



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월12일

(11) 등록번호 10-2806779

(24) 등록일자 2025년05월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/08 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) C07D 211/56 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/08 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7035633
- (22) 출원일자(국제) 2019년05월09일
심사청구일자 2022년04월04일
- (85) 번역문제출일자 2020년12월10일
- (65) 공개번호 10-2021-0018287
- (43) 공개일자 2021년02월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2019/061888
- (87) 국제공개번호 WO 2019/215268
국제공개일자 2019년11월14일
- (30) 우선권주장
PCT/CN2018/086503 2018년05월11일 중국(CN)
- (56) 선행기술조사문헌
EP02368876 A1

- (73) 특허권자
디잘 (지양수) 파마슈티칼 씨오., 리미티드
중국 지양수 프로빈스 우시 신우 디스트릭트 이스
트 징후이 로드 빌딩 이 (빌딩 엔오.5) 오브 후이
룽 플라자, 스위트 4105
- (72) 발명자
장 샤오린
영국 씨비2 0에이에이 캠프리지셔 캠프리지 프랜
시스 크릭 애비뉴 1 캠프리지 바이오메디컬 캠퍼
스
판 웨이타오
영국 씨비2 0에이에이 캠프리지셔 캠프리지 프랜
시스 크릭 애비뉴 1 캠프리지 바이오메디컬 캠퍼
스
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

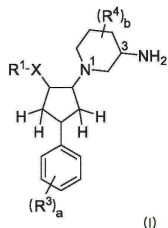
전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 시클로펜탄 화합물

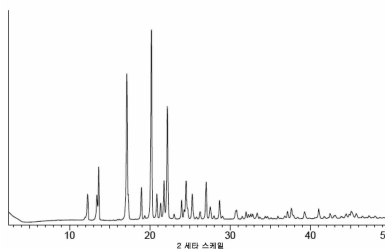
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 시클로펜탄 화합물, 이의 물리적 형태, 이의 제조 방법 및 약물에서의 이의 용도에 관한 것이다:



대표도

X선 분광 측정 데이터 화합물 10, 형태 A
(y 축 - 상대 강도)



(52) CPC특허분류

A61P 13/12 (2018.01)

C07D 211/56 (2013.01)

(72) 발명자

니키티디스 그리고리오스

스웨덴 에스이-151 쇠데르텔리에 85

린드하겐 제니 수잔나 마리카

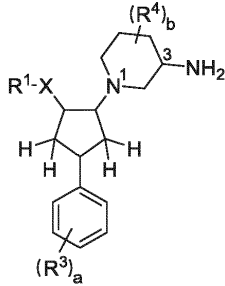
스웨덴 에스이-151 쇠데르텔리에 85

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 I

식 중:

X는 a) O이고, R¹은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다질로부터 선택되는 6원 방향족 또는 헤테로 방향족 고리이며, 여기서 R¹은 F, Cl, Br, CN, OH, OC₁₋₃알킬, OCF₃, C₁₋₃알킬, C(O)NH₂, CF₃ 또는 시클로프로필로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기 Y로 임의로 치환되거나; b) NR²이고, 여기서 N, R¹ 및 R²는 함께 F, Cl, CN, 또는 Me로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기 Y로 임의로 치환된 5원 방향족 헤테로사이클을 형성하고;

R³은 F, Cl, CN, 메틸, 메톡시, 히드록시 및 에틸닐로부터 독립적으로 선택되며;

R⁴는 피페리딘 고리의 C2, C4 또는 C5에 결합되는 F 또는 Cl로부터 독립적으로 선택되고;

정수 a 및 b는 0, 1 또는 2로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 피페리딘기 및 기 XR¹은 *trans*-배열로 있는 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 피페리딘 및 페닐기는 *cis*-배열로 있는 것인 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 치환기 R³은 시클로펜탄 고리에 대한 결합에 대해 파라에 위치하는 것인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 치환기 R³은 F이고 a = 1인 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, X는 O인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리 R¹은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다질로부

터 선택되고, R¹은 Me, Cl, F 및 CN으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기 Y로 치환되는 것인 화합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, X는 NR²인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, NR¹R²를 포함하는 5원 방향족 헤테로사이클은 비치환되는 것인 화합물.

청구항 10

제8항에 있어서, NR¹R²를 포함하는 5원 방향족 헤테로사이클은 피롤, 이미다졸, 피라졸 및 1,2,4-트리아졸로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

- 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(트리아졸-2-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민;
- 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피라졸-4-카르보니트랄;
- 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피라졸-3-카르보니트랄;
- 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피롤-3-카르보니트랄;
- 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]트리아졸-4-카르보니트랄;
- 1-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피라졸-4-카르보니트랄;
- 1-[2-(3-아미노-4,4-디플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피라졸-4-카르보니트랄;
- 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피라졸-1-일-시클로펜틸]피페리딘-3-아민;
- 5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피라졸-1-일-시클로펜틸]피페리딘-3-아민;
- 5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민;
- 5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(테트라졸-2-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민;
- 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(테트라졸-2-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민;
- 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트랄;
- 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로-3-히드록시-페닐)시클로펜톡시]벤조니트랄;
- 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)시클로펜톡시]벤조니트랄;
- 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(3-플루오로페닐)시클로펜톡시]-3-클로로-벤조니트랄;
- 4-[2-(3-아미노-4,4-디플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]벤조니트랄;
- 4-[2-(5-아미노-3,3-디플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]벤조니트랄;
- 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]-2-플루오로-벤조니트랄;
- 2-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-페닐-시클로펜톡시]벤조니트랄;
- 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-페닐-시클로펜톡시]-3-클로로-벤조니트랄;
- 6-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]-5-메틸-피리다진-3-카르보니트랄;
- 1-[2-(4-클로로피리다진-3-일)옥시-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피페리딘-3-아민;
- 6-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]피리다진-3-카르보니트랄;

1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(5-플루오로피리다진-3-일)옥시-시클로펜틸]피페리딘-3-아민;
 6-(2-((R)-3-아미노피페리딘-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸옥시)니코티노니트릴;
 6-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]피리딘-3-카르보니트릴;
 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피리다진-3-일옥시-시클로펜틸]피페리딘-3-아민;
 5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피리미딘-4-일옥시-시클로펜틸]피페리딘-3-아민;
 2-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]피리미딘-5-카르보니트릴;
 5-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]피라진-2-카르보니트릴; 및
 5-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]피리미딘-2-카르보니트릴.

청구항 12

(3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

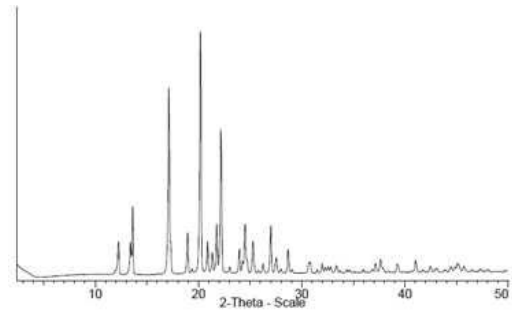
(3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민의 결정형으로서,

2 세타 = 12.3, 13.4, 13.6, 17.1, 18.9, 20.2, 20.9, 21.3, 21.8, 22.2, 24.5, 25.3 및 27.0° ± 0.5° 2 세타에서 특정 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형.

청구항 14

(3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민의 물리적 형태 A로서,

하기 도 1에 나타난 X선 분말 회절 패턴을 갖는 물리적 형태 A:



청구항 15

삭제

청구항 16

신장 질환의 치료에 사용하기 위한, 제1항, 제2항 및 제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 물리적 형태를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 17

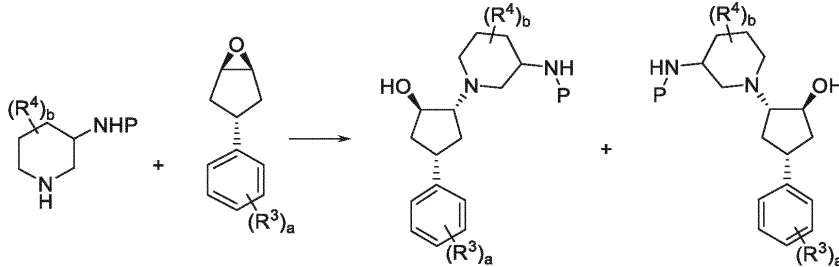
TRPC6 및/또는 TRPC3의 억제제가 유익한 질환 및 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항, 제2항 및 제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 물리적 형태를 포함하는 약제학적 조성물로서, 질환 및 병태는 근위축증, 근섬유 퇴행, 심장 비대, 심근경색, 폐고혈압, 골격근 기능 장애 및 암으로부터 선택된 것인 약제학적 조성물.

청구항 18

신장 질환의 치료에 사용하기 위한, 제1항, 제2항 및 제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 물리적 형태를 포함하는 약제학적 조성물로서, 임의로 상기 질환은 TRPC6 기능 획득 돌연변이를 갖는 국소 분절 사구체 경화증(FSGS)인 약제학적 조성물.

청구항 19

하기 단계를 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법:



식 중 P는 보호기이고 나머지 기는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 표준 일시적 수용체 전위 채널 TRPC6 및 TRPC3을 억제하는 치환된 시클로펜탄 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약물에서, 예를 들어 TRPC6 또는 TRPC3 기능 억제가 치료적으로 중요한 질환의 치료에서 이들 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 치료 방법 및 의약의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 일시적 수용체 전위 채널(TRP 채널)은 특정 포유동물 세포의 원형질막에 주로 위치한 이온 채널의 군이다. TRP 채널은 일반적으로 원형질 막에서 이온 진입 구동력과, Ca²⁺ 및 Mg²⁺ 운반 기구를 조절한다. 7개의 표준 일시적 수용체 전위 채널(TRPC 채널)은 포스포리파아제 C(PLC) 결합 수용체에 의해 활성화되는 잠재적인 양이온 채널이며, 군 1(TRPC1), 군 2(TRPC2), 군 3(TRPC3, TRPC6 및 TRPC7) 및 군 4(TRPC4 및 TRPC5)의 4개의 하위군으로 세분될 수 있다. 이들 중 군 3 TRPC, 즉 TRPC3, TRPC6 및 TRPC7은 물리적으로 상호작용하고, 공동 발현시, 공동 조립하여 기능적인 4량체 채널을 형성한다. TRPC 3, 6 및 7 간의 서열 상동성은 거의 75%이다.

[0003] 표준 일시적 수용체 전위(TRPC) 서브패밀리의 한 구성원인 TRPC6은 사구체 장벽 기능 유지에 중요한 역할을 하는 족 세포(podocyte)에서 발현되는 비선택적 Ca²⁺ 채널이다. TRPC6의 활성화는 Ca²⁺ 유입을 초래하고 족 세포 모폴로지 및 운동성을 조절한다. TRPC6 신호전달의 상향 조절은 족 세포의 손상을 유발하여 심각한 단백뇨를 초래하는 것으로 관찰되었다.

[0004] 국소 분절 사구체 경화증(FSGS: focal segmental glomerulosclerosis)은 어린이와 성인 모두에서 스테로이드 내성 신 증후군의 가장 흔한 원인이다. FSGS가 있는 치료받지 않은 환자의 예후는 불량하며, 치료받지 않은 환

자의 60% 초과가 종종 신부전으로도 지칭되는 말기 신 질환(ESRD: end stage renal disease), 즉, 결국 만성 신장 질환의 마지막 단계로 진행된다. 일반적으로 FSGS 진단에서 ESRD까지 걸리는 시간은 약 10년이다. 그러나 ESRD로의 진행은 예를 들어 6개월 이내로 훨씬 더 빠를 수 있다. 문헌 보고서에 따르면 무려 20%나 되는 ESRD 환자가 초기에 FSGS가 존재하였음을 시사한다.

[0005] TRPC6 기능 획득 돌연변이는 FSGS에 대한 케어의 표준인 단백뇨의 표현형 및 스테로이드 치료에 대한 내성을 갖는 FSGS의 가족성 또는 산발성 유형에서 확인된다. 스테로이드 치료에 대한 내성의 발달은 결국 만성 신장 질환(CKD)으로 이어질 수 있다. FSGS가 있는 환자의 유의한 수가 기능 획득을 야기하는 일시적 수용체 전위 표준 6(TRPC6)의 돌연변이를 갖는 것으로 나타났다(Winn et al, Science. 2005, 308(5729): 1801-4). 그러므로 FSGS에서 TRPC6 기능 획득 돌연변이의 존재는 예후적으로 중요하다. 따라서, TRPC6의 억제제는 FSGS의 치료, 특히 TRPC6 기능 획득 돌연변이가 있는 환자에 대해 치료적 개입을 위한 새로운 기회를 잠재적으로 제공한다.

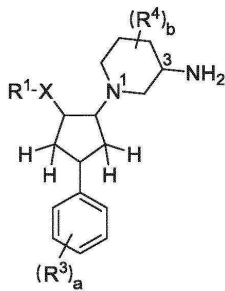
[0006] TRPC 채널 기능은 또한 많은 다른 장애와 관련이 있으며, TRPC3 상향 조절은 근 디스트로피(muscular dystrophy)에서 관찰되고 근섬유 퇴행(myofibre degeneration)과 관련이 있다(Millay et al PNAS, 2009, 106(45) : 19023-19028). TRPC3와 관련된 다른 병태로는 심장 비대를 포함한다(Kiyonaka et al, PNAS 2009 106(13) 5400-5405). FSGS에 더하여, TRPC6은 TRPC6의 기능 상실이 생체 내 모델에서 심근 경색 후 심장에서 심장 기능장애 및 심장 리모델링의 진행을 늦추는 것과 관련이 있는(Gross et al, Circulation Research 2016, 119: A296) 심근 경색(Varga-Szabo et al., J. Thromb. and Haemost. 2009, 7, 1057-1066); 폐고혈압(Yu et al, Circulation 2009, 119, 2313-22); 골격근 기능 장애(Millay et al, ibid); 및 암 세포 증식(Ding et al, J Natl Cancer Inst (2010) 102 (14): 1052-1068)과 같은 다양한 병태와 관련되어 있다. TRPC6 및 TRPC3 억제제는 그러므로 잠재적으로 광범위한 치료 적용을 갖는다.

[0007] 우리가 아는 한, 임상 용도에 승인된 TRPC6 또는 TRPC3의 억제제나 TRPC6 및 TRPC3의 이중 억제제는 현재까지 없다. 따라서 임상 용도에 적합한 약리학적 및 약제학적 프로파일을 가진 TRPC6 및/또는 TRPC3의 새로운 억제제가 필요하다. 본 명세서의 목적은 치료제로 사용하기에 적합한 TRPC6 및 TRPC3를 억제하는 새로운 화합물을 제공하는 것이다.

[0008] 놀랍게도, 본원에 기재된 시클로펜탄 유도체는 TRPC6 및 TRPC3를 억제할 수 있고 따라서 TRPC6 및 TRPC3 기능이 약리학적 중요성을 갖는 병태의 치료에 유용 할 수 있음을 이제 발견하였다.

발명의 내용

[0009] 한 양상에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



화학식 I

[0010] 식 중:
 [0011]

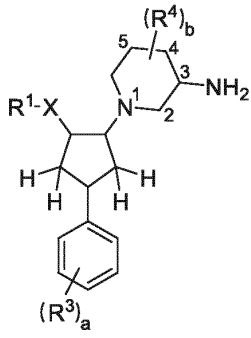
[0012] X는 a) O이고, R¹은 F, Cl, Br, CN, OH, OC₁₋₃알킬, OCF₃, C₁₋₃알킬, C(O)NH₂, CF₃ 또는 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기 Y로 임의로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다질로부터 선택된 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리이거나; 또는 b) NR²이며, 여기서 N, R¹ 및 R²는 함께 F, Cl, CN, 또는 Me로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기 Y로 임의로 치환된 5원 방향족 헤테로사이클을 형성하고;

[0013] R³은 F, Cl, CN, 메틸, 메톡시, 히드록시 및 에틸로부터 독립적으로 선택되며;

- [0014] R⁴는 피페리딘 고리의 C2, C4 또는 C5에 결합된 F 또는 Cl로부터 독립적으로 선택되고;
- [0015] 정수 a 및 b는 0, 1 또는 2로부터 독립적으로 선택된다.
- [0016] 추가의 양상에서, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 부형제 또는 불활성 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0017] 추가의 양상에서, TRPC6 및/또는 TRPC3의 억제제가 유익한 질환 및 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 실시양태에서, 본 명세서는 신장 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 실시양태에서, 신장 질환은 국소 분절 사구체 경화증(FSGS)이다. 실시양태에서, 신장 질환은 TRPC6 기능 획득 돌연변이를 갖는 국소 분절 사구체 경화증(FSGS)이다.
- [0018] 추가의 양상에서, 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, TRPC6 및/또는 TRPC3의 억제제가 유익한 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 신장 질환이다. 실시양태에서, 신장 질환은 국소 분절 사구체 경화증(FSGS)이다. 실시양태에서, 신장 질환은 TRPC6 기능 획득 돌연변이를 갖는 국소 분절 사구체 경화증(FSGS)이다.
- [0019] 추가의 양상에서, TRPC6 및/또는 TRPC3의 억제제가 유익한 질환 또는 병태의 치료를 위한 약물의 제조에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 한 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 신장 질환이다. 또 다른 실시양태에서, 신장 질환은 국소 분절 사구체 경화증(FSGS)이다. 실시양태에서, 신장 질환은 TRPC6 기능 획득 돌연변이를 갖는 국소 분절 사구체 경화증(FSGS)이다.
- [0020] 추가의 양상에서, 약물에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0021] 추가의 양상에서, 화학식 I의 화합물, 및 이의 제조에 사용되는 중간체의 제조 방법이 제공된다.
- [0022] 추가의 양상에서, 화학식 I의 화합물은 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민이다. 실시양태에서, (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민은 본원에서 추가로 기재된 바의 결정형, 예를 들어 단일 결정질 다형체 형태 A로 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

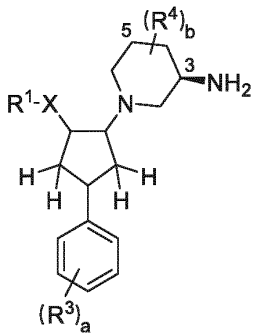
- [0023] 본 출원의 이들 및 다른 양상은 본원에서 하기에 더 상세히 설명된다.
- [0024] 화학식 I의 화합물은 다수의 비대칭 탄소, 예를 들어, b = 1인 경우 피페리딘 고리 상에 2개의 비대칭 탄소, C3 및 C5, 및 시클로펜탄 고리 상에 3개의 비대칭 탄소, C1, C2 및 C4가 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 가능한 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함한다.
- [0025] 본 명세서의 목적을 위해, 용어 "5원 방향족 헤테로사이클"은 1 내지 4개의 질소 원자를 포함하는 5원 방향족 고리를 의미한다. 적합한 5원 방향족 헤테로사이클의 예는 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴을 포함한다.
- [0026] 불확실성을 없애기 위해, 본 명세서에서 피페리딘 고리 상의 C2에서 C5까지의 위치는 하기에 표시된 바의 피페리딘 고리 상의 위치를 참조한다:



[0027]

[0028]

실시양태에서 화학식의 화합물은 피페리딘기의 C3에서의 비대칭 탄소가 (R)-배열로 있는 것인 화학식 **Ia**의 화합물이다.

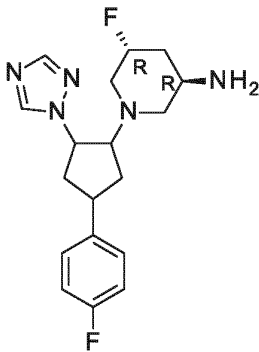


[0029]

화학식 **Ia**

[0030]

예를 들어, 화학식 **Ia**의 화합물은 피페리딘기의 C3 및 C5에서 비대칭 탄소가 (R)-배열로 있는 것인 화학식 **Iai**의 화합물일 수 있다, 즉 화학식 **Ia**의 화합물은 하기에 나타낸 바의 (3R,5R)-5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로헥실]피페리딘-3-아민이다.

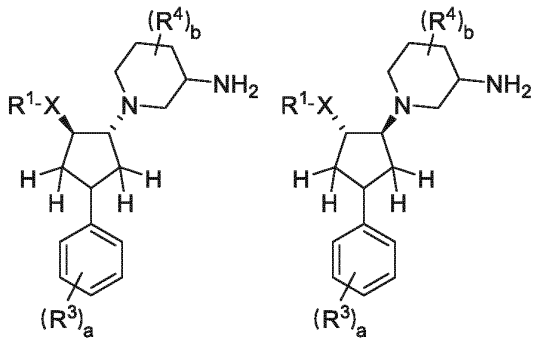


[0031]

화학식 **Iai**

[0032]

화학식 **I** 및 **Ia**의 화합물의 실시양태는 기 XR¹ 및 피페리딘기가 서로 *trans*로 있는 것인 화학식 **Ib**의 화합물을 포함한다.

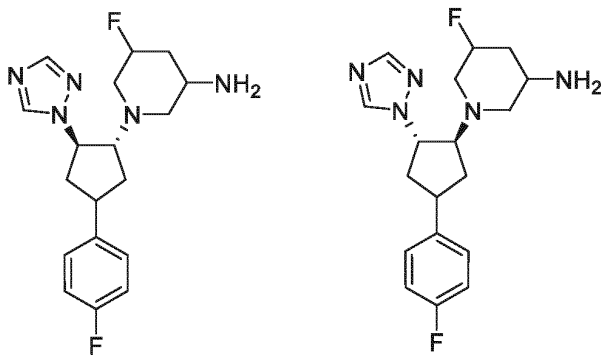


화학식 Ib의 부분입체 이성질체

[0033]

[0034]

따라서, 피페리딘 고리 상에서 기의 입체화학이 특정되지 않은 경우, 화합물은 하기에서 나타낸 바의 화학식 **Ibi**의 화합물, 즉 5-플루오로-1-[(1R,2R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민 또는 5-플루오로-1-[(1S,2S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민일 수 있다.

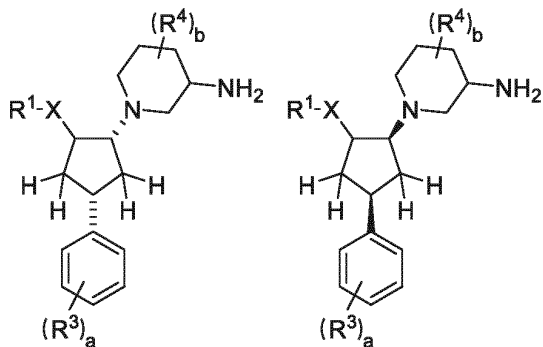


화학식 Ibi의 부분입체 이성질체

[0035]

[0036]

화학식 I, Ia 및 Ib의 화합물의 실시양태는 피페리딘 및 페닐기가 서로 *cis*로 있는 것 인 화학식 **Ic**의 화합물을 포함한다.

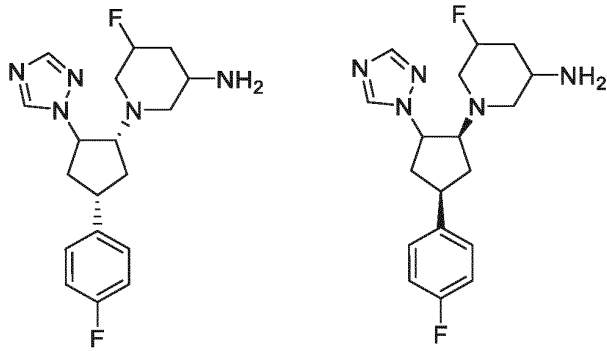


화학식 Ic의 부분입체 이성질체

[0037]

[0038]

따라서, 피페리딘 고리 상에서 기의 입체화학이 특정되지 않은 경우 화학식 **Ic**의 화합물은 하기에 나타낸 바의 화학식 **Ici**의 화합물, 즉 5-플루오로-1-[(1R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민 또는 5-플루오로-1-[(1S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민일 수 있다.

