



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0108896
(43) 공개일자 2015년09월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7022394
- (22) 출원일자(국제) 2014년01월23일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년08월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2014/071206
- (87) 국제공개번호 WO 2014/114249
 국제공개일자 2014년07월31일
- (30) 우선권주장
 PCT/CN2013/070977 2013년01월25일 중국(CN)
- (71) 출원인
 글락소스미스클라인 인텔렉츄얼 프로퍼티 디벨로프먼트 리미티드
 영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980 (우: 티더블유8 9지에스)
- (72) 발명자
 완, 제홍
 중국 201203 상하이 푸동 뉴 에이리어 장지앙 하이-테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 3 글락소스미스클라인 (차이나) 알앤디 컴퓨터 리미티드
- (74) 대리인
 장, 샤오민
 중국 201203 상하이 푸동 뉴 에이리어 장지앙 하이-테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 3 글락소스미스클라인 (차이나) 알앤디 컴퓨터 리미티드
- (74) 대리인
 양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 LP-PLA₂의 억제제로서의 비시클릭 피리미돈 화합물

(57) 요 약

본 발명은 Lp-PLA₂ 활성을 억제하는 신규한 피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 조성물, 및 Lp-PLA₂의 활성과 연관된 질환, 예를 들어 아테롬성동맥경화증, 알츠하이머병의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)

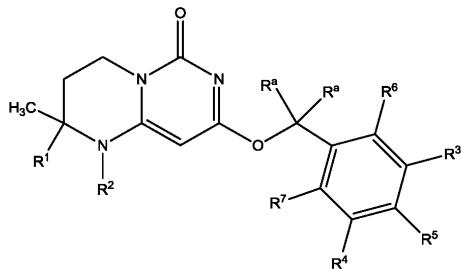
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 H 또는 CH₃이고;

R²는 H 또는 C₁₋₃알킬이고;

R³은 할로, CN 또는 H이고;

R^a는 H 또는 D이고;

R⁴는 H, F 또는 CN이고;

R⁵는 할로, H, CN 및 -O-R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 R⁸은 C₁₋₃알킬, C₄₋₆시클로알킬, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐은 할로 또는 CF₃으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 F이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R²가 CH₃ 또는 C₂H₅인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^a가 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 F인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 F인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 F 또는 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 $-O-R^8$ 이고, 여기서 R^8 이 F 또는 CF_3 으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 피리미디닐 또는 피리디닐인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 $-O-R^8$ 이고, 여기서 R^8 이 F 또는 CF_3 으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 폐닐인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 실시예 1 내지 153 중 어느 하나의 화합물, 그의 유리 염기 형태, 유리 산 형태 또는 제약상 허용되는 염인 화학식 I의 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 12

신경변성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경변성 질환을 치료하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 신경변성 질환이 알츠하이머병인 방법.

청구항 14

아테롬성동맥경화증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 아테롬성동맥경화증을 치료하는 방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따라 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 17

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본원은 그의 전문이 본원에 참조로 포함되는, 중화 인민 공화국의 국가 지식 재산권국에 2013년 1월 25일자로 출원된 PCT 국제 출원 번호 PCT/CN2013/070977을 우선권 주장한다.

발명의 분야

본 발명은 신규한 피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온 화합물, 그의 제조 방법, 그의 제조법에 유용한 중간체, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 Lp-PLA₂에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 위한 요법에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 혈소판-활성화 인자 아세틸히드롤라제 (PAF-AH)로 종래에 공지된 지단백질-연관 포스포리파제 A₂ (Lp-PLA₂)는 지단백질 지질 또는 인지질의 가수분해에 관련된 포스포리파제 A2 효소이다. Lp-PLA₂는 저밀도 지단백질 (LDL)과 함께 이동하고, LDL의 산화로부터 유래된 산화된 포스파티딜콜린 분자를 신속하게 절단한다. (예를 들어, 문헌 [Zalewski A, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25, 5, 923-31(2005)] 참조). Lp-PLA₂는 산화된 포스파티딜콜린의 sn-2 에스테르를 가수분해하여 지질 매개자인 리소-포스파티딜콜린 (lysoPC) 및 산화된 비에스테르화 지방산 (NEFA)을 제공한다. lysoPC 및 NEFA가 염증 반응을 도출한다는 것이 관찰된 바 있다. (예를 들어, 문헌 [Zalewski A, et al. (2005)] 참조).

[0006] 다수의 Lp-PLA₂ 억제제 및/또는 그의 용도는 종래에 기재된 바 있다. (예를 들어, 공개 특허 출원 번호 W096/13484, W096/19451, W097/02242, W097/12963, W097/21675, W097/21676, WO 97/41098, WO97/41099, W099/24420, W000/10980, W000/66566, W000/66567, W000/68208, W001/60805, W002/30904, W002/30911, W003/015786, W003/016287, W003/041712, W003/042179, W003/042206, W003/042218, W003/086400, W003/87088, W008/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852 및 W008/048866 참고.) 개시된 용도는 내피 기능장애를 수반하거나 이와 연관된 질환, Lp-PLA₂ 활성과 함께 지질 산화를 수반하는 질환 (예를 들어, 리소포스파티딜콜린 및 산화된 유리 지방산의 형성과 연관된 질환), 및 활성화된 단핵구, 대식세포 또는 림프구를 수반하거나 또는 단핵구, 대식세포 또는 림프구의 증가된 개입과 연관된 질환을 포함한다. 질환 또는 상태의 예는 아테롬성동맥경화증 (예를 들어 말초 혈관 아테롬성동맥경화증 및 뇌혈관 아테롬성동맥경화증), 당뇨병, 고혈압, 협심증, 허혈 후 재관류, 류마티스 관절염, 졸중, 뇌의 염증성 상태, 예컨대 알츠하이머병, 다양한 신경정신병 장애, 예컨대 정신분열증, 심근경색, 허혈, 재관류 손상, 패혈증, 급성 및 만성 염증, 및 건선을 포함한다.

[0007] Lp-PLA₂ 억제제 및/또는 그의 용도는 또한, 예를 들어, PCT 공개 번호 W005/003118 (및 그의 캐나다 패밀리 구성원 CA 2530816A1); W006/063811; W006/063813 및 WO 2008/141176; JP 200188847; 및 US 공개 특허 출원 번호 US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1 및 US 2008/0280829 A1에 보고되어 있다.

[0008] 다른 연구자들이 Lp-PLA₂ 및 그의 억제제와 관련된 효과를 연구한 바 있다. 예를 들어, 연구 데이터는 또한 LysoPC가 아테롬성동맥경화판 발생을 촉진하고, 이것이 궁극적으로 고사성 코어의 형성으로 이어질 수 있다는 것을 나타내었다. (예를 들어, 문헌 [Wilensky et al., Current Opinion in Lipidology, 20, 415-420 (2009)] 참조). 또한, 아테롬성동맥경화판 조성물에 대한 Lp-PLA₂ 억제제의 효과는 가속화된 관상동맥 아테롬성동맥경화증의 당뇨병 및 고콜레스테롤혈증 돼지 모델에서 입증되었다. (예를 들어, 문헌 [Wilensky et al., Nature Medicine, 10, 1015-1016 (2008)] 참조). 이러한 연구 결과는 Lp-PLA₂ 억제제가 아테롬성동맥경화증을 치료하는데 사용될 수 있다는 추가의 증거를 제공하였다.

[0009] 추가의 연구는 높은 Lp-PLA₂ 활성이 알츠하이머병 (AD)을 비롯한 치매의 높은 위험성과 연관되어 있다는 것을 밝혀냈다 (예를 들어, 문헌 [Van Oijen, et al. Annals of Neurology, 59, 139 (2006)] 참조). 더 높은 수준의

산화된 LDL이 또한 AD 환자에서 관찰되었다 (예를 들어, 문헌 [Kassner et al. Current Alzheimer Research, 5, 358-366 (2008); Dildar, et al., Alzheimer Dis Assoc Disord, 24, April-June (2010); Sinem, et al. Current Alzheimer Research, 7, 463-469 (2010)] 참조). 또한, 연구 데이터는 신경염증이 AD 환자에서 존재하고, 다중 세포독성 염증성 시토카인 AD 환자에서 상향조절된다는 것을 나타내었다. (예를 들어, 문헌 [Colangelo, et al., Journal of Neuroscience Research, 70, 462-473 (2002); Wyss-Coray, Nature Medicine, 12, Sept. (2006)]). 연구는 LysoPC 기능이 다중 세포독성 염증성 시토카인 방출을 유도하는 염증유발 인자인 것을 나타내었다 (예를 들어, 문헌 [Shi, et al. Atherosclerosis, 191, 54-62 (2007)] 참조). 따라서, 이러한 최근 연구는 Lp-PLA₂의 억제제가, Lp-PLA₂의 활성을 억제하고 lysoPC 생성을 감소시킴으로써 AD를 치료하는데 사용될 수 있다는 추가의 증거를 제공하였다.

[0010] 또한, 당뇨병 및 고콜레스테롤혈증 돼지 모델에 대한 Lp-PLA₂ 억제제의 치료는 혈액-뇌-장벽 누출 및 뇌 아밀로이드 베타 단백질 (A β) 부하, 알츠하이머병의 병리학적 특징이 감소되었음을 증명하였다. (미국 특허 출원 공개 번호 2008/0279846 참조). 이 공개는 예를 들어 알츠하이머병 및 혈관성 치매를 비롯한 혈액-뇌-장벽 누출과 연관된 질환을 치료하기 위한 Lp-PLA₂ 억제제의 여러 용도를 기재하고 있다.

[0011] 또한, 다중 세포독성 시토카인 방출을 포함하는 신경염증은 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병 등을 비롯한 모든 신경변성 질환의 공통 특징이다 (예를 들어, 문헌 [Perry, Acta Neuropathol, 120, 277-286 (2010)] 참조). 상기 논의된 바와 같이, Lp-PLA₂ 억제제는, 예를 들어 lysoPC 생산을 억제함으로써 다중 시토카인 방출을 감소시켜 염증을 감소시킬 수 있다. (예를 들어, 문헌 [Shi, et al. Atherosclerosis 191, 54-62 (2007)] 참조). 따라서, Lp-PLA₂를 억제하는 것은 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병 등을 비롯한 신경변성 질환에 대한 잠재적 치유적 치료이다.

[0012] 염증 작용 뿐만 아니라, LysoPC는 백혈구 활성화, 아폽토시스의 유도 및 내피 기능장애의 매개와 관련되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Wilensky et al., Current Opinion in Lipidology, 20, 415-420 (2009)] 참조). 따라서, Lp-PLA₂ 억제제가, 혈관 염증 및 증가된 반응성 산소 종 (ROS) 생산의 연속 주기의 원인이 될 수 있는 lysoPC의 생산을 감소시킴으로써 당뇨병과 연관된 조직 손상을 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 여겨진다. Lp-PLA₂의 염증성 역할, 및 국부화된 염증 과정과 당뇨병성 망막병증 사이의 연관성의 관점에서, Lp-PLA₂가 당뇨병성 안질환을 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 가정된다.

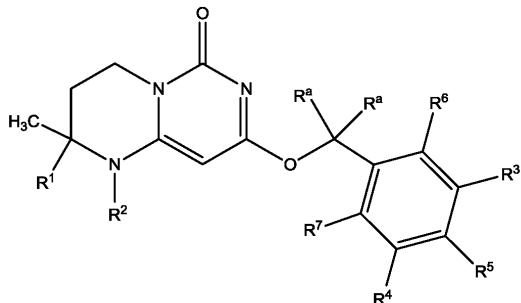
[0013] 녹내장 및 연령-관련 황반 변성 (AMD)은 망막 신경변성 질환이다. 연구는 TNF-알파 신호전달을 포함하는 염증이 녹내장 및 AMD의 발병기전에서 중요한 역할을 할 수 있음을 시사하였다 (예를 들어, 문헌 [Buschini et al., Progress in Neurobiology, 95, 14-25 (2011); Tezel, Progress in Brain Research, vol. 173, ISSN0079-6123, Chapter 28] 참조). 따라서, 염증성 시토카인 방출을 차단하는 Lp-PLA₂ 억제제의 기능을 고려하여 (예를 들어, 문헌 [Shi, et al. Atherosclerosis, 191, 54-62 (2007)]), Lp-PLA₂ 억제제가 녹내장 및 AMD 둘 다에 대해 잠재적 치료적 적용을 제공할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0014] Lp-PLA₂에 의해 매개되는 병리학적 반응의 수를 고려하여, 그의 활성을 억제하는 화합물을 제조하려는 시도가 이루어진 바 있다. 이러한 많은 화합물이 관련 기술분야에 개시되어 있지만, 다양한 상태의 치료에 사용될 수 있는 Lp-PLA₂ 억제제에 대한 계속적인 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0015] 제1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0016] <화학식 I>



[0017]

[0018] 상기 식에서,

[0019] R¹은 H 또는 CH₃이고;[0020] R²는 H 또는 C₁₋₃알킬이고;[0021] R³은 할로, CN 또는 H이고;[0022] R^a는 H 또는 D이고;[0023] R⁴는 H, F 또는 CN이고;[0024] R⁵는 할로, H, CN 및 -O-R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0025]

여기서 R⁸은 C₁₋₃알킬, C₄₋₆시클로알킬, 폐닐, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 폐닐, 피리디닐 또는 피리미디닐은 할로 또는 CF₃으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0026]

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 F이다.

[0027]

본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0028]

본 발명은 또한 Lp-PLA₂의 활성과 연관된 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, Lp-PLA₂의 활성과 연관된 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 질환은 단핵구, 대식세포 또는 림프구의 증가된 개입; 리소포스파티딜콜린 및 산화된 유리 지방산의 형성; Lp-PLA₂ 활성과 함께 지질 산화; 또는 내피 기능장애와 연관될 수 있다.

[0029]

본 발명은 또한 Lp-PLA₂ 활성을 억제함으로써 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 예시적인 질환은 신경변성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 혈관성 치매), 아테롬성동맥경화증, 졸중, 대사 골 장애 (예를 들어, 골수 이상), 이상지혈증, 파제트병, 제II형 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 및 부갑상선기능항진증, 당뇨병성 안구 장애 (예를 들어, 황반 부종, 당뇨병성 망막병증 및 후방 포도막염), 황반 부종, 상처 치유, 류마티스 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 건선, 및 다발성 경화증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0030]

방법은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 이는 본 발명이 질환의 임의의 특정한 병기 (예를 들어, 조기 또는 진행성)에 제한되는 것을 의도하지는 않는다.

[0031]

본 발명은 또한 알츠하이머병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0032]

본 발명은 또한 아테롬성동맥경화증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 방법은 상기 치료 또는 예방을 필

요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0033] 본 발명은 또한 대상체의 뇌에서 베타 아밀로이드 ("A β "로도 지칭됨) 축적을 감소시키는 방법을 제공한다. 방법은 상기 감소를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 베타 아밀로이드는 A베타-42이다.

[0034] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 투여함으로써 안구 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 황반 부종을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 황반 부종은 당뇨병성 안구 질환, 예를 들어, 당뇨병성 황반 부종 또는 당뇨병성 망막병증과 연관된 것이다. 한 실시양태에서, 황반 부종은 후방 포도막염에 관한 것이다.

[0035] 본 발명은 또한 본원에 기재된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0036] 본 발명은 또한 본원에 기재된 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 본 발명의 실시양태의 기재 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 복수 형태도 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에서 사용된 바와 같은 "및/또는"은 연관된 열거 항목 중 하나 이상의 임의의 및 모든 가능한 조합을 포괄하도록 지칭한다. 추가로, 본 명세서에서 사용된 용어 "포함한다" 및/또는 "포함하는"은 언급된 특징, 정수, 단계, 작업, 요소 및/또는 성분의 존재를 명시하는 것이지만, 하나 이상의 다른 특징, 정수, 단계, 작업, 요소, 성분 및/또는 그의 군의 존재 또는 추가를 배제하는 것은 아닌 것으로 이해될 것이다.

[0038] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 본원에 기재된 유기 화학, 의약 화학, 생물학에서의 실험실 절차는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고 통상적으로 사용된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 일반적으로 본 개시내용이 속하는 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 용어에 대해 복수개의 정의가 있는 경우에, 달리 언급되지 않는 한, 이 섹션에서의 정의가 적용된다.

[0039] 본원에 언급된 모든 특허, 특히 출원 및 간행물은 그 전문이 참조로 포함된다. 용어에서의 상충의 경우에, 본 명세서가 제어하고 있다.

A. 정의

[0041] 본원에 사용된 용어 "질환"은, 앓는 사람 또는 그 사람과 접촉하는 사람들에게서 기능 수행을 중단시키거나 또는 방해하고/거나 증상, 예컨대 불편, 기능장애, 곤란 또는 심지어 사망을 유발하는, 신체 또는 일부 기관의 상태에서의 임의의 변경을 지칭한다. 질환은 또한 디스템퍼, 병약, 피로움, 병, 장애, 아픔, 질병, 증상호소, 상호소인 및/또는 정동을 포함할 수 있다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "신경변성 질환"은 신경 조직 및/또는 신경 조직 기능의 점진적 및 진행성 손실을 특징으로 하는 중추 신경계 장애의 다양한 편성을 지칭한다. 신경변성 질환은 한 부류의 신경계 장애 또는 질환이며, 여기서 신경계 질환은 신경 조직의 점진적 및 진행성 손실 및/또는 변경된 신경계 기능, 전형적으로 신경 조직의 점진적 및 진행성 손실의 결과로서 감소된 신경계 기능을 특징으로 하는 질환이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 신경변성 질환은 결합성 혈액 뇌 장벽, 예를 들어 투과성 혈액 뇌 장벽이 존재하는 신경변성 질환 또는 장애를 포함한다. 결합성 혈액 뇌 장벽이 있는 신경변성 질환의 예는 알츠하이머병, 혼팅تون병, 파킨슨병, 혈관성 치매 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0043] 용어 "혈관성 치매"는 또한 뇌에서 혈관성 병변을 생성하는 모든 상이한 메카니즘에 의해 유발되는 일군의 증후군을 지칭하는 "다발경색 치매"로서 지칭된다. 혈관성 치매의 주요 하위유형은, 예를 들어 혈관 경도 인지 장애, 다발경색 치매, 전략적 단일 경색으로 인한 혈관성 치매, (시상, 전대뇌 동맥, 두정엽 또는 대상회에 영향을 미침), 출혈성 병변으로 인한 혈관성 치매, 소혈관 질환 (예를 들어, 열공성 병변으로 인한 혈관성 치매 및 빈스방거병 포함), 및 혼합형 치매이다.

[0044] 어구 "혈액-뇌 장벽" 또는 "BBB"는 본원에서 교환가능하게 사용되고, 뇌 조직을 통해 이동시에 혈액과 뇌 조직 사이에 교환되는 것들은 엄격하게 제한하고 치밀하게 조절하도록 혈관에 존재하는 투과성 장벽을 지칭하기 위해

사용된다. 혈액 뇌 장벽 성분은 모든 혈관의 최내각 라이닝을 형성하는 내피 세포, BBB와 구조적으로 상호연관된 인접 내피 세포 사이의 치밀 접합부, 내피 세포의 기저막, 및 혈관의 노출된 외부 표면의 거의 전체를 덮는 가까운 성상세포의 팽창된 족돌기를 포함한다.

[0045] 본원에 사용된 어구 "대사성 골 질환"은 골 조직의 점진적 및 진행성 손실을 특징으로 하는 골 질환 및 장애의 다양한 편성을 지칭한다. 본원에 기재된 대사성 골 질환은 미만성 감소된 골 밀도 및/또는 약화된 골 강도의 상태가 있는 대사성 골 질환이다. 이러한 질환은 조직학적 외관을 특징으로 한다. 예시적인 대사성 골 질환은 감소된 미네랄 및 골 매트릭스를 특징으로 하는 골다공증, 및 감소된 미네랄 그러나 무손상 골 매트릭스를 특징으로 하는 골연화증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0046] 용어 "골감소 질환" 또는 "골감소증"은 본원에서 교환가능하게 사용되고, 감소된 석회화 및/또는 골 밀도를 갖는 상태를 지칭하고, 감소된 석회화 및/또는 골 밀도가 관찰되는 모든 골격계를 지칭하는데 사용되는 서술적 용어이다. 골감소증은 또한 부적절한 유골 합성으로 인한 감소된 골 질량을 지칭한다.

[0047] 용어 "골다공증"은 미네랄 및/또는 골 매트릭스가 감소되고/거나 골 질량이 감소된 상태를 지칭한다.

[0048] "알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 탄화수소 쇄를 지칭한다. 예를 들어, C_1-C_3 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 알킬 기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 일부 실시양태에서, 분지형 알킬 기는 1, 2 또는 3개의 분지를 가질 수 있다. 예시적인 알킬 기는 메틸, 메틸에틸, 에틸, 프로필 (n -프로필 및 이소프로필), 부틸 (n -부틸, 이소부틸 및 t -부틸)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0049] "시클로알킬"은 3 내지 10개의 탄소 원자의 포화 모노시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 4 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.

[0050] "할로겐"은 플루오린 (F), 염소 (Cl), 브로민 (Br) 또는 아이오딘 (I)을 지칭한다. "할로"는 할로겐 라디칼: 플루오로 (-F), 클로로 (-Cl), 브로모 (-Br) 또는 아이오도 (-I)를 지칭한다.

[0051] "임의로 치환된"은 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐과 같은 기가 비치환될 수 있거나, 또는 기가 정의된 바와 같은 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것을 나타낸다.

[0052] 기와 관련하여 본원에 사용된 "치환된"은 해당 기 내의 구성원 원자 (예를 들어 탄소 원자)에 부착되어 있는 1개 이상의 수소 원자가, 정의된 치환기의 군으로부터 선택된 치환기로 대체된 것을 나타낸다. 용어 "치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용되는 원자가에 따르고, 치환이 안정한 화합물 (즉, 재배열, 고리화 또는 제거에 의한 것과 같은 변환이 자발적으로 일어나지 않으며, 반응 혼합물로부터의 단리를 견딜 만큼 충분히 강건한 화합물)을 생성한다는 내포된 의미를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 기가 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있는 것으로 언급되는 경우에, 기 내의 1개 이상 (적절한 경우)의 구성원 원자는 치환될 수 있다. 또한, 기 내의 단일 구성원 원자는 치환이 원자의 허용되는 원자가에 따르는 한, 1개 초과의 치환기로 치환될 수 있다. 예시적인 치환기는 할로 (예를 들어, Cl, F), 할로알킬 (예를 들어, CF_3)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 치환기는 각각 치환된 또는 임의로 치환된 기에 대해 본원에 정의되어 있다.

[0053] 질환과 관련하여 본원에 사용된 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환 또는 질환의 생물학적 징후의 하나 이상의 생물학적 징후의 개선, (2) (a) 질환을 유도하거나 또는 질환에 책임이 있는 생물학적 캐스케이드에서의 하나 이상의 지점 또는 (b) 질환의 하나 이상의 생물학적 징후의 저해, (3) 질환과 연관된 하나 이상의 증상 또는 효과의 완화, (4) 질환 또는 질환의 하나 이상의 생물학적 징후의 진행의 저속화, 및/또는 (5) 질환 또는 질환의 생물학적 징후의 중증도의 가능성의 감소를 의미한다.

[0054] 본원에 사용된 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 질환 또는 그의 생물학적 징후의 발병 가능성을 감소시키기 위한 또는 이의 발병을 지연시키기 위한 약물의 예방적 투여를 의미한다.

[0055] 본원에 사용된 "대상체"는 포유동물 대상체 (예를 들어, 개, 고양이, 말, 소, 양, 염소, 원숭이 등), 및 특히 인간 대상체, 예컨대 남성 및 여성 대상체 둘 다, 및 예컨대 신생아, 유아, 소아, 청소년, 성인 및 노인 대상체, 및 추가로 예컨대 다양한 인종 및 민족, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 백인, 흑인, 아시아인, 아메리카 인디언 및 히스패닉을 의미한다.

