 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (VASUDHA 화학물질, 3.0 g, 15.056 mmol) 및 3-브로모-5-클로로피리딘 (콤비 블록스, 2.89 g, 15.056 mmol)의 교반 용액에 n-부틸 리튬 (헥산 중 1.6 M) (하이 캄, 9.4 mL, 15.056 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 (50 mL)으로 채우고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, (anh) Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정

제하여 표제 화합물 (2.0 g, 40%)을 갈색 농후한 액체로서 수득하였다.

[0426] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.22 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0427] [ES+ MS] m/z 313 (MH^+).

[0428] 중간체 57: 4-(피리딘-2-일)피페리딘-4-올 히드로클로라이드



[0429]

[0430] EtOAc (7 mL) 중 중간체 51 (750 mg, 3.493 mmol)에 0℃에서 EtOAc 중 4M HCl의 용액 (하이켄, 7 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물이 26℃가 되게 하고, 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (550 mg, 39%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0431] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.29-8.93 (m, 2H), 8.64 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.82 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 3.33-3.09 (m, 4H), 2.46-2.34 (m, 2H), 1.82 (br d, J = 14.3 Hz, 2H).

[0432] [ES+ MS] m/z 179 (MH^+).

[0433] 중간체 58-61은 중간체 51을 표 6에 나타난 것으로 대체하지만 중간체 57에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

Int.	구조	출발 Int.	물리적 데이터
58	 각주 a) 참조	52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9.18-9.01 (m, 3H), 9.00-8.88 (m, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.30-3.04 (m, 4H), 2.41-2.28 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 247 (MH ⁺).
59	 각주 b) 참조	53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9.32-9.00 (m, 2H), 8.79 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.30-3.05 (m, 4H), 2.40-2.3 (m, 2H), 1.78 (br d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 247 (MH ⁺).
60	 각주 a) 참조	54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9.38 (br d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.37-2.94 (m, 4H), 2.36-2.20 (m, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 214 (MH ⁺).
61	 각주 a) 참조	55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9.44 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 3.30-3.07 (m, 4H), 2.41-2.27 (m, 2H), 1.78 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 197 (MH ⁺).

[0434]

[0435]

표 6

[0436]

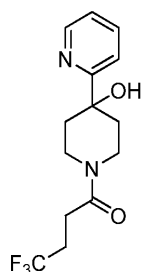
a) 디에틸 에테르로 세척하여 정제함

[0437]

b) *n*-펜탄으로 세척하여 정제함.

[0438]

중간체 62: 4,4,4-트리플루오로-1-(4-히드록시-4-(피리딘-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온



[0439]

[0440]

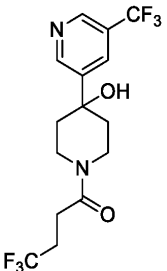
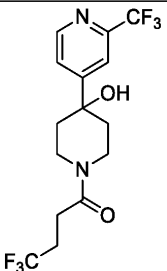
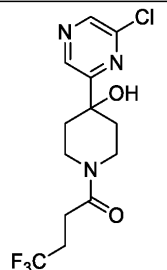
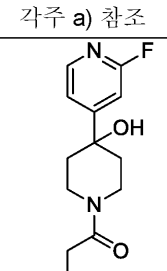
DMF 중 중간체 57 (550 mg, 2.570 mmol), EDC.HCl (실버리(SILVERY), 1.22 g, 6.425 mmol) 및 4,4,4-트리플루오로부탄산 (매트릭스(MATRIX), 437 mg, 3.084 mmol)의 용액에 27°C에서 DMAP (아브라, 940 mg, 7.710 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 26°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, (anh) NaSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 석유

에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (450 mg, 53.69%)을 연황색 액체로서 수득하였다.

[0441] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.26-3.07 (m, 1H), 2.67-2.48 (m, 4H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 2H).

[0442] [ES+ MS] m/z 303 (MH^+).

[0443] 중간체 63-66은 중간체 57을 표 7에 나타낸 것으로 대체하지만 중간체 62에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

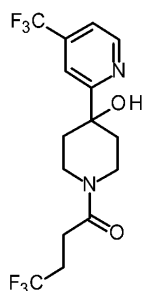
Int.	구조	출발 Int.	물리적 데이터
63		58	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.73-2.41 (m, 4H), 2.12-1.81 (m, 4H). [ES+ MS] m/z 371 (MH^+).
64		59	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.66 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.74-2.46 (m, 4H), 2.14-1.73 (m, 5H). [ES+ MS] m/z 371 (MH^+).
65	 각주 a) 참조	60	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 4.75-4.59 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.72-2.45 (m, 4H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 338 (MH^+).
66		61	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.79 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.72-2.40 (m, 4H), 2.07-1.87 (m, 2H), 1.79 (t, J = 17.0 Hz, 2H). [ES+ MS] m/z 321 (MH^+).

[0444]

[0445] 표 7

[0446] a) 정제 없이 후속 단계에 사용함

[0447] 중간체 66a: tert-부틸 4-히드록시-4-[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]피페리딘-1-카르복실레이트



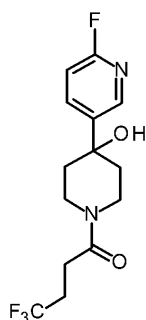
[0448]

[0449] 무수 DCM (3 mL) 중 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘 (플루오로캠, 139 μ L, 1.12 mmol)의 용액을 아르곤 하에 -78°C 에서 냉각시켰다. 이어서, 헥산 중 n-Buli 2.5 M (0.450 mL, 1.12 mmol)을 적가하고, 생성된 오렌지색 용액을 -78°C 에서 30분 동안 교반하였다. 무수 DCM (1.5 mL + 1.5 mL 세정액) 중 중간체 2 (250 mg, 1.12 mmol)를 -78°C 에서 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. (LCMS 모니터링). 반응물을 포화 NH_4Cl 용액 (15 mL)으로 킨칭하고, DCM으로 추출하고, 유기 상을 염수 (25 mL)로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 정제용 HPLC (ACN/ H_2O / HCOOH , 10/90에서 100/0, 32분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (111 mg, 27%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0450] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz; 1.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, J = 12.8 Hz, 2.5 Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, J = 12.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.72 (brt, J = 12.1 Hz, 2H).

[0451] [ES+ MS] m/z 371 (MH^+).

[0452] 중간체 66b: tert-부틸 4-히드록시-4-[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]피페리딘-1-카르복실레이트



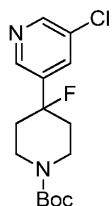
[0453]

[0454] 중간체 66b는 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 5-브로모-2-플루오로-피리딘 (플루오로캠)으로 대체하여 중간체 66a에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0455] ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.28-8.27 (m, 1H), 7.96-7.89 (m, 1 H), 6.95-6.90 (m, 1 H), 4.51-4.45 (m, 1 H), 3.77-3.71 (m, 1 H), 3.63-3.53 (m, 1 H), 3.32 (s, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.64-2.39 (m, 4 H), 1.97-1.5 (m, 4H).

[0456] [ES+ MS] m/z 321 (MH^+).

