

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0054313 (43) 공개일자 2014년05월08일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/5355 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)	(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35	
(21) 출원번호 10-2014-7007405	(72) 발명자 뤼윈트, 라이너 마르틴 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클리베 크 노파르티스 파마 아게	
(22) 출원일자(국제) 2012년08월23일 심사청구일자 2014년03월20일	마하우어, 라이너 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클리베 크 노파르티스 파마 아게 (뒷면에 계속)	
(85) 번역문제출일자 2014년03월20일	(74) 대리인 위혜숙, 양영준	
(86) 국제출원번호 PCT/IB2012/054269		
(87) 국제공개번호 WO 2013/027188 국제공개일자 2013년02월28일		
(30) 우선권주장 61/527,172 2011년08월25일 미국(US) 61/665,395 2012년06월28일 미국(US)		

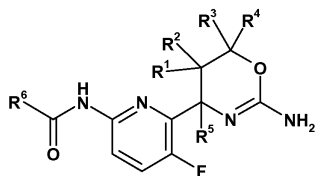
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 2-아미노-4-(피리딘-2-일)-5,6-디히드로-4H-1,3-옥사진 유도체 및 BACE-1 및/또는 BACE-2 억제제로서의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규 옥사진 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염, 그의 제약 조성물, 그의 조합물, 및 특히 BACE-1 또는 BACE-2의 억제를 통한 알츠하이머병 또는 당뇨병의 치료를 위한 의약으로서의 그의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서, 모든 가변기는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

튀거, 하인리히

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클리베
크 노파르티스 파마 아게

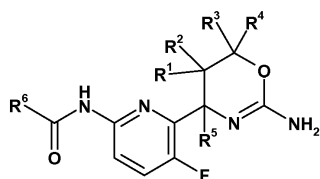
빈스트라, 심 자코프

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클리베
크 노파르티스 파마 아게

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 시클로프로필이거나; 또는 R^1 및 R^4 는 수소이고, R^2 및 R^3 은 함께 $-CH_2-O-CH_2-$ 이고;

R^5 는 C_{1-3} 알킬, 할로젠- C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬이고;

R^6 은 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알킬닐, 히드록시- C_{1-4} 알킬, 히드록시- C_{2-4} 알케닐 및 히드록시- C_{2-4} 알킬닐로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 둘 다 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3 및 R^4 가 둘 다 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 상기 페닐 또는 헤테로아릴이 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딘-2-일 기이고, 여기서 치환기 중 1개가 아미드 링커에 대해 피리딘-2-일 기의 파라 위치에 위치하고, 치환기 중 1개가 오르토 위치에 위치하고, 여기서 치환기가 독립적으로 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 트

리플루오로메톡시로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,6,6-트리메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[(R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일]-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드};

3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[(R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일]-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드};

3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-트리플루오로메틸-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3,5-디클로로-피리딘-2-카르복실산
[6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-(3-플루오로-프로폭시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

5-메톡시-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-플루오로메톡시-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-(2-메톡시-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-(3-히드록시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-플루오로-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-클로로-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-클로로-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-

5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-클로로-5-(3-메톡시-프로프-1-이닐)피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-디플루오로메틸-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-(2-클로로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-클로로-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-(2-플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-클로로-5-플루오로메톡시-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-클로로-5-에톡시-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-(펜타-듀테로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

4-클로로-1-디플루오로메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-클로로-5-(3-히드록시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-5-디플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-아미노-6-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

3-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드; 및

3-아미노-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드

로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-

5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드인 화합물.

청구항 10

활성 제약 성분으로서의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 알츠하이머병 또는 경도 인지 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 인슐린 저항성, 글루코스 불내성, 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압 또는 당뇨병성 합병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

동시 또는 순차적 투여를 위한, 치료 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제2 약물 물질을 포함하는 조합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규 옥사진 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염, 그의 제약 조성물, 그의 제약 조합물, 및 특히 BACE-1의 억제제를 통한 신경변성의 치료 또는 BACE-2의 억제제를 통한 당뇨병의 치료를 위한 의약으로서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 알츠하이머병은 파괴적인 신경변성 장애이다. 그의 산발성 형태는 고령 인구 (>75세 연령에서 발병률이 급격히 증가함)에 영향을 미치며, 추가로 40대 또는 50대에 질환이 발병하는 다양한 가족성 형태가 존재한다. 병리학적으로, 이는 환자 뇌 내에서 세포의 노인성 플라크 및 세포내 신경원섬유 엉킴의 존재를 특징으로 한다. 노인성 플라크의 코어 구성성분은 소형 4 kDa 아밀로이드 펩티드이다. 이는 큰 막형단 단백질인 아밀로이드 전구체 단백질 (APP)의 단백질분해 처리에 의해 생성된다. 베타-세크레타제 (BACE-1)에 의한 APP의 절단은 가용성 APP-베타 단편을 방출하고, 반면에 99개-아미노산 길이의 C-말단은 막에 테더링된 채 남아있다. 상기 C-말단 단편은 후속적으로 감마-세크레타제 (막 다중-효소 복합체)에 의해 단백질분해 처리되어, 다양한 길이, 주로 40 및 42개 아미노산 길이의 아밀로이드 펩티드를 생성한다 (문헌 [Hardy J, Selkoe DJ (2002) Science; 297 (5580):353-356]).

[0003] 병리학적 상태 하에, 이들 펩티드의 생성이 증가된 속도로 일어나는 경우에, 또는 뇌로부터의 그의 제거가 방해받는 경우에, 증가된 뇌 아밀로이드 펩티드 농도는 올리고머, 피브릴 및 최종적으로 플라크의 형성을 유발한다 (문헌 [Farris W, et al. (2007) Am.J. Pathol.; 171 (1):241-251]). 뇌에서의 아밀로이드 펩티드 및 플라크의 침착은 알츠하이머병의 발병기전에서의 측정가능한 제1의 사건이고, 이는 시냅스, 시냅스 접촉 및 뉴런의 손실을 유발하는 것으로 나타났다 (문헌 [Grimmer T, et al. (2009) Neurobiology of Aging; 30 (12):1902-1909]). 대량 뉴런 손실에 의해 유발된 뇌 위축은 인지, 기억, 방향성 및 일상 생활의 과제 수행 능력에서의 손상, 즉 임상적으로 명백한 치매로 이어진다 (문헌 [Okello A, et al. (2009) Neurology; 73 (10):754-760]).

[0004] Asp2 또는 메마신 2로도 또한 공지된 BACE-1은 뉴런에서 고도로 발현되는 막형단 아스파르트산 프로테아제이다. 이는 골지 및 세포내이입 구획 내에서 그의 기질 APP와 공동-국재화된다 (문헌 [Willem M, Lammich S, Haass C (2009) Semin.Cell Dev.Biol; 20 (2):175-182]). 마우스에서의 녹-아웃 연구는 아밀로이드 펩티드 형성의 부재를 입증하였고, 반면에 동물은 건강하고 생식력이 있었다 (문헌 [Ohno M, et al. (2007) Neurobiol.Dis.; 26

(1):134-145]). APP-과다발현 마우스에서의 BACE-1의 유전적 제거는 플라크 형성의 부재 및 인지 결핍의 역전을 입증하였다 (문헌 [Ohno M, et al. (2004) Neuron; 41 (1):27-33]). BACE-1 수준은 산발성 알츠하이머병 환자의 뇌에서 상승된다 (문헌 [Hampel H, Shen Y (2009) Scand. J. Clin. Lab. Invest.; 69 (1):8-12]).

[0005] 종합하면, 이들 발견은 BACE-1의 억제자가 알츠하이머병의 치료에 대한 유망한 치료 전략일 수 있음을 시사한다.

[0006] 베타-부위 아밀로이드 전구체 단백질 절단 효소 2 (BACE-2)는 췌장 β 세포 및 다른 말초 조직에서 고도로 발현되는 막형단 아스파르트산 프로테아제이다 (문헌 [Brian D. Bennett, Safura Babu-Khan, Richard Loeloff, Jean-Claude Louis, Eileen Curran; Martin Citron, and Robert Vassar (2000) JJ. Biol. Chem. 275 (27) 20647-20651]). BACE-2는 BACE-1 또는 베타 세크레타제와 밀접하게 관련되어 있다. 그러나, 구조적 및 서열 유사성에도 불구하고 BACE-1과 BACE-2의 기질 특이성은 상이한 것으로 보인다. $A\beta$ 또는 β -아밀로이드 펩티드가 BACE-1의 주 기질인 반면에, BACE-2는 $A\beta$ 의 어느쪽 형태도 생성하지 않는다 (문헌 [Vassar, R., Bennett, B. D., Babu-Khan, S., Kahn, S., Mendiaz, E. A., Denis, P., Teplow, D. B., Ross, S., Amarante, P., Loeloff, R., Luo, Y., Fisher, S., Fuller, J., Edenson, S., Lile, J., Jarosinski, M. A., Biere, A. L., Curran, E., Burgess, T., Louis, J.-C., Collins, F., Treanor, J., Rogers, G., and Citron, M. (1999) Science 286, 735-741]).

[0007] 막형단 단백질 27 (TMEM27 또는 콜렉트린)은 β -세포 증식 및 인슐린 분비에서 중요한 역할을 하며 (문헌 [Pinar Akpinar, Satoru Kuwajima, Jan Kruetzfeldt, and Markus Stoffel (2005) Tmem27: Cell Metabolism. 2(6) 385-397]), BACE-2에 대한 기질로서 확인되었다 (WO 2010/063718). Tmem27은 이량체로 존재하며, 세포외 도메인은 절단되어 β 세포-특이적 방식으로 혈장으로부터 탈락된다. 전장 Tmem27의 과다발현 (말단절단된 또는 가용성 단백질은 아님)은 β 세포 증식을 증가시키며, 이는 전장 단백질이 이 생물학적 기능에 요구됨을 시사한다. Tcf1 (간세포 핵 인자-1 α , HNF-1 α)은 TMEM27의 전사를 제어한다. Tcf1의 표적화 결실을 갖는 마우스는 감소된 β 세포 질량을 나타내고, RNAi를 사용한 Tmem27의 녹다운은 세포 증식의 감소를 일으킨다. 췌장 β 세포에서의 Tmem27의 증가된 발현을 갖는 트랜스제닉 마우스는 그의 야생형 한배 새끼와 비교하여 증가된 β 세포 질량을 나타낸다. 이 데이터는 TMEM27이 β 세포 질량의 제어에서 역할을 하며, TMEM27을 절단하는 BACE-2의 억제자가 당뇨병의 기저 원인인 β 세포 질량 및 기능의 손실을 치료하는데 유용할 수 있음을 나타낸다.

[0008] 종합하면, 이들 발견은 BACE-2의 억제자가 감소된 β 세포 질량 및/또는 기능과 관련된 대사 장애, 예컨대 제2형 당뇨병의 치료 및 예방에 대한 유망한 치료 전략일 수 있음을 시사한다.

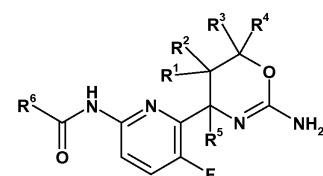
[0009] BACE-1 및/또는 BACE-2 활성을 갖는 옥사진 유도체는 문헌, 예를 들어 WO 2011/069934 A1에 기재되어 있다. 그러나, 그의 억제 활성, 선택성, 용해도, 대사, 약동학 및/또는 안전성 프로파일의 관점에서 개선된 특성을 가질 수 있는 추가로 구조적으로 다양한 BACE 억제체에 대한 지속적인 요구가 존재한다. 또한, BACE-2에 비해 BACE-1에 대해 또는 BACE-1에 비해 BACE-2에 대해 선택적 억제 활성을 나타내는 화합물을 확인하는 것이 유리할 수 있다.

발명의 내용

[0010] 따라서, 본 발명은 BACE 억제 활성을 갖는 신규 옥사진 유도체, 그의 제조법, 그의 의학적 용도 및 그를 포함하는 의약에 관한 것이다.

[0011] 보다 특히, 제1 측면에서 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0012] <화학식 I>



[0013]

[0014] 상기 식에서,

[0015] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

[0016] R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 시클로프로필이거나; 또는 R^1 및 R^4 는 수

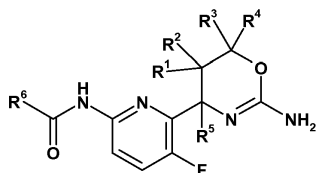
소이고, R^2 및 R^3 은 함께 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 이고;

[0017] R^5 는 C_{1-3} 알킬, 할로젠- C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬이고;

[0018] R^6 은 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알키닐, 히드록시- C_{1-4} 알킬, 히드록시- C_{2-4} 알케닐 및 히드록시- C_{2-4} 알키닐로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0019] 보다 특히, 제2 측면에서 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0020] <화학식 I>



[0021]

[0022] 상기 식에서,

[0023] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

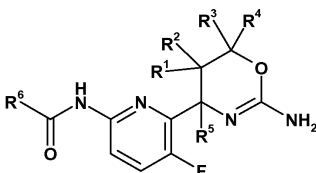
[0024] R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 시클로프로필이고;

[0025] R^5 는 C_{1-3} 알킬, 할로젠- C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬이고;

[0026] R^6 은 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알키닐, 히드록시- C_{1-4} 알킬, 히드록시- C_{2-4} 알케닐 및 히드록시- C_{2-4} 알키닐로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0027] 보다 특히, 제3 측면에서 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0028] <화학식 I>



[0029]

[0030] 상기 식에서,

[0031] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

[0032] R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 시클로프로필이고;

[0033] R^5 는 C_{1-3} 알킬, 할로젠- C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬이고;

[0034] R^6 은 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원

모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0035]

정의

[0036]

본원에 사용된 용어 " C_{1-4} 알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성되고 불포화를 함유하지 않고 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지며 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되어 있는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼을 지칭한다. C_{1-4} 알킬의 예는 메틸, (R)-메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이소-프로필) n-부틸 및 1,1-디메틸에틸 (t-부틸)을 포함한다. 용어 " C_{1-3} 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0037]

본원에 사용된 용어 " C_{2-4} 알케닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성되고 1개 이상의 이중 결합을 함유하고 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지며 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되어 있는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼 기를 지칭한다. C_{2-4} 알케닐의 예는 에테닐, 프로프-1-에닐 및 부트-1-에닐을 포함한다.

[0038]

본원에 사용된 용어 " C_{2-4} 알키닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성되고 1개 이상의 삼중 결합을 함유하고 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지며 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되어 있는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼 기를 지칭한다. C_{2-4} 알키닐의 예는 에티닐, 프로프-1-이닐 및 부트-1-이닐을 포함한다.

[0039]

본원에 사용된 용어 " C_{1-4} 알콕시"는 화학식 $-O-R_a$ (여기서, R_a 는 상기 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. C_{1-4} 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시 및 이소부톡시를 포함한다. 용어 " C_{1-3} 알콕시"는 이에 따라 해석되어야 한다.

[0040]

본원에 사용된 용어 " C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬"은 화학식 $-R_a-O-R_a$ (여기서, 각각의 R_a 는 독립적으로 상기 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 산소 원자는 알킬 라디칼 중의 임의의 탄소 원자에 결합될 수 있다. C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬의 예는 메톡시-메틸, 메톡시-에틸, 에톡시-에틸, 1-에톡시-프로필 및 2-메톡시-부틸을 포함한다. 용어 " C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬"은 이에 따라 해석되어야 한다.

[0041]

본원에 사용된 용어 " C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시"는 화학식 $-O-R_a-O-R_a$ (여기서, 각각의 R_a 는 독립적으로 상기 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 산소 원자는 임의의 알킬 라디칼 탄소 원자에 결합될 수 있다. C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시의 예는 메톡시-메톡시, 메톡시-에톡시, 에톡시-에톡시, 1-에톡시-프로폭시 및 2-메톡시-부톡시를 포함한다.

[0042]

본원에 사용된 용어 " C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오"는 화학식 $-S-R_a-O-R_a$ (여기서, 각각의 R_a 는 독립적으로 상기 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 산소 및 황 원자는 임의의 알킬 라디칼 탄소 원자에 결합될 수 있다. C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오의 예는 메톡시-메틸티오, 메톡시-에틸티오, 에톡시-에틸티오, 1-에톡시-프로필티오 및 2-메톡시-부틸티오를 포함한다.

[0043]

본원에 사용된 용어 " C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알케닐"은 화학식 $-R_b-O-R_a$ (여기서, R_a 는 상기 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬 라디칼이고, R_b 는 상기 정의된 바와 같은 C_{2-4} 알케닐 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 산소 원자는 알킬 라디칼 중의 임의의 탄소 원자 및 알케닐 라디칼 중의 임의의 탄소 원자에 결합될 수 있다. C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알케닐의 예는 메톡시-에테닐, 에톡시-에테닐, 3-메톡시-프로페닐, 1-에톡시-프로페닐 및 2-메톡시-부테닐을 포함한다.

[0044]

본원에 사용된 용어 " C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알키닐"은 화학식 $-R_b-O-R_a$ (여기서, R_a 는 상기 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬 라디칼이고, R_b 는 상기 정의된 바와 같은 C_{2-4} 알키닐 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 산소 원자는 알킬 라디칼 중의 임의의 탄소 원자 및 알키닐 라디칼 중의 임의의 이용가능한 탄소 원자에 결합될 수 있다. C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알키닐의 예는 메톡시-에티닐, 에톡시-에티닐, 3-메톡시-프로피닐, 1-에톡시-프로피닐 및 2-메톡시-부티닐을 포함한다.

한다.

- [0045] 용어 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다.
- [0046] 본원에 사용된 용어 "할로젠-C₁₋₄알킬"은, 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 C₁₋₄알킬 라디칼을 지칭한다. 할로젠-C₁₋₄알킬의 예는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필 및 1-브로모메틸-2-브로모에틸을 포함한다. 용어 "할로젠-C₁₋₃알킬"은 이에 따라 해석되어야 한다.
- [0047] 본원에 사용된 용어 "할로젠-C₁₋₄알킬티오"는 화학식 -S-R_a (여기서, R_a는 상기 정의된 바와 같은 할로젠-C₁₋₄알킬 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 할로젠-C₁₋₄알킬티오의 예는 트리플루오로메틸티오, 디플루오로메틸티오, 플루오로메틸티오, 트리클로로메틸티오, 2,2,2-트리플루오로에틸티오, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸티오, 3-브로모-2-플루오로프로필티오 및 1-브로모메틸-2-브로모에틸티오를 포함한다.
- [0048] 본원에 사용된 용어 "할로젠-C₁₋₄알콕시"는, 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 C₁₋₄알콕시 라디칼을 지칭한다. 할로젠-C₁₋₄알콕시의 예는 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 플루오로메톡시, 트리클로로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 1-플루오로메틸-2-플루오로에톡시, 3-브로모-2-플루오로프로폭시 및 1-브로모메틸-2-브로모에톡시를 포함한다.
- [0049] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 개별적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 방향족 모노시클릭 고리 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 라디칼은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 결합될 수 있다. 헤테로아릴의 예는 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미딜 및 피리딜을 포함한다.
- [0050] 본원에 사용된 용어 "히드록시C₁₋₄알킬"은 C₁₋₄알킬 라디칼의 수소 원자 중 1개가 OH에 의해 대체된, 상기 정의된 바와 같은 C₁₋₄알킬 라디칼을 지칭한다. 히드록시C₁₋₄알킬의 예는 히드록시-메틸, 2-히드록시-에틸, 2-히드록시-프로필, 3-히드록시-프로필 및 2-히드록시-부틸을 포함한다.
- [0051] 본원에 사용된 용어 "히드록시C₂₋₄알케닐"은 C₂₋₄알케닐 라디칼의 수소 원자 중 1개가 OH에 의해 대체된, 상기 정의된 바와 같은 C₂₋₄알케닐 라디칼을 지칭한다. 히드록시C₁₋₄알케닐의 예는 2-히드록시-에테닐, 2-히드록시-프로페닐, 3-히드록시-프로페닐 및 2-히드록시-부테닐을 포함한다.
- [0052] 본원에 사용된 용어 "히드록시C₂₋₄알키닐"은 C₂₋₄알키닐 라디칼의 수소 원자 중 1개가 OH에 의해 대체된, 상기 정의된 바와 같은 C₂₋₄알키닐 라디칼을 지칭한다. 히드록시C₁₋₄알키닐의 예는 2-히드록시-에티닐, 3-히드록시-프로피닐 및 2-히드록시-부티닐을 포함한다.
- [0053] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 문맥에서 (특히, 특허청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어들은, 본원에 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시용 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 의도일 뿐이며, 달리 청구된 본 발명의 범주를 제한하는 것은 아니다.
- [0054] 용어 "본 발명의 화합물"은 (달리 구체적으로 확인되지 않는 한) 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic의 화합물, 실시예의 화합물, 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염, 및/또는 이러한 화합물의 수화물 또는 용매화물, 뿐만 아니라 모든 입체이성질체 (부분입체이성질체 및 거울상이성질체 포함), 호변이성질체 및 동위원소 표지된 화합물 (중수소 포함)을 지칭한다. 용어 "본 발명의 작용제"는 "본 발명의 화합물"과 동일한 의미를 갖는 것으로 의도된다.
- [0055] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상 또는 장애 또는 질환의 감소 또는 저해, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성에서의 상당한 감소를 지칭한다.
- [0056] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 당업자에게 공지된 바와 같은 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 향산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 윤활제, 감미제, 향미제, 염료 등, 및 그의 조합을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-

1329] 참조). 임의의 통상의 담체가 활성 성분과 상용적이지 않은 경우를 제외하고는, 치료 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.

[0057] 본원에 사용된 용어 임의의 특정한 질환 또는 장애의 "예방"은 상기 질환 또는 장애의 임의의 증상이 나타나기 전에 대상체에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 지칭한다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한, 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간, 남성 또는 여성), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어 유익할 경우에, 이러한 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".

[0060] 용어 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 완화, 상태의 경감, 질환 진행의 둔화 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은 대상체에게 투여되는 경우에 (1) (i) BACE-1에 의해 매개되거나, 또는 (ii) BACE-1 활성과 연관되거나, 또는 (iii) BACE-1의 활성 (정상 또는 비정상)을 특징으로 하는 상태 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 경감시키고/거나, 억제하고/거나, 예방하고/거나, 완화시키는데 효과적이거나; 또는 (2) BACE-1의 활성을 감소시키거나 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은 세포 또는 조직 또는 비-세포 생물학적 물질 또는 배지에 투여되는 경우에 BACE-1의 활성을 적어도 부분적으로 감소시키거나 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. BACE-1에 대한 상기 실시양태에서 예시된 바와 같은 용어 "치료 유효량"의 의미는 또한 임의의 다른 관련 단백질/펩티드/효소, 예컨대 BACE-2 또는 카텡신 D와 동일한 의미로 적용된다.

[0061] 본원에 사용된 임의의 질환 또는 장애에 대한 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 한 실시양태에서, 질환 또는 장애의 완화 (즉, 질환 또는 그의 임상적 증상 중 하나 이상의 발달의 둔화 또는 정지 또는 감소)를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 물리적 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다의 방식으로의 질환 또는 장애의 조절을 지칭한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 본 발명은 BACE 억제에 의해 조절되는 질환, 상태 및/또는 장애의 치료 또는 예방에 유용할 수 있는 화합물 및 그의 제약 조성물을 제공한다.

[0063] 실시양태 1: 본 발명의 제1 측면에서 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0064] 실시양태 2: 본 발명의 제2 측면에서 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0065] 실시양태 3: 본 발명의 제3 측면에서 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0066] 실시양태 4: 실시양태 1 내지 3 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1 및 R^2 가 독립적으로 수소 또는 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0067] 실시양태 5: 실시양태 1 내지 4 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1 및 R^2 가 둘 다 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0068] 실시양태 6: 실시양태 1 내지 5 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소 또는 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0069] 실시양태 7: 실시양태 1 내지 6 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 및 R^4 가 둘 다 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0070] 실시양태 8: 실시양태 1 내지 7 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^5 가 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시메틸 또는 에톡시에틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0071] 실시양태 9: 실시양태 1 내지 8 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^5 가 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는

염.

