



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월15일

(11) 등록번호 10-1451487

(24) 등록일자 2014년10월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7008883
- (22) 출원일자(국제) 2010년10월05일
 심사청구일자 2012년04월06일
- (85) 번역문제출일자 2012년04월06일
- (65) 공개번호 10-2012-0051090
- (43) 공개일자 2012년05월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/064770
- (87) 국제공개번호 WO 2011/042399
 국제공개일자 2011년04월14일
- (30) 우선권주장
 09172408.8 2009년10월07일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 IL Farmaco Edizione. Scientifica, 1973,
 vol.28(6), pp.463-477*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 에프. 호프만-라 로슈 아게
 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라체 124
- (72) 발명자
 애비 요한네스
 스위스 체하-4102 빈닝겐 임 쿠겔광 27
 빙겔리 알프레드
 스위스 체하-4102 빈닝겐 임 쿠겔광 50
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 제일특허법인

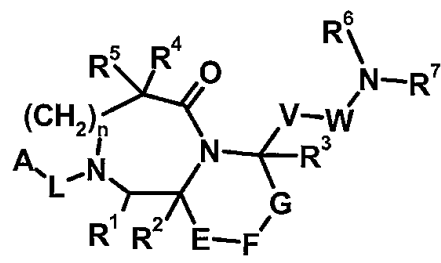
전체 청구항 수 : 총 28 항

심사관 : 정세준

(54) 발명의 명칭 이환형 헤테로환 및 CCR2 수용체 길항제로서의 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 이환형 화합물, 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



I

상기 식에서, A, L, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W 및 n은 명세서 및 특허청구범위에서 정의된 바와 같다.

상기 화합물은, CCR2 수용체, CCR5 수용체 및/또는 CCR3 수용체의 길항제이며, 약제로서 사용될 수 있다.

(72) 발명자

그린 루크

스위스 체하-4057 바젤 외틀린거스트라쎄 52

하르트만 귀도

독일 79539 뢰르라흐 항스트라쎄 34

매르키 한스 피

스위스 체하-4059 바젤 젤티스베르거스트라쎄 75

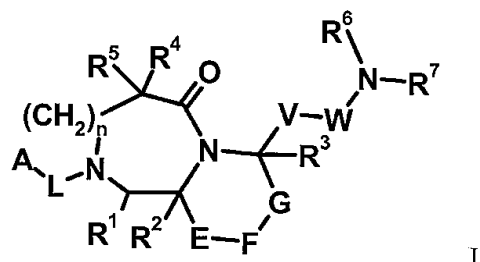
맏타이 파트리지오

스위스 체하-4125 리엔 뢰른리베크 33

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

A는 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸 또는 헤테로아릴메틸이고, 이때 이들 고리는, 독립적으로 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시 및 할로 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

E는 CH₂ 또는 O이고;

F는 CH₂, O, N(R⁸), S, SO 또는 SO₂이고;

G는 단일 결합, CH₂, 또는 CH₂CH₂이되, 단 E가 O인 경우 F는 O, S, SO 또는 SO₂가 아니고;

L은 결합, NH-C(=O), NH-C(=S), 또는 CH=CH-C(=O)이고;

R¹, R² 및 R³은 서로 독립적으로,

- 수소,

- C₁₋₆ 알킬(이는, 독립적으로 하이드록시, C₁₋₆ 알콕시, 카복실, 카bam오일, 모노- 또는 다이-C₁₋₆ 알킬-치환된 아미노카보닐 및 C₁₋₆ 알콕시카보닐, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되되, 이때 헤테로아릴 및 아릴 고리는, 독립적으로 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시 및 할로 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),

- C₃₋₇ 사이클로알킬, 및

- 아릴

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁴ 및 R⁵는 서로 독립적으로,

- 수소,

- C₁₋₆ 알킬(이는, 독립적으로 아미노, 하이드록시, 카복실, 카bam오일, 모노- 또는 다이-C₁₋₆ 알킬-치환된 아미노카보닐 및 C₁₋₆ 알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨), 및

- C₃₋₇ 사이클로알킬(이는, 독립적으로 아미노, 하이드록시, 카복실, 카bam오일, 모노- 또는 다이-C₁₋₆ 알킬-치환된 아미노카보닐 및 C₁₋₆ 알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)

로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 할로 C_{1-4} 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되는 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하고;

R^6 및 R^7 은 서로 독립적으로,

- C_{1-6} 알킬,
- C_{3-6} 알켄일,
- C_{3-6} 알킨일,
- 하이드록시 C_{2-6} 알킬,
- C_{1-6} 알콕시 C_{2-6} 알킬,
- C_{3-7} 사이클로알킬(이는, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- C_{3-7} 사이클로알킬 C_{1-6} 알킬(이때, 사이클로알킬은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- C_{7-10} 바이사이클로알킬,
- 페닐 C_{1-3} 알킬(이때, 페닐은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- 헤테로아릴 C_{1-3} 알킬(이때, 헤테로아릴은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- 헤테로사이클일(이는, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨), 및
- 헤테로사이클일 C_{1-6} 알킬(이때, 헤테로사이클일은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R^6 및 R^7 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하되, R^6 및 R^7 에 의해 형성된 헤테로사이클일의 고리 탄소 원자 중 하나는, 카보닐 기 또는 SO_2 로 임의적으로 대체되고/되거나; R^6 및 R^7 에 의해 형성된 헤테로사이클일의 고리 탄소 원자 중 하나는 또한, C_{1-6} 알킬로 임의적으로 치환되는 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일(이때, C_{3-7} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 임의적으로 카보닐 기로 대체됨)인 다른 고리의 고리 탄소 원자이고;

R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, $C(=O)R^9$, 또는 $S(O_2)R^9$ 이고;

R^9 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

V 는 C_{1-4} 알킬렌이고, 이때, 각각의 탄소 원자는, 독립적으로

- 하이드록시,
- C₁₋₆ 알킬,
- C₁₋₆ 알콕시,
- 하이드록시-C₁₋₆ 알킬,
- C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬,
- 할로젠, 및
- 할로 C₁₋₆ 알킬

로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

W는 결합, CH₂ 또는 C(=O)이고;

n은 0 또는 1이고;

R^d는 하이드록시, 시아노, NR^aR^b, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알킬, 하이드록시 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시카보닐, 아실, -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, C₁₋₆ 알킬설폰일, C₁₋₆ 알킬설펜일, C₁₋₆ 알킬티오, 페닐, 페닐 C₁₋₃ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C₁₋₃ 알킬 또는 헤테로사이클일이고, 이때 상기 페닐 및 상기 페닐 C₁₋₃ 알킬의 페닐, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로아릴 C₁₋₃ 알킬의 헤테로아릴, 및 상기 헤테로사이클일은, 독립적으로 하이드록시, 시아노, NR^aR^b, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알킬, 하이드록시 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시카보닐, 아실, -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, C₁₋₆ 알킬설폰일, C₁₋₆ 알킬설펜일 및 C₁₋₆ 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로사이클일의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 임의적으로 카보닐 기로 치환되고;

R^a, R^b 및 R^c는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고,

단, 상기 화학식 I의 화합물은 2-(3-클로로페닐)-6-(피롤리딘-1-일-메틸)-4-옥사-헥사하이드로-피콜로[1,2-a]피라진이 아니다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

A가 페닐 또는 나프틸이고,

상기 페닐 및 상기 나프틸이, 할로젠, 할로 C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알콕시 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되는, 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

A가, 할로젠 원자 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

A가, 독립적으로 클로로, 플루오로 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

A가 3-플루오로-페닐, 3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐 또는 3,4-다이클로로페닐인, 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R^6 및 R^7 이, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, C_{1-6} 알킬 및 하이드록시 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고/하거나;

R^6 및 R^7 에 의해 형성된 상기 헤테로사이클일의 고리 탄소 원자 중 하나는 또한, C_{3-7} 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬인 다른 고리의 고리 탄소 원자인, 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

R^6 및 R^7 이, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 피페리딘 또는 피롤리딘일을 형성하되, 이때 상기 피페리딘 및 피롤리딘일은, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, C_{1-6} 알킬 및 하이드록시 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고/되거나,

R^6 및 R^7 에 의해 형성된 상기 피페리딘 및 피롤리딘일의 고리 탄소 원자 중 하나는 또한, C_{3-7} 사이클로알킬 고리에 의해 공유되는, 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

R^6 및 R^7 이, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일, 5-아자스파이로[2.5]옥트-5-일, 7-아자-스파이로[3.5]노느-7-일, 8-아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 1,8-다이아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 1,3,8-트리아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 2,8-다이아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 1-옥사-3,8-다이아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 1-옥사-8-아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 2-옥사-8-아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 2-옥사-7-아자-스파이로[3.5]노느-7-일, 1-옥사-7-아자-스파이로[3.5]노느-7-일, 9-아자-스파이로[5.5]운데크-9-일, 또는 1-옥사-4,9-다이아자-스파이로[5.5]운데크-9-일을 형성하되, 이때 이들 스파이로-헤테로사이클일 고리는, 독립적으로 하이드록시, 옥소, 알콕시, 불소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되는, 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

R^6 및 R^7 이, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일을 형성하되, 이때 이러한 스파이로-헤테로사이클일 고리는, 독립적으로 플루오로, 하이드록시 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되는, 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

R^6 및 R^7 이, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2,5]옥트-6-일을 형성하는, 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서,
n이 0인, 화합물.

청구항 12

제 1 항에 있어서,
V가 C_{1-2} 알킬렌인, 화합물.

청구항 13

제 1 항에 있어서,
 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서,
 R^4 및 R^5 중 하나가 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고 다른 하나는 수소이고,
 R^1 및 R^3 이 수소이고,
 R^2 가 수소 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 15

제 1 항에 있어서,
 R^4 및 R^5 중 하나가 메틸이고 다른 하나는 수소이고,
 R^1 , R^2 및 R^3 이 수소인, 화합물.

청구항 16

제 1 항에 있어서,
L이 $NH-C(=O)$ 또는 $CH=CH-C(=O)$ 인, 화합물.

청구항 17

제 1 항에 있어서,
L이 $NH-C(=O)$ 인, 화합물.

청구항 18

제 1 항에 있어서,
E 및 F가 독립적으로 0 또는 CH_2 이되, 단 E가 0인 경우 F는 0가 아닌, 화합물.

청구항 19

제 1 항에 있어서,

G가 단일 결합 또는 CH₂인, 화합물.

청구항 20

제 1 항에 있어서,

R⁴가 메틸이고,

R¹, R², R³ 및 R⁵가 수소이고,

L이 NHC(=O)이고,

V가 C₁₋₂ 알킬렌이고,

R⁶ 및 R⁷이, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, (S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일을 형성하는, 화합물.

청구항 21

제 1 항에 있어서,

(3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,

(3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,

(3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드,

(4S,7S)-4-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일메틸)-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라진노[2,1-b][1,3]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,

(4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,

(4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드,

(3S,6R,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,

(3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,

(3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드,

(4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,

(4S,7S,9aR)-N-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-(3-((S)-4-하이드록시-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)-3-옥소프로필)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복스아마이드,

(4S,7S,9aR)-N-(3,4-다이클로로페닐)-4-(2-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복스아마이드,

(3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,

(3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-옥타하

이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드,

(3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,

(3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드, 및

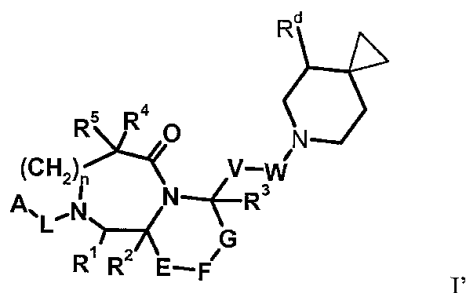
(3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-플루오로-페닐)-아마이드

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 22

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 I'의 화합물인, 화합물:



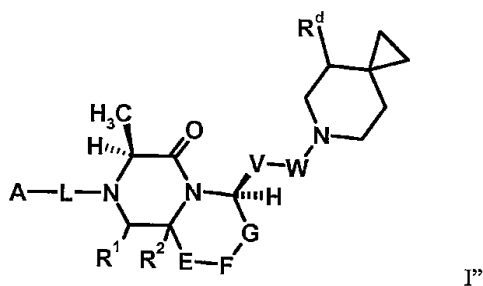
상기 식에서,

A, L, E, F, G, V, W, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R^d는 제 1 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 23

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 I''의 화합물인, 화합물:



상기 식에서,

A, L, E, F, G, V, W, R¹, R² 및 R^d는 제 1 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 24

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료 활성 성분으로 사용하기 위한, 화합물.

청구항 25

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,

CCR2 수용체 길항제, CCR3 수용체 길항제 또는 CCR5 수용체 길항제에 의해 치료가능한 질병의 치료 및/또는 예방용 치료 활성 성분으로 사용하기 위한, 화합물.

청구항 26

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,

CCR2 수용체 길항제, CCR3 수용체 길항제 또는 CCR5 수용체 길항제에 의해 치료가능한 질병의 치료를 위한, 화합물.

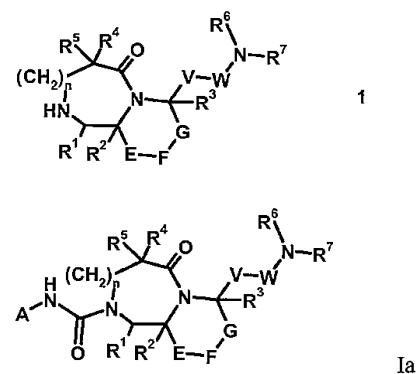
청구항 27

제 25 항에 있어서,

상기 질병이 말초 동맥 폐색성 질병, 중증 하지 허혈, 취약성 죽상경화관 환자, 불안정 협심증, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 허혈 재관류 손상, 뇌졸중, 심근병증, 재협착, 류마티스성 관절염, 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 당뇨병성 신병증, 파킨슨 대장 증후군, 크론병(Crohn's disease), 다발성 경화증, 신경병성 통증, 죽상혈전증, 및/또는 당뇨병/중증 하지 허혈에서의 화상/레앙, 또는 천식인, 화합물.

청구항 28

하기 화학식 1의 화합물을 구조식 A-N=C=O의 화합물 또는 구조식 A-NH-C(=O)-O-페닐의 페닐 카바메이트와 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 Ia의 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서,

A, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W 및 n은 제 1 항에서 정의된 바와 같다.

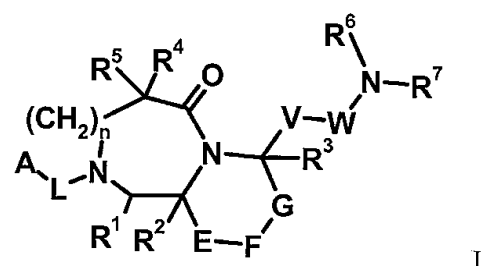
청구항 29

삭제

명세서

기술분야

본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 이환형 화합물 및 이의 전구약물 및 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



- [0003] 상기 식에서,
- [0004] A는 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸 또는 헤테로아릴메틸이고, 이때 이들 고리는, 독립적으로 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시 및 할로 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고;
- [0005] E는 CH₂ 또는 O이고;
- [0006] F는 CH₂, O, N(R⁸), S, SO 또는 SO₂이고;
- [0007] G는 단일 결합, CH₂, 또는 CH₂CH₂이되, 단 E가 O인 경우 F는 O, S, SO 또는 SO₂가 아니고;
- [0008] L은 결합, NH-C(=O), NH-C(=S), 또는 CH=CH-C(=O)이고;
- [0009] R¹, R² 및 R³은 서로 독립적으로,
- [0010] - 수소,
- [0011] - C₁₋₆ 알킬(이는, 독립적으로 하이드록시, C₁₋₆ 알콕시, 카복실, 카밤오일, 모노- 또는 다이-C₁₋₆ 알킬-치환된 아미노카보닐 및 C₁₋₆ 알콕시카보닐, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되되, 이때 헤테로아릴 및 아릴 고리는, 독립적으로 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시 및 할로 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- [0012] - C₃₋₇ 사이클로알킬, 및
- [0013] - 아릴
- [0014] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0015] R⁴ 및 R⁵는 서로 독립적으로,
- [0016] - 수소,
- [0017] - C₁₋₆ 알킬(이는, 독립적으로 아미노, 하이드록시, 카복실, 카밤오일, 모노- 또는 다이-C₁₋₆ 알킬-치환된 아미노카보닐 및 C₁₋₆ 알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨), 및
- [0018] - C₃₋₇ 사이클로알킬(이는, 독립적으로 아미노, 하이드록시, 카복실, 카밤오일, 모노- 또는 다이-C₁₋₆ 알킬-치환된 아미노카보닐 및 C₁₋₆ 알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)
- [0019] 로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0020] R⁴ 및 R⁵는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 독립적으로 C₁₋₄ 알킬, 할로 C₁₋₄ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되는 C₃₋₇ 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하고;
- [0021] R⁶ 및 R⁷은 서로 독립적으로,
- [0022] - C₁₋₆ 알킬,
- [0023] - C₃₋₆ 알켄일,
- [0024] - C₃₋₆ 알킨일,
- [0025] - 하이드록시 C₂₋₆ 알킬,

- [0026] - C_{1-6} 알콕시 C_{2-6} 알킬,
- [0027] - C_{3-7} 사이클로알킬(이는, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- [0028] - C_{3-7} 사이클로알킬 C_{1-6} 알킬(이때, 사이클로알킬은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- [0029] - C_{7-10} 바이사이클로알킬,
- [0030] - 페닐 C_{1-3} 알킬(이때, 페닐은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- [0031] - 헤테로아릴 C_{1-3} 알킬(이때, 헤테로아릴은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- [0032] - 헤테로사이클일(이는, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨), 및
- [0033] - 헤테로사이클일 C_{1-6} 알킬(이때, 헤테로사이클일은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)
- [0034] 로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0035] R^6 및 R^7 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하되, R^6 및 R^7 에 의해 형성된 헤테로사이클일의 고리 탄소 원자 중 하나는, 카보닐 기 또는 SO_2 로 임의적으로 대체되고/되거나; R^6 및 R^7 에 의해 형성된 헤테로사이클일의 고리 탄소 원자 중 하나는 또한, C_{1-6} 알킬로 임의적으로 치환되는 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일(이때, C_{3-7} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 임의적으로 카보닐 기로 대체됨)인 다른 고리의 고리 탄소 원자이고;
- [0036] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, $C(=O)R^9$, 또는 $S(O_2)R^9$ 이고;
- [0037] R^9 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;
- [0038] V는 C_{1-4} 알킬렌이고, 이때, 각각의 탄소 원자는, 독립적으로
- [0039] - 하이드록시,
- [0040] - C_{1-6} 알킬,
- [0041] - C_{1-6} 알콕시,
- [0042] - 하이드록시- C_{1-6} 알킬,
- [0043] - C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬,
- [0044] - 할로젠, 및
- [0045] - 할로 C_{1-6} 알킬
- [0046] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

- [0047] W는 결합, CH₂ 또는 C(=O)이고;
- [0048] n은 0 또는 1이고;
- [0049] R^d는 하이드록시, 시아노, NR^aR^b, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알킬, 하이드록시 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시카보닐, 아실, -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, C₁₋₆ 알킬설폰일, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬티오, 페닐, 페닐 C₁₋₃ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C₁₋₃ 알킬 또는 헤테로사이클일이고, 이때 상기 페닐 및 상기 페닐 C₁₋₃ 알킬의 페닐, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로아릴 C₁₋₃ 알킬의 헤테로아릴, 및 상기 헤테로사이클일은, 독립적으로 하이드록시, 시아노, NR^aR^b, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알킬, 하이드록시 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시카보닐, 아실, -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, C₁₋₆ 알킬설폰일, C₁₋₆ 알킬설피닐 및 C₁₋₆ 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로사이클일의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 임의적으로 카보닐 기로 치환되고;
- [0050] R^a, R^b 및 R^c는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다.
- [0051] 화학식 I의 특정 화합물은 하나보다 많은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은, 이러한 모든 호변이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 호변이성질체 화합물은, 2개 이상의 상호-전환성이 있는 화학종으로 존재할 수 있다. 양성자성 호변이성질체는, 2개의 원자들 사이의 공유결합된 수소 원자의 이동으로부터 유래한다. 호변이성질체는 일반적으로 평형 상태로 존재하며, 개별적인 호변이성질체를 분리하려는 시도는 일반적으로, 화합물들의 혼합물과 부합되는 화학적 및 물리적 특성을 갖는 혼합물을 제공한다. 평형 위치는, 분자 내의 화학적 특성에 의존한다. 예를 들어, 많은 지방족 알데하이드 및 케톤, 예컨대 아세트알데하이드에서는 케토 형태가 지배적이며, 페놀에서는 엔올 형태가 지배적이다. 통상적인 양성자성 호변이성질체는 케토/엔올 ($\text{-C(=O)-CH}_2 \rightleftharpoons \text{-C(OH)=CH-}$), 아마이드/이미드산 ($\text{-C(=O)-NH-} \rightleftharpoons \text{-C(OH)=N-}$) 및 아미딘 ($\text{-C(=NR)-NH-} \rightleftharpoons \text{-C(NHR)=N-}$) 호변이성질체를 포함한다.
- [0052] 또한, 본 발명은, 상기 화합물의 제조 방법 및 이를 위한 중간체, 상기 화합물을 함유하는 약학 제제, 및 약학 제제의 제조를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0053] 상기 화학식 I의 화합물은 CCR2 수용체(케모카인 수용체 2/단핵 세포 화학 주성 단백질 1 수용체) 길항제 및 또한 CCR5 수용체(케모카인 수용체 5) 및/또는 CCR3 수용체(케모카인 수용체 3) 길항제이다.

배경 기술

- [0054] 케모카인은 백혈구에 대한 화학 주성 물질로서 작용하는 작고 분비된 전염증성 사이토카인의 계열이다. 이는 염증성 신호에 응답하여 혈관 상(vascular bed)으로부터 주변 조직으로의 백혈구의 수송의 촉진한다. 케모카인이 이 수용체(GPCR)에 결합되면, 증가된 Ca-플럭스, cAMP 생산의 억제, 세포 골격의 재배열, 인테그린 및 세포 운동성의 활성화 및 부착 단백질 발현의 증가를 포함하는 신호화 경로를 개시함으로써, 주화성이 시작된다.
- [0055] 전염증성 케모카인은 죽상경화증, 및 염증성 성분을 갖는 다른 중요한 질병, 예컨대 류마티스 관절염, 천식, 다발성 경화증, 이식 거부반응 및 허혈 재관류 손상의 발생에 관련되며, 신장병증 및 말초 혈관 질병에서 특성의 중요한 효과를 갖는 것으로 간주된다. 단핵 세포 화학 주성 단백질 1은, 단핵 세포 및 일부 T 림프구상의 CCR2 수용체를 통해서 상기 질병에서의 염증성 과정을 매개하는 주요한 자극된 케모카인으로 간주된다. 또한, MCP-1/CCR2는, 비만 및 당뇨병 질병의 보다 심각한 단계로의 대사 증후군의 진행과 관련된 것으로 논의된다. CCR2는 또한, 숙주 세포로의 바이러스 도입을 위한 보조 수용체로서 역할을 하는 CCR5에 의한 이의 이종이량체화(heterodimerization)를 통해, HIV 감염 및 결과적인 자가면역 질병의 진행과 관련된다.

[0056] 따라서, CCR2는 말초 혈관 질병의 치료를 위한, 더욱 구체적으로 중증 하지 허혈을 갖는 환자의 치료를 위한 신규한 의약의 목표일 수 있다. 또한, 상기 징후에 대한 신규한 CCR2 의약의 개발로부터의 연구 결과 및 경험은 죽상경화증의 치료를 위한 후속 개발을 촉진할 수 있다. MCP-1/CCR2 경로가 단핵 세포/대식 세포 보충, 및 또한 죽상경화증 병변의 형성 및 안정성 및 내막 증식성에 필수적임을 나타내는 wt 또는 apoE-/- 또는 LDL-R-/- 배경에서의 MCP-1 및 CCR2 ko 마우스의 동물 모델로부터의 많은 정보가 존재한다. 또한, 수많은 보고서는 인간 사후 손상 및 다양한 염증성 과정에서, 예컨대 혈관상에서의 MCP-1/CCR2 경로의 연관성을 기술한다

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0057] 본 발명은, CCR2 수용체 길항제이며 일부 CCR3 및 CCR5에서의 길항제 활성도 갖는 화학식 I의 신규 화합물을 제공한다.
- [0058] 화학식 I의 특정 화합물은 하나보다 많은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은, 이러한 모든 호변 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0059] 달리 기재되지 않는 한, 본 발명을 기술하기 위해 사용되는 다양한 용어의 의미 및 범주를 예시하고 정의하기 위해 하기 정의가 개시된다.
- [0060] "할로젠", "할로젠 원자" 또는 "할로"라는 용어는, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 지칭한다. 바람직한 "할로젠" 기는 플루오로 또는 클로로이다.
- [0061] 단독으로 또는 다른 기와의 조합으로 사용된 " C_{1-6} 알킬"이라는 용어는, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 직쇄형 1가 알킬 라디칼을 의미한다. 이 용어는 또한, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸과 같은 라디칼로 예시된다. C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-3} 알킬이 더욱 바람직하다. " C_{2-6} 알킬"이라는 용어는, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것을 제외하고는 " C_{1-6} 알킬"과 동일한 의미를 가지며, " C_{3-6} 알킬"이라는 용어는, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것을 제외하고는 " C_{1-6} 알킬"과 동일한 의미를 갖는다. " C_{1-20} 알킬"이라는 용어는, 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 제외하고는 " C_{1-6} 알킬"과 동일한 의미를 갖는다.
- [0062] " C_{1-20} 알킬카보닐옥시- C_{1-6} 알킬"이라는 용어는, $R^{b1}-C(O)-O-R^{b2}$ - 기를 지칭하며, 이때 R^{b2} 는 C_{1-6} 알킬렌이고, R^{b1} 은 상기 정의된 바와 같은 C_{1-20} 알킬이다.
- [0063] " C_{1-20} 알콕시카보닐옥시- C_{1-6} 알킬"이라는 용어는, $R^{a3}-C(O)-O-R^{b3}$ - 기를 지칭하며, 이때 R^{b3} 은 C_{1-6} 알킬렌이고, R^{a3} 은 상기 정의된 바와 같은 C_{1-20} 알콕시이다.
- [0064] 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용되는 " C_{1-6} 알콕시"라는 용어는, $R'-O-$ 기를 의미하며, 이때 R' 은 C_{1-6} 알킬이다.
- [0065] " C_{1-6} 알콕시-카보닐"라는 용어는, $R^{a1}-C(O)-$ 기를 지칭하며, 이때 R^{a1} 은 상기 정의된 바와 같은 C_{1-6} 알콕시이다.
- [0066] " C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬"이라는 용어는, 상기 정의된 바와 같은 C_{1-6} 알콕시 기로 치환된 C_{1-6} 알킬을 의미한다.
- [0067] " C_{1-6} 알콕시-카보닐옥시"라는 용어는, $R^{a2}-C(O)-O-$ 기를 지칭하며, 이때 R^{a2} 는 상기 정의된 바와 같은 C_{1-6} 알콕시이다.
- [0068] 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용되는 "아릴"이라는 용어는, 6 내지 14개의 탄소 원자를 함유하는 하나 이상의 융합된 고리로 이루어진 환형 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예를 들어 페닐 또는 나프틸이다. "아릴메틸"이라는 용어는 바람직하게는, 페닐- CH_2- 또는 나프틸- CH_2 라디칼을 의미한다.
- [0069] "페닐- C_{1-3} 알킬"이라는 용어는, 페닐로 치환된 C_{1-3} 알킬(상기 정의된 바와 같음)을 의미한다.

