



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0031318  
(43) 공개일자 2011년03월25일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.<br/> <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 401/04</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/496</i> (2006.01) <i>A61P 9/04</i> (2006.01)<br/>                 (21) 출원번호 10-2011-7000796<br/>                 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년06월12일<br/>                 심사청구일자 없음<br/>                 (85) 번역문제출일자 2011년01월12일<br/>                 (86) 국제출원번호 PCT/EP2009/057298<br/>                 (87) 국제공개번호 WO 2009/150230<br/>                 국제공개일자 2009년12월17일<br/>                 (30) 우선권주장<br/>                 61/061,384 2008년06월13일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>                 노파르티스 아게<br/>                 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35<br/>                 (72) 발명자<br/>                 버지스, 로빈<br/>                 미국 99004 워싱턴주 체니 라일락 코트 2314<br/>                 카파렐리, 마이클, 파울<br/>                 미국 02139 메사추세츠주 캠프리지 테크놀로지 스<br/>                 퀘어 400 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼<br/>                 리서치, 인크.<br/>                 (뒷면에 계속)<br/>                 (74) 대리인<br/>                 양영준, 위혜숙</p> |
|---|--|

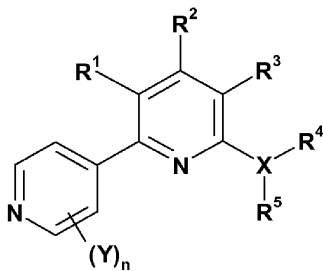
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) I A 심부전 및 암 치료에 유용한 단백질 키나제 D 억제제로서의 2,4'-비피리디닐 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 유기 화합물, 및 그의 사용 방법 및 제약 조성물을 제공한다.

<화학식 I>



(72) 발명자

**디피에트로, 루시안**

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 메사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

**감버, 가브리엘, 지.**

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 400 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

**쥬웰, 주니어, 찰스, 프란시스**

미국 01776 메사추세츠주 서드버리 레이크우드 드라이브 38

**메레디스, 에릭**

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 400 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

**미란다, 칼**

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 400 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

**모노비치, 라우렌, 지.**

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 400 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

**라오, 창**

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 400 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

**솔더만, 니콜라스**

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아게

**윤, 태영**

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 메사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

**주, 청밍**

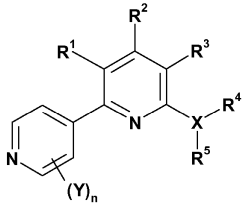
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 400 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 다형체, 회전이성질체, 전구약물, 거울상이성질체, 수화물 및 용매화물:

<화학식 I>



상기 식 중,

$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐,  $-C(O)NR^7R^8$ , 히드록시카르보닐,  $-NR^9R^{10}$ , 알킬술포닐, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 아릴이거나; 또는  $R^2$ 는  $R^1$ 과 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있거나, 또는  $R^2$ 는  $R^3$ 과 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있고;

X는 수소, 질소, 또는 비치환 또는 치환된 탄소이고;

$R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 수소, 헤테로시클릴, 알킬이거나, 또는 X가 수소인 경우에는  $R^4$  및  $R^5$ 는 존재하지 않거나, 또는  $R^4$  및  $R^5$ 는 함께 연결되어 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

$R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고;

$R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알콕시카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 술포닐, 아실 또는 아릴이고;

Y는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시 또는  $-NR^{11}R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택되며, 단, 적어도 1개의 Y는  $-NR^{11}R^{12}$ 이고;

$R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 아릴아미노, 헤테로아릴 또는 알킬이고;

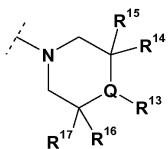
n은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택된 정수이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서,

$R^4$ 가 수소이고,  $R^5$ 가 헤테로시클릴이거나; 또는

$R^4$  및  $R^5$ 가 함께 연결되어 하기의 헤테로시클릭 고리를 형성하고:



여기서,

Q가 질소, 산소 또는  $-CH$ 이고;

$R^{13}$ 이 수소, 알킬, 아실, 아미노카르보닐, 히드록시카르보닐, 아미노, 알킬아미노카르보닐, 알콕시카르보닐이거나

나, 또는 Q가 산소인 경우에는 존재하지 않거나, 또는 R<sup>16</sup>과 연결된 경우에는 헤테로사이클일 수 있고;

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>이 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아미노이거나, 또는 R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>가 임의로 연결되어 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>이 임의로 연결되어 고리를 형성할 수 있는 것인 화합물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>이 수소이고;

R<sup>2</sup>가 수소, 시아노, 니트로, 히드록시, -C(O)NH<sub>2</sub> 또는 헤테로아릴이거나; 또는 R<sup>2</sup>가 R<sup>1</sup>과 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R<sup>2</sup>가 R<sup>3</sup>과 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있고;

Y가 NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>이고;

R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>가 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

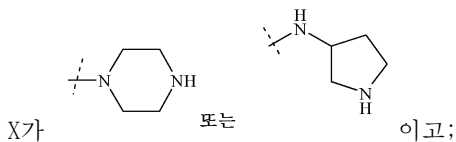
**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 수소이고;

R<sup>2</sup>가 수소, 니트로, -C(O)NH<sub>2</sub> 또는 피라졸릴이고;

R<sup>3</sup>이 수소이거나, 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 임의로 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있고;



Y가 -NHR<sup>12</sup>이고, Y가 2 위치에 있고;

R<sup>12</sup>가 이소프로필, 시클로헥실, 페닐, 벤질, 피라닐, 피라졸릴 또는 -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>인 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>12</sup>가 히드록시로 치환된 벤질인 화합물.

**청구항 6**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>12</sup>가 메틸, 불소 또는 메톡시로 치환된 페닐인 화합물.

**청구항 7**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>12</sup>가 -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-피롤리디닐인 화합물.

**청구항 8**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>12</sup>가 N-메틸-피라졸릴인 화합물.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물.

**청구항 10**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 제제.

**청구항 11**

대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하여 상기 대상체에서 PKD 관련 상태를 치료하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 상기 PKD 관련 상태를 치료하는 방법.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 대상체에서의 상기 PKD 관련 상태가 PKD의 비정상적 활성을 특징으로 하는 것인 방법.

**청구항 13**

제11항에 있어서, 대상체에서의 상기 PKD 관련 상태가 PKD의 비정상적 발현을 특징으로 하는 것인 방법.

**청구항 14**

제11항에 있어서, 상기 PKD 관련 상태가 심부전, 결장직장암, 세포 성장의 조절, 자가면역 장애 또는 과다증식성 피부 장애로부터 선택된 것인 방법.

**청구항 15**

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하여 상기 대상체를 심부전, 결장직장암, 세포 성장의 조절, 자가면역 장애 또는 과다증식성 피부 장애에 대해 치료하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 심부전, 결장직장암, 세포 성장의 조절, 자가면역 장애 또는 과다증식성 피부 장애에 대해 치료하는 방법.

**청구항 16**

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 인간인 방법.

**청구항 17**

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제2 작용제와 조합으로 투여하여 상기 대상체를 PKD 관련 장애 또는 질환에 대해 치료하는 것을 포함하는, 상기 PKD 관련 장애 또는 질환을 치료하는 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 제2 작용제가 HMG-Co-A 리덕타제 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 칼슘 채널 차단제 (CCB), 이중 안지오텐신 전환 효소/중성 엔도펩티다제 (ACE/NEP) 억제제, 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 이노제, ApoA-I 모방제, 항당뇨병제, 비만-감소제, 알도스테론 수용체 차단제, 엔도텔린 수용체 차단제 또는 CETP 억제제인 방법.

**청구항 19**

PKD 관련 상태의 치료에 효과적인 유효량의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물.

**청구항 20**

유효량의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제2 작용제 및 제약 담체와 조합으로 포함하는 제약 조성물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 제2 작용제가 HMG-Co-A 리덕타제 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 칼슘 채널 차단제 (CCB), 이중 안지오텐신 전환 효소/중성 엔도펩티다제 (ACE/NEP) 억제

제, 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 이노제, ApoA-I 모방체, 항당뇨병제, 비만-감소제, 알도스테론 수용체 차단제, 엔도텔린 수용체 차단제 또는 CETP 억제제인 제약 조성물.

**명세서**

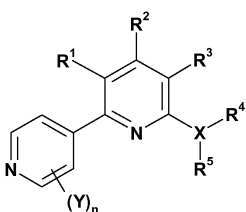
**배경 기술**

- [0001] 세포 신호전달에서의 단백질 키나제 C (PKC)의 역할은 거의 20년 동안 그리고 그후 PKC-유사 효소의 전체 패밀리가 확인된 이래로 공지되어 있다. 1994년에는, 신규한 PKC-관련 효소인 PKCmu (다르게는, 단백질 키나제 D (PKD)로도 공지됨)가 확인된 바 있다. 광범위하게 발현된 이러한 세포질 세린-트레오닌 키나제는 트랜스-골지망(Golgi network)에 보충될 수 있고, 따라서 세포 축적의 조절인자로 여겨진다. 이 후, 1999년에는 PKCnu (PKD3)가 확인되었고, 2001년에는 PKD2가 확인되었으며, 이들의 구성적 발현은 췌장, 심장, 폐, 평활근, 뇌 및 빠르게 증식하는 조직, 예컨대 고환 및 결장 음화에 주로 한정되었다. PKD, PKCnu 및 PKD2는 현재 PKD 패밀리로 지칭되는, 단백질 키나제의 특징적인 PKC-관련 패밀리로서 용인된다.
- [0002] PKD 패밀리, PKD1/PKCmu PKD2 및 PKD3/PKCnu의 3종의 이소형은 활성화, 전위 및 효소 기능에서의 특이적인 역할을 수행하는 조절 서브-도메인과 유사한 구조를 공유한다. PKD 효소는 골지 조직화 및 원형질 막 지향성 운송, 전이, 면역 반응, 아포토시스 및 세포 증식을 비롯한 다양한 세포 기능에서 관련되어 있다. [FEBS Lett. 2003 Jul 3;546(1):81-6].
- [0003] PKD 효소는 제2 메신저로 자극되는 키나제의 새로운 패밀리를 나타내고, 이는 디아실글리세롤을 단독으로는 아니지만 주요한 활성화 매개인자로서 갖는다. 이들의 분자 구조는 PKC 패밀리 구성원과 무관한 촉매 도메인; 2개의 징크 핑거로 구성된 대형 억제 조절 도메인; 및 플렉스트린 상동 도메인을 특징으로 한다. 이러한 다양한 서브-도메인은 키나제의 활성화, 전위 및 생물학적 기능에서 특징적인 역할을 수행한다. 상기 효소는 세포 증식 및 프로그램화된 세포 사멸을 제어하는 신호전달 메커니즘, 및 전이, 면역 반응 및 골지 체구축 및 기능화와 관련되어 있다. 다양한 단백질이 효소의 상이한 서브-도메인과 특이적으로 상호작용하고, 이들의 광범위한 세포 기능을 지시한다. [Int J Biochem Cell Biol. 2002 Jun;34(6):577-81].
- [0004] PKD의 확인 이래로, PKD는 성장 인자 신호전달 및 스트레스-유도성 신호전달에서 역할을 수행하는 것으로 나타났다. 이것은 NFkB의 활성화를 통하여 항-아포토시스성 유전자의 발현을 증진시키고, 유전자 독성 화학요법제로 세포를 처리하면 활성화된다. 더욱이, PKD는 원형질 막 효소 및 수용체의 중요한 조절인자로서 나타났다. 일부 경우에서, 이것은 상이한 신호전달 시스템 사이의 혼선을 매개한다.
- [0005] PKD1은 피부, B 및 T 림프구, 및 비만 세포 신호전달에서 각질세포의 증식에서 역할을 하는 것으로 나타났다. 유전자 발현의 전사 조절은 DNA 결합 부위에 전사 인자의 접근을 변형시키는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 및 히스톤 아세틸트랜스페라제 (HAT)와 밀접하게 연결되어 있다. PKD1은 HDAC5의 핵 유출에 기여하는 것으로 보여졌다. HDAC5는 심근 세포에서 PKD1에 의해 인산화되고, 이는 14-3-3 단백질을 HDAC5 상의 포스포세린 모티프에 결합시키며, 이에 따라 CRM1-의존성 메커니즘을 통하여 핵 유출을 야기한다. 이것은 근세포의 비대 매개 유전자의 전사 활성을 상승시킨다. 심부전은 보통 근세포 수축, 칼슘 취급 및 대사에 속하는 유전자 발현을 다르게 함으로써 매개되는 심장 비대증을 일으킨다

**발명의 내용**

- [0006] 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 화합물 및 그를 사용하는 방법을 포함한다.
- [0007] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 부분적으로, 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 다형체, 회전이성질체, 전구약물, 거울상이성질체, 수화물 및 용매화물을 포함한다:

[0008] <화학식 I>



[0009]

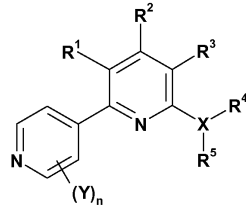
- [0010] 상기 식 중,
- [0011]  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐,  $-C(O)NR^7R^8$ , 히드록시카르보닐,  $-NR^9R^{10}$ , 알킬술포닐, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 아릴이거나; 또는  $R^2$ 는  $R^1$ 과 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있거나, 또는  $R^2$ 는  $R^3$ 과 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있고;
- [0012] X는 수소, 질소, 또는 비치환 또는 치환된 탄소이고;
- [0013]  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 수소, 헤테로시클릴, 알킬이거나, 또는 X가 수소인 경우에는  $R^4$  및  $R^5$ 는 존재하지 않거나, 또는  $R^4$  및  $R^5$ 는 함께 연결되어 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0014]  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고;
- [0015]  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알콕시카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 술포닐, 아실 또는 아릴이고;
- [0016] Y는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시 또는  $-NR^{11}R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택되며, 단, 적어도 1개의 Y는  $-NR^{11}R^{12}$ 이고;
- [0017]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 아릴아미노, 헤테로아릴 또는 알킬이고;
- [0018] n은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택된 정수이다.
- [0019] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 부분적으로, 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하여 상기 대상체에서 PKD 관련 장애를 치료함으로써, 대상체에서 PKD 관련 장애 또는 질환을 치료하는 방법에 적합하다.
- [0020] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 부분적으로, 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하여 상기 대상체를 심부전, 결장직장암, 세포 성장의 조절, 자가면역 장애 또는 과다증식성 피부 장애에 대해 치료하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 심부전, 결장직장암, 세포 성장의 조절, 자가면역 장애 또는 과다증식성 피부 장애에 대해 치료하는 방법에 적합하다.
- [0021] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 부분적으로, PKD 관련 장애 또는 질환의 치료에 효과적인 유효량의 화학식 I의 화합물 및 제약 담체를 포함하는 제약 조성물에 적합하다.
- [0022] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 부분적으로, 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 다르게 본원에 기술된 화합물) 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 적합하다..
- [0023] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 화합물, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 그의 사용 방법에 적합하다. 본 발명은 또한, 예를 들어, 조절인자 PKD-1/2/3, 또는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 인산화의 억제제로서 사용될 수 있는 신규한 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은, 예를 들어, 다양한 PKD 관련 상태, 예컨대 심부전, 결장직장암, 세포 성장의 조절, 자가면역 장애 또는 과다증식성 피부 장애의 치료에 사용될 수 있다.
- [0024] PKD는 감염성/염증성 질환, 암, 대사 질환 및 심혈관 장애를 비롯한 수많은 임상 상태와 관련될 수 있다. PKD는 T 및 B 세포, 호중구 및 비만 세포에서의 수용체-항원 결합에 대한 하류 반응, 및 다양한 시토킨에 대한 비만 세포 반응의 매개에 포함되는 것으로 나타났다. 게다가, PKD는 다양한 생물학적 매개인자 및 분자에 대한 분열촉진 반응, 예컨대, 소세포 폐암 세포에서의 PKC 활성화에 의해 도출된 생물학적 반응, 및 유전자 독성 화학요법제에 의해 유발된 아포토시스에 대해 세포를 민감하게 하는 반응을 매개한다. 대사 제어는 또한 이것이 전-지방세포 분화에서 역할을 수행하기 때문에 PKD를 포함할 수 있고, 골격근에서의 PKD의 세포 위치는 단식 상태 및 공급 상태의 전이에 따라 변경된다. 더욱이, PKD는 심근 및 혈관 평활근에서 발견되고, 산화 스트레스에 의해 활성화된다. PKD는 주요 심혈관 매개인자, 예컨대 안지오텐신 II, 엔도텔린 및 PDGF에 의해 활성화된다. 따라서, PKD의 조절은 면역 세포 조절, 중앙 진행, 대사 장애 및 심혈관 질환을 조절하는 가능성을 갖는다.
- [0025] 특히, PKD1은 흉선, 췌장암 세포의 증식, 심근 세포 수축, 내피 세포 증식, 골모세포 분화, 및 전립선암 세포 접착 및 침입에서 중추적인 내성의 개발에 역할을 수행할 수 있다. 게다가, PKD1을 특이적으로 조절하는 화합물은 심장 비대증의 제한에 이점이 있을 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0026] <본 발명의 화합물>

[0027] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 다형체, 회전이성질체, 전구약물, 거울상이성질체, 수화물 및 용매화물에 적합하다:

[0028] <화학식 I>



[0029]

[0030] 상기 식 중,

[0031] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, 히드록시카르보닐, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, 알킬술포닐, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 아릴이거나; 또는 R<sup>2</sup>는 R<sup>1</sup>과 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R<sup>2</sup>는 R<sup>3</sup>과 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있고;

[0032] X는 수소, 질소, 또는 비치환 또는 치환된 탄소이고;

[0033] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소, 헤테로시클릴, 알킬이거나, 또는 X가 수소인 경우에는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 존재하지 않거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 함께 연결되어 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0034] R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고;

[0035] R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 각각 독립적으로 수소, 알콕시카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 술포닐, 아실 또는 아릴이고;

[0036] Y는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시 또는 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>로부터 독립적으로 선택되며, 단, 적어도 1개의 Y는 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>이고;

[0037] R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 독립적으로 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 아릴아미노, 헤테로아릴 또는 알킬이고;

[0038] n은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택된 정수이다.

[0039] X의 예는 수소, 질소 또는 탄소 (예를 들어, C=O 또는 -CR<sup>18</sup>)를 포함한다. R<sup>18</sup>은 수소 또는 알킬일 수 있다.

[0040] 한 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 수소, 알킬 (예를 들어, 메틸), 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 알콕시카르보닐 (예를 들어, 에톡시카르보닐), 아미노카르보닐 또는 헤테로아릴 (예를 들어, 피리디닐, 예컨대 3-피리디닐 또는 4-피리디닐)이다. 상술한 R<sup>1</sup>기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0041] 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 전자 끄는 기로 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 페닐)이다. 전자 끄는 기의 예는 트리플루오로메틸, 할로젠 (예를 들어, 불소, 염소, 요오드 또는 브롬), 시아노, 니트로, 술포닐 및 카르보닐 잔기 (예를 들어, 포르밀, 아실, 카르복시, -C(O)-할로젠 및 카르복실산)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 시아노로 임의로 치환될 수 있는 알킬아미노카르보닐, 예컨대 에틸아미노카르보닐이다.

[0042] 한 실시양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소이다.

[0043] R<sup>2</sup>의 예는 수소, 할로젠 (예를 들어, 불소, 염소, 요오드 또는 브롬), 시아노, 니트로, 히드록시, 알킬, 알콕시 (예를 들어, 메톡시), 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐), 히드록시카르보닐, 알킬술포닐 (예를 들어, 메틸술포닐), 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 아릴 (예를 들어, 페닐)을 포함한다. 또 다른 실시양태에




서,  $R^2$ 는 또한  $-C(O)NR^7R^8$ 일 수 있고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸 또는 이소프로필) 또는 시클로알킬 (예를 들어, 시클로헥실)일 수 있다. 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 또한  $-NRR^9R^{10}$ 일 수 있고, 여기서  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 수소, 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐), 아릴아미노카르보닐 (예를 들어, 페닐아미노카르보닐), 술폰일 (예를 들어, 메틸술폰일), 아실 (예를 들어,  $-C(O)Me$ ) 또는 아릴 (예를 들어, 페닐)일 수 있고, 이들은 할로겐 (예를 들어, 염소 또는 불소), 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 그의 조합으로 치환될 수 있다. 상기 알킬 치환기는 할로겐 (예를 들어, 불소)으로 추가로 치환될 수 있고, 예를 들어 트리플루오로메틸일 수 있다. 각각의 상술한  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

- [0044] 추가 실시양태에서,  $R^2$ 는 시아노 또는 할로겐 (예를 들어, 불소)으로 치환될 수 있는 아릴이다.
- [0045] 본 발명의 추가 실시양태에서,  $R^9$ 는 아릴로 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 메틸)이다. 상기 아릴 치환기는 할로겐으로 추가로 치환되어, 예를 들어 할로 치환된 벤질아미노  $R^2$ 기를 생성할 수 있다.
- [0046] 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환 또는 치환된 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 이소프로필)이다. 상기 알킬 상의 치환의 예는 임의로 치환된 아미노 (예를 들어, 메틸아미노)를 포함한다. 상기 아미노는 알킬 또는 시아노 치환된 알킬로 치환되어, 각각  $R^2$ 기로서 메틸 메틸아미노, 및 메틸 메틸아미노 아세트니트릴을 생성할 수 있다. 별법으로  $R^2$ 가 알킬인 경우, 상기 알킬은 아미노카르보닐로 치환되어, 예를 들어,  $R^2$ 기로서  $-CH_2C(O)NH_2$ 를 생성할 수 있고; 히드록시로 치환되어, 예를 들어,  $R^2$ 기로서 히드록시메틸 또는 메틸 히드록시에틸을 생성할 수 있고; 시아노로 치환되어, 예를 들어, 시아노메틸  $R^2$ 기를 생성할 수 있고; 아지도로 치환되어, 예를 들어, 아지도메틸  $R^2$ 기를 생성할 수 있고; 할로겐 (예를 들어, 불소)으로 치환되어, 예를 들어, 트리플루오로메틸  $R^2$ 기를 생성할 수 있다.
- [0047] 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 이치환된 메틸)로 임의로 치환될 수 있는 헤테로시클릴 (예를 들어, 1,3,4-옥사디아졸릴 또는 옥사디아졸론)이다.
- [0048] 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환 또는 치환된 헤테로아릴, 예컨대 피리디닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 피리다지닐 또는 피라졸릴이다. 이 실시양태에서, 헤테로아릴은 알킬 (예를 들어, 메틸), 아미노, 알콕시카르보닐 (예를 들어, 에톡시카르보닐), 또는 화합물이 그의 의도된 기능을 수행하도록 하는 임의의 다른 치환기로 치환될 수 있다.
- [0049] 본 발명의 또 다른 측면은  $R^3$ 이 수소; 알킬 (예를 들어, 메틸); 아미노카르보닐; 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐); 또는 예를 들어, 시아노 또는 알킬아미노로 임의로 치환될 수 있는 알킬아미노카르보닐 (예를 들어, 메틸아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐 또는 이소프로필아미노카르보닐)인 화합물을 포함한다.
- [0050] 한 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 수소이다. 다른 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이고,  $R^5$ 는 헤테로시클릴 (예를 들어, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐), 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 에틸), 알케닐, 알키닐 또는 아릴 (예를 들어, 페닐)이다. 각각의 상기  $R^5$ 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.
- [0051] 별법으로,  $R^4$  및  $R^5$ 는 함께 연결되어 비치환 또는 치환된 헤테로사이클 (예를 들어, 피페라지닐)을 형성할 수 있다.
- [0052] 한 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이고,  $R^5$ 는, 예를 들어, 히드록시로 더 치환될 수 있는 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 에틸)이다.
- [0053] 추가 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 에틸)이다.
- [0054] 추가 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 X가 수소인 경우에는 존재하지 않는다.
- [0055] 또 다른 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 함께 연결되는 경우 헤테로아릴, 예컨대 비치환 또는 치환된 피리디닐; 또는

헤테로사이클, 예컨대 비치환 또는 치환된 피페라지닐, 비치환 또는 치환된 피페리디닐, 비치환 또는 치환된 모르폴리닐, 또는 비치환 또는 치환된 피롤로피라지닐이다. 헤테로사이클의 예는 스피로-헤테로사이클 및 융합된 헤테로사이클 둘다를 포함한다. 본 발명의 헤테로사이클은 알킬 (예를 들어, 메틸), 아미노 치환된 알킬, 아실 (예를 들어, -C(O)Me), 아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐 (예를 들어, 부틸아미노카르보닐 또는 이소프로필아미노카르보닐), 알킬카르보닐아미노, 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐 또는 부톡시카르보닐), 히드록시카르보닐, 또는 화합물이 그의 의도된 기능을 수행하도록 하는 임의의 다른 치환기로 치환될 수 있다

[0056] 또 다른 실시양태에서, Y는 NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>이고, n은 1이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 2 위치에 있을 수 있다.

[0057] R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>의 예는, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>가 둘다 수소이거나, 또는 R<sup>11</sup>이 수소이고 R<sup>12</sup>가 헤테로시클릴 (예를 들어, 피라닐) 인 실시양태를 포함한다.

[0058] 또 다른 실시양태에서, R<sup>11</sup>은 수소이고, R<sup>12</sup>는  이고,

[0059] 여기서,

[0060] D는 아릴 (예를 들어, 페닐)이고;

[0061] E는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 할로젠 (예를 들어, 불소 또는 염소)이고;

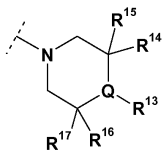
[0062] F는 수소; 할로젠; 헤테로시클릴 (예를 들어, 모르폴리닐 또는 피롤리디닐) 또는 디알킬아미노 (예를 들어, 디메틸아미노)로 임의로 치환될 수 있는 알킬아미노카르보닐 (예를 들어, 에틸아미노카르보닐 또는 이소프로필아미노카르보닐); 헤테로시클릴아미노카르보닐 (예를 들어, 피라닐아미노카르보닐); 또는 알콕시 (예를 들어, 메톡시)이다. 상기 기 D, E 및 F는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0063] 추가 실시양태에서, R<sup>11</sup>은 수소이고, R<sup>12</sup>는 할로젠, 예컨대 불소로 임의로 치환된 시클로알킬 (예를 들어, 시클로헥실 또는 시클로펜틸)이거나; 또는 R<sup>11</sup>은 수소이고, R<sup>12</sup>는 알킬, 예컨대 메틸로 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 피라졸릴)이다. 또 다른 실시양태에서, R<sup>11</sup>은 수소이고, R<sup>12</sup>는 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, 이소프로필, 펜틸 또는 에틸); 헤테로아릴 (예를 들어, 이미다졸릴); 또는 아릴 (예를 들어, 페닐)(여기서, 상기 아릴은 할로젠 (예를 들어, 염소) 또는 히드록시로 다시 치환될 수 있음)이다.

[0064] 본 발명의 또 다른 측면은, 적어도 부분적으로,

[0065] R<sup>4</sup>가 수소이고, R<sup>5</sup>가 헤테로시클릴이거나; 또는

[0066] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 함께 연결되어 하기의 헤테로시클릭 고리를 형성하고:



[0067]

[0068] 여기서,

[0069] Q가 질소, 산소 또는 -CH이고;

[0070] R<sup>13</sup>이 수소, 알킬, 아실, 아미노카르보닐, 히드록시카르보닐, 아미노, 알킬아미노카르보닐, 알콕시카르보닐이거나, 또는 Q가 산소인 경우에는 존재하지 않거나, 또는 R<sup>16</sup>과 연결된 경우에는 헤테로사이클일 수 있고;

[0071] R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>이 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아미노이거나, 또는 R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>가 임의로 연결되어 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>이 임의로 연결되어 고리를 형성할 수 있는 것인 화학식 I의 화합물에 적합하다.

[0072] R<sup>13</sup>의 예는 수소, 알킬 (예를 들어, 메틸), 아실 (예를 들어, -C(O)Me), 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐 또는 부톡시카르보닐, 예컨대 tert-부톡시카르보닐), 아미노카르보닐, 히드록시카르보닐, 아미노, 아미노 알킬 (예를 들어, 아미노메틸), 알킬아미노카르보닐 (예를 들어, 이소프로필아미노카르보닐) 및 아실아미노를 포함한다.

[0073] 추가 실시양태에서, R<sup>13</sup>은 R<sup>16</sup>과 함께 5원 헤테로사이클이다.

[0074] 추가 실시양태에서, R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup> 또는 R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>은 연결되어 시클로프로필을 형성한다.

[0075] 또 다른 실시양태에서, R<sup>14</sup> 및 R<sup>16</sup>은 메틸이고, R<sup>15</sup> 및 R<sup>17</sup>은 수소이다.

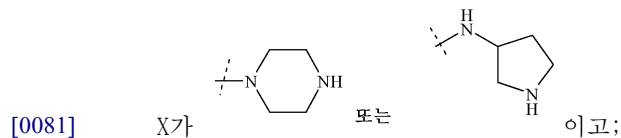
[0076] 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소이고; R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 니트로, 히드록시, -C(O)NH<sub>2</sub>, 또는 -NH<sub>2</sub>로 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 피라졸릴 또는 티아졸릴)이거나; 또는 R<sup>2</sup>는 R<sup>1</sup>과 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R<sup>2</sup>는 R<sup>3</sup>과 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있고; Y는 NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>이고; R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0077] 한 실시양태에서, R<sup>11</sup>은 수소이다.

[0078] 또 다른 실시양태에서, R<sup>12</sup>는 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 에틸); 또는 헤테로시클릴 (예를 들어, 피라닐)이다. 또 다른 실시양태에서, R<sup>12</sup>는 할로젠 (예를 들어, 불소 또는 염소)으로 임의로 치환될 수 있는 아릴 (예를 들어, 페닐); 알킬 (예를 들어, 메틸); 알킬아미노카르보닐 치환된 알킬 (여기서, 상기 알킬아미노카르보닐은, 예를 들어, 에틸아미노카르보닐 또는 이소프로필아미노카르보닐이고, 헤테로시클릴, 예컨대 모르폴리닐 또는 피롤리디닐로 더 치환될 수 있음 (예를 들어, 헤테로시클릭 알킬아미노카르보닐 알킬 R<sup>12</sup>기를 생성함); 알콕시 치환된 알킬, 예컨대 메톡시; 또는 할로젠으로 임의로 치환된 헤테로시클릴아미노카르보닐이다.

[0079] R<sup>12</sup>의 추가적 예는 할로젠, 예컨대 불소로 임의로 치환될 수 있는 시클로알킬 (예를 들어, 시클로헥실 또는 시클로펜틸); 비치환, 또는 알킬 (예를 들어, 메틸)로 치환될 수 있는 헤테로아릴 (예를 들어, 피라졸릴); 헤테로아릴, 예를 들어, 이미디azol릴로 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, 이소프로필, 펜틸 또는 에틸); 아릴, 예를 들어, 페닐; 할로젠 치환된 아릴, 예를 들어, 염소 치환된 페닐; 히드록시 치환된 아릴; 또는 알킬, 예컨대 메틸로 임의로 치환된 아릴아미노 (예를 들어, 페닐아미노), 알킬아미노, 예컨대 디메틸아미노로 임의로 치환된 알킬아미노카르보닐, 예컨대 프로필아미노카르보닐을 포함한다.

[0080] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 부분적으로, R<sup>1</sup>이 수소이고; R<sup>2</sup>가 수소, 니트로, -C(O)NH<sub>2</sub> 또는 피라졸릴이고; R<sup>3</sup>이 수소이거나, 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 임의로 연결되어 락탐 고리를 형성할 수 있고;



[0082] Y가 -NHR<sup>12</sup>이고, Y가 2 위치에 있고; R<sup>12</sup>가 이소프로필, 시클로헥실, 페닐, 벤질, 피라닐, 피라졸릴 또는 -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>인 화학식 I의 화합물에 적합하다.

[0083] R<sup>12</sup>의 예는 히드록시로 치환된 벤질; 비치환, 또는 메틸, 불소 또는 메톡시로 임의로 치환될 수 있는 페닐; -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- (여기서, 메틸렌은 피롤리디닐로 치환됨); 또는 피라졸릴 (여기서, 질소는 메틸로 치환됨)을 포함한다.

[0084] 화학식 I의 화합물의 추가적인 예는 실시예에 수록된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 다형체, 회전이성질체, 전구약물, 거울상이성질체, 수화물 및 용매화물을 포함하고, 이들도 또한 "본 발명의 화합물"인 것으로 여

겨진다.

[0085] 용어 "알킬"은 포화 지방족 기, 예컨대 직쇄 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등), 분지쇄 알킬기 (이소프로필, tert-부틸, 이소부틸 등), 시클로알킬 (지환족)기 (시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸), 알킬 치환된 시클로알킬기, 및 시클로알킬 치환된 알킬기를 포함한다. 용어 알킬은 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 추가로 포함할 수 있는 알킬기를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 그의 백본에 6개 이하의 탄소 원자 (예를 들어, 직쇄의 경우 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 분지쇄의 경우 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), 보다 바람직하게는 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 마찬가지로, 바람직한 시클로알킬은 그의 고리 구조에 3개 내지 8개의 탄소 원자를 가지며, 더욱 바람직하게는 고리 구조에 5개 또는 6개의 탄소를 갖는다. 용어 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 포함한다.

[0086] 더욱이, 용어 알킬은 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬" 둘다를 포함하며, 치환된 알킬은 탄화수소 백본의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 잔기를 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어 알케닐기, 알킬닐기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술포히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술포닐, 술포네이트, 술포모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 포함할 수 있다. 시클로알킬은, 예를 들어 상기 기재된 치환기로 추가 치환될 수 있다. "알킬아릴" 또는 "아릴알킬" 잔기는 아릴기로 치환된 알킬이다 (예를 들어, 페닐메틸 (벤질)). 용어 "알킬"은 또한 천연 및 비천연의 아미노산 측쇄를 포함한다.

[0087] 용어 "아릴"은 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 5원 및 6원 단일-고리 방향족기를 비롯한 기, 예를 들어 벤젠, 페닐, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다. 게다가, 용어 "아릴"은 멀티시클릭 아릴기, 예를 들어 트리시클릭, 비시클릭 아릴기, 예컨대 나프탈렌, 벤즈옥사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 메틸렌디옥시페닐, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프트리딘, 인돌, 벤조푸란, 퓨린, 벤조푸란, 테아자퓨린 또는 인돌리진을 포함한다. 고리 구조에 헤테로원자를 갖는 그러한 아릴기는 또한 "아릴 헤테로사이클", "헤테로사이클", "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"으로 지칭될 수 있다.

[0088] 통상적인 헤테로아릴기는 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-피롤릴, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 3- 또는 5-1,2,4-트리아졸릴, 4- 또는 5-1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 3- 또는 4-피리다지닐, 3-, 4- 또는 5-피라지닐, 2-피라지닐, 2-, 4- 또는 5-피리미디닐을 포함한다. 헤테로아릴기는 모노-, 비-, 트리- 또는 폴리시클릭일 수 있다.

[0089] 용어 "헤테로아릴"은 또한 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 지환족 또는 헤테로시클릴 고리에 융합되고, 여기서 라디칼 또는 부착 지점이 헤테로방향족 고리 상에 존재하는 기를 지칭한다. 그의 비제한적인 예는, 이들로 한정되지는 않지만, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-인돌리지닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-이소인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인다졸릴, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퓨리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- 또는 9-퀴놀리지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-프탈라지닐, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-나프티리디닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 6- 또는 7-프테리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-4aH 카르바졸릴, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-카르바졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-카르볼리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페난트리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-아크리디닐, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-페리미디닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- 또는 10-페나트롤리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- 또는 9-페나지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페노티아지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페녹사지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-벤즈이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4- 또는 티에노[2,3-b]푸라닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- 또는 11-7H-피라지노[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 5-, 6- 또는 7-2H-푸로[3,2-b]-피라닐, 2-,

3-, 4-, 5-, 7- 또는 8-5H-피리도[2,3-d]-o-옥사지닐, 1-, 3- 또는 5-1H-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 2-, 4- 또는 5-4H-이미다조[4,5-d]티아졸릴, 3-, 5- 또는 8-피라지노[2,3-d]피리다지닐, 2-, 3-, 5- 또는 6-이미다조[2,1-b]티아졸릴, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- 또는 9-푸로[3,4-c]신놀리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10- 또는 11-4H-피리도[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 6- 또는 7-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아지닐, 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈옥사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이미다졸릴, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-벤즈옥사피닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-벤즈옥사지닐, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- 또는 11-1H-피롤로[1,2-b][2]벤즈아자피닐을 포함한다. 전형적으로 융합된 헤테로아릴기는, 이들로 한정되지는 않지만, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈옥사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이미다졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴을 포함한다.

[0090] "아릴" 또는 "헤테로아릴"기의 방향족 고리는 또한 상기 기술된 바와 같은 그러한 치환기, 예를 들어, 할로겐, 히드록시, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴알킬 아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술폰네이트, 술폰모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기와 같은 치환기로 하나 이상의 고리 위치에서 치환될 수 있다. 아릴기는 또한 폴리사이클 (예를 들어, 테트라린)이 형성되도록 방향족이 아닌 치환족 또는 헤테로시클릭 고리와 융합 또는 가교될 수 있다.

[0091] 용어 "알케닐"은 상기 기술된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만, 1개 이상의 이중 결합을 함유하는 불포화 지방족기를 포함한다.

[0092] 예를 들어, 용어 "알케닐"은 직쇄 알케닐기(예를 들어, 에틸레닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐 등), 분지쇄 알케닐기, 시클로알케닐 (치환족)기 (시클로프로페닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐), 알킬 또는 알케닐 치환된 시클로알케닐기, 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알케닐기를 포함한다. 용어 알케닐은 탄화수소 백본의 1개 이상의 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 포함하는 알케닐기를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기는 그의 백본에 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다 (예를 들어, 직쇄의 경우 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 분지쇄의 경우 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). 마찬가지로, 시클로알케닐기는 그의 고리 구조에 3 내지 8개의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 보다 바람직하게는 고리 구조에 5 또는 6개의 탄소를 갖는다. 용어 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐기를 포함한다.

[0093] 더욱이, 용어 알케닐은 "비치환된 알케닐" 및 "치환된 알케닐" 둘다를 포함하며, 치환된 알케닐은 탄화수소 백본의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알케닐 잔기를 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어 알킬기, 알킬닐기, 할로겐, 히드록시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술폰네이트, 술폰모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 포함할 수 있다.

[0094] 용어 "알킬닐"은 상기 기재된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만, 1개 이상의 삼중 결합을 함유하는 불포화 지방족기를 포함한다.

[0095] 예를 들어, 용어 "알킬닐"은 직쇄 알킬닐기 (예를 들어, 에틸닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐 등), 분지쇄 알킬닐기, 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알킬닐기를 포함한다. 용어 알킬닐은 탄화수소 백본의 1개 이상의 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 포함하는 알킬닐기를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐기는 그의 백본에 6개 이하의 탄소 원자를

갖는다 (예를 들어, 직쇄의 경우 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 분지쇄의 경우 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). 용어 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬닐기를 포함한다.

[0096] 더욱이, 용어 알킬닐은 "비치환된 알킬닐" 및 "치환된 알킬닐" 둘다를 포함하며, 치환된 알킬닐은 탄화수소 백본의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬닐 잔기를 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어 알킬기, 알킬닐기, 할로젠, 히드록시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술포히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폜닐, 술포네이트, 술폜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 포함할 수 있다.

[0097] 탄소의 수가 달리 명시되지 않는 한, 용어 "저급 알킬"은 상기 정의된 바와 같은, 그러나 그의 백본 구조 내에 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미한다. "저급 알케닐" 및 "저급 알킬닐"은, 예를 들어, 2 내지 5개 탄소 원자의 쇠 길이를 갖는다.

[0098] 용어 "알콕시"는 산소 원자에 공유적으로 연결된, 치환 및 비치환된 알킬, 알케닐 및 알킬닐기를 포함한다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로톡시, 프로톡시, 부톡시 및 펜톡시기를 포함한다. 치환된 알콕시기의 예는 할로젠화 알콕시기를 포함한다. 알콕시기는 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 히드록시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술포히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폜닐, 술포네이트, 술폜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기와 같은 기로 치환될 수 있다. 할로젠 치환된 알콕시기의 예는, 이들로 한정되지는 않지만, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시, 트리클로로메톡시 등을 포함한다.

[0099] 용어 "아실"은 아실 라디칼 (CH<sub>3</sub>CO-) 또는 카르보닐기를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. 이는 치환된 아실 잔기를 포함한다. 용어 "치환된 아실"은 1개 이상의 수소 원자가 예를 들어 알킬기, 알킬닐기, 할로젠, 히드록시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술포히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폜닐, 술포네이트, 술폜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기에 의해 대체된 아실기를 포함한다.

[0100] 용어 "아실아미노"는 아실 잔기가 아미노기에 결합된 잔기를 포함한다. 예를 들어, 상기 용어는 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도기를 포함한다.

[0101] 용어 "아로일"은 카르보닐기에 결합된 아릴 또는 헤테로방향족 잔기를 갖는 화합물 및 잔기를 포함한다. 아로일기의 예는 페닐카르복시, 나프틸카르복시 등을 포함한다. 이것은 치환된 아로일 잔기를 포함한다. 용어 "치환된 아로일"은 1개 이상의 수소 원자가 예를 들어 알킬기, 알킬닐기, 할로젠, 히드록시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술포히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폜닐, 술포네이트, 술폜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기에 의해 대체된 아로일기를 포함한다.

- [0102] 용어 "알콕시알킬", "알킬아미노알킬" 및 "티오알콕시알킬"은 탄화수소 백분의 1개 이상의 탄소 대신 산소, 질소 또는 황 원자를 추가로 포함하는, 예를 들어 산소, 질소 또는 황 원자를 포함하는 상기 기재된 바와 같은 알킬기를 포함한다.
- [0103] 용어 "카르바모일"은  $H_2NC(O)-$ , 알킬-NHC(O)-, (알킬)<sub>2</sub>NC(O)-, 아릴-NHC(O)-, 알킬(아릴)-NC(O)-, 헤테로아릴-NHC(O)-, 알킬(헤테로아릴)-NC(O)-, 아릴-알킬-NHC(O)-, 알킬(아릴-알킬)-NC(O)- 등을 포함한다. 상기 용어는 치환된 카르바모일 잔기를 포함한다.
- [0104] 용어 "술포닐"은  $R-SO_2-$  (여기서, R은 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-알킬, 헤테로아릴-알킬, 알콕시, 아릴옥시, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴임)을 포함한다.
- [0105] 용어 "술포아미도"는 알킬-S(O)<sub>2</sub>-NH-, 아릴-S(O)<sub>2</sub>-NH-, 아릴-알킬-S(O)<sub>2</sub>-NH-, 헤테로아릴-S(O)<sub>2</sub>-NH-, 헤테로아릴-알킬-S(O)<sub>2</sub>-NH-, 알킬-S(O)<sub>2</sub>-N(알킬)-, 아릴-S(O)<sub>2</sub>-N(알킬)-, 아릴-알킬-S(O)<sub>2</sub>-N(알킬)-, 헤테로아릴-S(O)<sub>2</sub>-N(알킬)-, 헤테로아릴-알킬-S(O)<sub>2</sub>-N(알킬)- 등을 포함한다. 상기 용어는 치환된 카르바모일 잔기를 포함한다.
- [0106] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로"는 임의로 치환된 포화 또는 불포화 비-방향족 고리 또는 고리계를 포함하며, 예를 들어, 이것은 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노시클릭, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 비시클릭, 또는 10-, 11-, 12-, 13-, 14- 또는 15-원 트리시클릭 고리계이고, O, S 및 N으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로 원자를 함유하고, 여기서 N 및 S는 또한 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있다. 헤테로시클릭기는 헤테로 원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴은 융합 또는 가교된 고리 및 스피로시클릭 고리를 포함할 수 있다. 헤테로사이클의 예는 테트라히드로푸란, 디히드로푸란, 1,4-디옥산, 모르폴린, 1,4-디티안, 피페라진, 피페리딘, 1,3-디옥솔란, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피롤린, 피롤리딘, 테트라히드로피란, 디히드로피란, 옥사티올란, 디티올란, 1,3-디옥산, 1,3-디티안, 옥사티안, 티오모르폴린 등을 포함한다.
- [0107] 용어 "헤테로시클릴"은 1, 2 또는 3개의 치환기, 예컨대 알킬, 히드록시 (또는 보호된 히드록시), 할로, 옥소 (예를 들어, =O), 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노, 알콕시, 시클로알킬, 카르복실, 헤테로시클로옥시 (여기서, 헤테로시클로옥시는 산소 브릿지를 통해 결합된 헤테로시클릭기를 나타냄), 알킬-O-C(O)-, 머캅토, 니트로, 시아노, 술포모일 또는 술포아미드, 아릴, 알킬-C(O)-O-, 아릴-C(O)-O-, 아릴-S-, 아릴옥시, 알킬-S-, 포르밀 (예를 들어, HC(O)-), 카르바모일, 아릴-알킬-, 및 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬-C(O)-NH-, 알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 할로젠으로 치환된 아릴로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릭기를 포함한다.
- [0108] 용어 "술포모일"은  $H_2NS(O)_2-$ , 알킬-NHS(O)<sub>2</sub>-, (알킬)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, 아릴-NHS(O)<sub>2</sub>-, 알킬(아릴)-NS(O)<sub>2</sub>-, (아릴)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, 헤테로아릴-NHS(O)<sub>2</sub>-, (아릴-알킬)-NHS(O)<sub>2</sub>-, (헤테로아릴-알킬)-NHS(O)<sub>2</sub>- 등을 포함한다. 용어는 치환된 술포모일 잔기를 포함한다.
- [0109] 용어 "아릴옥시"은 -O-아릴 및 -O-헤테로아릴기 (여기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 본원에 정의되어 있음) 둘 다를 포함한다. 용어는 치환된 아릴옥시 잔기를 포함한다.
- [0110] 용어 "아민" 또는 "아미노"는 질소 원자가 1개 이상의 탄소 또는 헤테로원자에 공유 결합된 화합물을 포함한다. 상기 용어는 질소가 1개 이상의 추가의 알킬기에 결합된 기 및 화합물을 포함하는 "알킬아미노"를 포함한다. 용어 "디알킬아미노"는 질소 원자가 2개 이상의 추가의 알킬기에 결합된 기를 포함한다. 용어 "아릴아미노" 및 "디아릴아미노"는 질소가 각각 적어도 1개 또는 2개의 아릴기에 결합된 기를 포함한다. 용어 "알킬아릴아미노", "알킬아미노아릴" 또는 "아릴아미노알킬"은 1개 이상의 알킬기 및 1개 이상의 아릴기에 결합된 아미노기를 지칭한다. 용어 "알콕아미노알킬"은 또한 알킬기에 결합되어 있는 질소 원자에 결합된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기를 지칭한다. 용어 "아민" 또는 "아미노"는 또한 치환된 잔기를 포함한다.
- [0111] 용어 "아미드", "아미도" 또는 "아미노카르보닐"은 카르보닐 또는 티오카르보닐기의 탄소에 결합된 질소 원자를 함유하는 화합물 또는 잔기를 포함한다. 상기 용어는 카르보닐기에 결합되어 있는 아미노기에 결합된 알킬, 알케닐, 아릴 또는 알킬닐기를 포함하는 "알콕아미노카르보닐" 또는 "알킬아미노카르보닐" 기를 포함한다. 이는 카르보닐 또는 티오카르보닐 기의 탄소에 결합되어 있는 아미노기에 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 포함하는 아릴아미노카르보닐 및 아릴카르보닐아미노기를 포함한다. 용어 "알킬아미노카르보닐", "알케닐아미노카르보닐", "알킬닐아미노카르보닐", "아릴아미노카르보닐", "알킬카르보닐아미노", "알케닐카르보닐아미노", "알킬닐카르보닐아미노" 및 "아릴카르보닐아미노"는 용어 "아미드"에 포함된다. 아미드는 또한 우레아기 (아미노

카르보닐아미노) 및 카르바메이트 (옥시카르보닐아미노)를 포함한다. 용어 "아미드", "아미도" 또는 "아미노카르보닐"은 또한 치환된 잔기를 포함한다.

- [0112] 용어 "카르보닐" 또는 "카르복시"는 산소에 이중 결합으로 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. 카르보닐은 본 발명의 화합물이 그의 의도된 기능을 수행하도록 하는 임의의 잔기로 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, 카르보닐 잔기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노 등으로 치환될 수 있다. 카르보닐을 함유하는 잔기의 예는 알데히드, 케톤, 카르복실산, 아미드, 에스테르, 무수물 등을 포함한다.
- [0113] 용어 "티오카르보닐" 또는 "티오카르복시"는 황 원자에 이중 결합으로 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. 용어는 또한 치환된 잔기를 포함한다.
- [0114] 용어 "에테르"는 2개의 상이한 탄소 원자 또는 헤테로원자에 결합된 산소를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. 예를 들어, 상기 용어는, 다른 알킬기에 공유 결합되어 있는 산소 원자에 공유 결합된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기를 지칭하는 "알콕시알킬"을 포함한다. 용어는 또한 치환된 잔기를 포함한다.
- [0115] 용어 "에스테르"는, 카르보닐 기의 탄소에 결합되어 있는 산소 원자에 결합된 탄소 또는 헤테로원자를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. 용어 "에스테르"는 알콕시카르복시기, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐 등을 포함한다. 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 상기 정의된 바와 같다. 용어는 또한 치환된 잔기를 포함한다.
- [0116] 용어 "티오에테르"는 2개의 상이한 탄소 또는 헤테로원자에 결합된 황 원자를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. 티오에테르의 예는, 이들로 한정되지는 않지만, 알크티오알킬, 알크티오알케닐 및 알크티오알키닐을 포함한다. 용어 "알크티오알킬"은, 알킬기에 결합되어 있는 황 원자에 결합된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기를 갖는 화합물을 포함한다. 유사하게, 용어 "알크티오알케닐" 및 "알크티오알키닐"은, 알키닐기에 공유 결합되어 있는 황 원자에 알킬, 알케닐 또는 알키닐기가 결합된 화합물 또는 잔기를 지칭한다. 용어는 또한 치환된 잔기를 포함한다.
- [0117] 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은  $-OH$  또는  $-O^-$ 를 갖는 기를 포함한다.
- [0118] 용어 "할로젠"은 불소, 브롬, 염소, 요오드 등을 포함한다. 용어 "퍼할로젠화"는 일반적으로 모든 수소가 할로젠 원자로 대체된 잔기를 지칭한다.
- [0119] 용어 "폴리시클릴" 또는 "폴리시클릭 라디칼"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리 (예를 들어, 상기 고리는 "융합된 고리"임)에 공통인 2개 이상의 시클릭 고리 (예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴 및/또는 헤테로시클릴)를 지칭한다. 비-인접 원자를 통해 연결된 고리는 "가교된" 고리로 지칭된다. 폴리사이클의 각각의 고리는 상기 기술된 바와 같은 그러한 치환기, 예를 들어, 할로젠, 히드록시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 시아노, 아미도, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술포히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술폰네이트, 술폰모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기와 같은 치환기로 치환될 수 있다.
- [0120] 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외에 임의의 원소의 원자를 포함한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소, 황 및 인이다.
- [0121] 본 발명의 일부 화합물의 구조는 비대칭 탄소 원자를 포함한다는 것에 주목할 것이다. 따라서, 달리 나타내지 않는 한, 이러한 비대칭으로부터 발생하는 이성질체 (예를 들어, 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체)가 본 발명의 범주 내에 포함된다는 것이 이해되어야 한다. 상기 이성질체는 고전적 분리 기술에 의해 및 입체화학적 제어 합성에 의해 실질적으로 순수한 형태로 수득될 수 있다. 또한, 본원에서 논의되는 구조 및 다른 화합물 및 잔기는 이의 모든 호변이성질체를 포함한다.
- [0122] 용어 "이성질체"는, 동일한 분자식을 갖지만 원자들의 배열 및 구성이 상이한, 상이한 화합물들을 지칭한다. 더욱이, 용어 "광학이성질체" 또는 "입체이성질체"는, 제공된 본 발명의 화합물의 경우에 존재할 수 있는 각종 입체이성질체 배열 중 임의의 것을 의미하고, 기하이성질체를 포함한다. 치환기는 탄소 원자의 키랄 중심에 부



착될 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다. "거울상이성질체"는 서로 중첩되지 않는 거울 상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 적절한 경우, 이 용어는 라세미 혼합물을 지칭하는 데 사용된다. "부분입체이성질체"는 2개 이상의 비대칭 원자를 갖되, 서로 거울 상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 명기된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S로 명기될 수 있다. 절대 배열이 밝혀지지 않은 분할된 화합물들은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향 (우회전 또는 좌회전)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 화합물들 중 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유하고, 따라서 이들은 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로서 정의될 수 있는 기타 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 비롯한 모든 가능한 이성질체들을 포함한다. 광학 활성인 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 또는 통상적인 기술을 이용하여 분리할 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 치환기는 E 또는 Z 배열일 수 있다. 화합물이 이치환 시클로알킬을 함유하는 경우, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배열을 가질 수 있다. 또한, 모든 호변이성질체 형태가 포함된다.