- [0072] 실시양태 10: 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^6 이 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 상기 페닐 또는 헤테로아릴이 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0073] 실시양태 11: 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^6 이 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 상기 페닐 또는 헤테로아릴이 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0074] 실시양태 12: 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^6 이 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 피리딘 또는 피라지닐 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0075] 실시양태 13: 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^6 이 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알키닐, 히드록시- C_{1-4} 알킬, 히드록시- C_{2-4} 알케닐 및 히드록시- C_{2-4} 알키닐로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 피리딘 또는 피라지닐 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0076] 실시양태 14: 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^6 이 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딘-2-일 기 또는 피라진-2-일 기이고, 여기서 치환기 중 1개가 아마이드 링커에 대해 피리딘-2-일 또는 피라진-2-일 기의 파라 위치에 위치하고, 치환기 중 1개가 오르토 위치에 위치하고, 여기서 치환기가 독립적으로 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시- C_{2-4} 알키닐, 히드록시- C_{1-4} 알킬, 히드록시- C_{2-4} 알케닐 및 히드록시- C_{2-4} 알키닐로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0077] 실시양태 15: 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^6 이 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딘-2-일 기이고, 여기서 치환기 중 1개가 아마이드 링커에 대해 피리딘-2-일 기의 파라 위치에 위치하고, 치환기 중 1개가 오르토 위치에 위치하고, 여기서 치환기가 독립적으로 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0078] 실시양태 16: 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^6 이 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딘-2-일 기이고, 여기서 치환기 중 1개가 아마이드 링커에 대해 피리딘-2-일 기의 파라 위치에 위치하고, 치환기 중 1개가 오르토 위치에 위치하고, 여기서 치환기가 독립적으로 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 3-플루오로-프로폭시, 플루오로메톡시, 3-메톡시-프로피닐, 2-메톡시-에톡시 및 3-히드록시-프로피닐로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0079] 실시양태 17: 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^6 이 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딘-2-일 기이고, 여기서 치환기 중 1개가 아마이드 링커에 대해 피리딘-2-일 기의 파라 위치에 위치하고, 치환기 중 1개가 오르토 위치에 위치하고, 여기서 치환기가 독립적으로 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

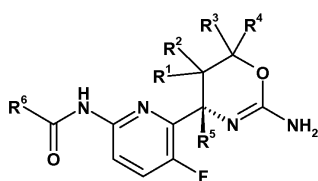
[0080] 실시양태 18: 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^6 이 2개의 치환기에 의해 치환된 피라진-2-일 기이고, 여기서 치환기 중 1개가 아마이드 링커에 대해 피라진-2-일 기의 파라 위치에 위치하고, 치환기 중 1개가 오르토 위치에 위치하고, 여기서 치환기가 독립적으로 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, 메틸, 트리플루오로 메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 3-플루오로-프로폭시, 플루오로메톡시, 3-메톡시-프로피닐, 2-메톡시-에톡시 및 3-히드록시-프로피닐로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0081] 실시양태 19: 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^6 이 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-일인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0082] 실시양태 20: 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^6 이 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0083] 실시양태 21: 실시양태 3에 있어서, 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0084] <화학식 Ia>



[0085]

[0086] 상기 식에서,

[0087] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

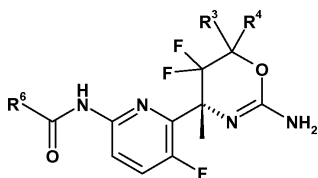
[0088] R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 시클로프로필이고;

[0089] R^5 는 C_{1-3} 알킬, 할로젠- C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬이고;

[0090] R^6 은 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0091] 실시양태 22: 실시양태 3에 있어서, 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0092] <화학식 Ib>



[0093]

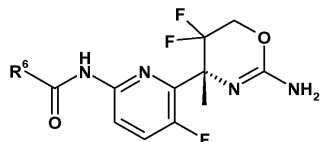
[0094] 상기 식에서,

[0095] R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

[0096] R^6 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬, 할로젠- C_{1-4} 알킬티오, 할로젠- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0097] 실시양태 23: 실시양태 3에 있어서, 하기 화학식 Ic의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0098] <화학식 Ic>



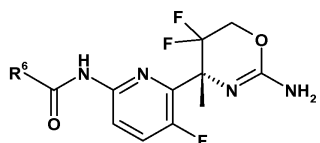
[0099]

[0100] 상기 식에서,

[0101] R⁶은 2개의 치환기에 의해 치환된 피리딘-2-일 기이고, 여기서 치환기 중 1개는 아미드 링커에 대해 피리딘-2-일 기의 파라 위치에 위치하고, 치환기 중 1개는 오르토 위치에 위치하고, 여기서 치환기는 독립적으로 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.

[0102] 실시양태 24: 실시양태 3에 있어서, 하기 화학식 Ic의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0103] <화학식 Ic>



[0104]

[0105] 상기 식에서,

[0106] R⁶은 2개의 치환기에 의해 치환된 피라진-2-일 기이고, 여기서 치환기 중 1개는 아미드 링커에 대해 피라진-2-일 기의 파라 위치에 위치하고, 치환기 중 1개는 오르토 위치에 위치하고, 여기서 치환기는 독립적으로 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.

[0107] 실시양태 25: 실시양태 2에 있어서,

[0108] 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

[0109] 3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

[0110] 3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4,6,6-트리메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

[0111] 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[2-아미노-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일]-5-플루오로-피리딘-2-일}-아미드;

[0112] 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[2-아미노-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일]-5-플루오로-피리딘-2-일}-아미드;

[0113] 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

[0114] 3-아미노-5-트리플루오로메틸-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

[0115] 3,5-디클로로-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

[0116] 3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

[0117] 3-아미노-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-

4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

- [0118] 3-아미노-5-(3-플루오로-프로폭시)-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0119] 5-메톡시-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0120] 3-아미노-5-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0121] 3-아미노-5-플루오로메톡시-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0122] 3-아미노-5-(2-메톡시-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0123] 3-아미노-5-(3-히드록시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0124] 3-아미노-5-플루오로-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0125] 3-아미노-5-클로로-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0126] 3-클로로-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0127] 3-클로로-5-(3-메톡시-프로프-1-이닐)피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0128] 3-아미노-5-디플루오로메틸-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0129] 3-아미노-5-(2-클로로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0130] 3-클로로-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0131] 3-아미노-5-(2-플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0132] 3-클로로-5-플루오로메톡시-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0133] 3-클로로-5-에톡시-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0134] 3-아미노-5-(펜타-듀테로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0135] 3-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0136] 4-클로로-1-디플루오로메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0137] 3-아미노-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0138] 3-클로로-5-(3-히드록시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드

로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

- [0139] 3-아미노-5-디플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0140] 3-아미노-6-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0141] 5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0142] 3-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피리딘-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드; 및
- [0143] 3-아미노-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-(2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드
- [0144]로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염.
- [0145] 실시양태 26: 실시양태 2에 있어서,
- [0146] 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0147] 3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0148] 3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,6,6-트리메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0149] 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[(R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일]-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드};
- [0150] 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[(R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일]-5-플루오로-피리딘-2-일}-아미드;
- [0151] 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0152] 3-아미노-5-트리플루오로메틸-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0153] 3,5-디클로로-피리딘-2-카르복실산
[6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0154] 3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0155] 3-아미노-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0156] 3-아미노-5-(3-플루오로-프로폭시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0157] 5-메톡시-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0158] 3-아미노-5-(3-메톡시-프로프-1-에닐)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0159] 3-아미노-5-플루오로메톡시-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;

- [0160] 3-아미노-5-(2-메톡시-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0161] 3-아미노-5-(3-히드록시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0162] 3-아미노-5-플루오로-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0163] 3-아미노-5-클로로-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0164] 3-클로로-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0165] 3-클로로-5-(3-메톡시-프로프-1-이닐)피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0166] 3-아미노-5-디플루오로메틸-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0167] 3-아미노-5-(2-클로로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0168] 3-클로로-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0169] 3-아미노-5-(2-플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0170] 3-클로로-5-플루오로메톡시-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0171] 3-클로로-5-에톡시-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0172] 3-아미노-5-(펜타-듀테로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0173] 3-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0174] 4-클로로-1-디플루오로메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0175] 3-아미노-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0176] 3-클로로-5-(3-히드록시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0177] 3-아미노-5-디플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0178] 3-아미노-6-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0179] 5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드;
- [0180] 3-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드; 및

- [0181] 3-아미노-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드
- [0182]로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염.
- [0183] 화학식 I의 화합물에 존재할 수 있는 1개 또는 1개 초과와 비대칭 탄소 원자로 인해, 상응하는 화학식 I의 화합물은 순수한 광학 활성 형태 또는 광학 이성질체의 혼합물 형태, 예를 들어 라세미 혼합물 형태로 존재할 수 있다. 라세미 혼합물을 비롯하여, 이러한 모든 순수한 광학 이성질체 및 모든 그의 혼합물은 문맥이 달리 지시되지 않는 한 (예를 들어, 단일 거울상이성질체를 분명하게 구체화하는 본 발명의 실시양태에서), 본 발명의 일부이다.
- [0184] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 동일한 분자식을 갖지만 원자의 배열 및 배위가 상이한, 다른 화합물을 지칭한다. 또한 본원에 사용된 용어 "광학 이성질체" 또는 "입체이성질체"는 본 발명의 주어진 화합물에 대해 존재할 수 있는 다양한 입체이성질체 배위 중 임의의 것을 지칭하고, 기하 이성질체를 포함한다. 치환기가 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 용어 "키랄"은 그의 거울상 파트너에 비-중첩가능한 특성을 갖는 분자를 지칭하는 한편, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너에 중첩가능한 분자를 지칭한다. 따라서, 문맥이 달리 지시되지 않는 한 (예를 들어, 단일 거울상이성질체를 분명하게 구체화하는 본 발명의 실시양태에서), 본 발명은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다. "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물이 "라세미" 혼합물이다. 이 용어는 적절한 경우에 라세미 혼합물을 지정하는데 사용된다. "부분입체이성질체"는 2개 이상의 비대칭 원자를 갖지만 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 특정된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우에, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 특정될 수 있다. 절대 배위가 밝혀지지 않은 분할된 화합물들은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-) (우선성 또는 좌선성)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 또는 축을 함유하고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다.
- [0185] 출발 물질 및 절차의 선택에 따라, 화합물은 비대칭 탄소 원자의 개수에 의존하여, 가능한 이성질체 중 하나의 형태로, 또는 그의 혼합물로서, 예를 들어 순수한 광학 이성질체로서, 또는 이성질체 혼합물, 예컨대 라세미체 및 부분입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 및 광학적으로 순수한 형태를 비롯한 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 통상의 기술을 이용하여 분할될 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우에, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환된 시클로알킬을 함유하는 경우에, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다.
- [0186] 본 발명의 한 실시양태에서, R 배위에서 단리된 입체이성질체로서 1개의 키랄 중심을 갖는 실시예의 화합물이 제공된다.
- [0187] 본 발명의 한 실시양태에서, S 배위에서 단리된 입체이성질체로서 1개의 키랄 중심을 갖는 실시예의 화합물이 제공된다.
- [0188] 본 발명의 한 실시양태에서, 라세미 혼합물로서 1개의 키랄 중심을 갖는 실시예의 화합물이 제공된다.
- [0189] 본 발명의 중간체 및 화합물이 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 것이 또한 가능하고, 이러한 모든 형태는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체 (또한 양성자성 호변이성질체로도 공지됨)는 양성자의 이동을 통한 상호전환, 예컨대 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 양성자 호변이성질체의 구체적 예는 양성자가 2개의 고리 질소 사이에서 이동할 수 있는 이미다졸 모이어티이다. 원자가 호변이성질체는 일부의 결합 전자의 재배치에 의한 상호전환을 포함한다.
- [0190] 임의의 생성된 이성질체 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.
- [0191] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체는 공지된 방법에 의해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기

를 사용하여 수득한 그의 부분입체이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 대장체로 분할될 수 있다. 특히, 이에 따라 염기성 모이어티를 사용하여, 본 발명의 화합물은 예를 들어 광학 활성 산, 예를 들어 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산을 사용하여 형성된 염의 분별 결정화에 의해 그의 광학 대장체로 분할될 수 있다. 라세미 생성물은 또한 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 키랄 흡착제를 사용하여 분할될 수 있다.

[0192] 본원에 사용된 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "제약상 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 전형적으로 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 못하지 않은, 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물은 아미노 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 염을 형성할 수 있다.

[0193] 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 유리 형태의 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 염 형태의 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 산 부가염 형태의 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic의 화합물에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic의 화합물에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic의 화합물에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 히드로클로라이드 염 형태의 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic의 화합물에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 유리 형태의 실시예의 화합물 중 어느 하나에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 염 형태의 실시예의 화합물 중 어느 하나에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 산 부가염 형태의 실시예의 화합물 중 어느 하나에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 염 형태의 실시예의 화합물 중 어느 하나에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 실시예의 화합물 중 어느 하나에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 히드로클로라이드 염 형태의 실시예의 화합물 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0194] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산과 형성될 수 있고, 예를 들어 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술피이트/술피이트, 캄포르술포네이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오피로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술피이트, 말레이트, 말레레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술피이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로겐 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이다.

[0195] 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0196] 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술폰살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기를 사용하여 형성될 수 있다.

[0197] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매, 또는 상기 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우에 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 및 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.

[0198] 추가로, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)과 1종 이상의 용매 분자

와의 분자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 제약 업계에서 통상적으로 사용되는 것이며, 이는 수용자에게 무해한 것으로 공지되어 있는, 예를 들어 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0199] 수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉, 화학식 I의 화합물은 적합한 공-결정 형성제와 함께 공-결정을 형성할 수 있다. 이들 공-결정은 공지된 공-결정 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조할 수 있다. 이러한 절차는 결정화 조건 하에 용액 중에서 화학식 I의 화합물을 공-결정 형성제와 함께 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 접촉시키고, 이에 의해 형성된 공-결정을 분리시키는 것을 포함한다. 적합한 공-결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 공-결정을 추가로 제공한다.

[0200] 본 발명의 화합물 (그의 염, 수화물 및 용매화물 포함)은 본질적으로 또는 설계에 의해 다형체를 형성할 수 있다.

[0201] 본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내도록 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은, 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I 를 포함한다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 그 내부에 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 존재하는 화합물 또는 그 내부에 비-방사성 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^{13}C 가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (^{14}C 사용), 반응 동역학적 연구 (예를 들어, ^2H 또는 ^3H 사용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 비롯한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방사 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구를 위해 특히 바람직할 수 있다. 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 기존에 사용되었던 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지되어 있는 통상의 기술 또는 첨부하는 실시예 및 제조예에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0202] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^2H 또는 D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체 내 반감기 증가 또는 투여량 요건의 감소 또는 치료 지수의 개선으로 인한 특성의 치료 이점을 제공할 수 있다. 이러한 문맥에서 중수소는 화학식 I의 화합물의 치환기로 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 규정될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 특정된 동위원소의 동위원소 존재비와 천연 존재비 사이의 비율을 의미한다. 본 발명의 화합물 내의 치환기가 표지된 중수소인 경우에, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입) 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0203] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것들, 예를 들어 D_2O , d_6 -아세톤, d_6 -DMSO를 포함한다.

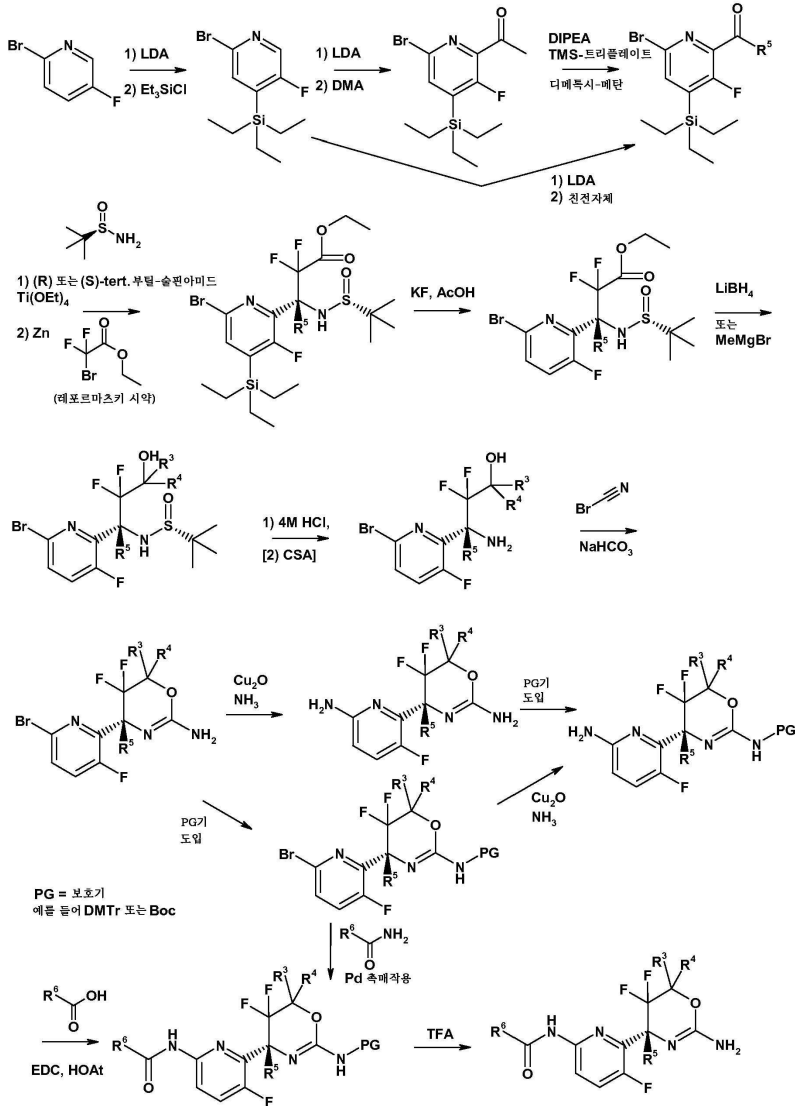
[0204] 본 발명의 화합물은, 특히 본원에 함유되어 있는 설명에 비추어 볼 때 화학업계에 널리 공지되어 있는 것과 유사한 방법을 포함하는 합성 경로에 의해 합성될 수 있다. 출발 물질은 일반적으로 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)와 같은 상업적 공급원으로부터 입수가 가능하거나, 또는 당업자에게 널리 공지되어 있는 방법을 이용하여 용이하게 제조된다 (예를 들어, 문헌 [Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), 또는 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin] (부록 포함) (또한 바일스타인(Beilstein) 온라인 데이터베이스를 통해 이용가능함)에 일반적으로 기재된 방법에 의해 제조됨).

[0205] 예시적 목적을 위해, 하기 도시된 반응식 1 및 2는 본 발명의 화합물 뿐만 아니라 주요 중간체를 합성하는 잠재적 경로를 제공한다. 개별 반응 단계의 보다 상세한 설명에 대해서는 하기 실시예 섹션을 참조한다. 당업자는

다른 합성 경로를 이용하여 본 발명의 화합물을 합성할 수 있음을 알 것이다. 구체적인 출발 물질 및 시약이 반응식에 도시되고 하기에 논의되어 있지만, 다른 출발 물질 및 시약은 용이하게 치환되어 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공할 수 있다. 추가로, 하기 기재된 방법에 의해 제조된 다수의 화합물은 당업자에게 널리 공지된 통상의 화학을 이용하여 본 개시내용에 비추어 추가로 변형될 수 있다.

[0206]

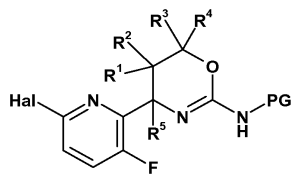
<반응식 1>



[0207]

[0218] b) 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 IIa의 화합물과 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 IIIa의 화합물과의 반응,

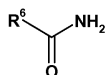
[0219] <화학식 IIa>



[0220]

[0221] (상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, Hal은 할로젠, 예를 들어 브로민이고, PG는 보호기, 예를 들어 N-tert-부톡시카르보닐임)

[0222] <화학식 IIIa>



[0223]

[0224] (상기 식에서, R⁶은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음)

[0225] c) 생성된 화합물의 임의의 환원, 산화 또는 다른 관능화,

[0226] d) 임의로 존재하는 임의의 보호기(들)의 절단, 및

[0227] e) 이와 같이 수득가능한 유리 형태 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물의 회수

[0228] 를 포함하는, 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0229] 상기 반응은 통상의 방법에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 단계 (a)에 기재된 반응은 적합한 커플링제, 예를 들어 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸, 적합한 활성화제, 예를 들어 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드, 및 임의로 적합한 염기, 예를 들어 디이소프로필에틸아민, 적합한 용매, 예를 들어 디메틸포름아미드의 존재 하에, 및 적합한 온도, 예를 들어 0 내지 50℃, 보다 적합하게는 0 내지 25℃에서 수행될 수 있다.

[0230] 단계 (b)에 기재된 반응은

[0231] (i) 적합한 촉매, 예를 들어 트리스(디벤질리덴-아세톤)디팔라듐, 적합한 리간드, 예를 들어 크산트포스, 적합한 염기, 예를 들어 탄산세슘, 적합한 용매, 예를 들어 디옥산의 존재 하에, 및 적합한 온도, 예를 들어 10 내지 100℃, 보다 적합하게는 30 내지 85℃에서; 또는

[0232] (ii) 적합한 촉매, 예를 들어 아이오딘화구리, 적합한 리간드, 예를 들어 rac-트랜스-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민, 적합한 염기, 예를 들어 탄산칼륨, 적합한 용매, 예를 들어 디옥산의 존재 하에, 및 적합한 온도, 예를 들어 환류 온도에서

[0233] 수행될 수 있다.

[0234] 화학식 II, IIa, III, 및 IIIa의 출발 물질은 공지되어 있거나, 공지된 화합물로부터 출발하여 통상의 절차에 따라 제조될 수 있거나, 실시예에 기재된 바와 같은 공지된 화합물로부터 제조될 수 있거나, 또는 실시예에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조될 수 있다.

[0235] 화학식 I의 화합물의 추가의 임의적 환원, 산화 또는 다른 관능화는 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0236] 본원의 범주 내에서, 문맥에서 달리 나타나지 않는 한, 본 발명의 화합물의 특정한 바람직한 최종 생성물의 구성성분이 아닌, 단지 용이하게 제거가능한 기를 "보호기"라 지칭한다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체 및 그의 절단 반응은, 예를 들어 표준 참조 문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der

organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, 및 H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982]에 기재되어 있다. 보호기의 특성은, 이들이 예를 들어 가용매분해, 환원, 광분해에 의해, 또는 다르게는 생리학적 조건 하에 (예를 들어, 효소적 절단에 의해) 용이하게 제거될 수 있다는 것이다 (즉, 원치 않는 2차 반응의 발생 없음).

[0237] 1개 이상의 염-형성 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은 당업자에게 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 산 부가염은 통상의 방식, 예를 들어 상기 화합물을 산 또는 적합한 음이온 교환 시약으로 처리함으로써 취득된다.

[0238] 염은 당업자에게 공지된 방법에 따라 유리 화합물로 전환될 수 있다. 산 부가염은, 예를 들어 적합한 염기성 작용제로 처리함으로써 전환될 수 있다.