- [0070] "아릴카보닐-옥시-C₁₋₆ 알킬"이라는 용어는, R^{c1}-C(O)-O-R^{c2}- 기를 지칭하며, 이때 R^{c2}는 C₁₋₆ 알킬렌이고, R^{c1}은 상기 정의된 바와 같은 아릴이다.
- [0071] 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용되는 "C₃₋₆ 알켄일"이라는 용어는, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖고 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 잔부를 의미하되, 단, 분자의 나머지에 대한 C₃₋₆ 알켄일의 부착 지점의 탄소 원자는, 상기 C₃₋₆ 알켄일의 다른 탄소 원자와 탄소-탄소 이중 결합으로 결합되지 않는다. C₃₋₆ 알켄일의 예는 2-프로펜일이다.
- [0072] 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용되는 "C₁₋₆ 알킬렌"이라는 용어는, 1 내지 6개의 탄소원자의 분지형 또는 직쇄형 포화된 2가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 테트라메틸에틸렌이다.
- [0073] 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용되는 "C₃₋₆-알킨일"이라는 용어는, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖고 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 잔부이되, 단, 분자의 나머지에 대한 C₃₋₆ 알켄일의 부착 지점의 탄소 원자는, 상기 C₃₋₆ 알켄일의 다른 탄소 원자와 탄소-탄소 삼중 결합으로 결합되지 않는다. C₃₋₆ 알킨일의 예는 2-프로핀일이다.
- [0074] "카복실"이라는 용어는, -C(O)OH 기를 지칭한다.
- [0075] "카바모일"이라는 용어는, -C(O)NH₂ 기를 지칭한다.
- [0076] 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용되는 "C₃₋₇ 사이클로알킬"이라는 용어는, 3 내지 7개의 고리 탄소의 포화된 1가 모노-환형 탄화수소 라디칼을 의미한다(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로헥실).
- [0077] "C₃₋₇ 사이클로알킬 C₁₋₆ 알킬"이라는 용어는, 하나 이상, 바람직하게는 1개 또는 2개의 C₃₋₇ 사이클로알킬 기(상기 정의된 바와 같음)로 치환된 C₁₋₆ 알킬을 의미한다.
- [0078] 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용되는 "C₇₋₁₀ 바이사이클로알킬"이라는 용어는, 하나의 고리의 2개 이상의 고리 탄소 원자가 다른 고리의 고리 탄소 원자인, 2개의 고리를 갖는 7 내지 10개의 고리 탄소의 포화된 1가 환형 탄화수소 라디칼을 의미한다(예컨대, 바이사이클로[2.2.1]헵틸).
- [0079] 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용되는 "할로 C₁₋₆ 알콕시"라는 용어는, 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시를 의미한다. 특정 실시양태에서, C₁₋₆ 알콕시는 1 내지 3개의 할로젠으로 치환된다.
- [0080] "할로 C₁₋₆ 알킬"이라는 용어는, 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₆ 알킬을 의미한다. 그 예는 1-플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 2-플루오로에틸 및 2,2,2-트라이플루오로에틸이다. 가장 바람직한 "할로 C₁₋₆ 알킬"은 트라이플루오로메틸이다.
- [0081] 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용되는 "헤테로아릴"이라는 용어는, 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖고 나머지 고리 원자는 C인 5 내지 10개의 고리 원자의 방향족 모노환형- 또는 이환형-방향족 라디칼을 의미한다. 더욱 구체적으로, 헤테로아릴"이라는 용어는 비제한적으로, 피리딜, 퓨란일, 티엔일, 티아졸일, 아이소티아졸일, 트리아졸일, 이미다졸일, 아이속사졸일, 피롤일, 피리미딘일, 피라졸일, 피라진일, 피리미딘일, 벤조퓨란일, 테트라하이드로벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조티아졸일, 벤조아이소티아졸일, 벤조트리아졸일, 인돌일, 아이소인돌일, 벤즈옥사졸일, 퀴놀일, 테트라하이드로퀴놀린일, 아이소퀴놀일, 벤즈이미다졸일, 벤즈아이속사졸일 또는 벤조티엔일, 이미다조[1,2-a]-피리딘일, 이미다조[2,1-b]티아졸일, 및 이들의 유도체를 포함한다. 가장 바람직한 헤테로아릴은 아이소퀴놀일, 피리딜, 및 퀴놀일이다. "헤테로아릴메틸"이라는 용어는 헤테로아릴-CH₂- 라디칼을 의미한다.
- [0082] "헤테로아릴-C₁₋₃ 알킬"이라는 용어는, 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴로 치환된 C₁₋₃ 알킬을 의미한다.
- [0083] 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 사용되는 "헤테로사이클일"이라는 용어는, 1 내지 3개의 고리 원자가 독립적으로 N, O 및 S(O)_n(이때, n은 0 내지 2의 정수임)으로부터 선택되는 헤테로원자이고 나머지 고리 원자가 C인 4 내지 9개의 고리 원자의 비-방향족 일환형 또는 이환형 라디칼을 의미한다. 가장 바람직한 헤테로사이클일은

피페리딜 또는 6-아자-스파이로[2,5]옥트-6-일이다.

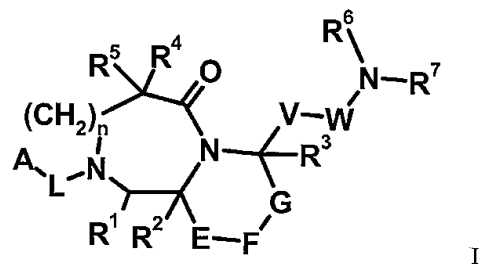
- [0084] "헤테로사이클일-C₁₋₃ 알킬"이라는 용어는, 상기 정의된 바와 같은 하나의 헤테로사이클일로 치환된 C₁₋₃ 알킬을 의미한다.
- [0085] "하이드록시 C₁₋₆ 알킬"이라는 용어는, 하나 이상, 바람직하게는 하나의 하이드록시 기로 치환된 C₁₋₆ 알킬을 의미한다.
- [0086] "모노- 또는 다이-C₁₋₆ 알킬-치환된 아미노카보닐"이라는 용어는, -OC(O)NR^{b1}R^{c1} 기를 지칭하며, 이때 R^{b1} 및 R^{c1} 중 적어도 하나는 C₁₋₆ 알킬이고, 다른 하나는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다.
- [0087] "모노- 또는 다이-C₁₋₆ 알킬-치환된 아미노카보닐옥시"라는 용어는, -OC(O)NR^{v1}R^{v2} 기를 지칭하며, 이때 R^{v1} 및 R^{v2} 중 적어도 하나는 C₁₋₆ 알킬이고, 다른 하나는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다.
- [0088] "아실"이라는 용어는 R-C(O)-를 의미하며, 이때 R은 C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬 C₁₋₆ 알킬이다.
- [0089] "모노- 또는 다이-C₁₋₆ 알킬-치환된 아미노카보닐옥시-C₁₋₆ 알킬"이라는 용어는, 상기 정의된 바와 같은 모노- 또는 다이-C₁₋₆ 알킬-치환된 아미노카보닐옥시로 치환된 C₁₋₆ 알킬을 의미한다.
- [0090] "C₁₋₆ 알킬설폰일", "C₁₋₆ 알킬설피닐" 및 "C₁₋₆ 알킬티오"라는 용어는 각각, C₁₋₆ 알킬-SO₂-, C₁₋₆ 알킬-SO- 및 C₁₋₆ 알킬-S-를 의미한다.
- [0091] 상기 제시된 정의의 화학 기로 바람직한 라디칼은 실시예에서 구체적으로 예시된다.
- [0092] "임의적" 또는 "임의적으로"는, 후속적으로 기술된 사건이나 상황이 반드시 일어날 필요는 없고, 이러한 설명이 해당 사건이나 상황이 일어나는 경우와 그렇지 않은 경우 모두를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의적으로 알킬 기로 치환된 아릴 기"란, 알킬 기가 반드시 존재할 필요는 없고, 이러한 설명이 아릴 기가 알킬 기로 치환되는 경우와 아릴 기가 알킬 기로 치환되지 않는 경우를 모두 포함함을 의미한다.
- [0093] "약학적으로 허용가능한 부형제"란, 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 생물학적으로나 다른 분야에서도 바람직한 약학 조성물의 제조에 유용한 부형제를 의미하고, 이에 는 인간의 약학적 용도뿐만 아니라 수의학적 용도에도 허용가능한 부형제도 포함된다. 본원 명세서 및 특허청구범위에서 사용되는 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 하나 및 그 이상의 부형제를 포함한다.
- [0094] 화합물의 "치료 효과량"이라는 용어는, 치료할 개체의 질병의 징후를 방지, 경감 또는 완화시키거나 생존을 연장시키기에 효과적인 화합물의 양을 의미한다. 치료 효과량의 결정은, 당분야의 기술 이내이다. 본 발명에 따른 치료 효과량 또는 투여량은 넓은 한계 내에서 변할 수 있으며, 당분야에 공지된 방식으로 결정될 수 있다. 이러한 투여량은, 투여되는 특정 화합물, 투여 경로, 치료할 징후 및 치료할 환자의 각각의 특정 경우에서의 개별적인 요건에 대해 조절될 것이다. 일반적으로, 70kg의 성인에게 경구 또는 비경구 투여하는 경우, 약 0.1 mg 내지 약 5,000 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 1,000 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.5 내지 500 mg, 더욱 바람직하게는 약 1 mg 내지 100 mg의 일일 투여량이 적합하지만, 처방되는 경우 이러한 상한을 초과할 수 있다. 일일 투여량은 1회 투여 또는 분할 투여로 투여할 수 있고, 또한 비경구 투여의 경우, 이는 연속 투입으로 제공될 수 있다.
- [0095] "약학적으로 허용가능한 담체"라는 용어는, 약학적 투여와 혼화성인 임의의 및 모든 물질, 예를 들어 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제, 및 약학적 투여와 혼화성인 다른 물질 및 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 화합물과 비혼화성이 아닌 한, 본발명의 조성물에 이를 사용하는 것이 고려된다. 보조 활성 화합물도 상기 조성물에 혼입될 수 있다.
- [0096] 달리 기재되지 않는 한, "화학식 ~의 화합물"이라는 용어는, 그 화학식으로 정의되는 바와 같은 화합물의 속(genus)으로부터 선택되는 임의의 화합물을 지칭한다.
- [0097] 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 형성할 수 있다.
- [0098] 동일한 분자식을 갖지만 원자의 결합 특성 또는 순서 또는 공간에서의 원자의 배열 순서가 상이한 화합물을 "이

성질체"라고 칭한다. 공간에서의 원자 배열이 상이한 이성질체를 "입체 이성질체"라고 칭한다. 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체를 "부분입체 이성질체"라고 칭하고, 서로 비-중첩성 거울상 이미지를 갖는 입체 이성질체를 "거울상 이성질체"라고 칭한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 탄소 원자가 4개의 상이한 기에 결합된 경우, 한쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는, 그 비대칭 중심의 절대 구성을 특징으로 할 수 있으며, 칸, 인골드 및 프레로그(Cahn, Ingold and Prelog)의 R- 및 S-서열과 규칙으로 기술되거나, 편광의 평면에서 분자의 회전 방식에 의해 우선식(dextrorotatory) 또는 좌선식(levorotatory)으로 기술된다(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체). 키랄 화합물은 각각의 거울상 이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 같은 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"이라고 한다.

[0099] 본원에서 "독립적으로"라는 용어는, 동일한 화합물 내에서, 동일하거나 상이한 정의를 갖는 변수의 존재 또는 부재와 상관 없이 임의의 경우에 적용되는 변수를 지시하는데 사용된다. 따라서, R'이 2번 존재하고 "독립적으로 탄소 또는 질소"로 정의되는 화합물에서, R'은 둘 다 탄소이거나; R'은 둘 다 질소이거나; 하나의 R'은 탄소이고, 다른 하나는 질소일 수 있다.

[0100] 본 발명에 사용되거나 청구되는 화합물을 서술 또는 기술하는 임의의 잔부 또는 화학식에서 임의의 변수(예컨대, R¹, R²)가 1번 이상 존재하는 경우, 각각의 경우에 그 정의는, 모든 다른 경우의 정의와 독립적이다. 또한, 이러한 화합물이 화학적으로 안정한 화합물을 제공한다면, 치환기 및/또는 변수의 조합이 허용된다.

[0101] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0102]

[0103] 상기 식에서,

[0104] A는 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸 또는 헤테로아릴메틸이고, 이때 이들 고리는, 독립적으로 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시 및 할로 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0105] E는 CH₂ 또는 O이고;

[0106] F는 CH₂, O, N(R⁸), S, SO 또는 SO₂이고;

[0107] G는 단일 결합, CH₂, 또는 CH₂CH₂이되, 단 E가 O인 경우 F는 O, S, SO 또는 SO₂가 아니고;

[0108] L은 결합, NH-C(=O), NH-C(=S), 또는 CH=CH-C(=O)이고;

[0109] R¹, R² 및 R³은 서로 독립적으로,

[0110] - 수소,

[0111] - C₁₋₆ 알킬(이는, 독립적으로 하이드록시, C₁₋₆ 알콕시, 카복실, 카바모일, 모노- 또는 다이-C₁₋₆ 알킬-치환된 아미노카보닐 및 C₁₋₆ 알콕시카보닐, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되되, 이때 헤테로아릴 및 아릴 고리는, 독립적으로 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시 및 할로 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),

[0112] - C₃₋₇ 사이클로알킬, 및

[0113] - 아릴

- [0114] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0115] R^4 및 R^5 는 서로 독립적으로,
- [0116] - 수소,
- [0117] - C_{1-6} 알킬(이는, 독립적으로 아미노, 하이드록시, 카복실, 카bamoil, 모노- 또는 다이- C_{1-6} 알킬-치환된 아미노 카보닐 및 C_{1-6} 알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨), 및
- [0118] - C_{3-7} 사이클로알킬(이는, 독립적으로 아미노, 하이드록시, 카복실, 카bamoil, 모노- 또는 다이- C_{1-6} 알킬-치환된 아미노카보닐 및 C_{1-6} 알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)
- [0119] 로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0120] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 할로 C_{1-4} 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되는 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하고;
- [0121] R^6 및 R^7 은 서로 독립적으로,
- [0122] - C_{1-6} 알킬,
- [0123] - C_{3-6} 알켄일,
- [0124] - C_{3-6} 알킨일,
- [0125] - 하이드록시 C_{2-6} 알킬,
- [0126] - C_{1-6} 알콕시 C_{2-6} 알킬,
- [0127] - C_{3-7} 사이클로알킬(이는, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- [0128] - C_{3-7} 사이클로알킬 C_{1-6} 알킬(이때, 사이클로알킬은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- [0129] - C_{7-10} 바이사이클로알킬,
- [0130] - 페닐 C_{1-3} 알킬(이때, 페닐은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- [0131] - 헤테로아릴 C_{1-3} 알킬(이때, 헤테로아릴은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨),
- [0132] - 헤테로사이클일(이는, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨), 및
- [0133] - 헤테로사이클일 C_{1-6} 알킬(이때, 헤테로사이클일은, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)
- [0134] 로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0135] R^6 및 R^7 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 독립적으로 R^d 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치

환기로 임의적으로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하되, R^6 및 R^7 에 의해 형성된 헤테로사이클일의 고리 탄소 원자 중 하나는, 카보닐 기 또는 SO_2 로 임의적으로 대체되고/되거나; R^6 및 R^7 에 의해 형성된 헤테로사이클일의 고리 탄소 원자 중 하나는 또한, C_{1-6} 알킬로 임의적으로 치환되는 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일(이때, C_{3-7} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 임의적으로 카보닐 기로 대체됨)인 다른 고리의 고리 탄소 원자이고;

[0136] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, $C(=O)R^9$, 또는 $S(O_2)R^9$ 이고;

[0137] R^9 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0138] V는 C_{1-4} 알킬렌이고, 이때, 각각의 탄소 원자는, 독립적으로

[0139] - 하이드록시,

[0140] - C_{1-6} 알킬,

[0141] - C_{1-6} 알콕시,

[0142] - 하이드록시- C_{1-6} 알킬,

[0143] - C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬,

[0144] - 할로젠, 및

[0145] - 할로 C_{1-6} 알킬

[0146] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0147] W는 결합, CH_2 또는 $C(=O)$ 이고;

[0148] n은 0 또는 1이고;

[0149] R^d 는 하이드록시, 시아노, NR^aR^b , 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시카보닐, 아실, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-R^b$, $-NR^a-C(O)-OR^b$, $-NR^a-C(O)-NR^b$, $-NR^a-SO_2-R^b$, $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)OR^a$, C_{1-6} 알킬설폰일, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬티오, 페닐, 페닐 C_{1-3} 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-3} 알킬 또는 헤테로사이클일이고, 이때 상기 페닐 및 상기 페닐 C_{1-3} 알킬의 페닐, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로아릴 C_{1-3} 알킬의 헤테로아릴, 및 상기 헤테로사이클일은, 독립적으로 하이드록시, 시아노, NR^aR^b , 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시카보닐, 아실, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-R^b$, $-NR^a-C(O)-OR^b$, $-NR^a-C(O)-NR^b$, $-NR^a-SO_2-R^b$, $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)OR^a$, C_{1-6} 알킬설폰일, C_{1-6} 알킬설피닐 및 C_{1-6} 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로사이클일의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 임의적으로 카보닐 기로 치환되고;

[0150] R^a , R^b 및 R^c 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0151] 상기 화학식 I의 화합물은 2개 이상의 비대칭 중심을 갖는다. 달리 기재되지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위에서 특정 화합물의 설명 및 명명은, 개별적인 거울상 이성질체 및 이의 혼합물, 또는 다르게는 이의 라세미체, 및 이의 개별적인 에피머 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 입체 이성질체의 입체화학 및 분리를 결정하는 방법은 당분야에 널리 공지되어 있다(문헌["Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992]의 4장의 논의 참조).

- [0152] 본 발명의 가장 넓은 정의가 상기 기술되었지만, 하기와 같은 화학식 I의 화합물의 특정 화합물이 바람직하다.
- [0153] i) 화학식 I의 화합물에서, A는 페닐 또는 나프틸이고, 이때 상기 페닐 및 상기 나프틸은, 할로젠, 할로 C₁₋₆ 알킬, 할로 C₁₋₆ 알콕시 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환된다. 바람직하게는, A가, 할로젠 원자 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐이고, 더욱 바람직하게는 상기 치환기가, 독립적으로 염소, 불소 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. A는 특히 3-플루오로-페닐, 3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐 또는 3,4-다이클로로페닐이다. A는 특히 3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐 또는 3,4-다이클로로페닐이다.
- [0154] ii) 화학식 I의 화합물에서, R⁶ 및 R⁷은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬 및 하이드록시 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고/하거나;
- [0155] R⁶ 및 R⁷에 의해 형성된 상기 헤테로사이클일의 고리 탄소 원자 중 하나는 또한, C₃₋₇ 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬인 다른 고리의 고리 탄소 원자이다.
- [0156] 특히, R⁶ 및 R⁷에 의해 형성된 상기 헤테로사이클일은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 피페리딘 또는 피롤리딘일이 되고, 이때 상기 피페리딘 및 피롤리딘일은, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬 및 하이드록시 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고/되거나,
- [0157] R⁶ 및 R⁷에 의해 형성된 상기 헤테로사이클일은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 바람직하게는 피페리딘 또는 피롤리딘일이 되고, 이때 상기 피페리딘 및 피롤리딘일은, 독립적으로 하이드록시, C₁₋₆ 알킬 및 하이드록시 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고/되거나,
- [0158] R⁶ 및 R⁷에 의해 형성된 상기 피페리딘 및 피롤리딘일의 고리 탄소 원자 중 하나는 또한, C₃₋₇ 사이클로알킬 고리에 의해 공유된다.
- [0159] 더욱 바람직하게는, 화학식 I의 화합물에서, R⁶ 및 R⁷은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 모노 스파이로-헤테로사이클일, 예컨대 6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일, 5-아자스파이로[2.5]옥트-5-일, 7-아자-스파이로[3.5]노느-7-일, 8-아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 1,8-다이아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 1,3,8-트리아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 2,8-다이아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 1-옥사-3,8-다이아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 1-옥사-8-아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 2-옥사-8-아자-스파이로[4.5]테크-8-일, 2-옥사-7-아자-스파이로[3.5]노느-7-일, 1-옥사-7-아자-스파이로[3.5]노느-7-일, 9-아자-스파이로[5.5]운데크-9-일, 1-옥사-4,9-다이아자-스파이로[5.5]운데크-9-일을 형성하고, 이때 상기 스파이로-헤테로사이클일 고리는, 하이드록시, 옥소, 알콕시, 불소 또는 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환된다. 특히, 상기 스파이로-헤테로사이클일은 6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일이고, 이때 상기 스파이로-헤테로사이클일 고리는, 독립적으로 플루오로, 하이드록시 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환된다.
- [0160] 가장 바람직하게는, 상기 스파이로 헤테로사이클일은 6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일이며, 이때 상기 스파이로-헤테로사이클일 고리는, 독립적으로 하이드록시 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환된다.
- [0161] 화학식 I의 화합물에서, R⁶ 및 R⁷은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 특히 (S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일을 형성한다.
- [0162] iii) 화학식 I의 화합물에서, n은 바람직하게는 0이다.
- [0163] iv) 화학식 I의 화합물에서, V는 C₁₋₂ 알킬렌이다.
- [0164] v) 화학식 I의 화합물에서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다. 바람직하게는, R⁴ 및

R^5 중 하나가 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고 다른 하나는 수소이고, R^1 및 R^3 이 수소이고, R^2 가 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 더욱 바람직하게는, R^4 또는 R^5 중 하나가 메틸이고 다른 하나는 수소이고, R^1 , R^2 및 R^3 이 수소이다.

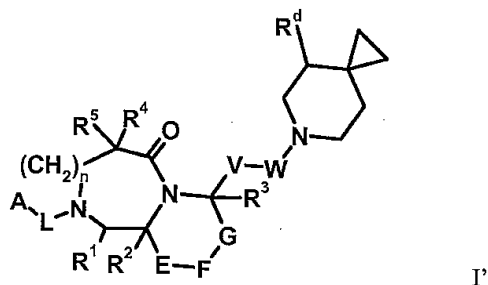
- [0165] vi) 화학식 I의 화합물에서, L은 바람직하게는 $NH-C(=O)$ 또는 $CH=CH-C(=O)$ 이다. 가장 바람직하게는, L이 $NH-C(=O)$ 이다.
- [0166] vii) 화학식 I의 화합물에서, 바람직하게는 E 및 F가 독립적으로 O 또는 CH_2 이되, 단 E가 O인 경우 F는 O가 아니다.
- [0167] viii) 화학식 I의 화합물에서, G는 바람직하게는 단일 결합 또는 CH_2 이다.
- [0168] ix) 화학식 I의 화합물에서, R^4 는 메틸이고, R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 수소이고, L은 $NHC(=O)$ 이고, V는 C_{1-2} 알킬렌이고, R^6 및 R^7 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, (S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일을 형성한다.
- [0169] x) 본 발명의 바람직한 화합물은 하기 화학식 I의 화합물이다:
- [0170] (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,
- [0171] (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,
- [0172] (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드,
- [0173] (4S,7S)-4-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일메틸)-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라진노[2,1-b][1,3]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,
- [0174] (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,
- [0175] (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드,
- [0176] (3S,6R,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,
- [0177] (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,
- [0178] (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드,
- [0179] (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,
- [0180] (4S,7S,9aR)-N-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-(3-((S)-4-하이드록시-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)-3-옥소프로필)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복시아마이드,
- [0181] (4S,7S,9aR)-N-(3,4-다이클로로페닐)-4-(2-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복시아마이드,
- [0182] (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,
- [0183] (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드,
- [0184] (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피

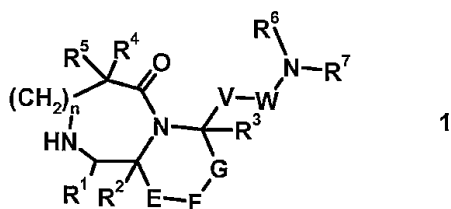
리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드,

[0185] (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드,

[0186] (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-플루오로-페닐)-아마이드.

[0187] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I'의 화합물을 제공한다:





1

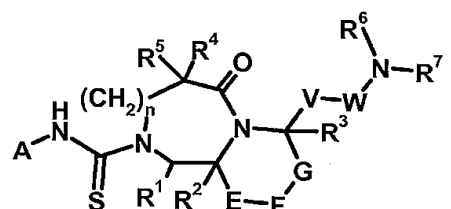
[0197]

[0198]

상기 반응은 전형적으로 비양성자성 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, N,N-다이메틸-폼아마이드, N-메틸피롤리돈, 다이메틸 설펍사이드, 아세트나이트릴 및 이들의 혼합물) 중에서 0℃ 내지 120℃의 온도에서, 염기{예컨대, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 4-메틸모폴린, 및/또는 4-(다이메틸-아미노)피리딘}의 존재 또는 부재 하에 수행된다. 구조식 A-N=C=O의 아이소시아네이트 또는 구조식 A-NH-C(=O)-O-Ph의 페닐 카바메이트는 시판되거나, 당분야에 공지된 방법으로 합성될 수 있다. 예를 들어, 아이소시아네이트 A-N=C=O는, 염기(예컨대, 피리딘)의 존재 하에, 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란) 중에서 0℃ 내지 70℃의 온도에서, 포스젠, 다이포스젠, 또는 트라이포스젠과의 반응에 의해 대응 아릴아민 A-NH₂으로부터 합성될 수 있다. 페닐 카바메이트 A-NH-C(=O)-O-Ph는, 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란) 중에서, -20℃ 내지 20℃의 온도에서, 페닐 클로로포메이트와의 반응에 의해 대응 아릴아민 A-NH₂으로부터 제조될 수 있다.

[0199]

L이 NH-C(=S)인 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib로 제시된다. 여기서, A, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W 및 n은 상기 정의된 바와 같다.