[0056] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은, 대상 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하고 원치않는 독성 효과를 최소한으로 나타내는 염을 지칭한다. 이들 제약상 허용되는 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내에

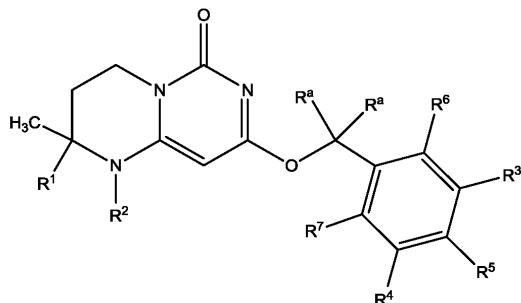
서 제조될 수 있거나, 또는 별개로 그의 유리 산 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 각각 적합한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은, 이러한 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여, 타당한 의학적 판단 범위 내에서 질환을 치료 또는 예방하지만 심각한 부작용을 피하기에 충분히 낮은 (합리적인 이익/위험 비에서) 화합물의 양을 의미한다. 화합물의 치료 유효량은 선택된 특정한 화합물 (예를 들어, 화합물의 효력, 효능 및 반감기 고려); 선택된 투여 경로; 치료하려는 질환; 치료하려는 질환의 중증도; 치료하려는 환자의 연령, 체구, 체중 및 물리적 상태; 치료하려는 환자의 병력; 치료 지속기간; 현행 요법의 성질; 목적하는 치료 효과; 및 기타 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 통상의 기술자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

B. 화합물

[0059] 본 발명은, 제1 측면에서, 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0060] <화학식 I>



[0061]

[0062] 상기 식에서,

[0063] R¹은 H 또는 CH₃이고;

[0064] R²는 H 또는 C₁₋₃알킬이고;

[0065] R³은 할로, CN 또는 H이고;

[0066] R^a는 H 또는 D이고;

[0067] R⁴는 H, F 또는 CN이고;

[0068] R⁵는 할로, H, CN 및 -O-R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0069] 여기서 R⁸은 C₁₋₃알킬, C₄₋₆ 시클로알킬, 폐닐, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 폐닐, 피리디닐 또는 피리미디닐은 할로 또는 CF₃으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0070] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 F이다.

[0071] 한 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 CH₃인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0072] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R²가 H인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R²가 CH₃ 또는 C₂H₅인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0073] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 H인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 R^3 이 F인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 여전히, 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 R^3 이 CN인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0074] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^3 가 H인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물에 관한 것이다.

[0075] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^4 가 H인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 R^4 가 F인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 여전히, 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 R^4 가 CN인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0076] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^3 및 R^4 가 독립적으로 H, F 또는 CN으로부터 선택된 것인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물이다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^3 또는 R^4 중 적어도 1개가 F인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0077] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^5 가 H 또는 F인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 여전히, 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 R^5 가 $-O-R^8$ 이고, 여기서 R^8 이 F 또는 CF_3 으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 R^5 가 $-O-R^8$ 이고, 여기서 R^8 이 시클로펜틸 또는 시클로헥실인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 R^5 가 $-O-R^8$ 이고, 여기서 R^8 이 F 또는 CF_3 으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 피리미디닐 또는 피리디닐인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0078] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^6 이 H인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 R^6 이 F인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0079] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^7 이 H인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 R^7 이 F인 화학식 I 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0080] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 H 또는 CH_3 이고; R^2 가 CH_3 또는 C_2H_5 이고; R^3 및 R^4 가 독립적으로 F 또는 H이고; R^5 가 F 또는 H이고, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H 또는 F인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0081] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 H이고; R^2 가 CH_3 이고; R^3 및 R^4 중 적어도 1개가 F이고; R^5 가 $-O-$ 페닐이고, 여기서 페닐이 1개 이상의 F로 치환되고; R^6 및 R^7 이 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0082] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 H이고; R^2 가 CH_3 이고; R^3 및 R^4 중 적어도 1개가 F이고; R^5 가 $-O-R^8$ 이고, 여기서 R^8 이 CF_3 의 1개 치환기로 치환된 피리미디닐 또는 피리디닐이고; R^6 및 R^7 이 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0083] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 실시예 1 내지 153 중 어느 하나의 화합물, 그의 유리 염기 형태, 유리

산 형태 또는 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)이다.

[0084] 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다 (예를 들어, 이는 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유함). 개별 입체이성질체 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 그의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 개별 이성질체를 1개 이상의 키랄 중심이 반전된 그의 이성질체와의 혼합물로서 포함한다. 마찬가지로, 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)은 화학식에 나타낸 것 이외에도 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 이들은 또한 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다. 본 발명은 본원에 상기 정의된 특정한 기의 모든 조합 및 하위세트를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 범위는 입체이성질체의 혼합물 뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로/부분입체이성질적으로 풍부한 혼합물을 포함한다. 또한, 본 발명의 범위 내에는 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 개별 이성질체 뿐만 아니라 임의의 전적으로 또는 부분적으로 평형화된 이들의 혼합물이 포함된다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 개별 이성질체 뿐만 아니라 1개 이상의 키랄 중심이 반전된 그의 이성질체와의 혼합물을 포함한다. 본 발명은 본원에 상기 정의된 특정한 기의 모든 조합 및 하위세트를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 상이한 이성질체 형태는 통상의 방법에 의해 서로 분리 또는 분할될 수 있거나, 또는 임의의 주어진 이성질체는 통상적인 합성 방법, 또는 입체특이적 또는 비대칭 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0085] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 다양한 중수소화 형태를 포함한다. 탄소 원자에 부착된 각각의 이용가능한 수소 원자는 독립적으로 중수소 원자로 대체될 수 있다. 통상의 기술자는 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 중수소화 형태를 합성하는 방법을 알 것이다. 상업적으로 입수 가능한 중수소화 출발 물질은 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 중수소화 형태의 제조에 사용될 수 있거나, 또는 이들은 중수소화 시약 (예를 들어, 중수소화알루미늄 리튬)을 사용하는 통상의 기술을 사용하여 합성될 수 있다.

[0086] 본원에 기재된 화합물의 유리 염기 또는 유리 산 형태 이외에도, 화합물의 염 형태는 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 본원에 기재된 화합물의 염 또는 제약상 허용되는 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일계내에서, 또는 그의 유리 산 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적합한 염기 또는 산과 각각 개별적으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 제약 염에 대한 검토를 위해 문헌 [Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; 및 Bighley et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497]을 참조한다.

[0087] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 염을 형성하기에 충분히 산성인 산성 관능기를 함유할 수 있다. 대표적인 염은 제약상 허용되는 금속 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 및 아연 염; 제약상 허용되는 금속 양이온, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 및 아연의 탄산염 및 중탄산 염; 지방족 아민, 방향족 아민, 지방족 디아민 및 히드록시 알킬아민, 예컨대 메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 시클로헥실아민을 비롯한 제약상 허용되는 유기 1급, 2급 및 3급 아민을 포함한다.

[0088] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 염기성 기를 함유할 수 있고, 따라서 적합한 산으로 처리하여 제약상 허용되는 산 부가염을 형성할 수 있다. 적합한 산은 제약상 허용되는 무기 산 및 제약상 허용되는 유기 산을 포함한다. 이들 염은 결정질 또는 무정형일 수 있다. 예시적인 제약상 허용되는 산 부가염은 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 니트레이트, 메틸니트레이트, 슬레이트, 비슬레이트, 슬파메이트, 포스페이트, 아세테이트, 히드록시아세테이트, 페닐아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 이소부티레이트, 발레레이트, 말레이이트, 히드록시말레이이트, 아크릴레이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 살리실레이트, p-아미노살리실레이트, 글리콜레이트, 락테이트, 헵타노이이트, 프탈레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, o-아세톡시벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 만델레이트, 탄네이트, 포르메이트, 스테아레이트, 아스코르베이트, 팔미테이트, 올레이트, 피루비이트, 파모에이트, 말로네이트, 라우레이트, 글루타레이트, 글루타메이트, 에스톨레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 에탄술포네이트 (에실레이트), 2-히드록시에탄술포네이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), p-아미노벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트) 및 나프탈렌-2-술포네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 L-타르트레이트, 에탄디술포네이트 (에디실레이트), 슬레이트, 포스페이트, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트), 히드로클로라이드 염, 메탄술포네이트, 시트레이트, 푸마레이트, 벤젠술포네이트, 말레이

이트, 히드로브로메이트, L-락테이트, 말로네이트 및 S-캄포르-10-술포네이트를 포함한다. 이를 염들 중 일부는 용매화물을 형성하고, 일부는 결정질이다.

[0089] 본원에 기재된 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염), 그의 중수소화 형태, 용매화물 또는 수화물은 하나 이상의 다형체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 본원에 정의된 화합물의 다형체, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염) 또는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 용매화물 또는 수화물의 다형체를 제공한다.

[0090] 화학식 I의 화합물 및 그의 염 (제약상 허용되는 염 포함)은 용매화물 형태일 수 있다. 결정질 형태인, 화학식 I의 화합물의 염의 용매화물을 비롯한 화학식 I의 화합물의 용매화물에 대해, 통상의 기술자는 용매 분자가 결정화 동안 결정질 격자 내로 혼입된 제약상 허용되는 용매화물이 형성될 수 있음을 인지할 것이다. 용매화물은 비수성 용매, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 디메틸су阜시드, 아세트산, 에탄올아민 및 에틸 아세테이트를 포함할 수 있거나, 또는 이들은 결정질 격자에 혼입되는 용매로서 물을 포함할 수 있다. 물이 결정질 격자 내로 혼입된 용매인 용매화물은 전형적으로 "수화물"로 지칭된다. 용매화물은 화학량론적 용매화물 뿐만 아니라 가변량의 혼입된 용매(들)를 함유하는 조성물을 포함하고, 예를 들어 수화물은 화학량적 수화물 및 가변량의 물을 함유하는 조성물을 포함한다.

[0091] 본 발명은 또한, 1개 이상의 원자가 자연에서 가장 흔히 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 사실을 제외하고는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염과 동일한 동위원소-표지된 화합물 및 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 염에 도입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 플루오린의 동위원소, 예컨대 ^3H , ^{11}C , ^{14}C 및 ^{18}F 가 있다. 이러한 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물 또는 그의 염은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 예를 들어, ^{11}C 및 ^{18}F 동위원소는 PET (양전자 방출 단층촬영)에 유용하다. PET는 뇌 영상화에 유용하다. 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물 및 그의 염은 하기 개시된 절차를 수행함으로써, 비-동위원소 표지된 시약을 용이하게 이용가능한 동위원소-표지된 시약으로 대체함으로써 일반적으로 제조될 수 있다. 한 실시양태에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 염은 동위원소-표지된 것이 아니다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "본 발명의 화합물(들)" 또는 "본 발명의 화합물(들)"은 임의의 형태, 즉 그의 임의의 염 또는 염이 아닌 형태 (예를 들어, 유리 산 또는 염기 형태로서, 또는 그의 염, 예를 들어 제약상 허용되는 염으로서), 중수소화 형태, 및 그의 임의의 물리적 형태 (예를 들어, 비-고체 형태 (예를 들어, 액체 또는 반-고체 형태), 및 고체 형태 (예를 들어, 무정형 또는 결정질 형태, 특정한 다형체 형태, 용매화물 형태, 예컨대 수화물 형태 (예를 들어, 1수화물, 2수화물 및 반수화물)) 포함), 및 다양한 형태의 혼합물인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 의미한다.

[0093] 따라서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 예를 들어 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 대표적인 화합물은 기재되어 있는 구체적 화합물을 포함한다.

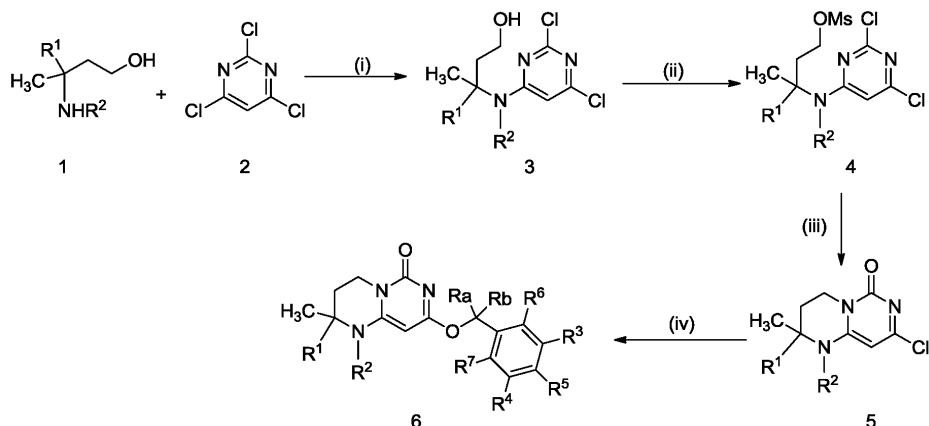
C. 화합물의 합성

[0095] 본원에 기재된 화합물의 제조에 사용되는 방법은 목적 화합물에 따라 좌우된다. 구체적인 치환기의 선택 및 구체적인 치환기의 다양한 가능한 위치와 같은 인자들은 모두 본 발명의 구체적인 화합물의 제조법에 따른 경로에서 역할을 수행한다. 이러한 인자들은 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지된다.

[0096] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 관련 기술분야에 공지된 표준 기술에 의해 및 그와 유사한 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적 방법은 하기 설명된다. 하기 일반적 실험 반응식에 기재된 모든 출발 물질 및 시약은 상업적으로 입수 가능하다.

[0097] 통상의 기술자는 본원에 기재된 치환기가 본원에 기재된 합성 방법과 상용성이 아닌 경우에, 치환기는 반응 조건에 대해 안정한 적합한 보호기로 보호될 수 있음을 인지할 것이다. 보호기는 반응 순서 중 적합한 지점에서 제거되어 목적 중간체 또는 표적 화합물을 제공할 수 있다. 적합한 보호기 및 이러한 보호기를 사용하여 상이한 치환기를 보호 및 탈보호시키는 방법은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며; 그 예는 문헌 [T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)]에서 찾아볼 수 있다. 일부 경우에, 치환기는 사용되는 반응 조건 하에 반응성이도록 구체적으로 선택될 수 있다. 이러한 환경 하에, 반응 조건은 선택된 치환기를, 중간체 화합물로서 유용한 치환기 또는 표적 화합물에서 목적하는 치환기인 또 다른 치환기로 전환시킨다.

[0098] 일반적 실험 반응식 1



[0099]

[0100]

일반적 실험 반응식 1은 화합물 6에 대한 예시적인 합성을 제공한다. 단계 (i)는 적절한 용매, 예컨대 아세토니트릴 중 적절한 염기, 예컨대 트리에틸아민 (TEA)를 사용하여 적합한 온도, 예컨대 실온 하에서 아민 1을 2,4,6-트리클로로피리미딘과 반응시킴으로써 수행하여 화합물 3을 제공할 수 있다. 단계 (ii)는 적합한 온도, 예컨대 실온에서 적절한 시약, 예컨대 MsCl 및 적절한 염기, 예컨대 TEA를 적합한 용매, 예컨대 THF 중에서 사용하여 수행하여 화합물 4를 제공할 수 있다. 단계 (iii)은 적절한 온도, 예컨대 70°C 에서 적합한 용매, 예컨대 1,4-디옥산 및 물 하에 적합한 염기, 예컨대 K_2CO_3 을 사용한 화합물 4의 가수분해에 의해 수행하여 비시클릭 화합물 5를 수득할 수 있다. 단계 (iv)는 적합한 온도, 예컨대 0°C 에서 적합한 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF) 중에서 적합한 염기, 예컨대 NaH 의 존재 하에 화합물 5를 적절한 출발 물질과 반응시킴으로써 화합물 6 (여기서 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^a$ 및 R^b 는 화학식 I에 정의된 바와 같음)을 제공함으로써 수행될 수 있다.

[0101]

모든 온도는 섭씨 온도로 기록된다. 기타 모든 약어는 ACS 스타일 가이드(ACS Style Guide) (미국 화학 학회, 워싱턴, DC, 1986년)에 기재된 바와 같다.

[0102]

LCMS 조건:

[0103]

1) 산성 조건:

[0104]

이동상: 0.05 % TFA를 함유한 물 / 0.05% 아세토니트릴

[0105]

칼럼: 애질런트(Agilent) SB-C18 4.6 x 30 mm-1.8 마이크로미터

[0106]

검출: MS 및 포토다이오드 어레이 검출기 (PDA)

[0107]

2) 염기성 조건:

[0108]

이동상: 10 mmol NH_4HCO_3 을 함유한 물 / 아세토니트릴

[0109]

칼럼: 엑스브리지(XBridge)™ C18 4.6 x 50 mm-3.5 마이크로미터

[0110]

검출: MS 및 포토다이오드 어레이 검출기 (PDA)

[0111]

질량 지정 자동정제 정제 (MDAP) 조건:

[0112]

1) 산성 조건:

[0113]

기기: 워터스(Waters) 기기

[0114]

칼럼: 선파이어(Sunfire) 정제용 C18 칼럼 (5 μm , 19 x 50 mm)

[0115]

이동상: 0.05% TFA를 함유한 물 / 아세토니트릴.

[0116]

2) 염기성 조건:

[0117]

기기: 워터스 기기

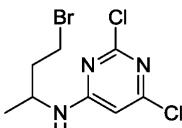
- [0118] 칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 칼럼 (5 μm , 19 x 50 mm)
- [0119] 이동상: 0.04% 암모니아를 함유한 물 / 아세토니트릴.
- [0120] 약어 및 자원 공급원
- [0121] 본원에 사용된 하기 약어 및 자원은 다음과 같다:
- [0122] 이스코(ISCO) 시스템 - 텔레다인(Teledyne) 이스코 (<http://www.isco.com/html/seFlashChromatography.html>)
- [0123] r.t/rt/RT - 실온;
- [0124] ACN - 아세토니트릴;
- [0125] AcCl - 아세트산 클로라이드
- [0126] Aq. - 수성
- [0127] (BOC)₂O - 디-tert-부틸 디카르보네이트
- [0128] CV - 칼럼 부피
- [0129] DABCO - 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄
- [0130] DAST - 디에틸아미노황 트리플루오라이드
- [0131] DBU - 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
- [0132] DCM - 디클로로메탄;
- [0133] DIAD - 디이소프로필 아조디포르메이트
- [0134] DIPEA - N,N-디이소프로필에틸아민
- [0135] DMA - N, N-디메틸아세트아미드;
- [0136] DMAP - 4-디메틸아미노파리딘
- [0137] DME - 1, 2-디메톡시에탄;
- [0138] DMF - 디메틸포름아미드;
- [0139] DMSO - 디메틸 솔록시드
- [0140] EA - 에틸 아세테이트;
- [0141] EDC - 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드
- [0142] FC - 플래쉬 크로마토그래피
- [0143] HATU - 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)--1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄
- [0144] NBS - N-브로모모숙신아미드;
- [0145] NIS - N-아이오도숙신아미드
- [0146] NMP - N-메틸-2-피롤리돈;
- [0147] TEA - 트리에틸아민;
- [0148] TFA - 트리플루오로 아세트산
- [0149] THF - 테트라하이드로푸란;
- [0150] PE - 석유 에테르;
- [0151] DIBAL-H - 디이소부틸알루미늄 히드라이드;
- [0152] 9-BBN - 9-보라비시클로[3,3,1]노난;

[0153] 실시예

하기 합성 공정 및 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 예시하기 위해 제공된다. 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않고, 통상의 기술자에게 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 제조하고 사용하는 지침을 제공하도록 의도된다. 본 발명의 특정한 실시양태가 기재되었지만, 통상의 기술자는 본 발명의 취지 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변경을 수행할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0155] D1

[0156] N-(4-브로모부탄-2-일)-2,6-디클로로파리미딘-4-아민



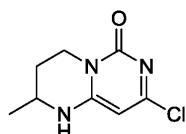
[0157]

아세토나트릴 (500 mL) 중 4-브로모부탄-2-아민 (24.70 g, 162 mmol) 및 TEA (67.9 mL, 487 mmol)의 혼합물에 2,4,6-트리클로로파리미딘 (29.8 g, 162 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 세척하고, 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 이스코를 통해 정제하여 (PE : 에틸 아세테이트 = 10:1) 표제 화합물 (3.6 g)을 수득하였다.

[0159] LC-MS (ESI): m/z 299 [M + 1]⁺; 1.11 min (체류 시간).

[0160] D2

[0161] 8-클로로-2-메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



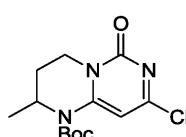
[0162]

1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (20 mL) 중 N-(4-브로모부탄-2-일)-2,6-디클로로파리미딘-4-아민 (3.5 g, 11.71 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (2.427 g, 17.56 mmol)을 첨가하고, 70°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물에 의해 세척하고, 에틸 아세테이트에 의해 추출하고, 조 생성물을 농축시켜 표제 화합물 (2.1 g)을 수득하였다.

[0164] LC-MS (ESI): m/z 200 [M + 1]⁺; 0.37 min (체류 시간).

[0165] D3

[0166] tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-1-카르복실레이트



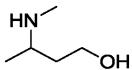
[0167]

테트라히드로푸란 (THF) (10 mL) 중 8-클로로-2-메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온 (500 mg, 2.50 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (253 mg, 2.50 mmol) 및 N,N-디메틸파리딘-4-아민 (30.6 mg, 0.25 mmol)에 이어서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.09 g, 5.01 mmol)를 첨가하고, 12시간 동안 25°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, PE : EA 20:1(20 mL)에 의해 세척하고, 여과하여 표제 화합물 (275 mg)을 수득하였다.

[0169] LC-MS (ESI): m/z 300 [M + 1]⁺; 1.02 min (체류 시간).

[0170] D4

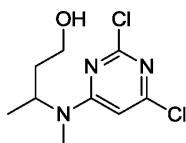
[0171] 3-(메틸아미노)부탄-1-올



[0172] [0173] 에탄올 (100 mL) 중 4-히드록시부탄-2-온 (5 mL, 57.9 mmol)의 용액에 메탄아민 (8.65 mL, 69.5 mmol, 에탄올 중 33%) 및 Pd/C (3.08 g, 2.89 mmol, 10%)를 첨가하고, 수소 기체 하에 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (5.8 g)을 조 생성물로서 수득하였다.

[0174] D5

[0175] 3-((2,6-디클로로페리미딘-4-일)(메틸)아미노)부탄-1-올



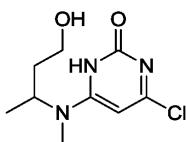
[0176]

[0177] 표제 화합물을 D1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-(메틸아미노)부탄-1-올 및 2,4,6-트리클로로페리미딘으로부터 출발하여 제조하였다.

[0178] LC-MS (ESI): m/z 250 [M + 1]⁺; 2.49 min (체류 시간).

[0179] D6

[0180] 4-클로로-6-((4-히드록시부탄-2-일)(메틸)아미노)페리미딘-2-올

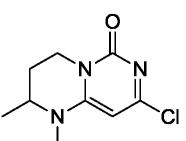


[0181]

[0182] 테트라하이드로푸란 (THF) (10 mL) 및 물 (10.00 mL) 중 3-((2,6-디클로로페리미딘-4-일)(메틸)아미노)부탄-1-올 (1.3 g, 5.20 mmol)의 용액에 LiOH (0.498 g, 20.79 mmol) 및 H₂O₂ (0.319 mL, 10.39 mmol, 물 중 33%)를 첨가하고, 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 아황산나트륨 용액에 의해 켄칭하고, 농축시켰다. 이스코를 통해 정제하여 표제 화합물 (600 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.[0183] LC-MS (ESI): m/z 232 [M + 1]⁺; 1.40 min (체류 시간).

[0184] D7

[0185] 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



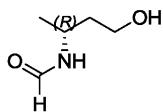
[0186]

[0187] 테트라하이드로푸란 (THF) (10 mL) 중 4-클로로-6-((4-히드록시부탄-2-일)(메틸)아미노)페리미딘-2-올 (600 mg, 2.59 mmol) 및 트리에틸아민 (1.083 mL, 7.77 mmol)의 용액에 실온에서 THF (2 mL) 중 MsCl (0.202 mL, 2.59 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 조 생성물로서 수득하였다.

[0188] LC-MS (ESI): m/z 214 [M + 1]⁺; 1.66 min (체류 시간).

[0189] D8

[0190] (R)-3-포름아미도부탄산



[0191]

[0192]

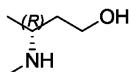
80% 포름산 115 mL 중 (R)-3-아미노부탄산 (10.8 g, 105 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 70 mL를 0°C에서 적가하고, 10분 동안 교반하고, 이어서 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (70 mL)로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 물로부터 재결정화하여 표제 화합물 (13.6 g)을 수득하였다.

[0193]

D9

[0194]

(R)-3-(메틸아미노)부탄-1-올



[0195]

[0196]

건조 THF (80 mL) 중 LiAlH₄ (15.05 g, 397 mmol)의 혼탁액에 THF (120 mL) 중 (R)-3-포름아미도부탄산 (13 g, 99 mmol)을 0°C에서 적가하고, 30분 동안 0°C에서, 3시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 9시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 0°C에서 냉각시키고, 15% NaOH 25 mL를 천천히 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

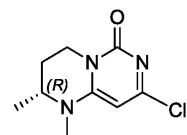
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 3.84 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.14 (m, 3H).