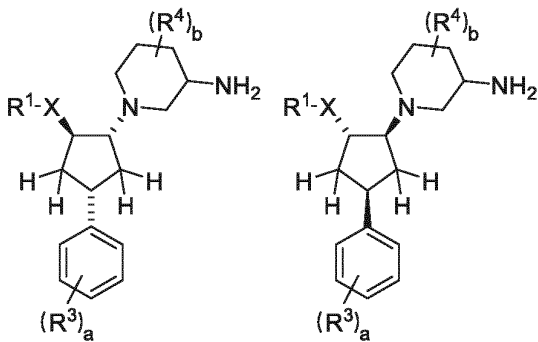


화학식 Ici의 부분입체 이성질체

[0039]

[0040]

화학식 I, Ia, Ib, 및 Ic의 화합물의 실시양태는 피페리딘 및 페닐기가 서로 *cis*로 있고, 피페리딘과 XR¹ 기가 서로 *trans*로 있는 것인 화학식 Id의 화합물을 포함한다.

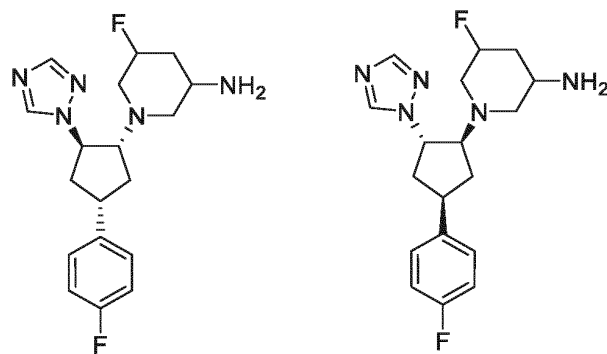


화학식 Id의 부분입체 이성질체

[0041]

[0042]

따라서, 피페리딘 고리 상의 기의 입체화학이 특정되지 않은 경우 화학식 Id의 화합물은 화학식 Idi의 화합물, 즉 5-플루오로-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민 또는 5-플루오로-1-[(1S,2S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민일 수 있다.

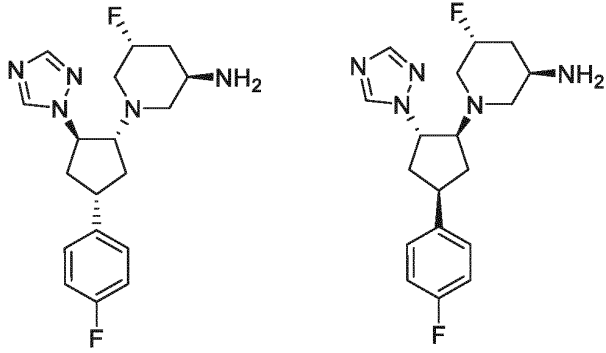


화학식 Idi의 부분입체 이성질체

[0043]

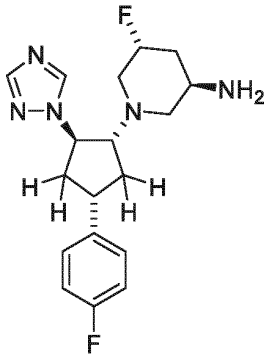
[0044]

피페리딘기가 5-플루오로-(3R,5R)-피페리딘-3-아민 기인 화학식 Id의 실시양태에서, 화학식 Id의 화합물은 하기에서 나타낸 바와 (3R,5R)-5-플루오로-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민 또는 (3R,5R)-5-플루오로-1-[(1S,2S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민일 수 있다.



[0045]

[0046] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 (3R,5R)-5-플루오로-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민이다.



[0047]

[0048] 실시양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic 또는 Id의 화합물은 기 X가 O이고, R¹이 F, Cl, Br, CN, OH, OC₁₋₃알킬, OCF₃, C₁₋₃알킬, C(O)NH₂, CF₃ 또는 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기 Y로 임의로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다질로부터 선택된 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리인 화학식 Ie의 화합물이다.

[0049] 실시양태에서, 화학식 Ie의 화합물은 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리 R¹상의 적어도 하나의 치환기가 Me, Cl, F 및 CN으로부터 선택된 화학식 If의 화합물이다.

[0050] 실시양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic 또는 Id의 화합물은 기 XR¹이 NR²이고, 여기서 N, R¹ 및 R²는 함께 F, Cl, CN, 또는 Me로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기 Y로 임의로 치환된 5원 방향족 헤테로사이클을 형성하는 화학식 Ig의 화합물이다.

[0051] 실시양태에서, 화학식 Ig의 화합물은 5원 방향족 헤테로사이클 상의 적어도 하나의 치환기가 Me, Cl, F 및 CN으로부터 선택된 화학식 Ih의 화합물이다.

[0052] 실시양태에서, 화학식 Ig의 화합물은 5원 방향족 헤테로사이클이 비치환된 화학식 Ii의 화합물이다.

[0053] 실시양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih 또는 Ii의 화합물은 적어도 하나의 치환기 R³이 시클로펜탄 고리에 대한 결합에 대해 para- 인 화학식 Ij의 화합물이다.

[0054] 실시양태에서, 화학식 Ij의 화합물은 치환기 R³이 F이고 a = 1인 화학식 Ik의 화합물이다.

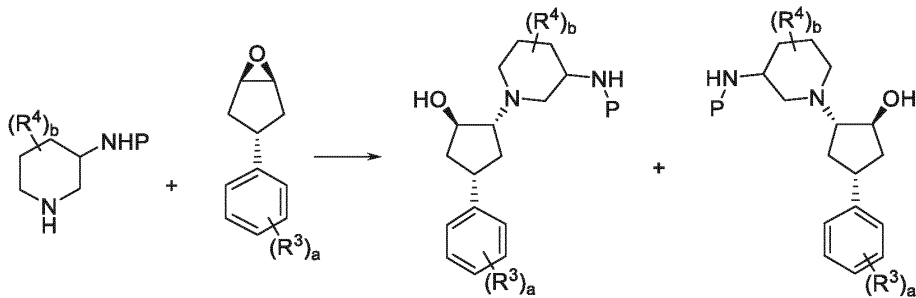
[0055] 실시양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij 또는 Ik의 화합물은 적어도 하나의 기 R⁴가 F인 화학식 Il의 화합물이다.

[0056] 실시양태에서, 화학식 Il의 화합물은 b = 1인 화학식 Im의 화합물이다.

[0057] 실시양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il 또는 Im의 화합물은 R⁴가 피페리딘 고리의 C4 또는 C5에 결합된 F 또는 Cl로부터 독립적으로 선택된 화학식 In의 화합물이다.

- [0058] 실시양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il 또는 Im의 화합물은 R⁴가 피페리딘 고리의 C4 또는 C5에 결합된 F인 화학식 Io의 화합물이다.
- [0059] 실시양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic 또는 Id의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로부터 선택된다:
- [0060] 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(트리아졸-2-일)시클로헥실]피페리딘-3-아민;
- [0061] 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]피라졸-4-카르보니트랄;
- [0062] 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]피라졸-3-카르보니트랄;
- [0063] 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]피롤-3-카르보니트랄;
- [0064] 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]트리아졸-4-카르보니트랄;
- [0065] 1-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]피라졸-4-카르보니트랄;
- [0066] 1-[2-(3-아미노-4,4-디플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]피라졸-4-카르보니트랄;
- [0067] 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피라졸-1-일-시클로헥실]피페리딘-3-아민;
- [0068] 5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피라졸-1-일-시클로헥실]피페리딘-3-아민;
- [0069] 5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로헥실]피페리딘-3-아민;
- [0070] 5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(테트라졸-2-일)시클로헥실]피페리딘-3-아민;
- [0071] 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(테트라졸-2-일)시클로헥실]피페리딘-3-아민;
- [0072] 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트랄;
- [0073] 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로-3-히드록시-페닐)시클로헥실]벤조니트랄;
- [0074] 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)시클로헥실]벤조니트랄;
- [0075] 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(3-플루오로페닐)시클로헥실]-3-클로로-벤조니트랄;
- [0076] 4-[2-(3-아미노-4,4-디플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]벤조니트랄;
- [0077] 4-[2-(5-아미노-3,3-디플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]벤조니트랄;
- [0078] 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]-2-플루오로-벤조니트랄;
- [0079] 2-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-페닐-시클로헥실]벤조니트랄;
- [0080] 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-페닐-시클로헥실]-3-클로로-벤조니트랄;
- [0081] 6-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]-5-메틸-피리다진-3-카르보니트랄;
- [0082] 1-[2-(4-클로로피리다진-3-일)옥시-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]피페리딘-3-아민;
- [0083] 6-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]피리다진-3-카르보니트랄;
- [0084] 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(5-플루오로피리다진-3-일)옥시-시클로헥실]피페리딘-3-아민;
- [0085] 6-(2-((R)-3-아미노피페리딘-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실옥시)니코티노니트랄;
- [0086] 6-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]피리딘-3-카르보니트랄;
- [0087] 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피리다진-3-일옥시-시클로헥실]피페리딘-3-아민;
- [0088] 5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피리미딘-4-일옥시-시클로헥실]피페리딘-3-아민;
- [0089] 2-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]피리미딘-5-카르보니트랄;
- [0090] 5-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]피라진-2-카르보니트랄; 및
- [0091] 5-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실]피리미딘-2-카르보니트랄.

- [0092] 한 실시양태에서, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 부형제 또는 불활성 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 유리 염기 형태로 화학식 I의 화합물을 포함한다.
- [0093] 한 실시양태에서, TRPC6 및/또는 TRPC3의 억제제가 유익한 질환 및 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 한 실시양태에서, 용도는 신장 질환의 치료를 위한 것이다. 한 실시양태에서, 신장 질환은 국소 분절 사구체 경화증(FSGS)이다. 한 실시양태에서, 신장 질환은 문헌[Winn et al, Science. 2005, 308(5729):1801-4]에서 기재된 바의 TRPC6 기능 획득 돌연변이를 갖는 국소 분절 사구체 경화증(FSGS)이다.
- [0094] 한 실시양태에서, TRPC6 및/또는 TRPC3의 억제제가 유익한 질환 또는 병태의 치료를 위한 약물의 제조에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 한 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 신장 질환이다. 한 실시양태에서, 신장 질환은 국소 분절 사구체 경화증(FSGS), 예를 들어 TRPC6 기능 획득 돌연변이를 갖는 FSGS이다.
- [0095] 한 실시양태에서, 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 TRPC6 및/또는 TRPC3의 억제제가 유익한 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 신장 질환이다. 한 실시양태에서, 신장 질환은 국소 분절 사구체 경화증(FSGS), 예를 들어 기능 획득 돌연변이를 갖는 FSGS이다.
- [0096] 한 실시양태에서, 의약으로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0097] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 및 이의 제조에 사용되는 중간체의 제조 방법이 제공된다.
- [0098] 한 실시양태에서 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 하기 단계를 포함한다:



- [0099]
- [0100] 식 중 P는 적합한 질소 보호기이다. P는 카르바메이트 보호기, 예를 들어 *tert*-부톡시카르보닐 또는 Boc 기일 수 있다. 아미노피페리딘기는 단일 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 형태로 제공될 수 있다. 아미노피페리딘기는 >95%의 e.e., >95%의 d.e. 또는 >95%의 e.e. 및 >95%의 d.e.로 제공될 수 있다.
- [0101] 본원에서 화합물 10으로도 언급되는 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민은 결정형으로서, "화합물 10 형태 A", 또는 단순히 "형태 A"로 존재할 수 있음을 알아내었다. (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민의 한 결정형, 즉 화합물 10 형태 A는 실질적으로 도 1에 나타낸 바의 X 선 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0102] 한 양상은 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민의 결정형을 제공한다.
- [0103] 또 다른 양상은 CuK α 방사선을 사용하여 하기 표 1에 나타낸 바의 특징적인 X선 분말 회절 피크(도 2 θ 로 표시)를 나타내는 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민, 형태 A를 제공한다.
- [0104] (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민, 형태 A는 CuK α 방사선을 사용하여 측정된 적어도 하나의 하기 2 θ 값을 제공하는 것을 특징으로 한다: 17.1° 및 20.2°. (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민, 형태 A는 실질적으로 도 A에서 나타낸 바와 같은 X 선 분말 회절 패턴을 제공하는 것을

특징으로 한다. 13개의 가장 두드러진 피크를 하기 표 1에 나타낸다:

표 1

화합물 10, 형태 A에 대한 13개의 가장 두드러진 X 선 분말 회절 피크

각도 2 세타 (2θ)	강도 %	상대 강도
12.3	13.7%	s
13.4	12.8%	s
13.6	28.0%	vs
17.1	77.2%	vs
18.9	16.7%	s
20.2	100%	vs
20.9	12.8%	s
21.3	8.2%	m
21.8	20.1%	s
22.2	58.3%	vs
24.5	20.0%	s
25.3	13.1%	s
27.0	18.5%	s

w = 약함 m = 중간 s = 강함 vs = 매우 강함
(하기 표 3도 또한 참조)

- [0105]
- [0106] 본 명세서의 실시양태에 따라 약 2 세타 = 17.1° 에서 적어도 하나의 특정 피크가 있는 X 선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형의 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민, 형태 A가 제공된다.
- [0107] 본 명세서의 실시양태에 따라 약 2 세타 = 20.2° 에서 적어도 하나의 특정 피크가 있는 X 선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형의 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민, 형태 A가 제공된다.
- [0108] 본 명세서의 실시양태에 따라 약 2 세타 = 17.1° 및 20.2° 에서 적어도 2개의 특정 피크가 있는 X 선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형의 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민, 형태 A가 제공된다.
- [0109] 본 명세서의 실시양태에 따라 약 2 세타 = 12.3, 13.4, 13.6, 17.1, 18.9, 20.2, 20.9, 21.3, 21.8, 22.2, 24.5, 25.3 및 27.0° 에서 특정 피크가 있는 X 선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형의 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민, 형태 A가 제공된다.
- [0110] 본 명세서의 실시양태에 따라 도 1에서 나타낸 X 선 분말 회절 패턴과 실질적으로 동일한 X 선 분말 회절 패턴

을 갖는 결정형의 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민, 형태 A가 제공된다.

- [0111] 본 명세서의 실시양태에 따라 결정형의 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민, 형태 A가 제공되며, 상기 형태는 2 세타 = $17.1^\circ \pm 0.5^\circ$ 2 세타에서 적어도 하나의 특정 피크가 있는 X 선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0112] 본 명세서의 실시양태에 따라 결정형, 형태 A가 제공되며, 상기 형태는 2 세타 = $20.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 2 세타에서 적어도 하나의 특정 피크가 있는 X 선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0113] 본 명세서의 실시양태에 따라 결정형, 형태 A가 제공되며, 상기 형태는 2 세타 = 17.1° 및 20.2° 에서 적어도 2 개의 특정 피크가 있는 X 선 분말 회절 패턴을 가지며 상기 값은 $\pm 0.5^\circ$ 2 세타일 수 있다.
- [0114] 본 명세서의 실시양태에 따라 결정형, 형태 A가 제공되며, 여기서 상기 형태는 2 세타 = 12.3, 13.4, 13.6, 17.1, 18.9, 20.2, 20.9, 21.3, 21.8, 22.2, 24.5, 25.3 및 27.0° 에서 특정 피크가 있는 X 선 분말 회절 패턴을 가지며, 상기 값은 $\pm 0.5^\circ$ 2 세타일 수 있다.
- [0115] 본 명세서의 실시양태가 결정형의 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민에 관한 것이라고 언급할 때 결정화도는 편리하게는 약 60% 초과, 더 편리하게는 약 80% 초과, 바람직하게는 약 90% 초과 및 더 바람직하게는 약 95% 초과이다. 가장 바람직하게는 결정화도는 약 98% 초과이다.
- [0116] 결정형의 (3R,5R)-5-플루오로-1-((1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-아민, 형태 A는 도 1에서 나타낸 X 선 분말 회절 패턴과 실질적으로 동일한 X 선 분말 회절 패턴을 제공하며 표 1에서 나타낸 실질적으로 13개의 가장 두드러진 피크(각도 2 세타 값)를 갖는다. X 선 분말 회절 패턴의 2 세타 값은 기계마다 또는 샘플마다 약간 다를 수 있으므로, 인용된 값은 절대적인 것으로 해석되어서는 안 된다는 것이 이해될 것이다.
- [0117] 본 명세서에서, 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용된 바의 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학 적 판단의 범위 내에서 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 의미한다.
- [0118] 본 명세서에서, 달리 언급되지 않는 한, 어구 "유효량"은 치료될 증상 및/또는 병태를 유의하고 긍정적으로 변경(예컨대, 긍정적인 임상 반응을 제공)하기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 약제학적 조성물에 사용하기 위한 활성 성분의 유효량은 치료되는 특정 병태, 병태의 중증도, 치료 기간, 동시 요법의 본질, 사용되는 특정 활성 성분(들), 이용된 특정한 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들)/담체(들), 및 주치의의 지식 및 전문 지식 내의 유사 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0119] 본원에서 사용된 바의 용어 "치료하는"은 달리 지시되지 않는 한, 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 병태, 또는 이러한 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 역전, 완화, 진행 억제, 진행 지연, 발병 지연 또는 예방하는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 바의 용어 "치료"는 달리 지시되지 않는 한, 바로 위에서 정의된 "치료하는"에 서와 같이 치료하는 행위를 의미한다. 용어 "치료하는"은 또한 대상의 애주버트 및 네오-애주버트 치료를 포함 한다. 불확실성을 없애기 위해, 본원에서 "치료"에 대한 언급은 치유, 완화 및 예방적 치료에 대한 언급과, 이 러한 치료에 사용하기 위한 의약의 투여에 대한 언급을 포함한다.
- [0120] 화학식 I의 화합물은 안정한 약제학적으로 허용 가능한 산 또는 염기 염을 형성할 수 있으며, 이러한 경우 염으 로서 화합물을 투여하는 것이 적절할 수 있다. 산부가 염의 예로는 아세테이트, 아디페이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠 설포네이트, 비카르보네이트, 비설포에이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 콜린, 시트레이트, 시클로헥실 설펜메이트, 디에틸렌디아민, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루타메이트, 글리콜레이 트, 헤미설포에이트, 2-히드록시에틸설포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이 드, 히드로요오다이드, 히드록시말레이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 메글루민, 2-나 프탈렌설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 퍼설포에이트, 페닐아세테이트, 포스페이트, 디포스페이 트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 퀴네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설펜메이트, 설펜닐레이트, 설포에이트, 타르트레이트, 토실레이트(p-톨루엔설포네이트), 트리플루오로아세테이트, 및 운데카노에이트를 포함한다. 비독성의 생리학적으로 허용 가능한 염이 바람직하지

만, 예컨대 제품의 단리 또는 정제에서 다른 염이 유용할 수 있다.

- [0121] 염은 염이 불용성인 용매 또는 매질에서, 또는 물과 같은 용매에서 생성물의 유리 염기 형태를 1 당량 이상의 적절한 산과 반응시키는 것과 같은 통상적인 수단에 의해 형성될 수 있으며, 이는 진공 또는 동결 건조에 의해 또는 적합한 이온 교환 수지에서 기존 염의 음이온을 다른 음이온으로 교환하여 제거된다.
- [0122] 화학식 I의 화합물은 하나 초과와 키랄 중심을 가지며, 본 출원은 모든 개별 입체 이성질체, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 및 이의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 화학식 I의 화합물이 하나 초과와 비대칭 탄소 원자에 의해 광학 활성 또는 라세미 형태로 존재할 수 있는 한, 본 출원은 그의 정의에서 상술한 활성을 갖는 임의의 이러한 광학 활성 또는 라세미 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 출원은 본원에서 정의된 바의 활성을 갖는 모든 이러한 입체 이성질체를 포함한다.
- [0123] 광학 활성 형태의 합성은 당 업계에 공지된 유기 화학의 표준 기술에 의해, 예를 들어 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 또는 라세미 형태의 분할에 의해 수행될 수 있다. 라세미체는 공지된 절차를 사용하여 개별 거울상 이성질체로 분리될 수 있다(예를 들어, 문헌[Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition: author J. March, p104-107]참조). 적합한 절차는 라세미 물질을 키랄 보조제와 반응시킨 다음, 예를 들어 크로마토그래피에 의해 부분입체 이성질체를 분리한 다음 보조 종을 절단함으로써 부분입체 이성질체 유도체를 형성하는 것을 포함한다. 유사하게, 상술한 활성은 이후 언급되는 표준 실험실 기술을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0124] 따라서, 명세서 전반에 걸쳐, 화학식 I의 화합물이 언급되는 경우, 용어 화합물은 TRPC6 및 TRCP3 억제제인 부분입체 이성질체, 부분입체 이성질체의 혼합물, 및 거울상 이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0125] 입체이성질체는 통상적인 기술, 예컨대 크로마토그래피 또는 분별 결정화를 사용하여 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 예를 들어 분별 결정화, 분할 또는 HPLC 또는 SFC에 의한 라세미체의 분리에 의해 단리될 수 있다. 부분입체 이성질체는 예를 들어, 분별 결정화, HPLC 또는 플래시 크로마토그래피에 의해 부분입체 이성질체의 상이한 물리적 성질에 의한 분리로 단리될 수 있다. 대안적으로 특정한 입체 이성질체는 라세미화 또는 에피머화를 유발하지 않을 조건하에서 키랄 출발 물질로부터 키랄 합성에 의해, 또는 키랄 시약을 사용한 유도체화에 의해 제조될 수 있다.
- [0126] 특이적 입체 이성질체가 제공되는 경우(분리, 키랄 합성, 또는 다른 방법에 의해 제공되는지 여부에 관계없이) 동일한 화합물의 다른 입체 이성질체로부터 실질적으로 단리된 것이 유리하게 제공된다. 한 양상에서, 화학식 I의 화합물의 특정한 입체 이성질체를 함유하는 혼합물은 동일한 화합물의 다른 입체 이성질체를 30 중량% 미만, 특히 20 중량% 미만, 더욱 특히 10 중량% 미만으로 함유할 수 있다. 또 다른 양상에서, 화학식 I의 화합물의 특정한 입체 이성질체를 함유하는 혼합물은 화합물의 다른 입체 이성질체를 6 중량% 미만, 특히 3 중량% 미만, 더욱 특히 2 중량% 미만으로 함유할 수 있다. 또 다른 양상에서, 화학식 I의 화합물의 특정한 입체 이성질체를 함유하는 혼합물은 화합물의 다른 입체 이성질체를 1 중량% 미만, 특히 0.5 중량% 미만, 더욱 특히 0.3 중량% 미만, 더욱 특히 0.1 중량% 미만으로 함유할 수 있다.
- [0127] 화학식 I의 특정 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어, 수화 및 무수 형태와 같은 용매화 및 비용매화된 형태로 존재할 수 있음이 또한 이해된다. 본원의 화합물은 이러한 모든 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해된다. 명확성을 위해, 이는 유리 형태의 화합물의 용매화된(예컨대, 수화된) 형태, 뿐만 아니라 화합물의 염의 용매화된(예컨대, 수화된) 형태 모두를 포함한다.
- [0128] 본원에 기재된 바의 화학식 I은 그의 구성 원자의 모든 동위 원소를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, H (또는 수소)는 ^1H , $^2\text{H(D)}$, 및 $^3\text{H(T)}$ 를 포함하는 수소의 모든 동위원소를 포함하며; C는 ^{12}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 를 포함하는 탄소의 모든 동위원소를 포함하고; O는 ^{16}O , ^{17}O 및 ^{18}O 를 포함하는 산소의 모든 동위원소를 포함하며; N은 ^{13}N , ^{14}N 및 ^{15}N 를 포함하는 질소의 모든 동위원소를 포함하고; F는 ^{19}F 및 ^{18}F 를 포함하는 불소의 모든 동위원소를 포함하며; 기타 등등이다. 한 양상에서, 화학식 I의 화합물은 이들의 자연적으로 발생하는 존재량에 상응하는 양으로 그 안에 포함된 원자의 동위 원소를 포함한다. 그러나 특정 예에서, 일반적으로 더 낮은 존재량으로 존재할 수 있는 특정한 동위 원소에서 하나 이상의 원자를 보강하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, ^1H 는 일반적으로 99.98% 초과와 존재량으로 존재할 수 있지만; 한 양상에서, 본원에 제시된 임의의 화학식의 화합물은 H가 존재하는 하나 이상의 위치에서 ^2H 또는 ^3H 이 보강될 수 있다. 또 다른 양상에서, 본원에서 제시된 임의의 화학식의 화합물이 방사성 동위 원소, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 가 보강된 경우, 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포

