



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0032465
(43) 공개일자 2017년03월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/70 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 239/70 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7005652
(22) 출원일자(국제) 2015년07월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년02월27일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/067501
(87) 국제공개번호 WO 2016/016365
국제공개일자 2016년02월04일
(30) 우선권주장
14179288.7 2014년07월31일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
(72) 발명자
오스트 토르스텐
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코르포라테 파텐츠
안데르스케비츠 랄프
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코르포라테 파텐츠
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

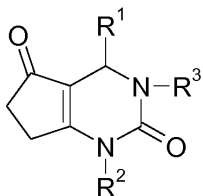
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 치환된 바이사이클릭 디하이드로피리미딘 및 호중구 엘라스타제 활성 억제제로서의 이의 용도

(57) 요약

본 발명은, 화학식 1의 치환된 바이사이클릭 디하이드로피리미딘, 및 호중구 엘라스타제 활성 억제제로서의 이의 용도, 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 폐 질환, 위장관 및 비뇨생식기 질환, 피부 및 눈의 염증 질환 및 다른 자가 면역 및 알레르기 장애, 동종이식 거부 반응, 및 종양성 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 제제으로서 상기 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[화학식 1]



(52) CPC특허분류

C07D 401/04 (2013.01)

Y10S 514/826 (2013.01)

Y10S 514/909 (2013.01)

(72) 발명자

그남 크리스티안

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

베링거 인겔하임 게엠베하 코르포라테 파텐츠

희슈 홀거

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

베링거 인겔하임 게엠베하 코르포라테 파텐츠

모르슈호이저 게르트

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

베링거 인겔하임 게엠베하 코르포라테 파텐츠

페터스 슈테판

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

베링거 인겔하임 게엠베하 코르포라테 파텐츠

리스 우베 요르크

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

베링거 인겔하임 게엠베하 코르포라테 파텐츠

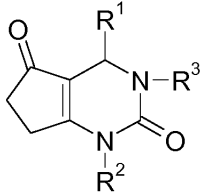
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R^1 은 CN으로 치환된, 그리고 제2 치환체 $R^{1.1}$ 로 치환된 페닐이고,

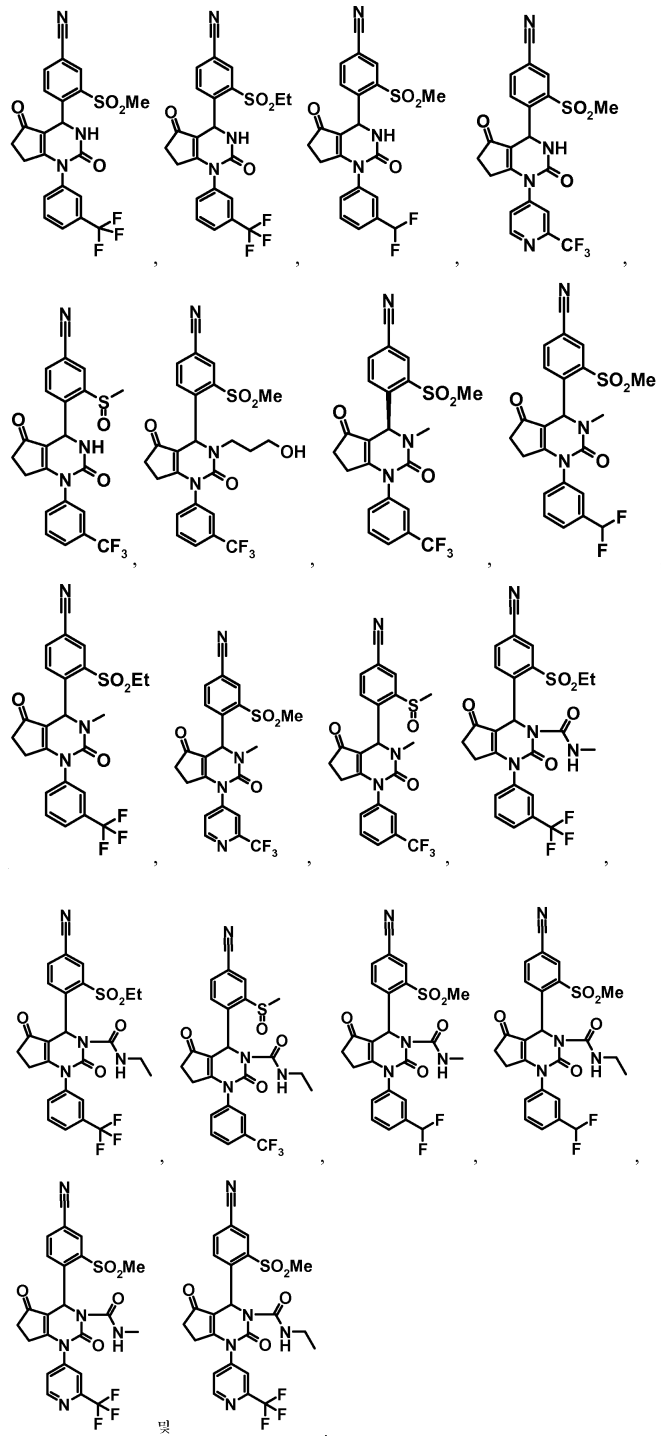
여기서, $R^{1.1}$ 은 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 및 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}-\text{CH}_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며,

R^2 는 각각의 환이 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐 또는 피리딜이고,

여기서, $R^{2.1}$ 은 CF_3 , CHF_2 , Br 및 Cl로 구성된 그룹으로부터 선택되며,

R^3 은 H, CH_3 , $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 및 $-\text{CH}_2$ -옥세탄으로 구성된 그룹으로부터 선택되고,

단, 화학식 1의 화합물은 다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물은 아니다:



청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 CN으로 치환된, 그리고 제2 치환체 $R^{1.1}$ 로 치환된 페닐이고,

여기서, $R^{1.1}$ 은 $-CH_2OH$, $-SO_2-CH_2CH_2-OH$, $-SO_2-CH_2CH_2CH_2-OH$, $-SO_2-CH_2CH_3$, $-SO-CH_2CH_3$ 및 $-SO-CH_3$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되며,

R^2 은 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐이고,

여기서, $R^{2.1}$ 은 CF_3 및 CHF_2 로 구성된 그룹으로부터 선택되며,

R^3 은 H 및 CH_3 로 구성된 그룹으로부터 선택되는,

화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

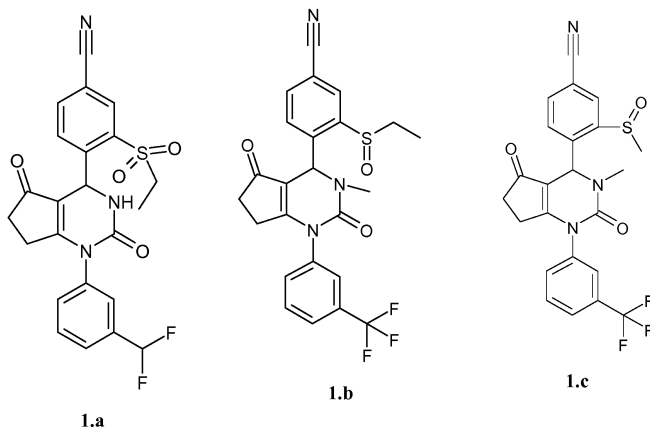
R^1 은 CN으로 치환된, 그리고 제2 치환체 $R^{1.1}$ 로 치환된 페닐이고,

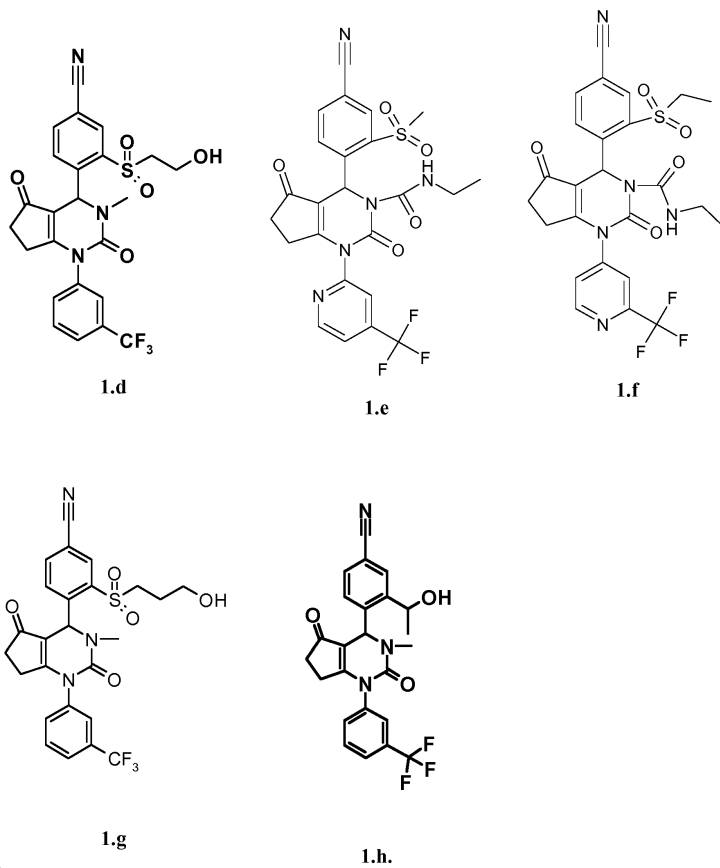
여기서, $R^{1.1}$ 은 $-CH_2OH$ 인,

화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 화합물 1.a 내지 화합물 1.h로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

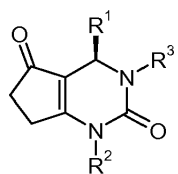




청구항 5

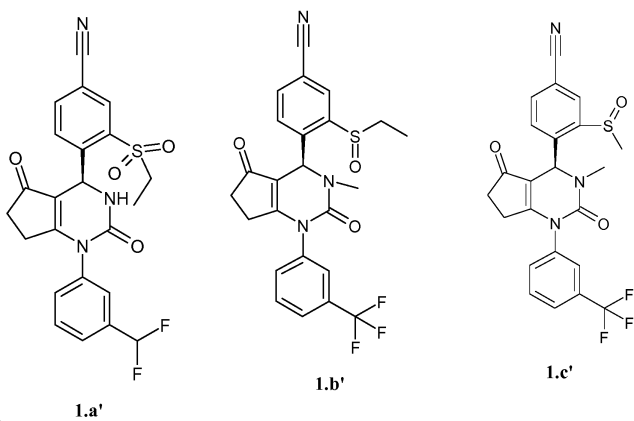
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 1의 입체 배치(configuration)가 화학식 1'인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

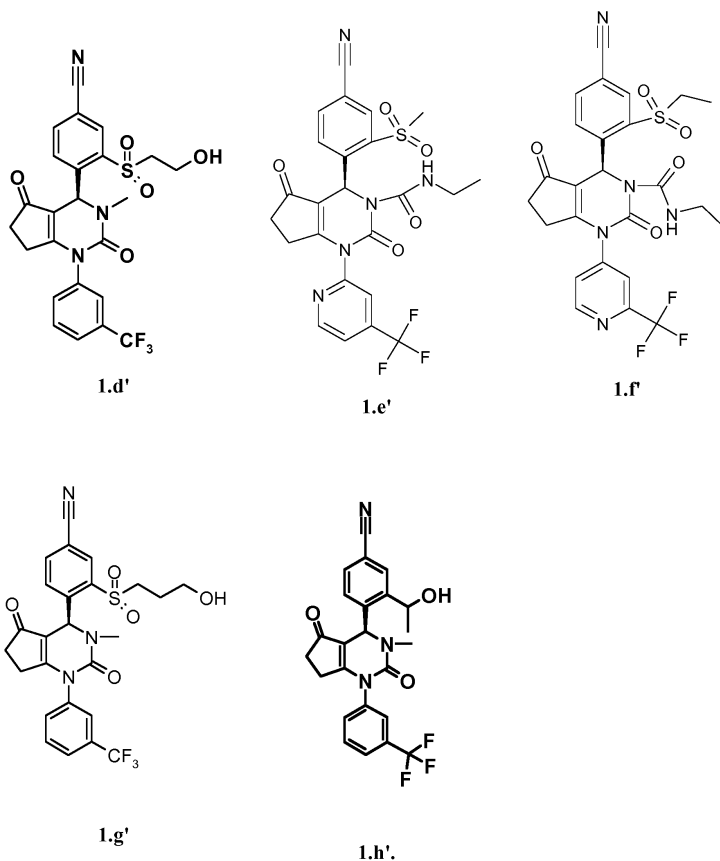
[화학식 1']



청구항 6

제5항에 있어서, 화합물 1.a' 내지 화합물 1.h'로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 화학식 1'의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.





청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 의약(medicament)으로 사용하기 위한, 화학식 1의 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 천식 및 알레르기 질환, 위장관 염증 질환, 사구체신염, 호산구 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 병원성 미생물에 의한 감염 및 류마티스 관절염 치료용 의약으로 사용하기 위한, 화학식 1의 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 호중구 질환, 낭성섬유증(CF), 비낭성섬유증, 특발폐섬유증, 기관지 확장증, ANCA-관련 혈관염, 폐암, 비낭성섬유 기관지 확장증, 폐기종, 만성 기관지염, 급성 폐 손상(ALI), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 폐 고혈압, 폐동맥 고혈압(PAH) 및 알파-1-항트립신 결핍(AATD) 치료용 의약으로 사용하기 위한, 화학식 1의 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 비만증 및 관련 염증, 인슐린 내성, 당뇨병, 지방간 및 간 지방증 치료용 의약으로 사용하기 위한, 화학식 1의 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 외상성 뇌손상, 복부 대동맥류 및 이식편대숙주 질환(GvHD) 치료용 의약으로 사용하기 위한, 화학식 1의 화합물.

청구항 12

하나 이상의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따르는 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적 활성 염을 함유하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

호중구 엘라스타제 억제제가 치료학적 이익을 갖는 질병의 치료 또는 예방 방법으로서, 치료 또는 예방 유효량의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화학식 1의 화합물을 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 14

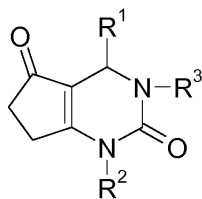
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화학식 1의 화합물 이외에, 베타미메틱, 항콜린제, 코르티코스테로이드, PDE4-억제제, LTD4-길항제, EGFR-억제제, 카텝신 C 억제제, CRTH2 억제제, 5-LO-억제제, 히스타민 수용체 길항제 및 SYK-억제제 뿐만 아니라, 2개 또는 3개의 활성 물질의 병용물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 약제학적 활성 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 화학식 1의 치환된 바이사이클릭 디하이드로피리미디논, 및 호중구 엘라스타제 활성 억제제로서의 이의 용도, 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 폐 질환, 위장관 및 비뇨생식기 질환, 피부 및 눈의 염증 질환 및 다른 자가 면역 및 알레르기 장애, 동종이식 거부 반응, 및 종양성 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 제제로서 상기 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0002] [화학식 1]



[0003]

배경 기술

[0004] · 다음의 참조문헌들은 모노사이클릭 디하이드로-피리미디논 코어(core)를 갖는 호중구 엘라스타제 억제제를 개시한다: GB2392910, W004024700, W005082864, W005082863, DE102006031314, US100010024, W010115548, W009080199, DE102007061766, W006136857, W006082412, W012002502.

[0005] · 다음의 참조문헌들은 바이사이클릭 테트라하이드로피롤로피리미딘온 코어를 갖는 호중구 엘라스타제 억제제를 개시한다: W007129060, W008135537, US090093477, W009013444, W009060206, W009060203, W009060158, US110034433.

[0006] · 다음의 참조문헌들은 본원 명세서에서 상기 언급된 것들 이외의 코어를 갖는 호중구 엘라스타제 억제제를 개시한다: W004020412, W004020410, W003053930, W010078953, W009135599, DE102009004197, W011110858, W011110859, W009060158, W009037413, W004024701, US130065913, W013018804, W012002502, US 2014/0171414, W014009425, W02014029831, W02014029832 및 W02014029830, W014122160, W014135414.

[0007] · 다양한 호중구 엘라스타제 억제제에 대한 검토에 대해서는, 다음을 참조: P. Sjöe(*Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 651-660).

발명의 내용

[0008] 호중구 엘라스타제(NE)는 29kDa의 세린 단백질 분해 효소이다. 이는 골수 전구체 세포에서 발현되고, 말초 혈액 과립구의 과립에 고농도로 저장되며, 세포 활성화 시 방출된다. NE의 기질에 다음의 세포외 기질(ECM)의 주요소가 속한다: 엘라스틴, 섬유결합소, 라미닌, 콜라겐 및 프로테오글리칸. 호중구 엘라스타제 활성은 ECM 분해를 야기하고, 단핵구 및 혈관 평활근 세포의 이동 및 화학주성을 증가시키고, 응고 및 섬유소용해 경로(PAI-1 및 TFPI)에 직접적으로 영향을 미친다. 호중구 엘라스타제의 증가된 활성은 다양한 기관의 만성 염증 질환 및 섬유성 질환과 관련된다. 항염증 요법으로서 호중구 엘라스타제 억제제의 잠재력은 문헌[참조: P. A.

Henriksen in *Current Opinion in Hematology* 2014, 21, 23-28]에 의해 검토되었다. 따라서, 호중구 엘라스타제 억제제는 COPD, 특발 폐 섬유증 및 다른 섬유성 질환, 암, 급성 폐 손상, 급성 호흡 곤란 증후군, 기관지 확장증, 만성섬유증, 알파 1-항트립신 결핍증 등과 같은 상이한 질병들의 치료에 대하여 중요한 역할을 가질 것이다.

- [0009] 본 발명의 과제는, 호중구 엘라스타제 활성 억제제로서의 화합물의 약제학적 유효성에 기초하여, 치료학적으로, 즉, 증가된 호중구 엘라스타제 활성에 의해 야기되는 병태생리학적 과정을 치료하기 위해 사용될 수 있는 신규한 화합물을 제조하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 화합물은, 본 발명의 적응증(indication)들의 관점에서 유리한 다음의 성질들을 갖는 것이 놀랍게도 확인되었다.
- [0011] 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 화합물은, 호중구 엘라스타제 억제제로서 효과적이며, 효소성 억제 검정에서, 중간 억제 농도(half maximal inhibitory concentration: IC_{50})에 의해 측정되는, 양호한 억제 효력을 나타낸다.
- [0012] 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 호중구 세린 단백질 분해 효소 프로테이나제 3의 억제제로서 추가적으로 효과적이며, 효소성 억제 검정에서 중간 억제 농도(IC_{50})에 의해 측정되는, 양호한 억제 효력을 나타낸다. 제2 호중구 세린 단백질 분해 효소에 대한 이러한 억제 활성은 약리적 효능에 대하여 유익할 수 있다.
- [0013] 예를 들어 문헌[참조: T. Stevens et al. (*J. Pharm. Exp. Ther.* 2011, 339, 313-320)]에 개시된 바와 같이, 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 혈장 또는 전혈 분석에서 중간 유효 농도(half maximal effective concentration: EC_{50})에 의해 측정되는 양호한 억제 효력을 나타낸다.
- [0014] 예를 들어 문헌[참조: Tremblay et al. (*Chest* 2002, 121, 582-588) 또는 T. Stevens et al. (*J. Pharm. Exp. Ther.* 2011, 339, 313-320)]에 개시된 바와 같이, 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 마우스 또는 래트에서의 인간 호중구 엘라스타제-유도 폐 손상 모델에서, 예를 들어 중간 유효 용량(half maximal effective dose: ED_{50})에 의해 측정되는 바람직한 생체내 효력을 나타낸다.
- [0015] 문헌[참조: E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 29] 및 이의 참조문헌에 개시된 바와 같이, 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 대사 안정성에 대한 시험관내 미세 소체 검정에서 양호한 대사 안정성을 나타낸다.
- [0016] 문헌[참조: E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 29] 및 이의 참조문헌에 개시된 바와 같이, 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 대사 안정성에 대한 시험관내 간 세포 검정에서 양호한 대사 안정성을 나타낸다.
- [0017] 시험관내 시험 시스템에서의 개선된 대사 안정성은 감소된 생체내 청소율(CL)로 변환될 것으로 예상되며, 상기관에서의 대사 전환이 감소되기 때문이다. 약동학 등식 $CL/F_{구강} = 용량/AUC(F_{구강})$ (구강 생체 이용률, AUC: 곡선하 면적)에 기초하여, 감소된 생체내 청소율은 약물의 보다 높은 용량 표준화 전신 노출(dose-normalized systemic exposure)(AUC)을 야기할 것으로 예상된다.
- [0018] 문헌[참조: E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 29] 및 이의 참조문헌에 개시된 바와 같이, 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 투과도에 대한 시험관내 Caco-2 세포층 방법에서 양호한 투과도를 나타낸다. 구강 약물에 대하여, 개선된 투과도는 장관에서 흡수되는 보다 높은 분율의 약물로 변환되어, 보다 높은 용량 표준화 전신 노출(AUC)을 야기할 것으로 예상된다.
- [0019] 문헌[참조: E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design 및 methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 26 및 27] 및 이의 참조문헌에 개시된 바와 같이, 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 시험관내 Caco-2 또는 MDCK 세포층 방법

에서 양호한 낮은 유출비(efflux ratio)(유출 방향의 투과도를 유입 방향의 투과도로 나눔)를 나타낸다. 구강 약물에 대하여 개선된, 즉, 감소된 유출비는 장관에서 흡수되는 보다 높은 분율의 약물로 변환되어, 보다 높은 용량 표준화 전신 노출(AUC)을 야기할 것으로 예상된다.

[0020] 문헌[참조: E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 25] 및 이의 참조문헌에 개시된 바와 같이, 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 동적(kinetic) 또는 열역학적 용해도 방법에서 양호한 수용해도를 나타낸다. 구강 약물에 대하여, 개선된 수용해도는 장관에서 흡수되는 보다 높은 분율의 약물로 변환되어, 보다 높은 용량 표준화 전신 노출(AUC) 및/또는 구강 생체 이용률($F_{구강}$) 및/또는 투여 후 최고 혈장 농도(C_{max})를 야기할 것으로 예상된다. 더욱이, 개선된 수용해도는 개발 난제들, 예를 들어 값비싼 제형, 증가되는 개발 시간, 높은 약물 부하의 위험을 감소시킬 것으로 예상된다.

[0021] 비교적 높은 용량 표준화 전신 노출(AUC)은 다양한 방식으로 유리할 수 있다: (1) 효능을 위하여 특정 전신 노출(AUC)이 성취될 필요가 있는 경우, 약물이 보다 낮은 양으로 투여될 수 있다. 보다 낮은 투여량은, 보다 낮은 약물(모약물(parent drug) 및 이의 대사물) 부하의 이점을 가지며, 이는 환자가 잠재적으로 보다 적은 부작용을 일으키고 약물 제품에 대한 생산비가 보다 낮아지기 때문이다. (2) 비교적 높은 용량 표준화 전신 노출(AUC)은 동일한 용량이 투여되는 경우 증가된 효능 또는 연장된 기간의 약물 작용을 야기할 수 있다.

[0022] 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 양호한 대사 안정성, 양호한 투과도 및 양호한 수용해도를 나타낸다. 따라서, 본 발명의 일부 화합물은, 구강 투여 후, 양호한 약동학(PK) 성질들을, 특히 양호한 전신 노출(곡선하 면적, AUC)을 나타내고, 따라서 양호한 생체내 효능을 야기할 것으로 예상된다.

[0023] 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은 양호한 약동학(PK) 성질들을 나타낸다. 상기 약동학 성질들은 전임상 동물종, 예를 들어 마우스, 래트, 햄스터, 개, 기니피그, 미니피그, 키노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이에서 측정할 수 있다. 화합물의 약동학 성질은, 예를 들어 다음 변수들로 서술할 수 있다: 평균 체류 시간(MRT), 소실 반감기($t_{1/2}$), 분포 용적(V_D), 곡선하 면적(AUC), 청소율(CL) 및 구강 투여 후 생체 이용률($F_{구강}$), 투여 후 최고 혈중 농도(C_{max}), C_{max} 도달 시간(T_{max}).

[0024] 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 문헌[참조: E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 32] 및 이의 참조문헌에 개시된 CYP 이소자임 억제에 대한 시험관내 검정에 상응하는 시토크롬 P450(CYP) 이소자임의 양호한, 즉 낮은 억제를 나타낸다. CYP 이소자임의 감소된 억제는, 하나의 약물이 공동 투여된 약물의 정상적인 대사 거동 또는 약동학적 거동을 방해하는 바람직하지 않은 약물-약물 상호작용의 감소된 위험으로 변환될 것으로 예상된다.

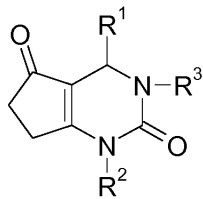
[0025] 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 양호한 낮은 시토크롬 P450(CYP) 유도 가능성을 나타낸다. CYP 유도는, 다중 투여 시, 약물 분자의 약동학에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 공동투여되는 약물과의 바람직하지 않은 약동학적 약물-약물 상호작용을 야기할 수 있다. CYP 유도는 유도 화합물(예를 들어, 자가 유도)의 감소된 노출, 또는 유도된 효소에 의해 대사되는 공동 투여되는 화합물의 감소된 노출을 야기할 수 있다. CYP 유도는, 약동학적(활성 대사물) 발현 및 독성학적(독성 대사물) 발현의 변화를 유발하는 약물 대사의 증가도 야기할 수 있다.