[0197]

D10

[0198]

(R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



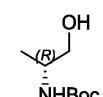
[0200]

표제 화합물을 D2에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (R)-3-(메틸아미노)부탄-1-올 및 2,4,6-트리클로로페리미딘으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS (ESI): m/z 214 [M + 1]⁺; 0.72 min (체류 시간).

D11

(R)-tert-부틸 (1-히드록시프로판-2-일)카르바메이트



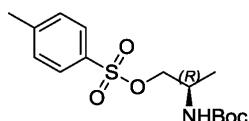
[0205]

테트라히드로포란 (THF) (300 mL) 중 (R)-2-아미노프로판-1-올 (15 g, 200 mmol), 트리에틸아민 (60.6 g, 599 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (87 g, 399 mmol)을 첨가하고, 밤새 25°C에서 교반하였다. 유기상을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (20.3 g)을 황색 오일로서 수득하였다.

LC-MS (ESI): m/z 121 [M + 1]⁺; 1.01 min (체류 시간).

D12

[0209] (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필 4-메틸벤젠술포네이트



[0210]

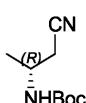
디클로로메탄 (500 mL) 중 (R)-tert-부틸 (1-히드록시프로판-2-일)카르바메이트 (19.0 g, 108 mmol), 트리에틸아민 (32.9 g, 325 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (1.325 g, 10.84 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠-1-술포닐클로라이드 (31.0 g, 163 mmol)를 첨가하고, 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이스코를 통해 정제하여 표제 화합물 (21.5 g)을 수득하였다.

[0212]

LC-MS (ESI): m/z 230 [M + 1]⁺; 0.81 min (체류 시간).

[0213] D13

[0214] (R)-tert-부틸 (1-시아노프로판-2-일)카르바메이트

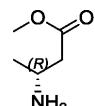


[0215]

N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (300 mL) 중 (R)-2-((tert-부ток시카르보닐)아미노)프로필 4-메틸벤젠술포네이트 (21.5 g, 65.3 mmol)의 용액에 시아노나트륨 (4.80 g, 98 mmol)을 첨가하고, 밤새 120°C에서 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 유기상물을, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이스코를 통해 정제하여 표제 화합물 (4.0 g)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0217] D14

[0218] (R)-메틸 3-아미노부타노에이트

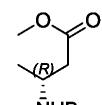


[0219]

진한 HCl 중 (R)-tert-부틸 (1-시아노프로판-2-일)카르바메이트 (2.6 g, 14.11 mmol)의 용액을 밤새 환류로 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (100 mL)에 용해시키고, SOCl_2 (3.09 mL, 42.3 mmol)를 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 90°C에서 교반하고, 농축시켜 표제 화합물 (1.4 g)을 조생성물로서 수득하였다.

[0221] D15

[0222] (R)-3-((tert-부ток시카르보닐)아미노)부타노에이트



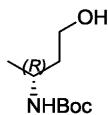
[0223]

테트라하이드로푸란 (THF) (40 mL) 중 (R)-메틸 3-아미노부타노에이트 (1.3 g, 11.10 mmol), TEA (4.64 mL, 33.3 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (0.136 g, 1.110 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.63 g, 16.65 mmol)를 첨가하고, 밤새 질소 하에 25°C에서 교반하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켜 표제 화합물 (3.0 g)을 수득하였다.

[0225]

D16

[0226] (R)-tert-부틸(4-히드록시부탄-2-일) 카르바메이트



[0227]

[0228]

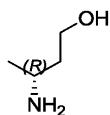
테트라하이드로푸란 (THF) (50 mL) 중 (R)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노에이트 (3.0 g, 14.76 mmol)의 용액에 수소화리튬알루미늄(III) (0.728 g, 19.19 mmol)을 첨가하고, -78°C에서 1시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 가온시키고, H₂O (0.7 mL) 및 수성 15% NaOH (0.7 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 1시간 동안 실온에서 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (1.3 g)을 수득하였다.

[0229]

D17

[0230]

3-(에틸아미노)프로판-1-올



[0231]

[0232]

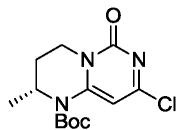
메탄올 (30 mL) 중 (R)-tert-부틸(4-히드록시부탄-2-일) 카르바메이트 (1.3 g, 6.87 mmol)의 용액에 HCl (30 mL, MeOH 중 4M)을 첨가하고, 밤새 25°C에서 교반하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.5 g)을 수득하였다.

[0233]

D18

[0234]

(R)-tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-1-카르복실레이트



[0235]

[0236]

표제 화합물을 D3에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-(에틸아미노)프로판-1-올 및 2,4,6-트리클로로페리미딘으로부터 출발하여 제조하였다.

[0237]

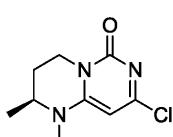
LC-MS (ESI): m/z 239 [M+1]⁺; 0.74 min (체류 시간).

[0238]

D19

[0239]

(S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[0240]

표제 화합물을 D2에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (S)-3-(메틸아미노)부탄-1-올 및 2,4,6-트리클로로페리미딘으로부터 출발하여 제조하였다.

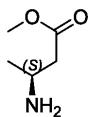
[0242]

LC-MS (ESI): m/z 214 [M + 1] +: 1.58 min (체류 시간).

[0243]

D20

[0244] (S)-메틸 3-아미노부타노에이트

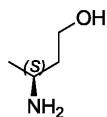


[0245]

[0246] 0°C에서 질소 하에 교반된 메탄올 (100 mL) 중 (S)-3-아미노부탄산 (6 g, 58.2 mmol)의 용액에 SOCl_2 (13.84 g, 116 mmol)을 5분 동안 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하고, 농축시켜 표제 화합물을 (6.6g)을 조 생성물로서 수득하였다.

[0247] D21

[0248] (S)-3-아미노부탄-1-올

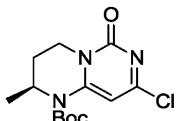


[0249]

[0250] 표제 화합물을 D17에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (S)-메틸 3-아미노부타노에이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0251] D22

[0252] (S)-tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘 -1-카르복실레이트



[0253]

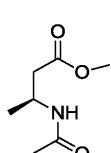
[0254] 표제 화합물을 D3에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (S)-3-아미노부탄-1-올 및 2,4,6-트리클로로피리미딘으로부터 출발하여 제조하였다.

[0255]

LC-MS (ESI): m/z 300 [$\text{M}+1$]⁺; 1.06 min (체류 시간).

[0256] D23

[0257] (S)-메틸 3-아세트아미도부타노에이트

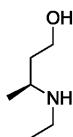


[0258]

[0259] 디클로로메탄 (DCM) (100 mL) 중 (S)-메틸 3-아미노부타노에이트 허드로클로라이드 (5.5 g, 35.8 mmol) 및 DIEA (25.01 mL, 143 mmol)의 용액에 0°C에서 질소 하에 아세틸 클로라이드 (4.22 g, 53.7 mmol)를 첨가하고, 밤새 25°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 이어서 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 표제 화합물 (4.0g)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0260] D24

[0261] (S)-3-(에틸아미노)부탄-1-올



[0262]

[0263]

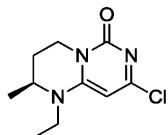
테트라하이드로푸란 (THF) (20 mL) 중 (S)-메틸 3-아세트아미도부타노에이트 (3.8 g, 23.87 mmol)의 용액에 LiAlH₄ (2.72 g, 71.6 mmol)를 0°C에서 질소 하에 조금씩 첨가하고, 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (2.7 mL)에 이은 수성 15% NaOH (2.7 mL) 및 물 (5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다.

[0264]

D25

[0265]

(S)-8-클로로-1-에틸-2-메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0266]

[0267]

표제 화합물을 D2에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (S)-3-(에틸아미노)부탄-1-올 및 2,4,6-트리클로로피리미딘으로부터 출발하여 제조하였다.

[0268]

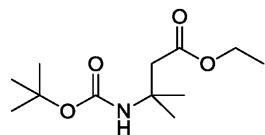
LC-MS (ESI): m/z 228 [M+1]⁺; 0.97 min (체류 시간).

[0269]

D26

[0270]

에틸 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노에이트



[0271]

[0272]

디클로로메탄 (DCM) (100 mL) 및 물 (100 mL)의 혼합된 용매 중 에틸 3-아미노-3-메틸부타노에이트 히드로클로라이드 (10 g, 55.0 mmol), Boc₂O (14.06 mL, 60.6 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (15.22 g, 110 mmol)을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 유기 상을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0273]

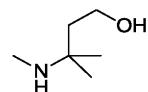
LC-MS (ESI): m/z 246 [M+1]⁺; 3.20 min (체류 시간).

[0274]

D27

[0275]

3-메틸-3-(메틸아미노)부탄-1-올



[0276]

[0277]

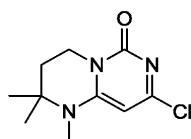
THF (100 mL) 중 에틸 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노에이트 (13.5 g, 55.0 mmol)의 용액에 LiAlH₄ 용액 (2.0 M, 83 mL)을 0°C에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밤새 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 물 (4.5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (6.45 g)을 수득하였다.

[0278]

LC-MS (ESI): m/z 118 [M+1]⁺; 0.35 min (체류 시간).

[0279] D28

[0280] 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온

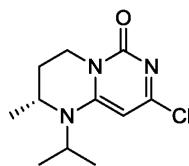


[0281]

[0282] 표제 화합물을 D2에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-메틸-3-(메틸아미노)부탄-1-올 및 2,4,6-트리클로로피리미딘으로부터 출발하여 제조하였다.

[0283] D29

[0284] (R)-8-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1-օ)소프로필-2-메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



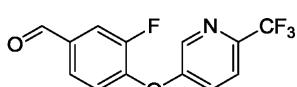
[0285]

[0286] N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (15 mL) 중 2-아이오도프로판 (2299 mg, 13.52 mmol) 및 (R)-8-클로로-2-메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온 (0.957 mL, 4.51 mmol)의 용액에 Cs2CO3 (2938 mg, 9.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 120°C에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시켰다. 이스코를 통해 정제하여 표제 화합물 (120 mg)을 수득하였다.

[0287] LC-MS (ESI): m/z 242 [M+1]⁺; 0.65 min (체류 시간).

[0288] D30

[0289] 3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)-3-피리디닐)옥시)벤즈알데히드



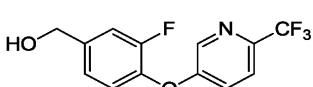
[0290]

[0291] DMF (50 mL) 중 3,4-디플루오로벤즈알데히드 (3.49 g, 24.53 mmol) 및 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (4 g, 24.53 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (3.73 g, 27.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 110°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물로 세척하고, 농축시켜 표제 화합물 (6.9 g)을 수득하였다.

[0292] LC-MS (ESI): m/z 286[M + 1]⁺, 1.10 min (체류 시간).

[0293] D31

[0294] (3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)-3-피리디닐)옥시)페닐)메탄올



[0295]

[0296] 메탄올 (100 mL) 중 3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드 (6.9 g, 24.19 mmol)의 용액에 NaBH4 (1.098 g, 29.0 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 아세톤에 의해 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 (DCM : MeOH = 20:1)를 통해 정제하여 표제 화합물 (6 g)을 수득하였다.

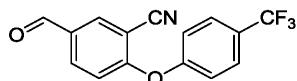
[0297] LC-MS (ESI): m/z 288[M + 1]⁺, 1.0 min (체류 시간).

[0298]

D32

[0299]

5-포르밀-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴



[0300]

[0301]

표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(트리플루오로메틸)페놀 및 2-플루오로-5-포르밀 벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0302]

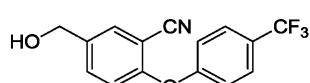
LC-MS (ESI): m/z 292 [M + 1]⁺ ; 0.99 min (체류 시간).

[0303]

D33

[0304]

5-(하드록시메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴



[0305]

[0306]

표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 5-포르밀-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0307]

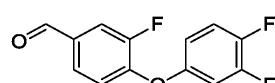
LC-MS (ESI): m/z 294 [M + 1]⁺ ; 1.11 min (체류 시간).

[0308]

D34

[0309]

4-(3, 4-플루오로페녹시)-3-플루오로-벤즈알데히드



[0310]

[0311]

표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3,4-디플루오로페놀 및 3,4-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0312]

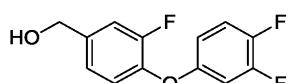
LC-MS (ESI): m/z 253 [M + 1]⁺ ; 1.24 min (체류 시간).

[0313]

D35

[0314]

(4-(3,4-플루오로페녹시)-3-플루오로페닐)메탄올



[0315]

[0316]

표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

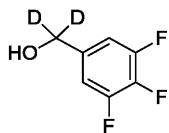
[0317]

LC-MS (ESI): m/z 237 [M -17]⁺ ; 1.01 min (체류 시간).

[0318]

D36

[0319] 디듀테로(3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올



[0320]

[0321] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 3,4,5-트리플루오로벤조산 (500 mg, 2.84 mmol)의 용액에 LiAlD₄ (119 mg, 2.84 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 켄칭하고, 농축시켰다. FC를 통한 정제로 표제 화합물 (400 mg)을 투명한 오일로서 수득하였다.

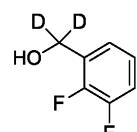
[0322]

LC-MS (ESI): m/z 147 [M-17]⁺; 2.81 (체류 시간).

[0323]

D37

[0324] 디듀테로(2,4,-디플루오로페닐)메탄올



[0325]

[0326] 표제 화합물을 D36에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2,3-디플루오로벤조산으로부터 출발하여 제조하였다.

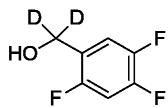
[0327]

LC-MS (ESI): m/z 129 [M -17]⁺; 1.29 min (체류 시간).

[0328]

D38

[0329] 디듀테로(2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올



[0330]

[0331] 표제 화합물을 D36에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2,4,5-트리플루오로벤조산으로부터 출발하여 제조하였다.

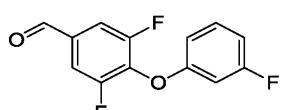
[0332]

LC-MS (ESI): m/z 147 [M - 17]⁺; 2.15 min (체류 시간).

[0333]

D39

[0334] 3,5-디플루오로-4-(3-플루오로페녹시)벤즈알데히드



[0335]

[0336] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-플루오로페놀 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0337]

LC-MS (ESI): m/z 253 [M + 1]⁺; 1.15 min (체류 시간).

[0338]

D40

[0339] (3,5-디플루오로-4-(3-플루오로페녹시)페닐)메탄올



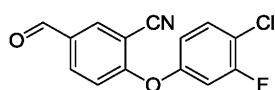
[0340]

[0341] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3,5-디플루오로-4-(3-플루오로페녹시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0342] LC-MS (ESI): m/z 237 [M -17]⁺ ; 1.06 min (체류 시간).

[0343] D41

[0344] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴

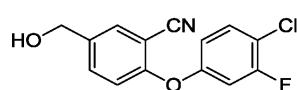


[0345]

[0346] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-플루오로-4-클로로 페놀 및 2-플루오로-5-포르밀 벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0347] LC-MS (ESI): m/z 276 [M + 1]⁺ ; 1.12 min (체류 시간).

[0348] D42



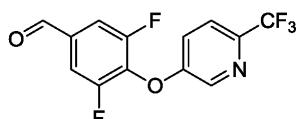
[0349]

[0350] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-포르밀 벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0351] LC-MS (ESI): m/z 278 [M + 1]⁺ ; 1.05 min (체류 시간).

[0352] D43

[0353] 3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드



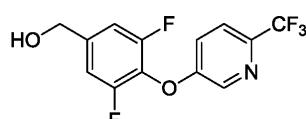
[0354]

[0355] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-올 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0356] LC-MS (ESI): m/z 304 [M + 1]⁺ ; 0.80 min (체류 시간).

[0357] D44

[0358] (3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올



[0359]

[0360] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-

일)옥시)벤즈알테히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0361] LC-MS (ESI): m/z 306 [M + 1]⁺; 0.76 min (체류 시간).

[0362] D45

[0363] 4-(시클로펜틸옥시)-3-플루오로벤조에이트



[0364]

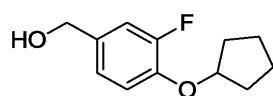
[0365] 테트라하이드로푸란 (THF) (20 mL) 중 메틸 3-플루오로-4-히드록시벤조에이트 (1 g, 5.88 mmol), 시클로펜坦올 (1.60 mL, 17.63 mmol) 및 트리페닐포스핀 (4.62 g, 17.63 mmol)의 용액에 DIAD (2.86 mL, 14.69 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, EtOAc (20 mL)로 회색하고, 1 N HCl (10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. FC를 통한 정제로 표제 화합물 (700 mg)을 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) ppm: 7.82~7.68 (m, 2H), 6.96 (t, 1H, J = 8 Hz), 4.90~4.82 (m, 1H),

3.88 (s, 3H).

[0366] D46

[0368] 4-(시클로펜틸옥시)-3-플루오로페닐)메탄올



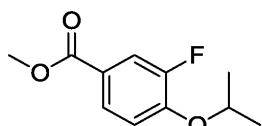
[0369]

[0370] 테트라하이드로푸란 (THF) (10 mL) 중 메틸 4-(시클로펜틸옥시)-3-플루오로벤조에이트 (700 mg, 2.94 mmol)의 용액에 LiAlH₄ (112 mg, 2.94 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (0.24 mL), 0.12 mL의 수성 30% NaOH (0.12 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 MgSO₄ 2 g을 첨가하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (500 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0371] LC-MS (ESI): m/z 193 [M-17]⁺; 1.12 (체류 시간).

[0372] D47

[0373] 4-(이소프로필옥시)-3-플루오로벤조에이트



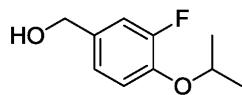
[0374]

[0375] 표제 화합물을 D45에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 메틸 3-플루오로-4-히드록시벤조에이트 및 이소프로판올로부터 출발하여 제조하였다.

[0376] LC-MS (ESI): m/z 213 [M + 1]⁺; 1.22 min (체류 시간).

[0377] D48

[0378] 4-(이소프로필옥시)-3-플루오로페닐)메탄올

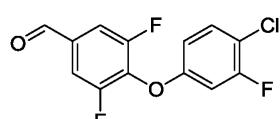


[0379] [0380] 표제 화합물을 D46에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(이소프로필옥시)-3-플루오로벤조에이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0381] LC-MS (ESI): m/z 167 [M - 17]⁺; 1.16 min (체류 시간).

[0382] D49

[0383] 4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드

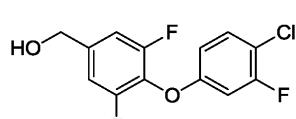


[0384] [0385] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-클로로-3-플루오로페놀 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0386] LC-MS (ESI): m/z 287 [M + 1]⁺; 1.31 min (체류 시간).

[0387] D50

[0388] (4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올

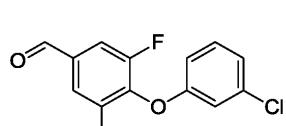


[0389] [0390] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0391] LC-MS (ESI): m/z 271 [M - 17]⁺; 1.19 min (체류 시간).

[0392] D51

[0393] 4-(3-클로로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드



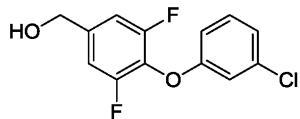
[0394] [0395] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-클로로페놀 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0396] LC-MS (ESI): m/z 269 [M + 1]⁺; 1.20 min (체류 시간).

[0397] D52

[0398]

(4-(3-클로로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올



[0399]

[0400]

표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(3-클로로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0401]

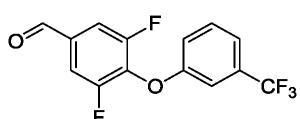
LC-MS (ESI): m/z 253 [M - 17]⁺; 1.26 min (체류 시간).

[0402]

D53

[0403]

3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드



[0404]

표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-(트리플루오로메틸)페놀 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0406]

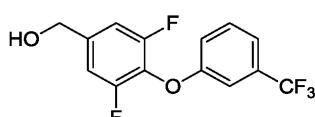
LC-MS (ESI): m/z 303 [M + 1]⁺; 1.28 min (체류 시간).

[0407]

D54

[0408]

(3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올



[0409]

표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0411]

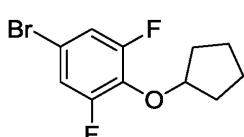
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.43-7.31 (m, 2H), 7.16-7.03 (m, 4H), 4.71 (s, 2H).

[0412]

D55

[0413]

5-브로모-2-(시클로펜틸옥시)-1,3-디플루오로벤젠



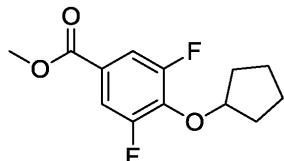
[0414]

테트라하이드로포란 (THF) (100 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로페놀 (5 g, 23.92 mmol), 시클로펜탄올 (6.51 mL, 71.8 mmol) 및 트리페닐포스핀 (18.83 g, 71.8 mmol)의 용액에 DIAD (11.63 mL, 59.8 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 1 N HCl (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. FC를 통한 정제로 표제 화합물 (4.55 g)을 수득하였다.

[0416] ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) ppm: 7.07 (td, 2H, *J* = 7.8 Hz, 5.6 Hz), 4.84~4.79 (m, 1H), 1.95~1.80 (m, 4H), 1.79~1.57 (m, 4H).

[0417] D56

[0418] 메틸 4-(시클로펜틸옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트



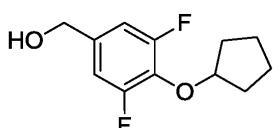
[0419]

[0420] 1L 오토클레이브에 5-브로모-2-(시클로펜틸옥시)-1,3-디플루오로벤젠 (4.55 g, 16.42 mmol), MeOH (6.64 mL, 164 mmol), TEA (6.87 mL, 49.3 mmol), PdCl₂(dppf) (1.20 g, 1.64 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (100 mL)을 충전시켰다. 오토클레이브를 밀봉하고, 배기시키고, Ar로 3회 풀러싱하고, CO를 1.2 MPa까지 충전시키고, 16시간 동안 90°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 DMF를 제거하고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (20 mLx3), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. FC를 통한 정제로 표제 화합물을 (300 mg)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0421] LC-MS (ESI): m/z 257 [M + 1]⁺; 1.40 min (체류 시간).

[0422] D57

[0423] (4-(시클로펜틸옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올



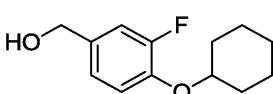
[0424]

[0425] 표제 화합물을 D46에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 메틸 4-(시클로펜틸옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0426] LC-MS (ESI): m/z 211 [M - 17]⁺; 1.18 min (체류 시간).

[0427] D58

[0428] 4-(시클로헥실옥시)-3-플루오로페닐)메탄올



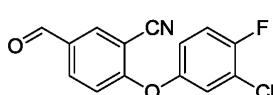
[0429]

[0430] 표제 화합물을 D46에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 -플루오로-4-히드록시벤조에이트 및 시클로헥산올로부터 출발하여 제조하였다.

[0431] LC-MS (ESI): m/z 225 [M + 1]⁺; 1.18 min (체류 시간).

[0432] D59

[0433] 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴



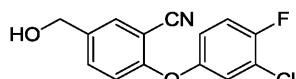
[0434]

[0435] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-클로로-4-플루오로페놀 및 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0436] LC-MS (ESI): m/z 276 [M + 1]⁺; 3.31 min (체류 시간).

[0437] D60

[0438] 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴



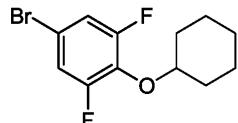
[0439]

[0440] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0441] LC-MS (ESI): m/z 278 [M + 1]⁺; 3.02min (체류 시간).

[0442] D61

[0443] 5-브로모-2-(시클로헥실옥시)-1,3-디플루오로벤젠



[0444]

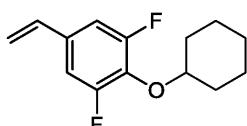
[0445] 표제 화합물을 D55에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-브로모-2,6-디플루오로페놀 및 시클로헥산올로부터 출발하여 제조하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) ppm: 7.06 (dd, 2H, J = 6.8Hz, 0.8Hz), 2.00~1.92 (m, 2H), 1.89~1.76 (m, 2H), 1.68~1.50 (m, 3H), 1.40~1.25 (m, 3H).