어세이에서 유용할 수 있다. 본 출원은 이러한 모든 동위 원소 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

- [0129] TRPC6 및/또는 TRPC3의 억제에 필요한 병태의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이러한 병태를 앓고 있거나 이에 취약한 사람에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0130] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 일반적으로 약제학적으로 허용 가능한 제형 내에, 활성 성분 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이러한 염의 용매화물을 포함하는 약제학적 제제의 형태로 경구 경로를 통해 투여될 것이다. 치료될 장애 및 환자에 따라, 조성물은 다양한 용량으로 투여될 수 있다.
- [0131] 상기 기재된 화학식 I의 화합물의 약제학적 제제는 경구 투여용으로, 특히 정제 또는 캡슐의 형태로 제조될 수 있으며, 특히 결장 표적 약물 방출을 제공하는 것을 목적으로 하는 기술을 포함한다(Patel, MM Expert Opin. Drug Deliv. 2011, 8(10), 1247-1258).
- [0132] 상기 기재된 화학식 I의 화합물의 약제학적 제제는 편리하게 단위 제형으로 투여될 수 있고 약제학적 분야에서 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985)]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0133] 경구 투여에 적합한 약제학적 제제는 하나 이상의 생리학적으로 상용성인 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있으며 고체 또는 액체 형태일 수 있다. 정제 및 캡슐은 결합제, 충전제, 윤활제 및/또는 계면활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트와 함께 제조할 수 있다. 액체 조성물은 현탁제, 유화제 및/또는 보존제와 같은 종래의 첨가제를 함유할 수 있다. 액체 조성물은 예를 들어 젤라틴으로 캡슐화되어 단위 제형을 제공할 수 있다. 고체 경구 제형은 정제, 투피스 경질 셸 캡슐(two-piece hard shell capsule) 및 연질 탄성 젤라틴(SEG: soft elastic gelatin) 캡슐을 포함한다. 이러한 투피스 경질 셸 캡슐은 젤라틴 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) 셸에 화학식 (I)의 화합물을 충전함으로써 제조될 수 있다.
- [0134] 건조 셸 제제는 전형적으로 약 40% 내지 60% w/w 농도의 젤라틴, 약 20% 내지 30% 농도의 가소제(예컨대 글리세린, 소르비톨 또는 프로필렌 글리콜) 및 약 30% 내지 40% 농도의 물을 포함한다. 다른 물질 예컨대 보존제, 염료, 불투명화제 및 향미제도 또한 존재할 수 있다. 액체 충전 물질은 (밀랍, 수소첨가된 피마자유 또는 폴리에틸렌 글리콜 4000과 같은 현탁제와 함께) 용해, 가용화 또는 분산된 고체 약물 또는 비히클 또는 미네랄 오일, 식물성 오일, 트리글리세리드, 글리콜, 폴리올과 같은 비히클과 계면 활성제의 조합 내의 액체 약물을 포함한다.
- [0135] 인간의 치료 처치에서 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 적합한 일일 용량은 약 0.0001-100 mg/kg 체중이다.
- [0136] 경구 제제, 특히 0.1 mg 내지 1000 mg 범위의 활성 화합물의 용량을 제공하도록 당업자에게 공지된 방법에 의해 제제화될 수 있는 정제 또는 캡슐이 바람직하다.
- [0137] 따라서 추가 양상에 따라, 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 애주버트, 희석제 및/또는 담체와 혼합된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0138] **생물학적 어세이**
- [0139] 본원에 기재된 화합물의 억제 특성을 결정하기 위해 하기 시험 절차를 사용할 수 있다.
- [0140] TRPC3 및 TRPC6 채널 개방은 주로 칼슘 및 나트륨 양이온의 유입을 야기하여 세포막을 가로지르는 전기 전위의 변화를 초래한다. 막 전위의 이러한 변화는 하기 FLIPR™ (Fluorescent Imaging Plate Reader) 어세이에서 막 전위 염료를 사용하여 모니터링할 수 있다.
- [0141] **TRPC6의 억제-FLIPR™ 어세이**
- [0142] TRPC6-HEK293은 PerkinElmer(PerkinElmer, 제품 번호: AX-012-C)에서 구입하였으며, HEK293 세포는 인간 TRPC6 이온 채널의 코딩 서열을 함유하는 pcDNA3.1(+) 발현 벡터를 사용하여 트랜스펙트되었다. 사용된 코딩 서열은 2개의 동의 변이(t1683c 및 c2529t)를 제외하고 GenBank NM_004621의 코딩 서열과 동일하다. 세포는 배양 배지로서 DMEM + 10% 소 태아 혈청(FBS) + 0.5 mg/mL 제네티신(Geneticin)(이온 채널 발현 선택)에서 성장시켰다.

- [0143] TRPC6 세포를 10K 세포/웰에서 384 웰 폴리스티렌 플레이트로 플레이팅한 다음 37°C + 5% CO₂에서 24시간 동안 성장시켰다. 이 시간 후 배지는 테칸(Tecan) 플레이트 세척기를 사용하여 흡인한 다음 40 μL의 염료 로딩 완충액(130 mM NaCl, 5 mM KCl, 0.15 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 20 mM HEPES ((4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산)), 5mM NaHCO₃)으로 대체하였다. TRPC6의 경우, 0.5x의 최종 농도가 사용된다. 막 전위 염료가 있는 세포는 그 후 실험 시작 전에 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다.
- [0144] TRPC6 활성화에 대한 화합물의 효과를 시험하기 위해, 먼저 화합물을 100% DMSO에서 실험에 사용되는 3x 최종 농도로 희석하였다. 전형적인 용량 반응 실험은 10 μM(최고 농도)에서 0.5nM(최저 농도)의 범위이었다. 0.5% DMSO 중의 5x 화합물 10 마이크로리터를 막 전위 염료와 함께 인큐베이션된 40 μL의 세포에 첨가하였다. 화합물 첨가는 FLIPRTetra 또는 FLIPR 384(MDS Analytical Technologies, Molecular Devices, 미국 94089 캘리포니아주 서니베일 소재)에서 수행하였다. 화합물과 함께 400초 인큐베이션 후, 12.5 μL의 OAG(1-올레오일-2-아세틸-sn-글리세롤(OAG), Sigma, Gillingham, Dorset, SP8 4XT Cat # 06754-10MG)를 5x로 EC₈₀(TRPC6에 대한 전형적인 EC₈₀ = 3 μM 최종)에 첨가하였다. OAG 쉬린지는 수용체 작동된 TRPC6 활성화에 대한 화합물의 억제 활성을 측정하도록 설계되어있다.
- [0145] 모든 데이터는 낮은 대조(완충액 단독) 또는 높은 대조(OAG EC₁₀₀)로 정규화하였다. 데이터는 XC₅₀ 곡선 피팅 모듈을 사용하여 분석하고 pIC₅₀ 또는 IC₅₀ 값으로 보고하였다. 그 값은 최소 2회 실험에 대해 평균하여 평균값을 결정한다.
- [0146] **TRPC3의 억제 - FLIPR™ 어세이**
- [0147] AD293 세포는 인간 TRPC3 이온 채널의 코딩 서열을 함유하는 PLVX-puro 렌티바이러스 벡터를 사용하여 트랜스펙트되었다. 푸로마이신 내성 세포는 2주 동안 2 μg/mL 푸로마이신으로 처리하여 선택하였다. 단클론 세포는 한계 희석으로 얻었으며 막 전위 어세이에서 OAG에 대한 이들의 반응을 비교하였다. 세포는 배양 배지로서 DMEM + 10% 소 태아 혈청(FBS) + 1 μg/mL 푸로마이신에서 성장시켰다.
- [0148] TRPC3 세포를 384 웰 폴리스티렌 플레이트에 9K/웰로 플레이팅하였다. 세포를 37°C + 5% CO₂에서 24 h 동안 성장시킨 후 테칸 플레이트 세척기를 사용하여 배지를 흡인하고 40 μL의 염료 로딩 완충액(130mM NaCl, 5mM KCl, 0.15mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 20mM HEPES((4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산)), 5mM NaHCO₃)으로 대체하였다. TRPC3의 경우 0.5x 막 전위 염료의 최종 농도(Molecular Devices Membrane Blue, FLIPR Membrane Potential Assay Kit(bulk), Product# R8034(BLUE), Molecular Devices, 미국 94089 캘리포니아주 서니베일 소재)를 사용하였다. 그 후 막 전위 염료가 있는 세포는 실험을 시작하기 전에 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다.
- [0149] TRPC3 활성화에 대한 화합물의 효과를 시험하기 위해, 먼저 화합물을 100% DMSO에서 실험에 사용되는 최종 농도의 3x로 희석하였다. 전형적인 용량 반응 실험은 10 μM(최고 농도)에서 0.5 nM(최저 농도)의 범위이었다. 0.5% DMSO 중의 5x 화합물 10 마이크로리터를 막 전위 염료와 함께 인큐베이션된 40 μL의 세포에 첨가하였다. 화합물 첨가는 FLIPRTetra 또는 FLIPR 384(MDS Analytical Technologies)에서 수행하였다. 화합물과 함께 400초 인큐베이션한 후, 12.5 μL의 OAG를 5x로 EC₈₀(TRPC3에 대한 전형적인 EC₈₀ = 2 μM 최종)에 첨가하였다. OAG 쉬린지는 수용체 작동된 TRPC3 활성화에 대한 화합물의 억제 활성을 측정하도록 설계되어있다.
- [0150] 모든 데이터는 낮은 대조(완충액 단독) 또는 높은 대조(OAG EC₁₀₀)로 정규화되었다. 데이터는 XC₅₀ 곡선 피팅 모듈을 사용하여 분석하고 pIC₅₀ 또는 IC₅₀ 값으로 보고하였다. 값은 최소 2회 실험에 대해 평균하여 평균값을 결정한다.
- [0151] **TRPC6 및 TRPC3 활성화의 전기생리학적 어세이**
- [0152] TRPC6 및 TRPC3 채널 활성화는 전체 세포 패치 클램프 기술을 사용하여 측정될 수 있는 이온 전류를 초래한다(문헌[Estacion et al, *J Physiol.* 2006 Apr 15; 572(Pt 2): 359-377 and Washburn et al, *Bioorg Med Chem Lett.* 2013 Sep 1;23(17):4979-84] 참조). 10 μM OAG(OAG는 TRPC6 및 TRPC3 채널의 직접 활성화제이다)를 사용하여 각기 TRPC6 형질도입된 HEK293 세포 또는 TRPC3 형질도입된 AD293 세포에서 인간 TRPC6 또는 TRPC3 전류를 활성화하였다. TRPC6 또는 TRPC3 형질 도입된 세포는 37°C 및 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 형질도입된

세포를 그 후 트립신 용액(0.25% 트립신 + 0.1% EDTA(에틸렌디아민 테트라아세트산))을 사용하여 플라스크에서 분리 한 다음 5 h 내에 패치 클램프 실험을 위해 배양 배지에서 저장하였다. 세포를 작은 챔버에 넣고 RSC-200 관류 시스템(Science Instruments, BioLogic)을 사용하여 외부 용액(~ 3 mL/min)으로 지속적으로 관류하였다. 모든 전류 기록은 실온(~ 22°C)에서 수행되었다. 전극은 유리 모세관으로 만들어졌고 각각의 내부 용액으로 충전될 때 2-4 MΩ의 저항을 제공하였다.

[0153] TRPC6 전류 기록의 경우, 세포 내 용액은 하기를 함유한다(mM 단위): 120 CsOH, 120 아스파르테이트, 20 CsCl, 2 MgCl₂, 0.4 CaCl₂, 10 HEPES, 2 Na₂ATP, 0.1 Na₃GTP, 10 글루코오스, 1 EGTA(pH 7.2-7.25, CsOH로 조정됨). 세포 외 용액은 하기를 함유한다(mM 단위): 145 NaCl, 5 KCl, 1 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 HEPES, 10 글루코오스(pH 7.4, NaOH로 조정됨).

[0154] TRPC3 전류 기록의 경우, 세포 내 용액은 하기를 함유한다(mM 단위): 130 CsCl, 5 HEPES, 5 EGTA, 5 Na₂ATP, 0.1 Na₃GTP, 5.5 MgCl₂(pH 7.2-7.25, CsOH로 조정됨). 세포 외 용액은 하기를 함유한다(mM 단위): 140 NaCl, 4 KCl, 1 MgCl₂, 10 HEPES, 0.2 CaCl₂, 10 글루코오스, 2 Na₄EDTA(pH 7.4, NaOH로 조정됨).

[0155] 세포 막과 전극 사이를 밀봉하였다. 전체 세포 구성이 확립된 후, 세포 막 커패시턴스가 전자적으로 상쇄되고 직렬 저항은 약 70%로 보상되었다. TRPC6 또는 TRPC3 전류는 -60mV의 유지 전위에서 5초 마다 300ms 전압 램프 프로토콜(+ 100mV에서 -100mV까지)에 의해 유도된다. 제어 전류가 안정화되면, 기록 챔버는 시험 화합물을 함유하는 외부 용액으로 관류되었다. 각각의 약물 농도에서, 약물 효과가 정상 상태에 도달하는 데 충분한 시간이 허용되었다.

[0156] TRPC6 또는 TRPC3 전류는 + 100mV에서 평균 전류로 측정되었다. 전류의 시간 경과에 전체 실험에 대해 플롯되었다. TRPC6 또는 TRPC3의 억제율(%I)은 식 $%I = 100 \times (1 - I_D/I_C)$ 로 계산되었으며, 여기서 I_D는 특정 약물 농도의 끝에서 측정된 전류 진폭이고 I_C는 약물 적용 전에 측정된 제어 전류 진폭이다. 제어 전류(백그라운드) 레벨은 OAG가 TRPC6 또는 TRPC3 전류를 활성화하기 전 맨 처음에 설정된다. Digidata 1440 인터페이스 및 pCLAMP 소프트웨어(AXON Instruments, Molecular Devices, 미국 캘리포니아주 94089 서니베일 소재)가 있는 MultiClamp 700B 증폭기는 데이터 수집 및 분석에 사용된다. 각각의 약물 농도에서 평균 억제율이 먼저 계산된다. 그 후, 평균 데이터는 프리즘 6 소프트웨어를 사용하는 로지스틱 함수에 맞추어 IC₅₀ 값을 계산한다.

표 2

FLIPR™ 어세이에 의해 평가된 바의 TRPC6 및 hTRPC3의 억제

실시예	명칭*	TRPC6 IC ₅₀ (μ M)	TRPC3 IC ₅₀ (μ M)
1	1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(트리아졸-2-일)시클로펜틸] 피페리딘-3-아민	0.00337	0.0177
2	1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜틸] 피라졸-4-카르보니트릴	0.00797	0.00831
3	1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜틸] 피라졸-3-카르보니트릴	<0.0199	0.0464
4	1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜틸] 피롤-3-카르보니트릴	0.00531	0.00539
5	1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜틸] 트리아졸-4-카르보니트릴	0.00378	0.00428
6	1-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜틸] 피라졸-4-카르보니트릴	0.00406	0.00622
7	1-[2-(3-아미노-4,4-디플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜틸] 피라졸-4-카르보니트릴	0.0162	0.0175
8	1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피라졸-1-일-시클로펜틸] 피페리딘-3-아민	0.0028	0.00797

[0157]

9	5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피라졸-1-일-시클로펜틸] 피페리딘-3-아민	0.0034	0.00664
10	5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일) 시클로펜틸] 피페리딘-3-아민	0.0298	0.0160
11	5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(테트라졸-2-일) 시클로펜틸] 피페리딘-3-아민	0.0106	0.00403
12	1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(테트라졸-2-일) 시클로펜틸] 피페리딘-3-아민	0.0267	0.00755
13	1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜틸]-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트릴	0.00710	0.0143
14	4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로-3-히드록시-페닐) 시클로펜톡시] 벤조니트릴	0.0174	0.0588
15	4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로-3-메톡시-페닐) 시클로펜톡시] 벤조니트릴	0.00951	0.0225
16	4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(3-플루오로페닐) 시클로펜톡시]-3-클로로-벤조니트릴	0.0193	0.0695
17	4-[2-(3-아미노-4,4-디플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜톡시] 벤조니트릴	0.0207	0.0461
18	4-[2-(5-아미노-3,3-디플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜톡시] 벤조니트릴	0.0311	0.0425
19	4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜톡시]-2-플루오로-벤조니트릴	0.0251	0.0645
20	2-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-페닐-시클로펜톡시] 벤조니트릴	0.0141	0.0388
21	4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-페닐-시클로펜톡시]-3-클로로-벤조니트릴	0.0174	0.0723
22	6-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜톡시]-5-메틸-피리다진-3-카르보니트릴	0.0288	0.118
23	1-[2-(4-클로로피리다진-3-일) 옥시-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜틸] 피페리딘-3-아민	0.00656	0.0113
24	6-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜톡시] 피리다진-3-카르보니트릴	>0.0118	0.00720

[0158]

25	1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(5-플루오로피리다진-3-일) 옥시-시클로펜틸]피페리딘-3-아민	0.00993	0.209
26	6-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜톡시]피리딘-3-카르보니트릴	0.00951	0.0255
27	6-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜톡시]피리딘-3-카르보니트릴	0.0220	0.0507
28	1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피리다진-3-일옥시-시클로펜틸] 피페리딘-3-아민	0.0178	0.0322
29	5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피리미딘-4-일옥시-시클로펜틸]피페리딘-3-아민	0.00344	0.00368
30	2-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜톡시]피리미딘-5-카르보니트릴	0.0115	0.0240
31	5-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜톡시]피라진-2-카르보니트릴	0.0137	0.0255
32	5-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐) 시클로펜톡시]피리미딘-2-카르보니트릴	0.0106	0.0392

* 데이터는 각 화합물의 가장 유력한 단리된 이성질체에 대해 제시된다.

[0159]

[0160]

상기 표에서 알 수 있는 바와 같이 본 발명의 화합물은 30 nM 미만 범위에서 사용되는 어세이에서 억제 활성을 갖는 TRPC6 및 TRPC3 둘 모두의 고 활성 억제제이다. TRPC6 및 TRPC3 둘 모두를 억제하는 이러한 능력은 선택성의 정도가 이들 군 3의 표준 일시적 수용체 전위 채널 중 어느 하나의 선택적 억제제에 비해 향상된 치료 효능을 제공할 수 있기 때문에 치료적 중요성을 가질 수 있다. 위에서 언급한 바와 같이, TRPC3 및 TRPC6은 높은 서열 상동성을 가지며 군 3의 표준 일시적 수용체 전위 채널 군에 속한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 TRPC6 및/또는 TRPC3의 억제가 유익한 질환 및 병태, 예를 들어 신장 질환 및 특히, 국소 분절 사구체 경화증(FSGS)의 치료 또는 예방을 위한 치료제로서의 가능성을 갖는다.

[0161]

화합물의 제조 방법

[0162]

본 명세서의 화합물은 하기와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물 10은 그 자체가 1-플루오로-4-(헵타-1,6-디엔-4-일)벤젠의 올레핀 복분해로부터 얻을 수 있는 1-(시클로펜트-3-에닐)-4-플루오로벤젠 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 포름산 중의 m-CPBA 또는 과산화수소와 같은 임의의 적합한 산화제를 사용한 시클로펜텐의 산화는 피페리딘 친핵체와 친핵성 개환을 진행할 수 있는 에폭시드 중간체를 제공하여 시클로펜탄올 유도체를 얻는다. 시클로펜탄올 유도체는 그 후 미즈노부(Mitsunobu) 반응에 의해 변형되어 1H-1,2,4-트리아졸-1-일 유도체를 생성할 수 있다. 최종 생성물은 그 후 산성 조건하에 Boc 탈 보호로 수득된다. 최종 화합물의 한 합성에 대한 자세한 내용은 하기에 제공된다. 각각의 합성 단계에서 수득된 다양한 가능한 이성질체 생성물은 크로마토그래피, 예를 들어 분취 키랄 HPLC 또는 SFC와 같은 분취 HPLC로 분리할 수 있다. 이러한 표준 기술 및 해당 용리 시스템에 사용하기에 적합한 컬럼이 하기에 제공된다.

[0163]

실시예

[0164]

본 출원의 화합물은 이제 하기 비제한적 실시예를 참조하여 더 설명될 것이다.

[0165]

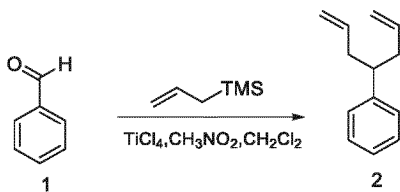
¹H NMR 측정은 각기 300MHz와 400MHz의 ¹H 주파수에서 작동하는 Bruker Avance 분광기에서 수행하였다. 실험은 일반적으로 25°C에서 기록하였다. 화학적 이동은 내부 표준으로 용매를 사용하여 ppm으로 제공된다. HPLC는 일반적으로 DAD 검출기, ELSD 검출기 및 2020EV MS와 결합된 시마즈(Shimadzu) UHPLC, 또는 DAD 검출기, ELSD 검출기 및 2020EV MS와 결합된 시마즈 UFLC에서 수행되었다. 플래시 크로마토그래피는 C18-플래시 컬럼이 있는 순상(normal phase) 실리카 FLASH+™(40M, 25M 또는 12M) 또는 SNAP™ KP-Si1 카트리지(340, 100, 50 또는 10)를 사용하는 Biotage™으로부터의 SP1™ 정제 시스템상의 직선상(straight phase) 플래시 크로마토그래피 또는 표준 플래시 크로마토그래피를 사용하여 수행하였다. 일반적으로 사용된 모든 용매는 시판이었고 분석 등급이었다.

무수 용매는 일상적으로 반응에 사용하였다. 실시예에서 사용된 상 분리기는 ISOLUTE[®] 상 분리기 컬럼이다. 하기에 명명된 중간체 및 예는 어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트, 인코포레이티드(Advanced Chemistry Development, Inc.)(ACD/Labs)의 ACD/Name 12.01을 사용하여 명명되었다. 출발 물질은 상업적 공급원에서 얻거나 문헌 경로를 통해 제조하였다. 예를 들어, tert-부틸((3R,5R)-5-플루오로피페리딘-3-일)카르바메이트는 중국 난징 하이테크 존, 쉬에푸 로드 10 소재의 파마블록 인코포레이티드(PharmaBlock Inc)에서 구입하였다.

[0166] 하기 약어가 사용된다: AcOH = 아세트산; aq = 수성; Boc₂O = di-tert-부틸 데카르보네이트; Boc = t-부틸옥시 카르보닐; br = 브로드(broad); CDCl₃ = 중수소화된 클로로포름; CD₃OD = 중수소화된 메탄올; CH₃NO₂ = 니트로메탄; d = 이중선; δ = 테트라메틸 실란에 대한 NMR에서의 화학적 이동; DCE = 1,2-디클로로에탄; DCM = 디클로로메탄; DEA = 디에틸아민; DEAD = 디에틸 아조디카르복실레이트; DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민; DMAP = 2,6-디메틸아미노피리딘; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMSO = 디메틸설폭시드; DMSO-d₆ = 중수소화된 디메틸설폭시드; DPPA = 디페닐 포스포라지데이트; dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; DIAD = di-이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트; DSC = 시차 주사 열량계; DTAD = di-tert-부틸 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트; ee = 거울상 이성질체 과잉; eq. = 당량; ESI = 전자분무 이온화; Et₂O = 디에틸 에테르; EtOAc 또는 EA = 에틸아세테이트; EtOH = 에탄올; FA = 포름산; 그럽스 촉매(Grubbs catalyst)(1,3-디메틸이미다졸리-2-일리덴)(트리시클로헥실포스핀)루테늄 디클로라이드; h = 시간; HATU = (디메틸아미노)-N,N-디메틸(3-옥시도-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리디닐)메탄이미늄 헥사플루오로포스페이트; HCl = 염산; H₂O₂ = 과산화수소; HP = 고압; IPA = 이소프로필알코올; LC = 액체 크로마토그래피; LiClO₄ = 과염소산 리튬; m = 다중선; mmol = 밀리몰; mCPBA = 메타-클로로퍼옥시벤조산; MeOH = 메탄올; min = 분; MeCN = 아세토니트릴; MeNO₂ = 니트로메탄; MS = 질량 분광분석법; NMP = N-메틸-2-피롤리돈; NMR = 핵 자기 공명; Pd₂dba₃ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0); Pd(dppf)Cl₂ = 1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드; PE = 페트롤륨 에테르; PPh₃ = 트리페닐포스핀; q = 사중선; rt = 실온; Rt 또는 RT = 머무름 시간; s = 단일선; sat = 포화; SFC = 초임계 유체 크로마토그래피; t = 삼중선; T3P = 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드; TBTU = 2-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 테트라플루오로보레이트; TFA = 트리플루오로아세트산; THF = 테트라히드로푸란; TLC = 박층 크로마토그래피; TMS = 트리메틸실릴; Xantphos = 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐.