[0457] 중간체 67: tert-부틸 4-(5-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트



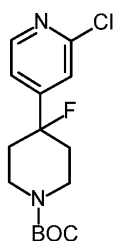
[0458]

[0459] DCM (27 mL) 중 중간체 56 (1.5 g, 4.796 mmol)의 용액에 DCM (3 mL) 중 DAST (알파-에이사, 0.628 mL, 4.796 mmol)의 용액을 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물이 0℃가 되도록 하고, 동일한 온도에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 (200 mL)으로 켄칭하고, DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 (anh) Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (800 mg, 63%)을 무색 농후한 액체로서 수득하였다.

[0460] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.08-1.85 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

[0461] [ES+ MS] m/z 315 (MH⁺).

[0462] 중간체 67a: tert-부틸 4-(2-클로로-4-피리딜)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트



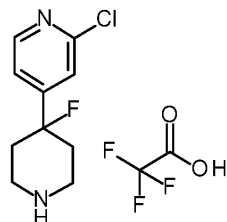
[0463]

[0464] 중간체 67a는 중간체 56을 중간체 55a로 대체하여 중간체 67에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0465] ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 4.13 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.06-1.81 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

[0466] [ES+ MS] m/z 315 (MH⁺).

[0467] 중간체 67b: 2-클로로-4-(4-플루오로-4-피페리딜)피리딘; 2,2,2-트리플루오로아세트산

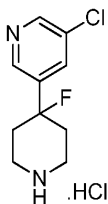


[0468]

[0469] 중간체 67a (22.0 mg, 0.07 mmol)를 DCM (1.0 mL) 중에 용해시켰다. 50:50 DCM/TFA (0.2 mL)의 용액을 실온에서 천천히 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물 (23 mg, 100%)을 회백색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 사용하기에 충분히 순수하다고 판단하였다.

[0470] [ES+ MS] m/z 215 (MH⁺).

[0471] 중간체 68: 3-클로로-5-(4-플루오로피페리딘-4-일)피리딘 히드로클로라이드



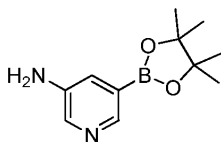
[0472]

[0473] EtOAc (8 mL) 중 중간체 67 (800 mg, 2.541 mmol)에 0℃에서 EtOAc 중 4M HCl의 용액 (시맥스 파인 케미칼스, 8 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 26℃로 가온되도록 하고, 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (3 x 10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (650 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0474] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.64 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.74-8.60 (m, 2H), 7.97 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H).

[0475] [ES+ MS] m/z 215 ($\text{MH}^+ - \text{HCl}$).

[0476] 중간체 69: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-아민

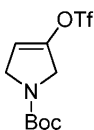


[0477]

[0478] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 5-브로모피리딘-3-아민 (맨체스터 오가닉스(MANCHESTER ORGANICS), 1 g, 5.78 mmol)의 교반 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (알파-에이사, 1.46 g, 5.78 mmol), 아세트산칼륨 (아브라, 1.1 g, 11.56 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (알파-에이사, 200 mg, 0.289 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 27℃로 냉각시키고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0479] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 8.22-8.13 (m, 1H), 8.10-7.95 (m, 1H), 7.36 (br s, 2H), 1.27 (s, 12H).

[0480] 중간체 70: tert-부틸 3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트

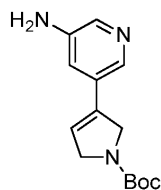


[0481]

[0482] THF (10 mL) 중 tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (COM ACCERA CHEMBIO, 500 mg, 2.699 mmol) 및 N-페닐비스(트리플루오로메탄술포나미드) (콤비 블록스, 1.9 g, 5.398 mmol)의 용액에 NaHMDS (THF 중 1M) (하이캠, 5.39 mL, 5.398 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 27℃가 되도록 하고, 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 (20 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, (anh) Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (800 mg)을 연황색 액체로서 수득하였다.

[0483] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.01-6.94 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0484] 중간체 71: tert-부틸 3-(5-아미노피리딘-3-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트

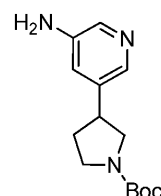


[0485]

[0486] 1,4-디옥산 중 중간체 69 (반응 혼합물)의 교반 용액에 중간체 70 (800 mg, 2.521 mmol), 탄산세슘 (알파-에이사, 7.4 g, 22.692 mmol) 및 물 (3.0 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 이어서, Pd(PPh₃)₄ (알파-에이사, 200 mg, 0.176 mmol)를 27℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (300 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0487] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.13-8.04 (m, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 1H), 6.24-6.12 (m, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 4.37-4.23 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 262 (MH⁺).

[0488] 중간체 72: tert-부틸 3-(5-아미노피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실레이트



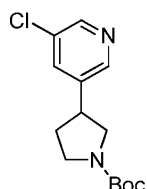
[0489]

[0490] MeOH (10 mL) 중 중간체 71 (300 mg, 1.148 mmol)의 용액에 27℃에서 10% Pd/C (힌더스탄, 150 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 (풍선 압력) 하에 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (300 mg)을 연황색 농후한 액체로서 수득하였다.

[0491] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 3.90-3.50 (m, 2H), 3.48-3.24 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0492] [ES+ MS] m/z 264 (MH⁺).

[0493] 중간체 73: tert-부틸 3-(5-클로로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실레이트

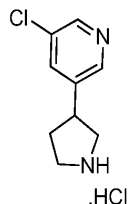


[0494]

[0495] ACN (5 mL) 중 중간체 72 (300 mg, 1.139 mmol)의 용액에 염화구리(II) (알파-에이사, 230 mg, 1.708 mmol)를 27℃에서 조금씩 첨가하고, 동일한 온도에서 20분 동안 교반하였다. 이소아밀 니트라이트 (RNR, 0.25 mL, 1.708 mmol)를 27℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 65℃로 가열하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수 (20 mL)로 쿨링하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, (anh) Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (160 mg, 49%)을 연황색 농후한 액체로서 수득하였다.

[0496] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.93-3.52 (m, 2H), 3.51-3.24 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). [ES+ MS] m/z 283 (MH^+).

[0497] 중간체 74: 3-클로로-5-(피롤리딘-3-일)피리딘 히드로클로라이드



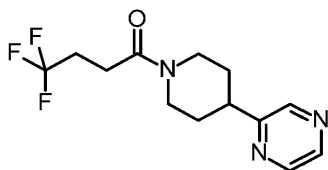
[0498]

[0499] EtOAc (2 mL) 중 중간체 73 (160 mg, 0.566 mmol)에 0℃에서 EtOAc 중 4M HCl의 용액 (시맥스 파인 케미칼스, 2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 27℃가 되도록 하고, 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (120 mg)을 갈색 농후한 액체로서 수득하였다.

[0500] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.66 (br s, 2H), 8.64-8.55 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 3.68-3.50 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.28-3.09 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 1H).

[0501] [ES+ MS] m/z 183 (MH^+).

[0502] 참조 실시예 1: 4,4,4-트리플루오로-1-(4-피라진-2-일-1-피페리딜)부탄-1-온



[0503]

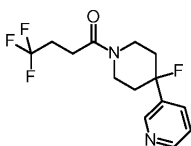
[0504] 클로로포름 (3.4 mL) 중 2-(4-피페리딜)피라진 디히드로클로라이드 (엔아민, 397.5 mg, 1.68 mmol) 및 DMAP (시그마-알드리치, 422.7 mg, 3.46 mmol)의 용액에 중간체 1 (399.3 mg, 1.64 mmol)을 첨가하였다. 용액을 마이크로웨이브 조사에 100℃에서 15분 동안 노출시켰다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3 의 포화 용액 (x2)으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, (anh) MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (움니스퍼 C18 칼럼, 10 μm , 41 x 250 mm) 구배 15분 10%에서 100% ACN / H_2O (0.1% 포름산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (353.3 mg, 74.9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0505] ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.48-8.47 (m, 2H), 8.41-8.39 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.87-1.65 (m, 2H).