[0446]

[0447] D62

[0448] 2-(시클로헥실옥시)-1,3-디플루오로-5-비닐벤젠



[0449]

[0450] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 5-브로모-2-(시클로헥실옥시)-1,3-디플루오로벤젠 (1 g, 3.43 mmol) 및 2,4,6-트리비닐-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (0.555 g, 3.43 mmol)의 용액에 물 (3.75 mL) 중 탄산나트륨 (0.728 g, 6.87 mmol) 및 Pd(Ph₃P)₄ (0.397 g, 0.343 mmol)를 N₂ 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (20 mLx2), 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. FC를 통한 정제로 표제 화합물 (560 mg)을 무색 오일로서 수득하였다.

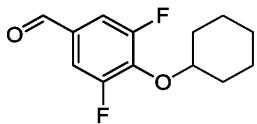
¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) ppm: 6.93 (d, 2H, J = 9.2Hz), 6.56 (dd, 1H, J = 10.8Hz, 2.7Hz), 5.65 (d, 1H, J = 8.8Hz), 5.28 (d, 1H, J = 8.8Hz), 4.18~4.09 (m, 1H), 2.00~1.92 (m, 2H), 1.89~1.76 (m, 2H), 1.68~1.50 (m, 3H), 1.40~1.25 (m, 3H).

[0451]

[0452] D63

[0453]

(4-(시클로헥실옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드



[0454]

[0455]

디클로로메탄 (DCM) (15 mL) 중 2-(시클로헥실옥시)-1,3-디플루오로-5-비닐벤젠 (560 mg, 2.35 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. O_3 을 용액 내로 5분 동안 버블링하고, -78°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 N_2 로 버블링하고, 디메틸су판 (9 g, 145 mmol)으로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 물 (5 mLx3), 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (380 mg)을 무색 검으로서 수득하였다.

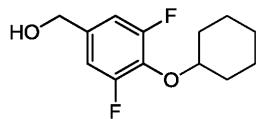
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) ppm: 9.84 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.44~4.36 (m, 1H), 2.00~1.92 (m, 2H), 1.89~1.76 (m, 2H), 1.68~1.50 (m, 3H), 1.40~1.25 (m, 3H).

[0456]

D64

[0457]

(4-(시클로헥실옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올



[0459]

[0460]

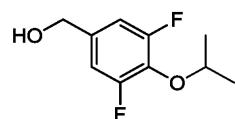
테트라하이드로푸란 (THF) (20 mL) 중 4-(시클로헥실옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드 (380 mg, 1.58 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (60.0 mg, 1.58 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (0.2 mL), 0.1 mL의 수성 30% $NaOH$ (0.1 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 10분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 5 g의 $MgSO_4$ 를 첨가하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (350 mg)을 연황색 오일로서 수득하였다.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) ppm: 6.90 (td, 2H, J = 8.8 Hz, 5.6 Hz), 4.61 (s, 2H), 4.16~4.08 (m, 1H), 2.00~1.92 (m, 2H), 1.89~1.76 (m, 2H), 1.63~1.50 (m, 3H), 1.36~1.25 (m, 3H).

[0461]

D65

[0462]

(3,5-디플루오로-4- α -소프로포시페닐)메탄올

[0464]

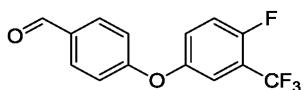
표제 화합물을 D64에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-브로모-2,6-디플루오로페놀 및 프로판-2-올로부터 출발하여 제조하였다.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) ppm: 6.91 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.46~4.38 (m, 1H), 1.84 (t, 1H, J = 10 Hz), 1.34 (d, 6H, J = 6.2 Hz).

[0466]

D66

[0468] 4-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드



[0469]

[0470]

표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페놀 및 4-플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0471]

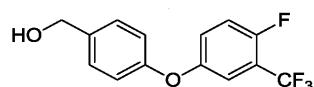
[0472]

LC-MS (ESI): m/z 285 [M + 1]⁺; 0.80 min (체류 시간).

D67

[0473]

(4-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올



[0474]

[0475]

표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

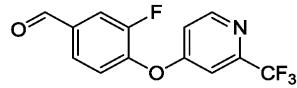
[0476]

LC-MS (ESI): m/z 269 [M -17]⁺; 1.20 min (체류 시간).

D68

[0478]

3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)벤즈알데히드



[0479]

표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-올 및 3,4-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

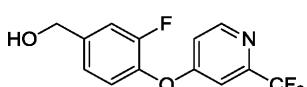
[0481]

LC-MS (ESI): m/z 286 [M + 1]⁺; 1.17 min (체류 시간).

D69

[0483]

(3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올



[0484]

표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

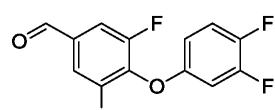
[0486]

LC-MS (ESI): m/z 288 [M -17]⁺; 1.10 min (체류 시간).

D70

[0488]

4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드



[0489]

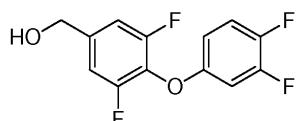
표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3,4-디플루오로페놀 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데

히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0491] LC-MS (ESI): m/z 271 [M + 1]⁺; 1.28 min (체류 시간).

[0492] D71

[0493] (4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올



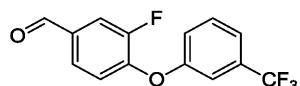
[0494]

[0495] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0496] LC-MS (ESI): m/z 255 [M -17]⁺; 0.78 min (체류 시간).

[0497] D72

[0498] 3-플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드



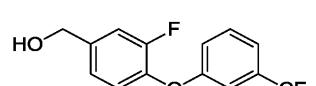
[0499]

[0500] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-(트리플루오로메틸)페놀 및 3,4-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0501] LC-MS (ESI): m/z 285 [M + 1]⁺; 1.31 min (체류 시간)

[0502] D73

[0503] (3-플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올



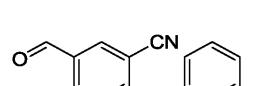
[0504]

[0505] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0506] LC-MS (ESI): m/z 269 [M -17]⁺; 0.80 min (체류 시간).

[0507] D74

[0508] 2-(3-플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴



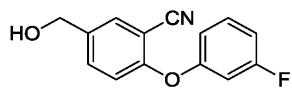
[0509]

[0510] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-플루오로페놀 및 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0511] LC-MS (ESI): m/z 242 [M + 1]⁺; 0.74 min (체류 시간).

[0512] D75

[0513] 2-(3-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴



[0514]

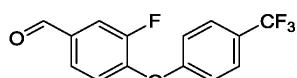
[0515] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(3-플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0516]

LC-MS (ESI): m/z 244 [M + 1]⁺; 0.70 min (체류 시간).

[0517] D76

[0518] 3-플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드



[0519]

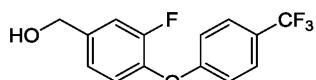
[0520] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(트리플루오로메틸)페놀 및 3,4-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0521]

LC-MS (ESI): m/z 285 [M + 1]⁺; 1.26 min (체류 시간).

[0522] D77

[0523] (3-플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올



[0524]

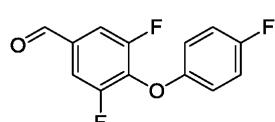
[0525] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0526]

LC-MS (ESI): m/z 287 [M + 1]⁺; 1.18 min (체류 시간).

[0527] D78

[0528] 3,5-디플루오로-4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드



[0529]

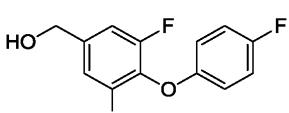
[0530] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-플루오로페놀 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0531]

LC-MS (ESI): m/z 253 [M + 1]⁺; 1.19 min (체류 시간).

[0532] D79

[0533] (3,5-디플루오로-4-(4-플루오로페녹시)페닐)메탄올



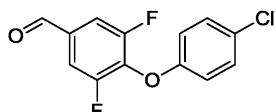
[0534]

[0535] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3,5-디플루오로-4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0536] LC-MS (ESI): m/z 237 [M -17]⁺; 1.06 min (체류 시간).

[0537] D80

[0538] 4-(4-클로로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드



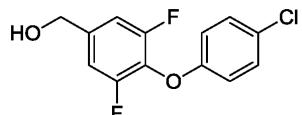
[0539]

[0540] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-클로로페놀 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0541] LC-MS (ESI): m/z 269 [M + 1]⁺; 1.31 min (체류 시간).

[0542] D81

[0543] (4-(4-클로로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올



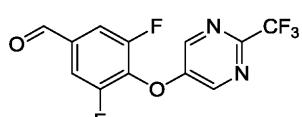
[0544]

[0545] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(4-클로로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0546] LC-MS (ESI): m/z 253 [M -17]⁺; 1.22 min (체류 시간).

[0547] D82

[0548] 3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤즈알데히드



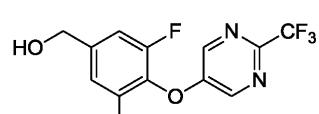
[0549]

[0550] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-올 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0551] LC-MS (ESI): m/z 305 [M + 1]⁺; 0.78 min (체류 시간).

[0552] D83

[0553] (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올



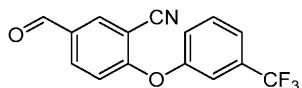
[0554]

[0555] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(4-클로로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0556] LC-MS (ESI): m/z 307 [M + 1]⁺; 0.78 min (체류 시간).

[0557] D84

[0558] 5-포르밀-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴



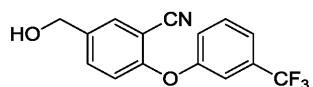
[0559]

표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-(트리플루오로메틸)페놀 및 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS (ESI): m/z 292 [M + 1]⁺; 1.24 min (체류 시간).

[0561] D85

[0563] 5-(히드록시메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴



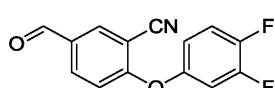
[0564]

표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 5-포르밀-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS (ESI): m/z 276 [M -17]⁺; 1.18 min (체류 시간).

[0567] D86

[0568] 2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴



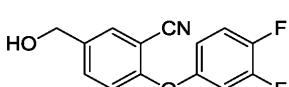
[0569]

표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3,4-디플루오로페놀 및 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS (ESI): m/z 260 [M + 1]⁺; 1.18 min (체류 시간).

[0572] D87

[0573] 2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴



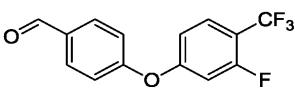
[0574]

표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS (ESI): m/z 262 [M + 1]⁺; 1.11 min (체류 시간).

[0577] D88

[0578] 4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드



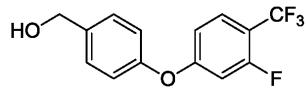
[0579]

표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페놀 및 -플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0581] LC-MS (ESI): m/z 285 [M + 1]⁺; 1.31 min (체류 시간).

[0582] D89

[0583] (4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올



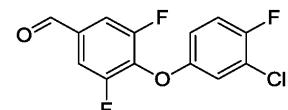
[0584]

[0585] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0586] LC-MS (ESI): m/z 269 [M -17]⁺; 1.25 min (체류 시간).

[0587] D90

[0588] 4-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드



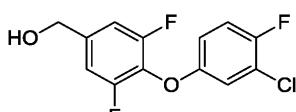
[0589]

[0590] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-클로로-4-플루오로페놀 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0591] LC-MS (ESI): m/z 287 [M + 1]⁺; 1.32 min (체류 시간).

[0592] D91

[0593] (4-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올



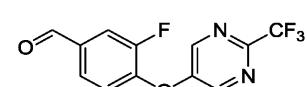
[0594]

[0595] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0596] LC-MS (ESI): m/z 271 [M -17]⁺; 0.81 min (체류 시간).

[0597] D92

[0598] 3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤즈알데히드



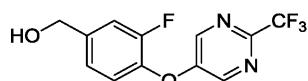
[0599]

[0600] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-올 및 3,4-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0601] LC-MS (ESI): m/z 287 [M + 1]⁺; 1.16 min (체류 시간).

[0602] D93

[0603] (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올



[0604]

[0605] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-5-일)옥시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0606]

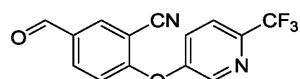
LC-MS (ESI): m/z 289 [M+1]⁺; 1.10 min (체류 시간).

[0607]

D94

[0608]

5-포르밀-2-[(6-(트리플루오로메틸)3-파리디닐)옥시]벤조니트릴



[0609]

[0610] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 및 4-플루오로페놀로부터 출발하여 제조하였다.

[0611]

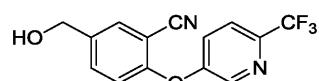
LC-MS (ESI): m/z 293 [M+1]⁺; 2.97 min (체류 시간).

[0612]

D95

[0613]

5-하드록시메틸-2-[(6-(트리플루오로메틸)3-파리디닐)옥시]벤조니트릴



[0614]

[0615] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 및 4-플루오로페놀로부터 출발하여 제조하였다.

[0616]

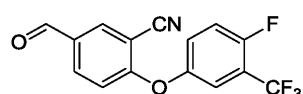
LC-MS (ESI): m/z 295 [M+1]⁺; 2.68 min (체류 시간).

[0617]

D96

[0618]

2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-포르밀벤조니트릴



[0619]

[0620] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 및 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페놀로부터 출발하여 제조하였다.

[0621]

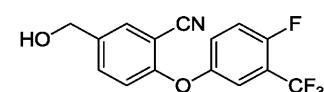
LC-MS (ESI): m/z 310 [M+1]⁺; 1.22 min (체류 시간).

[0622]

D97

[0623]

2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-(하드록시메틸)벤조니트릴



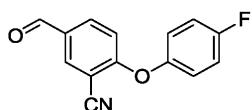
[0624]

[0625] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0626] LC-MS (ESI): m/z 312 [M+1]⁺; 1.16 min (체류 시간).

[0627] D98

[0628] 2-(4-플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴



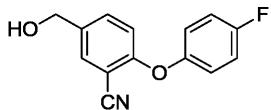
[0629]

[0630] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 및 4-플루오로페놀로부터 출발하여 제조하였다.

[0631] LC-MS (ESI): m/z 242 [M+1]⁺; 3.12 min (체류 시간).

[0632] D99

[0633] 2-(4-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴



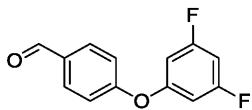
[0634]

[0635] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(4-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0636] LC-MS (ESI): m/z 244 [M+1]⁺; 2.80 min (체류 시간).

[0637] D100

[0638] 4-(3,5-디플루오로페녹시)벤즈알데히드



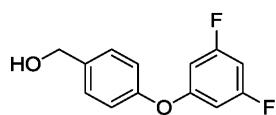
[0639]

[0640] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-플루오로벤즈알데히드 및 3,5-디플루오로페놀로부터 출발하여 제조하였다.

[0641] LC-MS (ESI): m/z 235 [M+1]⁺; 1.13 min (체류 시간).

[0642] D101

[0643] (4-(3,5-디플루오로페녹시)페닐)메탄올



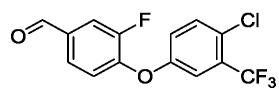
[0644]

[0645] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(3,5-디플루오로페녹시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0646] LC-MS (ESI): m/z 219 [M-17]⁺; 1.08 min (체류 시간).

[0647] D102

[0648] 4-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드

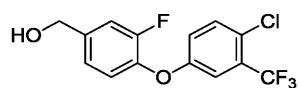


[0649] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3,4-디플루오로벤즈알데히드 및 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페놀로부터 출발하여 제조하였다.

[0650] LC-MS (ESI): m/z 319 [M+1]⁺; 1.24 min (체류 시간).

[0651] D103

[0652] (4-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-플루오로페닐)메탄올

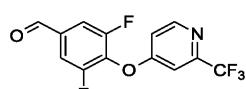


[0653] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0654] LC-MS (ESI): m/z 303 [M-17]⁺; 1.18 min (체류 시간).

[0655] D104

[0656] 3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)벤즈알데히드

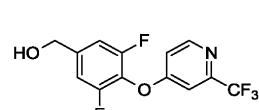


[0657] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-올 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0658] LC-MS (ESI): m/z 304 [M + H]⁺; 1.17 min (체류 시간).

[0659] D105

[0660] (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올

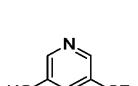


[0661] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)벤즈알데히드 (D41)로부터 출발하여 제조하였다.

[0662] LC-MS (ESI): m/z 306 [M + H]⁺; 1.07 min (체류 시간).

[0663] D106

[0664] 5-(트리플루오로메틸)페리딘-3-올



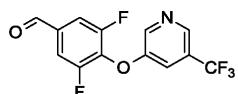
[0665] 메탄올 (100 mL) 중 3-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)페리딘 (10 g, 39.5 mmol)의 용액에 Pd/C (0.500 g,

4.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 H₂ (55 psi) 하에 50°C에서 교반하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 (2.5 g)을 수득하였다.

[0671] LC-MS (ESI): m/z 164 [M + H]⁺; 0.51 min (체류 시간).

[0672] D107

[0673] 3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드



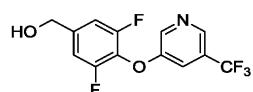
[0674]

[0675] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0676] LC-MS (ESI): m/z 304 [M + H]⁺; 0.83 min (체류 시간).

[0677] D108

[0678] (3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올



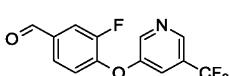
[0679]

[0680] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0681] LC-MS (ESI): m/z 306 [M + H]⁺; 0.79 min (체류 시간).

[0682] D109

[0683] 3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드

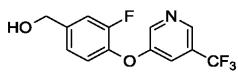


[0684]

[0685] 표제 화합물을 D30에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3,4-디플루오로벤즈알데히드 및 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올로부터 출발하여 제조하였다.

[0686] D110

[0687] (3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올



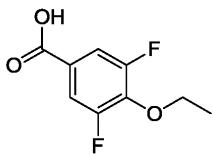
[0688]

[0689] 표제 화합물을 D31에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드로부터 출발하여 제조하였다.

[0690] LC-MS (ESI): m/z 288 [M + H]⁺; 0.77 min (체류 시간).

[0691] D111

[0692] 4-에톡시-3,5-디플루오로벤조산



[0693]

[0694]

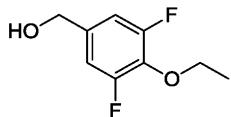
DMF (50 mL) 중 3,4,5-트리플루오로벤조산 (5.28 g, 3.0 mmol) 및 에탄올 (1.38 g, 3 mmol)의 용액에 NaH (4.8 g, 12.0 mmol, 미네랄 오일 중 60% w/t)를 0°C에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 물 중에 용해시키고, 1N HCl을 사용하여 pH를 7보다 더 낮게 조정하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 용액을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 FC (PE/EtOAc = 4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.2 g, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (1H), 7.65 (1H), 4.37 (2H), 1.43 (3H).

[0695]

D112

[0697] (4-에톡시-3,5-디플루오로페닐)메탄올



[0698]

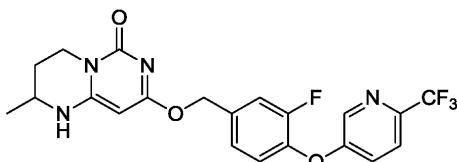
BH₃의 THF 용액 (1M) (20.0 mL, 20.0 mmol)에 THF (10 mL) 중 4-에톡시-3,5-디플루오로벤조산 (2.02 g, 10.0 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 하에 교반하고, 0°C에서 메탄올에 의해 켄칭하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.1 g, 59%)을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 6.92 (1H), 6.90 (1H, s), 4.62 (2H, s), 4.19 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 1.38 (3H, t, *J* = 7.2 Hz).

[0700]

E1

[0702] 8-((3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-2-메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[0703]

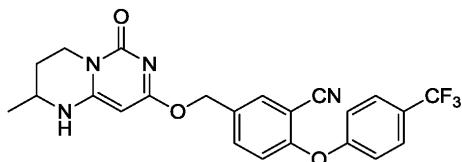
테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 중 (3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 (96 mg, 0.33 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (24.02 mg, 1.00 mmol)을 -78°C에서 첨가하고, 어떠한 기체도 생성되지 않을 때까지 25°C에서 교반하였다. 이어서, tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.33 mmol)를 -78°C에서 충전시키고, 12시간 동안 25°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 농축시켰다. 예비-HPLC에 의한 정제로 표제 화합물 (12 mg)을 수득하였다.

LC-MS (ESI): m/z 451 [M+1]⁺; 0.95 (체류 시간).

[0705]

E2

[0707] 5-(((2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-8-일)옥시)메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴



[0708]

[0709] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 5-(히드록시메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴 및 tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0710]

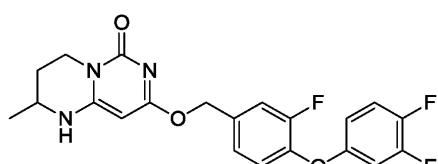
LC-MS(ESI): m/z 457 [M+1]⁺; 0.99 min (체류 시간).

[0711]

E3

[0712]

8-((4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로벤질)옥시)-2-메틸-3,4-디하이드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[0713]

[0714]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3,4-플루오로페녹시)-3-플루오로페닐)메탄올 및 tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0715]

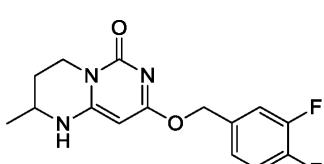
LC-MS(ESI): m/z 386 [M+1]⁺; 0.97 min (체류 시간).

[0716]

E4

[0717]

8-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-메틸-3,4-디하이드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[0718]

[0719]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,4-디플루오로페닐)메탄올 및 tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0720]

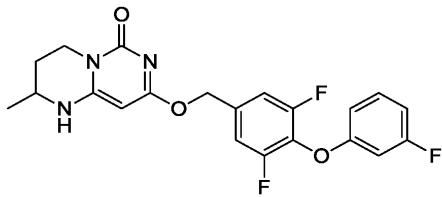
LC-MS(ESI): m/z 308 [M+1]⁺; 0.72 min (체류 시간).

[0721]

E5

[0722]

8-((3,5-디플루오로-4-(3-플루오로페녹시)벤질)옥시)-2-메틸-3,4-디하이드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[0723]

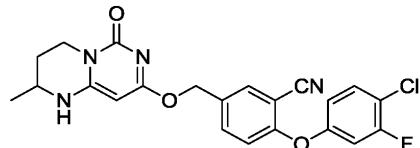
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-(3-플루오로페녹시)페닐)메탄올 및 tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 418 [M+1]⁺; 0.97 min (체류 시간).

[0725]

E6

2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-(((2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)벤조니트릴



[0728]

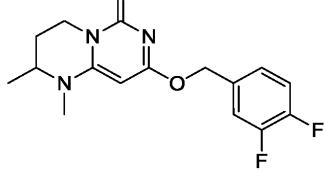
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 442 [M+1]⁺; 1.13 min (체류 시간).

[0730]

E7

8-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[0733]

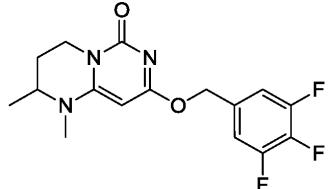
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온 및 (3,4-디플루오로 페닐) 메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS (ESI): m/z 322 [M+1]⁺; 3.30 min (체류 시간).

[0735]

E8

1,2-디메틸-8-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



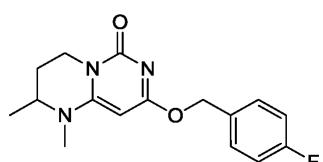
[0738]

[0739] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온 및 (3,4,5-트리플루오로 페닐)메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

[0740] LC-MS (ESI): m/z 340 [M+1]⁺: 2.21min (체류 시간).

[0741] E9

[0742] 8-((4-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



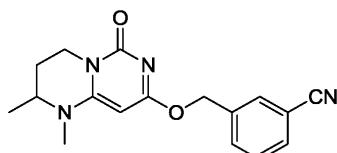
[0743]

[0744] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온 및 (3, 4, 5-트리플루오로 페닐) 메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

[0745] LC-MS (ESI): m/z 304 [M+1]⁺: 2.00min (체류 시간).

[0746] E10

[0747] 3-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-8-일)옥시)메틸) 벤조니트릴



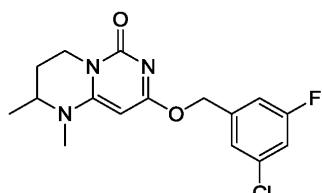
[0748]

[0749] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온 및 3-(히드록실 메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0750] LC-MS (ESI): m/z 311 [M+1]⁺: 2.99min (체류 시간).

[0751] E11

[0752] 8-((3-클로로-5-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



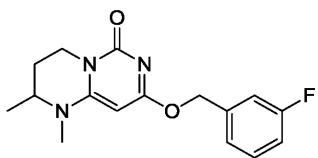
[0753]

[0754] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온 및 (3-클로로-5-플루오로 페닐)메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

[0755] LC-MS (ESI): m/z 338 [M+1]⁺: 3.55min (체류 시간).