[0167] 출발 물질 및 중간체의 합성

[0168] 헵타-1,6-디엔-4-일벤젠 D1



[0169] DCM(400 mL) 중의 CH₃NO₂(25.8 g) 용액을 TiCl₄ 용액(151 mL, 151 mmol, DCM 중 1.0 M)으로 -60℃에서 처리한 후, DCM(50 mL) 중의 벤즈알데히드(10 g, 94.2 mmol)로 처리한다. 반응물을 -60℃에서 0.5 h 동안 교반한 후, DCM(50 mL) 중의 알릴트리메틸실란(32 g, 282 mmol)에 적가하기 전에 -78℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2h 동안 및 -60℃에서 6h 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl 용액(500 mL)에 붓고 디클로로메탄(300 mL×2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르)로 정제하여 헵타-1,6-디엔-4-일벤젠 D1(13.7 g, 84% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0171] 1-플루오로-4-(헵타-1,6-디엔-4-일)벤젠 D2

[0172] TiCl₄(56.9 mL, 0.516 mol)를 DCM(1.5 L) 중의 MeNO₂(69.5 mL, 1.29 mol)에 -78℃에서 20분에 걸쳐 N₂ 대기하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 min 동안 교반한 후 4-플루오로벤즈알데히드(40 g, 0.322 mol)로 20 min에 걸

쳐 적하 방식으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 -70℃에서 1 h 동안 교반한 후, 알릴트리메틸실란(110 g, 0.967 mol)으로 0.5h에 걸쳐 처리하였다. 생성된 혼합물을 -70℃에서 3 h 동안 교반한 후 25℃로 가온하였다. 반응 혼합물을 얼음/물(1 L)로 켄칭하고, DCM(3×400 mL)으로 추출하며 조합된 유기층을 건조(Na₂SO₄), 여과 및 증발시켜 담황색(pale yellow) 오일을 수득하였다. 실리카 겔 플래시 크로마토그래피, (헵탄 중 0 내지 5% EtOAc)로 1-플루오로-4-(헵타-1,6-디엔-4-일)벤젠(55.0 g, 90%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.14(2H, m), 6.98(2H, m), 5.65(2H, ddt), 5.01-4.83(4H, m), 2.72(1H, tt), 2.51-2.18(4H, m).

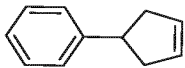
[0173] 1-플루오로-3-(헵타-1,6-디엔-4-일)벤젠 **D3**

[0174] TiCl₄(56.9 mL, 515.65 mmol), DCM(1500 mL) 중의 MeNO₂(69.5 mL, 1289.13 mmol)를 3-플루오로벤즈알데히드(40 g, 322.28 mmol) 및 알릴트리메틸실란(110 g, 966.85 mmol)과 -78℃에서 D1의 합성에 대하여 기재된 바와 같이 반응시켰다. 워크 업 후, 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 0 내지 5% EtOAc)로 1-플루오로-3-(헵타-1,6-디엔-4-일)벤젠 **D3**을 무색 오일로서 수득하고 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0175] 1-플루오로-4-(헵타-1,6-디엔-4-일)-2-메톡시벤젠 **D4**

[0176] DCM(80 mL) 및 TiCl₄(33.3 mL, 1.6 eq., DCM 중 1M) 중의 니트로메탄(5.7 g, 4.5 eq.)의 용액을 20 mL DCM 중의 4-플루오로-3-메톡시벤즈알데히드(3.5 g, 1.0 eq.)에 이어 알릴트리메틸실란(7.2 g, 3.0 eq.)과 D1의 합성에 대하여 기재된 바와 같이 반응시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 페트롤륨 에테르)로 1-플루오로-4-(헵타-1,6-디엔-4-일)-2-메톡시벤젠 **D4**(6.5 g, 98% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.00(1H, dd), 6.76(1H, dd), 6.73-6.67(1H, m), 5.71-5.65(2H, m), 5.02-4.95(4H, m), 3.91(3H, s), 2.72-2.67(1H, m), 2.44-2.33(4H, m).

[0177] 시클로펜트-3-에닐벤젠 **C1**



[0178]

[0179] DCM(100 mL) 중의 **D1**(13.7 g)의 용액에 그룹스 촉매(1.0 g, 0.015 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 rt에서 밤새 교반하였고, 이 단계에서 TLC는 출발 물질이 잔류하지 않음을 나타내었다. 반응 혼합물을 그 후 물(200 mL), 염수(200 mL)로 세척한 다음 건조 및 증발시켰다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(n-헵탄)로 시클로펜트-3-에닐벤젠 **C1**(6.1 g, 55% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0180] 1-(시클로펜트-3-에닐)-4-플루오로벤젠 **C2**

[0181] 그룹스 촉매(2.68 g, 3.15 mmol)를 DCM(500 mL) 중의 1-플루오로-4-(헵타-1,6-디엔-4-일)벤젠(50 g, 0.263 mol)에 0℃에서 질소 하에 20분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 15 h 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르 중 0 내지 5% EtOAc)로 정제하여 1-(시클로펜트-3-에닐)-4-플루오로벤젠 **C2**(30.0 g, 70.4%)을 무색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.24(2 H, m), 6.97(2 H, m), 5.78(2 H, d), 3.46(1 H, tt), 2.81(2 H, m), 2.40(2 H, m).

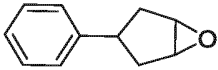
[0182] 1-(시클로펜트-3-에닐)-3-플루오로벤젠 **C3**

[0183] DCM(40 mL) 중의 1-플루오로-3-(헵타-1,6-디엔-4-일)벤젠(3.5 g)을 C1의 합성에 대하여 기재된 바와 같이 그룹스 촉매(230 mg, 0.015 eq)와 반응시켰다. 컬럼 크로마토그래피(n-헵탄)로 **C3**(2.1 g, 70%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.26-7.24(1H, m), 7.04-6.88(3H, m), 5.80-5.75(2H, m), 3.49-3.45(1H, m), 2.87-2.81(2H, m), 2.48-2.41(2H, m).

[0184] 4-(시클로펜트-3-에닐)-1-플루오로-2-메톡시벤젠 **C4**

[0185] 50 mL DCM 중의 1-플루오로-4-(헵타-1,6-디엔-4-일)-2-메톡시벤젠 **D4**(4.5 g, 1.0 eq.)를 C1의 합성에 대하여 기재된 바와 같이 그룹스 촉매(450 mg, 0.025 eq.)를 첨가하여 반응시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르)로 4-(시클로펜트-3-에닐)-1-플루오로-2-메톡시벤젠(3.1 g, 79% 수율)을 갈색 오일로서 수득한다. ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 6.99-6.94(1H, m), 6.85(1H, dd), 6.76-6.62(1H, m), 5.78(2H, s), 3.88(3H, s), 3.44-3.38(1H, m), 2.82(2H, dd), 2.45-2.38(2H, m).

[0186] 3-페닐-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E1**



[0187]

[0188] DCM(80 mL) 중의 시클로펜트-3-에닐벤젠 **C1**(6.1 g, 42.3 mmol)의 용액에 mCPBA(12.8 g, 1.5 eq, 85%)를 0°C에서 소량씩 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 그 후 포화 NaHSO₃ 용액(400 mL)을 첨가하고 현탁액을 rt에서 30min 동안 교반하였다. 그 후 현탁액을 물(200 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(200 mL)으로 추출하며 유기층은 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 조합된 유기물을 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc 20:1)로 정제하여 3-페닐-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E1**(4.9 g, 73% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0189] trans-3-(4-플루오로페닐)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E2**



[0190]

[0191] 포름산(88%)(392 mL, 9.15 mol)을 0°C로 냉각된 H₂O₂(30%)(262 mL, 2.62 mol)에 공기하에서 1 h에 걸쳐 적가하였다. 그 후 DCM(250 mL) 중의 1-(시클로펜트-3-엔-1-일)-4-플루오로벤젠 **C2**(20 g, 0.123 mol)를 0°C에서 공기하에 3 h에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 그 후 주위 온도에서 12 h 동안 교반한 후, 용매를 그 후 감압하에 제거하였다. 미정제 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피, (페트롤륨 에테르 중 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여 trans-3-(4-플루오로페닐)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E2**(12.00 g, 54.6%)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.15(2H, m), 6.99(2 H, m), 3.60(2H, s), 2.98(1H, tt), 2.46(2H, dd), 1.71(2H, dd).

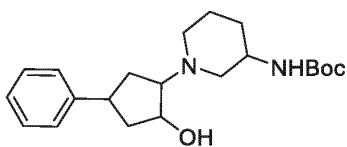
[0192] 3-(3-플루오로페닐)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E3**

[0193] DCM(50 mL) 중의 1-(시클로펜트-3-에닐)-3-플루오로벤젠**C2**(2.1 g)과 mCPBA(3.3 g, 1.5 eq, 85%)를 **E1**의 합성에 대하여 기재된 바와 같이 반응시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc = 20:1)로 **E3**(1.1 g, 47%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0194] 3-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E4**

[0195] mCPBA (5.57 g, 2.0 eq.)와 50 mL 디클로로메탄 중의 4-(시클로펜트-3-에닐)-1-플루오로-2-메톡시벤젠 **C4**(3.1 g, 1.0 eq.)를 **E1**의 합성에 대하여 기재된 바와 같이 반응시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 trans 이성질체(1.3 g, 47% 수율) 및 cis 이성질체(300 mg, 9% 수율)로서의 **E4**를 무색 오일로서 수득하였다. Trans-**E4** ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.00-6.95(1H, m), 6.77(1H, dd), 6.72-6.66(1H, m), 3.87(3H, s), 3.58(2H, s), 2.98-2.91(1H, m), 2.47-2.41(2H, m), 1.71(2H, dd). cis-**E4** ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 6.99(1H, dd), 6.92(1H, dd), 6.75-6.73(1H, m), 3.89(3H, s), 3.57(2H, s), 3.45-3.39(1H, s), 2.33(2H, dd), 2.08(2H, dd).

[0196] tert-부틸(3R)-1-(2-히드록시-4-페닐시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F1**



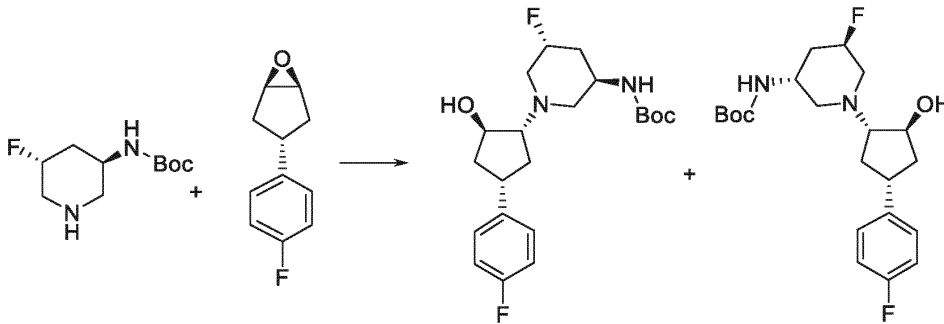
[0197]

[0198] CH₃CN(20 mL) 중의 3-페닐-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E1**(1.5 g)의 용액에 (R)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트(2.2 g, 1.2 eq) 및 LiClO₄ (2.0 g, 2.0 eq)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 밤새 환류시킨 후 냉각 및 여과하였다. 여액을 증발시키고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc 1:1)로 정제하여 tert-부틸(3R)-1-(2-히드록시-4-페닐시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F1**(1.97 g, 59%)을 황색 고체로서 수득하였으며 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0199] *tert*-부틸(3*R*)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F2a**

[0200] 톨루엔(50 mL) 중의 (R)-1,1'-비-2-나프톨(1.607 g, 5.61 mmol)을 디부틸마그네슘(7.29 mL, 1.0M, n-헵탄 중 7.29 mmol)으로 25℃에서 처리하였다. 0.5h 교반한 후, 반응물을 0℃로 냉각하고 그 후 *trans*-3-(4-플루오로페닐)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E2**(10 g, 56.11 mmol) 및 톨루엔(150 mL) 중의 *tert*-부틸(R)-피페리딘-3-일카르바메이트(11.24 g, 56.11 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 분쇄된 얼음에 붓고, 혼합물은 DCM과 물 사이에서 분배하였다. 수성층을 DCM으로 다시 추출하고 조합된 유기층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 후, 건조(황산나트륨) 및 증발시켰다. 플래시 실리카 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 *tert*-부틸(3*R*)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F2b**(12.00 g, 56.5%)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.20(2H, ddt), 6.94-7.07(2H, m), 4.94(1H, s), 4.32(1H, t), 3.78(1H, s), 3.31(1H, dtd), 2.72(2H, dd), 2.53(2H, s), 2.24(1H, dt), 1.96-2.10(2H, m), 1.52-1.86(4H, m), 1.47 (10H, d). LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 379.

[0201] *tert*-부틸 *N*-[(3*R*,5*R*)-5-플루오로-1-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-시클로펜틸]-3-피페리딜]카르바메이트 및 *tert*-부틸 *N*-[(3*R*,5*R*)-5-플루오로-1-[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-시클로펜틸]-3-피페리딜]카르바메이트 **F2b**



[0202]

[0203] *Trans*-3-(4-플루오로페닐)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E2**(1.225 g, 6.87 mmol)를 EtOH(10 mL) 중의 *tert*-부틸((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)카르바메이트(1 g, 4.58 mmol), 및 Na₂CO₃(1.457 g, 13.74 mmol)에 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 12 h 동안 교반하였다. 그 후 용매를 감압하에 제거하고 미정제 생성물은 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 상기 명명된 입체이성질체, **F2b**의 혼합물(1.030 g, 56.7%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z (ES+), [M+H]⁺ = 397.

[0204] *tert*-부틸 4,4-디플루오로-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트 **F2c**

[0205] 에탄올(8 mL) 중의 *trans* 3-(4-플루오로페닐)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E2** (450 mg, 1.2 eq.), *tert*-부틸 4,4-디플루오로피페리딘-3-일카르바메이트(500 mg, 1.0 eq.) 및 Na₂CO₃(450 mg, 2.0 eq.)의 혼합물을 마이크로파 조건: 130℃, 16h에서 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 여과된 여액을 농축시키고 잔류물은 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc 90:10 내지 60:40)로 정제하여 *tert*-부틸 4,4-디플루오로-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트 **F2c**(250 mg, 28% 수율)를 밝은 황색(light yellow) 농축 오일(thick oil)로서 수득하였다.

[0206] *tert*-부틸(3*R*)-5,5-디플루오로-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F2d**

[0207] 10 mL 무수 에탄올 중의 (1*R*,3*S*,5*S*)-3-(4-플루오로페닐)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산(트랜스 에폭시드) **E2**(300 mg, 1.0eq.)의 용액에 밀봉된 바이알 내의 (R)-*tert*-부틸 5,5-디플루오로피페리딘-3-일카르바메이트(398 mg, 1.0 eq.) 및 탄산나트륨(357 mg, 2.0 eq.)을 첨가하였다. 현탁액은 7h 동안 130℃에서 마이크로파에서 조사하였다. 현탁액을 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(페트롤륨 에테르/EtOAc, 0에서 10% 구배 그 후 DCM 중 20% EtOAc)으로 정제하여 화합물 *tert*-부틸(3*R*)-5,5-디플루오로-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F2d**(290 mg, 42% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0208] *tert*-부틸(3*R*)-1-(4-(3-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F3**

[0209] CH₃CN(10 mL) 중의 3-(3-플루오로페닐)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E3**(300 mg)의 용액에 (R)-*tert*-부틸 피페리

딘-3-일카르바메이트(404 mg, 1.2 eq), LiClO₄(358 mg, 2.0 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. TLC는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축하고 잔류물에 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조, 농축 및 에틸 아세테이트로 용리된 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸(3R)-1-(4-(3-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F3**(580 mg, 90%)를 수득하였다.

[0210] tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F4**

[0211] 3 mL 무수 에탄올 중의 3-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 **E4**(100 mg, 1.0 eq.)의 용액에 밀봉된 바이알 내의 (R)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트(115 mg, 1.2 eq.) 및 탄산나트륨(101 mg, 2.0eq.)을 첨가하였다. 현탁액을 6h 동안 130°C에서 마이크로파에서 조사하였다. 현탁액을 여과 및 농축하였다. 잔류물에 대한 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 DCM/메탄올, 0 내지 3% 메탄올)로 **F4**(140 mg, 71% 수율)를 무색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(CDC₁₃ 400MHz) δ 6.99(1H, dd), 6.86(1H, dd), 6.75-6.71(1H, m), 4.92(1H, br s), 4.27-4.21(1H, m), 3.89(3H, s), 3.75(1H, br s), 3.10-3.06(2H, m), 2.88-2.75(2H, m), 2.53(2H, m), 2.41-2.35(2H, m), 2.15-2.05(1H, m), 1.90-1.66 (6H, m), 1.40(9H, d).

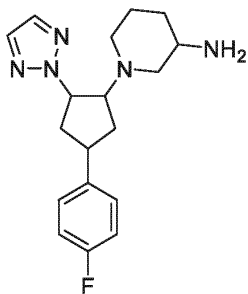
[0212] **화합물 1**

[0213] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트

[0214] DCM(20 mL) 중의 trans tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F2a**(600 mg, 1.59 mmol), 1H-1,2,3-트리아졸(219 mg, 3.17 mmol), DIAD(0.401 mL, 2.06 mmol) 및 PPh₃(541 mg, 2.06 mmol)를 rt에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물은 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피, (물 중 10 내지 50% MeCN)로 정제하여 표제 화합물(450 mg, 66.1%)을 백색 고체로서 수득하였다. 미정제 생성물을 워터스 SFC 350 분취 시스템(Waters SFC 350 Preparative System)([컬럼: CHIRALART 아밀로오스-SA, 2×25 cm, 5 μm; 이동상 A: CO₂: 80, 이동상 B: MeOH(2mM NH₃-MeOH): 20; 유속: 40 mL/min; 220 nm]에서 분리하였다. 두 분획이 백색 고체로서 수득되었다: 분획 1(300 mg, 66.7%, RT1: 3.03) 및 분획 2 (100 mg, 22.22%, RT2: 4.58).

[0215] 분획 1을 워터스 SFC 350 분취 시스템, 컬럼: (R,R)-WHELK-01-Kromasil, 5 cm×25 cm(5 μm); 이동상 A: CO₂: 85, 이동상 B: MeOH(2mM NH₃-MeOH): 15; 유속: 40 mL/min; 220 nm; RT1: 2.31; RT2: 2.71에서 더 분리하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜 이성질체 1(120 mg, 40%, 100% ee) 및 이성질체 2(120 mg, 40%, 98.4% ee)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z (ESI), [M+H]⁺ = 430.

[0216] 단계 2. 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(트리아졸-2-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민 **화합물 1**



[0217]

[0218] TFA(1 mL) 및 DCM(5 mL) 중의 단계 1에서 수득된 이성질체 1(120 mg, 0.28 mmol)의 용액을 rt에서 1h 동안 교반하였다. 용매를 그 후 감압하에 제거하고 미정제 생성물을 분취 HPLC[컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 30×150 mm 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% aq. NH₃ 함유), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 내에 25% B에서 54% B; 254/220 nm; Rt: 6.87 min]로 정제하여 **화합물 1**(70.0 mg, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 330; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.71(2H, s), 7.31(2H, ddd), 7.10-6.96(m, 2H), 5.23(1H, ddd), 3.58(2H, ddt), 3.08-2.72(3H, m), 2.52-2.17(3H, m), 1.86(4H, ddd), 1.75-

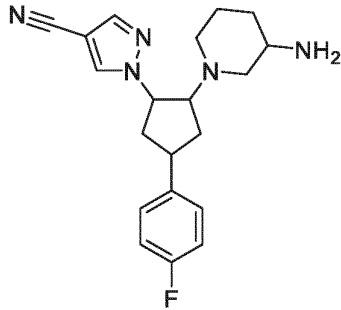
1.45(2H, m), 1.11(1H, qd). 19F NMR(300MHz, CD₃OD, 24°C) δ -118.73(s, 1F).

[0219] **화합물 2**

[0220] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0221] DCM(100 mL) 중의 tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F2a**(5 g, 13.21 mmol), 1H-피라졸-4-카르보니트릴(1.230 g, 13.21 mmol), PPh₃(5.20 g, 19.82 mmol)의 혼합물에 DTAD(4.56 g, 19.82 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 sat. NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과한 후 농축 건조시켰다. 잔류물을 C18 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리 구배 물(0.2% 암모니아 함유) 중의 40에서 55% MeCN)로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 454. 분취 키랄 HPLC[키랄팩 IA, 2×25 cm, 5 μm; 이동상 A: 헥산-HPLC, 이동상 B: IPA-HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: A:B = 70:30, 17.5 min]로 분리하여 표제 화합물(이성질체 1, 2.60 g, 47.3%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0222] 단계 2. 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피라졸-4-카르보니트릴 **화합물 2**



[0223]

[0224] 단계 1에서 수득된 이성질체 1(2.6 g, 5.73 mmol)에 디옥산(50 mL, 200 mmol) 중의 HCl을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20°C 4시간 동안 교반한 후, 농축 건조시켰다. 잔류물을 Et₂O/MeOH(10/1)로 처리하고 생성된 고체를 수집한 후 sat. Na₂CO₃로 희석처리 하고 그 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축 건조하여 **화합물 2**(1.358 g, 67.0%)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74(1 H, s), 8.11(1 H, s), 7.30-7.43(2 H, m), 7.05-7.20(2 H, m), 4.87-5.00(1 H, m), 3.26-3.41(2 H, m), 2.79(1 H, d), 2.50- 2.72(2 H, m), 2.09-2.32(3 H, m), 1.96(1 H, dd), 1.50-1.79(4 H, m), 1.37(3 H, d), 0.83-1.02(1 H, m). LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 354.

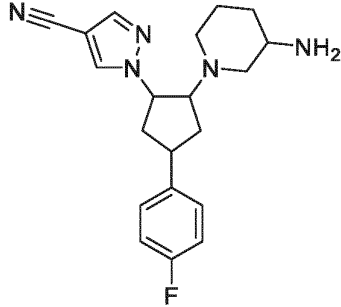
[0225] **화합물 3**

[0226] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸) 피페리딘-3-일 카르바메이트

[0227] DTAD(243 mg, 1.06 mmol)를 DCM(15 mL) 중의 **F2a** (200 mg, 0.53 mmol), 1H-피라졸-3-카르보니트릴(49.2 mg, 0.53 mmol) 및 PPh₃(277 mg, 1.06 mmol)에 0°C에서 질소하에 적가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 유기층을 NaHCO₃ aq로 세척하고 용매는 감압하에 제거하였다. 미정제 생성물을 용리액으로서 물(0.1% NH₃함유) 및 MeCN의 극성이 감소하는 혼합물을 사용하여 역상 크로마토그래피(C18 컬럼)로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜 tert-부틸(3R)-1-(2-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트(240 mg, 100%)를 백색 고체로서 수득하였다. 이 고체를 분취 TLC(DCM:MeOH = 40:1)로 정제하여, 황색 고체로서 tert-부틸 ((3R)-1-(2-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일)카르바메이트 분획 1(90 mg, 37.5%) 및 황색 고체로서 tert-부틸 ((3R)-1-(2-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일)카르바메이트 분획 2(70.0 mg, 29.2%)을 수득하였다. 두 분획에 대한 LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 454; 분획 1(90 mg, 0.20 mmol)을 용리액으로서 헥산(0.1% DEA로 개질됨) 중의 5% IPA로 등용매적으로(isocratically) 용리하는 분취 키랄-HPLC[키랄팩 IE 컬럼]로 정제하여 황색 고체로서 tert-부틸((3R)-1-(2-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로

펜틸)피페리딘-3-일)카르바메이트 이성질체 1(35.0 mg, 38.9%, 이성질체 1, 99.3% ee) 및 황색 고체로서 이성질체 2(30.0 mg, 33.3%, 이성질체 2, 99% ee)를 수득하였다. LCMS: (이성질체 1) m/z (ESI), [M+H]⁺ = 454; (이성질체 2) m/z (ESI), [M+H]⁺ = 454.