[0239] 비대칭 탄소 원자를 함유하는 이들 화합물의 경우에, 화합물은 개별 광학 활성 이성질체 형태 또는 그의 혼합물로, 예를 들어 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물로서 존재한다. 부분입체이성질체 혼합물은 이들의 개별 부분입체이성질체들의 물리 화학적 차이를 기초로 하여 당업자에게 공지된 방법, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 이들의 개별 부분입체이성질체들로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는, 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모서 산 클로라이드)과의 반응에 의해 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체들을 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)시켜 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 또한 상업적으로 입수가능한 키랄 HPLC 칼럼을 이용하여 분리될 수 있다.

[0240] 본 발명은 본 방법의 임의의 변형을 추가로 포함하고, 여기서 반응 성분은 그의 염의 형태 또는 광학적으로 순수한 물질로 사용된다. 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 당업자에게 일반적으로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다.

[0241] 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은 이후 종종 "본 발명의 작용제"라 지칭되며, 시험관내 시험시 유의한 약리 특성을 나타내고, 따라서 의약에서, 요법에서, 또는 연구 화학물질, 예를 들어 도구 화합물로서의 사용에 유용할 수 있다.

[0242] 예를 들어, 본 발명의 작용제는 BACE-1 및 BACE-2의 억제제이고, 이러한 효소에 의한 처리, 특히 베타-아밀로이드의 생성 및 올리고머 및 피브릴로의 후속적 응집과 관련된 상태, 질환 또는 장애, 및 β 세포 질량 및/또는 기능의 손실의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0243] 본 발명의 작용제의 프로테아제에 대한 억제 특성은 하기 기재된 바와 같은 시험으로 평가할 수 있다.

[0244] 시험 1: 인간 BACE-1의 억제

[0245] 0.1 내지 1 nM 농도의 재조합 BACE-1 (세포의 도메인, 바칼로바이러스에서 발현시키고 표준 방법을 이용하여 정제함)을 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 0.1% CHAPS를 함유하는 100 mM 아세트이트 완충제 (pH 4.5) 중에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 활성을 최종 농도 3 μ M의 형광-켄칭한 기질 Q-C(HSO₃)-Ile-Asp-Leu-Ala-Val-Leu-Asp-HN-CH₂-CH₂-Mca (여기서, Q = 2-니트로-5-아미노 벤조산 및 Mca = 7-메톡시-4-쿠마리닐 아세트산)를 사용하여 측정하였다. 측매 전환을 각각 325 nm 및 400 nm의 여기/방출 파장을 사용하여 흑색 96-웰 마이크로플레이트에서 스펙트라맥스 제미니(Spectramax Gemini) 형광 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스 (Molecular Devices))에서 모니터링하였다. 1분의 간격으로 15분 동안 형광 증가가 이어졌다. 형광/시간 기울기는 복제 웰 및 억제제 무함유 웰로부터 계산하였고, IC₅₀ 값은 로지스틱 4-파라미터 모델을 사용하여 계산하였다.

[0246] 시험 2: 인간 BACE-2의 억제

[0247] 0.1 내지 1 nM 농도의 재조합 BACE-2 (세포의 도메인, 바칼로바이러스에서 발현시키고 표준 방법을 이용하여 정제함)를 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 0.1% CHAPS를 함유하는 100 mM 아세트이트 완충제 (pH 4.5) 중에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 활성을 최종 농도 3 μ M의 형광-켄칭한 기질 Q-C(HSO₃)-Ile-Asp-Leu-Ala-Val-Leu-Asp-HN-CH₂-CH₂-Mca (여기서, Q = 2-니트로-5-아미노 벤조산 및 Mca = 7-메톡시-4-쿠마리닐 아세트산)를 사용하여 측정하였다. 측매 전환을 각각 325 nm 및 400 nm의 여기/방출 파장을 사용하여 흑색 96-웰 마

이크로플레이트에서 스펙트라맥스 제미니 형광 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스)에서 모니터링하였다. 1분의 간격으로 15분 동안 형광 증가가 이어졌다. 형광/시간 기울기는 복제 웰 및 억제제 무함유 웰로부터 계산하였고, IC_{50} 값은 로지스틱 4-파라미터 모델을 사용하여 계산하였다.

[0248] 시험 3: 인간 카텡신 D의 억제

[0249] 재조합 카텡신 D (바쿨로바이러스에서 프로카텡신 D로서 발현시키고, 표준 방법을 이용하여 정제하고, 포름산나트륨 완충제 (pH 3.7) 중의 인큐베이션에 의해 활성화시킴)를 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 pH 3.0 내지 5.0 범위 내의 적합한 pH의 포름산나트륨 또는 아세트산나트륨 완충제 중에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 합성 펩티드 기질 Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(DNP)-D-Arg-NH₂를 1 내지 5 μ M의 최종 농도로 첨가하고, 형광의 증가를 마이크로플레이트 분광형광계에서 1분 간격으로 5 내지 30분 동안 325 nm의 여기 및 400 nm의 방출에서 기록하였다. 시험 화합물의 농도에 대한 함수로서의 카텡신 D-활성 억제 백분율로부터 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0250] 시험 4: 아밀로이드 펩티드 1-40의 세포 방출의 억제

[0251] 차이니스 햄스터 난소 세포를 아밀로이드 전구체 단백질에 대한 인간 유전자로 형질감염시켰다. 상기 세포를 96-웰 마이크로타이터 플레이트에 8000개 세포/웰의 밀도로 플레이팅하고, 10% FCS를 함유하는 DMEM 세포 배양 배지 중에서 24시간 동안 배양하였다. 시험 화합물을 다양한 농도로 세포에 첨가하고, 상기 세포를 시험 화합물의 존재 하에 24시간 동안 배양하였다. 상청액을 수집하고, 최신 면역검정 기술, 예를 들어 샌드위치 ELISA, 균일 시간-분해 형광 (HTRF) 면역검정 또는 전기-화학발광 면역검정을 이용하여 아밀로이드 펩티드 1-40의 농도를 결정하였다. 시험 화합물 농도의 함수로서의 아밀로이드 펩티드 방출의 억제 백분율로부터 화합물의 효능을 계산하였다.

[0252] 실시예의 화합물은 시험 1, 2 및 4에서 시험된 경우에 하기 표 1에 제시된 IC_{50} 값을 나타내었다. NT = 시험되지 않음.

[0253] <표 1>

실시에 번호	시험 1 BACE-1 IC ₅₀ [μM]	시험 2 BACE-2 IC ₅₀ [μM]	시험 4 아밀로이드-β1-40 방출 IC ₅₀ [μM]
1	0.012	0.066	0.007
2	0.012	0.071	0.008
3	0.029	0.14	0.007
4	0.1	0.58	0.049
5	>10	>10	>10
6	0.65	6.6	0.38
7	0.035	0.29	0.027
8	0.16	1.4	0.14
9	0.018	0.004	0.012
10	0.59	3.8	0.6
11	0.83	2.9	0.44
12	1.2	>10	0.31
13	0.27	0.093	0.082
14	NT	NT	0.54
15	0.11	0.73	0.030
16	0.12	8.9	NT
17	0.24	8.2	0.062
18	0.33	0.12	0.088
19	0.06	0.048	0.045
20	0.36	0.095	0.088
21	0.083	0.84	0.081
22	0.19	0.58	0.06
23	8.7	>10	2.9
24	0.24	4.5	0.25
25	0.57	>10	0.48
26	0.11	0.027	0.057
27	0.29	0.42	0.45
28	1.9	10	0.84
29	0.15	5.6	0.07
30	0.019	0.007	0.013

[0254]

실시에 번호	시험 1 BACE-1 IC ₅₀ [μM]	시험 2 BACE-2 IC ₅₀ [μM]	시험 4 아밀로이드-β1-40 방출 IC ₅₀ [μM]
31	0.54	0.49	0.18
32	0.06	0.93	0.019
33	0.14	0.26	0.066
34	>10	>10	6.5
35	0.054	0.26	0.014
36	NT	NT	0.058
37	0.064	>10	0.31

[0255]

[0256]

시험 5: 실시예 화합물의 생체내 억제 활성

[0257]

수컷 스프라그-돌리 래트 (220-280 g 체중) (찰스 리버(Charles River), 프랑스)는 희생시키기 4시간 전에 비히클 (0.1% 트윈(Tween)80, 물 중의 0.5% 메틸셀룰로스) 단독으로, 또는 킬로그램 체중당 10 마이크로몰 화합물 용량에서 비히클 중에 현탁된 화합물을 사용하여 경구 위관영양에 의해 투여하였다. 4시간 시점은 충분한 약동학적 및 생체분포 특성을 갖는 화합물의 활성을 비교하기 위해 선택하였고, 이는 래트 뇌 A베타40 펩티드의 대략 3회의 반감기 내에 전체 뇌 A베타를 감소시켰다.

[0258]

희생시키기 직전에, 마취된 래트 (자발적 흡입, 2 - 5% 이소플루란 및 공기)를 노즈 콘을 통해 마취를 유지하면서 상승된 플랫폼 상에 정위 장치에 고정하였다. 머리의 각도는 몸체에 수직으로 아래를 향하여 젖히고, 피하주사침을 낮추어 후두 능선 뒤의 피부를 통하여 거대 수조 내로 통과시켰다. 뇌척수액 (CSF)을 회수하고 (~50-

100 μ L), 튜브 (A베타40 분석용의 단백질 로-바인드 에펜도르프 (Lo-bind Eppendorf) 튜브, 화합물 분석용의 일반적인 에펜도르프 튜브) 내로 분배하고, 드라이아이스 상에서 냉동시키고, 분석시까지 -80°C 에서 저장하였다. 이어서, 래트를 마취 하에 즉시 참수하고, 체간부 혈액을 화합물 수준의 분석을 위해 수집하고, 뇌를 회수하였다. 하나의 반-전뇌를 소뇌 및 후구를 제거함으로써 해부하고, 냉동 CO_2 상에서 예비 냉각된 금속 플레이트 상에 3 조각으로 냉동시키고, A베타40에 대한 분석시까지 -80°C 에서 튜브 내에서 저장하였다. 다른 반-뇌에 대하여는, 후구를 폐기하고, 시상 절편을 $\sim 200\text{--}400\text{ mg}$ 으로 칭량하면서 내측으로부터 취하고, 유리 HPLC 튜브에 두고, 화합물 수준에 대한 분석시까지 드라이아이스 상에서 냉동시켰다.

[0259]

래트 뇌 및 CSF에서의 가용성 A베타40 수준을 메조 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery; MSD) 96-웰 멀티-어레이 인간/설치류 (4G8) A베타40 초고감도 검정 (#K110FTE-3, 메조 스케일 디스커버리, 미국 게이트스버그)을 사용하여 정량화하였다. 전뇌 샘플 균질물을 빙냉 TBA의 9 부피 (w/v)에서 음파처리에 의해 제조하였다. TBS-킴플리트 중의 2% TX-100 50 μ L를 균질물 50 μ L 분취액에 첨가하여 1:20 희석물 중에서 1% TX-100의 최종 농도에 도달하였다. 샘플을 3회의 짧은 볼텍싱 단계로 중단하면서 15분 동안 얼음 상에서 인큐베이션하고, 이어서 원심분리하고 (100,000 $\times g$, 4°C , 15분), 상청액 50 μ L를 수집하였다. 이를 MSD 키트로부터의 3% 차단제 A 용액으로 1:100의 최종 희석물까지 1:5로 추가로 희석하고, MSD 플레이트에 적용하였다. 혈액을 함유하는 CSF 샘플은 제외하였다. 다른 모든 CSF 샘플을 1% 차단제 A 용액 (제조업체 키트로부터)으로 희석하여 1:20 CSF 희석물에 도달하였다. 보정 곡선을 합성 A베타1-40 펩티드가 첨가된 1% 차단제 A 용액에서 획득하였다. 샘플 및 보정 표준물을 웰당 25 μ L의 부피로 이중으로 적용하였다. 샘플의 A베타40 농도를 소프트맥스 (SOFTmax) 프로 4.0을 사용하여 표준 곡선으로부터 평가하였다.

[0260]

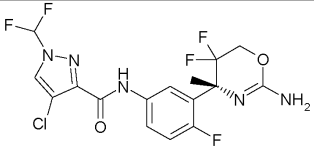
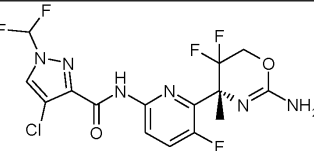
본 발명의 실시예 2, 3, 7 및 30의 화합물 및 WO 2011/069934 A1의 실시예 22, 39 및 71의 화합물은 시험 5에서 시험되는 경우 래트 뇌 및 CSF에서의 A베타 감소에 대한 하기 표 2에 제시된 효과를 나타내었다. (n.s. = 통계적으로 유의하지 않음 (스튜던트 t-검정))

[0261]

<표 2>

실시예 번호	구조	래트 전뇌에서의 A베타 저하	래트 CSF에서의 A베타 저하
7 본 발명		-63.6%	-67.9%
39 WO 2011/069934 A1		-1.4% (n.s.)	-8.2% (n.s.)
2 본 발명		-67.1%	-70.7%
22 WO 2011/069934 A1		-7.8% (n.s.)	-17.9%
3 본 발명		-20.0%	-35.3%

[0262]

실시예 번호	구조	래트 전뇌에서의 A베타 저하	래트 CSF에서의 A베타 저하
71 WO 2011/069934 A1		5.6% (n.s.)	-30.4%
30 본 발명		-46.6%	-55.2%

[0263]

[0264]

또한, 혈액, CSF 및 뇌 샘플을 액체 크로마토그래피/탠덤 질량 분광측정법 (LC/MS/MS)을 사용하여 화합물 수준에 대해 분석하였다. 뇌 샘플을 2 부피의 KH_2PO_4 완충제와 혼합하고, 코바리스(Covaris)® 장치를 사용하여 균질화하였다. 혈액, CSF 또는 조직 균질물의 30 또는 50 μL 를 구조적으로 관련된 내부 표준물과 함께 첨가하고, 후속적으로 4배 이상의 과량 부피의 아세토니트릴과 혼합하였다 (단백질 침전). 상청액을 직접적으로 또는 물로 희석한 후에 분석을 위해 LC/MS/MS 시스템에 주입하였다.

[0265]

프로테아제, 특히 BACE-1에 대한 그의 억제 특성으로 인해, 본 발명의 작용제는 예를 들어 베타-아밀로이드 생성 또는 응집이 역할을 하는 다양한 장애성 정신의학적, 정신병적, 신경학적 또는 혈관성 상황, 예를 들어 혈관계 또는 신경계의 상태, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 펩신형 아스파르틸 프로테아제 및 베타-세크레타제의 밀접한 상동체인 BACE-2 (베타-부위 APP-절단 효소 2) 또는 카텡신 D의 억제, 및 BACE-2 또는 카텡신 D 발현과 종양 세포의 보다 높은 종양형성 또는 전이 가능성과의 상관관계를 기반으로 하여, 본 발명의 작용제는 또한 예를 들어 종양 세포와 연관된 전이 과정의 저해에서 항암 의약으로서 유용할 수 있다. 추가로, BACE-2의 억제 및 BACE-2 활성과 TME27 절단 및 β 세포 질량의 상관관계를 기반으로 하여, 본 발명의 작용제는 또한 예를 들어 당뇨병의 치료에서 β 세포 질량 및/또는 기능의 손실을 치료하거나 예방하는데 유용할 수 있다.

[0266]

혈관계 또는 신경계의 상기 상태, 질환 또는 장애는 비제한적으로 불안 장애, 예컨대 광장공포증을 동반하거나 동반하지 않는 공황 장애, 공황 장애의 병력이 없는 광장공포증, 동물 또는 다른 특정 공포증, 예컨대 사회 공포증, 사회 불안 장애, 불안, 강박 장애, 스트레스 장애, 예컨대 외상후 또는 급성 스트레스 장애, 또는 범불안 또는 물질-유도된 불안 장애; 신경증; 발작; 간질, 특히 부분 발작, 전신 발작으로 속발적으로 진행되는 단순, 복합 또는 부분 발작, 또는 전신 발작 [결신 (정형 또는 비정형), 근간대성, 간대성, 긴장성, 긴장성-간대성 또는 무긴장성 발작]; 경련; 편두통; 정동 장애, 예컨대 우울 장애 또는 양극성 장애, 예를 들어 단일-삽화 또는 재발성 주요 우울 장애, 주요 우울증, 기분변조성 장애, 기분저하증, 우울 장애 NOS, 양극성 I 또는 양극성 II 조증 장애 또는 순환기질성 장애; 정신병적 장애, 예컨대 정신분열증 또는 우울증; 신경변성, 예를 들어 뇌 허혈로 인한 신경변성; 신경계의 급성, 외상성 또는 만성 변성 과정, 예컨대 파킨슨병, 다온 증후군, 치매, 예를 들어 노인성 치매, 루이 소체 치매 또는 전두측두엽 치매, 인지 장애, 인지 손상, 예를 들어 경도 인지 장애, 기억 장애, 아밀로이드 신경병증, 말초 신경병증, 알츠하이머병, 게르스트만-스트라우슬러-샤잉커 증후군, 니만-피크병, 예를 들어 니만-피크 C형 질환, 뇌 염증, 뇌, 척수 또는 신경 손상, 예를 들어 외상성 뇌 손상 (TBI), 신경 외상 또는 뇌 외상, 혈관 아밀로이드증, 아밀로이드증을 동반하는 뇌 출혈, 헌팅톤 무도병, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증 또는 유약 X 증후군; 스크래피; 뇌 아밀로이드 혈관병증; 뇌병증, 예를 들어 전염성 해면상 뇌병증; 졸중; 주의력 장애, 예를 들어 주의력 결핍 과잉행동 장애; 투렛 증후군; 언어 장애, 예컨대 말더듬; 예를 들어 시차 또는 교대 근무의 영향으로 고통받는 대상체에서의 일주기 리듬 장애; 통증; 침해수용; 가려움증; 구토, 예컨대 급성, 지연 또는 예기 구토, 예컨대 화학요법 또는 방사선에 의해 유발된 구토, 멀미, 또는 수술후 오심 또는 구토; 섭식 장애, 예를 들어 신경성 식욕부진 또는 신경성 폭식증; 월경전 증후군; 예를 들어 하반신 마비 환자에서의 근육 연축 또는 경직; 청각 장애, 예를 들어 이명 또는 연령-관련 청각 손상; 요실금; 녹내장; 봉입체 근염; 또는 물질-관련 장애, 예컨대 물질 남용 또는 의존, 예컨대 알콜과 같은 물질 금단 장애에 의해 예시되며, 이를 포함한다. 본 발명의 작용제는 또한, 예를 들어 치매 상태, 예컨대 알츠하이머병

을 앓는 대상체에서의 인지력 증진에서; 마취 또는 부수적 의학적 개입, 예컨대 내시경검사, 예컨대 위 내시경 검사 이전의 전-의약으로서; 또는 리간드, 예를 들어 방사성리간드 또는 양전자 방출 단층촬영 (PET) 리간드로서 유용할 수 있다.

[0267] BACE-2에 대한 그의 억제 특성으로 인해, 본 발명의 화합물은 BACE-2에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. BACE-2와 연관된 질환 및 장애는 대사 증후군 (예컨대, 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 및 응고항진), 인슐린 저항성, 글루코스 불내성 (또한 글루코스 내성 장애 또는 글루코스 내성 장애, IGT로도 공지됨), 비만, 고혈압, 또는 당뇨병성 합병증 (예컨대, 망막 병증, 신병증, 당뇨병성 족부, 궤양, 대혈관병증, 대사성 산증 또는 케톤증, 반응성 저혈당증, 고인슐린혈증), 글루코스 대사 장애, 다양한 기원의 이상지혈증, 아테롬성동맥경화증 및 관련 질환, 고혈압, 만성 심부전, 증후군 X, 당뇨병, 비-인슐린-의존성 당뇨병, 제2형 당뇨병, 제1형 당뇨병, 체중 장애, 체중 감소, 체질량 지수 및 랩틴 관련 질환을 포함한다.

[0268] 본 발명의 화합물은 베타-세포 변성, 예컨대 췌장 베타 세포의 아포토시스 또는 괴사를 예방하고/거나, 췌장 세포의 기능성을 개선 또는 복구하고/거나, 췌장 베타 세포의 수 및/또는 크기를 증가시키는데 적합할 수 있다.

[0269] 본원에 사용된 바와 같이, 환자가 하기 중 적어도 하나를 나타내는 경우에 그 환자는 "비만"을 앓고 있는 것이다:

[0270] · 30 이상의 체질량 지수 (BMI), 즉 환자 키 (m)의 제곱으로 나눈 환자 체중 (kg);

[0271] · >102 cm (남성) 또는 >88 cm (여성)의 절대적 허리 둘레;

[0272] · 허리/엉덩이 비 >0.9 (남성) 또는 >0.85 (여성); 또는

[0273] · 체지방률 >25% (남성) 또는 >30% (여성).

[0274] 본원에 사용된 바와 같이, 환자가 당뇨병 진단에 대한 세계보건기구 기준 (문헌 [Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, 2006])을 충족하는 경우에, 즉 환자가 하기 중 적어도 하나를 나타내는 경우에, 그 환자는 "제II형 당뇨병"을 앓고 있는 것이다:

[0275] · 공복 혈장 글루코스 ≥ 7.0 mmol/l (126mg/dl); 또는

[0276] · 75 g 경구 글루코스 부하의 섭취 2시간 후의 정맥 혈장 글루코스 ≥ 11.1 mmol/l (200mg/dl).

[0277] 본원에 사용된 바와 같이, 환자가 IGT 진단에 대한 세계보건기구 기준 (문헌 [Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, 2006])을 충족하는 경우에, 즉 환자가 하기를 둘 다 나타내는 경우에, 그 환자는 "IGT"를 앓고 있는 것이다:

[0278] · 공복 혈장 글루코스 <7.0 mmol/l (126mg/dl); 및

[0279] · 75 g 경구 글루코스 부하의 섭취 2시간 후의 정맥 혈장 글루코스 ≥ 7.8 및 <11.1 mmol/l (200mg/dl).

[0280] 본원에 사용된 용어 "대사 증후군"은 제II형 당뇨병, 글루코스 내성 장애, 인슐린 저항성, 고혈압, 비만, 증가된 복위, 고트리글리세리드혈증, 저 HDL, 고요산혈증, 응고항진 및/또는 미세알부민혈증의 조합을 포함하는 상태를 기재하기 위해 사용되는, 공인된 임상 용어이다. 미국 심장 협회는 대사 증후군의 진단에 대한 지침을 간행하였다 (문헌 [Grundy, S., et. al., (2006) Cardiol. Rev. Vol. 13, No. 6, pp. 322-327]).

[0281] 상기 언급된 적응증에 대해, 적절한 투여량은 예를 들어 활성 제약 성분으로서 사용되는 화합물, 숙주, 투여 방식, 상태, 질환 또는 장애의 성질 및 중증도, 또는 원하는 효과에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 동물에서의 만족스러운 결과는 동물의 체중 1 kg당 약 0.1 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 50 mg의 1일 투여량에서 달성된다고 제시된다. 보다 큰 포유동물, 예를 들어 인간에서, 제시되는 1일 투여량은 본 발명의 작용제 약 0.5 내지 약 2000 mg, 바람직하게는 약 2 내지 200 mg의 범위이며, 편리하게는 예를 들어 1일 4회 이하의 분할 용량으로 또는 지속 방출 형태로 투여된다.

[0282] 본 발명의 작용제는 임의의 통상적인 경로에 의해, 특히 경장으로, 바람직하게는 경구로, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 비경구로, 예를 들어 주사가 가능한 용액 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있다.

[0283] 추가 측면에서, 본 발명은 활성 제약 성분으로서의 본 발명의 작용제를, 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 및 임의로 다른 보조 물질, 예컨대 시토크롬 P450 효소의 억제제, 시토크롬 P450에 의한 활성 제약 성분의 분해를 방지하는 작용제, 활성 제약 성분의 약동학을 개선시키거나 증진시키는 작용제, 활성 제약

성분의 생체이용률을 개선시키거나 증진시키는 작용제 등, 예를 들어 그레이프프루트 주스, 케토코나졸 또는 바람직하게는 리토나비르와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 통상의 방식으로, 예를 들어 그의 성분들을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 단위 투여 형태는, 예를 들어 본 발명의 작용제를 약 0.1 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 500 mg 함유한다.