[0756] E12

[0757] 8-((3-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온

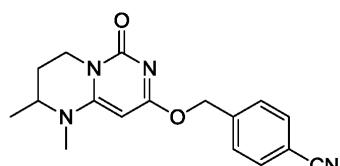


[0758] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온 및 (3-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

[0759] LC-MS (ESI): m/z 304 [M+1]⁺: 3.22min (체류 시간).

[0760] E13

[0761] 4-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸) 벤조니트릴



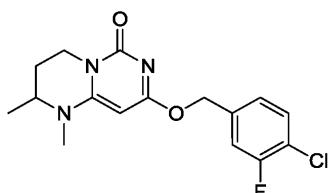
[0762] [0763]

[0764] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온 및 4-(히드록시메틸) 벤조니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

[0765] LC-MS (ESI): m/z 311 [M+1]⁺: 2.96 min (체류 시간).

[0766] E14

[0767] 8-((4-클로로-3-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



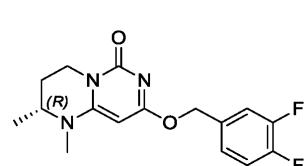
[0768]

[0769] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온 및 (4-클로로-3-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

[0770] LC-MS (ESI): m/z 311 [M+1]⁺: 2.96 min (체류 시간).

[0771] E15

[0772] (R)-8-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[0773]

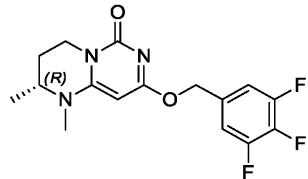
[0774] 테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 중 (3,4-디플루오로페닐)메탄올 (40.5 mg, 0.281 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (33.7 mg, 0.842 mmol)을 0°C에서 적가하고, 30분 동안 교반한 다음, (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온 (60 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안

교반하고, 농축시켰다. 예비-TLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (45 mg)을 수득하였다.

[0775] LC-MS (ESI): m/z 322 [M+1]⁺; 0.84 (체류 시간).

[0776] E16

[0777] (R)-1,2-디메틸-8-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



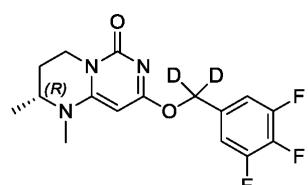
[0778]

[0779] 표제 화합물을 E15에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0780] LC-MS(ESI): m/z 340 [M+1]⁺; 0.89 min (체류 시간).

[0781] E17

[0782] (S)-8-((2,3-디플루오로페닐)디듀테리오메톡시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



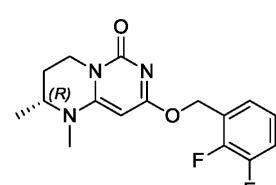
[0783]

[0784] 표제 화합물을 E15에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 디듀테로(3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0785] LC-MS(ESI): m/z 342 [M+1]⁺; 2.24 min (체류 시간).

[0786] E18

[0787] (R)-8-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



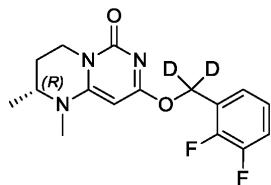
[0788]

[0789] 표제 화합물을 E15에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,3-디플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0790] LC-MS(ESI): m/z 322 [M+1]⁺; 0.83 min (체류 시간).

[0791] E19

[0792] (R)-8-((2,3-디플루오로페닐)디듀테리오메톡시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0793]

[0794]

표제 화합물을 E15에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,3-디플루오로 페닐)디듀테리오메탄을 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0795]

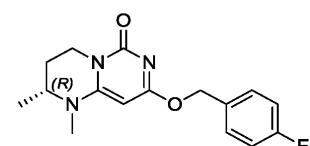
LC-MS(ESI): m/z 324 [M+1]⁺; 2.42 min (체류 시간).

[0796]

E20

[0797]

(R)-8-((4-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0798]

표제 화합물을 E15에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-플루오로페닐)메탄을 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0800]

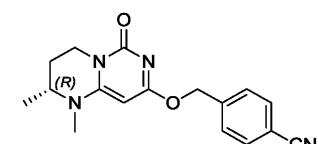
LC-MS(ESI): m/z 304 [M+1]⁺; 0.80 min (체류 시간).

[0801]

E21

[0802]

(R)-4-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-8-일)옥시) 메틸)벤조니트릴



[0803]

표제 화합물을 E15에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0805]

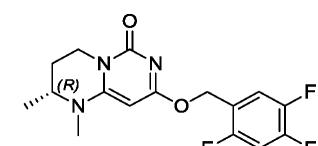
LC-MS(ESI): m/z 311 [M+1]⁺; 0.75 min (체류 시간).

[0806]

E22

[0807]

(R)-1,2-디메틸-8-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



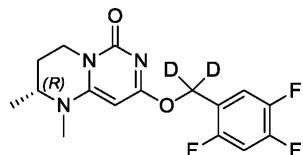
[0808]

표제 화합물을 E15에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄을 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0810] LC-MS(ESI): m/z 340 [M+1]⁺; 0.86 min (체류 시간).

[0811] E23

[0812] (R)-8-(디듀테로(2,4,5-트리플루오로페닐)메톡시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도 [1,6-a]페리미딘-6(2H)-온

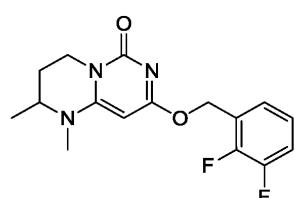


[0813] 표제 화합물을 E15에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 디듀테로(2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0814] LC-MS(ESI): m/z 342 [M+1]⁺; 2.2 min (체류 시간).

[0815] E24

[0816] 8-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온

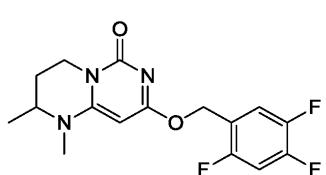


[0817] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온 및 (2,3-디플루오로-페닐)메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

[0818] LC-MS (ESI): m/z 322 [M+1]⁺; 3.29 min (체류 시간).

[0819] E25

[0820] 1,2-디메틸-8-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온

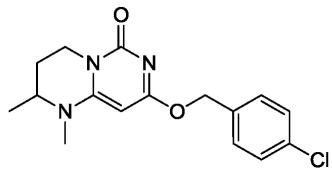


[0821] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온 및 (2,4,5-트리플루오로-페닐)메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

[0822] LC-MS (ESI): m/z 340 [M+1]⁺; 3.40 min (체류 시간).

[0823] E26

[0827] 8-((4-클로로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



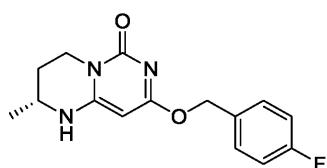
[0828]

[0829] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온 및 (4-클로로페닐) 메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

[0830] LC-MS (ESI): m/z 320 [M+1]⁺; 3.45 min (체류 시간).

[0831] E27

[0832] (R)-8-((4-플루오로벤질)옥시)-2-메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



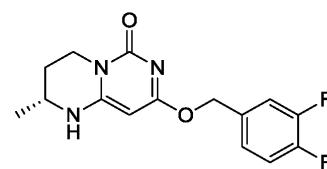
[0833]

[0834] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-플루오로페닐)메탄올 및 (R)-tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0835] LC-MS(ESI): m/z 290 [M+1]⁺; 1.49 min (체류 시간).

[0836] E28

[0837] (R)-8-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



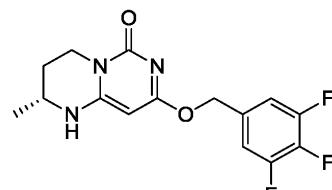
[0838]

[0839] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,4-디플루오로페닐)메탄올 및 (R)-tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0840] LC-MS(ESI): m/z 308 [M+1]⁺; 1.58 min (체류 시간).

[0841] E29

[0842] (R)-2-메틸-8-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



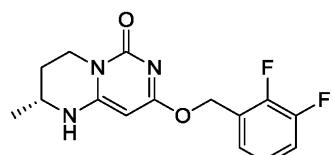
[0843]

[0844] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (R)-tert-부틸-8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0845] LC-MS(ESI): m/z 326 [M+1]⁺; 1.66 min (체류 시간).

[0846] E30

[0847] (R)-8-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-2-메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



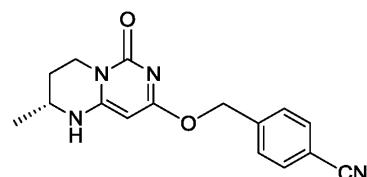
[0848]

[0849] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,3-디플루오로페닐)메탄올 및 (R)-tert-부틸-8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0850] LC-MS(ESI): m/z 308 [M+1]⁺; 1.55 min (체류 시간).

[0851] E31

[0852] (R)-4-(((2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)벤조니트릴



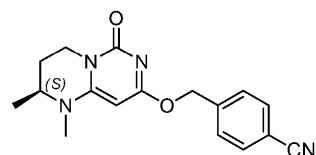
[0853]

[0854] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (R)-tert-부틸-8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0855] LC-MS(ESI): m/z 297 [M+1]⁺; 1.41 min (체류 시간).

[0856] E32

[0857] (S)-4-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)벤조니트릴



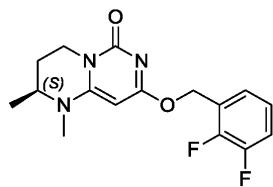
[0858]

[0859] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 4-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0860] LC-MS(ESI): m/z 311 [M+1]⁺; 0.97 min (체류 시간).

[0861] E33

[0862] (S)-8-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[0863]

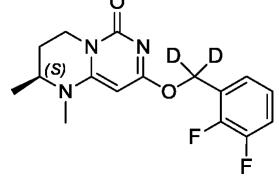
[0864] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,3-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 322 [M+1]⁺; 0.84 min (체류 시간).

[0865]

E34

[0867] (S)-8-((2,3-디플루오로페닐)디듀테리오메톡시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[0868]

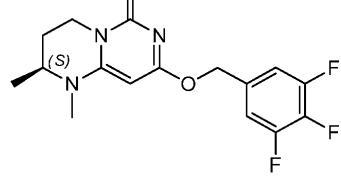
[0869] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,3-디플루오로페닐)디듀테리오메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 324 [M+1]⁺; 2.39 min (체류 시간).

[0871]

E35

[0872] (S)-1,2-디메틸-8-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[0873]

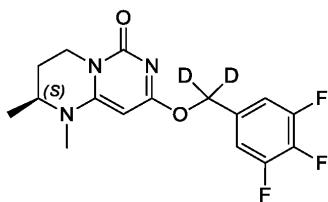
[0874] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 340 [M+1]⁺; 0.90 min (체류 시간).

[0876]

E36

[0877] (S)-8-(디듀테로(3,4,5-트리플루오로페닐)메톡시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[0878]

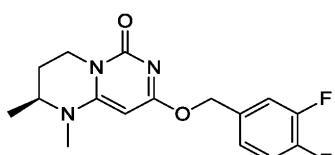
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 디듀테로(3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0879]

LC-MS(ESI): m/z 342 [M+1]⁺; 2.26 min (체류 시간).

E37

(S)-8-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0883]

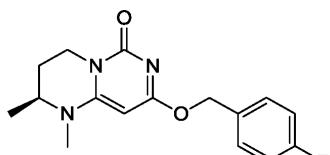
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,4-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0884]

LC-MS(ESI): m/z 322 [M+1]⁺; 0.86 min (체류 시간).

E38

(S)-8-((4-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0888]

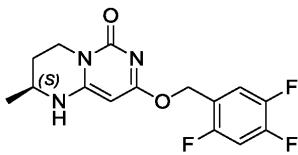
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0889]

LC-MS(ESI): m/z 304 [M+1]⁺; 1.29 min (체류 시간).

E39

(S)-2-메틸-8-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0893]

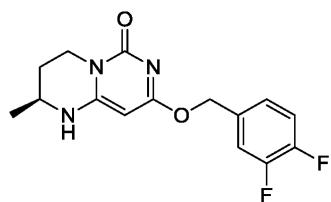
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (S)-tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0894]

LC-MS(ESI): m/z 326 [M+1]⁺; 0.81 min (체류 시간).

[0896] E40

[0897] (S)-8-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0898]

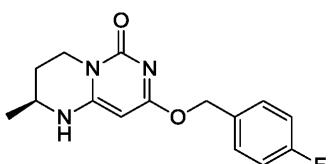
[0899] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,4-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0900]

LC-MS(ESI): m/z 308 [M+1]⁺; 1.58 min (체류 시간).

[0901] E41

[0902] (S)-8-((4-플루오로벤질)옥시)-2-메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0903]

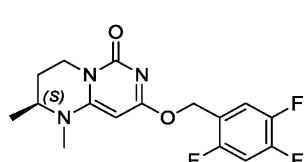
[0904] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-플루오로페닐)메탄올 및 (S)-tert-부틸 8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

[0905]

LC-MS(ESI): m/z 290 [M+1]⁺; 0.77 min (체류 시간).

[0906] E42

[0907] (S)-1,2-디메틸-8-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0908]

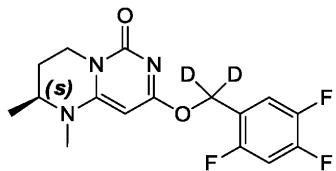
[0909] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0910]

LC-MS(ESI): m/z 341 [M+1]⁺; 0.86 min (체류 시간).

[0911] E43

[0912] (S)-8-(디듀테로(2,4,5-트리플루오로페닐)메톡시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



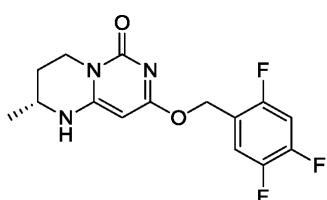
[0913]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 디듀테로(2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 342 [M+1]⁺; 2.16 min (체류 시간).

E44

(R)-2-메틸-8-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



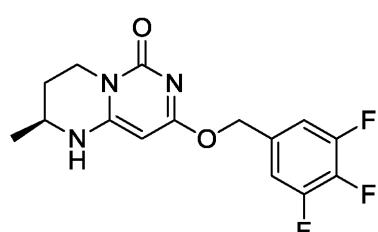
[0918]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (R)-tert-부틸-8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 326 [M+1]⁺; 1.61 min (체류 시간).

E45

(S)-2-메틸-8-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



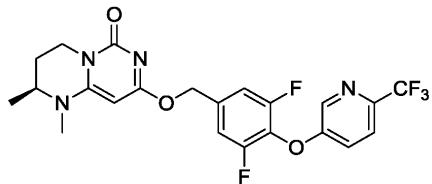
[0923]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (S)-tert-부틸-8-클로로-2-메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 326 [M+1]⁺; 1.67 min (체류 시간).

E46

(S)-8-((3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0928]

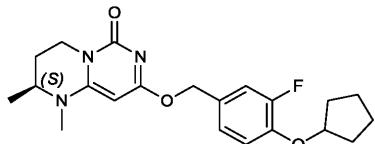
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 483 [M+1]⁺; 2.82 min (체류 시간).

[0930]

E47

(S)-8-((4-(시클로펜틸옥시)-3-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



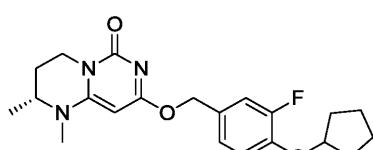
[0931]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(시클로펜틸옥시)-3-플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 388 [M+1]⁺; 1.01 min (체류 시간).

E48

(R)-8-((4-(시클로펜틸옥시)-3-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



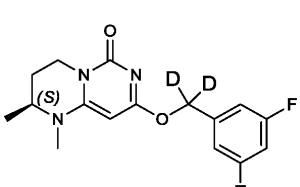
[0935]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(시클로펜틸옥시)-3-플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 388 [M+1]⁺; 1.23 min (체류 시간).

E49

(S)-8-((3,5-디플루오로페닐)디듀테리오메톡시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0940]

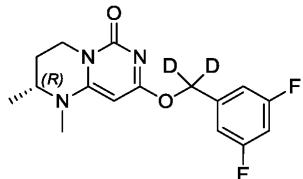
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-페닐)디듀테리오메탄올 및 (S)-8-클

로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0945] LC-MS(ESI): m/z 324 [M+1]⁺; 2.14 min (체류 시간).

E50

[0947] (R)-8-((3,5-디플루오로페닐)디듀테리오메톡시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



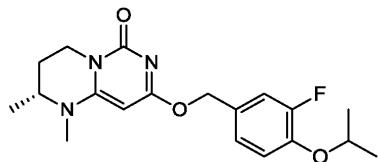
[0948]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로페닐)디듀테리오메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0950] LC-MS(ESI): m/z 324 [M+1]⁺; 2.14 min (체류 시간).

E51

[0952] (R)-8-((3-플루오로-4-օ)소프로포록시벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



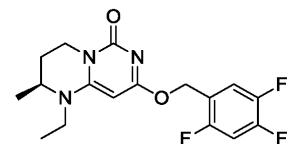
[0953]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-օ)소프로포록시페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0955] LC-MS(ESI): m/z 362 [M+1]⁺; 1.14 min (체류 시간).

E52

[0957] (S)-1-에틸-2-메틸-8-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



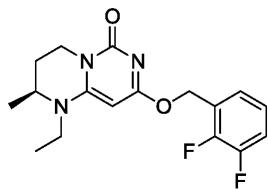
[0958]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,4,5-트리플루오로페닐) 메탄올 및 (S)-8-클로로-1-에틸-2-메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a] 피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0960] LC-MS(ESI): m/z 354 [M+1]⁺; 1.83 min (체류 시간).

E53

[0962] (S)-8-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-1-에틸-2-메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[0963]

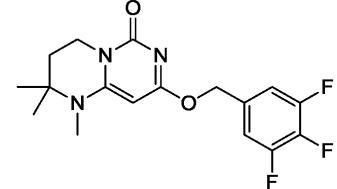
[0964] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,3-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1-에틸-2-메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도 [1,6-a] 파리미딘-6(2H)-온로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 336 [M+1]⁺; 1.77 min (체류 시간).

[0965]

E54

[0967] 1,2,2-트리메틸-8-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[0968]

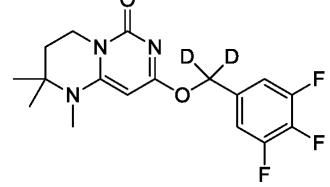
[0969] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도 [1,6-a] 파리미딘-6(2H)-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 354 [M+1]⁺; 2.52 min (체류 시간).

[0971]

E55

[0972] 8-(디듀테로(3,4,5-트리플루오로페닐)메톡시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[0973]

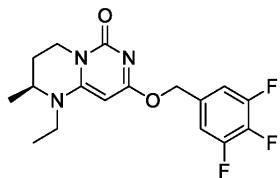
[0974] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 디듀테로(3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 356 [M+1]⁺; 2.48 min (체류 시간).

[0975]

E56

[0977] (S)-1-에틸-2-메틸-8-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0978]

[0979]

테트라히드로포란(THF) (15 mL) 중 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 (214 mg, 1.32 mmol)의 용액에 0°C에서 수소화나트륨 (105 mg, 2.64 mmol)을 첨가한 다음, (S)-8-클로로-1-에틸-2-메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온 (300 mg, 1.32 mmol)을 첨가하고, 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (15 mL)로 희석하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 예비TLC (DCM /MeOH =10/1에 의해 정제하여 표제 화합물 (66 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0980]

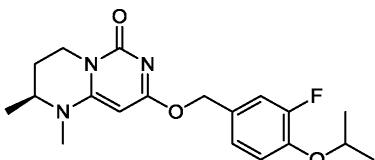
LC-MS(ESI): m/z 354 [M+1]⁺; 1.87 min (체류 시간).

[0981]

E57

[0982]

(S)-8-((3-플루오로-4-이소프로포록시벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0983]

[0984]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-이소프로포록시페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0985]

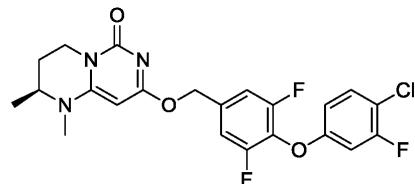
LC-MS(ESI): m/z 362 [M+1]⁺; 1.14 min (체류 시간).

[0986]

E58

[0987]

(S)-8-((4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0988]

[0989]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[0990]

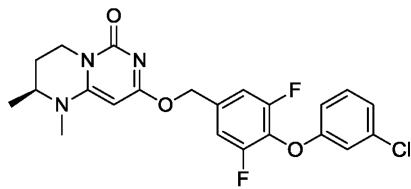
LC-MS(ESI): m/z 466 [M+1]⁺; 1.10 min (체류 시간).

[0991]

E59

[0992]

(S)-8-((4-(3-클로로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



[0993]

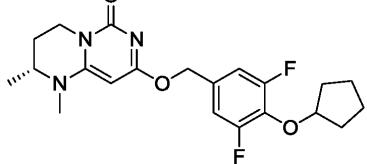
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3-클로로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 448 [M+1]⁺; 1.08 min (체류 시간).

[0996]

E60

[0997] (R)-8-((4-(시클로펜틸옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[0998]

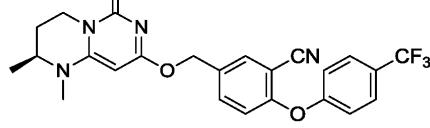
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(시클로펜틸옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 406 [M+1]⁺; 1.05 min (체류 시간).

[1001]

E61

[1002] (S)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴



[1003]

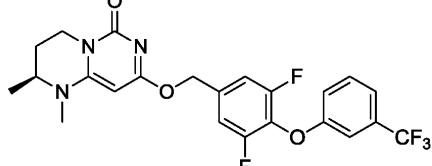
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 5-(히드록시메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 471 [M+1]⁺; 1.09 min (체류 시간).

[1006]

E62

[1007] (S)-8-((3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



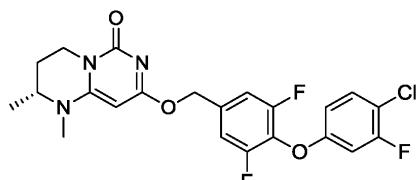
[1008]

[1009] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1010] LC-MS(ESI): m/z 482 [M+1]⁺; 1.13 min (체류 시간).

[1011] E63

[1012] (R)-8-((4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



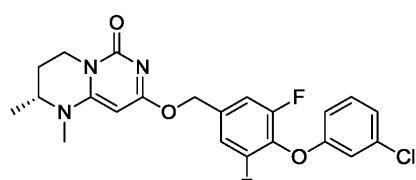
[1013]

[1014] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1015] LC-MS(ESI): m/z 466 [M+1]⁺; 1.10 min (체류 시간).

[1016] E64

[1017] (R)-8-((4-(3-클로로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



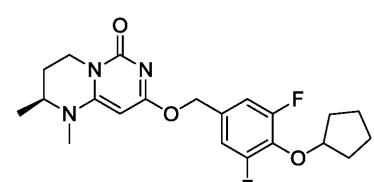
[1018]

[1019] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3-클로로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1020] LC-MS(ESI): m/z 448 [M+1]⁺; 1.09 min (체류 시간).

[1021] E65

[1022] (S)-8-((4-(시클로펜틸옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



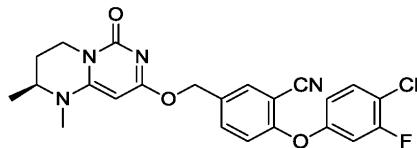
[1023]

[1024] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(시클로펜틸옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1025] LC-MS(ESI): m/z 406 [M+1]⁺; 1.06 min (체류 시간).

[1026] E66

[1027] (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)벤조니트릴



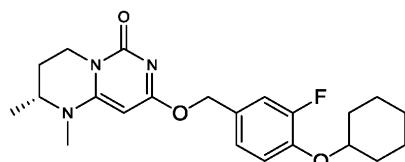
[1028]

[1029] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1030] LC-MS(ESI): m/z 455 [M+1]⁺; 1.06 min (체류 시간).

[1031] E67

[1032] (R)-8-((4-(시클로헥실옥시)-3-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



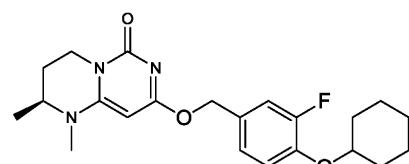
[1033]

[1034] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(시클로헥실옥시)-3-플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1035] LC-MS(ESI): m/z 402 [M+1]⁺; 1.27 min (체류 시간).