[0228] 단계 2. 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피라졸-3-카르보니트릴 **화합물 3**



[0229]

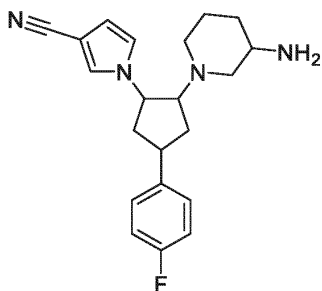
[0230] TFA(0.5 mL, 6.49 mmol)를 DCM(3 mL) 중의 상기 tert-부틸 ((3R)-1-(2-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일)카르바메이트 이성질체 1(20 mg, 0.04 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 분취 HPLC 컬럼[X Select CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상 A: 워터스(0.05% TFA), 이동상 B: MeCN; 유속: 20 mL/min; 구배: 7 min 내에 12% B에서 32% B; 254; 220 nm]으로 **화합물 3**, 이성질체 1, (17.00 mg, 51.8%)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.75(dd, 1H), 7.28- 7.42(m, 2H), 6.96-7.14(m, 3H), 5.17(ddd, 1H), 3.81(dt, 1H), 3.60(s, 1H), 3.41(dt, 2H), 3.14(d, 1H), 2.67(s, 1H), 2.29-2.63(m, 5H), 1.90(dt, 2H), 1.44 -1.74(m, 2H). 19F NMR(300 MHz, CD₃OD) δ - 77.287(m, 10F), -118.609(s, 1F). LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 354.

[0231] **화합물 4**

[0232] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(3-시아노-1H-피롤-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트

[0233] DCM(15 mL) 중의 tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F2a**(250 mg, 0.66 mmol), 1H-피롤-3-카르보니트릴(60.8 mg, 0.66 mmol), PPh₃(346 mg, 1.32 mmol)의 용액을 상기 **화합물 3**의 합성에 대하여 기재된 바와 같이 DTAD(304 mg, 1.32 mmol)와 반응시켰다. C18 플래시 컬럼 크로마토그래피, 물(0.3% NH₃H₂O 함유) 중의 20에서 60% MeCN 용리 구배로 tert-부틸(3R)-1-(2-(3-시아노-1H-피롤-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트(180 mg, 60.2%)를 무색 오일로서 수득하였다. 분취 키랄-HPLC[Phenomenex Lux 5u 셀룰로오스-4, AXIA 패키징, 250*21.2 mm, 5 μm; 이동상 A: 헥산--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: 21 min 내에 A:B = 80:20; 254/220 nm; RT1: 12.5; RT2: 17.2]로 황색 오일로서 tert-부틸(3R)-1-(2-(3-시아노-1H-피롤-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 1(70.0 mg, 38.9%, 이성질체 1) 및 황색 오일로서 tert-부틸(3R)-1-(2-(3-시아노-1H-피롤-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 2(70.0 mg, 38.9%, 이성질체 2)를 수득하였다. 두 이성질체에 대한 LCMS: m/z(ESI), [M+H]⁺ = 453.

[0234] 단계 2. 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피롤-3-카르보니트릴 **화합물 4**



[0235]

[0236] TFA(1 mL, 12.98 mmol)를 DCM(5 mL) 중의 상기 tert-부틸(3R)-1-(2-(3-시아노-1H-피롤-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 2(70 mg, 0.18 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 표준 워크 업 후, 분취 HPLC[XBridge Prep OBD C18 컬럼 30×150 mm 5 μm; 이동상 A: 워터스(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: MeCN; 유속: 20 mL/min; 구배: 35 min 내에 35% B에서 39% B; 254/220 nm)로 **화합물 4**, 이성질체 2(20.00 mg, 24.25%)를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 1.36(dtd, 2H), 1.50-1.93(m, 3H), 2.13-2.45(m, 5H), 2.63(dt, 1H), 2.86-2.97(m, 1H), 3.05(dq, 1H), 3.33-3.56(m, 2H), 4.71(ddt, 1H), 6.48(dd, 1H), 6.98-7.12(m, 3H), 7.27- 7.40(m, 2H), 7.66(t, 1H). 19F NMR(300 MHz, CD₃OD) δ -76.962(m, 3F), -119.017(s, 1F). LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 353.

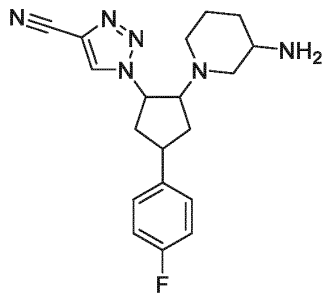
[0237] **화합물 5**

[0238] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(4-시아노-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트

[0239] DCM(15 mL) 중의 **F2a**(350 mg, 0.92 mmol), 1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보니트릴(87 mg, 0.92 mmol), PPh₃(485 mg, 1.85 mmol)와 DTAD(426 mg, 1.85 mmol)의 미츠노부 반응을 상기 화합물 3의 합성에 대하여 기재된 바와 같이 수행하였다. 플래시 C18 컬럼 크로마토그래피[용리 구배 물(0.3% aq. NH₃ 함유) 중의 20에서 60% MeCN]로 무색 오일(220 mg, 52.3%)을 수득하였다.

[0240] 이 오일에 대해 분취 키랄-HPLC[Phenomenex Lux 5u 셀룰로오스-4, AXIA 패킹, 250*21.2 mm, 5 μm; 이동상 A: 헥산--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: 12 min 내에 30 B에서 30 B; 254/220 nm; RT1:6.2; RT2:8.4]로 무색 오일로서 tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트(95 mg, 43.2%, 분획 1) 및 무색 오일로서 tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트(95 mg, 43.2%, 분획 2)를 수득하였다. 두 이성질체에 대한 LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 455.

[0241] 단계 2. 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]트리아졸-4-카르보니트릴 **화합물 5**



[0242]

[0243] TFA(1 mL, 12.98 mmol)를 DCM(5 mL) 중의 tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 분획 1(60 mg, 0.13 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2 h 동안 교반하고 그 후 용매를 감압하에 제거하였다. 분취 HPLC 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상 A: 워터스(0.05% aq. NH₃), 이동상 B: MeCN; 유속: 20 mL/min; 구배: 7 min 내에 20% B에서 47% B; 254/220 nm으로 정제하여 **화합물 5**, 이성질체 1(73.0 mg, 56.4%)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 1.58-1.71(m, 1H), 1.75(s, 1H), 1.97(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.74(br s, 2H), 2.95(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.61-3.72(m, 1H), 3.92(br.s, 1H), 5.53(s, 1H), 7.01- 7.15(m, 2H), 7.31-7.42(m, 2H), 8.34(dd, 1H). 19F NMR(300 MHz, CD₃OD) δ -77.222(m, 16F), -118.395(s, 1F), LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 355.

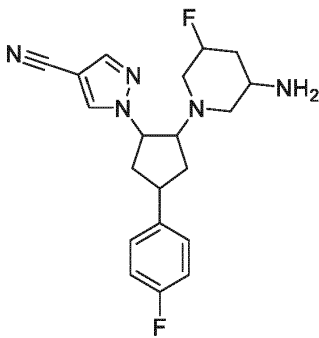
[0244] **화합물 6**

[0245] 단계 1. tert-부틸(3R,5R)-1-(2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-5-플루오로피페리딘-3-일카르바메이트의 합성

[0246] DCM(20 mL) 중의 DIAD(235 mg, 1.16 mmol), PPh₃(305 mg, 1.16 mmol), 1H-피라졸-4-카르보니트릴(64.9 mg, 0.70 mmol) 및 **F2b**(220 mg, 0.58 mmol)의 미츠노부 반응을 rt에서 수행하였다. 워크 업에서 얻은 미정제 생성물을 C18 플래시 컬럼 크로마토그래피, 용리 구배 물(0.3% NH₄HCO₃ 함유) 중의 0 에서 48% MeCN으로 정제하였다.

순수한 분획을 증발 건조시켜 담황색 고체(220 mg, 80%)를 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 472. 미정제 생성물을 분취 키랄-HPLC[키랄팩 IA 컬럼, 용리액으로서 헥산(0.1% DEA로 개질됨) 중의 30% EtOH로 등용매적으로 용리함]로 더 정제하여 담황색 고체로서 tert-부틸(3R,5R)-1-(2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-5-플루오로피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 1(100 mg, 45.5%, 100% ee) 및 백색 고체로서 tert-부틸(3R,5R)-1-(2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-5-플루오로피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 2(98 mg, 44.5%, 이성질체 2, 100% ee)를 수득하였다. 두 이성질체에 대한 LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 472.

[0247] 단계 2. 1-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피라졸-4-카르보니트릴 화합물 6



[0248]

[0249] tert-부틸(3R, 5R)-1-(2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-5-플루오로피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 1(100 mg, 0.21 mmol)의 Boc 탈보호를 0°C에서 DCM(20 mL) 중의 TFA(3 mL, 38.94 mmol)로 수행하였다. 표준 워크 업 후, 미정제 생성물은 분취 HPLC[(XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이), 용리액으로서 물(0.05% TFA 함유) 및 MeCN의 극성이 감소하는 혼합물을 사용함]로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜 TFA 염으로 **화합물 6**, 이성질체 1(68.0 mg, 37.1%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 372. 1H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.52-8.44(1 H, d), 8.03-7.96(1 H, s), 7.41-7.29(2 H, m), 7.13-7.00(2 H, m), 5.06-4.95(1.5 H, m), 4.81(0.5H, s) 3.79-3.64(1 H, dt), 3.66-3.49(2 H, m), 3.14-3.03(1 H, d), 3.03 -2.89(1 H, q), 2.79-2.60(1 H, dd), 2.49-2.29(4 H, ddd), 2.26-2.15(1 H, d), 1.97-1.74(2 H, m). 19F NMR(282 MHz, CD₃OD) δ -77.36, -118.84, -185.37.

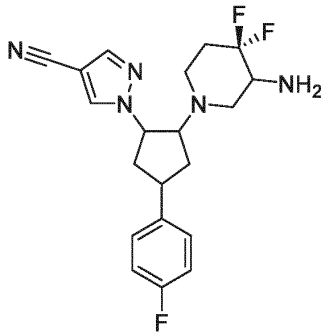
[0250] **화합물 7**

[0251] 단계 1. tert-부틸 1-(2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일 카르바메이트

[0252] DCM(10 mL) 중의 디-tert-부틸(E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트(220 mg, 0.21 mmol) **F2c**(220 mg, 0.53 mmol), 1H-피라졸-4-카르보니트릴(10 mg, 0.11 mmol) 및 PPh₃(56.4 mg, 0.21 mmol)의 미츠노부 반응을 5°C에서 질소하에 수행하여, 표준 워크 업 및 플래시 알루미나 크로마토그래피(용리 구배 물 중 0에서 60% MeCN) 후 tert-부틸 1-(2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일카르바메이트(120 mg, 46%)를 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 분취 키랄-HPLC[(컬럼: Phenomenex Lux 5u 셀룰로오스-4, AXIA 패키징, 2.12*25cm, 5 μm; 이동상 A: 헥산-HPLC, 이동상 B: EtOH-HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: A:B = 40 min 내에 80:20; 254/220 nm; RT1:10.664; RT2:13.923)]로 더 정제하여 3가지 이성질체(모두 백색 고체 및 m/z (ESI), [M+H]⁺ = 490.4): 이성질체 1(50.0 mg, 41.7%, 98% ee), 이성질체 2(40.0 mg, 33.3%, 98% ee) 및 이성질체 3(30.0 mg, 25.00%, 100% ee)을 수득하였으며; 모든 이성질체에 대한 LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 490 이다.

[0253] EA

[0254] 단계 2. 1-[2-(3-아미노-4,4-디플루오로-1-피페리딘)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피라졸-4-카보닐트릴 화합물 7



[0255]

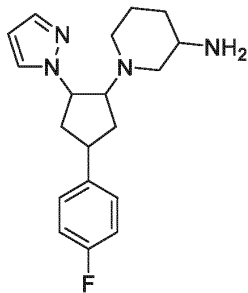
[0256] TFA(47.5 mg, 0.49 mmol)를 사용한 25°C에서 DCM(3 mL) 중의 tert-부틸 1-(2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 2(40 mg, 0.08 mmol)의 Boc 탈보호는 분취 HPLC(컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼 19×150 mm 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: MeCN; 유속: 20 mL/min; 구배: 7 min 내에 46% B에서 47% B; 254/220 nm; Rt: 6.05 min) 후에 화합물 7(15.00 mg, 47.1%)을 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 1.70-2.03(2 H, m), 2.05-2.24(1 H, m), 2.25- 2.45(4 H, m), 2.61(2 H, dddd), 2.80-3.11(2 H, m), 3.45-3.87(2 H, m), 4.94- 5.03(1 H, m), 6.97-7.16(2 H, m), 7.26-7.45(2 H, m), 7.97(1 H, s), 8.46(1 H, s). ¹⁹F NMR(282 MHz, CD₃OD) δ -119.11 - -118.71(m), -107.36, -106.52. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 390.

[0257] 화합물 8

[0258] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트

[0259] DCM(1.5L) 중의 F2a(10 g, 26.42 mmol), 1H-피라졸(18 g, 264.40 mmol), PPh₃(14 g, 53.38 mmol) 및 DTAD(12 g, 52.11 mmol)의 미츠노부 반응을 0°C에서 질소 하에 수행하였다. 표준 워크 업 후 C18 플래시 컬럼 크로마토그래피, (물 중의 0에서 100% MeCN)로 미정제 생성물(9.80 g, 87%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 429; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.47(9 H, d), 1.52-1.82(6 H, m), 2.20-2.55(6 H, m), 2.66(1 H, d), 3.53-3.81(2 H, m), 4.75(2 H, s), 6.27(1 H, dt), 7.01(2 H, t), 7.23(2 H, td), 7.48-7.59(2 H, m). 미정제 생성물(4.5 g)을 워터스 SFC 350 분취 시스템[Phenomenex Lux 5u 셀룰로오스-3, 5 cm×25 cm, 5 μm; 이동상 A: CO₂: 80%, 이동상 B: MeOH(0.1% 이소프로필아민): 20%; 유속: 160 mL/min; 220 nm; RT1:3.93; RT2:4.58]에서 정제하여 tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트(2.000 g, 44.4%, 98.7% ee, 이성질체 1)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0260] 단계 2. 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피라졸-1-일-시클로펜틸]피페리딘-3-아민 화합물 8



[0261]

[0262] TFA(6.0 mL)를 사용한 DCM(30.0 mL) 중의 tert-부틸 ((R)-1-((1S,2S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일)카르바메이트 이성질체 1(2.0 g, 4.667 mmol)의 Boc 탈보호는 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 플래시 실리카 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 10% MeOH, DCM 중의 2% 수산화암모늄을 사용하

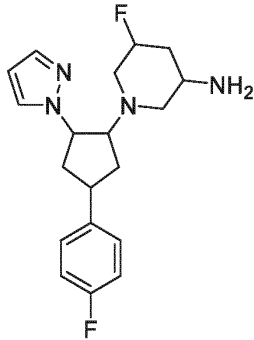
여 실리카 컬럼을 염기화하였다)로 **화합물 8**(1.400 g, 91%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 329; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 1.10(1 H, dtd), 1.48-2.08(6 H, m), 2.13-2.49(3 H, m), 2.77(2 H, ddt), 2.89 -3.02(1 H, m), 3.54(2 H, ddt), 4.91(1 H, td), 6.31(1 H, t), 7.03(2 H, ddt), 7.28-7.39(2 H, m), 7.53(1 H, d), 7.79(1 H, dd). ¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD) δ -119.16.

[0263] **화합물 9**

[0264] 단계 1. tert-부틸(3R, 5R)-5-플루오로-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0265] DTAD(1.742 g, 7.57 mmol)를 0°C로 냉각된 DCM(50 mL) 중의 **F2b**(1.0 g, 2.52 mmol), 1H-피라졸(0.859 g, 12.61 mmol) 및 PPh₃(1.985 g, 7.57 mmol)에 질소 하에 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC[XBridge Prep OBD C18 컬럼 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% aq. NH₃), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 내에 40% B에서 50% B; 220, 254 nm; RT: 6.48 min]로 정제하여 tert-부틸(3R,5R)-5-플루오로-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트(0.700 g, 62.2%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 447.3; ¹H NMR(CDC₁₃) δ 7.58(d, 1H), 7.51(t, 1H), 7.24(ddd, 2H), 7.11-6.94(m, 2H), 6.29(q, 1H), 4.73(d, 2H), 3.68-3.46(m, 3H), 2.83(s, 1H), 2.74-2.52(m, 2H), 2.39(t, 3H), 2.34-2.19(m, 1H), 2.00(s, 1H), 1.78(dt, 2H), 1.63(s, 1H), 1.48(d, 9H). 워터스 SFC 350 분취 시스템의 분취 SFC[키랄팩 AS-H, 5*25cm, 5 μm; 이동상 A: CO₂: 70%, 이동상 B: MeOH-분취: 30%; 유속: 150 mL/min; 220 nm; RT1:4.2; RT2:5.31]로 백색 고체의 이성질체 1(330 mg, 47.1%) 및 황색 검의 이성질체 2(335 mg, 47.9%)로서 원하는 생성물을 얻었다.

[0266] 단계 2. 5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피라졸-1-일-시클로펜틸]피페리딘-3-아민 **화합물 9**

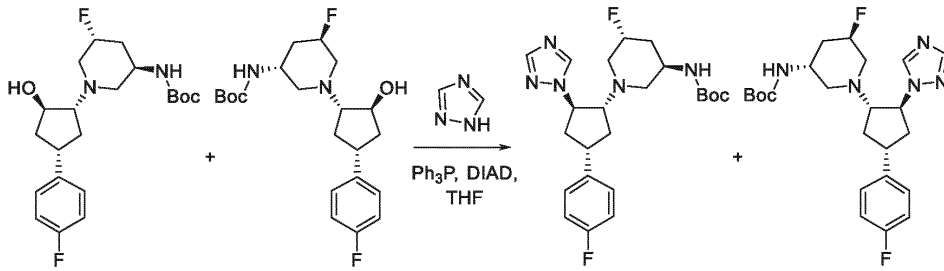


[0267]

[0268] TFA(2.0 mL)를 DCM(8 mL) 중의 tert-부틸 ((3R,5S)-5-플루오로-1-((1S,2S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일)카르바메이트 이성질체 1(328 mg, 0.73 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하였다. 분취 HPLC[XBridge Prep OBD C18 컬럼 30×150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% NH₃H₂O), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 내에 25% B에서 50% B; 254/220 nm; Rt: 5.40 min]로 **화합물 9**(120 mg, 47.2%, 이성질체 1)를 백색 고체로서 수득하였다. m/z (ESI), [M+H]⁺ = 347.1; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.81(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.43-7.25(m, 2H), 7.12-6.97(m, 2H), 6.32(t, 1H), 5.01-4.88(m, 1H), 4.75-4.64(m, 1H), 3.67-3.45(m, 2H), 3.17- 2.83(m, 3H), 2.49-2.15(m, 4H), 2.14-1.74(m, 3H), 1.43(dddd, 1H). ¹⁹F NMR(282 MHz, CD₃OD) δ -119.15, -183.33.

[0269] **화합물 10**

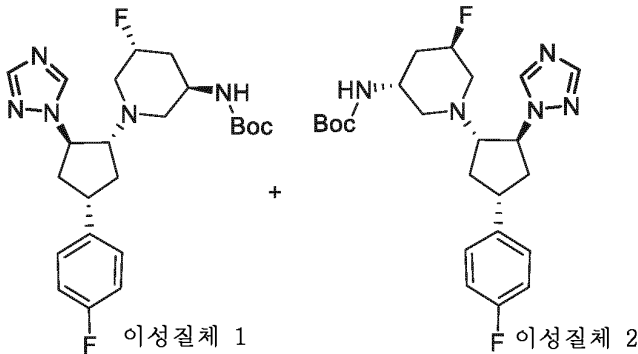
[0270] 단계 1. tert-부틸 N-[(3R,5R)-5-플루오로-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]-3-피페리딘]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[(3R,5R)-5-플루오로-1-[(1S,2S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]-3-피페리딘]카르바메이트



[0271]

[0272]

THF(150 mL) 중의 tert-부틸 N-[(3R,5R)-5-플루오로-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-시클로펜틸]-3-피페리딜]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[(3R,5R)-5-플루오로-1-[(1S,2S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-시클로펜틸]-3-피페리딜]카르바메이트(**F2b**)(12 g, 30.27 mmol), 1H-1,2,4-트리아졸(3.14 g, 45.40 mmol) 및 PPh₃(11.91 g, 45.40 mmol)의 1:1 혼합물의 0°C 용액을 디이소프로필 아조디카르복실레이트(9.18 g, 45.40 mmol)로 처리하였다. 25°C에서 3h 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물의 C18 플래시 컬럼 크로마토그래피(물(0.2% TFA 함유) 중의 10에서 28% MeCN)로 원하는 미즈노부 생성물(12.00 g, 89%)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다.



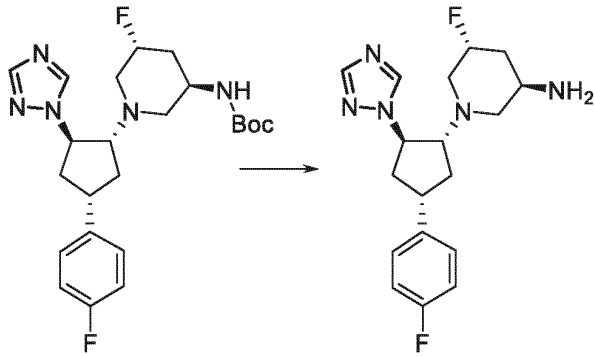
[0273]

[0274]

상기 기재된 일련의 반응으로부터의 부분입체 이성질체의 혼합물(즉 tert-부틸 N-[(3R,5R)-5-플루오로-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]-3-피페리딜]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[(3R,5R)-5-플루오로-1-[(1S,2S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]-3-피페리딜]카르바메이트)(694 g, 1.55 mol)을 키랄-SFC[컬럼: CelluCoat, 50×250 mm, 10 μm; 이동상: CO₂ 중 17% MeOH; 유속: 450 mL/min; 260 nm; RT1: 2.25 min; RT2: 2.88 min]로 분리하여 백색 고체로서 tert-부틸 N-[(3R,5R)-5-플루오로-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]-3-피페리딜]카르바메이트(이성질체 1)(335.3 g, 48.3%, 99.8% ee/de)을 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.44(9 H, s), 1.73-1.93(3 H, m), 2.17-2.44(4 H, m), 2.55(1 H, s), 2.62-2.9(2 H, m), 3.54(2 H, dt), 3.94(1 H, s), 4.79(3 H, ddd), 6.9-7.07(2 H, m), 7.20(2 H, ddd), 7.97(1 H, s), 8.19(1 H, s); LCMS: m/z (ES+), [M+H]⁺ = 448; 그리고 백색 고체로서 tert-부틸 N-[(3R,5R)-5-플루오로-1-[(1S,2S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]-3-피페리딜]카르바메이트(이성질체 2)(343 g, 49.4%, 98.1% ee/de)를 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.45(9 H, s), 1.74(3 H, q), 2.18-2.46(4 H, m), 2.56-2.82(3 H, m), 3.53(2 H, dtd), 3.97(1 H, s), 4.80(3 H, ddd), 6.93-7.06(2 H, m), 7.20(2 H, ddd), 7.97(1 H, s), 8.16(1 H, s); LCMS: m/z (ES+), [M+H]⁺ = 448.