[0026] 문헌[참조: E. Kerns & L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 34] 및 이에 인용된 참조문헌에 개시된 바와 같이, 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 일부 화합물은, 패치 클램프 검정에서의 hERG 채널의 양호한, 즉 낮은 억제를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 본 발명의 화학식 1의 화합물 또는 이의 광학 및 기하 이성질체, 용매화물, 수화물 또는 염, 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 염:

[0028] [화학식 1]



[0029]

[0030] (상기 화학식 1에서,

[0031] R^1 은 CN으로 치환된, 그리고 제2 치환체 $R^{1.1}$ 로 치환된 페닐이고,

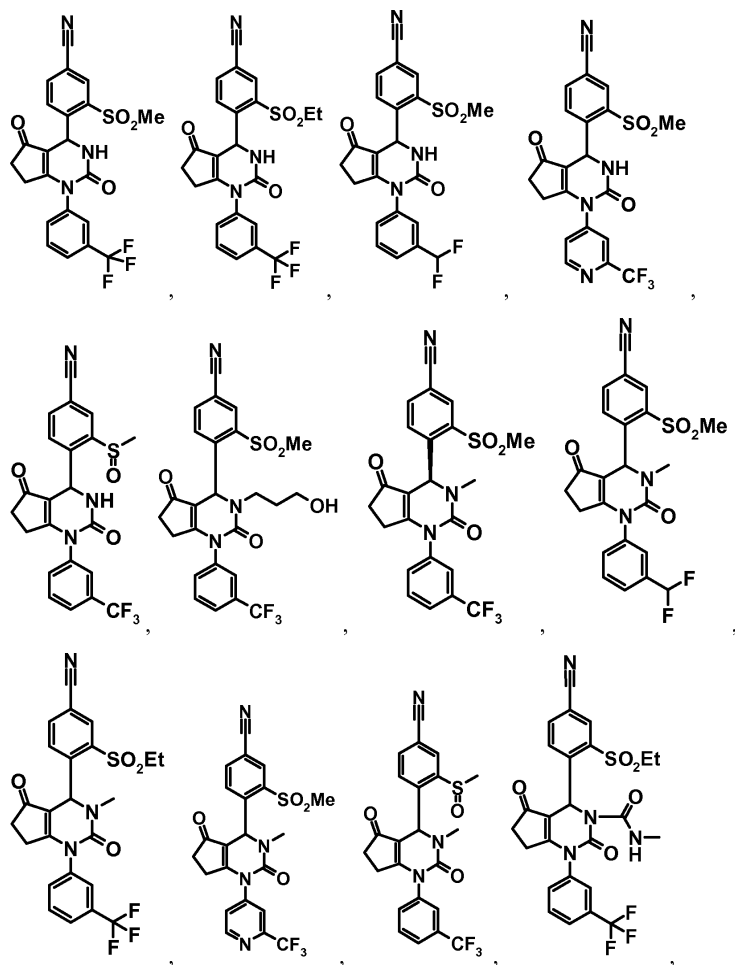
[0032] 여기서, $R^{1.1}$ 은 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 및 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}-\text{CH}_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며,

[0033] R^2 는 각각의 환이 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐 또는 피리딜이고,

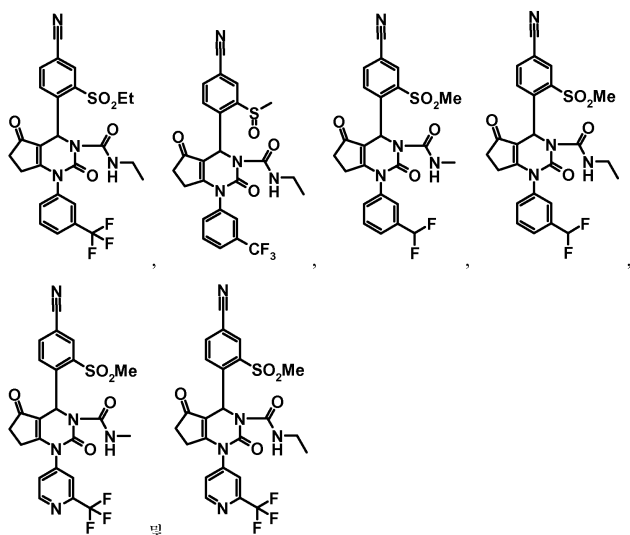
[0034] 여기서, $R^{2.1}$ 은 CF_3 , CHF_2 , Br 및 Cl로 구성된 그룹으로부터 선택되며,

[0035] R^3 은 H, CH_3 , $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 및 $-\text{CH}_2$ -옥세탄으로 구성된 그룹으로부터 선택된다)에 관한 것이고,

[0036] 단, 화학식 1의 화합물은 다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물은 아니다:



[0037]



[0038]

[0039]

사용된 용어 및 정의

[0040]

본원 명세서에서 특정하게 정의되지 않은 용어들은, 명세서 및 문맥을 고려하여 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 부여될 의미로 제공되어야만 한다. 하지만, 본원 명세서에서 사용되는 바와 같이, 다르게 특정되지 않는 한, 다음 용어들은 지시된 의미를 가지며, 이에 따른 관례가 고수된다.

[0041]

하기에 정의된 그룹, 라디칼, 또는 모이어티에서 탄소수는 종종 그룹에 앞서 특정되며, 예를 들어 C₁₋₆-알킬은 탄소수 1 내지 6을 갖는 알킬 그룹 또는 라디칼을 의미한다.

[0042]

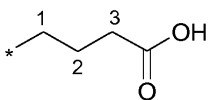
HO, H₂N, S(O), S(O)₂, NC(시아노), HOOC, F₃C 등과 같은 단일 그룹에서, 일반적으로 숙련가는 상기 그룹 자체의 자유 원자로부터 분자에 대한 라디칼 부착점(들)을 확인할 수 있다. 2개 이상의 하위 그룹을 포함하는 조합된 그룹에 대하여, 마지막에 명명된 하위 그룹이 라디칼 부착점이며, 예를 들어 치환체 "아릴-C₁₋₃-알킬-"은 C₁₋₃-알킬-그룹에 결합된 아릴 그룹을 의미하며, 상기 치환체의 후자가 상기 치환체가 부착되는 코어 또는 그룹에 결합된다.

[0043]

본 발명의 화합물이 화학명 및 화학식 형태로 묘사되고 어떤 불일치가 있는 경우, 화학식이 우선한다. 정의된 코어 분자에 연결되는 결합을 나타내기 위해 하위-화학식에 별표가 사용될 수 있다.

[0044]

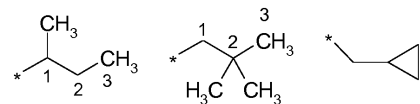
예를 들어, 용어 "3-카복시프로필-그룹"은 다음 치환체를 나타낸다:



[0045]

[0046]

여기서, 카복시 그룹은 프로필 그룹의 3번째 탄소 원자에 부착된다. 용어 "1-메틸프로필-", "2,2-디메틸프로필-" 또는 "사이클로프로필메틸-" 그룹은 다음 그룹들을 나타낸다:



[0047]

[0048]

정의된 코어 분자에 연결되는 결합을 나타내기 위해 하위-화학식에 별표가 사용될 수 있다.

[0049]

다수의 다음 용어들이 화학식 또는 그룹의 정의에서 반복적으로 사용될 수 있으며, 각각의 경우, 서로 독립적으로 상기 제공된 의미들 중의 하나를 갖는다.

[0050]

본원 명세서에서 사용된 용어 "치환된"은, 지정된 원자의 통상의 원자가가 초과되지 않는 경우, 그리고 치환이 안정한 화합물을 야기하는 경우, 지정된 원자에서의 어느 1개 이상의 수소가, 나타낸 그룹으로부터 선택된 것으로 대체되는 것을 의미한다.

[0051]

본원 명세서에서 사용된 표현 "예방(prevention, prophylaxis)", "예방적 치료(prophylactic treatment 또는

preventive treatment)"는 동의어로, 그리고 특히 상기 병태 또는 상응하는 병력에 대하여 증가된 위험을 갖는 환자, 예를 들어 대사 장애, 예를 들어 당뇨 또는 비만 또는 본원 명세서에서 언급된 또 다른 장애의 증가된 발현 위험을 갖는 환자에서, 본원 명세서에서 상기 언급된 병태를 발현시킬 위험을 감소시키는 의미로 이해되어야 한다. 따라서, 본원 명세서에서 사용된 표현 "질환의 예방"은 질환의 임상적 개시 전에 질환의 발현 위험에 처한 개인의 관리 또는 치료를 의미한다. 상기 예방의 목적은 질환, 병태 또는 장애의 발현과 싸우는 것이며, 증상 또는 합병증의 개시를 예방하거나 지연시키기 위한 활성 화합물, 그리고 관련된 질환, 병태 또는 장애의 발현을 예방하거나 지연시키기 위한 활성 화합물의 처방을 포함한다. 상기 예방적 치료의 성공은, 예방적 치료를 하지 않은 환자 모집단에 대한 이러한 병태의 위험에 처한 환자 모집단 내에서의 상기 병태의 감소된 발병률에 의해 통계적으로 반영된다.

[0052] 표현 "치료(treatment 또는 therapy)"는, 특정한 징조의 징후를 경감시키기 위한 증상 치료, 또는 병태를 반전시키기 위한 또는 부분적으로 반전시키기 위한 또는 징조의 진행을 가능한 한 늦게 지연시키기 위한 원인 치료를 포함하여, 급성 또는 만성 형태의 발현된, 이미 발현된 하나 이상의 상기 질환을 갖는 환자의 병태 및 중증도에 따른 치료학적 치료를 의미한다. 따라서, 본원 명세서에서 사용된 표현 "질환의 치료"는 발현된 질환, 병태 또는 장애를 갖는 환자의 관리 또는 치료를 의미한다. 치료의 목적은 상기 질환, 병태 또는 장애와 싸우는 것이다. 치료는 상기 질환, 병태 또는 장애를 제거하거나 조절하기 위한, 그리고 상기 질환, 병태 또는 장애와 관련된 증상 또는 합병증을 완화시키기 위한 활성 화합물의 투여를 포함한다.

[0053] 특정하게 지시되지 않는 한, 본원 명세서 및 청구된 청구범위를 통틀어, 제공된 화학적 구조식 또는 화학명은, 이들의 토토머 및 모든 입체, 광학 및 기하 이성질체(예를 들어 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, E/Z 이성질체 등...) 및 라세미체, 및 상이한 비율의 개별 거울상 이성질체 혼합물, 부분 입체 이성질체 혼합물, 또는 이성질체 및 거울상 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 염 및 이의 용매화물, 예를 들어 유리 화합물의 용매화물 또는 상기 화합물의 염의 용매화물을 포함하는 수화물이 존재하는 상기 언급한 형태의 임의의 혼합물을 포괄해야만 한다.

[0054] 특정한 이성질체가 특정하게 지시되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 이성질체 형태(특히, 모든 입체 이성질체 형태, 예를 들어 모든 키랄 이성질체, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 라세미 형태, 모든 토토머 이성질체 및 모든 기하 이성질체 형태)는 본 발명에 포함되는 것이 의도된다. 분명하게는, 약리적으로 보다 효력 있고/있거나 보다 효험이 있는 이성질체가 바람직하다.

[0055] 본 발명의 화합물이 하나 이상의 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하며, 따라서 순수한 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 둘 다의 라세미 또는 비라세미 혼합물로 분리될 수 있음이 이해될 것이다. 본 발명의 일부 화합물이 하나 이상의 입체 중심(stereogenic center), 즉 하나 이상의 비대칭적으로 치환된 탄소 또는 황 원자를 함유하며, 따라서, 광학적으로 활성이거나 라세미 형태인, 순수한 부분 입체 이성질체 또는 부분 입체 이성질체 혼합물로 분리될 수 있음이 이해될 것이다.

[0056] 본 발명은 모든 가능한 입체 이성질체, 특히, 예를 들어 실질적으로 순수한 형태의, 풍부한 형태의 (예를 들어, 실질적으로 임의의 또는 모든 다른 원치않는 거울상 이성질체 및/또는 부분 입체 이성질체를 포함하지 않는) 및/또는 라세미 형태를 포함하는 임의의 혼합 비율의, 본원 명세서에 언급된 부분 입체 이성질체 및 거울상 이성질체, 및 이들의 염을 고려한다.

[0057] 일반적으로, 실질적으로 순수한 입체 이성질체는 당업자에게 공지된 합성 원리에 따라, 예를 들어 상응하는 혼합물을 분리함으로써, 입체 화학적으로 순수한 출발 물질을 사용함으로써 및/또는 입체 선택적 합성에 의해 수득할 수 있다. 예를 들어 라세미 형태의 분할에 의해, 또는 예를 들어 광학적 활성 출발 물질로부터 출발하는 합성에 의해 및/또는 키랄 제제를 사용함으로써 광학적 활성 형태를 제조하는 방법이 당해 기술 분야에 공지되어 있다.

[0058] 본 발명의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물 또는 중간체는, 비대칭적 합성, 예를 들어 공지된 방법에 의해 (예를 들어 크로마토그래피 분리 또는 결정화) 및/또는 키랄 제제, 예를 들어 키랄 출발 물질, 키랄 촉매 또는 키랄 보조물을 사용하여 분리할 수 있는 적합한 부분 입체 이성질체 화합물 또는 중간체의 제조 및 후속적인 분리를 통하여 제조할 수 있다.

[0059] 또한, 예를 들어 키랄 고정상에 대한 상응하는 라세미 혼합물의 크로마토그래피 분리에 의해; 또는 적합한 용해제를 사용하는 라세미 혼합물의 분할에 의해, 예를 들어 라세미 화합물과 광학적으로 활성인 산 또는 염기와의 부분 입체 이성질체 염 형성, 후속적인 염의 분할 및 상기 염으로부터 목적하는 화합물의 방출에 의해; 또는 상

응하는 라세미 화합물과 광학적으로 활성인 키랄 보조제의 유도체화, 후속적인 부분 입체 이성질체 분리 및 키랄 보조 그룹의 제거에 의해; 또는 (예를 들어 효소 분할에 의한) 라세미체의 반응 속도론적 분할에 의해; 적합한 조건하에서의 거울상 이성질 형태 결정 복합체로부터의 거울상 이성질 선택적 결정화에 의해; 또는 광학적으로 활성인 키랄 보조물의 존재하에 적합한 용매로부터의 (분별) 결정화에 의해, 상응하는 라세미 혼합물로부터 거울상 이성질적으로 순수한 화합물의 제조 방법이 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지되어 있다.

[0060] 일반적으로 용어 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

[0061] 본원 명세서에서 사용된 용어 "전구 약물"은 (i) 대사 과정 후에 체내에서 사용 가능한 형태 또는 활성 형태로 전환시키는 효과를 발휘하는 비활성 형태의 약물, 또는 (ii) 그 자신은 활성이 아니지만(비활성 전구체인 것), 약리적으로 활성인 대사물을 발생시키는 물질을 나타낸다.

[0062] 용어 "전구 약물" 또는 "전구 약물 유도체"는, 이의 약리적 효과(들)를 나타내기 전에 적어도 일부 생체 내 변환을 겪는 모화합물(parent compound) 또는 활성 약물 물질의 공유 결합된 유도체, 담체 또는 전구체를 의미한다. 이러한 전구 약물은 대사적으로 절단 가능하거나 또는 전환 가능한 그룹을 가지며, 예를 들어 혈액에서의 가수분해에 의해 또는 티오에테르 그룹의 경우와 같이 산화를 통한 활성화에 의해 생체내에서 신속하게 변형되어 모화합물을 수득한다. 대부분의 일반적인 전구 약물은 모화합물의 에스테르 및 아민 유사체를 포함한다. 전구 약물은, 개선된 화학적 안정성, 개선된 환자 수용성 및 순응성, 개선된 생체 이용률, 연장된 작용 기간, 개선된 기관 선택성, 개선된 제형(예를 들어, 상승된 수용해성), 및/또는 감소된 부작용(예를 들어, 독성)을 목적으로 제형화된다. 일반적으로, 전구 약물 그 자체는 약한 생물학적 활성을 갖거나 생물학적 활성이 없으며, 보통의 조건하에서는 안정적이다. 전구 약물은 당해 기술 분야에 공지된 방법, 예를 들어 문헌[참조: A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularly Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder *et al.* (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularly pp. 309-396, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularly Vol. 1 and pp. 172-178 and pp. 949-982, Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987]에 개시된 방법을 사용하여 모화합물로부터 손쉽게 제조될 수 있으며, 상기 문헌 각각은 이들의 전문이 참조에 의해 본원 명세서에 포함된다.

[0063] 본원 명세서에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 전구 약물"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내인, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하위 동물의 조직과 접촉하는 용도에 적합한, 타당한 이익/위험 비율에 적합한, 그리고 이들의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 전구 약물, 및 가능한 경우 쓰비터 이온 형태를 의미한다.

[0064] 구 "약제학적으로 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내인, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하는 용도에 적합한, 그리고 타당한 이익/위험 비율에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 나타내기 위해 본원 명세서에서 사용된다.

[0065] 본원 명세서에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 염"은, 이의 산성 염 또는 염기성 염의 제조에 의해 모화합물이 개질된, 본원 명세서에 개시된 화합물의 유도체를 나타낸다.

[0066] 약제학적으로 허용되는 염의 예는 염기성 잔류물, 예를 들어 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔류물, 예를 들어 카복실산의 알칼리성 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 이러한 염은 암모니아, L-아르기닌, 베타인, 베타타민, 벤자틴, 수산화 칼슘, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민 (2,2'-이미노비스(에탄올)), 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 2-아미노에탄올, 에틸렌디아민, N-에틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리신, 수산화 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 수산화 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 수산화 나트륨, 트리에탄올아민(2,2',2"-니트릴로트리스-(에탄올)), 트로메타민, 수산화 아연, 아세트산, 2,2-디클로로-아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 2,5-디하이드록시벤조산, 4-아세트아미도-벤조산, (+)-캄포르산, (+)-캄포르-10-설폰산, 탄산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 데칸산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시-에탄-설폰산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, D-글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리신, 글리콜산, 핵산산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이소부티르산, DL-락트산, 락토바이오산, 라우르산, 리신, 말레산, (-)-L-말산, 말론산,

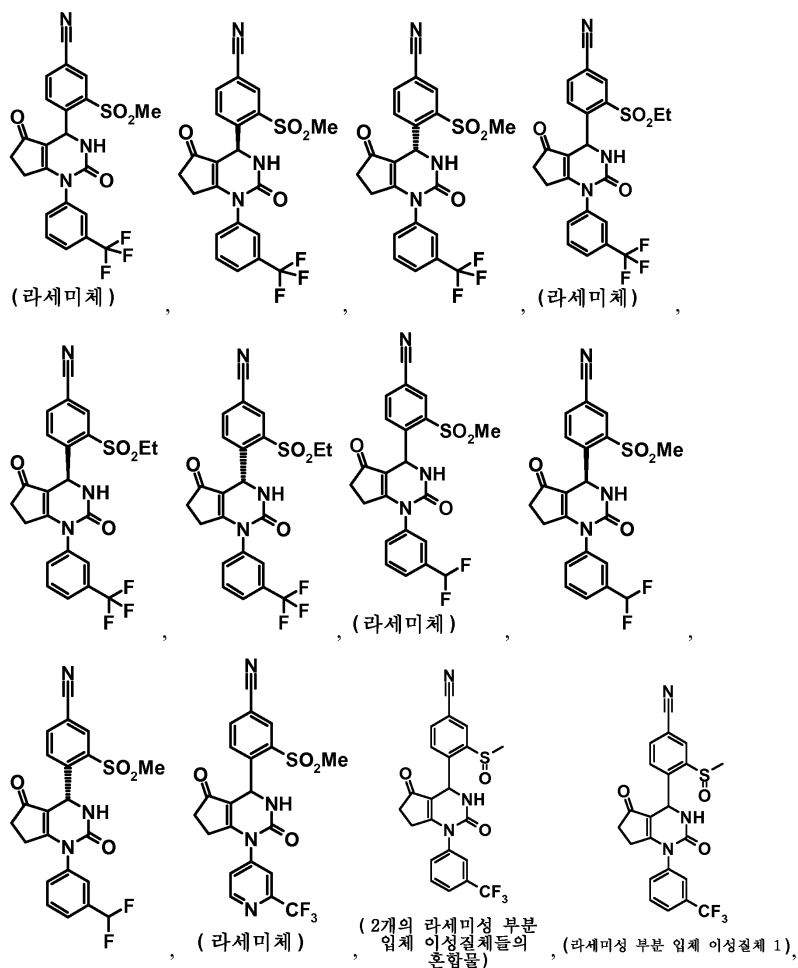
DL-만델산, 메탄설폰산, 갈락타르산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 옥탄산, 올레인산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산(엠폰산), 인산, 프로피온산, (-)-L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세박산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산 및 운데실렌산으로부터의 염을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등의 금속으로부터의 양이온을 포함하여 형성될 수 있다(문헌 [Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19]도 참조).

[0067] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성할 수 있다. 일반적으로 이러한 염들은, 수중에서 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세트니트릴과 같은 유기 희석제 또는 이들의 혼합물 중에서, 이러한 화합물의 유리 산 또는 염기 형태와 충분한 양의 적합한 염기 또는 산의 반응에 의해 제조할 수 있다.

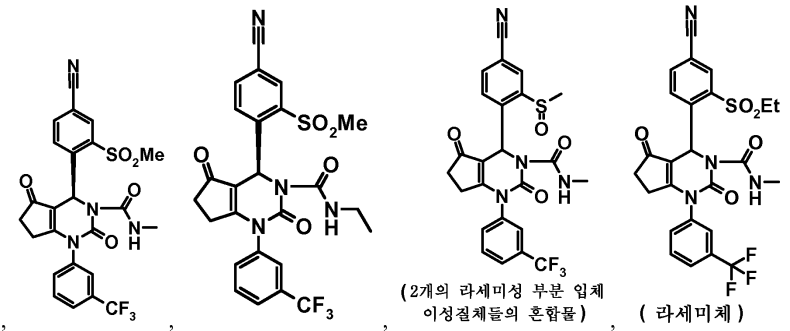
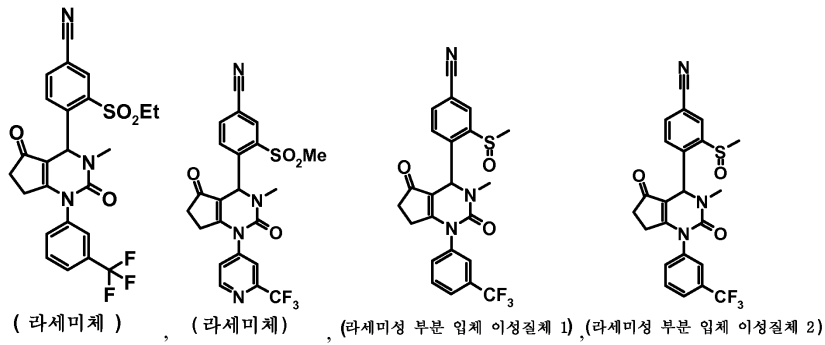
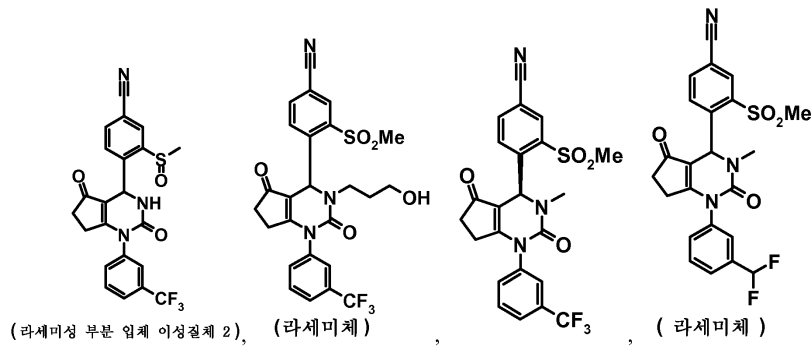
[0068] 예를 들어 상기 언급된 것들 이외의 다른 산의 염은 본 발명의 화합물(예를 들어 트리플루오로 아세트산염)의 정제 또는 단리에 유용하며, 또한 본 발명의 일부를 포함한다.

[0069] (포화되거나 불포화된) "알킬", "알킬렌" 또는 "사이클로알킬" 그룹에 추가된 용어 "할로"는, 하나 이상의 수소 원자가 불소, 염소 또는 브롬, 바람직하게는 불소 및 염소로부터 선택되는 할로젠 원자, 특히 바람직하게는 불소로 대체된 알킬 또는 사이클로알킬 그룹이다. 예는 다음을 포함한다: H_2FC- , HF_2C- , F_3C- .

