



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월26일

(11) 등록번호 10-2293386

(24) 등록일자 2021년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 261/04 (2006.01) A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01) C07D 261/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 261/04 (2013.01)
A61K 31/42 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7032851

(22) 출원일자(국제) 2014년05월16일

심사청구일자 2019년05월15일

(85) 번역문제출일자 2015년11월17일

(65) 공개번호 10-2016-0008191

(43) 공개일자 2016년01월21일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/060033

(87) 국제공개번호 WO 2014/184327

국제공개일자 2014년11월20일

(30) 우선권주장

13168165.2 2013년05월17일
유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020110063485 A

(73) 특허권자

센트렉시온 테라퓨틱스 코포레이션

미국 02109 매사추세츠주 보스턴 스테이트 스트리트 200

(72) 발명자

리터 도리스

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하

빈더 플로리안

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 신규한 (시아노-디메틸-메틸)-이속사졸 및 -[1,3,4]티아디아졸

(57) 요약

본 발명은 신규한 (시아노-디메틸-메틸)-이속사졸 및 -[1,3,4]티아디아졸 및 CB2 칸나비노이드 수용체 작용제로서의 이의 용도, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 CB2 수용체 매개된 장애 또는 상태의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/422 (2013.01)

A61K 31/433 (2013.01)

A61K 31/4468 (2013.01)

C07D 261/14 (2013.01)

C07D 413/12 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

C07D 417/12 (2013.01)

(72) 발명자

도드스 헨리

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하

필러 슈테판 게오르그

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하

니콜손 야넷 라헬

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하

사우어 아힘

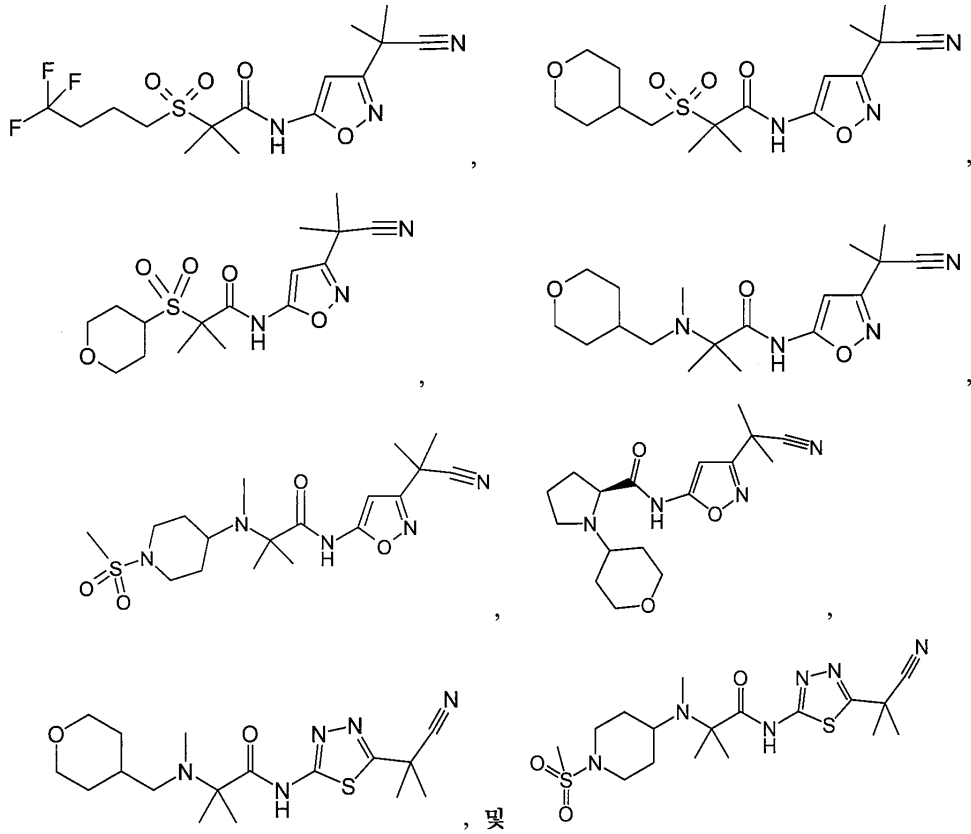
독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하