[0275]

단계 2. (3R,5R)-5-플루오로-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민 화합물 10



[0276]

[0277]

이소프로판올(1.32 L) 중의 *tert*-부틸 N-[(3R,5R)-5-플루오로-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]-3-피페리딘]카르바메이트 이성질체 1(335 g, 0.75 mol)의 Boc 탈보호는 질소 대기하에, 3.8 M HCl(aq. 1.18 L, 4.5 mol, 6 eq.)을 20°C에서 첨가한 후, 15 h 동안 50°C에서 교반하여 수행하였다. 용매를 진공으로 제거하고 잔류물을 DCM(2.5 L)으로 희석하며, 약 10°C로 냉각 및 1.5 M Na₂CO₃(약 2.5 L 필요)를 사용하여 pH 10-11로 염기화하였다. 유기층을 분리하고 수성층은 DCM(1.5 L)으로 역 추출하였다. 조합된 유기층을 물(1 L)로 세척 및 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 연마 여과 및 용매의 증발 후 260 g의 (3R,5R)-5-플루오로-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민을 백색 무정형 고체(정량적 수율)로서 수득하였다. 화합물 10 형태 A 또는 형태 A로서 상기에서 언급된 원하는 다형체에 대한 결정화는, 이소프로필 아세테이트(450 mL)를 (3R,5R)-5-플루오로-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-플루오로페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민(280 g, 804 mmol)에 첨가하고 30분 동안 70°C에서 가열(균일한 용액이 생성될 때까지)하여 수행되었다. 그 후 헵탄(450 mL)을 20-30분 동안 소량씩 첨가하였다. 30분 동안 70°C에서 교반한 후, 온도를 단계적으로 감소시키고 약 20°C에서 밤새(약 16 h) 계속 교반하였다. XRPD 분석을 위해, 생성된 고체 형태 A를 여과로 분리하고 그 후 차가운 헵탄 (150-200 mL)으로 세척하였다. 밤새 40°C에서 진공에서 건조시켜 백색 결정질 고체로서 화합물 10 형태 A 269 g(96.4% 수율, >99.9% ee/de)을 수득하였다. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.31(1 H, m), 1.71(1 H, q), 1.85(2 H, m), 1.91(1H, d), 2.20(2 H, d), 2.24(2 H, m), 2.33(1 H, dd), 2.81(1 H, d), 2.84(1H, s), 2.89(1 H, s), 3.38(1 H, m), 3.49(1 H, m), 4.78(1 H, d), 5.01(1 H, s), 7.12(2 H, t), 7.37(2 H, dd), 8.01(1 H, s), 8.67(1 H, s); LCMS: m/z (ES+), [M+H]⁺ = 348. 결정학 데이터는 예컨대 상기의 표 1 및 도 1을 참조한다.

[0278]

화합물 11

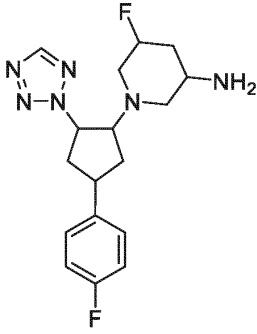
[0279]

단계 1. *tert*-부틸(3R,5R)-5-플루오로-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(2H-테트라졸-2-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0280]

디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트(437 mg, 1.90 mmol)를 DCM(30 mL) 중의 **F2b**(376 mg, 0.95 mmol), 2H-테트라졸(100 mg, 1.42 mmol) 및 Ph₃P(497 mg, 1.90 mmol)에 0°C에서 질소 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 8시간 동안 교반한 후 용매는 감압하에 제거하였다. 미정제 생성물을 플래시 C18-플래시 크로마토그래피(물 중 0 내지 40% MeCN)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 *trans tert*-부틸(3R, 5R)-5-플루오로-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(2H-테트라졸-2-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트(253 mg, 59.5%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 449.5. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.78(s, 1H), 7.38(dd, 2H), 7.06(t, 2H), 5.68-5.55(m, 1H), 4.74(s, 1H), 3.85(s, 1H), 3.73- 3.57(m, 2H), 3.10-2.92(m, 2H), 2.51-2.35(m, 4H), 2.12-1.86(m, 4H), 1.45(d, 9H). 미정제 생성물을 용리액으로서 헥산(0.1% DEA) 중의 20% EtOH로 등용매적으로 용리하는 키랄팩 IA 컬럼 상의 분취 키랄-HPLC로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 이성질체 1(114 mg, 45.1%, 이성질체 1, 100% ee) 및 분획 2(18.00 mg, 7.11%, 혼합물(이성질체 2 및 이성질체 3) 및 이성질체 4(89 mg, 35.2%, 95.5% ee)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0281] 단계 2. 5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(테트라졸-2-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민 **화합물 11**



[0282]

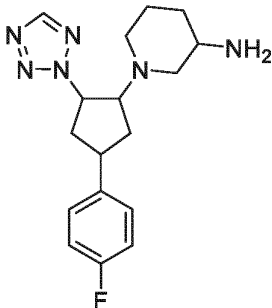
[0283] TFA(1 mL, 12.98 mmol)를 DCM(4 mL) 중의 전술한 이성질체 1(112 mg, 0.25 mmol)에 25℃에서 첨가하여 Boc기를 제거하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 후 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC[(XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이), 용리액으로서 물(0.05% NH₃H₂O 함유) 및 MeCN의 극성이 감소하는 혼합물 사용함]로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜 **화합물 11**(40.0 mg, 46.0%, 이성질체 1)을 백색 고체로서 수득하였다. 이는 가장 유력한 이성질체임을 입증하는 것이다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 349.5. DSC: temp: 272.86℃; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 8.79(s, 1H), 7.52-7.31(m, 2H), 7.18-6.98(m, 2H), 5.59(ddd, 1H), 4.75(s, 1H), 3.66(ddt, 2H), 3.20-2.94(m, 3H), 2.59-2.26(m, 4H), 2.28-1.86(m, 3H), 1.62-1.23(m, 1H). ¹⁹F NMR(300 MHz, CD₃OD) δ -118.88-118.76 (1F, s), 184.37-183.48(1F, s).

[0284] **화합물 12**

[0285] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(2H-테트라졸-2-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0286] 디-tert-부틸 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트(122 mg, 0.53 mmol)을 DCM(10 mL) 중의 **F2a**(200 mg, 0.53 mmol), 2H-테트라졸(37.0 mg, 0.53 mmol) 및 트리페닐포스핀(139 mg, 0.53 mmol)에 0℃에서 5분에 걸쳐 질소하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 알루미나 플래시 컬럼 크로마토그래피(물 중의 0 내지 70% MeCN)로 백색 고체(155 mg, 68%)(LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 431.15; TFA, HPLC Rt = 0.729 min)를 수득하였다. 분취 키랄-HPLC[(컬럼: CHIRAL ART 셀룰로오스-SB, 2×25 cm, 5 μm; 이동상 A: 헥산(0.1%TFA), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: A:B = 15 min 내에 85:15; 254/220 nm; RT1: 11.2; RT2: 13.32]로 무색 오일로서 tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(2H-테트라졸-2-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 1(70.0 mg, 45.1%, 100% ee) 및 무색 오일로서 이성질체 2(70.0 mg, 45.1%, 100% ee)를 수득하였다.

[0287] 단계 2. 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(테트라졸-2-일)시클로펜틸]피페리딘-3-아민 **화합물 12**



[0288]

[0289] TFA(96 mg, 0.98 mmol)를 DCM(5 mL) 중의 tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(2H-테트라졸-2-일)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 1(70 mg, 0.16 mmol)에 rt에서 첨가하였다. rt에서 1시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC[(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 19×250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% aq. NH₃), 이동상 B: MeCN; 유속: 20 mL/min; 구배: 7 min 내에 36% B에서 46% B; 220,254 nm; Rt: 5.79 min]로 정제하여 **화합물 12**(25.00 mg, 46.5%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z

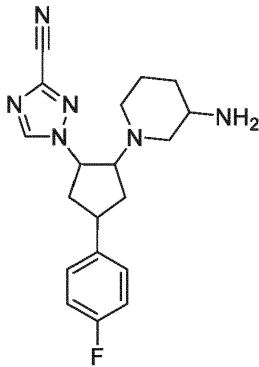
(ESI), $[M+H]^+ = 331.5$; TFA, HPLC Rt = 1.129 min; 1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 1.17(1 H, dtd), 1.50-1.64(1 H, m), 1.73(1 H, ddd), 1.83-2.19(4 H, m), 2.34-2.56(3 H, m), 2.77 -3.02(3 H, m), 3.50-3.80(2 H, m), 5.59(1 H, ddd), 7.00-7.13(2 H, m), 7.31- 7.43(2 H, m), 8.77(1 H, s). ^{19}F NMR(282 MHz, CD_3OD) δ -118.65, -76.86. DSC: temp:281.89°C.

[0290] **화합물 13**

[0291] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(3-시아노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0292] 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트(426 mg, 1.85 mmol)를 DCM(10 mL) 중의 **F2a**(350mg, 0.92 mmol), 1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트릴(104 mg, 1.11 mmol) 및 Ph_3P (485 mg, 1.85 mmol)에 25°C에서 질소하에 첨가한 후 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 표준 워크 업 후 C18 플래시 컬럼 크로마토그래피, (물(0.3% NH_3OH 함유) 중 0 내지 40% MeCN)로 백색 고체(350 mg)를 수득하였다. 분취 TLC(페트몰륨 에테르:EtOAc = 2:1)는 분획 1(110 mg, 26%) 및 분획 2(230 mg, 55%)를 백색 고체로서 수득하였다. 분획 1은 용리액으로서 EtOH 중의 핵산으로 등용매적으로 용리하는 키랄팩 IA 컬럼 상의 분취 키랄-HPLC로 더 분리하여 이성질체 1 tert-부틸(3R)-1-(2-(3-시아노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트(31.0 mg, 28%, 100% ee) 및 이성질체 2(37.0 mg, 34%, 100% ee)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0293] 단계 2. 1-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트릴 **화합물 13**



[0294]

[0295] TFA(1.0 mL)를 DCM(5 mL) 중의 단계 1에서 수득된 이성질체 1(31 mg, 0.07 mmol)에 25°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2 h 동안 교반, 농축한 후 용리액으로서 물(0.05% TFA 함유) 및 MeCN의 극성이 감소하는 혼합물을 사용하는 분취 HPLC(XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 정제하여 **화합물 13**(24.3 mg, 46%)을 백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z (ESI) $[M+H]^+ = 355.5$; 1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 8.27(s, 1H), 7.35(dd, 2H), 7.06(t, 2H), 5.44(q, 1H), 4.04(dt, 1H), 3.72-3.37(m, 3H), 3.03-2.87(m, 1H), 2.82-2.67(m, 2H), 2.50(ddd, 3H), 2.13-1.87(m, 3H), 1.85-1.48(m, 2H).

[0296] **화합물 14** 및 **화합물 15**

[0297] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트

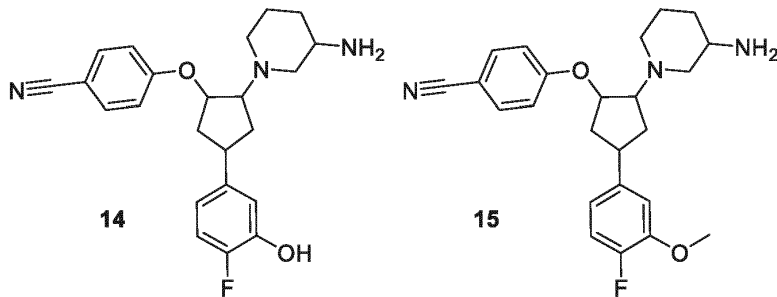
[0298] 3 mL 무수 에탄올 중의 **F4**(100 mg, 1.0 eq.)의 용액에 밀봉된 바이알 내의 (R)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트(115 mg, 1.2 eq.) 및 탄산나트륨(101 mg, 2.0 eq.)을 첨가하였다. 현탁액을 130°C에서 6h 동안 마이크로파에서 조사한 후 여과 및 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 DCM 중의 0 내지 3% 메탄올)로 tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트(140 mg, 71% 수율)를 무색 고체로서 수득하였다. 1H NMR($CDCl_3$ 400MHz) δ 6.99(dd, 1H), 3.86(dd, 1H), 6.75-6.71(m, 1H), 4.92(br. s, 1H), 4.27-4.21(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.75(br. s, 1H), 3.10-3.06(m, 2H), 2.88-2.75(m, 2H), 2.53(br. s, 2H), 2.41-2.35(m, 2H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.90-1.66(m, 6H), 1.40(d, 9H).

[0299] 단계 2. tert-부틸(3R)-1-(2-(4-시아노페녹시)-4-(4-플루오로-3-메톡시페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0300] 3 mL 무수 THF 중의 tert-부틸(3R)-1-(2-(4-시아노페녹시)-4-(4-플루오로-3-메톡시페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-

일 카르바메이트(140 mg, 1.0eq.)의 용액을 교반하고 NaH(35 mg, 2.5eq.)로 처리하였다. 0.5h 후, 4-플루오로벤조니트릴(50 mg, 1.2eq.)을 반응물에 첨가한 후 18h 동안 rt에서 교반하고, 그 후 45°C에서 18h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그 후 5 mL의 NH₄Cl 포화 용액에 붓고, EtOAc(5 mL×3)로 추출, 건조 및 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 원하는 4-시아노페녹시 화합물(80 mg, 46% 수율)을 수득하였다. 워터스 SFC 350 분취 시스템[컬럼: AS(250 mm*30 mm*5 μm), 조건: aq. NH₃ 60mL/min 중의 25% IPA]을 사용한 정제로 tert-부틸(3R)-1-(2-(4-시아노페녹시)-4-(4-플루오로-3-메톡시페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 1(30 mg, 37% 수율) 및 이성질체 2(35 mg, 43% 수율)를 수득하였으며; 이성질체 1은 5-95AB_1.5min 크로마토그래피에서 LCMS Rt =0.892min을 나타내었다, MS (ESI) m/z = 510.3 [M+H]⁺. ¹H NMR(CDC1₃ 400MHz) δ 7.84(dd, 1H), 7.60(dd, 2H) 7.16-7.11(m, 1H), 6.99-6.96(m, 1H), 6.84-6.82(m, 1H), 6.77-6.73(m, 1H), 4.79-4.77(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.73(br. s, 1H), 3.25-3.19(m, 2H), 2.69-2.63(m, 2H), 2.47-2.19(m, 4H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.88-1.82(m, 2H), 1.68-1.64(m, 3H), 1.43(d, 9H). LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 510.

[0301] 단계 3. 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로-3-히드록시-페닐)시클로펜톡시]벤조니트릴(화합물 14) 및 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)시클로펜톡시]벤조니트릴(화합물 15)



[0302]

[0303] DCM(2 mL) 중의 상기 기재된 카르바메이트의 이성질체 1(30 mg)의 용액에 BBr₃(0.5 mL)를 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1h 동안 교반하였다. 혼합물을 aq NaHCO₃를 사용하여 pH = 10으로 조정된 aq. NH₄Cl (20 mL)에 붓고, 그 후 DCM(2×20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조, 농축하고 prep-HPLC[방법: 컬럼: Durashell C18 150*25 mm*5 μm, 구배: 43-73% B(A = 물/0.05% 암모니아, B = 아세토니트릴), 유속: 25 mL/min]로 정제하여 화합물 14 (1.3 mg, 5.6% 수율) 및 화합물 15(1.0 mg, 4.1% 수율)를 수득하였다.

[0304] 화합물 14: LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 396. ¹H NMR(CD₃OD 400MHz) δ 7.65(d, 2H), 7.15(d, 2H), 6.93(dd, 1H), 6.82(d, 1H), 6.70-6.64(m, 1H), 5.00-4.98(m, 1H), 3.26-3.18(m, 2H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.93-2.63(m, 3H), 2.30-2.14(m, 2H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.90-1.65(m, 3H), 1.63-1.49(m, 1H), 1.24-1.10(m, 1H).

[0305] 화합물 15: LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 410. ¹H NMR(CD₃OD 400MHz) δ 7.66(d, 2H), 7.15(d, 2H), 7.00-6.96(m, 2H), 6.83-6.75(m, 1H), 4.72-4.65(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.42-3.35(m, 1H), 3.30-3.23(m, 1H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.90-2.65(m, 3H), 2.35-2.15(m, 2H), 2.14-1.95(m, 2H), 1.91-1.68(m, 3H), 1.62-1.49(m, 1H), 1.25-1.13(m, 1H).

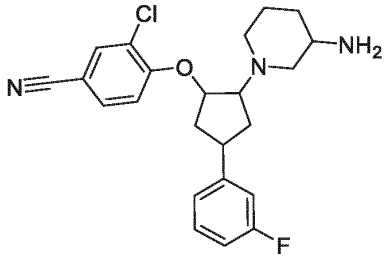
[0306] 화합물 16

[0307] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(2-클로로-4-시아노페녹시)-4-(3-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트

[0308] THF(8 mL) 중의 F3(580 mg)의 용액에 NaH(184 mg, 3.0 eq)를 0°C에서 분할하여 첨가하였다. 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 후, THF(2 mL)에 용해된 3-클로로-4-플루오로벤조 니트릴(285 mg, 1.2 eq)을 분할하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반한 후, 수성 NH₄Cl(20 mL)로 켄칭하고, 물(50 mL)로 희석하며, 에틸 아세테이트(50 mL×3)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 조합된 유기층을 농축하여 원하는 에테르(920 mg)를

황색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 514.

[0309] 단계 2. 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(3-플루오로페닐)시클로펜톡시]-3-클로로-벤조니트릴 **화합물 16**



[0310]

[0311] HCl/디옥산(10 mL) 중의 상기 Boc 보호된 화합물(920 mg)의 용액을 rt에서 2h 동안 교반한 후 농축하여 고체를 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트(3×20 mL)로 세척한 후, 건조시켜 잔류물(350 mg, 47%)을 수득하였으며, 이것을 워터스 SFC 350 분취 시스템[컬럼: AD(250×30 mm, 5 μm), 조건: 30% 에탄올/암모니아 유속: 60 mL/min]으로 분리하여 이성질체 1 **화합물 16** (95.7 mg) 및 동일한 화합물의 두번째 이성질체 2(125.1 mg)를 수득하였다.

[0312] 이성질체 1(**화합물 16**): LCMS: m/z (ESI) [M+H]⁺ = 414. 가장 유력한 이성질체: ¹H NMR(CD₃OD 400MHz) δ 7.81-7.80(1H, m), 7.68-7.65(1H, m), 7.31-7.28(2H, m), 7.15-6.94(3H, m), 5.06-4.92(1H, m), 3.40-3.25(2H, m), 3.05-2.95(1H, m), 2.92-2.72(2H, m), 2.45-2.36(1H, m), 2.32-2.00(4H, m), 1.90-1.51(4H, m), 1.24-1.19(1H, m).

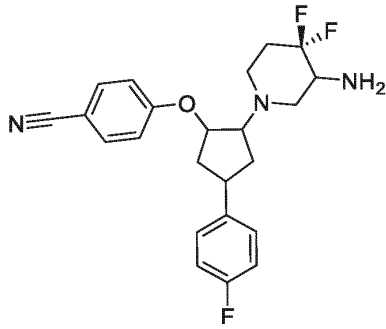
[0313] 이성질체 2: LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 414. ¹H NMR(CD₃OD 400MHz) δ 7.83-7.82(1H, m), 7.68-7.67(1H, m), 7.32-7.27(3H, m), 7.05-7.01(2H, m), 5.05-4.97(1H, m), 3.43-3.35(2H, m), 3.10-2.95(1H, m), 2.95-2.75(2H, m), 2.47-2.39(1H, m), 2.35-2.05(4H, m), 1.95-1.56(4H, m), 1.28-1.22(1H, m).

[0314] **화합물 17**

[0315] 단계 1. tert-부틸 1-(2-(4-시아노페녹시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일카르바메이트

[0316] 무수 THF(10 mL) 중의 tert-부틸 4,4-디플루오로-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-히드록시시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 **F2c**(250 mg, 1.0 eq.), 4-히드록시벤조니트릴(86 mg, 1.2 eq.) 및 Ph₃P(470 mg, 3.0 eq.)의 용액에 DIAD(485 mg, 4.0 eq.)를 0℃에서 질소하에 적가하였다. 생성된 혼합물을 14-22℃에서 20h 동안 교반하였다. 표준 워크 업 후, 플래시 크로마토그래피(페트롤럼 에테르/EA = 90/10 내지 80/20)로 정제하여 이성질체 생성물의 혼합물(220 mg, 71% 수율)을 황색 농축 오일로서 수득하였다. 워터스 SFC 350 분취 시스템(컬럼: OJ 250 mm*30 mm 5 μm, 조건: 베이스-메탄올, 유속: 60 mL/min)으로 분리하여 순수한 이성질체 1(20 mg, 피크1) 및 이성질체 2(15 mg, 피크2)와 두 이성질체의 혼합물(50 mg, 피크 3+4)을 수득하였으며 상기 혼합물은 워터스 SFC 350 분취 시스템(컬럼: IC 250 mm*30 mm*10 um, 조건: 베이스-메탄올, 유속: 70 mL/min)으로 더 분리하여 이성질체 3(15 mg, 두 번째 분리에서 피크1) 및 이성질체 4(10 mg, 두 번째 분리에서 피크2)를 수득하였다. 모든 이성질체는 무색 오일로서 수득하였다. 이성질체 1에 대한 LCMS: m/z (ESI) [M+H]⁺ = 516.

[0317] 단계 2. 4-[2-(3-아미노-4,4-디플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]벤조니트릴 **화합물 17**



[0318]

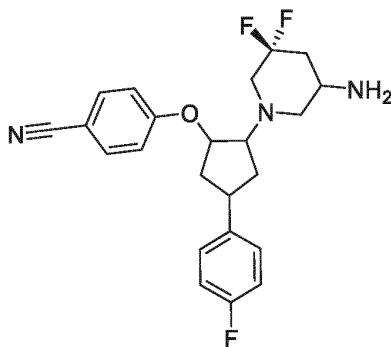
[0319] 무수 디클로로메탄(5 mL) 중의 상기 이성질체 1(20 mg, 1.0 eq.)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16-23°C에서 1h 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(50 mL)에 붓고, DCM(30 mL×3)으로 추출하며, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 농축시켰다. 잔류물을 pre-HPLC(컬럼: Durashell 150*25 mm*5 μm, 구배: 70%-95%B(A = 0.05% 암모니아/물, B = 메탄올, 유속: 25 mL/min)로 정제하여 **화합물 17**(2.9 mg, 18% 수율)을 동결 건조후 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 416. 1H NMR(CD₃OD 400MHz) δ 7.68(d, 2H), 7.33-7.29(dd, 2H), 7.12(d, 2H), 7.03(t, 2H), 4.90-4.85(m, 1H), 3.35-3.32(m, 1H), 3.30-3.28(m, 1H), 3.15-3.05(m, 1H), 2.98-2.87(m, 1H), 2.82-2.71(m, 1H), 2.66-2.55(m, 1H), 2.52-2.32(m, 2H), 2.27-2.08(m, 3H), 2.07-1.92(m, 1H), 1.81-1.75(m, 1H).

[0320] **화합물 18**

[0321] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(4-시아노페녹시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-5,5-디플루오로피페리딘-3-일 카르바메이트

[0322] PPh₃(569 mg, 3.0eq.) 및 4-히드록시벤조니트릴(129 mg, 1.5eq.)의 혼합물에 3 mL 무수 THF 중의 **F2d**(290 mg, 1.0eq.) 및 DIAD(439 mg, 3.0eq.)의 용액을 질소 하에 첨가하였다. 황색 용액을 17-27°C에서 18h 동안 교반하였다. 용액을 농축하고 실리카 겔 컬럼(페트롤럼 에테르/EtOAc, 0 내지 20% EA)로 정제, 탄산 칼륨 포화 용액(3×10 mL)으로 세척 및 농축하여 tert-부틸(3R)-1-(2-(4-시아노페녹시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-5,5-디플루오로피페리딘-3-일카르바메이트(328 mg, 88% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 516.