Ib

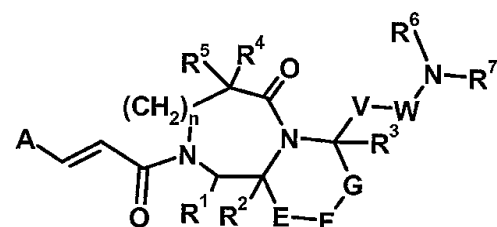
[0200]

[0201]

화학식 Ib의 화합물은, 구조식 A-N=C=S의 아이소티오시아네이트와의 반응에 의해 2급 아민(1)으로부터 생성될 수 있다. 상기 반응은 전형적으로, 비양성자성 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, N,N-다이메틸-폼아마이드, N-메틸피롤리돈, 다이메틸 설펍사이드, 아세트나이트릴 및 이들의 혼합물) 중에서 0℃ 내지 120℃의 온도에서, 염기{예컨대, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 4-메틸모폴린, 및/또는 4-(다이메틸-아미노)피리딘}의 존재 또는 부재 하에 수행된다. 구조식 A-N=C=S의 아이소티오시아네이트는, 염기(예컨대, 피리딘)의 존재 하에, 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란) 중에서 0℃ 내지 70℃의 온도에서, 티오포스젠과의 반응에 의해 대응 아릴아민 A-NH₂으로부터 합성될 수 있다.

[0202]

L이 CH=CH-C(=O)인 화학식 I의 화합물은 화합물은 하기 화학식 Ic로 제시된다. 여기서, A, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W 및 n은 상기 정의된 바와 같다.



Ic

[0203]

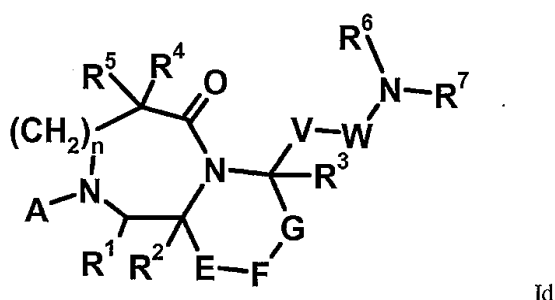
[0204]

화학식 Ic의 화합물은, 신남산 유도체 A-CH=CH-COOH와의 반응에 의해 2급 아민(1)으로부터 생성될 수 있다. 예를 들어, 이 반응은 전형적으로, 비양성자성 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, N,N-다이메틸-폼아마이드, N-메틸-피롤리돈 및 이들의 혼합물) 중에서 0℃ 내지 80℃의 온도에서, 염기{예컨대, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 4-메틸모폴린, 및/또는 4-(다이메틸아미노)피리딘}의 존재 또는 부재 하에, 커플링제{예컨대 N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드, 1-(3-다이메틸아미노-프로필)-3-에틸-카보-다이이미드 하이드로클로라이드, 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸-유로늄 헥사-플루오로-포스페이트, 0-

(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사-플루오로-포스페이트 또는 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트}의 존재 하에 수행된다.

[0205] 다르게는, 이 반응은, 먼저 신남일 클로라이드 $A-CH=CH-COCl$ 를 형성하고, 후속적으로 염기의 존재 하에 아민(1)과 커플링 반응시키는 2단계로 수행될 수 있다. 전형적으로, 아실 클로라이드의 형성에 사용되는 시약은 티오닐 클로라이드, 인 펜타클로라이드, 옥살일 클로라이드 또는 시아누르산 클로라이드이며, 상기 반응은 일반적으로 용매의 부재 하에 또는 비양성자성 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 톨루엔 또는 아세톤)의 존재 하에 수행된다. 임의적으로 염기, 예를 들어 피리딘, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민 또는 4-메틸모폴린을 가할 수 있으며, 촉매량의 N,N-다이메틸폼아마이드를 사용할 수 있다. 수득되는 신남일클로라이드는 단리되거나, 비양성자성 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란 또는 아세톤) 중에서, 염기의 존재 하에 아민(1)과 그 자체로 반응될 수 있다. 전형적인 염기는 트라이에틸아민, 4-메틸모폴린, 피리딘, 다이아이소프로필에틸아민 또는 4-(다이메틸아미노)피리딘 또는 이들의 혼합물이다.

[0206] L이 결합인 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Id로 제시된다. 여기서, A, E, F, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , V, W 및 n은 상기 정의된 바와 같다.



[0207]

[0208] 화학식 Id의 화합물은, 당분야에 공지된 방법 및 시약을 사용하여, 할라이드 A-Hal(이때, Hal은 F, Cl, Br, 또는 I임) 또는 보론산 $A-B(OH)_2$ 와의 반응에 의해 2급 아민(1)으로부터 생성될 수 있다.

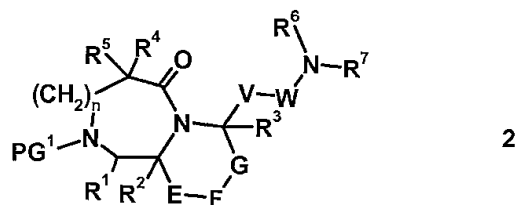
[0209] 예를 들어, 이 반응은, 20℃ 내지 200℃의 온도에서, 염기(예컨대, 탄산 칼륨, 세슘카보네이트 또는 트라이에틸아민)의 존재 하에, 용매(예컨대, 아세토나이트릴, N,N-다이메틸폼아마이드 또는 N-메틸피롤리돈) 중에서, 임의적으로 초음파 조사 하에 할라이드 A-Hal를 사용하여 수행될 수 있다.

[0210] 다르게는, 상기 반응은, 구리(I) 염(예컨대, 구리(I)요오다이드, 또는 구리(I)옥사이드)의 존재 하에, 염기(예컨대, 칼륨 포스페이트, 나트륨 3급-부틸레이트 또는 세슘카보네이트), 및 임의적으로 다이올 리간드(예컨대, 1,2-에탄다이올)의 존재 하에, 용매(예컨대, 2-프로판올 또는 N-메틸피롤리돈) 중에서, 60℃ 내지 150℃의 온도에서, 할라이드 A-Hal를 사용하여 수행될 수 있다.

[0211] 다르게는, 상기 반응은, 팔라듐 공급원(예컨대, 팔라듐(II)클로라이드 또는 팔라듐(II)아세테이트), 포스핀 리간드(예컨대, 2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 또는 2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-다이페닐-2-일다이사이클로헥실포스핀), 및 염기(예컨대, 칼륨 포스페이트, 나트륨 메틸레이트, 또는 세슘카보네이트)의 존재 하에, 용매(예컨대, 톨루엔 또는 1,4-다이옥산) 중에서, 20℃ 내지 110℃의 온도에서, 할라이드 A-Hal를 사용하여 수행될 수 있다.

[0212] 다르게는, 상기 반응은, 무수 구리(II)아세테이트의 존재 하에, 염기(예컨대, 트라이에틸아민 또는 피리딘)의 존재 하에, 용매(예컨대, 다이클로로메탄) 중에서, 0℃ 내지 40℃의 온도에서, 임의적으로 분자체의 존재 하에, 보론산 $A-B(OH)_2$ 을 사용하여 수행될 수 있다.

[0213] 화학식 1의 아민은, 화학식 2의 화합물로부터 합성될 수 있다. 여기서, PG^1 은 적합한 보호 기, 예컨대 벤질 또는 벤질옥시카보닐이고, E, F, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , V, W 및 n은 상기 정의된 바와 같다.



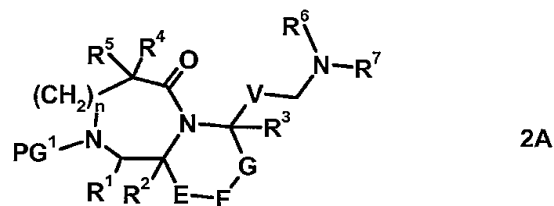
[0214]

[0215]

화합물 2로부터 화합물 1로의 탈보호는, 예를 들어 1 bar 내지 10 bar의 압력에서, 용매(예컨대, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 에틸 아세테이트, 또는 이들의 혼합물) 중에서, 적합한 촉매(예컨대, Pd/활성탄)의 존재 하에, 수소화에 의해 수행된다.

[0216]

W가 CH₂인 화학식 2의 화합물 화합물은 하기 화학식 2A로 제시된다. PG¹은 적합한 보호 기, 예컨대 벤질 또는 벤질옥시카보닐이고, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V 및 n은 상기 정의된 바와 같다.



[0217]

[0218]

화학식 2A의 화합물은, 하기 반응식 1에 도시되는 바와 같이 합성될 수 있다. 여기서, PG¹은 적합한 보호 기, 예컨대 벤질 또는 벤질옥시카보닐이고, E, F, G, V, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

[0219]

하기 반응식 1의 단계 a에서는, 알켄(3)을, 당분야에 공지된 방법 및 시약을 사용하여 알데하이드(5)로 전환시킨다. 예를 들어, 이 반응은, 촉매량의 적합한 오스뮴 공급원(예컨대, 오스뮴(VIII) 옥사이드 또는 칼륨 오스메이트(VI) 2수화물)의 존재 하에, 용매(예컨대, 아세톤, 3급-부틸알코올, 물, 또는 이들의 혼합물) 중에서, 0℃ 내지 30℃의 온도에서, 나트륨 페리오데이트를 사용하여 수행된다.

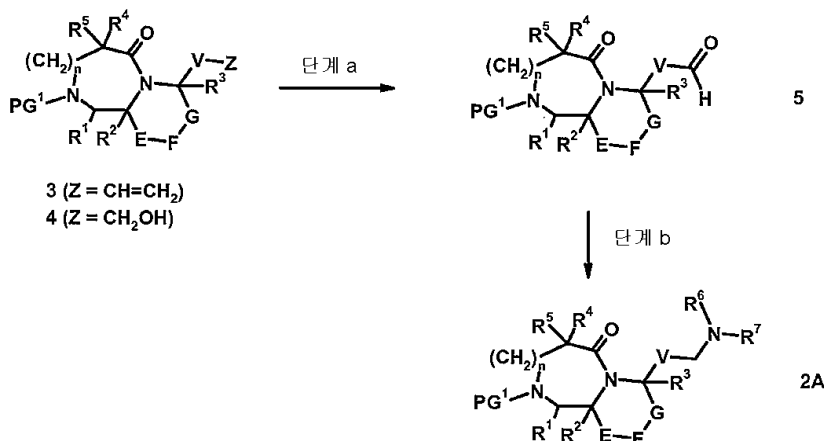
[0220]

다르게는, 알데하이드(5)는, 당분야에 공지된 방법 및 시약을 사용하여, 알코올(4)로부터 생성된다. 예를 들어, 이러한 산화는, 물과 다이클로로메탄의 2상 혼합물 중에서, 나트륨 수소-카보네이트 및 촉매량의 나트륨 브로마이드 또는 칼륨 브로마이드 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실 라디칼의 존재 하에, 0℃ 내지 25℃의 온도에서, 나트륨 차아염소산염을 사용하여 수행된다. 다르게는, 상기 산화는, 촉매량의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실 라디칼의 존재 하에, 용매(예컨대, 다이클로로메탄) 중에서, 0℃ 내지 40℃의 온도에서, 트라이클로로아이스오시아누르산을 사용하여 수행될 수 있다. 다르게는, 유기 염기(예컨대, 트라이에틸아민)의 존재 하에, 용매(예컨대, 다이클로로메탄) 중에서, 0℃ 미만, 전형적으로 -78℃ 내지 -60℃의 온도에서, 다이메틸 설폭사이드계 시약(예컨대, 다이메틸 설폭사이드-옥살일 클로라이드, 또는 다이메틸 설폭사이드-트라이플루오로아세트산 무수물)을 사용할 수 있다.

[0221]

하기 반응식 1의 단계 b에서는, 알데하이드(5)를 아민 HN(R⁶)(R⁷)과의 환원성 아미노화에 의해 아민(2A)으로 전환시킨다. 이 반응은, 용매(예컨대, 메탄올, 에탄올, 아세트산, 1,2-다이클로로에탄, 또는 이들의 혼합물) 중에서, 임의적으로 탈수제(예컨대, 마그네슘 설페이트)의 존재 하에, 0℃ 내지 80℃의 온도에서, 적합한 환원제(예컨대, 나트륨 보로하이드라이드, 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 또는 보란 피리딘 착체)를 사용하여 수행된다.

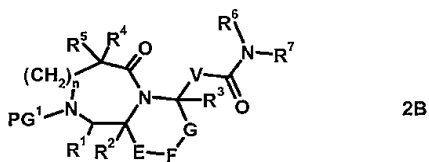
[0222] [반응식 1]



[0223]

[0224] 반응식 1에서, PG¹, E, F, G, V, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

[0225] W가 C(=O)인 화학식 2의 화합물은, 하기 화학식 2B로 제시된다. 여기서, PG¹은 적합한 보호 기, 예컨대 벤질 또는 벤질옥시카보닐이고, E, F, G, V, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 n은 상기 정의된 바와 같다.



[0226]

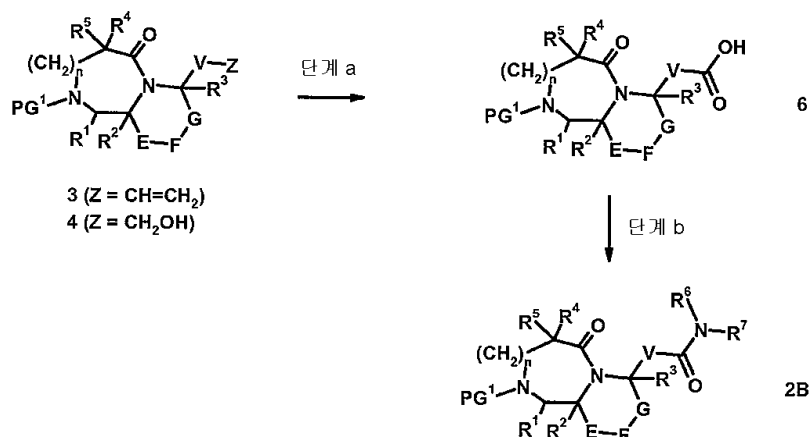
[0227] 화학식 2B의 화합물은, 하기 반응식 2에 도시되는 바와 같이 합성될 수 있다. 여기서, PG¹은 적합한 보호 기, 예컨대 벤질 또는 벤질옥시카보닐이고, E, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

[0228] 하기 반응식 2의 단계 a에서는, 당분야에 공지된 시약 및 방법을 사용하여, 알켄(3)을 카복실산(6)으로 산화시킨다. 예를 들어, 이 반응은, 촉매량의 루테늄(III) 클로라이드의 존재 하에, 사업화탄소, 아세트나이트릴 및 물로 구성된 용매 혼합물 중에서, 0℃ 내지 40℃의 온도에서, 나트륨 페리오데이트를 사용하여 수행된다.

[0229] 다르게는, 카복실산(6)은, 당분야에 공지된 시약 및 방법을 사용하여 알코올(4)로부터 제조된다. 예를 들어, 이 반응은, 촉매량의 나트륨 차아염소산염 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실 라디칼의 존재 하에, 완충된 (바람직하게는, 약 7의 pH로 포스페이트 완충액으로) 물 및 아세트나이트릴의 용매 혼합물 중에서, 30℃ 내지 70℃의 온도에서, 나트륨 클로라이트를 사용하여 수행된다.

[0230] 하기 반응식 2의 단계 b에서는, 당분야에 공지된 시약 및 방법을 사용하여, 카복실산(6)을 아민 HN(R⁶)(R⁷)과의 반응에 의해 아마이드(2B)로 전환시킨다. 예를 들어, 이 반응은, 비양성자성 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, N,N-다이메틸폼아마이드, N-메틸-피롤리딘온 및 이들의 혼합물) 중에서, 0℃ 내지 80℃의 온도에서, 염기(예컨대, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 또는 4-메틸모폴린)의 존재 또는 부재 하에, 커플링제(예컨대, N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드, 1-(3-다이메틸아미노-프로필)-3-에틸-카보-다이이미드 하이드로클로라이드, 0-(벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸-유로늄 헥사-플루오로-포스페이트, 0-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사-플루오로-포스페이트 또는 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트}의 존재 하에 수행된다.

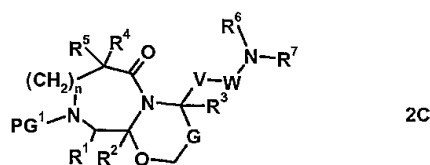
[0231] [반응식 2]



[0232]

[0233] 반응식 2에서, PG¹, E, F, G, V, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

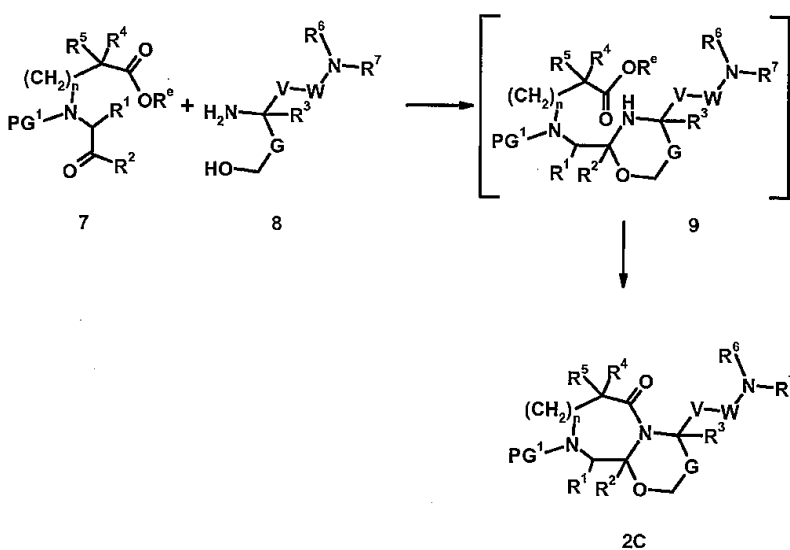
[0234] E가 산소이고 F가 CH₂인 화학식 2의 화합물은, 하기 화학식 2C로 제시된다. 여기서, PG¹은 적합한 보호 기, 예컨대 벤질 또는 벤질옥시카보닐이고, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W, 및 n은 상기 정의된 바와 같다.



[0235]

[0236] 화학식 2C의 화합물은, 하기 반응식 3에 도시되는 바와 같이 제조될 수 있다. 여기서, PG¹은 적합한 보호 기, 예컨대 벤질 또는 벤질옥시카보닐이고, R^e는 저급 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이고, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W, 및 n은 상기 정의된 바와 같다. 따라서, 카보닐 화합물(7)은, 아미노 알코올(8)과 축합 반응으로 반응하여, 아미노 에스터(9)를 생성하며, 이는 자발적으로 이환형 락탐(2C)으로 고리화된다. 이 반응은, 적합한 용매(예컨대, 톨루엔) 중에서, 40℃ 내지 용매의 비점의 온도에서 수행된다.

[0237] [반응식 3]



[0238]

[0239] 반응식 3에서, PG¹, G, R^e, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, V, W, 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

[0240] 아미노 알코올(8)은, 실시예 부분에서 기술되는 바와 같이 제조될 수 있다.

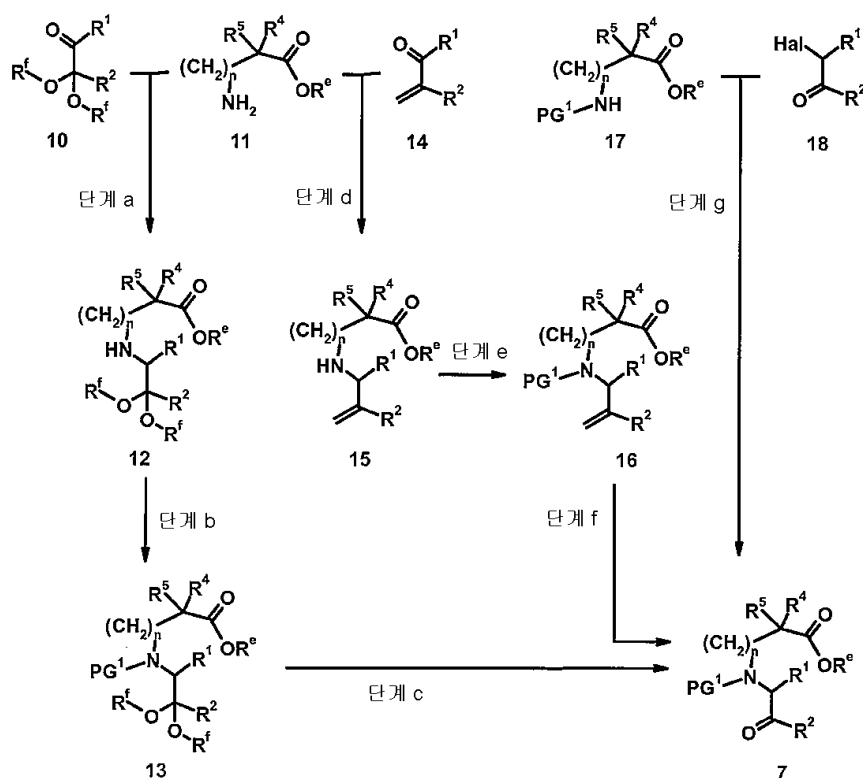
[0241] 카보닐 화합물(7)은 하기 반응식 4에 도시되는 바와 같이 합성될 수 있다. 여기서, PG¹은 적합한 보호 기, 예컨대 벤질 또는 벤질옥시카보닐이고, R^c는 메틸, 에틸, 또는 3급-부틸이고, R^f는 저급 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이고, Hal은 염소, 브롬 또는 요오드이고, R¹, R², R⁴ 및 R⁵는 상기 정의된 바와 같다.

[0242] 하기 반응식 4의 단계 a에서는, 알데하이드 또는 케톤(10)이 아민(11)과의 환원성 아미노화 반응을 겪고, 화합물 12를 생성한다. 이러한 전환에 적합한 시약은 보로하이드라이드 시약, 예를 들어 나트륨 보로하이드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드이다. 이 반응은, 용매(예컨대, 메탄올, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 아세트산, 물, 또는 이들의 혼합물) 중에서, -20℃ 내지 50℃의 온도에서, 임의적으로 탈수제(예컨대, 마그네슘 설페이트 또는 분자체)의 존재 하에 수행된다.

[0243] 하기 반응식 4의 단계 b에서는, 당분야에 공지된 방법 및 시약을 사용하여, 2급 아민(12)을 유도체(13)로 전환시킨다. 예를 들어, PG¹이 벤질옥시카보닐인 경우, 이 반응은, 염기(예컨대, 탄산수소 나트륨), 용매(예컨대, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 물, 또는 이들의 혼합물) 중에서, 0℃ 내지 30℃의 온도에서, 벤질 클로로포메이트를 사용하여 수행된다.

[0244] 하기 반응식 4의 단계 c에서는, 화합물 13의 아세탈 기를 분할하여, 카보닐 화합물(7)을 생성한다. 이 반응은, 산성 촉매(예컨대, 염산, 폼산, 톨루엔 4-설폰산, 또는 피리딘 톨루엔 4-설포네이트)의 존재 하에, 용매(예컨대, 물, 메탄올, 아세톤, 2-부탄올 또는 이들의 혼합물) 중에서, 0℃ 내지 100℃의 온도에서 수행된다.

[0245] [반응식 4]



[0246] 반응식 4에서, PG¹, R^c, R^f, R¹, R², R⁴ 및 R⁵는 상기 정의된 바와 같다. 다르게는, 화합물(7)은 상기 반응식 4의 단계 d 내지 f에 도시된 바와 같이 합성될 수 있다.

[0248] 상기 반응식 4의 단계 d에서는, 알데하이드 또는 케톤(14)이 아민(11)과의 환원성 아미노화 반응을 겪고, 화합물 15를 생성한다. 이러한 반응은 상기 반응식 4의 단계 a와 유사하게 수행된다.

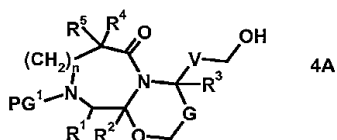
[0249] 상기 반응식 4의 단계 e에서는, 2급 아민(15)을 보호된 유도체(16)로 전환시킨다. 이러한 반응은 상기 반응식 4의 단계 b와 유사하게 수행된다.

[0250] 상기 반응식 4의 단계 f에서는, 화합물 16의 알켄 아단위(subunit)를 카보닐 기로 전환시켜, 화합물 7을 생성한다. 이러한 반응은, 당분야에 공지된 방법 및 시약을 사용하여 수행된다. 예를 들어, 이 반응은, 촉매량의 적

합한 오스뮴 공급원(예컨대, 오스뮴(VIII) 옥사이드 또는 칼륨 오스메이트(VI) 2수화물)의 존재 하에, 용매(예컨대, 아세톤, 3급-부틸알코올, 물, 또는 이들의 혼합물) 중에서, 0℃ 내지 30℃의 온도에서, 나트륨 페리오데이트를 사용하여 수행된다.

[0251] 다르게는, 화합물 7은, 상기 반응식 4의 단계 g에 도시된 바와 같이 합성될 수 있다. 따라서, 화합물 17은 할라이드(18)로 알킬화된다. 이러한 반응은, 적합한 염기(예컨대, 나트륨 하이드라이드, 칼륨 3급-부틸레이트, 나트륨 카보네이트, 또는 탄산수소 나트륨)의 존재 하에, 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 물, N,N-다이메틸폼아마이드, 또는 이들의 혼합물) 중에서, 0℃ 내지 100℃의 온도에서 수행된다.

[0252] E가 산소이고 F가 CH₂인 화학식 4의 화합물은 하기 화학식 4A로 제시된다. 여기서, PG¹은 적합한 보호 기, 예컨대 벤질 또는 벤질옥시카보닐이고, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V, 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

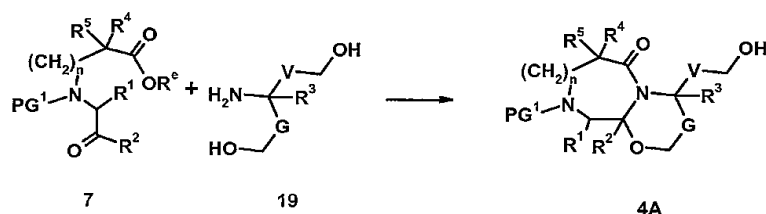


[0253]

[0254] 화학식 4A의 화합물은, 상기 반응식 3과 유사하게, 카보닐 화합물(7)과 아미노 알코올(19)의 열 축합에 의해 제조될 수 있다.

[0255] 아미노 알코올(19)은 시판되거나, 실시예 부분에서 기술되는 바와 같이 합성될 수 있다.

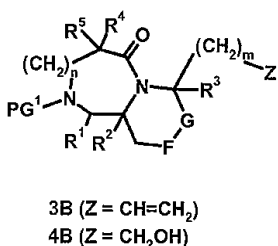
[0256] [반응식 5]



[0257]

[0258] 반응식 5에서, PG¹, R^e, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V, 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

[0259] E가 CH₂이고 V가 (CH₂)_m인 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 3B로 제시된다. 유사하게, E가 CH₂인 화학식 4의 화합물은 하기 화학식 4B로 제시된다. 여기서, PG¹은 적합한 보호 기, 예컨대 벤질 또는 벤질옥시카보닐이고, m은 1 내지 3의 정수이고, F, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V 및 n은 상기 정의된 바와 같다.