[0284] 또한, 본 발명의 제약 조성물은 고체 형태 (비제한적으로 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제 포함), 또는 액체 형태 (비제한적으로 용액, 현탁액 또는 에멀전 포함)로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 멸균과 같은 통상의 제약적 작업에 적용될 수 있고/거나, 통상의 불활성 희석제, 운환제, 완충제, 뿐만 아니라 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.

[0285] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을

[0286] a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;

[0287] b) 운환제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에 또한

[0288] c) 결합제, 예를 들어 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우에

[0289] d) 붕해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는

[0290] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제

[0291] 와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다.

[0292] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다.

[0293] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을, 정제의 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다. 이러한 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 운환제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시킴으로써 보다 장기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공한다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0294] 특정의 주사가 가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 유리하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 게다가, 이들은 또한 다른 치료상 유익한 물질을 함유할 수 있다. 상기 조성물들은 각각 통상의 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1-75%의 활성 성분을 함유하거나, 또는 약 1-50%의 활성 성분을 함유한다.

[0295] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 흡수가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어된 예정 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.

[0296] 예를 들어 피부 및 안구로의 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 젤 또는, 예를 들어 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무가능한 제제를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은 선 크림, 로션, 스프레이 등으로 특히 피부 도포, 예를 들어 피부암의 치료, 예를 들어 예방적 용도에 적절할 것이다. 따라서, 이들은 당업계에 널리 공지된 국소 제제 (미용 제제 포함)로 사용하기에 특히 적합하다. 이들은 가용화제, 안정

화제, 양성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

- [0297] 본원에 사용된 바와 같은 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용에 관한 것일 수 있다. 이는 편리하게는 적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않고, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분사기 또는 네블라이저로부터의 건조 분말 흡입기 또는 에어로졸 스프레이 제제로부터 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와와의 건조 블렌드로서, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 구성성분 입자로서) 전달될 수 있다.
- [0298] 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공하는데, 이는 물이 특정 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다.
- [0299] 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 성분 또는 저수분 함유 성분, 및 저수분 또는 저습 조건을 이용하여 제조할 수 있다. 무수 제약 조성물은 그의 무수 특성이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서, 물에 대한 노출을 방지하기 위해 공지된 물질을 사용하여 무수 조성물을 포장함으로써, 이들이 적합한 규정 키트 내에 포함될 수 있도록 한다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0300] 본 발명은 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물이 분해될 속도를 감소시키는 1종 이상의 작용제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공한다. 본원에서 "안정화제"로 지칭되는 이러한 작용제는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0301] 상기에 따라, 추가 측면에서, 본 발명은 예를 들어 베타-아밀로이드 생성 또는 응집이 역할을 하는 신경계 또는 혈관계 상태, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방용, 또는 종양 세포와 연관된 전이 과정의 저해용, 또는 β 세포 질량 및/또는 기능의 손실의 치료 또는 예방용 의약으로서 사용하기 위한 본 발명의 작용제에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 작용제에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 알츠하이머병 또는 경도 인지 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 작용제에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 인슐린 저항성, 글루코스 불내성, 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압 또는 당뇨병성 합병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 작용제에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0302] 추가 측면에서, 본 발명은 예를 들어 베타-아밀로이드 생성 또는 응집이 역할을 하는 신경계 또는 혈관계 상태, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방용, 또는 종양 세포와 연관된 전이 과정의 저해용, 또는 β 세포 질량 및/또는 기능의 손실의 치료 또는 예방용 의약에 있어서 활성 제약 성분으로서의 본 발명의 작용제의 용도에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약에 있어서 활성 제약 성분으로서의 본 발명의 작용제의 용도에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 알츠하이머병 또는 경도 인지 장애의 치료 또는 예방용 의약에 있어서 활성 제약 성분으로서의 본 발명의 작용제의 용도에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 인슐린 저항성, 글루코스 불내성, 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압 또는 당뇨병성 합병증의 치료 또는 예방용 의약에 있어서 활성 제약 성분으로서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병의 치료 또는 예방용 의약에 있어서 활성 제약 성분으로서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0303] 추가 측면에서, 본 발명은 베타-아밀로이드의 생성 또는 응집이 역할을 하는 신경계 또는 혈관계 상태, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방용, 또는 종양 세포와 연관된 전이 과정의 저해용, 또는 β 세포 질량 및/또는 기능의 손실의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한 본 발명의 작용제의 용도에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한 본 발명의 작용제의 용도에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 알츠하이머병 또는 경도 인지 장애의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한 본 발명의 작용제의 용도에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 인슐린 저항성, 글루코스 불내성, 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압 또는 당뇨병성 합병증의 치료 또는 예방용 의약에 있어서 활성 제약 성분으로서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병의 치료 또는 예방용 의약에 있어서 활성 제약 성분으로서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0304] 추가 측면에서, 본 발명은 베타-아밀로이드의 생성 또는 응집이 역할을 하는 신경계 또는 혈관계 상태, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방, 또는 종양 세포와 연관된 전이 과정의 저해, 또는 β 세포 질량 및/또는 기능의 손

실의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 베타-아밀로이드의 생성 또는 응집이 역할을 하는 신경계 또는 혈관계 상태, 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 중앙 세포와 연관된 전이 과정을 저해하거나, 또는 β 세포 질량 및/또는 기능의 손실을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 알츠하이머병 또는 경도 인지 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 알츠하이머병 또는 경도 인지 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 인슐린 저항성, 글루코스 불내성, 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압 또는 당뇨병성 합병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 인슐린 저항성, 글루코스 불내성, 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압 또는 당뇨병성 합병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0305] 본 발명의 작용제는 단독 활성 제약 성분으로서 투여될 수 있거나, 또는 예를 들어 베타-아밀로이드의 생성 또는 응집이 역할을 하는 신경계 또는 혈관계 상태, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 효과적이거나, 또는 중앙 세포와 연관된 전이 과정의 저해에 효과적이거나, 또는 β 세포 질량 및/또는 기능의 손실의 치료 또는 예방에 효과적인 1종 이상의 다른 활성 제약 성분과의 조합물로서 투여될 수 있다. 이러한 제약 조합물은 단위 투여 형태일 수 있으며, 상기 단위 투여 형태는 예정된 양의 2종 이상의 활성 성분 각각을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함한다. 대안적으로, 제약 조합물은 2종 이상의 활성 성분을 개별적으로 포함하는 패키지 형태, 예를 들어 개별적으로 배열된 2종 이상의 활성 성분의 공동 또는 개별 투여에 적합한 팩 또는 분배 장치일 수 있다. 추가 측면에서, 본 발명은 이러한 제약 조합물에 관한 것이다.

[0306] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 동시 또는 순차적 투여를 위한, 치료 유효량의 본 발명의 작용제 및 제2 약물 물질을 포함하는 조합물에 관한 것이다.

[0307] 한 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한, 조합 제제로서 본 발명의 작용제 및 1종 이상의 다른 치료제를 포함하는 생성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 요법은 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성에 의해 매개되는 질환 또는 상태, 예컨대 알츠하이머병, 경도 인지 장애, 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병의 치료이다.

[0308] 한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 작용제 및 또 다른 치료제(들)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 임의로는, 제약 조성물은 상기 기재된 바와 같은 제약상 허용되는 담체를 포함할 수 있다.

[0309] 한 실시양태에서, 본 발명은 2종 이상의 개별 제약 조성물을 포함하며, 이들 중 적어도 하나가 본 발명의 작용제를 함유하는 것인 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 패키지를 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용되는 블리스터 팩이다. 본 발명의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어 경구 및 비경구로 투여하기 위해, 개별 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해, 또는 개별 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 편의를 도모하기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.

[0310] 본 발명의 조합 요법에서, 본 발명의 작용제 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조업체에 의해 제조되고/거나 제제화될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 함께, (i) 의사에게 조합 생성물로 배포되기 전에 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해 (또는 의사 지시 하에); (iii) 예를 들어 본 발명의 화합물 및 다른 치료제의 순차 투여 동안에 환자 자신에서, 조합 요법으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성에 의해 매개되는 질환 또는 상태, 예컨대 알츠하이머병, 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 작용제를 제공하며, 여기서 의약은 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 또한, 본 발명은 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성에 의해 매개되는 질환 또는 상태, 예컨대 알츠하이머병, 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 본 발명의 작용

제와 함께 투여된다.

- [0311] 본 발명은 또한 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 상태, 예컨대 알츠하이머병, 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 작용제를 제공하며, 여기서 본 발명의 작용제는 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 상태, 예컨대 알츠하이머병, 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공하며, 여기서 다른 치료제는 본 발명의 작용제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 상태, 예컨대 알츠하이머병, 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 작용제를 제공하며, 여기서 본 발명의 작용제는 또 다른 치료제와 함께 투여된다. 본 발명은 또한 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 상태, 예컨대 알츠하이머병, 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공하며, 여기서 다른 치료제는 본 발명의 작용제와 함께 투여된다.
- [0312] 본 발명은 또한 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 상태, 예컨대 알츠하이머병, 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 본 발명의 작용제의 용도를 제공하며, 여기서 환자는 이전에 (예를 들어, 24시간 내에) 또 다른 치료제로 치료되었다. 본 발명은 또한 BACE-1, BACE-2 또는 카텡신 D 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 상태, 예컨대 알츠하이머병, 글루코스 내성 장애 또는 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서 환자는 이전에 (예를 들어, 24시간 내에) 본 발명의 작용제로 치료되었다.
- [0313] 한 실시양태에서, 본 발명은 또 다른 치료제와 조합된 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 다른 치료제는 다음으로부터 선택된다:
- [0314] (a) 아세틸콜린에스테라제 억제제, 예컨대 도네페질 (아리셉트(Aricept)TM), 리바스티그민 (엑셀론(Exelon)TM) 및 갈란타민 (라자다인(Razadyne)TM);
- [0315] (b) 글루타메이트 길항제, 예컨대 메만틴 (나멘다(Namenda)TM);
- [0316] (c) 기분 저하 및 과민성을 위한 항우울증 의약, 예컨대 시탈로프람 (셀렉사(Celexa)TM), 플루옥세틴 (프로작(Prozac)TM), 파록세틴 (파실(Paxil)TM), 세르트랄린 (졸로프트(Zoloft)TM) 및 트라조돈 (데시렐(Desyrel)TM);
- [0317] (d) 불안, 안절부절, 언어적 파탄 행동 및 저항성을 위한 불안완화제, 예컨대 로라제팜 (아티반(Ativan)TM) 및 옥사제팜 (세락스(Serax)TM);
- [0318] (e) 환각, 망상, 공격, 초조, 적개심 및 비협조를 위한 항정신병 의약, 예컨대 아리피프라졸 (아빌리파이(Abilify)TM), 클로자핀 (클로자릴(Clozaril)TM), 할로페리돌 (할돌(Haldol)TM), 올란자핀 (지프렉사(Zyprexa)TM), 퀘티아핀 (세로쿠엘(Seroquel)TM), 리스페리돈 (리스페르달(Risperdal)TM) 및 지프라스돈 (게오돈(Geodon)TM);
- [0319] (f) 기분 안정제, 예컨대 카르바마제핀 (테그레톨(Tegretol)TM) 및 디발프로엑스 (데파코트(Depakote)TM);
- [0320] (g) 니코틴산 알파 - 7 효능제;
- [0321] (h) mGluR5 길항제;
- [0322] (i) H3 효능제; 및
- [0323] (j) 아밀로이드 요법 백신.
- [0324] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 제약 조성물을 제공한다:
- [0325] i) 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
- [0326] ii) 다음으로부터 선택된 1종 이상의 화합물:
- [0327] a) 아세틸콜린에스테라제 억제제,
- [0328] b) 글루타메이트 길항제,
- [0329] c) 항우울증 의약,

- [0330] d) 불안완화제,
- [0331] e) 항정신병 의약,
- [0332] f) 기분 안정제,
- [0333] g) 니코틴산 알파 - 7 효능제,
- [0334] h) mGluR5 길항제,
- [0335] i) H3 효능제,
- [0336] j) 아밀로이드 요법 백신, 및
- [0337] ii) 1종 이상의 제약상 허용되는 담체.
- [0338] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또 다른 치료제와 조합된 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 다른 치료제는 다음으로부터 선택된다:
- [0339] a) 항당뇨병제, 예컨대 인슐린, 인슐린 유도체 및 모방체; 인슐린 분비촉진제, 예컨대 술폰닐우레아, 예를 들어 글리피지드, 글리부리드 및 아마릴; 인슐린분비자극 술폰닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티니드, 예를 들어 나테글리니드 및 레파글리니드; 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제, 예컨대 PTP-112; GSK3 (글리코젠 신타제 키나제-3) 억제제, 예컨대 SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 및 NN-57-05445; RXR 리간드, 예컨대 GW-0791 및 AGN-194204; 나트륨-의존성 글루코스 공동수송체 억제제, 예컨대 T-1095; 글리코젠 포스포릴라제 A 억제제, 예컨대 BAY R3401; 비구아니드, 예컨대 메트포르민; 알파-글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스; GLP-1 (글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사체, 예컨대 엑센딘-4 및 GLP-1 모방체; 및 DPPIV (디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제, 예컨대 빌다글립틴;
- [0340] b) 혈중지질저하제, 예컨대 3-히드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A (HMG-CoA) 리덕타제 억제제, 예를 들어 로바스타틴, 피타바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 리바스타틴; 스쿠알렌 신타제 억제제; FXR (파르네소이드 X 수용체) 및 LXR (간 X 수용체) 리간드; 콜레스테라민; 피브레이트; 니코틴산 담즙산 결합 수지, 예컨대 콜레스테라민; 피브레이트; 니코틴산 및 다른 GPR109 효능제; 콜레스테롤 흡수 억제제, 예컨대 에제티미브; CETP 억제제 (콜레스테롤-에스테르-전이-단백질 억제제), 및 아스피린;
- [0341] c) 항비만제, 예컨대 오를리스타트, 시부트라민 및 칸나비노이드 수용체 1 (CB1) 길항제, 예를 들어 리모나반트; 및
- [0342] d) 항고혈압제, 예를 들어 루프 이뇨제, 예컨대 에타크린산, 푸로세미드 및 토르세미드; 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 예컨대 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페리노도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴; Na-K-ATPase 막 펌프의 억제제, 예컨대 디곡신; 뉴트랄엔도펩티다제 (NEP) 억제제; ACE/NEP 억제제, 예컨대 오마파트릴라트, 삼파트릴라트 및 파시도트릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄, 특히 발사르탄; 레닌 억제제, 예컨대 디테키렌, 잔키렌, 테를라키렌, 알리스키렌, R0 66-1132 및 R0-66-1168; β -아드레날린성 수용체 차단제, 예컨대 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤 및 티몰롤; 수축촉진제, 예컨대 디곡신, 도부타민 및 밀리논; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 니페디핀, 니솔디핀 및 베라파밀; 알도스테론 수용체 길항제; 및 알도스테론 신타제 억제제.
- [0343] e) 피옥시숨 증식자-활성화제 수용체의 효능제, 예컨대 페노피브레이트, 피오글리타존, 로시글리타존, 테사글리타자르, BMS-298585, L-796449, 특히 특허 출원 WO 2004/103995에 구체적으로 기재된 화합물, 즉, 실시예 1 내지 35의 화합물 또는 청구항 21에 구체적으로 열거된 화합물, 또는 특허 출원 WO 03/043985에 구체적으로 기재된 화합물, 즉, 실시예 1 내지 7의 화합물 또는 청구항 19에 구체적으로 열거된 화합물 및 특허 (R)-1-{4-[5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-옥사졸-4-일메톡시]-벤젠술폰닐}-2,3-디히드로-1H-인돌-2-카르복실산 또는 그의 염.
- [0344] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 제약 조성물을 제공한다:
- [0345] i) 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

- [0346] ii) 다음으로부터 선택된 1종 이상의 화합물:
- [0347] a) 항당뇨병제,
- [0348] b) 혈중지질저하제,
- [0349] c) 항비만제,
- [0350] d) 항고혈압제,
- [0351] e) 폐옥시숨 증식자-활성화제 수용체의 효능제, 및
- [0352] ii) 1종 이상의 제약상 허용되는 담체.
- [0353] 다른 구체적인 항당뇨병 화합물은 문헌 [Patel Mona in Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-633]의 도 1 내지 7에 기재되어 있다.
- [0354] 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인되는 치료제의 구조는 표준 일람 ["The Merck Index"]의 현행판 또는 데이터베이스, 예를 들어 페이턴츠 인터내셔널(Patents International) (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션즈(World Publications))로부터 얻을 수 있다.
- [0355] 실시예
- [0356] NMR 방법
- [0357] 양성자 스펙트럼은 달리 나타내지 않는 한 브루커(Bruker) 400 MHz 울트라선퉴드(ultrashield) 분광계 상에서 기록하였다. 화학적 이동은 메탄올 (δ 3.31), 디메틸 솔폭시드 (δ 2.50) 또는 클로로포름 (δ 7.29)과 관련하여 ppm으로 기록하였다. 소량의 건조 샘플 (1-5 mg)을 적절한 중수소화 용매 (0.7 mL) 중에 용해시켰다. 시밍은 자동화되었고, 스펙트럼을 정상 절차에 따라 취득하였다.
- [0358] 일반적 크로마토그래피 조건
- [0359] UPLC 방법 H1 (R_{tH1}):
- [0360] HPLC-칼럼 치수: 2.1 x 50 mm
- [0361] HPLC-칼럼 유형: 액유티(Acquity) UPLC HSS T3, 1.8 μ m
- [0362] HPLC-용리액: A) 물 + 0.05 부피% 포름산 + 3.75 mM 아세트산암모늄, B) ACN + 0.04 부피% 포름산
- [0363] HPLC-구배: 1.4분 내 2 - 98 % B, 98% B 0.75분, 유량 = 1.2 ml/분
- [0364] HPLC-칼럼 온도: 50°C
- [0365] UPLC 방법 H2 (R_{tH2}):
- [0366] HPLC-칼럼 치수: 2.1 x 50 mm
- [0367] HPLC-칼럼 유형: 액유티 UPLC HSS T3, 1.8 μ m
- [0368] HPLC-용리액: A) 물 + 0.05 부피% 포름산 + 3.75 mM 아세트산암모늄, B) ACN + 0.04 부피% 포름산
- [0369] HPLC-구배: 1.4분 내 5 - 98 % B, 98% B 0.4분, 유량 = 1.0 ml/분
- [0370] HPLC-칼럼 온도: 60°C
- [0371] LCMS 방법 H3 (R_{tH3}):
- [0372] HPLC-칼럼 치수: 4.0 x 20 mm
- [0373] HPLC-칼럼 유형: 머큐리 MS 시너지(Mercury MS Synergi), 2 μ m
- [0374] HPLC-용리액: A) 물 + 0.1 부피% 포름산, B) ACN
- [0375] HPLC-구배: 0.5분 70% B, 1분 내 70-100% B, 0.9분 100% B, 유량 = 2.0 ml/분
- [0376] HPLC-칼럼 온도: 30°C

- [0377] LCMS 방법 H4 (R_{tH4}):
- [0378] HPLC-칼럼 치수: 2.1 x 30 mm
- [0379] HPLC-칼럼 유형: 아센티스 익스프레스(Ascentis Express) C18, 2.8 μ m
- [0380] HPLC-용리액: A) 물 + 0.05 부피% 포름산 + 3.75 mM 아세트산암모늄, B) ACN + 0.04 부피% 포름산
- [0381] HPLC-구배: 1.4분 내 2 - 98 % B, 0.75분 98% B, 유량 = 1.2 ml/분
- [0382] HPLC-칼럼 온도: 50°C
- [0383] HPLC 방법 H5 (R_{tH5}):
- [0384] HPLC-칼럼 치수: 3.0 x 30 mm
- [0385] HPLC-칼럼 유형: 조르박스(Zorbax) SB-C18, 1.8 μ m
- [0386] HPLC-용리액: A) 물 + 0.05 부피% TFA; B) ACN + 0.05 부피% TFA
- [0387] HPLC-구배: 3.25분 내 0-100 % B, 0.75분 100% B, 유량 = 0.7 ml/분
- [0388] HPLC-칼럼 온도: 35°C
- [0389] UPLC 방법 H6 (R_{tH6}):
- [0390] HPLC-칼럼 치수: 2.1 x 50 mm
- [0391] HPLC-칼럼 유형: 액퀴티 UPLC HSS T3, 1.8 μ m
- [0392] HPLC-용리액: A) 물 + 0.1 부피% TFA; B) ACN + 0.1 부피% TFA
- [0393] HPLC-구배: 1.5분 내 10 - 95 % B, 유량 = 1.0 ml/분
- [0394] HPLC 방법 H7 (R_{tH7}):
- [0395] HPLC-칼럼 치수: 3.0 x 30 mm
- [0396] HPLC-칼럼 유형: 조르박스 SB-C18, 1.8 μ m
- [0397] HPLC-용리액: A) 물 + 0.05 부피% TFA; B) ACN + 0.05 부피% TFA
- [0398] HPLC-구배: 3.25분 내 30-100 % B, 0.75분 100% B, 유량 = 0.7 ml/분
- [0399] HPLC-칼럼 온도: 35°C
- [0400] HPLC 방법 H8 (R_{tH8}):
- [0401] HPLC-칼럼 치수: 3.0 x 30 mm
- [0402] HPLC-칼럼 유형: 조르박스 SB-C18, 1.8 μ m
- [0403] HPLC-용리액: A) 물 + 0.05 부피% TFA; B) ACN + 0.05 부피% TFA
- [0404] HPLC-구배: 3.25분 내 10-100 % B, 0.75분 100% B, 유량 = 0.7 ml/분
- [0405] HPLC-칼럼 온도: 35°C
- [0406] 약어
- [0407] ACN 아세토니트릴
- [0408] AcOH 아세트산
- [0409] aq. 수성
- [0410] Boc_2O tert-부틸 디카르보네이트

[0411]	BuLi	부틸 리튬
[0412]	CSA	캄포르 술폰산
[0413]	DAST	디에틸아미노황 트리플루오라이드
[0414]	dba	디벤질리덴아세톤
[0415]	DCM	디클로로메탄
[0416]	DEAD	디에틸 아조디카르복실레이트
[0417]	DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
[0418]	DIPEA	디이소프로필에틸아민
[0419]	DMA	디메틸아세트아미드
[0420]	DMF	디메틸포름아미드
[0421]	DMSO	디메틸설폭시드
[0422]	DMTr	4,4'-디메톡시트리틸
[0423]	DPPF	1,1'-비스-디페닐포스피노-페로센
[0424]	EDC	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드
[0425]	Et ₃ N	트리에틸아민
[0426]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0427]	EtOH	에탄올
[0428]	h	시간
[0429]	hex	헥산
[0430]	HOAt	1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸
[0431]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0432]	LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
[0433]	LDA	리튬 디이소프로필아미드
[0434]	mCPBA	3-클로로퍼벤조산
[0435]	MeOH	메탄올
[0436]	min	분
[0437]	MS	질량 분광측정법
[0438]	NEt ₃	트리에틸아민
[0439]	NMR	핵 자기 공명 분광측정법
[0440]	R _f	체류 인자 (TLC)
[0441]	RP	역상
[0442]	R _t	체류 시간
[0443]	rt	실온
[0444]	sat.	포화
[0445]	TBME	tert-부틸-메틸-에테르

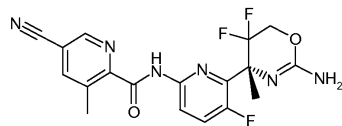
[0446] TFA 트리플루오로아세트산

[0447] THF 테트라히드로푸란

[0448] TLC 박층 크로마토그래피

[0449] 크산트포스 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐

[0450] 실시예 1: 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드



[0451]

[0452] a) 2-브로모-5-플루오로-4-트리에틸실라닐피리딘

[0453] THF (400 ml) 중 디이소프로필아민 (25.3 g, 250 mmol)의 용액에 n-BuLi (100 ml, 헥산 중 2.5 mol/L)를 -50℃ 미만에서 첨가하였다. THF (60 ml) 중 2-브로모-5-플루오로피리딘 (41.9 g, 238 mmol)의 용액을 -78℃에서 LDA-용액에 -63℃ 미만에서 적가 방식으로 첨가하였다. -78℃에서 60분 후, 온도를 -50℃ 미만으로 유지하면서 트리에틸클로로실란 (44 ml, 262 mmol)을 신속 방식으로 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 -20℃에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 1M 수성 HCl (250 ml) 및 수성 NH₄Cl (10%)의 혼합물 상에 부었다. tert.-부틸 메틸 에테르를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 액체를 수득하였다. 증류 (bp. 99-101℃, 0.5 mmHg)시켜 표제 화합물을 미황색 액체로서 수득하였다: 66.26 g (96% 수율).