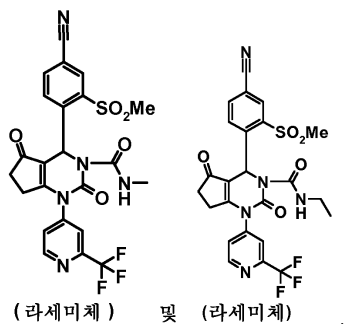
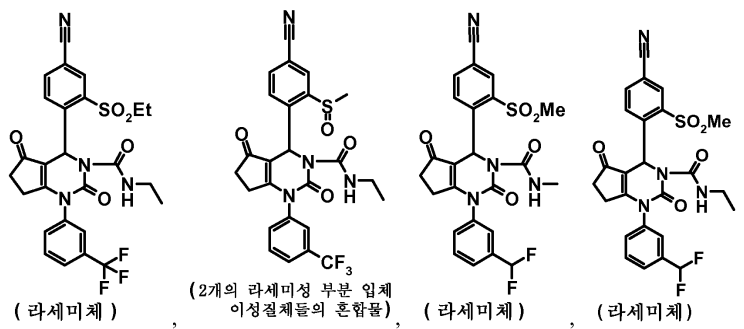
[0070] 화학식 1의 화합물이 상기 언급된 그룹으로부터 선택되는 화합물이 아니라는 상기 언급된 단서 조항은, 특히, 화학식 1의 화합물이 유럽 특허 출원 제13154256.5호에 개시된 다음 그룹으로부터 선택되는 화합물이 아니라는 것을 의미한다:



[0071]



[0072]



[0073]

[0074]

양태들

[0075]

상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며,

[0076] 상기 화학식 1에서,

[0077] R^1 은 CN으로 치환된, 그리고 제2 치환체 $R^{1.1}$ 로 치환된 페닐이고,

[0078] 여기서, $R^{1.1}$ 은 $-CH_2OH$, $-SO_2-CH_2CH_3$, $-SO_2-CH_2CH_2-OH$, $-SO_2-CH_2CH_2CH_2-OH$, $-SO-CH_2CH_3$, 및 $-SO-CH_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며,

[0079] R^2 는 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐이고,

[0080] 여기서, $R^{2.1}$ 은 CF_3 및 CHF_2 로 구성된 그룹으로부터 선택되며,

[0081] R^3 은 H 및 CH_3 로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

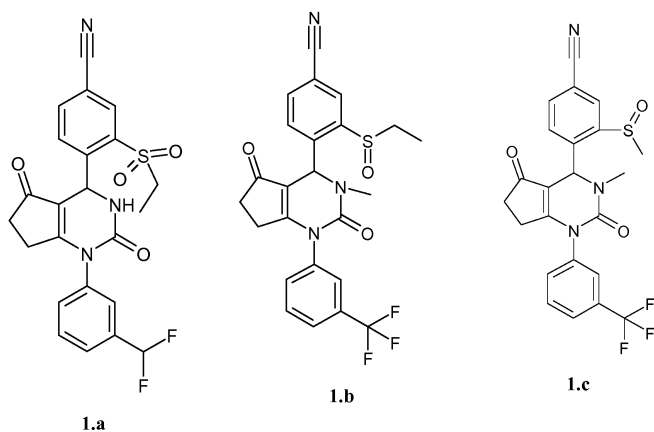
[0082] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며,

[0083] 상기 화학식 1에서,

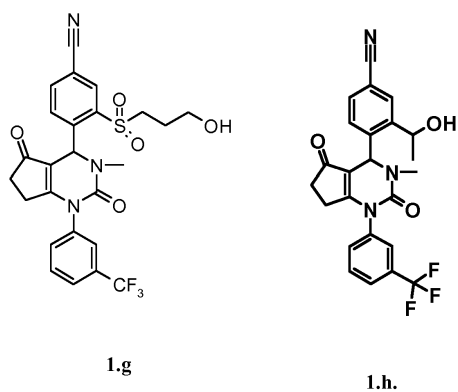
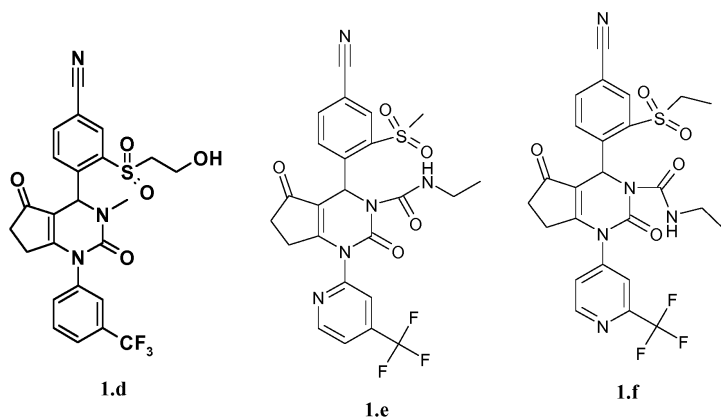
[0084] R^1 은 CN으로 치환된, 그리고 제2 치환체 $R^{1.1}$ 로 치환된 페닐이고,

[0085] 여기서, $R^{1.1}$ 은 $-CH_2OH$ 이다.

[0086] 화합물 1.a 내지 1.h로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현된다.



[0087]



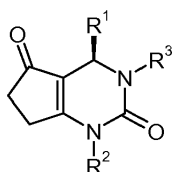
[0088]

[0089]

상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서 화학식 1의 입체 배치 (configuration)는 화학식 1'이다.

[0090]

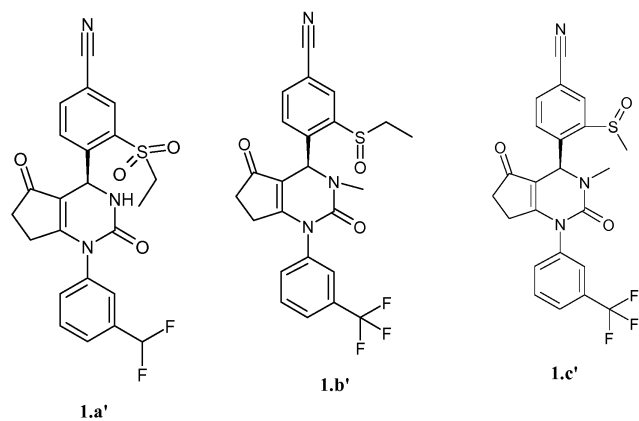
[화학식 1']



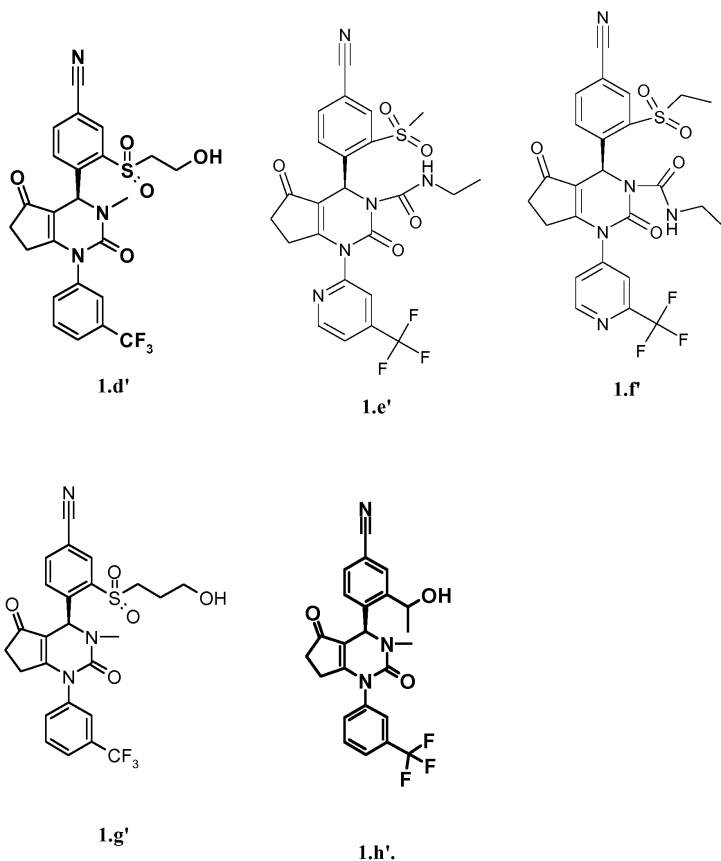
[0091]

[0092]

화합물 1.a' 내지 1.h'로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 상기 화학식 1'의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현된다.



[0093]



[0094]

[0095]

[0096]

[0097]

[0098]

[0099]

[0100]

[0101]

[0102]

[0103]

[0104]

[0105]

[0106]

상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, $R^{1.1}$ 은 $R^{1.1.a}$ 이고,
 $R^{1.1.a}$ 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-SO_2-CH_2CH_3$, $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-CH_2CH_2-OCH_3$, $-SO_2-CH_2CH_2-OH$, $-SO_2-CH_2CH_2CH_2-OH$, $-SO-CH_2CH_3$ 및 $-SO-CH_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, $R^{1.1}$ 은 $R^{1.1.b}$ 이고,
 $R^{1.1.b}$ 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-SO_2-CH_2CH_2CH_2-OH$, $-SO_2-CH_2CH_2-OH$, $-SO_2-CH_2CH_3$, $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-CH_2CH_2-OCH_3$, $-SO-CH_2CH_3$ 및 $-SO-CH_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, $R^{1.1}$ 은 $R^{1.1.b}$ 이고,
 $R^{1.1.b}$ 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-SO_2-CH_2CH_2CH_2-OH$, $-SO_2-CH_2CH_3$, $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-CH_2CH_2-OCH_3$, $-SO-CH_2CH_3$ 및 $-SO-CH_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, $R^{1.1}$ 은 $R^{1.1.c}$ 이고,
 $R^{1.1.c}$ 는 $-CH_2OH$, $-SO_2-CH_2CH_2CH_2-OH$, $-SO_2-CH_2CH_2-OH$, $-SO_2-CH_2CH_3$, $-SO-CH_2CH_3$ 및 $-SO-CH_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, $R^{1.1}$ 은 $R^{1.1.c}$ 이고,
 $R^{1.1.c}$ 는 $-CH_2OH$, $-SO_2-CH_2CH_2CH_2-OH$, $-SO_2-CH_2CH_3$, $-SO-CH_2CH_3$ 및 $-SO-CH_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, R^2 는 $R^{2.a}$ 이고,
 $R^{2.a}$ 는 각각의 환이 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐 또는 피리딜이고,

- [0107] $R^{2.1}$ 은 CF_3 , CHF_2 , Br 및 Cl로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
- [0108] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, R^2 는 $R^{2.b}$ 이고,
- [0109] $R^{2.b}$ 는 $R^{2.1}$ 로 치환된 페닐이고,
- [0110] $R^{2.1}$ 은 CF_3 및 CHF_2 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
- [0111] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, R^2 는 $R^{2.c}$ 이고,
- [0112] $R^{2.c}$ 는 $R^{2.1}$ 로 치환된 피리딜이고,
- [0113] $R^{2.1}$ 은 CF_3 및 CHF_2 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
- [0114] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, $R^{2.1}$ 은 CF_3 이다.
- [0115] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, $R^{2.1}$ 은 CHF_2 이다.
- [0116] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, R^3 은 $R^{3.a}$ 이고,
- [0117] $R^{3.a}$ 는 H, CH_3 , $-CO-NH-CH_3$, $-CO-NH-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2-OH$, 및 $-CH_2CH_2CH_2-OH$ 및 $-CH_2$ -옥세탄으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
- [0118] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, R^3 은 $R^{3.b}$ 이고,
- [0119] $R^{3.b}$ 는 H, CH_3 , $-CO-NH-CH_3$, $-CO-NH-CH_2CH_3$, 및 $-CH_2CH_2CH_2-OH$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
- [0120] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 여기서, R^3 은 $R^{3.c}$ 이고,
- [0121] $R^{3.c}$ 는 H 및 CH_3 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
- [0122] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 상기 화합물은 실시예 A.1A, 실시예 A.2, 실시예 A.3, 실시예 B.1.2B, 실시예 B.1.3A, 실시예 C.1B, 실시예 C.2A, 실시예 C.5.1, 실시예 C.5.2, 실시예 D.1A, 실시예 D.3B, 실시예 D.4.1A, 실시예 D.4.4, 실시예 D.4.5 및 실시예 D.5A로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
- [0123] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 상기 화합물은 실시예 A.2, 실시예 A.3, 실시예 B.1.2B, 실시예 B.1.3A, 실시예 C.1B, 실시예 C.2A, 실시예 C.5.1, 실시예 C.5.2, 실시예 D.1A, 실시예 D.3B, 실시예 D.4.1A, 실시예 D.4.4, 실시예 D.4.5 및 실시예 D.5A로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
- [0124] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 상기 화합물은 실시예 A.1A, 실시예 A.3, 실시예 B.1.2B, 실시예 B.1.3A, 실시예 C.1B, 실시예 C.2A, 실시예 C.5.1, 실시예 C.5.2, 실시예 D.4.1A, 실시예 D.4.5 및 실시예 D.5A로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
- [0125] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 구현되며, 상기 화합물은 실시예 A.3, 실시예 B.1.2B, 실시예 B.1.3A, 실시예 C.1B, 실시예 C.2A, 실시예 C.5.1, 실시예 C.5.2, 실시예 D.4.1A, 실시예 D.4.5 및 실시예 D.5A로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.
- [0126] R^1 , $R^{1.1}$, $R^{1.1.a}$, $R^{1.1.b}$, $R^{1.1.c}$, R^2 , $R^{2.a}$, $R^{2.b}$, $R^{2.c}$, $R^{2.1}$, R^3 , $R^{3.a}$, $R^{3.b}$ 및 $R^{3.c}$ 의 임의의, 그리고 서로의 정의는 서로 조합될 수 있다.
- [0127] 본 발명의 또 다른 양태는 약으로 사용하기 위한 상기 화학식 1의 화합물이다.
- [0128] 본 발명의 추가적인 양태는 천식 및 알레르기 질환, 위장관 염증 질환, 사구체신염, 호산구 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 병원성 미생물에 의한 감염 및 류마티스 관절염을 치료하기 위한 약으로 사용하기 위한 상기 화학식 1

의 화합물이다.

[0129] 본 발명의 추가적인 양태는 호중구 질환, 낭성섬유증(CF), 비낭성섬유증, 특발폐섬유증, 기관지 확장증, ANCA-관련 혈관염, 폐암, 비낭성섬유 기관지 확장증, 폐기종, 만성 기관지염, 급성 폐 손상(ALI), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 폐 고혈압, 폐동맥 고혈압(PAH) 및 알파-1-항트립신 결핍(AATD) 치료용 의약으로 사용하기 위한 상기 화학식 1의 화합물이다.

[0130] 본 발명의 추가적인 양태는 비만 및 관련 염증, 인슐린 내성, 당뇨, 지방간 및 간 지방증 치료용 의약으로 사용하기 위한 상기 화학식 1의 화합물이다.

[0131] 본 발명의 추가적인 양태는 외상성 뇌손상, 복부 대동맥류 및 이식편대숙주 질환(GvHD) 치료용 의약으로 사용하기 위한 상기 화학식 1의 화합물이다.

[0132] 본 발명의 추가적인 양태는 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 활성인 염 중 하나 이상을 함유하는 약제학적 조성물이다.

[0133] 본 발명의 추가적인 양태는 호중구 엘라스타제 억제제가 치료학적 이점을 갖는 질병의 치료 또는 예방 방법이며, 여기서 상기 방법은 상기 화학식 1의 화합물의 유효량을 이의 투여를 필요로 하는 환자에게 치료학적으로 또는 예방적으로 투여함을 포함한다.

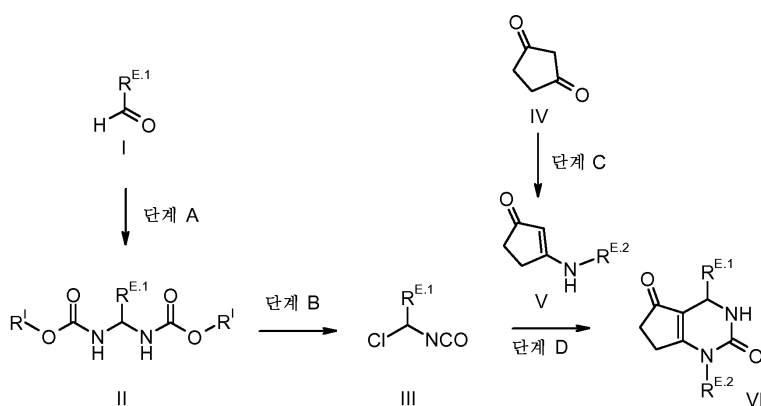
[0134] 본 발명의 추가적인 양태는, 상기 화학식 1의 화합물에 추가적으로, 베타미메틱, 항콜린제, 코르티코스테로이드, PDE4-억제제, LTD4-길항제, EGFR-억제제, 카텝신 C 억제제, CRTH2 억제제, 5-LO-억제제, 히스타민 수용체 길항제 및 SYK-억제제 뿐만 아니라, 2개 또는 3개의 활성 물질들의 조합으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 활성인 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0135] **제조**

[0136] 본 발명에 따른 화합물 및 이들의 중간체는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된, 그리고 유기 합성 문헌에 개시된 합성 방법을 사용하여 수득될 수 있다. 바람직하게는, 상기 화합물들은 본원 명세서에서 이후 보다 충분히 설명되는 제조 방법, 특히 실험 부분에서 개시되는 제조 방법과 유사한 방법으로 수득된다. 일부 경우에서, 반응 단계를 실시하는 순서는 다양할 수 있다. 당해 기술 분야의 숙련가에게는 공지됐지만, 본원 명세서에는 상세히 개시되지 않는 반응 방법의 변형이 사용될 수도 있다. 본 발명에 따른 화합물의 일반적인 제조 과정은 다음의 도식을 연구하는 당해 기술 분야의 숙련가에게 자명할 것이다. 출발 물질은 상업적으로 입수 가능한 것이거나, 문헌 또는 본원 명세서에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있거나, 유사하거나 비슷한 방식으로 제조될 수 있다. 출발 물질 또는 중간체의 임의의 작용 그룹이 통상적인 보호 그룹을 사용하여 보호될 수 있다. 이러한 보호 그룹은 반응 순서 내의 적합한 단계에서 당해 기술 분야의 숙련가에게 친숙한 방법을 사용하여 다시 계열될 수 있다.

[0137] 본 발명의 화합물 VI은 도식 1에 도시된 합성 경로를 통하여 접근 가능하며, R^1 , $R^{E.1}$, $R^{E.2}$ 는 본원 명세서에서 이전 및 이후에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0138] 도식 1



[0139]

[0140] 중간체 II(단계 A, 중간체 I → 중간체 II)는 문헌[참조: Vovk et al. (*Synlett* 2006, 3, 375-378)] 또는 PL2004/369318에 개시된 바와 같이, 용매를 포함하지 않고 용융된 상태 또는 적합한 용매, 예를 들어 벤젠, 톨

루엔, 아세트니트릴, 디에틸 에테르, 클로로포름, 아세트산 무수물 또는 이들의 혼합물 중에서, 강한 브뢴스테드 또는 루이스 산, 예를 들어 황산, 염산, *p*-톨루엔설폰산, Amberlyst 15, 테트라플루오로붕산, 트리플루오로아세트산 또는 삼불화 붕소의 존재하에, 지방족 또는 방향족 알데하이드 I을 카바메이트, 예를 들어 메틸 카바메이트, 에틸 카바메이트(우레탄) 또는 벤질 카바메이트와 함께 가열함으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 24시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 실온 내지 160℃, 또는 용매의 비점 각각이다. 바람직하게는, 상기 반응은 140 내지 160℃에서 임의의 추가적인 용매를 포함하지 않고, 반응물로서의 용융된 에틸 카바메이트 및 촉매량의 농축된 황산을 사용하여 완료된다.

[0141] 염소화(단계 B, 중간체 II → 중간체 III)은 문헌[참조: Vovk et al. (*Synlett* **2006**, 3, 375-378) 및 Sinitisa et al. (*J. Org. Chem. USSR* **1978**, 14, 1107)]에 개시된 바와 같이, 유기 용매, 예를 들어 벤젠 또는 톨루엔 중에서 중간체 II와 함께 염소화제, 예를 들어 오염화 인, 염화 포스포릴 또는 염화 설퍼릴을 가열함으로써 완료할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 24시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 50 내지 150℃이다.

[0142] 다르게는, 중간체 III을 문헌[참조: Jochims et al. (*Chem. Ber.* **1982**, 115, 860-870)]에 개시된 바와 같이, 예를 들어 브롬화제, 예를 들어 *N*-브로모숙신이미드를 사용하는 지방족 이소시아네이트, 예를 들어 벤질 이소시아네이트의 α-할로겐화에 의해 제조할 수 있다. 이소시아네이트는 US6207665 및 문헌[참조: Charalambides et al. (*Synth. Commun.* **2007**, 37, 1037-1044)]에 개시된 바와 같이 아민 전구체와 포스겐의 반응에 의해 합성할 수 있다.

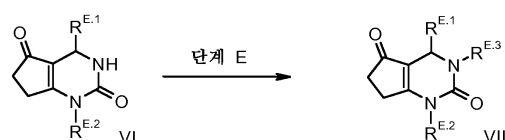
[0143] 중간체 V(단계 C, 중간체 IV → 중간체 V)는 문헌[참조: Chen et al. (*Synth. Commun.* **2010**, 40, 2506-2510) 및 Tietcheu et al. (*J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 965-973)]에 개시된 바와 같이, 임의로 용매, 예를 들어 물, 아세트산, 아세트니트릴, 벤젠, 톨루엔 중에서, 촉매, 예를 들어 이테르븀 트리플레이트[Yb(OTf)₃] 또는 산, 예를 들어 염산, 아세트산 또는 *p*-톨루엔설폰산의 존재하에, 사이클로펜탄-1,3-디온(IV)과 지방족 아민 또는 방향족 아민의 반응에 의해 제조할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 24시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 실온 내지 120℃, 가장 바람직하게는 실온이다.

[0144] 다르게는, 중간체 V는 문헌[참조: Scott et al. (*J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1947-1955)]에 개시된 바와 같이, 물의 공비 제거를 포함하는 적합한 용매, 예를 들어 벤젠 또는 톨루엔에서의 환류하에 1,3-디카보닐 화합물과 지방족 아민 또는 방향족 아민의 직접 축합에 의해 제조할 수 있다. 다르게는, 중간체 V는 문헌[참조: Mariano et al. (*J. Org. Chem.* **1984**, 49, 220-228)]에 개시된 바와 같이, 지방족 또는 방향족 아민과 사이클로펜탄-1,3-디온으로부터 제조된 3-클로로-2-사이클로펜텐-1-온의 반응에 의해 제조할 수 있다.

[0145] 본 발명에 따른 화합물(단계 D, 중간체 III → 중간체 IV)은 문헌[참조: Vovk et al. (*Synlett* **2006**, 3, 375-378), Vovk et al. (*Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 709-715) 및 Kushnir et al. (*Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1727-1732)]에 개시된 바와 같이, 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄, 클로로포름, 벤젠 또는 톨루엔 중에서 중간체 III과 중간체 V의 반응에 의해 제조할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 24시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 0 내지 100℃이다.

[0146] 본 발명에 따른 화합물 VII은 도식 2에 도시된 합성 경로를 통하여 접근 가능하며, R^{E.1}, R^{E.2}, R^{E.3}은 본원 명세서에서 이전 및 이후에 정의된 의미를 갖는다.

[0147] 도식 2



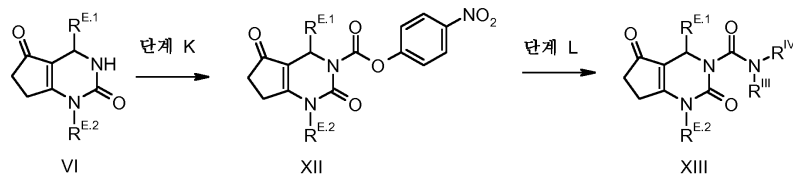
[0148]

[0149] 본 발명의 화합물 VII(단계 E, 본 발명의 화합물 VI → 본 발명의 화합물 VII, R^{E.3}=알킬 또는 치환된 알킬)은 W004024700에 개시된 바와 같이, 유기 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란, *N,N*-디메틸포름아미드, 아세트니트릴, 1,4-디옥산, 디클로로메탄 또는 톨루엔 중에서 적합한 염기, 예를 들어 수소화 나트륨, 수산화 나트륨, 탄산 세슘, 리튬 디이소프로필아미드, 칼륨 헥사메틸디실라자이드, 리튬 헥사메틸디실라자이드, 유기 리튬 시약, 예를 들어 3급-부틸리튬 또는 그리냐르 시약, 예를 들어 이소프로필마그네슘클로라이드의 존재하에, 본 발명의 화합물 VI과 알킬화제, 예를 들어 디알킬 설페이트, 예를 들어 디메틸 설페이트, 알킬 할라이드, 예를 들어 메틸 요오다이드 또는 알킬 설폰레이트, 예를 들어 벤질 토실레이트의 반응에 의해 제조할 수 있다. 상기 반응

은 1 내지 72시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 0 내지 100℃이다.

[0150] 본 발명에 따른 화합물 XIII은 도식 3에 도시된 합성 경로를 통하여 접근 가능하며, R^{III} , R^{IV} , $R^{E.1}$, $R^{E.2}$ 는 본원 명세서에서 이전 및 이후에 정의된 의미를 갖는다.

[0151] 도식 3



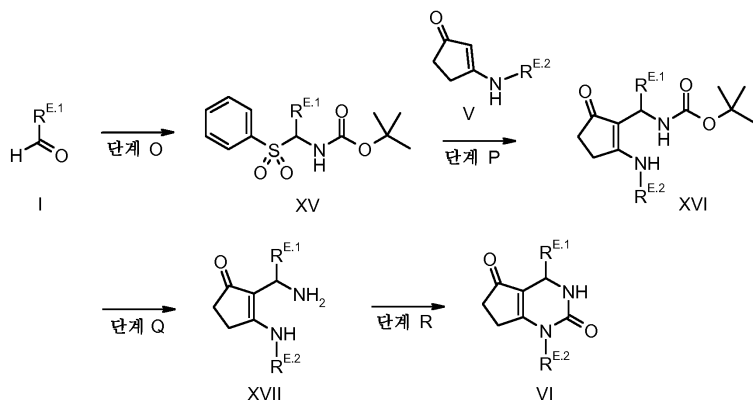
[0152]

[0153] 4-니트로페닐 카바메이트 중간체 VII(단계 K, 본 발명의 화합물 VI → 중간체 VII)은 W009080199에 개시된 바와 같이, 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 아세트니트릴 또는 *N,N*-디메틸포름아미드 중에서 염기, 예를 들어 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민 또는 *N*-메틸모르폴린의 존재하에, 임의로 촉매, 예를 들어 4-디메틸아미노피리딘의 존재하에, 본 발명의 화합물 VI와 4-니트로페닐 클로로포르메이트의 반응에 의해 제조할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 24시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 0 내지 50℃, 가장 바람직하게는 실온이다.