[0506] [ES+ MS] m/z 288 (MH^+).

[0507] 실시예 2

[0508] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-플루오로-4-(3-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온



[0509]

[0510] 실시예 2는 2-(4-피페리딜)피라진 디히드로클로라이드를 3-(4-플루오로-4-피페리딜)피리딘 디히드로클로라이드

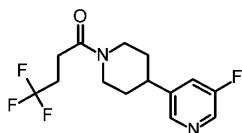
(엔아민, 0.38 mmol)로 대체하여 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0511] ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.63-8.62 (m, 1H), 8.57-8.54 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.67-2.45 (m, 4H), 2.14-1.86 (m, 4H).

[0512] [ES+ MS] m/z 305 (MH^+).

[0513] 실시예 3

[0514] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(5-플루오로-3-피리딜)-1-피페리딘]부탄-1-온



[0515]

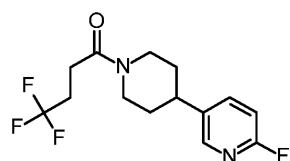
[0516] 밀봉된 튜브를 아르곤으로 재충전하고, 탈기된 1,4-디옥산 (4 mL)을 첨가하였다. 이어서, 중간체 3 (1.1 g, 2.7 mmol), (5-플루오로-3-피리딜)보론산 (엔아민, 575.0 mg, 4.08 mmol) 및 Cs_2CO_3 (시그마-알드리치, 1.35 g, 4.15 mmol)을 첨가하였다. 용액을 마이크로웨이브 조사에 150°C 에서 45분 동안 노출시켰다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 의 포화 용액 (2 mL)으로 킨칭하고, DCM (x3)로 추출하였다. 유기 층을 (anh) MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔에 의해 DCM/MeOH의 선형 구배를 사용하여 정제하여 121.9 mg을 백색 고체로서 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (움니스퍼 C18 칼럼, 10 μ , 41 x 250 mm) 구배 30분 10%에서 100% ACN/ H_2O (0.1% 포름산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (95.0 mg, 11.5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0517] ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.32-8.30 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.71-2.43 (m, 5H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.68-1.51 (m, 2H).

[0518] [ES+ MS] m/z 305 (MH^+).

[0519] 실시예 4

[0520] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(6-플루오로-3-피리딜)-1-피페리딘]부탄-1-온



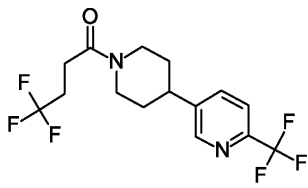
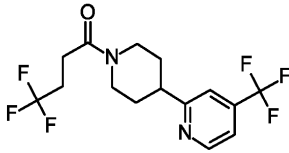
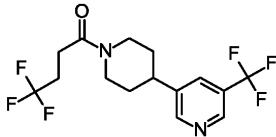
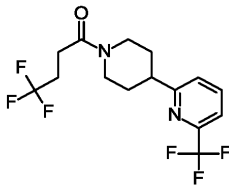
[0521]

[0522] 중간체 16 (121.0 mg, 0.4 mmol)을 MeOH (2 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 포름산암모늄 (시그마-알드리치, 86.9 mg, 1.38 mmol) 및 10% Pd/C (알파-에이사, 44.0 mg, 0.04 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C 에서 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드 상에서 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (움니스퍼 C18 칼럼, 10 μ , 41 x 250 mm) 구배 30분 10%에서 100% ACN/ H_2O (0.1% 포름산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (49.4 mg, 40.1%)을 무색 오일로서 수득하였다.

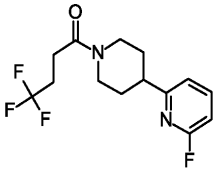
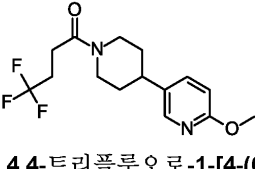
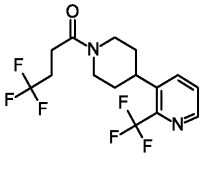
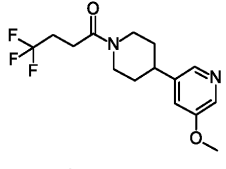
[0523] ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.06-8.04 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.70-2.43 (m, 5H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 1H).

[0524] [ES+ MS] m/z 305 (MH^+).

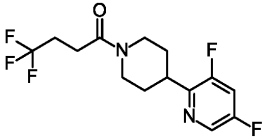
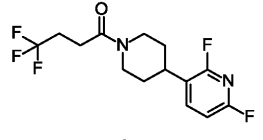
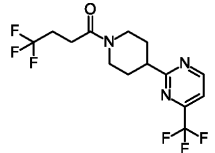
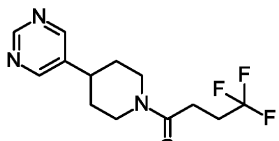
[0525] 실시예 5-16은 중간체 16을 표 8에 나타난 것으로 대체하여 실시예 4에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 프로토콜 및 정제 단계에서의 변형이 또한 나타내어진다.

Ex.	구조	Int.	물리적 데이터
5	 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온 각주 a) 및 d) 참조	17 1.97 mmol	¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 8.60-8.59 (m, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.73-2.43 (m, 5H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 355 (MH⁺).
6	 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온 각주 a) 및 d) 참조	18 1.96 mmol	¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 8.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.65-2.43 (m, 4H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.87-1.65 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 355 (MH⁺).
7	 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온 각주 a) 및 d) 참조	19 1.74 mmol	¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 8.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.72-2.43 (m, 5H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 355 (MH⁺).
8	 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온 각주 a) 및 d) 참조	20 1.57 mmol	¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 7.86-7.81 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 12.9, 2.7 Hz, 1H), 2.65-2.43 (m, 4H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 355 (MH⁺).

[0526]

9	 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(6-플루오로-2-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온 각주 a) 및 d) 참조	21 1.82 mmol	¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 7.77-7.69 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.72-2.41 (m, 5H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 305 (MH⁺).
10	 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(6-메톡시-3-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온 각주 a) 및 d) 참조	22 2.07 mmol	¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 8.01-7.99 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.88 (s), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.78-2.43 (m, 6H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 317 (MH⁺).
11	 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[2-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]부탄-1-온 각주 b) 및 d) 참조	23 1.54 mmol	¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 8.52-8.50 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 2H), 2.72-2.43 (m, 5H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 355 (MH⁺).
12	 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(5-메톡시-3-피리딜)-1-피페리딜]부탄-1-온 각주 a) 및 e) 참조	24 1.86 mmol	¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.69-2.43 (m, 5H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 317 (MH⁺).

