(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년07월17일
(11) 등록번호 10-1537877
(24) 등록일자 2015년07월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/20 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) *A61P 25/06* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7014960
(22) 출원일자(국제) 2011년11월10일
심사청구일자 2013년06월11일
(85) 번역문제출일자 2013년06월11일
(65) 공개번호 10-2013-0087037
(43) 공개일자 2013년08월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/060081
(87) 국제공개번호 WO 2012/064910
국제공개일자 2012년05월18일
(30) 우선권주장
61/413,077 2010년11월12일 미국(US)
61/425,034 2010년12월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2008153849 A1
WO2006031606 A2

(73) 특허권자
머크 샤프 앤드 돔 코포레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
벨, 이안, 엠.
미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 숨니타운 파이크 770
프랄레이, 마크, 이.
미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 숨니타운 파이크 770
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 양영환, 심미성

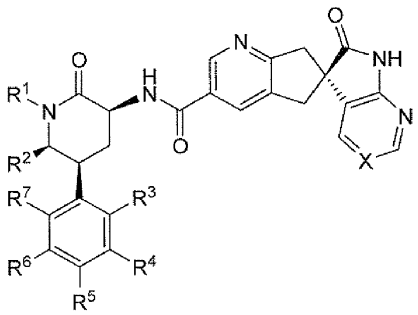
전체 청구항 수 : 총 18 항 심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 **피페리디논 카르복스아미드 아자인단 CGRP 수용체 길항제**

(57) 요 약

본 발명은, CGRP 수용체의 길항제이며 CGRP가 관련된 질환, 예컨대 편두통의 치료 또는 예방에 유용한 화학식 I의 피페리디논 카르복스아미드 아자인단 유도체에 관한 것이다.

<화학식 I>



본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 CGRP 수용체가 관련된 이들 질환의 예방 또는 치료에서의 이들 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

갈리치오, 스티븐, 엔.

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 숨니타운 파이크 770

지네티, 앤쏘니

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 숨니타운 파이크 770

미첼, 헬렌, 제이.

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 숨니타운 파이크 770

파온, 대니얼, 브이.

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 숨니타운 파이크 770

스타아스, 도네트, 디.

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 숨니타운 파이크 770

왕, 쳉

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 숨니타운 파이크 770

자르트맨, 씨. 블레어

미국 19486 펜실베니아주 웨스트 포인트 숨니타운 파이크 770

스티븐슨, 헤더, 이.

미국 19428 펜실베니아주 콘쇼호크켄, 330 더블유. 6쓰 애비뉴

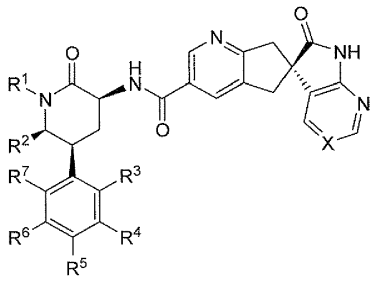
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 -C(R^8)= 또는 -N=으로부터 선택되고, 여기서 R^8은 수소, F 또는 CN이고;

R^1은 C_{1-4}알킬, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸 및 [1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 F 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된, 원자가에 의해 허용되는 바와 같은 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R^2는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

R^2가 수소인 경우에,

R^3은 수소, F 또는 Cl로부터 선택되고;

R^4는 수소, F 또는 Cl로부터 선택되고;

R^5는 수소이고;

R^6은 수소 또는 F로부터 선택되고;

R^7은 수소, F 또는 Cl로부터 선택되며;

단, R^3이 F이며 이 경우에 R^4, R^6 및 R^7이 모두 수소일 수 있는 것이 아니면, R^3, R^4, R^6 및 R^7 중 적어도 2개는 F 또는 Cl이어야 하고; R^4가 Cl인 경우에 R^7은 Cl일 수 없고;

R^2가 메틸인 경우에,

R^3은 수소, 메틸, F, Cl 또는 Br로부터 선택되고;

R^4는 수소, 메틸, F 또는 Cl로부터 선택되고;

R^5는 수소 또는 F로부터 선택되고;

R^6은 수소 또는 F로부터 선택되고;

R^7은 수소, 메틸, F 또는 Cl로부터 선택되며;

단, R^5가 F인 경우에 R^3, R^4, R^6 및 R^7 중 적어도 3개는 F이어야 하고; R^4가 메틸 또는 Cl인 경우에 R^7은 메틸 또는 Cl일 수 없다.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 -N=인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, X가 -CH=인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, X가 -C(CN)=인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, X가 -C(F)=인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1이 1 내지 3개의 F 또는 히드록시, 또는 둘 다로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, R^1이 이소프로필, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2-메틸프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필 및 3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제7항에 있어서, R^1이 2,2,2-트리플루오로에틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R^2가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, R^3, R^4, R^6 및 R^7 중 적어도 2개가 F 또는 Cl이며, 단, R^4가 Cl인 경우에 R^7이 Cl일 수 없는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제9항에 있어서, R^3이 F이고, R^4, R^6 및 R^7이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, R^2가 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, R^5가 F이고, R^3, R^4, R^6 및 R^7 중 적어도 3개가 F인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제12항에 있어서, R^5가 수소이며, R^4가 메틸 또는 Cl인 경우에 R^7이 메틸 또는 Cl일 수 없는 것인 화합물 또는

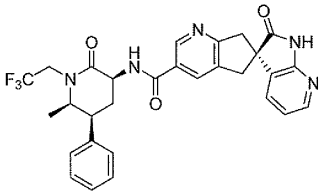
그의 제약상 허용되는 염.

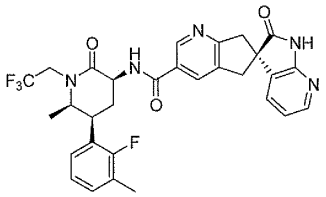
청구항 15

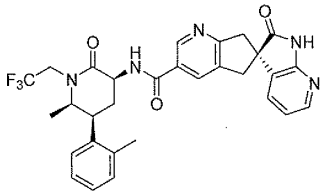
제12항에 있어서, R^3이 수소, 메틸, F 또는 Cl로부터 선택되고; R^4가 수소, 메틸, F 또는 Cl로부터 선택되고; R^5가 수소이고; R^6이 수소 또는 F로부터 선택되고; R^7이 수소, 메틸, F 또는 Cl로부터 선택되며; 단, R^4가 메틸 또는 Cl인 경우에 R^7이 메틸 또는 Cl일 수 없는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

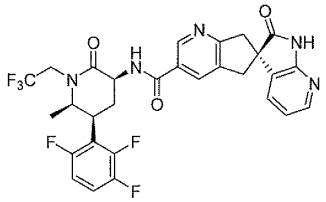
청구항 16

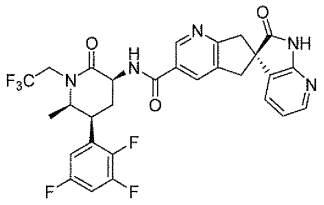
제1항에 있어서,

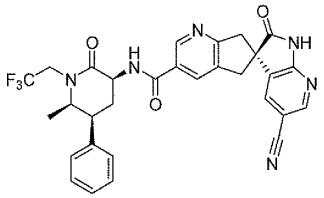


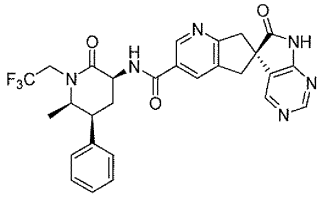


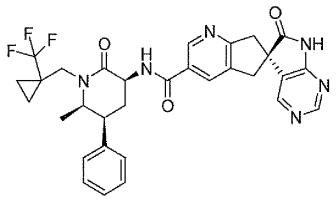


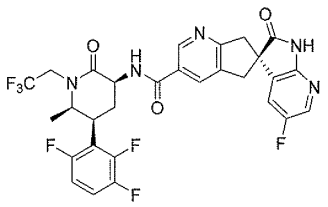


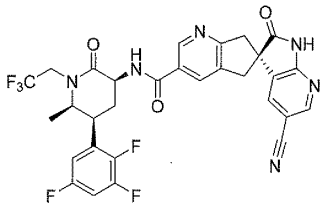


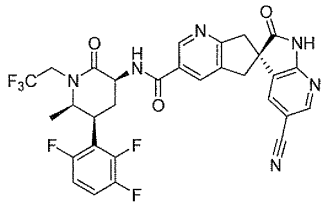


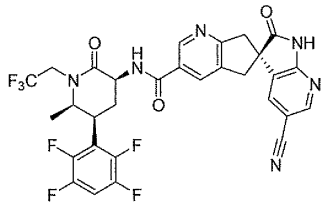


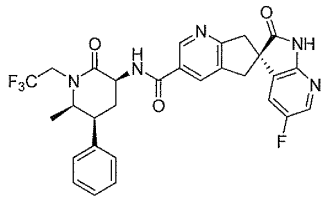


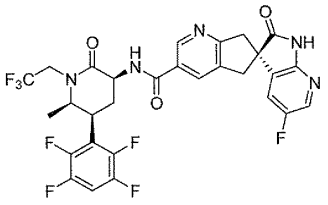




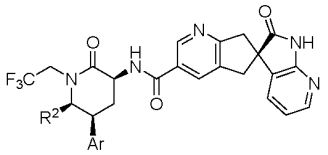






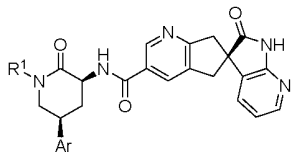


<표 4>



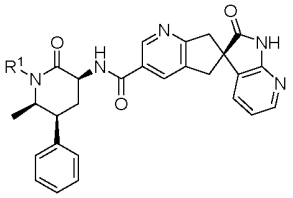
R^2	Ar
H	2-플루오로페닐
Me	2-클로로페닐
Me	3-메틸페닐
H	2,3-디플루오로페닐
H	2,3,5-트리플루오로페닐
H	2-클로로-6-플루오로페닐
H	2,6-디클로로페닐
H	2,3-디클로로페닐
H	2,3,6-트리플루오로페닐
Me	2,3,5,6-테트라플루오로페닐
Me	3-플루오로-2-메틸페닐

<표 5>



R^1	Ar
시클로부틸메틸	2,3-디플루오로페닐
2-메틸프로필	2-플루오로페닐
시클로부틸메틸	2-플루오로페닐
이소프로필	2-플루오로페닐
(2*S*)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필	2,3-디플루오로페닐

<표 6>



R1
3,3,3-트리플루오로프로필
2-메틸프로필
(2*S*)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필
시클로프로필메틸
[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸
2,2-디플루오로에틸
[(1*R*)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸
[(1*S*)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸

로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

삭제

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 두통의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 두통이 편두통성 두통인 제약 조성물.

발명의 설명

배 경 기 술

[0001] CGRP (칼시토닌 유전자-관련 펩티드)는, 칼시토닌 메신저 RNA의 조직-특이적 대체 프로세싱에 의해 생성되고, 중추 및 말초 신경계에 광범위하게 분포되어 있는 자연 발생 37-아미노산 펩티드이다. CGRP는 감각 구심성 및 중추 뉴런에서 우세하게 국재화되고, 혈관확장을 비롯한 여러 생물학적 작용을 매개한다. CGRP는 래트 및 인간에서 각각 1개 및 3개의 아미노산이 상이한 알파- 및 베타-형태로 발현된다. CGRP-알파 및 CGRP-베타는 유사한 생물학적 특성을 나타낸다. 세포로부터 방출되는 경우에, CGRP는 수용체 활성 변형 단백질 1 ($RAMP_1$)로 공지된 단일 막횡단 단백질과 회합된 G-단백질 커플링된 칼시토닌-유사 수용체 (CLR)로 이루어진 이종이량체인 CGRP 수용체에 결합함으로써 그의 생물학적 반응을 개시한다. CGRP 수용체는 아데닐릴 시클라제의 활성화에 대해 우세하게 커플링되고, 뇌, 심혈관, 내피 및 평활근 기원의 것들을 비롯한 여러 조직 및 세포에서 확인되고 약리학적으로 평가된 바 있다.

[0002] CGRP는 뇌혈관 장애, 예컨대 편두통 및 군발성 두통의 병리상태와 관련된 강력한 신경조절제이다. 임상 연구에서, 경정맥에서의 CGRP의 상승된 수준은 편두통 발작 동안 발생하는 것으로 밝혀졌고 (문헌 [Goadsby et al. (1990) Ann. Neurol. 28, 183-187]), CGRP의 타액 수준은 편두통 대상체에서 발작 사이 (문헌 [Bellamy et al.

(2006) Headache 46, 24-33]) 및 발작 동안 (문헌 [Cady et al. (2009) Headache 49, 1258-1266]) 상승되고, CGRP 자체는 편두통성 두통을 촉발하는 것으로 나타났다 (문헌 [Lassen et al. (2002) Cephalalgia 22, 54-61]). 임상 시험에서, CGRP 수용체 길항제 BIBN4096BS는 편두통의 급성 발작을 치료하는데 효과적인 것으로 나타났고 (문헌 [Olesen et al. (2004) New Engl. J. Med. 350, 1104-1110]), 대조군에서는 CGRP 주입에 의해 유발된 두통을 예방할 수 있었다 (문헌 [Petersen et al. (2005) Clin. Pharmacol. Ther. 77, 202-213]). 경구로 생체이용가능한 CGRP 수용체 길항제 텔카게판트는 또한 III기 임상 시험에서 항편두통 유효성을 나타내었다 (문헌 [Ho et al. (2008) Lancet 372, 2115-2123; Connor et al. (2009) Neurology 73, 970-977]).

[0003] 삼차신경혈관계의 CGRP-매개 활성화는 편두통 발병기전에서 주요한 역할을 할 수 있다. 추가로, CGRP는 두개내 혈관의 평활근 상의 수용체를 활성화시켜, 편두통 발작 동안 두통 통증에 기여하는 것으로 여겨지는 혈관확장을 증가시킨다 (문헌 [Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9]). 경막에서 중요한 동맥인 중뇌수막 동맥은 CGRP를 비롯한 여러 뉴로펩티드를 함유하는 삼차신경절로부터의 감각 섬유에 의해 신경분포된다. 고양이에서의 삼차신경절 자극은 증가된 수준의 CGRP를 생성하였고, 인간에서 삼차신경계의 활성화는 안면 홍조 및 외부 경정맥에서의 CGRP의 증가된 수준의 원인이 되었다 (문헌 [Goadsby et al. (1988) Ann. Neurol. 23, 193-196]). 래트에서 경막의 전기 자극은 중뇌수막 동맥의 직경을 증가시켰으며, 그 효과는 CGRP(8-37) (펩티드 CGRP 수용체 길항제)의 선행 투여에 의해 차단되었다 (문헌 [Williamson et al. (1997) Cephalalgia 17, 525-531]). 삼차신경절 자극은 CGRP(8-37)에 의해 억제된 래트에서의 안면 혈류를 증가시켰다 (문헌 [Escott et al. (1995) Brain Res. 669, 93-99]). 마모셋에서 삼차신경절의 전기 자극은 비-펩티드 CGRP 수용체 길항제 BIBN4096BS에 의해 차단될 수 있는 안면 혈류의 증가를 초래하였다 (문헌 [Doods et al. (2000) Br. J. Pharmacol. 129, 420-423]). 따라서, CGRP의 혈관 효과는 CGRP 수용체 길항제에 의해 약화되거나 방지되거나 역전될 수 있다.

[0004] 래트 중뇌수막 동맥의 CGRP-매개 혈관확장은 삼차신경 꼬리핵의 뉴런을 민감하게 하는 것으로 나타났다 (문헌 [Williamson et al., The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247]). 유사하게, 편두통성 두통 동안 경막 혈관의 팽창은 삼차신경 뉴런을 민감하게 할 수 있다. 두개외 통증 및 안면 이질통을 비롯한 편두통의 연합 증상 중 일부는 민감화된 삼차신경 뉴런의 결과일 수 있다 (문헌 [Burstein et al. (2000) Ann. Neurol. 47, 614-624]). CGRP 길항제는 뉴런 감작의 효과를 약화시키거나 방지하거나 반전시키는데 유익할 수 있다.

[0005] CGRP 수용체 길항제로서 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 인간 및 동물에서, 그러나 특히 인간에서 이들을 CGRP 관련 장애를 위한 유용한 약리 작용제로 만든다. 이러한 장애는 편두통 및 군발성 두통 (문헌 [Doods (2001) Curr. Opin. Invest. Drugs 2, 1261-1268; Edvinsson et al. (1994) Cephalalgia 14, 320-327]); 만성 긴장형 두통 (문헌 [Ashina et al. (2000) Neurology 14, 1335-1340]); 통증 (문헌 [Yu et al. (1998) Eur. J. Pharmacol. 347, 275-282)]; 만성 통증 (문헌 [Hulsebosch et al. (2000) Pain 86, 163-175]); 신경원성 염증 및 염증성 통증 (문헌 [Holzer (1988) Neuroscience 24, 739-768; Delay-Goyet et al. (1992) Acta Physiol. Scanda. 146, 537-538; Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357-358]); 눈 통증 (문헌 [May et al. (2002) Cephalalgia 22, 195-196]), 치아 통증 (문헌 [Awawdeh et al. (2002) Int. Endocrin. J.35, 30-36]), 비인슐린 의존성 당뇨병 (문헌 [Molina et al. (1990) Diabetes 39, 260-265]); 혈관 장애; 염증 (문헌 [Zhang et al. (2001) Pain 89, 265]); 관절염, 기관지 과민성, 천식 (문헌 [Foster et al. (1992) Ann. NY Acad. Sci. 657, 397-404; Schini et al. (1994) Am. J. Physiol. 267, H2483-H2490; Zheng et al. (1993) J. Virol. 67, 5786-5791]); 쇼크, 패혈증 (문헌 [Beer et al. (2002) Crit. Care Med. 30, 1794-1798]); 오피에이트 금단 증후군 (문헌 [Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357-358]); 모르핀 내성 (문헌 [Menard et al. (1996) J. Neurosci. 16, 2342-2351]); 남성 및 여성에서의 안면 홍조 (문헌 [Chen et al. (1993) Lancet 342, 49; Spetz et al. (2001) J. Urology 166, 1720-1723]); 알레르기성 피부염 (문헌 [Wallengren (2000) Contact Dermatitis 43, 137-143]); 건선; 뇌염, 뇌 외상, 허혈, 졸중, 간질 및 신경변성 질환 (문헌 [Rohrenbeck et al. (1999) Neurobiol. Dis. 6, 15-34]); 피부 질환 (문헌 [Geppetti and Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL]), 신경원성 피부 발적, 피부 장미증 및 홍반; 이명 (문헌 [Herzog et al. (2002) J. Membr. Biol. 189, 225]); 비만 (문헌 [Walker et al. (2010) Endocrinology 151, 4257-4269]); 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군 (문헌 [Hoffman et al. (2002) Scand. J. Gastroenterol. 37, 414-422]) 및 방광염을 포함한다. 특히 편두통 및 군발성 두통을 비롯한 두통의 급성 또는 예방적 치료가 중요하다.

[0006] 2008년 6월 24일에 허여된 미국 특허 번호 7,390,798, 및 2010년 7월 15일에 공개된 미국 특허 공개공보 번호

US 2010/0179166은 카르복스아미드 CGRP 수용체 길항제를 개시하고 있다. 본 발명은 이미 개시된 유사체와 비교하여 고도로 강력한 CGRP 수용체 길항제의 부류, 그를 포함하는 제약 조성물 및 요법에서의 그의 용도에 관한 것이다.

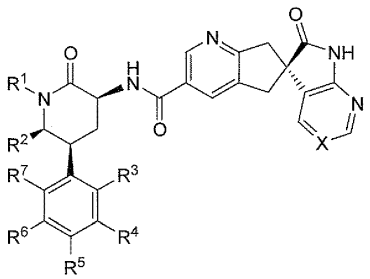
발명의 내용

[0007] 본 발명은, 고도로 강력한 CGRP 수용체 길항제이며 CGRP가 관련된 질환, 예컨대 편두통의 치료 또는 예방에 유용한 피페리디논 카르복스아미드 아자인단 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 CGRP가 관련된 이러한 질환의 예방 또는 치료에서의 이들 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 본 발명은 한 종류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0009] <화학식 I>

[0010] 

[0011] 상기 식에서,

[0012] X는 -C(R^8)= 또는 -N=으로부터 선택되고, 여기서 R^8은 수소, F 또는 CN이고;

[0013] R^1은 C_{1-4}알킬, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸 및 [1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 F 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된, 원자가에 의해 허용되는 바와 같은 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0014] R^2는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0015] R^2가 수소인 경우에,

[0016] R^3은 수소, F 또는 Cl로부터 선택되고;

[0017] R^4는 수소, F 또는 Cl로부터 선택되고;

[0018] R^5는 수소이고;

[0019] R^6은 수소 또는 F로부터 선택되고;

[0020] R^7은 수소, F 또는 Cl로부터 선택되며;

[0021] 단, R^3이 F이며 이 경우에 R^4, R^6 및 R^7이 모두 수소일 수 있는 것이 아니면, R^3, R^4, R^6 및 R^7 중 적어도 2개는 F 또는 Cl이어야 하고; R^4가 Cl인 경우에 R^7은 Cl일 수 없고;

[0022] R^2가 메틸인 경우에,

[0023] R^3은 수소, 메틸, F, Cl 또는 Br로부터 선택되고;

[0024] R^4는 수소, 메틸, F 또는 Cl로부터 선택되고;

[0025] R^5는 수소 또는 F로부터 선택되고;

[0026] R^6은 수소 또는 F로부터 선택되고;

[0027] R^7은 수소, 메틸, F 또는 Cl로부터 선택되며;

[0028] 단, R^5가 F인 경우에 R^3, R^4, R^6 및 R^7 중 적어도 3개는 F이어야 하고; R^4가 메틸 또는 Cl인 경우에 R^7은 메틸 또는 Cl일 수 없다.