명세서

청구범위

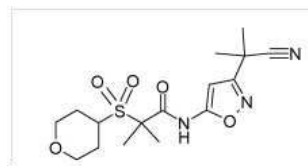
청구항 1



로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 2

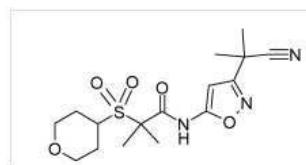
제1항에 있어서, 상기 화합물이



인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3

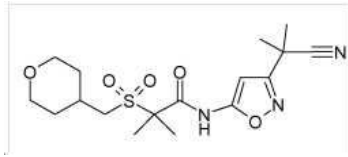
제1항에 있어서, 상기 화합물이



인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물이



인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 5

제1항에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제 및/또는 담체와 혼합하여 포함하는, 과민성 장 증후군, 골관절염, 당뇨병성 신경병증 또는 파킨슨병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 골관절염을 치료하기 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제 및/또는 담체와 혼합하여 포함하는, 통증을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제 및/또는 담체와 혼합하여 포함하는, 통증을 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 통증이 신경병증성 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 통증이 신경병증성 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제7항에 있어서, 상기 통증이 내장 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 통증이 내장 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제7항에 있어서, 상기 통증이 급성 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제8항에 있어서, 상기 통증이 급성 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제7항에 있어서, 상기 통증이 뇌졸중-후 통증, 중추신경계 손상으로 인한 통증 또는 다발성 경화증으로 인한 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제8항에 있어서, 상기 통증이 뇌졸중-후 통증, 중추신경계 손상으로 인한 통증 또는 다발성 경화증으로 인한 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제7항에 있어서, 상기 통증이 당뇨병성 말초 신경병증으로 인한 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 18

제8항에 있어서, 상기 통증이 당뇨병성 말초 신경병증으로 인한 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제7항에 있어서, 상기 통증이 삼차 신경통, I형 복합 부위 통증 증후군, 또는 II형 복합 부위 통증 증후군인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제8항에 있어서, 상기 통증이 삼차 신경통, I형 복합 부위 통증 증후군, 또는 II형 복합 부위 통증 증후군인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제7항에 있어서, 상기 통증이 화학요법으로 야기된 신경 손상으로 인한 신경병증성 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제8항에 있어서, 상기 통증이 화학요법으로 야기된 신경 손상으로 인한 신경병증성 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 23

제7항에 있어서, 상기 통증이 섬유근통인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제8항에 있어서, 상기 통증이 섬유근통인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제7항에 있어서, 상기 통증이 말초 신경병증성 통증, 허리엉치 신경뿌리병증으로 인한 통증 및 대상포진후신경통으로 인한 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 26

제7항에 있어서, 상기 통증이

허리 통증(low back pain), 고관절 통증 또는 다리 통증;

후천성면역결핍증후군(AIDS)으로 인한 신경병증성 통증;

만성 요통(chronic back pain);

중양 통증, 손목굴 증후군으로 인한 통증, 과민성 장으로 인한 통증, 골관절염으로 인한 통증 또는 당뇨병성 신경병증으로 인한 통증 중 하나인, 약제학적 조성물.

청구항 27

제5항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 제2항에 따른 화합물인, 약제학적 조성물.

청구항 28

제5항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 제3항에 따른 화합물인, 약제학적 조성물.

청구항 29

제5항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 제4항에 따른 화합물인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 신규한 (시아노-디메틸-메틸)-이속사졸- 및 -[1,3,4]티아디아졸 및 칸나비노이드 수용체 2 작용제 (CB2 수용체 작용제)로서의 이의 용도, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 CB2 수용체 매개된 장애 또는 상태의 치료를 위한 제제로서 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