[0527]

13	 1-[4-(3,5-디플루오로-2-피리딜)-1-피페리딜]-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-온 각주 c) 및 e) 참조	25 1.32 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 8.26 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.32-3.14 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.64-2.42 (m, 4H), 1.96-1.68 (m, 4H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 317 (MH ⁺).
14	 1-[4-(2,6-디플루오로-3-피리딜)-1-피페리딜]-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-온 각주 c) 및 e) 참조	26 1.95 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 7.77-7.68 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 4.79-4.71 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.71-2.42 (m, 5H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 323 (MH ⁺).
Ref. Ex. 15	 4,4,4-트리플루오로-1-[4-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1-피페리딜]부탄-1-온 각주 a) 및 d) 참조	27 2.30 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 8.95 (d, <i>J</i> = 4.97 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.01 Hz, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.64-2.42 (m, 4H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 2H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 356 (MH ⁺).
Ref. Ex. 16	 4,4,4-트리플루오로-1-(4-피리미딘-5-일-1-피페리딜)부탄-1-온 각주 f) 참조	33 0.53 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 9.06 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.71-2.42 (m, 5H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 2H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 288 (MH ⁺).

[0528]

[0529] 표 8

[0530] a) 반응 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 가열함

[0531] b) 반응 혼합물을 65℃에서 1시간 30분 동안 가열함

[0532] c) 반응 혼합물을 65℃에서 30분 동안 가열함

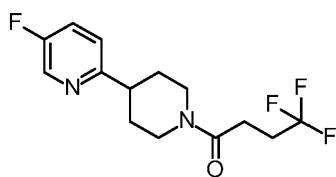
[0533] d) 잔류물을 정제용 HPLC (옵티스퍼 C18 칼럼, 10 μ, 41 x 250 mm) 구배 30분 10%에서 100% ACN /H₂O (0.1% 포름산)에 의해 정제함

[0534] e) 잔류물을 정제용 HPLC (옵티스퍼 C18 칼럼, 10 μ, 41 x 250 mm) 구배 35분 10%에서 100% ACN /H₂O (0.1% 포름산)에 의해 정제함

[0535] f) 반응 혼합물을 환류 하에 6시간 동안 가열함

[0536] 실시예 17

[0537] 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(5-플루오로-2-피리딜)-1-피페리딘]부탄-1-온



[0538]

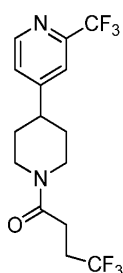
[0539] 중간체 34 (150 mg, 0.49 mmol)를 MeOH (1 mL)에 이어서 포름산암모늄 (시그마-알드리치, 94 mg, 1.49 mmol) 중에 용해시키고, 10% Pd/C (알파-에이사, 53 mg, 0.05 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 6시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 출발 물질이 남아서, 포름산암모늄 (시그마-알드리치, 94 mg, 1.49 mmol) 및 10% Pd/C (알파-에이사, 53 mg, 0.05 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 환류 하에 6시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 증발시켜 갈색 오일을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (옴니스퍼 C18 칼럼, 10 μ , 41 x 250 mm) 구배 19분 10%에서 100% ACN/H₂O (0.1% 포름산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (95 mg, 62%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0540] ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 5H), 2.58-2.45 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H).

[0541] [ES+ MS] m/z 305 (MH⁺).

[0542] 실시예 18

[0543] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온



[0544]

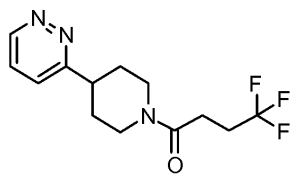
[0545] MeOH (750 mL) 중 중간체 36 (75 g, 212.904 mmol)의 용액에 27°C에서 10% Pd/C (힌더스탄, 22.5 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 (30 psi) 하에 동일한 온도에서 파르 진탕기 내에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응의 완결시, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH (4 x 50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 100-200 메쉬)에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배로 용리시키면서 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (55 g, 73%)을 연황색 농후한 액체로서 수득하였다.

[0546] 주: 반응물을 20 g x 3 및 15 g x 1로서 다수 배치에서 수행하였다.

[0547] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.69-8.64 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.75-2.47 (m, 5H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H).

[0548] [ES+ MS] m/z 355 (MH⁺).

[0549] 참조 실시예 19: 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(피리다진-3-일)피페리딘-1-일]부탄-1-온



[0550]

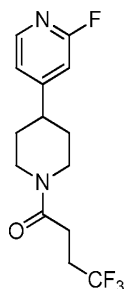
[0551] 중간체 35 (44.5 mg, 0.16 mmol)를 EtOH (5 ml) 중에 용해시키고, 이어서 Pd/C 10% (10 mg)를 첨가하고, 혼합물을 H₂ 하에 주위 압력에서 5시간 동안 교반하였다. UPLC에 의한 모니터링은 목적 생성물의 형성을 나타내었다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발시키고, 생성된 조 물질을 정제용 LCMS에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.5 mg, 19%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0552] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.04-9.14 (m, 1H), 7.57-7.69 (m, 2H), 4.45-4.63 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.43-2.79 (m, 5H), 1.85-1.98 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H).

[0553] [ES+ MS] m/z 288 (MH⁺).

[0554] 실시예 20

[0555] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-플루오로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온



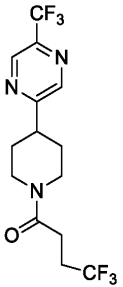
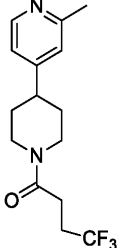
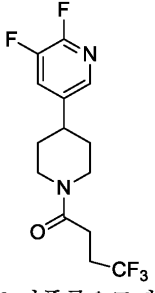
[0556]

[0557] MeOH (5 mL) 및 10% Pd/C (힌더스탄, 350 mg) 중 중간체 41 (350 mg, 1.158 mmol)에 26℃에서 용해된 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 26℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (키넥스 C18 칼럼, 5 μ, 30 x 150 mm) 구매 13분 10%에서 100% ACN/암모늄 중탄산염 (10 mM 수성 용액)에 의해 정제하여 표제 화합물 (173 mg, 52%)을 수득하였다.

[0558] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.75-2.41 (m, 5H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H).

[0559] [ES+ MS] m/z 305 (MH⁺).

[0560] 실시예 21-24는 중간체 41을 표 9에 나타난 것으로 대체하여 실시예 20에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 정제 단계에서의 변형이 또한 나타내어진다.

Ex.	구조	Int.	물리적 데이터
Ref Ex.21	 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 각주 a) 참조	40 0.849 mmol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.88 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.67-2.47 (m, 4H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.95-1.74 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 356 (MH ⁺).
22	 TB110 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(2-메틸피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 각주 b) 참조	42 1.34 mmol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.78-2.47 (m, 9H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 301 (MH ⁺).
23	 1-(4-(5,6-디플루오로피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온 각주 c) 참조	43 0.999 mmol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.85 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.74-2.44 (m, 5H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 323 (MH ⁺).

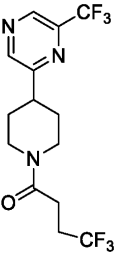
24	 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 각주 d) 참조	44 1.416 mmol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.67-2.48 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.95-1.74 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 356 (MH ⁺).
----	---	-------------------------	--

표 9

a) 정제용 HPLC (크로마실 칼럼, 10 μ, 21.2 x 250 mm) 구배 16분 20%에서 100% ACN/중탄산암모늄 (10 mM 수용액)에 의해 정제함.

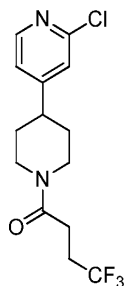
[0565] b) 정제용 HPLC (키네텍스 C-8 칼럼, 5 μ , 30 x 150 mm) 구배 14분 10%에서 100% ACN/중탄산암모늄 (10 mM 수성용액)에 의해 정제함.