[0029] 상기 종류 내에, 본 발명은 X가 -N=인 제1 하위-종류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0030] 또한, 상기 종류 내에, 본 발명은 X가 -CH=인 제2 하위-종류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0031] 또한, 상기 종류 내에, 본 발명은 X가 -C(CN)=인 제3 하위-종류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0032] 또한, 상기 종류 내에, 본 발명은 R^1이 1 내지 3개의 F 또는 히드록시, 또는 둘 다로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬인 제4 하위-종류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0033] 제4 하위-종류 내에, 본 발명은 R^1이 이소프로필, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2-메틸프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필 및 3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필로부터 선택된 것인 제1 부류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0034] 제1 부류 내에, 본 발명은 R^1이 2,2,2-트리플루오로에틸인 제1 하위-부류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0035] 또한, 상기 종류 내에, 본 발명은 R^2가 수소인 제5 하위-종류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0036] 제5 하위-종류 내에, 본 발명은 R^3, R^4, R^6 및 R^7 중 적어도 2개가 F 또는 Cl이며, 단, R^4가 Cl인 경우에 R^7이 Cl일 수 없는 것인 제2 부류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0037] 또한, 제5 하위-종류 내에, 본 발명은 R^3이 F이고, R^4, R^6 및 R^7이 수소인 제3 부류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0038] 또한, 상기 종류 내에, 본 발명은 R^2가 메틸인 제6 하위-종류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

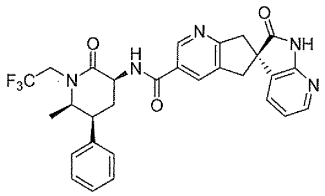
[0039] 제6 하위-종류 내에, 본 발명은 R^5가 F이고, R^3, R^4, R^6 및 R^7 중 적어도 3개가 F인 제4 부류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

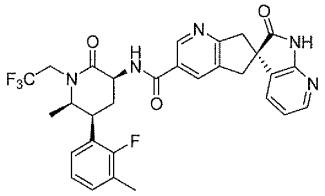
[0040] 또한, 제6 하위-종류 내에, 본 발명은 R^5가 수소이며, R^4가 메틸 또는 Cl인 경우에 R^7이 메틸 또는 Cl일 수 없는 것인 제5 부류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

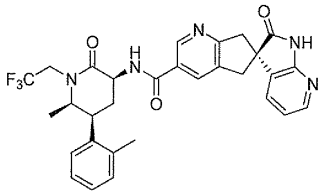
[0041] 또한, 제6 하위-종류 내에, 본 발명은 R^3이 수소, 메틸, F 또는 Cl로부터 선택되고; R^4가 수소, 메틸, F 또는 Cl로부터 선택되고; R^5가 수소이고; R^6이 수소 또는 F로부터 선택되고; R^7이 수소, 메틸, F 또는 Cl로부터 선택되며; 단, R^4가 메틸 또는 Cl인 경우에 R^7이 메틸 또는 Cl일 수 없는 것인 제6 부류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

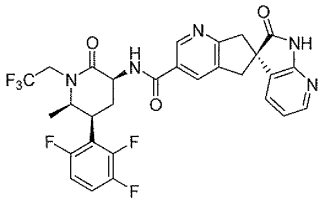
[0042] 또한, 상기 종류 내에, 본 발명은 X가 -C(F)=인 제7 하위-종류의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0043] 본 발명은 또한 다음로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

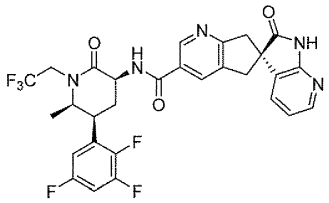


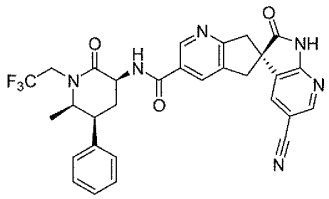


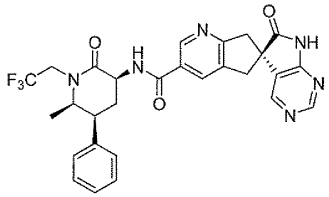


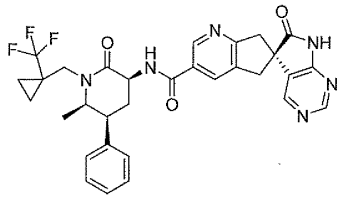


[0044]

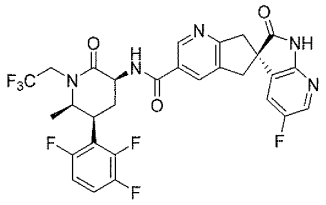


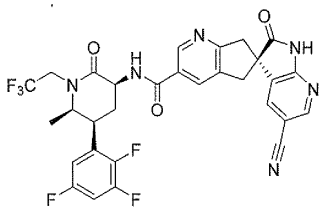


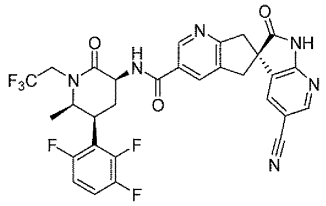


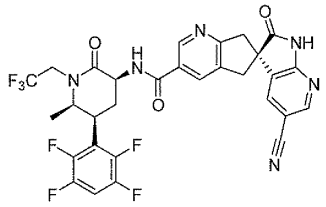


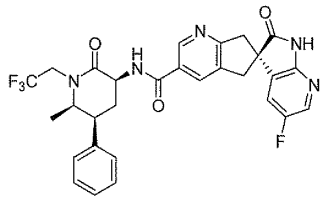
[0045]



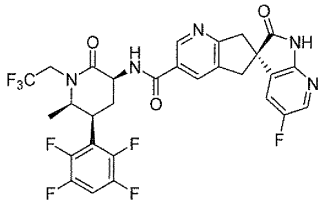






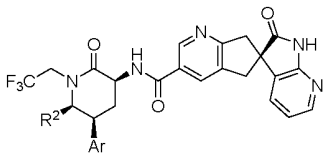


[0046]



[0047]

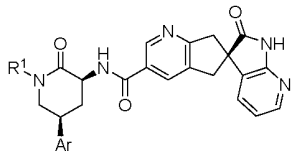
[0048] <표 4>



R^2	Ar
H	2-플루오로페닐
Me	2-클로로페닐
Me	3-메틸페닐
H	2,3-디플루오로페닐
H	2,3,5-트리플루오로페닐
H	2-클로로-6-플루오로페닐
H	2,6-디클로로페닐
H	2,3-디클로로페닐
H	2,3,6-트리플루오로페닐
Me	2,3,5,6-테트라플루오로페닐
Me	3-플루오로-2-메틸페닐

[0049]

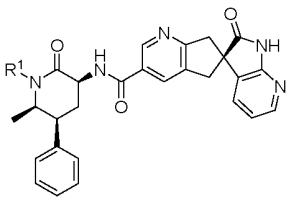
[0050] <표 5>



R^1	Ar
시클로부틸메틸	2,3-디플루오로페닐
2-메틸프로필	2-플루오로페닐
시클로부틸메틸	2-플루오로페닐
이소프로필	2-플루오로페닐
(2*S*)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필	2,3-디플루오로페닐

[0051]

[0052] <표 6>



R1
3,3,3-트리플루오로프로필
2-메틸프로필
(2*S*)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필
시클로프로필메틸
[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸
2,2-디플루오로에틸
[(1*R*)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸
[(1*S*)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸

[0053]

[0054] 본 발명은 또한 불활성 담체 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0055] 본 발명은 또한 두통 치료를 필요로 하는 포유동물 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물 환자에서 두통을 치료하는 방법을 포함한다. 본 발명의 구체적 실시양태에서, 두통은 편두통성 두통이다.

[0056] 본 발명은 또한 두통 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체의 용도를 포함한다. 본 발명의 구체적 실시양태에서, 두통은 편두통성 두통이다.

[0057] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, CGRP가 관련된 질환 또는 장애, 예컨대 편두통을 치료하기 위한 의약 또는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0058] 본 발명은 또한 CGRP가 관련된 질환 또는 장애, 예컨대 편두통을 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0059] 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는, CGRP가 관련된 질환 또는 장애, 예컨대 편두통을 치료하기 위한 의약 또는 조성물의 제조를 위한 방법에 관한 것이다.

[0060] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 추가의 비대칭 중심은 분자 상의 다양한 치환기의 성질에 따라 존재할 수 있다. 각각의 이러한 비대칭 중심은 독립적으로 2개의 광학 이성질체를 생성할 것이고, 모든 가능한 광학 이성질체 및 부분입체이성질체가 혼합물로, 및 순수한 또는 부분적으로 정제된 화합물로서 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 특정한 입체화학을 나타내지 않는 경우에, 본 발명은 이들 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0061] 이들 부분입체이성질체의 독립적 합성 또는 그의 크로마토그래피성 분리는 본원에 개시된 방법론의 적절한 변형에 의해 당업계에 공지된 바와 같이 달성될 수 있다. 그의 절대 입체화학은, 필요한 경우에, 공지된 절대 배위의 비대칭 중심을 함유하는 시약을 사용하여 유도체화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학적 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0062] 원하는 경우에, 화합물의 라세미 혼합물을 개별 거울상이성질체가 단리되도록 분리할 수 있다. 분리는 당업계

에 널리 공지된 방법, 예컨대 화합물의 라세미 혼합물을 거울상이성질체적으로 순수한 화합물에 커플링시켜 부분입체이성질체 혼합물을 형성한 후, 개별 부분입체이성질체를 표준 방법, 예컨대 분별 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 분리하는 방법에 의해 수행될 수 있다. 커플링 반응은 종종 거울상이성질체적으로 순수한 산 또는 염기를 사용한 염의 형성이다. 이어서, 부가된 키랄 잔기의 절단에 의해 부분입체이성질체 유도체를 순수한 거울상이성질체로 전환시킬 수 있다. 또한, 당업계에 널리 공지되어 있는 방법인 키랄 고정상을 이용한 크로마토그래피 방법에 의해 화합물의 라세미 혼합물을 직접적으로 분리할 수 있다.

[0063] 대안적으로, 화합물의 임의의 거울상이성질체는 당업계에 공지된 방법에 의해, 공지된 배위를 갖는 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 시약을 사용하여 입체선택적 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0064] 화학식 I의 화합물에서, 원자는 그의 천연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나, 또는 원자 중 1개 이상은, 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 주로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 특정한 동위원소로 인공적으로 풍부화될 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소 (H)의 다양한 동위원소 형태는 경수소 (^{1}H) 및 중수소 (^{2}H)를 포함한다. 경수소는 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다. 중수소를 풍부화시키는 것은 특정의 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소를 제공할 수 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특성화를 위한 표준물로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 I 내의 동위원소-풍부화 화합물은, 적절한 동위원소-풍부화 시약 및/또는 중간체를 사용하여 당업자에게 널리 공지된 통상의 기술에 의해 또는 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 과도한 실험 없이 제조될 수 있다.

[0065] 화학식 I에서 정의된 화합물의 호변이성질체는 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 예를 들어, 카르보닐 $-CH_2C(O)-$ 기를 포함하는 화합물 (케토 형태)은 히드록실 $-CH=C(OH)-$ 기 (에놀 형태)를 형성하기 위해 호변이성질현상을 경험할 수 있다. 케토 및 에놀 형태 둘 다는 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0066] 본원에 사용된 "알킬"은 탄소-대-탄소 이중 또는 삼중 결합을 전혀 갖지 않는 선형 또는 분지형 구조를 의미하도록 의도된다. 따라서, C_{1-4}알킬은 선형 또는 분지형 배열에 1, 2, 3 또는 4개의 탄소를 갖는 기를 확인하도록 정의되고, C_{1-4}알킬은 구체적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0067] 당업자에 의해 널리 이해되는 바와 같이, "F"는 플루오로를 의미하고, "Cl"은 클로로를 의미하며, "Br"은 브로모를 의미한다.

[0068] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 그러한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 언급하기 위해 본원에서 사용된다.

[0069] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 유도체를 지칭한다. 고체 형태의 염은 1개 초과의 결정 구조로 존재할 수 있으며, 또한 수화물의 형태로 존재할 수 있다. 제약상 허용되는 염의 예는, 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기 산 염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상의 비독성 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 술팜산, 인산 등으로부터 유래된 것들; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다. 무기 염기로부터 유래된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망가니즈 염, 제1망가니즈, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다.

[0070] 본 발명의 화합물이 염기성인 경우에, 염은 무기 및 유기 산을 비롯한 제약상 허용되는 비독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산은 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브로민화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 등을 포함한다. 본 발명의 한 측면에서 염은 시트르산, 브로민화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 푸마르산 및 타르타르산이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 제약상 허용되는 염을 또한 포함하는 것을 의미하는 것으로

이해하여야 한다.

[0071] 실시예 및 본원에 개시된 화합물의 사용은 본 발명을 예시하는 것이다. 본 발명 내에 구체적인 화합물은 하기 실시예에 개시된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 개별 부분입체이성질체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 화합물을 포함한다.

[0072] 대상 화합물은 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, CGRP 수용체의 길항작용을 필요로 하는 환자, 예컨대 포유동물에서의 CGRP 수용체의 길항작용 방법에 유용하다. 본 발명은 CGRP 수용체의 길항제로서 본원에 개시된 화합물의 용도에 관한 것이다. 영장류, 특히 인간 이외에, 다양한 기타 포유동물이 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다.

[0073] 본 발명의 또 다른 실시양태는 환자에게 CGRP 수용체의 길항제인 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 CGRP 수용체가 관련된 질환 또는 장애의 치료, 제어, 개선 또는 위험의 감소 방법에 관한 것이다.

[0074] 본 발명은 추가로 본 발명의 화합물을 제약 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함하는, 인간 및 동물에서 CGRP 수용체 활성의 길항작용을 위한 의약의 제조 방법에 관한 것이다.

[0075] 본 발명의 방법으로 치료되는 대상체는 일반적으로 포유동물, 예를 들어 인간, 남성 또는 여성이고, 이들에서 CGRP 수용체 활성의 길항작용이 바람직하다. 용어 "치료 유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 조사되는 조직, 계통, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 대상 화합물의 양을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "치료"는 특히 상기 언급된 질환 또는 장애에 감염되기 쉬운 환자에서, 이러한 상태의 치료 요법 및 방지 또는 예방 요법 둘 다를 지칭한다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "조성물"은 구체적인 성분을 특정한 양으로 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 특정한 양의 구체적인 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 제약 조성물에 관한 이러한 용어는 활성 성분(들), 및 담체를 구성하는 불활성 성분(들)을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 성분 중 임의의 2가지 이상의 조합, 착물화 또는 응집으로부터, 또는 성분 중 1가지 이상의 해리로부터, 또는 성분 중 1가지 이상의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조되는 임의의 조성물을 포함한다. "제약상 허용되는"이란, 담체, 희석제 또는 부형제가 제제의 다른 성분과 상용성이어야 하며, 그의 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.

[0077] 본 발명은 그의 범주 내에 본 발명의 화합물의 전구약물을 포함한다. 일반적으로, 이러한 전구약물은 생체내에서 요구되는 화합물로 용이하게 전환가능한 본 발명의 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 화합물"의 투여" 또는 화합물을 "투여하는"은 구체적으로 개시된 화합물, 또는 구체적으로 개시되지 않을 수 있지만 환자에게의 투여 후에 생체내에서 특정한 화합물로 전환되는 화합물을 사용하는 기재된 다양한 상태의 치료를 포괄해야 한다. 적합한 전구약물 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어 문헌 ["Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다. 이들 화합물의 대사물은 생물학적 환경 내로의 본 발명의 화합물의 도입에 따라 생산된 활성 종을 포함한다.

[0078] CGRP 수용체 길항제로서 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 이들을 인간 및 동물, 그러나 특히 인간에서 CGRP와 관련된 장애를 위한 유용한 약리 작용제로 만든다.

[0079] 본 발명의 화합물은 하기 상태 또는 질환 중 하나 이상의 치료, 예방, 개선, 제어 또는 그 위험의 감소에서 유용성을 갖는다: 두통; 편두통; 군발성 두통; 만성 긴장형 두통; 통증; 만성 통증; 신경원성 염증 및 염증성 통증; 신경병증성 통증; 눈 통증; 치아 통증; 당뇨병; 비-인슐린 의존성 당뇨병; 혈관 장애; 염증; 관절염; 기관지 과민성, 천식; 쇼크; 패혈증; 오피에이트 금단 증후군; 모르핀 내성; 남성 및 여성에서의 안면 홍조; 알레르기성 피부염; 건선; 뇌염; 뇌 외상; 간질; 신경변성 질환; 피부 질환; 신경원성 피부 발적, 피부 장미증 및 홍반; 비만; 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 방광염; 및 CGRP 수용체의 길항작용에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 다른 상태. 특히 편두통 및 군발성 두통을 비롯한 두통의 급성 또는 예방적 치료가 중요하다.

[0080] 대상 화합물은 본원에 논의된 질환, 장애 및 상태의 예방, 치료, 제어, 개선 또는 그 위험의 감소 방법에서 추가로 유용하다.

[0081] 대상 화합물은 기타 작용제와 조합하여, 상기 언급한 질환, 장애 및 상태의 예방, 치료, 제어, 개선 또는 그 위험의 감소 방법에서 추가로 유용하다.

[0082] 본 발명의 화합물은, 화학식 I의 화합물 또는 다른 약물이 유용성을 가질 수 있는 질환 또는 상태의 치료, 예방, 제어, 개선 또는 그의 위험의 감소에서 하나 이상의 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있으며, 여기서 약물의 조합물은 함께 단독 약물보다 더 안전하거나 더 효과적이다. 이러한 다른 약물(들)은 그에 대해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 화학식 I의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용될 때, 이러한 다른 약물 및 화학식 I의 화합물을 함유하는 단위 투여량 형태의 제약 조성물이 바람직하다. 그러나, 조합 요법은 또한 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 다른 약물이 다양한 중첩되는 스케줄로 투여되는 것인 요법을 포함할 수 있다. 또한, 하나 이상의 다른 활성 성분과 조합으로 사용되는 경우에, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분은 이들 각각이 단독으로 사용되는 경우보다 더 낮은 용량으로 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 I의 화합물 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것들을 포함한다.

[0083] 예를 들어, 본 발명의 화합물은 항편두통제, 예컨대 에르고타민 및 디히드로에르고타민, 또는 다른 세로토닌 효능제, 특히 $5\text{-HT}_{1B/1D}$ 효능제, 예를 들어 수마트립탄, 나라트립탄, 졸미트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 프로바트립탄, 도니트립탄 및 리자트립탄, 5-HT_{1D} 효능제, 예컨대 PNU-142633 및 5-HT_{1F} 효능제, 예컨대 LY334370; 시클로옥시게나제 억제제, 예컨대 선택적 시클로옥시게나제-2 억제제, 예를 들어 로페콕시브, 에토리콕시브, 셀레콕시브, 발데콕시브 또는 파라콕시브; 예를 들어 화합물과의 비스테로이드 항염증제 또는 시토카인-억제성 항염증제, 예컨대 이부프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜, 나프록센, 인도메타신, 술린닥, 멜록시캄, 피록시캄, 테녹시캄, 로르녹시캄, 케토로락, 에토돌락, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산, 디클로페낙, 옥사프로진, 아파존, 니메술리드, 나부메톤, 테니답, 에타네르셉트, 톨메틴, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 디플루니살, 살살레이트, 올살라진 또는 술파살라진 등; 또는 글루코코르티코이드와 함께 사용될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물은 진통제, 예컨대 아스피린, 아세트아미노펜, 페나세틴, 펜타닐, 수펜타닐, 메타돈, 아세틸 메타돌, 부프레노르핀 또는 모르핀과 함께 투여될 수 있다.