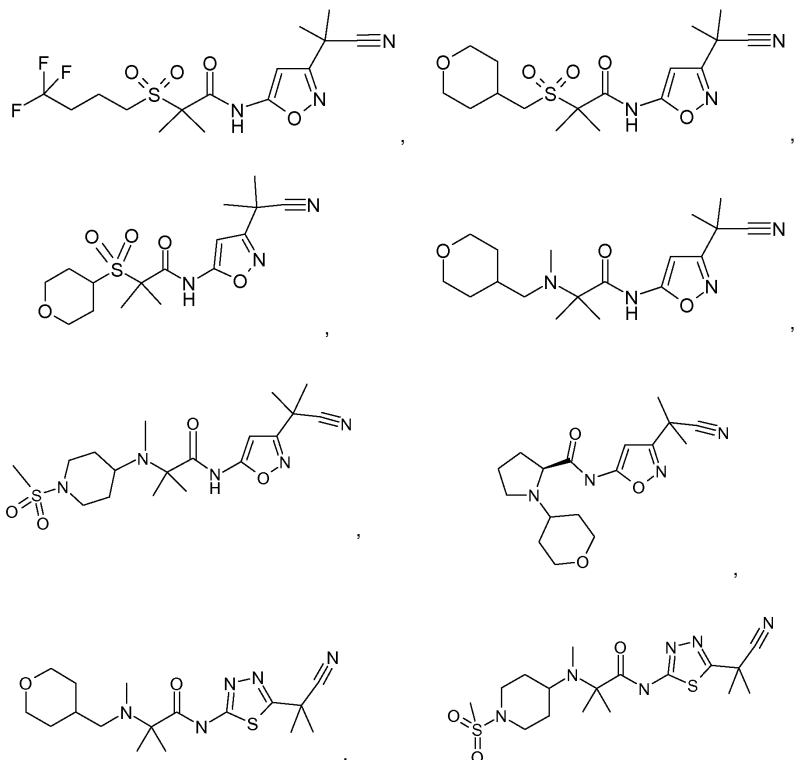
배경 기술

- [0002] W02008014199 및 W02008039645는 CB2 수용체, 및 본원에 개시된 CB2 수용체 작용제 화합물의 치료학적 용도를 논의한다. 추가의 뒷받침되는 증거는 보다 최근에 부상되었고, 여기서, 후근신경절 신경세포에서 CB2의 발현이 다수의 종에서 나타났다[참조: Anand et al., 2008 Pain 138: 667-680]. CB2의 신경세포 발현은 병리학적 통증 상태하에 변경되는 것으로 나타났고, 이는 CB2 신경세포 시그널링에 대해 주요한 역할을 시사한다. 중심에 위치한 CB2의 역할은 중독 행동[참조: Xi et al., Nat. Neuroscience 2012, 14, 1160-1166; Morales & Bonci et al., Nature Med. 2012, 18, 504-505; Aracil-Fernandez et al., Neuropsychopharmacology 2012, 37, 1749-1763] 및 부적응 충동(maladaptive impulsivity)이 역할을 하는 다른 상태[참조: Navarrete et al., Br. J. Pharmacol. 2012, 165, 260-273]에 대한 CB2 효과의 최근 보고에 의해 제안되었다. 지방간염 및 섬유증 간(fibrotic liver) 질환의 발병에서 간성 CB2의 역할은 또한 몇몇 임상전 연구에 의해 제안되었다[참조: Munoz-Luque et al., JPET 2008, 324, 475-483; Reichenbach et al., JPET 2012, 340, 629-637, W02011009883]. 작용제를 사용한 CB2 수용체의 높은 선택성 활성화는 유익한 효과를 이용하는 방안을 제공할 수 있는 동시에, 이중 CB1/CB2 칸나비노이드 수용체 작용제를 사용하여 나타나는 불리한 효과를 피한다[참조: Expert Opinion on Investigational Drugs 2005, 14, 695-703]라고 고려된다. 따라서, 최소화된 CB1 활성화로 CB2의 작용제를 제공하는 것이 바람직하다.
- [0003] W02010036630, W02010147792 및 W02010077836은 본 발명의 화합물에 구조적으로 가장 근접한 CB2 수용체 작용제를 개시한다.

발명의 내용

- [0004] 본 발명의 상세한 설명

[0005] 본 발명은 신규한 (시아노-디메틸-메틸)-이속사졸 및 -[1,3,4]티아디-아졸, 즉,



[0006]

[0007] 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

[0008] 본 발명의 화합물은 CB2 수용체 작용제이다. 개시된 화합물은 CB2 수용체(검정 1)의 강력한 활성자일 뿐만 아니라, 또한

[0009] 1) CB1 수용체 비활성 또는 낮은 CB1 수용체 활성(검정 2), 및

[0010] 2) MDCK 유출(efflux) 없음 또는 낮은 MDCK 유출(검정 3)을 나타낸다.

[0011] 따라서, 본 발명은 CB2 수용체 작용제로서의 효능, CB1 수용체에 대한 높은 선택도, 및 낮은 MDCK 유출의 조합을 나타내는 화합물을 제공한다.

[0012] WO2010036630, WO2010147792 및 WO2010077836에서 예시된 구조적으로 가장 근접한 화합물은 목적하는 특성의 이러한 균형잡힌 프로파일을 갖지 않는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 화합물은 가장 근접한 선행 기술의 화합물과 비교하여 생체내 CB1 매개된 부작용을 야기하고 생체내 유출을 나타낼 가능성이 더 적지만, 본 발명의 화합물은 다양한 생체내 모델에서 효과적인 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 더 높은 허용도(tolerability)를 갖는 것으로 예상되고, 이에 따라, 사람 용도에서 보다 잠재적으로 더 실행가능하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 일반적 정의

[0014] 본원에 구체적으로 정의되지 않은 용어는 개시 및 정황을 고려하여 당해 기술 분야의 숙련가들에게 제공될 수 있는 의미로 제공되어야 한다.