[0154] 본 발명의 화합물 VIII(단계 L, 4-니트로페닐 카바메이트 중간체 VII → 본 발명의 화합물 VIII)은 W009080199에 개시된 바와 같이, 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 톨루엔 또는 *N,N*-디메틸포름아미드 중에서 중간체 VII과 아민 $R^{III}R^{IV}NH_2$ 또는 $R^{III}R^{IV}NH$ 의 반응에 의해 제조할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 72시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 0 내지 50℃, 가장 바람직하게는 실온이다.

[0155] 도식 1에 도시된 합성 경로에 더하여, 본 발명의 화합물 VI은 도식 4에 도시된 합성 경로를 사용해서도 접근 가능하며, $R^{E.1}$, $R^{E.2}$ 는 본원 명세서에서 이전 및 이후에 정의된 의미를 갖는다.

[0156] 도식 4



[0157]

[0158] 중간체 XV(단계 O, 중간체 I → 중간체 XV)는 문헌[참조: Best et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18193-18196) 또는 Yang et al. (*Org. Synth.* **2009**, *86*, 11-17)]에 개시된 바와 같이, 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란, 에탄올, 메탄올 또는 용매들의 혼합물, 예를 들어 테트라하이드로푸란 및 물 중에서 적합한 산, 예를 들어 포름산의 존재하에 방향족 알데하이드 I과 적합한 설피네이트, 예를 들어 나트륨 벤젠설피네이트, 및 적합한 카바메이트, 예를 들어 메틸 카바메이트 또는 3급-부틸 카바메이트의 반응에 의해 제조할 수 있다. 다르게는, 문헌[참조: Reingruber et al. (*Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1019-1024)] 또는 W006136305에 개시된 바와 같이, 적합한 루이스 산, 예를 들어 트리메틸실릴 클로라이드가 산으로 사용되고, 아세트니트릴 또는 톨루엔이 용매로 사용될 수 있다. 상기 반응은 1 내지 6일 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 0 내지 50℃, 가장 바람직하게는 실온이다.

[0159] 중간체 XVI(단계 P, 중간체 XV → 중간체 XVI)은 본 발명의 화합물 VI의 제조에 대하여 개시된 방법(도식 1, 단

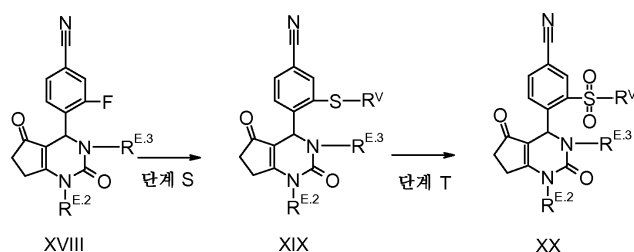
계 D, 중간체 III → 본 발명의 화합물 VI)과 유사하게, 적합한 유기 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란 또는 2-메틸테트라하이드로푸란 중에서 적합한 염기, 예를 들어 수소화 나트륨 또는 나트륨 3급-부톡사이드의 존재하에 중간체 XV와 중간체 V의 반응에 의해 제조할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 24시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 0 내지 50℃, 가장 바람직하게는 실온이다.

[0160] 중간체 XVII(단계 Q, 중간체 XVI → 중간체 XVII)은 적합한 용매, 예를 들어 1,4-디옥산 중에서 중간체 XVI과 적합한 산, 예를 들어 염산의 반응에 의해 제조할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 72시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 0℃ 내지 실온, 가장 바람직하게는 실온이다.

[0161] 본 발명의 화합물 VI(단계 R, 중간체 XVII → 본 발명의 화합물 VI)은 문헌[참조: Csuetoertoeki et al. (*Tetrahedron Lett.* **2011**, 67, 8564-8571)] 또는 W011042145에 개시된 바와 같이, 적합한 용매, 예를 들어 아세토니트릴, 디클로로메탄 또는 톨루엔 중에서, 적합한 염기, 예를 들어 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민, 피리딘 또는 탄산 나트륨의 존재하에, 중간체 XVII과 적합한 제제, 예를 들어 포스겐, 트리포스겐 또는 카보닐 디이미다졸의 반응에 의해 제조할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 72시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 0 내지 50℃, 가장 바람직하게는 실온이다.

[0162] 본 발명의 화합물 XX은 도식 5에 도시된 합성 경로를 통하여 접근 가능하며, R^V , $R^{E.2}$, $R^{E.3}$ 은 본원 명세서에서 이전 및 이후에 정의된 의미를 갖는다.

[0163] 도식 5



[0164]

[0165] 중간체 XIX(단계 S, 화합물 XVIII → 화합물 XIX, $R^{E.3}=H$ 또는 알킬)는 유기 용매, 예를 들어, *N,N*-디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 디클로로메탄 또는 톨루엔 중에서, 적합한 염기, 예를 들어 수소화 나트륨, 수산화 나트륨, 탄산 세슘, 리튬 디이소프로필아미드, 칼륨 헥사메틸디실라자이드, 리튬 헥사메틸디실라자이드, 오가노리튬 시약, 예를 들어 3급-부틸리튬 또는 그리냐르 시약, 예를 들어, 이소프로필 마그네슘클로라이드의 존재하에, 플루오로 중간체 XVIII과 티올 R^V-SH 의 반응에 의해 제조할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 72시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 0 내지 100℃이다.

[0166] 본 발명의 화합물 XX은, 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄, 클로로포름, 메탄올, 에탄올, 물 또는 이들의 혼합물 중에서, 임의로 금속 촉매의 존재하에, 설파이드 중간체 XIX와 산화제, 예를 들어 과산화 수소, 3-클로로-과벤조산, 과요오드산, 과요오드산 나트륨, 과망간산 칼륨, 우레아-과산화 수소 부가물의 산화(단계 T, 중간체 XIX → 본 발명의 화합물 XX, $R^{E.3}=H$ 또는 알킬)에 의해 제조할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 72시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 실온 내지 사용된 용매의 비점이다.

[0167] 설폭사이드 그룹을 갖는 본 발명의 화합물은, 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄, 클로로포름, 메탄올 에탄올, 물 또는 이들의 혼합물 중에서, 임의로 금속 촉매, 예를 들어 메틸트리옥소세늄, $FeCl_3$, $Sc(OTf)_3$, 티탄(IV) 착체의 존재하에, 상응하는 설파이드 중간체와 산화제, 예를 들어 과산화 수소, 3-클로로-과벤조산, 과요오드산, 과요오드산 나트륨, 3급-부틸 하이드로퍼옥사이드, 우레아-과산화 수소 부가물의 산화에 의해 제조할 수 있다. 상기 반응은 1 내지 72시간 동안 실시된다. 바람직한 반응 온도는 실온 내지 사용된 용매의 비점이다.

[0168] 서문

[0169] 용어 실온은 약 20℃의 온도를 나타낸다. 규칙으로서, 제조된 화합물의 ^1H NMR 스펙트럼 및/또는 매스 스펙트럼을 취득하였다. 제공된 체류 시간을 다음 조건들하에서 측정된다(TFA: 트리플루오로아세트산, DEA: 디에틸아민, $scCO_2$: 초임계 이산화 탄소):

방법명:		V011_S01		
컬럼:		XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [분]	% 용매 [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% 용매 [아세트니트릴]	유동 [ml/분]	온도 [° C]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

방법명:		V012_S01		
컬럼:		XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [분]	% 용매 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 용매 [아세트니트릴]	유동 [ml/분]	온도 [° C]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

방법명:		X012_S01		
컬럼:		Xbridge BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μ m		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [분]	% 용매 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 용매 [아세트니트릴]	유동 [ml/분]	온도 [° C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

[0170]

방법명:		X012_S02		
컬럼:		Xbridge BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μ m		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [분]	% 용매 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 용매 [아세트니트릴]	유동 [ml/분]	온도 [° C]
0.0	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

방법명:		Z011_S03		
컬럼:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μ m		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [분]	% 용매 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	% 용매 [아세트니트릴]	유동 [ml/분]	온도 [° C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

방법명:		Z017_S04		
컬럼:		ZORBAX™ SB-C ₁₈ , 3 x 30 mm, 1.8 μ m		
컬럼 공급원:		Agilent		
구배/용매 시간 [분]	% 용매 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 용매 [아세트니트릴]	유동 [ml/분]	온도 [° C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0171]

방법명:		Z018_S04		
컬럼:		Sunfire, 3 x 30 mm, 2.5 μ m		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [분]	% 용매 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 용매 [아세트오니트릴]	유동 [ml/분]	온도 [° C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

방법명:		005_CA01		
컬럼:		SunFire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 μ m		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [분]	% 용매 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 용매 [아세트오니트릴]	유동 [ml/분]	온도 [° C]
0.0	98	2	2.0	60.0
1.2	0	100	2.0	60.0
1.4	0	100	2.0	60.0

방법명:		005_CA07		
컬럼:		SunFire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 μ m		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [분]	% 용매 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 용매 [아세트오니트릴]	유동 [ml/분]	온도 [° C]
0.0	95	5	1.5	60.0
1.3	0	100	1.5	60.0
1.5	0	100	1.5	60.0
1.6	95	5	1.5	60.0

[0172]

방법명:			I_IA_20_MeOH_NH3		
컬럼:			Chiralpak IA 4.6 x 250 mm, 5 µm		
컬럼 공급원:			Daicel		
구배/ 용매 시간 [분]	% 용매 [MeOH, 20 mM NH ₃]	% 용매 [scCO ₂]	유동 [ml/분]	온도 [° C]	역압 [bar]
10 분	20	80	4	40	150

방법명:			I_IA_25_MeOH_NH3		
컬럼:			Chiralpak IA 4.6 x 250 mm, 5 µm		
컬럼 공급원:			Daicel		
구배/ 용매 시간 [분]	% 용매 [MeOH, 20 mM NH ₃]	% 용매 [scCO ₂]	유동 [ml/분]	온도 [° C]	역압 [bar]
10 분	25	75	4	40	150

방법명:			I_IB_20_MeOH_DEA		
컬럼:			Chiralpak IB 4.6 x 250 mm, 5 µm		
컬럼 공급원:			Daicel		
구배/ 용매 시간 [분]	% 용매 [MeOH, 0.2% DEA]	% 용매 [scCO ₂]	유동 [ml/분]	온도 [° C]	역압 [bar]
10 분	20	80	4	40	150

방법명:			I_IB_20_MeOH_NH3		
컬럼:			Chiralpak IB 4.6 x 250 mm, 5 µm		
컬럼 공급원:			Daicel		
구배/ 용매 시간 [분]	% 용매 [MeOH, 20 mM NH ₃]	% 용매 [scCO ₂]	유동 [ml/분]	온도 [° C]	역압 [bar]
10 분	20	80	4	40	150

[0173]

방법명:		I_IC_25_MeOH_NH3			
컬럼:		Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 µm			
컬럼 공급원:		Daicel			
구배/ 용매 시간 [분]	% 용매 [MeOH, 20 mM NH ₃]	% 용매 [scCO ₂]	유동 [ml/분]	온도 [° C]	역압 [bar]
10 분	25	75	4	40	150

방법명:		I_IC_30_MeOH_NH3			
컬럼:		Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 µm			
컬럼 공급원:		Daicel			
구배/ 용매 시간 [분]	% 용매 [MeOH, 20 mM NH ₃]	% 용매 [scCO ₂]	유동 [ml/분]	온도 [° C]	역압 [bar]
10 분	30	70	4	40	150

방법명:		I_IC_40_MeOH_NH3			
컬럼:		Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 µm			
컬럼 공급원:		Daicel			
구배/ 용매 시간 [분]	% 용매 [MeOH, 20 mM NH ₃]	% 용매 [scCO ₂]	유동 [ml/분]	온도 [° C]	역압 [bar]
10 분	40	60	4	40	150

[0174]

[0175]

출발 물질의 합성

[0176]

다음의 출발 물질이 인용된 문헌에 개시된 바와 같이 제조된다:

[0177]

3-(3-(트리플루오로메틸)페닐아미노)사이클로펜트-2-엔온: *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 870-876.

[0178]

중간체의 합성

[0179]

중간체 A.1

[0180]

{{(2-브로모-4-시아노-페닐)-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-카밤산 3급-부틸 에스테르

[0181]

[0182]

단계 1:

[0183]

[벤젠설포닐-(2-브로모-4-시아노-페닐)-메틸]-카밤산 3급-부틸 에스테르

[0184]

포름산(3.9ml, 104mmol)을 THF(7.0ml) 및 물(60ml) 혼합물 중 3급-부틸 카바메이트(1.90g, 16.2mmol), 2-브로모-4-시아노벤즈알데하이드(CAS# 89891-69-0, 3.41g, 16.2mmol) 및 나트륨 벤젠설포네이트(2.67g, 16.2mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 6일간 교반한다. 물(180ml)을 첨가하고, 침전물을 여과하고, 물로

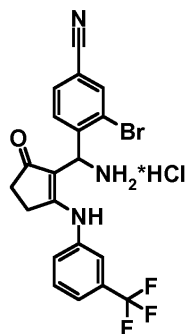
세척한다. 상기 침전물을 3급-부틸 메틸 에테르(30ml)로 처리하고, 상기 혼합물을 30분간 교반한다. 상기 침전물을 여과제거하고, 3급-부틸 메틸 에테르로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 3.35g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 451$ (브롬 동위 원소 패턴), 체류 시간 HPLC: 0.66분(X012_S01).

[0185] 단계 2:

[0186] {(2-브로모-4-시아노-페닐)-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-카바산 3급-부틸 에스테르

[0187] 수소화 나트륨(광유 중 60%, 360mg, 9.00mmol)을 소분획들로 3-(3-(트리플루오로메틸)페닐아미노)사이클로펜트-2-엔온(2.16g, 8.96mmol) 및 2-메틸테트라하이드로푸란(30ml) 혼합물에 첨가한다. 30분 후, [벤젠설포닐-(2-브로모-4-시아노-페닐)-메틸]-카바산 3급-부틸 에스테르(단계 1, 3.35g, 7.43mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 물을 첨가하고, 상들을 분리한다. 수성상을 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하고, 합한 유기상을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 3급-부틸 메틸 에테르로 처리하고, 혼합물을 15분간 교반한다. 침전물을 여과제거하고, 3급-부틸 메틸 에테르로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 3.18g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 550$ (브롬 동위 원소 패턴), 체류 시간 HPLC: 0.73분(X012_S01)

[0188] 중간체 A.2

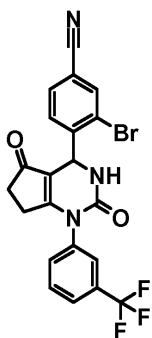


[0189]

[0190] 4-{아미노-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-3-브로모-벤조니트릴 하이드로클로라이드

[0191] 1,4-디옥산(4M, 15.2ml, 61mmol) 중 염산 용액을 1,4-디옥산(30ml) 중 {(2-브로모-4-시아노-페닐)-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-카바산 3급-부틸 에스테르(중간체 A.1, 6.71g, 12.2mmol) 혼합물에 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 빙욕(ice bath)에서 냉각시킨다. 침전물을 여과제거하고, 차가운 아세토니트릴 및 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 5.90g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 450$ (브롬 동위 원소 패턴), 체류 시간 HPLC: 1.17분(V011_S01).

[0192] 중간체 A.3



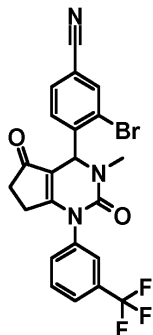
[0193]

[0194] 3-브로모-4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0195] 트리에틸아민(4.11ml, 29.3mmol)을 아세토니트릴(290ml) 중 4-{아미노-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-3-브로모-벤조니트릴 하이드로클로라이드(5.90g, 12.2mmol)에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반한다. 물을 첨가하고, 상들을 분리한다. 수성상을 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하고, 합한 유기상을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 3급-부틸 메틸 에테르로 처리하고, 혼합물을 15분간 교반한다. 침전물을 여과제거하고, 3급-부틸 메틸 에테르로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 3.18g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 550$ (브롬 동위 원소 패턴), 체류 시간 HPLC: 0.73분(X012_S01)

노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸)-3-브로모-벤조니트릴 하이드로클로라이드(중간체 A.2, 28.5g, 58.6mmol) 및 1,1'-카보닐다이미다졸(11.9g, 73.2mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 물 (1.5L)을 첨가하고, 침전물을 여과제거하고, 물로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 24.5g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 476$ (브롬 동위 원소 패턴), 체류 시간 HPLC: 1.11분(V011_S01).

[0196] 중간체 A.4



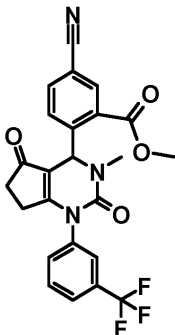
[0197]

[0198] 3-브로모-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0199] 메틸요오다이드(3.61mL, 58.0mmol)를 DMF(230mL) 중 3-브로모-4-(2,5-디옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일)벤조니트릴(중간체 A.3, 23.0g, 48.3mmol) 및 탄산 세슘(20.5g, 62.8mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 상들을 분리한다. 유기상을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시킨다. 수득량: 24.0g.

ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 490$ (브롬 동위 원소 패턴), 체류 시간 HPLC: 1.18분(V011_S01).

[0200] 중간체 A.5

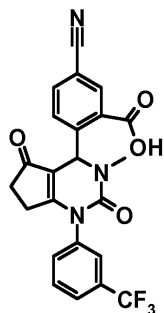


[0201]

[0202] 5-시아노-2-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르

[0203] 3-브로모-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴(중간체 A.4, 11.85g, 24.2mmol), 1,1-비스(디페닐포스포노)-페로센(1.34g, 2.42mmol), 아세트산 팔라듐(0.27g, 1.21mmol) 및 아세트산 나트륨(5.95g, 72.5mmol) 용액을 5bar 및 100°C에서 40시간 동안 일산화 탄소로 처리한다. 감압하에서의 휘발성 물질의 증발 후, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 상들을 분리한다. 유기상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 1:1)로 정제한다. 수득량: 8.0g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 470$, 체류 시간 HPLC: 1.15분(V011_S01).

[0204] 중간체 A.6

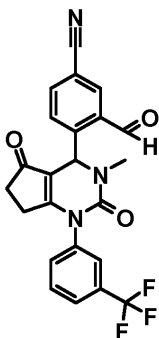


[0205]

[0206] 5-시아노-2-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조산

[0207] 1,4-디옥산(135ml) 및 물(67.0ml) 중 5-시아노-2-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르(중간체 A.5, 6.70g, 14.3mmol) 및 수산화 리튬(1.03g, 42.8mmol) 혼합물을 실온에서 90분간 교반한다. 물(250ml) 및 염산(1.0M, 44ml)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 추출한다. 유기상을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 수득량: 6.2g. ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=456, 체류 시간 HPLC: 0.63분(X012_S01).

[0208] 중간체 A.7

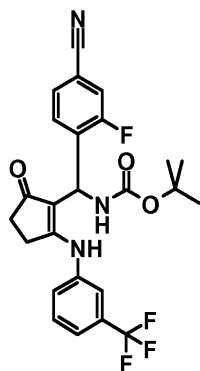


[0209]

[0210] 3-포름일-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0211] 데스-마틴 퍼요오디난(Dess-Martin periodinane)(2.36g, 5.57mmol)을 디클로로메탄(100ml) 중 3-하이드록시메틸-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴(실시예 A.1, 2.05g, 4.644mmol) 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 90분간 교반한다. 상기 반응 혼합물을 10% 나트륨 티오설파이트 용액(50ml) 및 포화 NaHCO₃ 용액(50ml)의 혼합물로 켄칭하고, 상들을 분리한다. 수성층을 디클로로메탄을 사용하여 추출한다. 결합된 유기층들을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 98:2)로 정제한다. 수득량: 510mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=440, 체류 시간 HPLC: 0.63분(X012_S02).

[0212] 중간체 B.1

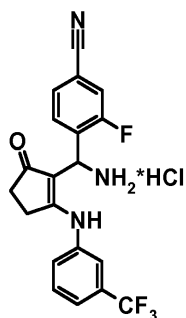


[0213]

[0214] {(4-시아노-2-플루오로-페닐)-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-카바산 3급-부틸 에스테르

[0215] 중간체 B.1은, 출발 물질인 2-브로모-4-시아노벤즈알데하이드를 3-플루오로-4-포름일-벤조니트릴(CAS# 105942-10-7)로 대체하여 중간체 A.1에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다. 조약한 물질의 정제를 역상 HPLC(Waters SunFire™-C₁₈, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% 포름산)에 의해 완료한다. ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=490, 체류 시간 HPLC: 1.13분(Z018_S04).

[0216] 중간체 B.2

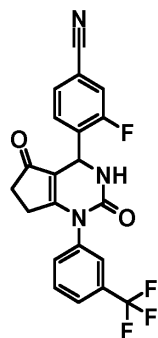


[0217]

[0218] 4-{아미노-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-3-플루오로-벤조니트릴 하이드로클로라이드

[0219] 중간체 B.2는, 출발 물질인 중간체 A.1을 중간체 B.1로 대체하여 중간체 A.2에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다. ESI 매스 스펙트럼: [M+H-NH₃]⁺=373, 체류 시간 HPLC: 0.81분(Z018_S04).

[0220] 중간체 B.3



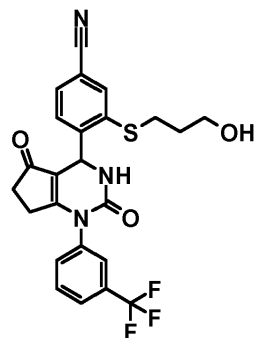
[0221]

[0222] 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-플루오로-벤조니트릴

[0223] 중간체 B.3은, 출발 물질인 중간체 A.2를 중간체 B.2로 대체하여 중간체 A.3에 대하여 개시된 것과 유사한 방법

으로 제조한다. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 416$, 체류 시간 HPLC: 0.97분(Z018_S04).

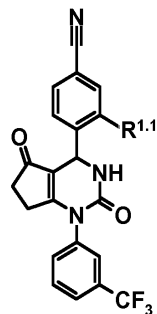
중간체 B.4



4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-프로필설파닐)-벤조니트릴

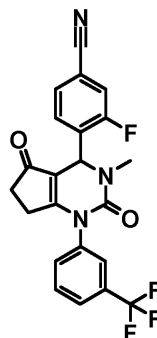
DMF(0.30mL) 중 수소화 나트륨(광유 중 55%, 32mg, 0.73mmol) 혼합물에 3-머캅토-1-프로판올($55\mu\text{L}$, 0.64mmol)을 0°C 에서 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C 에서 25분간 교반한다. DMF(0.30mL) 중 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-플루오로-벤조니트릴(중간체 B.3, 110mg, 0.21mmol) 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 용해된 아세트산으로 산성화시키고, 역상 HPLC(Waters SunFireTM-C₁₈, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 13mg. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 488$, 체류 시간 HPLC: 0.93분(Z018_S04).

다음의 중간체 B.4.1은 출발 물질인 3-머캅토-1-프로판올을 2-메톡시-에탄티올로 대체하여 중간체 B.4에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다.



중간체	R ^{1.1}	MS $[M+H]^+$	체류 시간 [분]	HPLC-방법
B.4.1		488	1.00	Z018_S04

중간체 B.5

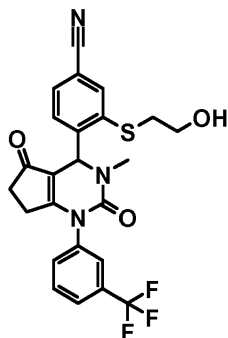


[0233] 3-플루오로-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0234] 중간체 B.5는 중간체 A.3을 중간체 B.3으로 대체하여 중간체 A.4에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다. 상기 반응 혼합물을 역상 HPLC(Agilent ZORBAX™ SB-C₁₈, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다.

ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=430, 체류 시간 HPLC: 1.02분(Z018_S04).

[0235] 중간체 B.6

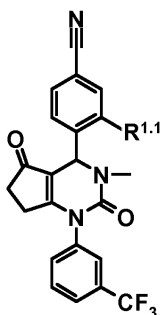


[0236]

[0237] 3-(2-하이드록시-에틸설파닐)-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0238] 중간체 B.6은 출발 물질인 중간체 B.3을 중간체 B.5로, 그리고 3-머캅토-1-프로판올을 2-머캅토에탄올로 각각 대체하여 중간체 B.4에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다. ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=488, 체류 시간 HPLC: 0.97분(Z018_S04).

[0239] 다음의 중간체 B.6.1 및 B.6.2는 각각 적합한 티올을 출발 물질로 사용하여 중간체 B.6에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

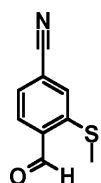


[0240]

중간체	R ^{1.1}	MS [M+H] ⁺	체류 시간 [분]	HPLC-방법
B.6.1	--S--CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	502	0.98	Z018_S04
B.6.2	--S--CH ₂ CH ₂ OC(=O)R	502	1.07	Z018_S04

[0241]

[0242] 중간체 C.1

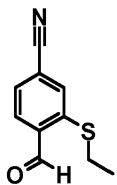


[0243]

[0244] 4-포름일-3-메틸설파닐-벤조니트릴

[0245] 탄산 칼륨(3.8g, 27.2mmol)을 DMF(10ml) 중 3-플루오로-4-포름일-벤조니트릴(2.0g, 13.4mmol) 및 나트륨 티오메탄올레이트(1.175g, 16.77mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 빙옥을 사용하여 냉각시킨다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과제거하고, 물로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 1.98g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=178$, 체류 시간 HPLC: 0.73분(Z011_S03).

[0246] 중간체 C.2

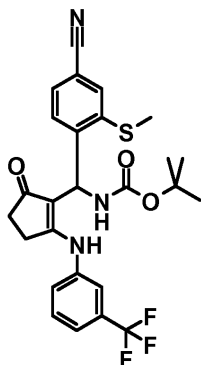


[0247] 3-에틸설파닐-4-포름일-벤조니트릴

[0249] 중간체 C.2는 나트륨 티오메탄올레이트를 나트륨 티오에탄올레이트로 대체하여 중간체 C.1에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다(반응 온도 50℃). ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=192$, 체류 시간 HPLC: 0.81분(Z011_S03).