[0084] 추가로, 본 발명의 화합물은 인터류킨 억제제, 예컨대 인터류킨-1 억제제; NK-1 수용체 길항제, 예를 들어 아프레피탄트; NMDA 길항제; NR2B 길항제; 브라디키닌-1 수용체 길항제; 아데노신 A1 수용체 효능제; 나트륨 채널 차단제, 예를 들어 라모트리진; 오피에이트 효능제, 예컨대 레보메타딜 아세테이트 또는 메타딜 아세테이트; 리폭시게나제 억제제, 예컨대 5-리폭시게나제의 억제제; 알파 수용체 길항제, 예를 들어 인도라민; 알파 수용체 효능제; 바닐로이드 수용체 길항제; 레닌 억제제; 그란자임 B 억제제; 물질 P 길항제; 엔도텔린 길항제; 노르에피네프린 전구체; 항불안제, 예컨대 디아제팜, 알프라졸람, 클로르디아제폭시드 및 클로라제페이트; 세로토닌 $5HT_2$ 수용체 길항제; 오피오드 효능제, 예컨대 코데인, 히드로코돈, 트라마돌, 덱스트로프로폭시펜 및 페브타닐; mGluR5 효능제, 길항제 또는 강화제; GABA A 수용체 조절제, 예를 들어 아캄프로세이트 칼슘; 니코틴산 길항제 또는 효능제, 예컨대 니코틴; 무스카린성 효능제 또는 길항제; 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들어 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린, 둘록세틴, 에스시탈로프람 또는 시탈로프람; 항우울제, 예를 들어 아미트립틸린, 노르트립틸린, 클로미프라민, 이미프라민, 벤라팍신, 독세핀, 프로트립틸린, 데시프라민, 트리미프라민 또는 이미프라민; 류코트리엔 길항제, 예를 들어 몬테루카스트 또는 자피르루카스트; 산화질소의 억제제 또는 산화질소의 합성의 억제제와 함께 사용될 수 있다.

[0085] 또한, 본 발명의 화합물은 간극 연접 억제제; 뉴런 칼슘 채널 차단제, 예컨대 시바미드; AMPA/KA 길항제, 예컨대 LY293558; 시그마 수용체 효능제; 및 비타민 B2와 함께 사용될 수 있다.

[0086] 또한, 본 발명의 화합물은 에르고타민 및 디히드로에르고타민 외의 맥각 알칼로이드, 예를 들어 에르고노빈, 에르고노빈, 메틸에르고노빈, 메테르골린, 에르골로이드 메실레이트, 디히드로에르고코르닌, 디히드로에르고크리스틴, 디히드로에르고크립틴, 디히드로-α-에르고크립틴, 디히드로-β-에르고크립틴, 에르고톡신, 에르고코르닌, 에르고크리스틴, 에르고크립틴, α-에르고크립틴, β-에르고크립틴, 에르고신, 에르코스탄, 브로모크립틴 또는 메티세르기드와 함께 사용될 수 있다.

[0087] 추가로, 본 발명의 화합물은 베타-아드레날린성 길항제, 예컨대 티몰롤, 프로파놀롤, 아테놀롤, 메토프롤롤 또는 나돌롤 등; MAO 억제제, 예를 들어 페넬진; 칼슘 채널 차단제, 예를 들어 플루나리진, 딜티아젬, 암로디핀, 펠로디핀, 니솔리핀, 이스라디핀, 니모디핀, 로메리진, 베라파밀, 니페디핀 또는 프로클로르페라진; 신경이완제, 예컨대 올란자핀, 드로페리돌, 프로클로르페라진, 클로르프로마진 및 쿠에티아핀; 항경련제, 예컨대 토피라메이트, 조니사미드, 토나베르사트, 카라베르사트, 레베티라세탐, 라모트리진, 티아가빈, 가바펜틴, 프레가발린 또는 디발프로엑스 나트륨; 항고혈압제, 예컨대 안지오텐신 II 길항제, 예를 들어 로사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄, 에프로사르탄, 텔미사르탄, 올메사르탄, 메독소밀, 칸데사르탄 및 칸데사르탄 실렉세틸, 안

지오텐신 I 길항제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 예컨대 리시노프릴, 에날라프릴, 캅토프릴, 베나제프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴; 또는 보툴리눔 독소 유형 A 또는 B와 함께 사용될 수 있다.

[0088] 본 발명의 화합물은 강화제, 예컨대 카페인, H2-길항제, 시메티콘, 수산화알루미늄 또는 수산화마그네슘; 충혈제거제, 예컨대 옥시메타졸린, 에피네프린, 나파졸린, 크실로메타졸린, 프로필헥세드린 또는 레보-데속시-에페드린; 진해제, 예컨대 카라미펜, 카르베타펜탄 또는 덱스트로메토르판; 이뇨제; 위장운동촉진제, 예컨대 메토클로프라미드 또는 돔페리돈; 진정 또는 비-진정 항히스타민제, 예컨대 아크리바스틴, 아자타딘, 브로모디펜히드라민, 브롬페니라민, 카르비녹사민, 클로르페니라민, 클레마스틴, 덱스브롬페니라민, 덱스클로르페니라민, 디펜히드라민, 독실아민, 로라타딘, 페닌다민, 페니라민, 페닐톨록사민, 프로메타진, 피릴아민, 테르페나딘, 트리프롤리딘, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 또는 슈도에페드린과 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 항구토제와 함께 사용될 수 있다.

[0089] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항편두통제, 예컨대 에르고타민 또는 디히드로에르고타민; 5-HT_1 효능제, 특히 5-$HT_{1B/1D}$ 효능제, 특히, 수마트립탄, 나라트립탄, 졸미트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 프로바트립탄, 도니트립탄, 아비트립탄 및 리자트립탄, 및 다른 세로토닌 효능제; 및 시클로옥시게나제 억제제, 예컨대 선택적 시클로옥시게나제-2 억제제, 특히 로페콕시브, 에토리콕시브, 셀레콕시브, 발데콕시브 또는 파라콕시브와 함께 사용된다.

[0090] 상기 조합은 본 발명의 화합물과, 하나의 다른 활성 화합물 뿐만 아니라 또한 둘 이상의 다른 활성 화합물과의 조합을 포함한다. 마찬가지로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 예방, 치료, 제어, 개선 또는 그의 위험의 감소에 사용되는 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 다른 약물은 소정 경로에 의해 이를 위해 통상적으로 사용되는 양으로 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우에, 본 발명의 화합물 이외에 이러한 다른 약물을 함유하는 제약 조성물이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분도 또한 함유하는 것들을 포함한다.

[0091] 본 발명의 화합물 대 다른 활성 성분(들)의 중량비는 다양할 수 있고, 각 성분의 유효 용량에 의존적일 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어 본 발명의 화합물이 또 다른 작용제와 조합되는 경우에, 본 발명의 화합물 대 기타 작용제의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 또는 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물과 다른 활성 성분과의 조합은 또한 일반적으로 상기 언급된 범위 내에 있을 것이지만, 각 경우에, 각각의 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다.

[0092] 이러한 조합에서 본 발명의 화합물 및 다른 활성제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 하나의 성분의 투여는 다른 작용제(들)의 투여 전에, 투여와 공동으로, 또는 투여 후에 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0093] 본 발명의 화합물은 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식), 흡입 분무, 코, 질, 직장, 설하, 협측 또는 국소 투여 경로에 의해 투여될 수 있고, 통상적인 비독성 제약상 허용되는 담체, 보조제 및 각각의 투여 경로에 적절한 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제제로 단독으로 또는 함께 제제화될 수 있다. 온혈 동물의 치료 외에도 본 발명의 화합물은 인간에 사용하기에 효과적이다.

[0094] 본 발명의 화합물을 투여하기 위한 제약 조성물은 편리하게는 투여량 단위 형태로 제시될 수 있고, 제약 업계에 공지된 임의의 방법에 의해서 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 부가 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 치밀하게 회합시킨 다음, 필요한 경우에는 생성물을 원하는 제제로 성형함으로써 제조된다. 제약 조성물 중 활성 화합물은 질환의 과정 또는 상태에 따라 원하는 효과를 생성하기에 충분한 양으로 포함된다. 본원에 사용된 용어 "조성물"은 특정한 양의 구체적인 성분을 포함하는 생성물 뿐만 아니라 특정한 양의 구체적인 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성된 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0095] 활성 성분을 함유하는 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 용액, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르로서의 경구 사용에 적합한 형태일 수 있다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성 제약

상 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 이들은 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시키고, 이에 따라 더 장기간에 걸쳐 지속성 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 이들은 또한 제어 방출을 위한 삼투성 치료 정제를 형성하기 위해, 미국 특허 4,256,108; 4,166,452; 및 4,265,874에 기재된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 경구 정제는 또한 즉시 방출, 예컨대 신속 용해 정제 또는 웨이퍼, 신속 용해 정제 또는 신속 용해 필름으로 제제화될 수 있다.

[0096] 경구 사용을 위한 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 것인 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 것인 연질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있다.

[0097] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와, 혼합된 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시-프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검이고; 분산제 또는 습윤제는 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴, 또는 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥시드와, 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥시드와, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 또한, 수성 현탁액은 1종 이상의 보존제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필, p-히드록시벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제, 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0098] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제제화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 상기 기재된 것들, 및 향미제를 첨가하여, 맛우수한 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예컨대 아스코르브산을 첨가함으로써 보존될 수 있다.

[0099] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기에 이미 언급된 것들에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제도 또한 존재할 수 있다.

[0100] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 액상 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 검, 예를 들어 아카시아 검 또는 트라가칸트 검, 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 에멀젼은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[0101] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화될 수 있다. 상기 제제는 또한 완화제, 보존제, 및 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다.

[0102] 제약 조성물은 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 상기 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비독성 비경구적으로-허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄 디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 완하성 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용된다는 것이 밝혀졌다.

[0103] 본 발명의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 상기 약물을, 일반 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이고 따라서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출시키는 적합한

비-자극성 부형제와 혼합시킴으로써 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0104] 국소 사용을 위해, 본 발명의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다. 유사하게, 경피 패치는 또한 국소 투여에 사용될 수 있다.

[0105] 본 발명의 제약 조성물 및 방법은 일반적으로 상기 언급된 병리학적 상태의 치료에 적용되는 본원에 기재된 바와 같은 다른 치료 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0106] CGRP 수용체 활성의 길항작용을 요구하는 상태의 치료, 예방, 제어, 개선 또는 위험의 감소에 있어서, 적절한 투여량 수준은 일반적으로 1일 환자 체중 kg당 약 0.01 내지 500 mg일 것이며, 이는 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 적합한 투여량 수준은 1일 약 0.01 내지 250 mg/kg, 1일 약 0.05 내지 100 mg/kg 또는 1일 약 0.1 내지 50 mg/kg일 수 있다. 상기 범위 내에서, 투여량은 1일 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5, 또는 5 내지 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 치료되는 환자에게의 투여량의 대증적 조절을 위해, 조성물은 1.0 내지 1000 mg의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10.0, 15.0. 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0 및 1000.0 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 화합물은 1일 1 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있거나, 또는 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있다.

[0107] 두통, 편두통, 군발성 두통, 또는 본 발명의 화합물이 지시되는 다른 질환을 치료, 예방, 제어, 개선 또는 위험을 감소시키는 경우에, 일반적으로 만족스러운 결과는 본 발명의 화합물이 동물 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 약 100 mg의 1일 투여량으로, 단일 1일 용량으로 또는 1일 2회 내지 6회의 분할 용량으로, 또는 지속 방출 형태로 투여되는 경우에 얻어진다. 대부분의 대형 포유동물의 경우에, 전체 1일 투약량은 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. 70 kg 성인의 경우에, 전체 1일 용량은 일반적으로 약 7 mg 내지 약 350 mg일 것이다. 이 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0108] 그러나 임의의 특정한 환자를 위한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는, 사용되는 구체적인 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배설률, 약물 조합, 특정한 상태의 중증도, 및 요법을 받는 숙주를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있으며 달라질 것임을 이해할 것이다.

[0109] CGRP 수용체 활성의 길항제로서의 본 발명에 따른 화합물의 유용성은 당업계에 공지된 방법에 의해 입증될 수 있다. 수용체에 대한 ^{125}I-CGRP의 결합 억제 및 CGRP 수용체의 기능적 길항작용을 다음과 같이 결정하였다:

[0110] 천연 수용체 결합 검정: SK-N-MC 세포 막에서 수용체에 대한 ^{125}I-CGRP의 결합을 본질적으로 기재된 바와 같이 수행하였다 (문헌 [Edvinsson et al. (2001) Eur. J. Pharmacol. 415, 39-44]). 간략하게, 막 (25 μg)을 10 pM ^{125}I-CGRP 및 길항제를 함유한 결합 완충제 [10 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$ 및 0.2% 소 혈청 알부민 (BSA)] 1 mL 중에 인큐베이션하였다. 실온에서 3시간 동안 인큐베이션 후에, 3시간 동안 0.5% 폴리에틸렌이민으로 차단된 GFB 유리 섬유 필터 플레이트 (퍼킨엘머(PerkinElmer))를 통한 여과에 의해 검정을 종결시켰다. 필터를 빙냉 검정 완충제 (10 mM HEPES, pH 7.4 및 5 mM $MgCl_2$)로 3회 세척하고, 이어서 플레이트를 공기 건조시켰다. 섬광 유체 (50 μL)를 첨가하고, 방사능을 탑카운트 (팩커드 인스트루먼트(Packard Instrument)) 상에서 계수하였다. 데이터 분석을 프리즘을 이용하여 수행하였고, K_i를 쳉-프루소프(Cheng-Prusoff) 방정식을 이용하여 결정하였다 (문헌 [Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108]).

[0111] 재조합 수용체: 인간 CL 수용체 (진뱅크 등록 번호 L76380)를 5'NheI 및 3' PmeI 단편으로서 발현 벡터 pIREShyg2 (BD 바이오사이언시스 클론테크(BD Biosciences Clontech)) 내로 서브클로닝하였다. 인간 RAMP1 (진뱅크 등록 번호 AJ001014)을 5'NheI 및 3'NotI 단편으로서 발현 벡터 pIRESpuro2 (BD 바이오사이언시스 클론테크) 내로 서브클로닝하였다. HEK 293 세포 (인간 배아 신장 세포; ATCC #CRL-1573)를, 4.5 g/L 글루코스, 1 mM 피루브산나트륨 및 2 mM 글루타민의 존재 하에 10% 태아 소 혈청 (FBS), 100 유닛/ml 페니실린 및 100 μg/mL 스트렙토마이신으로 보충된 DMEM 중에서 배양하고, 37℃ 및 95% 습도에서 유지하였다. 세포를 HBSS 중 0.1% EDTA를 함유한 0.25% 트립신으로 처리하여 계대배양하였다. 75 cm^2 플라스크에서 DNA 10 μg을 리포펙타민 2000 (인비트로젠(Invitrogen)) 30 μg과 함께 공형질감염시킴으로써 안정한 세포주를 생성하였다. CL 수용체 및 RAMP1 발현 구축물을 동일량으로 공형질감염시켰다. 형질감염 24간 후에 세포를 희석시키고, 다음날 선택 배지 (성장 배지 + 300 μg/mL 히그로마이신 및 1 μg/mL 퓨로마이신)를 첨가하였다. FACS 밴티지 SE(FACS Vantage SE) (벡톤 디킨슨(Becton Dickinson))를 사용한 단세포 침전에 의해 클론 세포주를 생성하였다. 성장

배지를 세포 증식을 위해 150 μg/mL 히그로마이신 및 0.5 μg/mL 퓨로마이신으로 조절하였다.

[0112] 재조합 수용체 결합 검정: 재조합 인간 CL 수용체/RAMP1을 발현하는 세포를 PBS로 세척하고, 50 mM HEPES, 1 mM EDTA 및 컴플리트(Complete)™ 프로테아제 억제제 (로슈(Roche))를 함유하는 수확 완충제 중에 수확하였다. 세포 현탁액을 실험실 균질화기에 의해 분쇄하고, 48,000 g에서 원심분리하여 막을 단리하였다. 펠릿을 수확 완충제 + 250 mM 수크로스 중에 재현탁시키고, -70℃에서 저장하였다. 결합 검정을 위해, 막 20 μg을 10 pM ^{125}I-hCGRP (지이 헬쓰케어(GE Healthcare)) 및 길항제를 함유한 결합 완충제 (10 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$ 및 0.2% BSA) 1 mL 중에 실온에서 3시간 동안 인큐베이션하였다. 0.05% 폴리에틸렌이민으로 차단된 96-웰 GFB 유리 섬유 필터 플레이트 (퍼킨엘머)를 통한 여과에 의해 검정을 종결시켰다. 필터를 빙냉 검정 완충제 (10 mM HEPES, pH 7.4 및 5 mM $MgCl_2$)로 3회 세척하였다. 섬광 유체를 첨가하고, 플레이트를 탑카운트 (팩커드) 상에서 계수하였다. 비특이적 결합을 결정하였고, 하기의 방정식에 대해 결합 CPM 데이터를 적합화하는 비-선형 최소 제곱법을 이용함으로써 결정되는 겉보기 해리 상수 (K_i)를 이용하여 데이터 분석을 수행하였다:

[0113]
$$Y_{관찰} = \frac{(Y_{max} - Y_{min})(\%I_{max} - \%I_{min}/100) + Y_{min} + (Y_{max} - Y_{min})(100 - \%I_{max}/100)}{1 + ([\text{약물}]/K_i(1 + [\text{방사성 표지}]/K_d)^{nH}}$$

[0114] 여기서, $Y_{관찰}$은 관찰된 결합 CPM이고, Y_{max}는 전체 결합 카운트이고, Y_{min}은 비특이적 결합 카운트이고, (Y_{max} - Y_{min})은 특이적 결합 카운트이고, % I_{max}는 최대 억제 퍼센트이고, % I_{min}은 최소 억제 퍼센트이고, 방사성표지는 프로브이며, K_d는 고온 포화 실험에 의해 결정된 바와 같은 수용체에 대한 방사성리간드의 겉보기 해리 상수이다.

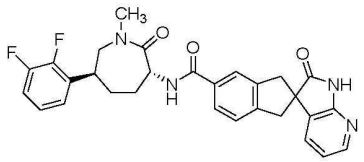
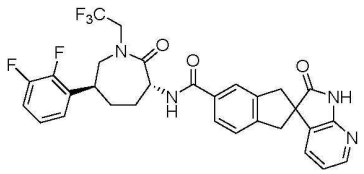
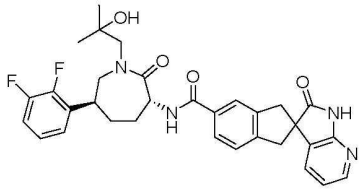
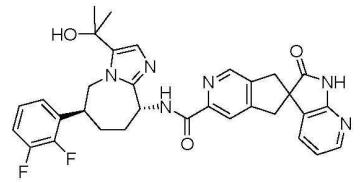
[0115] 재조합 수용체 기능적 검정: 1 g/L BSA 및 300 μM 이소부틸-메틸크산틴으로 보충된 DMEM/F12 (하이클론(Hyclone)) 중에 세포를 재현탁시켰다. 이어서, 세포를 2,000개 세포/웰의 밀도로 384-웰 플레이트 (프록시플레이트 플러스(Proxiplate Plus) 384; 509052761; 퍼킨-엘머)에 플레이팅하고, 37℃에서 30분 동안 길항제와 함께 인큐베이션하였다. 이어서, 인간 α-CGRP를 최종 농도 1.2 nM로 세포에 첨가하고, 37℃에서 추가 20분 동안 인큐베이션하였다. 효능제 자극 후에, 제조업체 추천 프로토콜 (HTRF cAMP 동적 2 검정 키트; 62AM4PEC; 시스바이오(Cisbio))에 따라 2단계 절차를 이용하여 cAMP 결정을 위해 세포를 프로세싱하였다. 미가공 데이터를 표준 곡선을 이용하여 cAMP의 농도로 변환시키고, 이어서 용량 반응 곡선을 플로팅하고, 변곡점 (IP) 값을 결정하였다.