[0123] 본원에서 수치 범위에 대한 언급은 단지 그 범위 내에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 언급하는 것의 간략화 방법을 제공하는 것으로 의도된다.

[0124] 본 발명의 화합물 상의 임의의 비대칭 탄소 원자는 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배열, 바람직하게는 (R)- 또는 (S)-배열로 존재할 수 있다. 불포화 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능하다면 시스-(Z)- 또는 트랜스-(E)-형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체들 중 어느 하나의 형태 또는 이들의 혼합물로, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (대장체), 라세미체 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다.

[0125] 이성질체들의 임의의 생성된 혼합물은 구성성분들의 물리화학적 차이를 기초로 하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.

[0126] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체는 공지된 방법, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 얻어진 그의 부분입체이성질체 염들의 분리에 의해 광학 대장체로 분할하고, 광학적으로 활성인 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킬 수 있다. 특히, 이미다졸릴 잔기를 이용하여, 예를 들어, 광학 활성 산, 예를 들어 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산과 함께 형성된 염의 분별 결정화에 의해 본 발명의 화합물을 광학 대장체로 분할할 수 있다. 라세미체 생성물은 또한 키랄 흡착제를 사용한 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)와 같은 키랄 크로마토그래피로 분할될 수도 있다.

[0127] 본 발명의 화합물은 또한 유리 형태, 그의 염 또는 그의 전구약물 유도체로 수득된다.

[0128] 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 생물학적 또는 다른 방식으로 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 다수의 경우에서, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실기 또는 이들과 유사한 기의 존재에 의해 산 염 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 제약상 허용되는 산 부가염은 무기산 및 유기산에 의해 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 산은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 염기 및 유기 염기에 의해 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함하고, 특히 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이 바람직하다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민 (천연 발생의 치환된 아민 포함), 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 특히 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민을 포함한다. 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 모 화합물, 염기성 또는 산성 잔기로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 유리 산 형태의 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대 Na, Ca, Mg 또는 K 수산화물, 탄산염, 중탄산염 등)와 반응시키거나, 또는 유리 염기 형태의 화합물을 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 전형적으로, 이러한 반응은 물 또는 유기 용매, 또는 이들 2가지의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 비-수성 매질, 예를 들어 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니

트릴이 실시가능한 경우에 바람직하다. 추가의 적합한 염에 대한 목록은 예를 들어 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)]에서 찾을 수 있다.

[0129] 염기성기가 본 발명의 화합물 중에 존재하는 경우, 이 화합물은 그의 산 부가염, 특히 구조의 이미다졸릴 잔기와 그의 산 부가염, 바람직하게는 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 이들은 무기 산 또는 유기 산에 의해 형성된다. 적합한 무기 산은 염산, 황산, 인산 또는 할로겐화수소산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 유기 산은 카르복실산, 예컨대 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알칸카르복실산 (예를 들어, 비치환, 또는 예를 들어 할로겐으로 치환됨), 예를 들어 아세트산, 예컨대 포화 또는 불포화 디카르복실산, 예를 들어 옥살산, 숙신산, 말레산 또는 푸마르산, 예컨대 히드록시카르복실산, 예를 들어 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산, 예컨대 아미노산, 예를 들어 아스파르트산 또는 글루탐산, 유기 술폰산, 예컨대 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬술폰산, 예를 들어 메탄술폰산, 또는 아릴술폰산 (비치환, 또는 예를 들어 할로겐으로 치환됨)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 염산, 메탄술폰산 및 말레산에 의해 형성된 염이 바람직하다.

[0130] 산성기가 본 발명의 화합물 중에 존재하는 경우, 이 화합물은 제약상 허용되는 염기와의 염으로 전환될 수 있다. 이러한 염은 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 유기 염기와의 암모늄 염, 예를 들어 트리메틸아민 염, 디에틸아민 염, 트리스(히드록시메틸)메틸아민 염, 디시클로헥실아민 염 및 N-메틸-D-글루카민 염; 아르기닌 또는 라이신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 통상적인 방법을 이용하여, 유리하게는 에테르계 또는 알콜계 용매, 예컨대 저급 알칸올의 존재하에 염을 형성할 수 있다. 후자의 용액으로부터, 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르로 염을 침전시킬 수 있다. 생성된 염은 산으로 처리함으로써 유리 화합물로 전환시킬 수 있다. 상기 또는 다른 염도 또한 수득된 화합물의 정제에 사용될 수 있다.

[0131] 또한, 염기성기 및 산성기 둘다가 동일 분자에 존재하는 경우, 본 발명의 화합물은 내부 염을 형성할 수 있다.

[0132] 하나 이상의 염-형성기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 산기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은, 예를 들어 금속 화합물, 예컨대 적합한 유기 카르복실산의 알칼리 금속 염, 예를 들어 2-에틸헥산산의 나트륨 염으로, 유기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 화합물, 예컨대 상응하는 수산화물, 탄산염 또는 탄산수소염, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨으로, 상응하는 칼슘 화합물로, 또는 암모니아 또는 적합한 유기 아민으로 화합물을 처리함으로써 형성될 수 있으며, 바람직하게는 화학량론적 양 또는 단지 조금 초과하는 양의 염-형성체를 사용한다. 본 발명의 화합물의 산 부가염은 통상의 방식, 예를 들어 상기 화합물을 산 또는 적합한 음이온 교환 시약으로 처리하여 수득한다. 산성 및 염기성 염-형성기, 예를 들어 유리 카르복시기 및 유리 아미노기를 갖는 본 발명의 화합물의 내부 염은 산 부가염과 같은 염을, 예를 들어 약염기를 사용하여 등전점으로 중화시키거나 또는 이온 교환체로 처리함으로써 형성될 수 있다.

[0133] 염은 통상의 방식으로 유리 화합물로 전환될 수 있고; 금속 및 암모늄 염은, 예를 들어 적합한 산으로 처리함으로써 전환될 수 있고, 산 부가염은, 예를 들어 적합한 염기성 작용제로 처리함으로써 전환될 수 있다.

[0134] 본 발명은 또한 생체내에서 본 발명의 화합물로 전환되는 본 발명의 화합물의 전구약물 잔기를 제공한다. 전구약물 잔기는 대상체에게 전구약물을 투여한 후에, 생체내 생리 작용, 예컨대 가수분해, 대사 등을 통하여 본 발명의 화합물로 화학적으로 변형되는 활성 또는 비활성 화합물이다. 용어 "전구약물 잔기"는 생체내에서 히드록시기로 대사될 수 있는 잔기, 및 유리하게는 생체내에서 에스테르화된 채로 잔류할 수 있는 잔기를 포함한다. 바람직하게는, 전구약물 잔기는 에스테라제에 의해 또는 다른 메카니즘에 의해 히드록시기 또는 다른 유리한 기로 생체내 대사된다. 전구약물의 예 및 그의 용도는 당업계에 잘 알려져 있다 (예를 들어, 문헌 [*Berge et al.* (1977) "Pharmaceutical Salts" *J. Pharm. Sci.* 66:1-19] 참조). 전구약물은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안, 또는 그의 유리 산 형태의 정제된 화합물 또는 히드록시를 적합한 에스테르화제와 개별적으로 반응시킴으로써 계내 제조될 수 있다. 히드록시기는 카르복실산으로의 처리를 통해 에스테르로 전환될 수 있다. 전구약물 잔기의 예는 치환 및 비치환된 분지형 또는 비분지형 저급 알킬 에스테르 잔기 (예를 들어, 프로피온산 에스테르), 저급 알케닐 에스테르, 디-저급 알킬-아미노 저급 알킬 에스테르 (예를 들어, 디메틸아미노에틸 에스테르), 아실아미노 저급 알킬 에스테르 (예를 들어, 아세틸옥시메틸 에스테르), 아실옥시 저급 알킬 에스테르 (예를 들어, 피발로일옥시메틸 에스테르), 아릴 에스테르 (페닐 에스테르), 아릴-저급 알킬 에스테르 (예를 들어, 벤질 에스테르), (예를 들어, 메틸, 할로 또는 메톡시 치환기로) 치환된 아릴 및 아릴-저급 알킬 에스테르, 아미드, 저급 알킬 아미드, 디-저급 알킬 아미드 및 히드록시 아미드를 포함한다. 바람직한 전구약물 잔기는 프

로피온산 에스테르 및 아실 에스테르이다.

- [0135] 전구약물의 제조 및 사용과 관련된 적합성 및 기술은 당업자에게 공지되어 있다. 개념적으로, 전구약물은 2가지 비-배타적 카테고리인 생체전구체 전구약물 및 운반체 전구약물로 분류될 수 있다. 문헌 [*The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)]을 참조한다. 일반적으로, 생체전구체 전구약물은 1개 이상의 보호기를 함유하는 상응하는 활성 약물 화합물에 비해 비활성이거나 또는 낮은 활성을 가지며, 대사 또는 가용매분해에 의해 활성 형태로 전환되는 화합물이다. 활성 약물 형태 및 임의의 방출된 대사 생성물 모두는 허용가능하게 낮은 독성을 가져야 한다. 전형적으로, 활성 약물 화합물의 형성은 하기 유형 중 하나의 대사 과정 또는 반응을 포함한다:
- [0136] 1. 산화 반응, 예컨대 알콜, 카르보닐 및 산 관능기의 산화, 지방족 탄소의 히드록실화, 지환족 탄소 원자의 히드록실화, 방향족 탄소 원자의 산화, 탄소-탄소 이중 결합의 산화, 질소-함유 관능기의 산화, 규소, 인, 비소 및 황의 산화, 산화적 N-탈알킬화, 산화적 O- 및 S-탈알킬화, 산화적 탈아미노화, 및 기타 산화 반응.
- [0137] 2. 환원 반응, 예컨대 카르보닐기의 환원, 알콜기 및 탄소-탄소 이중 결합의 환원, 질소-함유 관능기의 환원, 및 기타 환원 반응.
- [0138] 3. 산화 상태에 변화가 없는 반응, 예컨대 에스테르 및 에테르의 가수분해, 탄소-질소 단일 결합의 가수분해성 절단, 비-방향족 헤테로사이클의 가수분해성 절단, 다중 결합에서의 수화 및 탈수, 탈수 반응으로부터 생성된 새로운 원자 연결, 가수분해성 탈할로젠화, 수소 할라이드 분자의 제거, 및 기타 이러한 반응.
- [0139] 운반체 전구약물은 수송 잔기를 함유하는 약물 화합물, 예를 들어 작용 부위(들)로의 흡수 및/또는 국소 전달을 개선하는 약물 화합물이다. 이러한 운반체 전구약물에 있어서 바람직하게는, 약물 잔기와 수송 잔기 사이의 연결이 공유 결합이고, 전구약물이 비활성이거나 또는 약물 화합물보다 덜 활성이고, 임의의 방출된 수송 잔기가 허용가능하게 비-독성이다. 수송 잔기가 흡수 향상을 목적으로 하는 전구약물의 경우, 전형적으로 수송 잔기의 방출이 빨라야 한다. 다른 경우에는, 서방성 방출을 제공하는 잔기, 예를 들어 특정 중합체 또는 기타 잔기, 예를 들어 시클로덱스트린을 사용하는 것이 바람직하다. 쉹(Cheng) 등의 US20040077595 (본원에 참고로 포함됨)를 참조한다. 이러한 운반체 전구약물은 경구 투여용 약물의 경우 종종 유리하다. 예를 들어, 운반체 전구약물은 하기 특성들 중 하나 이상을 개선하기 위해 사용될 수 있다: 증가된 친지성, 약리 효과의 증가된 지속 시간, 증가된 부위-특이성, 감소된 독성 및 유해 반응, 및/또는 약물 제제의 개선 (예를 들어, 안정성, 수용해도, 바람직하지 않은 감각수용성 또는 물리화학적 특성의 억제). 예를 들어, 친지성은 친지성 카르복실산을 이용한 히드록시기의 에스테르화, 또는 알콜, 예컨대 지방족 알콜을 이용한 카르복실산기의 에스테르화에 의해 증가될 수 있다. [Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32, Ed. Werriuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001].
- [0140] 예시적인 전구약물은 예를 들어 유리 카르복실산의 에스테르, 및 티올, 알콜 또는 페놀의 S-아실 및 O-아실 유도체이며, 여기서 아실은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다. 생리학적 조건 하에서의 가용매분해에 의해 모 카르복실산으로 전환될 수 있는, 당업계에서 통상적으로 사용되는 제약상 허용되는 에스테르 유도체, 예를 들어 저급 알킬 에스테르, 시클로알킬 에스테르, 저급 알케닐 에스테르, 벤질 에스테르, 일치환 또는 이치환된 저급 알킬 에스테르, 예컨대 ω-(아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐)-저급 알킬 에스테르, -(저급 알카노일옥시, 저급 알콕시카르보닐 또는 디-저급 알킬아미노카르보닐)-저급 알킬 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르 등이 바람직하다. 또한, 아민은 생체 내에서 에스테라제에 의해 절단되어 유리 약물 및 포름알데히드를 방출하는 아릴카르보닐옥시메틸 치환된 유도체로서 차폐되어 있다 (문헌 [Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)]). 더욱이, 산성 NH기, 예컨대 이미다졸, 이미드, 인돌 등을 함유하는 약물은 N-아실옥시메틸기로 차폐되어 있다 (문헌 [Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)]). 히드록시기는 에스테르 및 에테르로 차폐되어 있다. EP 039,051 (슬로안(Sloan) 및 리틀(Little))에는 만니히(Mannich)-염기 히드록삼산 전구약물, 그의 제법 및 용도가 개시되어 있다.
- [0141] 화합물, 그의 염 형태의 화합물 및 전구약물 사이의 밀접한 관계의 관점에서, 본 발명의 화합물에 대한 임의의 언급은, 적절하고 편의한 경우에 본 발명의 화합물의 상응하는 전구약물도 언급하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0142] 또한, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 얻어질 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다.
- [0143] 본 발명의 화합물은 비제한적으로 다음 조건 중 임의의 하나 이상을 비롯한 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 시판되는 화합물로부터 제조된다:

- [0144] 문맥에서 달리 나타내지 않는 한, 본원의 범위 내에서, 본 발명의 화합물의 특정한 목적하는 최종 생성물의 구성성분이 아닌 단지 용이하게 제거가능한 기를 "보호기"로 명시한다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체, 및 이의 절단 반응은, 예를 들어 표준 참조 문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973], [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999]에 기술되어 있다. 보호기의 특성은, 이들이 예를 들어 가용매분해, 환원, 광분해 또는 별법으로는 생리학적 조건하에 (예를 들어, 효소적 절단에 의해) 쉽게 제거될 수 있다 (즉, 원치않는 2차 반응의 발생 없이)는 점이다.
- [0145] 본 발명에 따라 수득할 수 있는 이성질체의 혼합물은 공지된 방식 그 자체로 개별 이성질체로 분리될 수 있으며, 부분입체이성질체는 예를 들어, 다상 용매 혼합물 사이의 분배, 재결정화 및/또는 예를 들어 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피 분리, 또는 역상 칼럼 상에서의 중압 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있고, 라세미체는 예를 들어, 광학적으로 순수한 염-형성 시약을 사용한 염의 형성 및 이와 같이 수득가능한 부분입체 이성질체 혼합물의 분리에 의해, 예를 들어 분별 결정화에 의해, 또는 광학 활성 칼럼 물질 상의 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.
- [0146] 중간체 및 최종 생성물은 표준 방법에 따라, 예를 들어 크로마토그래피 방법, 분배 방법, (재)결정화 등에 따라 후처리 및/또는 정제될 수 있다. 하기 기재는 일반적으로 본원에서 이전 및 이후에 언급된 모든 공정에 대해 적용한다.
- [0147] 상기 언급된 모든 공정 단계는 구체적으로 언급된 것을 비롯한 그 자체로 공지된 반응 조건 하에, 용매 또는 희석제 (예를 들어, 사용되는 시약에 대해 불활성이고 그들을 용해시키는 용매 또는 희석제 포함)의 부재하에 또는 통상적으로는 존재하에, 촉매, 촉합제 또는 중화제, 예를 들어 이온 교환체, 예컨대 반응 및/또는 반응물의 본질에 따른 양이온 교환체 (예컨대, H<sup>+</sup> 형태)의 부재 또는 존재하에, 감소된 온도, 통상의 온도 또는 상승된 온도에서, 예를 들어 약 -100°C 내지 약 190°C (예를 들어, 대략 -80°C 내지 대략 150°C 포함)의 온도 범위에서, 예를 들어 -80°C 내지 -60°C에서, 실온에서, -20°C 내지 40°C에서, 또는 환류 온도에서, 대기압하에 또는 밀폐된 용기 내에서, 적절한 경우 압력하에 및/또는 불활성 분위기 하에, 예를 들어 아르곤 또는 질소 분위기 하에 수행될 수 있다.
- [0148] 반응의 모든 단계에서, 형성된 이성질체의 혼합물은 개별 이성질체, 예를 들어 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체로, 또는 임의의 목적하는 이성질체의 혼합물, 예를 들어 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 분리될 수 있다.
- [0149] 임의의 특정 반응에 적합한 용매로부터 선택될 수 있는 용매는 구체적으로 언급된 용매, 또는 공정의 설명에서 달리 나타내지 않는 한, 예를 들어 물, 에스테르, 예컨대 저급 알킬-저급 알카노에이트, 예를 들어 에틸 아세테이트, 에테르, 예컨대 지방족 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 액체 방향족 탄화수소, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 1- 또는 2-프로판올, 니트릴, 예컨대 아세토니트릴, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름, 산 아마이드, 예컨대 디메틸포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드, 염기, 예컨대 헤테로시클릭 질소 염기, 예를 들어 피리딘 또는 N-메틸피롤리딘-2-온, 카르복실산 무수물, 예컨대 저급 알칸산 무수물, 예를 들어 아세트산 무수물, 시클릭, 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 시클로헥산, 헥산 또는 이소헵탄, 또는 이들 용매의 혼합물, 예를 들어 수용액을 포함한다. 이러한 용매 혼합물은 또한, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분배에 의한 후처리에 사용될 수 있다.
- [0150] 그의 염을 비롯한 본 발명의 화합물은 또한 수화물 형태, 또는 예를 들어 결정화에 사용되는 용매를 포함할 수 있는 그의 결정 형태로 얻어질 수 있다. 다양한 결정질 형태가 존재할 수 있다.
- [0151] 본 발명은 또한, 임의의 공정 단계에서 중간체로 수득될 수 있는 화합물을 출발 물질로 사용하여 나머지 공정 단계를 수행하는 공정의 형태, 또는 출발 물질이 반응 조건하에서 형성되거나 또는 유도체의 형태, 예를 들어 보호된 형태 또는 염의 형태로 사용되는 공정의 형태, 또는 본 발명에 따른 공정에 의해 수득될 수 있는 화합물이 공정 조건하에서 생성되고 계내 추가 가공되는 공정의 형태에 관한 것이다.
- [0152] 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 시판되는 것이거나, 또는 당업자에게 공지된 유기 합성 방법 [Houben-Weyl 4<sup>th</sup> Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21]으로 제조할 수 있다.
- [0153] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 거울상이성질체는 당업자에게 공지된 라세미 혼합물의 분할 방법에 의해, 예컨

대 부분입체이성질체 염의 형성 및 재결정화, 또는 키랄 정지상을 이용한 키랄 크로마토그래피 또는 HPLC 분리  
에 의해 제조될 수 있다.

[0154] 본원에 기술된 방식에서 본 발명의 화합물로 전환되는 출발 화합물 및 중간체에서, 존재하는 관능기, 예컨대 아  
미노, 티올, 카르복실 및 히드록시기는 제조 유기 화학에서 일반적인 통상의 보호기로 임의로 보호된다. 보호  
된 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록시기는, 온화한 조건하에서 분자 프레임워크의 파괴 또는 다른 원치않는  
부반응의 발생 없이 유리 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록시기로 전환될 수 있는 기이다.

[0155] 상기 언급된 반응들은 각각 희석제 (바람직하게는, 시약에 대해 불활성이며 이의 용매임), 촉매, 촉합제 또는  
상기 기타 작용제, 및/또는 불활성 분위기의 존재 또는 부재 하에 저온, 실온 또는 승온, 바람직하게는 사용되  
는 용매의 비점 또는 그와 가까운 온도에서, 대기압 또는 초대기압 하에 표준 방법에 따라 수행된다. 바람직한  
용매, 촉매 및 반응 조건은 첨부된 예시적인 하기 실시예에 기재되어 있다.

[0156] 본 발명은 추가로 본 발명의 방법의 임의의 변형을 포함하며, 여기서 그의 임의의 단계에서 수득가능한 중간체  
생성물을 출발 물질로 사용하여 나머지 단계를 수행하거나, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 계내 형성되거나,  
또는 반응 성분이 그의 염 또는 광학적으로 순수한 대장체의 형태로 사용된다.

약어 :

ATP: 아테노신 5'-트리포스페이트	BINAP: 라세미 2,2'- 비스(디페닐포스포노)-1,1'- 비나프틸
BOC: tert-부틸 카르복시	br: 넓은
bs: 넓은 단일선	d: 이중선
DAST: (디에틸아미노)황 트리플루오라이드	dd: 이중선의 이중선
DCM: 디클로로메탄	DIEA: 디에틸이소프로필아민
DME: 1,4-디메톡시에탄	DMF: N,N-디메틸포름아미드
DMSO: 디메틸설포사이드	DPPA: 디페닐포스포릴아지드
DTT: 디티오프레이틀	EDTA: 에틸렌디아민 테트라아세트산
ESI: 전기분무 이온화	EtOAc: 에틸 아세테이트
FCC: 플래쉬 칼럼 크로마토그래피	H: 시간(들)
HATU: O-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3- 테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트	HOBt: 1-히드록시-7-아조벤조트리아졸
HPLC: 고압 액체 크로마토그래피	LCMS: 액체 크로마토그래피 및 질량 분광측정법
MeOD: 메탄올-d4	MeOH: 메탄올
MS: 질량 분광측정법	m: 다중선
min: 분	m/z: 질량 대 전하의 비
n.d.: 측정 안됨	NMR: 핵 자기 공명
ppm: 백만 당 부	Pr: 프로필
PyBOP: 벤조트리아졸-1-일옥시 트리플루오로노스포르헥사플루오로포스페이트	rt: 실온
s: 단일선	t: 삼중선
TFA: 트리플루오로아세트산	THF: 테트라히드로푸란
TLC: 박층 크로마토그래피	Tris·HCl: 아미노트리스(히드록시메틸) 메탄 히드록로라이드

[0157]

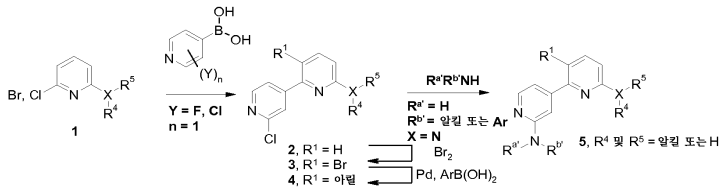
[0158] <본 발명의 화합물의 합성 방법>

[0159] 본 발명의 화합물은 하기 반응식에 기술된 방법, 실시예 및 당업계에 인지된 기술을 이용하여 합성할 수 있다.  
본원에 기술된 모든 화합물이 화합물로서 본 발명에 포함된다.

[0160] 반응식 1에서, 할라이드 1 (이는 2,6-디할로피페리딘로부터 부호발트 커플링에 의해 또는 질소 친핵체  $\text{HNR}^4\text{R}^5$   
의 직접 변위에 의해 제조될 수 있음)은 적합한 피리딘 보론산 (예를 들어, 2-플루오로피리딘-4-보론산 또는 2-  
클로로피리딘-4-보론산) 및 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>를 사용하는 스즈끼 커플링에 의해 비피리딘 2로 추가  
로 정교화시킬 수 있다. Br<sub>2</sub>를 사용하여 피리딘 2를 선택적으로 5-브롬화시켜 화합물 3을 수득한다. 브로마이  
드 3을 아릴 보론산을 사용하는 스즈끼 커플링에 의해 아릴기로 전환시켜 화합물 4를 제공할 수 있다. 화합물  
2 또는 4의 클로로피리딘을 상응하는 아미노피리딘으로 정교화하는 것은 부호발트 아미노화 또는 R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>NH를 사용  
한 직접 변위에 의해 달성할 수 있다. 적합한 산, 예컨대 트리플루오로아세트산으로 처리하여 표적 5를 수득한

다. 화합물 5의 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> 및/또는 R<sup>b'</sup> 잔기에 존재하는 치환기는 당업계에서 공지된 방법으로 추가로 조작할 수 있다.

[0161] <반응식 1>

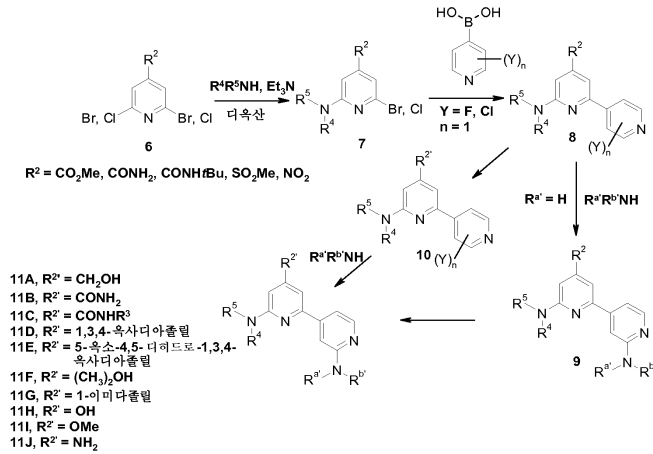


[0162]

[0163]

코어 피리딘 고리 상에 4-치환기 R<sup>2</sup> 또는 R<sup>2'</sup>를 보유하는 유사체는 적절하게 치환된 2,6-디할로-4-피리딘 6으로부터 생성된다. 할로피리딘 6 (여기서, 4-치환기 R<sup>2</sup>는 메틸카르복시, 아미도, tert-부틸아미노카르복시, 메탄술포닐 또는 니트로일 수 있음)은 사용가능한 2,6-디할로 피리딘 (예를 들어, 2,6-디클로로-4-카르복시피리딘 메틸 에스테르; 또는 2,6-디브로모-4-니트로피리딘) 또는 2,6-디히드록시-4-치환된 피리딘 (예를 들어, 시트라진산)으로부터 생성된다. 반응식 2에 따라서, 트리에틸아민의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 디옥산 중에서 가열하면서 화합물 6 (여기서, R<sup>2</sup>는 전자-끄는 치환기임)을 적합한 친핵체, 예컨대 1급 또는 2급 아민으로 처리하여, 할라이드의 친핵성 대체를 달성하여 아미노 피리딘 7을 제공한다. 화합물 7과 2-할로-피리딘-4-보론산의 스즈끼 커플링은 비피리딜 8을 수득한다. 할로피리딘 8은 아민을 사용하는 플루오라이드의 직접 변위에 의해 또는 클로로피리딘의 Pd-촉매된 아미노화에 의해 아미노피리딘 9로 전환시킨다. 추가적인 표적 9는 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>1</sup>의 조작에 의해 생성될 수 있으며, 예를 들어, 여기서 R<sup>4</sup> 또는 R<sup>5</sup>는 산성 조건 (예를 들어, TFA 사용) 하에 제거될 수 있는 BOC 보호기를 함유하거나 또는 R<sup>1</sup>은 웨인랩(Weinreb) 조건 (예를 들어, AlCl<sub>3</sub> 및 적절한 아민) 하에 아미드로 전환될 수 있는 에스테르를 함유한다. 별법으로, 비피리딜 8에 존재하는 R<sup>2</sup> 잔기는 당업계에서 공지된 방법에 따라 R<sup>2'</sup>로 전환시켜 생성물 10을 제공할 수 있다. 예를 들어, 화합물 8 (R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Me)을 LiAlH<sub>4</sub>를 사용하여 화합물 10 (R<sup>2'</sup> = CH<sub>2</sub>OH)으로 환원시킬 수 있고, 이것을 상응하는 화합물 11A (R<sup>2'</sup> = CH<sub>2</sub>OH)로 전환시킬 수 있다. 별법으로, 화합물 8 (R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Me)을 암모니아로 처리하여 화합물 10 (R<sup>2'</sup> = CONH<sub>2</sub>)을 제공할 수 있거나, 또는 AlCl<sub>3</sub>의 존재하에 아민 R<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>NH로 처리하여 화합물 10 (R<sup>2'</sup> = CONR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>)을 수득할 수 있으며, 이것을 각각 화합물 11B (R<sup>2'</sup> = CONH<sub>2</sub>) 및 11C (R<sup>2'</sup> = CONR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>)로 전환시킬 수 있다. 할로피리딘 10은 아민을 사용하는 플루오라이드의 직접 변위에 의해 또는 클로로피리딘의 Pd-촉매된 아미노화에 의해 아미노피리딘 11로 전환시킨다. 추가적인 표적 11은 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>1</sup>의 조작에 의해 생성될 수 있으며, 예를 들어, 여기서 R<sup>4</sup> 또는 R<sup>5</sup>는 산성 조건 (예를 들어, TFA 사용) 하에 제거될 수 있는 BOC 보호기를 함유한다. 화합물 11C (R<sup>2'</sup> = CONR<sup>a'</sup>R<sup>b'</sup>, R<sup>b'</sup> = tBu)의 경우에, BOC 기의 산성 탈보호는 t-부틸기의 손실과 함께 발생하여 표적 11B (R<sup>2'</sup> = CONH<sub>2</sub>)를 수득할 수 있다. 화합물 9의 치환기 R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Me는 또한 헤테로사이클로 통상적으로 변형시킬 수 있는데, 예를 들어 에스테르를 히드라진 및 트리알킬오르토에스테르로 처리하여 화합물 11D (R<sup>2'</sup> = 1,3,4-옥사디아졸릴)를 얻을 수 있거나, 또는 히드라진 및 CDI로 처리하여 화합물 11E (R<sup>2'</sup> = 5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸릴)를 얻을 수 있다. 화합물 9 (R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Me)를 친핵체, 예를 들어 메틸마그네슘 브로마이드와 반응시켜 화합물 11F (R<sup>2'</sup> = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COH)를 수득할 수 있다. 유사하게, 화합물 9 (R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>)를 친핵체, 예컨대 이미다졸과 반응시켜 화합물 11G (R<sup>2'</sup> = 1-이미다졸릴)을 수득할 수 있고; 히드록시드와 반응시켜 화합물 11H (R<sup>2'</sup> = OH)를 수득할 수 있고; 알콕시드와 반응시켜 화합물 11I (R<sup>2'</sup> = OMe)를 수득할 수 있다. 화합물 9 (R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>)의 환원은 팔라듐 촉매의 존재하에 암모늄 포르메이트에 의해 달성되어 화합물 11J (R<sup>2'</sup> = NH<sub>2</sub>)를 수득할 수 있다.

[0164] <반응식 2>

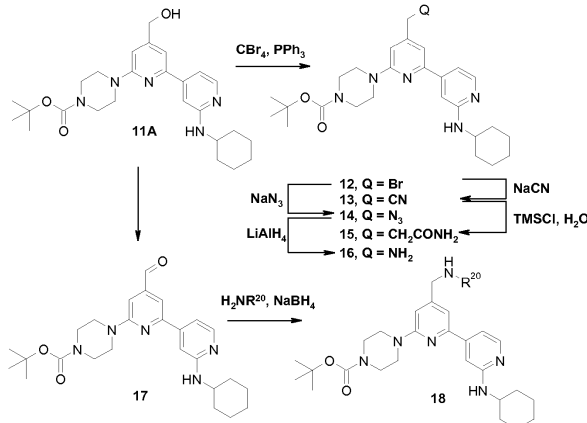


[0165]

[0166]

상기 기술된 대표적인 생성물 11A (R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 함께 tert-부틸카르복시피페리딘을 포함하고, R<sup>b'</sup> = 시클로헥실인 것으로 예시됨)를 사용하여 반응식 3에 기술된 바와 같이 알콜의 관능기 변형에 의해 추가적인 표적을 생성할 수 있다. 예를 들어, 알콜 11A를 CBr<sub>4</sub> 및 PPh<sub>3</sub>으로 처리하여 브로마이드 12를 제공한다. 브로마이드 12를 적합한 친핵체, 예컨대 NaCN으로 대체하여 니트릴 13을 수득하거나 또는 NaN<sub>3</sub>으로 대체하여 아지드 14를 수득할 수 있다. 니트릴 13을 수화시켜 아마이드 15를 수득한다. 아지드 14를 LiAlH<sub>4</sub>에 의해 상응하는 1급 아민 16으로 환원시킬 수 있다. 화합물 11A를 산화시켜 알데히드 17를 수득한다. 알데히드 17을 환원성 아미노화시켜 아민 18을 생성한다.

[0167] <반응식 3>

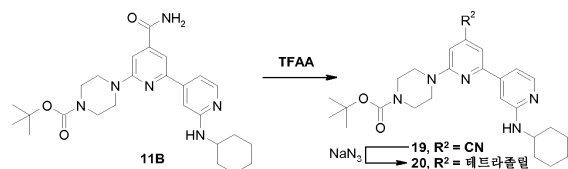


[0168]

[0169]

상기 기술된 대표적인 생성물 11B (예를 들어, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 함께 tert-부틸카르복시피페리딘을 포함하고, R<sup>b'</sup> = 시클로헥실임)를 사용하여 반응식 4에 기술된 바와 같이 아미드의 관능기를 변형시켜 추가적인 표적을 생성할 수 있다. 예를 들어, 화합물 11B를 적합한 탈수제, 예를 들어, 트리플루오로아세트산 무수물로 처리하여 니트릴 19를 생성한다. 화합물 19를 NaN<sub>3</sub>으로 처리하여 테트라졸 20을 수득한다. 산성 조건 하에서 화합물 19 또는 20으로부터 BOC기를 제거하여 상응하는 피페리딘을 생성하는데 사용할 수 있다.

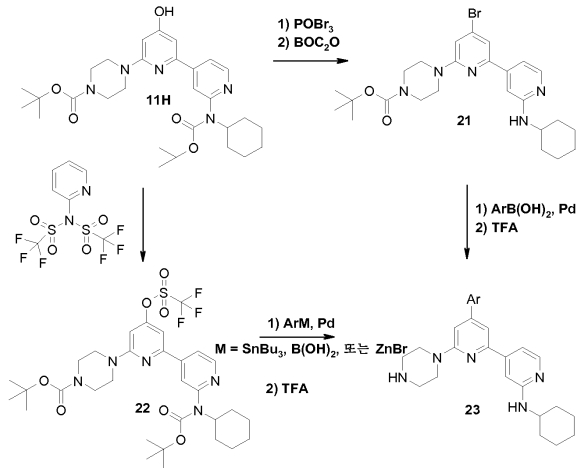
[0170] <반응식 4>



[0171]

[0172] 상기 기술된 대표적인 생성물 11H ( $R^{2'} = OH$ 이고,  $R^4$  및  $R^5$ 는 함께 tert-부틸카르복시피페리딘을 포함하고,  $R^{b'}$  = 시클로헥실인 것으로 예시됨)를 반응식 5에 기술된 바와 같이 알콜의 관능기를 변형시켜 추가적인 표적을 생성하기 위해 사용할 수 있다.  $POBr_3$ 을 사용하여 피리돈 11H를 브롬화시킨 다음,  $BOC_2O$ 를 사용하여 재보호하여 화합물 21을 제공한다. 별법으로, 피리돈 11H를 적합한 트리플레이트화 시약과 반응시켜 트리플레이트 22를 제공할 수 있다. 중간체 21 또는 22를 촉매 Pd 및 적합한 리간드의 존재하에 적합한 아릴금속 또는 아릴준금속 종과 커플링시켜 4-아릴 및 4-헤테로아릴-치환된 화합물 23을 수득할 수 있다.

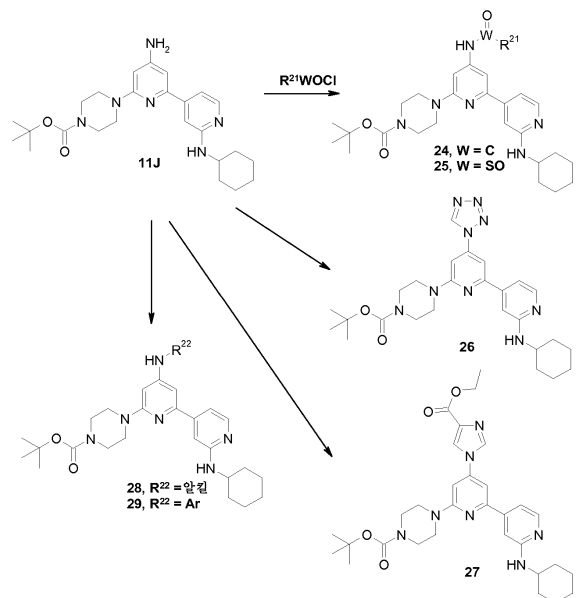
[0173] <반응식 5>



[0174]

[0175] 반응식 6에서, 상기 기술된 대표적인 생성물 11J ( $R^{2'} = NH_2$ 이고,  $R^4$  및  $R^5$ 는 함께 tert-부틸카르복시피페리딘을 포함하고,  $R^{b'}$  = 시클로헥실인 것으로 예시됨)를 아민의 관능기를 변형시켜 추가적인 표적을 생성하기 위해 사용할 수 있다. 예를 들어, 아민 11J를 친전자체, 예컨대 아세틸 클로라이드 또는 메탄 술폰닐 클로라이드로 포획시켜 각각 아마이드 24 및 술폰아מיד 25를 수득할 수 있다. 별법으로, 아민 11J를 테트라졸 26 또는 이미다졸 27을 형성하기 위해 사용할 수 있다. 화합물 11J를 환원성 아미노화시켜 28을 생성한다. 아민 11J를 또한 팔라듐 촉매의 존재하에 아릴 보론산과 반응시켜 디아릴아민 29를 수득할 수 있다.

[0176] <반응식 6>



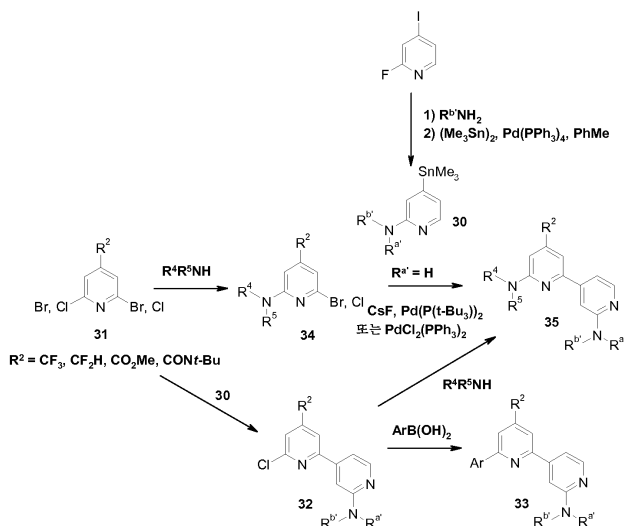
[0177]

[0178] 2-플루오로-4-요오도피리딘의 플루오라이드를 가열하면서 적합한 친핵체, 예컨대 시클로헥실아민으로 선택적으로 대체하여, 반응식 7에 기술된 바와 같이 스타난 30을 생성한다. 후속 단계에서, 팔라듐 촉매, 예컨대 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐으로부터 생성되는 것을 4-요오도피리딘 잔기에 산화적으로 첨가한 다음, 핵사메틸



디주석에 커플링시켜 목적 피리딜 스타난 30을 수득한다. 할라이드 31과 화합물 30의 스틸 커플링에 의해 비피리딜 생성물 32를 수득한다. 비피리딜 32는 아릴보론산을 사용하는 스즈끼 커플링에 의해 화합물 33으로 추가로 조작할 수 있다. 할라이드 31 ( $R^2 = CHF_2$ )을 제조하기 위해 필요한 전구체 2,6-디클로로-4-디플루오로메틸피리딘은 2,6-디클로로-4-포르밀피리딘을 DAST로 처리하여 생성한다. 별법으로, 할라이드 34는 적절하게 치환된 2,6-디할로-4-피리딘 31로부터의 할로겐의 친핵성 대체에 의해 생성된다. 예를 들어, 적합한 용매, 예컨대 디옥산 중에서 트리에틸아민의 존재하에 가열하면서 2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸피리딘을 적합한 친핵체, 예컨대 1급 또는 2급 아민 유사 BOC피페라진으로 처리하여 할라이드의 친핵성 대체를 달성하여 아미노 피리딘 34 (여기서,  $R^2 = CF_3$ )를 제공한다. 화합물 34를 화합물 30과의 스틸 커플링 파트너로서 사용하여 생성물 35를 제공할 수 있다. 화합물 35의 4-치환기  $R^2$ 는, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 메틸카르복시일 수 있다. 치환기  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 당업계에 공지된 표준 방법 (예를 들어, 화합물 35 (여기서,  $R^2 = CO_2Me$ )를 암모니아로 처리)으로 추가로 조작하여 카르복사미드 유도체를 수득할 수 있다. 마찬가지로, 화합물 35의 아민 치환기  $R^1$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 를 당업계에 공지된 방법으로 조작할 수 있으며, 예를 들어 여기서 이들은 산성 조건 하에서 (예를 들어, TFA 사용) 제거될 수 있는 BOC 보호기를 함유한다.

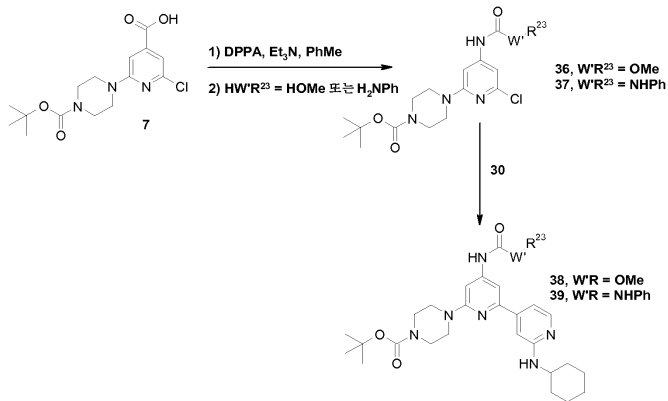
[0179] <반응식 7>



[0180]

[0181] 반응식 2에 기술된 바와 같은 대표적인 유사체 7 ( $R^2 = CO_2Me$ 이고,  $R^4$  및  $R^5$ 는 함께 tert-부틸카르복시피페리딘을 포함하고,  $Y = Cl$ 인 것으로 예시됨)은 반응식 8에 나타난 바와 같이 적합한 친핵체, 예컨대 수산화물로 처리하여 에스테르의 부드러운 가수분해를 경험한다. 카르복실산 7을 DPPA로 처리하고 가열하여, 적합한 산소 또는 질소 친핵체, 예컨대 MeOH 또는 아닐린으로 포획될 수 있는 쿠르티우스(Curtius) 재배열 생성물 이소시아네이트 중간체를 수득하여, 각각 카르바메이트 36 및 우레아 37을 수득한다. 화합물 36 또는 37의 스틸 커플링은 피리딜 스타난 30을 사용하여 성공적으로 달성되어 각각 비피리딜 38 및 39를 수득한다.

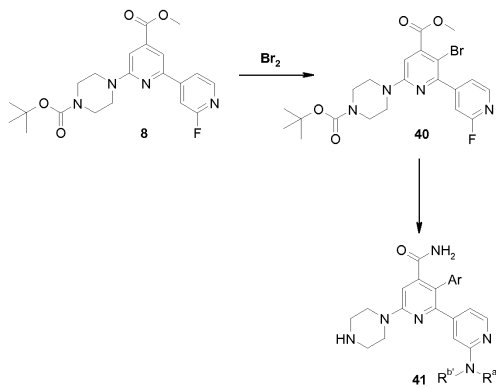
[0182] <반응식 8>



[0183]

[0184] 반응식 2에 따라 제조된 대표적인 유사체 8 (이것은 R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Me이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 함께 tert-부틸카르복시피페리딘을 포함하는 경우로 예시됨)을 선택적으로 브롬화하여 반응식 9에 기술된 바와 같이 화합물 37를 수득할 수 있다. 브로마이드 40을 상기 기술된 방법에 따라 생성물 41로 전환시킬 수 있다.

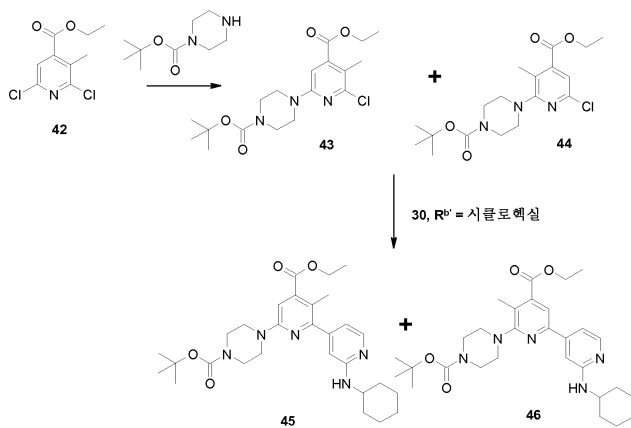
[0185] <반응식 9>



[0186]

[0187] 에스테르 42는 선행 문헌에 따라 제조된다. 클로라이드를 BOC피페라진으로 대체하여 이성질체 43 및 44의 혼합물을 수득하고, 이것을 스탠단 30에 커플링시켜 각각 생성물 45 및 46을 수득한다. 화합물 45 및 46은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 HPLC 정제로 분리가능하다. 화합물 45 및 46을 당업계에 공지된 방법, 예컨대 산성 조건 하의 BOC 기의 제거 및 에스테르의 아마이드로의 전환에 따라 추가의 생성물로 전환시킬 수 있다.

[0188] <반응식 10>

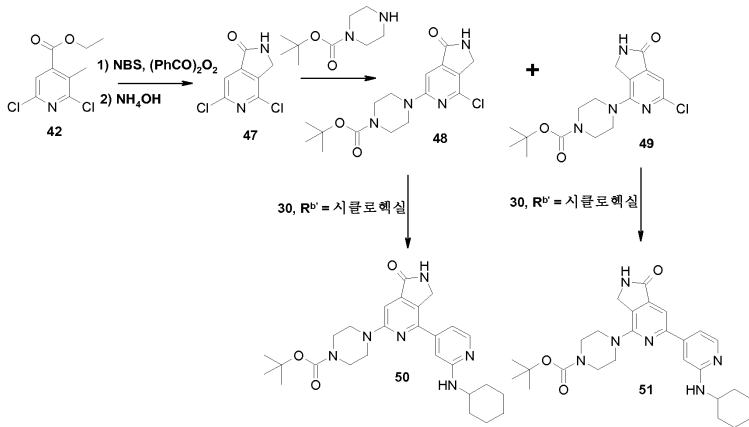


[0189]

[0190] 반응식 11은 에스테르 42를 또한 라디칼 조건, 예컨대 NBS가 라디칼 개시제 벤조일 퍼옥시드와 함께 사용되는 경우 생성되는 조건 하에 브롬화시킬 수 있음을 도시한다. 생성된 브로마이드를 수산화암모늄으로 대체할 수

있고, 이것은 자발적으로 락탐 47을 형성한다. 클로라이드 47을 BOC피페라진으로 대체하여 이성질체 48 및 49를 수득하며, 이들은 이들의 상이한 용해도 특성을 이용하여 분리가능하다. 화합물 48 및 49를 스타난 30에 커플링시켜 각각 비피리딜 50 및 51을 수득할 수 있다.

[0191] <반응식 11>

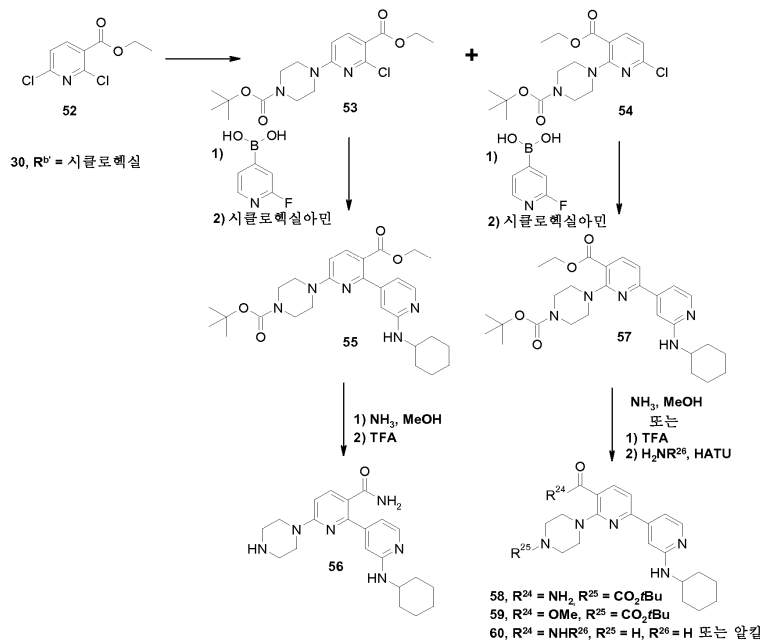


[0192]

[0193]

반응식 12에 따라, 상응하는 산으로부터 제조되는 2,6-디클로로니코틴산 에틸 에스테르 52를 BOC피페라진과 반응시켜 이성질체 53 (부수적) 및 54 (주요)를 수득하고, 이들은 칼럼 크로마토그래피로 분리가능하다. 클로라이드 53을 2-할로-피리딘-4-보론산에 커플링시켜 비피리딜을 수득할 수 있고, 이것을 시클로헥실아민을 사용한 플루오라이드의 직접 대체에 의해 아미노피리딘 55로 추가로 정교화한다. 표적 56은 화합물 55로부터, 가열하면서 암모니아 공급원으로 처리한 다음, 탈보호 산성 조건 하에서 탈보호함으로써 제조한다. 유사하게, 이성질체 54의 스텔 커플링, 이어서 플루오로피리딘의 시클로헥실아미노피리딘으로의 전환으로 화합물 57을 수득한다. 에스테르 57을 메탄올 중 암모니아와 함께 가열함으로써 카르복스아미드 58로 전환시키고, 이것은 또한 부산물로서의 에스테르 59를 생성한다. 별법으로, 에스테르 57을 산성 조건 하에서 상응하는 산으로 가수분해하고, 탈수화제, 예컨대 HATU의 존재하에 아민, 예컨대 이소프로필아민로 처리하여 아미드 60을 수득할 수 있다.