[0260]

[0261] 화학식 3B 및 4B의 화합물은 하기 반응식 6에 도시되는 바와 같이 제조될 수 있다. 여기서, PG¹, PG² 및 PG³은 적합한 보호 기이며, 예를 들어 PG¹은 벤질옥시카보닐이고, PG²는 3급-부톡시카보닐이고, PG³은 테트라하이드로피란-2-일이다. R^e는 메틸, 에틸, 또는 3급-부틸이고, m은 1 내지 3의 정수이고, F, G, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기 정의된 바와 같다.

[0262] 하기 반응식 6의 단계 a에서는, 알데하이드 또는 케톤(20A, 20B, 또는 20C)이 아미노 에스터(11)와의 환원성 아미노화 반응을 겪고, 각각 화합물 21A, 21B 및 21C를 생성한다. 이러한 반응은 상기 반응식 4의 단계 a와 유사하게 수행된다.

[0263] 하기 반응식 6의 단계 b에서는, 2급 아민(21A, 21B, 또는 21C)을 각각 보호된 유도체(22A, 22B 및 22C)로 전환

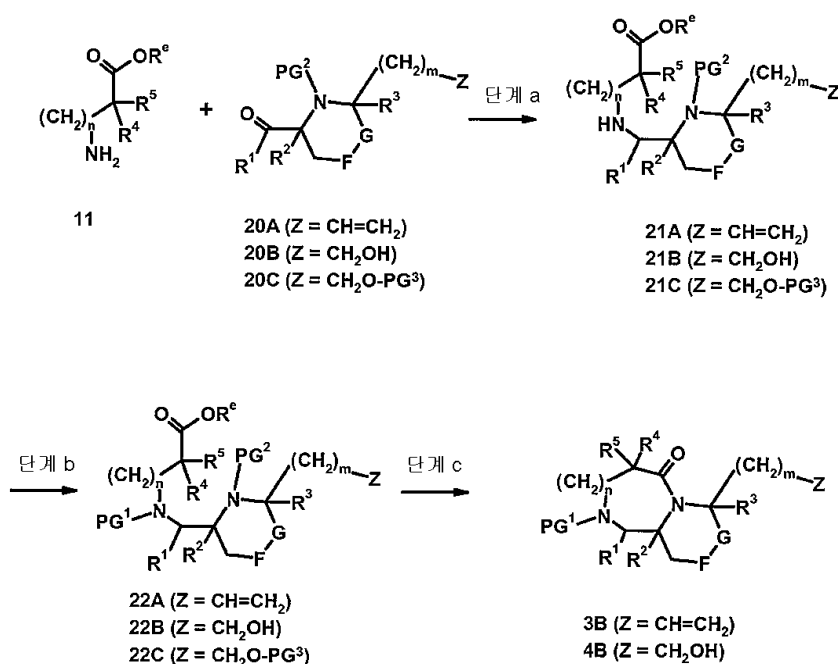
시킨다. 이러한 반응은 상기 반응식 4의 단계 b와 유사하게 수행된다.

[0264] 하기 반응식 6의 단계 c에서는, 화합물 22A가 화합물 3B로 전환된다. 이러한 전환은 2단계로 수행된다. R^e 가 메틸 또는 에틸이고 PG^2 가 3급-부톡시카보닐인 경우, PG^2 는 산성 조건 하에, 예컨대 1,4-다이옥산 중의 수소 클로라이드 또는 다이클로로메탄 중의 트라이플루오로아세트산을 사용하여, 0℃ 내지 25℃의 온도에서 분할된다. 생성 아미노 에스터는, 염기(예컨대, 탄산 칼륨)의 존재 하에, 용매(예컨대, 메탄올) 중에서, 0℃ 내지 60℃의 온도에서 고리화된다. R^e 가 3급-부틸이고 PG^2 가 3급-부톡시카보닐인 경우, R^e 및 PG^2 는 둘 다, 상기 기술된 바와 같은 산성 조건 하에, 즉 예컨대 1,4-다이옥산 중의 수소 클로라이드 또는 다이클로로메탄 중의 트라이플루오로아세트산을 사용하여, 0℃ 내지 25℃의 온도에서 분할된다. 생성 아미노산은, 당분야에 공지된 방법 및 시약을 사용하여, 예를 들어 염기(예컨대, 트라이에틸아민 또는 4-메틸모폴린)의 존재 하에, 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란 또는 N,N-다이메틸폼아마이드) 중에서, 0℃ 내지 60℃의 온도에서, 적합한 커플링제(예컨대, N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드 또는 O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로-포스페이트)를 사용하여 락탐(3B)으로 축합된다.

[0265] 화합물 22A에서 화합물 3B로의 전환과 유사하게, 화합물 22B는 하기 반응식 6의 단계 c에서 화합물 4B로 전환된다.

[0266] 유사하게, 화합물 22C는 하기 반응식 6의 단계 c에서 화합물 4B로 전환된다. 여기서, PG^3 이 테트라하이드로피란-2-일인 경우, PG^3 은 부수적으로 PG^1 및 PG^2 와 함께, 전술된 바와 같이 분할된다.

[0267] [반응식 6]



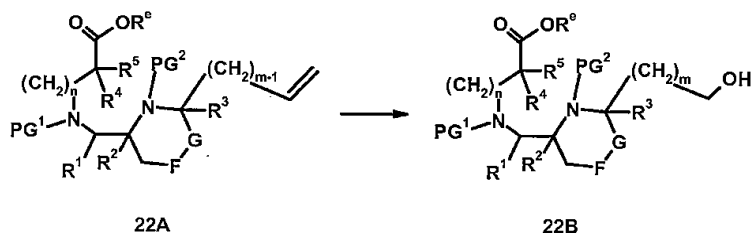
[0268]

반응식 6에서, PG^1 , PG^2 , PG^3 , R^e , F, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같다.

[0270] 화합식 22B의 화합물은, 하기 반응식 7에 도시되는 바와 같이 화합물 22A로부터 합성될 수 있다. 여기서, PG^1 및 PG^2 는 적합한 보호 기이며, 예를 들어 PG^1 은 벤질옥시카보닐이고, PG^2 는 3급-부톡시카보닐이고, R^e 는 메틸, 에틸, 또는 3급-부틸이다. m은 1 내지 3의 정수이고, F, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같다.

[0271] 따라서, 알켄(22A)은, 당분야에 개시된 시약 및 조건을 사용하여, 수소화불소첨가 반응을 통해, 알코올(22B)로 전환된다. 예를 들어, 이 반응은, 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란) 중의 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난의 존재 하에, 0℃ 내지 30℃의 온도에서, 및 이어서 용매(예컨대, 물, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 또는 이들의 혼합물) 중에서, 0℃ 내지 30℃의 온도에서, 9-보라바이사이클로[3.3.1]노느-9-일 부가물과 수소 퍼옥사이드 또는 나트륨 과불산염의 산화에 의해 수행된다.

[0272] [반응식 7]



[0273]

[0274] 반응식 7에서, PG¹, PG², R^e, F, G, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기 정의된 바와 같다.

[0275] 화학식 20A, 20B, 및 20C의 화합물은 하기 반응식 8에 도시되는 바와 같이 제조될 수 있다. 여기서, PG² 및 PG³은 적합한 보호 기이며, 예를 들어 PG²는 3급-부톡시카보닐이고, PG³은 테트라하이드로피란-2-일이고, m은 1 내지 3의 정수이고, R^e는 메틸, 에틸 또는 벤질이고, F, G, R¹, R² 및 R³은 상기 정의된 바와 같다.

[0276] R¹이 H인 화학식 20A, 20B, 및 20C의 화합물은 하기 반응식 8의 단계 a 및 b에 도시되는 바와 같이 합성될 수 있다.

[0277] 하기 반응식 8의 단계 a에서는, 에스터(21A, 21B, 또는 21C)를 각각 알코올(22A, 22B, 또는 22C)로 환원시킨다. 이러한 반응은, 적합한 조건 하에, 예컨대 테트라하이드로퓨란 또는 다이에틸 에터 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드를 사용하거나, 또는 메탄올 또는 테트라하이드로퓨란 중의 나트륨 보로하이드라이드 또는 리튬 보로하이드라이드를 사용하여, -50℃ 내지 +50℃의 온도에서 수행된다.

[0278] 하기 반응식 8의 단계 b에서는, 당분야에 공지된 방법 및 시약을 사용하여, 알코올(22A, 22B, 또는 22C)을 각각 알데하이드(20A, 20B, 또는 22C)로 환원시킨다. 예를 들어, 이 반응은, 유기 염기(예컨대, 트라이에틸아민)의 존재 하에, 용매(예컨대, 다이클로로메탄) 중에서, 0℃ 미만, 전형적으로 -78℃ 내지 -60℃의 온도에서, 다이메틸 설폭사이드계 시약(예컨대, 다이메틸 설폭사이드-옥살일 클로라이드 또는 다이메틸 설폭사이드-트라이플루오로아세트산 무수물)을 사용하여 수행된다. 다르게는, 상기 반응은, 1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-다이하이드로-1,2-벤드요오드옥솔-3(1H)-온(데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난)의 존재 하에, 적합한 용매(예컨대, 다이클로로메탄 또는 아세토나이트릴) 중에서, 0℃ 내지 50℃의 온도에서 수행된다.

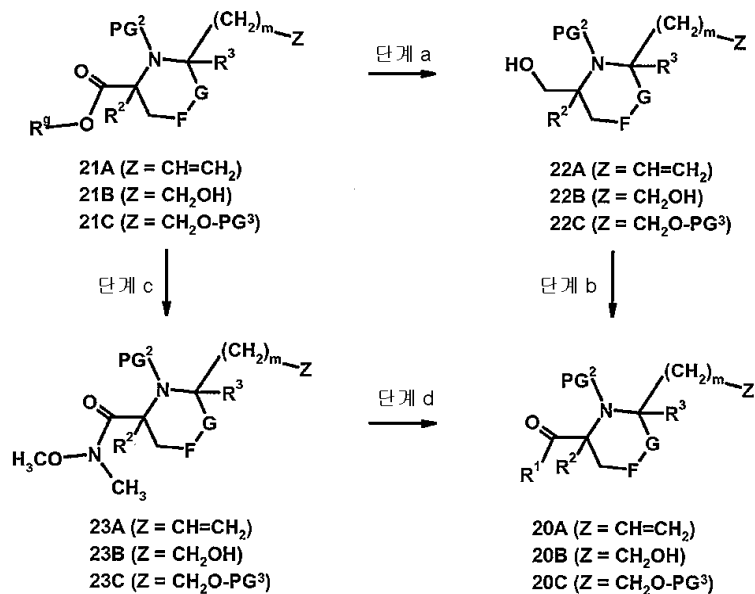
[0279] 다르게는, R¹이 H인 화학식 20A, 20B, 및 20C의 화합물은, 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란 또는 다이클로로메탄) 중에서, -78℃ 내지 0℃의 온도에서, 적합한 환원제(예컨대, 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드)를 사용하여, 에스터(21A, 21B 및d 21C)로부터 직접 합성될 수 있다, .

[0280] R¹이 H가 아닌 화학식 20A, 20B의 화합물은 하기 반응식 8의 단계 c 및 d에 도시되는 바와 같이 합성될 수 있다.

[0281] 하기 반응식 8의 단계 c에서는, 당분야에 공지된 방법 및 시약을 사용하여, 에스터(21A, 21B, 또는 22C)를 각각 N-메톡시-N-메틸아마이드(23A, 23B, 또는 23C)로 전환시킨다. 예를 들어, 이 반응은, 트라이메틸알루미늄의 존재 하에, 용매(예컨대, 다이클로로메탄) 중에서, -20℃ 내지 +30℃의 온도에서, N,O-다이메틸하이드록실아민을 사용하여 수행된다.

[0282] 하기 반응식 8의 단계 d에서는, 당분야에 공지된 방법 및 시약을 사용하여, N-메톡시-N-메틸아마이드(23A, 23B, 또는 23C)를 화학식 20A, 20B, 또는 20C의 케톤으로 전환시킨다. 예를 들어, 이 반응은, 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란) 중에서, -78℃ 내지 +70℃의 온도에서, 유기리튬(R¹-Li) 또는 유기마그네슘(R¹-Mg-Hal; 이때 Hal은 Cl, Br, 또는 I임) 시약을 사용하여 수행된다.

[0283] [반응식 8]



[0284]

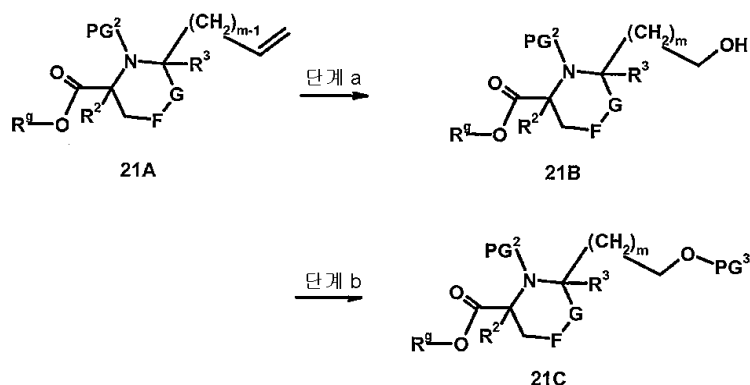
[0285] 반응식 8에서, PG², PG³, R^g, F, G, R¹, R² 및 R³은 상기 정의된 바와 같다.

[0286] 화학식 21B 및 21C의 화합물은 하기 반응식 9에 도시되는 바와 같이 합성될 수 있다. R^g는 메틸, 에틸, 3급-부틸 또는 벤질이고, PG²는 적합한 보호 기, 예컨대 3급-부톡시카보닐이고, m은 1 내지 3의 정수이고, F, G, R² 및 R³은 상기 정의된 바와 같다.

[0287] 하기 반응식 9의 단계 a에서는, 알켄(21A)을, 상기 반응식 7과 유사하게, 수소화불소첨가 반응을 통해 알코올(21B)로 전환시킨다.

[0288] 하기 반응식 9의 단계 b에서는, 알코올(21B)을 보호시켜, 화합물 21C를 생성한다. 예를 들어, PG³이 테트라하이드로피란-2-일인 경우, 상기 반응은, 적합한 촉매(예컨대, 톨루엔 4-설폰산 또는 피리딘 톨루엔-4-설폰네이트)의 존재 하에, 용매(예컨대, 다이클로로메탄) 중에서, 약 실온에서, 3,4-다이하이드로-2H-피란을 사용하여 수행된다.

[0289] [반응식 9]



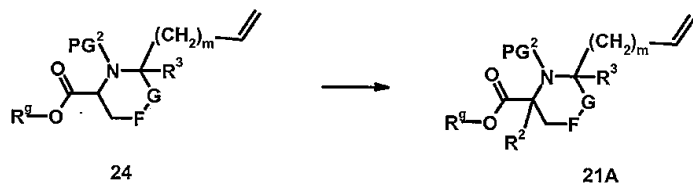
[0290]

[0291] 반응식 9에서, PG², PG³, R^g, F, G, R² 및 R³은 상기 정의된 바와 같다.

[0292] 화학식 21A의 화합물은 하기 반응식 10에 도시되는 바와 같이 합성될 수 있다. 여기서, PG²는 적합한 보호 기, 예컨대 3급-부톡시카보닐이고, R^g는 메틸, 에틸, 3급-부틸 또는 벤질이고, m은 1 내지 3의 정수이고, F, G, R² 및 R³은 상기 정의된 바와 같다. 따라서, 에스터(24)는, 당분야에 공지된 방법을 사용하여 산성 α-위치에서

작용화된다. 예를 들어, R^2 가 알킬 또는 사이클로알킬인 경우, 에스터(24)를, 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란) 중에서, -78°C 내지 0°C 의 온도에서, 적합한 염기{예컨대, 리튬 다이아이소프로필아마이드 또는 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드}를 사용하여 탈보호시키고, 이어서 할라이드 $R^2\text{-Hal}$ (이때, Hal은 Cl, Br 또는 I임)로 에놀레이트 중간체를 처리하여, 화합물 21A를 생성한다.

[0293] [반응식 10]



[0294]

[0295] 반응식 10에서, PG^2 , R^g , F, G, R^2 및 R^3 은 상기 정의된 바와 같다.

[0296] 화학식 24의 화합물은 하기 반응식 11에 도시되는 바와 같이 합성될 수 있다. 여기서, PG^2 는 적합한 보호 기, 예컨대 3급-부톡시카보닐이고, R^g 는 메틸, 에틸, 3급-부틸 또는 벤질이고, m은 1 내지 3의 정수이고, F, G 및 R^3 은 상기 정의된 바와 같다.

[0297] 하기 반응식 11의 단계 a에서는, 화합물 25를 아마이드 N-H에서 보호시켜, 화합물 26을 생성한다. PG^2 가 3급-부톡시카보닐인 경우, 이 반응은, 트라이에틸아민, 4-(다이메틸아미노피리딘) 또는 이들의 혼합물의 존재 하에, 용매(예컨대, 다이클로로메탄 또는 아세토나이트릴) 중에서, 0°C 내지 30°C 의 온도에서, 다이-3급-부틸 다이카보네이트를 사용하여 수행된다.

[0298] 하기 반응식 11의 단계 b에서는, 화합물 26을 구조식 $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m\text{-Mg-Hal}$ (이때, Hal은 Cl, Br 또는 I임)의 그리냐르(Grignard) 시약과 반응시켜, 화합물 27을 생성한다. 이러한 반응은, 적합한 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란) 중에서, -78°C 내지 0°C 의 온도에서 수행된다. 상기 그리냐르 시약은 또한, 보다 일반적인 구조식 $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-V-MG-Hal}$ (이때, V는 상기 정의된 바와 같음)으로 표현되는 분지형일 수 있다.

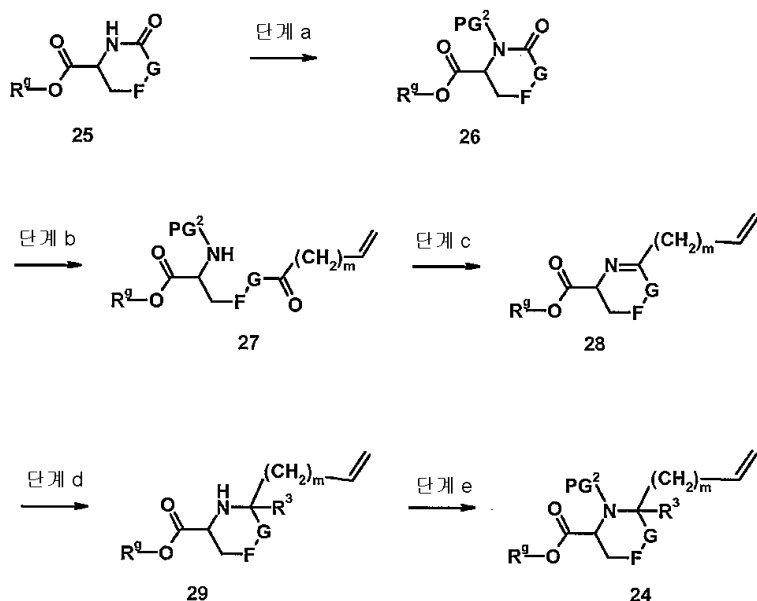
[0299] 하기 반응식 11의 단계 c에서는, 화합물 27을 탈보호시키고, 화합물 28로 고리화시킨다. 이러한 반응은, 적합한 산(예컨대, 트라이플루오로아세트산)의 존재 하에, 용매(예컨대, 다이클로로메탄) 중에서, -20°C 내지 $+30^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 수행된다.

[0300] 하기 반응식 11의 단계 d에서는, 이민(28)을 구조식 $R^3\text{-Mg-Hal}$ (이때, Hal은 Cl, Br 또는 I임)의 그리냐르 시약과 반응시켜, 화합물 29를 생성한다. 이러한 반응은, 적합한 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란) 중에서, -78°C 내지 0°C 의 온도에서, 임의적으로 루이스 산(예컨대, 붕소 트라이플루오라이드 에터레이트)의 존재 하에 수행된다.

[0301] 하기 반응식 11의 단계 e에서는, 2급 아민(29)을 보호시켜, 화합물 24를 생성한다. PG^2 가 3급-부톡시카보닐인 경우, 상기 반응은, 당분야에 개시된 시약 및 조건을 사용하여, 예컨대 용매(예컨대, 다이클로로메탄) 중의 다이-3급-부틸-다이카보네이트를 사용하여 수행된다.

[0302] 화학식 25의 화합물은 시판되거나, 실시예 부분에 기술되는 바와 같이 합성될 수 있다.

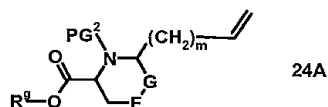
[0303] [반응식 11]



[0304]

[0305] 반응식 11에서, PG², R^g, F, G, R² 및 R³은 상기 정의된 바와 같다.

[0306] R³이 수소인 화학식 24의 화합물은 하기 화학식 24A로 제시된다. 여기서, PG²는 적합한 보호 기, 예컨대 3급-부톡시카보닐이고, m은 1 내지 3의 정수이고, R^g는 메틸, 에틸, 3급-부틸 또는 벤질이다.



[0307]

[0308] 화학식 24A의 화합물은, 적합한 루이스 산, 바람직하게는 트리스(펜타플루오로페닐)보란의 존재 하에, 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란) 중에서, -78℃ 내지 +30℃의 온도에서, 실란 시약(예컨대, 트라이페닐실란 또는 트라이에틸실란)과의 반응에 의해, 화합물 27(반응식 11)로부터 합성될 수 있다.

[0309] 화학식 24A의 화합물은 또한 하기 반응식 12에 도시되는 바와 같이 합성될 수 있다. 여기서, PG²는 적합한 보호 기, 예컨대 3급-부톡시카보닐이고, R^g는 메틸, 에틸, 3급-부틸 또는 벤질이고, F 및 G는 상기 정의된 바와 같다.

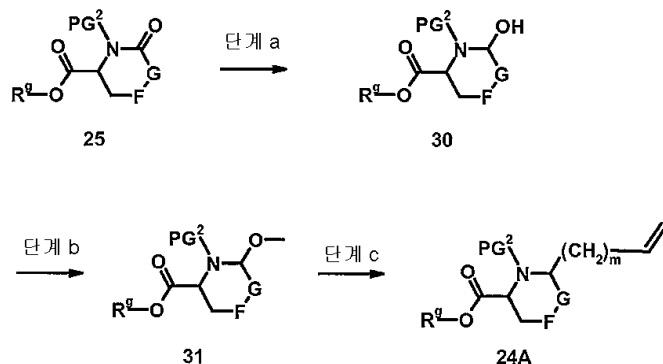
[0310] 하기 반응식 12의 단계 a에서는, 당분야에 공지된 시약 및 조건을 사용하여 락톤 화합물(25)을 락톨(30)로 환원시킨다. 예를 들어, 이 반응은, 적합한 환원제(예컨대, 리튬 트라이에틸보로하이드라이드)의 존재 하에, 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란) 중에서, -78℃ 내지 0℃의 온도에서 수행된다.

[0311] 하기 반응식 12의 단계 b에서는, 당분야에 공지된 시약 및 방법을 사용하여, 락톨(30)을 화합물 31로 전환시킨다. 예를 들어, 이 반응은, 적합한 산(예컨대, 톨루엔 4-설폰산)의 존재 하에, 메탄올 중에서, 0℃ 내지 용매의 비점의 온도에서 수행된다.

[0312] 하기 반응식 12의 단계 c에서는, 당분야에 공지된 시약 및 방법을 사용하여, 화합물 31을 화합물 24A로 전환시킨다. 예를 들어, 이 반응은, 구조식 H₂C=CH-(CH₂)_m-Mg-Hal(이때, Hal은 Cl, Br 또는 I임)의 그리냐르 시약을 사용하여 수행된다. 이러한 반응은, 적합한 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란 또는 다이에틸 에터) 중에서, -78℃ 내지 0℃의 온도에서, 구리(I) 브로마이드 다이메틸설파이드 착체 및 붕소 트라이플루오라이드 에터레이트의 존재 하에 수행된다. 상기 그리냐르 시약은 또한, 보다 일반적인 구조식 H₂C=CH-V-Mg-Hal(이때, V는 상기 정의된 바와 같음)로 표현되는 바와 같은 분지형일 수 있다.

[0313] 다르게는, m이 1인 경우, 상기 반응은 바람직하게는, 루이스 산(예컨대, 붕소 트라이플루오라이드 에터레이트)의 존재 하에, -78℃ 내지 0℃의 온도에서, 알릴트라이메틸실란을 사용하여 수행된다.

[0314] [반응식 12]

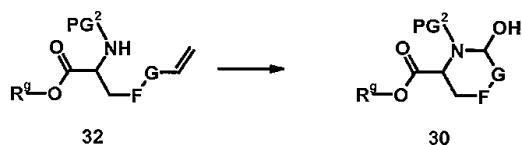


[0315]

[0316] 반응식 12에서, PG², R^g, F 및 G는 상기 정의된 바와 같다.

[0317] 화학식 30의 화합물은 또한, 하기 반응식 13에 도시되는 바와 같이 알켄(32)으로부터 합성될 수 있다. 여기서, PG²는 적합한 보호 기, 예컨대 3급-부톡시카보닐이고, R^g는 메틸, 에틸, 3급-부틸 또는 벤질이다. 예를 들어, 이 반응은, 상기 반응식 4의 단계 f와 유사하게 수행된다. 다르게는, 이러한 전환을, 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 메탄올 또는 이들의 혼합물) 중에서, -78℃ 내지 0℃의 온도에서, 오존분해를 통해 달성하고, 이어서 다이메틸설파이드로 분리정제한다.

[0318] [반응식 13]



[0319]

[0320] 반응식 13에서, PG², R^g, F 및 G는 상기 정의된 바와 같다.

[0321] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 예를 들어 라세미체, 광학적으로 순수한 부분입체 이성질체, 부분입체 이성질체들의 혼합물, 부분입체 이성질체성 라세미체 또는 부분입체 이성질체성 라세미체들의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 광학적 활성 형태는, 예를 들어 라세미체의 분해, 비대칭적 합성 또는 비대칭적 크로마토그래피(키랄 흡착제 또는 용리제를 사용하는 크로마토그래피)에 의해 획득될 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 형태를 포함한다.

[0322] 진술된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은, CCR3 및 CCR5에서도 일부 길항제 활성을 갖는 CCR2 수용체 길항제이다. 이러한 화합물은 결과적으로 CCR2 자극의 차단을 통해서 다양한 백혈구 집단의 이동을 방해한다. 따라서, 이는, 염증성 및/또는 알레르기성 질병, 예컨대 말초 동맥 폐색성 질병, 중증 하지 허혈(CLI), 취약성 죽상경화관 환자, 불안정 협심증, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 허혈 재관류 손상, 뇌졸중, 심근병증, 재협착, 류마티스성 관절염, 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 당뇨병성 신병증, 과민성 대장 증후군, 크론병(Crohn's disease), 다발성 경화증, 신경병성 통증, 죽상혈전증 및/또는 당뇨병/중증 하지 허혈에서의 화상/궤양, 및 천식의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0323] 염증성 질병, 특히 말초 동맥 폐색성 질병 또는 죽상혈전증의 예방 및/또는 치료가 바람직한 징후를 나타낸다.