[0015] 입체화학/용매화물/수화물

[0016] 구체적으로 지시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 제공된 화학식 또는 화학명은 호변체 및 모든 입체, 광학 및 기타 이성질체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체이성체, E/Z 이성체 등) 및 이의 라세미체 뿐만 아니라 상이한 비율의 개별적인 에난티오머의 혼합물, 부분입체이성체의 혼합물, 또는 상기 형태의 어느 것의 혼합물을 포함해야 하고, 여기서, 이러한 이성체 및 에난티오머, 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 용매화물을 포함하는 염, 예를 들면, 유리 화합물의 용매화물 또는 화합물의 염의 용매화물을 포함하는

수화물이 존재한다.

- [0017] 염
- [0018] 문구 "약제학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단 범위내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이득/위험 비에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 용량형을 언급하기 위해 본원에 사용된다.
- [0019] 본원에 사용되는 "약제학적으로 허용되는 염"은 개시된 화합물의 유도체를 언급하고, 여기서, 모 화합물은 이의 산 또는 염기의 염을 제조함에 의해 개질된다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 염기성 잔기의 무기산 또는 유기산 염, 예를 들면, 아민; 알칼리 또는 산성 잔기의 유기 염, 예를 들면, 카복실산 등을 포함한다. 예를 들면, 이러한 염은 다음으로부터의 염을 포함한다: 암모니아, L-아르기닌, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 칼슘 하이드록사이드, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민(2,2'-이미노비스(에탄올)), 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 2-아미노에탄올, 에틸렌디아민, N-에틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리신, 마그네슘 하이드록사이드, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 칼륨 하이드록사이드, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 나트륨 하이드록사이드, 트리에탄올아민(2,2',2"-니트릴로트리스(에탄올)), 트로메타민, 아연 하이드록사이드, 아세트산, 2,2-디-클로로-아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 2,5-디하이드록시벤조산, 4-아세트아미도-벤조산, (+)-캄포르산, (+)-캄포르-10-설폰산, 탄산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 데카노산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시-에탄설폰산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, D-글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리신, 글리콜산, 헥산산, 히푸르산, 하이드로브롬산, 하이드로클로르산, 이소부티르산, DL-락트산, 락토비온산, 라우르산, 리신, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, DL-만델산, 메탄설폰산, 갈락타르산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 옥탄산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산(엠본산), 인산, 프로피온산, (-)-L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세박산, 스테아르산, 석신산, 황산, 탄산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산 및 운데실렌산. 추가로 약제학적으로 허용되는 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등과 같은 금속으로부터 양이온과 함께 형성될 수 있다. 또한 문헌을 참조한다[참조: Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19].
- [0020] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 염기성 또는 산성 모이어티(moiety)를 통상적인 화학적 방법으로 포함하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태와 충분한 양의 적합한 염기 또는 산을 물에서 또는, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴, 또는 이의 혼합물과 같은 유기 희석제에서 반응시켜 제조할 수 있다.
- [0021] 예를 들면, 본 발명의 화합물(예를 들면, 트리플루오로 아세테이트 염)을 정제 또는 분리하는데 유용한 상기 언급된 것 이외의 다른 산의 염이 또한 본 발명의 부분에 포함된다.
- [0022] 생물학적 검정
- [0023] 화합물의 생물학적 활성은 다음 방법에 의해 측정되었다.
- [0024] A. CB2 효능의 시험관내 시험: CB2 cAMP (검정 1)
- [0025] 사람 CB2R을 발현하는 CHO 세포(Euroscreen)를 384웰 플레이트에서 웰당 10,000세포의 밀도로 플레이팅하고, 밤새 37°C에서 항온배양하였다. 배지를 제거한 후, 세포를 1mM IBMX, 0.25% BSA 및 10μM 포스콜린을 포함하는 자극 완충액에서 희석된 시험 화합물로 처리하였다. 검정을 30분 동안 37°C에서 배양하였다. 세포를 용해하고, cAMP 농도를 DiscoverX-XS cAMP 키트를 사용하여 제조자의 프로토콜에 따라서 측정하였다. 이러한 설정에서, 작용제는 cAMP의 포스콜린 유도된 생성을 감소시키는 반면, 역 작용제는 cAMP의 포스콜린 유도된 생성을 추가로 증가시킬 것이다. 작용제의 EC50은 다음과 같이 계산하였다. 포스콜린에 의해 생성된 cAMP의 최대 양은, 1μM CP55940에 의해 억제된 cAMP의 수준과 비교하여, 100%로서 정의된다. 각각의 시험 화합물의 EC50 값은 포스콜린-자극된 cAMP 합성의 50%가 억제되는 농도로서 측정되었다. 데이터를 4-파라미터 로지스틱 모델을 사용하여 분석하였다. (XLfit 4.0의 Model 205).
- [0026] B. CB1 효능의 시험관내 시험: CB1 cAMP (검정 2)
- [0027] 사람 CB1R을 발현하는 CHO 세포(Euroscreen)를 384웰 플레이트에서 웰당 10,000세포의 밀도로 플레이팅하고, 밤새 37°C에서 항온배양하였다. 배지를 제거한 후, 세포를 1mM IBMX, 0.25% BSA 및 10μM 포스콜린을 포함하는 자