[0566] c) 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 실리카 크로마토그래피 칼럼에 이어서 정제용 HPLC (선파이어 C18 칼럼, 5 μ , 19 x 150 mm) 구배 15분 10%에서 100% ACN/중탄산암모늄 (10 mM 수성 용액)에 의해 정제함.

[0567] d) 정제용 HPLC (크로마실 C18 칼럼, 5 μ , 25 x 250 mm) 구배 15분 40%에서 100% ACN/중탄산암모늄 (10 mM 수성용액)에 의해 정제함.

[0568] 실시예 25

[0569] 1-(4-(2-클로로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온



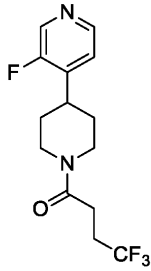
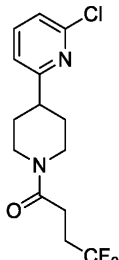
[0570]

[0571] 중간체 37 (370 mg, 1.16 mmol)의 용액을 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고, 산화백금 (힌더스탄, 35 mg)을 26°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 26°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배에 이어서 정제용 HPLC (키네텍스 C18 칼럼, 5 μ , 30 x 150 mm) 구배 13분 10%에서 100% ACN/암모늄 중탄산염 (10 mM 수성 용액)을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (115 mg, 30%)을 수득하였다.

[0572] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.71-2.46 (m, 5H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H).

[0573] [ES+ MS] m/z 321 (MH^+).

[0574] 실시예 26-27은 중간체 37을 표 10에 나타난 것으로 대체하여 실시예 25에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 정제 단계에서의 변형이 또한 나타내어진다.

Ex.	구조	Int.	물리적 데이터
26	 4,4,4-트리플루오로-1-(4-(3-플루오로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 각주 a) 참조	38 0.86 mmol	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.51-8.28 (m, 2H), 7.16-7.01 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.28-3.01 (m, 2H), 2.77-2.36 (m, 5H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 305 (MH⁺).
27	 1-(4-(6-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온 각주 b) 참조	39 0.878 mmol	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.64-2.40 (m, 4H), 2.12-1.88 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 321 (MH⁺).

[0575]

[0576]

표 10

[0577]

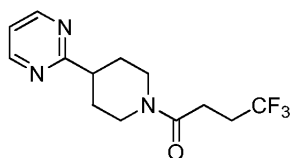
a) 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 정제함.

[0578]

b) 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 실리카 크로마토그래피 칼럼에 이어서 정제용 HPLC (아틀란티스 T3 칼럼, 5 μ, 19 x 250 mm) 구배 15분 10%에서 100% ACN/H₂O (0.1% 포름산)에 의해 정제함

[0579]

참조 실시예 28: 4,4,4-트리플루오로-1-[4-(피리미딘-2-일)피페리딘-1-일]부탄-1-온



[0580]

[0581]

DMF (15 mL) 중 EDC.HCl (알파-에이사, 340 mg, 1.77 mmol), TEA (알파-에이사, 0.25 mL, 1.77 mmol), HOBt (알드리치, 240 mg, 1.77 mmol), 중간체 30 (295.3 mg, 1.48 mmol) 및 4,4,4-트리플루오로부티르산 (알파-에이사, 252 mg, 1.77 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 NaHCO₃ 포화 용액으로 세척하고, EtOAc을 첨가하고, 2상을 분리하고, 수성 상을 추가로 EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기 층을 (anh) Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 이와 같이 수득된 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (Si 스텝 50, CyHex/EtOAc 1/1에서 0/10에 이어서 DCM/MeOH 8/2)에 의해 정제하여 표제 화합물 (141 mg, 33%)을 백색 고체로서 수득하였다.

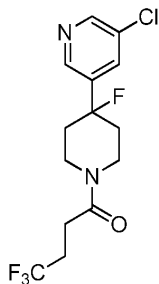
[0582]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.75 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H). [ES+ MS] m/z 288 (MH⁺).

[0583]

실시예 29

[0584] 1-(4-(5-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온



[0585]

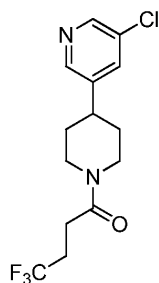
[0586] DMF (20 mL) 중 중간체 68 (650 mg, 2.588 mmol), 4,4,4-트리플루오로부탄산 (매트릭스, 550 mg, 3.882 mmol) 의 용액에 0℃에서 DMAP (아브라, 940 mg, 7.765 mmol) 및 EDC.HCl (아쉬바르샤, 1.23 g, 6.471 mmol)을 첨가 하였다. 생성된 반응 혼합물을 26℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 빙냉수 (50 mL)로 켄 칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1N HCl 용액 (50 mL) 및 차가운 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 (anh) Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (400 mg, 45%)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0587] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51-8.45 (m, 1H), 7.71 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.82-4.66 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.71-2.47 (m, 4H), 2.18-1.86 (m, 4H).

[0588] [ES+ MS] m/z 339 (MH⁺).

[0589] 실시예 30

[0590] 1-(4-(5-클로로피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온



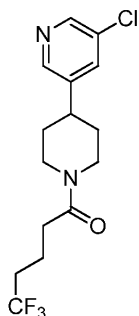
[0591]

[0592] 실시예 30을 중간체 68을 중간체 49 (343.34 mmol)로 대체하지만 실시예 29에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (59.47 g, 54%)을 수득하였다.

[0593] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42-8.31 (m, 1H), 7.50 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.89-4.73 (m, 1H), 3.99 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.74-2.44 (m, 5H), 1.95 (t, J = 14.3 Hz, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H). [ES+MS] m/z 321 (MH⁺).

[0594] 실시예 31

[0595] 1-(4-(5-클로로피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-5,5,5-트리플루오로펜탄-1-온



[0596]

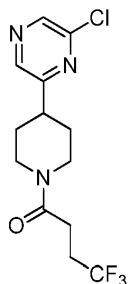
[0597] 실시예 31은 4,4,4-트리플루오로부탄산을 5,5,5-트리플루오로펜탄산 (오크우드(OAKWOOD), 10.7082 mmol)으로 대체하여 실시예 30에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (루나 C18 칼럼, 5 μ , 21.2 x 250 mm) 구배 12.7분 10%에서 100% ACN/암모늄 중탄산염 (10 mM 수성 용액)에 의해 정제하여 표제 화합물 (85 mg, 37%)을 갈색 검로서 수득하였다.

[0598] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.82 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.98 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.25-3.06 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31-2.13 (m, 2H), 2.03-1.83 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 2H).

[0599] [ES+ MS] m/z 335 (MH^+).

[0600] 실시예 32

[0601] 1-(4-(6-클로로피리딘-2-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온



[0602]

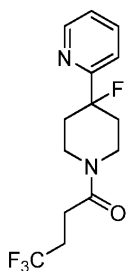
[0603] ACN (8 mL) 중 중간체 50 (400 mg, 1.324 mmol)의 용액에 이소펜틸 니트라이트 (RNR, 233 mg, 1.987 mmol)를 27°C에 적가한 다음, 염화구리 (II) (알파-에이사, 267 mg, 1.987 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C로 가열하고, 동일한 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 물 (50 mL)을 여과물에 첨가하고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 (anh) Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (크로마실 C18 칼럼, 10 μ , 25 x 150 mm) 구배 18분 40%에서 100% ACN/암모늄 중탄산염 (10 mM 수성 용액)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 4%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0604] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.65 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.52 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.99 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.21-3.03 (m, 2H), 2.76-2.60 (m, 3H), 2.59-2.51 (m, 2H), 1.88 (br s, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 1H).