[0194] <반응식 12>

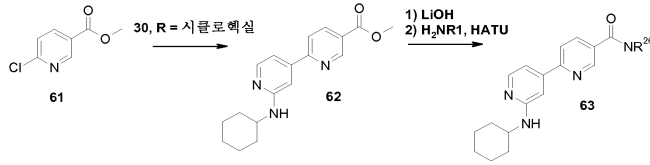


[0195]

[0196]

반응식 13에 따라, 클로라이드 61의 스타난 30 (R<sup>b</sup> = 시클로헥실)으로의 스텔 커플링은 비피리딜 62를 제공한다. 에스테르의 비누화 및 아민 H<sub>2</sub>NR<sup>26</sup>에의 커플링은 표적 63을 제공한다.

[0197] <반응식 13>



[0198]

[0199] <본 발명의 방법>

[0200] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 본원에 다르게 기술된 화합물)을 투여하여 상기 대상체를 장애 또는 질환에 대해 치료함으로써, 상기 질환 또는 장애에 대해 상기 대상체를 치료하는 방법에 적합하다.

[0201] 용어 "장애" 또는 "질환"은 다양한 원인, 예컨대 감염, 유전자 결함 또는 환경적 스트레스로부터 발생하는 유기체의 일부, 기관 또는 시스템의 임의의 병리 상태, 변위 또는 기능 이상을 포함하고, 징후 또는 증상의 확인 가능한 군; 및 임의의 병적인 신체 또는 정신 상태를 특징으로 한다. 문헌 [*Dorland's Illustrated Medical Dictionary* (W.B. Saunders Co. 27th ed. 1988)] 참조.

[0202] 한 실시양태에서, 장애 또는 질환은 심부전이다.

[0203] 또 다른 실시양태에서, 장애 또는 질환은 세포 성장의 조절을 포함한다. 용어 "세포 성장의 조절"은 세포 크기 및 세포 분열의 매개를 포함한다. 세포 성장의 조절을 포함하는 장애는 암 (예를 들어, 유방암, 결장직장암, 비뇨생식기암, 폐암, 위장관암, 표피양암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 신경모세포종, 두경부암, 방광암, 신장암, 뇌암, 골수암 또는 위암), 종양 (예를 들어, 유방 종양; 표피양 종양, 예컨대 표피양 두경부 종양 또는 구강 종양; 폐 종양, 예를 들어 소세포 또는 비-소세포 폐 종양; 위장관 종양, 예를 들어, 결장직장 종양; 또는 비뇨생식기 종양, 예를 들어, 전립선 종양, 또는 다중약물 내성으로 인해 다른 화학요법으로의 치료에 대해 난치성인 종양), 소세포 폐 암종, 대세포 폐 암종, 흑색종, 전립선 암종, 신생물 형성, 과증식증, 섬유증 (예를 들어, 폐 섬유증 또는 신장 섬유증), 혈관신생, 건선, 아테롬성동맥경화증, 및 혈관에서의 평활근 세포 증식, 예컨대 협착증 또는 혈관성형술 후 재협착, 혈액 및 림프계의 종양 (예를 들어, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종, AIDS-관련 림프종, 악성 면역증식성 질환, 다발성 골수종 및 악성 형질 세포 신생물, 림프성 백혈병, 급성 또는 만성 골수성 백혈병, 급성 또는 만성 림프구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 명시된 세포형의 다른 백혈병, 상세포형의 세포형의 백혈병, 림프성, 조혈성 및 관련 조직의 기타 상세포형의 악성 신생물, 예를 들어 미만성 대세포 림프종, T-세포 림프종 또는 피부 T-세포 림프종), 또는 다른 화학요법으로의 치료에 대해 난치성인 증식성 질환을 포함한다.

[0204] 종양, 종양 질환, 암종 또는 암이 언급되는 경우, 원래의 기관 또는 조직 및/또는 임의의 기타 위치에서의 전이는 종양 및/또는 전이의 위치가 어디이든지 대안적으로 또는 추가로 수반된다.

[0205] 과다증식성 피부 장애의 예는 건선, 아토피성 피부염, 습진성 피부염, 지루성 피부염, 천포창 및 접촉 피부염 (예를 들어, 알레르기성 접촉 피부염)을 포함한다.

[0206] 본 발명은 또한 자가면역 장애 또는 만성 염증 질환을 치료하기 위한 방법에 적합하다. "자가면역 장애"는 조직 손상이 신체 자체의 구성성분에 대한 체액 또는 세포-매개 반응과 관련된 임의의 일군의 장애를 포함한다. 이러한 장애는 전신적 또는 기관-특이적일 수 있다. 자가면역 장애 또는 만성 염증성 질환의 예는 사르코이드증, 폐섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 폐쇄성 기도 질환, 예를 들어 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 특히 만성 또는 난치성 천식 (예를 들어, 후기발생 천식 및 기도 과민반응)과 같은 상태, 기관지염, 예를 들어 기관지 천식, 영아 천식, 류마티스관절염, 골관절염, 전신 홍반성 루푸스, 신증후군 루푸스, 하시모토 갑상선염, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 제I형 진성 당뇨병 및 이와 관련된 합병증, 제II형 성인 발병 진성 당뇨병, 포도막염, 신증후군, 스테로이드 의존성 및 스테로이드-내성 신장증, 수장축저 농포증, 알레르기성 뇌척수염, 사구체신염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 습진 (아토피성 피부염), 알레르기성 접촉 피부염, 자극성 접촉 피부염 및 추가로 습진성 피부염, 지루성 피부염, 편평 태선, 천포창, 수포성 유헤포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 홍반, 피부 호산구증가증, 여드름, 원형 탈모증, 호산구성 근막염, 아테롬성동맥경화증, 결막염, 각결막염, 각막염, 분절 결막염, 베체트병과 관련된 포도막염, 헤르페스성 각막염, 원추 각막, 이영양성 상피 각막, 각막백반, 눈 천포창, 무렌 궤양, 공막염, 그레이브스 안병증, 중증 안내 염증, 점막 또는 혈관 염증, 예컨대 류코트리엔 B4-매개 질환, 위궤양, 허혈성 질환 및 혈전증에 의해 발병되는 혈관 손상, 심장

비대증, 허혈성 장 질환, 염증성 장 질환 (예를 들어, 크론병 또는 궤양성 결장염), 괴사성 소장결장염, 신장 질환, 예를 들어 간질성 신장염, 궤양성 대장염 증후군, 용혈성 요독 증후군 및 당뇨병성 신장병증, 다발성 근염, 메니에르병 및 신경근병증으로부터 선택된 신경 질환, 교원성 질환, 예를 들어 경피증, 만성 자가면역 간 질환, 예를 들어 자가면역성 간염, 원발성 담즙성 간경변증 및 경화성 담관염), 부분 간 절제, 급성 간 괴사 (예를 들어, 독소, 바이러스성 간염, 쇼크 또는 무산소증에 의해 초래된 괴사), 간경화, 전격성 간염, 농포성 건선, 베체트병, 활성 만성 간염, 에반스 증후군, 화분증, 특발성 부갑상선기능저하증, 자가면역 위축성 위염, 낭상창 간염, 세노관 간질성 신장염, 막 신장염, 류마티스성 열, 급성 유포된 뇌척수염, 애디슨병, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역 난소염, 켈리악병, 임신성 유천포창, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토병, 특발성 혈소판감소성 자반병, 가와사키병, 혼합 결합 조직 질환, 안구간대경련 근간대경련 증후군, 시신경염, 오드의 갑상선염, 천포창, 악성 빈혈, 개에서의 다발성 관절염, 라이터 증후군, 쇼그렌 증후군, 다카야스 동맥염, 측두 동맥염, 온난 자가면역성 용혈성 빈혈, 및 베게너의 육아종증을 포함한다.

[0207] 또 다른 실시양태에서, 장애 또는 질환은 T 림프구, B 림프구, 비만 세포, 호산구 또는 심장근육세포에 의해 매개되는, 예를 들어 기관 또는 조직 동종이식 또는 이종이식의 급성 또는 만성 거부, 이식편-대-숙주 질환, 숙주-대-이식편 질환, 아테롬성동맥경화증, 뇌경색, 혈관 손상, 예컨대 혈관성형술로 인한 혈관 폐쇄, 재협착, 섬유증 (특히 폐 섬유증, 및 다른 유형의 섬유증, 예컨대 신장 섬유증), 혈관신생, 고혈압, 심부전, 만성 폐쇄성 폐 질환, CNS 질환, 예컨대 알츠하이머 질환 또는 근위축성 측삭 경화증, 암, 감염성 질환, 예컨대 AIDS, 폐혈성 쇼크 또는 성인 호흡 곤란 증후군, 허혈/재관류 손상, 예를 들어, 심근경색, 졸중, 장 허혈, 신부전증 또는 출혈성 쇼크 또는 외상성 쇼크이다.

[0208] 본 발명은 또한, 적어도 부분적으로, 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 본원에 다르게 기술된 화합물)을 투여하여 PKD 활성을 조절함으로써, 대상체에서 PKD 활성을 조절 (예를 들어, 억제)하는 방법에 적합하다.

[0209] 본 발명의 또 다른 실시양태는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 본원에 다르게 기술된 화합물)을 투여하여 상기 대상체를 치료함으로써, 대상체에서 PKD 관련 상태를 치료하는 방법을 포함한다.

[0210] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 조절인자 (예를 들어, PKD 조절인자 또는 PKD 억제제)로서 사용될 수 있다.

[0211] 용어 "PKD 관련 상태"는 PKD의 조절 (예를 들어, 억제)에 의해 치료될 수 있는 상태, 질환 또는 장애에 관한 것이다. PKD는 현재 Ca<sup>2+</sup>/칼모둘린-의존성 키나제 (CaMK) 슈퍼패밀리의 하위 패밀리로서 분류되는 세린/트레오닌 단백질 키나제 (예를 들어 PKD1, 2 및 3)의 패밀리이다. 보고서들은 PKD의 생물학적 기능을 증명하였다. 문헌 [Wang QJ, *TRENDS Pharm. Sci.* 27(6): 3170323 (2006)]을 참조한다. 예를 들어, PKD의 활성화가 골지에서부터 원형질막까지 수송 운반체의 분열을 조절한다는 것이 밝혀졌다. 문헌 [Liljedahl, M. *et al.*, *Cell*, 104: 409-420 (2001)]을 참조한다. PKD는 세포 운동, 침입 및 접착에서 주요 역할을 갖는다. PKD는 또한 많은 세포 계에서 전-증식성 효과를 갖는 것으로 증명되어 있고, 종양 세포에서 항아포토시스 반응을 촉진한다. 문헌 [Prigozhina, NL *et al.*, *Curr. Biol.*, 14: 88-98 (2004)]; [Rozenfurt E. *et al.*, *JBC*, 280(14): 13205-13208 (2005)]을 참조한다. PKD는 또한 클래스 II 히스톤 데아세틸라제 (HDAC5)의 핵 유출을 통해 효능제-의존성 심장 비대증을 조절하는 것으로 밝혀졌다. 문헌 [Vega, RB *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, 24: 8374-8385 (2004)]을 참조한다. PKD는 또한 전사 인자 Nf-kB의 활성화에 의한 산화 스트레스 반응에 포함되어 산화-스트레스-유발성 세포 사멸로부터 세포를 보호한다. 문헌 [Storz, P. and Toker, A., *EMBO J.*, 22: 109-120 (2003)]을 참조한다. 쇼블롬 티. 등(Sjoblom, T. *et al.*)은 PKD가 유방암 및 결직장암에 연결되어 있음을 밝혀냈다. 문헌 [Sjoblom, T. *et al.*, *Science*, 314:268-274 (2006)]을 참조한다. PKD는 피부의 면역 반응 및 기능과 관련된 유전자 발현을 조절하는 것으로 밝혀져 있다. 문헌 [Matthews, SA *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, 26(4): 1569-1577 (2006)], [Irie, A. *et al.*, *Int. Immunology*, 18(12): 1737-1747 (2006)], [Bollag, WB *et al.*, *Drug News Perspect*, 17(2): 117 (2004)] 등을 참조한다. 따라서, PKD 관련 장애의 예는 심부전, 결장직장암, 세포 성장의 조절, 자가면역 장애 및 과다증식성 피부 장애 등을 포함한다.

[0212] 한 실시양태에서, PKD 관련 상태는 PKD의 비정상적 활성 및/또는 PKD의 비정상적 발현을 특징으로 한다. 용어 "비정상적"은 정상 활성 또는 특성과는 상이한 활성 또는 특징을 포함한다. 용어 "비정상적 활성"은 야생형 또는 본래 유전자 또는 단백질의 활성과 상이하거나 또는 건강한 대상체에서의 유전자 또는 단백질의 활성과 상이한 활성을 포함한다. 비정상적 활성은 정상 활성보다 더 강하거나 더 약할 수 있다.

- [0213] 한 실시양태에서, "비정상적 활성화"는 유전자로부터 전사된 mRNA의 비정상적 생성 (과생성 또는 저생성)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, "비정상적 활성화"는 유전자로부터의 폴리펩티드의 비정상적 생성 (과생성 또는 저생성)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 비정상적 활성화는 mRNA 또는 폴리펩티드의 정상적인 수준과 약 15%, 약 25%, 약 35%, 약 50%, 약 65%, 약 85%, 약 100% 또는 그 이상만큼 상이한 mRNA 또는 폴리펩티드의 수준을 의미한다. 바람직하게는, mRNA 또는 폴리펩티드의 비정상적 수준은 상기 mRNA 또는 폴리펩티드의 정상 수준보다 더 높거나 더 낮을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 비정상적 활성화는 야생형 단백질의 정상 활성화와는 상이한 단백질의 기능적 활성을 지칭한다. 비정상적 활성화는 정상 활성화보다 더 강하거나 더 약할 수 있다. 비정상적 활성화는 상응하는 유전자에서의 돌연변이로 인한 것일 수 있으며, 상기 돌연변이는 유전자의 코딩 영역, 또는 전사 프로모터 영역과 같은 비-코딩 영역에 존재할 수 있다. 돌연변이는 치환, 결실, 삽입일 수 있다.
- [0214] PKD 조절 화합물로서의 본 발명의 화합물은 PKD에 의해 매개된 장애 또는 질환의 치료에 유용하거나 PKD의 억제에 대해 반응성이다. 특히, 본 발명의 화합물은 심부전, 결장직장암, 세포 성장의 조절, 자가면역 장애 및 과다증식성 피부 장애 등을 비롯한 PKD 관련 상태의 치료에 유용하다.
- [0215] 용어 "PKD 조절 화합물"은 PKD의 활성을 조절, 예를 들어 억제, 촉진 또는 다르게는 변경하는 화합물을 포함한다. PKD 조절 화합물은 PKD 효능제, 역 효능제 및 길항제를 포함한다. 이 용어는 화학식 I의 화합물 및 실시예에 수록된 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0216] 용어 "PKD 억제 화합물"은 PKD의 활성, 예를 들어, 기질 (예를 들어, HDAC)을 생체내 또는 시험관내에서 인산화시키는 PKD의 능력을 감소시키는 화합물을 포함한다. 한 실시양태에서, PKD 억제 화합물은 PKD 길항제 또는 역 효능제이다. 또 다른 실시양태에서, PKD 억제 화합물은 HDAC 인산화 억제 화합물이다.
- [0217] 용어 "대상체"는 동물 (예를 들어, 포유동물)을 포함한다. 대상체는 또한 예를 들어, 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다.
- [0218] 용어 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어, 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 저속화 또는 지연, 또는 질환 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 비제한적인 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우에, (1) (i) PKD에 의해 매개되거나, 또는 (ii) PKD 활성화와 관련되거나, 또는 (iii) PKD의 비정상적 활성을 특징으로 하는 상태, 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 개선, 억제, 예방 및/또는 완화시키는 데 효과적이거나; 또는 (2) PKD의 활성을 감소 또는 억제하는 데 효과적이거나; 또는 (3) PKD의 발현을 감소 또는 억제하는 데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 세포, 또는 조직, 또는 비-세포성 생물학적 물질, 또는 배지에 투여되는 경우에 PKD의 활성을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는 데 효과적이거나, 또는 PKD의 발현을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는 데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.
- [0219] 유효량은 대상체의 크기 및 체중, 질병의 유형, 또는 특정 유기 화합물과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 유기 화합물의 선택은 무엇이 "유효량"을 구성하는지에 영향을 미칠 수 있다. 당업자는 상술된 요인들을 연구하여 과도한 실험없이 유기 화합물의 관련 유효량을 결정할 수 있을 것이다.
- [0220] 용어 "치료하는" 또는 임의의 질환 또는 장애의 "치료"는 상태, 질환 또는 장애 (예를 들어, PKD 관련 상태)의 적어도 하나의 증상을 치유하고 완화시키는 것을 포함한다. 상기 용어는 또한 환자에 의해 인식되지 않을 수 있는 것을 비롯한 하나 이상의 물리적 파라미터를 개선 또는 완화시키는 것; 또는 물리적으로 (예를 들어, 인식 가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다로 질환 또는 장애를 조절하는 것을 포함한다. 상기 용어는 또한 상기 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행의 예방 또는 지연을 포함할 수 있다.
- [0221] 추가 실시양태는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 본원에 다르게 기술된 화합물)을 제2 작용제와 조합으로 투여하여 대상체를 PKD 관련 장애에 대해 치료함으로써, 대상체에서 PKD 관련 장애 또는 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0222] 한 실시양태에서, 상기 장애 또는 질환은 심부전, 결장직장암, 세포 성장의 조절, 자가면역 장애 또는 과다증식성 피부 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0223] 용어 제2 작용제 또는 치료제"와 조합으로"는 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 본원에 다르게 기술된 화합물)과 제2 작용제 또는 치료제와의 병용 투여, 먼저 본 발명의 화합물의 투여에 이은 제2 작용

제 또는 치료제의 투여, 또는 먼저 제2 작용제 또는 치료제의 투여에 이은 본 발명의 화합물의 투여를 포함한다.

- [0224] 용어 "제2 작용제"는 본원에 기술된 질환 또는 장애, 예를 들어, PKD 관련 장애, 예컨대, 심부전, 결장직장암, 세포 성장의 조절, 자가면역 장애 및 과다증식성 피부 장애 등의 증상을 치료, 예방 또는 감소시키기 위해 업계에 알려져 있는 임의의 작용제를 포함한다. 게다가, 제2 작용제는 본 발명의 화합물의 투여와 조합으로 투여되는 경우 환자에 유익한 임의의 작용제일 수 있다. 제2 작용제의 예는 아래 기술된 바와 같이 화학요법제, 방사선 요법 및 심혈관 보호제 등 포함한다.
- [0225] 용어 "화학요법제"는 증식 세포 또는 조직의 성장 (여기서 상기 세포 또는 조직의 성장은 바람직하지 않음)을 억제하거나, 또는 다르게는 이러한 성장으로 인해 생성되는 하나 이상의 증상을 치료하는 화학 시약을 포함한다. 화학요법제는 당업계에 공지되어 있으며 (예를 들어, 문헌 [Gilman A.G., et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8<sup>th</sup> Ed., Sec 12:1202-1263 (1990)] 참조), 전형적으로 신생물성 질환을 치료하기 위해 사용된다. 화학요법제의 예는 블레오마이신, 도세탁셀 (탁소테레(Taxotere)), 독소루비신, 에다트렉세이트, 에토포시드, 피나스테리드 (프로스카르(Proscar)), 플루타미드 (올렉신(Eulexin)), 겐시타빈 (겐자르(Gemzar)), 고세렐린 아세테이트 (졸라덱스(Zoladex)), 그라니세트론 (키트릴(Kytril)), 이리노테칸 (캄프토/캄프토사르(Campto/Camptosar)), 온단세트론 (조프란(Zofran)), 파클리탁셀 (탁솔(Taxol)), 페가스파르가제 (온카스파르(Oncaspar)), 필로카르핀 히드로클로라이드 (살라겐(Salagen)), 포르피머 나트륨 (포토프린(Photofrin)), 인터루킨-2 (프로루킨(Proleukin)), 리툭시맙 (리툭산(Rituxan)), 토포테칸 (히캄틴(Hycamtin)), 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)), 트레티노인 (레틴(Retin)-A), 트리아핀, 빈크리스틴 및 비노렐빈 타르트레이트 (나벨빈(Navelbine))를 포함한다.
- [0226] 화학요법제의 다른 예는 알킬화 약물, 예컨대 질소 머스타드 (예를 들어, 메클로레타민 (HN<sub>2</sub>), 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 (L-사르콜리신), 클로람부실(Chlorambucil) 등); 에틸렌이민, 메틸멜라민 (예를 들어, 헥사메틸멜라민, 티오테파(Thiotepa) 등); 알킬 술포네이트 (예를 들어, 부술포판(Busulfan) 등), 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴(Carmustine) (BCNU), 로무스틴(Lomustine) (CCNU), 세무스틴(Semustine) (메틸-CCNU), 스트렙토조신(Streptozocin) (스트렙토조토신) 등), 트리아진 (예를 들어, 데카르바진(Decarbazine) (DTIC; 디메틸트리아제노이미다졸카르복사아미드)), 알킬화제 (예를 들어, 시스-디아민디클로로백금 II (CDDP)) 등을 포함한다.
- [0227] 화학요법제의 다른 예는 항대사물질, 예컨대 엽산 유사체 (예를 들어, 메토포렉세이트(Methotrexate) (아메토프테린)); 피리미딘 유사체 (예를 들어, 플루오로우라실 ('5-플루오로우라실; 5-FU); 플록수리딘 (플루오로드-옥시우리딘); Fudr; 시타라빈 (시오신 아라비노시드) 등); 퓨린 유사체 (예를 들어, 머캄토피린 (6-머캄토피린; 6-MP); 티오구아닌 (6-티오구아닌; TG); 및 펜토스타틴 (2'-데옥시코포르마이신)) 등을 포함한다.
- [0228] 화학요법제의 다른 예는 또한 빈카 알칼로이드 (예를 들어, 빈블라스틴(Vinblastin) (VLB) 및 빈크리스틴(Vincristine)); 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 에토포시드(Etoposide), 테니포시드(Teniposide), 캄프토테신(Camptothecin), 토포테칸(Topotecan), 9-아미노-캄프토테신 CPT-11 등); 항생제 (예를 들어, 닥티노마이신 (악티노마이신 D), 아드리아마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신 (미트라마이신), 미토마이신 (미토마이신 C), 탁솔, 탁소테레 등); 효소 (예를 들어, L-아스파라기나제); 및 생물학적 반응 조절제 (예를 들어, 인터페론-; 인터루킨 2 등)를 포함한다. 다른 화학요법제는 시스-디아민디클로로백금 II (CDDP); 카르보플라틴; 안트라센디온 (예를 들어, 미톡산트론); 히드록시우레아; 프로카르바진 (N-메틸히드라진); 부신포질 억제제 (예를 들어, 미토탄, 아미노글루테티미드 등)를 포함한다.
- [0229] 다른 화학요법제는 아드레노코르티코스테로이드 (예를 들어, 프레드니손(Prednisone)); 프로게스틴 (예를 들어, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스טר론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트 등); 에스트로겐제 (예를 들어, 디에틸stil베스트롤; 에테닐 에스트라디올 등); 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜(Tamoxifen) 등); 안드로겐제 (예를 들어, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론(Fluoxymesterone) 등); 항안드로겐제 (예를 들어, 플루타미드(Flutamide)); 및 고나도트로핀-방출 호르몬 유사체 (예를 들어, 류프롤리드(Leuprolide))를 포함한다.
- [0230] 용어 "방사선 요법"은 암 또는 다른 바람직하지 않은 세포 성장과 관련된 증상 또는 상태를 억제, 감소 또는 예방하기 위해 유전학적으로 및 신체적으로 안전한 수준의 x-선 (국부화 및 비-국부화)을 대상체에게 적용하는 것을 포함한다. 용어 "x-선"은 임상적으로 허용되는 방사성 성분 및 그의 동위원소, 및 그로부터의 방사성 방사

를 포함한다. 방사선의 유형의 예는 알파선, 강체 베타선을 비롯한 베타선, 고에너지 전자 및 감마선을 포함한다. 방사선 요법은 당업계에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Fishbach, F., *Laboratory Diagnostic Tests*, 3<sup>rd</sup> Ed., Ch. 10: 581-644 (1988)] 참조), 전형적으로 신생물성 질환의 치료에 사용된다.

[0231] 용어 "심혈관 보호제"는 HMG-Co-A 리덕타제 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 칼슘 채널 차단제 (CCB), 이중 안지오텐신 전환 효소/중성 엔도펩티다제 (ACE/NEP) 억제제, 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 이노제, ApoA-I 모방제, 항당뇨병제, 비만-감소제, 알도스테론 수용체 차단제, 엔도텔린 수용체 차단제 및 CETP 억제제를 포함한다.

[0232] 용어 "HMG-Co-A 리덕타제 억제제" (또한 베타-히드록시-베타-메틸글루타릴-co-효소-A 리덕타제 억제제로 지칭됨)는 혈 중 콜레스테롤을 비롯한 지질 수준을 저하시키는데 사용될 수 있는 활성제를 포함한다. 그 예는 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 콤팩틴, 달바스타틴, 디히드로콤팩틴, 플루인도스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 메바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 심바스타틴 및 벨로스타틴, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0233] 용어 "ACE-억제제" (또한 안지오텐신 전환 효소 억제제로 지칭됨)는 안지오텐신 I의 안지오텐신 II로의 효소적 분해를 중단시키는 분자를 포함한다. 상기 화합물은 혈압 조절 및 울혈성 심부전 치료에 사용될 수 있다. 그 예는 알라세프릴, 베나제프릴, 베나제프릴라트, 카프토프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 델라프릴, 에날라프릴, 에나프릴라트, 포시노프릴, 이미다프릴, 리시노프릴, 모벨토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 스피라프릴, 테모카프릴 및 트란돌라프릴, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

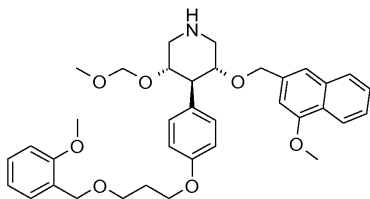
[0234] 용어 "칼슘 채널 차단제 (CCB)"는 디히드로피리딘 (DHP) 및 비-DHP (예를 들어, 딜티아젠프-유형 및 베라파밀-유형 CCB)를 포함한다. 그 예는 암로디핀, 펠로디핀, 리오시딘, 이스라디핀, 라시디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니굴디핀, 닐루디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀 및 니발디핀을 포함하고, 플루나리진, 프레닐아민, 딜티아젠프, 펜딜린, 갈로파밀, 미베프라딜, 아니파밀, 티아파밀 및 베라파밀, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 비-DHP 표본이 바람직하다. CCB는 항-고혈압, 항-협심증 또는 항-부정맥 약물로서 사용될 수 있다.

[0235] 용어 "이중 안지오텐신 전환 효소/중성 엔도펩티다제 (ACE/NEP) 억제제"는 오마파트릴라트 (EP 629627 참조), 파시도트릴 또는 파시도트릴레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0236] 용어 "엔도텔린 길항제"는 보센탄 (EP 526708 A 참조), 테조센탄 (WO 96/19459 참조), 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0237] 용어 "레닌 억제제"는 디테키렌 (화학명: [1S-[1R\*,2R\*,4R\*(1R\*,2R\*)]]-1-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-프롤릴-L-페닐알라닐-N-[2-히드록시-5-메틸-1-(2-메틸프로필)-4-[[[2-메틸-1-[(2-피리디닐메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]카르보닐]헥실]-N-알파-메틸-L-히스티딘아미드); 테를라키렌 (화학명: [R-(R\*,S\*)]-N-(4-모르폴리닐카르보닐)-L-페닐알라닐-N-[1-(시클로헥실메틸)-2-히드록시-3-(1-메틸에톡시)-3-옥소프로필]-S-메틸-L-시스테인아미드); 및 잔키렌 (화학명: [1S-[1R\*[R\*(R\*)],2S\*,3R\*]]-N-[1-(시클로헥실메틸)-2,3-디히드록시-5-메틸헥실]-알파-[[[2-[[[4-메틸-1-피페라지닐]술포닐]메틸]-1-옥소-3-페닐프로필]-아미노]-4-티아졸프로판아미드) 또는 그의 히드로클로라이드 염, 또는 스피델(Spedel)에 의해 개발된 SPP630, SPP635 및 SPP800, 또는 하기 화학식 A 및 B의 RO 66-1132 및 RO 66-1168, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

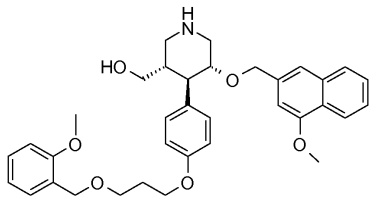
[0238] <화학식 A>



[0239]



[0240] <화학식 B>

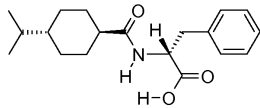


[0241]

[0242] 용어 "이노제"은 티아지드 유도체 (예를 들어, 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 메틸클로로티아지드 및 로로탈리돈)를 포함한다.

[0243] 용어 "ApoA-I 모방체"는 D4F 펩티드 (예를 들어, 화학식 D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F)를 포함한다.

[0244] 용어 "항당뇨병제"는 췌장 β-세포로부터 인슐린의 분비를 촉진하는 인슐린 분비 증진제를 포함한다. 그 예는 비구아니드 유도체 (예를 들어, 메트포르민), 술폰닐우레아 (SU) (예를 들어, 톨부타미드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세트헥사미드, 4-클로로-N-[(1-피롤리디닐아미노)카르보닐]-벤젠술폰아미드 (글리코피라미드), 글리벤클라미드 (글리부리드), 글리클라지드, 1-부틸-3-메타닐릴우레아, 카르부타미드, 글리보르누리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리속세피드, 글리부티아졸, 글리부졸, 글리헥사미드, 글리미딘, 글리피나미드, 켈부타미드 및 톨릴시클라미드), 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 추가적 예는 페닐알라닌 유도체 (예를 들어,



화학식 CC(C)C1CCCC(C1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)O 의 나테글리니드 [N-(트랜스-4-이소프로필시클로헥실카르보닐)-D-페닐알라닌] (EP 196222와 EP 526171 참조); 레파글리니드 [(S)-2-에톡시-4-{2-[[3-메틸-1-[2-(1-피페리디닐)페닐]부틸]아미노]-2-옥소에틸}벤조산] (EP 589874, EP 147850 A2, 특히 61면 실시예 11, 및 EP 207331 A1 참조); 칼슘 (2S)-2-벤질-3-(시스-헥사히드로-2-이소인돌리닐카르보닐)-프로피오네이트 이수화물 (예를 들어, 미티글리니드 (EP 507534 참조)); 및 글리메피리드 (EP 31058 참조)를 포함한다. 추가적 예는 DPP-IV 억제제, GLP-1 및 GLP-1 효능제를 포함한다.

[0245] DPP-IV는 GLP-1의 불활성화를 담당한다. 보다 구체적으로, DPP-IV는 GLP-1 수용체 길항제를 생성하고, 이에 따라 GLP-1에 대한 생리학적 반응을 단축시킨다. GLP-1은 췌장 인슐린 분비의 주요 자극인자이며, 글루코스 처리에 직접적인 유익한 효과를 갖는다.

[0246] DPP-IV 억제제는 펩티드성 또는 바람직하게는 비-펩티드성일 수 있다. DPP-IV 억제제는 각 경우에서, 예를 들어 WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 및 WO 95/15309 (각 경우에서, 특히 화합물 청구항)에 일반적으로 및 구체적으로 개시되어 있고, 실험 실시예의 최종 생성물, 최종 생성물의 대상 물질, 제약 제제 및 청구 범위는 이들 문헌에 대한 언급에 의해 본 출원에 포함된다.

[0247] GLP-1은, 예를 들어 문헌 [W.E. Schmidt et al. in *Diabetologia*, 28, 1985, 704-70] 및 US 5,705,483에 기재되어 있는 인슐린분비 자극성 단백질이다.

[0248] 용어 "GLP-1 효능제"는 특히 US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 및 문헌 [C. Orskov et al. in *J. Biol. Chem.* 264 (1989) 12826]에 기술된 GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>의 변이체 및 유사체를 포함한다. 추가적 예는 GLP-1(7-37) (이때, 상기 화합물에서 Arg<sup>36</sup>의 카르복시-말단 아미드 관능기는 GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> 분자의 37번째 위치에서 Gly로 대체됨) 및 그의 변이체 및 유사체, 예를 들어 GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), 아세틸 LYS<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), LYS<sup>18</sup>-GLP-1(7-37) 및, 특히 GLP-1(7-37)OH, VAL<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), GLY<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), THR<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), MET<sup>8</sup>-GLP-1(7-37) 및 4-이미다조프로피오닐-GLP-1을 포함한다. 또한, 문헌 [Greig et al. in *Diabetologia* 1999, 42, 45-50]에 기술된 GLP 효능제 유사체인 엑센딘-4가 특히 바람직하다.

[0249] 또한, 정의 "항당뇨병제"에는 인슐린 내성을 감소시키는 손상된 인슐린 수용체를 복구하여 결론적으로 인슐린 감수성을 개선하는 인슐린 감수성 증진제가 포함된다. 그 예는 저혈당 티아졸리딘온 유도체 (예를 들어, 글리타존, (S)-((3,4-디히드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온 (엔글리타존), 5-{{[4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소프로필]-페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (다르글리타존), 5-{{[4-

(1-메틸-시클로헥실)메톡시)-페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (시글리타존), 5-{[4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (DRF2189), 5-{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-에톡시]}벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (BM-13.1246), 5-(2-나프틸술포닐)-티아졸리딘-2,4-디온 (AY-31637), 비스{4-[(2,4-디옥소-5-티아졸리디닐)메틸]페닐}메탄 (YM268), 5-{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-2-히드록시에톡시]}벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (AD-5075), 5-[4-(1-페닐-1-시클로프로판카르보닐아미노)-벤질]-티아졸리딘-2,4-디온 (DN-108), 5-{[4-(2-(2,3-디히드로인돌-1-일)에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로-페닐)]-2-프로피닐]-5-페닐술포닐}티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로페닐)]-2-프로피닐]-5-(4-플루오로페닐-술포닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-{[4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (로시글리타존), 5-{[4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐]-메틸}티아졸리딘-2,4-디온 (피오글리타존), 5-{[4-((3,4-디히드로-6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시)-페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (트로글리타존), 5-[6-(2-플루오로-벤질옥시)나프탈렌-2-일메틸]-티아졸리딘-2,4-디온 (MCC555), 5-{[2-(2-나프틸)-벤즈옥사졸-5-일]-메틸}티아졸리딘-2,4-디온 (T-174) 및 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 (KRP297))를 포함한다.

[0250] 추가로 항당뇨병제는 인슐린 신호전달 경로 조절인자, 예컨대 단백질 티로신 포스파타제 (PTPase)의 억제제, 항당뇨 비-소분자 모방체 화합물 및 글루타민-프록토스-6-포스페이트 아미도트랜스퍼라제 (GFAT)의 억제제; 이상 조절된 간 글루코스 생산에 영향을 미치는 화합물, 예컨대 글루코스-6-포스파타제 (G6Pase)의 억제제, 프록토스-1,6-비스포스파타제 (F-1,6-Bpase)의 억제제, 글리코겐 포스포릴라제 (GP)의 억제제, 글루카곤 수용체 길항제, 및 포스포에놀피루베이트 카르복시키나제 (PEPCK)의 억제제; 피루베이트 데히드로게나제 키나제 (PDHK) 억제제; 위 배출 억제제; 인슐린; GSK-3의 억제제; 레티노이드 X 수용체 (RXR) 효능제; 베타-3 AR의 효능제; 커플링되지 않은 단백질(UCP)의 효능제; 비-글리타존 유형 PPAR  $\gamma$  효능제; 이중 PPAR  $\alpha$  / PPAR  $\gamma$  효능제; 항당뇨성 바나듐 함유 화합물; 인크레틴 호르몬, 예컨대 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 및 GLP-1 효능제; 베타-세포 이미다졸린 수용체 길항제; 미글리톨;  $\alpha_2$ -아드레날린성 길항제; 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0251] 용어 "비만-감소제"는 리파제 억제제 (예를 들어, 오를리스타트) 및 식욕 억제제 (예를 들어, 시부트라민 및 펜테르민)를 포함한다.

[0252] 용어 "알도스테론 수용체 차단제"는 스피로놀락톤 및 에플레레논을 포함한다.

[0253] 용어 "엔도텔린 수용체 차단제"는 보센탄을 포함한다.

[0254] 용어 "CETP 억제제"는, HDL에서 LDL 및 VLDL으로의 다양한 콜레스테릴 에스테르 및 트리글리세리드의 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 (CETP) 매개 수송을 억제하는 화합물을 지칭한다. 이러한 CETP 억제 활성은 표준 검정 (예를 들어, 미국 특허 6,140,343)에 따라 당업자에 의해 쉽게 측정된다. 그 예는 미국 특허 6,140,343 및 미국 특허 6,197,786에 개시된 화합물 (예를 들어, [2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카르보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르 (토르세트라핌); 미국 특허 6,723,752에 개시된 화합물 (예를 들어, (2R)-3-{[3-(4-클로로-3-에틸-페녹시)-페닐]-[3-(1,1,2,2-테트라플루오로-에톡시)-페닐]-메틸]-아미노}-1,1,1-트리플루오로-2-프로판올); 미국 특허 출원 일련번호 10/807,838에 개시된 화합물; 미국 특허 5,512,548에 개시된 폴리펩티드 유도체; 각각 문헌 [J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996)] 및 [Bioorg. Med. Chem. Lett., 6:1951-1954 (1996)]에 개시된 로세노놀락톤 유도체 및 콜레스테릴 에스테르의 포스페이트-함유 유사체를 포함한다.

[0255] <본 발명의 제약 조성물>

[0256] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 본원에 다르게 기술된 화합물) 및 임의로 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 적합하다.

[0257] 본 발명의 제약 조성물 또는 조합물은, 약 50 내지 70 kg의 대상체에 대해 약 1 내지 1000 mg의 활성 성분, 바람직하게는 약 1 내지 500 mg, 또는 약 1 내지 250 mg, 또는 약 1 내지 150 mg 또는 약 0.5 내지 100 mg, 또는 1 내지 50 mg의 활성 성분의 단위 투여량일 수 있다. 화합물, 이의 제약 조성물 또는 조합물의 치료 유효 투여량은 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료할 장애 또는 질환, 또는 그의 중증도에 따라 좌우된다. 통상의 기술을 가진 의사, 임상 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는 데 필요한 각 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.

[0258] 상기 언급된 투여량 특성은, 유리하게는 포유동물, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 원숭이 또는 단리된 기관, 조직 및 그의 체제를 사용한 시험관내 및 생체내 시험에 의해 입증될 수 있다. 본 발명의 화합물은 용액, 예를

들어 바람직하게는 수용액의 형태로 시험관내 적용될 수 있고, 경장, 비경구, 유리하게는 정맥내로, 예를 들어 현탁액제로서 또는 수용액 중에서 생체내 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약  $10^{-3}$  몰 농도 내지  $10^{-9}$  몰 농도, 또는 약  $10^{-6}$  몰 농도 내지  $10^{-9}$  몰 농도의 범위일 수 있다.

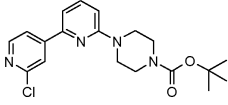
- [0259] 본 발명에 따른 화합물의 활성은 시험관내 및 생체내 방법 둘다, 예컨대 문헌 [Journal of Hypertension (2005) 23, 87]에 기술된 바와 같은 DSS 래트 모델, 문헌 [Circulation (1999) 84, 735]의 마우스 혈압 과부하 모델에 의해 평가할 수 있다
- [0260] 용어 "제약상 허용되는 담체"는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 습윤제, 유화제, 완충제, 붕해제, 유허제, 코팅제, 감미제, 향미제, 염료, 그와 같은 유사 물질 및 그의 조합을 포함하며, 이들은 당업자에게 공지되어 있는 것이다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조; 이 문헌은 본원에 참조로 포함됨). 임의의 통상의 담체는 활성 성분과 상용될 수 없는 경우를 제외하고는 치료 또는 제약 조성물에서의 사용이 고려된다. 적합한 제약상 허용되는 담체는 물, 염 용액, 알콜, 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀라제, 스테아르산 마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 향료 오일, 지방산 모노글리세리드 및 디글리세리드, 페트로에트랄 지방산 에스테르, 히드록시메틸-셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0261] 본 발명의 제약 조성물은 경구 투여, 비경구 투여 및 직장 투여 등과 같은 특정 투여 경로를 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 캡슐, 정제, 환제, 과립제, 분말제 또는 좌제를 비롯한 고형 형태, 또는 용액제, 현탁액제 또는 에멀전제를 비롯한 액상 형태로 구성될 수 있다. 제약 조성물은 멸균과 같은 통상적인 제약학적 작업에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 불활성 희석제, 유허제, 완충제 및 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.
- [0262] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은
- [0263] a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- [0264] b) 유허제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 또한 정제를 위해
- [0265] c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 바람직한 경우
- [0266] d) 붕해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- [0267] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제
- [0268] 와 함께 활성 성분을 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐이다.
- [0269] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.
- [0270] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지제, 수성 또는 오일성 현탁액제, 분산 가능한 분말제 또는 과립제, 에멀전제, 경질 또는 연질 캡슐제, 시럽제 또는 엘릭시르제의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조를 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛있는 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성 제약상 허용되는 부형제와의 혼합으로 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 유허제, 예를 들어 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시킴으로써 보다 장기간에 걸쳐 서방성 작용을 제공한다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 사용할 수 있다. 경구용 제제는, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐제, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐제로서 존재할 수 있다.
- [0271] 주사가능한 조성물은 바람직하게는 수성 등장성 용액제 또는 현탁액제이고, 좌제는 지방 에멀전제 또는 현탁액

제로부터 유리하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 추가로, 이들은 또한 치료상 유의한 기타 물질을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 각각, 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1 내지 75%, 바람직하게는 약 1 내지 50%의 활성 성분을 함유한다.

- [0272] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 유의한 담체는 흡수가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주 피부의 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로는 장기간에 걸쳐 제어 및 예정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치들을 피부에 고정시키는 수단을 포함하는 봉대의 형태이다.
- [0273] 예를 들어 피부 및 안구로의 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액제, 현탁액제, 연고제, 크림제, 젤제 또는 분무가능한 제제 (예를 들어, 에어로졸 등에 의한 전달을 위함)를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은 특히, 피부 적용, 예를 들어 피부암의 치료, 예를 들어 선 크림, 로션, 스프레이 등의 예방적 사용에 적절할 것이다. 따라서, 이들은 당업계에 잘 알려져 있는 국소 제제 (미용 제제 포함)로 사용하기에 특히 적합하다. 이들은 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0274] 본 발명은 추가로, 물이 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문에, 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여형을 제공한다. 무수 또는 저수분-함유 성분, 및 저-수분 또는 저-습도 조건을 사용하여, 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 제조할 수 있다. 락토스 및 1급 또는 2급 아민을 포함하는 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태는 바람직하게는 제조, 포장 및/또는 저장 도중 수분 및/또는 습도와 관련된 실질적인 접촉이 예상되는 경우에 무수성이다.
- [0275] 무수 제약 조성물은, 그의 무수 특성이 유지되도록, 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 물에 대한 노출을 방지하기 위해 공지된 물질을 사용하여 무수 조성물을 포장하여, 이들이 적절한 규정 키트 내에 포함될 수 있도록 한다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0276] 본 발명은 추가로 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물이 분해되는 속도를 감소시키는 1종 이상의 작용제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 제공한다. 이러한 작용제 (본원에서 "안정화제"로 지칭됨)는 항산화제, 예를 들어 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0277] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 본원에 다르게 기술된 화합물)을 제2 작용제 및 제약 담체와 조합으로 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [0278] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 본원에 다르게 기술된 화합물)에 적합하다.
- [0279] 본 발명의 또 다른 실시양태는 유효량의 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 본원에 다르게 기술된 화합물) 및 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 제제를 포함한다.
- [0280] 본 발명의 또 다른 실시양태는
- [0281] (a) 정제를 포함하는 제약 조성물 (각각은 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 본원에 다르게 기술된 화합물) 및 임의로 제약상 허용되는 담체를 포함함),
- [0282] (b) 제약 조성물을 둘러싸는 포장재 및
- [0283] PKD 관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 PKD 관련 장애의 치료시 제약 조성물을 사용하기 위한 전달 지침서
- [0284] 를 포함하는 키트에 적합하다.
- [0285] <본 발명의 예시>
- [0286] 하기 실시예는 본 발명의 화합물을 예시하는 것으로 의도되며, 그를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 온도는 섭씨 온도로 제공된다. 달리 언급되지 않는다면, 모든 증발은 감압하에, 바람직하게는 약 15 mmHg 내지 100 mmHg (= 20 내지 133 mbar)에서 수행되었다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석 및 분광학적 특징, 예를 들어 MS, IR, NMR로 확인하였다. 사용되는 약어는 당업계에서 통상적인 것이다.

[0287] 실시예 1

[0288] A. 4-(2'-클로로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

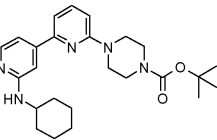


[0289]

[0290] 4-(6-브로모피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.98 g, 5.78 mmol), 2-클로로피리딘-4-보론산 (1.0 g, 6.35 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.330 g, 0.289 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 수용액 (5.7 mL, 2.0 M) 및 CH<sub>3</sub>CN (10 mL)의 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 살포하였다. 이어서, 용기를 밀폐하고, 내용물을 4시간 동안 90℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 녹이고, H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 20-30% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-(2'-클로로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0291]

[0292] B. 4-(2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

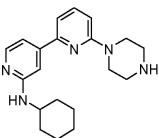


[0293]

[0294] 4-(2'-클로로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.300 g, 0.801 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0.041 g, 0.080 mmol), NaOtBu (0.115 g, 1.20 mmol), 시클로헥실아민 (0.18 mL, 1.60 mmol) 및 1,4-디옥산 (4 mL)의 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 살포하였다. 이어서, 용기를 밀폐하고, 내용물을 8시간 동안 130℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-(2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0295]

[0296] C. 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



[0297]

[0298] 4-(2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.220 g, 0.503 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL)의 용액에 TFA (5 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 중에 녹이고, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용

HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민을 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 338.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ ppm 7.99 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.61 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 6.98 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 6.43 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 3.66 - 3.80 (m, 1 H), 3.44 - 3.55 (m, 4 H), 3.31 (s, 1 H), 2.77 - 2.86 (m, 4 H), 1.87 - 1.98 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 1 H), 1.26 - 1.39 (m, 2 H), 1.12 - 1.25 (m, 3 H).

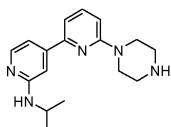
[0299]

실시예 1의 화합물 D 및 E를 상기 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0300]

D. 이소프로필-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.

[0301]

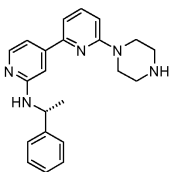


MS (ESI) *m/z* 298.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.00 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 1 H), 7.14 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.99 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 6.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.97 - 4.11 (m, 1 H), 3.47 - 3.55 (m, 4 H), 2.79 - 2.88 (m, 4 H), 1.15 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H).

[0302]

E. ((R)-1-페닐-에틸)-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.

[0303]

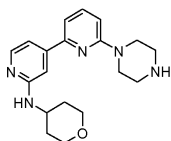


MS (ESI) *m/z* 360.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.95 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J*=8.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 2 H), 7.28 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.05 - 7.21 (m, 4 H), 7.00 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 4.96 - 5.08 (m, 1 H), 3.42 - 3.50 (m, 4 H), 2.76 - 2.85 (m, 4 H), 1.44 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H).

[0304]

F. (6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-(테트라하드로-피란-4-일)-아민.

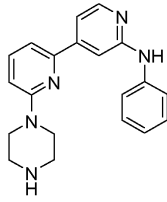
[0305]



MS (ESI) *m/z* 340.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.01 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.10 - 7.17 (m, 2 H), 7.02 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 3.91 - 4.03 (m, 1 H), 3.82 - 3.92 (m, 2 H), 3.46 - 3.54 (m, 4 H), 3.36 - 3.46 (m, 2 H), 2.77 - 2.86 (m, 4 H), 1.83 - 1.95 (m, 2 H), 1.36 - 1.52 (m, 2 H).

[0306]

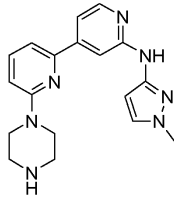
[0307] G. 페닐-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



MS (ESI)  $m/z$  332.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.27 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 2 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 3 H), 7.10 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 6.68 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 6.61 (br. s., 1 H), 3.58 - 3.63 (m, 4 H), 2.99 - 3.05 (m, 4 H).

[0308]

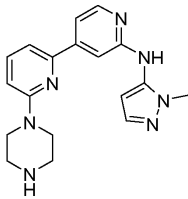
[0309] H. (1-메틸-1H-피라졸-3-일)-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



MS (ESI)  $m/z$  336.0 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.24 (s, 1 H), 8.15 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 8.09 (br. s., 1 H), 7.65 (dd,  $J=8.5, 7.5$  Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.27 (dd,  $J=5.3, 1.5$  Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 6.86 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 6.28 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.52 - 3.57 (m, 4 H), 2.82 - 2.86 (m, 4 H)

[0310]

[0311] I. (2-메틸-2H-피라졸-3-일)-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.

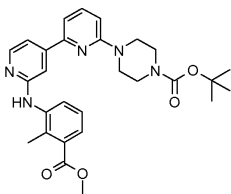


MS (ESI)  $m/z$  336.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.08 - 8.15 (m, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.36 - 7.41 (m, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 6.82 - 6.89 (m, 1 H), 6.23 - 6.27 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.59 - 3.64 (m, 3 H), 2.91 - 2.99 (m, 3 H), 2.19 - 2.23 (m, 1 H), 1.92 - 1.95 (m, 1 H).

[0312]

[0313] 실시예 2

[0314] A. 4-[2'-(3-메톡시카르보닐-2-메틸-페닐아미노)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



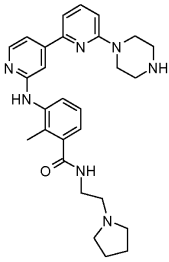
[0315]

[0316] 표제 화합물을 실시예 1B와 유사한 방법으로 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.25 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.61 - 7.73 (m, 2 H), 7.49 - 7.59 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 3 H), 7.07 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.66 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.56 (q,  $J=5.4$  Hz, 8 H), 2.51 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H).

[0317]

[0318] B. 2-메틸-3-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드.



[0319]

[0320] 톨루엔 (6 mL) 및 AlMe<sub>3</sub> (1.3 mL, 2.62 mmol)의 용액에 2-피롤리딘-1-일-에틸아민 (0.33 mL, 2.62 mmol)을 첨가하였다. 5분 후에, 4-[2'-(3-메톡시카르보닐-2-메틸-페닐아미노)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.220 g, 0.437 mmol)를 톨루엔 (4 mL) 중에서 첨가하고, 생성된 용액을 100°C로 가열하였다. 2시간 후에, 용액을 1 M HCl (10 mL)로 조심스럽게 희석하고, 5분 동안 격렬하게 교반하였다. 이어서, 혼합물을 8 M NaOH (2 mL)로 염기성화시키고, H<sub>2</sub>O로 더 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 추가 정제 없이 취하였다.

[0321] 상기로부터의 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중에 녹이고, TFA (3 mL)로 처리하였다. 1시간 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 중에 녹이고, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% TFA)를 통해 분리한 다음, 유리 염기를 전환시켜 표제 화합물 2-메틸-3-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드를 수득하였다.