[1036] E68

[1037] (S)-8-((4-(시클로헥실옥시)-3-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



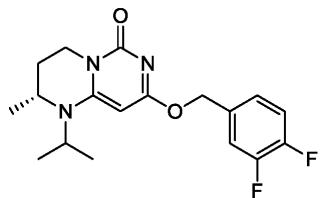
[1038]

[1039] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(시클로헥실옥시)-3-플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1040] LC-MS(ESI): m/z 402 [M+1]⁺; 1.27 min (체류 시간).

[1041] E69

[1042] (R)-8-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1-이소프로필-2-메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[1043]

[1044]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,4-디플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1-이소프로필-2-메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1045]

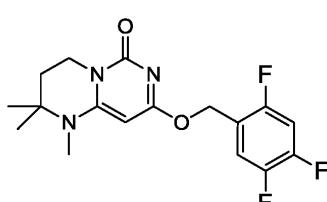
LC-MS(ESI): m/z 350 [M+1]⁺; 0.79 min (체류 시간).

[1046]

E70

[1047]

1,2,2-트리메틸-8-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[1048]

[1049]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1050]

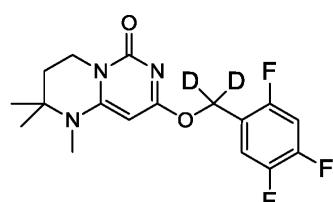
LC-MS(ESI): m/z 354 [M+1]⁺; 2.51 min (체류 시간).

[1051]

E71

[1052]

8-(디듀테로(2,4,5-트리플루오로페닐)메톡시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[1053]

[1054]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 디듀테로(2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1055]

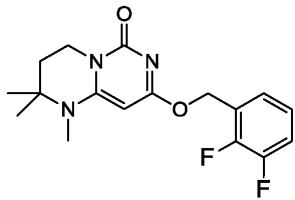
LC-MS(ESI): m/z 356 [M+1]⁺; 2.52 min (체류 시간).

[1056]

E72

[1057]

8-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1058]

[1059]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,3-디플루오로페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1060]

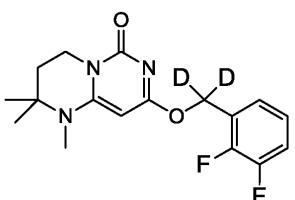
LC-MS(ESI): m/z 336 [M+1]⁺; 2.44 min (체류 시간).

[1061]

E73

[1062]

8-((2,3-디플루오로페닐)디듀테리오메톡시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1063]

[1064]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 디듀테로(2,3-트리플루오로페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1065]

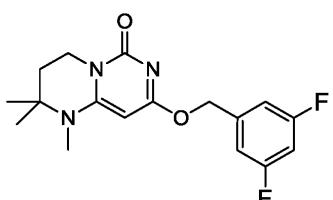
LC-MS(ESI): m/z 338 [M+1]⁺; 2.46 min (체류 시간).

[1066]

E74

[1067]

8-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1068]

[1069]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1070]

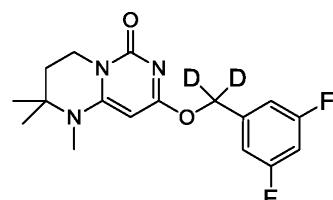
LC-MS(ESI): m/z 336 [M+1]⁺; 2.49 min (체류 시간).

[1071]

E75

[1072]

8-((3,5-디플루오로페닐)디듀테리오메톡시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1073]

[1074]

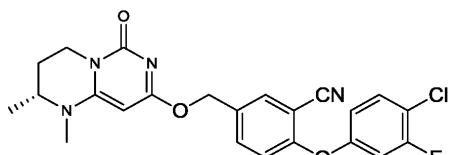
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 디듀테로(3,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 8-클로로-

1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1075] LC-MS(ESI): m/z 338 [M+1]⁺; 2.49 min (체류 시간).

[1076] E76

[1077] (R)-2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)벤조니트릴



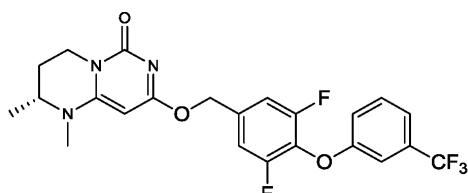
[1078]

[1079] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1080] LC-MS(ESI): m/z 455 [M+1]⁺; 1.06 min (체류 시간).

[1081] E77

[1082] (R)-8-((3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



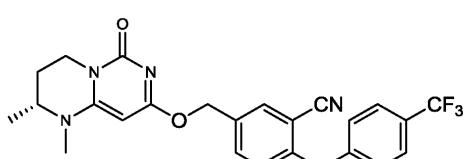
[1083]

[1084] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1085] LC-MS(ESI): m/z 482 [M+1]⁺; 1.07 min (체류 시간).

[1086] E78

[1087] (R)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴



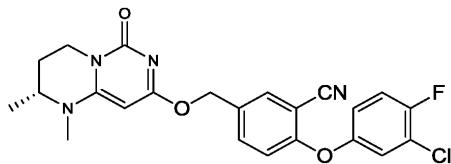
[1088]

[1089] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 5-(히드록시메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1090] LC-MS(ESI): m/z 471 [M+1]⁺; 1.08 min (체류 시간).

[1091] E79

[1092] (R)-2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-태트라하이드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-8-일)옥시)메틸)벤조니트릴



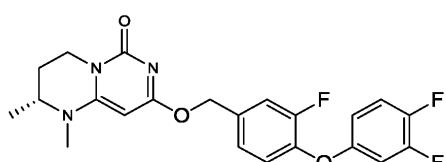
[1093]

[1094] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(하드록시메틸)벤조니트릴 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1095] LC-MS(ESI): m/z 455 [M+1]⁺; 1.05 min (체류 시간).

[1096] E80

[1097] (R)-8-((4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



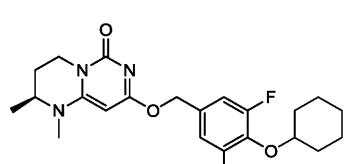
[1098]

[1099] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1100] LC-MS(ESI): m/z 432 [M+1]⁺; 1.05 min (체류 시간).

[1101] E81

[1102] (S)-8-((4-(시클로헥실옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



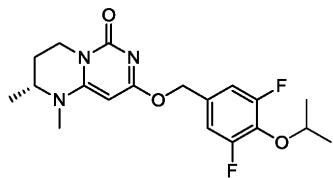
[1103]

[1104] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(시클로헥실옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1105] LC-MS(ESI): m/z 420 [M+1]⁺; 1.31 min (체류 시간).

[1106] E82

[1107] (R)-8-((3,5-디플루오로-4-օ]소프로포록시벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디하이드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



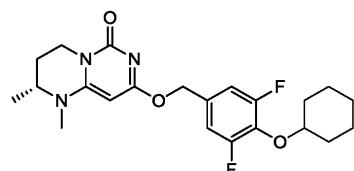
[1108]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-이소프로록시페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 380 [M+1]⁺; 1.19 min (체류 시간).

E83

(R)-8-((4-(시클로헥실옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



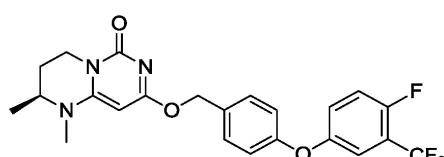
[1113]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(시클로헥실옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 420 [M+1]⁺; 1.32 min (체류 시간).

E84

(S)-8-((4-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온



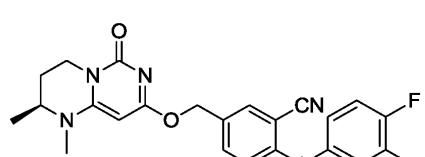
[1118]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 464 [M+1]⁺; 1.10 min (체류 시간).

E85

(S)-2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-8-일)옥시)메틸)벤조니트릴



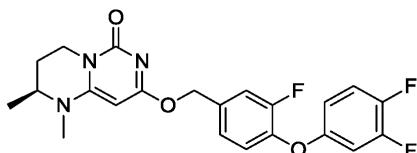
[1123]

[1124] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1125] LC-MS(ESI): m/z 455 [M+1]⁺; 1.06 min (체류 시간).

[1126] E86

[1127] (S)-8-((4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



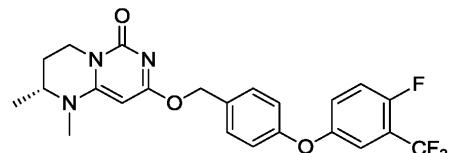
[1128]

[1129] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1130] LC-MS(ESI): m/z 432 [M+1]⁺; 1.04 min (체류 시간).

[1131] E87

[1132] (R)-8-((4-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



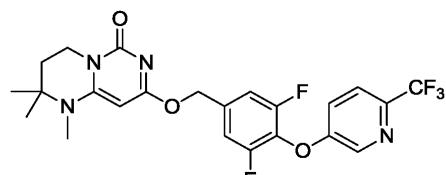
[1133]

[1134] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1135] LC-MS(ESI): m/z 464 [M+1]⁺; 1.10 min (체류 시간).

[1136] E88

[1137] 8-((3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



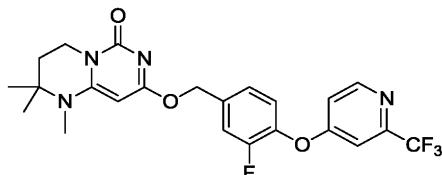
[1138]

[1139] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1140] LC-MS(ESI): m/z 497 [M+1]⁺; 2.89 min (체류 시간).

[1141] E89

[1142] 8-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1143]

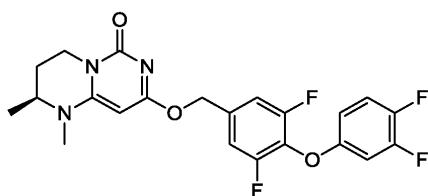
[1144] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)메틸)페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1145]

LC-MS(ESI): m/z 497 [M+1]⁺; 2.75 min (체류 시간).

[1146] E90

[1147] (S)-8-((4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1148]

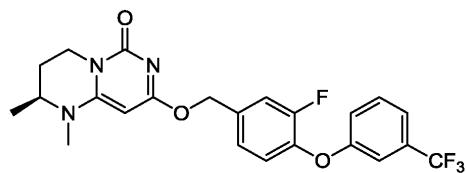
[1149] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1150]

LC-MS(ESI): m/z 450 [M+1]⁺; 0.73 min (체류 시간).

[1151] E91

[1152] (S)-8-((3-플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1153]

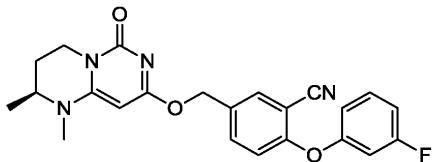
[1154] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1155]

LC-MS(ESI): m/z 464 [M+1]⁺; 0.74 min (체류 시간).

[1156] E92

[1157] (S)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-8-일)옥시)메틸)-2-(3-플루오로페녹시)벤조니트릴



[1158]

[1159]

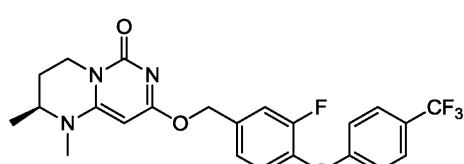
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(3-풀루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 421 [M+1]⁺; 0.68 min (체류 시간).

11611

[1162]

(S)-8-((3-플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-
a]페리미디-6(2H)-온



[1163]

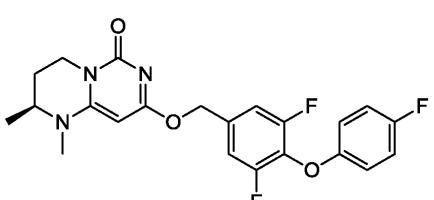
[1164]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 464 [M+1]⁺; 0.77 min (체류 시간).

5

(S)-8-((3,5-디플루오로-4-(4-플루오로페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-2(2H)-온



[1168]

[1169]

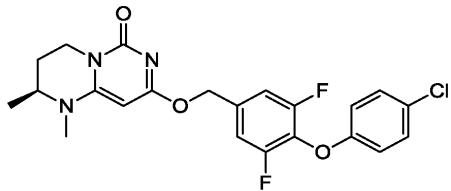
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-(4-플루오로페녹시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1170]

[1171]

[1172]

(S)-8-((4-(4-클로로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



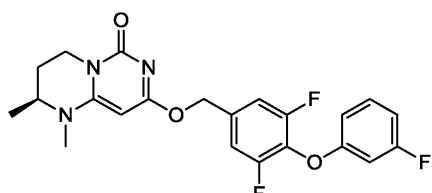
[1173]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(4-클로로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 448 [M+1]⁺; 0.76 min (체류 시간).

F96

(S)-8-((3,5-디플루오로-4-(3-플루오로페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)- φ



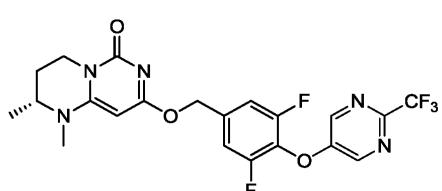
[1178]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-(3-플루오로페녹시)페닐)메탄을 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1.6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 432 [M+1]⁺; 0.72 min (체류 시간).

E07

(R)-8-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미딘-1,6-디페리미딘-6(2H)-온



[1183]

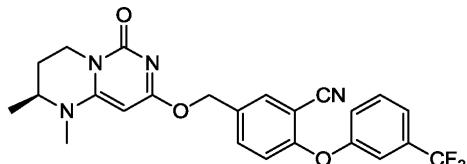
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

11951

LC-MS(ESI): m/z 484 [M+1]⁺; 1.03 min (체류 시간).

F98

(S)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)-2-(트리풀루오로메틸)페놀시)벤조니트릴



[1188]

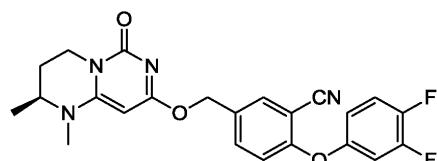
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 5-(히드록시메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1189]

LC-MS(ESI): m/z 471 [M+1]⁺; 0.74 min (체류 시간).

E99

(S)-2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)벤조니트릴



[1190]

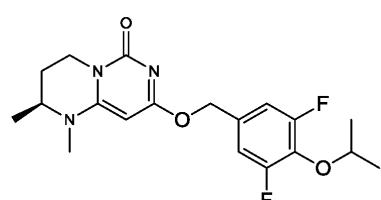
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1191]

LC-MS(ESI): m/z 439 [M+1]⁺; 0.72 min (체류 시간).

E100

(S)-8-((3,5-디플루오로-4-이소프로포록시벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[1192]

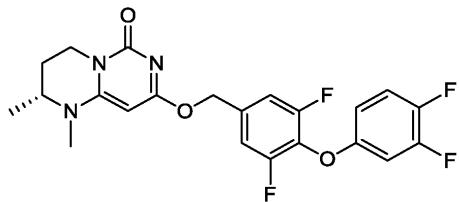
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-이소프로포록시페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1193]

LC-MS(ESI): m/z 480 [M+H]⁺; 0.98 min (체류 시간).

E101

(R)-8-((4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온

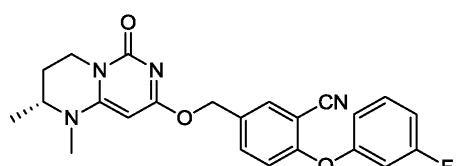


[1203]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄 올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 450 [M+1]⁺; 1.07 min (체류 시간).

(R)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)-2-(3-플루오로페놀스)벤조니트릴

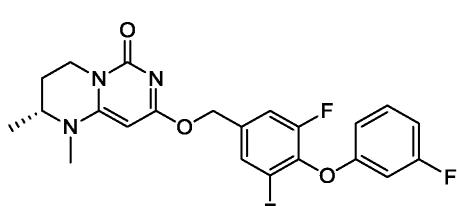


[1208]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(3-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 421 [M+1]⁺; 1.00 min (체류 시간).

(R)-8-((3,5-디플루오로-4-(3-플루오로페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-2(6H)-온

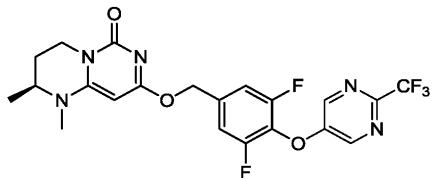


[1213]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-(3-플루오로페녹시)페닐)메탄을 및 (R)-8-클로로-1,2-디메티-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미디-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 432 [M+1]⁺; 1.05 min (체류 시간).

(S)-8-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미딘-[1,6-c]-페리미딘-6(2H)-온



[1218]

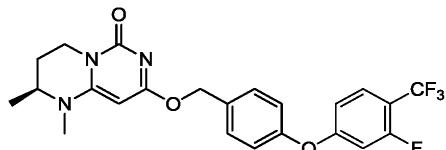
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 484 [M+1]⁺; 1.03 min (체류 시간).

[1220]

E105

(S)-8-((4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



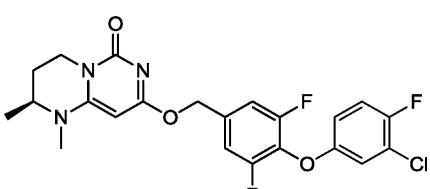
[1223]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 464 [M+1]⁺; 1.11 min (체류 시간).

E106

(S)-8-((4-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



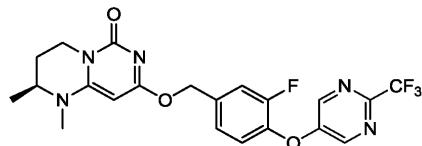
[1228]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 466 [M+1]⁺; 1.10 min (체류 시간).

E107

(S)-8-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1233]

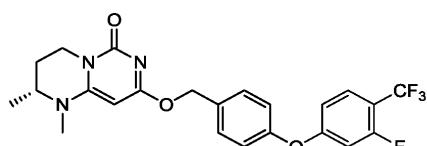
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 466 [M+1]⁺; 0.99 min (체류 시간).

[1235]

E108

(R)-8-((4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1238]

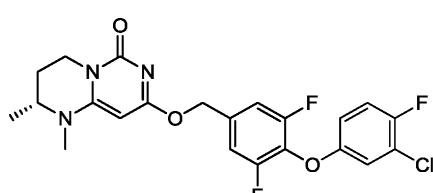
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1240]

LC-MS(ESI): m/z 464 [M+1]⁺; 1.11 min (체류 시간).

E109

(R)-8-((4-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1243]

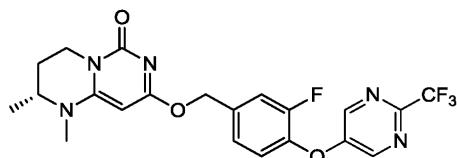
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1245]

LC-MS(ESI): m/z 466 [M+1]⁺; 1.10 min (체류 시간).

E110

(R)-8-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



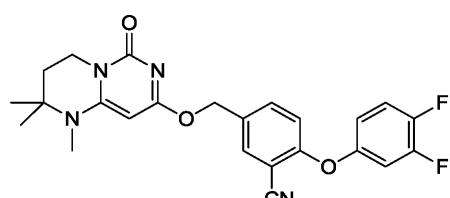
[1248]

[1249] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해
(3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1250] LC-MS(ESI): m/z 466 [M+1]⁺; 1.00 min (체류 시간).

[1251]

[1252] 2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(((1,2,2-트리메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥신)페팅)페온나트립



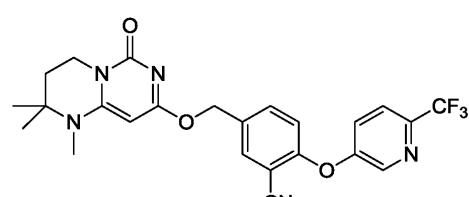
[1253]

[1254] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(3,4-디플루오로 폐녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 453 [M+1]⁺; 2.84 min (체류 시간).

[1256]

[1257] 2-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)-5-(((1,2,2-트리메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-페리미도[1,6-일페리미도-9-일]옥시)페릴)페리미트릴



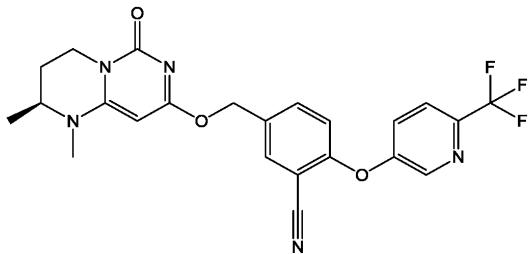
[1258]

[1259] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 5-(히드록실 메틸)-2-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)벤조니트릴 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1260] LC-MS(ESI): m/z 486 [M+1]⁺; 2.73 min (체류 시간).

[1261]

[1262] (S)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)-2-((6-(트리
플루오로메ти)페리디-3-일)옥신)벤조나트릭



[1263]

[1264]

효제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 5-(히드록시메틸)-2-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)벤조니트릴 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸- 3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

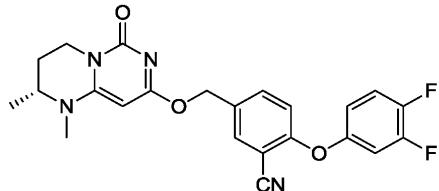
LC-MS(ESI): m/z 472 [M+1]⁺; 3.44 min (체류 시간).

[1265]

E114

[1267]

(R)-2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)벤조니트릴



[1268]

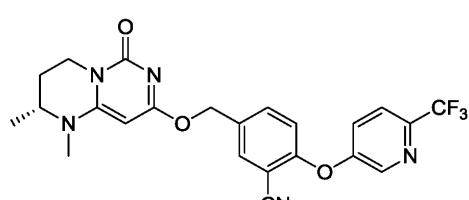
[1269]

효제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(3,4-디플루오로 페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 439 [M+1]⁺; 3.56 min (체류 시간).

[1271]

(R)-5-(((1,2-디 메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시) 메틸)-2-((6-(트리
프로필 오크메틸)페리미디-2-올)옥시)페리미트릴



[1273]

[1274]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 5-(히드록실 메틸)-2-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)벤조니트릴 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

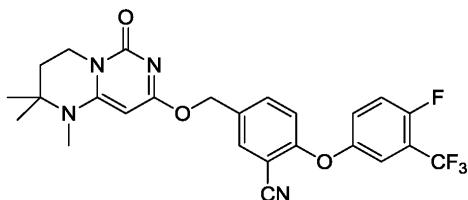
LC-MS(ESI): m/z 472 [M+1]⁺: 3.56 min (체류 시간).

[111]

210

[12/17]

2-[(4-클루보로-3-(트리클루보로메틸)페낙시)-5-(((1,2,2-트리메틸-6-黠코-2,3,4,6-네트라이트로-3H-파리미딘-11,6-a]파리미딘-8-일)옥시)메틸]벤조니트릴



[1278]

[1279]

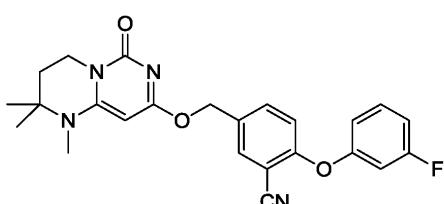
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

12801

[1281]

[1282]

2-(3-(플루오로페녹시))-5-(((1,2,2-트리메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥신)페티)페조나트립



[1283]

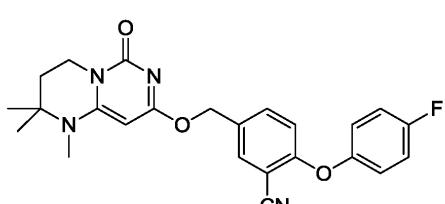
[1284]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(3-플루오로 폐녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

E12863

51.2.2.3

2-(4-플루오로페녹시)-5-(((1,2,2-트리메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)페리미도페녹시



[1288]

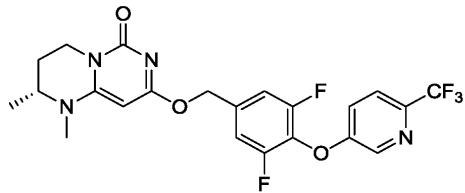
[1289]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(4-플루오로 폐녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

E12013

512

(R)-8-((3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파라핀디[1,6- α]파라핀디-6(2H)- α



[1293]

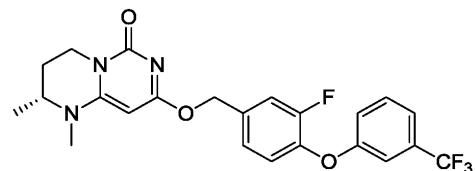
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 483 [M+1]⁺; 1.04 min (체류 시간).

[1295]

E120

(R)-8-((3-플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1296]

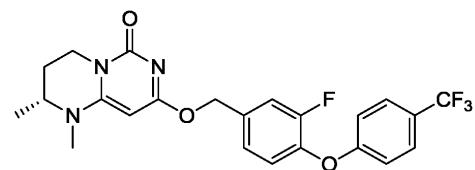
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 464 [M+1]⁺; 1.10 min (체류 시간).