[0605] [ES+ MS] m/z 322 (MH^+).

[0606] 실시예 33

[0607] 4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(피리딘-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온



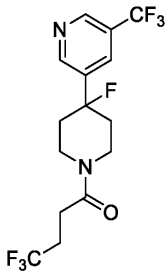
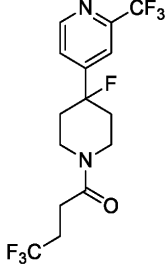
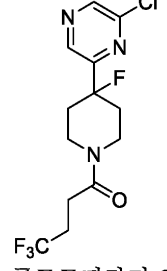
[0608]

[0609] DCM (5 mL) 중 중간체 62 (400 mg, 1.323 mmol)를 DCM (5 mL) 중 DAST (알파-에이사, 213 mg, 1.587 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 27℃로 가온되도록 하고, 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 (30 mL)으로 희석하고, DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (30 mL)으로 세척하고, (anh) Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (160 mg, 31.68%)을 무색 액체로서 수득하였다.

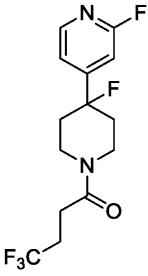
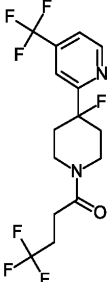
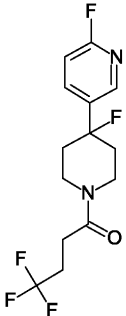
[0610] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.60-8.51 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 4.79-4.58 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 1H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.70-2.10 (m, 6H), 2.05-1.84 (m, 2H).

[0611] [ES+ MS] m/z 305 (MH⁺).

[0612] 실시예 34-37, 39 및 40은 중간체 62를 표 11에 나타난 것으로 대체하여 실시예 33에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

Ex.	구조	Int.	물리적 데이터
34	 4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(5-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	63 18.90 mmol	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.90-8.86 (m, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 4.82-4.67 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 1H), 3.68-3.49 (m, 1H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.77-2.46 (m, 4H), 2.20-2.05 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 1H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 373 (MH⁺).
35	 4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	64 0.81 mmol	¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.76 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 4.74 (br d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.88 (br d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.67-3.48 (m, 1H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.72-2.40 (m, 4H), 2.09-1.85 (m, 4H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 373 (MH⁺).
36	 1-(4-(6-클로로피라진-2-일)-4-플루오로-4-(2-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온	65 1.184 mmol	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.80-8.76 (m, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 4.78-4.60 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.72-2.45 (m, 4H), 2.41-2.11 (m, 2H), 2.00 (q, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H). [ES+ MS] <i>m/z</i> 340 (MH⁺).

[0613]

37	 4,4,4-트리플루오로-1-(4-플루오로-4-(2-플루오로피리딘-4-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	66 1.875 mmol	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.27-8.23 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 4.72 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.71-2.44 (m, 4H), 2.15-1.81 (m, 4H). [ES+ MS] m/z 323 (MH⁺).
39	 4,4,4-트리플루오로-1-[4-플루오로-4-(4-(4,4,4-트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딘]부탄-1-온	66a 0.24 mmol	¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.70-2.47 (m, 4H), 2.47-2.12 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 373 (MH⁺).
40	 4,4,4-트리플루오로-1-[4-플루오로-4-(4-(4,4,4-트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1-피페리딘]부탄-1-온	66b 0.15 mmol	¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 8.20-8.29 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 6.99-7.95 (m, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.69-2.44 (m, 4H), 2.12-1.84 (m, 4H). [ES+ MS] m/z 323 (MH⁺).

[0614]

[0615]

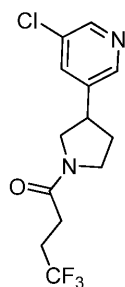
표 11

[0616]

실시예 38

[0617]

1-(3-(5-클로로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온



[0618]

[0619]

DCM(2 mL) 중 4,4,4-트리플루오로부탄산 (오크우드 케미칼스(OAKWOOD CHEMICALS), 116 mg, 0.821 mmol)의 용액에 촉매량의 DMF에 이어서 옥살릴 클로라이드 (아브라, 0.056 mL, 0.657 mmol)를 27℃에서 적가하고, 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 5℃에서 포화 중탄산나트륨 용액 (2 mL) 및 EtOAc (2 mL)

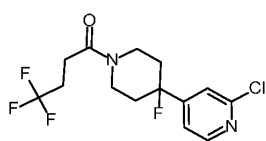
의 혼합물 중 중간체 74 (120 mg, 0.548 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 27°C가 되도록 하고, 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 (5 mL)으로 켄칭하고, DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 (anh) Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc의 선형 구배를 사용하여 실리카 크로마토그래피 칼럼에 의해 정제하여 표제 화합물 (75 mg)을 수득하였으며, 이를 다시 정제용 HPLC (엑스브리지 C18 칼럼, 5 μ , 4.6 x 250 mm) 구배 18분 10%에서 98% ACN/중탄산암모늄 (10 mM 수성 용액)에 의해 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 21%)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0620] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.52-8.47 (m, 1H), 8.42-8.39 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 4.14-3.65 (m, 2H), 3.64-3.32 (m, 3H), 2.65-2.31 (m, 5H), 2.21-1.95 (m, 1H).

[0621] [ES+ MS] m/z 307 (MH⁺).

[0622] 실시예 41

[0623] 1-[4-(2-클로로-4-피리딜)-4-플루오로-1-피페리딘]-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-온



[0624]

[0625] 실시예 41은 2-(4-피페리딘)피라진 디히드로클로라이드를 중간체 67b로 대체하여 실시예 2에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0626] ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 4.74-4.62 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.60-2.46 (²H), 2.08-1.99 (²H), 1.99-1.81 (m, 2H).

[0627] [ES+ MS] m/z 339 (MH⁺).

[0628] 생물학적 활성

[0629] 검정 1

[0630] 설치류 비교 데이터

[0631] 하기 프로토콜을 사용하여 래트에서 경구 생체이용률 (F%)을 결정하며, 그의 값은 하기 표 12에 보고된다.

[0632] 수컷 SD 래트 (n=3마리 / 화합물 / 경로)를 단일 정맥내 및 경구 용량 PK 연구에 사용하였다. 화합물을 용액 (제제: 5% DMSO: 염수 중 20% 디메카신; 표적 용량 1 mg/kg)으로서 정맥내 투여 (30분에 걸쳐 주입)하고, 현탁액 (제제: 1% 메틸 셀룰로스; 표적 용량 5 mg/kg)으로서 경구 투여하였다. 투여 후, 혈액 샘플 (25 mL)을 수집하였다. 샘플링 시간은 하기와 같았다:

[0633] 0.25, 0.5 (주입 종료 직전), 0.58, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 5, 7, 및 24시간; n=3마리 래트 (정맥내 주입 투여)

[0634] 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 및 24시간; n=3마리 래트 (경구 위관영양 투여)

[0635] 모든 혈액 샘플을 25 μ L의 물로 희석하고, 분석할 때까지 -80°C에서 저장하였다. 단백질 침전 시에 이어서 LC-MS/MS 분석 방법을 사용하여 래트 혈액 샘플을 각각의 화합물에 대해 분석하였다. 모든 약동학적 파라미터는 윈론린 피닉스 버전 6.3을 사용하여 상이한 혈액 농도-시간 프로파일의 비-구획 분석에 의해 수득하였다.