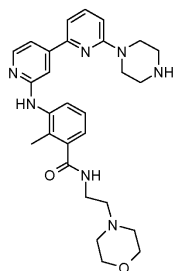
MS (ESI) *m/z* 486.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

8.34 (s, 1 H), 8.13 - 8.20 (m, 1 H), 8.10 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.56 - 7.67 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.25 (dd, *J*=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 2 H), 6.99 (dd, *J*=7.6, 1.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 3.46 - 3.54 (m, 4 H), 3.31 - 3.39 (m, 7 H), 2.79 - 2.87 (m, 4 H), 2.53 - 2.60 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.62 - 1.74 (m, 4 H).

[0322]

[0323] 실시예 2의 화합물 C 및 D를 상기의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0324] C. 2-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일아미노)-벤즈아미드.

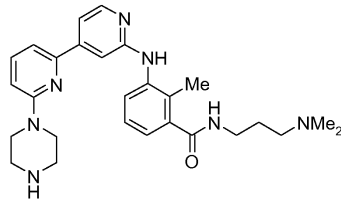


MS (ESI) *m/z* 502.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (s, 1 H), 8.11 - 8.17 (m, 1 H), 8.10 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.25 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 2 H), 7.00 (dd, *J*=7.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 3.53 - 3.60 (m, 4 H), 3.45 - 3.52 (m, 4 H), 3.32 - 3.40 (m, 2 H), 2.77 - 2.84 (m, 4 H), 2.43 - 2.48 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H).

[0325]



[0326] D. N-(3-디메틸아미노프로필)-2-메틸-3-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일아미노)-벤즈아미드.

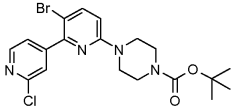


MS (ESI)  $m/z$  474.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.33 (s, 1 H), 8.20 - 8.28 (m, 1 H), 8.10 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.25 (dd,  $J=5.4$ , 1.4 Hz, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 2 H), 7.00 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.85 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 3.45 - 3.52 (m, 4 H), 3.24 (app q,  $J=6.7$  Hz, 2 H), 2.77 - 2.83 (m, 4 H), 2.26 (app t,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.13 (s, 6 H), 1.56 - 1.70 (m, 2 H).

[0327]

[0328] 실시예 3

[0329] A. 4-(3-브로모-2'-클로로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

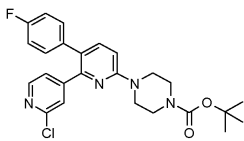


[0330]

[0331]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 중 4-(2'-클로로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 실시예 1A (5.15 g, 13.8 mmol)의 용액에 브롬 (0.74 mL, 14.5 mmol)을 첨가하였다. 10분 후에, 과량의 브롬을 포화 수성  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 mL) 및 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL)을 첨가하여 퀘칭하였다. 이어서, 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (200mL)로 더 희석하였다. 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 10-30% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-(3-브로모-2'-클로로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0332]

[0333] B. 4-[2'-클로로-3-(4-플루오로페닐)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0334]

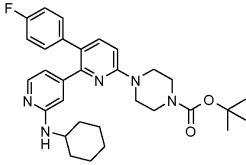
[0335] 4-(3-브로모-2'-클로로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.300 g, 0.661 mmol), 4-플루오로벤젠 보론산 (0.139 g, 0.992 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.054 g, 0.066 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 의 수용액 (0.66 mL, 2.0 M) 및 DME (8 mL)의 현탁액을 마이크로파 반응기 내  $120^\circ\text{C}$ 에서 0.5시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 중에 녹이고, 염수 (50 mL)로 세척하였다. 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 5-20% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-[2'-클로로-3-(4-플루오로페닐)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

MS (ESI)  $m/z$  469.0, 470.8 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.28 (d,  $J=5.1$  Hz, 1 H), 7.67 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.33 - 7.36 (m, 1 H), 7.17 (d,  $J=10.4$  Hz, 5 H), 7.04 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 3.57 - 3.65 (m, 4 H), 3.42 - 3.52 (m, 4 H), 1.43 (s, 9 H).

[0336]

[0337]

C. 4-[2'-시클로헥실아미노-3-(4-플루오로페닐)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



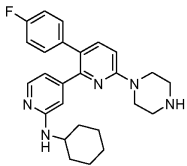
[0338]

[0339]

4-[2'-클로로-3-(4-플루오로페닐)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.290 g, 0.801 mmol), Pd( $t\text{-Bu}_3\text{P}$ ) $_2$  (0.032 g, 0.080 mmol), NaOtBu (0.178 g, 1.86 mmol), 시클로헥실아민 (0.21 mL, 1.86 mmol) 및 1,4-디옥산 (6 mL)의 혼합물을 마이크로파 반응기 내 130°C에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시켰다. 이어서, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 중에 녹이고, 염수 (50 mL)로 세척하였다. 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 20-60% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-[2'-시클로헥실아미노-3-(4-플루오로페닐)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  532.3 (M+1).

[0340]

D. 시클로헥실-[3-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일]-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.



[0341]

[0342]

4-[2'-시클로헥실아미노-3-(4-플루오로페닐)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.175 g, 0.329 mmol) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  구배 + 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-(6-피페라진-1-일)-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민을 수득하였다.

MS (ESI)

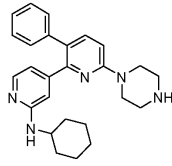
$m/z$  432.0 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.95 (d,  $J=5.1$  Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J=2.5$  Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.09 - 7.16 (m, 2 H), 6.92 - 7.01 (m, 2 H), 6.70 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 6.58 - 6.64 (m, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 4 H), 3.06 - 3.23 (m, 1 H), 2.98 - 3.04 (m, 4 H), 1.60 - 1.83 (m, 5 H), 1.17 - 1.32 (m, 3 H), 1.00 - 1.15 (m, 2 H).

[0343]

[0344]

실시예 3의 화합물 E-L을 상기의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

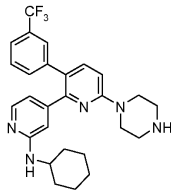
[0345] E. 시클로헥실-(3-페닐-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



MS (ESI)  $m/z$  414.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.93 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.54 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 7.19 - 7.30 (m, 4 H), 7.14 - 7.19 (m, 2 H), 6.71 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 6.65 (dd,  $J=5.3, 1.3$  Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.27 - 4.57 (m, 1 H), 3.61 (d,  $J=10.1$  Hz, 4 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 2.99 - 3.04 (m, 4 H), 1.72 - 1.80 (m, 2 H), 1.61 - 1.70 (m, 3 H), 1.12 - 1.30 (m, 3 H), 0.98 - 1.10 (m, 2 H).

[0346]

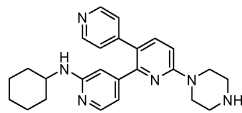
[0347] F. 시클로헥실-[6-피페라진-1-일-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.



MS (ESI)  $m/z$  482.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.78 (d,  $J=5.1$  Hz, 1 H), 7.64 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.51 (app t,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 6.91 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.24 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 6.20 (dd,  $J=5.3, 1.3$  Hz, 1 H), 3.46 - 3.54 (m, 4 H), 3.34 - 3.46 (m, 1 H), 2.74 - 2.85 (m, 4 H), 2.34 - 2.48 (m, 1 H), 1.71 - 1.81 (m, 2 H), 1.61 - 1.70 (m, 2 H), 1.51 - 1.59 (m, 1 H), 1.14 - 1.31 (m, 2 H), 0.99 - 1.14 (m, 3 H).

[0348]

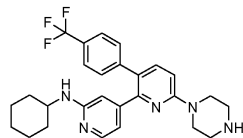
[0349] G. 시클로헥실-(6'-피페라진-1-일-[4,2',3',4'']터피리딘-2-일)-아민.



MS (ESI)  $m/z$  415.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  ppm 8.29 - 8.33 (m, 2 H), 7.72 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.57 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 6.82 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 6.41 (dd,  $J=5.6, 1.5$  Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 3.52 - 3.61 (m, 4 H), 3.23 - 3.31 (m, 1 H), 2.81 - 2.88 (m, 4 H), 1.49 - 1.75 (m, 5 H), 1.03 - 1.30 (m, 5 H).

[0350]

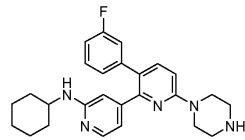
[0351] H. 시클로헥실-[6-피페라진-1-일-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.



(ESI)  $m/z$  482.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  ppm 7.70 (d,  $J=5.8$  Hz, 1 H), 7.54 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 7.48 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H), 7.26 (d,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 6.81 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 6.42 (dd,  $J=5.4, 1.4$  Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.49 - 3.60 (m, 4 H), 3.10 - 3.19 (obs m, 1 H), 2.80 - 2.90 (m, 4 H), 1.40 - 1.74 (m, 5 H), 0.92 - 1.31 (m, 5 H).

[0352]

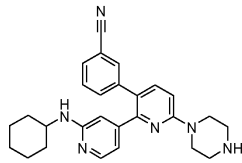
[0353] I. 시클로헥실-[6-피페라진-1-일-3-(3-플루오로-페닐)-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.



MS (ESI)  $m/z$  432.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.68 (d,  $J=4.8$  Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 7.11 - 7.24 (m, 1 H), 6.68 - 6.93 (m, 4 H), 6.42 (dd,  $J=5.4$ , 1.4 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 3.43 - 3.59 (m, 4 H), 3.10 - 3.21 (obs m, 1 H), 2.75 - 2.90 (m, 4 H), 1.45 - 1.79 (m, 5 H), 0.94 - 1.35 (m, 5 H).

[0354]

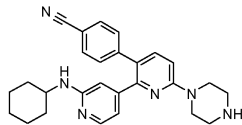
[0355] J. 시클로헥실-[6-피페라진-1-일-3-(3-시아노-페닐)-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.



MS (ESI)  $m/z$  439.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.70 (d,  $J=6.1$  Hz, 1 H), 7.43 - 7.57 (m, 3 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 6.81 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 6.38 (dd,  $J=5.4$ , 1.4 Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.47 - 3.61 (m, 4 H), 2.78 - 2.89 (m, 4 H), 1.48 - 1.78 (m, 5 H), 0.92 - 1.32 (m, 5 H).

[0356]

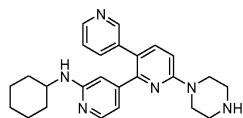
[0357] K. 시클로헥실-[6-피페라진-1-일-3-(4-시아노-페닐)-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.



MS (ESI)  $m/z$  439.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.70 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.47 - 7.59 (m, 3 H), 7.18 - 7.31 (m, 2 H), 6.81 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 6.40 (dd,  $J=5.4$ , 1.4 Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 3.49 - 3.63 (m, 4 H), 2.79 - 2.91 (m, 4 H), 1.47 - 1.77 (m, 5 H), 0.91 - 1.31 (m, 5 H).

[0358]

[0359] L. 시클로헥실-(6'-피페라진-1-일-[3,3';2',4'']터피리딘-2"-일)-아민.

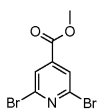


MS (ESI)  $m/z$  415.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.29 (dd,  $J=4.9$ , 1.6 Hz, 1 H), 8.22 (d,  $J=3.0$  Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J=6.1$  Hz, 1 H), 7.50 - 7.63 (m, 2 H), 7.28 (dd,  $J=7.6$ , 4.5 Hz, 1 H), 6.83 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 6.34 (dd,  $J=5.3$ , 1.5 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 3.48 - 3.60 (m, 4 H), 3.24 - 3.32 (m, 1 H), 2.81 - 2.89 (m, 4 H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 1.58 - 1.68 (m, 2 H), 1.48 - 1.58 (m, 1 H), 0.93 - 1.33 (m, 5 H).

[0360]

[0361] 실시예 4

[0362] A. 2,6-디브로모-이소니코틴산 메틸 에스테르.



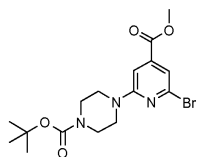
[0363]

[0364] 시트라진산 (5.0 g, 32.2 mmol) 및 POBr<sub>3</sub> (27.5 g, 96.8 mmol)의 혼합물을 130°C에서 가열하였다. 반응이 완료되면, 두꺼운 슬러리를 0°C로 냉각시키고, 반응물을 MeOH (250 mL)로 조심스럽게 쉐킷하였다. 반응 혼합물을

진공하에 농축시킨 후에, 디클로로메탄 및 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ 으로 추출하였다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 황갈색 고체를 수득하였고, 이것은 추가로 사용하기에 NMR/LCMS에 따라 충분히 깨끗하였다 (7.5 g, 79%).

[0365] (ESI)  $m/z$  295.8 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  ppm 8.10 (s, 2 H), 4.05 (s, 3 H).

[0366] B. 4-(6-브로모-4-메톡시카르보닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



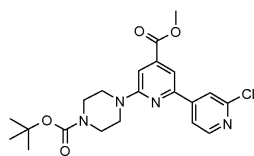
[0367]

[0368] LCMS에 따라 반응이 완료될 때까지, 2,6-디브로모-이소니코틴산 메틸 에스테르 (5.0 g, 17.0 mmol), 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.2 g, 17.0 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.5 mL, 25.5 mmol)을 110°C에서 150 mL 압력 용기 내 1,4-디옥산 (75 mL) 중에서 교반하였다. 반응 용기를 실온으로 냉각시키고, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이것을 ACN/물 (1:9) 중에 녹였다. 황갈색 고체가 침전되었다. 혼합물을 여과하고 건조시켜 상기 생성물을 수득하였고, 이것은 NMR/LCMS에 따라 추가로 사용하기에 충분히 깨끗하였다 (5.4 g, 80%).

[0369] MS (ESI)  $m/z$  402.0 (M+1).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.21 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.50 - 3.55 (m, 4 H), 3.44 - 3.49 (m, 4 H), 1.41 (s, 9 H).

[0370]

C. 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-클로로-[2,4']-비피리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르.



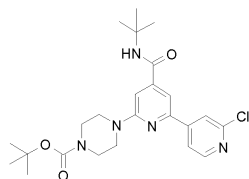
[0371]

[0372] DME (25 mL) 중 4-(6-브로모-4-메톡시카르보닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.5 g, 3.76 mmol) 및 2-클로로-4-피리딘 보론산 (0.71 g, 4.51 mmol)을 교반하였다. 여기에 2.0 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액 (6.0 mL, 11.28 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.31 g, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 이러한 상기 현탁액을 4시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응물을  $\text{EtOAc}$  (25 mL)로 희석하고, 유기물 및 포화  $\text{NaHCO}_3$  (x2) 사이에 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 조 잔류물을 제공하고, 이것을 플래쉬 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /헵탄 구배)를 통해 정제하여 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다 (1.40 g, 87%).

[0373] MS (ESI)  $m/z$  433.2 (M+1).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  ppm 8.37 (d,  $J=4.5$  Hz, 1 H), 7.92 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 7.79 (dd,  $J=5.1, 1.5$  Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.57 - 3.68 (m, 4 H), 3.41 - 3.53 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H).

[0374]

D. 4-(4-tert-부틸카르바모일-2'-클로로-[2,4']비피리딘-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0375]

[0376] 톨루엔 (60 mL) 및 트리메틸알루미늄 (23.1 mL, 46.3 mmol)의 용액에 tert-부틸아민 (4.9 mL, 46.3 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 후에, 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-클로로-

[2,4']-비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (2.5 g, 5.78 mmol)를 조금씩 첨가하였다. LCMS가 반응 완료를 나타낼 때까지 생성된 현탁액을 110℃에서 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, MeOH로 조심스럽게 켄칭하였다. 젤라틴 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 잘 세척하였다. 유기물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헵탄 구배)를 통해 정제하여 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (2.05 g, 75%).

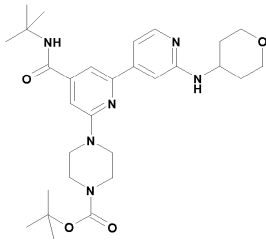
MS (ESI)

*m/z* 474.1 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8.35 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.76 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 5.95 (br. s., 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 4 H), 3.44 - 3.51 (m, 4 H), 1.39 (s, 18 H).

[0377]

[0378]

E. 4-[4-*tert*-부틸카르바모일-2'-(테트라히드로피란-4-일아미노)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르.



[0379]

[0380]

4-(4-*tert*-부틸카르바모일-2'-클로로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (225.0 mg, 0.47 mmol), Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (24.0 mg, 0.047 mmol), NaOtBu (141.0 mg, 1.41 mmol), 4-아미노테트라히드로피란 (0.14 mL, 1.41 mmol) 및 1,4-디옥산 (5 mL)의 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 살포하였다. 용기를 밀폐하고, 내용물을 2시간 동안 130℃로 가열하였다. 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헵산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (150 mg, 59%).

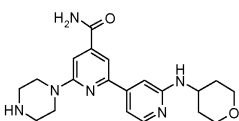
MS (ESI) *m/z* 539.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ

ppm 8.13 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.13 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.07 (br. s., 1 H), 4.76 (br. s., 1 H), 3.93 - 4.16 (m, 1 H), 3.65 - 3.76 (m, 4 H), 3.58 (dd, *J*=6.3, 4.0 Hz, 4 H), 1.50 (s, 18 H), 1.29 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H).

[0381]

[0382]

F. 6-피페라진-1-일-2'-(테트라히드로피란-4-일아미노)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



[0383]

[0384]

4-[4-카르바모일-2'-(테트라히드로피란-4-일아미노)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (115.0 mg, 0.21 mmol) 및 TFA (8 mL)를 마이크로파 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (95.0 mg, 75%).

[0385]

MS (ESI) *m/z* 383.1 (M+1).

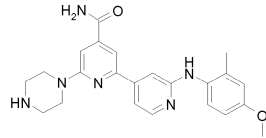
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7.90 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.07 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 3.80 - 3.95 (m, 3 H), 3.55 - 3.66 (m, 4 H), 3.41 - 3.53 (m, 2 H), 2.78 - 2.94 (m, 4 H), 1.82 - 1.98 (m, 2 H), 1.33 - 1.54 (m, 2 H).

[0386]

[0387]

실시에 4의 화합물 G-V를 상기의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

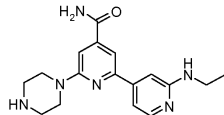
[0388] G. 2'-(4-메톡시-2-메틸페닐아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  419.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.02 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.25 (dd,  $J=5.4, 1.4$  Hz, 1 H), 7.22 (app d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.20 (app d,  $J=2.3$  Hz, 1 H), 6.87 (app d,  $J=2.8$  Hz, 1 H), 6.80 (dd,  $J=8.6, 2.8$  Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.57 - 3.65 (m, 4 H), 2.87 - 2.96 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H).

[0389]

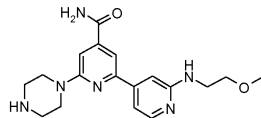
[0390] H. 2'-에틸아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  327.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.18 (s, 1 H), 8.04 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.07 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1 H), 6.56 (t,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 3.49 - 3.59 (m, 4 H), 3.24 - 3.36 (obs q, 2 H), 2.73 - 2.87 (m, 4 H), 2.38 (br. s., 1 H), 1.15 (t,  $J=7.1$  Hz, 3 H).

[0391]

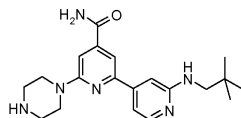
[0392] I. 2'-(2-메톡시에틸아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  357.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.00 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.19 (dd,  $J=5.7, 1.5$  Hz, 1 H), 3.66 - 3.72 (m, 4 H), 3.60 (t, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 2.93 - 2.99 (m, 4 H).

[0393]

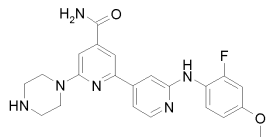
[0394] J. 2'-(2,2-디메틸프로필아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  369.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.96 (d,  $J=6.2$  Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.14 (dd,  $J=5.6, 1.5$  Hz, 1 H), 3.60 - 3.78 (m, 4 H), 3.19 (s, 2 H), 2.90 - 2.99 (m, 4 H), 1.00 (s, 9 H).

[0395]

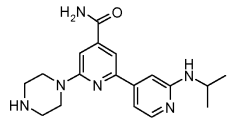
[0396] K. 2'-(2-플루오로-4-메톡시페닐아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  423.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.07 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.33 (dd,  $J=5.6, 1.5$  Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.66 - 6.86 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.56 - 3.70 (m, 4 H), 2.89 - 3.01 (m, 4 H).

[0397]

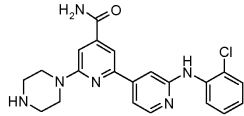
[0398] L. 4'-tert-부틸카르바모일-2"-이소프로필아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[4,2';6',4"]터피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



MS (ESI)  $m/z$  341.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  ppm 7.89 (d,  $J=6.1$  Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J=1.0$  Hz, 1 H), 7.09 - 7.15 (m, 2 H), 7.05 (dd,  $J=5.7, 1.6$  Hz, 1 H), 3.82 - 4.01 (m, 1 H), 3.51 - 3.65 (m, 4 H), 2.79 - 2.92 (m, 4 H), 1.15 (d,  $J=6.6$  Hz, 6 H).

[0399]

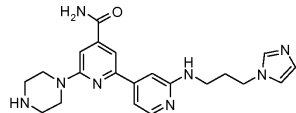
M. 2'-(2-클로로페닐아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  409.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  ppm 8.16 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 7.88 (dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.44 (d,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 7.28 (dt, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.05 (dt,  $J=7.7, 1.5$  Hz, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 4 H), 2.89 - 3.01 (m, 4 H).

[0401]

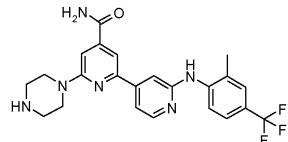
N. 2'-(3-이미다졸-1-일-프로필아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  407.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  ppm 8.01 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 7.11 - 7.20 (m, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 4.16 (t,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 3.62 - 3.75 (m, 4 H), 3.34 (t, 2 H), 2.87 - 3.02 (m, 4 H), 2.04 - 2.19 (m, 2 H).

[0403]

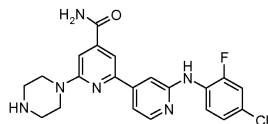
O. 2'-(2-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  457.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  ppm 8.09 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.67 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.49 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 3.56 - 3.71 (m, 4 H), 2.86 - 2.97 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H).

[0405]

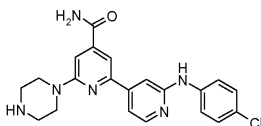
P. 2'-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  427.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  ppm 8.18 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 8.10 (t,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.43 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.08 - 7.17 (m, 1 H), 3.62 - 3.74 (m, 4 H), 2.88 - 3.00 (m, 4 H).

[0407]

Q. 2'-(4-클로로페닐아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



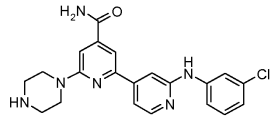
[0409]



MS (ESI)  $m/z$  409.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.18 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.50 - 7.64 (m, 4 H), 7.38 (dd,  $J=5.6, 1.5$  Hz, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 3 H), 3.63 - 3.78 (m, 4 H), 2.92 - 3.07 (m, 4 H).

[0410]

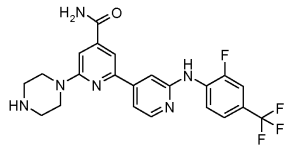
[0411] R. 2'-(3-클로로페닐아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  409.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.22 (d,  $J=6.1$  Hz, 1 H), 7.80 (t,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 2 H), 7.34 - 7.44 (m, 2 H), 7.16 - 7.27 (m, 2 H), 6.83 - 6.95 (m, 1 H), 3.64 - 3.75 (m, 4 H), 2.94 - 3.05 (m, 4 H).

[0412]

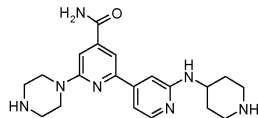
[0413] S. 2'-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  461.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.57 (t,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 8.28 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.52 (dd,  $J=5.4, 1.4$  Hz, 1 H), 7.34 - 7.46 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 3.61 - 3.79 (m, 4 H), 2.89 - 3.02 (m, 4 H).

[0414]

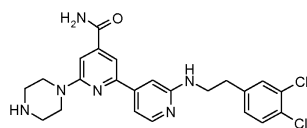
[0415] T. 6-피페라진-1-일-2'-(피페리딘-4-일아미노)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  382.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.91 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.08 (dd,  $J=5.8, 1.5$  Hz, 1 H), 3.73 - 3.88 (m, 1 H), 3.54 - 3.64 (m, 4 H), 3.06 - 3.17 (m, 2 H), 2.84 - 2.91 (m, 4 H), 2.71 - 2.84 (m, 2 H), 1.96 - 2.08 (m, 2 H), 1.37 - 1.53 (m, 2 H).

[0416]

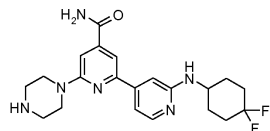
[0417] U. 2'-[2-(3,4-디클로로페닐)-에틸아미노]-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  471.0 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.93 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.36 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 4 H), 3.55 - 3.63 (m, 4 H), 3.51 (t,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 2.85 - 2.90 (m, 4 H), 2.83 (t,  $J=7.1$  Hz, 2 H).

[0418]

[0419] V. 2'-(4,4-디플루오로시클로헥실아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.

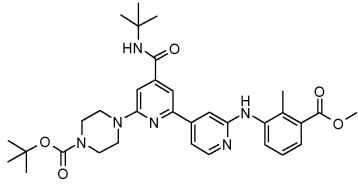


MS (ESI)  $m/z$  417.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.00 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.54 (d,  $J=0.9$  Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.21 (d,  $J=0.9$  Hz, 1 H), 7.16 (dd,  $J=5.6, 1.6$  Hz, 1 H), 3.81 - 3.95 (m, 1 H), 3.64 - 3.73 (m, 4 H), 2.91 - 3.00 (m, 4 H), 2.02 - 2.17 (m, 4 H), 1.85 - 2.01 (m, 2 H), 1.55 - 1.70 (m, 2 H).

[0420]

[0421] 실시예 5

[0422] A. 4-[4-tert-부틸카르바모일-2'-(3-메톡시카르보닐-2-메틸페닐아미노)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0423]

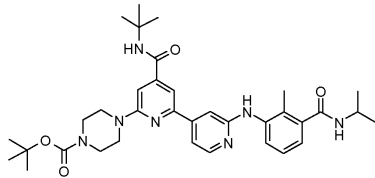
[0424] 표제 화합물을 실시예 4E와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS (ESI) *m/z*

603.4 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8.26 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 3 H), 7.24 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.70 (br. s., 1 H), 6.01 (br. s., 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.61 - 3.70 (m, 4 H), 3.52 - 3.59 (m, 4 H), 2.52 (s, 3 H), 1.51 (s, 9 H), 1.49 (s, 9 H).

[0425]

[0426] B. 4-[4-tert-부틸카르바모일-2'-(3-이소프로필카르바모일-2-메틸페닐아미노)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0427]

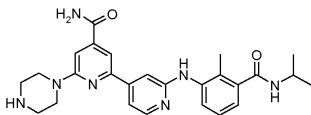
[0428] 톨루엔 (10.0 mL) 및 AlMe<sub>3</sub> (1.5 mL, 2.99 mmol)의 용액에 이소프로필아민 (0.26 mL, 2.99 mmol)을 첨가하였다. 5분 후에, 4-[4-tert-부틸카르바모일-2'-(3-메톡시카르보닐-2-메틸-페닐아미노)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (225 mg, 0.37 mmol)을 톨루엔 (4 mL) 중에 첨가하고, 생성된 용액을 110°C로 가열하였다. 2시간 후에, 용액을 조심스럽게 MeOH로 희석하고, 생성된 젤라틴 현탁액을 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헵탄 구배)를 통해 정제하여 황색 고체를 수득하였다 (130 mg, 55%).

(ESI)

*m/z* 630.5 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.35 (s, 1 H), 8.10 - 8.16 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 7.64 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.12 - 7.22 (m, 2 H), 6.98 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 3.96 - 4.12 (m, 1 H), 3.58 - 3.70 (m, 4 H), 3.52 - 3.48 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.40 (s, 6 H), 1.15 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H).

[0429]

[0430] C. 2'-(3-이소프로필카르바모일-2-메틸페닐아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



[0431]

[0432] 표제 화합물을 실시예 4F와 유사한 방법으로 제조하였다.

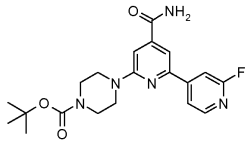
MS (ESI) *m/z*

474.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8.07 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 2 H), 7.35 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 2 H), 7.08 - 7.16 (m, 1 H), 4.07 - 4.25 (m, 1 H), 3.58 - 3.72 (m, 4 H), 2.87 - 3.01 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 1.25 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H).

[0433]

[0434] 실시예 6

[0435] A. 4-(4-카르바모일-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0436]

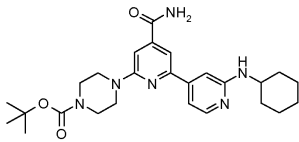
[0437] 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (435.0 mg, 1.00 mmol) (2-플루오로피리딘-4-보론산을 사용하여 실시예 4C와 유사한 방식으로 제조함)를 7.0M NH<sub>3</sub>/MeOH 용액 (25 mL) 중에 용해시키고, 반응이 완료될 때까지 밀폐 압력 용기 내 90°C에서 가열하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 얻은 잔류물을 추가 정제 없이 사용하였다 (398.0 mg, 95%).

(ESI)

m/z 402.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.91 - 7.98 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.58 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 3.64 - 3.76 (m, 4 H), 3.48 - 3.59 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H).

[0438]

[0439] B. 4-(4-카르바모일-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0440]

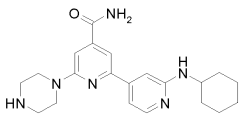
[0441] 4-(4-카르바모일-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (160.0 mg, 0.39 mmol)를 순수한 시클로헥실아민 (8 mL) 중에 용해시키고, 반응이 완료될 때까지 밀폐 반응 용기 내 130°C에서 가열하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 반-정제용 HPLC (5-50% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (95.0 mg, 50%).

(ESI) m/z 481.4 (M+1). <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8.01 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.02 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.60 (br. s., 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 4 H), 3.44 - 3.51 (m, 4 H), 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 1.63 - 1.76 (m, 2 H), 1.53 - 1.63 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.10 - 1.25 (m, 4 H).

[0442]

[0443] C. 2'-(1-에틸헨틸아민)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



[0444]

[0445] 4-(4-카르바모일-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (96.0 mg, 0.20 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (35.0 mg, 46%).

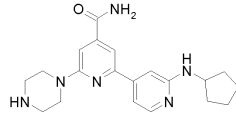
MS (ESI) m/z 381.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

ppm 8.17 (s, 1 H), 8.02 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.03 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.47 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 3.67 - 3.84 (m, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 4 H), 2.76 - 2.92 (m, 4 H), 1.93 (dd, J=11.7, 2.4 Hz, 2 H), 1.67 - 1.80 (m, 2 H), 1.53 - 1.66 (m, 1 H), 1.10 - 1.41 (m, 5 H).

[0446]

[0447] 실시예 6의 화합물 D를 상기의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

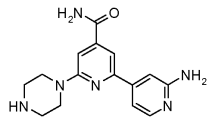
[0448] D. 2'-시클로펜틸아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  367.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.18 (s, 1 H), 8.04 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.05 (dd,  $J=5.3, 1.5$  Hz, 1 H), 6.58 (d,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 4.09 - 4.24 (m, 1 H), 3.52 - 3.65 (m, 4 H), 2.80 - 2.98 (m, 4 H), 1.85 - 1.98 (m, 2 H), 1.63 - 1.78 (m, 2 H), 1.37 - 1.62 (m, 4 H).

[0449]

[0450] E. 2'-아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



[0451]

[0452] 1-메틸피롤리딘-2-온 중 4-[4-카르바모일-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg, 0.249 mmol)의 용액에 3,4-디메톡시벤질아민 (0.188 ml, 1.25 mmol) 및 DIPEA (0.131 ml, 0.747 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5일에 120°C에서 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 정제용 역상 HPLC (길슨(Gilson))로 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 0.182 mmol)을 황색 분말로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  549.3 (M+1).

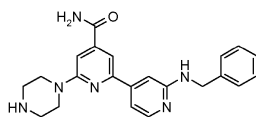
[0453]

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 4-[4-카르바모일-2'-(3,4-디메톡시벤질아미노)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg, 0.182 mmol)의 용액에 티오아니솔 (0.643 ml, 5.47 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (2.3 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔류물을 정제용 역상 HPLC (길슨)로 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 0.024 mmol, 2xTFA 염)을 황색 분말로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):  $\delta$  ppm 3.24 - 3.28 (m, 4 H) 3.86 - 3.93 (m, 4 H) 7.49 (d, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.84 - 7.96 (m, 2 H) 8.06 (d,  $J=6.85$  Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.90 (s, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  299.1 (M+1).

[0454]

[0455] F. 2'-벤질아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



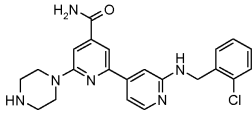
[0456]

[0457] 1-메틸피롤리딘-2-온 (1 mL) 중 4-[4-카르바모일-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (80 mg, 0.199 mmol), 벤질아민 (109  $\mu\text{L}$ , 0.996 mmol) 및 에틸디이소프로필아민 (104  $\mu\text{L}$ , 0.598 mmol)의 용액을 밀폐 튜브에서 3.5일 동안 120°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 증류로 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 역상 HPLC (길슨)로 정제하여 BOC-보호된 중간체 4-[4-카르바모일-2'-[2-(4-히드록시페닐)에틸아미노]-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하고, 이것을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) 중에 바로 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (2 mL, 23.9 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 0°C에서 및 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매 및 과량의 트리플루오로아세트산을 증발시키고, 조 잔류물을 정제용 역상 HPLC (길슨)로 정제하여 표제 화합물 (29 mg, 0.047 mmol, 2xTFA 염)을 황색 동결건조 분말로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD, 298 K):  $\delta$  ppm 3.35 - 3.40 (m, 4 H), 3.97 - 4.01 (m, 4 H), 4.69 (s, 2 H), 7.39 (d,  $J=6.60$  Hz, 1 H), 7.42-7.48 (m, 4 H), 7.51 (s, 1 H), 7.59 (d,  $J=6.85$  Hz, 1 H), 7.80-7.84 (m, 2 H), 7.97 (d,  $J=6.85$ , 1 H). MS (ESI) 389.1 (M+1).

[0458]

[0459] G. 2'-(2-클로로벤질아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



[0460]

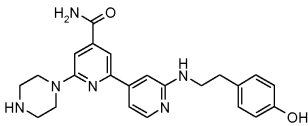
[0461] 1-메틸-피롤리딘-2-온 (1 mL) 중 4-[4-카르바모일-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (80 mg, 0.199 mmol), 2-클로로벤질아민 (174  $\mu$ L, 1.39 mmol) 및 에틸디이소프로필아민 (104  $\mu$ L, 0.598 mmol)의 용액을 밀폐 튜브 내에서 5일 동안 120°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 증류로 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 역상 HPLC (길슨)로 정제하여 BOC-보호된 중간체 4-{4-카르바모일-2'-[2-(4-히드록시-페닐)에틸아미노]-[2,4']비피리디닐-6-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하고, 이것을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 중에 바로 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (2 mL, 23.9 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 0°C에서 및 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매 및 과량의 트리플루오로아세트산을 증발시키고, 조 잔류물을 정제용 역상 HPLC (길슨)로 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 0.015 mmol, 2xTFA 염)을 황색 동결건조 분말로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD, 298 K):

$\delta$  ppm 3.23-3.29 (m, 4 H), 3.83 - 3.90 (m, 4 H), 4.67 (s, 2 H), 7.24-7.31 (m, 2 H), 7.38 - 7.49 (m, 4 H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=6.60 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z* 423.3 (M+1).

[0462]

[0463] H. 2'-[2-(4-히드록시페닐)에틸아미노]-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



[0464]

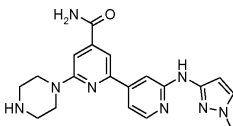
[0465] 1-메틸피롤리딘-2-온 (1 mL) 중 4-[4-카르바모일-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (80 mg, 0.199 mmol), 티라민 (137 mg, 0.996 mmol) 및 에틸디이소프로필아민 (104  $\mu$ L, 0.598 mmol)의 용액을 밀폐 튜브 내에서 2일 동안 120°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 증류로 제거하였다. 조 BOC-보호된 중간체 4-{4-카르바모일-2'-[2-(4-히드록시페닐)에틸아미노]-[2,4']비피리디닐-6-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 중에 바로 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (1.83 mL, 23.9 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 0°C에서 및 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매 및 과량의 트리플루오로아세트산을 증발시키고, 조 잔류물을 정제용 역상 HPLC (길슨)로 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 0.015 mmol, 2xTFA 염)을 황색 동결건조 분말로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298

K):  $\delta$  ppm 2.83 (s, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.89 (s, 4H), 6.71 (d, *J*=3.91 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=4.16 Hz, 2H), 7.48 (bs, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 9.27 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 419.3 (M+1).

[0466]

[0467] I. 2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



[0468]

[0469] NaHMDS (0.5 mL, 0.48 mmol, 1.0M THF)의 용액을 THF (3 mL) 중 3-아미노-1-메틸 피라졸의 용액에 주위 온도에서 첨가한 후에, 4-(4-카르바모일-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (50 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀폐하고, 3시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응물을 iPrOH로 켄칭하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (2→10% MeOH/DCM)로 정제하여 4-(4-카르바모일-2'-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

MS (ESI)  $m/z$  479.3 (M+1).

[0470] 4-(4-카르바모일-2'-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (175 mg, 0.37 mmol) 및 TFA (5 mL)를 25°C에서 2시간 동안 DCM (5 mL) 중에서 교반하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리딘-4-카르복실산 아마이드를 수득하였다.

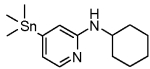
MS (ESI)  $m/z$

379.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 8.94 (br. s., 2 H), 8.20 - 8.37 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.57 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.24 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 3.88 - 3.98 (m, 4 H), 3.85 (s, 3 H), 3.28 (br. s., 4 H).

[0471]

[0472] 실시예 7

[0473] A. 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐피리딘-2-일)아민.



[0474]

[0475] 표제 화합물을 2-플루오로-4-요오도피리딘 (4.0 g, 17.9 mmol) 및 시클로헥실아민 (5.1 mL, 44.8 mmol)으로부터 제조하였다. 2가지 반응 성분을 압력 용기에 밀폐시키고, 3시간 동안 120°C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (10→20→30% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-시클로헥실아미노-4-요오도피리딘 5.1 g을 수득하였다.

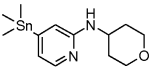
[0476]

톨루엔 (175 mL) 중에 용해시킨 상기 제조된 2-시클로헥실아미노-4-요오도-피리딘 (4.9 g, 16.2 mmol)을 함유한 반응 용기에 Me<sub>3</sub>SnSnMe<sub>3</sub> (7.93 g, 24.2 mmol)을 첨가하였다. 용액을 10분 동안 N<sub>2</sub>로 탈기시키고, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.87 g, 1.6 mmol)를 첨가하고, 반응물을 100°C로 계속 가열하였다. 냉각되면, 반응물을 셀라이트® 상에서 여과하고, 감압하에 농축시키고, EtOAc 및 KF의 포화 수용액 사이에 분배하였다. 분리된 유기상을 NaCl의 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (10→25→30% EtOAc/헥산)로 정제하여 생성물 (3.8 g, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.29 (s, 7.54 H), 0.29 (d, *J*=55.7 Hz, 0.77 H), 0.29 (d, *J*=53.3 Hz, 0.69 H), 1.14 - 1.31 (m, 3 H), 1.35 - 1.50 (m, 2 H), 1.60 - 1.66 (m, 1 H), 1.71 - 1.80 (m, 2 H), 1.99 - 2.09 (m, 2 H), 3.55 - 3.68 (m, 1 H), 4.25 - 4.34 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 6.45 (s, 0.84 H), 6.45 (d, *J*=49.6 Hz, 0.16 Hz), 6.61 (d, *J*=4.8 Hz, 0.84 H), 6.61 (dd, *J*=39.8, 4.8 Hz, 0.16 H), 7.96 - 8.03 (m, 1 H).

[0477]

[0478] B. (테트라히드로피란-4-일)-(4-트리메틸스탄나닐피리딘-2-일)아민.



[0479]

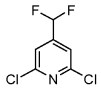
[0480] 표제 화합물을 4-아미노테트라히드로피란으로부터 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐피리딘-2-일)아민 실시예 7A 과 유사하게 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.23 (d, *J*=56.6 Hz, 0.8 H), 0.23 (s, 7.5 H), 0.23 (d, *J*=54.1 Hz, 0.7 H), 1.32 - 1.44 (m, 2 H), 1.83 (dd, *J*=12.6, 2.5 Hz, 2 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 3.81 - 3.87 (m, 2 H), 3.87 - 3.95 (m, 1 H), 6.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 6.45 - 6.55 (m, 0.15 H), 6.51 (dd, *J*=4.8, 0.8 Hz, 0.85 H), 6.45 - 6.64 (m, 0.08 H), 6.57 (t, *J*=0.8 Hz, 0.85 H), 6.45 - 6.64 (m, 0.07 H), 7.81 - 7.88 (m, 0.08 H), 7.84 (dd, *J*=4.8, 0.8 Hz, 0.85 H), 7.81 - 7.88 (m, 0.07 H).

[0481]

[0482] C. 2,6-디클로로-4-디플루오로메틸피리딘.



[0483]

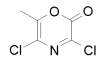
[0484]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (34 mL) 중 시판되는 2,6-디클로로피리딘-4-카르브알데히드 (0.3 g, 1.7 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  분위기하에  $-78^\circ\text{C}$ 에서 DAST (0.67 mL, 5.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 교반하고, 냉수에 부었다. 분리된 수성층을 신선한  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (10% EtOAc/헵탄)로 정제하여 오렌지색 오일을 수득하였다:

[0485]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.60 (t,  $J=55.1\text{Hz}$ , 1 H), 7.40 (s, 2 H).

[0486]

D. 3,5-디클로로-6-메틸-[1,4]옥사진-2-온.



[0487]

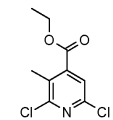
[0488] 3구 둥근 바닥 플라스크 내 질소 하에 톨루엔 (303 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (179 g, 1.41 mol)의  $0^\circ\text{C}$  용액에 톨루엔 (118 mL) 중 DL - 락토니트릴 (25.0 g, 352 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 50분 동안 교반한 후에,  $70^\circ\text{C}$  오일 배스에 넣고, 이것을 약  $95^\circ\text{C}$ 로 가온시켰다. 반응이 발열의 경향이 있으므로, 트리에틸아민 히드로클로라이드 (16.8 g, 176 mmol)를 매우 조심스럽게 첨가하였다. 첨가 후에, 반응물을  $100^\circ\text{C}$ 에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를  $60^\circ\text{C}$  수조 상에서 회전 증발로 제거하였다. 디에틸 에테르 (약 2 L)를 사용하여 목적 생성물 및 오염물을 조 고체로부터 추출하였다. 추가의 디에틸 에테르 (2 L)를 사용하여 거의 순수한 목적 생성물을 고체로부터 추출하였다. 2개의 용액을 회전 증발에 의해 개별적으로 건조상태로 농축시켰다. 황색 고체가 형성될 때까지 오염된 생성물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 이것을 질은 적색 오일을 경사분리하여 단리하였다. 이 황색 고체를 제2 에테르 추출로부터 얻어진 것과 합하였다 (45.5 g, 253 mmol, 72%).

[0489]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.30 (s, 3 H).

[0490]

E. 2,6-디클로로-3-메틸-이소니코틴산 에틸 에스테르.



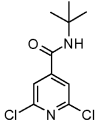
[0491]

[0492] 톨루엔 (135 mL) 중 3,5-디클로로-6-메틸-[1,4]옥사진-2-온 (45.5 g, 253 mmol) 및 에틸 프로피올레이트 (74.4 g, 758 mmol)의 혼합물을 질소 하에  $80^\circ\text{C}$ 에서 23시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 잔류물을 헥산 (400 mL)으로 처리하고, 다소 흐린 용액을 목적하지 않은 불순물을 함유한 질은 적색 잔류물로부터 경사분리하였다. 헥산을 회전 증발로 제거하였다. 이어서, 조 물질을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 조 오일이 고체화될 때까지 플라스크를 가끔 교류시켰다. 이어서, 고체를 소량의 헵탄으로 세척하였다. 냉각된 여과액을 다시 여과하여, 목적하지 않은 위치이성질체 (16 g)인 추가의 황색 고체를 제거하였다. 이어서, 여과액을 회전 증발로 건조상태로 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피 (9:1 헵탄/디클로로메탄)로 정제하여 투명한 액체를 수득하고, 이것을 정치시켜 고체화시켰다 (15.4 g, 65.8 mmol, 26%).

[0493]

MS(ESI)  $m/z$  234.16 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.55 (s, 1 H), 4.39 (q,  $J=7.07\text{Hz}$ , 2 H), 2.53 (s, 3 H), 1.39 (t,  $J=7.14\text{Hz}$ , 3 H).

[0494] F. N-tert-부틸-2,6-디클로로이소니코틴아미드.



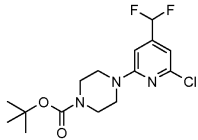
[0495]

[0496] 톨루엔 (48 mL)에 0°C에서 Me<sub>3</sub>Al의 용액 (헥산 중 2.0 M, 19 mL, 38.8 mmol)을 첨가한 한 다음, tert-부틸아민 (4.1 mL, 38.8 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온시킨 후에, 2,6-디클로로-4-메톡시카르보닐피리딘 (1.0 g, 4.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 110°C로 가열하고, 0°C로 냉각시키고, 1 N HCl을 서서히 첨가하여 킨칭하였다. 1 N NaOH 30 mL를 첨가한 후에, 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (5→30% EtOAc/헥탄)로 정제하여 1.1 g (93%)을 백색 고체로서 수득하였다:

[0497] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.46 (s, 9 H), 5.83 (s, 1 H), 7.51 (s, 2 H).

[0498] 실시예 8

[0499] A. 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



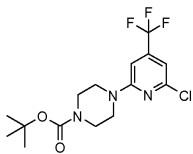
[0500]

[0501] 디옥산 (3 mL) 중 2,6-디클로로-4-디플루오로메틸피리딘 (0.1 g, 0.5 mmol), 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.94 g, 0.5 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.28 mL, 2.0 mmol)의 용액을 밀폐 튜브 내 90°C에서 48시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (10→30% EtOAc/헥탄)로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

[0502] 1.48 (s, 9 H), 3.49 - 3.63 (m, 8 H), 6.47 (t, J=55.7 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H).

[0503] B. 4-(6-클로로-4-트리플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



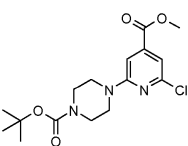
[0504]

[0505] 시판되는 2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸피리딘으로부터 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조에 대해 상기 기술된 방법과 유사하게 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

[0506] CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.49 (s, 9 H), 3.51 - 3.64 (m, 8 H), 6.64 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H).

[0507] C. 4-(6-클로로-4-메톡시카르보닐-피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0508]

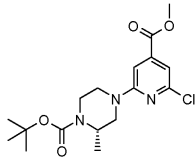
[0509] 표제 화합물을 시판되는 2,6-디클로로-4-메톡시카르보닐 피리딘으로부터 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조에 대해 상기 기술된 방법과 유사하게 제조하였다.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 3.50 - 3.57 (m, 4 H), 3.57 - 3.64 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 7.07 (d, J=0.9 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=0.9 Hz, 2 H).

[0510]

[0511] D. (S)-4-(6-클로로-4-메톡시카르보닐피리딘-2-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



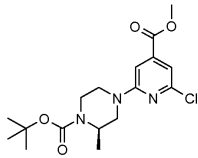
[0512]

[0513] 표제 화합물을 시판되는 2,6-디클로로-4-메톡시카르보닐 피리딘으로부터 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조에 대해 상기 기술된 방법과 유사하게 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.17 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 3.01 - 3.11 (m, 1 H), 3.20 - 3.35 (m, 2 H), 3.89 - 4.03 (m, 5 H), 4.10 - 4.18 (m, 1 H), 4.27 - 4.38 (m, 1 H), 7.04 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=0.9 Hz, 1 H).

[0514]

[0515] E. (R)-4-(6-클로로-4-메톡시카르보닐피리딘-2-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



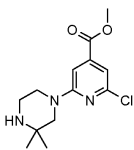
[0516]

[0517] 표제 화합물을 시판되는 2,6-디클로로-4-메톡시카르보닐 피리딘으로부터 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조에 대해 상기 기술된 방법과 유사하게 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 2 H), 3.86 - 3.95 (m, 4 H), 4.06 - 4.21 (m, 2 H), 4.27 - 4.35 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H).

[0518]

[0519] F. 2-클로로-6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코틴산 메틸 에스테르.



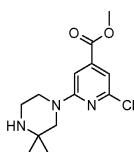
[0520]

[0521] 표제 화합물을 시판되는 2,6-디클로로-4-메톡시카르보닐 피리딘으로부터 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조에 대해 상기 기술된 방법과 유사하게 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.17 (s, 6 H), 2.98 - 3.04 (m, 2 H), 3.35 (s, 2 H), 3.53 - 3.59 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 7.05 (s, 2 H).

[0522]

[0523] G. 7-(6-클로로-4-메톡시카르보닐피리딘-2-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄.



[0524]

[0525] 표제 화합물을 시판되는 2,6-디클로로-4-메톡시카르보닐 피리딘으로부터 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-

2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조에 대해 상기 기술된 방법과 유사하게 제조하였다.

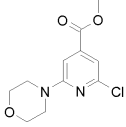
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.60 - 0.68 (m, 4 H), 3.03 - 3.08 (m, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 3.55 - 3.59 (m, 2 H), 7.01 - 7.03 (m, 1 H), 7.06 - 7.09 (m, 1 H).

[0526]

[0527]

H. 2-클로로-6-모르폴린-4-일-이소니코틴산 메틸 에스테르.



[0528]

[0529]

표제 화합물을 시판되는 2,6-디클로로-4-메톡시카르보닐 피리딘으로부터 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조에 대해 상기 기술된 방법과 유사하게 제조하였다.

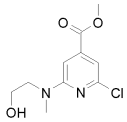
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.55 - 3.60 (m, 4 H), 3.77 - 3.82 (m, 4 H), 3.92 (s, 3 H), 7.07 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=0.9 Hz, 1 H).

[0530]

[0531]

I. 2-클로로-6-[(2-히드록시에틸)메틸아미노]이소니코틴산 메틸 에스테르.



[0532]

[0533]

표제 화합물을 시판되는 2,6-디클로로-4-메톡시카르보닐 피리딘으로부터 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조에 대해 상기 기술된 방법과 유사하게 제조하였다.

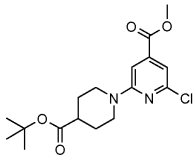
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.77 - 2.85 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 3.73 - 3.79 (m, 2 H), 3.85 - 3.90 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 7.00 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=1.0 Hz, 1 H).

[0534]

[0535]

J. 6'-클로로-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4,4'-디카르복실산 4-tert-부틸 에스테르 4'-메틸 에스테르.



[0536]

[0537]

표제 화합물을 시판되는 2,6-디클로로-4-메톡시카르보닐 피리딘으로부터 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조에 대해 상기 기술된 방법과 유사하게 제조하였다.