[0116] 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 재조합 수용체 결합 검정에서의 예시적 K_i 값을 하기 표에 제공하였다:

실시예	K_i(nM)
1	0.067
3	0.067
4	0.015
5	0.017
6	0.21
11	0.25
17	0.055
26	0.093
30	0.14
31	0.17
33	0.011
34	0.066

[0117]

[0118] 미국 특허 번호 7,390,798 및 미국 공개공보 번호 2010/0179166에 개시된 유사체의 CGRP 결합 데이터를 하기 표에 나타내었다:

화합물	K_i (nM)
US 7,390,798 로부터의 실시예 8 	7.4
US 7,390,798로부터의 실시예 9 	1.9
US 7,390,798로부터의 실시예 10 	1.7
US 2010/0179166 로부터의 실시예 8 	4.3

[0119]

[0120] US 7,390,798로부터의 실시예 32는 나노몰 미만의 효능을 보유하였지만, 본원에 기재된 본 발명의 화합물과는 구조적으로 구별된다.

[0121] 하기 약어가 본문 전반에 걸쳐 사용된다:

[0122] Me: 메틸

[0123] Et: 에틸

[0124] t-Bu: tert-부틸

[0125] Bu: 부틸

[0126] i-Pr: 이소프로필

[0127] Ar: 아릴

[0128] Ph: 페닐

[0129] Bn: 벤질

[0130] Py: 피리딜

[0131] Ac: 아세틸레이트

[0132] OAc: 아세테이트

[0133] DCE: 1,2-디클로로에탄

[0134] TFA: 트리플루오로아세트산

[0135] TEA: 트리에틸아민

[0136] Boc: tert-부톡시카르보닐

[0137] BOP: (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[0138] DIEA: N,N-디이소프로필에틸아민

[0139] HOBT: 1-히드록시벤조트리아졸

[0140] EDC: N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드

[0141] PyCIU: 클로로디피롤리디노카르베늄

[0142] n-BuLi: n-부틸리튬

[0143] HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N'N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0144] EDTA: 에틸렌디아민테트라아세트산

[0145] DMF: N,N-디메틸포름아미드

[0146] HMDS: 헥사메틸디실라잔

[0147] THF: 테트라히드로푸란

[0148] DMSO: 디메틸술폭시드

[0149] SEM: 2-트리메틸실릴에톡시메틸

[0150] SEMCl: 2-트리메틸실릴에톡시메틸 클로라이드

[0151] PBPB: 피리디늄 브로마이드 퍼브로마이드

[0152] DMEM: 둘베코 변형 이글 배지 (고 글루코스)

[0153] FBS: 태아 소 혈청

[0154] BSA: 소 혈청 알부민

[0155] PBS: 포스페이트-완충 염수

[0156] HEPES: N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄술폰산)

[0157] min: 분

[0158] h: 시간

[0159] aq: 수성

[0160] SFC: 초임계 유체 크로마토그래피

[0161] NMP: 1-메틸-2-피롤리디논

[0162] DMA: N,N-디메틸아세트아미드

[0163] NBS: N-브로모숙신이미드

[0164] dppf: 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0165] dba: 디벤질리덴아세톤

[0166] Ms: 메탄술포닐

[0167] p-Ts: 4-톨루엔술포닐

[0168] 트리실: 2,4,6-트리이소프로필벤젠술포닐

[0169] DMAP: 4-(디메틸아미노)피리딘

[0170] 본 발명의 화합물의 제조 방법은 하기 반응식 및 실시예에 예시된다. 출발 물질은 당업계에 공지되어 있거나 또는 본원에 설명된 절차에 따라 제조된다.

[0171] 본 발명의 화합물은 하기 반응식 및 구체적인 실시예 또는 그의 변형에 따라, 용이하게 입수가능한 출발 물질, 시약 및 통상의 합성 절차를 이용하여 용이하게 제조될 수 있다. 이러한 반응에서, 그 자체가 당업자에게 공지되어 있으나 더 상세하게 언급되지는 않은 변법을 사용하는 것이 또한 가능하다. 본 발명에서 청구하는 화합물을 제조하는 일반적 절차는 당업자에 의해 하기 반응식의 관점으로부터 용이하게 이해되고 인지될 수 있다.

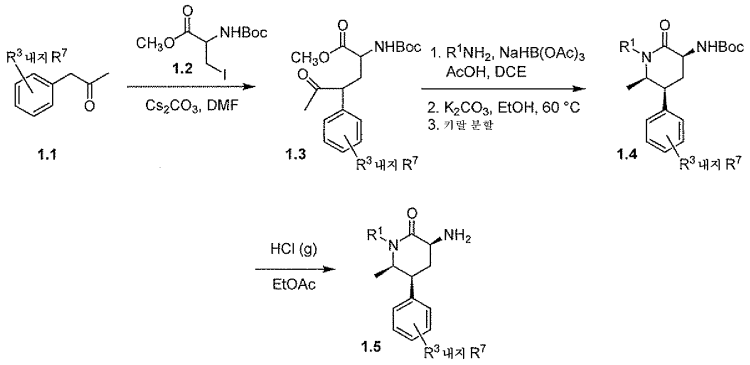
[0172] 본 발명을 그의 특정한 실시양태와 관련하여 기재하고 예시하였지만, 당업자는 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 절차 및 프로토콜의 다양한 변경, 변화, 변형, 치환, 삭제 또는 첨가가 이루어질 수 있음을 인지할 것이다. 예를 들어, 상기 본원에 기재된 특정한 투여량 이외의 유효 투여량이, 임의의 적응증에 대해 상기 나타낸 본 발명의 화합물로 치료되는 포유동물의 반응에서의 변화의 결과로서 적용가능할 수 있다. 마찬가지로, 관찰되는 특정한 약리학적 반응은, 선택된 특정한 활성 화합물 또는 제약 담체 존재 여부, 뿐만 아니라 사용되는 제제 유형 및 투여 방식에 따라 이에 좌우되어 달라질 수 있으며, 본 발명의 목적 및 실시에 따라 결과에서의 이러한 예측된 변화 또는 차이가 예상된다. 따라서, 본 발명은 하기 특허청구범위의 범주에 의해 정의되며, 이러한 특허청구범위는 합리적인 한 광범위하게 해석되는 것으로 의도된다.

[0173] 반응식

[0174] 본 발명의 화합물은 하기 반응식 및 구체적인 실시예 또는 그의 변형에 따라 용이하게 입수가능한 출발 물질, 시약 및 통상의 합성 절차를 이용하여 용이하게 제조할 수 있다. 이들 반응에서, 그 자체가 당업자에게 공지되어 있으나 더 상세하게 언급되지는 않은 변형을 사용하는 것이 또한 가능하다. 본 발명에서 청구하는 화합물을 제조하는 일반적 절차는 당업자에 의해 하기 반응식의 관점으로부터 용이하게 이해되고 인지될 수 있다.

[0175] 반응식 1은 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 유형 1.5의 3-아미노피페리디논 중간체로의 경로를 설명한다. 아릴 아세톤 1.1을 염기성 조건 하에 아이오도알라닌 유도체 1.2를 사용하여 알킬화시켜 케토 에스테르 1.3을 제공할 수 있다. 환원적 아미노화에 이어진 고리화 및 에피머화는 주로 시스-치환된 락탐 1.4를 라세미 혼합물로서 제공한다. 예를 들어 정상 액체 크로마토그래피를 이용하는 키랄 분할 및 EtOAc 중 HCl을 사용한 Boc 보호기의 제거는 3-아미노피페리디논 1.5를 히드로클로라이드 염으로서 제공한다.

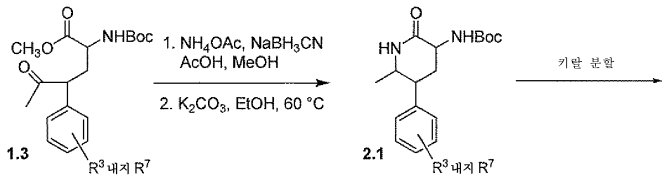
[0176] <반응식 1>

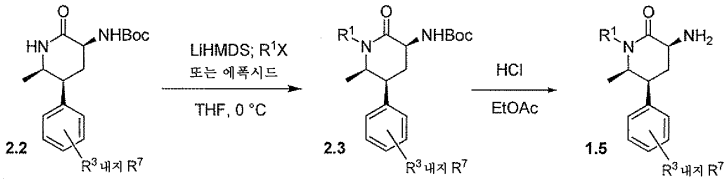


[0177]

[0178] 유형 1.5의 3-아미노피페리디논 중간체로의 대안적 순서는 반응식 2에 나타낸다. 암모니아를 사용한 케토 에스테르 1.3의 환원적 아미노화에 이어진 에피머화는 2.1을 대부분 시스-치환된 라세미 혼합물로서 제공한다. 거울상이성질체의 키랄 분할은 2.2를 제공한다. 예를 들어 염기로서의 LiHMDS 및 알킬 할라이드 또는 에폭시드를 사용한 N-알킬화는 2.3을 제공한다. 이어서, HCl을 사용한 Boc 보호기의 제거는 1.5를 히드로클로라이드 염으로서 제공한다.

[0179] <반응식 2>

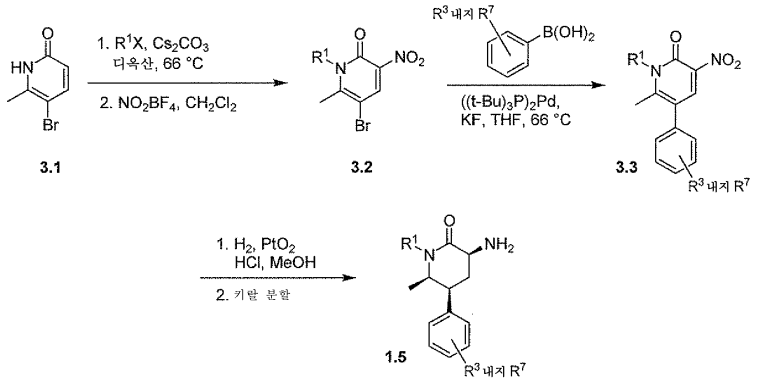




[0180]

[0181] 유형 1.5의 3-아미노피페리디논 중간체로의 제3 방법은 반응식 3에 나타낸다. 염기로서의 탄산세슘 및 알킬 할라이드를 사용하는 5-브로모-6-메틸피리딘-2(1H)-온 (3.1)의 N-알킬화에 이어진 니트로화는 3.2를 제공한다. 이어서, 아릴 보론산을 사용한 팔라듐-촉매화 가교-커플링은 3.3을 제공한다. 산성 조건 하에 산화백금을 사용하는 수소화 및 대부분 시스-치환된 라세미 생성물 혼합물의 키랄 분할은 1.5를 단일 거울상이성질체로서 제공한다.

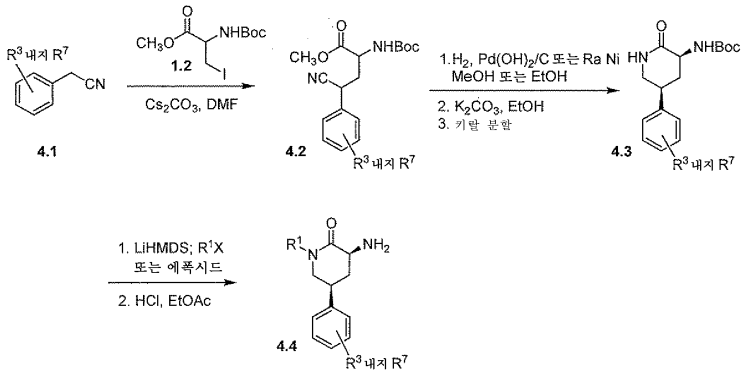
[0182] <반응식 3>



[0183]

[0184] 유형 4.4의 3-아미노피페리디논 중간체로의 합성 경로는 반응식 4에 나타낸다. 아릴 아세토니트릴 4.1을 염기성 조건 하에 아이오도알라닌 유도체 1.2를 사용하여 알킬화시켜 시아노 에스테르 4.2를 제공할 수 있다. 수소 및 탄소상 수산화팔라듐 또는 라니 니켈을 사용한 환원적 고리화, 에피머화 및 키랄 분할은 시스 락탐 4.3을 단일 거울상이성질체로서 제공한다. 이어서, N-알킬화 및 Boc 보호기의 제거는 4.4를 히드로클로라이드 염으로서 제공한다.

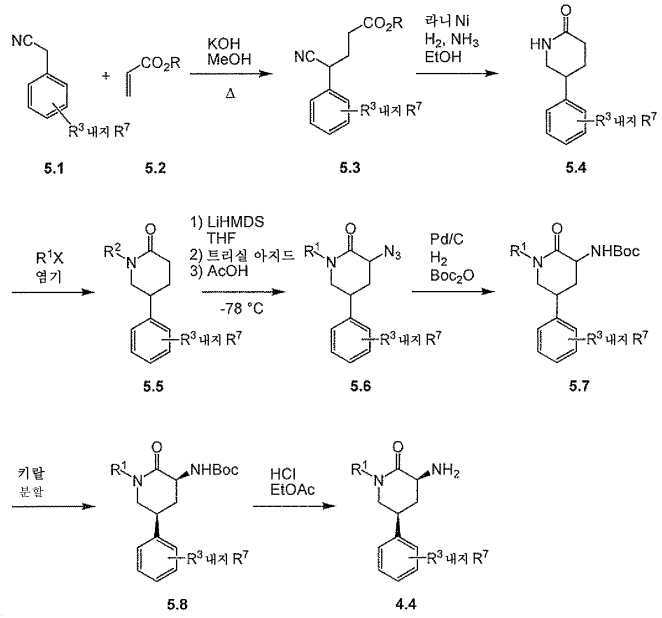
[0185] <반응식 4>



[0186]

[0187] 반응식 5는 유형 4.4의 3-아미노피페리디논 중간체로의 대안적 경로를 설명한다. 아릴아세토니트릴 5.1을 승온에서 아크릴레이트 5.2와 응축시켜 4-시아노부타노에이트 에스테르 5.3을 제공할 수 있다. 라니 니켈 촉매 및 암모니아의 에탄올성 용액을 사용하는 니트릴 5.3의 수소화는 상응하는 아민 생성물을 제공하고, 이는 전형적으로 동일계내 고리화되어 피페리디논 5.4를 제공한다. 락탐 5.4의 N-알킬화는 유기 합성의 당업자에게 공지된 다양한 방법에 의해 달성될 수 있고, 정확한 조건의 선택은 알킬화제, R^1X의 특성에 의해 영향을 받는다. 에반스(Evans) 및 동료들에 의해 기재된 것과 유사한 비슷한 방법론 (문헌 [Evans et al. (1990) J. Am. Chem. Soc. 112, 4011-4030])을 이용하여 생성된 치환된 락탐 5.5의 친전자성 아지드화를 달성하여 아지드 5.6을 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공할 수 있고, 이를 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다. 아지드 5.6의 목적하는 시스 부분입체이성질체를 디-tert-부틸 디카르보네이트의 존재 하에 촉매 수소화에 의해 환원시켜 상응하는 Boc-보호된 아민 5.7을 제공하고, 키랄 HPLC 또는 SFC를 이용하는 거울상이성질체의 분리는 (3S,5S)-이성질체 5.8을 유도한다. 최종적으로, 표준 탈보호는 목적하는 3-아미노피페리디논 중간체 4.4를 히드로클로라이드 염으로서 제공한다.

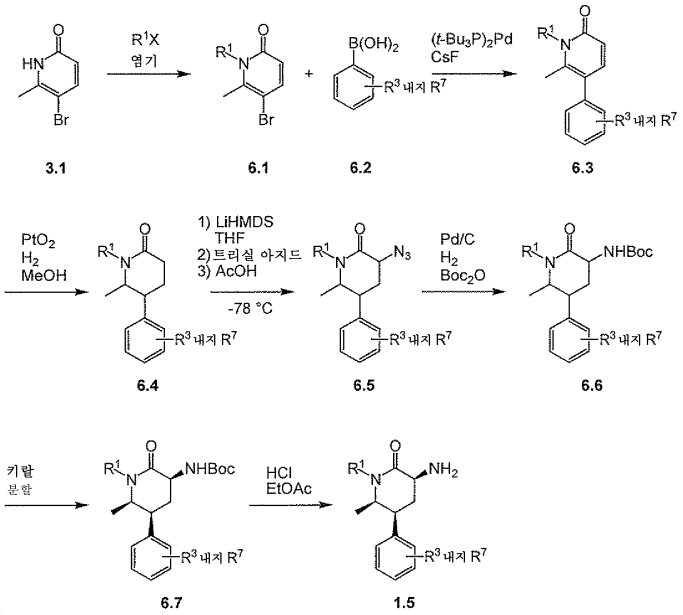
[0188] <반응식 5>



[0189]

[0190] 특히 3-아미노-6-메틸-5-아릴피페리딘-2-온, 예컨대 1.5를 제조하기에 유용한, 관심있는 3-아미노피페리디논 중간체로의 또 다른 접근법이 반응식 6에 요약되어 있다. 피리딘-2(1H)-온 3.1은 염기성 조건 하에 적합한 친전자체 (R^1X)로의 처리에 의해 N-치환된 피리디논 6.1로 변환될 수 있다. 이어서, 피리디논 6.1은 보론산 6.2와의 스즈끼 커플링에 적용될 수 있고, 생성된 5-아릴피리디논 6.3은 예를 들어 백금(IV) 옥시드 촉매를 사용하여 수소화되어 상응하는 5-아릴피페리디논 6.4를 제공하며, 이는 보통 시스 이성질체로서 유세하게 수득된다. 피페리디논 6.4의 추가적 정교화는 반응식 5에 기재된 것과 유사한 방법론을 이용하여 달성될 수 있다. 특히, 친전자성 아지드화에 이어서 원-폿 환원 및 Boc 보호가 카르바메이트 6.6을 유도하고, 목적하는 거울상이성질체는 키랄 크로마토그래피를 이용하여 수득될 수 있다. 일부 경우에서, 아지드 6.5의 목적하는 부분입체이성질체는 조 생성물의 실리카 겔 크로마토그래피 후에 (3S,5S,6R)- 및 (3R,5R,6S)-이성질체의 라세미 혼합물로서 단리될 수 있고, 이 혼합물은 반응식 6에 요약된 바와 같이 정교화될 수 있다. 다른 경우에서, 아지드 6.5의 부분입체이성질체의 혼합물을 상응하는 카르바메이트 6.6이 되게 하는 것이 유리할 수 있다. 카르바메이트 6.6 부분입체이성질체의 혼합물은 염기성 조건, 예컨대 EtOH 중 탄산칼륨 하에 에피머화되어, 목적하는 (3S,5S,6R)- 및 (3R,5R,6S)-이성질체가 현저하게 풍부화된 혼합물을 제공할 수 있고, 추가의 정제를 이용하여 본원에 요약된 바와 같은 관심있는 거울상이성질체를 수득할 수 있다.

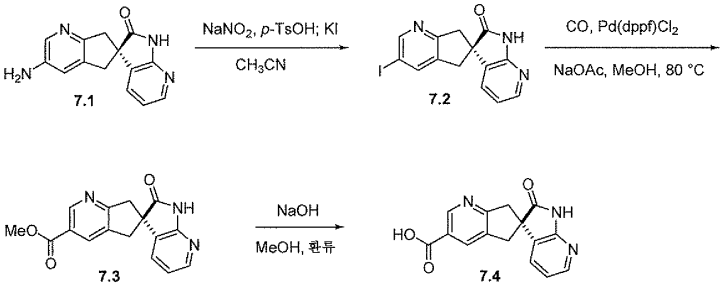
[0191] <반응식 6>



[0192]

[0193] 아자옥스인돌 피리딘 산 중간체 7.4로의 합성 경로는 반응식 7에 나타낸다. 제조가 WO 2008/020902에 기재되어 있는 아미노피리딘 7.1의 디아조화에 이어진 아이오딘화칼륨으로의 처리는 아이오다이드 7.2를 제공한다. 이어서 메탄올 중 팔라듐-촉매화 카르보닐화는 에스테르 7.3을 제공하고, 이를 수산화나트륨으로 비누화시켜 7.4를 제공한다.