[1299]

E121

(R)-8-((3-플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1300]

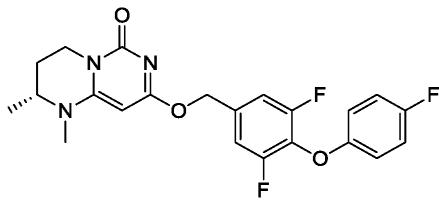
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 464 [M+1]⁺; 1.10 min (체류 시간).

[1305]

E122

(R)-8-((3,5-디플루오로-4-(4-플루오로페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



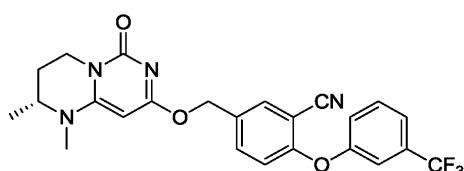
[1308]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-(4-플루오로페녹시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 432 [M+1]⁺; 1.06 min (체류 시간).

E123

(R)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴



[1313]

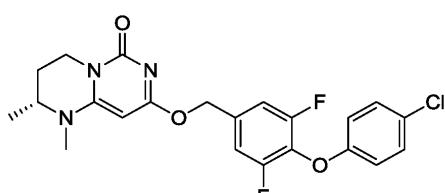
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 5-(히드록시메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1315]

LC-MS(ESI): m/z 471 [M+1]⁺; 1.09 min (체류 시간).

E124

(R)-8-((4-(4-클로로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[1318]

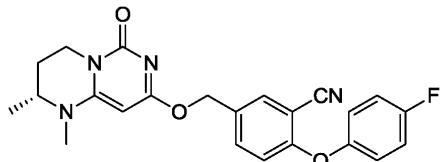
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(4-클로로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1320]

LC-MS(ESI): m/z 448 [M+1]⁺; 1.12 min (체류 시간).

E125

(R)-5-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)-2-(4-플루오로페녹시)벤조니트릴



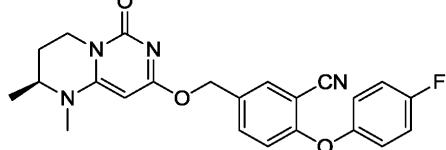
[1323]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(4-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1325]

1

(3) 5 (((1,2 데데일 0 측도 2,3,4,0 데드티아이로 III 퍼티티로 (1,0 a) 퍼티티 0 월) 측시) 데일) 2 (4 월우도
로페녹시) 벤조니트릴



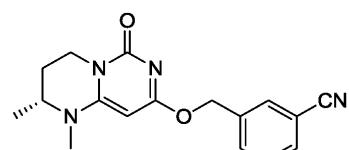
[1328]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 2-(4-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-피리미도[1,6-a]피리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 421 [M+1]⁺, 2.02 min (제류 시蹲).

[1331]

(R)-3-(((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미디-8-일)옥시)메틸)페조니트릴



[1333]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미디-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

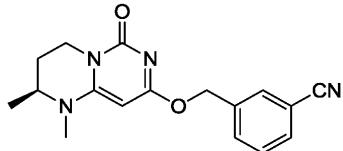
LC-MS(ESI): m/z 311 [M \pm] $^{\pm}$; 1.88 min (체류 시간).

1

B110

[1557]

(S)-3-((1,2-디메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-8-일)옥시)메틸)벤조니트릴



[1338]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1340]

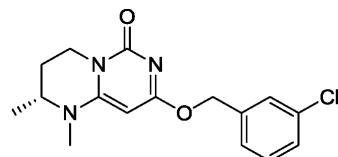
LC-MS(ESI): m/z 311 [M+1]⁺; 1.88 min (체류 시간).

[1341]

E129

[1342]

(R)-8-((3-클로로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디하드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1343]

[1344]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-클로로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디하드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1345]

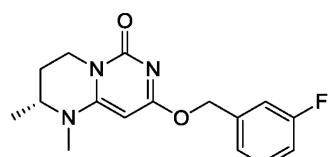
LC-MS(ESI): m/z 320 [M+1]⁺; 2.53 min (체류 시간).

[1346]

E130

[1347]

(R)-8-((3-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디하드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1348]

[1349]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디하드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1350]

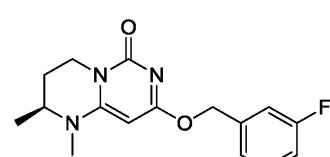
LC-MS(ESI): m/z 304 [M+1]⁺; 2.00 min (체류 시간).

[1351]

E131

[1352]

(S)-8-((3-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디하드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1353]

[1354]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디하드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1355]

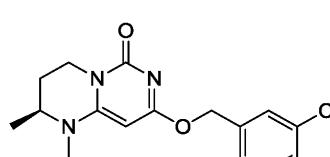
LC-MS(ESI): m/z 304 [M+1]⁺; 2.02 min (체류 시간).

[1356]

E132

[1357]

(S)-8-((3-클로로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디하드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1358]

[1359]

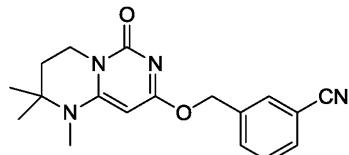
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-클로로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-

3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1360] LC-MS(ESI): m/z 320 [M+1]⁺; 2.53 min (체류 시간).

E133

3-(((1,2,2-트리메틸-6-옥소-2,3,4,6-테트라히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-8-일)옥시)메틸)벤조니트릴



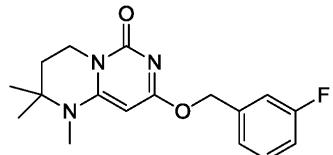
[1363]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 3-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1365] LC-MS(ESI): m/z 325 [M+1]⁺; 2.03 min (체류 시간).

E134

8-((3-플루오로벤질)옥시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



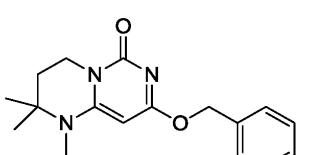
[1368]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1370] LC-MS(ESI): m/z 318 [M+1]⁺; 2.18 min (체류 시간).

E135

8-((4-플루오로벤질)옥시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



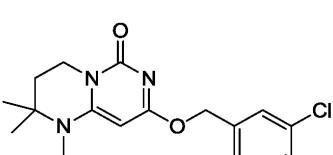
[1373]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-플루오로페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1375] LC-MS(ESI): m/z 318 [M+1]⁺; 2.17 min (체류 시간).

E136

8-((3-클로로벤질)옥시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



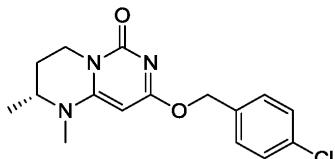
[1378]

[1379] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-클로로페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1380] LC-MS(ESI): m/z 334 [M+1]⁺; 2.37 min (체류 시간).

[1381] E137

[1382] (R)-8-((4-클로로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



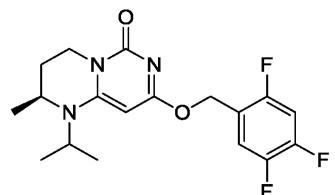
[1383]

[1384] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-클로로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1385] LC-MS(ESI): m/z 320 [M+1]⁺; 3.17 min (체류 시간).

[1386] E138

[1387] (S)-1-이소프로필-2-메틸-8-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



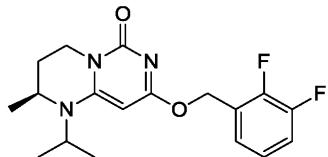
[1388]

[1389] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1-이소프로필-2-메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1390] LC-MS(ESI): m/z 368 [M+1]⁺; 1.41 min (체류 시간).

[1391] E139

[1392] (S)-8-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-1-이소프로필-2-메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1393]

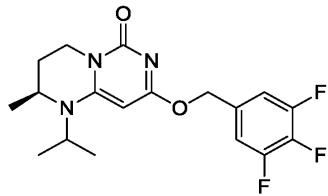
[1394] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (2,3-디플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1-이소프로필-2-메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1395] LC-MS(ESI): m/z 350 [M+1]⁺; 1.37 min (체류 시간).

[1396] E140

[1397] (S)-1-이소프로필-2-메틸-8-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-

6(2H)-온



[1398]

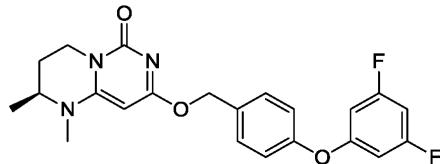
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1-이소프로필-2-메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 368 [M+1]⁺; 1.42 min (체류 시간).

[1400]

E141

(S)-8-((4-(3,5-디플루오로페녹시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1403]

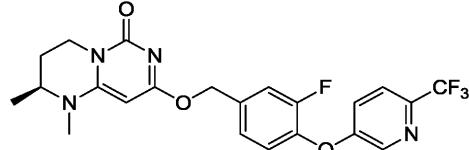
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3,5-디플루오로페녹시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 414 [M+1]⁺; 2.76 min (체류 시간).

[1405]

E142

(S)-8-((3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



[1408]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

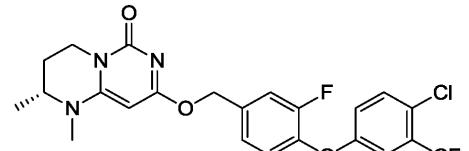
[1410]

LC-MS(ESI): m/z 465 [M+1]⁺; 2.46 min (체류 시간).

[1411]

E143

(R)-8-((4-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



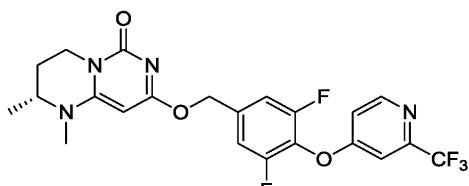
[1413]

[1414] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1415] LC-MS(ESI): m/z 498 [M+1]⁺; 2.85 min (체류 시간).

[1416] E144

[1417] (R)-8-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



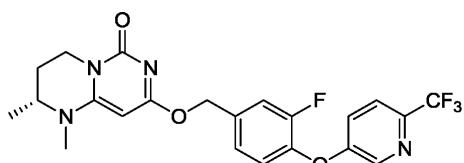
[1418]

[1419] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-(3,5-디플루오로페녹시)시클로헥실)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1420] LC-MS(ESI): m/z 483 [M+1]⁺; 4.14 min (체류 시간).

[1421] E145

[1422] (R)-8-((3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



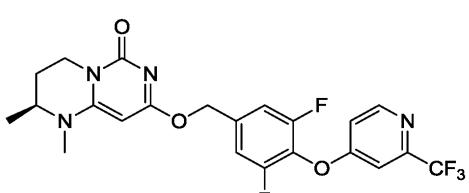
[1423]

[1424] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1425] LC-MS(ESI): m/z 465 [M+1]⁺; 2.43 min (체류 시간).

[1426] E146

[1427] (S)-8-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



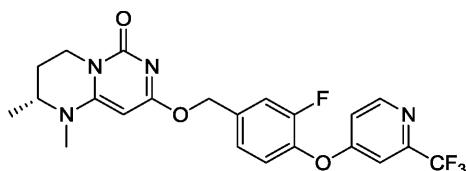
[1428]

[1429] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1430] LC-MS(ESI): m/z 483 [M+1]⁺; 2.89 min (체류 시간).

[1431] E147

[1432] (R)-8-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



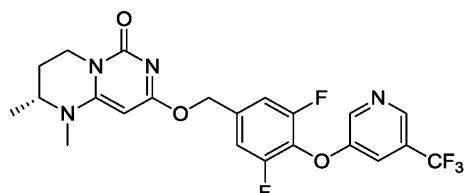
[1433]

[1434] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1435] LC-MS(ESI): m/z 465 [M+1]⁺; 2.80 min (체류 시간).

[1436] E148

[1437] (R)-8-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



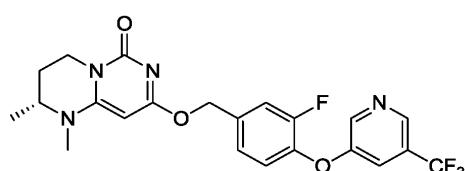
[1438]

[1439] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1440] LC-MS(ESI): m/z 483 [M+1]⁺; 2.89 min (체류 시간).

[1441] E149

[1442] (R)-8-((3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온



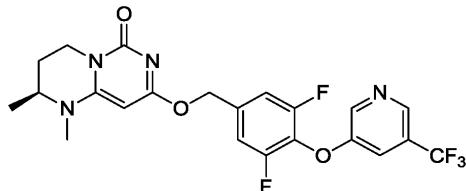
[1443]

[1444] 표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1445] LC-MS(ESI): m/z 465 [M+1]⁺; 2.60 min (체류 시간).

[1446] E150

[1447] (S)-8-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[1448]

[1449]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

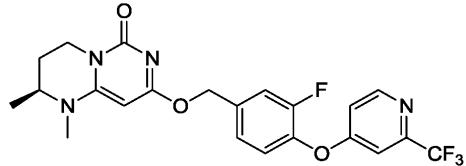
LC-MS(ESI): m/z 483 [M+1]⁺; 2.71 min (체류 시간).

[1450]

[1451] E151

[1452]

(S)-8-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[1453]

[1454]

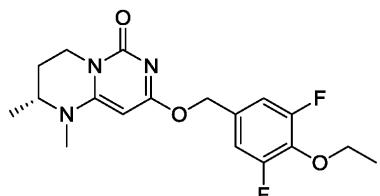
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 (S)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1455]

[1456] E152

[1457]

(R)-8-((4-에톡시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[1458]

[1459]

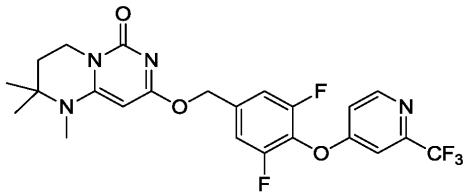
표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (4-에톡시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 (R)-8-클로로-1,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

[1460]

[1461] E153

[1462]

8-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-페리미도[1,6-a]페리미딘-6(2H)-온



[1463]

표제 화합물을 E1에 대해 기재된 바와 유사한 절차에 의해 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 8-클로로-1,2,2-트리메틸-3,4-디히드로-1H-파리미도[1,6-a]파리미딘-6(2H)-온으로부터 출발하여 제조하였다.

LC-MS(ESI): m/z 497 [M+1]⁺; 2.81 min (체류 시간).

[1465]

D. 생물학적 검정 및 데이터

본 발명의 화합물은 Lp-PLA₂ 억제제이며, Lp-PLA₂에 의해 매개되는 질환의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물의 생물학적 활성은 Lp-PLA₂ 억제제로서의 화합물의 활성을 결정하기 위한 임의의 적합한 검정, 뿐만 아니라 조직 및 생체내 모델을 사용하여 결정될 수 있다.

각각의 화합물에 대한 생물학적 활성 데이터는 적어도 하나의 실험 또는 다중 실험들의 평균 중 어느 하나로 보고되었다. 본원에 기재된 데이터가 실험을 수행하는 사람에 의해 이용되는 구체적인 조건 및 절차에 따라 적절한 변경을 가질 수 있음을 이해한다.

지단백질-연관 포스포리파제 A2 (Lp-PLA₂) 생화학적 검정

(1) 재조합 인간 Lp-PLA₂ 검정 (rhLp-PLA₂) (또한 "PED6" 검정으로도 지칭됨)

N-((6-(2,4-디니트로페닐)아미노)-헥사노일)-2-(4,4-디플루오로-5,7-디메틸-4-보라-3a,4a-디아자-s-인다센-3-펜타노일)-1-헥사테카노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 트리에틸암모늄 염 (PED6)은 상업적으로 입수 가능한 형광-표지된 인지질이며, 이는 인비트로젠(Invitrogen) 및 몰레큘라 프로브스(Molecular Probes)로부터 상업적으로 입수 가능하다. sn3 위치에는 켄칭 파라-니트로 페닐 (PNP) 기 및 sn2 위치에는 바디피(Bodipy) 플루오레세인 (FL) 기가 존재한다. Lp-PLA₂를 사용한 절단시에, 바디피 FL 기가 유리되고, 이어서 형광을 증가시킬 수 있다. 따라서, Lp-PLA₂의 억제제는 이 절단을 방지하며, 어떠한 형광 증가도 관찰되지 않는다.

PED6 검정은 비켄칭된 10 μL 검정으로서 실행하였다. 시험하려는 화합물을 함유하는 공급원 플레이트를 384-웰 마이크로플레이트 상에서 DMSO 내로 화합물을 1:3 (부피 기준) 연속 흐석함으로써 제조하였다. 이어서, 화합물 공급원 플레이트 상의 화합물 0.01 μL를 ECHO 액체 분배기를 사용하여 384웰 그라이너(Greiner) 784076 (흑색) 플레이트 내로 옮겼다. 재조합 인간 Lp-PLA₂ 효소 (50 mM HEPES, pH7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 4 nM (또는 110 pM) rhLp-PLA₂) 5 μL를 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 500 rpm에서 10초 동안 원심분리하였다. 30분 예비인큐베이션 후에, 기질 (50 mM HEPES, pH7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 4 μM (또는 5 μM) PED6 [5 mM DMSO 원액으로부터]) 5 μL를 384웰 그라이너 784076 (흑색) 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 500 rpm에서 10초 동안 원심분리하였다. 플레이트를 광으로부터 보호하기 위해 덮고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 뷰러스 마이크로플레이트 이미저 (ViewLux microplate imager) 또는 엔비젼(Envision) 분광형 광계를 사용하여 ex: 480 / em: 540에서 형광 강도에 대해 판독하였다. pIC50 데이터, 곡선 및 QC 분석은 엑셀에서 XL 피트 모듈을 사용하여 수행하였다.

본 발명의 실시예 E1-E153의 모든 화합물은 상기 기재된 재조합 인간 Lp-PLA₂ 검정에 따라 시험되었고, Lp-PLA₂에 대한 억제 활성을 증명하는 것으로 밝혀졌다. 각각의 화합물에 대한 pIC₅₀ 값은 적어도 하나의 실험 또는 다중 실험들의 평균 중 어느 하나로 보고되었다.

실시예 E1-E153의 화합물에 대한 재조합 인간 Lp-PLA₂ 검정에서의 pIC₅₀ 값은 적어도 7.0이었다.

실시예 E1-E3, E5-E8, E15, E17, E28, E35, E37, E46, E54, E56, E69, E71, E73, E75-E126, E133, E135,

E140-E151 및 E153에 대한 재조합 인간 Lp-PLA₂ 검정에서의 pIC₅₀ 값은 적어도 9.0이었다.

[1476] 예를 들어, 하기 실시예에 대한 재조합 인간 Lp-PLA₂ 검정에서의 pIC₅₀ 값은 다음과 같다:

실시예 번호	rhLp-PLA ₂ (PED6 검정) (pIC ₅₀)
E2	9.9
E4	8.5
E5	9.4
E8	9.4
E17	9.0
E23	7.9
E29	8.9
E46	9.9
E48	8.1
E51	7.3
E56	9.4
E62	8.4
E67	8.3
E82	9.9
E97	10.0
E107	9.4
E110	9.2
E144	10.6
E146	10.8

[1477]

[1478] (2) PLA2 VIIIB 검정

[1479] PLA2 VIIIB (신규한 세린 의존성 리파제, NSDL로서도 공지됨)는 인간 Lp-PLA₂와 40% 아미노산 동일성을 갖는 세린 히드롤라제이다. 서열 비교는 PLA VIIIB 활성 부위 촉매 세작용기 위치가 Lp-PLA₂의 그것과 유사함을 나타낸다. Lp-PLA₂와 유사하게, 이것은 산화적으로 변형된 인지질을 가수분해할 수 있고, 공지된 Lp-PLA₂ 기질을 사용하여 검정될 수 있다.

[1480] 포스포리파제에 의한 절단시에, PLA2 VIIIB는 형광 바디페 기를 유리시킨다. 재조합 인간 PLA2 VIIIB를 본 검정에서 포스포리파제 공급원으로서 사용하고, 화합물을 본 검정에서 그의 억제 정도를 시험하기 위해 스크리닝하였다. 검정은 PLA2 VIIIB 및 Lp-PLA₂ 사이의 시험 화합물의 선택성 정도를 결정하는데 사용된다.

[1481] PLA2 VIIIB 검정을 비켄칭된 10 μ L 검정으로서 적용하였다. 화합물을 함유하는 공급원 플레이트를 384-웰 마이크로플레이트 상에서 순수한 DMSO 내로 화합물을 1:3 (부피 기준) 연속 희석함으로써 제조하였다. 화합물 공급원 플레이트 상의 화합물 0.01 μ L를 ECHO 액체 분배기에 의해 384웰 그라이너 784076 (흑색) 플레이트 내로 옮겼다. 신규한 세린 의존성 리파제 (NSDL) 효소 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 5 nM NSDL) 5 μ L를 각 웰에 첨가하였다. 대안적으로, 일부 경우에서, 이 단계는 재조합 인간 PLA2 VIIIB (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 200 pM rhPLA₂ VIIIB) 10 μ L를 각 웰에 첨가함으로써 수행되었다. 플레이트를 500 rpm에서 10초 동안 원심분리하였다. 30분 예비인큐베이션 후에, 기질 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 5 μ M PED6 [5 mM DMSO 원액으로부터]) 5 μ L를 384웰 그라이너 784076 (흑색) 저부피 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 PED6 첨가 직후에 뷰러스 마이크로플레이트 판독기 또는 엔비전 분광형광계를 사용하여 ex: 480 / em: 540에서 판독을 시작하여 동역학적으

로 판독하였다. IC 50 데이터 (pIC50 데이터로 전환될 수 있음), 곡선 및 QC 분석을 엑셀에서 XL 피트 모듈을 사용하여 수행하였다.

[1482] 본 발명의 실시예 E1-E153의 화합물을 상기 기재된 바와 같은 PLA2 VIIIB 검정에서 시험하였다. 실시예 E39, E61-E64, E132 및 E137을 제외한 모든 시험된 화합물은 인간 재조합 Lp-PLA₂ 및 PLA2 VIIIB 사이에 100배 초과의 선택성을 가졌다.

[1483] (3) 지단백질-연관 포스포리파제 A2 (Lp-PLA₂) 인간 혈장 검정 (또한 "티오-PAF 검정"으로도 지칭됨)

[1484] 인간 혈장 검정은 PAF (포스파티딜콜린)의 티오에스테르 유사체를 사용하고, 여기서 가수분해는 유리 티울 기를 함유한 인지질을 형성한다. 티울의 양은 계속적으로 CPM (7-디에틸아미노-3-(4'-말레이미딜페닐)-4-메틸쿠마린)과 반응시킴으로써 정량화하고, 여기서 말레이미드는 티울의 마이클(Michael) 첨가 후에 형광을 증가시킨다. Lp-PLA₂ 억제제에 의한 특이적 억제에 의해 결정된 바와 같이, 본 검정은 인간 혈장에서 Lp-PLA₂의 활성을 검출할 수 있다.

[1485] 티오-PAF 검정을 켄칭된 15 μL 검정으로서 실행하였다. 화합물 공급원 플레이트를 384-웰 마이크로플레이트 상에 순수한 DMSO 내로 화합물을 1:3 (부피 기준) 연속 희석함으로써 제조하였다. 이어서, 화합물 공급원 플레이트 상의 화합물 0.01 μL를 ECHO 액체 분배기에 의해 384웰 그라이너 784076 (흑색) 저부피 플레이트 내로 옮겼다. 이전에 분취하여 동결시켜 둔 모은 인간 혈장 8 μL를 첨가하였다. 플레이트를 500 rpm에서 10초 동안 원심분리하였다. 30분 예비인큐베이션 후에, 50 mM HEPES, pH7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 2.5 mM 2-티오-PAF [에탄올 원액으로부터], 32 μM CPM [DMSO 원액으로부터] 및 3.2 mM NEM (N-에틸말레이미드) [DMSO 중에 매일 신선하게 제조됨]을 포함하는 기질 용액 2 μL를 BRAVO 액체 취급 스테이션에 의해 384웰 그라이너 784076 (흑색) 저부피 플레이트에 첨가하였다. 2분 후, 반응물을 5% 수성 트리플루오로아세트산 (TFA) 5 μL로 켄칭하였다. 플레이트를 광으로부터 보호하기 위해 덮고, 실온에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 엔비전 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 ex: 380 / em: 485에서 판독하였다. pIC50 데이터, 곡선 및 QC 분석을 엑셀에서 XL 피트 모듈을 사용하여 수행하였다.