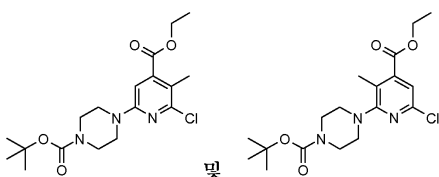
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

MeOD) δ ppm 1.45 (s, 9 H), 1.56 - 1.69 (m, 2 H), 1.88 - 2.01 (m, 2 H), 2.47 - 2.57 (m, 1 H), 3.00 - 3.10 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.21 - 4.29 (m, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H).

[0538]

[0539]

K. 4-(6-클로로-4-에톡시카르보닐-5-메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 4-(6-클로로-4-에톡시카르보닐-3-메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0540]

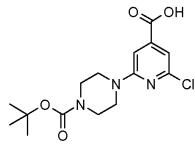
[0541] 표제 화합물을 상기 2,6-디클로로-3-메틸이소니코틴산 에틸 에스테르 및 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조에 대해 상기 기술된 방법과 유사하게 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 2.39 (s, 3 H), 3.10 - 3.14 (m, 2.5 H), 3.48 - 3.60 (m, 5.5 H), 4.32 - 4.42 (m, 2 H), 6.82 (s, 0.35 H), 7.28 (s, 0.65 H).

[0542]

[0543] 실시예 9

[0544] A. 4-(4-카르복시-6-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0545]

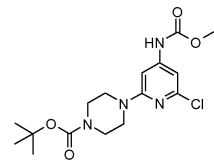
[0546] THF (200 mL) 및 물 (100 mL) 중 상기에서 제조된 4-(6-클로로-4-메톡시카르보닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (8 g, 22.5 mmol), LiOH·H<sub>2</sub>O (1.9 g, 45.1 mmol)를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. THF를 감압하에 제거하고, 잔류물의 pH를 진한 수성 HCl을 사용하여 4로 조정하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 단리하고, 진공하에 건조시켜 표제의 산을 백색 고체로서 수득하였다.

[0547]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.46 (s, 9 H), 3.48 - 3.65 (m, 8 H), 7.08 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H).

[0548]

B. 4-(6-클로로-4-메톡시카르보닐아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



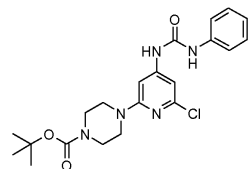
[0549]

[0550] 톨루엔 (70 mL) 중 상기에서 제조된 4-(4-카르복시-6-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 2.9 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (1.7 mL, 4.1 mmol)의 용액에 DPPA (2.5 mL, 11.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 및 환류에서 30분 동안 교반하였다. 냉각된 반응물에 MeOH (10 mL)를 첨가한 후에, 3시간 동안 100°C로 재가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 감압하에 ½ 부피로 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압하에 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (20→60% EtOAc/헵탄)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.47 (s, 9 H), 3.45 - 3.56 (m, 9 H), 3.75 (s, 3 H), 6.78 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=1.4 Hz, 1 H).

[0551]

[0552] C. 4-[6-클로로-4-(3-페닐우레이도)피리딘-2-일]피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0553]

[0554] 상기 4-(6-클로로-4-메톡시카르보닐아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조와 유사하게, 상기에서 제조된 4-(4-카르복시-6-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 유래된 이소시아네이트를 아닐린으로 트랩핑하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

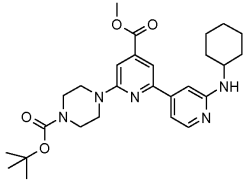
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

ppm 1.48 (s, 9 H), 3.50 (s, 8 H), 6.43 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.74 (br. s., 1 H), 6.86 (br. s., 1 H), 6.94 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 4 H).

[0555]

[0556] 실시예 10

[0557] A. 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 .



[0558]

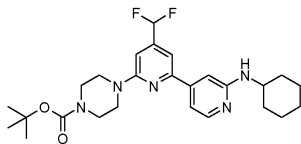
[0559] 디옥산 (100 mL) 중 4-(6-클로로-4-메톡시카르보닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.03 g, 2.88 mmol), 시클로헥실-(4-트리메틸스탠나닐-피리딘-2-일)-아민 (1.17 g, 3.46 mmol) 및 세슘 플루오라이드 (1.01 g, 6.63 mmol)의 아르곤-탈기된 혼합물에 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.118 g, 0.231 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 실온 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 건고상태로 농축시켰다. 여과액 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (디클로로메탄, 이어서 98:2 디클로로메탄/메탄올)로 정제하였다. 목적 생성물 및 오염물을 함유한 분획을 회전 증발로 건고상태로 농축시킨 후에, 석유 에테르 및 매우 소량의 디에틸 에테르 (용매 혼합물의 10 mL 미만)의 혼합물로 처리하였다. 황색 분말을 여과에 의해 단리하였다. 절차를 여과액에 대해서도 반복하고, 건고상태로 농축시킨 후에 추가의 황색 분말을 수득하였다 (1.12 g, 2.25 mmol, 78%).

MS(ESI) m/z 496.26 (M+1). <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.03 (d, J=5.30 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=0.76 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=0.76 Hz, 1 H), 7.19 - 7.15 (m, 1 H), 7.03 (dd, J=5.43, 1.64 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.80 - 3.70 (m, 1 H), 3.66 (dd, J=6.44, 4.17 Hz, 4 H), 3.48 (dd, J=6.44, 3.16 Hz, 4 H), 1.97 - 1.88 (m, 2 H), 1.77 - 1.67 (m, 2 H), 1.63 - 1.55 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.40 - 1.26 (m, 2 H), 1.26 - 1.13 (m, 3 H).

[0560]

[0561] B. 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리딘-4-디플루오로메탄.



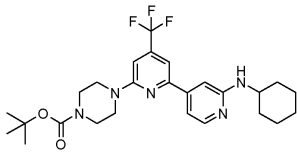
[0562]

[0563] 디옥산 (4 mL) 중 4-(6-클로로-4-디플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.06 g, 0.17 mmol), 시클로헥실-(4-트리메틸스탠나닐피리딘-2-일)아민 (0.065 g, 0.19 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub>로 탈기시켰다. CsF (0.059 g, 0.39 mmol) 및 Pd(P(t-Bu)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 첨가하였다. 반응물을 N<sub>2</sub> 분위기하에 5시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하고, 신선한 디옥산으로 세정하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (10-50% EtOAc/헵탄)로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.18 - 1.32 (m, 2 H), 1.36 - 1.53 (m, 11 H), 1.59 - 1.71 (m, 2 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 2.05 - 2.14 (m, 2 H), 3.53 - 3.73 (m, 9 H), 4.50 - 4.58 (m, 1 H), 6.59 (t, J=56.0 Hz, 1 H), 6.71 - 6.77 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.07 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 8.14 (d, J=5.3 Hz, 1 H).

[0564]

[0565] C. 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-트리플루오로메탄.



[0566]

[0567] 표제 화합물을 4-(6-클로로-4-트리플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐피리딘-2-일)아민으로부터 상기 요약된 스틸 커플링 방법과 유사하게 제조하였다.

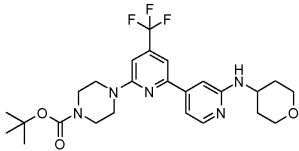
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ ppm 1.17 - 1.32 (m, 3 H), 1.38 - 1.52 (m, 11 H), 1.61 - 1.71 (m, 1 H), 1.73 - 1.84 (m, 2 H), 2.05 - 2.13 (m, 2 H), 3.55 - 3.74 (m, 9 H), 4.53 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.06 (dd, J=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 8.15 (d, J=5.3 Hz, 1 H).

[0568]

[0569] D.

6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-(4"-테트라히드로피라닐)-[2,4']비피리디닐-4-트리플루오로메탄.



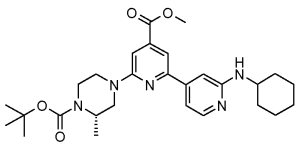
[0570]

[0571] 표제 화합물을 4-(6-클로로-4-트리플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 (테트라히드로피라-4-일)-(4-트리메틸스탄나닐피리딘-2-일)아민으로부터 상기 요약된 스틸 커플링 방법과 유사하게 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.50 (s, 9 H), 1.52 - 1.61 (m, 2 H), 2.05 - 2.13 (m, 2 H), 3.56 - 3.63 (m, 6 H), 3.66 - 3.72 (m, 4 H), 3.97 - 4.06 (m, 3 H), 4.42 - 4.49 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.11 (dd, J=5.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 8.18 (d, J=5.4 Hz, 1 H).

[0572]

[0573] E. 6-((S)-4-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.



[0574]

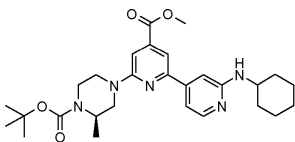
[0575] 표제 화합물을 (S)-4-(6-클로로-4-메톡시카르보닐피리딘-2-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 상기 요약된 스틸 커플링 방법과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI) m/z 510.4 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.19 -

1.23 (m, 4 H) 1.35 - 1.53 (m, 12 H) 1.61 - 1.71 (m, 2 H) 1.72 - 1.85 (m, 2 H) 2.05 - 2.15 (m, 2 H) 3.04 - 3.15 (m, 1 H) 3.23 - 3.36 (m, 2 H) 3.60 - 3.73 (m, 1 H) 3.94 - 4.02 (m, 4 H) 4.15 - 4.22 (m, 1 H) 4.27 - 4.42 (m, 2 H) 4.52 - 4.57 (m, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.11 (dd, J=5.31, 1.26 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 8.15 (d, J=5.31 Hz, 1 H).

[0576]

[0577] F. 6-((R)-4-tert-부톡시카르보닐-3-메틸피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.



[0578]

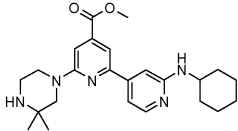
[0579] 표제 화합물을 (R)-4-(6-클로로-4-메톡시카르보닐피리딘-2-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 상기 요약된 스틸 커플링 방법과 유사하게 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.22 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.36 - 1.61 (m, 13 H), 1.61 - 1.70 (m, 3 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 2.05 - 2.14 (m, 2 H), 3.05 - 3.14 (m, 1 H), 3.23 - 3.36 (m, 2 H), 3.62 - 3.73 (m, 1 H), 3.93 - 4.02 (m, 4 H), 4.15 - 4.21 (m, 1 H), 4.26 - 4.42 (m, 2 H), 4.48 - 4.54 (m, 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.15 (d, J=5.3 Hz, 1 H).

[0580]

[0581] 실시예 11

[0582] A. 6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르.



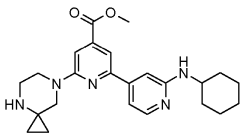
[0583]

[0584] 표제 화합물을 2-클로로-6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코틴산 메틸 에스테르로부터 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리딘-4-디플루오로메탄의 제조에 대해 상기 요약된 방법과 유사한 스틸 커플링에 의해 제조하였다. 톨루엔 (5 mL) 중 2-클로로-6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코틴산 메틸 에스테르 (70 mg, 0.25 mmol) 및 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐피리딘-2-일)아민 (100 mg, 0.3 mmol)을 N<sub>2</sub>로 탈기시킨 후에, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (18 mg, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 감압하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (2→4% MeOH/NH<sub>4</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 - 1.33 (m, 9 H), 1.38 - 1.52 (m, 2 H), 1.63 - 1.72 (m, 1 H), 1.75 - 1.84 (m, 2 H), 1.99 - 2.09 (m, 2 H), 2.96 - 3.03 (m, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 3.61 - 3.71 (m, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 7.08 (dd, J=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.18 - 7.21 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.97 (d, J=5.7 Hz, 1 H).

[0585]

[0586] B. 2'-시클로헥실아미노-6-(4,7-디아자스피로[2.5]옥트-7-일)-[2,4']비피리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르.



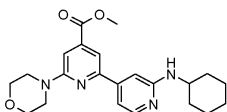
[0587]

[0588] 표제 화합물을 7-(6-클로로-4-메톡시카르보닐피리딘-2-일)-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄으로부터 상기 요약된 스틸 커플링 방법과 유사하게 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.22 - 1.49 (m, 8 H), 1.60 - 1.85 (m, 4 H), 2.05 - 2.12 (m, 2 H), 3.09 - 3.14 (m, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.58 - 3.71 (m, 3 H), 3.88 - 3.99 (m, 4 H), 7.07 (s, 1 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 7.20 - 7.23 (m, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H), 8.07 (d, J=5.6 Hz, 1 H)

[0589]

[0590] C. 2'-시클로헥실아미노-6-모르폴린-4-일-[2,4']비피리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르.



[0591]

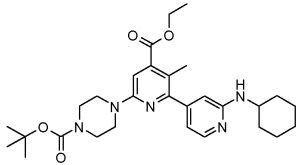
[0592] 표제 화합물을 2-클로로-6-모르폴린-4-일-이소니코틴산 메틸 에스테르로부터 상기 요약된 스틸 커플링 방법과 유사하게 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.18 - 1.34 (m, 2 H), 1.36 - 1.50 (m, 3 H), 1.62 - 1.70 (m, 1 H), 1.73 - 1.82 (m, 2 H), 2.04 - 2.13 (m, 2 H), 3.62 - 3.70 (m, 5 H), 3.83 - 3.89 (m, 4 H), 3.96 (s, 3 H), 4.49 - 4.55 (m, 1 H), 7.00 - 7.02 (m, 1 H), 7.11 (dd, J=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J=5.3, 0.6 Hz, 1 H).

[0593]

[0594]

D. 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-3-메틸-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 에틸 에스테르.



[0595]

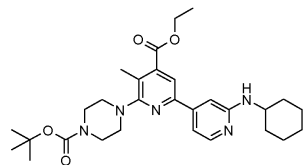
[0596]

표제 화합물을 4-(6-클로로-4-에톡시카르보닐-5-메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 4-(6-클로로-4-에톡시카르보닐-3-메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 혼합물로부터 상기 요약된 방법을 이용하여 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐피리딘-2-일)아민에 대한 스틸 커플링과 유사하게 제조하였다. 위치이성질체를 HPLC로 분리하여 표제 화합물을 제1 용리 이성질체로서 수득하였다.

[0597]

[0598]

E. 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-5-메틸-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 에틸 에스테르.



[0599]

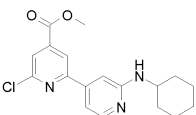
[0600]

표제 화합물을 4-(6-클로로-4-에톡시카르보닐-5-메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 4-(6-클로로-4-에톡시카르보닐-3-메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 혼합물로부터 상기 요약된 방법을 이용하여 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐피리딘-2-일)아민에 대한 스틸 커플링과 유사하게 제조하였다. 위치이성질체를 HPLC로 분리하여 표제 화합물을 제2 용리 이성질체로서 수득하였다.

[0601]

[0602]

F. 6-클로로-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.



[0603]

[0604]

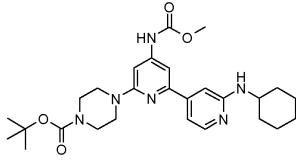
표제 화합물을 2,6-디클로로이소니코틴산 메틸 에스테르 및 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐피리딘-2-일)아민으로부터 상기 요약된 스틸 커플링 방법과 유사하게 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.17 - 1.32 (m, 2 H), 1.38 - 1.52 (m, 3 H), 1.60 - 1.70 (m, 1 H), 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 2.02 - 2.11 (m, 2 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.58 - 4.68 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.05 - 7.10 (m, 1 H), 7.87 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 8.16 - 8.21 (m, 2 H).

[0605]

[0606]

G. 4-(2'-시클로헥실아미노-4-메톡시카르보닐아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0607]

[0608]

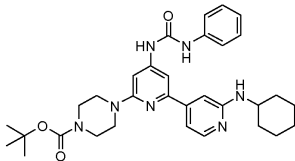
표제 화합물을 4-(6-클로로-4-메톡시카르보닐아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐피리딘-2-일)아민으로부터 상기 요약된 스틸 커플링 방법과 유사하게 제조하였다.

[0609]

[0610]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.19 - 1.32 (m, 3 H), 1.36 - 1.46 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.61 - 1.69 (m, 1 H), 1.72 - 1.81 (m, 2 H), 2.05 - 2.13 (m, 2 H), 3.52 - 3.68 (m, 9 H), 3.81 (s, 3 H), 4.54 (br. s., 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.92 - 7.04 (m, 4 H), 8.11 (d, J=5.6 Hz, 1 H).

H. 4-[2'-시클로헥실아미노-4-(3-페닐우레이도)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0611]

[0612]

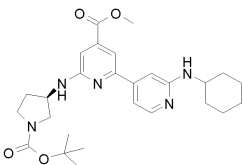
표제 화합물을 4-[6-클로로-4-(3-페닐우레이도)피리딘-2-일]피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐피리딘-2-일)아민으로부터 상기 요약된 스틸 커플링 방법과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) *m/z* 572.2 (M+1).

[0613]

실시예 12

[0614]

A. 6-((R)-1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-3-일아미노)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.



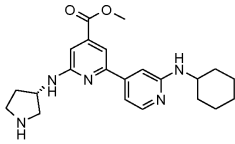
[0615]

[0616]

톨루엔 (2 mL) 중 6-클로로-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (120 mg, 0.35 mmol), (R)-3-아미노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (65 mg, 0.35 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 mg, 0.032 mmol), BINAP (30 mg, 0.048 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (140 mg, 0.42 mmol)를 밀폐 튜브 내 N<sub>2</sub> 분위기하에 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하고, EtOAc로 세정하였다. 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (10→60% EtOAc/헵탄)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 496.2 (M+1).



[0617] B. 2'-시클로헥실아미노-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.



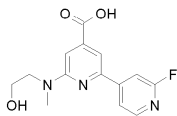
[0618]

[0619] 상기 커플링과 유사하게, 6-클로로-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (120 mg, 0.35 mmol)를 (S)-3-아미노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르와 반응시켰다. 이 경우에, 커플링 생성물은 상응하는 카르복실산으로의 에스테르의 가수분해를 경험하는 것으로 관찰되었다. 냉각시킨 후, 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하고, MeOH로 세정하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 물 (1 N HCl을 사용하여 pH 3으로 조정함) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 10:1 혼합물 사이에 분배하였다. 분리된 유기상을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH로 연화처리하였다. MeOH 가용성 부분을 여과에 의해 단리하고, 재농축시켰다. 잔류물을 수성 암모니아 중 CH<sub>3</sub>CN의 혼합물로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여 6-((S)-1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-3-일아미노)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산을 수득하였다.

[0620] 목적 메틸 에스테르는 상기 산의 피셔(Fisher) 에스테르화에 의해 생성되었다. 아세틸 클로라이드 (0.25 mL)를 실온에서 MeOH (25 mL)에 첨가하였다. 5분 후에, 상기 카르복실산 생성물을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 표제 화합물을 HCl 염으로서 농축시켰다. MS (ESI) m/z 396.2 (M+1).

[0621] 실시예 13

[0622] A. 2'-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)메틸아미노]-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산



[0623]

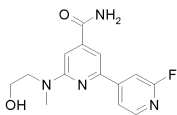
[0624] 상기에서 제조된 2-클로로-6-[(2-히드록시에틸)메틸아미노]이소니코틴산 메틸 에스테르 (150 mg, 0.61 mmol), 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 수용액 (1.5 mL) 및 n-부탄올 (8 mL)을 마이크로파 바이알에 넣고, N<sub>2</sub>로 탈기시켰다. 2-플루오로피리디닐-4-보론산 (260 mg, 1.8 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (64 mg, 0.09 mmol)를 첨가하고, 반응물을 마이크로파 하에 30분 동안 145°C로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 이어서 5% MeOH/1% NH<sub>4</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm

3.13 (s, 3 H), 3.52 - 3.70 (m, 4 H), 4.72 (br. s., 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.92 - 7.95 (m, 1 H), 8.29 (d, J=5.3 Hz, 1 H).

[0625]

[0626] B. 2'-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)메틸아미노]-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



[0627]

[0628] 상기에서 제조된 2'-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)메틸아미노]-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 (50 mg, 0.17 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (90 mg, 1.7 mmol), HATU (130 mg, 0.34 mmol) 및 i-Pr<sub>2</sub>EtNH (35 μL, 0.2 mmol)를 실온에서 DMF (2 mL) 중에서 교반하였다. 완료 시, 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하고, NaCl의 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 표제 아마이드를 수득하였다.

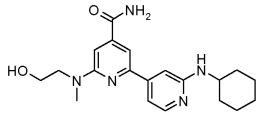
[0629]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.24 (s, 3 H), 3.34 (s, 1 H), 3.79 - 3.85 (m, 4 H), 7.16 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1 H).

[0630]

C. 2'-시클로헥실아미노-6-[(2-히드록시에틸)메틸아미노]-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.

[0631]



[0632]

2'-플루오로-6-[(2-히드록시에틸)메틸아미노]-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드 (110 mg, 0.31 mmol) 및 시클로헥실아민 (2 mL)을 밀폐 튜브에 넣고, 48시간 동안 120°C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 묽은 수성 암모니아 중 10→100% CH<sub>3</sub>CN로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여 희백색 고체를 수득하였다.

[0633]

MS (ESI) *m/z* 370.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.20 - 1.33 (m, 3 H), 1.39 - 1.52 (m, 2 H), 1.63 - 1.73 (m, 1 H), 1.75 - 1.85 (m, 2 H), 2.04 (s, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 3.62 - 3.71 (m, 1 H), 3.82 (s, 4 H), 7.06 - 7.08 (m, 1 H), 7.13 (dd, J=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.20 - 7.22 (m, 1 H), 7.46 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J=5.6, 0.5 Hz, 1 H).

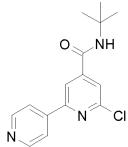
[0634]

실시예 14

[0635]

A. 6-클로로-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 tert-부틸아מיד.

[0636]



[0637]

상기에서 제조된 N-tert-부틸-2,6-디클로로이소니코틴아מיד (110 mg, 0.4 mmol), 4-피리딜보론산 (50 mg, 0.4 mmol), 톨루엔/EtOH의 10:1 용액 (2 mL) 및 물 중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 1 M 용액 (0.3 mL)을 용기에 넣고, N<sub>2</sub>로 탈기시켰다. 촉매 Pd(dppb)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mg, 0.04 mmol)를 첨가하고, 밀폐된 반응 용기를 100°C에서 계속 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc로 세척하고, 생성된 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (20→60% EtOAc/헵탄)로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

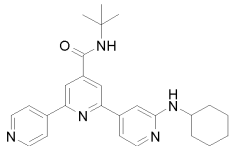
[0638]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 7.74 - 7.81 (m, 1 H), 8.10 - 8.15 (m, 2 H), 8.25 - 8.29 (m, 1 H), 8.66 - 8.72 (m, 2 H).

[0639]

B. 2-시클로헥실아미노-[4,2';6',4'']터피리딘-4'-카르복실산 tert-부틸아מיד

[0640]



[0641]

표제 화합물을 상기의 6-클로로-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 tert-부틸아מיד 및 시클로헥실-(4-트리메틸스 탄나닐피리딘-2-일)아민으로부터 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-디플루오로메탄의 제조에 요약된 방법에 따라 제조하였다.

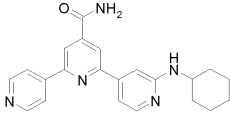
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.21 -

1.34 (m, 2 H), 1.41 - 1.50 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 1.62 - 1.72 (m, 2 H), 1.74 - 1.84 (m, 2 H), 2.07 - 2.15 (m, 2 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 4.57 - 4.63 (m, 1 H), 6.06 (br. s., 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.18 - 7.21 (m, 1 H), 7.97 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.02 - 8.07 (m, 3 H), 8.22 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.75 - 8.81 (m, 2 H).

[0642]

[0643]

C. 2-시클로헥실아미노-[4,2';6',4'']터피리딘-4'-카르복실산 아마이드



[0644]

[0645]

상기에서 제조된 2-시클로헥실아미노-[4,2';6',4'']터피리딘-4'-카르복실산 tert-부틸아미드 (73 mg, 0.17 mmol) 및 TFA (5 mL)를 120°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중 7 N NH<sub>3</sub> 중에 용해시키고, 감압하에 재농축시켰다. 잔류물을 묽은 수성 암모니아 중 10→100% CH<sub>3</sub>CN을 사용하는 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ESI)

*m/z* 374.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.12 - 1.43 (m, 5 H), 1.55 - 1.66 (m, 1 H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 1.89 - 2.01 (m, 2 H), 3.74 - 3.85 (m, 1 H), 6.61 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.12 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.21 - 8.23 (m, 2 H), 8.33 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.50 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.77 - 8.80 (m, 2 H).

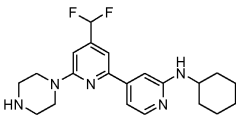
[0646]

[0647]

실시예 15

[0648]

A. 시클로헥실-(4-디플루오로메틸-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



[0649]

[0650]

TLC가 출발 물질의 소비가 완료되었음을 나타낼 때까지 TFA를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-디플루오로메탄 (110 mg, 0.23 mmol)의 용액에 적가하였다. MeOH 중 NH<sub>3</sub>의 3 N 용액을 첨가하고, 반응물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다:

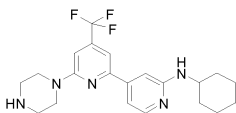
MS (ESI) *m/z*

388.2(M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.19 - 1.33 (m, 3 H), 1.37 - 1.53 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H), 1.75 - 1.85 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.92 - 3.00 (m, 4 H), 3.62 - 3.73 (m, 5 H), 6.74 (t, J=55.8 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.09 (dd, J=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.96 (dd, J=5.6, 0.76 Hz, 1 H).

[0651]

[0652]

B. 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-4-트리플루오로메틸-[2,4']비피리디닐-2'-일)아민.



[0653]

[0654]

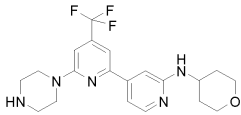
표제 화합물을 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-트리플루오로메탄의 TFA 탈보호에 의해 제조하였다.

MS

(ESI) *m/z* 406.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.19 - 1.33 (m, 3 H), 1.38 - 1.51 (m, 2 H), 1.63 - 1.72 (m, 1 H), 1.74 - 1.84 (d, 2 H), 1.99 - 2.08 (m, 2 H), 2.94 - 2.99 (m, 4 H), 3.68 - 3.73 (m, 5 H), 7.02 (s, 1 H), 7.09 (dd, J=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.18 - 7.20 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.98 (dd, J=5.6, 0.8 Hz, 1 H).

[0655]

[0656] C. (6-피페라진-1-일-4-트리플루오로메틸-[2,4']비피리디닐-2'-일)-(테트라히드로피란-4-일)-아민.

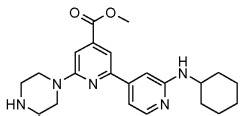


[0657]

[0658] 표제 화합물을 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-(4"-테트라히드로피라닐)-[2,4']비피리디닐-4-트리플루오로메탄의 TFA 탈보호에 의해 제조하였다.

[0659]

[0660] D. 2'-시클로헥실아미노-6-((S)-3-메틸피페라진-1-일)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.

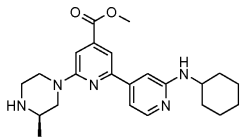


[0661]

[0662] 표제 화합물을 6-((S)-4-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르의 TFA 탈보호에 의해 제조하였다.

[0663]

E. 2'-시클로헥실아미노-6-((R)-3-메틸피페라진-1-일)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.

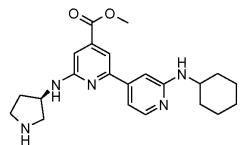


[0664]

[0665] 표제 화합물을 6-((R)-4-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르의 TFA 탈보호에 의해 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  410.2 (M+1).

[0666]

F. 2'-시클로헥실아미노-6-((R)-피롤리딘-3-일아미노)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.

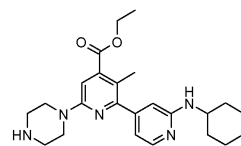


[0667]

[0668] 표제 화합물을 6-((R)-1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-3-일아미노)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르의 TFA 탈보호에 의해 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  396.2 (M+1).

[0669]

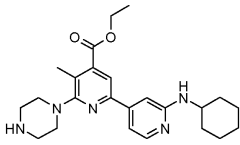
G. 6-(피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-3-메틸-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 에틸 에스테르.



[0670]

[0671] 표제 화합물을 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-3-메틸-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 에틸 에스테르의 TFA 탈보호에 의해 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  424.2 (M+1).

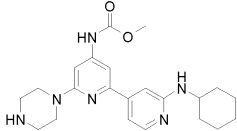
[0672] H. 6-(피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-5-메틸-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 에틸 에스테르.



[0673]

[0674] 표제 화합물을 6-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-5-메틸-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 에틸 에스테르의 TFA 탈보호에 의해 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  424.2 (M+1).

[0675] I. (2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-카르복산 메틸 에스테르.



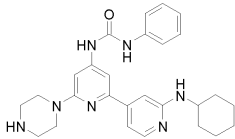
[0676]

[0677] 표제 화합물을 4-(2'-시클로헥실아미노-4-메톡시카르보닐아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 TFA 탈보호에 의해 제조하였다.

MS (ESI)  $m/z$  411.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.16 - 1.31 (m, 3 H), 1.36 - 1.48 (m, 2 H), 1.60 - 1.69 (m, 1 H), 1.70 - 1.81 (m, 2 H), 2.08 (dd,  $J=14.3, 4.4$  Hz, 2 H), 2.97 - 3.03 (m, 4 H), 3.58 - 3.64 (m, 4 H), 3.64 - 3.71 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.47 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.94 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 7.03 (dd,  $J=5.3, 1.5$  Hz, 1 H), 8.11 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H).

[0678]

[0679] J. 1-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-3-페닐우레아.



[0680]

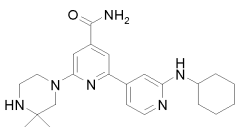
[0681] 표제 화합물을 4-[2'-시클로헥실아미노-4-(3-페닐우레이도)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 TFA 탈보호에 의해 제조하였다.

MS (ESI)  $m/z$  472.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.20 - 1.34 (m, 3 H), 1.38 - 1.52 (m, 2 H), 1.67 (d,  $J=11.6$  Hz, 1 H), 1.80 (d,  $J=13.9$  Hz, 2 H), 2.04 (d,  $J=14.4$  Hz, 2 H), 2.96 - 3.01 (m, 4 H), 3.63 (m, 5 H), 7.02 - 7.08 (m, 3 H), 7.15 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.31 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.94 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H).

[0682]

[0683] 실시예 16

[0684] A. 2'-시클로헥실아미노-6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드.



[0685]

[0686] 6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (61 mg, 0.14 mmol) 및 MeOH 중 7 M  $\text{NH}_3$ 의 용액 (10 mL)을 압력 용기에 넣고, 90°C로 계속 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

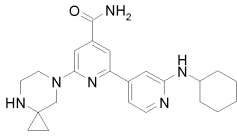
MS (ESI)

$m/z$  409.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.23 -1.24 (s, 6 H), 1.25-1.32 (m, 2H), 1.37 - 1.53 (m, 2 H), 1.68 (d,  $J=13.9$  Hz, 1 H), 1.80 (d,  $J=13.9$  Hz, 2 H), 2.05 (d,  $J=10.9$  Hz, 2 H), 2.96 - 3.03 (m, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 3.64 - 3.72 (m, 3 H), 7.12 (dd,  $J=5.7, 1.6$  Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J=1.8$  Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.97 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H).

[0687]

[0688]

B. 2'-시클로헥실아미노-6-(4,7-디아자스피로[2.5]옥트-7-일)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아미드.



[0689]

[0690]

표제 화합물을 2'-시클로헥실아미노-6-(4,7-디아자스피로[2.5]옥트-7-일)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르로부터 상기 개략화된 가아민분해 방법과 유사하게 제조하였다.

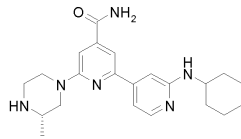
[0691]

[0692]

실시예 16의 화합물 C, D 및 F-I를 상기의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0693]

C. 2'-시클로헥실아미노-6-((S)-3-메틸피페라진-1-일)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아미드.

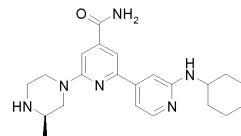


[0694]

[0695]

MS (ESI)  $m/z$  395.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.19 (d,  $J=6.3$  Hz, 3 H), 1.23 - 1.33 (m, 3 H), 1.39 - 1.52 (m, 2 H), 1.68 (d,  $J=11.9$  Hz, 1 H), 1.80 (d,  $J=13.1$  Hz, 2 H), 2.04 (d,  $J=12.4$  Hz, 2 H), 2.57 - 2.65 (m, 1 H), 2.84 - 3.00 (m, 3 H), 3.10 (d,  $J=10.9$  Hz, 1 H), 3.63 - 3.71 (m, 1 H), 4.38 (d,  $J=10.9$  Hz, 2 H), 7.12 (dd,  $J=5.7, 1.6$  Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J=3.8$  Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.97 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H).

D. 2'-시클로헥실아미노-6-((R)-3-메틸피페라진-1-일)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아미드.



[0696]

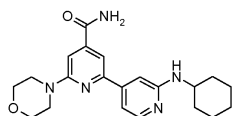
[0697]

MS (ESI)  $m/z$  395.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.20 (d,  $J=6.32$  Hz, 3 H), 1.24 - 1.33 (m, 3 H), 1.39 - 1.48 (m, 2 H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.80 (d,  $J=13.9$  Hz, 2 H), 2.04 (d,  $J=9.9$  Hz, 2 H), 2.58 - 2.66 (m, 1 H), 2.85 - 2.98 (m, 3 H), 3.07 - 3.15 (m, 1 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 4.39 (d,  $J=12.9$  Hz, 2 H), 7.12 (dd,  $J=5.7, 1.4$  Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.97 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H).

E. 2'-시클로헥실아미노-6-모르폴린-4-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아미드.

[0698]

[0699]



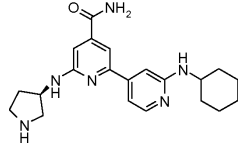
표제 화합물을 2'-시클로헥실아미노-6-모르폴린-4-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르로부터 상기 개략화된 가아민분해 방법과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI)  $m/z$  382.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.12 - 1.26 (m, 3 H), 1.27 - 1.40 (m, 2 H), 1.54 - 1.66 (m, 1 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 1.87 - 1.98 (m, 2 H), 3.56 - 3.63 (m, 4 H), 3.71 - 3.78 (m, 5 H), 6.47 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.04 (dd,  $J=5.3, 1.5$  Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.02 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H).

[0700]

[0701]

F. 2'-시클로헥실아미노-6-((R)-피롤리딘-3-일아미노)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아미드.

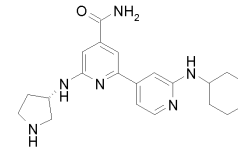


MS (ESI)  $m/z$  381.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.27 (q,  $J=12.9$  Hz, 3 H), 1.39 - 1.52 (m, 2 H), 1.69 (d,  $J=14.2$  Hz, 1 H), 1.80 (d,  $J=13.4$  Hz, 2 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H), 2.05 (d,  $J=12.4$  Hz, 2 H), 2.29 (dd,  $J=12.5, 7.7$  Hz, 1 H), 2.96 - 3.02 (m, 1 H), 3.04 - 3.12 (m, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 1 H), 3.36 (dd,  $J=11.8, 6.19$  Hz, 1 H), 3.63 - 3.71 (m, 1 H), 4.48 - 4.57 (m, 1 H), 6.93 (d,  $J=1.0$  Hz, 1 H), 7.13 (dd,  $J=5.6, 1.5$  Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.43 (d,  $J=1.3$  Hz, 1 H), 7.96 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H).

[0702]

[0703]

G. 2'-시클로헥실아미노-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아미드.

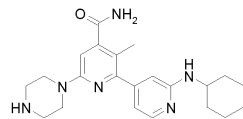


MS (ESI)  $m/z$  381.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.21 - 1.33 (m, 3 H), 1.46 (d,  $J=12.4$  Hz, 2 H), 1.68 (d,  $J=10.4$  Hz, 1 H), 1.75 - 1.84 (m, 2 H), 1.84 - 1.93 (m, 1 H), 2.05 (d,  $J=11.6$  Hz, 2 H), 2.23 - 2.34 (m, 1 H), 2.97 (dd,  $J=12.0, 4.4$  Hz, 1 H), 3.02 - 3.11 (m, 1 H), 3.14 - 3.23 (m, 1 H), 3.36 - 3.39 (m, 1 H), 3.63-3.71 (m, 1 H), 4.48 - 4.57 (m, 1 H), 6.93 (d,  $J=1.3$  Hz, 1 H), 7.13 (dd,  $J=5.6, 1.5$  Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H), 7.43 (d,  $J=1.0$  Hz, 1 H), 7.96 (dd,  $J=5.7, 0.6$  Hz, 1 H).

[0704]

[0705]

H. 2'-시클로헥실아미노-3-메틸-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아미드.

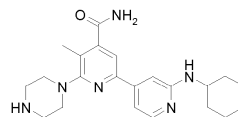


MS (ESI)  $m/z$  395.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.16 - 1.33 (m, 2 H), 1.37 - 1.50 (m, 2 H), 1.67 (d,  $J=12.4$  Hz, 1 H), 1.79 (d,  $J=12.6$  Hz, 2 H), 2.03 (d,  $J=13.1$  Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.91 - 2.97 (m, 4 H), 3.50 - 3.58 (m, 4 H), 3.64 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.59 (dd,  $J=5.3, 1.5$  Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.94 (dd,  $J=5.3, 0.8$  Hz, 1 H).

[0706]

[0707]

I. 2'-시클로헥실아미노-5-메틸-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아미드.



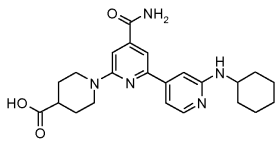
MS (ESI)  $m/z$  395.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.17 - 1.34 (m, 3 H), 1.36 - 1.53 (m, 2 H), 1.69 (d,  $J=14.4$  Hz, 1 H), 1.80 (d,  $J=16.2$  Hz, 2 H), 2.04 (d,  $J=12.1$  Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.01 - 3.07 (m, 4 H), 3.25 (d,  $J=9.9$  Hz, 4 H), 3.61 - 3.72 (m, 1 H), 7.14 (dd,  $J=5.7, 1.6$  Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.96 (d,  $J=5.1$  Hz, 1 H).

[0708]

[0709]

실시예 17

[0710] A. 4'-카르바모일-2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]터피리딘-4-카르복실산.

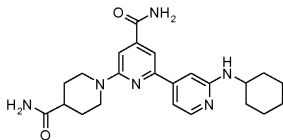


[0711]

[0712] 상기에서 제조된 4'-카르바모일-2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]터피리딘-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (105 mg, 0.22 mmol), Et<sub>3</sub>SiH (0.1 mL, 0.55 mmol), TFA (0.2 mL, 2.86 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.45 mL)를 플라스크에서 합하고 교반하였다. 1시간 후에, 추가 분취량의 TFA (0.1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 계속 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 Et<sub>2</sub>O로 분쇄하고, 여과하였다. 고체를 MeOH 중에 용해시키고, 여과하고, 여과액으로부터 단리하여 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 묽은 수성 암모니아 중 10→100% CH<sub>3</sub>CN을 사용하는 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0713]

[0714] B. 2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]터피리딘-4,4'-디카르복실산 디아미드.



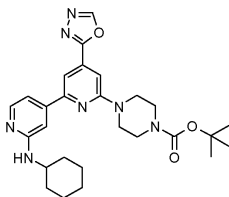
[0715]

[0716] 상기에서 제조된 4'-카르바모일-2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]터피리딘-4-카르복실산 (70 mg, 0.16 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (85 mg, 1.6 mmol), HATU (120 mg, 0.32 mmol), i-Pr<sub>2</sub>EtN (30 μL, 0.19 mmol)을 실온에서 DMF (2 mL) 중에 계속 교반하였다. 반응물을 감압하에 농축시키고, 묽은 수성 암모니아 중 10→100% CH<sub>3</sub>CN을 사용하는 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0717]

[0718] 실시예 18

[0719] A. 4-(2'-시클로헥실아미노-4-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-[2,4']비피리딘-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0720]

[0721] 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 실시예 10A (0.136 g, 0.2745 mmol) 및 MeOH (2 mL)의 교반 용액에 히드라진 (0.09 mL, 2.754 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 추가 10 당량의 히드라진을 첨가하였다. 제3 분취량의 히드라진 (1 mL)을 1시간 후에 MeOH



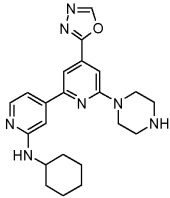
(2 mL)와 함께 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서, 농축시켜 조 4-(2'-시클로헥실아미노-4-히드라지노카르보닐-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0722] 4-(2'-시클로헥실아미노-4-히드라지노카르보닐-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.274 mmol) 및 트리에틸오르토포르메이트 (4 mL)의 용액을 130°C로 가열하였다. 6시간 후에, 용액을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 50-100% EtOAc/헵탄 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-(2'-시클로헥실아미노-4-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 506.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.54 (s, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.12 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 1 H), 3.71 - 3.77 (m, 4 H), 3.65 - 3.71 (m, 1 H), 3.57 - 3.64 (m, 4 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 1.73 - 1.84 (m, 2 H), 1.62 - 1.71 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.38 - 1.48 (m, 2 H), 1.18 - 1.33 (m, 3 H)

[0723]

[0724] B. 시클로헥실-(4-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



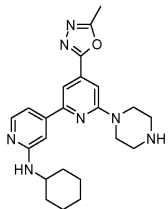
[0725]

[0726] 4-(2'-시클로헥실아미노-4-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.076 g, 0.150 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL)의 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-(4-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민을 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 406.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.53 (s, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.50 - 4.59 (m, 1 H), 3.60 - 3.76 (m, 5 H), 3.00 - 3.07 (m, 4 H), 2.05 - 2.15 (m, 2 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 1.56 - 1.72 (m, 1 H), 1.44 (d, *J*=43.2 Hz, 2 H), 1.19 - 1.33 (m, 3 H).

[0727]

[0728] C. 시클로헥실-[4-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.



[0729]

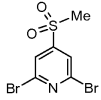
[0730] 표제 화합물을 실시예 18B와 유사한 방법으로 트리메틸오르토포르메이트를 트리에틸오르토포르메이트 대신 사용하여 제조하였다.

MS (ESI) *m/z* 419.5 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.04 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.05 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 6.53 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.70 - 3.84 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 4 H), 2.78 - 2.87 (m, 4 H), 2.62 (s, 3 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 1 H), 1.27 - 1.41 (m, 2 H), 1.09 - 1.26 (m, 3 H).

[0731]

[0732] 실시예 19

[0733] A. 2,6-디브로모-4-메탄술폰닐-피리딘.

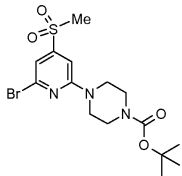


[0734]

[0735] 메탄술폰산 나트륨 염 (1.66 g, 16.3 mmol)을 2,6-디브로모-4-니트로피리딘 (0.917 g, 3.253 mmol) 및 DMF (15 mL)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후에, DMF를 진공하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) 및 염수 (150 mL) 중에 녹였다. 층을 혼합한 후에 분리하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 150 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 5-30% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 2,6-디브로모-4-메탄술폰닐피리딘을 백색 분말로서 수득하였다.

[0736] MS (ESI) *m/z* 316.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.94 (s, 2 H), 3.12 (s, 3 H).

[0737] B. 4-(6-브로모-4-메탄술폰닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0738]

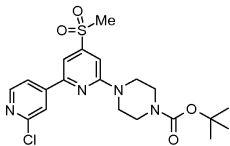
[0739] 2,6-디브로모-4-메탄술폰닐-피리딘 (0.720 g, 2.28 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.0 mL, 6.86 mmol), tert-부틸-1-피페라진 카르복실레이트 (0.639 g, 3.43 mmol) 및 1,4-디옥산 (15 mL)의 용액을 3시간 동안 환류로 가온시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) 및 NaHCO<sub>3</sub> (150 mL)으로 희석하였다. 층을 교반한 후에 분리되도록 하였다. 수성층을 신선한 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 150 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 10-50% EtOAc/헥산 구배)를 통해 여과하여 표제 화합물 4-(6-브로모-4-메탄술폰닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

MS

(ESI) *m/z* 420.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.15 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 4 H), 3.47 - 3.60 (m, 4 H), 3.06 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H).

[0740]

[0741] C. 4-(2'-클로로-4-메탄술폰닐-[2,4']비피리딘-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0742]

[0743] 4-(6-브로모-4-메탄술폰닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.900 g, 2.14 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.087 g, 0.107 mmol), 2-클로로피리딘 보론산 (0.506 g, 3.21 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 수용액 (3.2 mL, 2.0 M) 및 DME (15 mL)의 혼합물을 5분 동안 아르곤으로 살포하였다. 이어서, 혼합물을 2시간 동안 90°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) 중에 녹이고, 염수 (150 mL)로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 150 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 10-50% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-(2'-클로로-4-메탄술폰닐-[2,4']비피리딘-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

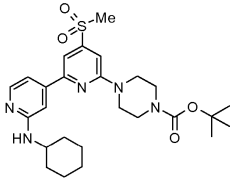
MS (ESI) *m/z* 453.0,

455.0 (M+1, M+2). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.50 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.80 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 4 H), 3.56 - 3.66 (m, 4 H), 3.11 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H).

[0744]

[0745]

D. 4-(2'-시클로헥실아미노-4-메탄술폰닐-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0746]

[0747]

4-(2'-클로로-4-메탄술폰닐-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.200 g, 0.442 mmol), Pd(*t*-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0.023 g, 0.044 mmol), NaOtBu (0.085 g, 0.884 mmol), 시클로헥실아민 (0.10 mL, 0.884 mmol) 및 1,4-디옥산 (4 mL)의 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 살포하였다. 이어서, 용기를 밀폐하고, 내용물을 2시간 동안 130°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 녹이고, 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 60% EtOAc/헵탄)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-(2'-시클로헥실아미노-4-메탄술폰닐-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

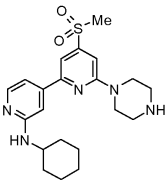
MS (ESI) *m/z* 516.2 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.16 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.07 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.67 (br. s., 1 H), 3.71 - 3.77 (m, 4 H), 3.63 - 3.70 (m, 1 H), 3.59 (d, *J*=10.1 Hz, 4 H), 3.09 (s, 3 H), 2.03 - 2.13 (m, 2 H), 1.73 - 1.82 (m, 2 H), 1.61 - 1.70 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.40 - 1.47 (m, 2 H), 1.19 - 1.34 (m, 3 H).

[0748]

[0749]

E. 시클로헥실-(4-메탄술폰닐-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



[0750]

[0751]

4-(2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.055 g, 0.107 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)의 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-(4-메탄술폰닐-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민을 수득하였다.

MS (ESI) *m/z*

416.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.04 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.05 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 6.54 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.57 - 3.65 (m, 4 H), 3.33 (s, 3 H), 2.78 - 2.86 (m, 4 H), 1.87 - 1.98 (m, 2 H), 1.66 - 1.77 (m, 2 H), 1.54 - 1.64 (m, 1 H), 1.26 - 1.39 (m, 2 H), 1.12 - 1.26 (m, 3 H).

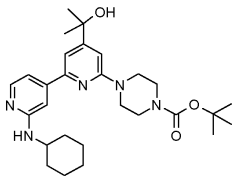
[0752]

[0753]

실시예 20

[0754]

A. 4-[2'-시클로헥실아미노-4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0755]

[0756]

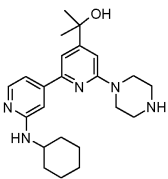
6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 실시예 10A (0.100 g, 0.202 mmol) 및 THF (2 mL)의 교반 용액에 0°C에서 메틸마그네슘 브로마이드 (0.34 mL, 3.0 M)를 첨가하였다. 이어서, 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 0.5시간 더 교반하였다. 이어서, 용액을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 25 mL에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 10-100% EtOAc/헵탄)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-[2'-시클로헥실아미노-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 496.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.12 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.06 (dd, *J*=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.84 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 4.46 - 4.54 (m, 1 H), 3.66 - 3.74 (m, 1 H), 3.62 - 3.67 (m, 4 H), 3.52 - 3.61 (m, 4 H), 2.04 - 2.13 (m, 2 H), 1.92 (br. s., 1 H), 1.72 - 1.81 (m, 2 H), 1.61 - 1.70 (m, 1 H), 1.58 (s, 6 H), 1.49 (s, 9 H), 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 1.24 (d, *J*=46.0 Hz, 3 H).

[0757]

[0758]

B. 2-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-프로판-2-올.



[0759]

[0760]

4-[2'-시클로헥실아미노-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.072 g, 0.145 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)의 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 2-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-프로판-2-올을 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 396.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.11 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.07 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.47 - 4.55 (m, 1 H), 3.64 - 3.73 (m, 1 H), 3.60 - 3.64 (m, 4 H), 2.98 - 3.05 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 2 H), 1.81 - 1.94 (m, 2 H), 1.70 - 1.81 (m, 2 H), 1.60 (none, 1 H), 1.60 - 1.69 (m, 1 H), 1.58 (s, 6 H), 1.35 - 1.50 (m, 2 H), 1.15 - 1.31 (m, 3 H).

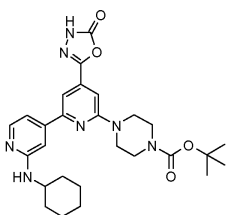
[0761]

[0762]

실시예 21

[0763]

A. 4-[2'-시클로헥실아미노-4-(5-옥소-4,5-디히드로-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



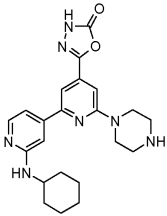
[0764]

[0765]

4-(2'-시클로헥실아미노-4-히드라지노카르보닐-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 4A에서 제조됨) (0.100 g, 0.202 mmol) 및 THF (2 mL)의 혼합물에 카르보닐 디이미다졸 (0.039

g, 0.242 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.05 mL, 0.404 mmol)을 첨가하였다. 15분 후에 혼합물을 H<sub>2</sub>O 25 mL에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물, 4-[2'-시클로헥실아미노-4-(5-옥소-4,5-디히드로-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) *m/z* 522.0 (M+1)

[0766] B. 5-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-3H-[1,3,4]옥사디아졸-2-온.



[0767]

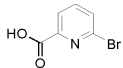
[0768] 4-[2'-시클로헥실아미노-4-(5-옥소-4,5-디히드로-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.202 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)의 용액에 TFA (2.5 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 5-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-3H-[1,3,4]옥사디아졸-2-온을 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 422.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm  
 8.02 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.03 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.48 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.70 - 3.81 (m, 1 H), 3.58 - 3.67 (m, 4 H), 2.85 - 2.94 (m, 4 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 1.67 - 1.76 (m, 2 H), 1.54 - 1.64 (m, 1 H), 1.26 - 1.40 (m, 2 H), 1.12 - 1.26 (m, 3 H).

[0769]

[0770] 실시예 22

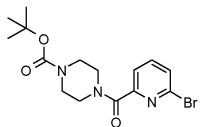
[0771] A. 6-브로모피리딘-2-카르복실산.



[0772]

[0773] THF/물 (30 mL, 2:1) 중 6-브로모-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.4 g, 10.5 mmol)의 용액에 LiOH·H<sub>2</sub>O (2.2 g, 52.0 mmol)를 첨가하고, LCMS에 따라 반응이 완료될 때까지 현탁액을 실온에서 교반하였다. 반응물을 진한 HCl을 사용하여 pH 5로 켄칭한 후에, 진공하에 건조상태로 증발시켰다. 이 조 잔류물을 다음 단계에 정제 없이 사용하였다. (ESI) *m/z* 203.9 (M+1).