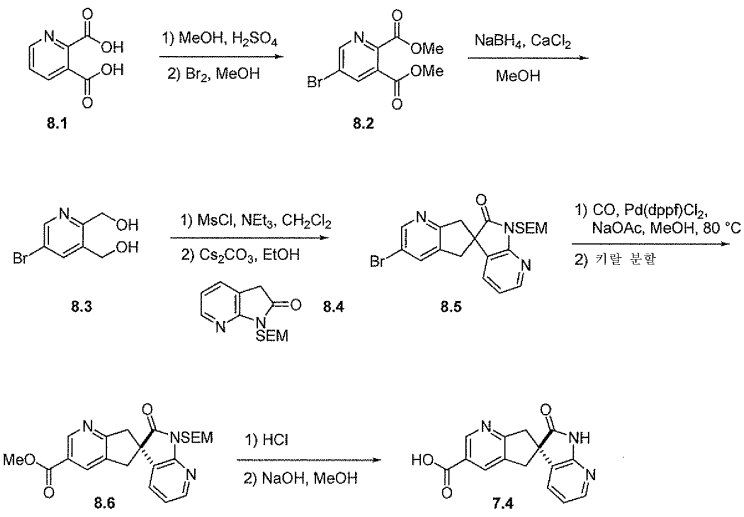
[0194] <반응식 7>



[0195]

[0196] 아자옥스인돌 피리딘 산 중간체 7.4의 대안적 합성은 반응식 8에 나타낸다. 이산 8.1의 에스테르화에 이어진 브로민화는 8.2를 제공한다. 이어서, 수소화붕소나트륨을 사용한 환원은 디올 8.3을 제공한다. 8.3으로부터 생성된 비스메실레이트를 사용한 보호된 아자옥스인돌 8.4의 알킬화는 스피로사이클 8.5를 제공한다. 메탄올 중 팔라듐-촉매화 카르보닐화에 이어진 키랄 분할은 에스테르 8.6을 단일 거울상이성질체로 제공한다. 산성 조건하에 SEM 보호기의 제거 및 수산화나트륨을 사용하는 에스테르의 가수분해는 7.4를 제공한다.

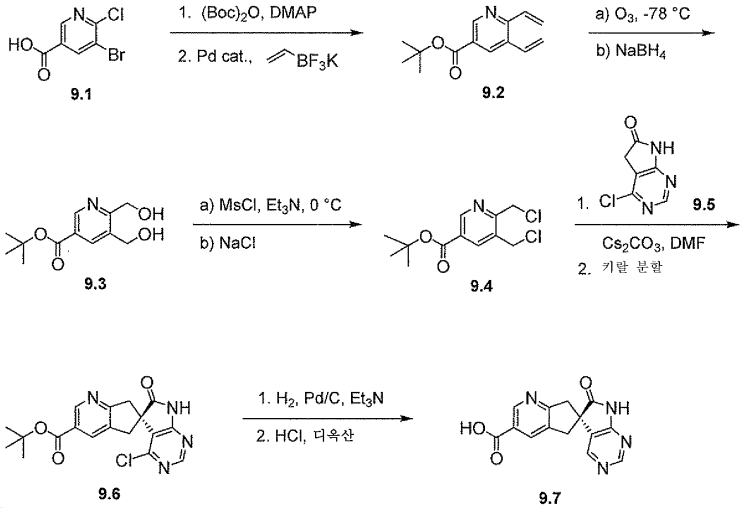
[0197] <반응식 8>



[0198]

[0199] 디아자옥스인돌 카르복실산 중간체 9.7로의 합성 경로는 반응식 9에 나타낸다. 산 9.1의 에스테르화에 이어진 팔라듐 촉매작용 하의 비닐화는 디비닐 피리딘 9.2를 제공한다. 이어서, 보로히드라이드 환원적 후처리를 포함한 오존분해는 디올 9.3을 생성한다. 메실화 및 염화나트륨으로의 처리 후에, 생성된 디클로로 중간체 9.4를 염기성 조건 하에 옥스인돌 9.5로 알킬화시킨 다음, 거울상이성질체를 키랄 분할한 후 스피로사이클 9.6을 제공할 수 있다. 완충 수소화 조건 하의 탈염소화 및 산성 탈보호는 산 9.7을 제공한다.

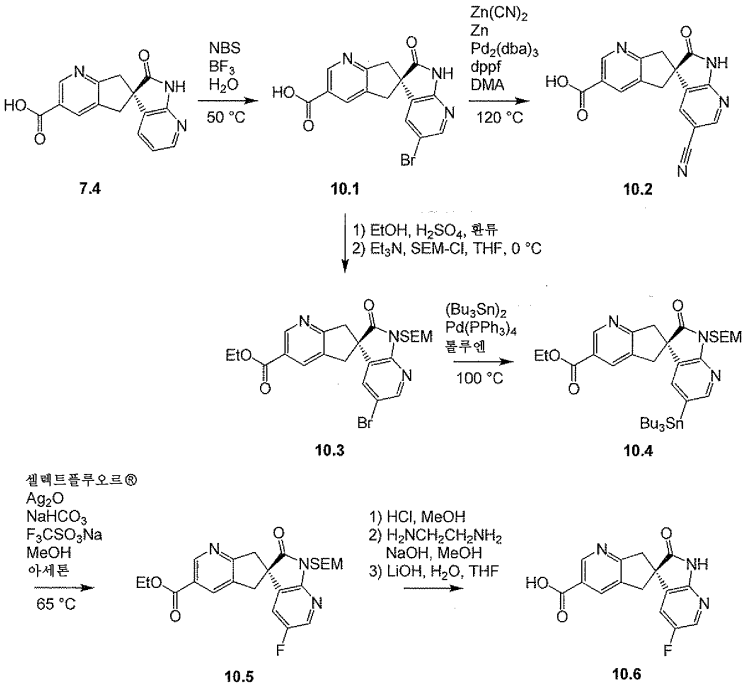
[0200] <반응식 9>



[0201]

[0202] 본원에 기재된 중간체의 유용한 유도체는 선례가 있는 방법론을 이용하여 제조될 수 있다. 2가지 예가 반응식 10에 설명되어 있으며, 여기서 아자옥스인돌 중간체 7.4는 상응하는 니트릴 유도체 10.2 및 플루오로 유도체 10.6으로 전환되며, 이들은 둘 다 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다. 삼플루오린화붕소 2수화물 중에서 N-브로모숙신이미드를 사용한 7.4의 브로민화는 브로모 유도체 10.1을 제공하며, 이는 나타낸 바와 같이 시안화아연 및 팔라듐 촉매를 사용하여 목적하는 니트릴 10.2로 전환될 수 있다. 대안적으로, 브로마이드 10.1을 표준 조건 하에 이중 보호하여 에스테르 10.3을 제공할 수 있고, 이것은 비스(트리부틸주석) 및 팔라듐 촉매를 사용하여 상응하는 트리부틸스탄난 유사체 10.4로 전환될 수 있다. 트리부틸스탄난 유도체 10.4는 리터(Ritter) 및 동료들에 의해 기재된 (문헌 [Tang et al. (2010) J. Am. Chem. Soc. 132, 12150-12154]) 은-촉매화 조건 하에 셀렉트플루오르(Selectfluor)® [N-클로로메틸-N'-플루오로트리에틸렌디암모늄 비스(테트라플루오로보레이트)]를 사용하여 플루오라이드 10.5로 전환될 수 있다. 최종적으로, SEM 보호기의 제거 및 비누화는 목적하는 플루오로아자옥스인돌 10.6을 제공한다.

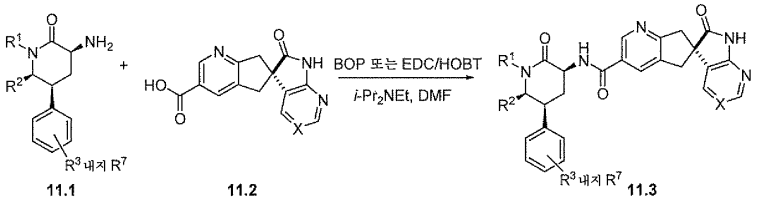
[0203] <반응식 10>



[0204]

[0205] 반응식 11은 3-아미노피페리디논 중간체, 예컨대 11.1 및 카르복실산 중간체 11.2의 커플링에 이용되어 이 경우에 아미드 11.3을 제조할 수 있는 조건을 설명한다. 이러한 표준 커플링 조건은 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용되는 방법을 대표한다.

[0206] <반응식 11>



[0207]

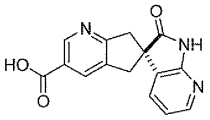
[0208] 일부 경우에서, 유기 합성의 당업자에게 익숙한 다양한 보호기 전략은 본 발명의 특정한 화합물의 제조를 허용하기 위해 사용될 수 있다.

[0209] 대안적인 방법론이 또한 이러한 주요 중간체의 합성에 사용될 수 있다는 것이 이해된다. 예를 들어, 라세미 반응 순서가 이용될 수 있고, 이후 적절한 단계에서 키랄 분리하여 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 시약, 용매, 온도 및 다른 반응 조건의 정확한 선택이 의도된 생성물의 성질에 따라 좌우된다. 일부 경우에서, 적절한 보호기 전략이 이용될 수 있다.

[0210] 일부 경우에서, 최종 생성물이 예를 들어 치환기 조작에 의해 추가로 변형될 수 있다. 이러한 조작은 일반적으로 당업자에게 공지된 환원, 산화, 알킬화, 아실화 및 가수분해 반응을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0211] 일부 경우에서, 상기 반응식을 수행하는 순서는 반응을 용이하게 하거나 또는 불필요한 반응 생성물을 회피하기 위해 달라질 수 있다. 추가로, 다양한 보호기 전략을 이용하여 반응을 용이하게 하거나 불필요한 반응 생성물을 회피할 수 있다. 본 발명을 보다 완전히 이해할 수 있도록 하기 실시예를 제공한다. 이러한 실시예는 오직 예시를 위한 것이며 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0212] 중간체 1

[0213] 

[0214] (6S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산

[0215] 표제 화합물을 하기 기재된 바와 같은 방법 I 또는 방법 II에 의해 제조할 수 있다.

[0216] 방법 I:

[0217] 단계 A: (6S)-3-아이오도-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-2'(1'H)-온

[0218] 물 (20 mL) 중 아질산나트륨 (36.1 g, 523 mmol)의 용액을 23℃에서 아세토니트릴 (650 mL) 중 (6S)-3-아미노-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-2'(1'H)-온 (WO2008/020902에 기재된 절차에 따라 제조됨, 66.0 g, 262 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (149 g, 785 mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 30분 동안 교반한 후, 물 (20 mL) 중 아이오딘화칼륨 (109 g, 654 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 23℃에서 40분 동안 교반한 다음, 물 (1 L)로 희석하고, 고체 NaOH (33.0 g, 824 mmol)를 교반하면서 첨가하여 염기성화시켰다. 10% 수성 티오황산나트륨 용액을 첨가하고 추가 30분 동안 교반하여 아이오딘 부산물을 감소시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 질소 분위기 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0219] MS: m/z = 363.9 (M + 1).

[0220] 단계 B: 메틸 (6S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트

[0221] MeOH (560 mL) 중 (6S)-3-아이오도-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-2'(1'H)-온 (51.0 g, 140 mmol), 아세트산나트륨 (23.0 g, 281 mmol) 및 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (2.9 g, 3.5 mmol)의 용액을 23℃에서 120 psi의 CO로 가압하고, 이어서 교반하면서 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (1 L)로 희석하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 질소 분위기 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0222] MS: m/z = 296.1 (M + 1).

[0223] 단계 C: (6S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산

[0224] MeOH (920 mL) 중 메틸 (6S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트 (30.0 g, 102 mmol) 및 수성 6 N 수산화나트륨 용액 (50.8 mL, 305 mmol)의 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 23℃로 냉각되도록 한 후에, 이를 수성 1 N 염산 용액을 사용하여 pH ~6으로 산성화시켜, 여과에 의해 제거되는 흑색 침전물을 생성하였다. 여과물을 감압 하에 ~100 mL의 부피로 농축시킨 다음, 물 (500 mL)과 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF, 250 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 2-MeTHF (5 x 250 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0225] MS: m/z = 282.0 (M + 1).

[0226] 방법 II:

[0227] 단계 A: 디메틸 5-브로모피리딘-2,3-디카르복실레이트

[0228] 진한 황산 (1 L, 18.7 mol)을 메탄올 (50 L) 중 피리딘-2,3-디카르복실산 (5.00 kg, 29.9 mol)의 현탁액에 10분에 걸쳐 천천히 첨가하면서, 현탁액을 용해시켰다. 생성된 혼합물을 환류 하에 48시간 동안 가열한 다음, 40℃로 냉각시켰다. 브로민 (8.0 kg, 50 mol)을 1-kg 부분씩 2시간에 걸쳐 천천히 첨가하면서, 55℃ 미만의 온도를 유지하였다. 이어서, 반응 혼합물을 55℃에서 24시간 동안 가열하고, 50℃로 냉각시키고, 추가의 Br_2 (4.0

kg, 25 mol)를 1-kg 부분씩 1시간에 걸쳐 천천히 첨가하면서, 55℃ 미만의 온도를 유지하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 24시간 동안 가열하고, 최소 부피로 농축시키고 (내부 온도 ~30℃, 용액은 가끔 발포할 수 있음), 이어서 이소프로필 아세테이트 (50 L)로 희석하고, 포화 수성 아황산나트륨 용액 (3 x 20 L) (최종 추출물은 ~pH 8이었음)에 이어서 물 (20 L)로 세척하였다. 유기 층을 대략 15 L로 농축시킨 다음, 헵탄 (40 L)으로 희석하였다. 생성된 슬러리를 23℃에서 24시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 헵탄 (10 L)으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0229] 단계 B: (5-브로모피리딘-2,3-디일)디메탄올

[0230] 수소화붕소나트륨 (15.9g, 420 mmol)을 0℃로 사전 냉각된 에탄올 (460 mL) 중 디메틸 5-브로모피리딘-2,3-디카르복실레이트 (20 g, 73 mmol)의 용액에 30분에 걸쳐 부분씩 첨가하였다. 150 mL 중 염화칼슘 (23.3 g, 209 mmol)의 용액을 0℃에서 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 23℃로 가온하고, 밤새 교반하였다. 과량의 수소화붕소나트륨을 수성 2 N HCl 용액 (230 mL, 460 mmol)의 느린 첨가에 의해 켄칭한 다음, 23℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켰다. 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 잔류물에 대략 7의 pH에 도달할 때까지 첨가하였다. 수성 혼합물을 2-메틸테트라히드로푸란 (4 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 디옥산 중 4 N HCl의 용액 (25 mL, 100 mmol)으로 처리하였다. 생성된 고체를 여과하고, 2-메틸테트라히드로푸란으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0231] MS: m/z = 218.1 (M + 1).

[0232] 단계 C: (5-브로모피리딘-2,3-디일)디메탄디일 디메탄술포네이트

[0233] 0℃에서 테트라히드로푸란 (400 mL) 중 (5-브로모피리딘-2,3-디일)디메탄올 히드로클로라이드 (12.9g, 59.2 mmol)의 슬러리를 트리에틸아민 (37.1 mL, 266 mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물에 메탄술폰산 무수물 (30.9 g, 177 mmol)을 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (500 mL)과 에틸 아세테이트 (500 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0234] MS: m/z = 376.0 (M + 1).

[0235] 단계 D: 3-브로모-1'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-2'(1'H)-온

[0236] (5-브로모피리딘-2,3-디일)디메탄디일 디메탄술포네이트 (17.0 g, 45.4 mmol)를 에탄올 (500 mL) 중 1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3-디히드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온 (WO2008/020902에 기재된 절차에 따라 제조됨, 14.0 g, 53.0 mmol) 및 탄산세슘 (49.0 g, 150 mmol)의 혼합물에 23℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 에틸 아세테이트 (500 mL)와 물 (500 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (처음에는 헵탄, 100% EtOAc로 등급화함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0237] MS: m/z = 448.1 (M + 1).

[0238] 단계 E: 메틸 (6S)-2'-옥소-1'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트

[0239] 메탄올 (150 mL) 중 3-브로모-1'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-2'(1'H)-온 (22.0 g, 49.3 mmol), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (2.012g, 2.46 mmol) 및 아세트산나트륨 (8.1g, 99 mmol)의 혼합물을 300 psi의 일산화탄소로 가압하고, 이어서 85℃에서 72시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (처음에는 헵탄, 100% EtOAc로 등급화함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 라세미 혼합물로서 수득하였다.

[0240] MS: m/z = 426.1 (M +1).

[0241] 거울상이성질체를 CO_2 중 40% 에탄올 (개질제로서의 0.05% 디에틸아민)로 용리하면서 키랄팩(ChiralPak)® AD-H 칼럼을 이용하는 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)에 의해 분할하여 표제 화합물을 제2 용리 거울상이성질체로

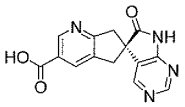
서 수득하였다.

[0242] 단계 F: (6S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산

[0243] 메탄올 (2 L) 중 메틸 (6S)-2'-옥소-1'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트 (238 g, 559 mmol)의 용액을 HCl 기체로 포화시키면서, 온도를 55℃로 증가되도록 하였다. 반응 혼합물을 23℃로 냉각시키고, 20시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 수성 10 N 수산화나트륨 (400 mL, 4 mol)을 메탄올 중 잔류물의 용액 (2 L)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 용액을 23℃로 냉각시키고, pH를 진한 HCl을 사용하여 3으로 조정하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물에 이어서 헵탄으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0244] MS: *m/z* = 282.2 (M + 1).

[0245] 중간체 2

[0246] 

[0247] (6S)-6'-옥소-5,6',7,7'-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,5'-피롤로[2,3-d]피리미딘]-3-카르복실산

[0248] 단계 A: tert-부틸 5-브로모-6-클로로피리딘-3-카르복실레이트

[0249] 테트라히드로푸란 (1.06 L) 중 5-브로모-6-클로로니코틴산 (25.0 g, 106 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (69.2 g, 317 mmol)에 이어서 4-디메틸아미노피리딘 (12.9 g, 106 mmol)을 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을 물로 희석하고, 수성 염산 (106 mL, 1 M, 106 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3x)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 디클로로메탄 → 10% 메탄올/ 디클로로메탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0250] MS: *m/z* = 294.1 (M + 1).

[0251] 단계 B: tert-부틸 5,6-디에테닐피리딘-3-카르복실레이트

[0252] 아세토니트릴 (615 mL) 및 물 (205 mL) 중 tert-부틸 5-브로모-6-클로로피리딘-3-카르복실레이트 (24.0 g, 82.0 mmol)의 용액에 칼륨 비닐트리플루오로보레이트 (33.0 g, 246 mmol) 및 트리페닐포스핀-3,3',3"-트리술폰산 트리나트륨 염 (4.20 g, 7.38 mmol)을 첨가하였다. 디이소프로필아민 (88.0 mL, 615 mmol)을 첨가하고, 이어서 아세트산팔라듐 (II) (0.553 g, 2.46 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃로 가열하였다. 16시간 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3x)으로 세척하고, 합한 유기부를 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 디클로로메탄 → 5% 메탄올/ 디클로로메탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0253] MS: *m/z* = 232.3 (M + 1).

[0254] 단계 C: tert-부틸 5,6-비스(히드록시메틸)피리딘-3-카르복실레이트

[0255] -78℃에서 디클로로메탄 (821 mL) 중 tert-부틸 5,6-디에테닐피리딘-3-카르복실레이트 (19.0 g, 82 mmol)의 용액에 오존 기체를 첨가하였다. 오존을 포화될 때까지 (1 h) 용액을 통해 버블링하였다. 이어서, 질소 기체를 용액을 통해 버블링하였다. 혼합물을 메탄올 (821 mL)로 희석하고, 수소화붕소나트륨 (7.77 g, 205 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (3x)으로 세척하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 디클로로메탄 → 15% 메탄올/ 디클로로메탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0256] MS: *m/z* = 240.3 (M + 1).

[0257] 단계 D: tert-부틸 5,6-비스(클로로메틸)피리딘-3-카르복실레이트

[0258] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (146 mL) 중 tert-부틸 5,6-비스(히드록시메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (5.87

g, 24.5 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (13.7 mL, 98 mmol)에 이어서 메탄술폰산 무수물 (12.8 g, 73.6 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 물 (29.2 mL) 및 염화나트륨 (8.60 g, 147 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도로 가온하였다. 16시간 후, 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (3x)에 이어서 염수 (3x)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 디클로로메탄 → 10% 메탄올/ 디클로로메탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0259] MS: *m/z* = 276.2 (M + 1).

[0260] 단계 E: tert-부틸 (6S)-4'-클로로-6'-옥소-5,6',7,7'-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,5'-피롤로[2,3-d]피리미딘]-3-카르복실레이트

[0261] N,N-디메틸포름아미드 (93.0 mL) 중 tert-부틸 5,6-비스(클로로메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (1.80 g, 6.52 mmol)의 용액에 4-클로로-5,7-디히드로-6H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온 (1.80 g, 10.62 mmol), 탄산세슘 (3.65 g, 11.21 mmol) 및 브로민화나트륨 (0.671 g, 6.52 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 세척하였다. 합한 유기부를 물 (3x), 염수 (3x)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 디클로로메탄 → 10% 메탄올/ 디클로로메탄)에 의한 정제에 이어서 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 디클로로메탄 → 30% 에틸 아세테이트/ 디클로로메탄)에 의한 제2 정제로 표제 화합물을 라세미 혼합물로서 수득하였다. 개별 거울상이성질체의 키랄 분리를 10 cm 키랄팩® AD 칼럼 (60% EtOH/ 헥산, 0.1% 디에틸아민 함유)을 이용하는 HPLC의 이용에 의해 달성하여 표제 화합물을 1st 용리 거울상이성질체로서 수득하였다.