[1486] 본 발명의 실시예 E1-E153의 화합물을 상기 기재된 바와 같이 티오-PAF 검정에서 시험하였다.

[1487] 실시예 E1-E153에 대한 티오-PAF 검정에서의 pIC₅₀ 값은 적어도 5.0였다.

[1488] 실시예 E1-E4, E6-E10, E12, E15-E20, E27-E29, E35-E37, E40, E42, E45, E46, E49, E50, E52-E56, E58, E59, E61-E64, E66, E71-E80, E84-E99, E101-E128, E130, E133-E135, E139, E140, E142-E151 및 E153을 위한 티오-PAF 검정에서의 pIC₅₀ 값은 적어도 7.0이었다.

[1489] 실시예 E45, E46, E56, E58, E61-E64, E66, E77, E84, E85, E87, E89-E93, E97-E99, E101, E102, E109, E111, E112, E114-E116, E123, E133, E135, E142-E151 및 E153에 대한 티오-PAF 검정에서의 pIC₅₀ 값은 적어도 8.0이었다.

E. 사용 방법

[1491] 본 발명의 화합물은 Lp-PLA₂의 억제제이다. 따라서, 이들 화합물은 Lp-PLA₂의 활성과 연관된 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체를 치료 유효량의 Lp-PLA₂ 억제제로 치료하는 것을 포함하는, Lp-PLA₂의 활성과 연관된 질환의 요법, 예를 들어 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 Lp-PLA₂의 활성과 연관된 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 통상의 기술자에 의해 인지될 것과 같이, 특정한 질환 또는 그의 치료는 본원에 기재된 메카니즘 중 하나 이상을 비롯한, Lp-PLA₂ 활성과 연관된 하나 이상의 기저 메카니즘을 포함할 수 있다.

[1492] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 Lp-PLA₂의 억제제는 하기 공개 특허 출원에 개시된 임의의 질환을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다: W096/13484, W096/19451, W097/02242, W097/12963, W097/21675, W097/21676, WO 97/41098, W097/41099, W099/24420, W000/10980, W000/66566, W000/66567, W000/68208, W001/60805, W002/30904, W002/30911, W003/015786, W003/016287, W003/041712, W003/042179, W003/042206, W003/042218, W003/086400, W003/87088, W008/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, W008/048866, W005/003118 CA 2530816A1), W006/063811, W006/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US 2008/0279846 A1,

US 2010/0239565 A1 및 US 2008/0280829 A1.

[1493] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 내피 기능장애를 포함하는 임의의 질환, 예를 들어, 아테롬성동맥경화증 (예를 들어, 말초 혈관 아테롬성동맥경화증 및 뇌혈관 아테롬성동맥경화증), 당뇨병, 고혈압, 협심증, 및 허혈 후 재판류를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[1494] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 효소 활성과 함께 지질 산화를 포함하는 임의의 질환, 예를 들어, 아테롬성동맥경화증 및 당뇨병과 같은 상태 이외에도 다른 상태, 예컨대 류마티스 관절염, 출중, 뇌의 염증성 상태, 예컨대 알츠하이머병, 다양한 신경정신과적 장애, 예컨대 정신분열증, 심근경색, 허혈, 재판류 손상, 폐혈증, 및 급성 및 만성 염증을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[1495] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 관상동맥 심장 질환을 갖는 환자에서 심혈관 사건 (예컨대 심장 발작, 심근경색 또는 출중)를 갖는 기회를 낮추는데 사용될 수 있다.

[1496] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 활성화된 단핵구, 대식세포 또는 램프구 (모든 이를 세포 유형이 Lp-PLA₂를 발현함에 따라)와 관련된 질환, 예컨대 활성화된 대식세포, 예컨대 산화성 스트레스를 생성하는, M1, 수지상 및/또는 다른 대식세포와 관련된 질환을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 예시적인 질환은 건선, 류마티스 관절염, 상처 치유, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 간 경변증, 아토피성 피부염, 폐기종, 만성 췌장염, 만성 위염, 대동맥류, 아테롬성동맥경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 및 자가면역 질환, 예컨대 루푸스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1497] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 아테롬성동맥경화증에 의해 유발되는 급성 관상동맥 사건의 1차 또는 2차 예방; 재협착 예방에서의 보조 요법; 또는 당뇨병성 또는 고혈압성 신기능부전 진행의 지연에 사용될 수 있다. 예방은 이러한 상태를 앓을 위험이 있는 대상체를 치료하는 것을 포함한다.

[1498] 특정 실시양태에서, 본 발명은 비정상적 혈액 뇌 장벽 (BBB) 기능, 염증 및/또는 소교세포 활성화와 연관된 신경계 질환을 이의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 비정상적 혈액 뇌 장벽 (BBB) 기능, 염증 및/또는 소교세포 활성화와 연관된 신경계 질환을 이의 치료를 필요로 하는 대상체에서 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 비정상적 BBB는 투과성 BBB이다. 또한 추가 실시양태에서, 질환은 신경변성 질환이다. 이러한 신경변성 질환은, 예를 들어 혈관성 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅تون병이지만, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 혈액 뇌 장벽 (BBB) 누출을 앓는 대상체와 연관된 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 혈액 뇌 장벽 (BBB) 누출을 앓는 대상체와 연관된 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 예시적인 질환은 뇌 출혈, 뇌 아밀로이드 혈관병증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 신경변성 질환은 알츠하이머병이다. 특정 실시양태에서, 신경변성 질환은 혈관성 치매이다. 한 실시양태에서, 신경변성 질환은 다발성 경화증 (MS)이다.

[1499] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신경변성 질환을 대상체에서 치료하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신경변성 질환을 대상체에서 예방하는데 사용될 수 있다. 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을, 예를 들어 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물로서 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신경변성 질환을 대상체에서 치료하는데 사용될 수 있다. 예시적인 신경변성 질환은 알츠하이머병, 혈관성 치매, 파킨슨병 및 헌팅تون병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 신경변성 질환은 비정상적 혈액 뇌 장벽과 연관된다. 한 실시양태에서, Lp-PLA₂의 활성을 억제하는 작용제를 투여받는 대상체는 인간이다.

[1500] 한 실시양태에서, 본 발명은 혈관성 치매를 앓거나 또는 앓을 위험이 있는 대상체를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 본 발명의 화합물을, 예를 들어, 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물로서 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 혈관성 치매를 앓거나 또는 앓을 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 혈관성 치매는 알츠하이머병과 연관된다.

[1501] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대상체의 뇌에서 "A β "로도 지칭되는 베타 아밀로이드의 축적을 감소시키는 방법을 제공한다. 방법은 상기 감소를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 베타 아밀로이드는 A β -42이다.

[1502] 특정 실시양태에서, 대상체가 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여받는 경우에, 방법은 대상체가 치료받고

있거나 또는 동반이환일 수 있는 신경변성 질환을 치료하는데 유용할 수 있는 또 다른 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 경증 알츠하이머병을 갖는 환자에서 인지 및 기능 저하의 진행을 저속화 또는 지연시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 화합물은 알츠하이머병을 갖는 환자에게 대증 치료를 제공하는데 사용되는 작용제에 대한 부가물로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 신경변성 질환이 알츠하이머병이거나 또는 이와 유사한 것인 경우에, 대상체는 알츠하이머병을 표적으로 하는 다른 작용제, 예컨대 아리셉트(ARICEPT)® 또는 도네페질, 코그넥스(COGNEX)® 또는 타크린, 엑셀론(EXELON)® 또는 리巴斯티그민, 레미닐(REMINYL)® 또는 갈란타민, 향-아밀로이드 백신, A베타-저하 요법, 정신 운동 또는 자극으로 치료될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 6개월 또는 그 이상 동안 알츠하이머병에 대한 대증 치료를 제공하는데 사용되는 작용제 (예를 들어, 아리셉트® 또는 메만틴)를 투여받은 적이 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 경도 또는 중등도 알츠하이머병 및/또는 뇌혈관 질환 (CVD)을 갖는 환자에서 인지 또는 기능 저하의 진행을 저속화 또는 지연시키는 방법을 제공한다.

[1503] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대사성 골 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 대사성 골 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대사성 골 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 대사성 골 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 예시적인 대사성 골 질환은 골다공증 및 골감소 관련 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 골 질량 및 밀도의 손실과 연관된 질환을 포함한다. 예시적인 골다공증 및 골감소 관련 질환은 골수 이상, 이상지혈증, 과제트병, 제II형 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 부갑상선기능 항진증 및 관련 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 인간이다.

[1504] 본원에 기재된 골다공증 및/또는 골감소 질환의 예방 방법은 Lp-PLA₂ 발현의 억제 및/또는 Lp-PLA₂ 단백질 활성의 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 본 발명의 일부 실시양태는 효소 활성을 차단함으로써 Lp-PLA₂를 억제하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, Lp-PLA₂ RNA 발현의 감소 및/또는 하향조절에 의해 Lp-PLA₂를 억제하는 방법이 제공된다. 추가 실시양태에서, 골 질량 손실 및/또는 골 밀도 손실의 예방 및/또는 감소는 대사성 골 질환, 예컨대 골다공증 및/또는 골감소 질환과 연관된 증상을 예방 또는 감소시킨다.

[1505] 특정 실시양태에서, 방법은 대사성 골 질환의 치료에 사용되는 추가의 치료제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, 대사성 골 질환이 골다공증인 경우에, 추가의 치료제, 예컨대 비스포스페이트 (예를 들어, 알렌드로네이트, 이반드로네이트, 리세드로네이트, 칼시토닌, 랄록시펜), 선택적 에스트로겐 조절제 (SERM), 에스트로겐 요법, 호르몬 대체 요법 (ET/HRT) 및 테리파라티드가 사용될 수 있다.

[1506] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 안구 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 안구 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명에서 적용가능한 안구 질환은 내부 혈액-망막 장벽 (iBRB)의 파괴와 연관될 수 있다. 예시적인 안구 질환은 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 후방 포도막염, 망막 정맥 폐쇄 등을 포함하는 당뇨병성 안구에 관한 것이다. 또한, 한 실시양태에서, 본 발명은 Lp-PLA₂를 억제하는 본 발명의 화합물을 투여함으로써 안구 질환을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 예시적인 안구 질환은 중심 망막 정맥 폐쇄, 분지 망막 정맥 폐쇄, 어바인-가스 증후군 (백내장후 및 수술후), 색소성 망막염, 주변부 포도막염, 산탄 망막막락병증, 망막전막, 맥락막 종양, 낭성 황반 부종, 중심와부근 모세혈관화장증, 견인성 황반병증, 유리체황반 견인 증후군, 망막 박리, 시신경망막염, 특발성 황반 부종 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 안구 질환을 치료하기 위해 Lp-PLA₂ 억제제를 사용하는 보다 상세사항은 WO2012/080497에 제공되며, 이는 본원에 참고로 포함된다.

[1507] 또한, 본 발명의 일부 실시양태는 대상체에서 당뇨병성 황반 부종을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 당뇨병성 황반 부종을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 방법은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[1508] 특정 실시양태에서, 본 발명은 황반 부종을 앓거나 또는 앓을 위험이 있는 대상체를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 황반 부종을 앓거나 또는 앓을 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 황반 부종은 당뇨병성 안구 질환, 예를 들어, 당뇨병성 황반 부종 또는 당뇨병성 망막병증과 연관

된 것이다. 또한 추가 실시양태에서, 황반 부종은 후방 포도막염과 연관된 것이다.

[1509] 특정 실시양태에서, 본 발명은 녹내장 또는 황반 변성을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 녹내장 또는 황반 변성을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[1510] 한 실시양태에서, 본 발명은 내부 혈액-망막 장벽의 파괴와 연관된 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 내부 혈액-망막 장벽의 파괴와 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[1511] 한 실시양태에서, 전신 염증성 질환, 예컨대, 소아 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 가와사키병, 다발성 경화증, 사르코이드증, 다발동맥염, 건선성 관절염, 반응성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 보그트-코야나기-하라다증후군, 라임병, 베체트병, 강직성 척추염, 만성 육아종성 질환, 골부착부염은 망막에 영향을 미치는 후방 포도막염의 기저 원인일 수 있고, 황반 부종을 유발할 수 있다. 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 후방 포도막염 또는 임의의 이러한 전신 염증성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 후방 포도막염 또는 임의의 이러한 전신 염증성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이다.

[1512] Lp-PLA₂ 억제제가 M1/M2 대식세포 분극과 연관된 질환에 대해 유익한 효과를 가질 수 있는 것으로 여겨진다. 이러한 믿음은 하기 연구를 기반으로 한다. 연구는 M1/M2 대식세포 분극과 다양한 질환 사이의 관계를 연구하기 위해 GSK에 의해 수행되었다. M1 및 M2 표현형을 구별하는, 문헌 [Martinez FO et al.]에 기재된 94개의 인간 마커를 GSK 구독 진로직(GeneLogic) 데이터베이스에 대해 사용하였다. (문헌 [Martinez FO et al. (2006) J Immunol 177, 7303-7311] 참조). 문헌 [Lamb J et al.]에 기재된 커넥티비티 맵(Connectivity Map) 방법을 사용하여, M1-선호 또는 M2-선호 대식세포 집단과 일치하는 발현 특징을 갖는 각 질환 상태에서의 샘플 분획을 확인하였다. (문헌 [Lamb J et al. (2006) Science 313, 1929-1935] (PMID 17008526)). 연구는 간 경변증, 피부 건선, 아토피성 피부염, 폐기종, 만성 췌장염, 만성 위염, 대동맥류가 M1/M2 불균형을 가짐을 나타내었다.

[1513] 추가의 연구는 M1/M2 불균형을 조정하는 것에 대한 Lp-PLA₂ 억제제의 영향을 연구하기 위해 수행하였다. 이 연구에서, 래트를 미엘린 염기성 단백질 (MBP) 항원을 사용한 면역화에 의해 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)을 발생시키도록 유도하고, 공지된 Lp-PLA₂ 억제제: 5-((9-메톡시-4-옥소-6,7-디히드로-4H-파리미도[6,1-a]이소퀴놀린-2-일)옥시)-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴로 치료하였다 (PCT 출원 번호 PCT/CN2011/001597 참조). 이 예방적 치료 모델에서, 화합물은 제0일 (면역화의 날)에 투여하여 제22일까지 계속 투여하였다. 연구는 25일 동안 지속하였다. 후속적으로, 래트를 EAE 증상에 대해 모니터링하였다. 래트를 MBP를 사용하여 면역화시켜 EAE를 발생시키고, 증상을 매일 모니터링하였다. 혈장 Lp-PLA₂ 활성, OxDL 및 LysoPC 농도를 EAE 과정에 걸쳐 다양한 시점에 측정하였다. 결과는 모델에서 임상적 EAE 질환이 진행되었을 때 혈장 Lp-PLA₂ 활성, OxDL 및 LysoPC 농도가 증가하였음을 보여주었으며, 이는 그들이 병리상태 발생에서 역할을 수행했음을 나타내었다. Lp-PLA₂ 억제제 처리는 래트 EAE 혈장에서의 감소된 Lp-PLA₂ 활성 및 LysoPC 수준과 연관된 임상적 질환의 감소로 이어졌다. 따라서, Lp-PLA₂ 활성의 억제는 래트 EAE 모델에서의 질환 개선에 유익하다.

[1514] 대조군 및 화합물 처리된 EAE 래트에서의 염증유발 (M1) 및 항염증 (M2) 마커의 생체외 분석. 비장 대식세포를 MBP-면역화 제13일 후에 수확하고, 실시간 PCR에 의해 다양한 마커의 발현에 대해 검정하였다. CNS 침윤 세포를 수확하고, 대식세포를 실시간 PCR에 의해 M1 및 M2 마커의 발현에 대해 분석하였다. 화합물로의 처리는 M1 마커의 감소 및 M2 마커의 증가를 유발하였으며, 이는 잠재적으로 항염증 및 조직 복구의 가능성을 나타내었다.

[1515] 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 대식세포 분극, 예를 들어 M1/M2 대식세포 분극과 연관된 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대식세포 분극, 예를 들어 M1/M2 대식세포 분극과 연관된 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 대식세포 분극과 연관된 예시적인 질환은 간 경변증, 피부 건선, 아토피성 피부염, 폐기종, 만성 췌장염, 만성 위염, 대동맥류, 아테롬성동맥경화증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 및 대식세포 분극과 연관된 다른 자가면역 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1516] Lp-PLA₂ 활성과 연관된 질환의 치료 및 또는 예방은 본 발명의 화합물을 단독요법으로서, 또는 이중 또는 다중

조합 요법으로 사용하여 탈성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 항고지혈증제, 항아테롬성동맥경화제, 항당뇨병제, 항협심증제, 항염증제 또는 항고혈압제, 또는 지단백질 (a) (Lp(a)) 강하제와 조합하여 본원에 기재된 질환을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 상기의 예는 콜레스테롤 합성 억제제, 예컨대 스타틴, 항산화제, 예컨대 프로부콜, 인슐린 감작제, 칼슘 채널 길항제, 및 항염증 약물, 예컨대 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. Lp(a) 강하제의 예는 WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 및 WO 98/28312에 기재된 아미노포스포네이트를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 스타틴과 함께 사용될 수 있다. 스타틴은 널리 공지된 부류의 콜레스테롤 강하제이고, 아토르바스타틴, 심바르스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴 및 로수바스타틴을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항당뇨병제 또는 인슐린 감작제와 함께 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PPAR 감마 활성화제, 예를 들어 GI262570 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)) 및 글리타존 부류의 화합물, 예컨대 로시글리타존, 트로글리타존 및 피오글리타존과 함께 사용될 수 있다. 이러한 작용제는 치료 유효량으로, 예를 들어, 관련 분야에 공지된 바와 같이, 또는 투여되는 양이 치료상 유효한 것으로 제공되도록 관련 분야에 공지된 것보다 더 적거나 또는 더 많은 양으로 투여될 수 있다.

[1517] 조합 요법은 개별 투여 형태로 또는 단일 투여 형태로 함께 치료제의 투여를 포함한다. 조합 요법은 실질적으로 동시 또는 실질적으로 개별 투여일 수 있는 치료제의 동시 투여 또는 개별 투여를 포함할 수 있다. 전형적으로, 조합 요법은 각각의 작용제의 치료 유효량이 적어도 중복된 기간에서 대상체의 신체에 존재하도록 각각의 작용제의 투여를 포함할 것이다.

[1518] 본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 방법을 수행하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기재된 치료 또는 예방 방법을 수행하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 본 발명의 추가 측면은 요법에서 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

F. 조성물

[1520] 본 발명의 화합물은 대상체에게 투여 전에 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 그의 용매화물을 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법이 또한 제공된다.

[1521] 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 이러한 단위는 치료하려는 상태, 투여 경로, 및 대상체의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어 0.1 mg, 0.5 mg, 또는 1 mg 내지 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg 또는 1g의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있거나, 또는 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 다른 실시양태에서, 단위 투여 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 1일 용량 또는 하위-용량, 또는 그의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 것이다. 또한, 이러한 제약 조성물은 통상의 기술자에게 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1522] 본 발명의 화합물의 치료 유효량은 다수의 인자, 예컨대 예를 들어 의도된 수용자의 연령 및 체중, 치료를 요구하는 정확한 상태 및 그의 중증도, 제제의 성질 및 투여 경로에 따라 좌우될 것이고, 궁극적으로 약물을 처방하는 참석자의 판단에 따를 것이다. 그러나, 본원에 기재된 질환의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 치료 유효량은 일반적으로 1일에 0.1 내지 100 mg/kg (수용자의 체중)의 범위 및 보다 일반적으로 1일당 1 내지 10 mg/kg (체중)의 범위일 수 있다. 따라서, 예를 들어, 70kg 성체 포유동물에 대해, 1일당 실제량은 보통 70 내지 700 mg일 것이고, 이 양은 1일당 단일 용량으로 또는 1일당 다수의 하위용량, 예컨대 1일당 2, 3, 4, 5 또는 6회 용량으로 제공될 수 있다. 또는 투여는 간헐적으로, 예컨대 격일에 1회, 일주일에 1회 또는 한달에 1회로 이루어질 수 있다. 유사한 투여량이 상기 언급된 다른 상태의 치료에 적절할 것으로 예상된다.

[1523] 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 1종 이상의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본 발명의 1종 초과의 화합물을 함유할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본 발명의 2종 이상의 화합물을 함유할 수 있다. 또한, 제약 조성물은 임의로 하나 이상의 추가의 제약 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[1524] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 제약 조성물에 형태 또는 점조도를 부여하는데 관련된 제약상 허용

되는 물질, 조성물 또는 비허를을 의미한다. 각각의 부형제는, 대상체에게 투여되는 경우에 본 발명의 화합물의 효능을 실질적으로 감소시킬 수 있는 상호작용 및 제약상 허용되지 않는 제약 조성물을 유발할 수 있는 상호작용이 일어나지 않도록, 혼합되었을 때 제약 조성물의 다른 성분과 상용성일 수 있다.

[1525] 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제 또는 부형제들은 바람직한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여하기에 적합한 투여 형태로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 투여 형태는 (1) 경구 투여 (협측 또는 설하 포함)에 적합한 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 트로키, 분말, 시럽, 엘릭시르, 혼탁액, 용액, 에멀젼, 사제 및 카제; (2) 비경구 투여 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함)에 적합한 형태, 예컨대 멸균 용액, 혼탁액 및 재구성용 분말; (3) 경피 투여에 적합한 형태, 예컨대 경피 페치; (4) 직장 투여에 적합한 형태, 예컨대 좌제; (5) 코 흡입에 적합한 형태, 예컨대 건조 분말, 에어로졸, 혼탁액 및 용액; 및 (6) 국소 투여 (협측, 설하 또는 경피 포함)에 적합한 형태, 예컨대 크림, 연고, 로션, 용액, 페이스트, 스프레이, 폼 및 젤을 포함한다. 이러한 조성물은 제약 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 화학식 I의 화합물을 담체(들) 또는 부형제(들)와 혼합시킴으로써 제조될 수 있다.

[1526] 경구 투여에 적합화된 제약 조성물은 이산 단위, 예컨대 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액; 식용 폼 또는 휩; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공될 수 있다.

[1527] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 선택된 특정한 투여 형태에 따라 달라질 수 있다. 또한, 적합한 제약상 허용되는 부형제는 이들이 조성물 중에 제공할 수 있는 특정한 기능을 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정의 제약상 허용되는 부형제는 균일한 투여 형태의 생성을 용이하게 하는 능력에 대해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 안정한 투여 형태의 생성을 용이하게 하는 능력에 대해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 대상체에게 투여되는 경우에 본 발명의 화합물 또는 화합물들의, 한 기관 또는 신체 일부로 부터 또 다른 기관 또는 신체 일부로의 운반 또는 수송을 용이하게 하는 능력을 위해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자 순응도를 증진시키는 능력을 위해 선택될 수 있다.

[1528] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제를 포함한다: 희석제, 충전제, 결합제, 봉해제, 윤활제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 습윤제, 용매, 공용매, 혼탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 향미 차폐제, 착색제, 케이킹방지제, 함습제, 퀼레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제 및 완충제. 통상의 기술자는 특정의 제약상 허용되는 부형제가 하나 초과의 기능을 제공할 수 있으며, 제제에 얼마나 많은 부형제가 존재하는지 및 제제에 어떠한 다른 성분이 존재하는지에 따라 대안적 기능을 제공할 수 있음을 인지할 것이다.

[1529] 통상의 기술자는 본 발명에서의 사용을 위해 적절한 양으로 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택할 수 있는 관련 기술분야의 지식 및 기술을 보유하고 있다. 또한, 제약상 허용되는 부형제를 기재하고, 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택하는데 유용할 수 있는, 통상의 기술자에게 이용가능한 다수의 자료가 존재한다. 그 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), 및 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)]을 포함한다.

[1530] 본 발명의 제약 조성물은 통상의 기술자에게 공지된 기술 및 방법을 사용하여 제조된다. 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법 중 일부는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)]에 기재되어 있다.

[1531] 한 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 희석제 또는 충전제를 포함하는, 고체 경구 투여 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐에 관한 것이다. 적합한 희석제 및 충전제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분 (예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비겔라틴화 전분), 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스), 황산칼슘 및 이염기성 인산칼슘을 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 결합제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 결합제는 전분 (예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비겔라틴화 전분), 젤라틴, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 트라가칸트, 구아 검, 포비돈 및 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스)를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 봉해제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 봉해제는 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스, 알긴산 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 윤활제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 윤활제는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및 활석을 포함한다.

[1532]

특정 실시양태에서, 본 발명은 0.01 내지 1000 mg의 본원에 기재된 화학식 I의 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 0.01 내지 5 g의 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[1533]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 신경변성 질환의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.