[0636] 하기 프로토콜을 사용하여 마우스에서 생체내 안전성을 결정하며, 그의 값은 하기 표 12에 보고된다.

[0637] 본 연구에서, 각 화합물의 단일 용량 수준을 적어도 6주령의 6마리의 스위스 (Cr1:CD-1(ICR)) 수컷 마우스에게 투여하였다. 이들을 10 mL/Kg의 투여 부피로 1% 메틸셀룰로스 중 현탁액으로서 7일 동안 1일 1회 경구 투여하였다. 동등한 혈액 노출을 달성하기 위해 각각의 분자에 대한 용량 수준 (mg/kg)을 시험관내 ADME 특성, 이전의 내약성 및 효능 연구, 및 PBPK 예측에 기초하여 선택하였다.

[0638] 화합물 mg/Kg

[0639] WO 2014/096378의 BDM_44751 100

[0640] 실시예 30 50

[0641] 실시예 18 100

[0642] 제1일 및 제7일에 투여한 후 0.5, 1, 3, 7 및 24시간에 화합물-처리 투여된 동물로부터 수집한 혈액 샘플에 대해 독성동태학적 (복합) 평가를 수행하였다. 비-구획 방법을 사용하는 HPLC-MS/MS 방법을 사용하여 전혈 중 화합물의 농도를 결정함으로써 TK 파라미터의 추정치를 획득하였다: 최대 관찰된 화합물 혈액 농도 (Cmax), Cmax 까지의 시간 (Tmax), 및 화합물 혈액 농도-시간 곡선하 면적 (AUC). 임상 관찰 및 체중을 치료 기간 동안 1일 1회 및 부검일에 최종 투여 24시간 후에 기록하였다. 이어서, 동물을 CO₂ 과다노출 및 심장내 천자에 의한 방혈로 희생시켰다. 부검 시, 간을 칭량하고, 광학 및 전자 현미경 검사 분석을 위해 고정제에 보존하기 전에, 유전자 발현 분석을 위해 일부를 동결시켰다. 6마리의 동물 중 3마리를 사용하여 유전자 발현 분석에 의해 연구를 완료하였다. 헤파토타크(HepatoTag)©는 다양한 간 독성 징후 또는 방식에 초점을 맞춘 16개의 하위패널로 이루어지고, 여기서 각각의 서브패널은 택맨 마이크로유체 기술을 사용한 4 내지 18개의 상이한 유전자 mRNA 수준의 측정에 기반한다.

		WO 2014/096378 의 실시예 BDM_44751	실시예 30	실시예 18
생체내 안전성 (마우스)	마우스 간 비대 (%)	65	2	6
	생체내 PPAR 마커 배수 증가	>200	<2	<6
	PK F% (레트, 5mg/kg)	9	77	75

[0643]

[0644] 표 12

[0645] 검정 2

[0646] 에티온아미드 (ETH) 및 실시예 1-41의 조합에 의한 엠. 투베르쿨로시스(*M. tuberculosis*) GFP 균주의 성장 억제
의 측정

[0647] 1. 미코박테리아 재조합 균주의 구축.

[0648] 균주 엠. 투베르쿨로시스(*M. tuberculosis*) H37Rv-GFP. 녹색 형광 단백질을 발현하는 엠. 투베르쿨로시스(*M. tuberculosis*) H37Rv의 재조합 균주 (H37Rv-GFP)를 통합 플라스미드 pNIP48의 형질전환에 의해 획득하였다 (Abadie et al., 2005; Cremer et al., 2002). Ms6 미코박테리오파지로부터 유래된 본 플라스미드에서, GFP 유전자를 강한 미코박테리아 프로모터 pBlaF 하에 클로닝하고, GFP를 구성적으로 발현시켰다. 본 플라스미드는 또한 히그로마이신 내성 유전자를 함유하였다.

[0649] 균주 엠. 투베르쿨로시스(*M. tuberculosis*) W4-E1-GFP (돌연변이체). 엠. 투베르쿨로시스(*M. tuberculosis*) 균주 E1은 에티온아미드-함유 한천 플레이트 (20 µg/ml) 상에서 선택된 베이징 균주 W4의 유도체였다. 이러한 균주는 EthA에 Gly343Ala 돌연변이를 보유한다. W4-E1 균주를 상기 기재된 바와 같이 pNIP48을 사용하여 형질 전환시켜 형광 균주 W4-E1-GFP를 획득하였다.

[0650] 2. 형광 미코박테리아의 성장 및 제조

[0651] -80°C에서 유지된 박테리아 원액을 사용하여 25 cm² 조직-배양 플라스크 내에 올레산-알부민-텍스트로스-카탈라제 (OADC, 디프코(Difco), 미국 메릴랜드주 스팅스) 및 50 µg ml⁻¹ 히그로마이신 (인비트로젠(Invitrogen), 미국 캘리포니아주 칼스배드)이 보충된 미들브룩 7H9 배지 5 ml를 접종하였다. 플라스크를 7일 동안 진탕 없이

37℃에서 인큐베이션하였다. 이어서, 배양물을 0.1의 OD₆₀₀에 도달하도록 신선한 배양 배지로 희석하였다. 배양 플라스크 (75 cm²)에 50 ml의 이 희석된 배양물을 채우고, 이를 진탕 없이 37℃에서 7일 동안 배양하였다.

[0652] 3. 마이크로플레이트 제조

[0653] 에티온아미드 (시그마(Sigma), E6005)를 DMSO 중에 0.1 mg/mL 및 0.8 mg/mL로 희석하고; 분취물을 -20℃에서 동결 저장하였다. 시험-화합물을 DMSO 중에 최종 농도 10 μM로 재현탁시켰다. 에티온아미드 및 시험 화합물을 384-웰 저-부피 폴리프로필렌 플레이트 (코닝(Corning), no. 3672)로 옮기고, 검정 플레이트를 제조하는데 사용하였다. 화합물의 10개의 3배 연속 희석 (전형적으로 30 내지 4.5e-3 μM 범위)을 에코 550 액체 핸들러 (랩사이트(Labcyte))를 사용하여 흑색 그라이너 384-웰 투명 바닥 폴리스티렌 플레이트 (그라이너(Greiner), no 781091) 내로 수행하였다. DMSO 부피는 모든 웰에 걸쳐 농도가 동일 (0.3%)하도록 보충하였다.

[0654] 이어서, 에티온아미드를 에코를 사용하여 384-웰 플레이트로 옮겼다. ETH의 최종 농도는 H37Rv-GFP를 수반하는 검정에 대해 0.1 μg/ml이고, W4-E1-GFP를 수반하는 검정에 대해 0.8 μg/ml였다. 검정 플레이트 내의 DMSO의 최종 양은 각각의 웰에 대해 <1% v/v로 유지하였다.