[0323] 단계 2. 4-[2-(5-아미노-3,3-디플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]벤조니트릴 **화합물 18**



[0324]

[0325] 5 mL DCM 중의 상기 Boc 보호된 화합물(328 mg, 1.0 eq.)의 용액에 2 mL TFA 를 첨가하였다. 용액을 rt에서 1h 동안 교반한 후 농축시켰다. 잔류물을 aq. HCl로 희석하고 페트롤럼 에테르/EtOAc(1:1)(20 mL×3)로 추출하여 불순물을 제거하였다. 수성층은 중탄산나트륨으로 염기화하고 디클로로메탄(10 mL×3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조, 여과 및 농축하여 황색 고체(50 mg, 수율 19%)를 수득하였으며 이것을 Berger MG-II SFC 분취 시스템[키랄팩 AD 250×30 mm I.D., 5 μm; 이동상: CO₂/MeOH(0.1% aq. NH₃) = 70/30, 60 mL/min]로 분리하여 **화합물 18**(5.2 mg, 10%)을 백색 고체로서 수득하였다. 여기에서 보고되지 않은 두 번째 이성질체도 또한 단리하였다.

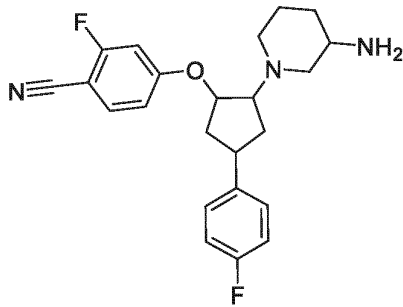
[0326] **화합물 18**은 하기를 나타낸다: LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 416. ¹H NMR(CD₃OD 400MHz) δ 7.68(d, 2H), 7.32(dd, 2H), 7.15(d, 2H), 7.04(t, 2H), 4.89-4.84(m, 1H), 3.38-3.36(m, 1H), 3.18(br. s, 1H), 2.96-2.92(m, 2H), 2.79-2.73(m, 1H), 2.39-2.15(m, 6H), 1.84-1.78(m, 2H).

[0327] **화합물 19**

[0328] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(4-시아노-3-플루오로페녹시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0329] THF(4 mL) 중의 **F2a**(200 mg), 2-플루오로-4-히드록시벤조니트릴(108 mg, 1.5 eq) 및 PPh₃(272 mg, 2.0 eq)의 용액에 THF(1 mL) 중의 DIAD(180 mg, 2.0 eq)를 0°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석, EA(2×20 mL)로 추출하였다. 유기층을 나트륨 상에서 건조, 농축 및 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트랄룸 에테르/EA = 5/1)로 정제하여 생성물(200 mg, 76% 수율)을 수득하고, 이것을 워터스 SFC 350 분취 시스템[컬럼: AD(300 mm 50 mm, 10 μm), 조건: 35% IPA + aq. NH₃ 80mL/min]으로 분리하여 이성질체 1(77 mg, 38% 수율, Rt = 8.21 min) 및 이성질체 2(76 mg, 38% 수율, Rt = 9.64 min)를 수득하였다. 두 이성질체에 대한 LCMS, m/z (ESI), [M+Na]⁺ = 520.

[0330] 단계 2. 4-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]-2-플루오로-벤조니트릴 **화합물 19**



[0331]

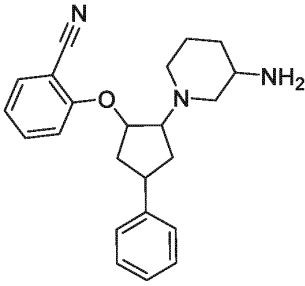
[0332] DCM(2 mL) 및 TFA(1 mL) 중의 바로 위에서 얻은 이성질체 1(77 mg)의 용액을 27°C에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 pre-HPLC(방법: 컬럼: 워터스 엑스브리지(Waters Xbridge) C18 150*20 mm*5 μm, 구배: 65-95% B(A = 물/0.05% 암모니아, B = 메탄올), 유속: 25 mL/min)로 정제하여 **화합물 19**(13.5 mg, 20% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 398. ¹H NMR(CD₃OD 400MHz) δ 7.65(t, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.07-6.98(m, 3H), 6.94(dd, 1H), 4.84-4.80(m, 1H), 3.30-3.24(m, 1H), 3.20-3.14(m, 1H), 3.03-2.94(m, 1H), 2.89-2.73(m, 2H), 2.38-2.32(m, 1H), 2.25-2.07(m, 3H), 1.99(t, 1H), 1.92-1.84(m, 1H), 1.81-1.66(m, 2H), 1.64-1.48(m, 1H), 1.21-1.11(m, 1H).

[0333] **화합물 20**

[0334] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(2-시아노페녹시)-4-페닐시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0335] DMF(3 mL) 중의 **F1**(400 mg)의 교반 용액에 0°C에서 NaH(133 mg, 3.0 eq)를 분할하여 첨가하고, 이어서 30 min 후, DMF(2 mL)에 용해된 2-플루오로벤조니트릴(148 mg, 1.1 eq)을 적가하고 반응물을 rt에서 밤새 교반하였다. 표준 워크 업 후 반응물을 크로마토그래피 컬럼(페트랄룸 에테르/EtOAc 1:1)으로 정제하여 조 tert-부틸(3R)-1-(2-(2-시아노페녹시)-4-페닐시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트(210 mg, 41% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z (ESI) [M+H]⁺ = 462.

[0336] 단계 2. 2-[2-(3-아미노-1-피페리딘)-4-페닐-시클로펜톡시]벤조니트릴 화합물 20



[0337]

[0338] 디클로로메탄(3 mL) 중의 전술한 실험 생성물(210 mg)의 교반된 용액에 HCl/디 옥산(2 mL, 4 M)을 rt에서 첨가 하였다. 그 후 혼합물을 rt에서 2h 동안 교반한 후, 디클로로메탄(15 mL×3)으로 추출한 다음 수성 용액은 NaHCO₃의 포화 용액을 첨가하여 pH 8로 조정하였다. 수성 층은 디클로로메탄(20 mL×3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조 및 농축하여 미정제 생성물인 2-(2-((R)-3-아미노피페리딘-1-일)-4-페닐 시클로펜톡시)벤조니트릴(93 mg, 56% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 362. 이러한 미정제 생 성물에 대한 워터스 SFC 350 분취 시스템[컬럼: OJ (250 nm*30 nm*5 μm), 조건: 30% 에탄올/암모니아 유속: 60 ml/min]으로 정제하여 **화합물 20**(23.2 mg, 이성질체 1) 및 덜 유력한 두 번째, 이성질체(10.5 mg, 이성질체 2)를 수득하였다.

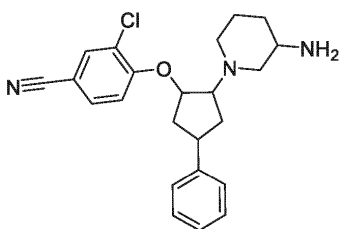
[0339] **화합물 20**(이성질체 1): LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 361. ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.64-7.60(m, 2H), 7.30-7.28(m, 4H), 7.20-7.18(m, 2H), 7.10-7.06(m, 1H), 3.38-3.35(m, 1H), 3.35-3.33(m, 1H), 2.86-2.81(m, 3H), 2.40-1.60(m, 9H), 1.22-1.16(m, 1H). 이성질체 2 LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 362. ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.64-7.60(m, 2H), 7.30-7.28(m, 4H), 7.21-7.17(m, 2H), 7.10-7.07(m, 1H), 3.37-3.34(m, 1H), 3.25-3.23(m, 1H), 3.01-2.81(m, 3H), 2.41-1.63(m, 9H), 1.21-1.13(m, 1H).

[0340] **화합물 21**

[0341] 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(2-클로로-4-시아노페녹시)-4-페닐시클로펜톡시)피페리딘-3-일카르바메이트

[0342] 무수 THF(20 mL) 중의 NaH(1.1 g, 2.5 eq.)의 혼합물에 THF(30 mL) 중의 F1(4.0 g, 1.0 eq., 11.1 mmol)의 용 액을 질소 하에 0℃에서 적가하였다. 0.5h 동안 교반한 후, THF(10 mL) 중의 3-클로로-4-플루오로벤조니트릴 (2.0 g, 1.2 eq.)의 용액을 반응물에 첨가하였다. 17-21℃에서 18h 동안 더 교반한 후 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3×100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축 시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르 중의 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 tert-부틸(3R)-1-(2-(2-클로로-4-시아노페녹시)-4-페닐시클로펜톡시)피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 1(460 mg, 8.3% 수율) 및 다른 생성물의 혼합물을 수득하였다. 이성질체 1은 TLC에서 관찰된 최소 극성 생성물이었다. ¹H NMR(CDC₃ 400MHz) δ 1.45 (9H, s), 1.61-1.85(4H, m), 2.05-2.46(4H, m), 2.48(2H, br. s), 2.73(1H, br. s), 3.15-3.25(1H, m), 3.34-3.42(1H, m), 3.75(1H, br. s), 4.75(1H, br. s), 4.85(1H, br. s), 7.08-7.15(1H, m), 7.23-7.26(3H, m), 7.29-7.32(2H, m), 7.52-7.55(1H, m), 7.66-7.67(1H, m).

[0343] 단계 2. 4-[2-(3-아미노-1-피페리딘)-4-페닐-시클로펜톡시]-3-클로로-벤조니트릴 화합물 21



[0344]

[0345] 디클로로메탄(5 mL) 중의 전술한 실험에서 수득된 이성질체 1(610 mg, 1.0 eq., 1.23 mmol)의 용액에 TFA(3 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 7-17℃에서 0.5h 동안 교반하였다. 그 후 용액을 농축하고, 물(10 mL)로 희석

하며, 암모니아로 염기화하고 DCM(15 mL×3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 물로 희석하고 그 후 건조(동결건조)하여 최종 생성물 **화합물 21**(348.6 mg, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 4.0 min 크로마토그래피에서 Rt = 1.633, LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 396. ¹H NMR(CD₃OD 400MHz) δ 1.13-1.26(1H, m), 1.53-1.66(1H, m), 1.70-1.77(1H, m), 1.77-1.85(1H, m), 1.86-1.94(1H, m), 2.01-2.07(1H, m), 2.09-2.17(1H, m), 2.18-2.29(2H, m), 2.36-2.45(1H, m), 2.76-2.83(1H, m), 2.84-2.92(1H, m), 2.98-3.05(1H, m), 3.22-3.39(2H, m), 4.91-4.95(1H, m), 7.16-7.22(1H, m), 7.24-7.33 (5H, m), 7.66(1H, dd), 7.80(1H, d).

[0346] **화합물 22**

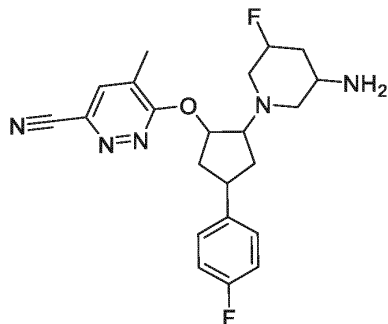
[0347] 단계 1. *tert*-부틸(3*R*,5*R*)-1-(2-(6-클로로-4-메틸피리다진-3-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-5-플루오로피페리딘-3-일 카르바메이트

[0348] **F2b**(950 mg, 2.40 mmol)를 0°C로 냉각된 DMF(8 mL) 중의 NaH(115 mg, 4.79 mmol), 3,6-디클로로-4-메틸피리다진(586 mg, 3.59 mmol)에 5분에 걸쳐 질소 하에 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 rt에서 교반하였다. 잔류물을 분취 TLC(페트롤륨 에테르: EtOAc = 2:1)로 정제하여 생성물을 황색 오일(450 mg, 35.9%)로서 수득하였다; LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 523; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 -7.58(m, 1H), 7.35(t, 2H), 7.11(td, 2H), 6.79(dd, 1H), 5.48(t, 1H), 4.85(d, 1H), 3.67(s, 1H), 3.34(s, 2H), 3.17(d, 1H), 2.51(m, 4H), 2.36-2.08(m, 4H), 2.13-1.79(m, 2H), 1.76-1.47(m, 2H), 1.43-1.26(m, 21H).

[0349] 단계 2. *tert*-부틸(3*R*,5*R*)-1-(2-(6-시아노-4-메틸피리다진-3-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-5-플루오로피페리딘-3-일 카르바메이트

[0350] 상기에서 수득된 6-클로로-4-메틸피리다진-3-일옥시 화합물(150 mg, 0.29 mmol)을 THF(5 mL) 중의 시안화 아연(67.3 mg, 0.57 mmol) 및 2-디-*t*-부틸포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐(18.27 mg, 0.04 mmol)에 질소 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반한 후 증발시켰다. 잔류물을 분취 TLC(페트롤륨 에테르:EtOAc = 2:1)로 정제하여, 미정제 생성물(120 mg, 81%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 514; 염기성, HPLC Rt = 1.371 min. 분취 키랄-HPLC[키랄팩 IE, 2 cm×25 cm, 5 μm; 이동상 A: 헥산(0.1% DE) -HPLC, 이동상 B: EtOH-HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: A:B = 31 min 내에 70:30; 220/254 nm]로 각각 > 98%의 ee를 갖는 8개의 분획을 수득하였다; 백색 고체로서 분획 1(RT1: 9.37분, 10.00 mg, 6.67%). 백색 고체로서 이성질체 2(RT2: 12.16분; 15.00 mg, 10.00%). 백색 고체로서 이성질체 3(RT3: 14.92분; 10.00 mg, 6.67%). 백색 고체로서 이성질체 4(RT4: 17.38분; 10.00 mg, 6.67%). 백색 고체로서 이성질체 5(RT5: 18.6분; 5.00 mg, 3.33%). 백색 고체로서 이성질체 6(RT6: 21.8분; 20.00 mg, 13.33%). 백색 고체로서 이성질체 7(RT7: 23.6분; 15.00 mg, 10.00%). 백색 고체로서 이성질체 8(RT8: 28분; 10.00 mg, 6.67%).

[0351] 단계 3. 6-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]-5-메틸-피리다진-3-카르보니트릴 **화합물 22**



[0352]

[0353] TFA(0.1 mL, 0.02 mmol)를 DCM(1 mL) 중의 상기에서 수득된 이성질체 4(8 mg, 0.02 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 혼합물을 aq. NH₃를 사용하여 pH=8이 되도록 조정하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC[(XBridge Prep OBD C18 컬럼 30×150 mm 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% aq. NH₃), 이동상 B: MeCN; 유속: 55 mL/min; 구배: 7 min 내에 35% B에서 55% B; 254/220 nm; Rt: 6.15 mins)]로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜 **화합물 22**(4.40 mg, 68.3%)를 백색

고체로서 수득하였으며, 이는 유력한 이성질체임을 입증하는 것이다. LCMS: m/z (ESI), $[M+H]^+ = 414$; 1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 7.89(s, 1H), 7.30-7.30(m, 2H), 7.07-7.0(m, 2H), 5.82(br s, 1H), 5.02(br s, 1H), 3.58(br s, 2H), 3.34(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.47(m, 1H), 2.38-2.13(m, 6H), 1.85(m, 2H). ^{19}F NMR(282 MHz, CD_3OD) δ -118.834, -185.169.

[0354] **화합물 23**

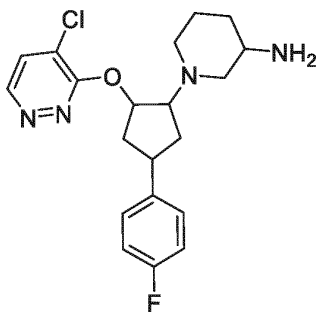
[0355] 단계 1. ((3R)-1-(2-((4-클로로피리다진-3-일)옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일)카르바메이트

[0356] F2(500 mg, 1.32 mmol)를 DCM(8 mL) 중의 PPh_3 (520 mg, 1.98 mmol) 및 4-클로로피리다진-3(2H)-온(207 mg, 1.59 mmol)에 0°C에서 5분에 걸쳐 질소 하에 첨가하였다. DEAD(0.314 mL, 1.98 mmol)를 그 후 적하 방식으로 도입하였다. 생성된 용액을 rt로 가온하고 2시간에 걸쳐 교반하였다. 용매를 그 후 감압하에 제거하고 잔류물을 페트롤륨 에테르 중 0에서 50% EtOAc 용리 구배로 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일(1000.0 mg, 154%)을 수득하였다. 미정제 생성물을 워터스 SFC 350 분취 시스템[(컬럼: (R,R)WHELK-01 5/100 Kromasil, 2.11 cm^{*} 25 cm(5 μ m); 이동상 A: CO_2 : 65%, 이동상 B: EtOH-HPLC: 35%; 유속: 45 mL/min; 220 nm; RT1:4.06; RT2:4.85)]으로 정제하여 황색 고체로서 tert-부틸((3R)-1-(2-((4-클로로피리다진-3-일)옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일)카르바메이트 이성질체 1(220 mg, 36.7%, 100% ee) 및 황색 고체로서 이성질체 2(240 mg, 40.0%, 96.1% ee)를 수득하였다.

[0357] 이성질체 1 LCMS: m/z (ESI), $[M+H]^+ = 491$; 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.03(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.40-7.31(m, 2H), 7.17-7.07(m, 2H), 6.59(d, 1H), 3.47(dq, 1H), 3.33(s, 3H), 3.17(d, 1H), 2.75(d, 1H), 2.62(s, 1H), 2.25-2.14(m, 2H), 2.03(d, 2H), 1.94(d, 2H), 1.82-1.71(m, 1H), 1.62(s, 1H), 1.53(s, 1H), 1.37(s, 9H).

[0358] 이성질체 2 LCMS: m/z (ESI), $[M+H]^+ = 491$; 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.04(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.40-7.32(m, 1H), 7.11(t, 2H), 6.60(d, 1H), 3.44(d3H), 3.17(m, 1H), 2.52(s, 5H), 2.36-2.14(m, 2H), 2.00(s, 1H), 1.89(s, 1H), 1.84-1.70(m, 2H), 1.67(d, 1H), 1.55(s, 1H), 1.36(s, 9H).

[0359] 단계 2. 1-[2-(4-클로로피리다진-3-일)옥시-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸]피페리딘-3-아민 **화합물 23**



[0360]

[0361] DCM(10 mL) 중의 이성질체 2(240 mg, 0.49 mmol)의 용액에 TFA(1 mL, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 30분 동안 교반한 후 용매를 증발시켰다. 혼합물은 $NH_3 \cdot H_2O$ 를 사용하여 pH=8로 조정하였다. 분취 HPLC[(XBridge Prep OBD C18 컬럼 30×150 mm 5 μ m; 이동상 A: 물(0.05% aq. NH_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 55 mL/min; 구배: 7 min 내에 35% B에서 40% B; 254/220 nm; Rt: 5.53 min)로 **화합물 23**(128 mg, 67.0%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이는 더 유력한 이성질체임을 입증하는 것이다. LCMS: m/z (ESI), $[M+H]^+ = 391$; 1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 8.00(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.38-7.24(m, 2H), 7.10-6.95(m, 2H), 5.71(ddd, 1H), 3.56(dt, 2H), 2.98(d, 1H), 2.81(t, 2H), 2.47-2.00(m, 4H), 1.94-1.34(m, 5H), 1.11(d, 1H). ^{19}F NMR(282 MHz, CD_3OD) δ -119.158.

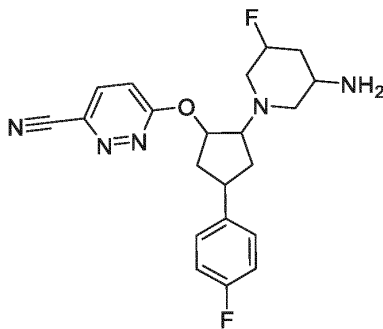
[0362] **화합물 24**

[0363] 단계 1. tert-부틸(3R,5R)-1-(2-(6-시아노피리다진-3-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)-5-플루오로피페리

딘-3-일카르바메이트

[0364] THF(300 mL) 중의 **F2b**(26 g, 65.58 mmol) 용액을 0°C로 냉각한 후 수소화나트륨(4.72 g, 196.73 mmol)으로 처리하고, 10분 후 6-클로로피리다진-3-카르보니트릴(10.98 g, 78.69 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안, 및 rt에서 30분 동안 교반하였다. 표준 워크 업 후, 미정제 생성물을 플래시 C18-플래시 크로마토그래피(물(0.5% TFA) 중의 0 내지 40% MeCN)로 정제하였다. tert-부틸(3R, 5R)-1-(2-(6-시아노피리다진-3-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥실)-5-플루오로피페리딘-3-일카르바메이트(20.00 g, 61.1%)를 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 워터스 SFC 350 분취 시스템[(컬럼: Lux 5um 셀룰로오스-4, 5*25 cm, 5 μm; 이동상 A: CO₂: 60%, 이동상 B: MeOH: 40%; 유속: 150 mL/min; 230 nm; RT1:6.52; RT2:7.27)]으로 더 정제하여 이성질체 1: (7.00 g, 96.8% ee) 및 이성질체 2: (10.00 g, 95.5% ee)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 500.

[0365] 단계 2. 6-[2-(3-아미노-5-플루오로-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥톡시]피리다진-3-카르보니트릴 화합물 24



[0366] 디메틸술폴(30 mL, 391.94 mmol) 및 TFA(30 mL, 392.03 mmol)를 25°C에서 DCM(100 mL) 중의 전술한 실험에서 수득된 이성질체 2(10 g, 20.02 mmol)에 배치로 적가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2h 동안 교반한 후 용매를 감압하에 제거하였다. C18-플래시 크로마토그래피(물(0.05% TFA) 중의 10 내지 30% MeCN)로 **화합물 24**(9.00 g, 82%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 400; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 8.03(d, 1H), 7.46-7.23(m, 3H), 7.14-6.97(m, 2H), 5.87(d, 1H), 5.07(s, 1H), 3.65(s, 2H), 3.51-3.36(m, 1H), 3.31(d, 2H), 3.08-2.83(m, 1H), 2.73(d, 1H), 2.50(s, 1H), 2.29(tt, 3H), 1.93(dq, 2H). ¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD) δ -77.3, -118.76, -185.06.

[0368] 화합물 25

[0369] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(5-클로로피리다진-3-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

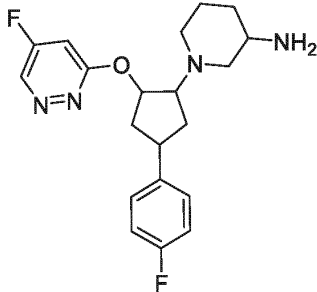
[0370] DTAD(487 mg, 2.11 mmol)를 DCM(20 mL) 중의 5-클로로피리다진-3(2H)-온 (207 mg, 1.59 mmol), **F2a**(400 mg, 1.06 mmol) 및 PPh₃(554 mg, 2.11 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30°C에서 2시간 동안 교반하고 그 후 용매를 감압하에 제거하였다. C18 플래시 컬럼 크로마토그래피(물(0.1% aq. NH₃로 개질됨) 중의 40 내지 42% MeCN)로 원하는 생성물(450 mg, 87%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 492; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 1.20-1.32(m, 1H), 1.44(d, 10H), 1.49(d, 1H), 1.62-1.94(m, 4H), 1.95-2.17(m, 3H), 2.16-2.46(m, 2H), 2.68-2.98(m, 2H), 3.55(dt, 3H), 5.64(tt, 1H), 6.97-7.15(m, 3H), 7.26-7.37(m, 2H), 8.12(t, 1H).