[0250] 중간체 C.3

[0251] {(4-시아노-2-메틸설파닐-페닐)-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-카바산 3급-부틸 에스테르

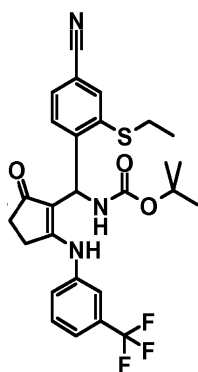


[0252]

[0253] 중간체 C.3은, 2-브로모-4-시아노벤즈알데하이드를 4-포름일-3-메틸설파닐-벤조니트릴(중간체 C.1)로 대체하여 중간체 A.1에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=518$, 체류 시간 HPLC: 1.14분(Z017_S04).

[0254] 중간체 C.4

[0255] {(4-시아노-2-에틸설파닐-페닐)-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-카바산 3급-부틸 에스테르



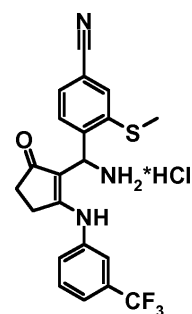
[0256]

[0257]

중간체 C.4는 2-브로모-4-시아노벤즈알데하이드를 3-에틸설파닐-4-포름일-벤조니트릴(중간체 C.2)로 대체하여 중간체 A.1에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 532$, 체류 시간 HPLC: 1.19분(Z018_S04).

[0258]

중간체 C.5



[0259]

[0260]

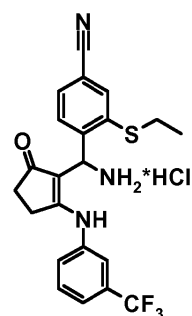
4-{아미노-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-3-메틸설파닐-벤조니트릴 하이드로클로라이드

[0261]

1,4-디옥산 중 염산 용액(4M, 5ml, 20mmol)을 아세토니트릴(10ml) 중 {(4-시아노-2-메틸설파닐-페닐)-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-카바산 3급-부틸 에스테르(중간체 C.3, 4.3g, 순도 80%, 6.7mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 침전물을 여과제거하고, 차가운 아세토니트릴로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 4.14g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 418$, 체류 시간 HPLC: 0.90분(Z011_S03).

[0262]

중간체 C.6



[0263]

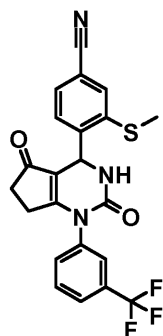
[0264]

4-{아미노-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-3-에틸설파닐-벤조니트릴 하이드로클로라이드

[0265]

중간체 C.6은 중간체 C.3을 중간체 C.4로 대체하여 중간체 C.5에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 432$, 체류 시간 HPLC: 0.94분(Z011_S03).

[0266] 중간체 C.7

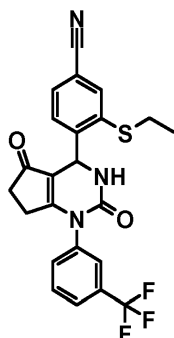


[0267]

[0268] 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메틸설파닐-벤조니트릴

[0269] 트리에틸아민(95 μ l, 0.68mmol)을 아세트니트릴(3ml) 중 4-{아미노-[5-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-3-메틸설파닐-벤조니트릴 하이드로클로라이드(중간체 C.5, 570mg, 1.13mmol 90% 순도 기준) 및 1,1'-카보닐디이미다졸(220mg, 1.36mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 물로 처리한다. 침전물을 여과제거하고, 물로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 460mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=444$, 체류 시간 HPLC: 0.98분(Z017_S04).

[0270] 중간체 C.8

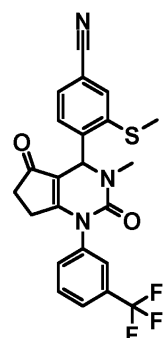


[0271]

[0272] 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에틸설파닐-벤조니트릴

[0273] 중간체 C.8은 중간체 C.5를 중간체 C.6으로 대체하여 중간체 C.7에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=458$, 체류 시간 HPLC: 1.03분(Z018_S04).

[0274] 중간체 C.9



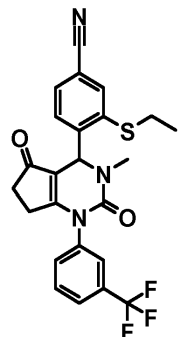
[0275]

[0276] 4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메틸설파닐-벤조니트릴

[0277] 메틸요오다이드(834 μ l, 13.4mmol)를 DMF(5ml) 중 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥

사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메틸설파닐-벤조니트릴(중간체 C.7, 1.981g, 4.467mmol) 및 탄산 세슘(2.911g, 8.935mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 역상 HPLC(Stablebond, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 1.145g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 458$, 체류 시간 HPLC: 1.03분(Z017_S04).

[0278] 중간체 C.10

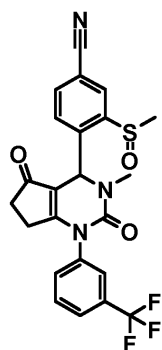


[0279]

[0280] 4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에틸설파닐-벤조니트릴

[0281] 중간체 C.10은 중간체 C.7을 중간체 C.8로 대체하여 중간체 C.9에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 472$, 체류 시간 HPLC: 1.09분(Z018_S04).

[0282] 중간체 C.11.1 및 중간체 C.11.2



[0283]

[0284] 3-메탄설파닐-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0285] 3-클로로로퍼옥시벤조산(77%, 46mg, 0.203mmol)을 실온에서 디클로로메탄(5ml) 중 4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메틸설파닐-벤조니트릴(중간체 C.9, 93mg, 0.203mmol) 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 20분간 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 역상 HPLC(Sunfire, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제하여 2개의 부분 입체 이성질체를 수득한다.

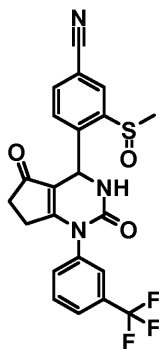
[0286] 중간체 C.11.1:

[0287] 수득량: 46mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 474$, 체류 시간 HPLC: 0.94분(먼저 용출되는 부분 입체 이성질체)(Z018_S04).

[0288] 중간체 C.11.2:

[0289] 수득량: 46mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 474$, 체류 시간 HPLC: 0.96 분(나중에 용출되는 부분 입체 이성질체)(Z018_S04).

[0290] 중간체 C.12.1 및 중간체 C.12.2



[0291]

[0292] 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메탄설파닐-벤조니트릴

[0293] 3-클로로퍼옥시벤조산(77%, 51mg, 0.226mmol)을 실온에서 디클로로메탄(3ml) 중 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메탄설파닐-벤조니트릴(중간체 C.7, 100mg, 0.226mmol) 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 20분간 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 역상 HPLC(Sunfire, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제하여 2개의 부분 입체 이성질체를 수득한다.

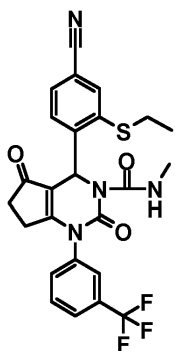
[0294] 중간체 C.12.1:

[0295] 수득량: 35mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 460$, 체류 시간 HPLC: 0.90분(먼저 용출되는 부분 입체 이성질체)(Z018_S04).

[0296] 중간체 C.12.2:

[0297] 수득량: 26mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 460$, 체류 시간 HPLC: 0.92분(나중에 용출되는 부분 입체 이성질체)(Z018_S04).

[0298] 중간체 C.13

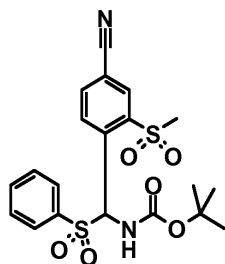


[0299]

[0300] 4-(4-시아노-2-에틸설파닐-페닐)-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-사이클로펜타피리미딘-3-카복실산 메틸아미드

[0301] 아세토니트릴(1ml) 중 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에틸설파닐-벤조니트릴(중간체 C.8, 100mg, 순도 90%, 0.20mmol) 및 디이소프로필에틸아민(130μl, 0.76mmol) 혼합물에 4-니트로페닐클로로포름레이트(160mg, 0.79mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(140mg, 1.15mmol)을 소분획들로 실온에서 5시간 동안 첨가한다. 메틸아민(THF 중 1M, 1ml, 1.00mmol)을 4-니트로페닐카바메이트 중간체를 함유하는 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 반응을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 역상 HPLC(Sunfire, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 58mg. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 515$, 체류 시간 HPLC: 1.08분(Z018_S04).

[0302] 중간체 D.1

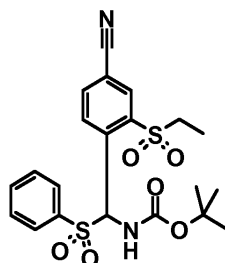


[0303]

[0304] [벤젠설포닐-(4-시아노-2-메탄설포닐-페닐)-메틸]-카밤산 3급-부틸 에스테르

[0305] 포름산(6.2mL, 164mmol)을 THF(10.0mL) 및 물(25.0mL) 중 3급-부틸 카바메이트(3.05g, 26.0mmol), 4-포름일-3-(메틸설포닐)벤조니트릴(US 2011/34433에 따라 제조, 5.44g, 26.0mmol) 및 나트륨 벤젠설파이드(4.27g, 26.0mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 4일간 교반한다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과 제거하고, 물 및 아세토니트릴로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 5.10g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 451$, 체류 시간 HPLC: 0.59분(X012_S01).

[0306] 중간체 D.2

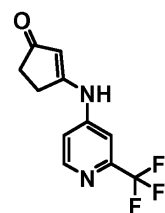


[0307]

[0308] [벤젠설포닐-(4-시아노-2-에탄설포닐-페닐)-메틸]-카밤산 3급-부틸 에스테르

[0309] 중간체 D.2는 4-포름일-3-(메틸설포닐)벤조니트릴을 3-에탄설포닐-4-포름일-벤조니트릴(US 2011/34433에 따라 제조)로 대체하여 중간체 D.1에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 465$, 체류 시간 HPLC: 1.03분(Z017_S04).

[0310] 중간체 D.3



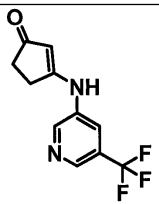
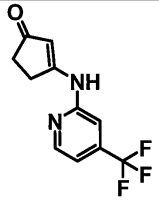
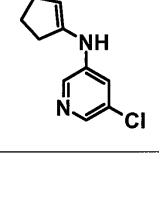
[0311]

[0312] 3-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-사이클로펜트-2-엔온

[0313] 아세트산(15.0mL) 중 1,3-사이클로펜탄디온(3.03g, 30.8mmol) 및 4-아미노-2-트리플루오로메틸피리딘(5.00g, 30.8mmol) 용액을 130°C의 마이크로파 오븐에서 5시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 메탄올 및 물로 용해하고, 역상 HPLC(Waters SunFireTM-C₁₈, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% 포름산)로 정제한다. 수득량: 4.52g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 243$, 체류 시간 HPLC: 0.77분(Z018_S04).

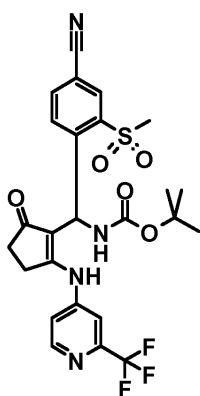
[0314] 중간체 D.3.1 내지 중간체 D.3.4는 각각 출발 물질로 적합한 아민을 사용하여 중간체 D.3에 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

표 1

중간체	R	MS [M+H] ⁺	체류 시간 [분]	HPLC-방법
D.3.1		243	0.77	Z018_S04
D.3.2		243	0.86	Z018_S04
D.33		253 (브롬 동위 원소 패턴)	0.72	Z018_S04
D.3.4		209 (염소 동위 원소 패턴)	0.68	Z017_S04

[0315]

[0316] 중간체 D.4



[0317]

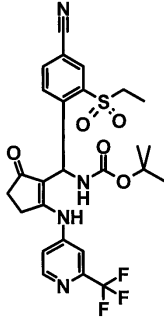
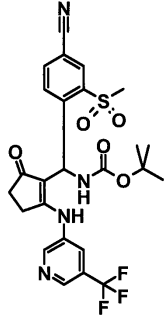
[0318] {(4-시아노-2-메탄설폰닐-페닐)-[5-옥소-2-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-카바산 3급-부틸 에스테르

[0319] 수소화 나트륨(광유 중 60%, 515mg, 12.9mmol)을 소분획들로 2-메틸테트라하이드로푸란(40.0ml) 중 3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일아미노)사이클로펜트-2-엔온(중간체 D.3, 2.60g, 10.7mmol) 혼합물에 첨가한다. 10분 후, [벤젠설폰닐-(4-시아노-2-메탄설폰닐-페닐)-메틸]-카바산 3급-부틸 에스테르(중간체 D.1, 4.83g, 10.7mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반한다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 상들을 분리한다. 유기상을 물로 세척하고, 감압하에 농축시킨다. 수득량: 6.20g, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=551, 체류 시간 HPLC: 1.12분(Z018_S04).

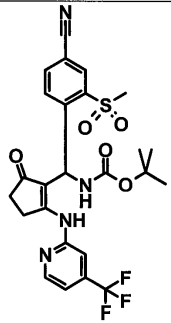
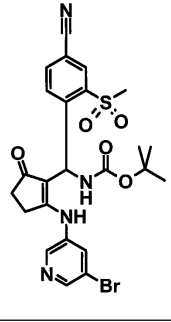
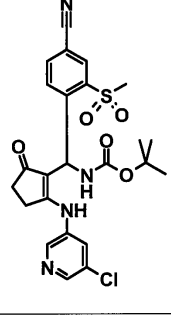
[0320] 중간체 D.4.1 내지 중간체 D.4.5는 다음 표에 나타난 출발 물질을 사용하여 중간체 D.4에 대하여 개시된 것과

유사한 방법으로 제조한다.

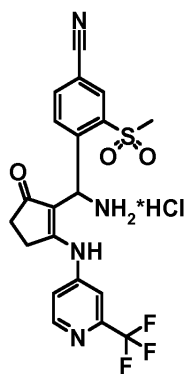
표 2

중간체	출발 물질	구조식	MS [M+H] ⁺	체류 시간 [분]	HPLC- 방법
D.4.1	중간체 D.2 및 D.3		565	1.15	Z018_S0 4
D.4.2	중간체 D.1 및 D.3.1		551	1.12	Z018_S0 4

[0321]

D.4.3	중간체 D.1 및 D.3.2		551	1.23	Z018_S0 4
D.4.4	중간체 D.1 및 D.3.3		561 (브롬 동위 원소 패턴)	1.08	Z018_S0 4
D.4.5	중간체 D.1 및 D.3.4		517 (염소 동위 원소 패턴)	1.06	Z017_S0 4

중간체 D.5



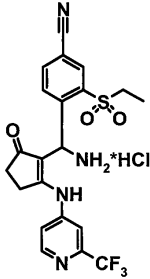
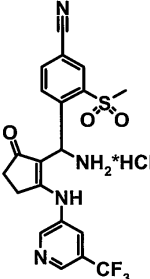
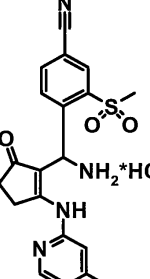
4-{아미노-[5-옥소-2-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-3-메탄설폰닐-벤조
니트릴 하이드로클로라이드

1,4-디옥산(100ml) 중 {(4-시아노-2-메탄설폰닐-페닐)-[5-옥소-2-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-사이
클로펜트-1-엔일]-메틸}-카바삼 3급-부틸 에스테르(중간체 D.4, 5.20g, 9.45mmol) 용액에 1,4-디옥산 중 염산
(4M, 50.0ml, 200mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 메틸-3급-부
틸에테르로 희석하고, 침전물을 여과제거하고, 메틸-3급-부틸에테르로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 4.40g.
ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 451$, 체류 시간 HPLC: 0.78분(Z018_S04).

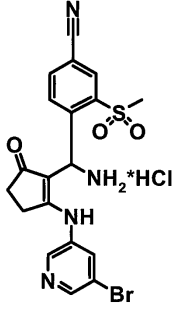
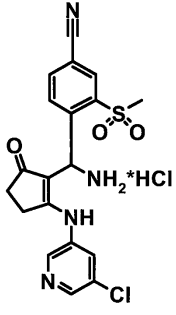
중간체 D.5.1 내지 중간체 D.5.5는 다음 표에 나타난 출발 물질을 사용하여 중간체 D.5에 대하여 개시된 것과

유사한 방법으로 제조한다.

표 3

중간체	출발 물 질	구조식	MS [M+H] ⁺	체류 시간 [분]	HPLC- 방법
D.5.1	중간체 D.4.1		465	1.82	Z018_S04
D.5.2	중간체 D.4.2		451	0.78	Z018_S04
D.5.3	중간체 D.4.3		451	0.84	Z018_S04

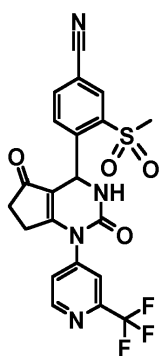
[0328]

D.5.4	중간체 D.4.4		461 (브롬 동위 원소 패턴)	0.74	Z018_S04
D.5.5	중간체 D.4.5		417 (염소 동위 원소 패턴)	0.74	Z011_S03

[0329]

[0330]

중간체 D.6



[0331]

[0332]

4-[2,5-디옥소-1-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메탄설포닐-벤조니트릴

[0333]

아세트니트릴(100ml) 중 4-{아미노-[5-옥소-2-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-3-메탄설포닐-벤조니트릴 하이드로클로라이드(중간체 D.5, 4.78g, 9.81mmol) 용액에 1,1'-카보닐디이미다졸(1.99g, 12.3mmol) 및 트리에틸아민(0.34ml, 2.45mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 물로 처리하고, 침전물을 여과제거하고, 물로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 3.73g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=477$, 체류 시간 HPLC: 0.90분(Z018_S04).

[0334]

중간체 D.6A 및 중간체 D.6B: 라세미 중간체 D.6의 거울상 이성질체

[0335]

라세미 중간체 D.6의 거울상 이성질체들(300mg, 0.63mmol)을, 키랄상에 대한 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(Daicel Chiralpak IC, 20x250mm, 5 μ m, 초임계 CO₂ 중 20% MeOH+20mM 암모니아, 40℃, 120bar 역압)로 분리한다.

[0336]

중간체 D.6A:

[0337]

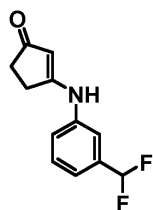
수득량: 92mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=477$, 체류 시간: 2.67분(먼저 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MeOH_NH₃).

[0338]

중간체 D.6B:

[0339] 수득량: 96mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=477$, 체류 시간: 3.03분(나중에 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MeOH_NH₃).

[0340] 중간체 D.7

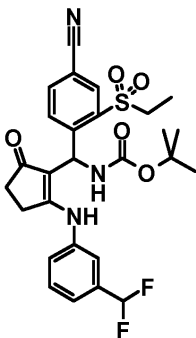


[0341]

[0342] 3-(3-(디플루오로메틸)페닐아미노)사이클로펜트-2-엔온

[0343] 사이클로펜탄-1,3-디온(2.00g, 20.4mmol), 3-(디플루오로메틸)아닐린(2.92g, 20.4mmol) 및 이테르븀(III) 트리플루오로메탄설포네이트(63mg, 0.10mmol) 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 메탄올 및 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과제거하고, 건조시킨다. 수득량: 2.75g, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=224$, 체류 시간 HPLC: 0.82분(V012_S01).

[0344] 중간체 D.8

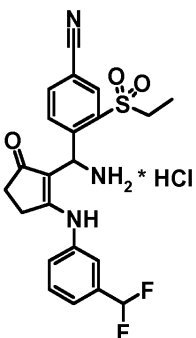


[0345]

[0346] {(4-시아노-2-에탄설포닐-페닐)-[2-(3-디플루오로메틸-페닐아미노)-5-옥소-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-카바산 3급-부틸 에스테르

[0347] 수소화 나트륨(광유 중 60%, 155mg, 3.88mmol)을 소분획들로 2-메틸테트라하이드로푸란(10ml) 중 3-(3-(디플루오로메틸)페닐아미노)사이클로펜트-2-엔온(중간체 D.7, 936mg, 4.20mmol) 혼합물에 첨가한다. 30분 후, [벤젠설포닐-(4-시아노-2-에탄설포닐-페닐)-메틸]-카바산 3급-부틸 에스테르(중간체 D.2, 1.50g, 3.23mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고, 상들을 분리한다. 유기상을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 수득량: 2.35g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=546$, 체류 시간 HPLC: 1.14분(Z017_S04).

[0348] 중간체 D.9



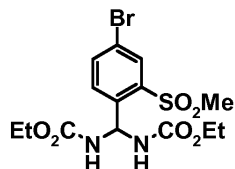
[0349]

[0350] 4-{아미노-[2-(3-디플루오로메틸-페닐아미노)-5-옥소-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-3-에탄설포닐-벤조니트릴 하

이드로클로라이드

[0351] 1,4-디옥산 중 염산 용액(4M, 3.0mL, 12.0mmol)을 아세트니트릴(6mL) 중 {(4-시아노-2-에탄설포닐-페닐)-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-5-옥소-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-카바미산 3급-부틸 에스테르(중간체 D.8, 2.35g, 순도 75%, 3.23mmol) 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 빙욕에서 냉각시킨다. 침전물을 여과제거하고, 차가운 아세트니트릴로 세척하고, 건조시킨다. 수득량: 1.52g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 446$, 체류 시간 HPLC: 0.86분(Z017_S04).

[0352] 중간체 E.1



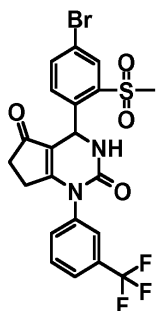
[0353]

[0354] **디에틸 (4-브로모-2-메틸설포닐)페닐)메틸렌디카바메이트**

[0355] 염화 칼슘으로 채워진 건조관 및 질소용 유입구가 장착된 3구 둥근바닥 플라스크에서, 4-브로모-2-메탄설포닐-벤즈알데하이드(4.50g, 17.10mmol) 및 에틸 카바메이트(3.35g, 37.63mmol)를 145℃에서 5시간 동안 가열한다. 상기 플라스크를 질소 유동으로 퍼지시키고, 농축된 황산(약 200μL, 약 3mmol)을 천천히 적가한다. 7시간 후, 고화된 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 파쇄하고, 물과 완전히 혼합하고, 건조시킨다. 잔류물을 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄의 디클로로메탄/메탄올에 대한 구배 95:5)로 정제한다. 수득량: 5.05g, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 423$ (브롬 동위 원소 패턴), 체류 시간 HPLC: 0.77분(Z011_S03).

[0356] 중간체 E.2

[0357] **4-(4-브로모-2-메탄설포닐-페닐)-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4,6,7-테트라하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-2,5-디온**



[0358]

[0359] **단계 1:**

[0360] **4-브로모-1-(클로로(이소시아네이트)메틸)-2-(메틸설포닐)벤젠**

[0361] 오염화 인(5.47g, 26.2mmol)을 톨루엔(30mL) 중 디에틸(4-브로모-2-메틸설포닐)페닐)메틸렌디카바메이트(중간체 E.1, 5.05g, 11.9mmol)의 현탁액에 첨가하고, 상기 혼합물을 환류하에 3시간 동안 가열한다. 상기 톨루엔을 감압하에 증발시킨 후, 상기 혼합물을 감압하에 증류함으로써 정제한다(약 160℃, 0.1mbar). 수득량: 945mg.

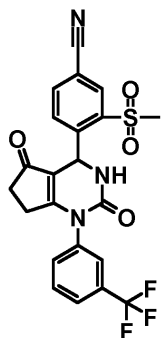
[0362] **단계 2:**

[0363] **4-(4-브로모-2-메탄설포닐-페닐)-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4,6,7-테트라하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-2,5-디온**

[0364] 3-(3-(트리플루오로메틸)-페닐아미노)-사이클로펜트-2-엔온(234mg, 0.97mmol)을 디클로로메탄(10mL) 중 4-브로모-1-(클로로(이소시아네이트)메틸)-2-(메틸설포닐)벤젠(단계 1, 945mg, 2.91mmol) 용액에 첨가한다. 상기 혼합물을 환류하에 밤새 가열한 후, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 역상 HPLC(Agilent ZORBAX™ SB-C₁₈, 물 중 아세트니트릴 구배, 0.1% 포름산)로 정제한다. 수득량: 110mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+ = 529$ (브롬 동위 원소

패턴), 체류 시간 HPLC: 1.21분(Z017_S04).

중간체 E.3



4-(2,5-디옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일)-3-(메틸설포닐)벤조니트릴

아르곤 분위기하에서, DMF(2ml) 중 4-(4-브로모-2-(메틸설포닐)페닐)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-3,4,6,7-테트라하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-2,5-디온(중간체 E.2, 110mg, 0.21mmol), 시안화 아연(32mg, 0.27mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(24mg, 21μmol) 혼합물을 110℃에서 밤새 가열한 후, 실온으로 냉각시킨다. 물을 첨가하고, 혼합물을 여과한다. 침전물을 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 구배 8:2 내지 3:7)로 정제한다. 수득량: 40mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=476$, 체류 시간 HPLC: 0.94분(Z017_S04).

중간체 E.3A 및 중간체 E.3B: 중간체 E.3의 거울상 이성질체

라세미 4-(2,5-디옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일)-3-(메틸설포닐)벤조니트릴(중간체 E.3, 1.82g, 3.83mmol)의 거울상 이성질체들을 키랄상에 대한 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(DaiceI Chiralpak IB, 20x250mm, 5μm, 초임계 CO₂ 중 15% MeOH+0.2% 디에틸아민, 40℃, 120bar 역압)로 분리한다.