[0454] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 1.01-0.97 (m, 9H), 0.92-0.87 (m, 6H).

[0455] b) 1-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-에타논

[0456] THF (500 ml) 중 디이소프로필아민 (25.4 g, 251 mmol)의 용액에 n-BuLi (100 ml, 헥산 중 2.5 mol/L)을 -50℃ 미만에서 첨가하였다. THF (60 ml) 중 2-브로모-5-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘 (56.04g, 193 mmol)의 용액을 -78℃에서 LDA-용액에 -65℃ 미만에서 적가 방식으로 첨가하였다. -78℃에서 70분 후, 온도를 -57℃ 미만으로 유지하면서 DMA (23.51 ml, 251 mmol)를 진적색 용액에 신속 방식으로 적가하였다. 15분 후, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 -40℃에 도달하도록 하였다. 차가운 반응 혼합물을 2M 수성 HCl (250 ml) / 물 (200 ml) / 염수 (100 ml)의 혼합물 상에 부었다. tert.-부틸 메틸 에테르를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 염수로 2회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물 (64.76 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (헥산/TBME)하여 표제 화합물을 황색 액체로서 수득하였다: 58.3 g (91 % 수율).

TLC (헥산/TBME 99:1): R_f = 0.25;

[0457] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, 1H), 2.67 (3, 3H), 0.98-0.93 (m, 9H), 0.91-0.85 (m, 6H).

[0458] c) (R)-2-메틸-프로판-2-술폰산 [1-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-에트-(E)-일리텐]-아미드

[0459] THF (25 ml) 중 티탄테트라에톡사이드 (4.26 g, 18.69 mmol), (R)-tert.-부틸술폰아미드 (1.246 g, 10.28 mmol) 및 1-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-에타논 (3.45 g, 9.34 mmol, 90 % 순수)의 혼합물을 질소 분위기 하에 6시간 동안 환류하였다. 차가운 반응 혼합물을 완만하게 교반하면서 빙냉 염수 (200 ml) 상에 부었다. 침전물을 하이플로의 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 황색 오일 (4.55 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 94:6)하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 3.35 g (82 % 수율).

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 5:1): $R_f = 0.50$;

HPLC: $R_{t,H1} = 1.56$ min; ESIMS: 435, 437 $[(M+H)^+, 1Br]$;

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.01-0.98 (m, 9H), 0.92-0.89 (m, 6H).

[0460]

d) (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-((R)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-부티르산 에틸 에스테르

[0461]

건조 THF (20 ml) 중 아연 (466 mg, 7.12 mmol) 및 염화구리 (I) (34 mg, 0.344 mmol)의 현탁액에 질소 하에 3 방울의 트리메틸클로로실란을 첨가하여 아연을 활성화시켰다. 10분 후, 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (1.398 g, 6.89 mmol)를 10분의 기간에 걸쳐 25°C에서 시린지에 의해 천천히 첨가하였다 (약간 발열). 반응 혼합물을 45분 동안 초음파 조에서 유지하였다. 이 흑색 미세 현탁액을 건조 THF (10 ml) 중 (R)-2-메틸-프로판-2-술피산 [1-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-에트-(E)-일리덴]-아미드 (1g, 2.296 mmol)의 용액에 불활성 분위기 하에 실온에서 적가하였다. 실온에서 4시간 후, 반응 혼합물을 차가운 수성 염화암모늄 용액 (5 %)에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 회석하였다. 유기 상을 수성 시트르산 (5% 용액), 물, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 갈색빛 오일 (1.5 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 83:17)하여 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다. 984 mg (77% 수율).

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 2:1): $R_f = 0.46$;

HPLC: $R_{t,H1} = 1.54$ min; ESIMS: 559, 561 $[(M+H)^+, 1Br]$;

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (d, 1H), 5.48 (s, NH), 4.38 (q, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.00-0.96 (m, 9H), 0.90-0.86 (m, 6H).

[0463]

부차적 부분입체이성질체 $R_f = 0.64$ (2:1 시클로헥산:에틸 아세테이트).

[0464]

e) (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-((R)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-부티르산 에틸 에스테르

[0465]

새로이 분쇄된 KF (195 mg, 3.36 mmol)를 THF (7 ml) 중 (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-((R)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-부티르산 에틸 에스테르 (940 mg, 1.68 mmol) 및 아세트산 (0.192 ml, 3.36 mmol)의 용액에 첨가하였다. DMF (7 ml)를 첨가하고, 현탁액을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석하고, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물 (733 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 7:3)하여 표제 화합물을 미황색 오일로서 수득하였다. 664 mg (88% 수율).

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 1:1): $R_f = 0.38$;

HPLC: $R_{t,H1} = 1.08$ min; ESIMS: 445, 447 $[(M+H)^+, 1Br]$;

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.46 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 5.38 (br. s, 1H, NH), 4.37 (q, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.26 (s, 9H).

[0467]

f) (R)-2-메틸-프로판-2-술피산 [(R)-1-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-히드록시-1-메틸-프로필]아미드

[0468]

THF (11.5 ml) 중 (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-((R)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-부티르산 에틸 에스테르 (513 mg, 1.15 mmol)의 용액에 리튬보로하이드라이드 (52.8 mg, 2.30 mmol)를 첨가하였다. 약간 발열 반응을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 분쇄된 얼음을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다; 465 mg (정량적 수율) 미황색 수지를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0469]

TLC (톨루엔/에틸 아세테이트 7:3): $R_f = 0.16$;

HPLC: $R_{tH1} = 0.93$ min; ESIMS: 403, 405 $[(M+H)^+, 1Br]$;

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.84 (s broad, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0470]

g) (R)-3-아미노-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-부탄-1-올

[0471]

디옥산 (26.6 ml) 중 (R)-2-메틸-프로판-2-술폰산 [(R)-1-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-히드록시-1-메틸-프로필]아미드 (1.33 g, 3.30 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 4N (3.3 ml, 13.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물에 에틸 아세테이트 및 분쇄된 얼음을 첨가하였다. 유기 상을 물로 추출하고, 고체 탄산칼륨을 사용하여 알칼리성으로 제조하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 930 mg 무색 고체 (94% 수율).

[0472]

TLC (톨루엔/에틸 아세테이트 7:3): $R_f = 0.25$;

HPLC: $R_{tH1} = 0.44$ min; ESIMS: 299, 301 $[(M+H)^+, 1Br]$;

^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-D_6$): δ 7.73 (m, 2H, Ar), 7.29 (넓은 s, 1H), 6.69 (넓은 s, 1H), 5.30 (t, 1H), 3.79 (m, 2H), 1.57 (d, 3H).

[0473]

h) (R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민

[0474]

에탄올 (5 ml) 중 (R)-3-아미노-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-부탄-1-올 (150 mg, 0.49 mmol) 및 브로모시안 (106 mg, 1 mmol)의 용액을 캠퍼된 마이크로웨이브 바이알에서 19시간 동안 85°C에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 상을 수성 암모니아, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물 (136 mg)을 실리카 상에서 크로마토그래피 (톨루엔/에틸 아세테이트 1:1)하여 회수된 출발 물질 (27 mg) 및 표제 화합물을 수득하였다: 64 mg (40% 수율).

[0475]

TLC (톨루엔/에틸 아세테이트 1:1): $R_f = 0.17$;

HPLC: $R_{tH1} = 0.56$ min; ESIMS: 324, 326 $[(M+H)^+, 1Br]$;

^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-D_6$): δ 7.69 (m, 2H), 5.82 (넓은 s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).

[0476]

i) [(R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르

[0477]

디클로로메탄 (1.9 ml) 중 (R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민 (60 mg, 0.185 mmol), Boc-무수물 (42.3 mg, 0.194 mmol) 및 휘니그 염기 (64.7 μ l, 0.37 mmol)의 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 중탄산 염 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 76 mg (85 % 수율).

[0478]

TLC (톨루엔/에틸 아세테이트 7:3): $R_f = 0.38$;

HPLC: $R_{tH1} = 1.08$ min; ESIMS: 424, 426 $[(M+H)^+, 1Br]$;

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.30 (m, 2H, Ar), 4.40-4.30 (m, 2H), 1.90 (넓은 s, 3H), 1.52 (s, 9H).

[0479]

j) ((R)-4-{6-[(5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-3-플루오로-피리딘-2-일}-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르

[0480]

[(R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (70 mg, 0.145 mmol), 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 아미드 (25.7 mg, 0.160 mmol), 크산트포스 (30.2 mg, 0.052 mmol), 탄산세슘 (67.6 mg, 0.203 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (16.45 mg, 0.017 mmol)의 탈기된 혼합물을 디옥산 (2.9 ml) 중에서 아르곤 하에 5시간 동안 60°C에서 가열하였다. 반응 혼합물

[0481]

(회갈색 현탁액)을 에틸 아세테이트 및 수성 중탄산염 용액으로 희석한 후, 여과하였다. 여과물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 166 mg 갈색 고체. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (톨루엔/에틸 아세테이트 7:3)하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 28 mg (38 % 수율).

TLC (톨루엔/에틸 아세테이트 7:3): $R_f = 0.25$;

HPLC: $R_{tH1} = 1.18$ min; ESIMS: 505 $[(M+H)^+]$;

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.7 (넓은 s, 1H), 10.49 (넓은 s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.49 (넓은 d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.6 (넓은 t, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.92 (넓은 s, 3H), 1.55 (s, 9H).

[0482]

[0483]

k) 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드

[0484]

디클로로메탄 (1.3 ml) 중 ((R)-4-{6-[(5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-3-플루오로-피리딘-2-일}-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (26 mg, 0.052 mmol) 및 TFA (200 μ l, 2.6 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 수성 암모니아 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 24 mg 황색빛 고체. 시클로헥산으로 연화처리하여 표제 화합물을 미황색 고체로서 수득하였다. 17 mg (80 % 수율).

HPLC: $R_{tH1} = 0.72$ min; ESIMS: 405 $[(M+H)^+]$;

^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-D_6$): δ 10.71 (넓은 s, 1H, NH), 9.01 (넓은 s, 1H), 8.43 (넓은 s, 1H), 8.19 (넓은 d, 1H), 7.76 (t, 1H), 5.77 (넓은 s, 2H, NH_2), 4.32 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.67 (넓은 s, 3H).

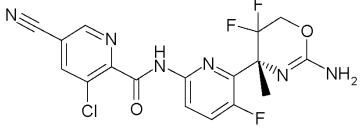
[0485]

[0486]

실시예 2: 표 1에 열거된 화합물을 실시예 1에 사용된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0487]

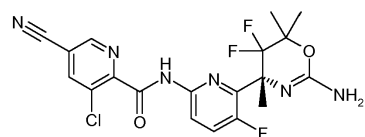
<표 2>

실시예	화합물	^1H -NMR (δ ; $CDCl_3$)	MS [m/z; (M+1) $^+$]
2	 3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3] 옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	10.15 (br. s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 1.84 (t, 3H)	LCMS: $R_{tH1} = 0.67$ min. [M+1] = 425.0, 427.0

[0488]

[0489]

실시예 3: 3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,6,6-트리메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드



[0490]

[0491]

a) (R)-2-메틸-프로판-2-술폰산 [(R)-1-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2, 디플루오로-3-히드록시-1,3-디메틸-부틸]-아미드

[0492]

THF 중 메틸마그네슘 클로라이드 3M (38.3 ml, 115 mmol)에 실온에서 THF (102 ml) 중 (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-((R)-2-메틸-프로판-2-술폰아미드)-부티르산 에틸 에스테르 (5.12 g, 11.5 mmol, 실시예 1e))의 용액을 첨가하였다. 교반 2시간 후, 반응물을 수성 염화암모늄 용액의 첨가로 퀵칭

하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물 (4.78 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 6:4)하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다. 2.97 g (59.9 % 수율).

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 6:4, 실리카겔, UV 254): $R_f = 0.32$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.09$ min; (100 % 순수; ESI+-MS: m/z 431 [(M+H)⁺]);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) $\delta = 7.83 - 7.70$ (m, 2 H), 6.10 (s, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.18 (s, 9 H), 1.07 (s, 3 H).

[0493]

b) (R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4,6,6-트리메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민

[0495]

건조 에탄올 (68 ml) 중 (R)-2-메틸-프로판-2-술폰산 [(R)-1-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2,디플루오로-3-히드록시-1,3-디메틸-부틸]-아미드 (2.95 g, 6.84 mmol) 및 브로민화시아노젠 (2.24 g, 20.52 mmol)의 용액을 유리 마개로 밀봉하고, 9시간 동안 85℃에서 가열하였다. 반응 용액을 진공 하에 증발시키고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 및 2M 수성 암모니아로 녹였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물 (2.74 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (톨루엔/에틸 아세테이트 6:4)하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다. 1.19 g (48.9 % 수율).

LC-MS: $R_{tH1} = 67$ min; (99 % 순수; ESI+-MS: m/z 352 [(M+H)⁺], 354);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) $\delta = 7.72 - 7.59$ (m, 2 H), 5.83 (br. s, 2 H), 1.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 3 H).

[0496]

c) [비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-[(R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4,6,6-트리메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-아민

[0498]

디클로로메탄 (3 ml) 중 (R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4,6,6-트리메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민 (106 mg, 0.301 mmol) 및 트리에틸아민 (60.9 mg, 0.602 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 고체 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드 (112 mg, 0.331 mmol)를 첨가하였다. 녹색 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트로 녹이고, 수성 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 실리카 겔 (4.4 g, 톨루엔/에틸 아세테이트 6:4) 상에서 여과하여 표제 화합물을 청회색 발포체 (202 mg, 96 %)로서 수득하였다.

TLC (톨루엔/에틸 아세테이트 6:4, 실리카겔, UV 254): $R_f = 0.60$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.22$ min; (94 % 순수; ESI+-MS: m/z 654 [(M+H)⁺]; 656);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) $\delta = 7.72 - 7.61$ (m, 2 H), 7.32 - 7.13 (m, 9 H), 6.84 - 6.77 (m, 4 H), 6.71 (br. s, 1H), 3.71 (s, 6 H), 1.16 (br. s, 3H), 1.12 (br. s, 3H), 1.07 (br. s, 3 H).

[0499]

d) 3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카복실산 [6-((R)-2-([비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-아미노)-5,5-디플루오로-4,6,6-트리메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드

[0501]

[비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-[(R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4,6,6-트리메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-아민 (196 mg, 0.299 mmol), 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카복실산 아미드 (59.8 mg, 0.329 mmol), 크산트포스 (62.4 mg, 0.108 mmol), 탄산세슘 (139 mg, 0.419 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (33.9 mg, 0.036 mmol)의 탈기된 혼합물을 디옥산 (6 ml) 중에서 아르곤 하에 20시간 동안 60℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 수성 중탄산염 용액으로 희석한 후, 하이플로를 통해 여과하였다. 여과물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 226 mg 황색 발포체를 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (톨루엔/에틸 아세테이트 8:2)하여 표제 화합물을 담황색 발포체로서 수득하였다. 92 mg (38.6 % 수율).

LC-MS: $R_{tH1} = 1.20$ min (95 % 순수; ESI+-MS: 755, $[(M+H)^+]$; 756, 757, 758);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10.24 (br. s, 1 NH), 8.74 (br. d, 1 H), 8.36 (dd, 1 H), 8.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.42 - 6.79 (m, 13 H + 1NH), 3.79 (s, 6 H), 1.60 (br. s, 3 H), 0.89 (br. s, 3 H), 0.78 (br. s, 3 H).

[0502]

e) 3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,6,6-트리메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드

[0504]

디클로로메탄 (1.1 ml) 중 3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-{[비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-아미노}-5,5-디플루오로-4,6,6-트리메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드 (85 mg, 0.113 mmol), TFA (572 μl , 7.43 mmol) 및 트리에틸실란 (54 μl , 0.338 mmol)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 119 mg 갈황색빛 수지를 수득하였다. 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (레디셉(RediSep) 12 g, 에틸 아세테이트/메탄올 95:5로 조건화하고, 에틸 아세테이트로 용리함)하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다. 38 mg (74.6 % 수율).

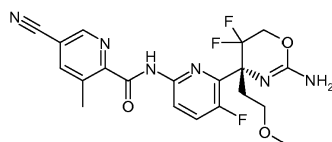
TLC (에틸 아세테이트/메탄올 95:5, 실리카겔, UV 254): $R_f = 0.29$;

LC-MS: $R_{tH1} = 0.76$ min (100 % 순수; ESI+-MS: 453, $[(M+H)^+]$, 455);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 12.66 (매우 넓은 s, 1 NH), 12.03 (br. s, 1 NH), 10.29 (br. s, 1 NH), 8.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 8.49 (dd, 1 H), 8.18 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 5.74 (br. s, 1 NH), 2.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 3 H).

[0505]

실시예 4: 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[(R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드



[0507]

a) 1-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-3-메톡시-프로판-1-온

[0508]

디클로로메탄 (50 ml) 중 1-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-에타논 (11.6 g, 33.9 mmol, 실시예 1, 단계 b)의 용액에 휘니그-염기 (6.21 ml, 35.6 mmol)를 0°C에서 첨가한 후, TMS-트리플레이트 (6.43 ml, 35.52 mmol, 1.05 당량)를 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 40분 동안 교반하였다. 디메톡시메탄 (2.71 g, 35.6 mmol) 및 2,6-디-tert-부틸피리딘 (0.648 g, 3.39 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 이어서, TMS-트리플레이트 (0.61 ml, 3.39 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 30분 후, 냉각 조를 제거하고, 교반을 실온에서 밤새 (18시간) 지속하였다. 반응 혼합물을 차가운 염수 상에 붓고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기 상을 10% NaHSO_4 용액, 포화 중탄산나트륨 용액 (NaCl 로 포화됨) 및 염수로 완전히 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물 (13.52 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (320 g, 시클로헥산/에틸 아세테이트 95:5)하여 표제 화합물을 황색 액체로서 수득하였다: 9.18 g (72 % 수율).

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 5:1): $R_f = 0.61$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.43$ min (100 % 순수; ESI+-MS: 376, $[(M+H)^+]$, 378);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 3.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.41 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.39 (s, 3H), 1.06 - 0.82 (m, 15 H).

[0510]

b) (S)-2-메틸-프로판-2-술폰산 [1-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-3-메톡시-프로판-(E)-일리덴]-아미드

[0511]

THF (100 ml) 중 티탄테트라에톡사이드 (11.03 g, 48.4 mmol), (S)-tert.-부틸술폰아미드 (3.52 g, 29 mmol) 및 1-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-3-메톡시-프로판-1-온 (9.1 g, 24.18 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 60°C에서 34시간 동안 교반하였다. 차가운 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 완만

[0512]

하게 교반하면서 빙냉 염수 (200 ml) 상에 부었다. 침전물을 하이플로의 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 황색빛-갈색 오일 (10.67 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (레디셉 칼럼 120 g, 시클로헥산/에틸 아세테이트 95:5)하여 표제 화합물을 황색빛-오렌지색 오일로서 수득하였다. 7.51 g (63.5 % 수율).

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 10:1): $R_f = 0.23$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.53$ min (98 %, ESI+-MS: m/z 479 [(M+H)⁺, 1Br], 481).

[0513]

[0514]

c) (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-5-메톡시-3-((S)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-펜탄산 에틸 에스테르

[0515]

건조 THF (90 ml) 중 아연 (3.07 g, 47 mmol) 및 염화구리 (I) (233 mg, 2.349 mmol)의 현탁액에 4 방울의 트리메틸클로로실란을 질소 하에 첨가하여 아연을 활성화시켰다. 10분 후, 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (9.54 g, 47 mmol)를 20분의 기간에 걸쳐 외부 냉각 조로 조정하면서 25℃ 내지 30℃에서 시린지에 의해 천천히 첨가하였다 (발열). 반응 혼합물을 초음파 조에서 30분 동안 유지하였다. 이 흑색 미세 현탁액을 건조 THF (75 ml) 중 (S)-2-메틸-프로판-2-술피산 [1-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-3-메톡시-프로프-(E)-일리덴]-아미드 (7.51 g, 15.66 mmol)의 용액에 불활성 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 유지한 후, 차가운 수성 염화암모늄 용액 (5 %)에 첨가하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기 상을 수성 시트르산 (5% 용액), 물, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 황색빛 오일 (9.77 g, 대략 부분입체이성질체의 4:1 혼합물)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (레디셉 칼럼 120 g, 시클로헥산/에틸 아세테이트 85:15)하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 6.11 g 황색 오일. (64.6 % 수율).

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 2:1): $R_f = 0.47$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.54$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 604 [(M+H)⁺, 1Br], 606);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.63 (br. s, 1 H), 4.22 - 4.04 (m, 2 H), 3.77 - 3.68 (m, 1 H), 3.31 - 3.20 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.11 - 3.00 (m, 1 H), 2.97 - 2.84 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.04 - 0.95 (m, 9 H), 0.94 - 0.83 (m, 6 H).

[0516]

[0517]

부차적 부분입체이성질체 $R_f = 0.35$ (2:1 시클로헥산:에틸 아세테이트)를 분리하지 않았다.

[0518]

d) (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-5-메톡시-3-((S)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-펜탄산 에틸 에스테르

[0519]

새로이 분쇄된 KF (1.174, 20.21 mmol)를 THF (39.8 ml) 중 (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-5-메톡시-3-((S)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-펜탄산 에틸 에스테르 (6.10 g, 10.11 mmol) 및 아세트산 (1.157 ml, 20.21 mmol)의 용액에 첨가하였다. DMF (39.8 ml)를 첨가하고, 현탁액을 실온에서 교반하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물 (4.85 g, 98 % 수율)을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 1:1): $R_f = 0.33$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.11$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 489 [(M+H)⁺, 1Br], 491);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 - 7.48 (m, 1 H), 7.41 - 7.30 (m, 1 H), 6.54 (br. s, 1 H), 4.25 - 4.05 (m, 2 H), 3.77 - 3.64 (m, 1 H), 3.34 - 3.22 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.08 - 2.97 (m, 1 H), 2.94 - 2.86 (m, 1 H), 1.34 (s, 9 H), 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H).

[0520]

[0521]

e) (S)-2-메틸-프로판-2-술피산 [(R)-1-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-히드록시-1-(2-메톡시-에틸)-프로필]-아미드

[0522]

THF (38 ml) 중 (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-5-메톡시-3-((S)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-펜탄산 에틸 에스테르 (2.4 g, 4.90 mmol)의 용액에 리튬보로하이드라이드 (214 mg, 9.81 mmol)를 두번에 첨가하였다. 약간 발열 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 분쇄된 얼음을 조심스럽게 첨

가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 황색빛 수지 (2.05 g)를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (레디셉 칼럼 40 g, 시클로헥산/에틸 아세테이트 4:6)하여 표제 화합물을 무색 수지로서 수득하였다. 1.50 g (68.4 % 수율).