[0324] 따라서, 본 발명은, 상기 정의된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0325] 마찬가지로, 본 발명은, 치료 활성 성분으로 사용하기 위한, 염증성 및/또는 알레르기성 질병의 치료 및/또는 예방용 치료 활성 성분으로 사용하기 위한, 특히 말초 동맥 폐색성 질병, 중증 하지 허혈, 취약성 죽상경화관 환자, 불안정 협심증, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 허혈 재관류 손상, 뇌졸중, 심근병증, 재협착, 류마티스성 관절염, 당뇨병성 신병증, 과민성 대장 증후군, 크론병, 다발성 경화증, 신경병성 통증, 죽상혈전증, 당뇨병/중증 하지 허혈에서의 화상/궤양, 및 알레르기, 천식의 치료 및/또는 예방용 치료 활성 성분으로 사용하기 위

한, 전술된 바와 같은 화합물을 포함한다.

- [0326] 본 발명은 또한, 염증성 및/또는 알레르기성 질병의 치료 및/또는 예방, 특히 말초 동맥 폐색성 질병, 중증 하지 허혈, 취약성 죽상경화관 환자, 불안정 협심증, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 허혈 재관류 손상, 뇌졸중, 심근병증, 재협착, 류마티스성 관절염, 당뇨병성 신병증, 과민성 대장 증후군, 크론병, 다발성 경화증, 신경병성 통증, 죽상혈전증, 당뇨병/중증 하지 허혈에서의 화상/궤양, 및 천식의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한, 전술된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다. 이러한 약제는, 전술된 바와 같은 화합물을 포함한다.
- [0327] 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물의 제조 방법 및 이를 위한 중간체뿐만 아니라, 이러한 중간체의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0328] 본 발명의 화합물에 의한 CCR2 수용체 길항제 활성은 하기 분석에 의해 증명될 수 있다.
- [0329] 수용체 결합 분석
- [0330] 결합 분석을, 인간 CCR2B를 안정적으로 과발현하는 CHOK1-CCR2B-A5 세포(유로스크린(Euroscreen))로부터의 막을 사용하여 수행하였다.
- [0331] 세포를 10 mM 트리스 pH 7.4, 1 mM EDTA, 0.05 mM 벤즈아미딘, 류페틴 6 mg/L에 균질화시키고, 잔해물을 1,000g로 분리함으로써 막을 제조하였다. 이어서, 막을 50 mM 트리스 pH 7.4, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, 글리세롤 10%, 벤즈아미딘 0.05 mM, 류페틴 6 mg/L에서 100,000g로 단리하였다.
- [0332] 결합을 위하여, CCR2 길항제 화합물을 다양한 농도로 50 mM HEPES pH 7.2, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 0.5% BSA, 0.01% NaN₃에 100 pM ¹²⁵I-MCP-1(퍼킨엘머(PerkinElmer), 2200 Ci/mmol)과 함께 약 5 fMol CCR2 막까지 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 미확인 대조군을 위하여, 57.7 nM MCP-1(R&D 시스템(R&D Systems) 또는 로슈(Roche)에서 제조됨)을 첨가하였다. 막을 GF/B(유리 섬유 필터; 퍼킨엘머) 플레이트를 통해 여과하고, 0.3% 폴리에틸렌민, 0.2% BSA를 사용하여 평형을 유지하고, 공기 건조하고, 탐카운팅(NXT 팩카드(NXT Packard))에서 계수함으로써 결합을 측정하였다. 특이적인 결합은 [총 결합 - 비특이적인 결합]으로 정의되며, 전형적으로 총 결합의 약 90 내지 95%로 나타난다. 길항제 활성은, 특이적 결합의 50% 억제에 대한 억제제 농도(IC₅₀)로서 나타낸다.
- [0333] 칼슘 가동화(calcium mobilization) 분석
- [0334] 인간 케모카인 수용체 2 이성질형 B를 안정적으로 과발현하는 CHOK1-CCR2B-A5 세포(유로스크린)를 5% FBS, 100 U/mL 페니실린, 100 µg/mL 스트렙토마이신, 400 µg/mL G418 및 5 µg/mL 푸로마이신이 보충된 뉴트리언트 햄스(Nutrient Hams) F12 배지에서 배양하였다.
- [0335] 분석을 위하여, 세포를 37℃ 및 5% CO₂에서 384-웰의 흑색의 투명한 편평-바닥 폴리스티렌 플레이트(코스타((Costar))에서 밤새 생장시켰다. DMEM, 20 mM Hepes, 2.5 mM 프로펜시드, 0.1% BSA(DMEM 분석 완충액)로 세척한 후, 30℃에서 2시간 동안 세포를 동일한 DMEM 분석 완충액중 4 µM 플루오(Fluo)-4에 로딩하였다. 과량의 염료를 제거하고, 세포를 DMEM 분석 완충액으로 세척하였다. 384-웰 화합물 플레이트를, 다양한 농도의 시험 화합물이 존재하거나 부재하는 DMEM 분석 완충액/0.5% 다이메틸 설펍사이드로 제조하였다. 일반적으로, 이 화합물을 작용제 및 길항제 활성화에 대해 시험하였다.
- [0336] 시험 화합물을 분석 플레이트에 첨가하였고, 작용제 활성을, FLIPR(488 nm 여기; 510 내지 570 nm 방출; 및 몰레큘러 디바이시스(Molecular Devices))을 사용하여 80초 동안 형광으로서 모니터링하였다. 30℃에서 20 내지 30분의 배양 후, 20 nM MCP-1(R&D; 로슈)을 첨가하고, 형광을 다시 80초 동안 모니터링하였다. 세포내 칼슘의 증가를 [작용제 노출 후 최대 형광 - 노출 전 기초 형광]으로서 보고한다. 길항제 활성은, 특이적인 칼슘 증가의 50% 억제에 요구되는 억제제 농도로서 표시된다.
- [0337] 본 발명의 화학식 I의 화합물은, Ca 가동화 분석에서 CCR2에 대해 1 nM 내지 10 µM, 바람직하게는 1 nM 내지 1.5 µM의 IC₅₀ 값을 나타낸다. 하기 표는 본 발명의 일부 선택된 화합물에 대한 측정치를 나타낸다.

실시예	IC50 (μM)
1	0.0058
2	0.0022
3	0.0604
4	0.0160
5	0.0679
6	0.0720
7	0.0250
8	0.1463
9	0.0689
12	0.0120
13	0.0127
14	0.0111
15	0.0328
16	0.0074
17	0.0029
18	0.0102
19	0.0334
20	0.1766
21	0.0038
22	0.0274
23	0.0144
24	0.0055
25	0.0200
26	0.0618
27	0.0494
28	0.0037
29	0.7743
30	0.0015
31	0.0019
32	0.0021
33	0.0027
35	0.0057

실시예	IC50 (μM)
36	0.0093
37	0.3604
38	0.0088
39	0.1354
40	0.3404
41	0.0033
42	0.0404
43	0.0205
44	0.4732
45	0.1996
46	0.0264
47	0.0674
49	0.1443
51	0.0869
52	0.0147
53	0.0167
54	0.1698
55	0.0343
56	0.0810
57	0.1194
58	0.4139
59	0.1893
60	0.0482
61	0.0341
62	0.2205
63	0.0108
64	0.0143
65	0.0022
66	0.0030
67	0.0079

[0338]

[0339]

화학식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약제로서, 예를 들어 경구, 비경구 또는 국소 투여를 위한 약학 제제의 형태로서 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어 경구적으로, 예컨대, 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태로; 직장으로, 예를 들어 좌약의 형태로; 비경구적으로, 예컨대 주사 용액 또는 현탁액 또는 주입 용액의 형태로; 또는 국소적으로, 예컨대 연고, 크림 또는 오일의 형태로 투여될 수 있다. 경구 투여가 바람직하다.

[0340]

약학 제제의 제조는, 상기 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 염을, 임의적으로 다른 치료적으로 유용한 물질과 조합하여, 적합한 비독성 불활성 치료적으로 상용가능한 고체 또는 담체 물질, 및 필요에 따라 유용한 약학적 보조제와 함께 생약 투여 형태로 만듦으로써, 당업자에게 익숙한 방식으로 수행될 수 있다.

[0341]

적합한 담체 물질은 무기 담체 물질뿐만 아니라 유기 담체 물질이다. 따라서, 예를 들어 락토오스, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염이 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 담체 물질로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체 물질은, 예를 들어 식물유, 왁스, 지방 및 반-고체 및 액체 폴리올이다(그러나, 연질 젤라틴 캡슐의 경우, 활성 성분의 성질에 따라서, 담체 물질이 필요하지 않을 수 있다). 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체 물질은, 예를 들어 물, 폴리올, 수크로스, 전화당이다. 주사 용액에 적합한 담체 물질은, 예를 들어 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤 및 식물유이다. 좌약에 적합한 담체 물질은, 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방 및 반-액체 또는 액체 폴리올이다. 국소 투여에 적합한 담체 물질은 글리세라이드, 반-합성 및 합성 글리세라이드, 수소화된 오일, 액체 왁스, 액체 파라핀, 액체 지방 알콜, 스테롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 셀룰로스 유도체이다.

[0342]

유용한 안정화제, 보존제, 습윤 및 에멀전화제, 점조도개선제, 향미개선제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충 물질, 가용화제, 착색 및 마스킹제, 및 산화방지제가 약학적 보조제로서 고려된다.

[0343]

화학식 I의 화합물의 투여량은 조절되는 질병, 환자의 연령 및 개별적인 병태, 및 투여 방식에 따라 광범위한 한계내에서 변할 수 있고, 물론, 각각의 구체적인 경우에서 개별 조건에 맞춰질 것이다. 성인 환자의 경우, 약 1 내지 1,000 mg, 특히 약 1 내지 300 mg의 일일 투여량이 고려된다. 질병 및 정확한 약동학적 프로파일에 따

라서, 화합물은 하나 또는 수개의 일일 투여 단위, 예를 들어 1 내지 3회의 투여 단위로 투여될 수 있다.

[0344] 약학 제제는 약 1 내지 500 mg, 바람직하게는 1 내지 100 mg의 화학식 I의 화합물을 적절히 함유한다.

[0345] [실시예]

[0346] 본원에서 합성 경로가 명시적으로 개시되지 않은 출발 물질 및 시약은 일반적으로 상업적 공급처로부터 입수가 능하거나, 당업자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 용이하게 제조된다.

[0347] 하기 실시예는 예시의 목적으로 제시되며, 청구되는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지는 않는다.

[0348] **약어:**

[0349] aq. = 수성, Boc = 3급-부톡시카보닐, DCM = 다이클로로메탄, DMF = *N,N*-다이메틸폼아마이드, Et₃N = 트라이에틸아민, EtOAc = 에틸 아세테이트, EtOH = 에탄올, HOAc = 아세트산, HPLC = 고압 액체 크로마토그래피, ISP = 이온 스프레이, MeOH = 메탄올, MS = 질량 분광계, sat. = 포화된, THF = 테트라하이드로퓨란.

[0350] 중간체 1

[0351] (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2-옥소-에틸)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터

[0352] A) (S)-2-(2,2-다이메톡시-에틸아미노)-프로피온산 메틸 에스터

[0353] 0℃에서, MeOH(100 mL) 중의 L-알라닌 메틸 에스터 하이드로클로라이드(5.00 g, 35.8 mmol)의 용액에, 다이메톡시아세트알데하이드(3급-부틸 메틸 에터 중의 45% 용액, 12.0 mL, 47 mmol), 마그네슘 설페이트(38.8 g, 322 mmol), 및 나트륨 시아노보로하이드라이드(3.08 g, 46.6 mmol)를 가했다. 빙욕을 제거하고, 이어서 16시간 후에, 0℃에서, 포화된 탄산수소 나트륨 수용액을 조심스럽게 가하여, 과잉의 시약을 분해시켰다. 이 반응 혼합물을 포화된 탄산수소 나트륨 수용액과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다(5.50 g, 80%). 연황색 액체, MS (ISP) = 192.2 (M+H)⁺.

[0354] B) (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2,2-다이메톡시-에틸)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터

[0355] 0℃에서, 벤질 클로로포메이트(4.46 g, 24.8 mmol)를, 아세톤(25 mL) 및 물(25 mL) 중의 (S)-2-(2,2-다이메톡시-에틸아미노)-프로피온산 메틸 에스터(4.75 g, 24.8 mmol) 및 탄산수소 나트륨(4.17 g, 49.7 mmol)의 혼합물에 가했다. 빙욕을 제거하고, 이어서 2시간 후에, 이 반응 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄-EtOAc 구배)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(5.84 g, 72%). 황색 오일, MS (ISP) = 348.2 (M+Na)⁺.

[0356] C) (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2-옥소-에틸)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터

[0357] 2-부탄온(30 mL) 및 물(8.6 mL, 54 mmol) 중의 (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2,2-다이메톡시-에틸)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터(2.94 g, 9.04 mmol) 및 피리디늄 톨루엔-4-설포네이트(1.13 g, 4.52 mmol)의 용액을 16시간 동안 가열환류시키고, 이어서 이 용액을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다(2.45 g, 97%). 황색 오일, MS (ISP) = 348.3 (M+Na)⁺.

[0358] 중간체 2

[0359] (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2-옥소-프로필)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터

[0360] 0℃에서, MeOH(120 mL) 중의 L-알라닌 메틸 에스터 하이드로클로라이드(6.00 g, 43.0 mmol)의 용액에, 메타크롤레인(4.12 g, 56 mmol), 마그네슘 설페이트(46.6 g, 387 mmol), 및 나트륨 시아노보로하이드라이드(3.70 g, 56 mmol)를 가했다. 빙욕을 제거하고, 이어서 16시간 후에, 0℃에서, 포화된 탄산수소 나트륨 수용액을 조심스럽게 가하여, 과잉의 시약을 분해시켰다. 이 반응 혼합물을, 포화된 탄산수소 나트륨 수용액과 EtOAc 사이에 분

배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 여과하고, 증발시켜, (S)-2-(2-메틸-알릴아미노)-프로피온산 메틸 에스터 및 (S)-2-아이소부틸아미노-프로피온산 메틸 에스터 표제 화합물의 1:1 혼합물(5.4 g)을 수득하였다. 이를, 상기 중간체 1B와 유사하게, 벤질 클로로포메이트와 반응시켜, (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2-메틸-알릴)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터와 (S)-2-(벤질옥시카보닐-아이소부틸-아미노)-프로피온산 메틸 에스터의 혼합물(9.8 g)을 수득하였다. 이를 아세톤(60 mL) 및 물(60 mL)에 현탁시키고, 이어서 0℃에서, 나트륨 페리오데이트(13.8 g, 64 mmol) 및 오스뮴 테트라옥사이드 용액(3급-부틸알코올 중의 2.5%, 2.2 mL, 0.43 mmol)을 가했다. 빙욕을 제거하고, 이어서 16시간 후에, 이 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO_2 ; 헵탄-EtOAc 구배)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(1.88 g, 14%). 무색 오일, MS: 294.1 (M+H)⁺.

[0361] **중간체 3**

[0362] **(S)-2-[벤질-(2-옥소-프로필)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터**

[0363] 1,4-다이옥산(11 mL) 및 물(1 mL) 중의 N-벤질알라닌 메틸 에스터 하이드로클로라이드(1.00 g, 4.35 mmol), 클로로아세톤(1.21 g, 13.1 mmol), 및 탄산수소 나트륨(951 mg, 11.3 mmol)의 혼합물을 70℃로 2일 동안 가열하고, 이어서 EtOAc와 2 M 탄산 나트륨 수용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO_2 ; 헵탄-EtOAc 구배)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(540 mg, 50%). 무색 오일, MS: 250.1 (M+H)⁺.

[0364] **중간체 4**

[0365] **A) 3급-부틸 4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-카복실레이트**

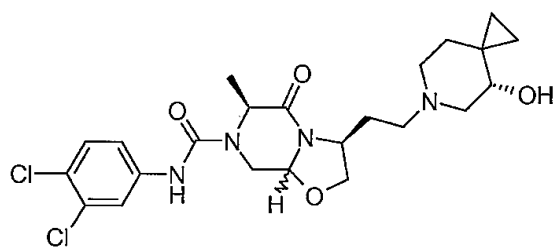
[0366] 실리카 겔(입자 크기 32 내지 63 μm , 60 mg)을, 1,2-다이클로로에탄(1 mL) 중의 3급-부틸 4-옥소-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-카복실레이트(PCT 국제 특허 출원 공개 제 W02009/010429 호; 1000 mg, 4.44 mmol)의 용액에 가했다. 이어서, 톨루엔(3.6 mL) 중의 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트라이플루오라이드(3.1 g, 13.3 mmol)의 용액을 천천히 가했다. 생성 혼합물을 70℃로 가열하고, 이어서 이 온도로 6시간 동안 교반하였다. 70℃에서, 중탄산 나트륨(74.6 mg, 888 μmol), 칼륨 플루오라이드(258 mg, 4.44 mmol) 및 메틸트라이옥틸암모늄 클로라이드(179 mg, 444 μmol)를 가하고, 이 혼합물을 70℃로 추가로 15시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 약 8.5로 pH를 유지하면서, 20% 수산화 암모늄 수용액(10 mL)으로 켄칭시켰다. 유기 상을 분리하고, 물로 세척하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO_2 ; 헵탄 → 헵탄/에틸 아세테이트 4:1)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(852 mg, 78%). 백색 고체, MS: 248.2 (M+H)⁺.

[0367] **B) 4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄 하이드로클로라이드**

[0368] 수소 클로라이드(다이옥산 중의 4 M, 3.29 mL, 13.2 mmol)를, 에탄올(0.5 mL) 중의 3급-부틸 4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-카복실레이트(592 mg, 2.39 mmol)의 용액에 가했다. 용매를 증발시켜, 백색 고체를 수득하였다. 고체 잔사를 3급-부틸메틸에터로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다(404 mg, 92%). 백색 고체, MS: 148.2 (M+H)⁺.

[0369] **실시예 1 및 2**

[0370] (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드 및 (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



실시예 1: (S)-에피머

실시예 2: (R)-에피머

[0371]

[0372]

A) (S)-4-(2-하이드록시-에틸)-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터

[0373]

2,2-다이메톡시프로판(320 mL) 중의 (S)-N-(벤질옥시카보닐)-2-아미노부탄-1,4-다이올(8.00 g, 33.4 mmol) 및 톨루엔-4-설폰산 일수화물(318 mg, 1.67 mmol)의 용액을 실온에서 교반하고, 이어서 2시간 후에, 2-메톡시프로판(7.71 g, 107 mmol)을 가하고, 이어서 72시간 후에, 이 반응 혼합물을 EtOAc와 포화된 탄산수소 나트륨 수용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 DCM(200 mL) 중에 취하고, 이어서 SiO₂(80 g) 및 물(4.8 mL)을 가한 후, 이 슬러리를 실온에서 64시간 동안 교반하였다. DCM으로 희석한 후, 무수 마그네슘 설페이트를 가하고, 불용성 물질을 규조토를 통해 여과함으로써 제거하였다. 여액을 증발시키고, 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄/EtOAc 1:1)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(8.92 g, 96%). 연황색 오일, MS (ISP) = 280.1 (M+H)⁺.

[0374]

B) (S)-2,2-다이메틸-4-(2-옥소-에틸)-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터

[0375]

-70°C에서, DCM(25 mL) 중의 다이메틸 설펡사이드(6.39 g, 81.8 mmol)의 용액을, DCM(90 mL) 중의 옥살일 클로라이드(5.59 g, 44.1 mmol)의 용액에 가하고, 이어서 15분 후, DCM(45 mL) 중의 (S)-4-(2-하이드록시-에틸)-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터(8.79 g, 31.5 mmol)의 용액을 적가하였다. 60분 후, Et₃N(15.9 g, 157 mmol)을 가하고, 이어서 20분 후에, 냉각욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 5회 추출하였다. 합친 유기 상을 건조하고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄/EtOAc 1:1)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(8.52 g, 98%) as 연황색 액체.

[0376]

C) (S)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터

[0377]

실온에서, DCM(140 mL) 중의 (S)-2,2-다이메틸-4-(2-옥소-에틸)-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터(8.51 g, 30.7 mmol)의 용액에, (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드(PCT 국제 특허 출원 공개 제 WO 2009010429 호; 5.03 g, 30.7 mmol), Et₃N(3.11 g, 30.7 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(9.11 g, 43.0 mmol)를 가했다. 1시간 후에, 이 반응 혼합물을 포화된 탄산수소 나트륨 수용액과 DCM 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM으로 2회 추출하고, 합친 유기 상을 건조하고(MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다(11.6 g, 97%). 연황색 검, MS (ISP) = 389.3 (M+H)⁺.

[0378]

D) [(S)-3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-1-하이드록시메틸-프로필]-카밤산 벤질 에스터

[0379]

실온에서, 앰버라이트(Amberlite, 등록상표) IR-120 수지(15.8 g)의 존재 하에, MeOH/물(9:1)(50 mL) 중의 (S)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터(5.00 g, 12.9 mmol)의 용액을 교반하였다. 16시간 후에, 이 수지를 여과하여 수집하고, MeOH로 세척하였다. 여액을 버리고, 상기 앰버라이트(등록상표) 수지를 7 M 메탄올성 암모니아 용액(60 mL) 중에서 실온으로 15분 동안 3회 증해함으로써, 생성물을 회수하였다. 이 암모니아 용액들을 합치고, 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다(4.27 g, 95%). 무색 오일, MS (ISP) = 349.3 (M+H)⁺.

[0380]

E) (S)-6-((S)-3-아미노-4-하이드록시-부틸)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올

[0381]

MeOH(5 mL) 중의 [(S)-3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-1-하이드록시메틸-프로필]-카밤산 벤질 에스터(350 mg, 1.00 mmol)의 용액을, 실온에서 수소 대기(1 bar) 하에, 팔라듐(활성탄 상의 10%, 35 mg)의 존재 하에 1시간 동안 교반하고, 이어서 불용성 물질을 규조토를 통해 여과함으로써 제거하였다. 여액을

증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다(215 mg, 100%) 무색 검, MS (ISP) = 215.3 (M+H)⁺.

[0382] F) (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터

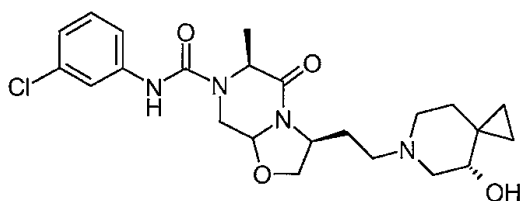
[0383] 톨루엔(6 mL) 중의 (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2-옥소-에틸)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터(중간체 1; 570 mg, 2.04 mmol) 및 (S)-6-((S)-3-아미노-4-하이드록시-부틸)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올(445 mg, 2.04 mmol)의 용액을 16시간 동안 가열환류시키고, 이어서 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; DCM → DCM/MeOH/25% 암모니아 수용액 90:10:0.25)로 처리하여, (R)- 및 (S)-에피머의 70:30 혼합물로서 표제 화합물을 수득하였다(763 mg, 84%). 백색 거품, MS (ISP) = 446.2 (M+H)⁺.

[0384] G) (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드 및 (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0385] EtOH(2 mL) 중의 (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터(200 mg, 0.45 mmol)의 용액을, 실온에서 수소 대기(1 bar) 하에, 팔라듐(활성탄 상의 10%, 96 mg)의 존재 하에 3시간 동안 교반하고, 이어서 불용성 물질을 규조토를 통해 여과함으로써 제거하였다. 여액을 농축시켜, (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온(130 mg)을 수득하였다. 이를 DCM(2 mL)에 재용해시키고, 이어서 0℃에서, 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트(88 mg, 0.45 mmol)를 가했다. 병용을 제거하고, 이어서 30분 후에, 다이에틸아민(16 mg, 0.23 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; DCM → DCM/MeOH/25% 암모니아 수용액 90:10:0.25)로 처리하여, (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드[실시예 1; 17 mg, 8%; 백색 고체, MS 497.3 (M+H)⁺] 및 (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드[실시예 2; 127 mg, 57%; 백색 거품, MS 497.3 (M+H)⁺]를 수득하였다.

[0386] 실시예 3

[0387] (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드

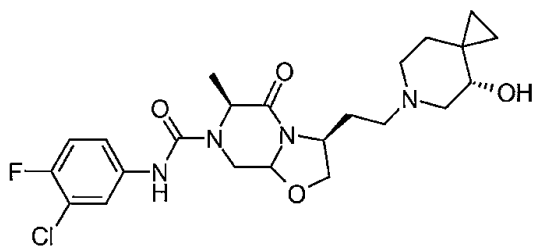


[0388]

[0389] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터(실시예 1/2F) 및 3-클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS: 463.2 (M+H)⁺.

[0390] 실시예 4

[0391] (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아마이드



[0392]

[0393]

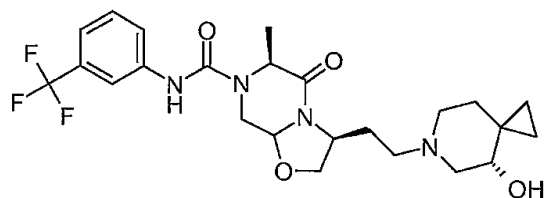
실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터(실시예 1/2F) 및 3-클로로-4-플루오로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS: 481.3 (M+H)⁺.

[0394]

실시예 5

[0395]

(3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드



[0396]

[0397]

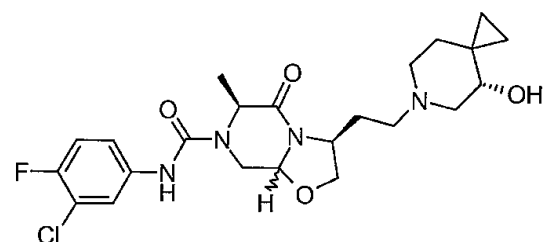
실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터(실시예 1/2F) 및 3-(트라이플루오로메틸)페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS: 497.3 (M+H)⁺.

[0398]

실시예 6 및 7

[0399]

(3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아마이드 및 (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아마이드



실시예 6: (S)-에피머

실시예 7: (R)-에피머

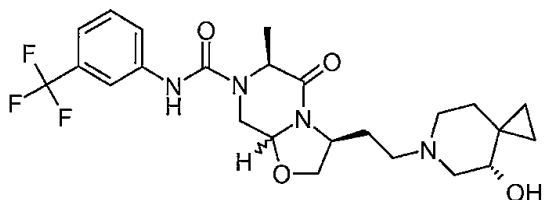
[0400]

[0401]

에피머 (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아마이드(실시예 4; 176 mg, 0.37 mmol)의 합물을, 고정상으로서 키랄팩(Chiralpak, 등록상표) AD 칼럼을 사용하고 용리액으로서 헵탄/EtOH(70:30)을 사용하는 HPLC로 분리하였다. 이로써, (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아마이드[실시예 6; 31 mg, 18%; 백색 고체, MS 481.3 (M+H)⁺] 및 (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아마이드[실시예 7; 107 mg, 61%; 백색 고체, MS 481.3 (M+H)⁺]를 수득하였다.