극 완충액에서 희석된 시험 화합물로 처리하였다. 검정을 30분 동안 37℃에서 배양하였다. 세포를 용해하고, cAMP 농도를 DiscoverX-XS cAMP 키트를 사용하여 제조자의 프로토콜에 따라서 측정하였다. 이러한 설정에서, 작용제는 cAMP의 포스콜린 유도된 생성을 감소시키는 반면, 역 작용제는 cAMP의 포스콜린 유도된 생성을 추가로 증가시킬 것이다. 작용제의 EC50은 다음과 같이 계산하였다. 포스콜린에 의해 생성된 cAMP의 최대 양은, 1μM CP55940에 의해 억제된 cAMP의 수준과 비교하여, 100%로서 정의된다. 각각의 시험 화합물의 EC50 값은 포스콜린-자극된 cAMP 합성의 50%가 억제되는 농도로서 측정되었다. 데이터를 4-파라미터 로지스틱 모델을 사용하여 분석하였다. (XLfit 4.0의 Model 205).

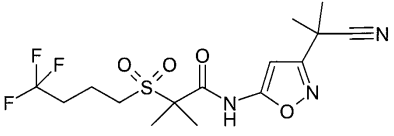
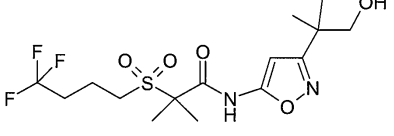
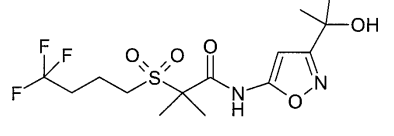
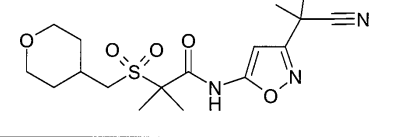
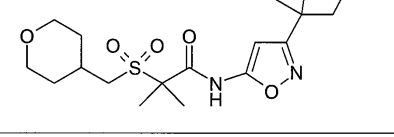
[0028] C. 사람 MDR1 유전자로 형질감염된 마딘-다바이(Madin-Darby) 개 신장 세포에서 유출의 평가(MDCK 검정) (검정 3)

[0029] MDCK-MDR1 세포 단층을 가로지르는 화합물의 겉보기 투과 계수(PE)는 (pH 7.4, 37℃) 정단부(apical)-에서-기저부(basal)(AB) 및 기저부-에서-정단부(BA) 이동 방향으로 측정된다. AB 투과성(PEAB)은, 대개 과발현된 사람 MDR1 P-gp에 의해 MDCK-MDR1 세포에서 발현되는, 유출 및 흡수 수송체에 의해 매개된 물자의 수동 투과성 뿐만 아니라 능동 수송 메커니즘을 통한, 혈액에서 뇌로의 약물 흡수를 나타내고, BA 투과성(PEBA)은 뇌에서 다시 혈액으로의 약물 유출을 나타낸다. 화합물은 사람에서 공지된 시험관내 투과성 및 경구 흡수를 사용한 참조 화합물의 AB 투과성과 AB 투과성 비교에 의해 투과성/흡수 분류(class)로 할당된다. 둘 다의 수송 방향에서 동일하거나 유사한 투과성은 수동 투과, 추가의 능동 수송 메커니즘에 대한 지향성 투과성 포인트를 나타낸다. PEAB 보다 높은 PEBA는 MDR1 P-gp에 의해 매개된 능동 유출의 관련성을 나타낸다. 능동 수송은 농도-의존적으로 포화 가능(saturable)하다.