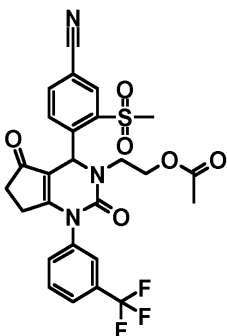
중간체 E.3A:

수득량 620mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=476$, 체류 시간: 2.52분(먼저 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MeOH_DEA).

중간체 E.3B:

수득량 554mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=476$, 체류 시간: 2.78분(나중에 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MeOH_DEA).

중간체 E.4



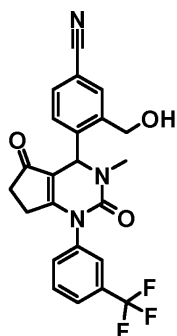
아세트산 2-[4-(4-시아노-2-메탄설포닐-페닐)-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-사이클로펜타피리미딘-3-일]-에틸 에스테르

DMF(5.0ml) 중 4-(2,5-디옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미

딘-4-일)-3-(메틸설포닐)벤조니트릴(중간체 E.3, 300mg, 0.57mmol) 및 탄산 세슘(463mg, 1.42mmol) 혼합물에 2-브로모에틸아세테이트(0.20ml, 1.82mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 50℃에서 3일간 교반한다. 상기 반응 혼합물을 아세토니트릴 및 물로 용해하고, 역상 HPLC(Waters SunFire™-C₁₈, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 104mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=562$, 체류 시간 HPLC: 1.03분(Z018_S04).

[0379] 실시예의 합성

[0380] 실시예 A.1



[0381]

[0382] 3-하이드록시메틸-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0383] THF(10.5ml) 중 5-시아노-2-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조산(중간체 A.6, 700mg, 1.537mmol) 용액에 1,1'-카보닐디이미다졸(274mg, 1.691mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 5℃로 냉각시킨다. 온도를 5 내지 10℃로 유지하면서 물(1.4ml) 중 수소화 붕소 나트륨(87mg, 2.31mmol)을 적가한다. 상기 반응 혼합물을 45 분간 교반하고, 1M 수용성 HCl로 켄칭한다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고, 상들을 분리한다. 유기층을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 95:5 → 75:25)로 정제한다. 수득량: 390mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=442$, 체류 시간 HPLC: 0.61분(X012_S02).

[0384] 실시예 A.1A 및 A.1B: 실시예 A.1의 거울상 이성질체

[0385] 실시예 A.1의 거울상 이성질체들(1220mg)을 키랄상에 대한 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(Daicel Chiralpak IC, 20x250mm, 5μm, 초임계 CO₂ 중 30% MeOH+20mM 암모니아, 10ml/분 유동, 150bar 역압)로 분리한다.

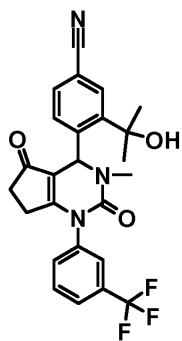
[0386] 실시예 A.1A:

[0387] 수득량 330mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=442$, 체류 시간: 2.93분(먼저 용출되는 거울상 이성질체)(I_IC_40_MEOH_NH3).

[0388] 실시예 A.1B:

[0389] 수득량 314mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=442$, 체류 시간: 4.54분(나중에 용출되는 거울상 이성질체)(I_IC_40_MEOH_NH3).

[0390] 실시예 A.2

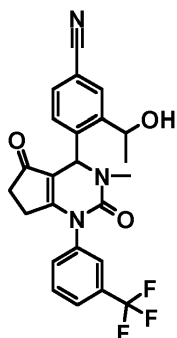


[0391]

[0392] 3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0393] THF(5ml) 중 5-시아노-2-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르(중간체 A.5, 400 μ l, 0.852mmol) 용액에 THF 중 메틸마그네슘클로라이드 용액(3M, 625 μ l, 1.875mmol)을 0℃에서 적가한다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 1M HCl로 켄칭한다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고, 상들을 분리한다. 유기층을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 역상 HPLC(Waters XbridgeTM-C₁₈, 물 중 아세트오니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 90mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=470, 체류 시간 HPLC: 0.69분(X012_S02).

[0394] 실시예 A.3

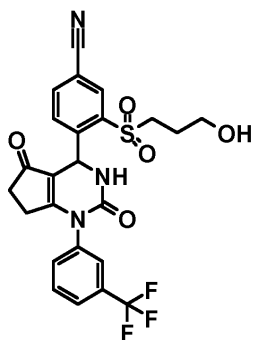


[0395]

[0396] 3-(1-하이드록시-에틸)-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0397] THF 중 메틸마그네슘클로라이드 용액(3M, 0.239ml, 0.717mmol)을 디에틸에테르(3ml) 및 THF(2.5ml) 중 3-포름일-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴(중간체 A.7, 300mg, 0.683mmol) 용액에 5℃에서 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 15분간, 그리고 실온에서 1시간 동안 교반한다. pH가 산성이 될 때까지 물 및 1M 수용성 HCl을 첨가한다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 상들을 분리한다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 여과한다. 잔류물을 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피(1차 실시: 디클로로메탄/메탄올 98:2, 2차 실시: 사이클로헥산/에틸 아세테이트 2:8)로 정제한다. 수득량: 112mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=456, 체류 시간 HPLC: 0.62분(X012_S02).

[0398] 실시예 B.1



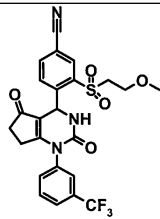
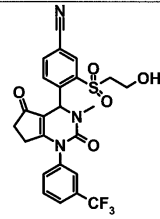
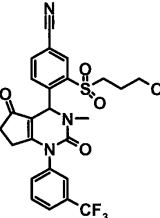
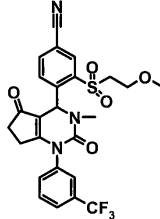
[0399]

[0400] 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-프로판-1-설폰닐)-벤조니트릴

[0401] 디클로로메탄(2.0mℓ) 중 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-프로판설폰닐)-벤조니트릴(중간체 B.4, 13mg, 0.027mmol) 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(40mg, 0.18mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 20분간 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 역상 HPLC(Agilent ZORBAX™ SB-C₁₈, 물 중 아세트오니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 5mg. ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=520, 체류 시간 HPLC: 0.93분(Z018_S04).

[0402] 다음의 실시예 B.1.1 내지 실시예 B.1.4는 다음 표에 나타난 출발 물질을 사용하여 실시예 B.1에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

표 4

실시예	출발 물질	구조식	MS [M+H] ⁺	체류 시간 [분]	HPLC 방법
B.1.1	중간체 B.4.1		520	0.99	Z018_S04
B.1.2	중간체 B.6		520	0.96	Z018_S04
B.1.3	중간체 B.6.1		534	0.99	Z018_S04
B.1.4	중간체 B.6.2		534	1.04	Z018_S04

[0403]

[0404] 실시예 B.1.2A 및 실시예 B.1.2B: 실시예 B.1.2의 거울상 이성질체

[0405] 실시예 B.1.2의 거울상 이성질체들(142mg)을 키랄상에 대한 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(Daicel Chiralpak IB, 10x250mm, 5 μ m, 초임계 CO₂ 중 20% MeOH+20mM NH₃, 10ml/분 유동, 120bar 역압, 40℃)로 분리한다.

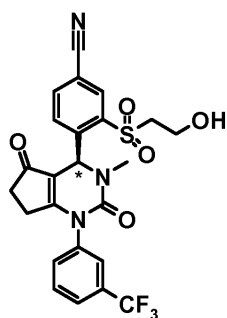
[0406] 실시예 B.1.2A:

[0407] 수득량 65mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=520, 체류 시간: 2.15분(먼저 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MEOH_NH3).

[0408] 실시예 B.1.2B:

[0409] 수득량 63mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=520, 체류 시간: 2.77분(나중에 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MEOH_NH3).

[0410] 호중구 엘라스타제에 결합된 실시예 B.1.2B의 x-선 구조식이 다음 구조식 및 별표로 표시된 탄소에서의 입체 배치로 밝혀졌다:



[0411]

[0412] 실시예 B.1.3A 및 실시예 B.1.3B: 실시예 B.1.3의 거울상 이성질체

[0413] 실시예 B.1.3의 거울상 이성질체들(120mg)을 키랄상에 대한 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(DaiceI Chiralpak IB, 20x250mm, 5 μ m, 초임계 CO₂ 중 15% MeOH+20mM NH₃, 60mℓ/분 유동, 150bar 역압, 40℃)로 분리한다.

[0414] 실시예 B.1.3A:

[0415] 수득량 60mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=534, 체류 시간: 2.03분(먼저 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MEOH_NH3).

[0416] 실시예 B.1.3B:

[0417] 수득량 54mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=534, 체류 시간: 2.27분(나중에 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MEOH_NH3).

[0418] 실시예 C.1A 및 실시예 C.1B: 중간체 C.11.1의 거울상 이성질체

[0419] 중간체 C.11.1의 거울상 이성질체들(먼저 용출되는 부분 입체 이성질체, 490mg, 1.035mmol)을 키랄상에 대한 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(DaiceI Chiralpak IB, 10x250mm, 5 μ m, 초임계 CO₂ 중 20% MeOH+20mM NH₃, 10 mℓ/분 유동, 120bar 역압)로 분리한다.

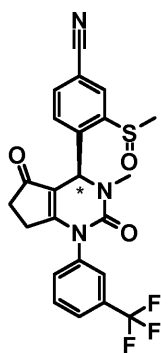
[0420] 실시예 C.1A:

[0421] 수득량 167mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=474, 체류 시간: 2.83분(먼저 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MEOH_NH3).

[0422] 실시예 C.1B:

[0423] 수득량 170mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=474, 체류 시간: 3.25분(나중에 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MEOH_NH3).

[0424] 호중구 엘라스타제에 결합된 실시예 C.1B의 x-선 구조식이 다음 구조식 및 별표로 표시된 탄소에서의 입체 배치로 밝혀졌다:



[0425]

[0426] 실시예 C.1B

[0427] 실시예 C.2A 및 실시예 C.2B: 중간체 C.11.2의 거울상 이성질체

[0428] 중간체 C.11.2의 거울상 이성질체들(나중에 용출되는 부분 입체 이성질체, 317mg, 0.670mmol)을 키랄상에 대한 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(Daicel Chiralpak IA, 초임계 CO₂ 중 20% MeOH+20mM NH₃, 60mℓ/분 유동, 150bar 역압)로 분리한다.

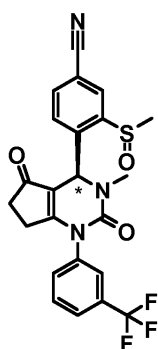
[0429] 실시예 C.2A

[0430] 수득량 126mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=474$, 체류 시간: 1.58분(먼저 용출되는 거울상 이성질체)(I_IA_20_MEOH_NH3).

[0431] 실시예 C.2B

[0432] 수득량 126mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=474$, 체류 시간: 2.33분(나중에 용출되는 거울상 이성질체)(I_IA_20_MEOH_NH3).

[0433] 호중구 엘라스타제에 결합된 실시예 C.2A의 x-선 구조식이 다음 구조식 및 별표로 표시된 탄소에서의 입체 배치로 밝혀졌다:

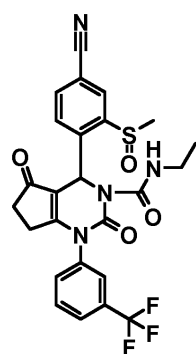


[0434]

[0435] 실시예 C.2A

[0436] 따라서, 실시예 C.1B 및 실시예 C.2A는 별표로 표시된 탄소에서 동일한 입체 배치를 가지며, 황 원자의 입체 배치에 대해서는 각각 상이하다. 따라서, 실시예 C.1B 및 실시예 C.2A는 부분 입체 이성질체이다.

[0437] 실시예 C.3



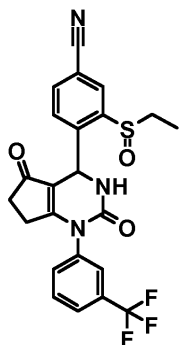
[0438]

[0439] 4-(4-시아노-2-메탄설피닐-페닐)-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-사이클로펜타피리미딘-3-카복실산 에틸아미드

[0440] 아세트니트릴(3mℓ) 중 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메탄설피닐-벤조니트릴(중간체 C.12.2, 나중에 용출되는 부분 입체 이성질체, 26mg, 0.057mmol), 디이소프로필에틸아민(38μℓ, 0.23mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(8mg, 0.06mmol) 혼합물에 4-니트로페닐클로로포르메이트(12.6mg, 0.062mmol)을 실온에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한다. 에틸아민(THF 중 2M, 114μℓ, 0.228mmol)을 4-니트로페닐 카바메이트 중간체를 함유하는 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 역상 HPLC(Sunfire, 물 중 아세트

니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 4mg. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=531$, 체류 시간 HPLC: 1.02분 (Z018_S04).

[0441] 실시예 C.4.1 및 실시예 C.4.2



[0442]

[0443] 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에탄설파닐-벤조니트릴

[0444] 3-클로로퍼옥시벤조산(77%, 45mg, 0.201mmol)을 실온에서 디클로로메탄(2 ml) 중 4-[2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에탄설파닐-벤조니트릴(중간체 C.8, 106mg, 0.210mmol) 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 20분간 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 역상 HPLC(Sunfire, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제하여 2개의 부분 입체 이성질체를 수득한다.

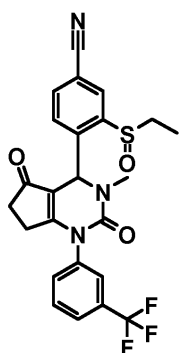
[0445] 실시예 C.4.1:

[0446] 수득량: 15mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=474$, 체류 시간 HPLC: 0.91분(먼저 용출되는 부분 입체 이성질체)(Z018_S04).

[0447] 실시예 C.4.2:

[0448] 수득량: 32mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=474$, 체류 시간 HPLC: 0.93분(나중에 용출되는 부분 입체 이성질체)(Z018_S04).

[0449] 실시예 C.5.1 및 실시예 C.5.2



[0450]

[0451] 3-에탄설파닐-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0452] 3-클로로퍼옥시벤조산(77%, 24mg, 0.107mmol)을 실온에서 디클로로메탄(1ml) 중 4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에탄설파닐-벤조니트릴(중간체 C.10, 53mg, 0.112mmol) 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 20분간 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC(Sunfire, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제하여 2개의 부분 입체 이성질체를 수득한다.

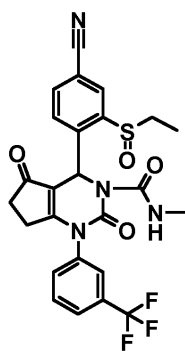
[0453] 실시예 C.5.1:

[0454] 수득량: 26mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=488$, 체류 시간 HPLC: 0.96분(먼저 용출되는 부분 입체 이성질체)(Z018_S04).

[0455] 실시예 C.5.2:

[0456] 수득량: 17mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=488$, 체류 시간 HPLC: 0.97분(나중에 용출되는 부분 입체 이성질체)(Z018_S04).

[0457] 실시예 C.6.1 및 실시예 C.6.2



[0458]

[0459] 4-(4-시아노-2-에틸설파닐-페닐)-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-사이클로펜타피리미딘-3-카복실산 메틸아미드

[0460] 3-클로로퍼옥시벤조산(77%, 24mg, 0.107mmol)을 실온에서 디클로로메탄(2ml) 중 4-(4-시아노-2-에틸설파닐-페닐)-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-사이클로펜타피리미딘-3-카복실산 메틸아미드(중간체 C.13, 58mg, 0.113mmol) 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 20분간 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC(Sunfire, 물 중 아세트니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제하여 2개의 부분 입체 이성질체를 수득한다.

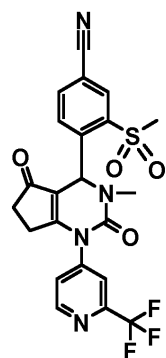
[0461] 실시예 C.6.1:

[0462] 수득량: 7mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=531$, 체류 시간 HPLC: 0.98분(먼저 용출되는 부분 입체 이성질체)(Z018_S04).

[0463] 실시예 C.6.2:

[0464] 수득량: 15mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=531$, 체류 시간 HPLC: 1.00분(나중에 용출되는 부분 입체 이성질체)(Z018_S04).

[0465] 실시예 D.1A

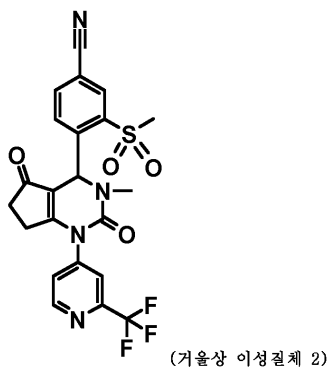


[0466] (거울상 이성질체 1)

[0467] 3-메탄설폰닐-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0468] DMF(3.0ml) 중 4-[2,5-디옥소-1-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메탄설포닐-벤조니트릴(중간체 D.6A, 먼저 용출되는 거울상 이성질체, 92mg, 0.19mmol) 및 탄산 세슘(126mg, 0.39mmol) 혼합물에 메틸-3급-부틸에테르 중 메틸 요오다이드 용액(c=2mol/L, 116 μ l, 0.23mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물에 얼음을 첨가하고, 상기 혼합물을 트리플루오로아세트산으로 산성화시키고, 역상 HPLC(Waters SunFire™-C₁₈, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 54mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=491$, 체류 시간 HPLC: 0.98분(Z018_S04). 출발 물질이 광학 활성임에 따라, 실시예 D.1A가 광학 활성이고, 출발 물질과 동일한 입체 배치를 갖는 것이 추정된다.

[0469] 실시예 D.1B

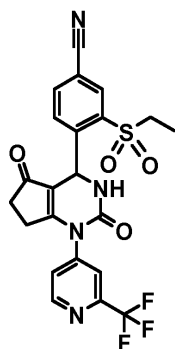


[0470]

[0471] 3-메탄설포닐-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0472] 실시예 D.1B는 출발 물질인 중간체 D.6A(먼저 용출되는 거울상 이성질체)를 중간체 D.6B(나중에 용출되는 거울상 이성질체)로 대체하여 실시예 D.1A에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=491$, 체류 시간 HPLC: 0.98분(Z018_S04). 실시예 D.1B는 실시예 D.1A의 거울상 이성질체이다. 출발 물질이 광학 활성임에 따라, 실시예 D.1B가 광학 활성이고, 출발 물질과 동일한 입체 배치를 갖는 것이 추정된다.

[0473] 실시예 D.2



[0474]

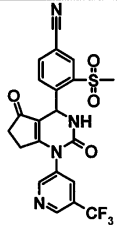
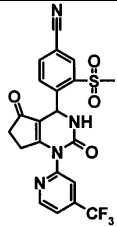
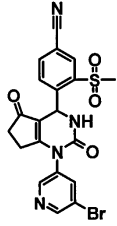
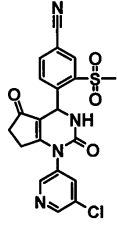
[0475] 4-[2,5-디옥소-1-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메탄설포닐-벤조니트릴

[0476] 아세토니트릴(3.0ml) 중 4-{아미노-[5-옥소-2-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일)아미노]-사이클로펜트-1-엔일}-메틸}-3-메탄설포닐-벤조니트릴 하이드로클로라이드(중간체 D.5.1, 706mg, 1.41mmol) 및 트리에틸아민(50 μ l, 0.36mmol) 용액에 1,1'-카보닐디이미다졸(260mg, 1.60mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 15분간 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 역상 HPLC(Waters SunFire™-C₁₈, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% 포름산)로 정제한다. 수득량: 562mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=491$, 체류 시간 HPLC: 0.94분(Z018_S04).

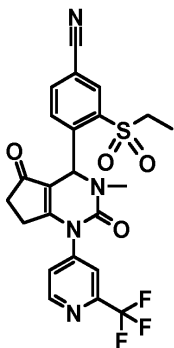
[0477] 실시예 D.2.1 내지 실시예 D.2.4는 다음 표에 나타난 출발 물질을 각각 사용하여 실시예 D.2에 개시된 것과 유

사한 방법으로 제조한다.

표 5

실시예	출발 물질	구조식	MS [M+ H] ⁺	체류 시간 [분]	HPLC 방법
D.2.1	중간체 D.5.2		477	0.89	Z018_S0 4
D.2.2	중간체 D.5.3		477	0.91	Z018_S0 4
D.2.3	중간체 D.5.4		487 (브롬 동위 원소 패턴)	0.85	Z018_S0 4
D.2.4	중간체 D.5.5		443 (염소 동위 원소 패턴)	0.62	005_CA0 7

실시예 D.3



3-에탄설폰닐-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

메틸-3급-부틸에테르 중 메틸요오다이드 용액(c=2mol/L, 97 μ l, 0.19mmol)을 DMF(1.0ml) 중 4-[2,5-디옥소-1-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에탄설폰닐-벤

조니트릴(실시예 D.2, 80mg, 0.16mmol) 및 탄산 세슘(97mg, 0.30mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 아세트산으로 산성화하고, 역상 HPLC(Waters SunFire™-C₁₈, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 63mg. ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=505, 체류 시간 HPLC: 1.02분(Z018_S04).

[0483] 실시예 D.3A 및 실시예 D.3B: 실시예 D.3의 거울상 이성질체

[0484] 라세미 3-에탄설포닐-4-[3-메틸-2,5-디옥소-1-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴의 거울상 이성질체들(실시예 D.3, 104mg, 0.206mmol)을 키랄상에 대한 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(DaiceI Chiralpak IC, 10x250mm, 5μm, 초임계 CO₂ 중 30% MeOH+20mM NH₃, 40℃, 120bar 역압)로 분리한다.

[0485] 실시예 D.3A:

[0486] 수득량 45mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=505, 체류 시간: 1.94분(먼저 용출되는 거울상 이성질체)(I_IC_30_MeOH_NH₃).

[0487] 실시예 D.3B:

[0488] 수득량 47mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=505, 체류 시간: 2.36분(나중에 용출되는 거울상 이성질체)(I_IC_30_MeOH_NH₃).

[0489] 실시예 D.3.1 내지 실시예 D.3.4는 각각 다음 표에 나타난 출발 물질을 사용하여 실시예 D.3에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

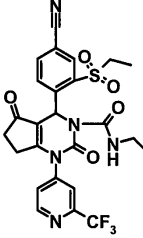
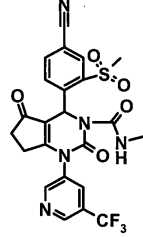
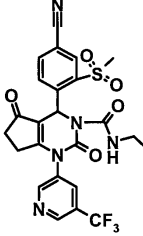
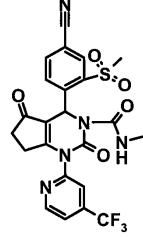
함유하는 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 아세트산으로 산성화하고, 역상 HPLC(Waters SunFire™-C₁₈, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다.

수득량: 43mg. ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=548, 체류 시간 HPLC: 0.99분(Z018_S04).

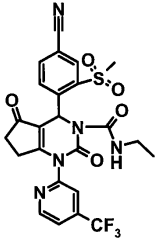
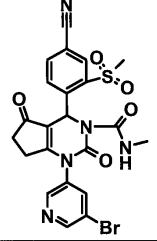
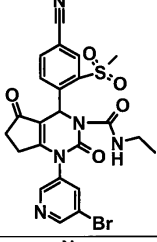
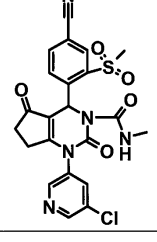
[0495]

실시예 D.4.1 내지 실시예 D.4.10은 다음 표에 나타난 출발 물질을 각각 사용하여 실시예 D.4에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

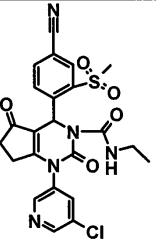
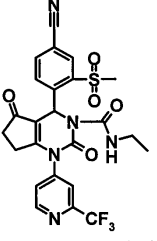
표 7

실시예	출발 물질	구조식	MS [M+H] ⁺	체류 시간 [분]	HPLC 방법
D.4.1	실시예 D.2 (메틸 아민 대신 에틸 아민)		562	1.03	Z018_S04
D.4.2	실시예 D.2.1		534	0.95	Z018_S04
D.4.3	실시예 D.2.1 (메틸 아민 대신 에틸 아민)		548	1.05	Z018_S04
D.4.4	실시예 D.2.2		534	0.97	Z018_S04

[0496]

D.4.5	실시예 D.2.2 (메틸 아민 대신 에틸 아민)		548	1.01	Z018_S04
D.4.6	실시예 D.2.3		544 (브롬 동위 원소 패턴)	0.92	Z018_S04
D.4.7	실시예 D.2.3 (메틸 아민 대신 에틸 아민)		558 (브롬 동위 원소 패턴)	0.96	Z018_S04
D.4.8	실시예 D.2.4		500 (염소 동위 원소 패턴)	0.88	Z017_S04

[0497]

D.4.9	실시예 D.2.4 (메틸 아민 대신 에틸 아민)		514 (염소 동위 원소 패턴)	0.93	Z017_S04
D.4.10*	중간체 D.6A	 (거울상 이성질체)	548	1.00	Z018_S04

* 출발 물질인 중간체 D.6A 이 광학 활성임에 따라, 실시예 D.4.10 이 광학 활성이고, 출발 물질과 동일한 입체 배치를 갖는 것이 추정된다.

[0498]

[0499] 실시예 D.4.1A 및 실시예 D.4.1B: 실시예 D.4.1의 거울상 이성질체

[0500]

라세미 4-(4-시아노-2-에탄설폰닐-페닐)-2,5-디옥소-1-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일)-1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-사이클로펜타피리미딘-3-카복실산 에틸아미드(실시예 D.4.1, 127mg, 0.226mmol)의 거울상 이성질체를 키랄

상에 대한 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(Daicel Chiralpak IA, 10x250mm, 5 μ m, 초임계 CO₂ 중 25% MeOH, 40℃, 120bar 역압)로 분리한다.