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 1:1): $R_f = 0.13$;

LC-MS: $R_{tH1} = 0.84$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 447 [(M+H)⁺, 1Br], 449);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 - 7.45 (m, 1 H), 7.37 - 7.29 (m, 1 H), 6.34 - 6.25 (br. s, 1 H), 3.95 - 3.63 (m, 2+1 H), 3.40 - 3.27 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.05 - 2.94 (m, 1 H), 2.84 - 2.73 (m, 1 H), 2.19 - 2.11 (m, 1 H, OH), 1.35 (s, 9 H).

[0523]

f) (R)-3-아미노-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-5-메톡시-펜탄-1-올

메탄올 (8.4 ml) 중 (S)-2-메틸-프로판-2-술폰산 [(R)-1-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-히드록시-1-(2-메톡시-에틸)-프로필]-아미드 (1.50 g, 3.33 mmol)의 용액에 디에틸 에테르 중 2M HCl (6.56 ml, 13.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 메탄올 중 7 M 암모니아 (2.7 ml)를 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 무색 현탁액을 진공 하에 증발시켰다. 잔류하는 고체를 따뜻한 디클로로메탄으로 연화처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 디클로로메탄으로 행구었다. 여과물을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 1.42 g 무색 점성 오일. 100 % 수율.

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 4:6): $R_f = 0.41$;

LC-MS: $R_{tH1} = 0.52$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 343 [(M+H)⁺, 1Br], 345);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (dd, $J = 3.1, 8.4$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J = 8.4, 9.9$ Hz, 1 H), 4.23 - 4.06 (m, 1 H), 3.81 (s, 1 H + OH), 3.66 - 3.56 (m, 1 H), 3.30 - 3.21 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 2.77 - 2.66 (m, 1 H), 2.57 - 2.43 (m, 1 H).

[0526]

g) N-[(R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-4-니트로-벤즈아미드

THF (27.9 ml) 중 (R)-3-아미노-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-5-메톡시-펜탄-1-올 (1.15 g, 3.35 mmol)의 용액에 니트로벤조일-이소티오시아네이트 (767 mg, 3.69 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, DCC (760 mg, 3.69 mmol) 및 트리에틸아민 (34.1 mg, 0.337 mmol)을 첨가하였다. 교반을 실온에서 19시간 동안 지속하고, 최종적으로, 반응 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 유지하였다. 황색빛-오렌지색 용액을 냉각시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물 (2.7 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (레디셉 칼럼 120 g, 시클로헥산/에틸 아세테이트 7:3)하여 표제 화합물을 담황색 발포체로서 수득하였다. 650 mg (35.6 % 수율).

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 7:3): $R_f = 0.17$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.15$ min (95 %, ESI+-MS: m/z 517 [(M+H)⁺, 1Br], 519);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.07 (br. s, 1 H), 8.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 8.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.68 - 7.58 (m, 1 H), 7.49 - 7.40 (m, 1 H), 4.59 - 4.42 (m, 1 H), 4.35 - 4.19 (m, 1 H), 3.87 - 3.72 (m, 1 H), 3.54 - 3.39 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.02 - 2.88 (m, 1 H), 2.71 - 2.57 (m, 1 H).

[0529]

h) (R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민

메탄올 (18.7 ml) 중 N-[(R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-4-니트로-벤즈아미드 (640 mg, 1.237 mmol) 및 탄산칼륨 (513 mg, 3.71 mmol)의 현탁액을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 생성된 황색 용액을 증발시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 400 mg 황색 고체 (88 % 수율). 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0531]

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 1:1): $R_f = 0.14$;

LC-MS: $R_{tH1} = 0.59$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 368 [(M+H)⁺, 1Br], 370);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 - 7.43 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.35 - 4.18 (m, 1 H), 4.14 - 4.01 (m, 1 H), 3.71 - 3.62 (m, 1 H), 3.53 - 3.40 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.26 - 3.10 (m, 1 H), 3.05 - 2.93 (m, 1 H), 2.32 - 2.14 (br. s, 1 H, NH), 1.77 - 1.47 (br. s, 2 H, NH + res. 물).

[0532]

i) [비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-[(R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-아민

[0533]

디클로로메탄 (5.4 ml) 중 (R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민 (200 mg, 0.543 mmol) 및 트리에틸아민 (110 mg, 1.087 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 고체 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드 (202 mg, 0.598 mmol)를 첨가하였다. 녹색 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트로 녹이고, 수성 시트르산, 수성 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물 (380 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (레디셉 칼럼 12 g, 시클로헥산/에틸 아세테이트 8:2)하여 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득하였다. 339 mg (93 % 수율).

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 8:2): $R_f = 0.29$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.23$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 670 [(M+H)⁺, 1Br], 672);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 - 7.16 (m, 11 H), 6.87 - 6.78 (m, 4 H), 5.41 - 5.28 (m, 1 H), 3.87 - 3.59 (m, 9 H), 3.07 (m, 4 H), 2.99 - 2.85 (m, 1 H), 2.74 - 2.60 (m, 1 H).

[0535]

j) 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[(R)-2-{[비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-아미노}-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일]-5-플루오로-피리딘-2-일}-아미드

[0536]

[비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-[(R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-아민 (330 mg, 0.492 mmol), 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 아미드 (95 mg, 0.591 mmol), rac-트랜스-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (21.65 mg, 0.148 mmol), 탄산칼륨 (150 mg, 1.083 mmol) 및 아이오딘화구리 (28.1 mg, 0.148 mmol)의 탈기된 혼합물을 디옥산 (12.3 ml) 중에서 아르곤 하에 20시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 에틸 아세테이트에 녹이고, 수성 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 406 mg 적갈색 발포체를 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (레디셉 칼럼 12g, 톨루엔/에틸 아세테이트 8:2)하여 표제 화합물을 분홍색빛 발포체로서 수득하였다. 152 mg (37.4 % 수율).

TLC (톨루엔/에틸 아세테이트 8:2): $R_f = 0.37$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.22$ min (91 % 순수; ESI+-MS: 751).

[0538]

k) 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[(R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일]-5-플루오로-피리딘-2-일}-아미드

[0539]

디클로로메탄 (1.9 ml) 중 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[(R)-2-{[비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-아미노}-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-에틸)-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일]-5-플루오로-피리딘-2-일}-아미드 (146 mg, 0.194 mmol), TFA (0.989 ml, 12.83 mmol) 및 트리에틸실란 (0.093 ml, 0.583 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 142 mg 무색 수지. 생성물을 정제용 실리카 겔 플레이트 상에서 크로마토그래피 (2 mm, 20x20 cm, 머크(Merck), 디클로로메탄/메탄올 95:5)하여 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득하였다. 74 mg (85 % 수율).

[0540]

TLC (디클로로메탄/메탄올 95:5, 실리카겔, UV 254): $R_f = 0.28$;

LC-MS: $R_{tH1} = 0.76$ min (100 % 순수; ESI+-MS: 449 $[(M+H)^+]$);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.70$ (br. s, 1 H, NH), 9.00 (br. s, 1 H), 8.45 (br. s, 1 H), 8.30 - 8.13 (m, 1 H), 7.84 - 7.66 (m, 1 H), 5.88 (br. s, 3 H), 4.45 - 4.25 (m, 1 H), 4.19 - 4.00 (m, 1 H), 3.62 - 3.44 (m, 1 H), 3.27 - 3.18 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.96 - 2.83 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.00 - 1.88 (m, 1 H).

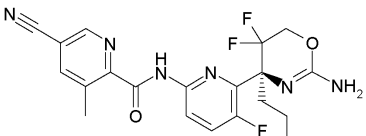
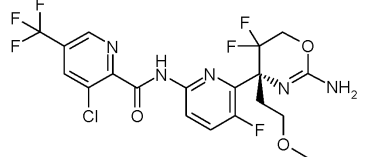
[0541]

[0542]

실시예 5-6: 표 3에 열거된 화합물을 실시예 4에 사용된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 그러나, 실시예 5에 대해 단계 4b에서 (R)-tert.-부틸솔핀아미드를 사용하여 포름 솔폭시민을 형성하였다.

[0543]

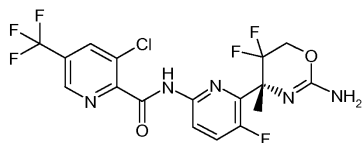
<표 3>

실시예	화합물	$^1\text{H-NMR}$ (용매; δ)	MS $[m/z; (M+1)^+]$
5	 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[(S)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, CDCl_3): δ 10.69 (br. s, 1H), 8.92 - 8.82 (m, 1H), 8.55 - 8.43 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.58 - 2.43 (m, 1H)	LCMS: $R_{tH3} = 0.75$ $[M+1] = 449$
6	 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 {6-[(R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-(2-메톡시-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, CDCl_3): δ 10.47 (br. s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 4.2 - 5-4.33 (d, 1H), 3.97 - 4.20 (m, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.78 - 2.92 (m, 1H), 2.15 - 2.31 (m, 1H)	LCMS: $R_{tH2} = 0.81$ $[M+1] = 514.0$

[0544]

[0545]

실시예 7: 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드



[0546]

[0547]

a) [비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-[(R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-아민

[0548]

(R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민 (5 g, 15.43 mmol, 실시예 1 중간체 h)을 DCM (154 ml) 중에 아르곤 하에 용해시키고, 트리에틸아민 (4.30 mL, 30.9 mmol) 및 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드 (5.75 g, 16.97 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹였다. 유기 층을 수성 10% 시트르산, 물, 수성 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (레디셉 칼럼 120 g, 시클로헥산/에틸)하여 표제 화합물을 수득하였다: 8.16 g (69.2 % 수율).

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 3:1, 실리카겔, UV 254): $R_f = 0.45$;

LC-MS: $R_{t_{H_2}} = 1.37$ min; (ESI+-MS: m/z 626 [(M+H)⁺, 1Br]; 628);

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.71 (dd, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.32 - 7.08 (m, 9 H), 6.86 (s, 1H), 6.81-6.77 (m, 4 H), 4.07 - 4.05 (m, 1 H), 4.02 - 3.98 (m, 1 H), 3.71 (s, 6 H), 1.05 (br. s., 3 H).

[0549]

b) [(R)-4-(6-아미노-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-[비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-아민

[0550]

마이크로웨이브 바이알 중의 암모니아 (173 ml, 1.21 mol, 메탄올 중 7M) 중 [비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-[(R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-아민 (23.4 g, 28.8 mmol)의 용액에 에틸렌 글리콜 (240 ml) 및 메탄올 (240 ml)을 첨가하였다. 구리 옥사이드 Cu₂O (1.21 g, 8.46 mmol)를 첨가하고, 바이알을 밀봉하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 43시간 동안 교반하였다. 차가운 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 수성 암모니아 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (400 g, 디클로로메탄/메탄올 98:2 + 0.2 % 암모니아)하여 표제 화합물을 수득하였다: 4.29g (25 % 수율).

[0551]

TLC (디클로로메탄/메탄올 95:5 + 0.5 % 암모니아, 실리카겔, UV 254): $R_f = 0.29$;

LC-MS: $R_{t_{H_2}} = 1.03$ min; (ESI+-MS: m/z 563 [(M+H)⁺]);

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.10 - 7.24 (m, 8 H) 6.77 (d, 4 H) 6.59 (s, 1 H) 6.41 (dd, 1 H) 5.77 (d, 2 H) 4.09 - 4.22 (m, 1 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 3.70 (s, 6 H) 0.97 (br. s., 3 H).

[0552]

c) 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-5,5-디플루오로-2-[(4-메톡시-페닐)-(3-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-아미노)-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드

[0553]

[(R)-4-(6-아미노-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-[비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-아민 (250 mg, 0.444 mmol), 3-클로로-5-(트리플루오로메틸)-피리딘산 (120 mg, 0.533 mmol) 및 HOAt (109 mg, 0.800 mmol)를 DMF (4.44 ml) 중에 아르곤 하에 용해시켰다. EDCxHCl (128 mg, 0.667 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (레디셉 칼럼 12 g, 시클로헥산/에틸 아세테이트)하여 표제 화합물을 수득하였다: 100 mg (29.2 % 수율).

[0554]

LC-MS: $R_{t_{H_2}} = 1.43$ min; (96 % 순도; ESI+-MS: m/z 770 [(M+H)⁺, 1Cl]; 772);

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.22 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.30 - 7.24 (m, 2 H), 7.23 - 7.10 (m, 7 H), 6.81 - 6.74 (m, 5 H), 4.33-4.23 (m, 1 H), 4.08-4.00 (m, 1 H), 3.70 (s, 6 H), 1.06 (br. s, 3 H).

[0555]

d) 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드

[0556]

3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-5,5-디플루오로-2-[(4-메톡시-페닐)-(3-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-아미노)-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드 (80 mg, 0.104 mmol)를 디클로로메탄 (0.1039 ml) 중에 용해시키고, TFA (80.0 μl, 1.04 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉 에틸 아세테이트 및 NH₄OH (w=25%)의 혼합물 상에 부었다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (칼럼 4 g, 디클로로메탄/메탄올 95:5 + 0.5 % 암모니아)하여 표제 화합물을 수득하였다: 32 mg (65.9 % 수율).

[0557]

LC-MS: $R_{t_{H1}} = 0.79$ min; (100 % 순도; ESI+-MS: m/z 468 [(M+H)⁺, 1Cl]; 470);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.21 (br. s, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.40 (dd, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 4.21 - 4.13 (m, 4 H), 1.83 (t, 3 H).

[0558]

실시예 7a: 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드의 대안적 합성

[0559]

a) (R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민

[0560]

(R)-3-아미노-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-부탄-1-올의 (+)-캄포르 술폰산 염 (12.75 g, 23.99 mmol)을 TBME 및 수성 Na₂CO₃ (w=10%) 사이에 분배하고, 층을 분리하고, 수성 층을 TBME로 추출하고, 유기 층을 포화 수성 NaCl로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂CO₃로 건조시키고, 용매를 증발시켜 유리 염기를 백색 결정으로서 수득하였다.

[0561]

EtOH (256 ml) 중 (R)-3-아미노-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-부탄-1-올 (9.49 g, 31.7 mmol)의 용액에 NaHCO₃ (1.066 g, 12.69 mmol) 및 브로민화시아노젠 (10.08 g, 95 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 85℃로 밤새 가온하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 1N HCl 및 TBME에 녹이고, 층을 분리하고, 유기 층을 1N HCl로 세척하였다. 수성 층을 합하고, 고체 Na₂CO₃의 첨가에 의해 염기성화시키고, TBME (2x)로 추출하였다. 합한 TBME 추출물을 포화 수성 NaCl로 세척하고, K₂CO₃로 건조시켜 목적 생성물을 황색 수지로서 수득하였다. 이 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0562]

HPLC: $R_{t_{H5}} = 2.716$ min; ESIMS [M+H]⁺ = 324.0/326.0; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.76 - 7.59 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 1.63 (br. s, 3H).

[0563]

b) (R)-4-(6-아미노-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민

[0564]

오토클레이브에서 에틸렌 글리콜 (139 ml) 및 수성 NH₃ (w=25%, 108 ml) 중 (R)-4-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민 (8.73 g, 23.17 mmol)의 용액에 산화구리 (I) (497 mg, 3.47 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃로 밤새 가온하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 수성 NH₃ (w=12%, 2x)으로 세척하고, 합한 유기 층을 포화 수성 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 TBME 중에 용해시키고, 1N HCl (2x)로 추출하였다. 합한 수성 층을 고체 Na₂CO₃의 첨가에 의해 염기성화시키고, 약간의 NaCl을 첨가하고, 수용액을 DCM (4x)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 K₂CO₃으로 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물을 회색빛 수지로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0565]

HPLC: $R_{t_{H5}} = 2.584$ min; ESIMS [M+H]⁺ = 261.0; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.23 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

[0566]

c) [(R)-4-(6-아미노-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르

[0567]

DCM (46 ml) 중 (R)-4-(6-아미노-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민 (4.53 g, 17.41 mmol)의 용액에 DIPEA (4.26 ml, 24.37 mmol) 및 Boc₂O (4.56 g, 20.89 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃로 밤새 가온하였다. 용매를 증발시키고 (34℃에서), 및 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산 / [EtOAc/MeOH 95:5] 4:1 → 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득하였다.

[0568]

HPLC: $R_{t_{H5}} = 3.001$ min; ESIMS [M+H]⁺ = 361.2; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.51 (br. s, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

[0569]

d) ((R)-4-{6-[(3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-3-플루오로-피리딘-2-일}-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르

[0570]

DMF (1.3 ml) 중 [(R)-4-(6-아미노-3-플루오로-피리딘-2-일)-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥

[0571]

사진-2-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (134 mg, 0.372 mmol)의 용액에 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 (101 mg, 0.446 mmol) 및 HOAt (91 mg, 0.669 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, EDC·HCl (107 mg, 0.558)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하면서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 TBME 및 물을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 TBME로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃, 포화 수성 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산 / EtOAc 6:1 → 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: R_t = 2.920 min; ESIMS [M+H]⁺ = 568.0/570.0; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.25 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.08 (br. s, 1H), 8.72 (br. s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

[0572]

e) 3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드

[0573]

DCM (1.5 ml) 중 ((R)-4-{6-[(3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-3-플루오로-피리딘-2-일}-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-2-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (180 mg, 0.317 mmol)의 용액에 TFA (0.5 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 수성 Na₂CO₃ 상에 붓고, 추가량의 DCM을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM (3x)으로 추출하고, 합한 DCM 상을 K₂CO₃으로 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

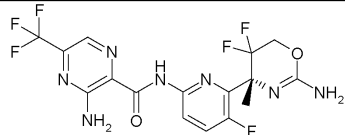
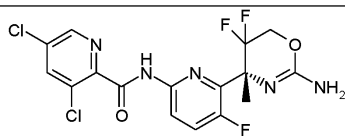
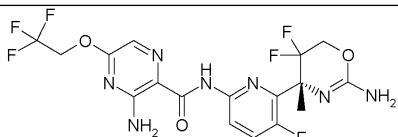
HPLC: R_t = 3.001 min; ESIMS [M+H]⁺ = 468.0/470.0; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 10.22 (br. s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 4H), 1.85 (s, 3H).

[0575]

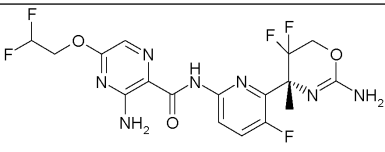
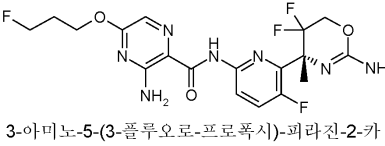
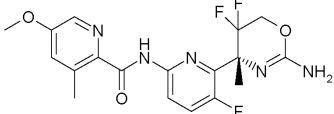
실시예 8 내지 21: 표 4에 열거된 화합물을 실시예 7에 사용된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0576]

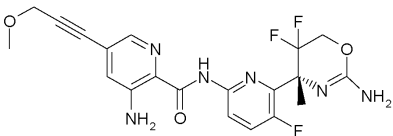
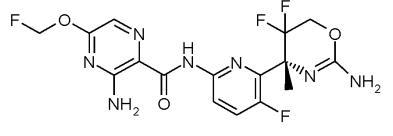
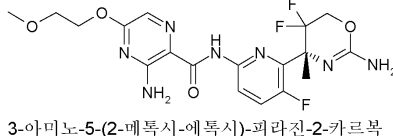
[0577] <표 4>

실시예	화합물	¹ H-NMR (용매; δ)	MS[m/z; (M+1) ⁺]
8	 3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.10 (br. s, 2H), 7.80 (dd, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.40 - 4.18 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: R_t_{H2} = 0.78 [M+1] = 450.1
9	 3,5-디클로로-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.97 (br. s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 5.75 (br. s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: R_t_{H2} = 0.75; [M+1] = 434.0/436.0
10	 3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 9.93 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.89 (br. s, 2H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.05 (q, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: R_t_{H2} = 0.43; [M+1] = 480.5

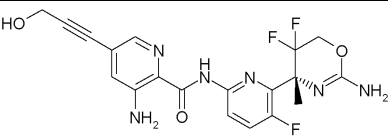
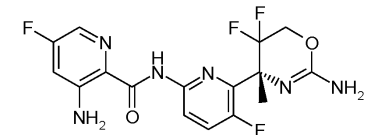
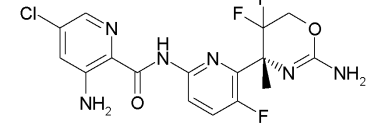
[0578]

실시예	화합물	¹ H-NMR (용매; δ)	MS[m/z; (M+1) ⁺]
11	 3-아미노-5-((2,2-디플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 9.96 (br. s., 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.03 - 7.75 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 6.46 (tt, 1H), 4.63 (td, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 1.71 (br. s, 3H)	LCMS: R_t_{H2} = 0.78; [M+1] = 462.1
12	 3-아미노-5-((3-플루오로-프로폭시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.14 (br. s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.79 (br. s, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.96 (br. s, 1H), 4.80 (br. s, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.43 (t, 2H), 2.16 (dquin, 2H), 1.91 (br. s, 3H)	LCMS: R_t_{H2} = 0.80; [M+1] = 458.1
13	 5-메톡시-3-메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, CDCl₃): δ 10.49 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.40 (br. s, 2H), 4.28 - 4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.85 (t, 3H)	LCMS: R_t_{H2} = 0.77; [M+1] = 411.1

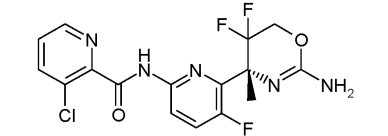
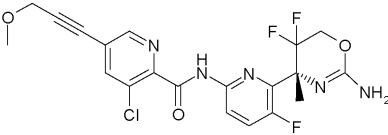
[0579]

실시예	화합물	¹ H-NMR (용매; δ)	MS[m/z; (M+1) ⁺]
14	 3-아미노-5-(3-메톡시-4-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일)-아미드	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (br. s, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: R _{t,H2} = 0.78; [M+1] ⁺ = 450.1
15	 3-아미노-5-플루오로메톡시-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.96 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.89 (br. s, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.11 (d, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: R _{t,H2} = 0.72; [M+1] ⁺ = 430.1
16	 3-아미노-5-(2-메톡시-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.90 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.98 - 7.68 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.44 (br. s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.69 (br. s, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.66 (br. s, 3H)	LCMS: R _{t,H2} = 0.74; [M+1] ⁺ = 456.2

[0580]

실시예	화합물	¹ H-NMR (용매; δ)	MS[m/z; (M+1) ⁺]
17	 3-아미노-5-((3-히드록시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (br. s, 2H), 5.79 (br. s, 2H), 5.46 (t, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 3H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: R _t _{H2} = 0.68; [M+1] = 435.2
18	 3-아미노-5-플루오로-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.15 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.25 (br. s, 2H), 7.11 (dd, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.32 (td, 1H), 4.20 (td, 1H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: R _t _{H2} = 0.71; [M+1] = 399.2
19	 3-아미노-5-클로로-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.18 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.19 (br. s, 2H), 5.79 (br. s, 2H), 4.39 - 4.09 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: R _t _{H2} = 0.77; [M+1] = 415.1

[0581]

실시예	화합물	¹ H-NMR (용매; δ)	MS[m/z; (M+1) ⁺]
20	 3-클로로-피리딘-2-카르복실산[6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, CDCl ₃): δ 10.44 (br. s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 4.92 (br. s, 2H), 4.39 - 4.17 (m, 2H), 1.91 (br. s, 3H)	LCMS: R _t _{H2} = 0.67; [M+1] = 400.1
21	 3-클로로-5-((3-메톡시-프로프-1-이닐)피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, CDCl ₃): δ 10.45 (br. s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 1.95 (br. s, 3H)	LCMS: R _t _{H2} = 0.80; [M+1] = 468.1

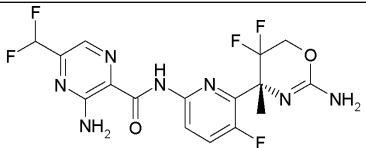
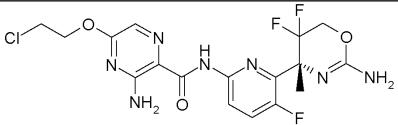
[0582]

[0583]

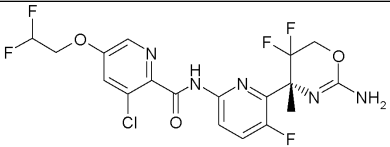
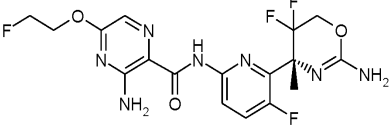
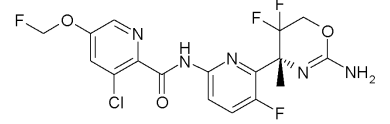
실시예 22 내지 36: 하기 표 5에 나타난 화합물을 또한 실시예 7에 사용된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 실시예 26 및 27을 탈보호 단계 후에 정제용 TLC (DCM/MeOH 95:5)에 의해 분리하였다.