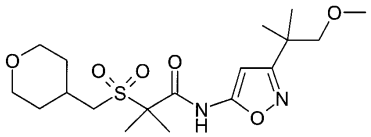
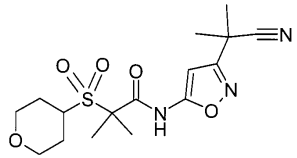
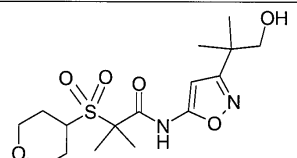
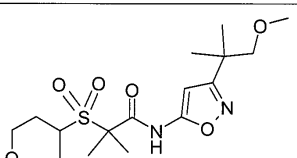
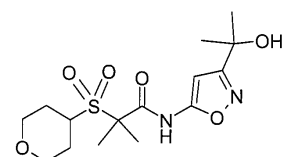
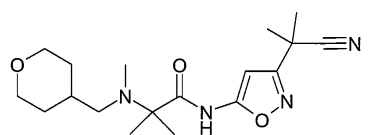
[0030] MDCK-MDR1 세포(1-2 x 10⁵ 세포/1 cm² 면적)를 필터 인서트(Costar 트랜스웰 폴리카보네이트 또는 PET 필터, 0.4 μm 기공 크기) 상에 시딩하고, 7일 동안 배양한다(DMEM). 후속적으로, MDR1 발현을 세포를 5mM 나트륨 부티레이트로 전체 배지에서 2일 동안 배양하여 부스팅한다. 화합물을 적합한 용매(DMSO와 같은, 1 내지 20mM 스톱 용액)에 용해한다. 스톱 용액을 HTP-4 완충액(128.13 mM NaCl, 5.36 mM KCl, 1 mM MgSO₄, 1.8 mM CaCl₂, 4.17 mM NaHCO₃, 1.19 mM Na₂HPO₄ x 7H₂O, 0.41 mM NaH₂PO₄xH₂O, 15 mM HEPES, 20 mM 글루코스, 0.25 % BSA, pH 7.4) 으로 희석하여 수송 용액(0.1 내지 300 μM 화합물, 최종 DMSO ≤ 0.5 %)을 제조한다. 수송 용액(TL)을 정단부 또는 측면 공여자측에 A-B 또는 B-A 투과성(3개 필터 복제), 각각을 측정하기 위해 적용하였다. 리시버(receiver)측은 동일한 완충액을 공여자측으로서 포함한다. 샘플을 공여자로부터 실험의 출발 및 말기에 및 또한 리시버측으로부터 2시간 이하 동안 다양한 시간 간격으로 농도 측정을 위해 HPLC-MS/MS 또는 신틸레이션 카운팅에 의해 수집한다. 샘플링된 리시버 용액은 새로운 리시버 용액으로 교체된다.

[0031] 생물학적 데이터

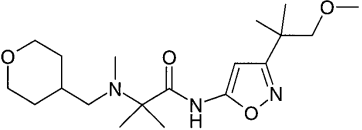
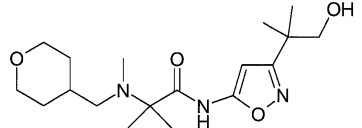
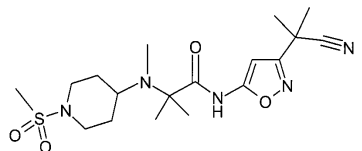
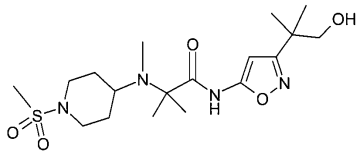
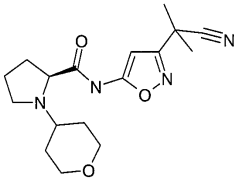
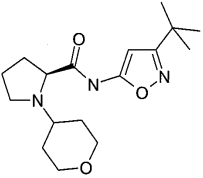
[0032] 표 1: 검정 1, 2 및 3에서 수득된 구조적으로 가장 근접한 선행 기술 화합물과 관련하여 본 발명의 화합물의 생물학적 데이터.

| 실시예 | 구조 | CB2 EC ₅₀ [nM] | CB1 EC ₅₀ [nM] | MDCK 유출 비 (BA/AB) |
|----------------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 실시예 1 |  | 18 | 104,000 | 2.2 |
| WO2010036630 에서 실시예 7 |  | 15 | 28,000 | 6.9 |
| WO2010036630 에서 실시예 134 |  | 49 | 26,000 | 3.2 |
| 실시예 2 |  | 104 | >200,000 | 6.5 |
| WO2010036630 에서 실시예 1 |  | 88 | >50,000 | 16 |