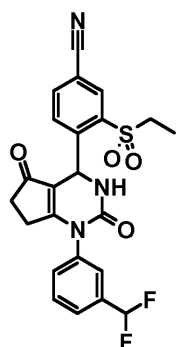
[0501] 실시예 D.4.1A:

[0502] 수득량 56mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=562$, 체류 시간: 1.51분(먼저 용출되는 거울상 이성질체)(I_IA_25_MeOH_NH₃).

[0503] 실시예 D.4.1B:

[0504] 수득량 54mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=562$, 체류 시간: 2.59분(나중에 용출되는 거울상 이성질체)(I_IC_25_MeOH_NH₃).

[0505] 실시예 D.5



[0506]

[0507] 4-[1-(3-디플루오로메틸-페닐)-2,5-디옥소-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에탄설폰-벤조니트릴

[0508] 트리에틸아민(238 μ l, 1.699mmol)을 아세트니트릴(10ml) 중 4-{아미노-[2-(3-디플루오로메틸-페닐아미노)-5-옥소-사이클로펜트-1-엔일]-메틸}-3-에탄설폰-벤조니트릴 하이드로클로라이드(중간체 D.9, 1.516g, 순도 90%, 2.831mmol) 및 1,1'-카보닐디이미다졸(551mg, 3.40mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 상기 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 물로 처리한다. 침전물을 여과하고, 건조시킨다. 수득량: 1.24g. ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=472$, 체류 시간 HPLC: 0.92분(Z017_S04).

[0509] 실시예 D.5A 및 실시예 D.5B: 실시예 D.5의 거울상 이성질체

[0510] 라세미 4-[1-(3-디플루오로메틸-페닐)-2,5-디옥소-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에탄설폰-벤조니트릴(실시예 D.5, 490mg, 1.04mmol)의 거울상 이성질체들을 키랄상에 대한 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(Lux C1, 20x250mm, 5 μ m, MeOH, 21ml/분 유동 속도)로 분리한다.

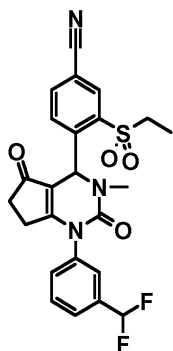
[0511] 실시예 D.5A:

[0512] 수득량 262mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=472$, 체류 시간: 2.95분(먼저 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MeOH_NH₃).

[0513] 실시예 D.5B:

[0514] 수득량 223mg, ESI 매스 스펙트럼: $[M+H]^+=472$, 체류 시간: 3.66분(나중에 용출되는 거울상 이성질체)(I_IB_20_MeOH_NH₃).

[0515] 실시예 D.6

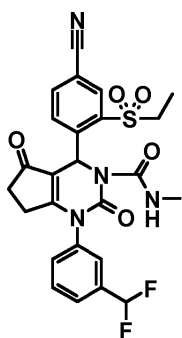


[0516]

[0517] 4-[1-(3-디플루오로메틸-페닐)-3-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에탄설폰닐-벤조니트릴

[0518] 메틸요오다이드($20\mu\text{l}$, 0.32mmol)를 DMF(1ml) 중 4-[1-(3-디플루오로메틸-페닐)-2,5-디옥소-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에탄설폰닐-벤조니트릴(실시예 D.5, 50mg , 0.106mmol) 및 탄산 세슘(69mg , 0.212mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 역상 HPLC(Waters SunFireTM-C₁₈, 물 중 아세트니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 36mg , ESI 매스 스펙트럼: $[\text{M}+\text{H}]^+=486$, 체류 시간 HPLC: 0.79분(005_CA01).

[0519] 실시예 D.7

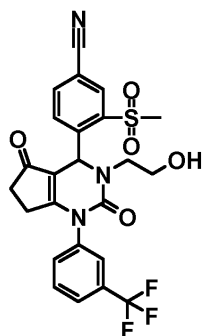


[0520]

[0521] 4-(4-시아노-2-에탄설폰닐-페닐)-1-(3-디플루오로메틸-페닐)-2,5-디옥소-1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-사이클로펜타피리미딘-3-카복실산 메틸아미드

[0522] 4-니트로페닐클로로포르메이트(23mg , 0.12mmol)를 아세트니트릴(1ml) 중 4-[1-(3-디플루오로메틸-페닐)-2,5-디옥소-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-에탄설폰닐-벤조니트릴(실시예 D.5, 50mg , 0.106mmol), DIPEA($72\mu\text{l}$, 0.42mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(14mg , 0.12mmol) 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 4-니트로페닐클로로포르메이트(23mg , 0.12mmol)를 첨가하고, 상기 반응을 1시간 동안 교반한다. 메틸아민(THF 중 2M, $159\mu\text{l}$, 0.318mmol)을 4-니트로페닐 카바메이트 중간체를 함유하는 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 역상 HPLC(Stablebond, 물 중 아세트니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 32mg , ESI 매스 스펙트럼: $[\text{M}+\text{H}]^+=529$, 체류 시간 HPLC: 0.98분(Z017_S04).

[0523] 실시예 E.1

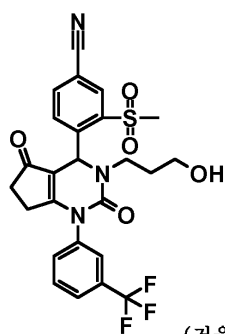


[0524]

[0525] 4-[3-(2-하이드록시-에틸)-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메탄설포닐-벤조니트릴

[0526] 아세트산 2-[4-(4-시아노-2-메탄설포닐-페닐)-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-사이클로펜타피리미딘-3-일]-에틸 에스테르(중간체 E.4, 40mg, 0.071mmol)를 트리플루오로아세트산(2.0ml, 26mmol)과 함께 60℃에서 밤새 교반하고, 상기 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물과 함께 2시간 동안 교반(→트리플루오로아세트산 에스테르의 가수분해)한 후, 역상 HPLC(Waters SunFire™-C₁₈, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 17mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=520, 체류 시간 HPLC: 0.96분(Z018_S04).

[0527] 실시예 E.2



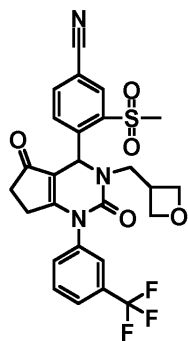
[0528]

(거울상 이성질체)

[0529] 4-[3-(3-하이드록시-프로필)-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-3-메탄설포닐-벤조니트릴

[0530] DMF(2.0ml) 중 4-(2,5-디옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일)-3-(메탄설포닐)벤조니트릴(중간체 E.3A, 먼저 용출되는 거울상 이성질체, 150mg, 0.32mmol) 및 탄산 세슘(206mg, 0.63mmol) 혼합물에 3-브로모-1-프로판올(55μl, 0.63mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 50℃에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 빙수로 처리하고, 트리플루오로아세트산으로 산성화하고, 역상 HPLC(Waters SunFire™-C₁₈, 물 중 아세토니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 40mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=534, 체류 시간 HPLC: 0.97분(Z018_S04). 출발 물질이 광학 활성임에 따라, 실시예 E.2가 광학 활성이고, 출발 물질과 동일한 입체 배치를 갖는 것이 추정된다.

[0531] 실시예 E.3



[0532]

[0533] 3-메탄설폰닐-4-[3-옥세탄-3-일메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴

[0534] DMF(2.0ml) 중 4-(2,5-디옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일)-3-(메탄설폰닐)벤조니트릴(중간체 E.3, 150mg, 0.32mmol) 및 탄산 세슘(206mg, 0.63mmol) 혼합물에 3-브로모메틸-옥세탄(95mg, 0.63mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 50℃에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 빙수로 처리하고, 트리플루오로아세트산으로 산성화시키고, 역상 HPLC(Waters SunFire™-C₁₈, 물 중 아세트니트릴 구배, 0.1% TFA)로 정제한다. 수득량: 55mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=546, 체류 시간 HPLC: 1.01분(Z018_S04).

[0535] 실시예 E.3A 및 실시예 E.3B: 실시예 E.3의 거울상 이성질체

[0536] 라세미 3-메탄설폰닐-4-[3-옥세탄-3-일메틸-2,5-디옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-사이클로펜타피리미딘-4-일]-벤조니트릴(실시예 E.3, 55mg, 0.065mmol)의 거울상 이성질체들을 키랄상에 대한 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(DaiceI Chiralpak IC, 10x250mm, 5μm, 초임계 CO₂ 중 30% MeOH+20mM NH₃, 40℃, 120bar 역압)로 분리한다.

[0537] 실시예 E.3A:

[0538] 수득량 11mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=546, 체류 시간: 4.12분(먼저 용출되는 거울상 이성질체)(I_IC_30_MeOH_NH₃).

[0539] 실시예 E.3B:

[0540] 수득량 11mg, ESI 매스 스펙트럼: [M+H]⁺=546, 체류 시간: 4.66분(나중에 용출되는 거울상 이성질체)(I_IC_30_MeOH_NH₃).

[0541] 약리학적 데이터

[0542] 본 발명의 다른 특징 및 이점은, 예시의 방식으로 본 발명의 원리를 보여주는 보다 상세한 다음의 실시예로부터 자명할 것이다.

[0543] 인간 호중구 엘라스타제 검정

[0544] 물질: 인간 호중구 엘라스타제를 Calbiochem(카탈로그 번호: 324681)로부터 구입하고, 엘라스타제 기질 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC를 Bachem(카탈로그 번호: I-1270)로부터 구입했다. 모든 다른 물질들은 상업적으로 입수 가능한 최고 등급의 것이었다.

[0545] 다음의 버퍼들이 사용되었다: 화합물 버퍼: pH 7.5로 조정된 100mM 트리스, 500mM NaCl, 검정 버퍼: pH 7.5로 조정된, 0.01% BSA를 함유하는 100mM 트리스, 500mM NaCl.

[0546] 검정 조건: 시험 화합물을 DMSO에서, 그리고 후속적으로는 화합물 버퍼(5% DMSO 최종)에서 예비 희석시켰다. 이러한 화합물 희석액 5μl를 블랙 384 웰 OptiPlate(Perkin Elmer, 카탈로그 번호: 6007270) 중에서 호중구 엘라스타제 10μl(검정 버퍼 중 9ng/ml)와 혼합하고, 실온에서 15분간 항온처리했다. 후속적으로 검정 버퍼 중 기

질 용액 10 μ l를 첨가하고(250 μ M 최종 농도), 상기 플레이트를 실온에서 60분간 항온처리했다. 효소의 불활성화 후, 형광 강도를 380nm 들뜬 여기 파장 및 460nm 방출 파장에서 측정했다.

[0547] 각각의 플레이트는 고값(high value)의 대조군(DMSO+효소+기질)을 갖는 웰들 및 저값(low value)의 대조군(DMSO+불활성화된 효소+기질)을 갖는 웰들을 포함한다. IC₅₀값은 다양한 기울기를 갖는 S자 농도 응답 곡선을 사용하여 추산했다. 저값들의 평균을 0%로 취했고, 고값들의 평균은 100%로 취했다. 호중구 엘라스타제 검정에서 선택된 화합물들의 IC₅₀값은 표 8에 기재한다.

표 8

실시예	IC ₅₀ [nM]
A.1	1.6
A.1A	<1
A.1B	2780
A.2	<1
A.3	<1
B.1	2.1
B.1.1	5.7
B.1.2A	224
B.1.2B	<1
B.1.3A	<1
B.1.3B	11
B.1.4	<1
C.1A	1825
C.1B	<1
C.2A	<1
C.2B	13
C.3	<1
C.4.1	5.2
C.4.2	8.9
C.5.1	1.9
C.5.2	1.9
C.6.1	<1
C.6.2	<1
D.1A	2.6
D.1B	19

[0548]

실시예	IC ₅₀ [nM]
D.2	24
D.2.1	60
D.2.2	65
D.2.3	101
D.2.4	103
D.3	4.0
D.3A	2810
D.3B	1.4
D.3.1	8.8
D.3.2	9.5
D.3.3	13
D.3.4	8.1
D.4	<1
D.4.1	<1
D.4.1A	<1
D.4.1B	338
D.4.2	<1
D.4.3	<1
D.4.4	<1
D.4.5	<1
D.4.6	1.2
D.4.7	<1
D.4.8	<1
D.4.9	<1
D.4.10	<1
D.5	5.5

[0549]

실시예	IC ₅₀ [nM]
D.5A	2.2
D.5B	892
D.6	<1
D.7	<1
E.1	<1
E.2	<1
E.3A	<1
E.3B	106

[0550]

[0551] 인간 혈장 중에서의 호중구 엘라스타제 억제 활성을 측정하기 위한 검정

[0552] 건강한 인간 공여자로부터의 항응고 혈액을 지모산 현탁액(zymosan suspension)과 혼합하고, 실온에서 항온처리한다. 이는 호중구의 자극 및 혈장 내로의 호중구 엘라스타제의 방출을 야기한다. 상기 자극된 혈액을 원심분

리하여 호중구 엘라스타제 풍부 혈장을 생성한다.

[0553] 지모산 워킹 용액(working solution)의 제조:

[0554] 지모산(100mg)을 식염수(0.9%, 10ml)와 혼합하고, 4℃에서 1주 이하 동안 저장한다(주의: 지모산은 식염수에 용해되지 않으며, 현탁액으로 사용된다).

[0555] 전혈 자극:

[0556] · 단일 45ml 혈액 샘플을 시트르산염(3.13%, 5ml)을 함유하는 50ml 튜브에 취하고, 상기 튜브를 온화하게 4번 뒤집는다.

[0557] · 즉시 혈액을 샘플링한 후, 지모산 워킹 용액(5ml)을 첨가한다.

[0558] · 지모산 워킹 용액의 첨가 후, 상기 튜브를 캐핑하고, 온화하게 혼합하고, 진탕기에서 22℃에서 15분간 20rpm으로 항온처리한다.

[0559] · 상기 항온처리 시간 후 10ml 분취량들을 만든다.

[0560] · 상기 15ml 튜브를 Jouan 원심분리기에서 4℃에서 15분간 800g로 원심분리한다.

[0561] · 상기 혈장을 수집하고, 1 내지 5ml 분취량들을 만든다.

[0562] · 상기 혈장을 -80℃에서 저장한다.

[0563] 다양한 농도의 호중구 엘라스타제 억제제를 혈장과 함께 항온처리한다. 후속적으로, 효소 활성을 형광 생성 기질 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC(Bachem 카탈로그 번호 I-1270, 기질 농도: 250 μM, pH 7.5, 25mM TRIS 버퍼, 250mM NaCl)을 사용하여 인간 호중구 검정에 대하여 개시된 것과 유사한 방법으로 측정한다. 용량 응답 곡선을 생성하여 억제제의 EC₅₀을 계산한다. 바탕 형광을 뺀 후, 시험 화합물의 존재하의 형광의 퍼센트를, 비히클 대조군의 형광과 비교하는 계산에 의해 상기 데이터의 분석을 실시한다: 호중구 엘라스타제 효소의 억제제는 100% 대조군(억제 없음) 내지 0% 대조군(완전 억제)의 값을 제공할 것이다.

[0564] 상기 개시된 인간 혈장 검정에서 선택된 화합물들의 EC₅₀ 값은 표 9에 기재한다.

표 9

실시예	EC ₅₀ [μM]
A.1A	0.002
A.2	0.001
A.3	0.001
B.1.2B	0.001
B.1.3A	0.001
C.1B	0.001
C.2A	0.002
C.5.1	0.002
C.5.2	0.001
D.1A	0.001
D.3B	0.001
D.4.1A	<0.001
D.4.4	0.002
D.4.5	0.001
D.5A	0.001

[0565]

[0566] 인간 간 미세 소체를 사용한 대사 안정성을 측정하기 위한 검정

[0567] 시험 화합물의 대사 분해를 37℃에서 혼합 인간 간 미세 소체를 사용하여 검정한다. 시점당 100 μ l의 최종 항온처리 용적은 TRIS 버퍼 pH 7.6(0.1M), 염화 마그네슘(5mM), 미세 소체 단백질(1mg/ml) 및 최종 농도 1 μ M의 시험 화합물을 함유한다. 37℃에서의 짧은 사전 항온처리에 이어, 감소된 형태의 베타-니코틴아미드 아데닌 이뉴클레오티드 인산(NADPH, 1mM)을 첨가하여 반응을 개시하고, 상이한 시점들 이후에 분취량을 아세토니트릴 내로 이동시킴으로써 종료한다. 또한, 상기 NADPH-비의존적 분해를 NADPH를 사용하지 않는 항온처리기에서 모니터링하고, 마지막 시점에서 종료한다. NADPH 비의존적 항온처리 후 남아있는 시험 화합물 [%]는 변수 c(대조군)(대사 안정성)에 의해 반영된다. 켄칭된 항온처리물을 원심 분리(10,000g, 5분)로 펠렛화한다. 상청액의 분취량을 모화합물의 양에 대하여 LC-MS/MS로 검정한다.

[0568] 반감기($t_{1/2}$ INVITRO)를 농도-시간 프로파일의 반대수 플롯(semilogarithmic plot)의 기울기로 측정한다. 고유 청소율(CL_INTRINSIC)을 상기 항온처리물 중의 단백질의 양을 고려하여 계산한다:

[0569] $CL_INTRINSIC[\mu l/\text{분}/\text{mg 단백질}] = (\ln 2 / (\text{반감기}[\text{분}] * \text{단백질 함량}[\text{mg}/\text{ml}])) * 1,000$

[0570] 상기 개시된 대사 안정성 검정에서 선택된 화합물들의 반감기($t_{1/2}$ INVITRO) 값을 표 10에 기재한다.

표 10

실시예	$t_{1/2}$ INVITRO [분]
A.2	>130
A.3	>130
B.1.2B	>130
B.1.3A	91
C.1B	93
C.2A	>130
C.5.1	110
C.5.2	>130
D.1A	>130
D.3B	120
D.4.1A	>130
D.4.4	>130
D.4.5	>130
D.5A	>130

[0571]

[0572] 인간 간 세포를 사용한 대사 안정성을 측정하기 위한 검정

[0573] 시험 화합물의 대사 분해를 인간 간 세포 현탁액에서 검정한다. (일반적으로 냉동 보존된) 인간 간 세포를, 5% 중 혈청을 함유하는 적합한 버퍼 시스템(예를 들어, Dulbecco의 변형 이글 배지에 3.5 μ g 글루타곤/500ml, 2.5mg 인슐린/500ml 및 3.75mg/500ml 하이드로코르티손 추가)에서 항온처리한다. 항온처리(37℃, 10% CO₂)에서의 (일반적으로) 30분의 사전 항온처리에 이어, 5 μ l의 시험 화합물 용액(80 μ M, 배지와 1:25 희석된 DMSO 중 2mM 원액으로 생성)을 395 μ l 간 세포 현탁(0.25 내지 5*10⁶ cells/ml 범위의, 일반적으로 1*10⁶ cells/ml의 세포 밀도, 1 μ M의 시험 화합물 최종 농도, 최종 DMSO 농도 0.05%)에 첨가한다. 세포들을 6시간 동안 항온처리(항온처리, 오비탈 진탕기)하고, 0, 0.5, 1, 2, 4 및 6시간째에 샘플(25 μ l)을 취한다. 샘플들을 아세토니트릴 내로 옮기고, 원심 분리(5분)로 펠렛화한다. 상청액을 새로운 96-딥웰 플레이트로 옮기고, 질소하에서 증발시키고, 재현탁시킨다. 모화합물의 감소를 LC-MS/MS로 분석한다.

[0574] 고유 청소율(CL_INTRINSIC)을 다음과 같이 계산한다:

- [0575] $CL_INTRINSIC = \text{용량} / AUC = (C_0 / CD) / (AUD + c_{\text{마지막}} / k) * 1,000 / 60$
- [0576] (C_0 : 항온처리기에서의 초기 농도 [μM], CD : 생체 세포의 세포 밀도 [10^6 cells/ml], AUD : 데이터 아래 면적 [$\mu M \cdot h$], $c_{\text{마지막}}$: 마지막 데이터점의 농도 [μM], k : 모화합물 감소에 대한 회귀선의 기울기 [h^{-1}])
- [0577] 계산된 시험관내 간 고유 청소율을 생체내 간 고유 청소율로 확대할 수 있으며, 간 모델(양호하게 교반된 모델)을 사용하여 생체내 간 혈액 청소율(CL)을 예측하기 위해 사용될 수 있다:
- [0578] $CL_INTRINSIC_INVIVO \text{ [ml/분/kg]} = (CL_INTRINSIC \text{ [}\mu\text{l/분/}10^6 \text{ cells]} * \text{간세포도 [}10^6 \text{ cells/g 간]} * \text{간 요소 [g/kg 체중]}) / 1,000$
- [0579] $CL \text{ [ml/분/kg]} = CL_INTRINSIC_INVIVO \text{ [ml/분/kg]} * \text{간 혈액 유동 [ml/분/kg]} / (CL_INTRINSIC_INVIVO \text{ [ml/분/kg]} + \text{간 혈액 유동 [ml/분/kg]})$
- [0580] $Q_h \text{ [\%]} = CL \text{ [ml/분/kg]} / \text{간 혈액 유동 [ml/분/kg]}$
- [0581] (인간의 간세포질: $120 * 10^6 \text{ cells/g}$ 간, 인간의 간 팩터: 25.7 g/kg 체중, 인간의 혈액 유동: 21 ml/(분*kg))
- [0582] 본 검토에 근거하면, 실시예 C.2A는 3% 인간 간 혈액 유동의 예상된 생체내 간 혈액 청소율을 나타낸다.
- [0583] 인간 Caco-2 세포를 통과하는 약물 수송을 측정하기 위한 검토
- [0584] 상기 검토는, 구강 흡수도에 대한, 그리고 흡수 및/또는 유출 수송체에 의해 화합물이 활발히 수송되는지 여부에 대한 세포 막을 통과할 수 있는 화합물의 잠재력에 대한 정보를 제공한다. 분극되어 통과하는 투과도를 측정하기 위해, 투과 필터 지지체에 성장시킨 융합된 인간 암 결장 암종 세포 2(Caco-2) 세포 단층을 시험관내 흡수 모델로 사용한다.
- [0585] Caco-2 단층을 통과하는 화합물의 겉보기 투과 계수(PE)는 선단-기저(AB)(흡수성) 및 기저-선단(BA)(분비성) 수송 방향에서 측정된다(pH 7.2, $37^\circ C$). AB 투과도(PEAB)는 장으로부터 혈액으로의 약물 흡수를 나타내고, BA 투과도(PEBA)는 혈액으로부터 장으로 되돌아가는 약물 분비를 나타내며, 이들 둘 다는 Caco-2 세포상에 발현된 유출 및 흡수 수송체로 매개되는 수동 투과 및 능동 수송 메커니즘을 통한다. 시험관내 투과도 및 인간에서의 구강 흡수도가 알려진 참조 화합물의 AB 투과도에 대해 AB 투과도를 비교하여, 화합물들의 투과도/흡수도 등급이 지정된다. 두 수송 방향에서의 동일하거나 유사한 투과도는 수동 투과, 추가의 능동 수송 메커니즘에 대한 지향 투과도 수치를 나타낸다. PEAB보다 높은 PEBA는 (P-gp와 같은) 선단 유출 수송체 및/또는 기저측 흡수 수송체의 수반을 제안하며, PEBA보다 높은 PEAB 투과도는 (PepT1과 같은) 선단 흡수 수송체 및/또는 (MRP3과 같은) 기저측 유출 수송체의 수반을 제안한다. 능동 수송은 농도-의존적으로 포화 가능하다.
- [0586] Caco-2 세포(1 내지 $2 * 10^5 \text{ cells/cm}^2$ 면적)를 필터 삽입물(Costar transwell 폴리카보네이트 또는 PET 필터, $0.4 \mu m$ 공극 크기)에 씨딩하고, 10 내지 25일간 처리시킨다(DMEM). 화합물들을 적합한 용매(DMSO와 같은, 1 내지 20mM 원액)에 용해시킨다. 원액을 HTP-4 버퍼(128.13 mM NaCl , 5.36 mM KCl , 1 mM MgSO_4 , 1.8 mM CaCl_2 , 4.17 mM NaHCO_3 , $1.19 \text{ mM Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $0.41 \text{ mM NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 15 mM HEPES , 20 mM 글루코스, pH 7.2)로 희석하여 수송 용액(일반적으로 $10 \mu M$ 화합물, 최종 DMSO $\leq 0.5 \%$)을 제조한다. A-B 또는 B-A 투과도를 측정하기 위해, 상기 수송 용액(TL)을 선단 또는 기저측 제공체측에 각각 도포한다(3개 필터 반복). 수용체측은 2% BSA 보충된 HTP-4 버퍼를 함유한다. LC-MS/MS 또는 신틸레이션 계수기로 농도를 측정하기 위해, 실험의 출발 및 종료에서, 그리고 2시간 이하의 다양한 시간 간격에서 제공체 및 수용체로부터 샘플들을 수집한다. 샘플링된 수용체 용액을 새로운 수용체 용액으로 대체한다.
- [0587] 상기 개시된 Caco-2 약물 수송 검토에서 선택된 화합물들의 겉보기 투과 계수(PEAB 및 PEBA)를 표 11에 기재한다.