[0774] B. 4-(6-브로모피리딘-2-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0775]

[0776] DMF (20 mL) 중 6-브로모-피리딘-2-카르복실산 (2.5 g, 10.5 mmol), 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.9 g, 21.1 mmol), PyBOP (10.9 g, 21.1 mmol), HOBT·H<sub>2</sub>O (3.2 g, 21.1 mmol) 및 휘니그 염기 (8.7 mL, 52.5 mmol)를 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, DCM 및 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 추출하였다 (x2). 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헵탄 구배)를 통해 정제하여 황색 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (1.41 g, 36%).

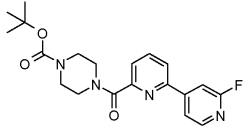
(ESI)

m/z 372.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 2 H), 3.58 - 3.67 (m, 2 H), 3.40 - 3.48 (m, 4 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H).

[0777]

[0778]

C. 4-(2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-6-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0779]

[0780]

DME (15.0 mL) 중 4-(6-브로모피리딘-2-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (500 mg, 1.35 mmol), 2-플루오로-4-피리딘 보론산 (286 mg, 2.03 mmol) 및 2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (2.0 mL, 4.06 mmol)을 교반하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (156 mg, 0.13 mmol)를 첨가하고, 반응이 완료될 때까지 반응물을 밀폐 압력 용기 내 110°C에서 가열하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 유기물 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 추출하였다 (x2). 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 다음, 감압하에 증발시켜 조 잔류물을 제공하고, 이것을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헵탄 구배)를 통해 정제하여 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다 (418 mg, 80%).

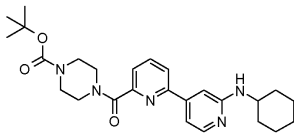
MS (ESI) m/z 387.1 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8.36 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.85 (dt, J=5.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 3.76 - 3.84 (m, 2 H), 3.56 - 3.67 (m, 4 H), 3.48 - 3.55 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H).

[0781]

[0782]

D. 4-(2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0783]

[0784]

4-(2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-6-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (300 mg, 0.77 mmol) 및 순수한 시클로헥실아민 (6.0 mL)을 밀폐 압력 튜브 내에서 120°C로 가열하였다. 반응을 완료한 후에, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하였다. 백색 고체를 수득하였다 (170 mg, 36%).

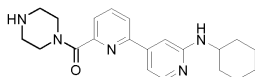
MS

(ESI) m/z 466.2 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8.06 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.99 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.17 (dd, J=5.8, 1.5 Hz, 1 H), 3.76 - 3.85 (m, 2 H), 3.57 - 3.70 (m, 4 H), 3.48 - 3.56 (m, 2 H), 2.03 - 2.15 (m, 2 H), 1.77 - 1.90 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 1 H), 1.24 - 1.53 (m, 16 H).

[0785]

[0786]

E. (2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-일-메탄올.



[0787]

[0788]

TFA/DCM 1:1 (4 mL) 중 4-(2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (50 mg, 0.10 mmol)를 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 건조상태로 증발시키고, 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 정제하였다. 백색 고체를 수득하였다 (26 mg, 67%).

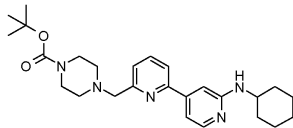
MS (ESI)

$m/z$  366.4 (M+1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  ppm 8.16 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.93 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.83 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.64 (d,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 7.11 (dd,  $J=5.4, 1.4$  Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.73 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 3.76 - 3.85 (m, 2 H), 3.58 - 3.76 (m, 3 H), 2.97 - 3.06 (m, 2 H), 2.89 - 2.97 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 1.63 - 1.75 (m, 1 H), 1.39 - 1.54 (m, 2 H), 1.20 - 1.38 (m, 4 H).

[0789]

[0790] 실시예 23

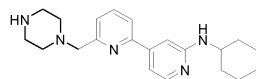
[0791] A. 4-(2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일메틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0792]

[0793] 4-(2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 22D) (130 mg, 0.28 mmol)를 THF (5.0 mL) 중 0°C에서 교반하였다. 여기에 DIBAL의 1.0 M THF 용액 (2.80 mL, 2.80 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 EtOAc로 희석한 후에, EtOAc 및 로셀염의 포화 용액 (x2) 사이에 추출한 다음, 염수 (x1)로 추출하였다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공하에 증발시키고, 정제 없이 추가로 사용하였다. MS (ESI)  $m/z$  452.5 (M+1).

[0794] B. 시클로헥실-(6-피페라진-1-일메틸-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



[0795]

[0796] TFA/DCM 1:1 (4 mL) 중 조 4-(2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일메틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (126 mg, 0.28 mmol)를 1시간 동안 교반하였다. 진공하에 건조상태로 증발시키고, 반-정제용 HPLC (10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  구배 + 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )를 통해 분리하였다. 백색 고체를 수득하였다 (30 mg, 30%).

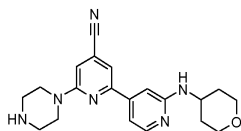
MS (ESI)  $m/z$  352.2

(M+1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  ppm 8.02 (d,  $J=4.8$  Hz, 1 H), 7.67 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.98 (dd,  $J=5.3, 1.5$  Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.52 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 3.62 (s, 2H), 3.53 - 3.69 (obs m, 1 H), 2.77 - 2.88 (m, 4 H), 2.38 - 2.52 (m, 4 H), 2.24 (br. s., 2 H), 1.90 - 2.04 (m, 2 H), 1.62 - 1.76 (m, 2 H), 1.49 - 1.62 (m, 1 H), 1.27 - 1.43 (m, 2 H), 1.06 - 1.26 (m, 4 H).

[0797]

[0798] 실시예 24

[0799] A. 6-피페라진-1-일-2'-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-[2,4']비피리디닐-4-카르보닐트릴.



[0800]

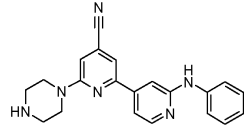
[0801] DCM (10.0 mL) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.40 mL, 10.1 mmol) 중 6-피페라진-1-일-2'-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드 (257 mg, 0.67 mmol) (실시예 4F)를 실온에서 교반한 후에, 트리플루오로아세트산 무수물 (0.47 mL, 3.36 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 중간체 비스-트리플라미드 니트릴 생성물을 LCMS를 통해 관찰하였다. 반응물을 DCM (10.0 mL)으로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 추출하였다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 이것을 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI)  $m/z$  557.1 (M+1).

[0802] 상기로부터의 잔류물을 MeOH (10.0 mL) 중에 용해시키고, NaBH<sub>4</sub> (128 mg, 3.36 mmol)로 처리하였다. 2시간 후에, 반응물을 증발시키고, 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (105 mg, 43%).

MS (ESI) *m/z* 365.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8.00 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.07 - 7.15 (m, 2 H), 3.91 - 4.03 (m, 3 H), 3.64 - 3.72 (m, 4 H), 3.56 (dt, *J*=11.6, 2.0 Hz, 2 H), 2.88 - 2.99 (m, 4 H), 1.95 - 2.07 (m, 2 H), 1.47 - 1.62 (m, 2 H).

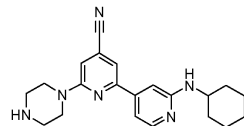
[0803] 실시예 24의 화합물 B-F를 유사한 방법으로 제조할 수 있다.  
[0804]

[0805] B. 2'-페닐아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르보니트릴.



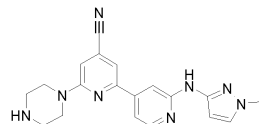
MS (ESI) *m/z* 357.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8.16 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 3 H), 7.14 (s, 1 H), 6.91 - 7.03 (m, 1 H), 3.57 - 3.74 (m, 4 H), 2.86 - 3.00 (m, 4 H).

[0806] [0807] C. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르보니트릴.



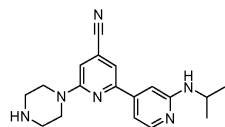
MS (ESI) *m/z* 363.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.03 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.03 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 3.67 - 3.81 (m, 1 H), 3.51 - 3.65 (m, 4 H), 2.73 - 2.88 (m, 4 H), 1.85 - 1.99 (m, 2 H), 1.66 - 1.78 (m, 2 H), 1.54 - 1.66 (m, 1 H), 1.09 - 1.41 (m, 6 H).

[0808] [0809] D. 2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르보니트릴.



MS (ESI) *m/z* 361.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8.16 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.32 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.25 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.64 - 3.73 (m, 4 H), 2.89 - 3.01 (m, 4 H).

[0810] [0811] E. 2'-이소프로필아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르보니트릴.

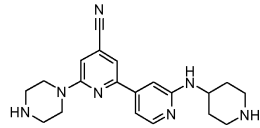


MS (ESI) *m/z* 323.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7.99 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.09 (dd, *J*=5.7, 1.6 Hz, 1 H), 3.94 - 4.09 (m, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 4 H), 2.87 - 2.99 (m, 4 H), 1.23 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H).

[0812]



[0813] F. 6-피페라진-1-일-2'-(피페리딘-4-일아미노)-[2,4']비피리디닐-4-카르보니트릴.

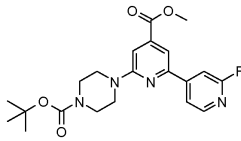


MS (ESI)  $m/z$  364.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.91 (d,  $J=5.1$  Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 2 H), 3.70 - 3.87 (m, 1 H), 3.49 - 3.64 (m, 4 H), 3.00 - 3.11 (m, 2 H), 2.79 - 2.89 (m, 4 H), 2.62 - 2.78 (m, 2 H), 1.94 - 2.02 (m, 2 H), 1.30 - 1.48 (m, 2 H).

[0814]

[0815] 실시예 25

[0816] A. 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.



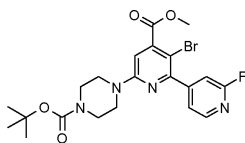
[0817]

[0818] 4-(6-브로모-4-메톡시카르보닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 (2.0 g, 5.01 mmol) (실시예 4B) 및 2-플루오로-4-피리딘 보론산 (0.85 g, 6.01 mmol)을 DME (40 mL) 중에 용해시켰다. 여기에 2.0 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액 (7.5 mL, 15.03 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.41 g, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 이러한 상기 현탁액을 4시간 동안  $80^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 반응물을 EtOAc (25.0 mL)로 희석하고, 유기 및 포화  $\text{NaHCO}_3$  사이에 추출하였다 (x2). 유기층을 염수로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시킨 다음, 감압하에 증발시켜 조 잔류물을 제공하고, 이것을 플래쉬 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/헵탄 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다 (1.80 g, 90%).

MS (ESI)  $m/z$  417.1 (M+1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.32 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.81 (dt,  $J=5.2, 1.5$  Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.70 - 3.78 (m, 4 H), 3.58 - 3.67 (m, 4 H), 1.52 (s, 9 H).

[0819]

[0820] B. 3-브로모-6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.



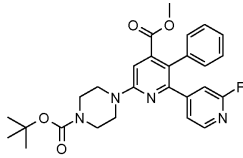
[0821]

[0822] 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (100 mg, 0.24 mmol)를 DCM 3.0 mL 중에 용해시켰다. 이어서, 고체 KOAc (141.0 mg, 1.44 mmol)를 용액에 첨가하였다. 용액을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, DCM 1.0 mL 중  $\text{Br}_2$  (13.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol)의 용액을 첨가하였다. 20분 후에, 반응물을 1:1  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$  용액에 붓고 추출하였다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시킨 다음, 감압하에 증발시켜 조 잔류물을 제공하고, 이것을 플래쉬 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/헵탄 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다 (83.0 mg, 70%).

MS (ESI)  $m/z$  496.8 (M+1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.19 (d,  $J=5.1$  Hz, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.46 - 3.53 (m, 4 H), 3.40 - 3.45 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H).

[0823]

[0824] C. 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-3-페닐-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.

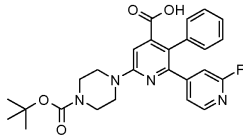


[0825]

[0826] 3-브로모-6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (100.0 mg, 0.20 mmol), 페닐 보론산 (39.0 mg, 0.30 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (8.0 mg, 10.1 μmol) 및 2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (0.20 mL, 0.40 mmol)을 DME (2.0 mL) 중 마이크로파 반응기 내 130°C에서 45분 동안 가열하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 유기물 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 추출하였다 (x2). 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 다음, 감압하에 증발시켜 조 잔류물을 제공하고, 이것을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헵탄 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다 (90.2 mg, 91%). MS (ESI) m/z 493.2 (M+1).

[0827]

D. 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-3-페닐-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산.

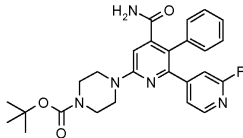


[0828]

[0829] THF:물 (4.0 mL, 3:1) 중 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-3-페닐-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (150.0 mg, 0.30 mmol)의 용액에 LiOH·H<sub>2</sub>O (64.0 mg, 1.50 mmol)를 첨가하고, LCMS에 따라 반응이 완료될 때까지 현탁액을 실온에서 교반하였다. 반응물을 1.0 N HCl을 사용하여 pH 6로 킨칭한 후에, 진공하에 건조상태로 증발시켰다. 이 조 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. (ESI) m/z 479.0 (M+1).

[0830]

E. 4-(4-카르바모일-2'-플루오로-3-페닐-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

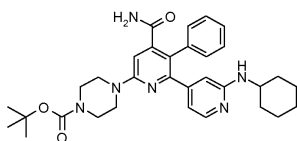


[0831]

[0832] 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-3-페닐-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 (146.0 mg, 0.30 mmol), HATU (460.0 mg, 1.20 mmol), 휘니그 염기 (0.50 mL, 3.04 mmol) 및 NH<sub>4</sub>Cl (162.0 mg, 3.04 mmol)을 무수 DMF (10.0 mL) 중에 합하였다. 반응을 LCMS를 통해 모니터링하고, 진공하에 완전히 증발시켰다. 반응물을 DCM 및 포화 중탄산나트륨 용액 사이에 추출하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헵탄 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다 (74.1 mg, 51%). MS (ESI) m/z 478.1 (M+1).

[0833]

F. 4-(4-카르바모일-2'-시클로헥실아미노-3-페닐-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

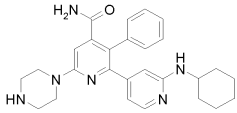


[0834]

[0835] 4-(4-카르바모일-2'-플루오로-3-페닐-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (75.0 mg, 0.15 mmol), CuF<sub>2</sub> (32.0 mg, 0.31 mmol) 및 시클로헥실아민 (2.0 mL, 과량)을 압력 용기 내에 합하였다.

이어서, 용기를 밀폐하고, 내용물을 12시간 동안 150℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (65.0 mg, 75%). MS (ESI) *m/z* 557.2 (M+1).

[0836] G. 2'-시클로헥실아미노-3-페닐-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아미드.



[0837]

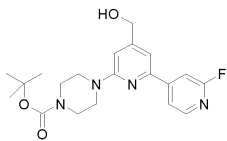
[0838] 4-(4-카르바모일-2'-시클로헥실아미노-3-페닐-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (65.0 mg, 0.12 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (37.0 mg, 70%).

MS (ESI) *m/z* 457.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7.60 (d, *J*=6.1 Hz, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 3 H), 7.05 - 7.12 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.33 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 4 H), 3.06 - 3.18 (m, 1 H), 2.79 - 2.90 (m, 4 H), 1.49 - 1.76 (m, 5 H), 0.93 - 1.32 (m, 5 H).

[0839]

[0840] 실시예 26

[0841] A. 4-(2'-플루오로-4-히드록시메틸-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



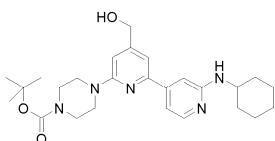
[0842]

[0843] 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (3.00 g, 7.21 mmol) (실시예 25A)를 0℃에서 THF (100 mL) 중에 교반한 후에, LiAlH<sub>4</sub>의 1.0 M Et<sub>2</sub>O 용액 (8.60 mL, 8.65 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료되면, 이것을 물 9.0 mL에 이어 1 N NaOH 18.0 mL 및 최종적으로 물 9.0 mL로 킨칭하였다. 이것을 분리 깔때기에 옮기고, DCM 및 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 및 염수 사이에 추출하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 잔류물을 얻고, 이것을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (2.50 g, 89%).

MS (ESI) *m/z* 389.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8.16 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.63 - 7.74 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.52 - 3.61 (m, 4 H), 3.42 - 3.50 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H).

[0844]

[0845] B. 4-(2'-시클로헥실아미노-4-히드록시메틸-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0846]

[0847] 4-(2'-플루오로-4-히드록시메틸-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.00 g, 2.60 mmol)를 순수한 시클로헥실아민 (25 mL) 중에서 CuF<sub>2</sub> (0.26 mg, 2.60 mmol)와 함께 150℃에서 밀폐 압력 용기 내에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 이것을 여과하여 염을 제거하고 농축시켜 조 잔류물을

연고, 이것을 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.64 g, 54%). 부산물인 실시예 26A를 또한 수득하였다 (0.26 g, 15%).

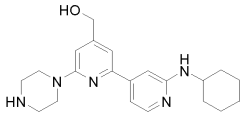
MS

(ESI) *m/z* 468.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 7.97 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 6.97 - 7.04 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.55 (br. s., 1 H), 3.51 - 3.58 (m, 4 H), 3.39 - 3.49 (m, 4 H), 1.94 - 2.04 (m, 2 H), 1.64 - 1.75 (m, 2 H), 1.49 - 1.62 (m, 1 H), 1.27 - 1.41 (m, 12 H), 1.08 - 1.25 (m, 3 H).

[0848]

[0849]

C. (2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-메탄올.



[0850]

[0851]

4-(2'-시클로헥실아미노-4-히드록시메틸-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (50.0 mg, 0.11 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (25.1 mg, 64%).

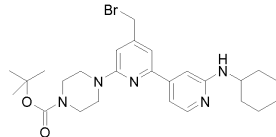
[0852]

[0853]

실시예 27

[0854]

A. 4-(4-브로모메틸-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0855]

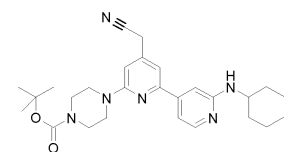
[0856]

반응이 완료될 때까지 4-(2'-시클로헥실아미노-4-히드록시메틸-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.60 g, 1.29 mmol) (실시예 26B), PPh<sub>3</sub> (0.67 g, 2.58 mmol) 및 CBr<sub>4</sub> (0.64 g, 1.94 mmol)를 THF (12 mL) 중에서 실온에서 교반하고, 그 후에 반응물을 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.38 g, 56%).

[0857]

[0858]

B. 4-(4-시아노메틸-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0859]

[0860]

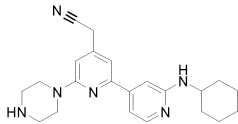
4-(4-브로모메틸-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

(380.0 mg, 0.72 mmol) 및 NaCN (53.0 mg, 1.10 mmol)을 DMSO (10 mL) 중에서 교반하고, 반응물을 1시간 동안 80°C로 가온시켰다. 반응물을 농축시키고, DCM 및 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수 사이에 추출하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 잔류물을 얻고, 이것을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (150.0 mg, 44%).

MS (ESI) *m/z* 477.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 7.97 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 3 H), 6.57 (s, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.52 - 3.61 (m, 4 H), 3.42 - 3.51 (m, 4 H), 1.88 - 2.04 (m, 2 H), 1.64 - 1.77 (m, 2 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.26 - 1.35 (m, 2 H), 1.08 - 1.26 (m, 5 H).

[0861]

[0862] C. (2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-아세트니트릴.



[0863]

[0864] 4-(4-시아노메틸-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (50.0 mg, 0.10 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (15.1 mg, 38%).

[0864]

MS (ESI) *m/z* 377.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7.86 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.99 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 5 H), 2.78 - 2.92 (m, 4 H), 1.88 - 2.01 (m, 2 H), 1.65 - 1.78 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 1 H), 1.27 - 1.43 (m, 2 H), 1.07 - 1.25 (m, 3 H).

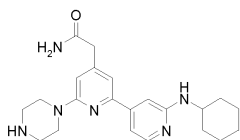
[0865]

[0866] 실시예 28

[0866]

[0867] A. 2-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-아세트아미드.

[0867]



[0868]

[0869] 4-(4-시아노메틸-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (40.0 mg, 84.0 μmol) (실시예 27B)를 THF (2.0 mL) 중에서 교반하고, TMSCl (15.0 mL, 8.40 mmol)에 이어 물 (60.0 μL, 8.40 mmol)을 첨가하였다. 4시간 후에, 반응물을 농축시키고, 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (15.0 mg, 45%).

[0869]

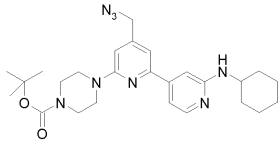
MS (ESI) *m/z* 395.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7.84 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.98 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 3.51 - 3.58 (m, 4 H), 3.43 (s, 2 H), 2.81 - 2.91 (m, 4 H), 1.89 - 1.99 (m, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 1.53 - 1.63 (m, 1 H), 1.28 - 1.42 (m, 2 H), 1.10 - 1.26 (m, 4 H).

[0870]

[0871] 실시예 29

[0871]

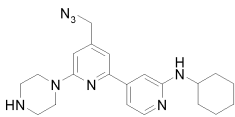
[0872] A. 4-(4-아지도메틸-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0873]

[0874] 4-(4-브로모메틸-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (285.0 mg, 0.54 mmol) (실시예 27A) 및 NaN<sub>3</sub> (53.0 mg, 0.81 mmol)을 DMSO (5 mL)/DCM (2 mL) 중에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, DCM 및 염수 사이에 추출하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 잔류물을 얻고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (230.0 mg, 87%). MS (ESI) *m/z* 493.3 (M+1).

[0875] B. (4-아지도메틸-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-시클로헥실-아민.



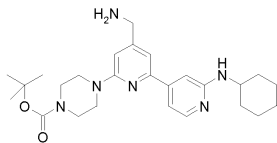
[0876]

[0877] 4-(4-아지도메틸-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (80.0 mg, 0.16 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (15.5 mg, 24%).

[0878]

[0879] 실시예 30

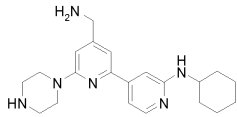
[0880] A. 4-(4-아미노메틸-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0881]

[0882] 4-(4-아지도메틸-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (170 mg, 0.34 mmol) (실시예 29B)를 THF (5 mL) 중 0°C에서 교반한 후에, LiAlH<sub>4</sub>의 1.0 M THF 용액 (0.36 mL, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료되면, 이것을 물 1.0 mL에 이어 1 N NaOH 2.0 mL 및 최종적으로 물 1.0 mL로 켄칭하였다. 이것을 분리 깔때기에 옮기고, DCM 및 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 및 염수 사이에 추출하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 잔류물을 얻고, 이것을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (161.0 mg, 99%). MS (ESI) *m/z* 467.2 (M+1).

[0883] B. (4-아미노메틸-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-시클로헥실-아민.



[0884]

[0885]

4-(4-아미노에틸-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (161.0 mg, 0.34 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (30.0 mg, 21%).

MS (ESI) *m/z* 367.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7.84 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 7.01 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.47 - 3.60 (m, 5 H), 2.76 - 2.92 (m, 4 H), 1.85 - 2.01 (m, 2 H), 1.65 - 1.77 (m, 2 H), 1.52 - 1.64 (m, 1 H), 1.27 - 1.43 (m, 2 H), 1.07 - 1.26 (m, 3 H).

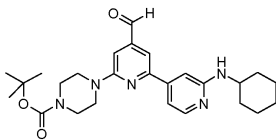
[0886]

[0887]

실시예 31

[0888]

A. 4-(2'-시클로헥실아미노-4-포르밀-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0889]

[0890]

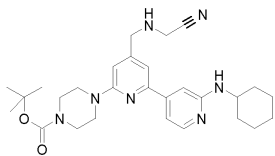
표제 화합물을 실시예 26B의 합성 시 반응 부산물로서 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 466.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.04 (s, 1 H), 8.04 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.06 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 3.64 - 3.73 (m, 4 H), 3.44 - 3.53 (m, 4 H), 1.86 - 2.01 (m, 2 H), 1.47 - 1.55 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.19 - 1.37 (m, 3 H), 1.00 - 1.12 (m, 4 H).

[0891]

[0892]

B. 4-{4-[시아노에틸아미노]-메틸}-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

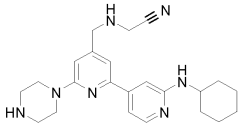


[0893]

[0894]

4-(2'-시클로헥실아미노-4-포르밀-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (100.0 mg, 0.21 mmol) 및 아미노아세트니트릴 (18.0 μL, 0.32 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중에 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (136.0 mg, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 8시간 후에, 반응은 완료되지 않았다. 반응물에 MeOH (5 mL)에 이어 수소화붕소나트륨 (24.0 mg, 63.0 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) *m/z* 506.2 (M+1).

[0895] C. [(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일메틸)-아미노]-아세트ونی트릴.



[0896]

[0897] 4-{4-[시아노메틸-아미노)-메틸]-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (80.0 mg, 0.16 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (25.0 mg, 39%).

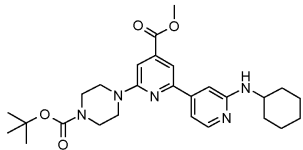
MS (ESI) *m/z* 406.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ

ppm 7.84 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J*=6.9 Hz, 2 H), 7.00 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.49 - 3.59 (m, 7 H), 2.79 - 2.91 (m, 4 H), 1.87 - 2.01 (m, 2 H), 1.64 - 1.76 (m, 2 H), 1.51 - 1.64 (m, 1 H), 1.28 - 1.43 (m, 2 H), 1.07 - 1.24 (m, 3 H).

[0898]

[0899] 실시예 32

[0900] A. 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.



[0901]

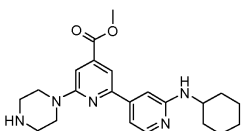
[0902] 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-클로로-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (75 mg, 0.17 mmol)(실시예 4C), Pd(*t*Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (9.0 mg, 20.0 μmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (226.0 mg, 0.69 mmol), 시클로헥실아민 (40.0 μL, 0.34 mmol) 및 1,4-디옥산 (3.0 mL)의 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 살포하였다. 이어서, 용기를 밀폐하고, 내용물을 3시간 동안 100°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (22.0 mg, 25%).

MS (ESI) *m/z* 496.0

(M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8.01 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.02 (dd, *J*=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.60 (br. s., 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.55 - 3.65 (m, 4 H), 3.44 - 3.51 (m, 4 H), 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 1.63 - 1.76 (m, 2 H), 1.53 - 1.63 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.10 - 1.25 (m, 4 H).

[0903]

[0904] B. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.



[0905]

[0906] 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (125.0 mg, 0.25 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이



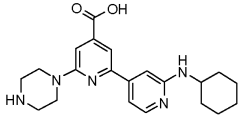
어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (28.0 mg, 28%).

MS (ESI) *m/z* 396.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7.87 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.00 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.53 - 3.65 (m, 5 H), 2.81 - 2.93 (m, 4 H), 1.86 - 1.99 (m, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 1 H), 1.27 - 1.42 (m, 2 H), 1.09 - 1.25 (m, 3 H).

[0907]

[0908]

C. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산.



[0909]

[0910]

THF:물 (5 mL, 4:1) 중 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (56.0 mg, 0.14 mmol)의 용액에 LiOH·H<sub>2</sub>O (59.0 g, 1.41 mmol)를 첨가하고, LCMS에 따라 반응이 완료될 때까지 현탁액을 100℃에서 압력 튜브 내에서 교반하였다. 반응물을 진한 HCl을 사용하여 pH 5로 켄칭한 후에, 진공하에 건조상태로 증발시켰다. 이 조 잔류물을 반-정제용 HPLC (5-50% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (40.0 mg, 75%).

(ESI) *m/z* 382.2

(M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.31 (br. s., 1 H), 8.00 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.01 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 6.48 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 3.81 (br. s., 4 H), 3.75 (br. s., 1 H), 3.11 (br. s., 4 H), 1.85 - 2.00 (m, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 1.53 - 1.66 (m, 1 H), 1.07 - 1.44 (m, 6 H).

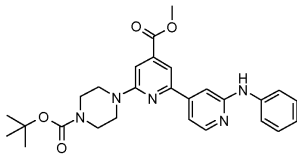
[0911]

[0912]

실시예 33

[0913]

A. 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-페닐아미노-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.



[0914]

[0915]

표제 화합물을 실시예 32A와 동일한 절차를 통해 반응 아민으로서 아닐린을 사용하여 제조하였다.

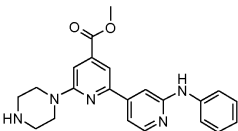
(ESI) *m/z* 490.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8.19 (d,

*J*=5.3 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 6.96 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 6.69 (br. s., 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.53 - 3.65 (m, 4 H), 3.44 - 3.51 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H).

[0916]

[0917]

B. 2'-페닐아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.



[0918]

[0919]

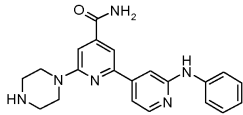
표제 화합물을 실시예 32B와 동일한 절차를 통해 제조하였다.

(ESI) *m/z*

390.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8.18 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 2 H), 7.25 - 7.30 (m, 3 H), 7.21 (s, 1 H), 6.96 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 6.69 (br. s., 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.53 - 3.65 (m, 4 H), 3.44 - 3.51 (m, 4 H).

[0920]

[0921] C. 2'-페닐아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 아마이드.



[0922]

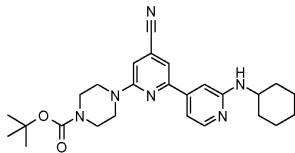
[0923] 2'-페닐아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (167.0 mg, 0.43 mmol)를 7.0M NH<sub>3</sub>/MeOH (10 mL) 용액 중에 용해시켰다. 압력 바이알을 밀폐하고, 반응이 완료될 때까지 90°C에서 가열하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 얻은 잔류물을 Et<sub>2</sub>O/DCM (4:1)으로 연화처리하여 백색 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (92.0 mg, 58%).

(ESI) *m/z* 375.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.38 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.31 (app t, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 3.66 - 3.83 (m, 4 H), 2.95 - 3.10 (m, 4 H).

[0924]

[0925] 실시예 34

[0926] A. 4-(4-시아노-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

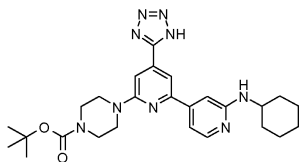


[0927]

[0928] 4-(4-카르바모일-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (290.0 mg, 0.60 mmol) (실시예 6B)를 DCM (20 mL) 및 Et<sub>3</sub>N (0.42 mL, 3.00 mmol) 중에 실온에서 용해시킨 후에, 트리플루오로아세트산 무수물 (0.25 mL, 1.81 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 중간체 비스-트리플라미드 니트릴 생성물을 LCMS를 통해 관찰하였다. 반응물을 DCM (10.0 mL)으로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축 감소시켰다. 이것을 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) *m/z* 559.2 (M+1).

[0929] 상기로부터의 잔류물을 MeOH (20 mL) 중에 용해시키고, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (828.0 mg, 6.00 mmol)으로 처리하였다. 0.5시간 후에, 반응물을 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헵탄 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (126.0 mg, 45%). MS (ESI) *m/z* 463.2 (M+1).

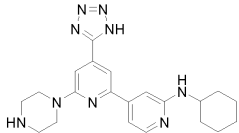
[0930] B. 4-[2'-시클로헥실아미노-4-(1H-테트라졸-5-일)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0931]

[0932] 4-(4-시아노-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (126.0 mg, 0.27 mmol), NaN<sub>3</sub> (18.0 mg, 0.27 mmol) 및 NH<sub>4</sub>Cl (14.0 mg, 0.27 mmol)을 120°C에서 DMF (5 mL) 중에서 가열하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) *m/z* 506.2 (M+1).

[0933] C. 시클로헥실-[6-피페라진-1-일-4-(1H-테트라졸-5-일)-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.



[0934]

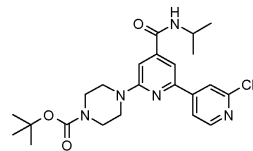
[0935] 4-[2'-시클로헥실아미노-4-(1H-테트라졸-5-일)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (137.0 mg, 0.27 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (38.1 mg, 35%).

MS (ESI) *m/z* 406.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7.90 - 8.01 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.16 - 7.27 (m, 2 H), 3.87 - 4.01 (m, 4 H), 3.61 - 3.77 (m, 1 H), 3.31 - 3.37 (m, 4 H), 1.97 - 2.11 (m, 2 H), 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 1.60 - 1.74 (m, 1 H), 1.38 - 1.55 (m, 2 H), 1.19 - 1.37 (m, 3 H).

[0936]

[0937] 실시예 35

[0938] A. 4-(2'-클로로-4-이소프로필카르바모일-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



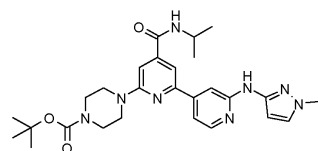
[0939]

[0940] 톨루엔 (10 mL) 및 트리메틸알루미늄 (3.00 mL, 5.55 mmol)의 용액에 이소프로필아민 (0.50 mL, 5.55 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 후에, 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-클로로-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (300 mg, 0.69 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 현탁액을 LCMS가 반응 완료를 나타낼 때까지 110°C에서 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 조심스럽게 MeOH로 켄칭하였다. 젤라틴 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 잘 세척하였다. 유기물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헵탄 구배)를 통해 정제하여 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (270 mg, 84%).

MS (ESI) *m/z* 460.2 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.59 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 8.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.15 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.14 - 4.25 (m, 1 H), 3.68 - 3.76 (m, 4 H), 3.50 - 3.59 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H), 1.27 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H).

[0941]

[0942] B. 4-[4-이소프로필카르바모일-2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아민)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

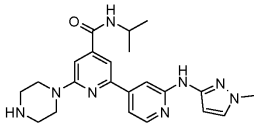


[0943]

[0944] 4-(2'-클로로-4-이소프로필카르바모일-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (270.0 mg, 0.59 mmol), Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (30.0 mg, 0.059 mmol), NaOtBu (226.0 mg, 2.36 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 (0.11 mL, 1.81 mmol) 및 1,4-디옥산 (6.0 mL)의 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 살포하였다. 이어서, 용기를 밀폐하고, 내용물을 2시간 동안 130°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시

켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (150 mg, 59%). MS (ESI) *m/z* 521.4 (M+1).

[0945] C. 2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 이소프로필아미드.



[0946]

[0947] 4-[4-이소프로필카르바모일-2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아민)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (125.0 mg, 0.24 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (53.0 mg, 53%).

[0947]

MS (ESI) *m/z* 421.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8.14 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.16 - 7.32 (m, 3 H), 6.93 (s, 1 H), 6.03 - 6.18 (m, 2 H), 5.24 (s, 1 H), 4.06 - 4.25 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.51 - 3.64 (m, 4 H), 2.83 - 2.96 (m, 4 H), 1.19 (d, *J*=6.4 Hz, 6 H).

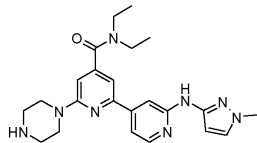
[0948]

[0949] 실시예 35의 화합물 D 및 E를 상기의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0949]

[0950] D. 2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 디에틸아미드.

[0950]

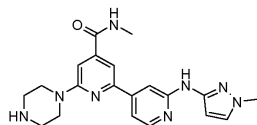


MS (ESI) *m/z* 435.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 8.13 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.14 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.61 - 3.69 (m, 4 H), 3.44 (q, *J*=6.6 Hz, 2 H), 3.10 - 3.22 (m, 3 H), 2.95 - 3.05 (m, 4 H), 1.10 - 1.22 (m, 5 H), 1.04 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H).

[0951]

[0952] E. 2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 메틸아미드.

[0952]



MS (ESI) *m/z* 395.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7.87 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.02 (dd, *J*=5.6, 1.4 Hz, 1 H), 3.50 - 3.67 (m, 5 H), 2.78 - 2.94 (m, 7 H), 1.84 - 2.05 (m, 2 H), 1.65 - 1.78 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 1 H), 1.27 - 1.44 (m, 2 H), 1.08 - 1.24 (m, 3 H).

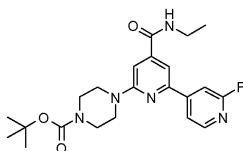
[0953]

[0954] 실시예 36

[0954]

[0955] A. 4-(2'-(4-클로로-4-에틸카르바모일-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

[0955]



[0956]

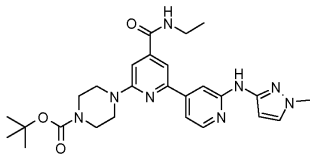
[0957] 툴루엔 (6 mL) 및 트리메틸알루미늄 (1.40 mL, 2.79 mmol)의 용액에 에틸아민의 2.0 M THF 용액 (1.40 mL, 2.79 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 후에, 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-[2,4']-비피리디닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 (140.0 mg, 0.35 mmol)를 조금씩 첨가하였다. LCMS가 반응 완료를 나타낼 때까지 생성된 현탁액을 110°C에서 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 조심스럽게 MeOH로 킨칭하였다. 젤라틴 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 잘 세척하였다. 유기물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (81.0 mg, 54%).

MS

(ESI) *m/z* 430.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.75 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.42 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 8.02 - 8.13 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 3.67 - 3.78 (m, 4 H), 3.49 - 3.59 (m, 4 H), 3.37 - 3.45 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H).

[0958]

[0959] B. 4-[4-에틸카르바모일-2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아민)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

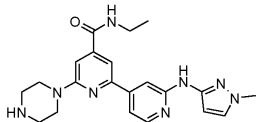


[0960]

[0961] 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 (65.0 uL, 0.67 mmol)을 THF (5 mL) 중에 용해시켰다. 여기에 NaHMDS의 1.0 M THF 용액 (1.35 mL, 1.35 mmol)에 이어 4-(2'-클로로-4-에틸카르바모일-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (145.0 mg, 0.33 mmol)를 첨가한 후에, 반응물을 3시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응물을 IPA로 킨칭하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, MeOH/DCM 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 507.4 (M+1).

[0962]

C. 2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 에틸아미드.



[0963]

[0964] 4-[4-에틸카르바모일-2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아민)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (150.0 mg, 0.29 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)의 용액에 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 중에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL)로 더 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득하였다 (20.0 mg, 17%).

MS (ESI) *m/z* 407.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

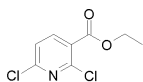
MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8.06 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.37 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J*=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.16 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 3.66 - 3.76 (m, 7 H), 3.34 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 2.86 - 3.03 (m, 4 H), 1.15 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H).

[0965]

[0966] 실시예 37

[0967]

A. 2,6-디클로로니코틴산 에틸 에스테르.

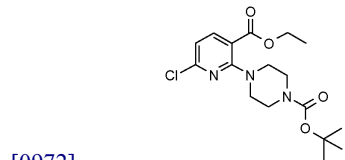


[0968]

[0969] EtOH (30 mL) 중 2,6-디클로로니코틴산 (5.0 g, 26.2 mmol) 및 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 mL)의 혼합물을 85°C에서 3일 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되면, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (2x100 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시키고, 조 잔류물을 EtOAc/헵탄 (2/8)을 사용하여 플래쉬 칼럼로 정제하여 목적 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (3.8 g, 67 %).

[0970] LC-MS ((ESI) m/z 220.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 7.38 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 4.39 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3 H).

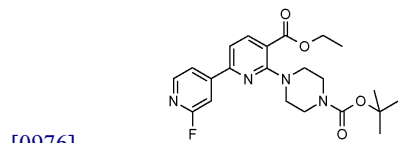
[0971] B. 4-(6-클로로-3-에톡시카르보닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0973] 2,6-디클로로니코틴산 에틸 에스테르 (3.20 g, 14.5 mmol), 1-Boc-피페라진 (3.25 g, 17.4 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (4.32 mL, 29.0 mmol)을 250 mL 둥근-바닥 플라스크 내 THF (60 mL) 중에서 12시간 동안 환류에서 교반하였다. 실온으로 냉각되면, 반응 혼합물을 EtOAc/물 (600/200 mL) 사이에 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고 건조시키고 농축시키고, EtOAc/헵탄 (1/3)을 사용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (4.4 g, 82%).

[0974] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 7.92 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 4.30 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 3.49 - 3.50 (m, 4 H), 3.36 - 3.39 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3 H).

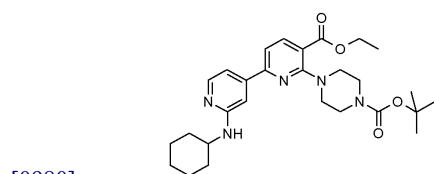
[0975] C. 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-[2,4']-비피리딘-5-카르복실산 에틸 에스테르.



[0977] 4-(6-클로로-3-에톡시카르보닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.11 g, 3.00 mmol) 및 2-플루오로피리딘-4-보론산 (0.63 g, 4.50 mmol)을 톨루엔/EtOH (10:1, 30 mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에 2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (3.0 mL, 6.0 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> DCM 착체 (0.24 g, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 상기 현탁액을 16시간 동안 110°C에서 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 EtOAc/헵탄 (1/2)을 사용하여 FCC를 통해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.85 g, 66%).

[0978] MS (ESI) m/z 431.3 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.31 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 4.39 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 3.60 - 3.62 (m, 4 H), 3.49 - 3.52 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H), 1.41 (t, J=7.1 Hz, 3 H).

[0979] D. 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리딘-5-카르복실산 에틸 에스테르.



[0981] 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-[2,4']-비피리딘-5-카르복실산 에틸 에스테르 (0.29 mg, 0.67 mmol) 및 시클로헥실아민 (0.3 mL, 2.70 mmol)을 DMSO (2 mL) 중에 용해시켰다. 100°C에서 48시간

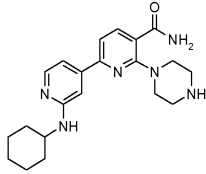
동안 가열한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc 및 물 (100/50 mL) 사이에 추출하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시키고, EtOAc/헵탄 (1/2)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.25 g, 73%).

MS (ESI) *m/z* 510.4 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.15 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.07 (dd, *J*=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 4.37 (q, *J*=8.0 Hz, 2 H), 3.62 - 3.69 (m, 1 H), 3.58 - 3.61 (m, 4 H), 3.49 - 3.51 (m, 4 H), 2.06 - 2.12 (m, 2 H), 1.75 - 1.81 (m, 2 H), 1.63 - 1.69 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.40 (t, *J*=8.0 Hz, 3 H), 1.20 - 1.30 (m, 5 H).

[0982]

[0983] E. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 아마이드.



[0984]

[0985] 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중 4-(5-카르바모일-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (160 mg, 0.33 mmol), 트리플루오로아세트산 (1.3 mL)을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (150 mL)으로 희석하고, 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건조상태로 농축시켰다. MeOH 3 mL를 첨가하여 조 잔류물을 용해시키고, 황색 고체가 서서히 생성되었다. 이것을 밝은 황색 고체로서 여과에 의해 수집하였다 (72 mg, 57%).

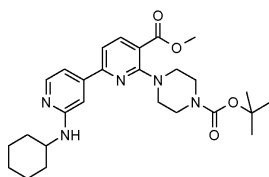
MS (ESI) *m/z* 381.2 (M+1). <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.02 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.90 (br, 1 H), 7.82 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.53 (br, 1 H), 7.37 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.02 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 4.08 (br, 1 H), 3.69 - 3.76 (m, 1 H), 3.30 (br, 4 H), 2.82 (br, 4 H), 1.91 - 1.96 (m, 2 H), 1.70 - 1.75 (m, 2 H), 1.57 - 1.62 (m, 1 H), 1.15 - 1.35 (m, 5 H).

[0986]

[0987] 실시예 38

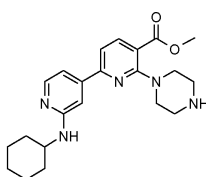
[0988] A. 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 메틸 에스테르.



[0989]

[0990] 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 에틸 에스테르 (0.25 g, 0.49 mmol) 및 MeOH 중 7 M 암모니아 (10 mL)를 압력 용기에 밀폐시키고, 110°C에서 2일 동안 가열하였다. 실온으로 냉각되면, 용매를 제거하고, 조 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중 5% MeOH를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 부산물로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 496.3 (M+1).

[0991] B. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 메틸 에스테르.



[0992]

[0993] 메틸렌 클로라이드 (3 mL) 중 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐

-5-카르복실산 메틸 에스테르 (65 mg, 0.13 mmol), 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건조상태로 농축시켰다. 생성된 조 물질을 HPLC로 정제하여 상기 생성물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (18 mg, 35 %).

MS (ESI) *m/z* 396.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.03 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=7.8 Hz 1 H), 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.01 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.69-3.75 (m, 1 H), 3.34 (m, 4 H), 2.79 (m, 4 H), 1.91-1.95 (m, 2 H), 1.69-1.74 (m, 2 H), 1.57-1.62 (m, 1 H), 1.15-1.35 (m, 5 H).

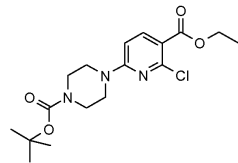
[0994]

실시예 39

[0995]

[0996]

A. 4-(6-클로로-5-에톡시카르보닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[0997]

[0998]

2,6-디클로로니코틴산 에틸 에스테르 (3.20 g, 14.5 mmol), 1-Boc-피페라진 (3.25 g, 17.4 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (4.32 mL, 29.0 mmol)을 250 mL 둥근-바닥 플라스크에서 12시간 동안 환류에서 THF (60 mL) 중에서 교반하였다. 실온으로 냉각되면, 반응 혼합물을 EtOAc/물 (600/200 mL) 사이에 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, EtOAc/헵탄 (1/3)을 사용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 생성물을 점성 오일로서 수득하였다 (0.88 g, 16%).

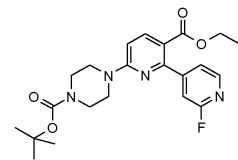
MS

(ESI) *m/z* 370.2 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 6.49 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.33 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 3.65 - 3.68 (m, 4 H), 3.52 - 3.55 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H), 1.37 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H).

[0999]

[1000]

B. 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-플루오로-[2,4']-비피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르.



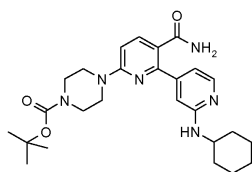
[1001]

[1002]

4-(6-클로로-5-에톡시카르보닐-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.82 g, 2.22 mmol) 및 2-플루오로피리딘-4-보론산 (0.47 g, 3.33 mmol)을 톨루엔/EtOH (10/1, 22 mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에 2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (2.2 mL, 4.40 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> DCM 착체 (0.18 g, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 이러한 상기 현탁액을 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 EtOAc/헵탄 (1/2)을 사용하여 FCC를 통해 정제하여 상기 생성물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다 (0.73 g, 76%). MS (ESI) *m/z* 431.3 (M+1).

[1003]

C. 4-(3-카르바모일-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리딘-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[1004]

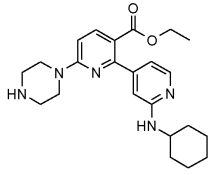
[1005]

6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (0.18 g, 0.35 mmol), 염화암모늄 (30 mg) 및 MeOH 중 7 M 암모니아 (12 mL)를 압력 용기에 밀폐시키고, 130°C



에서 4일 동안 가열하였다. 실온으로 냉각되면, 용매를 제거하고, 조 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중 2-5% MeOH를 사용하여 FCC로 정제하여 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (40 mg, 24%). MS (ESI)  $m/z$  481.2 (M+1).

[1006] D. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-3-카르복실산 에틸 에스테르.



[1007]

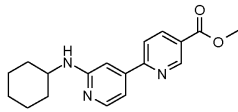
[1008] 메틸렌 클로라이드 (1.0 mL) 중 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-3-카르복실산 에틸 에스테르 (35 mg, 0.069 mmol), 트리플루오로아세트산 (1.0 mL)을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석시키고, 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건고상태로 농축시켰다. 생성된 조 물질을 HPLC로 정제하여 상기 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (10 mg, 35%).

MS (ESI)  $m/z$  410.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.91 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 6.39 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 6.35 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 4.04 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 3.54 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H), 1.88-1.95 (m, 2 H), 1.68-1.73 (m, 2 H), 1.55-1.61 (m, 1 H), 1.26-1.36 (m, 2 H), 1.12-1.22 (m, 3 H), 1.03 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H).

[1009]

[1010] 실시예 40

[1011] A. 2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 메틸 에스테르.



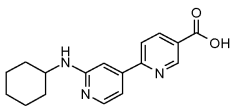
[1012]

[1013] 6-클로로니코틴산 메틸 에스테르 (1.03 g, 6.00 mmol) 및 시클로헥실-(4-트리메틸스탠나닐-피리딘-2-일)-아민 (2.13 g, 6.30 mmol)을 N<sub>2</sub> 분위기하에 톨루엔 (60 mL) 내에 첨가한 다음, 트랜스-비스(트리페닐포스피노)팔라듐 (II) 클로라이드 (442 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 14시간 동안 가열하였다. 이어서, 황색 용액을 EtOAc (400 mL)로 희석하고, 물 (150 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시키고, EtOAc/헵탄 (1/3)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체를 수득하였다 (1.06 g, 57%).

MS (ESI)  $m/z$  312.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.30 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.38 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.06-7.09 (m, 2 H), 4.58 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.68-3.75 (m, 1 H), 2.05-2.12 (m, 2 H), 1.74-1.82 (m, 2 H), 1.63-1.69 (m, 1 H), 1.40 - 1.51 (m, 2 H), 1.21 - 1.32 (m, 3 H).

[1014]

[1015] B. 2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산.

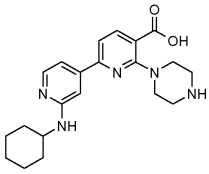


[1016]

[1017] 2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 메틸 에스테르 (1.04 g, 3.34 mmol)를 THF/H<sub>2</sub>O (20/10 mL)를 함유한 플라스크에 첨가한 다음, 수산화리튬 (0.28 g, 6.68 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 2 N HCl 수용액 3.3 mL를 첨가하여 반응 혼합물을 중성화시켰다. 용매를 제거하고, 생성된 백색 고체를 동결-건조시켜 잔류하는 물을 제거하였다. 이것을 다음 단계에서 추가 정제 없이 바로 사용하였다. MS (ESI)  $m/z$  298.3 (M+1).

[1018] 실시예 41

[1019] A. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산.



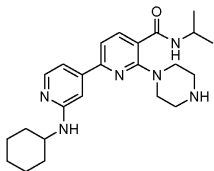
[1020]

[1021] 메틸렌 클로라이드 (4.0 mL) 중 6-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 37D, 650 mg, 1.28 mmol), 트리플루오로아세트산 (2.0 mL)을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (100 mL)로 희석하고, 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건고상태로 농축시켜 황색 고체를 수득하였다 (620 mg).

MS (ESI) *m/z* 410.3 (M+1).

[1022] 상기에서 얻은 황색 고체를 THF/물 (10/5 mL)에 첨가한 다음, 수산화리튬 (216 mg, 5.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반한 후에, 용매를 완전히 제거하였다. 황색 고체 (1.0 g)를 다음 단계에서 추가 정제 없이 바로 사용하였다. MS (ESI) *m/z* 382.3 (M+1).

[1023] B. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 이소프로필아미드.



[1024]

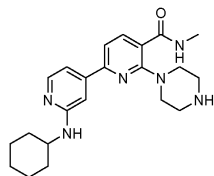
[1025] 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 (167 mg, 0.21 mmol), 이소프로필 아민 (54  $\mu$ l, 0.63 mmol), 휘니그 염기 (45  $\mu$ l, 0.25 mmol) 및 HATU (285 mg, 0.74 mmol)를 DMF (2 mL) 내에 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반한 후에, 역상 HPLC로 정제하여 상기 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다 (13 mg, 15%).