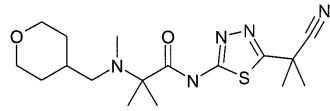
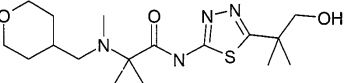
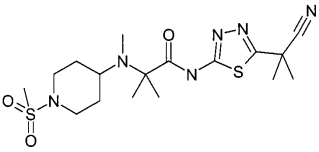
[0033]

| 실시예 | 구조 | CB2 EC ₅₀ [nM] | CB1 EC ₅₀ [nM] | MDCK 유출 비 (BA/AB) |
|----------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| WO2010036630 에서 실시예 17 |  | 30 | 8,600 | 4.8 |
| 실시예 3 |  | 8 | >200,000 | 2.5 |
| WO2010036630 에서 실시예 2 |  | 11 | 150,000 | 7.4 |
| WO2010036630 에서 실시예 38 |  | 3.1 | 50,000 | 2.3 |
| WO2010036630 에서 실시예 133 |  | 140 | >200,000 | 4.7 |
| 실시예 4 |  | 0.36 | 39,400 | 0.75 |

[0034]

| 실시예 | 구조 | CB2 EC ₅₀ [nM] | CB1 EC ₅₀ [nM] | MDCK 유출 비 (BA/AB) |
|----------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| WO2010147792 에서 실시예 46 |  | 0.27 | 923 | 0.63 |
| WO2010147792 에서 실시예 7 |  | 0.68 | 8,082 | 1.2 |
| 실시예 5 |  | 0.23 | 2,500 | 5.1 |
| WO2010147792 에서 실시예 47 |  | 0.85 | 3,100 | 14 |
| 실시예 6 |  | 11 | 87,000 | 1.0 |
| WO2010077836 에서 실시예 190 |  | 2.8 | 7,870 | 데이터 없음 |

[0035]

| 실시예 | 구조 | CB2 EC ₅₀ [nM] | CB1 EC ₅₀ [nM] | MDCK 유출 비 (BA/AB) |
|---------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 실시예 7 |  | 25 | >200,000 | 2.1 |
| WO2010147792 에서 실시예 30 |  | 5.4 | 120,000 | 5.2 |
| 실시예 8 |  | 4.3 | 69,000 | 16 |

[0036]