[0584]

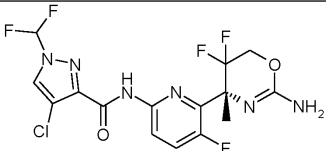
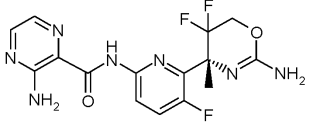
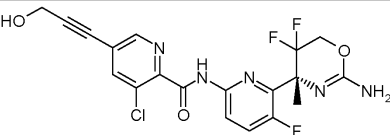
<표 5>

실시예	화합물 구조	¹ H-NMR (용매; δ)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
22	 3-아미노-5-디플루오로메틸-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.44 (br. s, 1H), 8.28 - 8.13 (m, 2H), 8.02 - 7.84 (m, 3H), 6.98 (t, 1H, CHF₂), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 1.82 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.69; [M+1] = 432.2
23	 3-아미노-5-(2-클로로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 9.91 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.87 (br. s, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.83 (br. s, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 2H), 4.40 - 4.14 (m, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.79; [M+1] = 460.1/462.1

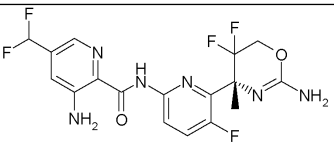
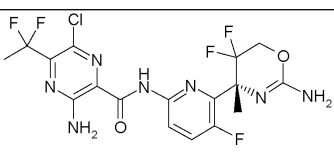
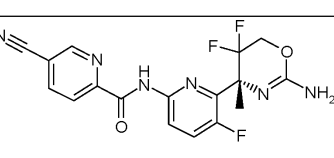
[0585]

실시예	화합물 구조	¹ H-NMR (용매; δ)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
24	 3-클로로-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.68 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.47 (t, 1H, CHF₂), 4.69 - 4.51 (m, 2H), 4.43 - 4.17 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: R_t_{H₂} = 0.79; [M+1] = 480.1/482.1
25	 3-아미노-5-(2-플루오로-에톡시)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.00 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (br. s, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.41 (br. s, 2H), 1.75 (s, 3H)	LCMS: R_t_{H₂} = 0.76; [M+1] = 444.2
26	 3-클로로-5-플루오로메톡시-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.78 (br. s, 2H), 4.46 - 4.17 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: R_t_{H₂} = 0.74; [M+1] = 448.1/450.2

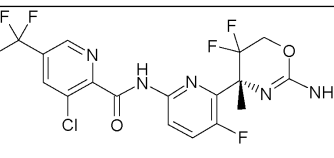
[0586]

실시예	화합물 구조	¹ H-NMR (용매; δ)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
30	 4-클로로-1-디플루오로메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 - 7.68 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: R _{tH2} =0.74; [M+1] = 439.1/441.1
31	 3-아미노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.22 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 2H), 5.85 (br. s, 2H), 4.42 - 4.15 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)	LCMS: R _{tH2} =0.60; [M+1] = 382.2
32	 3-클로로-5-(3-히드록시-프로프-1-에닐)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 5.76 (br. s, 2H), 5.52 (t, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.32 (br. s, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: R _{tH2} =0.68; [M+1] = 454.2/456.1

[0588]

실시예	화합물 구조	¹ H-NMR (용매; δ)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
33	 3-아미노-5-디플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.34 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (br. s, 2H), 7.14 (t, 1H, CHF ₂), 5.80 (s, 2H), 4.39 - 4.14 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} =0.74; [M+1] = 431.2
34	 3-아미노-6-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.99 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.97 (br. s, 2H), 7.80 (dd, 1H), 5.83 (br. s, 2H), 4.43 - 4.17 (m, 2H), 2.05 (t, 3H), 1.68 (s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} =0.81; [M+1] = 480.2/482.2
35	 5-시아노-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 5.83 (br. s, 2H), 4.40 - 4.20 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} =0.66; [M+1] = 391.2

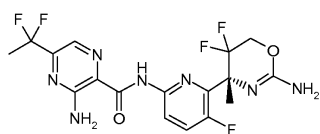
[0589]

실시예	화합물 구조	¹ H-NMR (용매; δ)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
36	 3-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피리딘-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드	(600 MHz, CDCl ₃): δ 10.30 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49 - 8.36 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 4.33 (br. s, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 2.04 (t, 3H), 1.85 (s, 3H)	LCMS: Rt _{H8} =2.981; [M+1] = 464.0/466.0

[0590]

[0591]

실시예 37: 3-아미노-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드



[0592]

[0593]

MeOH/THF (1:1, 10 ml) 중 3-아미노-6-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산 [6-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4-메틸-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사진-4-일)-5-플루오로-피리딘-2-일]-아미드 [실시예 34] (54

mg, 0.113 mmol)의 용액에 Pd/C 10% (바스프(BASF) 4505 D/R E, 12 mg)를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 설정하였다. 2.5시간 후, 추가량의 Pd/C 10% (바스프 4505 D/R E, 11 mg)를 첨가하고, 추가로 2.5시간 동안 수소화를 지속하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(Celite)의 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (DCM → DCM/MeOH 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체로서 수득하였다.

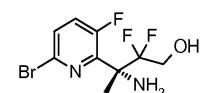
HPLC: $R_{t_{12}} = 0.76$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 446.2$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.79 (dd, 1H), 5.82 (br. s, 1H), 4.44 - 4.14 (m, 2H), 2.00 (t, 3H), 1.68 (s, 3H)

[0594]

중간체의 제조

[0595]

(R)-3-아미노-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-부탄-1-올 (실시에 1 중간체 g)의 대안적 합성:



[0597]

a) 1-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-에타논

[0598]

THF (200 ml) 중 디이소프로필아민 (11.33 g, 112 mmol)의 용액에 n-BuLi (44.8 ml, 헥산 중 2.5 mol/L)을 -50 °C 미만에서 첨가하였다. THF (25 ml) 중 2-브로모-5-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘 (25 g, 86 mmol)의 용액을 -78 °C의 LDA-용액에 -65 °C 미만에서 적가 방식으로 첨가하였다. -78 °C에서 70분 후, 온도를 -57 °C 미만으로 유지하면서 DMA (10.49 ml, 112 mmol)를 진적색 용액에 신속 방식으로 적가하였다. 30분 후, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 -40 °C에 도달하도록 하였다. 차가운 반응 혼합물을 2M 수성 HCl (160 ml) / 물 (200 ml) / 염수 (100 ml)의 혼합물 상에 부었다. tert.-부틸 메틸 에테르를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 염수로 2회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물 (28.67 g)을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 10:1): $R_f = 0.61$;

LC-MS: $R_{t_{H1}} = 1.46$ min; (98 % 순도; ESI+-MS: m/z 332 $[(M+H)^+, 1Br]$; 334);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.59 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.06 - 0.83 (m, 15H).

[0600]

b) (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-((R)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-부티르산 에틸 에스테르

[0601]

a) THF (250 ml) 중 티탄테트라에톡사이드 (25.07 g, 110 mmol), (R)-tert.-부틸술피니아미드 (13.32 g, 110 mmol) 및 1-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-에타논 (28.67 g, 85 mmol, 98 % 순수)의 혼합물을 질소 분위기 하에 24시간 동안 60 °C에서 가열하였다. 이어서, 차가운 반응 혼합물을 농축시켜 에탄올을 제거하였다. 건조 톨루엔 (2x150 ml)을 첨가하고, 진공 하에 제거하여 에탄올의 함량을 최소화하였다. 최종적으로, 건조 THF (250 ml)를 첨가하였다.

[0602]

b) 레포르마즈키 시약을 분리형 플라스크에서 제조하였다: 건조 THF (20 ml) 중 아연 (17.15 g, 262 mmol) 및 염화구리 (I) (1.256 g, 12.68 mmol)의 현탁액에 3 방울의 트리메틸클로로실란을 질소 하에 첨가하여 아연을 활성화시켰다. 10분 후, 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (51.5 g, 254 mmol)를 25 내지 35 °C에서 시린지에 의해 천천히 첨가하였다 (유도기와 함께 약간 발열). 반응 혼합물을 45분 동안 초음파 조에서 유지하였다.

[0603]

술피시민 용액을 0 °C로 냉각시키고, 레포르마즈키 시약 b)를 술피시민 용액 a)에 신속하게 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 교반을 50 °C에서 4시간 동안 지속하였다.

[0604]

차가운 반응 혼합물을 완만하게 교반하면서 빙냉 수성 5% 황산 용액 (300 ml) 상에 부었다. 현탁액을 물 (150 ml) 및 TBME (500 내지 1000 ml)로 희석하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다 (pH 약 3-4). 유기 상을 수성 상의 역추출과 함께 충분한 양의 물로 완전히 세척하였다. 유기 상을 최종적으로 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물 (52.4 g 갈적색 오일, 65.3 % 수율)을 후속 단계에

[0605]

정제 없이 사용하였다.

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 2:1): $R_f = 0.46$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.53$ min; (47 % 순도; ESI+-MS: m/z 559 [(M+H)⁺, 1Br]; 561); 주요 이성질체;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.55$ min; (11.9 % 순도; ESI+-MS: m/z 559 [(M+H)⁺, 1Br]; 561); 부차적 이성질체.

[0606]

[0607]

c) (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-((R)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-부티르산 에틸 에스테르

[0608]

새로이 분쇄된 KF (9.78 g, 168 mmol)를 THF (200 ml) 중 (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-4-트리에틸실라닐-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-((R)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-부티르산 에틸 에스테르 (52.34 g, 56.1 mmol, 60 % 순도) 및 아세트산 (9.64 ml, 168mmol)의 용액에 첨가하였다. DMF (200 ml)를 첨가하고, 현탁액을 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 TBME로 희석하고, 물, 포화 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 완전히 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물 (35.9 g 황색빛-갈색 오일, 86 % 수율, 60 % 순도)을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 2:1): $R_f = 0.30$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.10$ min; (53 % 순도; ESI+-MS: m/z 445 [(M+H)⁺, 1Br]; 447); 주요 이성질체;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.15$ min; (7 % 순도; ESI+-MS: m/z 445 [(M+H)⁺, 1Br]; 447); 부차적 이성질체.

[0609]

[0610]

d) (R)-2-메틸-프로판-2-술피산 [(R)-1-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-히드록시-1-메틸-프로필]아미드

[0611]

THF (225 ml) 중 (R)-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-((R)-2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-부티르산 에틸 에스테르 (35.9 g, 48.4 mmol)의 용액에 리튬보로히드라이드 (2.63 g, 121 mmol)를 외부 냉각하면서 적가하였다. 발열 반응을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 분쇄된 얼음 및 물을 조심스럽게 첨가하고, 반응 혼합물을 TBME로 희석하고, 2N HCl 용액으로 중화시켰다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 목탄의 존재 하에 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물 (29.74 g 갈황색 점착성 오일-수지)을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

TLC (시클로헥산/에틸 아세테이트 1:1): $R_f = 0.30$;

LC-MS: $R_{tH1} = 0.94$ min; (83 % 순도; ESI+-MS: m/z 403 [(M+H)⁺, 1Br]; 405); 주요 이성질체;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.15$ min; (14 % 순도; ESI+-MS: m/z 403 [(M+H)⁺, 1Br]; 405); 부차적 이성질체.

[0612]

[0613]

e) (R)-3-아미노-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-부탄-1-올 캄포르술폰산 염

[0614]

메탄올 (150 ml) 중 (R)-2-메틸-프로판-2-술피산 [(R)-1-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-3-히드록시-1-메틸-프로필]아미드 (29.74 g, 61.2 mmol, 83 % 순수)의 차가운 용액에 HCl/디옥산 4N (59.8 ml, 239 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물에 TBME (300 ml) 및 분쇄된 얼음을 첨가하였다. 유기 상을 물 (3x200 ml, pH는 2N HCl 용액을 사용하여 각각의 추출물과 함께 약 2로 재조정함)로 추출하였다. 수성 상을 TBME로 세척하고, 고체 탄산칼륨을 첨가하였다. 유리 염기를 TBME로 추출하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 15.5 g 갈색 오일. LC-MS 조 $R_t=0.43$ min. (85 %, ES+ m/z 299, 301).

[0615]

(+)-캄포르 술폰산 염: 아세톤 (230 ml) 중 (R)-3-아미노-3-(6-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일)-2,2-디플루오로-부탄-1-올 (13 g 조 물질, 36.52 mmol) 및 (+)-CSA 1수화물 (9.13 g, 36.52 mmol)을 용해시까지 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, -20℃에서 10시간 유지하였다. 고체를 여과하고, 빙냉 아세톤으로 세척하고, 진공 오븐에서 2시간 동안 70℃에서 건조시켰다. 13.66 g 백색 고체. (이론적 수율: 19.38 g: 70 %). LC-MS : $R_t=0.45$ min. (> 98 % 순도, ES+ m/z 299, 301 약한 신호). 키랄 HPLC: 키라셀(Chiracel) OD-H, 250x4.6 mm; 헵탄-에탄올-메탄올 95:3:2, 1ml/분, $R_t=14.188$ min 90.76 %; $R_t=16.17$ min. 9.2 %: e.e. 82 %.

[0616]

재결정화: 뜨거운 아세톤 (220 ml) 및 에탄올 (50 ml)의 혼합물로부터 13.66 g을 재결정화하였다. 투명한 용액. 플라스크를 -20℃에서 주말에 걸쳐 유지하였다. 고체를 여과하고, 빙냉 아세톤으로 세척하고, 70℃의 진공 오븐에서 건조시켰다. 백색 고체: 9.31 g. LC-MS $R_t=0.45$ min. (100 % 순수, ES+ m/z 299, 301). 키랄 HPLC: 키라셀 OD-H, 250x4.6 mm; 헵탄-에탄올-메탄올 95:3:2, 1ml/분, $R_t=14.205$ min 98.21 %; $R_t=16.207$ min.

1.7 %: e.e. 96.4 %. 유리 염기:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.76 - 7.70 (m, 2H), 5.29 (br. s, 1H, OH), 3.89 - 3.70 (dt, 2H, CH₂), 1.59 (s, 3H).

[0617]

치환된 산 빌딩 블록 중간체의 제조

[0618]

치환된 산 빌딩 블록은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 하기 기재된 바와 같이 또는 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

[0619]

산-1: 3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산

[0620]

a) 3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0621]

2,2,2-트리플루오로-에탄올 (6.9 ml, 96 mmol) 및 탄산세슘 (1.56 g, 4.8 mmol)의 혼합물을 20분 동안 교반하고, 3-아미노-5-클로로-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 [28643-16-5] (600 mg, 3.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 42시간 동안 교반하였다. 반응을 완결시키기 위해, 혼합물을 추가로 3시간 동안 가열 환류하였다. 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산 → 시클로헥산/EtOAc 3:7)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: Rt_{H1} = 0.83 min; ESIMS [M+H]⁺ = 252.2; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.66 (s, 1H), 7.60 (br. s, 2H), 5.03 (q, 2H), 3.81 (s, 3H).

[0623]

b) 3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산

[0624]

THF (20 ml) 중 3-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (400 mg, 1.59 mmol)의 용액에 1N 수산화나트륨 (2.5 ml, 2.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물에 1N HCl (2.39 ml, 2.39 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반한 후, 톨루엔을 첨가하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물을 염화나트륨과 함께 회백색 고체로서 수득하였다. 혼합물을 커플링 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: Rt_{H1} = 0.71 min; ESIMS [M+H]⁺ = 238.2; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.46 (s, 1H), 4.97 (q, 2H).

[0626]

산-2: 3-아미노-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산

[0627]

산-1과 유사한 절차에 의해, 2,2,2-트리플루오로-에탄올 [산-1 단계 a)] 대신에 2,2-디플루오로-에탄올을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

HPLC: Rt_{H2} = 0.60 min; ESIMS [M+H]⁺ = 220.2; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.51 (br. s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.43 (tt, 1H), 4.59 (td, 2H).

[0629]

산-3: 3-아미노-5-(3-플루오로-프로폭시)-피라진-2-카르복실산

[0630]

산-1과 유사한 절차에 의해, 2,2,2-트리플루오로-에탄올 [산-1 단계 a)] 대신에 3-플루오로-프로판-1-올, 및 수산화나트륨 [산-1 단계 b)] 대신에 수산화리튬을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

HPLC: Rt_{H1} = 0.60 min; ESIMS [M+H]⁺ = 216.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.98 (br. s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.32 (t, 2H), 2.20 - 1.99 (m, 2H).

[0632]

산-4: 3-아미노-5-(3-플루오로-프로폭시)-피라진-2-카르복실산

[0633]

산-1과 유사한 절차에 의해, 2,2,2-트리플루오로-에탄올 [산-1 단계 a)] 대신에 2-메톡시-에탄올을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

HPLC: Rt_{H1} = 0.53 min; ESIMS [M+H]⁺ = 214.2; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.49 (br. s, 1H), 7.54 (br. s, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).

[0635]

산-5: 3-아미노-5-(2-플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산

[0636]

- [0637] a) 3-아미노-4-옥시-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르
- [0638] CHCl_3 (245 ml) 중 3-아미노-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 [16298-03-6] (15 g, 98 mmol)의 용액에 mCPBA (26.6 g, 108 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 40분 동안 가열 환류하였다. 반응을 완결시키기 위해, 추가량의 mCPBA (2.5 g)를 첨가하고, 반응물을 추가로 40분 동안 가열 환류하였다. 혼합물을 DCM/클로로포름 (1/1)로 희석한 후, 포화 수성 NaHCO_3 을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM/클로로포름 (1/1)으로 여러 번 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 고체를 수득하였다. (12.6 g, 68% 수율, 90% 순도)
- HPLC: $R_{tH1} = 0.33$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 170.1$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.48 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.70 (br. s, 2H), 3.89 (s, 3H).
- [0639]
- [0640] b) 3-아세틸아미노-5-옥소-4,5-디히드로-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르
- [0641] Ac_2O (150 ml, 1590 mmol) 및 AcOH (200 ml) 중 3-아미노-4-옥시-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (11.3 g, 66.8 mmol)의 용액을 2시간 동안 120°C로 가열한 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시키고, 톨루엔으로 공증발시켰다. 생성된 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 직접 사용하였다.
- HPLC: $R_{tH1} = 0.45$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212.1$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.55 (br. s, 1H), 11.04 - 10.75 (m, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
- [0642]
- [0643] c) 3-아세틸아미노-5-(2-플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르
- [0644] 아르곤 하에 건조 THF (8 ml) 중 3-아세틸아미노-5-옥소-4,5-디히드로-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (300 mg, 1.136 mmol, 80% 순도)의 용액에 -10°C에서 트리페닐포스핀 (119 mg, 0.455 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (DEAD, 0.072 ml, 0.455 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -10°C에서 15분 동안 교반한 후, 2-플루오로-에탄올 (0.033 ml, 0.568 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응을 완결시키기 위해, 추가량의 트리페닐포스핀 (119 mg, 0.455 mmol) 및 DEAD (0.072 ml, 0.455 mmol)를 -10°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 -10°C에서 15분 동안 교반한 후, 2-플루오로-에탄올 (0.033 ml, 0.568 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100분 동안 교반하였다. 추가량의 트리페닐포스핀 (119 mg, 0.455 mmol) 및 DEAD (0.072 ml, 0.455 mmol)를 -10°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 -10°C에서 15분 동안 교반한 후, 2-플루오로-에탄올 (0.033 ml, 0.568 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO_3 을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 수성 염화나트륨으로 세척하고, 여과하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (DCM $\rightarrow$ DCM/EtOAc 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (300 mg)로서 수득하였다.
- HPLC: $R_{tH2} = 0.63$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258.4$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.98 - 4.81 (m, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
- [0645]
- [0646] d) 3-아미노-5-(2-플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르
- [0647] 건조 MeOH (12 ml) 중 3-아세틸아미노-5-(2-플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (330 mg, 0.962 mmol)의 혼합물에 0°C에서 나트륨 메톡사이드 (52.0 mg, 0.962 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl 을 첨가한 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (DCM $\rightarrow$ DCM/EtOAc 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (176 mg)로서 수득하였다.
- HPLC: $R_{tH2} = 0.62$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216.1$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.56 (s, 1H), 7.50 (br. s, 2H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).
- [0648]
- [0649] e) 3-아미노-5-(2-플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산
- [0650] THF (6.8 ml) 중 3-아미노-5-(2-플루오로-에톡시)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (176 mg, 0.818 mmol)의 용액에 1M NaOH (900 μl , 0.900 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 1M

HCl (1096 μ L, 1.096 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 증발 건조시킨 후, 톨루엔으로 공증발시켜 밝은 자주색 고체 (212 mg)를 수득하였다. 조 물질을 커플링 반응에 직접 사용하였다.

HPLC: R_{t12} = 0.50 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 202.1; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.52 (br. s, 1H), 7.56 (br. s, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.71 (dd, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.50 (dd, 1H).

[0651]

산-6: 3-아미노-5-(2-클로로-에톡시)-피라진-2-카르복실산

[0652]

산-5와 유사한 절차에 의해, 2-플루오로-에탄올 [산-5 단계 c)] 대신에 2-클로로-에탄올을 사용하고, 단계 e)에서 48시간 동안 교반한 후 추가량의 1M NaOH (200 μ L, 0.200 mmol)을 첨가하여 표제 화합물을 제조하였다.

HPLC: R_{t12} = 0.62 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 218.1; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.45 (br. s, 1H), 7.69 (br. s, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H).

[0654]

산-7: 3-아미노-5-펜타-듀테로-에톡시-피라진-2-카르복실산

[0655]

산-5와 유사한 절차에 의해, 2-플루오로-에탄올 [산-5 단계 c)] 대신에 펜타-듀테로-에탄올을 사용하고, 단계 c)에서 트리페닐포스핀, DEAD 및 펜타-듀테로-에탄올의 제2 첨가 후에 1시간 대신에 24시간의 반응 시간을 적용하여 표제 화합물을 제조하였다.

HPLC: R_{t12} = 0.58min; ESIMS $[M+H]^+$ = 189.1 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.43 (br. s, 1H), 7.52 (br. s, 2H), 7.46 (s, 1H).