MS (ESI) *m/z* 423.4 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.55 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 8.39 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.62 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 4.25-4.34 (m, 1 H), 3.67 (m, 1 H), 3.29-3.31 (m, 4 H), 3.10 - 3.12 (m, 4 H), 2.07-2.11 (m, 2 H), 1.76-1.82 (m, 2 H), 1.64 - 1.69 (m, 1 H), 1.38 - 1.49 (m, 2 H), 1.30 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H), 1.21 - 1.31 (m, 3 H).

[1026]

[1027] 실시예 41의 화합물 C-E를 상기의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

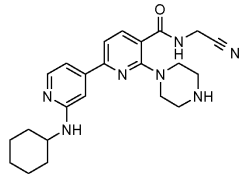
[1028] C. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 메틸아미드.



MS (ESI) *m/z* 395.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.54 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H), 8.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.64 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.27-3.29 (m, 4 H), 3.07 - 3.09 (m, 4 H), 3.04 (d, *J*=4.3 Hz, 3 H), 2.06-2.12 (m, 2 H), 1.64-1.81 (m, 3 H), 1.38 - 1.49 (m, 2 H), 1.21 - 1.31 (m, 3 H).

[1029]

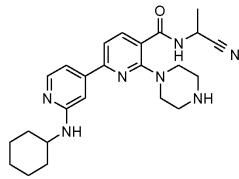
[1030] D. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 시아노메틸-아미드.



MS (ESI)  $m/z$  420.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.73 (t,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 8.44 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 8.19 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.60 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.12 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.58 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 4.42 (d,  $J=5.3$  Hz, 2 H), 3.66-3.73 (m, 1 H), 3.26-3.29 (m, 4 H), 3.12-3.14 (m, 4 H), 2.06-2.13 (m, 2 H), 1.76-1.83 (m, 2 H), 1.66-1.70 (m, 1 H), 1.40-1.50 (m, 2 H), 1.22-1.32 (m, 3 H).

[1031]

[1032] E. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 (시아노-메틸메틸)-아미드.

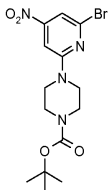


MS (ESI)  $m/z$  434.3 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.65 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.44 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.17 (d,  $J=5.8$  Hz, 1 H), 7.60 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.12 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 5.13-5.20 (m, 1 H), 4.17 (br, 1 H), 3.65-3.74 (m, 1 H), 3.29-3.36 (m, 4 H), 3.12-3.23 (m, 4 H), 2.07-2.12 (m, 2 H), 1.76-1.82 (m, 2 H), 1.71 (d,  $J=7.3$  Hz, 3 H), 1.65-1.71 (m, 1 H), 1.41-1.50 (m, 2 H), 1.25-1.33 (m, 3 H).

[1033]

[1034] 실시예 42

[1035] A. 4-(6-브로모-4-니트로-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



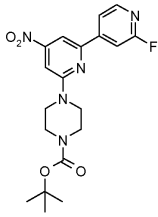
[1036]

[1037] 2,6-디브로모-4-니트로-피리딘 (5.0 g, 17.8 mmol), 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4.0 g, 21.4 mmol), 트리에틸아민 (5 mL, 35.6 mmol) 및 디옥산 (60 mL)의 혼합물을 4시간 동안 110°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$ , 염수로 세척한 후에, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 10-30% EtOAc/헵탄 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-(6-브로모-4-니트로-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

[1038]

MS (ESI)  $m/z$  386.9, 388.9 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 3.64 - 3.69 (m, 4 H), 3.55 - 3.60 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H).

[1039] B. 4-(2'-플루오로-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[1040]

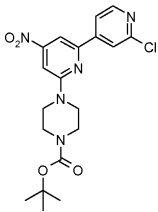
[1041] 4-(6-브로모-4-니트로-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.9 g, 4.9 mmol), 2-플루오로피리딘-4-보론산 (0.9 g, 6.37 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 g, 0.245 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 수용액 (5.0 mL, 2.0 M) 및 DME (45 mL)의 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 살포한 후에, 3시간 동안 아르곤 하에 90°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (x 2)으로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 20-30% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-(2'-플루오로-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 404.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.36 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 2 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H), 3.78 (dd, *J*=6.3, 4.0 Hz, 4 H), 3.60 - 3.67 (m, 4 H), 1.51 (s, 9 H).

[1042]

[1043] 실시예 42의 화합물 C를 상기의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[1044] C. 4-(2'-클로로-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[1045]

[1046] 표제 화합물을 실시예 42A와 유사한 방법으로 제조하였다.

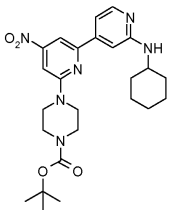
MS (ESI) *m/z*

420.0, 422.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.52 (dd, *J*=5.2, 0.6 Hz, 1 H), 7.95 (dd, *J*=1.5, 0.6 Hz, 1 H), 7.81 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 3.75 - 3.80 (m, 4 H), 3.61 - 3.66 (m, 4 H), 1.51 (s, 9 H).

[1047]

[1048] 실시예 43

[1049] A. 4-(2'-시클로헥실아미노-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



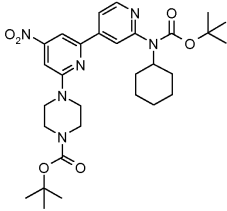
[1050]

[1051] 4-(2'-플루오로-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.5 g, 6.2 mmol) 및 시클로헥실아민 (250 mL)의 혼합물을 62시간 동안 107°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 30-40% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-(2'-시클로헥실아미노-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 483.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.18 - 8.21 (m, 1 H), 7.72 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.10 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 6.96 - 6.99 (m, 1 H), 4.57 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.65 - 3.78 (m, 5 H), 3.62 (dd, *J*=6.3, 4.0 Hz, 4 H), 2.06 - 2.15 (m, 2 H), 1.74 - 1.85 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 1.38 - 1.49 (m, 2 H), 1.19 - 1.37 (m, 3 H).

[1052]

[1053] B. 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐시클로헥실아미노)-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



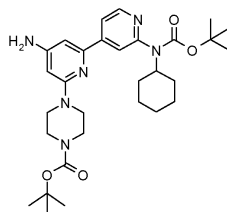
[1054]

[1055] 4-(2'-시클로헥실아미노-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.2 g, 2.49 mmol), Boc 무수물 (2.72 g, 12.4 mmol), DMAP (0.061 g, 0.498 mmol), CH<sub>3</sub>CN (50 mL) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 의 혼합물을 4.5시간 동안 85°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 다음 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 녹이고, 각각 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척한 후에 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 0-25% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 583.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.58 - 8.62 (m, 1 H), 7.72 - 7.79 (m, 3 H), 7.39 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 4.09 - 4.20 (m, 1 H), 3.77 (dd, *J*=6.3, 4.0 Hz, 4 H), 3.62 (dd, *J*=6.3, 4.0 Hz, 4 H), 1.91 - 2.00 (m, 2 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 1.54 - 1.65 (m, 3 H), 1.48 - 1.54 (m, 9 H), 1.42 - 1.45 (m, 9 H), 1.25 - 1.42 (m, 2 H), 0.98 - 1.12 (m, 1 H).

[1056]

[1057] C. 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐시클로헥실아미노)-4-아미노-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



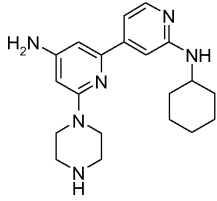
[1058]

[1059] 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.6 g, 2.75 mmol), 암모늄 포르메이트 (0.9 g, 13.75 mmol), Pd/C (5% wt) (0.16 g), EtOH (250 mL)의 혼합물을 1시간 동안 83°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 녹이고, 여과하고 농축시켜 표제 화합물 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-아미노-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 553.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.47 - 8.50 (m, 1 H), 7.69 (dd, *J*=5.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.60 - 7.63 (m, 1 H), 6.51 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 5.90 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 4.26 (br. s., 2 H), 4.03 - 4.16 (m, 1 H), 3.54 (br. s., 8 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 1.52 - 1.60 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H), 1.40 - 1.46 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.23 - 1.36 (m, 3 H), 0.92 - 1.07 (m, 1 H).

[1060]

[1061] D. N\*2'\*-시클로헥실-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민.



[1062]

[1063] 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-아미노-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.05 g, 0.091 mmol) 및 50 % TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중 2 N NH<sub>3</sub>과 함께 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17 분 내 8-43% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 N\*2'\*-시클로헥실-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민을 수득하였다.

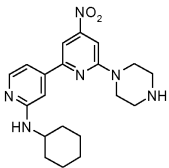
MS (ESI) *m/z* 353.1 (M+1). <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.10 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.02 (dd, *J*=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 6.98 - 7.00 (m, 1 H), 6.48 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 5.91 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 4.48 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.60 - 3.71 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 4 H), 2.97 - 3.04 (m, 4 H), 2.04 - 2.15 (m, 2 H), 1.72 - 1.83 (m, 2 H), 1.65 - 1.70 (m, 1 H), 1.36 - 1.50 (m, 2 H), 1.16 - 1.32 (m, 3 H).

[1064]

[1065] 실시예 44

[1066] 시클로헥실-(4-니트로-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



[1067]

[1068] 4-(2'-시클로헥실아미노-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.065 g, 0.135 mmol)(실시예 44A) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)의 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (10-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-(4-니트로-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민을 수득하였다.

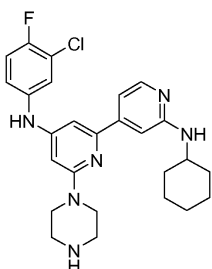
MS

(ESI) *m/z* 383.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.18 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.10 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.51 - 4.61 (m, 1 H), 3.69 - 3.75 (m, 4 H), 3.63 - 3.70 (m, 1 H), 2.99 - 3.07 (m, 4 H), 2.04 - 2.15 (m, 2 H), 1.73 - 1.84 (m, 2 H), 1.61 - 1.70 (m, 1 H), 1.37 - 1.50 (m, 2 H), 1.17 - 1.33 (m, 3 H).

[1069]

[1070] 실시예 45

[1071] A. N\*4\*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N\*2'\*-시클로헥실-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민.



[1072]

[1073] 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-아미노-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산

tert-부틸 에스테르 (0.13 g, 0.236 mmol), 3-클로로-4-플루오로페닐보론산 (0.165 g, 0.944 mmol), 구리 (II) 아세테이트 (0.107 g, 0.59 mmol), 트리에틸아민 (0.2 mL, 1.42 mmol), 3Å 분자체 (10 내지 12 비드) 및 DCE (5 mL)의 혼합물을 공기 중에 개방하여 실온에서 교반하였다. 반응물을 LC-MS로 모니터링하였다. 추가의 보론산, 구리 아세테이트 및 트리에틸아민을 첨가하였다. 4일 후에, 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석한 후에, 여과한 다음 농축하였다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 20-40% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 Boc 보호된 표제 화합물 중간체를 얻었다. 이어서, 중간체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 50% TFA로 1.5시간 동안 실온에서 처리하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 2 N NH<sub>3</sub>과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 8-43% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하였다. 표제 화합물 N\*4\*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N\*2\*'-시클로헥실-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민을 수득하였다.

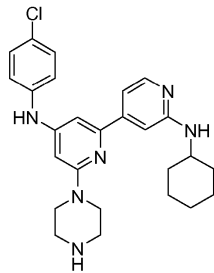
MS

(ESI) *m/z* 481.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.72 (br. s., 1 H), 7.98 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.03 (br. s., 1 H), 6.87 (dd, *J*=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 6.44 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 3.66 - 3.79 (m, 1 H), 3.39 - 3.44 (m, 4 H), 2.76 - 2.83 (m, 4 H), 1.89 - 1.98 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.56 - 1.65 (m, 1 H), 1.26 - 1.39 (m, 2 H), 1.13 - 1.26 (m, 3 H).

[1074]

[1075] 실시예 45의 화합물 B-G를 상기의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

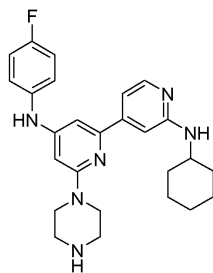
[1076] B. N\*4\*-(4-클로로페닐)-N\*2\*'-시클로헥실-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민.



MS (ESI) *m/z* 463.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J*=6.3, 8.6 Hz, 4 H), 7.02 (s, 1 H), 6.87 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.43 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.73 (br. s., 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 4 H), 2.79 (br. s., 4 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.24 - 1.39 (m, 2 H), 1.09 - 1.24 (m, 3 H).

[1077]

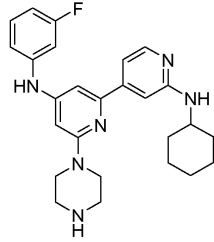
[1078] C. N\*2\*'-시클로헥실-N\*4\*-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민.



MS (ESI) *m/z* 447.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.59 (br. s., 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 4 H), 6.99 (br. s., 1 H), 6.86 (dd, *J*=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 6.42 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 6.21 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 3.65 - 3.78 (m, 1 H), 3.43 - 3.51 (m, 4 H), 2.86 - 2.93 (m, 4 H), 1.88 - 1.96 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.25 - 1.38 (m, 2 H), 1.11 - 1.24 (m, 3 H).

[1079]

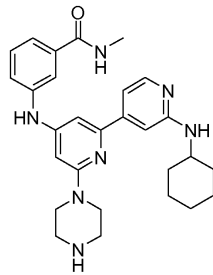
[1080] D. N\*2'-\*시클로헥실-N\*4\*-(3-플루오로-페닐)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민.



MS (ESI)  $m/z$  447.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 8.91 (s, 1 H), 7.98 - 8.00 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.02 - 7.06 (m, 1 H), 6.95 - 7.01 (m, 2 H), 6.90 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1 H), 6.86 - 6.87 (m, 1 H), 6.76 - 6.84 (m, 1 H), 6.40 - 6.45 (m, 2 H), 3.70 - 3.76 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (m, 4 H), 3.12 - 3.19 (m, 4 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 1.68 - 1.77 (m, 2 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.25 - 1.37 (m, 2 H), 1.12 - 1.24 (m, 3 H).

[1081]

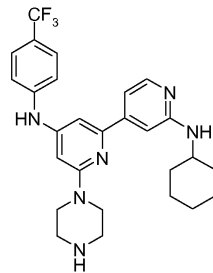
[1082] E. 3-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일아미노)-N-메틸-벤즈아미드.



MS (ESI)  $m/z$  486.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 8.76 (br. s., 1 H), 8.37 - 8.45 (m, 1 H), 7.97 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.02 (br. s., 1 H), 6.83 - 6.88 (m, 1 H), 6.78 (br. s., 1 H), 6.43 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.29 (br. s., 1 H), 3.66 - 3.79 (m, 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 4 H), 2.74 - 2.85 (m, 7 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 1.66 - 1.77 (m, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 1 H), 1.24 - 1.40 (m, 2 H), 1.11 - 1.25 (m, 3 H).

[1083]

[1084] F. N\*2'-\*시클로헥실-6-피페라진-1-일-N\*4\*-(4-트리플루오로메틸페닐)-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민.

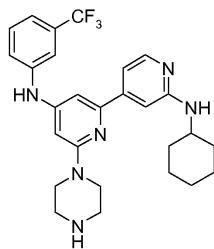


MS (ESI)  $m/z$  497.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9.08 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 7.98 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.64 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H), 7.33 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H), 7.05 (br. s., 1 H), 6.90 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1 H), 6.88 (d,  $J=1.3$  Hz, 1 H), 6.43 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 6.40 (d,  $J=1.0$  Hz, 1 H), 3.66 - 3.79 (m, 1 H), 3.40 - 3.48 (m, 4 H), 2.77 - 2.84 (m, 4 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.54 - 1.65 (m, 1 H), 1.25 - 1.39 (m, 2 H), 1.10 - 1.25 (m, 3 H).

[1085]



[1086] G. N-(2'-시클로헥실-6-피페라진-1-일-N\*4\*-(3-트리플루오로메틸페닐)-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민.

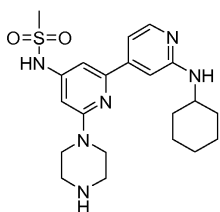


MS (ESI)  $m/z$  497.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 8.94 (s, 1 H), 7.97 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.86 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1 H), 6.80 (d,  $J=1.4$  Hz, 1 H), 6.44 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 6.33 (d,  $J=1.4$  Hz, 1 H), 3.64 - 3.78 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 4 H), 2.77 - 2.83 (m, 4 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 1.67 - 1.76 (m, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.25 - 1.39 (m, 2 H), 1.10 - 1.25 (m, 3 H).

[1087]

[1088] 실시예 46

[1089] A. N-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-메탄술폰아미드.



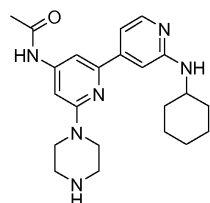
[1090]

[1091]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 및 트리에틸아민 (0.145 mL, 1.02 mmol) 중 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-아미노-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.113 g, 0.205 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.04 mL, 0.512 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1 시간 동안 교반한 다음,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (X2)으로 세척하고, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 잔류물 [MS (ESI)  $m/z$  709.2 (M+1)]을 얻고, 이것을 MeOH/THF (1:1, 14 mL) 중에 녹이고,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.3 g)으로 실온에서 0.5시간 동안 처리하였다 [문헌 [Tetrahedron 61(2005) 12330] 참조]. 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중에 녹이고, 다시 여과한 다음 농축하였다. 잔류물 [N-(2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-메탄술폰아미드, MS (ESI)  $m/z$  631.2 (M+1)]을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 50% TFA로 2시간 동안 처리하였다. 농축 후, 잔류물을 MeOH 중 2 N  $\text{NH}_3$ 와 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 8-43%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  구배 + 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )를 통해 분리하여 표제 화합물, N-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-메탄술폰아미드를 수득하였다.

[1092]

[1093] 실시예 47

[1094] A. N-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-아세트아미드.



[1095]

[1096] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 및 트리에틸아민 (0.140 mL, 0.95 mmol) 중 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-아미노-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.105 g, 0.19 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (0.055 mL, 0.571 mmol)을 첨가한 다음, DMAP (0.003 g, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 8시간 동안 45℃로 가열하고, 추가의 아세트산 무수물을 첨가하고, 41℃에서 추가 9시간 동안 교반하였다. 그리고 그 후에, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (X2)으로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 35-65% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 Boc 보호된 표제 화합물 중간체를 얻고, 그 후 이것을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 50% TFA로 40분 동안 처리하였다. 농축 후, 잔류물을 MeOH 중 2 N NH<sub>3</sub>과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 6-36% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 N-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-아세트아미드를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 395.0(M+1). <sup>1</sup>H NMR (400

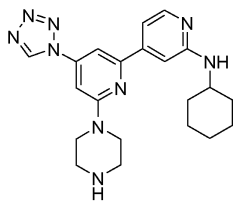
MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.15 (s, 1 H), 7.99 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 7.05 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H), 6.85 (dd, *J*=5.4, 1.1 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.66 - 3.81 (m, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 4 H), 2.76 - 2.86 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.25 - 1.39 (m, 2 H), 1.13 - 1.25 (m, 3 H).

[1097]

실시예 48

[1098]

[1099] A. 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-4-테트라졸-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



[1100]

[1101] 트리메틸 오르토포르메이트 (0.714 mL) 중 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-아미노-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.147 g, 0.266 mmol) 및 NaN<sub>3</sub> (0.053 g, 0.815 mmol)의 혼합물에 아세트산 (4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 녹이고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (x2), 염수로 세척한 후에, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물 [MS (ESI) *m/z* 606.2 (M+1)]을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 50% TFA로 실온에서 1시간 동안 처리한 다음 농축하였다. 잔류물을 MeOH 중 2 N NH<sub>3</sub>과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 8-38% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-4-테트라졸-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민을 수득하였다.

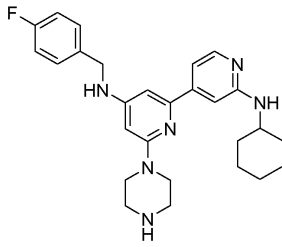
MS (ESI) *m/z* 406.0 (M+1). <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.29 (s, 1 H), 8.05 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.07 (dd, *J*=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 6.54 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 3.70 - 3.89 (m, 1 H), 3.57 - 3.68 (m, 4 H), 2.76 - 2.93 (m, 4 H), 1.94 (dd, *J*=11.9, 2.5 Hz, 2 H), 1.72 (dd, *J*=9.2, 3.7 Hz, 2 H), 1.54 - 1.65 (m, 1 H), 1.27 - 1.41 (m, 2 H), 1.12 - 1.26 (m, 3 H).

[1102]

[1103] 실시예 49

[1104] A. N\*2'\*-시클로헥실-N\*4\*-(4-플루오로벤질)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민.



[1105]

[1106]  $CH_2Cl_2$  중 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-아미노-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.12 g, 0.217 mmol) 및 4-플루오로벤즈알데히드 (0.05 mL, 0.478 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.183 g, 0.867 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 열음 및 포화  $NaHCO_3$ 의 혼합물로 켄칭하고,  $CH_2Cl_2$ 로 회석하였다. 생성된 유기층을 포화  $NaHCO_3$  (X2) 및 염수로 세척한 후에, 건조시키고 ( $Na_2SO_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 잔류물 [MS (ESI) m/z 661.3 (M+1)]을  $CH_2Cl_2$  중 50% TFA로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 2 N  $NH_3$  과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 25-55%  $CH_3CN/H_2O$  구배 + 0.1%  $NH_4OH$ )를 통해 분리하여 표제 화합물 N\*2'\*-시클로헥실-N\*4\*-(4-플루오로-벤질)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민을 수득하였다.

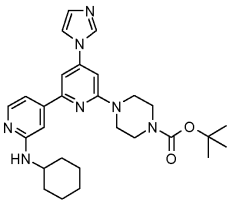
MS

(ESI) m/z 461.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.93 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.12 - 7.19 (m, 2 H), 7.00 (br. s., 1 H), 6.88 (t,  $J=6.1$  Hz, 1 H), 6.82 (dd,  $J=5.4$ , 1.4 Hz, 1 H), 6.50 (d,  $J=1.3$  Hz, 1 H), 6.36 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 5.86 (d,  $J=1.3$  Hz, 1 H), 4.35 (d,  $J=5.8$  Hz, 2 H), 3.63 - 3.76 (m, 1 H), 3.37 - 3.43 (m, 4 H), 2.79 - 2.85 (m, 4 H), 1.87 - 1.96 (m, 2 H), 1.67 - 1.76 (m, 2 H), 1.55 - 1.63 (m, 1 H), 1.24 - 1.38 (m, 2 H), 1.09 - 1.24 (m, 3 H).

[1107]

[1108] 실시예 50

[1109] A. 4-(2'-시클로헥실아미노-4-이미다졸-1-일-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[1110]

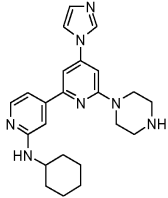
[1111] 아르곤 분위기 하의 플라스크를 NaH (0.200 g, 5.18 mmol) 및 DMSO (0.5 mL)로 충전시킨 다음, DMSO (0.5 mL) 중 이미다졸 (0.352 g, 5.18 mmol)을 첨가하였다. 5분 후에, 4-(2'-시클로헥실아미노-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 실시예 44A (0.250 g, 0.518 mmol)의 DMSO 용액 (1.5 mL)을 슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 2.5시간 동안 45°C로 가온시켰다. 이어서, 혼합물을  $Et_2O$  (100 mL)로 회석하고, 포화 수성  $NaHCO_3$  (100 mL)으로 세척하였다. 수성층을  $Et_2O$  (2 x 100 mL)로 더 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ( $MgSO_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ( $SiO_2$ , 0-5% MeOH/EtOAc)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-(2'-시클로헥실아미노-4-이미다졸-1-일-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

MS (ESI)  $m/z$  504.3 (M+1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.16 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.09 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 7.06 (dd,  $J=5.3, 1.5$  Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.59 (d,  $J=1.3$  Hz, 1 H), 3.69 - 3.75 (m, 4 H), 3.64 - 3.69 (m, 1 H), 3.58 - 3.65 (m, 4 H), 2.06 - 2.15 (m, 2 H), 1.74 - 1.84 (m, 2 H), 1.62 - 1.74 (m, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 1.37 - 1.49 (m, 2 H), 1.27 (d,  $J=37.4$  Hz, 3 H).

[1112]

[1113] B. 시클로헥실-(4-이미다졸-1-일-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



[1114]

[1115] 시클로헥실아미노-4-이미다졸-1-일-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.091 g, 0.181 mmol) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 녹이고,  $\text{NH}_4\text{OH}$ 를 사용하여 pH 7로 중성화시킨 후, 반-정제용 HPLC (10-65%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  구배 + 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-(4-이미다졸-1-일-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민을 수득하였다.

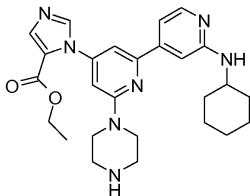
MS (ESI)  $m/z$  404.3 (M+1).  $^1\text{H}$

NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.58 (s, 1 H), 8.00 - 8.05 (m, 2 H), 7.44 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.14 - 7.15 (m, 1 H), 7.12 (dd,  $J=5.3, 1.5$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 6.46 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 3.58 - 3.63 (m, 4 H), 2.82 (d,  $J=9.9$  Hz, 4 H), 2.34 - 2.47 (m, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 1.68 - 1.77 (m, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 1 H), 1.27 - 1.40 (m, 2 H), 1.20 (d,  $J=38.1$  Hz, 3 H).

[1116]

[1117] 실시예 51

[1118] A. 3-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-3H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르.



[1119]

[1120] 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-아미노-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.2 g, 0.362 mmol), 톨루엔 중 50% 에틸 글리옥살레이트 (0.143 mL, 1.45 mmol), 3Å 분자체 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과하고, 건조상태로 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 (톨루엔-4-술포닐)아세트니트릴,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.15 g, 1.09 mmol) 및 EtOH (3 mL)와 혼합하고, 3시간 동안 50°C로 가열한 후에, 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중에 녹이고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세척한 후에, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 50-100% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 Boc 보호된 표제 화합물 중간체를 얻었다 [MS (ESI)  $m/z$  676.3(M+1)]. 수득된 중간체를 실온에서 1시간 동안  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 50% TFA로 처리하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 2 N  $\text{NH}_3$ 과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 10-55%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  구배 + 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )를 통해 분리하여 표제 화합물 3-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-3H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 수득하였다.

MS (ESI)  $m/z$  476.1(M+1).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.21 (d,  $J=0.9$  Hz, 1 H), 8.00 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J=0.9$  Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J=1.1$  Hz, 1 H), 7.17 (d,  $J=0.6$  Hz, 1 H), 7.02 (dd,  $J=5.4, 1.4$  Hz, 1 H), 6.95 (d,  $J=1.1$  Hz, 1 H), 6.45 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 4.17 (q,  $J=7.1$  Hz, 2 H), 3.67 - 3.81 (m, 1 H), 3.55 - 3.61 (m, 4 H), 2.79 - 2.85 (m, 4 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.10 - 1.25 (m, 6 H).

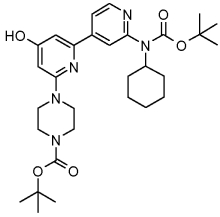
[1121]

[1122]

실시예 52

[1123]

A. 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-히드록시-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[1124]

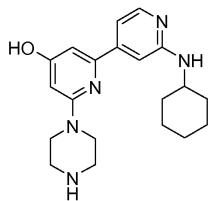
[1125]

4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.9 g, 3.26 mmol), KOH (1.8 g, 32.6 mmol) 및 DMSO (65 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석하고,  $\text{H}_2\text{O}$  (2x), 염수로 세척하고, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 0-50% EtOAc/헵탄 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-히드록시-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

[1126]

[1127]

B. 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-올.



[1128]

[1129]

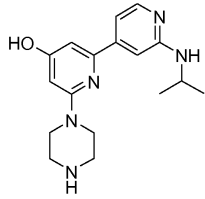
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-히드록시-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 50% TFA의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 2 N  $\text{NH}_3$ 과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 6 - 30%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  구배 + 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )를 통해 분리하여 표제 화합물 2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-올을 수득하였다.

[1130]

MS (ESI)  $m/z$  354.0 (M+1).  $^1\text{H NMR}$

(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.96 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.01 - 7.07 (m, 1 H), 6.88 (dd,  $J=5.4, 1.4$  Hz, 1 H), 6.60 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 6.42 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 6.11 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 3.65 - 3.78 (m, 1 H), 3.39 - 3.44 (m, 4 H), 2.77 - 2.82 (m, 4 H), 1.88 - 1.96 (m, 2 H), 1.66 - 1.77 (m, 2 H), 1.54 - 1.64 (m, 1 H), 1.25 - 1.39 (m, 2 H), 1.10 - 1.25 (m, 3 H).

[1131] C. 2'-이소-프로필아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-올.



[1132]

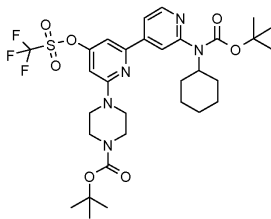
[1133] 표제 화합물을 화합물 실시예 52B와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS (ESI)  $m/z$  314.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.99 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.91 (dd,  $J=5.4, 0.9$  Hz, 1 H), 6.66 (d,  $J=1.0$  Hz, 1 H), 6.38 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.19 (d,  $J=0.9$  Hz, 1 H), 3.97 - 4.12 (m, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 4 H), 2.97 - 3.02 (m, 4 H), 1.15 (d,  $J=6.4$  Hz, 6 H).

[1134]

[1135] 실시예 53

[1136] A. tert-부틸 4-(2'-[(tert-부톡시카르보닐)(시클로헥실)아미노]-4-[[트리플루오로메틸]술포닐]옥시}-2,4'-비피리딘-6-일)피페라진-1-카르복실레이트.



[1137]

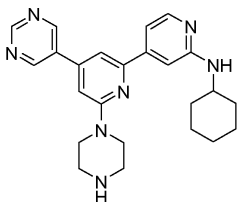
[1138]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) 중 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-히드록시-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.8 g, 1.45 mmol) 및 트리에틸아민 (1 mL, 7.25 mmol)의 용액에, 2-(N,N-비스(트리플루오로메틸술포닐)아미노)피리딘 (0.675 g, 1.89 mmol)을 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 6시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (2x) 및 염수로 세척한 후에, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 표제 화합물 tert-부틸 4-(2'-[(tert-부톡시카르보닐)(시클로헥실)아미노]-4-[[트리플루오로메틸]술포닐]옥시}-2,4'-비피리딘-6-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.15 g)를 조 중간체로서 수득하였다.

MS (ESI)  $m/z$  686.2 (M+1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm 8.56 - 8.58 (m, 1 H), 7.66 - 7.68 (m, 1 H), 7.64 - 7.65 (m, 1 H), 6.98 - 7.00 (m, 1 H), 6.50 (d,  $J=1.6$  Hz, 1 H), 4.08 - 4.18 (m, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 4 H), 3.55 - 3.62 (m, 4 H), 1.90 - 1.98 (m, 2 H), 1.71 - 1.81 (m, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.42 (s, 9 H), 1.30 - 1.37 (m, 4 H), 0.97 - 1.11 (m, 1 H).

[1139]

[1140] B. 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-4-피리미딘-5-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



[1141]

[1142] tert-부틸 4-(2'-[(tert-부톡시카르보닐)(시클로헥실)아미노]-4-[[트리플루오로메틸]술포닐]옥시}-2,4'-비피리딘-6-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.080 g, 0.117 mmol), 피리미딘-5-보론산 (0.044 mL, 0.355 mmol) 및 DME (2 mL)의 혼합물을 아르곤으로 살포한 후에,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.0080 g, 0.01 mmol)에 이어 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.25 mL)을 첨가하였다. 용기를 밀폐하고, 마이크로파로 130°C에서 20분 동안 처리하였다. 혼합물을 여과하

고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 50-70% EtOAc/헵탄 구배)를 통해 분리하여 Boc 보호된 표제 화합물 중간체를 얻었다 [MS (ESI) *m/z* 616.3 (M+1)]. 이어서, 중간체를 실온에서 1시간 동안 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 50% TFA로 처리하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 2 N NH<sub>3</sub>과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 10-55% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-(6'-피페라진-1-일-4-피리미딘-5-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민을 수득하였다.

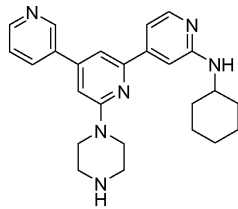
MS

(ESI) *m/z* 416.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.30 (s, 2 H), 9.26 (s, 1 H), 8.02 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=0.9 Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.15 (dd, *J*=5.5, 1.5 Hz, 1 H), 6.43 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 3.59 - 3.65 (m, 4 H), 2.80 - 2.86 (m, 4 H), 1.89 - 1.98 (m, 2 H), 1.68 - 1.77 (m, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.26 - 1.39 (m, 2 H), 1.12 - 1.26 (m, 3 H).

[1143]

[1144] 실시예 53의 화합물 C-H를 상기의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

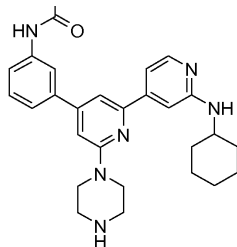
[1145] C. 시클로헥실-(6'-피페라진-1-일-[3,4':2',4'']터피리딘-2"-일)-아민.



MS (ESI) *m/z* 415.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.03 - 9.09 (m, 1 H), 8.66 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.23 - 8.28 (m, 1 H), 8.03 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.45 - 7.48 (m, 1 H), 7.21 - 7.24 (m, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 6.43 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 3.71 - 3.83 (m, 1 H), 3.59 - 3.65 (m, 4 H), 2.81 - 2.87 (m, 4 H), 1.91 - 1.99 (m, 2 H), 1.69 - 1.78 (m, 2 H), 1.56 - 1.65 (m, 1 H), 1.28 - 1.41 (m, 2 H), 1.12 - 1.27 (m, 3 H).

[1146]

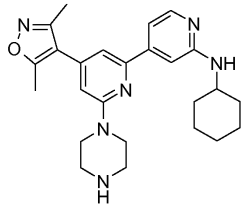
[1147] D. N-[3-(2'-시클로헥실아미노-6'-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-페닐]-아세트아미드.



MS (ESI) *m/z* 471.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.05 (br. s., 1 H), 8.01 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 7.90 - 7.92 (m, 1 H), 7.69 - 7.73 (m, 1 H), 7.39 - 7.50 (m, 2 H), 7.31 (br. s., 1 H), 7.17 - 7.19 (m, 1 H), 7.06 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.95 (br. s., 1 H), 6.46 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 3.69 - 3.81 (m, 1 H), 3.55 - 3.61 (m, 4 H), 2.81 - 2.86 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 1.90 - 1.98 (m, 2 H), 1.68 - 1.77 (m, 2 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.26 - 1.40 (m, 2 H), 1.12 - 1.26 (m, 3 H).

[1148]

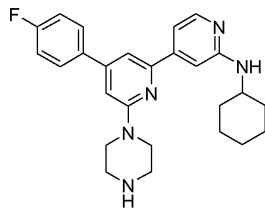
[1149] E. 시클로헥실-[4-(3,5-디메틸-이소자졸-4-일)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.



MS (ESI)  $m/z$  433.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.00 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.03 (dd,  $J=5.4, 1.4$  Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.43 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 3.68 - 3.79 (m, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 4 H), 2.79 - 2.85 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.56 - 1.65 (m, 1 H), 1.26 - 1.40 (m, 2 H), 1.13 - 1.25 (m, 3 H).

[1150]

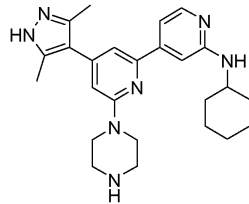
[1151] F. 시클로헥실-[4-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.



MS (ESI)  $m/z$  432.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.01 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 7.37 - 7.39 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H), 7.18 - 7.21 (m, 1 H), 7.11 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J=0.8$  Hz, 1 H), 6.42 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 3.55 - 3.62 (m, 4 H), 2.80 - 2.86 (m, 4 H), 1.89 - 1.98 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.55 - 1.63 (m, 1 H), 1.26 - 1.39 (m, 2 H), 1.11 - 1.26 (m, 3 H).

[1152]

[1153] G. 시클로헥실-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.

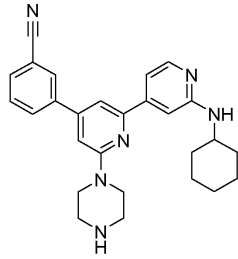


MS (ESI)  $m/z$  432.2(M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.45 (br. s., 1 H), 7.99 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 6.42 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 3.67 - 3.80 (m, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 4 H), 2.78 - 2.86 (m, 4 H), 2.27 (s, 6 H), 1.89 - 1.99 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.54 - 1.65 (m, 1 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.11 - 1.25 (m, 3 H).

[1154]



[1155] H. 3-(2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-일)-벤조니트릴.

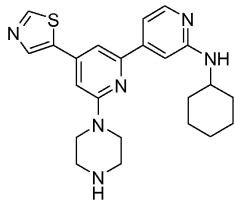


MS (ESI)  $m/z$  439.3(M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 8.40 (t,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 8.19 - 8.23 (m, 1 H), 8.02 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.90 - 7.94 (m, 1 H), 7.71 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.47 - 7.50 (m, 1 H), 7.20 - 7.23 (m, 1 H), 7.14 - 7.17 (m, 2 H), 6.43 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.59 - 3.64 (m, 4 H), 2.81 - 2.86 (m, 4 H), 1.89 - 1.98 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 1 H), 1.26 - 1.42 (m, 2 H), 1.12 - 1.26 (m, 3 H).

[1156]

[1157] 실시예 54

[1158] A. 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-4-티아졸-5-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



[1159]

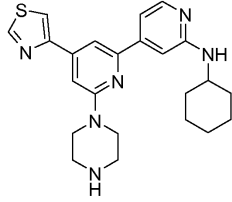
[1160] tert-부틸 4-(2'-[(tert-부톡시카르보닐)(시클로헥실)아미노]-4-[[[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시]-2,4'-비피리딘-6-일]피페라진-1-카르복실레이트 (0.12 g, 0.175 mmol), 염화리튬 (0.03 g, 0.715 mmol) 및 디옥산 (4 mL) 의 혼합물을 아르곤으로 살포한 후에, 5-(트리부틸스탄닐)티아졸 (0.075 g, 0.2 mmol)에 이어  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.03 g, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 용기를 밀폐하고,  $130^\circ\text{C}$ 에서 20분 동안 마이크로파로 처리하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 30-50% EtOAc/헵탄 구배)를 통해 분리하여 Boc 보호된 표제 화합물 중간체를 얻었다 [MS (ESI)  $m/z$  621.2 (M+1)]. 이어서, 수득된 중간체를 실온에서 1시간 동안  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 50% TFA로 처리하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 2 N  $\text{NH}_3$ 과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 10-55%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  구배 + 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-4-티아졸-5-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민을 수득하였다.

MS (ESI)  $m/z$  421.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9.19 - 9.21 (m, 1 H), 8.62 - 8.65 (m, 1 H), 8.02 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.37 - 7.38 (m, 1 H), 7.16 - 7.18 (m, 1 H), 7.09 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1 H), 7.04 - 7.06 (m, 1 H), 6.46 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 3.70 - 3.84 (m, 1 H), 3.57 - 3.62 (m, 4 H), 2.82 - 2.87 (m, 4 H), 1.89 - 1.98 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.55 - 1.63 (m, 1 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.10 - 1.26 (m, 3 H).

[1161]

[1162] 실시예 54의 화합물 B-D를 A와 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

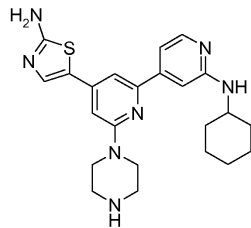
[1163] B. 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-4-티아졸-4-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



MS (ESI)  $m/z$  421.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.25 (d,  $J=1.9$  Hz, 1 H), 8.57 (d,  $J=1.9$  Hz, 1 H), 8.02 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.74 (d,  $J=0.8$  Hz, 1 H), 7.38 (d,  $J=0.6$  Hz, 1 H), 7.19 - 7.20 (m, 1 H), 7.08 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1 H), 6.47 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 3.56 - 3.61 (m, 4 H), 2.82 - 2.87 (m, 4 H), 1.89 - 1.99 (m, 2 H), 1.68 - 1.77 (m, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.26 - 1.38 (m, 2 H), 1.11 - 1.26 (m, 3 H).

[1164]

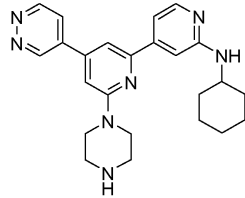
[1165] C. [4-(2-아미노티아졸-5-일)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일]-시클로헥실-아민.



MS (ESI)  $m/z$  436.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.99 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 2 H), 7.15 - 7.16 (m, 1 H), 7.12 - 7.14 (m, 1 H), 7.04 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1 H), 6.70 - 6.72 (m, 1 H), 6.41 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 3.69 - 3.79 (m, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 4 H), 2.81 - 2.87 (m, 4 H), 1.88 - 1.99 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.25 - 1.39 (m, 2 H), 1.12 - 1.25 (m, 3 H).

[1166]

[1167] D. 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-4-피리다진-4-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.

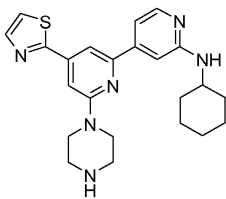


MS (ESI)  $m/z$  416.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.78 (q,  $J=2.5, 1.2$  Hz, 1 H), 9.37 (dd,  $J=5.4, 1.1$  Hz, 1 H), 8.20 (q,  $J=5.4, 2.5$  Hz, 1 H), 8.03 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 7.60 - 7.62 (m, 1 H), 7.30 - 7.32 (m, 1 H), 7.21 - 7.23 (m, 1 H), 7.16 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1 H), 6.44 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 4 H), 2.86 - 2.92 (m, 4 H), 1.89 - 1.98 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 1 H), 1.26 - 1.40 (m, 2 H), 1.12 - 1.26 (m, 3 H).

[1168]

[1169] 실시예 55

[1170] A. 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-4-티아졸-2-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



[1171]

[1172] THF (4 mL) 중 tert-부틸 4-(2'-[(tert-부톡시카르보닐)(시클로헥실)아미노]-4-[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시)-2,4'-비피리딘-6-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.12 g, 0.175 mmol)의 용액을 아르곤으로 살포한 후에,

THF 중 2 M 2-티아졸릴아연 브로마이드 (1.4 mL, 0.7 mmol)에 이어 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.016 g, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 21시간 동안 아르곤 분위기 (풍선) 하에 가열한 후에, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 25-55% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 모노-Boc 및 디-Boc 보호된 표제 화합물의 혼합물을 얻었다. 이어서, 수득된 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 50% TFA로 실온에서 1시간 동안 처리하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 2 N NH<sub>3</sub>과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 15-60% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-(6-피페라진-1-일-4-티아졸-2-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민을 수득하였다.

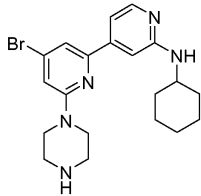
MS (ESI) *m/z* 421.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ ppm 8.02 - 8.05 (m, 2 H), 7.95 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.06 (dd, *J*=5.4, 1.3 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 1 H), 3.57 - 3.62 (m, 4 H), 2.82 - 2.87 (m, 4 H), 1.90 - 1.99 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.26 - 1.39 (m, 2 H), 1.13 - 1.26 (m, 3 H).

[1173]

[1174] 실시예 56

[1175] A. (4-브로모-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-시클로헥실-아민.



[1176]

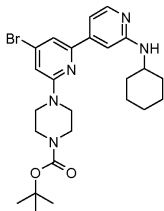
[1177] 4-[2'-(tert-부톡시카르보닐-시클로헥실-아미노)-4-히드록시-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.2 g, 2.17 mmol) 및 POBr<sub>3</sub> (3.7 g, 13 mmol)의 혼합물을 HBr 리시버(receiver)가 있는 플라스크에 넣고, 1시간 동안 130°C로 가열하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, MeOH로 켄칭하고, 농축시켰다. 생성된 슬러리를 포화 NaHCO<sub>3</sub> 중에 녹이고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (X5)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (17분 내 25-55% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 (4-브로모-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-시클로헥실-아민을 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 451.9, 417.9 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.06 (br. s., 2 H), 8.01 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.21 (br. s., 1 H), 7.09 (br. s., 1 H), 3.85 - 3.90 (m, 4 H), 3.70 - 3.81 (m, 1 H), 3.18 - 3.25 (m, 4 H), 1.89 - 1.98 (m, 2 H), 1.69 - 1.78 (m, 2 H), 1.57 - 1.66 (m, 1 H), 1.28 - 1.42 (m, 2 H), 1.13 - 1.28 (m, 3 H).

[1178]

[1179] B. tert-부틸 4-[4-브로모-2'-(시클로헥실아미노)-2,4'-비피리딘-6-일]피페라진-1-카르복실레이트.



[1180]

[1181] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) 중 (4-브로모-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-시클로헥실아민 (조 물질, 0.362 mmol), Boc 무수물 (0.4 g, 1.81 mmol) 및 트리에틸아민 (0.252 mL, 1.81 mmol)의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (X2), 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 15-25% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물을 수득

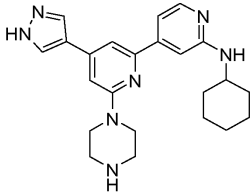
하여 상기 화합물을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.13 - 8.16 (m, 1 H), 7.22 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 6.92 - 6.95 (m, 1 H), 6.81 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 4.49 - 4.56 (m, 1 H), 3.60 - 3.73 (m, 5 H), 3.55 - 3.60 (m, 4 H), 2.04 - 2.13 (m, 2 H), 1.71 - 1.83 (m, 2 H), 1.62 - 1.71 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.38 - 1.47 (m, 2 H), 1.17 - 1.35 (m, 3 H).

[1182]

[1183] 실시예 57

[1184] A. 시클로헥실-[6-피페라진-1-일-4-(1H-피라졸-4-일)]-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.



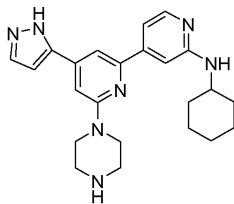
[1185]

[1186] tert-부틸 4-[4-브로모-2'-(시클로헥실아미노)-2,4'-비피리딘-6-일]피페라진-1-카르복실레이트 (0.22 g, 0.426 mmol), 1H-피라졸-4-보론산 (0.29 g, 2.4 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.007 g, 0.085 mmol), 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.4 mL) 및 DME (5 mL)의 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 살포하였다. 용기를 밀폐하고, 마이크로파로 130 °C에서 20분 동안 처리하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 70-100% EtOAc/헵탄 구배)를 통해 분리하여 Boc 보호된 표제 화합물 중간체를 얻었다 [MS (ESI) m/z 504.0 (M+1)]. 이어서, 수득된 중간체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 50% TFA로 실온에서 1시간 동안 처리하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 2 N NH<sub>3</sub>과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 10-55% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-[6-피페라진-1-일-4-(1H-피라졸-4-일)]-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민을 수득하였다.

[1187]

[1188] 실시예 54의 화합물 B를 A와 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[1189] B. 시클로헥실-[6-피페라진-1-일-4-(2H-피라졸-3-일)]-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민.

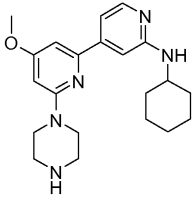


MS (ESI) m/z 404.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.09 (br. s., 1 H), 8.01 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.58 (br. s., 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 2 H), 7.06 (dd, J=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.45 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 4 H), 2.82 - 2.88 (m, 4 H), 1.90 - 1.99 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.54 - 1.65 (m, 1 H), 1.26 - 1.41 (m, 2 H), 1.11 - 1.26 (m, 3 H).

[1190]

[1191] 실시예 58

[1192] A. 시클로헥실-(4-메톡시-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민.



[1193]

[1194] DMSO (3 mL) 중 4-(2'-시클로헥실아미노-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.08 g, 0.166 mmol) 및 NaOCH<sub>3</sub> (0.09 g, 1.66 mmol)의 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, H<sub>2</sub>O (X2), 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 30-50% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 Boc 보호기를 갖는 표제 화합물의 중간체를 수득하였다 [0.05 g, 65%].

MS (ESI) *m/z* 468.2 (M+1), <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.12 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.04 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.98 - 7.00 (m, 1 H), 6.73 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 6.14 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.55 - 3.72 (m, 9 H), 2.05 - 2.14 (m, 2 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 1.61 - 1.71 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.37 - 1.46 (m, 2 H), 1.19 - 1.33 (m, 3 H)

[1195]

[1196] 중간체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 50% TFA와 혼합하고, 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중 2 N NH<sub>3</sub>과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 10-55% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 시클로헥실-(4-메톡시-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민을 수득하였다.

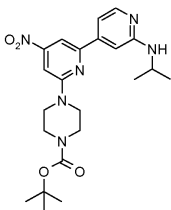
MS (ESI) *m/z* 367.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ ppm 7.97 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.10 (br. s., 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.5, 1.5 Hz, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.40 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 6.29 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.68 - 3.79 (m, 1 H), 3.46 - 3.54 (m, 4 H), 2.77 - 2.86 (m, 4 H), 1.87 - 1.98 (m, 2 H), 1.66 - 1.77 (m, 2 H), 1.54 - 1.64 (m, 1 H), 1.25 - 1.39 (m, 2 H), 1.12 - 1.25 (m, 3 H).

[1197]

[1198] 실시예 59

[1199] A. 4-(2'-이소-프로필아미노-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[1200]

[1201] 디옥산 (75 mL) 중 4-(2'-클로로-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.8 g, 1.91 mmol)의 용액을 아르곤으로 살포한 후에, 이소프로필아민 (3.25 mL, 38.14 mmol)에 이어 Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> 및 탄산세슘 (1.87 g, 5.73 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀폐하고, 110°C에서 5시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 한 후에, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 25-55% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-(2'-이소프로필아미노-4-니트로-[2,4']비피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

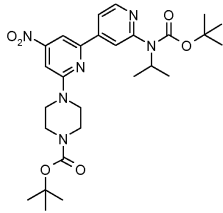
MS (ESI) *m/z* 443.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.19 (dd,

*J*=5.4, 0.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.10 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 6.93 - 6.98 (m, 1 H), 3.96 - 4.11 (m, 1 H), 3.95 - 4.10 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 4 H), 3.61 (dd, *J*=6.4, 4.0 Hz, 4 H), 1.50 (s, 9 H), 1.29 (d, *J*=6.3 Hz, 6 H).

[1202]

[1203] B. tert-부틸 4-{2'-[(tert-부톡시카르보닐)(이소프로필)아미노]-4-니트로-2,4'-비피리딘-6-일}피페라진-1-카르

복실레이트.



[1204]

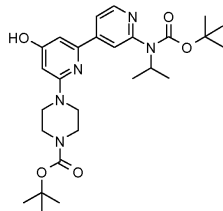
[1205] 표제 화합물을 화합물 실시예 43B와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS

(ESI)  $m/z$  543.3 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.58 (dd,  $J=5.2, 0.6$  Hz, 1 H), 7.76 - 7.80 (m, 2 H), 7.73 (dd,  $J=5.2, 1.6$  Hz, 1 H), 7.38 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 4.53 - 4.65 (m, 1 H), 3.74 - 3.79 (m, 4 H), 3.62 (dd,  $J=6.3, 4.0$  Hz, 4 H), 1.51 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H), 1.32 (d,  $J=6.8$  Hz, 6 H).