[0371] 단계 2. tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(5-플루오로피리다진-3-일옥시)시클로헥틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0372] KF(237 mg, 4.07 mmol)를 DMSO(10 mL) 중의 상술한 피페리딘-3-일카르바메이트 화합물(400 mg, 0.81 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 72h 동안 교반한 후 DCM(20 mL)으로 희석하고, 물(25 mL×3)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과 및 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 분취 HPLC[XBridge Prep

OBD C18 컬럼 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% aq. NH₃), 이동상 B: MeCN; 유속: 20 mL/min; 구배: 8 min 내에 66% B에서 66% B; 220,254 nm; Rt: 6.57-7.18 min]로 tert-부틸(3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(5-플루오로피리다진-3-일옥시)시클로헥틸)피페리딘-3-일카르바메이트(60.0 mg, 15.52%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 475.

[0373] 단계 3. 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-(5-플루오로피리다진-3-일)옥시-시클로헥틸]피페리딘-3-아민 **화합물 25**



[0374]

[0375] TFA(3 mL, 0.13 mmol)를 DCM(15 mL) 중의 상기에서 수득된 카르바메이트(60 mg, 0.13 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하고 용매를 감압하에 제거하였다. 분취 HPLC[컬럼 XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: MeCN; 유속: 25 mL/min; 구배: 7 min 내에 15% B에서 25% B; 254;220 nm; Rt: 4.42 min]로 **화합물 25**, (R)-1-((1S,2S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(5-플루오로피리다진-3-일옥시)시클로헥틸)피페리딘-3-아민, (20.00 mg, 42.2%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 375; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 8.23(d, 1H), 7.30-7.34(m, 2H), 7.01-7.07(m, 2H), 6.77(d, 1H), 5.86(s, 1H), 4.11(s, 1H), 3.08-3.58(m, 4H), 2.89-2.91(m, 2H), 2.59(s, 1H), 2.32-2.36(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 1.85-2.03(m, 3H), 1.79-1.82(m, 1H), 1.63-1.66(m, 1H). ¹⁹F NMR(300 MHz, CD₃OD) δ -77.16, -111.97.

[0376] **화합물 26**

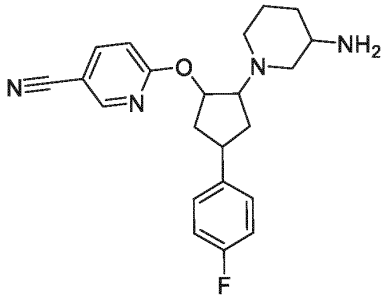
[0377] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(5-시아노피리딘-2-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로헥틸)피페리딘-3-일카르바메이트

[0378] THF(25 mL) 중의 **F2a**(360 mg, 0.95 mmol), 6-히드록시니코티노니트릴(114 mg, 0.95 mmol), PPh₃(499 mg, 1.90 mmol)의 혼합물에 DTAD(438 mg, 1.90 mmol)를 첨가하였다. 16 h 동안 교반 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 분취 TLC(EtOAc:페트롤륨 에테르 = 1:2)로 정제하여, tert-부틸 생성물(280 mg, 61.3%)을 황색 오일로서 수득하였다. Prep-HPLC로 백색 고체로서 분획 1(120 mg, 33.8%) 및 백색 고체로서 분획 2(70.0 mg, 19.69%)를 수득하였다.

[0379] 분획 1: ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.67-8.76, 8.13(1 H, s), 7.61- 7.71(1 H, m), 7.28-7.40(2 H, m), 7.12(2 H, t), 6.61(1 H, s), 6.48(1 H, dd), 5.33(1 H, s), 3.54(2 H, d), 3.26(2 H, s), 2.77(1 H, s), 2.15(4 H, s), 1.61 (7 H, s), 1.35(9 H, s), 1.20(1 H, m). LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 481.

[0380] 분획 2: ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.33(9 H, d), 1.75(4 H, s), 2.13(3 H, s), 5.69(1 H, s), 6.99-7.19(3 H, m), 7.29-7.40(2 H, m), 8.17(2 H, d), 8.72(1 H, s); LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 481.

[0381] 단계 2. 6-(2-((R)-3-아미노피페리딘-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸옥시)니코티노니트릴 **화합물 26**



[0382]

[0383] DCM(15 mL) 중의 상기 분획 2(70 mg, 0.15 mmol)의 용액에 TFA(0.15 mL, 1.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반 및 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취 HPLC, [물(0.05% NH₃ 함유) 및 MeCN 구배]로 정제하여 백색 고체(50.0 mg, 90%)를 수득하고, 이것을 prep-키랄-HPLC로 더 정제하여 백색 고체로서 6-(2-((R)-3-아미노피페리딘-1-일)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸옥시)니코티노니트릴 이성질체 1, **화합물 26**(22.70 mg, 32.4%) 및 이성질체 2(15.50 mg, 22.14%)를 수득하였다. **화합물 26**은 하기를 나타내었다: ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 1.24(1 H, t), 1.49-1.81(3 H, m), 1.89(1 H, dq), 2.02-2.29(4 H, m), 2.34- 2.49(1 H, m), 2.79-2.93(2 H, m), 3.01(1 H, d), 3.11-3.41(2 H, m), 5.60(1 H, ddd), 6.88-7.09(3 H, m), 7.22- 7.36(2 H, m), 7.98(1 H, dd), 8.56(1 H, dd). LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 381.

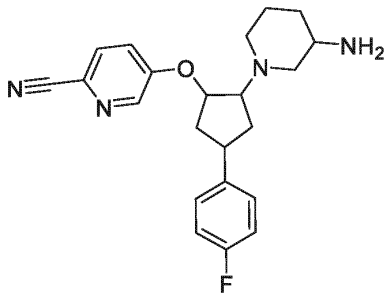
[0384] 이성질체 2: ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17(1 H, td), 1.53-2.28(9 H, m), 2.32-2.47(1 H, m), 2.78- 2.93(2 H, m), 3.01(1 H, d), 3.09-3.39(1 H, m), 5.58(1 H, d), 6.89-7.07(3 H, m), 7.28(2 H, dd), 7.97(1 H, dt), 8.55(1 H, d). LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 381.

[0385] **화합물 27**

[0386] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(6-시아노피리딘-3-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0387] DCM(10 mL) 중의 **F2a**(226.8 mg, 0.60 mmol), 5-히드록시피콜리노니트릴(86 mg, 0.72 mmol) 및 Ph₃P(393 mg, 1.50 mmol)를 0°C에서 DTAD(276 mg, 1.20 mmol)와 반응시켰다. 반응물을 2h에 걸쳐 rt로 가온하였다. 표준 워크 업 후 C18 플래시 컬럼 크로마토그래피, (물(0.1M aq. NH₃) 중의 0 내지 45% MeCN)로 tert-부틸(3R)-1-(2-(6-시아노피리딘-3-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트(160 mg, 55.6%)를 밝은 적색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 481.30. 분취 키랄-HPLC[(컬럼:키랄팩 IA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상: 상 A: 헥산-HPLC 상 B: EtOH-HPLC 구배; 유속: 20 mL/min; 구배: A:B = 12.5min 내에 90:10; 254/220 nm; RT1:11.13; RT2:14.44)]로 백색 고체로서 이성질체 1(30 mg, 0.06 mmol) 및 이성질체 2(30 mg, 0.06 mmol)를 함유하는 두 분획을 수득하였다.

[0388] 단계 2. 6-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]피리딘-3-카르보니트릴 **화합물 27**



[0389]

[0390] DCM(2 mL) 중의 이성질체 1(30 mg, 0.06 mmol)의 교반된 용액에 r.t에서 16h 동안 TFA(0.66 mL)를 첨가하였다. 분취 HPLC(XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이, 물(0.05% TFA 함유)/MeCN 구배)로 정제하여 **화합물 27**, (24.00 mg, 90%)을 백색 고체로 수득하였으며, 이는 가장 유력한 이성질체임을 입증

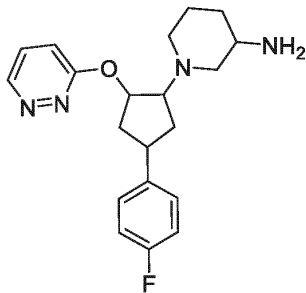
하는 것이다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 381; 1H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 8.43(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.32(dd, 2H), 7.16- 6.97(m, 2H), 4.92(s, 2H), 3.38(s, 2H), 2.93(d, 1H), 2.61(d, 3H), 2.38(dt, 1H), 2.21(t, 2H), 2.05-1.76(m, 3H), 1.77-1.48(m, 2H).

[0391] **화합물 28**

[0392] 단계 1. tert-부틸 1-((1R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(피리다진-3-일옥시)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0393] DCM(10 mL) 중의 DIAD(427 mg, 2.11 mmol), PPh₃(554 mg, 2.11 mmol), 피리다진-3(2H)-온(152 mg, 1.59 mmol) 및 **F2a**(400 mg, 1.06 mmol)를 표준 미츠노부 조건하에서 반응시켰다. 2h 후 rt에서 용매를 감압하에 제거하였다. C18 플래시 컬럼 크로마토그래피, (물(0.1 aq. NH₃로 개질됨) 중의 45 내지 50% MeCN)로 tert-부틸 ((3R)-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(피리다진-3-일옥시)시클로펜틸)피페리딘-3-일)카르바메이트(400 mg, 83%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 457; 1H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 1.17-1.33(m, 1H), 1.45(d, 9H), 1.51-2.14(m, 4H), 2.18-2.50(m, 2H), 2.66-2.90(m, 1H), 2.94(d, 1H), 3.38(s, 2H), 3.49-3.66(m, 3H), 5.64-5.79(m, 1H), 6.93-7.12(m, 3H), 7.26-7.49(m, 3H), 8.09(ddd, 1H). 분취 키랄-HPLC[키랄 팩 IB, 용리액으로서 헥산(0.1% DEA로 개질됨) 중의 40% IPA로 등용매적으로 용리함]로 황색 고체로서 tert-부틸 1-((1R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(피리다진-3-일옥시)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 1(180 mg, 45.0%, 99.5% ee) 및 황색 고체로서 이성질체 2(180 mg, 45.0%, 99.5% ee)를 수득하였다. LCMS (두 이성질체에 대하여) m/z (ESI), [M+H]⁺ = 457.

[0394] 단계 2. 1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피리다진-3-일옥시-시클로펜틸]피페리딘-3-아민 **화합물 28**



[0395]

[0396] TFA(2 mL, 25.96 mmol)를 DCM(10 mL) 중의 상기에서 수득된 이성질체 1(180 mg, 0.39 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물은 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 그 후 감압하에 제거하고 미정제 생성물은 분취 HPLC[Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 내에 11% B에서 21% B; 254; 220 nm; Rt: 5.57 min]로 정제하여 **화합물 28**(240 mg, 70.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 357; 1H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 1.56-1.75(m, 1H), 1.82-2.31(m, 5H), 2.47(ddd, 1H), 2.65-2.80(m, 1H), 2.93(t, 1H), 3.08(t, 1H), 3.66(dtd, 4H), 4.32(dt, 1H), 5.99(ddd, 1H), 6.99-7.14(m, 3H), 7.29-7.42(m, 2H), 7.48(dd, 1H), 8.14(dd, 1H). 19F NMR(300 MHz, CD₃OD) δ -77.173(m, 13F), -118.211(s, 1F).

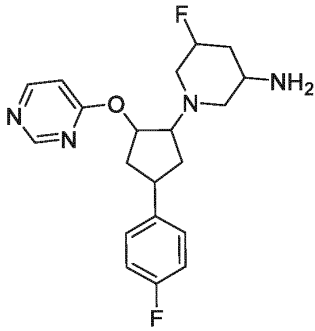
[0397] **화합물 29**

[0398] 단계 1. tert-부틸(3R,5R)-5-플루오로-1-(4-(4-플루오로페닐)-2-(피리미딘-4-일옥시)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0399] DTAD(581 mg, 2.52 mmol)를 DCM(15 mL) 중의 **F2b** (500 mg, 1.26 mmol), 피리미딘-4-올(145 mg, 1.51 mmol) 및 PPh₃(827 mg, 3.15 mmol)에 0℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. C18 플래시 컬럼 크로마토그래피(MeCN 중의 40 내지 50% 물)는 무색 오일로서 분획 1(이전 피크: 200 mg, 33.4%) 및 백색 고체로서 분획 2(이후 피크: 300 mg, 50.1%)를 수득하였다. 분획 2를 용리액으로서 페트롤륨 에테르(디에틸아민으로 개질됨) 중의 50% IPA로 등용매적으로 용리하는 키랄팩 IA-3 컬럼 상의 분취 키랄-HPLC에 의해 더 분리 및 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜 백색 고체로서 이성질체 1 tert-부틸((3S,5R)-5-플루오로-1-((1S,2S,4R)-4-(4-플루오로페닐)-2-(피리미딘-4-일옥

시)시클로펜틸)피페리딘-3-일)카르바메이트(160 mg, 41%, 100% ee) 및 백색 고체로서 이성질체 2(110 mg, 28.2%, 99.6% ee)를 수득하였다. 두 이성질체에 대한 LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 475.

[0400] 단계 2. 5-플루오로-1-[4-(4-플루오로페닐)-2-피리미딘-4-일옥시-시클로펜틸]피페리딘-3-아민 **화합물 29**



[0401]

[0402] TFA(3 mL, 0.34 mmol)를 DCM(15 mL) 중의 상기 이성질체 1(160 mg, 0.34 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 분취 HPLC [XBridge Prep OBD C18 컬럼 30×150 mm 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% aq. NH₃), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 내에 28% B에서 40% B; 254/220 nm; Rt: 5.95 min]로 **화합물 29**를 백색 고체(75.0 mg, 59.0%)로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 375; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 8.75(dd, 1H), 8.46(dd, 1H), 7.38-7.24(m, 2H), 7.09-6.89(m, 3H), 5.62(ddd, 1H), 4.90(d, 0.5H), 4.76(s, 0.5H), 3.35(s, 1H), 3.30-3.01(m, 4H), 2.51-1.96(m, 6H), 1.77(td, 1H), 1.44(dt, 1H). ¹⁹F NMR(300 MHz, CD₃OD) δ -183.07, -119.12

[0403] **화합물 30**

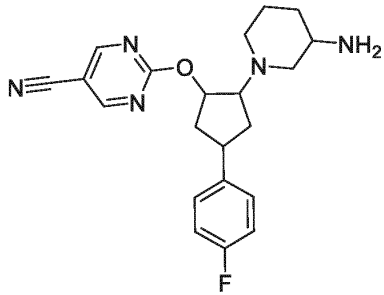
[0404] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(5-브로모피리미딘-2-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0405] DMF(6 mL) 중의 **F2a**(900 mg, 2.38 mmol)의 용액에 NaH(190 mg, 4.76 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 혼합물을 3 min 동안 교반한 후, 5-브로모-2-클로로피리미딘(690 mg, 3.57 mmol)을 첨가하였다. 8h 반응 후 혼합물을 포화 NH₄Cl(aq)(30 mL)로 킨칭하고, DCM(2×20 mL)으로 추출하였으며, 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과 및 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 분취 TLC(EtOAc:페트롤륨 에테르 = 1:2)로 생성물 (500 mg, 39.3%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 379.

[0406] 단계 2. tert-부틸(3R)-1-(2-(5-시아노피리미딘-2-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0407] DMF(5 mL) 중의 상기 카르바메이트(330 mg, 0.62 mmol)의 용액에 Zn(CN)₂ (145 mg, 1.23 mmol) 및 아연(4.03 mg, 0.06 mmol)을 rt에서 첨가하였다. Pd₂dba₃ (106.8 mg, 0.12 mmol) 및 dppf(137 mg, 0.25 mmol)를 그 후 첨가하고 반응물을 3h 동안 120°C에서 교반하였다. EtOAc(20 mL)로 희석 및 세척(물(10 mL×2), 포화 염수(10 mL)) 후, 조합된 유기물을 건조 및 증발시켰다. 잔류물을 분취 TLC(DCM:MeOH = 50:1)로 정제하여 미정제 생성물 (200 mg, 67.4%)을 황색 고체로서 수득하였다. 분취 키랄-HPLC(컬럼: CHIRAL 셀룰로오스-SB 크기: 0.46*15 cm; 3 μm. 이동상: 헥산(0.1% DEA): IPA=80:20; 유속: 1.0 mL/min; 검출기: UV-254nm; RT1: 7.353; RT2:8.710)로 tert-부틸 (R)-1-((1S,2S,4R)-2-(5-시아노피리미딘-2-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 1(120 mg, 57.1%, 100% ee), 및 이성질체 2(50.0 mg, 23.81%, 98.7% ee)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 482.

[0408] 단계 3. 2-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]피리미딘-5-카르보니트릴 **화합물 30**



[0409]

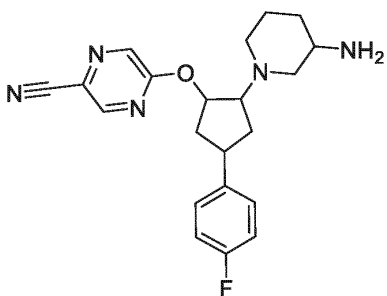
[0410] DCM(2 mL) 중의 상기 이성질체 1(120 mg, 0.25 mmol)의 용액에 TFA(0.66 mL)를 rt에서 첨가하였다. 16h 동안 교반 및 표준 워크 업 후 미정제 생성물을 분취 HPLC(컬럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상 A: 워터스(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 20 mL/min; 구배: 7 min 내에 2% B에서 27% B; 220,254 nm)로 정제하여 **화합물 30**(100 mg, 93%)을 백색 고체로서 수득하였고, 이는 유력한 이성질체임을 입증하는 것이다. ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 8.98(s, 2H), 8.31(s, 1H), 7.32(d, 2H), 7.04(t, 2H), 5.59(d, 1H), 3.42(br s, 1H), 3.26(s, 1H), 2.96(d, 1H), 2.85-2.67(m, 1H), 2.67-2.51(m, 2H), 2.43(d, 1H), 2.23(d, 2H), 2.05-1.46(m, 5H). LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 382.

[0411] **화합물 31**

[0412] 단계 1. tert-부틸(3R)-1-(2-(5-브로모피리미딘-2-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0413] DMF(6 mL) 중의 **F2a**(900 mg, 2.38 mmol)의 용액에 NaH(190 mg, 4.76 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 혼합물을 3 min 동안 교반한 후 5-브로모-2-클로로피리미딘 (690 mg, 3.57 mmol)을 도입하였다. 반응물은 8h 동안 교반 후 워크업하였다. Prep-TLC로 정제하여 생성물(500 mg, 39.3%)을 백색 고체로 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 분취 키랄-HPLC[키랄팩 IC-3 크기: 0.46*10 cm; 3 μm. 이동상:헥산 (0.1%DEA):EtOH=80:20; 유속: 1 mL/min; 검출기:254 nm; RT1:4.759; RT2:5.595]로 더 정제하여 tert-부틸(3R)-1-(2-(5-시아노피라진-2-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 1(100 mg, 55.6%, 99.9% ee), 및 이성질체 2(50.0 mg, 27.8%, 100% ee)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0414] 단계 2. 5-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]피라진-2-카르보니트릴 **화합물 31**



[0415]

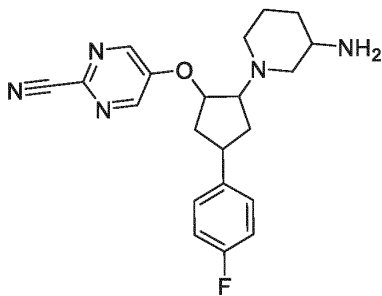
[0416] DCM(2 mL) 중의 상기에서 수득된 이성질체 2(50 mg, 0.10 mmol)의 용액에 TFA(0.5 mL, 6.5 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 반응물을 2h 동안 교반한 후 표준 워크 업을 수행하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC[XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상 A: 워터스(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: MeCN; 유속: 20 mL/min; 구배: 20 min 이내 20% B에서 33% B; 254/220 nm]로 정제하여 **화합물 31**(30.0 mg, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다 LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 382.4; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.64(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.30(dd, 2H), 7.04(t, 2H), 5.65-5.53(m, 1H), 3.51-3.35(m, 3H), 2.93(d, 1H), 2.71(d, 1H), 2.57(d, 2H), 2.42(s, 1H), 2.20(dd, 2H), 2.02-1.89(m, 1H), 1.89-1.72(m, 2H), 1.65(d, 2H).

[0417] **화합물 32**

[0418] 단계 1. *tert*-부틸(3*R*)-1-(2-(2-시아노피리미딘-5-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일 카르바메이트

[0419] DCM(10 mL) 중의 **F2a**(260 mg, 0.69 mmol), 5-히드록시피리미딘-2-카르보니트릴(100 mg, 0.82 mmol) 및 Ph₃P(270 mg, 1.03 mmol)의 용액에 0°C에서 DTAD(237 mg, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2h 동안 25°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(100 mL)로 켄칭, DCM(2×50 mL)으로 추출한 후, 건조 및 증발시켜 오렌지색 검을 수득하였다. 분취 HPLC(XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이, 물(0.05% NH₃ 함유)/MeCN 구배)로 생성물(190 mg, 57.4%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 482. 분취 키랄-HPLC[컬럼: 키랄팩 IC, 2.0 cm I.D*25 cm L; 이동상 A: 헥산-HPLC, 이동상 B: EtOH-HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: A:B = 24 min 내에 85:15]로 *tert*-부틸(3*R*)-1-(2-(2-시아노피리미딘-5-일옥시)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜틸)피페리딘-3-일카르바메이트 이성질체 1(제1 분획; 95 mg, 50.0%, 100% ee) 및 이성질체 2(제2 분획; 100 mg, 52.6%, 88.6% ee)를 수득하였다.

[0420] 단계 2. 5-[2-(3-아미노-1-피페리딜)-4-(4-플루오로페닐)시클로펜톡시]피리미딘-2-카르보니트릴 **화합물 32**



[0421]

[0422] DCM(10 mL) 중의 상기에서 수득된 이성질체 2(100 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TFA(0.66 mL)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16h 동안 교반한 후 워크 업하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(컬럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm, 19 mm×150 mm; 이동상 A: 워터(0.05% TFA), 이동상 B: MeCN; 유속: 20 mL/min; 구배: 7 min 내에 10% B에서 32% B; 254; 220 nm)로 정제하여 **화합물 32**(80 mg, 51.6%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 382; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 8.63(s, 2H), 7.42-7.26(m, 2H), 7.13-6.97(m, 2H), 5.57-5.40(m, 1H), 4.08(ddd, 1H), 3.76-3.36(m, 5H), 3.11(q, 2H), 2.63(ddd, 1H), 2.35(dtd, 2H), 2.23-2.01(m, 3H), 2.01-1.81(m, 1H), 1.70(dd, 1H). ¹⁹F NMR(282 MHz, CD₃OD) δ -77.14, -118.01.

[0423] **화합물 10, 형태 A의 X 선 결정학 연구.**

[0424] 상기에서 기재된 바와 같이 하여 수득된 화합물 10의 샘플을 단일 실리콘 결정(SSC: single silicon crystal) 웨이퍼 마운트 상에 장착하고 분말 X 선 회절을 Theta-Theta PANalytical X'Pert PRO(X선의 파장 1.5418Å 니켈 필터링된 Cu 방사선, 전압 45 kV, 필라멘트 방출 40 mA)로 기록하였다. 자동 가변 발산 및 산란 방지 슬릿을 사용하였으며 샘플은 측정 동안 회전시켰다. 샘플은 PIXCEL 검출기(활성 길이 3.35° 2세타)를 사용하여 0.013° 단계 폭 및 233초 단계 측정 시간을 사용하여 2-50° 2세타에서 스캔하였다.

[0425] 화합물 10, 형태 A에 대한 13개의 가장 두드러진 X 선 분말 회절 피크가 상기 표 1에 보고되어있다. 표 1의 상대 강도 값은 하기 표 3의 정의에 따라 할당된다.

표 3

% 상대 강도*	정의
25 - 100	vs (매우 강함)
10 - 25	s (강함)
3 - 10	m (중간)
1 - 3	w (약함)

* 상대 강도는 고정 슬릿으로 측정된 회절도로부터 유도된다.

[0426]

도면

도면1

X선 분말 회절 패턴 화합물 10, 형태 A

(y 축 = 상대 강도)