[0655] 검정 플레이트 내의 대조군은 0.3%의 DMSO (음성 대조군) 및 1 μg/ml의 INH (양성 대조군)를 포함한다. 참조 플레이트는 리팜피신, INH 및 ETH를 30 내지 1.8e-3 μg/ml 범위로 포함하였다 (15점, 2x 희석).

[0656] 검정 플레이트에 첨가될 H37Rv-GFP 또는 W4-E1-GFP의 배양물을 PBS (김코, 14190) 내에서 2회 세척하고, 신선한 배양 배지 (히그로마이신 무함유) 내에 재현탁시키고, 5일 동안 37℃에서 성장시켰다.

[0657] 최종적으로, 배양물을 0.02의 OD₆₀₀ nm으로 희석하고 (히그로마이신을 첨가하지 않은 신선한 배양 배지 사용), 50 μl을 각각의 검정 플레이트로 옮겼다. 검정 플레이트를 37℃에서 5일 동안 인큐베이션하였다. 빅터 3 멀티라벨 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer))에서, exc=485nm/em=535nm을 사용하여 형광 신호를 획득하였다.

[0658] 모든 실시예 화합물을 본질적으로 상기 검정 2에 기재된 절차에 따라 시험하고, 하기에 보고된 활성 값을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0659] EC50_H37Rv는 H37Rv 균주에 대한 에티온아미드 활성을 강화하는 본 발명의 화합물의 능력을 측정하는 한편, EC50_돌연변이체는 본 발명의 화합물이 에티온아미드에 대해 내성인 TB의 균주에 대한 에티온아미드 활성을 강화하는 능력을 측정하였다.

실시에 번호	EC50_H37Rv	EC50_돌연변이체
1 (Ref. Ex.)	++	+
2	+++++	++
3	++++	+
4	++++	+
5	++	+
6	+++++	++++
7	+++++	++++
8	++++	+

[0660]

9	++++	+++
10	++++	++++
11	+	+
12	++	++
13	++++	+++
14	++++	++++
15 (Ref. Ex.)	+	+
16 (Ref. Ex.)	+	+
17	+++++	+
18	+++++	+++++
19 (Ref. Ex.)	+	†
20	+++++	++++
21 (Ref. Ex.)	++	+
22	+++++	++++
23	+++++	++++
24	++++	++
25	+++++	++++
26	++++	++
27	++++	++++
28 (Ref. Ex.)	+	+
29	+++++	+++++
30	+++++	++++
31	++++	+++
32	+++++	++++
33	++++	++++
34	+++++	+++++
35	+++++	+++++
36	++++	+++
37	+++++	+++++
38	+++++	+++++
39	++++	++++
40	++++	++++
41	+++++	+++++

[0661]

[0662] <50 nM = +++++

[0663] ≥50 nM 내지 <250 nM = ++++

[0664] ≥250 nM 내지 <500 nM = +++

[0665] ≥500 nM 내지 <1.0 μM (≥500 nM 내지 <1000 nM) = ++

[0666] ≥1.0 μM 내지 ≤10 μM (≥1000 nM 내지 ≤10,000 nM) = +

[0667] >10 = †

[0668] 특히, 각각의 실시예 2, 3, 4, 6 내지 10, 13, 14, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25 내지 27, 29 내지 35, 37, 38, 39, 40 및 41은 <150 nM의 평균 EC50_H37Rv 및 <1.3 μM의 평균 EC50_돌연변이체를 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0669] 구체적인 예시적인 화합물은 하기에 상술된다.

[0670] 실시예 18은 11 nM의 평균 EC50_H37Rv 및 37 nM의 평균 EC50_돌연변이체를 갖는 것으로 밝혀졌다.

- [0671] 실시예 20은 18 nM의 평균 EC50_H37Rv 및 119 nM의 평균 EC50_돌연변이체를 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0672] 실시예 29는 8 nM의 평균 EC50_H37Rv 및 17 nM의 평균 EC50_돌연변이체를 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0673] 실시예 30은 30 nM의 평균 EC50_H37Rv 및 93 nM의 평균 EC50_돌연변이체를 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0674] 실시예 32는 33 nM의 평균 EC50_H37Rv 및 211 nM의 평균 EC50_돌연변이체를 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0675] 실시예 35는 6 nM의 평균 EC50_H37Rv 및 24 nM의 평균 EC50_돌연변이체를 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0676] 실시예 37은 7 nM의 평균 EC50_H37Rv 및 29 nM의 평균 EC50_돌연변이체를 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0677] 실시예 38은 15 nM의 평균 EC50_H37Rv 및 20 nM의 평균 EC50_돌연변이체를 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0678] 비교를 위해, W02014/096378의 실시예 BDM_70542를 상기 기재된 바와 동일한 검정으로 시험하고, 1.6 μ M, 즉 1600 nM의 EC50_돌연변이체체를 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0679] 검정 3
- [0680] 인간 대식세포 THP-1에서의 시험관내 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) H37Rv 억제 검정 (세포내 검정)
- [0681] 세포내 스크리닝은 인간 대식세포에서 활성인 신규 항-결핵 화합물을 확인하기 위한 타당한 도구이다. 이러한 생체외 검정은 질환을 모방하고 숙주 세포의 바람직한 기여를 고려하는 생리학적 조건을 나타낼 수 있다. (Sorrentino, F. et al. (2016) Antimicrob. Agents Chemother. 60 (1), 640-645.)
- [0682] 절차는 THP-1 감염된 세포를 384 웰 플레이트에 시딩하기 전에, 감염된 대식세포를 40um 세포 스트레이너를 사용한 세척 단계의 최종 단계에서 여과하여 세포 덩어리를 제거하고 단일 세포 현탁액을 수득한 것을 제외하고는, 문헌 [Sorrentino, F. et al. (2016) Antimicrob. Agents Chemother. 60 (1), 640-645 (supplemental material)]에 기재된 바와 같이 수행하였다.
- [0683] 실시예의 화합물을 본질적으로 상기 언급된 검정 (에티온아미드의 부재 하에)에 따라 시험하였다. 데이터는 하기 표에 제공된다.

실시예 번호	IC50 (μM)
2	+++++
3	++++
4	++++
5	+
6	++++
8	++++
9	++++
10	++++
11	+
12	++++
13	++++
17	++++
18	+++++
20	+++++
23	+++++
24	++++
26	++++
27	++++
29	+++++
30	+++++
31	++++
32	+++++
33	+++++
34	+++++
35	+++++
37	+++++
38	+

[0684]

[0685] 50 nM = +++++

[0686] ≥50 nM 내지 <250 nM = ++++

[0687] ≥250 nM 내지 <500 nM = +++

[0688] ≥500 nM 내지 <1.0 μM (≥500 nM 내지 <1000 nM) = ++

[0689] ≥1.0 μM 내지 ≤10 μM (≥1000 nM 내지 ≤10,000 nM) = +

[0690] 구체적인 예시적인 화합물은 하기에 상술된다.

[0691] 실시예 18은 20 nM의 IC50을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0692] 실시예 20은 30 nM의 IC50을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0693] 실시예 29는 2 nM의 IC50을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0694] 실시예 30은 13 nM의 IC50을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0695] 실시예 32는 40 nM의 IC50을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0696] 실시예 35는 4 nM의 IC50을 갖는 것으로 밝혀졌다.

- [0697] 실시예 37은 5 nM의 IC₅₀을 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0698] 실시예 38은 1.26 μ M의 IC₅₀을 갖는 것으로 밝혀졌다.