[0402] 실시예 8 및 9

[0403] (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드 및 (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드



실시예 8: (S)-에피머

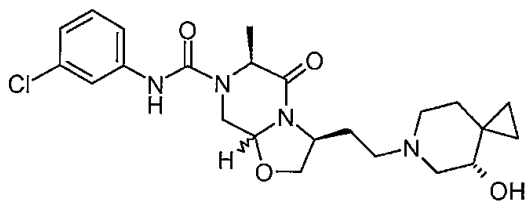
실시예 9: (R)-에피머

[0404]

[0405] 실시예 6/7과 유사하게, 에피머 (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드(실시예 5)의 혼합물을 HPLC로 분리함으로써, 표제 화합물을 수득하였다. 이로써, (S)-에피머[실시예 8; 백색 고체, MS 497.3 (M+H)⁺] 및 (R)-에피머[실시예 9; 백색 고체, MS 497.3 (M+H)⁺]를 수득하였다.

[0406] 실시예 10 및 11

[0407] (3S,6S,8aS)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드 및 (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드



실시예 10: (S)-에피머

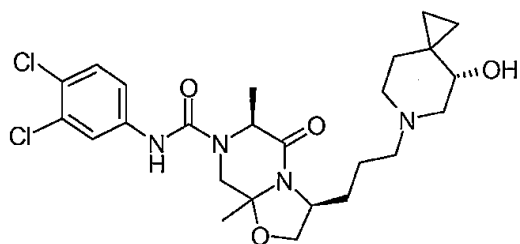
실시예 11: (R)-에피머

[0408]

[0409] 실시예 6/7과 유사하게, 에피머 (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드(실시예 3)의 혼합물을 HPLC로 분리함으로써, 표제 화합물을 수득하였다. 이로써, (S)-에피머[실시예 10; 백색 고체, MS 463.2 (M+H)⁺] 및 (R)-에피머[실시예 11; 백색 고체, MS 463.2 (M+H)⁺]를 수득하였다.

[0410] 실시예 12

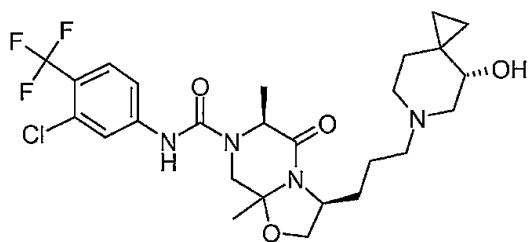
[0411] (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0412]

[0413] A) (S)-4-(3-하이드록시-프로필)-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터

- [0414] 실시예 1/2A와 유사하게, (S)-N-(벤질옥시카보닐)-2-아미노펜탄-1,5-다이올로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 액체.
- [0415] B) (S)-2,2-다이메틸-4-(3-옥소-프로필)-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터
- [0416] 실시예 1/2B와 유사하게, (S)-4-(3-하이드록시-프로필)-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 액체.
- [0417] C) (S)-4-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터
- [0418] 실시예 1/2C와 유사하게, (S)-2,2-다이메틸-4-(3-옥소-프로필)-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 검, MS (ISP) = 403.3 (M+H)⁺.
- [0419] D) [(S)-4-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-1-하이드록시메틸-부틸]-카복산 벤질 에스터
- [0420] 실시예 1/2D와 유사하게, (S)-4-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카복실산 벤질 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 오일, MS (ISP) = 363.4 (M+H)⁺.
- [0421] E) (S)-6-((S)-4-아미노-5-하이드록시-펜틸)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올
- [0422] 실시예 1/2E에 기술된 절차와 유사하게, [(S)-4-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-1-하이드록시메틸-부틸]-카복산 벤질 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 황색 검, MS (ISP) = 229.3 (M+H)⁺.
- [0423] F) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터
- [0424] 실시예 1/2F와 유사하게, (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2-옥소-프로필)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터(중간체 2) 및 (S)-6-((S)-4-아미노-5-하이드록시-펜틸)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 검, MS: 472.4 (M+H)⁺.
- [0425] G) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온
- [0426] MeOH(3 mL) 중의 (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터(295 mg, 0.63 mmol)의 용액을, 실온에서 수소 대기(1 bar) 하에 팔라듐(활성탄 상의 10%, 133 mg)의 존재 하에 1시간 동안 교반하고, 이어서 불용성 물질을 규조토를 통해 여과함으로써 제거하였다. 여액을 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다(208 mg, 99%) 무색 검, MS (ISP) = 338.3 (M+H)⁺.
- [0427] H) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드
- [0428] 0℃에서, 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트(28 mg, 0.15 mmol)를 (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온(50 mg, 0.15 mmol)의 용액에 가하고, 이어서 빙욕을 제거하였다. 30분 후에, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO₂; DCM → DCM/MeOH/25% 암모니아 수용액 90:10:0.25)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(57 mg, 73%). 무색 검, MS: 525.3 (M+H)⁺.
- [0429] 실시예 13
- [0430] (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드



[0431]

[0432]

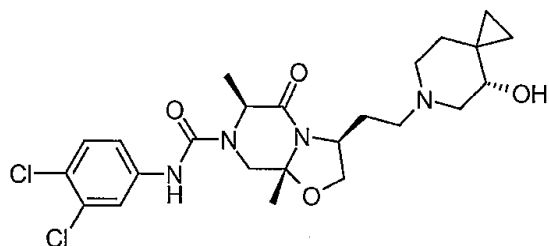
0℃에서, 아세트나이트릴(0.5 mL) 중의 4-아미노-2-클로로벤조트라이플루오라이드(30 mg, 0.15 mmol)의 용액을, 아세트나이트릴(0.5 mL) 및 피리딘(13 mg, 0.16 mmol) 중의 비스-(트라이클로로메틸)-카보네이트(17 mg, 50 μmol)의 용액에 적가하였다. 병용을 제거하고, 이어서 30분 후에, 아세트나이트릴(0.5 mL) 중의 (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온(실시예 12G)을 가했다. 3시간 후에, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO₂; DCM → DCM/MeOH/25% 암모니아 수용액 90:10:0.25)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다(39 mg, 47%). 백색 고체, MS: 559.4 (M+H)⁺.

[0433]

실시예 14

[0434]

(3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0435]

[0436]

A) (3S,6S,8aR)-7-벤질-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6,8a-다이메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온

[0437]

실시예 1/2F와 유사하게, (S)-2-[벤질-(2-옥소-프로필)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터(중간체 3) 및 (S)-6-((S)-3-아미노-4-하이드록시-부틸)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올(실시예 1/2E)로부터 표제 화합물을 수득하였다. 오렌지색 겔, MS: 414.4 (M+H)⁺.

[0438]

B) (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6,8a-다이메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온

[0439]

EtOH(3 mL) 중의 (3S,6S,8aR)-7-벤질-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6,8a-다이메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온(160 mg, 0.39 mmol)의 용액을, 수소 대기(3 bar) 하에 팔라듐(활성탄 상의 10%, 63 mg)의 존재 하에, 50℃로 3시간 동안 교반하고, 이어서 불용성 물질을 규조토를 통해 여과함으로써 제거하였다. 여액을 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다(104 mg, 83%). 회백색 거품, MS: 324.5 (M+H)⁺.

[0440]

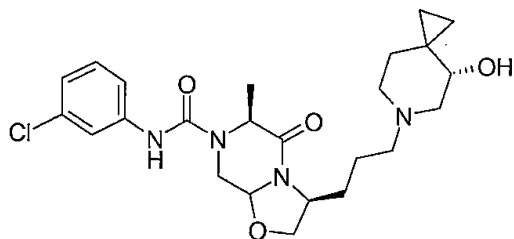
C) (3S,6S,8aR)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0441]

실시예 12H와 유사하게, (3S,6S,8aR)-7-벤질-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-6,8a-다이메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 거품, MS: 511.4 (M+H)⁺.

[0442] 실시예 15

[0443] (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드



[0444]

[0445] A) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터

[0446] 실시예 1/2F와 유사하게, (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2-옥소-에틸)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터(중간체 1) 및 (S)-6-((S)-4-아미노-5-하이드록시-펜틸)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올(실시예 12E)로부터 표제 화합물을 수득하였다. 갈색 거품, MS: 458.4 (M+H)⁺.

[0447] B) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온

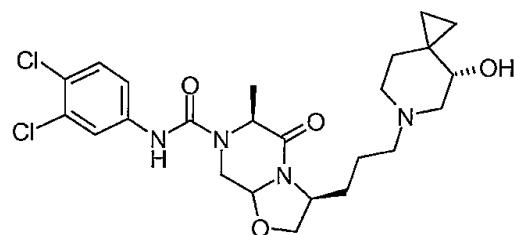
[0448] 실시예 12G와 유사하게, (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연갈색 오일, MS: 324.3 (M+H)⁺.

[0449] C) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드

[0450] 실시예 12H와 유사하게, (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 거품, MS: 477.2 (M+H)⁺.

[0451] 실시예 16

[0452] (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



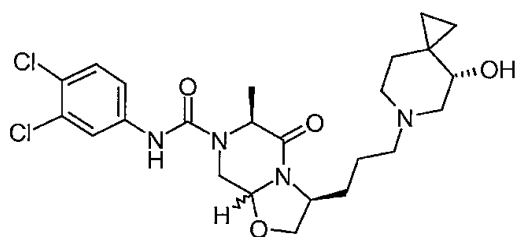
[0453]

[0454] 실시예 12H와 유사하게, (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온(실시예 15C) 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 511.3 (M+H)⁺.

[0455] 실시예 17 및 18

[0456] (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드 및 (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-

6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



실시예 17: (S)-에피머

실시예 18: (R)-에피머

[0457]

[0458]

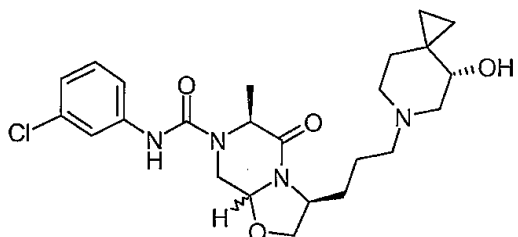
에피머 (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드(실시예 16; 210 mg, 0.41 mmol)의 혼합물을, 정지상으로 레프로실(ReproSil) 키랄-NR 칼럼을 사용하고 용리액으로서 헵탄/EtOH(70:30)을 사용하는 HPLC로 분리하였다. 이로써, (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드[실시예 17; 106 mg, 50%; 백색 거품, MS 511.2 (M+H)⁺] 및 (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드[실시예 18; 65 mg, 31%; 백색 거품, MS: 511.2 (M+H)⁺]를 수득하였다.

[0459]

실시예 19 및 20

[0460]

(3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드 및 (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드



실시예 19: (S)-에피머

실시예 20: (R)-에피머

[0461]

[0462]

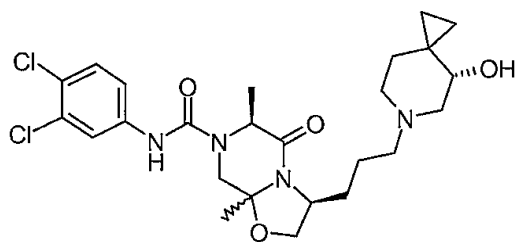
실시예 17/18과 유사하게, 에피머 (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드(실시예 15)의 혼합물을 HPLC로 분리함으로써, 표제 화합물을 수득하였다. 이로써, (S)-에피머[실시예 19; 백색 거품, MS 477.2 (M+H)⁺] 및 (R)-에피머[실시예 20; 백색 거품, MS: 477.2 (M+H)⁺]를 수득하였다.

[0463]

실시예 21 및 22

[0464]

(3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드 및 (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



실시예 21: (S)-에피머

실시예 22: (R)-에피머

[0465]

[0466]

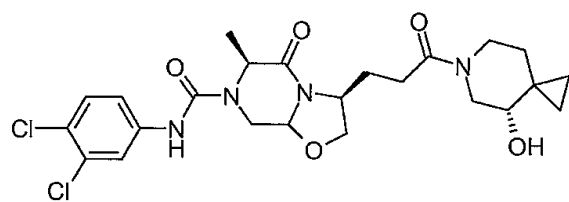
에피머 (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로페닐)-아마이드(실시예 12; 50 mg, 95 μ mol)의 혼합물을, 고정상으로서 룩스(Lux, 상표명) 셀룰로스-2 칼럼을 사용하고 용리액으로서 헵탄/EtOH(70:30)을 사용하는 HPLC로 분리하였다. 이로써, (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드[실시예 21; 3.5 mg, 7%; 무색 검, MS 525.2 (M+H)⁺] 및 (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드[실시예 22; 20 mg, 40%; 백색 고체, MS: 525.2 (M+H)⁺]를 수득하였다.

[0467]

실시예 23

[0468]

(3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0469]

[0470]

A) (S)-2-아미노-펜탄-1,5-다이올

[0471]

EtOH(30 mL) 중의 (S)-N-(벤질옥시카보닐)-2-아미노펜탄-1,5-다이올(2.00 g, 7.90 mmol)의 용액을, 수소 대기(3 bar) 하에 팔라듐(활성탄 상의 10%, 1.68 g)의 존재 하에, 실온으로 2시간 동안 교반하고, 이어서 불용성 물질을 규조토를 통해 여과함으로써 제거하였다. 여액을 증발시켜, 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(946 mg, 100%).

[0472]

B) (3S,6S)-3-(3-하이드록시-프로필)-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스테르

[0473]

실시예 1/2F와 유사하게, (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2-옥소-에틸)-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르(중간체 1)를 (S)-2-아미노-펜탄-1,5-다이올과 축합시켜, 표제화합물[연황색 검, MS: 349.3 (M+H)⁺]과 (3S,5S)-5-하이드록시메틸-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-9-옥사-2,4a-다이하자-벤조사이클로헵텐-2-카복실산 벤질 에스테르[연황색 검, MS:349.3 (M+H)⁺]의 거의 통계적 혼합물을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; DCM → DCM/MeOH/25% 암모니아 수용액, 90:10:0.25)로 분리하였다.

[0474]

C) (3S,6S)-3-(2-카복시-에틸)-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스테르

[0475]

실시예 29C와 유사하게, (3S,6S)-3-(3-하이드록시-프로필)-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스테르로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 361.2 (M-H)⁻.

[0476]

D) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스테르

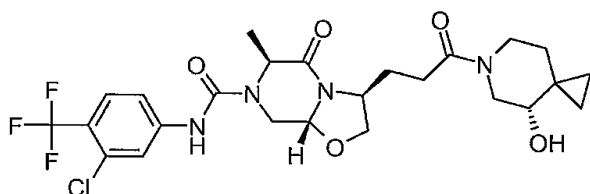
[0477] 실시예 29D와 유사하게, (3S,6S)-3-(2-카복시-에틸)-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 거품, MS: 472.4 (M+H)⁺.

[0478] E) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0479] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체, MS: 525.4 (M+H)⁺.

[0480] 실시예 24

[0481] (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드



[0482]

[0483] A) [(S)-4-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-1-하이드록시메틸-4-옥소-부틸]-카바산 벤질 에스터

[0484] 실시예 29D와 유사하게, (S)-5-하이드록시-4-(벤질옥시카보닐아미노)-펜탄산(문헌[*Indian J. Chem.* 1988, 27B, 1124]에 기술된 절차에 따라 N-(벤질옥시카보닐)-L-글루탐산로부터 제조됨) 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 검, MS: 377.4 (M+H)⁺.

[0485] B) (S)-4-아미노-5-하이드록시-1-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-펜탄-1-온

[0486] 실시예 23A와 유사하게, [(S)-4-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-1-하이드록시메틸-4-옥소-부틸]-카바산 벤질 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 243.4 (M+H)⁺.

[0487] C) (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터

[0488] 실시예 1/2F와 유사하게, (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2-옥소-에틸)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터(중간체 1)를 (S)-4-아미노-5-하이드록시-1-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-펜탄-1-온과 축합시켜, 표제 화합물[연갈색 검, MS: 472.4 (M+H)⁺]과 이의 에피머 (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터[연갈색 검, MS: 472.4 (M+H)⁺]의 거의 통계적 혼합물을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; DCM → DCM/MeOH/25% 암모니아 수용액 90:10:0.25)로 분리하였다.

[0489] D) (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온

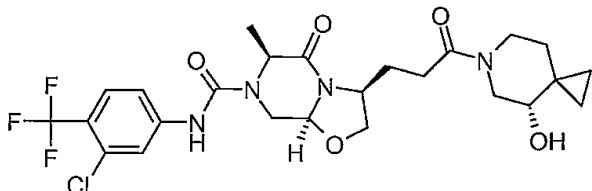
[0490] 실시예 1E와 유사하게, (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 검, MS: 338.2 (M+H)⁺.

[0491] E) (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드

[0492] 실시예 13과 유사하게, (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온 및 4-아미노-2-클로로벤조트라이플루오라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 559.2 (M+H)⁺.

[0493] 실시예 25

[0494] (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드



[0495]

[0496] A) (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온

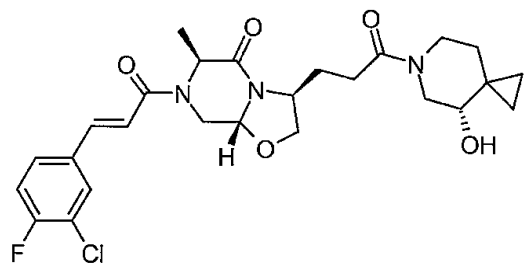
[0497] 실시예 1E와 유사하게, (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터(실시예 24C)로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 338.2 (M+H)⁺.

[0498] B) (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드

[0499] 실시예 13과 유사하게, (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온 및 4-아미노-2-클로로벤조트라이플루오라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 559.2 (M+H)⁺.

[0500] 실시예 26

[0501] (3S,6S,8aR)-7-[(E)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온

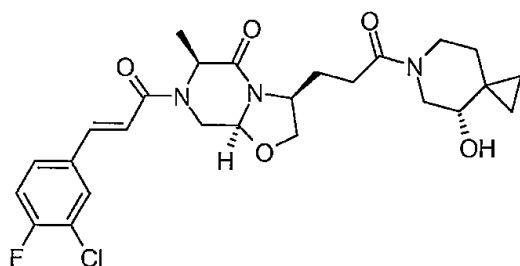


[0502]

[0503] 실시예 29D와 유사하게, (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온(실시예 24D) 및 3-클로로-4-플루오로신남산으로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 고체, MS: 520.3 (M+H)⁺.

[0504] 실시예 27

[0505] (3S,6S,8aR)-7-[(E)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온



[0506]

[0507]

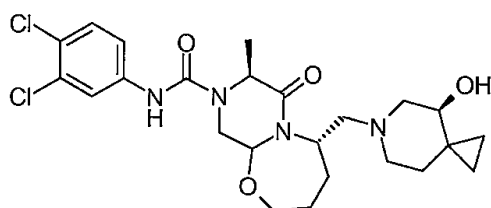
실시예 29D와 유사하게, (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온(실시예 25A) 및 3-클로로-4-플루오로신남산으로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 고체, MS: 520.3 (M+H)⁺.

[0508]

실시예 28

[0509]

(3S,5S)-5-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일메틸)-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-9-옥사-2,4a-다이아자-벤조사이클로헵텐-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0510]

[0511]

A) (3S,5S)-5-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일메틸)-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-9-옥사-2,4a-다이아자-벤조사이클로헵텐-2-카복실산 벤질 에스터

[0512]

실온에서, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실 라디칼(0.05 mg, 0.3 μ mol)을, DCM(1 mL) 중의 (3S,5S)-5-하이드록시메틸-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-9-옥사-2,4a-다이아자-벤조사이클로헵텐-2-카복실산 벤질 에스터(실시예 23B, 102 mg, 0.29 mmol) 및 트라이클로로아세트산(72 mg, 0.29 mmol)의 현탁액에 가하고, 이어서 5분 후에, 이 혼합물을 1 M 나트륨 설페이트 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔사 [(3S,5S)-5-옥소메틸-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-9-옥사-2,4a-다이아자-벤조사이클로헵텐-2-카복실산 벤질 에스터]를 DCM(1 mL)에 용해시키고, 실온에서 DCM 중의 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드(48 mg, 0.29 mmol), Et₃N(30 mg, 0.29 mmol), HOAc(35 mg, 0.58 mmol) 및 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(70 mg, 0.32 mmol)의 현탁액에 적가하고, 이어서 16시간 후에, 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, EtOAc와 1 M 탄산 나트륨 수용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; DCM → DCM/MeOH/25% 암모니아 수용액 90:10:0.25)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(70 mg, 52%). 연황색 검, MS: 458.4 (M+H)⁺.

[0513]

B) (3S,5S)-5-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일메틸)-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-9-옥사-2,4a-다이아자-벤조사이클로헵텐-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0514]

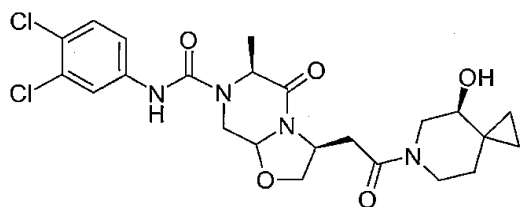
실시예 1/2G와 유사하게, (3S,5S)-5-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일메틸)-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-9-옥사-2,4a-다이아자-벤조사이클로헵텐-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 무색 검, MS: 511.3 (M+H)⁺.

[0515]

실시예 29

[0516]

(3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-2-옥소-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0517]

[0518]

A) (S)-2-아미노-부탄-1,4-다이올

[0519]

실시에 23A와 유사하게, (S)-N-(벤질옥시카보닐)-2-아미노부탄-1,4-다이올로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 오일.

[0520]

B) (3S,6S)-3-(2-하이드록시-에틸)-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터

[0521]

실시에 1/2F와 유사하게, (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2-옥소-에틸)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터(중간체 1)를 (S)-2-아미노-부탄-1,4-다이올과 축합시켜, 표제 화합물[연황색 검, MS: 335.5 (M+H)⁺]과 (4S,7S)-4-하이드록시 메틸-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라진노[2,1-b][1,3]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터[연황색 검, MS: 335.4 (M+H)⁺]의 거의 통계적 화합물을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피(SiO₂; DCM → DCM/MeOH/25% 암모니아 수용액 90:10:0.25)로 분리하였다.

[0522]

C) (3S,6S)-3-카복시메틸-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터

[0523]

35°C에서, 나트륨 클로라이드 용액(66 mg, 0.5 mL 물 중의 0.58 mmol) 및 10% 나트륨 차아염소산염 수용액(4 μL, 0.2 mL 물 중의 6 μmol)을 동시에, 1 M 수성 칼륨 포스페이트 완충액(pH 6.85; 0.75 mL) 및 아세트나이트릴(1 mL) 중의 (3S,6S)-3-(2-하이드록시-에틸)-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터(98 mg, 0.29 mmol), 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실 라디칼(3 mg, 20 μmol)의 혼합물에 가했다. 이 반응 혼합물을 45°C로 16시간 동안 가열하고, 이어서 0°C로 냉각시키고, 물 및 EtOAc로 희석하고, 1 M 나트륨 티오설페이트 용액으로 처리하였다. 이어서, 2 M 염산 수용액을 가하여, pH를 3 내지 4로 설정하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; DCM → DCM/MeOH/25% 암모니아 수용액 90:10:0.25)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(84 mg, 82%). 무색 검, MS: 347.1 (M-H)⁻.

[0524]

D) (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-2-옥소-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터

[0525]

O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트(138 mg, 0.36 mmol)를, DMF(1 mL) 중의 (3S,6S)-3-카복시메틸-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터(84 mg, 0.24 mmol), (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드(39 mg, 0.24 mmol) 및 4-메틸모폴린(73 mg, 0.73 mmol)의 용액에 가하고, 이어서 16시간 후에, 이 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; DCM → DCM/MeOH/25% 암모니아 수용액 90:10:0.25)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(106 mg, 96%). 무색 검, MS: 458.5 (M+H)⁺.

[0526]

E) (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-2-옥소-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0527]

실시에 1/2G와 유사하게, (3S,6S)-3-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-2-옥소-에틸]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체, MS: 511.4 (M+H)⁺.

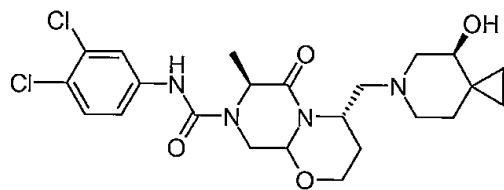
[0528]

실시에 30

[0529]

(4S,7S)-4-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일메틸)-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라진노[2,1-

b)[1,3]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0530]

[0531]

A) (4S,7S)-4-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일메틸)-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터

[0532]

실시에 28A와 유사하게, (4S,7S)-4-하이드록시메틸-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터를 (4S,7S)-4-옥소메틸-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터로 환원시키고, 이를 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로 환원성 아미노화 반응시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 검, MS: 444.3 (M+H)⁺.

[0533]

B) (4S,7S)-4-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일메틸)-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0534]

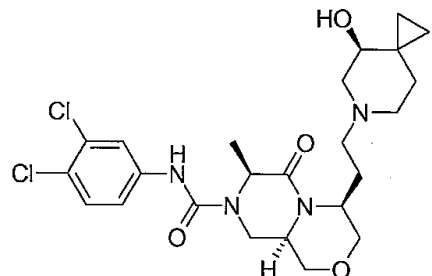
실시에 1/2G와 유사하게, (4S,7S)-4-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일메틸)-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 무색 검, MS: 497.3 (M+H)⁺.

[0535]

실시에 31

[0536]

(4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0537]

[0538]

A) (3S,5R)-3-알릴-5-하이드록시메틸-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터

[0539]

0℃에서, 오스튬 테트라옥사이드 용액(3급-부틸 알코올 중의 2.5%, 0.49 mL, 77 μmol)을, THF/물(2:1)(8 mL) 중의 (S)-3-알릴옥시-2-3급-부톡시카보닐아미노-프로피온산 메틸 에스터(문헌[*Org. Lett.* **2007**, *9*, 3061] 참조; 1.00 g, 3.86 mmol) 및 50%의 4-메틸모폴린-4-옥사이드 수용액(1.81 g, 7.71 mmol)의 용액에 가하고, 이어서 1 시간 후에, 나트륨 페리odate(2.47 g, 11.6 mmol)를 가했다. 병목을 제거하고, 이어서 2시간 후에, 이 반응 혼합물을 10% 나트륨 설파이트 수용액(5.2 mL)으로 처리하고, 추가로 3시간 동안 교반하고, 이어서 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔사 [(3S,5R)-3-하이드록시-5-[(S)-1-메톡시카보닐-에틸아미노)-메틸]-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터]를 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 톨루엔 4-설펜산 일수화물(66 mg, 0.39 mmol)로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 EtOAc에 재용해시키고, 1 M 탄산수소 나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜, 조질 (3S,5R)-3-메톡시-5-[(S)-1-메톡시카보닐-에틸아미노)-메틸]-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터(908 mg)를 갈색 오일로서 수득하였다. 이를 DCM(10 mL)에 용해시키고, -78℃로 냉각시키고, 이어서 붕소 트라이플루오라이드 에테레이트(928 mg, 6.54 mmol) 및 알릴 트라이메틸실란(560 mg, 4.90 mmol)을 가하고, 이어서 2시간 후에, 이 반응 혼합물을, 포화된 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄/EtOAc 70:30)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(601 mg, 55%). 무색 오일, MS:

308.1 (M+Na)⁺.