[1206]

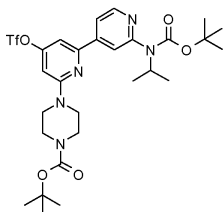
[1207] C. tert-부틸 4-{2'-[(tert-부톡시카르보닐)(이소프로필)아미노]-4-히드록시-2,4'-비피리딘-6-일}피페라진-1-카르복실레이트.



[1208]

[1209] 표제 화합물을 실시예 52A와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  514.3 (M+1). 조 표제 화합물을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1210] D. tert-부틸 4-(2'-[(tert-부톡시카르보닐)(이소프로필)아미노]-4-[[트리플루오로메틸]술포닐]옥시)-2,4'-비피리딘-6-일)피페라진-1-카르복실레이트.



[1211]

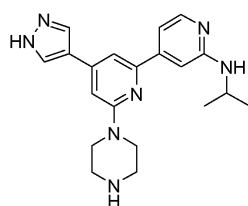
[1212] 표제 화합물을 실시예 53A와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS (ESI)  $m/z$

646.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.55 (dd,  $J=5.2, 0.5$  Hz, 1 H), 7.71 (d,  $J=0.9$  Hz, 1 H), 7.65 (dd,  $J=5.2, 1.6$  Hz, 1 H), 7.00 (d,  $J=1.6$  Hz, 1 H), 6.50 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 4.53 - 4.65 (m, 1 H), 3.66 - 3.71 (m, 4 H), 3.57 - 3.63 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H), 1.31 (d,  $J=6.8$  Hz, 6 H).

[1213]

[1214] E. 이소-프로필-[6-피페라진-1-일-4-(1H-피라졸-4-일)-[2,4']비피리딘-2'-일]-아민.



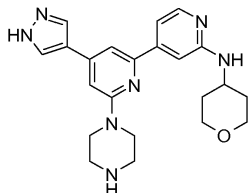
[1215]

[1216] 표제 화합물을 화합물 실시예 53B와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS (ESI)  $m/z$  364.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 13.11 (br. s., 1 H), 8.41 (br. s., 2 H), 8.02 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.10 (dd,  $J=5.3, 1.3$  Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.37 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 3.98 - 4.13 (m, 1 H), 3.52 - 3.59 (m, 4 H), 2.80 - 2.87 (m, 4 H), 1.16 (d,  $J=6.6$  Hz, 6 H).

[1217]

[1218] F. [6-피페라진-1-일-4-(1H-피라졸-4-일)-[2,4']비피리딘-2'-일]-(테트라히드로피란-4-일)-아민.



[1219]

[1220] 표제 화합물을 화합물 실시예 59E와 유사한 방법으로 제조하였다.

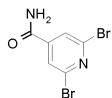
MS

(ESI)  $m/z$  406.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 13.17 (br. s., 1 H), 8.99 (br. s., 2 H), 8.49 (br. s., 1 H), 8.21 (br. s., 1 H), 8.03 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.25 (br. s., 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 2 H), 3.94 - 4.06 (m, 1 H), 3.85 - 3.93 (m, 6 H), 3.39 - 3.47 (m, 2 H), 3.21 - 3.26 (m, 4 H), 1.91 (d,  $J=15.3$  Hz, 2 H), 1.39 - 1.53 (m, 2 H).

[1221]

[1222] 실시예 60

[1223] A. 2,6-디브로모-이소니코틴아미드.



[1224]

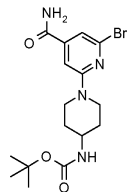
[1225] 시트라진산 (10.0 g, 64.4 mmol) 및  $\text{POBr}_3$  (64.0 g, 225.4 mmol)의 혼합물을 HBr 리시버가 있는 플라스크 (포화 KOH 저장조를 깔때기를 통해 응축기와 부착함)에 넣고,  $130^\circ\text{C}$ 에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각되도록 하고, 반응물을 조심스럽게  $\text{NH}_4\text{OH}$  (약 350 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과를 통해 수집하여 표제 화합물의 제1 배치를 수득하였다 (5.6 g).

[(ESI)  $m/z$  280.8 (M+1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.80 (s, 2 H), 5.65 - 6.23 (m, 2 H).

[1226]

[1227] 여과액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (X2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 표제 화합물의 제2 배치로 농축시켰다 (2.76 g). [(ESI)  $m/z$  278.8, 280.8, 282.8 (M+1)]. 총 8.4 g의 표제 화합물 2,6-디브로모-이소니코틴아미드를 47% 수율로 수득하였다.

[1228] B. tert-부틸 [1-(6-브로모-4-카르바모일피리딘-2-일)피페리딘-4-일]카르바메이트.



[1229]

[1230] 2,6-디브로모-이소니코틴아미드 (1.0 g, 3.57 mmol), 4-Boc-아미노피페리딘 (0.72 g, 3.57 mmol), 트리에틸아민 (0.5 mL, 3.57 mmol) 및 디옥산 (20 mL)의 혼합물을 18시간 동안 밀폐 용기 내에서  $130^\circ\text{C}$ 로 가열한 후에, 실온으로 냉각시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$ 으로 세척하였다. 합한 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 생성된 고체를 에테르 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

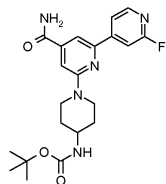
의 혼합물로 연화처리하고, 여과하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.1 g, 74%).

MS (ESI) *m/z* 398.9, 400.9 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ ppm 6.99 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 5.95 (br. s., 1 H), 5.58 (br. s., 1 H), 4.39 - 4.56 (m, 1 H), 4.22 - 4.32 (m, 2 H), 3.62 - 3.82 (m, 1 H), 2.98 - 3.11 (m, 2 H), 2.00 - 2.11 (m, 2 H), 1.43 - 1.50 (m, 9 H), 1.34 - 1.43 (m, 2 H).

[1231]

[1232] C. tert-부틸 [1-(4-카르바모일-2'-플루오로-2,4'-비피리딘-6-일)피페리딘-4-일]카르바메이트.



[1233]

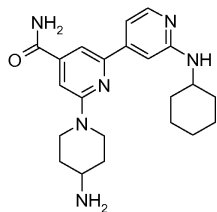
[1234] 표제 화합물을 실시예 42B와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS (ESI) *m/z*

416.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.27 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.94 - 7.98 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.63 - 7.65 (m, 1 H), 7.31 - 7.33 (m, 1 H), 7.06 - 7.10 (m, 1 H), 4.44 - 4.52 (m, 2 H), 3.56 - 3.77 (m, 1 H), 2.98 - 3.19 (m, 3 H), 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 1.42 - 1.54 (m, 11 H).

[1235]

[1236] D. 4-아미노-2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]터피리딘-4'-카르복실산 아마이드.



[1237]

[1238] tert-부틸 [1-(4-카르바모일-2'-플루오로-2,4'-비피리딘-6-일)피페리딘-4-일]카르바메이트 (0.08 g, 0.193 mmol) 및 시클로헥실아민 (2.5 mL)의 혼합물을 30시간 동안 110℃로 가열한 후에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 연화처리하였다. 고체를 수집한 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 50% TFA로 실온에서 20분 동안 가열하였다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 2 N NH<sub>3</sub>과 혼합하고, 다시 농축한 후에, 반-정제용 HPLC (17분 내 10-55% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-아미노-2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]터피리딘-4'-카르복실산 아마이드를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 395.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ ppm

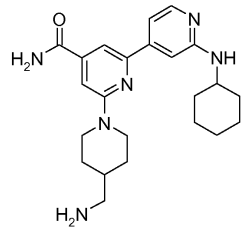
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.97 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.49 - 4.59 (m, 2 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 2.91 - 3.08 (m, 3 H), 2.00 - 2.09 (m, 2 H), 1.91 - 1.99 (m, 2 H), 1.75 - 1.85 (m, 2 H), 1.63 - 1.73 (m, 1 H), 1.35 - 1.53 (m, 4 H), 1.21 - 1.34 (m, 3 H).

[1239]

[1240] 실시예 60의 화합물 E-K를 상기의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[1241] E. 4-아미노메틸-2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]터피리딘-4'-카르복실산 아마이드.

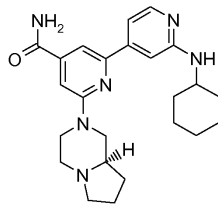




MS (ESI)  $m/z$  409.2 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7.94 - 7.98 (m, 1 H), 7.47 - 7.50 (m, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 7.13 (dd,  $J=5.7, 1.5$  Hz, 1 H), 4.54 - 4.65 (m, 2 H), 3.62 - 3.74 (m, 1 H), 2.89 - 3.02 (m, 2 H), 2.64 (d,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 1.99 - 2.10 (m, 2 H), 1.84 - 1.92 (m, 2 H), 1.63 - 1.84 (m, 4 H), 1.38 - 1.54 (m, 2 H), 1.21 - 1.35 (m, 5 H)

[1242]

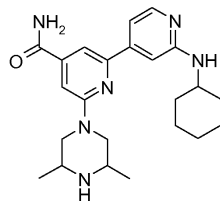
[1243] F. 2'-시클로헥실아미노-6-(R)-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아미드.



MS (ESI)  $m/z$  421.2 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.18 (br. s., 1 H), 8.02 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 6.48 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 4.50 - 4.59 (m, 1 H), 4.37 - 4.47 (m, 1 H), 3.66 - 3.80 (m, 1 H), 3.00 - 3.16 (m, 2 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 2.58 - 2.65 (m, 1 H), 2.13 - 2.22 (m, 1 H), 2.04 - 2.13 (m, 1 H), 1.83 - 2.03 (m, 4 H), 1.67 - 1.79 (m, 4 H), 1.55 - 1.65 (m, 1 H), 1.37 - 1.48 (m, 1 H), 1.26 - 1.36 (m, 2 H), 1.13 - 1.26 (m, 3 H).

[1244]

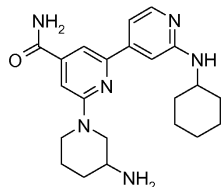
[1245] G. 2'-시클로헥실아미노-6-(3,5-디메틸-피페라진-1-일)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아미드.



MS (ESI)  $m/z$  409.1 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.16 (br. s., 1 H), 8.02 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.02 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1 H), 6.44 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 4.27 - 4.35 (m, 2 H), 3.65 - 3.80 (m, 1 H), 2.73 - 2.87 (m, 2 H), 2.29 - 2.42 (m, 2 H), 1.89 - 1.99 (m, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 1 H), 1.26 - 1.40 (m, 2 H), 1.13 - 1.26 (m, 3 H), 1.08 (d,  $J=6.2$  Hz, 6 H).

[1246]

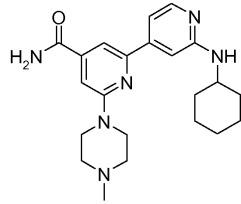
[1247] H. 3-아미노-2''-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2':6',4'']터피리딘-4'-카르복실산 아미드.



MS (ESI)  $m/z$  395.1 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.15 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.05 - 7.12 (m, 2 H), 7.02 (br. s., 1 H), 6.18 (br. s., 1 H), 5.68 (br. s., 1 H), 4.56 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 4.31 - 4.38 (m, 1 H), 4.15 - 4.25 (m, 1 H), 3.61 - 3.77 (m, 1 H), 3.06 - 3.16 (m, 1 H), 2.82 - 2.99 (m, 2 H), 1.99 - 2.15 (m, 3 H), 1.73 - 1.91 (m, 3 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.32 - 1.48 (m, 3 H), 1.18 - 1.32 (m, 3 H)

[1248]

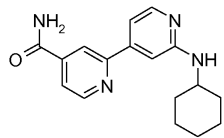
[1249] I. 2'-시클로헥실아미노-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-[2,4']비피리디널-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  493.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.17 (br. s., 1 H), 8.01 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 7.60 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.02 (dd,  $J=5.4, 1.4$  Hz, 1 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 3.60 - 3.66 (m, 4 H), 2.41 - 2.47 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 1.89 - 1.97 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.54 - 1.65 (m, 1 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.11 - 1.26 (m, 3 H).

[1250]

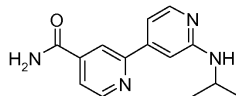
[1251] J. 2'-시클로헥실아미노-[2,4']비피리디널-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  297.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.79 (dd,  $J=5.1, 0.8$  Hz, 1 H), 8.25 (dd,  $J=1.5, 0.8$  Hz, 1 H), 8.04 (dd,  $J=5.6, 0.6$  Hz, 1 H), 7.80 (dd,  $J=5.1, 1.6$  Hz, 1 H), 7.14 - 7.15 (m, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 2.01 - 2.09 (m, 2 H), 1.76 - 1.85 (m, 2 H), 1.64 - 1.72 (m, 1 H), 1.39 - 1.54 (m, 2 H), 1.21 - 1.34 (m, 3 H).

[1252]

[1253] K. 2'-이소-프로필아미노-[2,4']비피리디널-4-카르복실산 아마이드.



MS (ESI)  $m/z$  257.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.79 (dd, 1 H), 8.23 - 8.26 (m, 1 H), 8.05 (dd,  $J=5.2, 1.1$  Hz, 1 H), 7.78 - 7.82 (m, 1 H), 7.12 - 7.15 (m, 2 H), 4.00 - 4.10 (m, 1 H), 1.22 - 1.27 (m, 6 H).

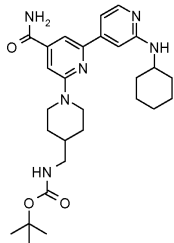
[1254]

[1255] 실시예 61

[1256] A.

tert-부틸

({1-[4-카르바모일-2'-(시클로헥실아미노)-2,4'-비피리딘-6-일]피페리딘-4-일}메틸)카르바메이트.



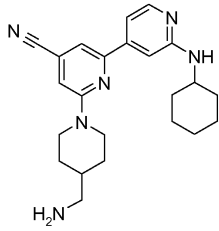
[1257]

[1258] tert-부틸 {[1-(4-카르바모일-2'-플루오로-2,4'-비피리딘-6-일)피페리딘-4-일}메틸}카르바메이트 (0.12 g, 0.28 mmol) 및 시클로헥실아민 (4 mL)의 혼합물을 24시간 동안 120°C로 가열한 후에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 70-100% EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ESI)  $m/z$  509.1 (M+1).

[1259] B.

4-아미노메틸-2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]터피리딘-4'-카르보닐트릴 트리플루오로아세트산 염.



[1260]

[1261] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중 tert-부틸

({1-[4-카르바모일-2'-(시클로헥실아미노)-2,4'-비피리딘-6-일]피페리딘-4-일}메틸)카르바메이트 (0.078 g, 0.153 mmol) 및 트리에틸아민 (0.2 mL, 1.44 mmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 무수물을 0°C에서 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (X2), 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물 (0.09 g)을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1262] 상기로부터의 잔류물을 MeOH/H<sub>2</sub>O (3:1, 24 mL) 중 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.064 g, 0.461 mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후에 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 녹이고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (X2), 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 10-35% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 Boc 보호된 표제 화합물 중간체를 수득하였다. [MS (ESI) m/z 491.1 (M+1).

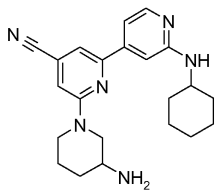
[1263] 상기로부터의 중간체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 50% TFA로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 생성된 용액을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 반-정제용 HPLC (20분 내 3-28% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% TFA)를 통해 분리하여 표제 화합물 4-아미노메틸-2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]터피리딘-4'-카르보니트릴 트리플루오로아세트산 염을 수득하였다.

MS (ESI) m/z 391.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

8.01 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.73 - 7.90 (m, 2 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.55 (br. s., 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 1 H), 4.45 - 4.59 (m, 2 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 2.91 - 3.02 (m, 2 H), 2.72 - 2.80 (m, 2 H), 2.38 - 2.48 (m, 1 H), 1.71 - 2.00 (m, 7 H), 1.59 - 1.67 (m, 1 H), 1.13 - 1.44 (m, 7 H).

[1264]

[1265] C. 3-아미노-2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]터피리딘-4'-카르보니트릴 트리플루오로아세트산 염.



[1266]

[1267] 표제 화합물을 실시예 61A와 유사한 방법으로 제조하였다.

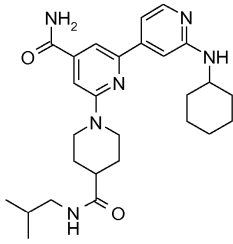
MS (ESI) m/z

377.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 100 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.03 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.21 (dd, J=5.9, 1.5 Hz, 1 H), 4.28 - 4.37 (m, 1 H), 3.93 - 4.03 (m, 1 H), 3.73 - 3.84 (m, 1 H), 3.25 - 3.48 (m, 3 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 1.93 - 2.02 (m, 2 H), 1.82 - 1.93 (m, 1 H), 1.70 - 1.82 (m, 3 H), 1.58 - 1.70 (m, 2 H), 1.20 - 1.48 (m, 5 H).

[1268]

[1269] 실시예 62

[1270] A. 2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]터피리딘-4,4'-디카르복실산 4'-아미드 4-(이소부틸아미드).



[1271]

[1272]

2,6-디브로모-이소니코틴아미드 (0.5 g, 1.79 mmol), 피페리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (0.619 mL, 4.5 mmol), 트리에틸아민 (1.25 mL, 9 mmol) 및 MeOH (12 mL)의 혼합물을 1.5시간 동안 85°C로 및 이어서 1.5시간 동안 110°C로 가열한 후에 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1273]

상기로부터의 잔류물, 2-플루오로피리딘-4-보론산 (0.61 g, 4.3 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 수용액 (5.4 mL, 2.0 M) 및 CH<sub>3</sub>CN (12 mL)의 혼합물에 아르곤으로 살포하고, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.414 g, 0.356 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 100°C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각되도록 하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (X2)으로 세척하였다. 합한 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 60-95% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 중간체를 얻고, 이것을 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[1274]

상기로부터의 중간체 (0.2 g, 0.558 mmol), 2 M LiOH (1 mL, 1.12 mmol) 및 3:1 THF/H<sub>2</sub>O (60 mL)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1275]

상기로부터의 잔류물, 이소부틸아민 (0.167 mL, 1.674 mmol), HOBt (0.222 g, 1.674 mmol), PyBop (0.87 g, 1.674 mmol), DIEA (0.3 mL, 1.674 mmol) 및 DMA (10 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 10% LiCl, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 70-100% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 중간체를 수득하였다.  
MS (ESI) *m/z* 400.1 (M+1).

[1276]

상기로부터의 중간체 (0.06 g, 0.15 mmol), 시클로헥실아민 (5 mL) 및 디옥산 (2 mL)의 혼합물을 110°C에서 104시간 동안 가열한 후에 농축시켰다. 잔류물을 반-정제용 HPLC (17분 내 20-65% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 구배 + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)를 통해 분리하여 표제 화합물 2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4"]피페리딘-4,4'-디카르복실산 4'-아미드 4-(이소부틸아미드)를 수득하였다.

MS (ESI) *m/z* 479.1

(M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (br. s., 1 H), 8.01 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.80 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.20 (br. s., 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 1 H), 6.47 - 6.76 (m, 1 H), 4.43 - 4.53 (m, 2 H), 3.65 - 3.80 (m, 1 H), 2.90 - 3.00 (m, 2 H), 2.87 (t, *J*=6.3 Hz, 2 H), 2.38 - 2.47 (m, 1 H), 1.89 - 1.99 (m, 2 H), 1.49 - 1.83 (m, 8 H), 1.26 - 1.41 (m, 2 H), 1.12 - 1.26 (m, 3 H), 0.83 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H).

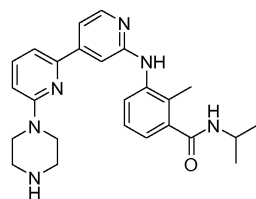
[1277]

[1278]

실시예 63

[1279]

A. N-이소-프로필-2-메틸-3-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일아미노)-벤즈아미드.



[1280]

[1281]

4-[2'-(3-메톡시카르보닐-2-메틸-페닐아미노)-[2,4']비피리디닐-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.142 g, 0.284 mmol), 2 M KOH (0.284 mL, 0.568 mmol), THF (12 mL) 및 H<sub>2</sub>O (4 mL)의 혼합물을 110°C에

서 3시간 동안 환류시켰다. 추가의 2 M KOH (0.2 mL)를 첨가한 다음 THF (4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 130 °C에서 추가 5시간 동안 가열하였다. 목적 생성물 및 출발 물질의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 밀폐 용기에 옮기고, 추가 3시간 동안 110°C로 가열한 후에 건고상태로 농축시켜 잔류물 (0.192 g)을 얻고, 이것을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

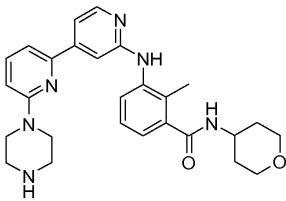
[1282] 표제 화합물 N-이소프로필-2-메틸-3-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일아미노)-벤즈아미드를 실시예 62A와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS (ESI) *m/z*

431.1(M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.93 - 7.95 (m, 1 H), 7.81 (dd, *J*=8.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.74 - 7.76 (m, 1 H), 7.63 (dd, *J*=6.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 4 H), 7.12 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 4.15 - 4.24 (m, 1 H), 3.88 - 3.93 (m, 4 H), 3.33 - 3.37 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.27 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H).

[1283]

[1284] B. 2-메틸-3-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일아미노)-N-(테트라히드로피란-4-일)-벤즈아미드.



[1285]

[1286] 표제 화합물을 실시예 63A와 유사한 방법으로 제조하였다.

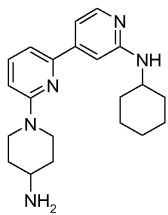
<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (s, 1 H), 8.26 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.59 - 7.68 (m, 2 H), 7.44 (br. s., 1 H), 7.25 (dd, *J*=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 2 H), 6.98 - 7.02 (m, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 3.91 - 4.04 (m, 1 H), 3.83 - 3.90 (m, 2 H), 3.49 - 3.55 (m, 4 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 2.81 - 2.87 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.74 - 1.82 (m, 2 H), 1.45 - 1.58 (m, 2 H).

[1287]

[1288] 실시예 64

[1289] A. N\*2''\*-시클로헥실-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4'']터피리딘-4,2''-디아민.



[1290]

[1291] 2,6-디브로모-피리딘 (3.5 g, 14.77 mmol) 및 피페리딘-4-일-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.478 g, 7.38 mmol)의 혼합물을 밀폐 용기 내에서 6.5시간 동안 130°C로 및 3시간 동안 160°C로 가열하였다. 잔류물을 냉각시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (X2), 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 10-30% EtOAc/헥산 구배)를 통해 분리하여 중간체, (6'-브로모-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다 (0.83 g, 32%). MS (ESI) *m/z* 356.0, 358.0 (M+1), 이것을 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[1292] 표제 화합물 N\*2''\*-시클로헥실-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2';6',4'']터피리딘-4,2''-디아민을 실시예 1C와 유사한 방법으로 제조하였다.

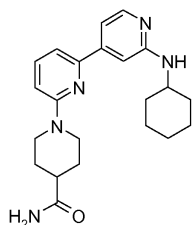
MS (ESI) *m/z* 352.1

(M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.12 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J*=8.3, 7.6 Hz, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 3 H), 6.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 4.35 - 4.55 (m, 3 H), 3.58 - 3.72 (m, 1 H), 2.88 - 3.03 (m, 3 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 1.89 - 1.98 (m, 2 H), 1.74 - 1.84 (m, 2 H), 1.62 - 1.71 (m, 1 H), 1.35 - 1.49 (m, 5 H), 1.17 - 1.33 (m, 3 H).

[1293]

[1294]

B. 2"-시클로헥실아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2':6',4"]피리딘-4-카르복실산 아미드.



[1295]

[1296]

표제 화합물을 실시예 64A와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS (ESI) *m/z*

380.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 6.95 - 7.00 (m, 1 H), 4.50 - 4.59 (m, 2 H), 3.54 - 3.65 (m, 1 H), 2.91 - 3.03 (m, 2 H), 2.47 - 2.61 (m, 1 H), 2.01 - 2.10 (m, 2 H), 1.82 - 1.94 (m, 4 H), 1.67 - 1.77 (m, 3 H), 1.27 - 1.53 (m, 5 H).

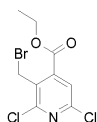
[1297]

[1298]

실시예 65

[1299]

A. 3-브로모메틸-2,6-디클로로-이소니코틴산 에틸 에스테르.



[1300]

[1301]

사염화탄소 (147 mL) 중 2,6-디클로로-3-메틸이소니코틴산 에틸 에스테르 (10.0 g, 42.7 mmol)(실시예 7E) 및 아세트산 (2.69 g, 44.9 mmol)의 혼합물에 N-브로모숙신아미드 (8.36 g, 47.0 mmol) 및 이어서 벤조일 퍼옥사이드 (1.03 g, 4.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 오일 배스 내 60°C에서 가열 램프 하에 5시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 약 절반의 용매를 회전 증발로 제거하였다. 백색 숙신아미드 고체를 여과에 의해 제거하였다. 과중량의 여과액 (이론상 13.4 g에 대해 17 g임, 42.7 mmol)을 감압하에 농축시키고, 다음 단계에 즉시 조 물질 그대로 사용하였다.

MS(ESI) *m/z* 313.99. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.72 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.48 (q, *J*=7.16 Hz, 2 H), 1.46 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H).

[1302]

[1303]

B. 4,6-디클로로-2,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온.



[1304]

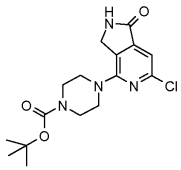
[1305]

3-브로모메틸-2,6-디클로로이소니코틴산 에틸 에스테르 (13.4 g, 42.7 mmol), 테트라히드로푸란 (100 mL) 및 수산화암모늄 (28-30% 암모니아 300 mL)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 거의 건조된 고체를 소량의 물로 처리하였다. 연어색 고체를 여과에 의해 단리시키고, 소량의 물 및 이어서 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 상기 색상의 여과액을 여과하여 추가의 연어색 고체를 수득하였다 (7.47 g, 36.8 mmol, 86%).

MS(ESI) *m/z* 203.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.29 (br. s., 1 H), 7.83 (s, 1 H), 4.45 (s, 2 H).

[1306]

[1307] C. 4-(6-클로로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-4-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

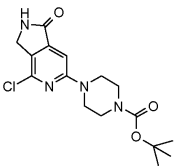


[1308]

[1309] 4,6-디클로로-2,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온 (5.63 g, 27.7 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (7.75 g, 41.6 mmol), 트리에틸아민 (14.0g, 139 mmol) 및 디옥산 (50 mL)을 350 mL 밀폐 튜브 내 16시간 동안 120°C에서 교반하였다. 이어서, 냉각된 반응 혼합물에 추가의 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (5.2 g, 27.7 mmol) 및 트리에틸아민 (2.83 g, 28.0 mmol)을 첨가하였다. 용기를 다시 밀폐하고, 120°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 밝은 핑크색 고체를 여과에 의해 단리하였다 (6.18 g, 17.5 mmol, 63%).

[1310]

[1311] D. 4-(4-클로로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

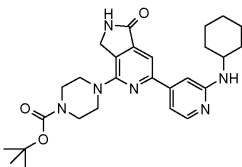


[1312]

[1313] 표제 화합물을 전형적으로는 디옥산 여과액으로부터 4-(6-클로로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-4-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 단리 후에 수득하였다. 디옥산을 회전 증발로 제거하였다. 메탄올로 처리하여 밝은 황색 고체를 수득하고, 이것을 여과에 의해 단리하였다.

[1314]

[1315] E. 4-[6-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-4-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



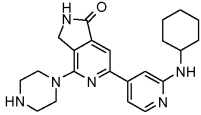
[1316]

[1317] 디옥산 (100 mL) 중 4-(6-클로로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-4-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.997 g, 2.83 mmol), 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐-피리딘-2-일)-아민 (1.15 g, 3.39 mmol) 및 세슘 플루오라이드 (0.988 g, 6.50 mmol)의 아르곤-탈기된 혼합물에 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.116 g, 0.226 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 실온 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 건고상태로 농축시켰다. 갈색 잔류물을 디에틸 에테르 (50 mL)로 처리하여 회백색 고체를 수득하고, 이를 여과에 의해 단리하였다 (1.37 g, 2.78 mmol, 98%). 수율은 생성물이 95% 미만으로 순수하기 때문에 약간 올라갔다.

MS(ESI)  $m/z$  493.29 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.97 (s, 1 H), 8.02 (d,  $J=5.56$  Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.08 (d,  $J=7.07$  Hz, 1 H), 6.42 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.85 - 3.70 (m, 1 H), 3.70 - 3.58 (m, 4 H), 3.57 - 3.43 (m, 4 H), 2.02 - 1.87 (m, 2 H), 1.81 - 1.66 (m, 2 H), 1.65 - 1.55 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.40 - 1.27 (m, 2 H), 1.27 - 1.13 (m, 3 H).

[1318]

[1319] F. 6-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-4-피페라진-1-일-2,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온.



[1320]

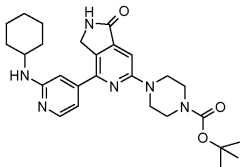
[1321] 디클로로메탄 (20 mL) 중 4-[6-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-4-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.37 g, 2.78 mmol)의 현탁액에 트리플루오로아세트산 (5 mL, 7.4 g, 65 mmol)을 첨가하였다. 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발로 제거하였다. 조 잔류물을 트리에틸아민 (5 mL) 및 디클로로메탄 (200 mL)으로 처리한 후에, 물 (40 mL)로 세척하였다. 층을 분리한 후에, 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발로 건조상태로 농축시켰다. 이어서, 황갈색 고체를 고온 2-프로판올 (50 mL)로 처리하였다. 현탁액을 실온으로 냉각시킨 후에, 밝은 황색 고체를 여과에 의해 단리하고, 감압하에 건조시켰다 (0.616 g, 1.57 mmol, 56%).

MS(ESI)  $m/z$  393.24 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.98 (s, 1 H), 8.02 (d,  $J=5.30$  Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.09 (d,  $J=5.56$  Hz, 1 H), 6.42 (d,  $J=8.08$  Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.88 - 3.59 (m, 5 H), 3.15 - 2.94 (m, 4 H), 2.03 - 1.86 (m, 2 H), 1.80 - 1.67 (m, 2 H), 1.65 - 1.54 (m, 1 H), 1.42 - 1.26 (m, 2 H), 1.26 - 1.13 (m, 3 H).

[1322]

[1323] 실시예 66

[1324] A. 4-[4-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[1325]

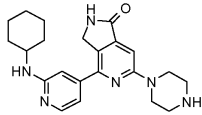
[1326] 톨루엔 (10 mL) 중 4-(4-클로로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.103 g, 0.2919 mmol) 및 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐-피리딘-2-일)-아민 (0.114 g, 0.336 mmol)의 질소-탈기된 혼합물에 트랜스-디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (0.021 g, 0.029 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 조 물질을 2개의 연속 실리카겔 칼럼 (제1 용매계: 에틸 아세테이트, 이어서 95:5 에틸 아세테이트/메탄올; 제2 용매계: 98:2:0.5, 이어서 96:4:0.9 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄)을 통해 정제하였다. 제3 칼럼을 오염된 분획에 대해 사용하였다. 결과적으로 황색 고체를 수득하였다 (0.043 g, 0.087 mmol, 30%).

MS(ESI)  $m/z$  493.33 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.94 (s, 1 H), 8.04 (d,  $J=5.43$  Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.95 (d,  $J=5.43$  Hz, 1 H), 6.50 (d,  $J=7.58$  Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.77 - 3.69 (m, 1 H), 3.67 - 3.59 (m, 4 H), 3.50 - 3.44 (m, 4 H), 1.95 (d,  $J=10.11$  Hz, 2 H), 1.77 - 1.69 (m, 2 H), 1.64 - 1.56 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.39 - 1.31 (m, 2 H), 1.25 - 1.17 (m, 3 H).

[1327]



[1328] B. 4-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-6-피페라진-1-일-2,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온.



[1329]

[1330] 디클로로메탄 (5 mL) 및 트리플루오로아세트산 (3.0 mL, 4.4 g, 39 mmol) 중 4-[4-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.042 g, 0.085 mmol)의 용액을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발로 제거하였다. 이어서, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 2 N 수산화나트륨 수용액 및 이어서 염수로 세척하였다. 수성층을 신선한 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발로 농축하고, 진공 하에 건조시켜 황색 고체를 수득하였다 (0.030 g, 0.077 mmol, 90%).

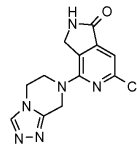
MS(ESI) *m/z* 393.24

(M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.94 (s, 1 H), 8.04 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.94 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.73 (br. s., 1 H), 3.62 (s, 4 H), 2.92 (s, 4 H), 1.94 (d, *J*=9.85 Hz, 2 H), 1.72 (d, *J*=10.36 Hz, 2 H), 1.59 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H), 1.36 - 1.27 (m, 2 H), 1.25 - 1.14 (m, 3 H).

[1331]

[1332] 실시예 67

[1333] A. 6-클로로-4-(5,6-디히드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일)-2,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-1-



온.

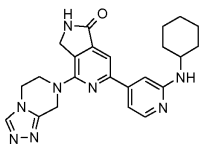
[1334] 디옥산 (7.5 mL) 중 4,6-디클로로-2,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온 (0.655 g, 3.23 mmol), 트리에틸아민 (2.61 g, 25.8 mmol) 및 5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 히드로클로라이드 (0.544 g, 3.39 mmol)의 혼합물을 48 mL 밀폐 튜브 내 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 히드로클로라이드 (0.500 g, 3.11 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 이것을 120°C에서 24시간 동안 다시 가열하였다. 실온 반응 혼합물을 여과하여 밝은 황색 분말을 단리하였다 (0.611 g, 2.10 mmol, 65%).

MS(ESI) *m/z* 291.18 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.11 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 4.19 (t, *J*=5.31 Hz, 2 H), 4.01 (t, *J*=5.43 Hz, 2 H).

[1335]

[1336] B. 6-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-4-(5,6-디히드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일)-2,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온.



[1337]

[1338] N,N-디메틸포름아미드 (7 mL) 중 6-클로로-4-(5,6-디히드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일)-2,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온 (0.146 g, 0.503 mmol) 및 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐-피리딘-2-일)-아민 (0.204 g, 0.603 mmol)의 질소-탈기된 혼합물에 트랜스-디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (0.053 g, 0.075 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 진공 하에 72시간에 걸쳐 유지하여 용매를 제거하였다. 메탄올 (약 10 mL)로 처리한 다음, 여과를 통해 백색 고체 불순물을 제거하였다. 여과액을 회전 증발로 건조상태로 농축시킨 다음, 디옥산으로 처리하였다 (처음에는 고온, 그 후에 실온에서). 황갈색 고체를 여과에 의해 단리하고, 0.2 g 과량으로 칭량된 것은 출발 클로라이드 및 목적 생성물의 혼합물인 것으로 추정되었다. 이 혼합물을 길슨 시스템 상에서 단리하여

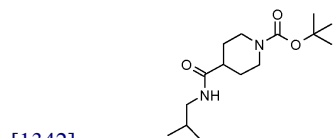
밝은 황색 분말을 수득하였다 (15 mg, 0.035 mmol, 7%).

MS(ESI) *m/z* 431.23 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.04 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.04 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.11 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J*=6.82 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 4.30 - 4.19 (m, 2 H), 4.07 (t, *J*=4.93 Hz, 2 H), 3.83 - 3.69 (m, 1 H), 2.01 - 1.88 (m, 2 H), 1.80 - 1.67 (m, 2 H), 1.65 - 1.55 (m, 1 H), 1.42 - 1.27 (m, 2 H), 1.27 - 1.14 (m, 3 H).

[1339]

[1340] 실시예 68

[1341] A. 4-이소-부틸카르바모일-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[1342]

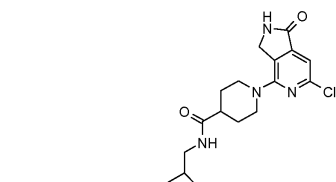
[1343] 티오닐 클로라이드 (0.38 mL, 5.23 mmol)를 1-BOC-피페리딘-4-카르복실산 (1.00 g, 4.36 mmol), 피리딘 (0.88 mL, 10.9 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 25분 후에, 이소부틸아민, Et<sub>3</sub>N (2.1 mL, 15.3 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)의 용액을 첨가하였다. 추가 2시간 후에, 용액을 2 M HCl (100 mL)에 붓고, Et<sub>2</sub>O (100 mL)로 추출하였다. 이어서, 유기층을 2 M HCl (100 mL) 및 이어서 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mL)으로 세척하였다. 에테르층을 분리한 다음, 건조시킨 후에 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 이것을 여과하고 농축시켜 4-이소부틸카르바모일-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

[1343]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.48 (br. s., 1 H), 4.06 - 4.23 (m, 2 H), 3.05 - 3.12 (m, 2 H), 2.67 - 2.81 (m, 2 H), 2.16 - 2.27 (m, 1 H), 1.71 - 1.85 (m, 3 H), 1.55 - 1.69 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 0.91 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H).

[1344]

[1345] B. 1-(6-클로로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-4-일)-피페리딘-4-카르복실산 이소부틸-아미드.



[1346]

[1347] 디옥산 (10 mL) 중 4,6-디클로로-2,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온 (1.19 g, 5.87 mmol), 트리에틸아민 (2.97 g, 29.3 mmol), 및 피페리딘-4-카르복실산 이소부틸 아미드의 조질의 트리플루오로아세트산 염 [디클로로 메탄 (20 mL) 및 트리플루오로아세트산 (6 mL) 중 4-이소부틸카르바모일-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.63 g, 8.80 mmol)를 1.5시간 동안 교반한 다음, 회전 증발로 용매를 제거하여 수득함]의 혼합물을 75 mL 밀폐 튜브 내 120°C에서 68시간 동안 가열하였다. 실온 혼합물의 여과는 위치이성질체의 분리를 야기하지 않았다. 여과액을 회전 증발로 건고상태로 농축시키고, 에틸 아세테이트 내로 용해시킨 후에, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발로 건고상태로 농축시켰다. 이어서, 이 잔류물을 제1 여과로부터의 고체와 합하고, 실리카겔 칼럼 (80:20 에틸 아세테이트/헵탄, 이어서 100% 에틸 아세테이트, 이어서 95:5 에틸 아세테이트/메탄올)을 통해 용리하였다. 더 극성 위치이성질체 (TLC 용매: 90:10 에틸 아세테이트/메탄올)를 회전 증발로 건고상태로 농축시킨 다음, 소량의 메탄올로 처리하였다. 핑크 색 고체를 여과에 의해 단리하였다 (0.647 g, 1.84 mmol, 31%).

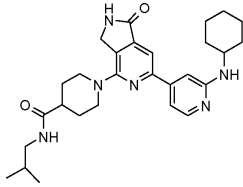
[1347]

MS(ESI) *m/z* 351.20 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.00 (s, 1 H), 7.79 (t, *J*=5.81 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.19 (d, *J*=13.39 Hz, 2 H), 3.09 - 2.92 (m, 2 H), 2.86 (dd, *J*=6.57, 6.06 Hz, 2 H), 2.48 - 2.36 (m, 1 H), 1.79 - 1.71 (m, 2 H), 1.71 - 1.52 (m, 3 H), 0.82 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H).

[1348]

[1349] C. 1-[6-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-4-일]-피페리딘-4-카

르복실산 이소부틸-아미드.



[1350]

[1351]

디옥산 (22 mL) 중 1-(6-클로로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-4-일)-피페리딘-4-카르복실산 이소부틸-아미드 (0.217 g, 0.619 mmol), 시클로헥실-(4-트리메틸스탄나닐-피리딘-2-일)-아민 (0.252 g, 0.742 mmol) 및 세슘 플루오라이드 (0.216 g, 1.42 mmol)의 아르곤-탈기된 혼합물에 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.026 g, 0.049 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 질은 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 회전 증발로 건조상태로 농축시킨 다음, 주로 디에틸 에테르 및 소량의 메탄올의 혼합물로 처리하였다. 질은 황색 고체를 여과에 의해 단리하였다 (0.13 g, 0.26 mmol, 43%).

[1352]

MS(ESI)  $m/z$  491.31 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.92 (s, 1 H), 8.02 (d,  $J=5.56$  Hz, 1 H), 7.80 (t,  $J=5.94$  Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.07 (d,  $J=5.56$  Hz, 1 H), 6.43 (d,  $J=7.58$  Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.35 (d,  $J=12.88$  Hz, 2 H), 3.81 - 3.62 (m, 1 H), 3.10 - 2.98 (m, 2 H), 2.87 (dd,  $J=6.57, 6.06$  Hz, 2 H), 2.00 - 1.87 (m, 2 H), 1.82 - 1.55 (m, 9 H), 1.39 - 1.26 (m, 2 H), 1.26 - 1.12 (m, 3 H), 0.83 (d,  $J=6.57$  Hz, 6 H).

[1353]

실시예 71: PKD 억제제를 위한 시험관내 검증

[1354]

단백질 키나제 D1 (PKD1) 활성을 측정하기 위한 검증은 퍼킨엘머(PerkinElmer) LANCE™ 기술을 이용하는 시간 분해 형광 공명 전달 (TR-FRET: time-resolved fluorescence resonance transfer) 검증법이다. 이 경우에, 비오틴화된 신티드-2 펩티드를 이 반응의 기질로서 사용하였다. 신티드-2 기질의 인산화는 인산화된 펩티드를 인식하는 특이적인 항체에 의해 검출되었다. 제2 형광물질 (APC)은 비오틴화된 신티드-2 펩티드에 결합하는 스트렙타비딘에 접합시켰다. 검출을 위해, 유로퓸 형광단은 340 nm 광에 의해 여기될 수 있고, 이어서 615 nm에서 방출되었다. 따라서, 유로퓸 표지된 2차 항체가 인산화된 펩티드 상에 결합하는 경우, 이는 APC와 가까이 접촉하고, 이 형광단을 여기시켰다. APC 방출은 665 nm에서 발생하고, 665 nm:615 nm 비율은 PKD1 활성의 판독이다.

[1355]

상기 검증법은 Sf9 곤충 세포로부터 발현되고 정제된 전장의 야생형 효소를 사용하여 수행하였다. 반응 완충액은 35 mM 트리스-HCl pH 7.5, 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.02% 트윈(Tween)-20, 20  $\mu\text{M}$  ATP, 1 mM DTT 및 0.2  $\mu\text{g/mL}$  PKD1 효소로 구성된다. 효소 반응은 2  $\mu\text{M}$  신티드-2 펩티드 기질의 첨가에 의해 개시되고, 반응은 50분 동안 실온에서 수행하였다. 상기 반응은 50 mM EDTA, 0.18 mg/mL 토끼 폴리클로날 항-포스포 신티드-2 항체, 0.5 nM 유로퓸 표지된 항-토끼 IgG 및 10 nM 스트렙타비딘 접합된 APC로 이루어진 정지/검출 완충액에 의해 정지시켰다. 정지/검출 완충액과 함께 1시간 인큐베이션한 후에, 반응물을 LANCE™ Eu/APC 이중 프로토콜을 이용하여 엔비전 2100 리더(Envision 2100 Reader)로 판독하였다. 상기 기재된 바와 같이, 665 nm:615 nm 비율을 결정하여 기질 인산화 및 효소 활성을 측정하였다. 화합물은 전형적으로, 사용된 각각의 농도에 대해 3별로 11점 용량 반응 방식으로 시험하였다.  $\text{IC}_{50}$  값은 액티비티 베이스(Activity Base) (IDBS) 소프트웨어 프로그램을 이용하여 계산하였다.

[1356]

단백질 키나제 D2 (PKD2) 활성을 측정하기 위한 본 검증법은 퍼킨엘머 LANCE™ 기술을 이용하는 시간 분해 형광 공명 전달 (TR-FRET) 검증법이다. 이 경우에, 비오틴화된 신티드-2 펩티드를 이 반응의 기질로서 사용하였다. 신티드-2 기질의 인산화는 인산화된 펩티드를 인식하는 특이적인 항체에 의해 검출되었다. 제2 형광물질 (APC)은 비오틴화된 신티드-2 펩티드에 결합하는 스트렙타비딘에 접합시켰다. 검출을 위해, 유로퓸 형광단은 340 nm 광에 의해 여기될 수 있고, 이어서 615 nm에서 방출되었다. 따라서, 유로퓸 표지된 2차 항체가 인산화된 펩티드 상에 결합하는 경우, 이는 APC와 가까이 접촉하고, 이 형광단을 여기시켰다. APC 방출은 665 nm에서 발생하고, 665 nm:615 nm 비율은 PKD2 활성의 판독이다.

[1357]

상기 검증법은 인비트로겐으로부터 구입한 전장의 야생형 효소를 사용하여 수행하였다. 반응 완충액은 35 mM

트리스-HCl pH 7.5, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.02% 트윈-20, 20 μM ATP, 1 mM DTT 및 0.2 μg/mL PKD2 효소로 이루어진다. 효소 반응은 2 μM 신티드-2 펩티드 기질의 첨가에 의해 개시되고, 반응은 50분 동안 실온에서 수행하였다. 상기 반응은 50 mM EDTA, 0.18 mg/mL 토끼 폴리클로날 항-포스포 신티드-2 항체, 0.5 nM 유로폼 표지된 항-토끼 IgG 및 10 nM 스트렙타비딘 접합된 APC로 이루어진 정지/검출 완충액에 의해 정지시켰다. 정지/검출 완충액과 함께 1시간 인큐베이션한 후에, 반응물을 LANCE™ Eu/APC 이중 프로토콜을 이용하여 엔비전 2100 리더로 판독하였다. 상기 기재된 바와 같이, 665 nm:615 nm 비율을 결정하여 기질 인산화 및 효소 활성을 측정하였다. 화합물은 전형적으로, 사용된 각각의 농도에 대해 3별로 11점 용량 반응 방식으로 시험하였다. IC<sub>50</sub> 값은 액티비티 베이스 (IDBS) 소프트웨어 프로그램을 이용하여 계산하였다.

[1358] 단백질 키나제 D3 (PKD3) 활성을 측정하기 위한 본 검정법은 퍼킨엘머 LANCE™ 기술을 이용하는 시간 분해 형광 공명 전달 (TR-FRET) 검정법이다. 이 경우에, 비오틴화된 신티드-2 펩티드를 이 반응의 기질로서 사용하였다. 신티드-2 기질의 인산화는 인산화된 펩티드를 인식하는 특이적인 항체에 의해 검출되었다. 제2 형광단 (APC)은 비오틴화된 신티드-2 펩티드에 결합하는 스트렙타비딘에 접합시켰다. 검출을 위해, 유로폼 형광단은 340 nm 광에 의해 여기될 수 있고, 이어서 615 nm에서 방출되었다. 따라서, 유로폼 표지된 2차 항체가 인산화된 펩티드 상에 결합하는 경우, 이는 APC와 가까이 접촉하고, 이 형광단을 여기시켰다. APC 방출은 665 nm에서 발생하고, 665 nm:615 nm 비율은 PKD3 활성의 판독이다.

[1359] 상기 검정법은 인비트로겐으로부터 구입한 전장형 야생형 효소를 사용하여 수행하였다. 반응 완충액은 35 mM 트리스-HCl pH 7.5, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.02% 트윈-20, 20 μM ATP, 1 mM DTT 및 0.2 μg/mL PKD3 효소로 이루어진다. 효소 반응은 2 μM 신티드-2 펩티드 기질의 첨가에 의해 개시되고, 반응은 50분 동안 실온에서 수행하였다. 상기 반응은 50 mM EDTA, 0.18 mg/mL 토끼 폴리클로날 항-포스포 신티드-2 항체, 0.5 nM 유로폼 표지된 항-토끼 IgG 및 10 nM 스트렙타비딘 접합된 APC로 이루어진 정지/검출 완충액에 의해 정지시켰다. 정지/검출 완충액과 함께 1시간 인큐베이션한 후에, 반응물을 LANCE™ Eu/APC 이중 프로토콜을 이용하여 엔비전 2100 리더로 판독하였다. 상기 기재된 바와 같이, 665 nm:615 nm 비율을 결정하여 기질 인산화 및 효소 활성을 측정하였다. 화합물은 전형적으로, 사용된 각각의 농도에 대해 3별로 11점 용량 반응 방식으로 시험하였다. IC<sub>50</sub> 값은 액티비티 베이스 (IDBS) 소프트웨어 프로그램을 이용하여 계산하였다.

[1360] 화합물은 HDAC5 핵 유출 검정, 즉 HDAC5의 효능제-의존성 핵 유출을 차단하는 소분자를 확인하기 위해 고처리량 스크리닝 (HTS)을 가능하게 하는 384-웰 플레이트-기준의 검정에서 평가하였다. 이 검정은 셀로믹스 고집적 영상화 플랫폼(Cellomics High Content Imaging platform) (Giuliano & Taylor 1998), 및 녹색 형광 단백질 (GFP) 태깅된 HDAC5를 코딩하는 아테노바이러스를 이용하였다. 신생아 래트 심실 근세포 (NRVM)를 GFP-HDAC5 코딩 바이러스로 감염시키고, 젤라틴-코팅된 384-웰 디쉬에 플레이팅하였다. 세포를 화합물에 노출시키고, 프로스타글란딘 (PGF2α)로 자극시키는데, 이것은 HDAC5 핵 유출을 위한 강력한 자극이다. 자극 2시간 후에, 세포를 고정시키고, GFP-HDAC5 국제성은 셀로믹스 시스템을 이용하여 정량화하며, 이것은 세포질 대 핵 구획에서 상대적인 형광 강도의 판독을 제공하였다.

표 2

화합물의 억제 활성

화합물	PKD1 (nM)	PKD2 (nM)	PKD3 (nM)	HDAC (nM)
2'-(2-클로로벤질아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드	25	368	31	n.d.
이소-프로필-[6-피페라진-1-일-4-(1H-피라졸-4-일)-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민	< 1	3	< 1	92
시클로헥실-[3-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일]-아민	21	157	24	384
2'-시클로헥실아미노-6-(R)-헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드	35	297	20	616
시클로헥실-(4-니트로-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민	4	62	5	235
2'-[2-(4-히드록시페닐)에틸아미노]-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드	2	402	2	n.d.
2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4-카르보니트릴	8	76	8	>1000
2'-시클로헥실아미노-6-((R)-3-메틸피페라진-1-일)-[2,4']비피리디닐-4-카르복실산 아마이드	6	60	6	679
시클로헥실-(6-피페라진-1-일-4-트리플루오로메틸-[2,4']비피리디닐-2'-일)아민	20	101	13	342
6-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-4-(5,6-디히드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일)-2,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-1-온	56	466	74	>1000
2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 시아노메틸-아미드	60	281	114	>1000

[1361]

화합물	PKD1 (nM)	PKD2 (nM)	PKD3 (nM)	HDAC (nM)
2-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일아미노)-벤즈아미드	22	186	58	288
2-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일아미노)-벤즈아미드	< 1	1	< 1	25
N*2*-시클로헥실-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민	10	361	38	421
2'-시클로헥실아미노-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-5-카르복실산 메틸 에스테르	83	500	166	> 1000
시클로헥실-(4-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민	12	214	14	126
N*2*-시클로헥실-N*4*-(4-플루오로-페닐)-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-4,2'-디아민	182	1156	252	423
시클로헥실-(4-메탄술폰닐-6-피페라진-1-일-[2,4']비피리디닐-2'-일)-아민	63	735	85	>1000

[1362]

[1363] <등가물>

[1364] 당업자는 일상적 실험만을 이용해서도 본원에 기재된 특정 과정에 대한 수많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 그러한 등가물은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려되고, 하기 청구의 범위에 의해 포괄된다. 상기 특허, 출원 및 기타 문헌들의 적절한 구성성분, 공정 및 방법은 본 발명 및 그의 실시양태를 위해 선택될 수 있다.