[0262] MS: *m/z* = 373.2 (M + 1).

[0263] 단계 F: tert-부틸 (6S)-6'-옥소-5,6',7,7'-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,5'-피롤로[2,3-d]피리미딘]-3-카르복실레이트

[0264] 건조 에틸 아세테이트 (5.37 mL) 중 tert-부틸 (6S)-4'-클로로-6'-옥소-5,6',7,7'-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,5'-피롤로[2,3-d]피리미딘]-3-카르복실레이트 (200 mg, 0.537 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (299 μL, 2.15 mmol) 및 탄소 상 팔라듐 (571 mg, 10 %, 0.537 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50 psi 수소 기체에서 파르 장치에 넣었다. 16시간 후, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 셀라이트(Celite)®를 통해 여과하면서, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 1 당량의 트리에틸아민 히드로클로라이드와 함께 수득하였다.

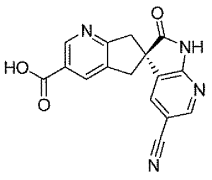
[0265] MS: *m/z* = 339.3 (M + 1).

[0266] 단계 G: (6S)-6'-옥소-5,6',7,7'-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,5'-피롤로[2,3-d]피리미딘]-3-카르복실산

[0267] 1 당량의 트리에틸아민 히드로클로라이드 (이전 단계로부터)를 함유하는 고체 tert-부틸 (6S)-6'-옥소-5,6',7,7'-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,5'-피롤로[2,3-d]피리미딘]-3-카르복실레이트 (255 mg, 0.536 mmol)에 염산 용액 (20 mL, 디옥산 중 4 M)을 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 1 당량의 트리에틸아민 히드로클로라이드와 함께 비스 염산 염으로서 수득하였다.

[0268] MS: *m/z* = 283.2 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ 11.75 (s, 1H); 9.50 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 3.50-3.40 (m, 4H).

[0269] 중간체 3

[0270] 

[0271] (6S)-5'-시아노-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산

[0272] 단계 A: (6S)-5'-브로모-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산

[0273] 삼플루오린화붕소 2수화물 (12 mL) 중 (6S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산 (중간체 1에 기재됨) (1.03 g, 3.66 mmol)의 교반 혼합물에 N-브로모숙신이미드 (1.37 g, 7.70 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, N-브로모숙신이미드 (1.83 g, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열하고, 주위 온도로 냉각되도록 하고, 조 혼합물을 역상 HPLC에 의해 C-18 칼럼 상에서 H_2O:CH_3CN:TFA - 95:5:0.1에서 65:35:0.1의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

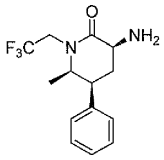
[0274] MS: *m/z* = 361.9 (M + 1).

[0275] 단계 B: (6S)-5'-시아노-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산

[0276] 아르곤을 N,N-디메틸아세트아미드 (6 mL) 중 (6S)-5'-브로모-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산 (352 mg, 0.98 mmol), 시안화아연 (150 mg, 1.28 mmol) 및 아연 (20 mg, 0.31 mmol)의 교반 혼합물을 통해 10분 동안 버블링하였다. 생성된 혼합물에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (20 mg, 0.022 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (16 mg, 0.029 mmol)을 첨가하고, 아르곤을 혼합물을 통해 추가 5분 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 18시간 동안 가열하고, 주위 온도로 냉각시키고, 역상 HPLC에 의해 C-18 칼럼 상에서 H_2O:CH_3CN:TFA - 95:5:0.1에서 65:35:0.1의 구배로 용리시키면서 직접 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0277] MS: *m/z* = 306.9 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.91 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 8.61 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 8.14 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.03 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 3.49-3.34 (m, 4H).

[0278] 중간체 4

[0279] 

[0280] (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온

[0281] 단계 A: 메틸 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-(3-클로로페닐)-5-옥소헥사노에이트

[0282] DMF (75 mL) 중 탄산세슘 (9.80 g, 30.1 mmol) 및 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-아이오도-D-알라니네이트 (9.90 g, 30.1 mmol)의 혼합물을 23℃에서 45분 동안 교반한 후, 1-(3-클로로페닐)프로판-2-온 (6.09 g, 36.1 mmol) 및 추가의 탄산세슘 (9.80 g, 30.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 대부분의 DMF를 < 40℃의 조 온도에서 감압 하에 제거하였다. 농축 혼합물을 물 (500 mL)과 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 부분입체이성질체의 1:1 라세미 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0283] MS: *m/z* = 314.1 (M – *t*-Bu + 1).

[0284] 단계 B: tert-부틸 [(3S,5S,6R)-5-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일]카르바메이트

[0285] 1,2-디클로로에탄 (300 mL) 중 부분입체이성질체의 1:1 라세미 혼합물로서의 메틸 2-[(tert-부톡시카르보닐)아

미노]-4-(3-클로로페닐)-5-옥소헥사노에이트 (11.1 g, 30.0 mmol), 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (9.59 mL, 120 mmol), 아세트산 (10.3 mL, 180 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (25.4 g, 120 mmol) 및 화염-건조된 4 Å 분자체 (50 g)의 슬러리를 23℃에서 8시간 동안 교반하였다. 추가의 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (9.59 mL, 120 mmol), 아세트산 (10.3 mL, 180 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (25.4 g, 120 mmol)를 첨가하고, 20시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석한 다음, 물 (500 mL)에 부었다. 분자체를 여과에 의해 제거하고, 유기 층을 물 (3 x 500 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 에탄올 (200 mL) 중 잔류물의 용액을 고체 탄산칼륨 (12.4 g, 90 mmol)의 존재 중 60℃에서 2시간 동안, 이어서 23℃에서 16시간 동안 교반하였다. 벌크의 에탄올을 감압 하에 제거한 다음, 나머지 슬러리를 물 (500 mL)과 에틸 아세테이트 (300 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산 및 에틸 에테르의 2:1 혼합물로부터 결정화하여 표제 화합물을 라세미체로서 수득하였다. 거울상이성질체를 처음에는 에탄올 중 40% 헥산, 에탄올 중 20% 헥산 (개질제로서 0.1% 디에틸아민 사용)으로 단계적으로 용리시키면서 키랄팩® AD 칼럼을 이용하는 정상 HPLC를 이용하여 분리하여 표제 화합물을 제2 용리 거울상이성질체로서 수득하였다.

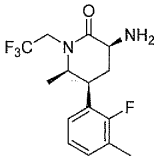
[0286] MS: m/z = 421.2 (M + 1).

[0287] 단계 C: (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온

[0288] 메탄올 (100 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S,6R)-5-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일]카르바메이트 (2.75 g, 6.53 mmol) 및 탄소 상 20 wt% 수산화팔라듐 (~50 wt% 습윤, 700 mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 23℃에서 수소 풍선 하에 16시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트®를 통한 여과에 의해 제거하고, 메탄올 및 에틸 아세테이트로 완전히 세척하였다. 여과물을 농축시킨 후, 0℃로 사전 냉각된 에틸 아세테이트 (100 mL) 중 잔류물의 용액을 HCl 기체로 ~1분 동안 폭기하였다. 빙조를 제거하고, 산성 용액을 23℃로 가온되도록 하면서 2시간 동안 계속하였다. 이어서, 혼합물을 농축 건조시켜 표제 화합물을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0289] HRMS: m/z = 287.1361, 계산치 m/z = 287.1366
($C_{14}H_{18}F_3N_2O$). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H, J = 12.0, 6.8 Hz), 3.94 (p, 1H, J = 6.0 Hz), 3.76-3.67 (m, 2H), 2.56 (q, 1H, J = 12.7 Hz), 2.42 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, J = 6.3 Hz).

[0290] 중간체 5

[0291] 

[0292] (3S,5S,6R)-3-아미노-5-(2-플루오로-3-메틸페닐)-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온

[0293] 단계 A: 5-브로모-6-메틸-3-니트로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2(1H)-온

[0294] 디옥산 (266 mL) 중 5-브로모-6-메틸피리딘-2(1H)-온 (10.0 g, 53.2 mmol), 탄산세슘 (20.8 g, 63.8 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 메탄술포네이트 (18.5 g, 80.0 mmol)의 혼합물을 66℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 23℃로 냉각되도록 한 다음, 디클로로메탄 (266 mL)으로 희석하였다. 니트로늄 테트라플루오로보레이트 (21.2 g, 160 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 반포화 수성 염화나트륨 용액 (500 mL)과 에틸 아세테이트 (1 L) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해, 처음에는 헥산, 헥산 중 50% EtOAc로 등급화하여 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0295] MS: m/z = 315.0 (M + 1).

[0296] 단계 B: 5-(2-플루오로-3-메틸페닐)-6-메틸-3-니트로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2(1H)-온

[0297] THF (32 mL) 중 5-브로모-6-메틸-3-니트로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2(1H)-온 (2.00 g, 6.35 mmol),

(2-플루오로-3-메틸페닐)보론산 (1.95 g, 12.7 mmol), 플루오린화칼륨 (2.43 g, 41.9 mmol) 및 비스(트리-tert-부틸포스핀) 팔라듐(0) (0.333 g, 0.652 mmol)의 탈산소화된 혼합물을 66℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 23℃로 냉각되도록 한 다음, 물 (200 mL)과 에틸 아세테이트 (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해, 처음에는 헥산, 헥산 중 50% EtOAc로 등급화하여 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

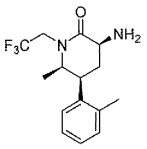
[0298] MS: *m/z* = 345.1 (M + 1).

[0299] 단계 C: (3S,5S,6R)-3-아미노-5-(2-플루오로-3-메틸페닐)-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온

[0300] 메탄올 (57 mL) 중 5-(2-플루오로-3-메틸페닐)-6-메틸-3-니트로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2(1H)-온 (1.95 g, 5.66 mmol), 산화백금(IV) (0.643 g, 2.83 mmol) 및 진한 수성 염산 용액 (12 M, 4.72 mL, 56.6 mmol)의 혼합물을 50 psi의 수소 하에 23℃에서 5시간 동안 진탕시켰다. 촉매를 셀라이트®를 통한 여과에 의해 제거하고, 메탄올로 완전히 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해, 처음에는 디클로로메탄, 디클로로메탄 중 5% MeOH (0.1% 진한 수성 수산화암모늄 용액으로 염기성화시킴)로 등급화하여 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 라세미체로서 수득하였다. 거울상이성질체를 에탄올 중 40% 헥산 (개질제로서 0.1% 디에틸아민을 사용함)으로 용리시키면서 키랄셀(ChiralCel)® OD 칼럼을 이용하는 정상 HPLC로 분리하여 표제 화합물을 제2 용리 거울상이성질체로서 수득하였다.

[0301] MS: *m/z* = 319.2 (M + 1).

[0302] 중간체 6

[0303] 

[0304] (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-5-(2-메틸페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온

[0305] 단계 A: 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-메틸페닐)-5-옥소노르류시네이트

[0306] DMF (24 mL) 중 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-아이오도-D-알라니네이트 (1.58 g, 4.80 mmol)의 용액에 탄산세슘 (1.56 g, 4.80 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 45분 동안 교반하였다. 1-(2-메틸페닐)-프로판-2-온 (0.783 g, 5.28 mmol) 및 탄산세슘 (2.35 g, 7.20 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 물을 여과물에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (3x), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5% 에틸 아세테이트 → 40% 에틸 아세테이트 / 헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0307] MS: *m/z* = 350.1 (M + 1).

[0308] 단계 B: tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-5-(2-메틸페닐)-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일]카르바메이트

[0309] 디클로로에탄 (23 mL) 중 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-메틸페닐)-5-옥소노르류시네이트 (1.60 g, 4.58 mmol)의 용액에 빙초산 (0.524 mL, 9.16 mmol), 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (1.83 mL, 22.9 mmol) 및 4Å 분자체 (500 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 20분 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (4.85 g, 22.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 분자체를 여과에 의해 제거하고, 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 에탄올 (45 mL) 중 잔류물의 용액을 고체 탄산칼륨 (1.86 g, 13.49 mmol)의 존재 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 벌크의 에탄올을 감압 하에 제거한 다음, 나머지 슬러리를 물 (25 mL)과 에틸 아세테이트 (150 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황

산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5% 에틸 아세테이트 → 50% 에틸 아세테이트 / 헥산)에 의한 정제 후에 에탄올 중 20% 헥산 (개질제로서 0.1% 디에틸아민을 사용함)으로 용리하면서 키랄팩® AD 칼럼을 이용하는 정상 HPLC를 이용하여 거울상이성질체를 분리하여 표제 화합물을 제2 용리 거울상이성질체로서 수득하였다.

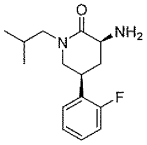
[0310] MS: m/z = 423.2 (M + Na).

[0311] 단계 C: (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-5-(2-메틸페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온

[0312] 0℃로 사전 냉각된, 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-5-(2-메틸페닐)-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일]카르바메이트 (152 mg, 0.37 mmol)의 용액을 HCl 기체로 ~1분 동안 폭기하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 농축 건조시켜 표제 화합물을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0313] MS: m/z = 301.3 (M + 1).

[0314] 중간체 7

[0315] 

[0316] (3S,5S)-3-아미노-5-(2-플루오로페닐)-1-(2-메틸프로필)피페리딘-2-온

[0317] 단계 A: 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-플루오로페닐)-5-니트릴로노르발리네이트

[0318] DMF (20 mL) 중 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-아이오도-D-알라니네이트 (5.00 g, 15.19 mmol)의 용액에 탄산세슘 (5.44 g, 16.71 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 2시간 동안 교반하였다. (2-플루오로페닐)아세토니트릴 (5.87 mL, 45.6 mmol) 및 탄산세슘 (7.42 g, 22.8 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 물을 여과물에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (3x), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0% 에틸 아세테이트 → 50% 에틸 아세테이트 / 헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 시스 및 트랜스 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 수득하였다.

[0319] MS: m/z = 378.1 (M + CH_3CN + 1).

[0320] 단계 B: tert-부틸 [(3S,5S)-5-(2-플루오로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일]카르바메이트

[0321] 에탄올 (50 mL) 중 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-플루오로페닐)-5-니트릴로노르발리네이트 (3.88 g, 11.5 mmol)의 용액에 라니 니켈 (물 중 슬러리, 약 10 g)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 풍선 하에 두고, 반응물을 23℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 4개의 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하였다. 에탄올 (100 mL) 중 상기 잔류물의 용액을 고체 탄산칼륨 (1.30 g, 9.44 mmol)의 존재 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 벌크의 에탄올을 감압 하에 제거하고, 나머지 슬러리를 물로 희석하여 백색 침전물을 수득하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척한 다음, 진공 하에 40℃에서 18시간 동안 건조시켰다. 거울상이성질체를 에탄올 중 40% 헥산 (개질제로서 0.1% 디에틸아민을 사용함)으로 용리하면서 키랄팩® AD 칼럼을 이용하는 정상 HPLC를 이용하여 분리하여 표제 화합물을 제2 주요 용리 거울상이성질체로서 수득하였다.

[0322] MS: m/z = 331.1 (M + Na).

[0323] 단계 C: tert-부틸 [(3S,5S)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2-메틸프로필)-2-옥소피페리딘-3-일]카르바메이트

[0324] 0℃로 사전 냉각된, 테트라히드로푸란:N-메틸-2-피롤리디논 (2:1, 18 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S)-5-(2-플루오로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일]카르바메이트 (0.85 g, 2.76 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (3.58 mL, 3.58 mmol, THF 중 1 M)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 1-아이오도-2-메틸프로판 (0.48 mL, 4.13 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 23℃로 가온하고, 추가 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출

물을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0% 에틸 아세테이트 → 70% 에틸 아세테이트/헥산)에 의한 정제 후에, 이산화탄소 중 20% 에탄올로 용리하면서 키랄팩® AD를 이용하는 초임계 유체 크로마토그래피를 이용하여 시스/트랜스 부분입체이성질체를 분리하여 표제 화합물을 제2 부분입체이성질체 내지 용리물로서 수득하였다.

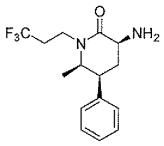
[0325] MS: m/z = 387.2 (M + Na).

[0326] 단계 D: (3S,5S)-3-아미노-5-(2-플루오로페닐)-1-(2-메틸프로필)피페리딘-2-온

[0327] 0℃로 사전 냉각된, 에틸 아세테이트 (20 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2-메틸프로필)-2-옥소피페리딘-3-일]카르바메이트 (150 mg, 0.41 mmol)의 용액을 HCl 기체로 ~1분 동안 폭기하였다. 빙조를 제거하고, 산성 용액을 23℃로 가온되도록 하면서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축 건조시켜 표제 화합물을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0328] MS: m/z = 265.1 (M + 1).

[0329] 중간체 8

[0330] 

[0331] (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-5-페닐-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페리딘-2-온

[0332] 단계 A: 메틸 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-(3-클로로페닐)-5-옥소헥사노에이트

[0333] DMF (75 mL) 중 탄산세슘 (9.80 g, 30.1 mmol) 및 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-아이오도-D-알라니네이트 (9.90 g, 30.1 mmol)의 혼합물을 23℃에서 45분 동안 교반한 후, 1-(3-클로로페닐)프로판-2-온 (6.09 g, 36.1 mmol) 및 추가의 탄산세슘 (9.80 g, 30.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 대부분의 DMF를 < 40℃의 조 온도에서 감압 하에 제거하였다. 농축 혼합물을 물 (100 mL)과 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 시스 및 트랜스 부분입체이성질체의 1:1 라세미 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0334] MS: m/z = 392.1 (M + Na).

[0335] 단계 B: tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페리딘-3-일]카르바메이트

[0336] DCE (24 mL) 중 라세미 시스 및 트랜스 메틸 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-(3-클로로페닐)-5-옥소헥사노에이트 (1.80 g, 4.87 mmol)의 혼합물에 빙초산 (1.39 mL, 24.3 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로필아민 (1.10 g, 9.73 mmol) 및 4Å 분자체 (500 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 20분 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (3.09 g, 14.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 분자체를 여과에 의해 제거하고, 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(5% 에틸 아세테이트 → 100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 6개 이성질체의 혼합물을 수득하였다. 이러한 이성질체 혼합물에 에탄올 (100 mL) 중 탄소 상 10 wt% 팔라듐 (315 mg, 0.294 mmol)을 첨가하고, 23℃에서 수소 풍선 하에 16시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트®를 통한 여과에 의해 제거하고, 에탄올 및 에틸 아세테이트로 완전히 세척하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (C-18, 5% 아세토니트릴 → 95% 아세토니트릴 / 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유)에 의해 정제하고, 이어서 85% 이산화탄소 중 10% 메탄올 및 5% 아세토니트릴로 용리시키면서 키랄팩® IC 칼럼을 이용하는 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 이성질체를 분리하여 표제 화합물을 7번째 용리 이성질체로서 수득하였다.

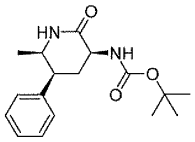
[0337] MS: m/z = 423.2 (M + Na).

[0338] 단계 C: (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-5-페닐-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페리딘-2-온

[0339] 0℃로 사전 냉각된, 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페리딘-3-일]카르바메이트 (152 mg, 0.380 mmol)의 용액을 HCl 기체로 ~1분 동안 폭기하였다. 빙조를 제거하고, 산성 용액을 23℃로 가온되도록 하면서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축 건조시켜 표제 화합물을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0340] MS: *m/z* = 301.3 (M + 1).

[0341] 중간체 9

[0342] 

[0343] tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐피페리딘-3-일]카르바메이트

[0344] 단계 A: 메틸 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-(4-클로로페닐)-5-옥소헥사노에이트

[0345] N,N-디메틸포름아미드 (1.5 L) 중 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-아이오도-L-알라니네이트 (215 g, 652 mmol) 및 4-클로로페닐아세톤 (100 g, 593 mmol)의 용액에 실온에서 탄산세슘 (483 g, 1.48 mol)을 첨가하였다. 4시간 후, 이어서 혼합물을 pH 7 완충제 및 EtOAc의 교반 용액에 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기부를 pH 7 완충제로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% 에틸 아세테이트/ 헵탄 → 30% 에틸 아세테이트/ 헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[0346] MS: *m/z* = 392.1 (M + Na).