표 11

실시예	PEAB [cm/s]	PEBA [cm/s]
A.1A	0.000053	0.000098
A.2	0.000092	0.000080
A.3	0.000067	0.000087
B.1.2B	0.000012	0.000120
B.1.3A	0.0000099	0.000130
C.1B	0.0000037	0.000041
C.2A	0.000013	0.000073
C.5.1	0.0000071	0.000057
C.5.2	0.000016	0.000082
D.1A	0.000019	0.000081
D.3B	0.000021	0.000085
D.4.1A	0.0000036	0.000061
D.4.4	0.0000031	0.000060
D.4.5	0.0000073	0.000067
D.5A	0.0000075	0.000078

[0588]

[0589] 수용해도를 측정하기 위한 검정("고속법(high throughput method)")

[0590] (2.5% DMSO를 함유하는) 수용성 버퍼에 용해된 양과 아세트니트릴/물(1/1) 용액에 용해된 양을 비교하여 화합물의 수용해도를 측정한다. 10mM DMSO 원액에서 출발하여, 분취량을 아세트니트릴/물(1/1) 및 McIlvaine 버퍼 pH 6.8로 각각 희석시킨다. 24시간의 진탕 후, 용액 및 현탁액을 여과하고, LC-UV로 분석한다. 버퍼에 용해된 양을 아세트니트릴/물(1/1) 용액에 용해된 양과 비교한다.

[0591] 2.5% DMSO 농도에서 용해도는 0.001 내지 0.125mg/mL로 측정된다. 90% 초과와 화합물이 버퍼에 용해되는 경우, 상기 값은 ">"로 표시한다.

[0592] 상기 개시된 용해도 검정에서 선택된 화합물들의 수용해도를 표 12에 기재한다.

표 12

실시예	수용해도 [mg/mL]
A.1A	0.058
A.3	0.065
B.1.2B	0.073
B.1.3A	0.093
C.1B	0.061
C.2A	0.058
C.5.1	0.086
C.5.2	0.069
D.4.1A	0.081
D.4.5	0.078
D.5A	0.067

[0593]

- [0594] 수용해도를 측정하기 위한 검정("진탕 플라스크법")
- [0595] 공지된 양의 고형 약물 기질(일반적으로 0.5 내지 5.0mg 범위)을 함유하는 적합한 용적의 선택된 수성 매질(일반적으로 0.25 내지 1.5mℓ 범위)을 각각의 웰에 추가하여, 포화 용액을 웰 플레이트에서 제조한다. 상기 웰들을 사전 결정된 시간(일반적으로 2 내지 24시간 범위) 동안 진탕 또는 교반한 후, 적합한 필터막(일반적으로 0.45μm 공극 크기를 갖는 PTFE-필터)을 사용하여 여과한다. 여과물의 처음 몇 방울을 버림으로써 필터 흡수를 회피한다. 용해된 약물 기질의 양을 UV 분광학으로 또는 UV-검출을 포함하는 HPLC로 측정한다. 또한, 수성 포화 용액의 pH를 유리 전극 pH 측정기를 사용하여 측정한다. 이러한 용해도 검정에서 표 12의 실시예들은 pH 6.8(McIlvaine 버퍼)에서 >0.01mg/mL의 용해도를 나타낸다.
- [0596] 시토크롬 P450 2C9 억제를 측정하기 위한 검정
- [0597] 시험 화합물에 의한 Diclofenac의 시토크롬 P450 2C9-동종 효소 촉매화된 하이드록실화의 억제를 37℃에서 인간 간 미세 소체로 검정한다. 모든 검정은 로봇 시스템상에서 96 웰 플레이트에서 실시된다. 최종 항온처리 용적은 TRIS 버퍼(0.1M), MgCl₂(5mM), 인간 간 미세 소체(0.1mg/mL), Diclofenac(10 μM), 5개의 상이한 농도의 시험 화합물(예를 들어, 후속적으로 순차적인 1:4 희석으로 최대 농도 10 내지 50 μM) 또는 시험 화합물을 제외하고(고 대조군) 중복하여 함유한다. 짧은 예비 항온처리 기간에 이어, 반응을 보조 인자(NADPH, 1mM)로 개시하고, 항온처리를 8℃로 냉각시키고 후속적으로 1용적의 아세토니트릴을 첨가하여 정지한다. 항온처리기의 켜진 후, 일반적으로 형성된 대사물의 안정한 동위 원소인 내부 표준 용액을 첨가한다. 피크 면적 분석물(=형성된 대사물) 및 내부 표준 용액을 LC-MS/MS로 측정한다. 이러한 항온처리기에서의 내부 표준 용액에 대한 생성된 피크 면적 비율 분석물을 시험 화합물을 함유하지 않는 대조군 활성화와 비교한다. 각각의 검정 실시에서, 양성 대조군 억제제(설파페나졸)의 IC₅₀을 측정한다. 실험적 IC₅₀ 값을 다음 식에 따른 최소 자승 회귀로 계산한다:
- [0598] % 대조군 활성=(100% 대조군 활성/(1+(I/IC₅₀)*S))-B
- [0599] (I=억제제 농도, S=기울기 인자, B=배경 활성)
- [0600] 시험 화합물의 최저 농도에서 반응의 억제가 이미 >50%인 경우, IC₅₀을 "<시험된 최저 농도"으로 지정한다(일반적으로 <0.4 μM). 시험 화합물의 최고 농도에서도 반응의 억제가 <50%인 경우, IC₅₀을 ">시험된 최저 농도"으로 지정한다(일반적으로 >50 μM). 이러한 검정에서 실시예 A.1A, 실시예 B.1.2B 및 실시예 C.2A는 IC₅₀ 값>50 μM을 나타낸다.
- [0601] 시토크롬 P450 2C19 억제를 측정하기 위한 검정
- [0602] 시험 화합물에 의한 Mephenytoin의 시토크롬 P450 2C19-동종 효소 촉매화된 하이드록실화의 억제를 37℃에서 인간 간 미세 소체로 검정한다. 모든 검정은 로봇 시스템상에서 96 웰 플레이트에서 실시된다. 최종 항온처리 용적은 TRIS 버퍼(0.1M), MgCl₂(5mM), 인간 간 미세 소체(0.5mg/mL), (S)-Mephenytoin(70 μM), 5개의 상이한 농도의 시험 화합물(예를 들어, 후속적으로 순차적인 1:4 희석으로 최대 농도 10 내지 50 μM) 또는 시험 화합물을 제외하고(고(high) 대조군) 중복하여 함유한다. 짧은 예비 항온처리 기간에 이어, 반응을 보조 인자(NADPH, 1mM)로 개시하고, 항온처리를 8℃로 냉각시키고 후속적으로 1용적의 아세토니트릴을 첨가하여 정지한다. 항온처리기의 켜진 후, 일반적으로 형성된 대사물의 안정한 동위 원소인 내부 표준 용액을 첨가한다. 피크 면적 분석물(=형성된 대사물) 및 내부 표준 용액을 LC-MS/MS로 측정한다. 이러한 항온처리기에서의 내부 표준 용액에 대한 생성된 피크 면적 비율 분석물을 시험 화합물을 함유하지 않는 대조군 활성화와 비교한다. 각각의 검정 실시에서, 양성 대조군 억제제(트래닐시프로민)의 IC₅₀을 측정한다. 실험적 IC₅₀ 값을 다음 식에 따른 최소 자승 회귀로 계산한다:
- [0603] % 대조군 활성=(100% 대조군 활성/(1+(I/IC₅₀)*S))-B
- [0604] (I=억제제 농도, S=기울기 인자, B=배경 활성)
- [0605] 시험 화합물의 최저 농도에서 반응의 억제가 이미 >50%인 경우, IC₅₀을 "<시험된 최저 농도"으로 지정한다(일반적으로 <0.4 μM). 시험 화합물의 최고 농도에서도 반응의 억제가 <50%인 경우, IC₅₀을 ">시험된 최저 농도"을 지정한다(일반적으로 >50 μM). 이러한 검정에서 실시예 A.1A, 실시예 B.1.2B 및 실시예 C.2A는 IC₅₀ 값>50 μM

을 나타낸다.

[0606] 시토크롬 P450 2C8 억제제 측정하기 위한 검정

[0607] 시험 화합물에 의한 Amodiaquine의 시토크롬 P450 2C8-동종 효소 촉매화된 탈에틸화의 억제제를 37℃에서 인간 간 미세 소체로 검정한다. 모든 검정은 로봇 시스템상에서 96 웰 플레이트에서 실시된다. 최종 항온처리 용적은 TRIS 버퍼(0.1M), MgCl₂(5mM), 인간 간 미세 소체(0.05mg/ml), Amodiaquine(1μM), 5개의 상이한 농도의 시험 화합물(예를 들어, 후속적으로 순차적인 1:4 희석으로 최대 농도 10 내지 50 μM) 또는 시험 화합물을 제외하고 (고 대조군) 중복하여 함유한다. 짧은 예비 항온처리 기간에 이어, 반응을 보조 인자(NADPH, 1mM)로 개시하고, 항온처리를 8℃로 냉각시키고 후속적으로 1용적의 아세토니트릴을 첨가하여 정지한다. 항온처리기의 켜짐 후, 일반적으로 형성된 대사물의 안정한 동위 원소인 내부 표준 용액을 첨가한다. 피크 면적 분석물(=형성된 대사물) 및 내부 표준 용액을 LC-MS/MS로 측정한다. 이러한 항온처리기에서의 내부 표준 용액에 대한 생성된 피크 면적 비율 분석물을 시험 화합물을 함유하지 않는 대조군 활성과 비교한다. 각각의 검정 실시에서, 양성 대조군 억제제(Montelukast)의 IC₅₀을 측정한다. 실험적 IC₅₀ 값을 다음 식에 따른 최소 자승 회귀로 계산한다:

[0608] % 대조군 활성=(100% 대조군 활성/(1+(I/IC₅₀)*S))-B

[0609] (I=억제제 농도, S=기울기 인자, B=배경 활성)

[0610] 시험 화합물의 최저 농도에서 반응의 억제가 이미 >50%인 경우, IC₅₀을 "<시험된 최저 농도"으로 지정한다(일반적으로 <0.4 μM). 시험 화합물의 최고 농도에서도 반응의 억제가 <50%인 경우, IC₅₀을 ">시험된 최저 농도"을 지정한다(일반적으로 >50 μM). 이러한 검정에서 실시예 A.1A, 실시예 B.1.2B 및 실시예 C.2A는 IC₅₀ 값>50 μM 을 나타낸다.

[0611] 시토크롬 P450 유도를 측정하기 위한 검정

[0612] 대사 효소 CYP3A4의 유도를 평가하기 위해, 냉동 보존된 HepaRG® 세포를 96 웰당 1.0x10⁵의 밀도로 씨딩한다. 세포를 72시간 동안 평형시킨 후, 24시간 마다 시험 물질의 갱신을 포함하여 48시간 동안 10 μM 시험 물질에 노출시킨다. 공지된 원형의 CYP3A4 유도제인 Rifampicin을 25 μM 농도에서의 양성 대조군으로 사용한다. 48시간의 노출 후, 상기 시험 물질을 함유하는 배지를 제거하고, 세포를 인산염 버퍼된 식염수(PBS)로의 세척에 이어 mRNA 단리시킨다.

[0613] 계산:

[0614] 배수 유도=(효소 mRNA 화합물)/(효소 mRNA 용매 대조군)

[0615] 유도제 효력=(배수 화합물)/(배수 Rifampicin)*100

[0616] hERG 억제제 측정하기 위한 검정

[0617] hERG(인간 에테르-아-고-고-관련 유전자) 칼륨 채널의 억제는 문헌[참조: Rast, G., & Guth, B.D., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2014.08.001>]에 개시된 바와 같이 측정할 수 있다. 이러한 패치 클램프 검정에서 선택된 화합물들의 hERG 억제를 표 13에 기재한다.

표 13

실시예	hERG 억제
A.1A	IC ₅₀ >30 μM (10 μM 에서 7%)
B.1.2B	IC ₅₀ >30 μM (10 μM 에서 12%)
C.2A	IC ₅₀ >30 μM (10 μM 에서 7%)
D.1A	IC ₅₀ >30 μM (10 μM 에서 8%)

[0618]

- [0619] 병용
- [0620] 화학식 1의 화합물은 단독으로, 또는 본 발명에 따른 화학식 1의 다른 활성 물질과 병용하여 사용할 수 있다. 화학식 1의 화합물은 임의로 다른 약리적 활성 물질과 병용할 수 있다. 이들은 β 2-아드레날린 수용체-작용제(단기 및 장기 작용), 항콜린성 제제(단기 및 장기 작용), 항염증성 스테로이드(구강 및 국소 코르티코스테로이드), 크로모글리케이트, 메틸크산틴, 해리-글루코코르티코이드 유사체, PDE3 억제제, PDE4-억제제, PDE7-억제제, LTD4 길항제, EGFR-억제제, 도파민 작용제, PAF 길항제, 리폭신 A4 유도체, FPRL1 조정자, LTB4-수용체(BLT1, BLT2) 길항제, 히스타민 H1 수용체 길항제, 히스타민 H4 수용체 길항제, 이중 히스타민 H1/H3-수용체 길항제, PI3-키나아제 억제제, 비수용체 티로신 키나아제, 예를 들어, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK 또는 ITK의 억제제, MAP 키나아제, 예를 들어, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 또는 SAP의 억제제, NF- κ B 신호 경로의 억제제, 예를 들어, IKK2 키나아제 억제제, iNOS 억제제, MRP4 억제제, 류코트리엔 생합성 억제제, 예를 들어, 5-리폭시게나아제(5-LO) 억제제, cPLA2 억제제, 류코트리엔 A4 하이드롤레이즈 억제제 또는 FLAP 억제제, MMP9-억제제, MMP12-억제제, 비스테로이드 항염증제(NSAIDs), 카텝신 C(또는 DPPI/디펩티딜아미노펩티다아제 I) 억제제, CRTH2 길항제, DP1-수용체 조정자, 트롬복산 수용체 길항제, CCR3 길항제, CCR4 길항제, CCR1 길항제, CCR5 길항제, CCR6 길항제, CCR7 길항제, CCR8 길항제, CCR9 길항제, CCR30 길항제, CXCR3 길항제, CXCR4 길항제, CXCR2 길항제, CXCR1 길항제, CXCR5 길항제, CXCR6 길항제, CX3CR3 길항제, 뉴로키닌(NK1, NK2) 길항제, 스펅고신 1-포스페이트 수용체 조정자, 스펅고신 1 포스페이트 분해효소 억제제, 아데노신 수용체 조정자, 예를 들어, A2a-작용제, 퓨린성 수용체의 조정자, 예를 들어, P2X7 억제제, 히스톤 디아세틸레이즈(HDAC) 활성제, 브라디키닌(BK1, BK2) 길항제, TACE 억제제, PPAR 감마 조정자, Rho-키나아제 억제제, 인터루킨 1-베타 전환 효소(ICE) 억제제, Toll-유사 수용체(TLR) 조정자, HMG-CoA 환원 효소 억제제, VLA-4 길항제, ICAM-1 억제제, SHIP 작용제, GABAa 수용체 길항제, ENaC-억제제, 프로스타딘-억제제, 멜라노코르틴 수용체(MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R) 조정자, CGRP 길항제, 엔도테린 길항제, TNF α 길항제, 항-TNF 항체, 항-GM-CSF 항체, 항-CD46 항체, 항-IL-1 항체, 항-IL-2 항체, 항-IL-4 항체, 항-IL-5 항체, 항-IL-13 항체, 항-IL-4/IL-13 항체, 항-TSLP 항체, 항-OX40 항체, 점액 조절제, 면역 치료제, 기도의 붓기에 대한 화합물, 기침에 대한 화합물, VEGF 억제제뿐만 아니라, 2개 또는 3개의 활성 물질의 병용도 포함한다.
- [0621] 베타미메틱, 항콜린제, 코르티코스테로이드, PDE4-억제제, LTD4-길항제, EGFR-억제제, 카텝신 C 억제제, CRTH2 억제제, 5-LO-억제제, 히스타민 수용체 길항제 및 SYK-억제제, 특히 카텝신 C 억제제가 바람직할 뿐만 아니라, 2개 또는 3개의 활성 물질의 병용도 바람직하며, 이는 다음과 같다:
- [0622] · 코르티코스테로이드, PDE4-억제제, CRTH2-억제제 또는 LTD4-길항제를 포함하는 베타미메틱,
- [0623] · 베타미메틱, 코르티코스테로이드, PDE4-억제제, CRTH2-억제제 또는 LTD4-길항제를 포함하는 항콜린제,
- [0624] · PDE4-억제제, CRTH2-억제제 또는 LTD4-길항제를 포함하는 코르티코스테로이드,
- [0625] · CRTH2-억제제 또는 LTD4-길항제를 포함하는 PDE4-억제제,
- [0626] · LTD4-길항제를 포함하는 CRTH2-억제제.
- [0627] 약제학적 조성물
- [0628] 상기 화학식의 화합물을 투여하기 위한 적합한 제제는 당해 기술 분야의 숙련자에게 자명할 것이며, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐제, 좌약, 로젠지제, 트로키제, 용액제, 시럽제, 엘릭서제, 사세제, 주사제, 흡입제 및 산제 등을 포함한다.
- [0629] 적합한 정제는, 예를 들어 화학식 1에 따른 하나 이상의 화합물과 공지된 부형제, 예를 들어 비활성 희석제, 담체, 봉해제, 애주번트, 계면활성제, 결합제 및/또는 윤활제를 혼합하여 수득할 수 있다. 정제는 다수의 층으로 구성될 수도 있다.
- [0630] 적응증
- [0631] 본 발명의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 의약품, 특히 호중구 엘라스타제 억제제로서의 활성을 가지며, 따라서 다음의 치료에 사용될 수 있다:
- [0632] 1. 기도: 다음을 포함하는 기도의 폐색 질환: 간헐적 및 지속적 모두의, 모든 중증도의, 기관지 천식, 알레르기 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 운동 유발 천식, (아스피린 및 NSAID 유발을 포함하는) 약물 유발 천식 및 먼

지 유발 천식을 포함하는 천식, 및 다른 기도 초-반응성 유발의 천식; 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD); 감염 기관지염 및 호산구 기관지염을 포함하는 기관지염; 폐기종; 알파1-항트립신 결핍; 기관지 확장증; 낭성섬유증; 사코이드증; 농부 폐 및 관련 질환; 과민 폐렴; 잠재성 섬유화 폐포염, 특별 사이질 폐렴, 결핵 및 아스페르길루스 증 및 다른 진균 감염을 포함하는 섬유화 합병 항종양제 치료 및 만성 감염을 포함하는 폐 섬유증; 폐 이식 합병증; 폐 혈관계의 혈관계 장애 및 혈전 장애, 및 폐동맥 고혈압; 기도의 염증성 및 분비성 질환과 관련된 만성 기침의 치료를 포함하는 기침 억제 활성화, 및 의인성 기침; 약물성 비염을 포함하는 급성 및 만성 비염, 및 혈관 운동 비염; 신경성 비염(건조열)을 포함하는 사계절 비염 및 계절성 알레르기 비염; 코 폴립증; 일반적인 감기를 포함하는 급성 바이러스 감염, 및 호흡기 세포융합 바이러스, 인플루엔자, (SARS를 포함하는) 코로나 바이러스 및 아데노 바이러스로 인한 감염; 급성 폐 손상; 급성 호흡 곤란 증후군;

[0633] 2. 피부: 건선, 아토피 피부염, 접촉 피부염 또는 다른 습진 피부증, 및 지연 과민 반응; 식물 및 광 피부염; 지루 피부염, 포진 피부염, 편평 태선, 경화 위축성 태선, 괴저화성 피부증, 피부 사코이드, 원반 모양 홍반 루푸스, 천포창, 유사 천포창, 수포성 표피 박리증, 두드러기, 혈관 부종, 혈관염, 중독 홍반, 피부 호산구 증가증, 원형 탈모, 남성형 대머리, 스위트 증후군, 웨버-크리스찬 증후군, 다형 홍반; 감염성 및 비감염성 둘 다의 연조직염; 지방층염; 피부 림프종, 비흑색종 피부암 및 다른 이형성 병변; 고정 약물 발진을 포함하는 약물 유발 장애;

[0634] 3. 눈: 안검염; 통년성 및 봄철 알레르기성 결막염을 포함하는 결막염; 홍채염; 전방 및 후방 포도막염; 맥락막염; 망막에 영향을 미치는 자가 면역성 퇴행 상태 또는 염증 장애; 교감 눈염증을 포함하는 눈염증; 사코이드증; 바이러스 감염, 진균 감염, 및 세균 감염을 포함하는 감염;

[0635] 4. 비뇨 생식기: 사이질 신장염 및 사구체신염을 포함하는 신장염; 신증후군; 급성 및 만성 (사이질) 방광염 및 허너 궤양을 포함하는 방광염; 급성 및 만성 요도염, 전립선염, 부고환염, 난소염 및 난관염; 외음질염; 폐로니 병; (남성 및 여성 둘 다의) 발기 장애;

[0636] 5. 동종 이식 거부 반응: 예를 들어 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 또는 각막 이식에 따르거나, 수혈에 따르는 급성 및 만성 동종 이식 거부 반응; 또는 급성 이식편대 숙주 반응;

[0637] 6. 류마티스 관절염, 과민성 대장 증후군, 전신 홍반 루푸스, 다발 경화증, 하시모토 갑상선염, 그레이브병, 애디슨병, 당뇨병, 특별 저혈소판 자색반병, 호산구성 근막염, 고면역글로불린E 증후군, 항인지질 증후군 및 세자리 증후군을 포함하는 다른 자가 면역 및 알레르기 장애;

[0638] 7. 종양학: 전이성 질환 및 종양성 재발, 및 신생물발립 증후군의 예방 및 치료를 포함하는, 전립선암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 대장 및 결장암, 위암을 포함하는 일반적인 암, (백혈병을 포함하여) 골수 및 림프구 증식 시스템, 예를 들어 호지킨 및 비호지킨 림프종에 영향을 미치는 피부 및 뇌 종양 및 악성종양의 치료, 및

[0639] 8. 감염 질환: 바이러스 질환, 예를 들어 생식기 사마귀, 보통 사마귀, 발바닥 사마귀, B형 간염, C형 간염, 단순 포진 바이러스, 전염 물렁종, 천연두, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 유두종 바이러스(HPV), 거대 세포 바이러스(CMV), 수두 대상포진 바이러스(VZV), 리노 바이러스, 아데노 바이러스, 코로나 바이러스, 인플루엔자, 파라인플루엔자; 세균 질환, 예를 들어 결핵 및 계결핵균, 나병; 다른 감염성 질환, 예를 들어 진균 질환, 클라미디아, 칸디다, 아스페르길루스, 효모균성 수막염, 폐포자충, 와포자충증, 히스토플라즈마증, 톡소포자충증, 파동편모충 감염 및 리슈만편모충증, 및

[0640] 9. 다른 질환: 외상 뇌 손상, 복부 대동맥류.

[0641] 본 발명은, 화학식 1의 화합물에 관한 것이며, 여기서 상기 화합물은, 호중구 엘라스타제 억제제의 활성이 천식 및 알레르기 질환, 위장 염증 질환, 사구체신염, 호산구 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 병원성 미생물에 의한 감염, 류마티스 관절염, 호중구 질환, 낭성섬유증(CF), 비낭성섬유증, 특별폐섬유증, 기관지 확장증, ANCA-관련 혈관염, 폐암, 비낭성섬유 기관지 확장증, 폐기종, 만성 기관지염, 급성 폐 손상(ALI), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 폐 고혈압, 폐동맥 고혈압(PAH) 및 알파1-항트립신 결핍(AATD), 비만 및 관련 염증, 예를 들어 만성 지방 조직 염증, 지방 염증, 염증 유발 고지방, 인슐린 내성, 당뇨, 지방간 및 간 지방증의 치료 및/또는 예방에 치료적 이점이 있지만, 이로는 한정되지 않는 질환 및/또는 병태의 예방 및/또는 치료에 유용하다.

[0642] 생물학적 활성과 의료적 적응증 사이의 관계는 문헌, 예를 들어 "Henriksen, P. A. Current Opinion in Hematology (2014), 21(1), 23-28"에 개시된다. 따라서, 본 발명은 의약(medicament)으로서의 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

[0643] 본 발명의 추가적인 양태에서, 본 발명은 상기 언급한 질환 및 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 방법은 화학식 1의 화합물의 유효량을 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

[0644] 상기 언급한 질환 및 병태를 치료하기 위해, 치료학적으로 효과적인 용량은 일반적으로 본 발명의 화합물 투여당 약 0.01 내지 100mg/kg 체중 범위, 바람직하게는 투여당 약 0.1 내지 약 20mg/kg 체중일 것이다. 예를 들어, 70kg 인간에게 투여하기 위해, 투여량 범위는 본 발명의 화합물 투여당 약 0.7 내지 약 7000mg, 바람직하게는 약 7.0 내지 약 1400mg이다. 일부 반복 용량 최적화도는 최적 투여 수준 및 패턴의 결정을 요할 수 있다. 활성 성분은 1일당 1 내지 6회 투여할 수 있다.

[0645] 실제 약제학적 유효량 또는 치료학적 투여량은 물론 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 요소, 예를 들어 환자의 나이 및 체중, 투여 경로 및 질환의 중증도에 따를 것이다. 어떠한 경우에도, 활성 성분은 투여량으로, 그리고 환자 특유의 병태에 기초하여 수송될 약제학적 유효량을 허용하는 방식으로 투여될 것이다.

[0646] 약어 목록

ACN	아세토니트릴
aq.	수성
BOC	3- ~~급~~ -부틸옥시카보닐--
d	일(day)
DCM	디클로로메탄
DEA	디에틸아민
DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
DIPE	디이소프로필 에테르
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 설펝사이드
EA	에틸 아세테이트
FA	포름산
h	시간
HATU	0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스테이트
LiOH	수산화 리튬
MeOH	메탄올
MeTHF	2-메틸테트라하이드로푸란
NaH	수소화 나트륨
PE	석유 에테르
RT, r.t.	실온
rt	체류 시간
TBME	3-급-부틸 메틸 에테르
TBTU	o-(1H-벤조-1,2,3-트리아졸-1-일)- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트

[0647]

TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TSA	톨루엔 설펜산

[0648]