[0657]

산-8: 3-아미노-5-[2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에톡시]-피라진-2-카르복실산

[0658]

산-5와 유사한 절차에 의해, 2-플루오로-에탄올 [산-5 단계 c)] 대신에 tert-부틸 2-히드록시에틸-메틸-카르바메이트 [57561-39-4]를 사용하고, 단계 c)에서 트리페닐포스핀, DEAD 및 2-히드록시에틸-메틸-카르바메이트의 제3 첨가 후에 2시간 대신에 24시간의 반응 시간을 적용하여 표제 화합물을 제조하였다. 단계 e)에서, 1M HCl (539 μ L, 0.539 mmol)의 켄칭을 포함하여 72시간 후 및 144시간 후에 1M NaOH (106 μ L, 0.106 mmol)의 제2 및 제3 첨가를 수행하였다.

HPLC: R_{t12} = 0.82 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 313.1 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 주요 회전 이성질체): δ 7.32 (br. s, 1H), 4.34 (br. s, 2H), 3.55 (br. s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.29 (br. s, 9H).

[0660]

산-9: 3-(디-tert-부톡시카르보닐-아미노)-5-디플루오로메틸-피라진-2-카르복실산

[0661]

a) 3-아미노-5-비닐-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0662]

DMF (4 ml) 중 3-아미노-5-클로로-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (GB 1248146, 161 mg 0.86 mmol), 트리부틸(비닐)주석 (0.352 ml, 1.204 mmol) 및 염화리튬 (102 mg, 2.498 mmol)의 혼합물에 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (30.2 mg, 0.043 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2.5시간 동안 85°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 반포화 수성 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산 $\rightarrow$ 시클로헥산/EtOAc 1:9)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

HPLC: R_{t14} = 0.71 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 179.9; ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8.04 (s, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 3.84 (s, 3H).

[0664]

b) 3-(디-tert-부톡시카르보닐-아미노)-5-비닐-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0665]

DCM (45 ml) 중 3-아미노-5-비닐-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1.28 g, 7.14 mmol)의 빙냉 용액에 Boc_2O (8.58 g, 39.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 4시간 동안 40°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 0.5N HCl 및 포화 수성 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산+5% $NEt_3 \rightarrow EtOAc$ +5% NEt_3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

HPLC: R_{t11} = 1.15 min; ESIMS $[M-Boc]^+$ = 280.3; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.93 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.34 (s, 18 H).

[0667]

- [0668] c) 3-(디-tert-부톡시카르보닐-아미노)-5-포르밀-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르
- [0669] DCM (45 ml) 및 MeOH (15 ml) 중 3-(디-tert-부톡시카르보닐-아미노)-5-비닐-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1 g, 2.64 mmol) 및 중탄산나트륨 (0.332 g, 3.95 mmol)의 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 산소로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 혼합물이 청색으로 변할 때까지 40분 동안 오존으로 처리하였다. 반응 혼합물을 산소로 10분 동안 및 질소로 10분 동안 퍼징한 후, 디메틸 술피드 (0.487 ml, 6.59 mmol)를 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 10% 수성 티오황산나트륨으로 세척하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0670] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.07 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.36 (s, 18H).
- [0671] d) 3-(디-tert-부톡시카르보닐-아미노)-5-디플루오로메틸-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르
- [0672] DCM (20 ml) 중 3-(디-tert-부톡시카르보닐-아미노)-5-포르밀-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (550 mg, 1.44 mmol)의 빙냉 용액에 1시간 이내에 테옥소플루오르 (THF 중 50%, 0.798 ml, 4.33 mmol)를 적가하였다. 교반을 0℃에서 2.5시간 동안 지속한 후, 반응 혼합물을 밤새 실온이 되도록 하였다. 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산+5% NEt₃ → 시클로헥산+5% NEt₃ / EtOAc+5% NEt₃ 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.
- HPLC: Rt_{H1} = 1.14 min; ESIMS [2M+Na]⁺ = 829.6; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, CHF₂), 3.92 (s, 3H), 1.33 (s, 18H).
- [0673]
- [0674] e) 3-(디-tert-부톡시카르보닐-아미노)-5-디플루오로메틸-피라진-2-카르복실산
- [0675] THF (2 ml) 중 3-(디-tert-부톡시카르보닐-아미노)-5-디플루오로메틸-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (75 mg, 0.186 mmol)의 용액에 1N NaOH (0.205 ml, 0.205 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 1N HCl (0.186 ml, 0.186 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반한 후, 톨루엔을 첨가하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물을 염화나트륨과 함께 무색 고체로서 수득하였다. 혼합물을 커플링 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.
- HPLC: Rt_{H4} = 0.89 min; ESIMS [M-Boc]⁺ = 290.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.30 (br. s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, CHF₂), 1.33 (s, 18H).
- [0676]
- [0677] 산-10: 3-아미노-5-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산
- [0678] a) 3-아미노-5-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르
- [0679] 아르곤 하에 THF (10 ml) 중 3-메톡시-프로핀 (421 mg, 6 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (84 mg, 0.12 mmol), 아이오딘화구리 (I) (23 mg, 0.12 mmol) 및 NEt₃ (1.17 ml, 8.4 mmol)의 용액에 3-아미노-5-브로모-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (277 mg, 1.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 80℃로 가열하였다. 0℃에서, 물 (12 ml)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 반포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산 → 시클로헥산/EtOAc 1:4)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득하였다.
- HPLC: Rt_{H1} = 0.67 min; ESIMS [M+H]⁺ = 221.1; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 7.85 (d, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).
- [0680]
- [0681] b) 3-아미노-5-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산
- [0682] THF (6 ml) 중 3-아미노-5-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (263 mg, 1.2 mmol)의 용액에 0℃에서 1N 수산화리튬 (1.32 ml, 1.32 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 0℃에서 1N HCl (1.2 ml, 1.2 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반한 후, 톨루엔을 첨가하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물을 염화리튬과 함께 회백색 고체로서 수득하였다. 혼합물을 커플링 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $R_{tH1} = 0.45$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 207.2$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.84 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 4.35 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

[0683]

산-11: 3-클로로-5-[3-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-프로프-1-이닐]-피리딘-2-카르복실산

[0684]

산-xx와 유사한 절차에 의해, [산-xx 단계 a)]에서의 3-아미노-5-브로모-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 대신에 5-브로모-3-클로로-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 및 3-메톡시-프로핀 대신에 2-프로프-2-이닐옥시-테트라히드로-피란을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

HPLC: $R_{tH2} = 0.68$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 296.1$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 14.02 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.84 (br. s, 1H), 4.66 - 4.36 (m, 2H), 3.85 - 3.64 (m, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.41 (m, 4H)

[0686]

산-12: 3-클로로-5-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산

[0687]

아르곤 하에 THF (10 ml) 중 3-메톡시-프로핀 (421 mg, 6 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (84 mg, 0.12 mmol), 아이오딘화구리 (I) (23 mg, 0.12 mmol) 및 NEt_3 (1.17 ml, 8.4 mmol)의 용액에 3-클로로-5-브로모-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (284 mg, 1.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 80°C로 가열하였다. 0°C에서, 물 (12 ml)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 수성 상을 1N HCl의 첨가에 의해 pH 1로 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 반포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 커플링 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $R_{tH1} = 0.49$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 226.3$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 14.02 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

[0689]

산-13: 3-아미노-5-(3-히드록시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산

[0690]

a) 3-아미노-5-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로프-1-이닐]-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0691]

산-10과 유사한 절차에 의해, 3-메톡시-프로핀 [산-10 단계 a)] 대신에 tert-부틸-디메틸-프로프-2-이닐옥시-실란을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

HPLC: $R_{tH1} = 1.23$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 321.2$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.81 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.78 (br. s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

[0693]

b) 3-아미노-5-(3-히드록시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0694]

DCM (6 ml) 중 3-아미노-5-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로프-1-이닐]-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (711 mg, 2.22 mmol)의 용액에 0°C에서 10.2 ml TFA (133 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물에 톨루엔 (18 ml)을 첨가하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (66 ml) 중에 용해시키고, 수성 1M Na_2CO_3 용액으로 세척하고, 수성 상을 EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기 층을 반포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (DCM $\rightarrow$ DCM/MeOH 94:6)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $R_{tH1} = 0.50$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 207.1$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.82 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.77 (br. s, 2H), 5.43 (br. s, 1H), 4.32 (s, 2H).

[0696]

c) 3-아미노-5-(3-히드록시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산

[0697]

THF (10 ml) 중 3-아미노-5-(3-히드록시-프로프-1-이닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (297 mg, 1.44 mmol)의 용액에 1N 수산화리튬을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 격렬히 교반하였다. 혼합물에 4N HCl (0.47 ml, 1.87 mmol)을 첨가하고, 톨루엔으로 희석한 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 톨루엔 중에 현탁시키고, 증발시켰다 (2회). 잔류물을 TBME/헥산 중에 현탁시키고, 여과하고, 고체를 감압 하에 50°C에서 건조시켜 표제 화합물을 염화리튬과 함께 갈색 고체로서 수득하였다. 혼합물을 커플링 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0698]

HPLC: $R_{tH_5} = 1.93$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 193.0$; ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.83 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 4.33 (s, 2H).

[0699]

산-14: 3-아미노-5-디플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산

[0700]

a) 5-디플루오로메틸-3-니트로-피리딘-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0701]

산-9와 유사한 반응 순서에 의해, 단계 a)에서 3-아미노-5-클로로-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 대신에 5-브로모-3-니트로-피리딘-2-카르복실산을 사용하고 단계 b)는 생략하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0702]

HPLC: $R_{tH_1} = 1.07$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 275.3$; ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, CHF₂), 1.55 (s, 9H).

[0703]

b) 5-디플루오로메틸-3-니트로-피리딘-2-카르복실산

[0704]

5 ml DCM 및 2.5 ml TFA의 혼합물 중에 345 mg (1.26 mmol) 5-디플루오로메틸-3-니트로-피리딘-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 용해시키고, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 톨루엔을 첨가하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

[0705]

HPLC: $R_{tH_1} = 0.31$ min; ESIMS $[2M-H]^+ = 435.3$; ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 14.59 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, CHF₂).

[0706]

c) 3-아미노-5-디플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산

[0707]

EtOH 중 265 mg (1.22mmol) 5-디플루오로메틸-3-니트로-피리딘-2-카르복실산의 용액에 50 mg 라니-니켈(Raney-Nickel) (테구사(Degussa) B113W)을 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 16시간 동안 지속적으로 진탕하였다. 촉매를 여과하고 (셀라이트), EtOH로 세척하고, 여과물을 증발시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0708]

HPLC: $R_{tH_1} = 0.34$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 189.2$; ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.98 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, CHF₂), 7.02 (br. s, 2H).

[0709]

산-15: 3-클로로-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피리딘-2-카르복실산

[0710]

a) 3-클로로-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피리딘-2-카르보니트릴

[0711]

THF (15 ml) 중 3-클로로-5-히드록시-피리딘-2-카르보니트릴 [1262860-70-7] (0.200 g, 1.23 mmol)의 용액에 0℃에서 2,2-디플루오로-에탄올 (0.123 g, 1.48 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.484 g, 1.84 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반한 후, DIAD (0.373 g, 1.84 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 표제 화합물을 실리카 겔 상에서 콤비플래쉬(CombiFlash) 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 20:1 → 1:1) 후에 무색 오일로서 수득하였다.

[0712]

TLC (헥산-EtOAc 1:1): $R_f = 0.61$; UPLC $R_{tH_6} = 0.965$ min; ESIMS: 217 $[(M-H)^-]$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.12 (tt, 1H), 4.31 (dt, 2H).

[0713]

b) 3-클로로-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피리딘-2-카르복실산

[0714]

디옥산 (4 ml) 중 3-클로로-5-(2,2-디플루오로-에톡시)-피리딘-2-카르보니트릴 (0.202 g, 0.878 mmol)의 용액에 4N NaOH (2.2 ml, 8.8 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 85℃에서 28시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수성 상을 4N HCl로 산성화시키고, 증발 건조시켰다. 표제 화합물을 DCM/MeOH (9/1)로 추출하고, 셀라이트의 플러그를 통과시키고, 증발시킨 후 담황색 고체로서 수득하였다.

[0715]

UPLC $R_{tH_6} = 0.655$ min; ESIMS: 236 $[(M-H)^-]$; ^1H -NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.31 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.23 (tt, 1H), 4.44 (dt, 2H); ^{19}F -NMR (400 MHz, CD₃OD) 128.0 (dt, 2F).

[0716]

산-16: 3-클로로-5-플루오로메톡시-피리딘-2-카르복실산

[0717]

a) 2,3-디클로로-5-플루오로메톡시-피리딘

[0718]

건조 ACN (12 ml) 중 5,6-디클로로-피리딘-3-올 [11860-92-9] (500 mg, 3.05 mmol) 및 K₂CO₃ (632 mg, 4.57 mmol)의 용액에 0℃에서 플루오로-아이오도메탄 (1.156 ml, 9.15 mmol)을 첨가하였다. 담황색 현탁액을 5분 동

[0719]

안 0℃에서 교반한 후, 30분 동안 120℃까지 가열하였다. 포화 수성 NH₄Cl을 첨가한 후, EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

HPLC: R_{t42}= 0.95 min; ESIMS [M+H]⁺ = 198.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.31 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.91 (s, 1H).

b) 3-클로로-5-플루오로메톡시-피리딘-2-카르보니트릴

건조 DMF (14.00 ml) 중 2,3-디클로로-5-플루오로메톡시-피리딘 (1.18 g, 6.02 mmol)의 용액에 시안화아연 (0.341 g, 2.90 mmol) 및 아연 분말 (3.94 mg, 0.060 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 아르곤 (3x)으로 플러싱하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.570 g, 0.494 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 145℃로 가열하였다. 물을 첨가하고, 수성 층을 Et₂O로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산 → 시클로헥산/EtOAc 7:3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (515 mg)로서 수득하였다.

HPLC: R_{t42}= 0.81 min; ESIMS [M+H]⁺ = 187.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.02 (s, 1H).

c) 3-클로로-5-플루오로메톡시-피리딘-2-카르복실산

EtOH (2.4 ml) 중 3-클로로-5-플루오로메톡시-피리딘-2-카르보니트릴 (80 mg, 0.429 mmol)의 용액에 1M NaOH (1.21 ml, 1.201 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 완결시키기 위해, 추가량의 1M NaOH (1.2 ml, 1.201 mmol)를 첨가하고, 반응물을 70℃에서 8시간 동안 교반하였다. 추가량의 1M NaOH (1.2 ml, 1.201 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 이어서, 1M HCl (3.45 ml, 3.45 mmol)을 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 밝은 분홍색 고체를 수득하였다. 80 mg의 혼합물, 35%의 3-클로로-5-플루오로메톡시-피리딘-2-카르복실산, 38%의 3-클로로-5-에톡시-피리딘-2-카르복실산.

3-클로로-5-플루오로메톡시-피리딘-2-카르복실산:

HPLC: R_{t42}= 0.42 min; ESIMS [M+H]⁺ = 206.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.36 (br. s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.96 (s, 1H).

3-클로로-5-에톡시-피리딘-2-카르복실산:

HPLC: R_{t42}= 0.59 min; ESIMS [M+H]⁺ = 202.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.66 (br. s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.36 (t, 3H).

산의 조 혼합물을 커플링 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

산-17: 3-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-피라진-2-카르복실산

a) 3-아미노-5-((Z)-2-에톡시-비닐)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르

아르곤 하에 DMF (104 ml) 중 3-아미노-5-클로로-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 [28643-16-5] (2 g, 10.66 mmol), 염화리튬 (1.582 g, 37.3 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.748 g, 1.066 mmol) 및 트리부틸-((Z)-2-에톡시-비닐)-스탄난 (6.42 ml, 19.19 mmol)의 혼합물을 80℃ 조 온도에서 1.5시간 동안 가열하였다. 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하고, 혼합물을 MTBE로 추출한 후, EtOAc/THF 3/1로 1회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산 → 시클로헥산/EtOAc 1:9)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (1.96 g)로서 수득하였다.

HPLC: R_{t42}= 0.69 min; ESIMS [M+H]⁺ = 225.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.42 (s, 1H), 7.18 (br. s, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

b) 3-아미노-5-(2,2-디메톡시-에틸)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르

MeOH 중 3M HCl (210 μl, 6.90 mmol) 중 3-아미노-5-((Z)-2-에톡시-비닐)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르

(220 mg, 0.986 mmol)의 용액을 55℃에서 밤새 가열하였다. 10% NaHCO₃의 용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 갈색 고체 (141 mg)를 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0737] HPLC: Rt₄₁ = 0.59 min; ESIMS [M+H]⁺ = 242.2.

[0738] c) 3-아미노-5-(2-메톡시-비닐)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0739] -10℃에서 DCM (10 ml) 중 3-아미노-5-(2,2-디메톡시-에틸)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (300 mg, 1.244 mmol) 및 Et₃N (1.213 ml, 8.70 mmol)의 용액에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (0.809 ml, 4.48 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 100분 동안 교반하였다. NaHCO₃의 포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 NH₄Cl 용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 갈색 오일 (560 mg)을 수득하였다. 생성된 조 물질 (E 및 Z의 혼합물)을 후속 단계에 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0740] HPLC: Rt₄₁ = 0.63 min; ESIMS [M+H]⁺ = 210.1.

[0741] d) 3-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0742] EtOH (10 ml) 중 3-아미노-5-(2-메톡시-비닐)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (260 mg, 1.24 mmol) 및 Pd/C 10% (50mg)의 용액을 실온에서 및 수소 분위기 하에 17시간 동안 교반하였다. 반응을 완결하기 위해, 추가량의 Pd/C 10% (84 mg)를 첨가하고, 반응물을 수소 분위기 하에 37시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, EtOH로 세척한 후, 잔류 용액을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (DCM → DCM/MeOH 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (147 mg)로서 수득하였다.

[0743] HPLC: Rt₄₂ = 0.54 min; ESIMS [M+H]⁺ = 212.2; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.84 (s, 1H), 7.31 (br. s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.87 (t, 3H).

[0744] e) 3-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-피라진-2-카르복실산

[0745] THF (14 ml) 중 3-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (147 mg, 0.696 mmol)의 용액에 1M NaOH (1.74 ml, 1.74 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 1M HCl (1.601 ml, 1.601 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 증발시키고, 톨루엔으로 공증발시켰다. 생성된 조 물질을 커플링 단계에 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0746] HPLC: Rt₄₂ = 0.41 min; ESIMS [M+H]⁺ = 198.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.68 (s, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.81 (t, 3H).

[0747] 산-18: 3-아미노-6-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산

[0748] a) 3-아미노-6-클로로-5-(1-에톡시-비닐)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0749] 아르곤 하에 DMF (27 ml) 중 3-아미노-5,6-디클로로-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 [1458-18-0] (600 mg, 2.62 mmol), 염화리튬 (389 mg, 9.17 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (184 mg, 0.262 mmol) 및 트리부틸-(1-에톡시-비닐)-스탄난 [97674-02-7] (1.6 ml, 4.50 mmol)의 혼합물을 80℃ 조 온도에서 3시간 50분 동안 가열하였다. 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하고, 혼합물을 MTBE (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산 → 시클로헥산/EtOAc 7:3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (433 mg)로서 수득하였다.

[0750] HPLC: Rt₄₂ = 0.94 min; ESIMS [M+H]⁺ = 258.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.59 (br. s, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.91 (q, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.31 (t, 2H).

[0751] b) 5-아세틸-3-아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0752] THF (2.85 ml) 중 3-아미노-6-클로로-5-(1-에톡시-비닐)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (46 mg, 0.190 mmol) 및 파라-톨루엔술포산 1수화물 (73.8 mg, 0.388 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시

키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황색 고체 (46 mg)를 수득하였다. 이 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: R_{t42} = 0.73 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 230.1; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.70 (br. s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

[0753]

c) 3-아미노-6-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0754]

건조 DCM (7.75 ml) 중 5-아세틸-3-아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (178 mg, 0.775 mmol)의 탁한 황색 용액에 톨루엔 중 테옥소플루오르 50% (858 μ l, 2.326 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 추가량의 톨루엔 중 테옥소플루오르 50%를 3일 이내에 첨가하여 (6회의 858 μ l, 2.326 mmol) 반응을 완결시켰다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 수성 시트르산으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산 $\rightarrow$ 시클로헥산/EtOAc 7:3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (136 mg)로서 수득하였다.

HPLC: R_{t42} = 0.91 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 252.1; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.75 (br. s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.02 (t, 3H).

[0756]

d) 3-아미노-6-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산

[0757]

THF (5.40 ml) 중 3-아미노-6-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (136 mg, 0.541 mmol)의 용액에 0°C에서 1M LiOH (595 μ l, 0.595 mmol)를 첨가하였다. 생성된 갈색 용액을 실온까지 5시간 동안 가온하였다. 추가량의 1M LiOH (95 μ l, 0.095 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 1M HCl (632 μ l, 0.632 mmol)을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 커플링 단계에 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

HPLC: R_{t42} = 0.63 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 238.1; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.69 (br. s, 1H), 7.75 (br. s 2H), 2.02 (t, 3H).

[0759]

산-19: 3-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피리딘-2-카르복실산

[0760]

a) 3-클로로-5-(1-에톡시-비닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0761]

디옥산 (3.7 ml) 중 5-브로모-3-클로로-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 [1458-18-0] (376 mg, 1.5 mmol)의 용액에 트리부틸-(1-에톡시-비닐)-스탄난 [97674-02-7] (596 mg, 1.65 mmol)을 첨가하고, 용액을 탈기하고, 질소 (3x)로 플러싱하고, $Pd(PPh_3)_4$ (87 mg, 0.075 mmol)를 첨가하고, 탈기하고 질소로 플러싱한 후, 혼합물을 4시간 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 10% 수성 KF로 처리하고, 침전물을 여과하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 수성 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산/EtOAc 12:1 $\rightarrow$ 6/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

HPLC: R_{t47} = 2.822 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 242.0/244.0; ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8.91 - 8.78 (m, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.93 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).

[0763]

b) 5-아세틸-3-클로로-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0764]

THF (3.6 ml) 중 3-클로로-5-(1-에톡시-비닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (359 mg, 1.485 mmol)의 용액에 파라-톨루엔술폰산 1수화물 (565 mg, 2.97 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TBME 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 으로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 상을 TBME로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 포화 수성 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산/EtOAc 9:1 $\rightarrow$ 6/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

HPLC: R_{t46} = 2.604 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 214.0/216.0; ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9.17 - 8.99 (m, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

[0766]

[0767] c) 3-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0768] DCM (2.8 ml) 중 5-아세틸-3-클로로-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (278 mg, 1.30 mmol)의 용액에 테옥소플루오르(Deoxofluor)[®] (톨루엔 중 50 중량%, 1.44 ml, 3.9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 일광으로부터 보호하면서 실온에서 6시간 동안 교반하고, 추가량의 테옥소플루오르[®] (톨루엔 중 50 중량%, 1.44 ml, 3.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 차가운 포화 수성 NaHCO₃ 상에 붓고 (강한 기체 발생), TBME를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 TBME로 추출하고, 합한 TBME 층을 포화 수성 NaHCO₃, 포화 수성 NaCl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (시클로헥산/EtOAc 95:5 → 93/7)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0769] HPLC: Rt₄₈= 3.140 min; ESIMS [M+H]⁺ = 236.0/238.0; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.07 (t, 3H).

[0770] d) 3-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피리딘-2-카르복실산

[0771] THF (6 ml) 중 3-클로로-5-(1,1-디플루오로-에틸)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (272 mg, 1.154 mmol)의 용액에 물 (0.5 ml) 중 LiOH (30.4 mg, 1.27 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 6N HCl (0.212 ml, 1.27 mmol)을 첨가하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔 중에 녹이고, 증발시켜 (2x) 표제 화합물을 무색 고체로서 LiCl과 함께 수득하였다. 이 물질을 커플링 단계에 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0772] HPLC: Rt₄₅= 2.743 min; ESIMS [M+H]⁺ = 222.0/224.0; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.76 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.37 (br. s, 1H), 2.06 (t, 3H).