[0540] B) (3S,5R)-3-알릴-5-하이드록시메틸-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터

[0541] 0℃에서, THF(3 mL) 중의 (3S,5R)-3-알릴-5-하이드록시메틸-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터(595 mg, 2.09 mmol)의 용액을 THF(3 mL) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(158 mg, 4.17 mmol)의 현탁액에 가하고, 이어서 10분 후, 1 M 수산화 나트륨 수용액을 조심스럽게 가함으로써, 과잉의 시약을 분해시켰다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다(472 mg, 88%). 무색 오일, MS: 258.3 (M+H)⁺.

[0542] C) (3S,5S)-3-알릴-5-폼일-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터

[0543] -70℃에서, 다이메틸 설펡사이드(498 mg, 6.38 mmol)를 DCM(5 mL) 중의 옥살일 클로라이드(405 mg, 3.19 mmol)의 용액에 가하고, 이어서 15분 후, DCM(3 mL) 중의 (3S,5S)-3-알릴-5-하이드록시메틸-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터(547 mg, 2.13 mmol)의 용액을 가했다. 이 반응 혼합물을 -70℃로 30분 동안 교반하고, 이어서 Et₃N(1.29 g, 12.8 mmol)로 처리하고, 이어서 20분 후에, 빙욕을 제거하였다. 30분 후에, 이 반응 혼합물을 포화된 탄산수소 나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜, 연황색 검으로서 표제 화합물을 수득하고(608 mg), 이를 직접 다음 단계에 사용하였다.

[0544] D) (3S,5R)-3-알릴-5-[(벤질옥시카보닐-((S)-1-메톡시카보닐-에틸)-아미노)-메틸]-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터

[0545] 0℃에서, 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(628 mg, 2.96 mmol)를, DCM(8 mL) 중의 (3S,5S)-3-알릴-5-폼일-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터(608 mg, 2.12 mmol) 및 L-알라닌 메틸 에스터 하이드로클로라이드(295 mg, 2.12 mmol)의 용액에 가하고, 이어서 16시간 후에, 이 반응 혼합물을 포화된 탄산수소 나트륨 수용액과 DCM 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔사 [(3S,5R)-3-알릴-5-[(S)-1-메톡시카보닐-에틸아미노)-메틸]-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터, MS: 343.3 (M+H)⁺]를 아세톤(3.5 mL) 및 물(3.5 mL) 중에 취하고, 이어서 탄산수소 나트륨(355 mg, 4.23 mmol)을 가한 후, 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 벤질 클로로포메이트(380 mg, 2.12 mmol)로 처리하였다. 빙욕을 제거하고, 이어서 1시간 후에, 이 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다(1.01 g, 100%). 연황색 오일, MS: 477.3 (M+H)⁺.

[0546] E) (4S,7S,9aR)-4-알릴-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터

[0547] 실시예 33/34C와 유사하게, (3S,5R)-3-알릴-5-[(벤질옥시카보닐-((S)-1-메톡시카보닐-에틸)-아미노)-메틸]-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 오일, MS: 345.2 (M+H)⁺.

[0548] F) (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터

[0549] 실시예 33/34D와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-알릴-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 검, MS: 458.5 (M+H)⁺.

[0550] G) (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-6-온

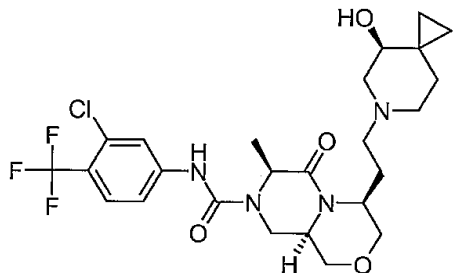
[0551] 실시예 1/2E와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연회색 거품, MS: 324.5 (M+H)⁺.

[0552] H) (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0553] 실시예 12H와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-6-온 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 거품, MS: 511.3 (M+H)⁺.

[0554] 실시예 32

[0555] (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드

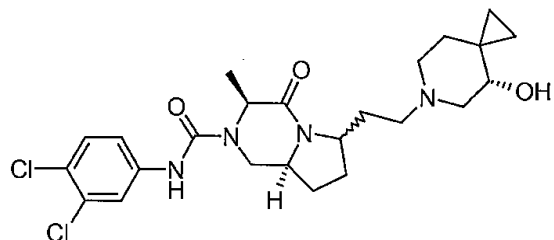


[0556]

[0557] 실시예 13과 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-6-온 및 4-아미노-2-클로로벤조트라이플루오라이드(실시예 31G)로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 고체, MS: 545.3 (M+H)⁺.

[0558] 실시예 33 및 34

[0559] (3S,6R,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드 및 (3S,6S,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



실시예 33: (R)-에피머

실시예 34: (S)-에피머

[0560]

[0561] A) (S)-2-알릴-5-폼일-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0562] 실시예 31C와 유사하게, (5S)-2-알릴-5-하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(문헌[*Org. Lett.* 2004, 6, 1469] 참조)로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 액체, MS: 240.2 (M+H)⁺.

[0563] B) (S)-2-알릴-5-{[벤질옥시카보닐-((S)-1-메톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸}-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0564] 실시예 31D와 유사하게, (S)-2-알릴-5-폼일-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 L-알라닌 메틸 에스터 하이드로클로라이드와 환원성 아미노화시키고, 이어서 생성 2급 아민인 (S)-2-알릴-5-[(S)-1-메톡시카보닐-에틸-아미노]-메틸-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 벤질 클로로포메이트로 유도체화시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 무색 액체, MS: 461.2 (M+H)⁺.

[0565] C) (3S,8aS)-6-알릴-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0566] 수소 클로라이드 용액(1,4-다이옥산 중의 4 M, 3 mL) 중의 (S)-2-알릴-5-{[벤질옥시카보닐-((S)-1-메톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸}-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(298 mg, 0.65 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안

교반하고, 이어서 증발시켰다. 잔사를 MeOH(3 mL) 중에 취하고, 이어서 탄산 칼륨(268 mg, 1.94 mmol)을 가한 후, 이 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 이를, 포화된 암모늄 클로라이드 수용액과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다(221 mg, 100%). 연갈색 고체, MS: 329.4 (M+H)⁺.

[0567] D) (3S,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0568] 0℃에서, 나트륨 페리오디에이트(206 mg, 0.96 mmol) 및 오스뮴 테트라옥사이드 용액(3급-부틸 알코올 중의 2.5%, 33 μL, 3.3 μmol)을, 아세톤(1 mL) 및 물(1 mL) 중의 (3S,8aS)-6-알릴-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터(110 mg, 0.33 mmol)의 현탁액에 가했다. 빙욕을 제거한 후, 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켜, (3S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-(2-옥소-에틸)-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터[MS: 331.2 (M+H)⁺]를 수득하였다. 이를 DCM(1 mL)에 용해시키고, 실온에서 DCM(1 mL) 중의 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드(53 mg, 0.33 mmol), Et₃N(33 mg, 0.33 mmol), HOAc(39 mg, 0.66 mmol), 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(77 mg, 0.36 mmol)의 현탁액에 가했다. 16시간 후에, 이 반응 혼합물을 EtOAc와 1 M 탄산 나트륨 수용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; DCM → DCM/MeOH/25% 암모니아 수용액 90:10:0.25)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(88 mg, 62%). 연황색 검, MS: 442.4 (M+H)⁺.

[0569] E) (3S,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

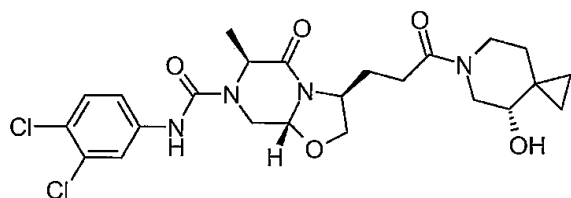
[0570] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체, MS: 495.4 (M+H)⁺.

[0571] F) (3S,6R,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드 및 (3S,6S,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0572] 에피머 (3S,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드(55 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을, 정지 상으로 레프로실 키랄-NR 칼럼을 사용하고 용리액으로서 헵탄/EtOH(60:40)을 사용하는 HPLC로 분리하였다. 이로써, (3S,6R,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드[실시예 33; 22 mg, 40%; 백색 고체, MS: 495.2 (M+H)⁺] 및 (3S,6S,8aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드[실시예 34; 18 mg, 33%; 백색 고체, MS: 495.2 (M+H)⁺]를 수득하였다.

[0573] 실시예 35

[0574] (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0575]

[0576]

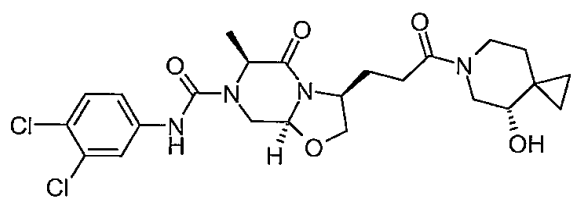
실시예 12H와 유사하게, (3S,6S,8aR)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온(실시예 24D) 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 고체, MS: 525.3 (M+H)⁺.

[0577]

실시예 36

[0578]

(3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0579]

[0580]

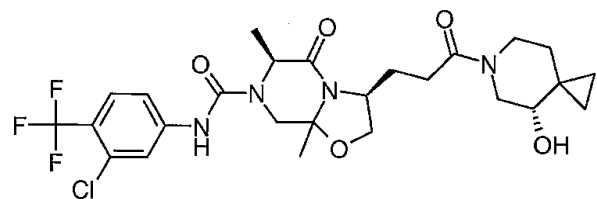
실시예 12H와 유사하게, (3S,6S,8aS)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6-메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온(실시예 25A) 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 고체, MS: 525.3 (M+H)⁺.

[0581]

실시예 37

[0582]

(3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드



[0583]

[0584]

A) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터

[0585]

실시예 1/2F와 유사하게, (S)-2-[벤질옥시카보닐-(2-옥소-프로필)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터(중간체 2) 및 (S)-6-((S)-4-아미노-5-하이드록시-펜틸)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올(실시예 12E)로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연갈색 검, MS: 486.5 (M+H)⁺.

[0586]

B) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6,8a-다이메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온

[0587]

실시예 1/2E와 유사하게, (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 검, MS: 352.4 (M+H)⁺.

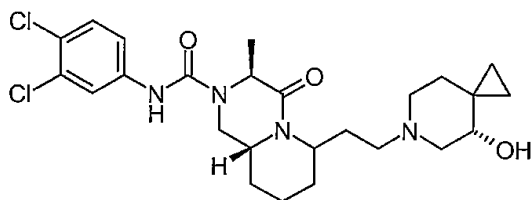
[0588]

C) (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6,8a-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-7-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드

[0589] 실시예 13과 유사하게, (3S,6S)-3-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-6,8a-다이메틸-헥사하이드로-옥사졸로[3,2-a]피라진-5-온 및 4-아미노-2-클로로벤조트라이플루오라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 검, MS: 573.2 (M+H)⁺.

[0590] 실시예 38

[0591] (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



1

[0592]

[0593] A) (R)-6-알릴-피페리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-메틸 에스터

[0594] -78℃에서, 리튬 트라이에틸보로하이드라이드 용액(THF 중의 1 M, 11.2 mL, 11.2 mmol)을, THF(30 mL) 중의 1-(3급-부톡시카보닐)-R-6-옥소피페콜산 메틸 에스터(문헌[J. Org. Chem. **1996**, 61, 8496]; 2.40 g, 9.33 mmol)의 용액에 적가하고, 이어서 90분 후에, 이 반응 혼합물을 반-포화된 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 MeOH(25 mL)에 용해시키고, 톨루엔 4-설폰산 일수화물(177 mg, 0.93 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공 하에 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄-EtOAc 구배)로 처리하여, 에피머의 혼합물로서 (R)-6-메톡시-피페리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-메틸 에스터를 수득하였다(2.1 g). 이를 DCM(25 mL)에 용해시키고, -78℃로 냉각시키고, 알릴 트라이메틸실란(1.30 g, 11.4 mmol) 및 붕소 트라이플루오라이드 에테레이트(2.16 g, 15.2 mmol)로 처리하고, 이어서 2시간 후에, 이 반응 혼합물을 포화된 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄-EtOAc 구배)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(362 mg, 14%). 연황색 액체, MS: 184.2 (M+H-Boc)⁺.

[0595] B) (R)-2-알릴-6-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0596] 실시예 31B와 유사하게, (R)-6-알릴-피페리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-메틸 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 오일, MS: 278.3 (M+Na)⁺.

[0597] C) (R)-2-알릴-6-폼일-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0598] 실시예 31C와 유사하게, (R)-2-알릴-6-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 오일.

[0599] D) (R)-2-알릴-6-{[벤질옥시카보닐-((S)-1-메톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸}-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0600] 실시예 31D와 유사하게, (R)-2-알릴-6-폼일-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 L-알라닌 메틸 에스터 하이드로클로라이드와 환원성 아미노화 반응시키고, 이어서 생성 2급 아민인 (R)-2-알릴-6-[(S)-1-메톡시카보닐-에틸아미노]-메틸-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 벤질 클로로포메이트로 이성질체화시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 황색 오일, MS: 475.3 (M+H)⁺.

[0601] E) (3S,9aR)-6-알릴-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0602] 실시예 33/34C와 유사하게, (R)-2-알릴-6-{[벤질옥시카보닐-((S)-1-메톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸}-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 황색 검, MS: 343.2 (M+H)⁺.

[0603] F) (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리

도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

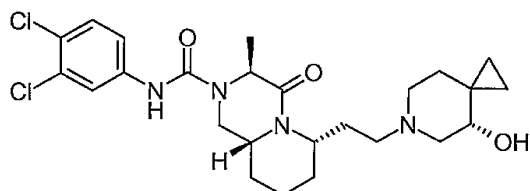
[0604] 실시예 33/34D와 유사하게, (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥트-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 거품, MS: 456.4 (M+H)⁺.

[0605] G) (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0606] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS: 509.3 (M+H)⁺.

[0607] 실시예 39

[0608] (3S,6S,9aR)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

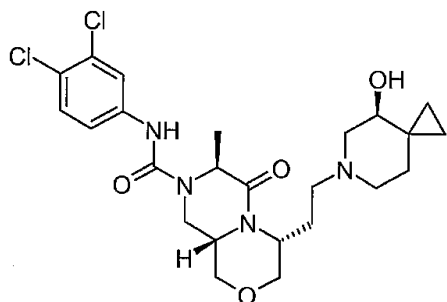


[0609]

[0610] 예피머 (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드(실시예 38; 41 mg, 80 μmol)의 혼합물을, 정지 상으로 키랄팩 AD 칼럼을 사용하고 용리액으로서 헵탄/EtOH(70:30)을 사용하는 HPLC로 분리하였다. 이로써, (3S,9aR)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드(16 mg, 39%; 연황색 거품, MS: 509.3 (M+H)⁺)를 수득하였다. 다른 예피머 (3S,6R,9aR)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드는 순수한 형태로 수득되지 못했다.

[0611] 실시예 40

[0612] (4R,7S,9aS)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

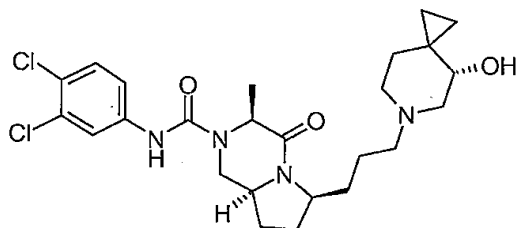


[0613]

[0614] 실시예 31의 단계 A 내지 F와 유사하게, (R)-3-알릴옥시-2-3급-부톡시카보닐아미노-프로피온산 메틸 에스터(이는, 문헌[Org. Lett. 2007, 9, 3061]에 기술된 바와 같이 (S)-거울상 이성질체와 동일한 방식으로 합성됨)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS: 511.4 (M+H)⁺.

[0615] 실시예 41

[0616] (3S,6S,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0617] A) (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-5-옥소-노느-8-엔산 벤질 에스터

[0619] -40℃에서, THF(10 mL) 중의 (S)-5-옥소-피롤리딘-1,2-다이카복실산 2-벤질 에스터 1-3급-부틸 에스터(문헌 [Org. Lett. 2004, 5, 1469] 참조; 450 mg, 1.41 mmol)의 용액에 3-부텐일마그네슘 브로마이드 용액(THF 중의 0.5 M, 3.38 mL, 1.69 mmol)을 가하고, 이어서 3시간 후에, 포화된 암모늄 클로라이드 수용액(5 mL)을 가했다. 이 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄/EtOAc 2:1)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(329 mg, 62%). 무색 오일, MS: 376.4 (M+H)⁺.

[0620] B) (2S,5S)-2-부트-3-엔일-5-하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0621] -78℃에서, DCM(5 mL) 중의 (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-5-옥소-노느-8-엔산 벤질 에스터의 용액을, DCM(5 mL) 중의 트라이페닐실란(496 mg, 1.90 mmol) 및 트리스(펜타플루오로페닐)보란(55 mg, 0.11 mmol)의 용액에 가하고, 이어서 30분 후에, 냉각을 제거하고, 이 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온에 도달하도록 하였다. -78℃로 냉각시킨 후, 이 반응 혼합물에, DCM(5 mL) 중의 트라이페닐실란(496 mg, 1.90 mmol) 및 트리스(펜타플루오로페닐)보란(55 mg, 0.11 mmol)의 용액을 가하고, 이어서 30분 후에, 냉각을 제거하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 Et₃N(1 mL)로 처리하고, 이어서 20분 후에, 포화된 암모늄 클로라이드 수용액과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄/EtOAc 3:1)로 처리하여, (2S,5S)-5-부트-3-엔일-피롤리딘-1,2-다이카복실산 2-벤질 에스터 1-3급-부틸 에스터와 미확인 물질의 분리할 수 없는 혼합물을 수득하였다. 이 혼합물을 THF(2.5 mL)에 용해시키고, 0℃에서, 이를 THF(2.5 mL) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(65 mg, 1.71 mmol)의 현탁액에 적가하고, 이어서 20분 후에, 물(2 mL), EtOAc 및 2 M 수산화 나트륨 수용액(1 mL)를 가하여, 과잉의 시약을 분해시켰다. 이 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 여액을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄/EtOAc 3:1)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(179 mg, 82%). 무색 오일, MS: 256.3 (M+H)⁺.

[0622] C) (2S,5S)-2-부트-3-엔일-5-폼일-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0623] 실시예 31C와 유사하게, (2S,5S)-2-부트-3-엔일-5-하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 오일, MS: 254.3 (M+H)⁺.

[0624] D) (2S,5S)-2-{[벤질옥시카보닐-((S)-1-메톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸}-5-부트-3-엔일-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0625] 실시예 31D와 유사하게, (2S,5S)-2-부트-3-엔일-5-폼일-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 L-알라닌 메틸 에스터 하이드로클로라이드로 환원성 아미노화시키고, 이어서 생성 2급 아민인 (2S,5S)-2-부트-3-엔일-5-[(S)-1-메톡시카보닐-에틸아미노]-메틸-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 벤질 클로로포메이트로 이성질체화시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 무색 오일, MS: 475.3 (M+H)⁺.

[0626] E) (3S,6S,8aS)-6-부트-3-엔일-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0627] 실시예 33/34C와 유사하게, (2S,5S)-2-{[벤질옥시카보닐-((S)-1-메톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸}-5-부트-3-엔

일-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 오일, MS: 343.2 (M+H)⁺.

[0628] F) (3S,6S,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

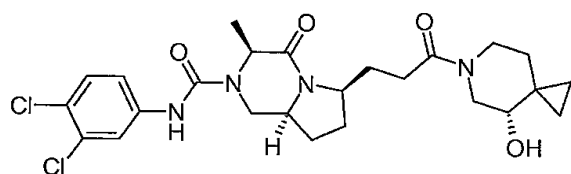
[0629] 실시예 33/34D와 유사하게, (3S,6S,8aS)-6-부트-3-엔일-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 456.5 (M+H)⁺.

[0630] G) (3S,6S,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0631] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6S,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체, MS: 509.3 (M+H)⁺.

[0632] 실시예 42

[0633] (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0634]

[0635] A) (3S,6R,8aS)-6-(2-카복시-에틸)-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0636] 사염화탄소(0.5 mL), 아세트나이트릴(0.5 mL) 및 물(1 mL) 중의 (3S,6S,8aS)-6-부트-3-엔일-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터(실시예 41E; 80 mg, 0.23 mmol), 나트륨 페리오디에이트(200 mg, 0.93 mmol) 및 루테늄(III) 클로라이드 수화물(3 mg, 12 μmol)의 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하고, 이어서 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다(79 mg, 94%). 갈색 검, MS: 361.2 (M+H)⁺.

[0637] B) (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

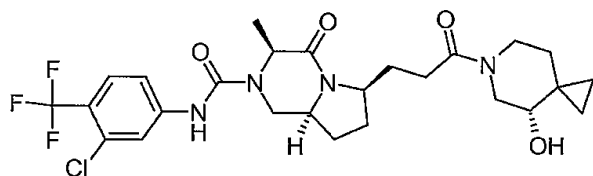
[0638] 실시예 29D와 유사하게, (3S,6R,8aS)-6-(2-카복시-에틸)-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 검, MS: 470.4 (M+H)⁺.

[0639] C) (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0640] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 무색 검, MS: 523.3 (M+H)⁺.

[0641] 실시예 43

[0642] (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드



[0643]

[0644]

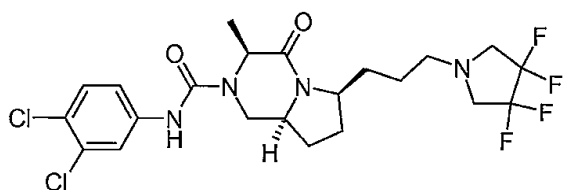
실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6R,8aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터(실시예 42B) 및 3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐 아이소시아네이트(유럽 특허 출원 제 290902 호)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 무색 검, MS: 557.2 (M+H)⁺.

[0645]

실시예 44

[0646]

(3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(3,3,4,4-테트라플루오로-피롤리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0647]

[0648]

A) (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(3,3,4,4-테트라플루오로-피롤리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0649]

실시예 33/34D와 유사하게, (3S,6S,8aS)-6-부트-3-엔일-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터(실시예 41E) 및 3,3,4,4-테트라플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 472.4 (M+H)⁺.

[0650]

B) (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(3,3,4,4-테트라플루오로-피롤리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0651]

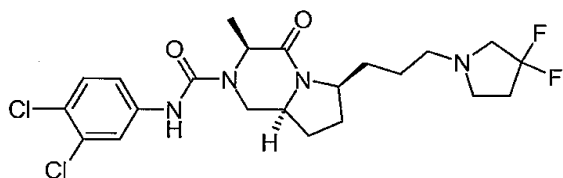
실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(3,3,4,4-테트라플루오로-피롤리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 무색 검, MS: 525.2 (M+H)⁺.

[0652]

실시예 45

[0653]

(3S,6S,8aS)-6-[3-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0654]

[0655]

A) (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0656]

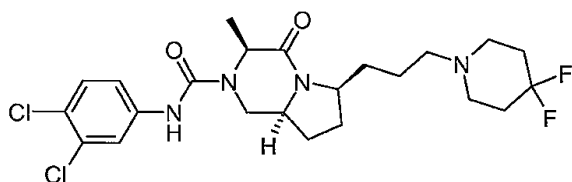
실시예 33/34D와 유사하게, (3S,6S,8aS)-6-부트-3-엔일-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터(실시예 41E) 및 3,3-다이플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 436.3 (M+H)⁺.

[0657] B) (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0658] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 무색 검, MS: 489.3 (M+H)⁺.

[0659] 실시예 46

[0660] (3S,6S,8aS)-6-[3-(4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0661]

[0662] A) (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

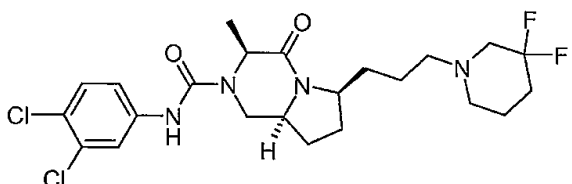
[0663] 실시예 33/34D와 유사하게, (3S,6S,8aS)-6-부트-3-엔일-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터(실시예 41E) 및 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 450.3 (M+H)⁺.

[0664] B) (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0665] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 무색 검, MS: 503.2 (M+H)⁺.

[0666] 실시예 47

[0667] (3S,6S,8aS)-6-[3-(3,3-다이플루오로-피페리딘-1-일)-프로필]-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0668]

[0669] A) (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(3,3-다이플루오로-피페리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0670] 실시예 33/34D와 유사하게, (3S,6S,8aS)-6-부트-3-엔일-3-메틸-4-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터(실시예 41E) 및 3,3-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 450.3 (M+H)⁺.

[0671] B) (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(3,3-다이플루오로-피페리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

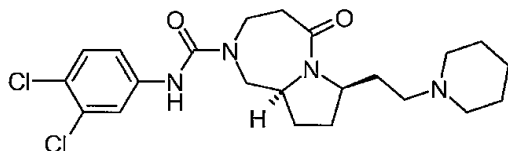
[0672] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6S,8aS)-3-메틸-4-옥소-6-[3-(3,3-다이플루오로-피페리딘-1-일)-프로필]-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 무색 검, MS: 503.2 (M+H)⁺.

드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체, MS: 503.2 (M+H)⁺.

[0673] 실시예 48

[0674] (7R,9aS)-5-옥소-7-(2-피페리딘-1-일-에틸)-헥사하이드로-피롤로[1,2-a][1,4]다이하제핀-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0675]



[0676] A) (2R,5S)-2-알릴-5-폼일-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0677] 실시예 31C와 유사하게, (2R,5S)-2-알릴-5-하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(문헌[*Org. Lett.* **2004**, *6*, 1469] 참조)로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 오일, MS: 240.2 (M+H)⁺.