[0347] 단계 B: tert-부틸 [5-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소피페리딘-3-일]카르바메이트

[0348] 메탄올 (200 mL) 중 메틸 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-(4-클로로페닐)-5-옥소헥사노에이트 (21.6 g, 58.4 mmol)의 용액에 아세트산암모늄 (45.0 g, 584 mmol), 아세트산 (50.2 mL, 876 mmol) 및 나트륨 시아노보로히드라이드 (5.51 g, 87.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 총 4시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 주위 온도로 냉각되도록 하고, 중탄산나트륨 및 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 에탄올 (240 mL) 및 탄산칼륨 (40.4 g, 292 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 60℃에서 교반하여 목적 에피머로의 에피머화를 달성하였다. 물을 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 디클로로메탄 → 90% 디클로로메탄/ 메탄올, 0.1% 수산화암모늄 함유)에 의해 정제하여 표제 화합물을 이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[0349] MS: *m/z* = 361.2 (M + Na).

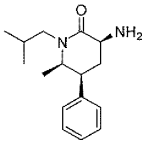
[0350] 단계 C: tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐피페리딘-3-일]카르바메이트

[0351] 메탄올 (179 mL) 중 tert-부틸 [5-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소피페리딘-3-일]카르바메이트 (12.1 g, 35.7 mmol)의 용액에 활성탄 상 10% 팔라듐 (7.6 g, 7.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 1 기압 하에 6.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 에탄올 (180 mL), 트리에틸아민 (4.98 mL, 35.7 mmol) 및 활성탄 상 10% 팔라듐 (7.6 g, 7.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 psi 압력의 수소 분위기 하에 2시간 15분 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 디클로로메탄 (350 mL), 트리에틸아민 (2.49 mL, 17.9 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2.07 mL, 8.93 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2x)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 디클로로메탄 → 90% 디클로로메탄/메탄올, 0.1% 수산화암모늄 함유)에 의해 정제하여 표제 화합물을 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. 혼합물을 HPLC (키랄팩® AD 칼럼, 60% 에탄올/헥산, 0.1% 디에틸아민 함유)에 의해 정제하였다. 역상 크로마토그래피 (C-18, 90% 물/아세토니트릴 → 5% 물/아세토니트릴, 0.1% 트리플루오로아세트산 함

유)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0352] MS: *m/z* = 327.3 (M + Na).

[0353] 중간체 10

[0354] 

[0355] (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-1-(2-메틸프로필)-5-페닐피페리딘-2-온

[0356] 단계 A: tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-1-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)-2-옥소-5-페닐피페리딘-3-일]카르바메이트

[0357] 테트라히드로푸란:N-메틸-2-피롤리디논 (2:1, 4.0 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐피페리딘-3-일]카르바메이트 (중간체 9, 단계 C에 기재됨, 0.20 g, 0.657 mmol)의 사전에 냉각된 0℃ 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.735 mL, 0.735 mmol, THF 중 1 M)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 3-브로모-2-메틸프로펜 (0.31 mL, 3.29 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (0.098 g, 0.66 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 23℃로 가온하고, 추가 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (20% 에틸 아세테이트 → 80% 에틸 아세테이트 / 헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0358] MS: *m/z* = 381.3 (M + Na).

[0359] 단계 B: tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-1-(2-메틸프로필)-2-옥소-5-페닐피페리딘-3-일]카르바메이트

[0360] 에탄올 (15 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-1-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)-2-옥소-5-페닐피페리딘-3-일]카르바메이트 (0.129 g, 0.364 mmol)의 용액에 탄소 상 10 wt% 팔라듐 (39 mg, 0.036 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 수소 풍선 하에 1시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트®를 통한 여과에 의해 제거하고, 에탄올 및 에틸 아세테이트로 완전히 세척하였다. 유기부를 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 그대로 사용하였다.

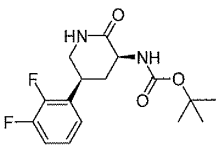
[0361] MS: *m/z* = 361.2 (M + 1).

[0362] 단계 C: (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-1-(2-메틸프로필)-5-페닐피페리딘-2-온

[0363] 0℃로 사전 냉각된, 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-1-(2-메틸프로필)-2-옥소-5-페닐피페리딘-3-일]카르바메이트 (140 mg, 0.39 mmol)의 용액을 HCl 기체로 ~1분 동안 폭기하였다. 빙조를 제거하고, 산성 용액을 23℃로 가온되도록 하면서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축 건조시켜 표제 화합물을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0364] MS: *m/z* = 261.3 (M + 1).

[0365] 중간체 11

[0366] 

[0367] tert-부틸 [(3S,5S)-5-(2,3-디플루오로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일]카르바메이트

[0368] 단계 A: 메틸 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-시아노-4-(2,3-디플루오로페닐)부타노에이트

[0369] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (243 mL) 중 (2,3-디플루오로페닐)아세토니트릴 (18.6 g, 122 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액) (4.37 g, 109 mmol)을 첨가하였다. 20분 후, 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-아이오도-D-알라니네이트 (20.0 g, 60.8 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50분 동안 교반하였다. 포

화 수성 중탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도로 가온하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (3x), 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 헥산 → 20% 헥산/ 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0370] MS: m/z = 377.3 (M + Na).

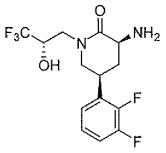
[0371] 단계 B: tert-부틸 [(3S,5S)-5-(2,3-디플루오로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일]카르바메이트

[0372] 메탄올 (621 mL) 중 메틸 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-시아노-4-(2,3-디플루오로페닐)부타노에이트 (11.0 g, 31.0 mmol)의 용액에 탄소 분말 상 수산화팔라듐 (20% 팔라듐, 수분 약 60% 함유) (5.45 g, 3.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 50 psi로 가압하였다. 90분 후, 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (키랄팩® AD® 칼럼, 60% 에탄올/ 헥산, 0.1% 디에틸아민 함유)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0373] MS: m/z = 349.3 (M + Na).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-6.96 (m, 3H); 5.87 (s, 1H); 5.47 (s, 1H); 4.22-4.16 (m, 1H); 3.63-3.52 (m, 2H); 3.38 (t, J = 11.2 Hz, 1H); 2.70 (s, 1H); 2.09 (q, J = 12.3 Hz, 1H); 1.45 (s, 9H).

[0374] 중간체 12

[0375] 

[0376] (3S,5S)-3-아미노-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]피페리딘-2-온

[0377] 단계 A: tert-부틸 {(3S,5S)-5-(2,3-디플루오로페닐)-2-옥소-1-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]피페리딘-3-일}카르바메이트

[0378] 테트라히드로푸란:N-메틸-2-피롤리디논 (2:1, 0.8 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S)-5-(2,3-디플루오로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일]카르바메이트 (중간체 11, 단계 B에 기재됨, 56 mg, 0.172 mmol)의 사전에 냉각된 -30℃ 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.22 mL, 0.22 mmol, THF 중 1 M)를 첨가하고, 혼합물을 -30℃에서 30분 동안 교반하였다. (2S)-2-(트리플루오로메틸)옥시란 (19 mg, 0.172 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 -30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0% 에틸 아세테이트 → 90% 에틸 아세테이트 / 헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

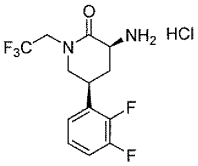
[0379] MS: m/z = 461.2 (M + Na).

[0380] 단계 B: (3S,5S)-3-아미노-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]피페리딘-2-온

[0381] 0℃로 사전 냉각된, 에틸 아세테이트 (5 mL) 중 tert-부틸 {(3S,5S)-5-(2,3-디플루오로페닐)-2-옥소-1-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]피페리딘-3-일}카르바메이트 (39 mg, 0.089 mmol)의 용액을 HCl 기체로 ~1분 동안 폭기하였다. 빙조를 제거하고, 산성 용액을 23℃로 가온되도록 하면서, 2시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축 건조시켜 표제 화합물을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0382] MS: m/z = 339.1 (M + 1).

[0383] 중간체 13

[0384] 

[0385] (3S,5S)-3-아미노-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온 히드로클로라이드

[0386] 단계 A: 에틸 4-시아노-4-(2,3-디플루오로페닐)부타노에이트

[0387] (2,3-디플루오로페닐)아세토니트릴 (40.5 g, 265 mmol), 에틸 아크릴레이트 (24 mL, 220 mmol) 및 히드로퀴논 (50 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 KOH (MeOH 중 2 M, 2.0 mL, 4.0 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 160℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각되도록 하였다. 조 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 헥산:EtOAc - 100:0에서 50:50의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0388] MS: m/z = 207.9 (M – OEt).

[0389] 단계 B: 5-(2,3-디플루오로페닐)피페리딘-2-온

[0390] 에틸 4-시아노-4-(2,3-디플루오로페닐)부타노에이트 (18.5 g, 73.1 mmol), 라니 니켈 (물 중 슬러리, 약 30 g) 및 암모니아 (EtOH 중 2.0 M, 550 mL)의 혼합물을 수소 분위기 (약 1 atm) 하에 18시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOH로 세척하면서 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. EtOAc로부터 재결정화하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0391] MS: m/z = 211.9 (M + 1).

[0392] 단계 C: 5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온

[0393] 0℃에서 THF (250 mL) 및 NMP (170 mL) 중 5-(2,3-디플루오로페닐)피페리딘-2-온 (8.88 g, 42 mmol)의 교반 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1.0 M, 48 mL, 48 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하면서, 반응 혼합물 내부 온도를 5℃로 유지하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플레이트 (11.2 g, 48 mmol)를 적가하면서, 반응 혼합물의 내부 온도를 5℃ 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하고, 3시간 동안 계속 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 (800 mL)과 EtOAc (1 L) 사이에 분배하였다. 유기 층을 제거하고, 수성 상을 EtOAc (500 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물에 이어서 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 헥산:EtOAc - 100:0에서 0:100의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0394] MS: m/z = 293.9 (M + 1).

[0395] 단계 D: (3R,5R & 3S,5S)-3-아지도-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온

[0396] -78℃에서 THF (120 mL) 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1.0 M, 26.3 mL, 26.3 mmol)의 교반 용액에 THF (100 mL) 중 5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온 (6.42 g, 21.9 mmol)의 차가운 (-78℃) 용액을 첨가하면서, 반응 혼합물의 내부 온도를 -65℃ 미만으로 유지하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, THF (80 mL) 중 2,4,6-트리이소프로필벤젠술포닐 아지드 (문헌 [Harmon et al. (1973) J. Org. Chem. 38, 11-16]) (8.81 g, 28.5 mmol)의 차가운 (-78℃) 용액을 적가하면서, 반응 혼합물의 내부 온도를 -65℃ 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반한 다음, AcOH (6.0 mL, 105 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하고, 포화 수성 중탄산나트륨 (1 L)과 CH_2Cl_2 (1.5 L) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 헥산:EtOAc - 100:0에서 40:60의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0397] MS: m/z = 334.9 (M + 1).

[0398] 단계 E: tert-부틸 [(3S,5S)-5-(2,3-디플루오로페닐)-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일]카르바메이트

[0399] EtOH (160 mL) 중 (3R,5R & 3S,5S)-3-아지도-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온 (6.14 g, 18.4 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (4.81 g, 22.0 mmol)의 혼합물에 탄소 상 10% 팔라듐 (0.98 g, 0.92 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소 분위기 (약 1 atm) 하에 18시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하면서 EtOH로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2:EtOAc - 100:0에서 60:40의 구배로 용리시키면서 정제하여 라세미 생성물을 수득하였다. 거울상이성질체의 분리를 EtOH:헥산:Et_2NH - 60:40:0.04로 용리하면서 키랄셀® AD 칼럼 상의 HPLC에 의해 달성하여 제1 주 피크로서의 tert-부틸 [(3R,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일]카르바메이트 및 제2 주 피크로서의 tert-부틸 [(3S,5S)-5-(2,3-디플루오로페닐)-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일]카르바메이트를 표제 화합물로서 수득하였다.

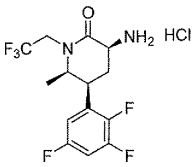
[0400] MS: *m/z* = 431.0 (M + Na).

[0401] 단계 F: (3S,5S)-3-아미노-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온 히드로클로라이드

[0402] 0℃에서 EtOAc (30 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S)-5-(2,3-디플루오로페닐)-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일]카르바메이트 (1.50 g, 3.67 mmol)의 용액을 HCl (g)로 포화시키고, 30분 동안 숙성시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0403] MS: *m/z* = 309.0 (M + 1); ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.29-7.17 (m, 3H), 4.36-4.25 (m, 2H), 4.12 (dq, 1H, *J* = 15.1, 9.3 Hz), 3.84 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H, *J* = 12.0, 5.4, 1.7 Hz), 3.64 (t, 1H, *J* = 11.6 Hz), 2.46 (m, 1H), 2.37 (q, 1H, *J* = 12.2 Hz).

[0404] 중간체 14

[0405] 

[0406] (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온 히드로클로라이드

[0407] 단계 A: 5-브로모-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2(1H)-온

[0408] 1,4-디옥산 (600 mL) 중 3-브로모-6-히드록시-2-메틸피리딘 (25.0 g, 133 mmol) 및 탄산세슘 (52.0 g, 160 mmol)의 교반 혼합물에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플레이트 (40.1 g, 173 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각되도록 하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2:EtOAc - 100:0에서 60:40의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0409] MS: *m/z* = 269.9 (M + 1).

[0410] 단계 B: 6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피리딘-2(1H)-온

[0411] 아르곤을 THF (280 mL) 중 5-브로모-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2(1H)-온 (9.43 g, 34.9 mmol)의 교반 용액을 통해 15분 동안 버블링하였다. 이 용액에 2,3,5-트리플루오로페닐보론산 (12.3 g, 69.8 mmol)에 이어서 플루오린화세슘 (10.6 g, 69.8 mmol), 및 최종적으로 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0) (892 mg, 1.75 mmol)을 첨가하고, 각각의 첨가 후에 아르곤을 혼합물을 통해 5분 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 90분 동안 교반한 다음, 포화 수성 중탄산나트륨 (500 mL)과 EtOAc (600 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 제거하고, 수성 상을 추가로 EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토

그래피에 의해 헥산:EtOAc - 100:0에서 0:100의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0412] MS: *m/z* = 322.0 (M + 1).

[0413] 단계 C: (5S,6R & 5R,6S)-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온

[0414] MeOH (200 mL) 중 6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피리딘-2(1H)-온 (3.73 g, 11.6 mmol) 및 산화백금 (IV) (659 mg, 2.90 mmol)의 혼합물을 파르 수소화 장치 상에서 수소 분위기 (약 45 psi) 하에 2시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하면서 MeOH로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산:Et_2O - 100:0에서 0:100의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0415] MS: *m/z* = 326.0 (M + 1).

[0416] 단계 D: (5S,6R & 5R,6S)-3-아지도-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온

[0417] -78℃에서 THF (180 mL) 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1.0 M, 36 mL, 36 mmol)의 교반 용액에 THF (100 + 20 mL) 중 (5S,6R & 5R,6S)-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온 (9.68 g, 29.8 mmol)의 차가운 (-78℃) 용액을 적가하면서 반응 혼합물의 내부 온도를 -65℃ 미만으로 유지하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, THF (100 mL) 중 2,4,6-트리이소프로필벤젠술포닐 아지드 (문헌 [Harmon et al. (1973) J. Org. Chem. 38, 11-16]) (11.97 g, 38.7 mmol)의 차가운 (-78℃) 용액을 적가하면서 반응 혼합물의 내부 온도를 -65℃ 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반한 다음, AcOH (7.8 mL, 140 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하고, 포화 수성 중탄산나트륨 (750 mL)에 붓고, 혼합물을 CH_2Cl_2 (2 x 750 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산:Et_2O - 100:0에서 0:100의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0418] MS: *m/z* = 367.1 (M + 1).

[0419] 단계 E: tert-부틸 [(5S,6R & 5R,6S)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]카르바메이트

[0420] EtOH (30 mL) 중 (5S,6R & 5R,6S)-3-아지도-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온 (1.80 g, 4.91 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.18 g, 5.41 mmol)의 혼합물에 탄소 상 10% 팔라듐 (200 mg, 0.19 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소 분위기 (약 1 atm) 하에 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하면서 EtOH로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산:EtOAc - 100:0에서 30:70의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0421] MS: *m/z* = 463.2 (M + Na).

[0422] 단계 F: tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]카르바메이트

[0423] EtOH (100 mL) 중 tert-부틸 [(5S,6R & 5R,6S)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]카르바메이트 (4.90 g, 11.1 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨 (3.84 g, 27.8 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각되도록 하고, 진공 하에 약 30 mL의 부피로 농축시켰다. 농축 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 (75 mL)에 붓고, 혼합물을 EtOAc (2 x 125 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산:EtOAc - 100:0에서 0:100의 구배로 용리시키면서 정제하여 라세미 생성물을 수득하였다. 거울상이성질체의 분리를 EtOH:헥산:Et_2NH - 80:20:0.02로 용리하면서 키랄셀® AD 칼럼 상의 HPLC에 의해 달성하여 제1 주 피크로서의 tert-부틸 [(3R,5R,6S)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-

트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]카르바메이트 및 제2 주 피크로서의 tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]카르바메이트를 표제 화합물로서 수득하였다.

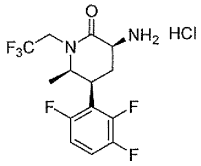
[0424] MS: *m/z* = 463.2 (M + Na).

[0425] 단계 G: (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온 히드로클로라이드

[0426] EtOAc (10 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]카르바메이트 (402 mg, 0.913 mmol)의 용액을 HCl (g)로 포화시키고, 30분 동안 숙성시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0427] MS: *m/z* = 341.0 (M + 1); ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.20 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.78 (dq, 1H, *J* = 15.4, 9.3 Hz), 4.26 (dd, 1H, *J* = 12.1, 6.7 Hz), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.73 (dq, 1H, *J* = 15.4, 8.8 Hz), 2.57 (q, 1H, *J* = 12.5 Hz), 2.36 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 6.6, 2.0 Hz), 1.07 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz).

[0428] 중간체 15

[0429] 

[0430] (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온 히드로클로라이드

[0431] 단계 A: (5S,6R & 5R,6S)-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온

[0432] 본질적으로 중간체 14에 기재된 절차에 따라, 그러나 2,3,5-트리플루오로페닐보론산 대신 2,3,6-트리플루오로페닐보론산을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0433] MS: *m/z* = 326.0 (M + 1).

[0434] 단계 B: (3S,5S,6R & 3R,5R,6S)-3-아지도-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온

[0435] -78℃에서 THF (20 mL) 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1.0 M, 4.80 mL, 4.80 mmol)의 교반 용액에 THF (10 mL) 중 (5S,6R & 5R,6S)-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온 (1.30 g, 4.00 mmol)의 차가운 (-78℃) 용액을 적가하면서, 반응 혼합물의 내부 온도를 -65℃ 미만으로 유지하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, THF (10 mL) 중 2,4,6-트리이소프로필벤젠술포닐 아지드 (문헌 [Harmon et al. (1973) J. Org. Chem. 38, 11-16]) (1.61 g, 5.20 mmol)의 차가운 (-78℃) 용액을 적가하면서, 반응 혼합물의 내부 온도를 -65℃ 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, AcOH (1.05 mL, 18.4 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하고, 포화 수성 중탄산나트륨 (50 mL)에 붓고, 혼합물을 EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 헥산:EtOAc - 100:0에서 20:80의 구배로 용리시키면서 정제하여 제2 용리된 부분입체이성질체 아지드 생성물 (3R,5S,6R & 3S,5R,6S)-3-아지도-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온, 및 제1 용리된 표제 화합물을 수득하였다.

[0436] MS: *m/z* = 367.1 (M + 1).

[0437] 단계 C: tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]카르바메이트

[0438] EtOH (5 mL) 중 (3S,5S,6R & 3R,5R,6S)-3-아지도-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페

닐)피페리딘-2-온 (280 mg, 0.764 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (217 mg, 0.994 mmol)의 용액에 탄소 상 10% 팔라듐 (25 mg, 0.024 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소 분위기 (약 1 atm) 하에 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하면서 EtOH로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산:EtOAc - 100:0에서 30:70의 구배로 용리시키면서 정제하여 라세미 표제 화합물을 수득하였다. 거울상이성질체의 분리를 CO_2:MeOH:CH_3CN - 90:6.6:3.3로 용리시키면서 키랄텍(ChiralTech) IC 칼럼 상의 SFC에 의해 달성하여 제1 주 피크로서의 tert-부틸 [(3R,5R,6S)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]카르바메이트 및 제2 주 피크로서의 tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]카르바메이트를 표제 화합물로서 수득하였다.

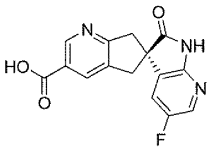
[0439] MS: *m/z* = 463.2 (M + Na).

[0440] 단계 D: (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온 히드로클로라이드

[0441] EtOAc (10 mL) 중 tert-부틸 [(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]카르바메이트 (122 mg, 0.277 mmol)의 용액을 HCl (g)로 포화시키고, 30분 동안 숙성시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0442] MS: *m/z* = 341.1 (M + 1); ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (qd, 1H, *J* = 9.3, 4.9 Hz), 7.05 (tdd, 1H, *J* = 9.8, 3.7, 2.2 Hz), 4.78 (dq, 1H, *J* = 15.4, 9.3 Hz), 4.22 (dd, 1H, *J* = 12.2, 6.6 Hz), 4.06 (ddd, 1H, *J* = 13.3, 4.5, 2.7 Hz), 3.97 (m, 1H), 3.73 (dq, 1H, *J* = 15.4, 8.8 Hz), 2.91 (qt, 1H, *J* = 12.7, 3.1 Hz), 2.36 (ddd, 1H, *J* = 12.7, 6.4, 2.0 Hz), 1.22 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz).

[0443] 중간체 34

[0444] 

[0445] (6S)-5'-플루오로-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산

[0446] 단계 A: 에틸 (6S)-5'-브로모-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트

[0447] EtOH (250 mL) 중 (6S)-5'-브로모-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산 (중간체 3에 기재됨) (6.00 g, 16.7 mmol)의 용액에 진한 황산 (2.22 mL, 41.6 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 부피를 감압 하에 약 80 mL로 감소시켰다. 잔류 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 (100 mL)에 붓고, 혼합물을 EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2:MeOH - 100:0에서 90:10의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0448] MS: *m/z* = 389.9 (M + 1).

[0449] 단계 B: 에틸 (6S)-5'-브로모-2'-옥소-1'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트

[0450] 0℃에서 THF (30 mL) 중 에틸 (6S)-5'-브로모-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트 (3.00 g, 7.73 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1.29 mL, 9.28 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (1.64 mL, 9.27 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하고, 4시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 (50 mL)에 붓고, 혼합물을 EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한

유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2:EtOAc - 100:0에서 50:50의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0451] MS: m/z = 520.3 (M + 1).

[0452] 단계 C: 에틸 (6S)-2'-옥소-5'-(트리부틸스탄나닐)-1'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트

[0453] 톨루엔 (25 mL) 중 에틸 (6S)-5'-브로모-2'-옥소-1'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트 (1.80 g, 3.47 mmol), 비스(트리부틸주석) (10.1 g, 17.4 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (401 mg, 0.347 mmol)의 교반 혼합물을 아르곤 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물 (50 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산:EtOAc - 100:0에서 50:50의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0454] MS: m/z = 730.7 (M + 1).

[0455] 단계 D: 에틸 (6S)-5'-플루오로-2'-옥소-1'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트

[0456] 밀봉된 용기에서 아세톤 (50 mL) 중 에틸 (6S)-2'-옥소-5'-(트리부틸스탄나닐)-1'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트 (1.00 g, 1.37 mmol), 중탄산나트륨 (231 mg, 2.74 mmol), 산화은(I) (32 mg, 0.137 mmol), N-클로로메틸-N'-플루오로트리에틸렌디암모늄 비스(테트라플루오로보레이트) (972 mg, 2.74 mmol), 나트륨 트리플루오로메탄술포네이트 (236 mg, 1.37 mmol) 및 메탄올 (0.278 mL, 6.86 mmol)의 교반 혼합물을 65℃에서 4시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 (50 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2:EtOAc - 100:0에서 50:50의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0457] MS: m/z = 458.4 (M + 1).

[0458] 단계 E: 에틸 (6S)-5'-플루오로-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트

[0459] MeOH (15 mL) 중 에틸 (6S)-5'-플루오로-2'-옥소-1'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트 (300 mg, 0.656 mmol)의 용액을 HCl (g)로 포화시키고, 30분 동안 주위 온도에서 숙성시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고, 에틸렌디아민 (0.044 mL, 0.656 mmol)을 첨가하고, 용액을 1 N 수산화나트륨을 첨가하여 pH 10으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 물 (20 mL)에 붓고, $CHCl_3$ (2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2:MeOH - 100:0에서 90:10의 구배로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이는 일부 상응하는 메틸 에스테르를 함유하였다.

[0460] MS: m/z = 328.2 (M + 1).

[0461] 단계 F: (6S)-5'-플루오로-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산

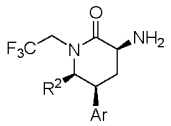
[0462] THF (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 에틸 (6S)-5'-플루오로-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실레이트 (200 mg, 0.611 mmol)의 용액에 1 N 수산화리튬 (0.733 mL, 0.733 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염산의 첨가에 의해 pH 4로 산성화시키고, 진공 하에 농축 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

MS: m/z = 300.2 (M + 1); ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H, J = 7.8, 2.7 Hz), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.72 (d, 1H, J = 17.3 Hz), 3.61 (d, 1H, J = 17.6 Hz).

[0463]

[0464] 하기 표에 나타낸 중간체는 당업자에게 공지된 변형과 유사한 변환의 결과로서 기재되거나 제조된 바와 같이 상기 중간체와 유사하게 제조되었다. 필요한 출발 물질은 본원에 기재되어 있거나, 상업적으로 입수가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당업자에 의해 용이하게 합성되었다. 간단한 보호기 전략은 일부 경로에서 적용되었다. 일부 경우에서, 관련 실험 절차는 표에 나타내었다.

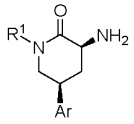
[0465] <표 1>



중간체	R2	Ar	MS (M + 1)	관련 절차
16	H	2,3,5-트리플루오로페닐	327.0	Int. 13
17	H	2-클로로-6-플루오로페닐	324.9	Int. 13
18	H	2,6-디클로로페닐	341.0	Int. 13
19	H	2,3-디클로로페닐	341.0	Int. 13
20	H	2,3,6-트리플루오로페닐	326.9	Int. 13
21	Me	2,3,5,6-테트라플루오로페닐	359.0	Int. 14
22	Me	3-플루오로-2-메틸페닐	319.1	Int. 14
23	Me	2-클로로페닐	321.2	Int. 6
24	Me	3-메틸페닐	301.2	Int. 6

[0466]

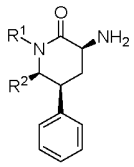
[0467] <표 2>



중간체	R1	Ar	MS (M + 1)	관련 절차
25	2,2,2-트리플루오로에틸	2-플루오로페닐	291.1	Int. 7
26	시클로부틸메틸	2-플루오로페닐	277.2	Int. 7
27	시클로부틸메틸	2,3-디플루오로페닐	295.2	Int. 7
28	이소프로필	2-플루오로페닐	251.2	Int. 7

[0468]

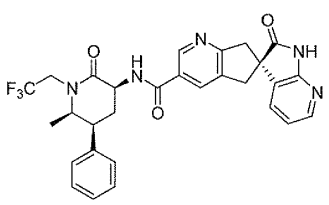
[0469] <표 3>



중간체	R1	R2	MS (M + 1)	관련 절차
29	시클로프로필메틸	메틸	259.3	Int. 10
30	[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸	메틸	327.2	Int. 10
31	2,2-디플루오로에틸	메틸	269.3	Int. 10
32	[(1*R*)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸	메틸	295.2	Int. 10
33	[(1*S*)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸	메틸	295.2	Int. 10

[0470]

[0471] 실시예 1



[0472]

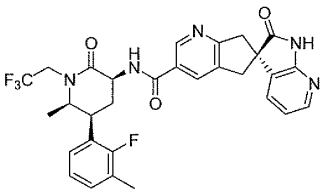
[0473] (6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일]-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드

[0474] (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (1.89 g, 4.28 mmol)를 DMF (40 mL) 중 (6S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산 (중간체 1에 기재됨) (1.10 g, 3.92 mmol), (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온 히드로클로라이드 (중간체 4에 기재됨) (1.15 g, 3.56 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.11 mL, 17.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 23℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (200 mL)과 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해, 처음에는 헥산, 이어서 100% EtOAc로 등급화, 이후 단계적으로 EtOAc 중 5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였으며, 이를 추가로 다음의 결정화 절차에 의해 정제하였다. 용해에 필요한 최소량의 메탄올 중 무정형 생성물의 용액을 10 부피 물로 희석하고, 생성된 슬러리를 결정질 생성물로 시딩하고, 23℃에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 질소의 스트림 하에 건조시켜 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다.

HRMS: *m/z* = 550.2068, 계산치 *m/z* = 550.2061 ($C_{29}H_{27}F_3N_5O_3$). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H, *J* = 5.4, 1.5 Hz), 8.04 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.29 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.21 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.13 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.2 Hz), 6.89 (dd, 1H, *J* = 7.3, 5.4 Hz), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.53 (dt, 1H, *J* = 10.7, 6.6 Hz), 3.94 (p, 1H, *J* = 5.9 Hz), 3.78 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz), 3.67 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz), 3.65 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.28 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz), 3.17 (d,

[0475] 1H, *J* = 16.6 Hz), 2.79 (m, 1H), 2.58 (q, 1H, *J* = 12.7 Hz), 1.07 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz).

[0476] 실시예 2

[0477] 

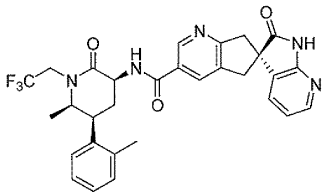
[0478] (6S)-N-[(3S,5S,6R)-5-(2-플루오로-3-메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일]-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드

[0479] (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (239 mg, 0.416 mmol)를 DMF (4.0 mL) 중 (6S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산 (중간체 1에 기재됨) (140 mg, 0.499 mmol), (3S,5S,6R)-3-아미노-5-(2-플루오로-3-메틸페닐)-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온 히드로클로라이드 (중간체 5에 기재됨) (147 mg, 0.416 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.363 mL, 2.08 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 23℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC에 의해, 처음에는 물 중 5% 아세토니트릴 (개질제로서 0.1% TFA를 사용함), 물 중 95% 아세토니트릴로 등급화하여 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 에틸 아세테이트와 포화 수성 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

HRMS: *m/z* = 582.2134, 계산치 *m/z* = 582.2123 ($C_{30}H_{28}F_4N_5O_3$). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H, *J* = 5.4, 1.5 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.27 (가려진 m, 1H), 7.29 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.12 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.5 Hz), 7.03 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.98 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz), 6.89 (dd, 1H, *J* = 7.3, 5.1 Hz), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.55 (dt, 1H, *J* = 11.5, 5.8 Hz), 4.09 (p, 1H, *J* = 5.8 Hz), 3.94 (dt, 1H, *J* = 13.4, 3.2 Hz), 3.78 (d, 1H, *J* = 17.3 Hz), 3.67 (d, *J* = 16.4 Hz), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.28 (d, 1H, *J* = 17.3 Hz), 3.18 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz), 2.75 (m, 1H), 2.57 (q, 1H, *J*

[0480] = 12.5 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.08 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz).

[0481] 실시예 3

[0482] 

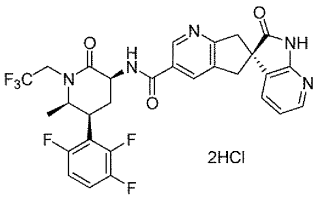
[0483] (6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-메틸-5-(2-메틸페닐)-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일]-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드

[0484] N^1-((에틸이미노)메틸렌)-N^3,N^3-디메틸프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 (0.10 g, 0.53 mmol)를 DMF (3 mL) 중 (6S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산 (중간체 1에 기재됨) (111 mg, 0.39 mmol), (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-5-(2-메틸페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-온 히드로클로라이드 (중간체 6에 기재됨) (127 mg, 0.38 mmol), 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-올 (HOAt, 15 mg, 0.11 mmol) 및 트리에틸아민 (0.16 mL, 0.91 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 23℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (10 mL)과 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 1% 메탄올 → 7% 메탄올 / 디클로로메탄으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0485] HRMS: m/z = 564.2219 (M + 1), 계산치 m/z = 564.2234

($C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H, J = 5.0, 1.5 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.20 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H, J = 7.5, 5.0 Hz), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.68 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.17 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.11 (d, 3H, J = 6.5 Hz).

[0486] 실시예 4

[0487] 

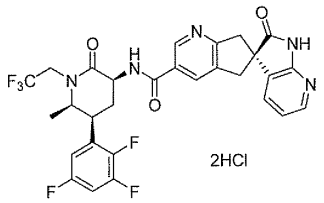
[0488] (6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 디히드로클로라이드

[0489] DMF (8 mL) 중 (6S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산 (중간체 1에 기재됨) (264 mg, 0.939 mmol), (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온 히드로클로라이드 (중간체 15에 기재됨) (295 mg, 0.782 mmol), HOBT (144 mg, 0.939 mmol) 및 EDC (180 mg, 0.939 mmol)의 교반 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.34 mL, 1.96 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 (30 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH - 100:0:0에서 90:10:0.1의 구배로 용리시키면서 정제하여 생성물을 수득하였으며, 이를 EtOAc 중 HCl로 0℃에서 처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

HRMS: m/z = 604.1783 (M + 1), 계산치 m/z = 604.1778 ($C_{29}H_{24}F_6N_5O_3$). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H, J = 5.9, 1.5 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 7.3, 1.5 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H, J = 7.3, 5.9 Hz), 7.03 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H, J = 11.5, 6.6 Hz), 4.05 (dd, 1H, J = 13.8, 2.8 Hz), 3.96 (m, 1H), 3.84 (d, 1H, J = 18.6 Hz), 3.76 (d, 1H, J = 18.6 Hz), 3.73 (d, 1H, J = 17.3 Hz), 3.72 (m, 1H), 3.61 (d, 1H, J = 17.3 Hz), 3.22 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.34 (d, 3H, J = 6.6 Hz).

[0490]

[0491] 실시예 5



[0492]

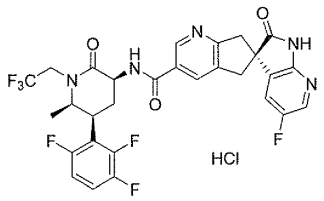
[0493] (6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 디히드로클로라이드

[0494] 본질적으로 실시예 4에 기재된 절차에 따라, 그러나 (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,5-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온 히드로클로라이드 (중간체 14에 기재됨)를 (3S,5S,6R)-3-아미노-6-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-2-온 히드로클로라이드 대신 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

HRMS: m/z = 604.1778 (M + 1), 계산치 m/z = 604.1778 ($C_{29}H_{24}F_6N_5O_3$). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, J = 6.1, 1.2 Hz), 8.13 (dd, 1H, J = 7.3, 1.2 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 7.3, 6.1 Hz), 7.16 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.67 (dd, 1H, J = 11.5, 7.1 Hz), 4.06 (m, 1H), 4.01 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.90 (s, 2H), 3.79 (d, 1H, J = 18.3 Hz), 3.73 (m, 1H), 3.69 (d, 1H, J = 16.6 Hz), 2.89 (q, 1H, J = 12.5 Hz), 2.28 (m, 1H), 1.20 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

[0495]

[0496] 실시예 33



[0497]

[0498] (6S)-5'-플루오로-N-[(3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘-3-일]-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 히드로클로라이드

[0499] 본질적으로 실시예 4에 기재된 절차에 따라, 그러나 (6S)-5'-플루오로-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산 (중간체 34에 기재됨)을 (6S)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복실산 대신 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

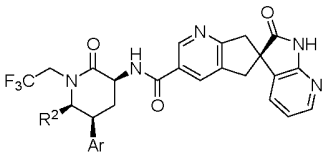
HRMS: m/z = 622.1673 (M + 1), 계산치 m/z = 622.1684 ($C_{29}H_{23}F_7N_5O_3$). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, J = 7.8, 2.4 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H, J = 11.7, 6.8 Hz), 4.05 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.95 (m, 1H), 3.83 (d, 1H, J = 18.6 Hz), 3.78-3.67 (m, 3H), 3.59 (d, 1H, J = 17.3 Hz), 3.21 (q, 1H, J = 12.7 Hz), 2.38 (m, 1H), 1.34 (d, 3H, J = 6.6 Hz).

[0500]

[0501] 하기 표에 나타낸 실시예는 당업자에게 공지된 변형과 유사한 변환의 결과로서 기재되거나 제조된 바와 같이 상

기 실시예와 유사하게 제조되었다. 필요한 출발 물질은 본원에 기재되어 있거나, 상업적으로 입수가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당업자에 의해 용이하게 합성되었다. 간단한 보호기 전략은 일부 경로에서 적용되었다.

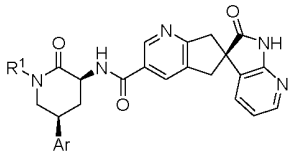
[0502] <표 4>



실시예	R2	Ar	HRMS (M + 1)	계산치 *m/z* (M + 1)
6	H	2-플루오로페닐	554.1809	554.1810
7	Me	2-클로로페닐	584.1689	584.1671
8	Me	3-메틸페닐	564.2219	564.2217
9	H	2,3-디플루오로페닐	572.1738	572.1716
10	H	2,3,5-트리플루오로페닐	590.1635	590.1621
11	H	2-클로로-6-플루오로페닐	588.1428	588.1420
12	H	2,6-디클로로페닐	604.1106	604.1125
13	H	2,3-디클로로페닐	604.1123	604.1125
14	H	2,3,6-트리플루오로페닐	590.1621	590.1621
15	Me	2,3,5,6-테트라플루오로페닐	622.1681	622.1684
16	Me	3-플루오로-2-메틸페닐	582.2123	582.2123

[0503]

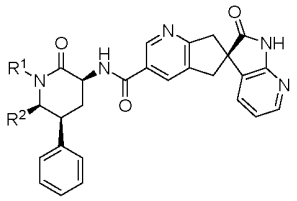
[0504] <표 5>



실시예	R1	Ar	HRMS (M + 1)	계산치 *m/z* (M + 1)
17	시클로부틸메틸	2,3-디플루오로페닐	558.2330	558.2311
18	2-메틸프로필	2-플루오로페닐	528.2408	528.2405
19	시클로부틸메틸	2-플루오로페닐	540.2400	540.2405
20	이소프로필	2-플루오로페닐	514.2265	514.2249
21	(2*S*)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필	2,3-디플루오로페닐	602.1822	602.1821

[0505]

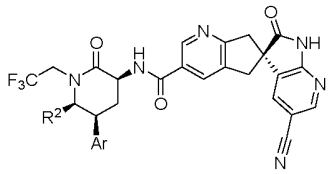
[0506] <표 6>



실시예	R^1	R^2	HRMS (M + 1)	계산치 *m/z* (M + 1)
22	3,3,3-트리플루오로프로필	메틸	564.2225	564.2217
23	2-메틸프로필	메틸	524.2676	524.2666
24	(2*S*)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필	메틸	580.2169	580.2166
25	시클로프로필메틸	메틸	522.2503	522.2500
26	[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸	메틸	590.2395	590.2374
27	2,2-디플루오로에틸	메틸	532.2175	532.2155
28	[2,2-디플루오로시클로프로필]메틸, 이성질체 A	메틸	558.2323	558.2311
29	[2,2-디플루오로시클로프로필]메틸, 이성질체 B	메틸	558.2315	558.2311

[0507]

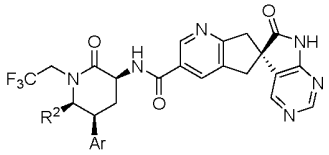
[0508] <표 7>



실시예	R2	Ar	HRMS (M + 1)	계산치 m/z (M + 1)
30	Me	페닐	575.2023	575.2013
34	Me	2,3,5- 트리플루오로페닐	629.1721	629.1730
35	Me	2,3,6- 트리플루오로페닐	629.1716	629.1730
36	Me	2,3,5,6- 테트라플루오로페닐	647.1617	647.1636

[0509]

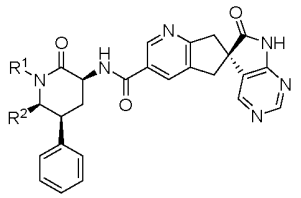
[0510] <표 8>



실시예	R2	Ar	HRMS (M + 1)	계산치 m/z (M + 1)
31	Me	페닐	551.2016	551.2013

[0511]

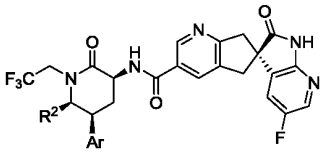
[0512] <표 9>



실시예	R1	R2	HRMS (M + 1)	계산치 m/z (M + 1)
32	[1- (트리플루오로메틸)시클로 프로필]메틸	메틸	591.2334	591.2326

[0513]

[0514] <표 10>



실시예	R2	Ar	HRMS (M + 1)	계산치 *m/z* (M + 1)
37	Me	페닐	568.1975	568.1966
38	Me	2,3,5,6-테트라플루오로페닐	640.1579	640.1589

[0515]