[0678] B) (2R,5S)-2-알릴-5-([벤질옥시카보닐-(2-3급-부톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0679] 실시예 31D와 유사하게, (2R,5S)-2-알릴-5-폼일-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 3-아미노프로피온산 3급-부틸 에스터 하이드로클로라이드로 환원성 아미노화시키고, 이어서 생성 2급 아민인 (2R,5S)-2-알릴-5-[(2-3급-부톡시카보닐-에틸아미노)-메틸]-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 벤질 클로로포메이트로 이성질체화시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 무색 오일, MS: 503.4 (M+H)⁺.

[0680] C) (7R,9aS)-7-알릴-5-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a][1,4]다이하제핀-2-카복실산 벤질 에스터

[0681] 수소 클로라이드 용액(1,4-다이옥산 중의 4 M) 중의 (2R,5S)-2-알릴-5-([벤질옥시카보닐-(2-3급-부톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(875 mg, 1.74 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔사를 N,N-다이메틸폼아마이드(10 mL) 중에 취하고, 이어서 4-메틸모폴린(528 mg, 5.23 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트(993 mg, 2.61 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄-에틸 아세테이트 구배)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(479 mg, 84%). 무색 검, MS: 329.4 (M+H)⁺.

[0682] D) (7R,9aS)-5-옥소-7-(2-피페리딘-1-일-에틸)-헥사하이드로-피롤로[1,2-a][1,4]다이하제핀-2-카복실산 벤질 에스터

[0683] 실시예 33/34D와 유사하게, (7R,9aS)-7-알릴-5-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a][1,4]다이하제핀-2-카복실산 벤질 에스터 및 피페리딘로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 400.3 (M+H)⁺.

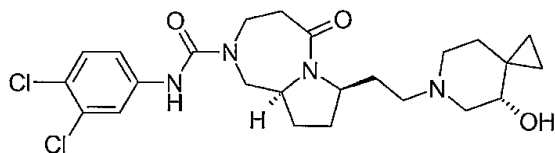
[0684] E) (7R,9aS)-5-옥소-7-(2-피페리딘-1-일-에틸)-헥사하이드로-피롤로[1,2-a][1,4]다이하제핀-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0685] 실시예 1/2G와 유사하게, (7R,9aS)-5-옥소-7-(2-피페리딘-1-일-에틸)-헥사하이드로-피롤로[1,2-a][1,4]다이하제핀-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 무색 검, MS: 453.3 (M+H)⁺.

[0686] 실시예 49

[0687] (7R,9aS)-7-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-5-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-

a)[1,4]다이아제핀-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0688]

[0689]

A) (7R,9aS)-7-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-5-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a][1,4]다이아제핀-2-카복실산 벤질 에스터

[0690]

실시예 33/34D와 유사하게, (7R,9aS)-7-알릴-5-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a][1,4]다이아제핀-2-카복실산 벤질 에스터(실시예 48C) 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 442.4 (M+H)⁺.

[0691]

B) (7R,9aS)-7-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-5-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a][1,4]다이아제핀-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0692]

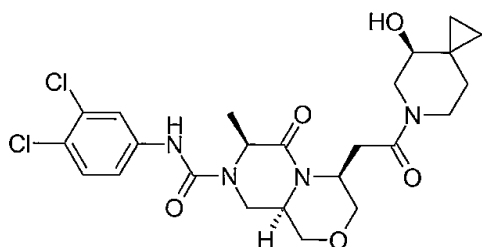
실시예 1/2G와 유사하게, (7R,9aS)-7-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-5-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2-a][1,4]다이아제핀-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체, MS: 495.3 (M+H)⁺.

[0693]

실시예 50

[0694]

(4S,7S,9aR)-N-(3,4-다이클로로페닐)-4-(2-((S)-4-하이드록시-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)-2-옥소에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복시아마이드



[0695]

[0696]

A) (4S,7S,9aR)-4-카복시메틸-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터

[0697]

실시예 42A와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-알릴-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터(실시예 31E)로부터 표제 화합물을 수득하였다. 진갈색 오일, MS: 361.2 (M-H)⁻.

[0698]

B) (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-2-옥소-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터

[0699]

실시예 29D와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-카복시메틸-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 오일, MS: 472.2 (M+H)⁺.

[0700]

C) (4S,7S,9aR)-N-(3,4-다이클로로페닐)-4-(2-((S)-4-하이드록시-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)-2-옥소에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복시아마이드

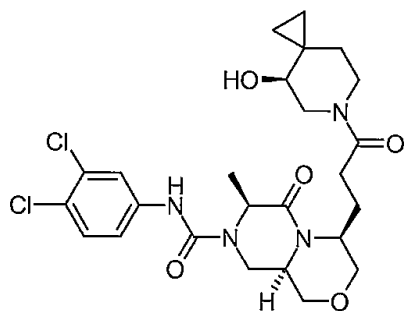
[0701]

실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-2-옥소-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS: 525.2 (M+H)⁺.

[0702]

실시예 51

[0703] (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0704]

[0705] A) (3S,5R)-3-알릴-5-{[벤질옥시카보닐-((S)-1-3급-부톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸}-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터

[0706] 실시예 31D와 유사하게, (3S,5S)-3-알릴-5-폴일-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 31C)를 L-알라닌 3급-부틸 에스터 하이드로클로라이드로 환원성 아미노화시키고, 이어서 생성 2급 아민인 (3S,5R)-3-알릴-5-[(S)-1-3급-부톡시카보닐-에틸아미노]-메틸}-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터를 벤질 클로로포메이트로 이성질체화시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 오일, MS: 519.4 (M+H)⁺.

[0707] B) (3R,5S)-3-{[벤질옥시카보닐-((S)-1-3급-부톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸}-5-(3-하이드록시-프로필)-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터

[0708] 0℃에서, 테트라하이드로퓨란(90 mL) 중의 (3S,5R)-3-알릴-5-{[벤질옥시카보닐-((S)-1-3급-부톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸}-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터(4.50 g, 8.68 mmol)의 용액에, 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난 용액(테트라하이드로퓨란 중의 0.5 M, 36.4 mL, 18.2 mmol)을 가하고, 이어서 2시간 후에, 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난 용액(테트라하이드로퓨란 중의 0.5 M, 20.8 mL, 10.4 mmol)의 다른 분획을 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 추가로 45분 동안 교반하고, 이어서 메탄올(80 mL), 물(115 mL) 및 나트륨 과붕산염 4수화물(37.3 g, 242 mmol)를 가했다. 90분 후에, 빙욕을 제거하고, 이어서 16시간 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄-에틸 아세테이트 구배)로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였다(3.76 g, 81%). 무색 겔, MS: 537.5 (M+H)⁺.

[0709] C) (4S,7S,9aR)-4-(3-하이드록시-프로필)-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터

[0710] 실시예 48C와 유사하게, (3R,5S)-3-{[벤질옥시카보닐-((S)-1-3급-부톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸}-5-(3-하이드록시-프로필)-모폴린-4-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 겔, MS: 363.3 (M+H)⁺.

[0711] D) (4S,7S,9aR)-4-(2-카복시-에틸)-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터

[0712] 실시예 29C와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-(3-하이드록시-프로필)-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 겔, MS: 377.4 (M+H)⁺.

[0713] E) (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터

[0714] 실시예 29D와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-(2-카복시-에틸)-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 오일, MS: 486.3 (M+H)⁺.

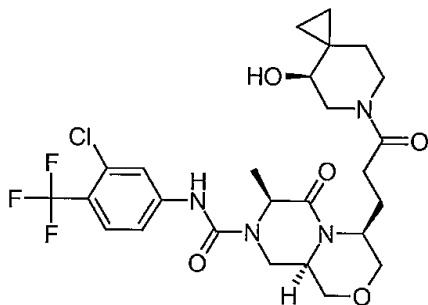
[0715] F) (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-7-메틸-6-옥소-헥사

하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0716] 실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 연황색 검, MS: 539.3 (M+H)⁺.

[0717] 실시예 52

[0718] (4S,7S,9aR)-N-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-(3-((S)-4-하이드록시-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)-3-옥소프로필)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복시아마이드

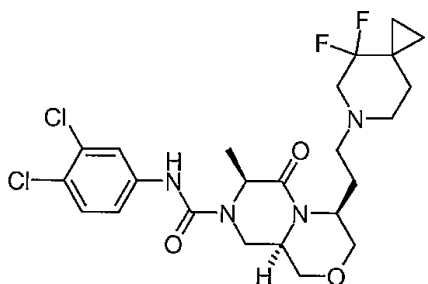


[0719]

[0720] 실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터(실시예 51E) 및 3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS: 573.2 (M+H)⁺.

[0721] 실시예 53

[0722] (4S,7S,9aR)-N-(3,4-다이클로로페닐)-4-(2-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복시아마이드



[0723]

[0724] A) (4S,7S,9aR)-벤질 4-(2-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트

[0725] 실시예 33/34D와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-알릴-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터(실시예 31E) 및 4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄 하이드로클로라이드(중간체 4)로부터 표제 화합물을 수득하였다. 갈색 검, MS: 478.2 (M+H)⁺.

[0726] B) (4S,7S,9aR)-N-(3,4-다이클로로페닐)-4-(2-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복시아마이드

[0727] 실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-벤질 4-(2-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트

트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS:531.1 (M+H)⁺.

[0728] 실시예 54

[0729] (4S,7S,9aR)-N-(3-클로로페닐)-4-(2-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복사마이드

[0730]

[0731] 실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-벤질 4-(2-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트(실시예 53A) 및 3-클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS:497.3 (M+H)⁺.

[0732] 실시예 55

[0733] (4S,7S,9aR)-N-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-(2-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복사마이드

[0734]

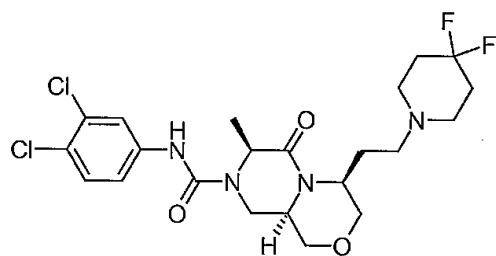
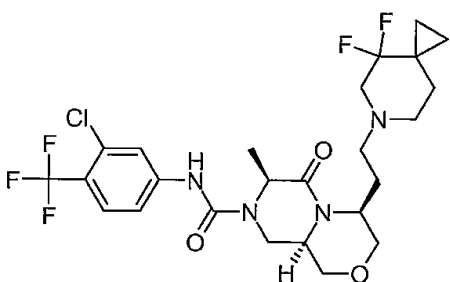
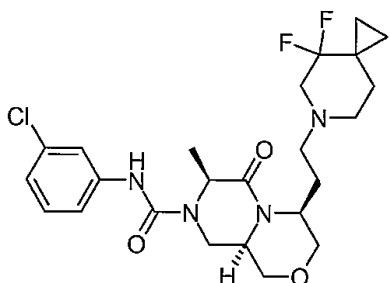
[0735] 실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-벤질 4-(2-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트(실시예 53A) 및 3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체, MS:565.2 (M+H)⁺.

[0736] 실시예 56

[0737] (4S,7S,9aR)-N-(3,4-다이클로로페닐)-4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복사마이드

[0738]

[0739] A) (4S,7S,9aR)-벤질 4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-



c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트

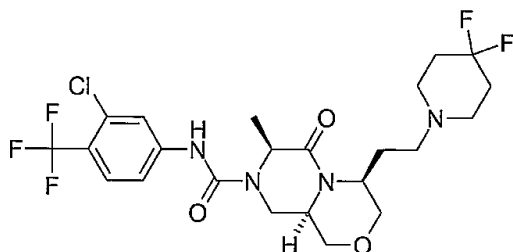
[0740] 실시예 33/34D와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-알릴-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터(실시예 31E) 및 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 흑색 검, MS:452.2 (M+H)⁺.

[0741] B) (4S,7S,9aR)-N-(3,4-다이클로로페닐)-4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복스아마이드

[0742] 실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-벤질 4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS:505.2 (M+H)⁺.

[0743] 실시예 57

[0744] (4S,7S,9aR)-N-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복스아마이드

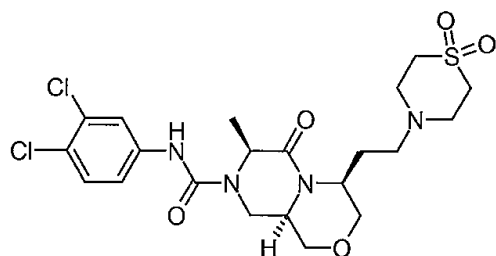


[0745]

[0746] 실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-벤질 4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트(실시예 56A) 및 3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS:539.2 (M+H)⁺.

[0747] 실시예 58

[0748] (4S,7S,9aR)-4-[2-(1,1-다이옥소-티오모폴린-4-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드



[0749]

[0750] A) (4S,7S,9aR)-벤질 4-(2-(1,1-다이옥소-티오모폴린-4-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트

[0751] 실시예 33/34D와 유사하게, (4S,7S,9aR)-4-알릴-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 벤질 에스터(실시예 31E) 및 티오모폴린 1,1-다이옥사이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 흑색 검, MS:452.2 (M+H)⁺.

[0752] B) (4S,7S,9aR)-4-[2-(1,1-다이옥소-티오모폴린-4-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

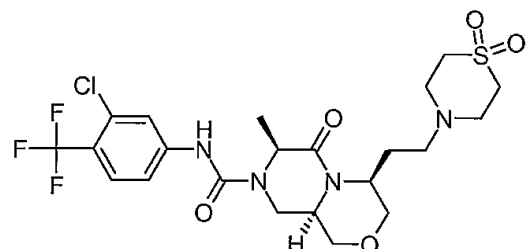
[0753] 실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-벤질 4-(2-(1,1-다이옥소-티오모폴린-4-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로-

드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS:519.1 (M+H)⁺.

[0754] 실시예 59

[0755] (4S,7S,9aR)-4-[2-(1,1-다이옥소-6-티오모폴린-4-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드

[0756]



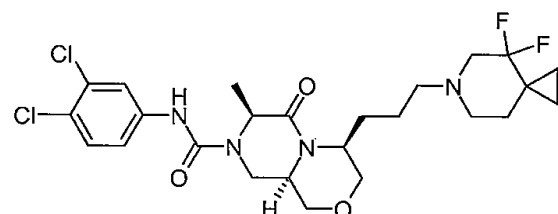
[0757] B) (4S,7S,9aR)-4-[2-(1,1-다이옥소-티오모폴린-4-일)-에틸]-7-메틸-6-옥소-헥사하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0758] 실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-벤질 4-(2-(1,1-다이옥소-티오모폴린-4-일)에틸)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트(실시예 58A) 및 3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS:553.2 (M+H)⁺.

[0759] 실시예 60

[0760] (4S,7S,9aR)-N-(3,4-다이클로로페닐)-4-(3-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)프로필)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복시아마이드

[0761]

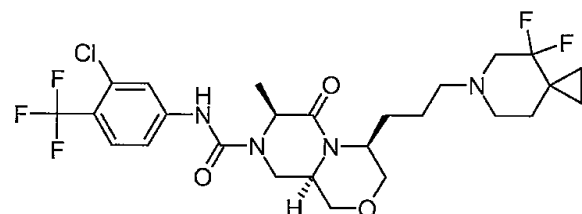


[0762] 실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-벤질 4-(3-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)프로필)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트(실시예 60A) 및 3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS:579.2 (M+H)⁺.

[0763] 실시예 61

[0764] (4S,7S,9aR)-N-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-(3-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)프로필)-7-메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복시아마이드

[0765]

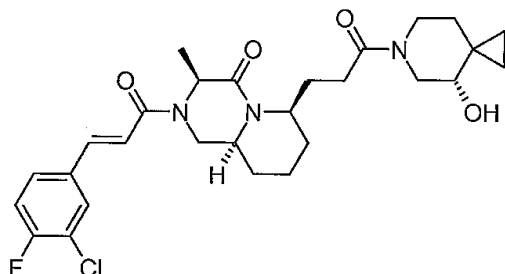


[0766] 실시예 1/2G와 유사하게, (4S,7S,9aR)-벤질 4-(3-(4,4-다이플루오로-6-아자스파이로[2.5]옥탄-6-일)프로필)-7-

메틸-6-옥소헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카복실레이트(실시예 60A) 및 3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS:579.2 (M+H)⁺.

[0767] 실시예 62

[0768] (3S,6R,9aS)-2-[(E)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-4-온



[0769] A) (2S,6R)-6-알릴-피페리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터-2-메틸 에스터

[0770] 실시예 38A와 유사하게, 1-(3급-부톡시카보닐)-R-6-옥소피페콜산 메틸 에스터((S)-거울상 이성질체(문헌[J. Org. Chem. 1996, 61, 8496] 참조)에 대해 기술된 절차와 유사하게 제조됨)로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 액체, MS: 284.2 (M+H)⁺.

[0771] B) (2R,6S)-2-알릴-6-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0772] 실시예 31B와 유사하게, (2S,6R)-6-알릴-피페리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-메틸 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 오일, MS: 256.3 (M+H)⁺.

[0773] C) (2R,6S)-2-알릴-6-폼일-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0774] 실시예 31C와 유사하게, (2R,6S)-2-알릴-6-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 오일, MS: 254.3 (M+H)⁺.

[0775] D) (2R,6S)-2-알릴-6-[[벤질옥시카보닐-((S)-1-3급-부톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0776] 실시예 31D와 유사하게, (2R,6S)-2-알릴-6-폼일-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 L-알라닌 3급-부틸 에스터 하이드로클로라이드로 환원성 아미노화시키고, 이어서 생성 2급 아민인 (R)-2-알릴-6-[[((S)-1-3급-부톡시카보닐-에틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 벤질 클로로포메이트로 이성질체화시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 연황색 오일, MS: 517.4 (M+H)⁺.

[0777] E) (2S,6R)-2-[[벤질옥시카보닐-((S)-1-3급-부톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸]-6-(3-하이드록시-프로필)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0778] 실시예 51B와 유사하게, (2R,6S)-2-알릴-6-[[벤질옥시카보닐-((S)-1-3급-부톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 535.4 (M+H)⁺.

[0779] F) (3S,6R,9aS)-6-(3-하이드록시-프로필)-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0780] 실시예 48C와 유사하게, (2S,6R)-2-[[벤질옥시카보닐-((S)-1-3급-부톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸]-6-(3-하이드록시-프로필)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 361.4 (M+H)⁺.

[0781] G) (3S,6R,9aS)-6-(2-카복시-에틸)-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0782] 실시예 29C와 유사하게, (3S,6R,9aS)-6-(3-하이드록시-프로필)-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라

진-2-카복실산 벤질 에스테르로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 373.4 (M-H)⁻.

[0784] H) (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스테르

[0785] 실시예 29D와 유사하게, (3S,6R,9aS)-6-(2-카복시-에틸)-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스테르 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 거품, MS: 484.5 (M+H)⁺.

[0786] I) (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-4-온

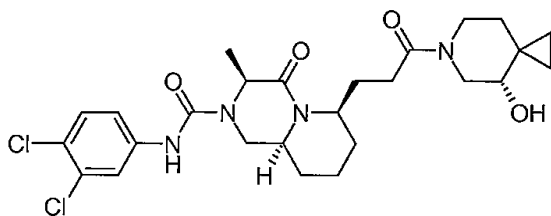
[0787] 실시예 12G와 유사하게, (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스테르로부터 표제 화합물을 수득하였다. 연회색 거품, MS: 350.4 (M+H)⁺.

[0788] J) (3S,6R,9aS)-2-[(E)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-4-온

[0789] 실시예 29D와 유사하게, (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-4-온 및 3-클로로-4-플루오로신남산으로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 거품, MS: 532.2 (M+H)⁺.

[0790] 실시예 63

[0791] (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

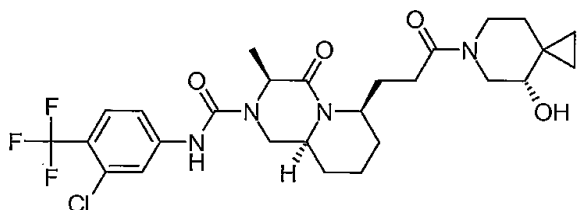


[0792]

[0793] 실시예 12H와 유사하게, (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-4-온(실시예 62I) 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 거품, MS: 537.3 (M+H)⁺.

[0794] 실시예 64

[0795] (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-클로로-4-트라이플루오로메틸-페닐)-아마이드



[0796]

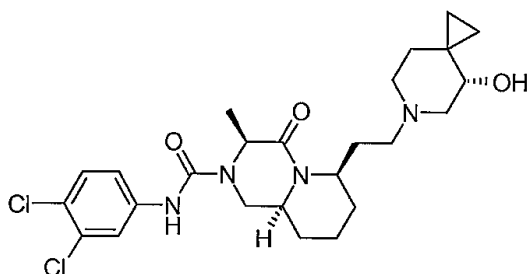
[0797] 실시예 12H와 유사하게, (3S,6R,9aS)-6-[3-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-3-옥소-프로필]-3-메틸-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-4-온(실시예 62I) 및 3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐 아이

소시아네이트로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 거품, MS: 571.2 (M+H)⁺.

[0798] 실시예 65

[0799] (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0800]



[0801] A) (3S,6R,9aS)-6-알릴-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0802] 실시예 48C와 유사하게, (2R,6S)-2-알릴-6-[[벤질옥시카보닐-((S)-1-3급-부톡시카보닐-에틸)-아미노]-메틸}-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 62D)로부터 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검, MS: 343.2 (M+H)⁺.

[0803] B) (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터

[0804] 실시예 33/34D와 유사하게, (3S,6R,9aS)-6-알릴-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 (S)-6-아자-스파이로[2.5]옥탄-4-올 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 수득하였다. 백색 거품, MS: 456.5 (M+H)⁺.

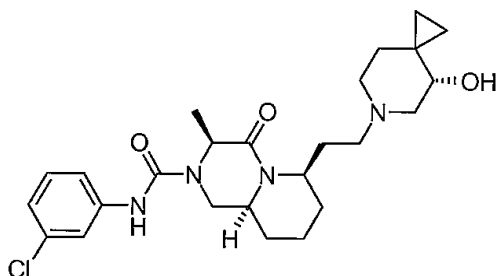
[0805] C) (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3,4-다이클로로-페닐)-아마이드

[0806] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터 및 3,4-다이클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품, MS: 509.4 (M+H)⁺.

[0807] 실시예 66

[0808] (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-클로로-페닐)-아마이드

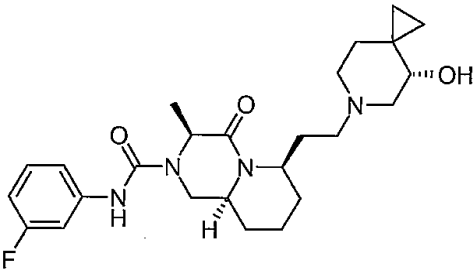
[0809]



[0810] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터(실시예 65B) 및 3-클로로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 연황색 거품, MS: 475.3 (M+H)⁺.

[0811] 실시예 67

[0812] (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 (3-플루오로-페닐)-아마이드



[0813]

[0814] 실시예 1/2G와 유사하게, (3S,6R,9aS)-6-[2-((S)-4-하이드록시-6-아자-스파이로[2.5]옥트-6-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카복실산 벤질 에스터(실시예 65B) 및 3-플루오로페닐 아이소시아네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. 연황색 거품, MS: 459.4 (M+H)⁺.

[0815] 실시예 A

[0816] 하기 성분을 함유하는 필름 코팅된 정제를 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

성분	정제 당	
핵:		
화학식 I의 화합물	10.0mg	200.0mg
미세결정질 셀룰로스	23.5mg	43.5mg
수화 락토오스	60.0mg	70.0mg
폴리비닐피롤리돈 K30	12.5mg	15.0mg
나트륨 전분 글리콜레이트	12.5mg	17.0mg
마그네슘 스테아레이트	1.5mg	4.5mg
(핵 중량)	120.0mg	350.0mg
필름 코팅 층:		
하이드록시프로필 메틸 셀룰로스	3.5mg	7.0mg
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.8mg	1.6mg
활석	1.3mg	2.6mg
산화 철(황색)	0.8mg	1.6mg
티타늄 다이옥사이드	0.8mg	1.6mg

[0817]

[0818] 활성 성분을 체질하고, 미세결정질 셀룰로스와 혼합하고, 이 혼합물을 물 중의 폴리비닐피롤리돈의 용액으로 과립화하였다. 이 과립을 나트륨 전분 글리콜레이트 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고, 압축하여, 각각 120 또는 350 mg의 핵(kernel)을 수득하였다. 상기 핵을 상기 필름 코팅 층의 수용액/현탁액으로 칠했다.

[0819] 실시예 B

[0820] 하기 성분을 함유하는 캡슐을 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

성분	캡슐 당
화학식 I의 화합물	25.0mg
락토오스	150.0mg
옥수수 전분	20.0mg
활석	5.0mg

[0821]

[0822] 성분들을 체질하고, 혼합하고, 사이즈 2의 캡슐에 채웠다.

[0823] 실시예 C

[0824] 주사액은 하기 조성을 가질 수 있다:

화학식 I의 화합물	3.0mg
폴리에틸렌 글리콜 400	150.0mg
아세트산	pH 5.0이 되도록 하는 충분량
주사액용 물	1.0mL가 되도록 하는 잔여량

[0825]

[0826] 활성 성분을 폴리에틸렌 글리콜 400 및 주사액용 물(부)의 혼합물에 용해시켰다. 아세트산을 첨가하여 pH를 5.0으로 조정하였다. 잔여량의 물을 첨가하여 부피를 1.0 mL로 조정하였다. 이 용액을 여과하고, 적합한 과량을 사용하여 바이알에 채우고, 살균하였다.

[0827] 실시예 D

[0828] 하기 성분을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

캡슐 내용물	
화학식 I의 화합물	5.0mg
황색 왁스	8.0mg
수소화된 대두 오일	8.0mg
부분적으로 수소화된 식물 오일	34.0mg
대두 오일	110.0mg
캡슐 내용물의 중량	165.0mg
젤라틴 캡슐	
젤라틴	75.0mg
글리세롤 85%	32.0mg
카리온 83	8.0mg(건조 중량)
티타늄 다이옥사이드	0.4mg
산화 철(황색)	1.1mg

[0829]

[0830] 활성 성분을, 다른 성분의 따뜻한 용융물에 용해시키고, 이 혼합물을 적합한 크기의 연질 젤라틴 캡슐에 채웠다. 채워진 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 과정에 따라 처리하였다.

[0831] 실시예 E

[0832] 하기 성분을 함유하는 사체를 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

화학식 I의 화합물	50.0mg
락토오스, 미세 분말	1015.0mg
미세결정질 셀룰로스(아비셀 PH 102)	1400.0mg
나트륨 카복시메틸 셀룰로스	14.0mg
폴리비닐피롤리돈 K30	10.0mg
마그네슘 스테아레이트	10.0mg
향미 첨가제	1.0mg

[0833]

[0834] 활성 성분을 락토오스, 미세결정질 셀룰로스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로스와 혼합하고, 물 중의 폴리비닐피롤리돈의 혼합물로 과립화하였다. 이 과립을 마그네슘 스테아레이트 및 향미 첨가제와 혼합하고, 사체에 채웠다.