- [0037] 표 1은 검정 1, 2 및 3에서 평가되는 경우 WO 2010036630, WO 2010147792 및 WO 2010077836에 개시된 가장 근접한 선행 기술의 화합물과 본 발명의 화합물의 관련 생물학적 특성의 직접 비교를 나타낸다. 데이터는 본 발명의 화합물이 CB2 효능, CB1 활성 및 MDCK 유출의 측면에서 더 균형잡힌 프로파일을 갖는다는 것을 나타낸다.
- [0038] 치료 방법
- [0039] 본 발명은 질환, 장애 및/또는 상태의 치료 및/또는 예방에 유용한 화합물에 관한 것이고, 여기서, 칸나비노이드 수용체 2의 활성은 이에 제한되는 것은 아니지만, 통증; 염증성 질환 및/또는 관련 상태; 및 정신 장애 및/또는 관련 상태의 치료 및/또는 예방을 포함하는 치료학적 이익이 있다.
- [0040] 이의 약리학적 효과를 고려하여, 물질은 다음으로 이루어진 목록으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 치료에 적합하다:
- [0041] (1) 급성 통증, 예를 들면, 치통, 수술전후- 및 수술후 통증, 외상 통증, 근육통, 화상, 일광화상에 의해 야기된 통증, 삼차 신경통, 결장에 의해 야기된 통증, 뿐만 아니라 위장관 또는 자궁의 경련; 염좌;
- [0042] (2) 내장 통증, 예를 들면, 만성 골반 통증, 부인과 통증, 월경 전 및 월경 동안 통증, 췌장염, 위궤양, 사이질 방광염, 신 산통, 담낭염, 전립샘염, 협심증으로 야기되는 통증, 과민성 대장, 비-궤양 소화불량 및 위염, 전립선염으로 야기되는 통증, 비-흉부심장 통증 및 심근 허혈 및 심근경색증으로 야기되는 통증;
- [0043] (3) 신경병증성 통증, 예를 들면, 허리 통증(low back pain), 고관절 통증, 다리 통증, 비-대상포진신경통, 대상포진후신경통, 당뇨병성 신경병증, 허리엉치 신경뿌리병증, 신경 손상-유도된 통증, 후천성면역결핍증후군(AIDS)으로 인한 신경병증성 통증, 두부 외상, 독소 및 화학요법으로 야기된 신경 손상, 환상사지 통증, 다발성 경화증, 신경근 발인 손상(root avulsions), 통증성 외상 단일신경병증, 통증성 다발신경병증, 시상 통증 증후군, 뇌졸중-후 통증, 중추신경계 손상, 수술후 통증, 손목굴 증후군, 삼차신경통, 유방절제술후 증후군, 가슴절개술후 증후군, 절단끝(stump) 통증, 뇌졸중 후 통증, 신경병증성 통증 관련 통각과민 및 무해자극통증, 알콜 중독 및 기타 약물-유도된 통증;
- [0044] (4) 질환, 예를 들면, 골관절염, 류마티스 관절염, 염증성 관절병증, 류마티스열, 힘줄윤활막염, 윤활낭염, 건염, 통풍 및 통풍-관절염, 외상성 관절염, 외음부통, 근육 및 근막 손상 및 질환, 연소성 관절염, 척추염, 건선-관절염, 근육염, 치아 질환, 인플루엔자 및 기타 바이러스 감염, 예를 들면, 감기, 전신홍반루푸스 또는 화상으로 야기된 통증에 연관된 염증성/통증 수용체-매개된 통증;
- [0045] (5) 암 관련 종양 통증, 예를 들면, 림프 또는 골수성 백혈병, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 림프육아종증, 림프 육종(lymphosarcomas), 고형 악성 종양 및 확산 전이(extensive metastases);
- [0046] (6) 다양한 근원의 두통 질환, 예를 들면, 군발성 두통, 편두통(조짐의 존재 또는 부재) 및 긴장형 두통;
- [0047] (7) I형 및 II형 복합 부위 통증 증후군과 같은 교감 유지된(sympathetically maintained) 통증;
- [0048] (8) 혼합된 근원의 통증성 상태, 예를 들면, 요통(lumbago)을 포함하는 만성 요통(back pain), 또는 섬유근통, 좌골신경통, 자궁내막증, 신장 결석;
- [0049] (9) 피부 및 점막의 염증성 및/또는 부종(oedematous) 질환, 예를 들면, 알레르기 및 비-알레르기 피부염, 아토피 피부염, 건선, 화상, 일광화상, 박테리아 염증, 화학물질 또는 천연 물질(식물, 곤충, 곤충 물림)에 의해 촉발된 자극 및 염증, 소양증; 잇몸의 염증, 화상에 의해 야기된 외상후 부종, 혈관부종 또는 포도막염;
- [0050] (10) 심장 이식 죽상동맥경화증, 결절 전충동맥염, 결절 동맥주위염, 측두동맥염, 베게너 육아종증(Wegner granulomatosis), 거대 세포 관절염, 재관류 손상 및 결절성 홍반, 혈전증(예를 들면, 심정맥 혈전증, 신장, 간, 간문맥 혈전증); 관상동맥 질환, 동맥류, 혈관형 거부(vascular rejection), 심근 경색, 색전증, 뇌졸중, 정맥 혈전증을 포함하는 혈전증, 불안정 협심증을 포함하는 협심증, 관상 플라크 염증, 클라미디아-유도된 염증을 포함하는 박테리아-유도된 염증, 바이러스 유도된 염증, 및 외과적 시술, 예를 들면, 관상동맥 우회로 수술을 포함하는 혈관 이식, 혈관성형술을 포함하는 혈관재생 시술, 스텐트 배치, 동맥내막절제술, 또는 동맥, 정맥 및 모세혈관에 관한 기타 침습성 시술 관련 염증, 동맥 재협착을 포함하는 염증-관련 유사 동맥경화증인 혈관 및 심장 질환;
- [0051] (11) 기도 및 폐의 질환에 연관된 염증성 변화, 예를 들면, 알레르기 천식(아토피 및 비-아토피) 뿐만 아니라 운동시 기관지연축(bronchospasm on exertion)을 포함하는 기관지 천식, 직업상 유도된 천식, 기존 천식 및 기타 비-알레르기 유도된 천식 질환의 바이러스 또는 박테리아 악화; 폐 기종을 포함하는 만성 기관지염 및 만성

폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 기관지염 또는 만성 폐쇄성 기관지염의 바이러스 또는 박테리아 악화, 급성 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 기관지염, 폐 염증, 알레르기 비염(계절성 및 사계절) 혈관운동 비염 및 폐에서 먼지에 의해 야기된 질환, 예를 들면, 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석폐증, 철침착증, 규폐증, 연초 중독증 및 면폐증, 외인성 알레르기 폐포염, 폐섬유증, 기관지 확장증, 알파1-항트립신 결핍에서 폐 질환 및 기침;

[0052] (12) 크론병 및 궤양 대장염, 과민성 장 증후군, 궤장염을 포함하는 위장관의 염증성 질환;

[0053] (13) 인플루엔자 및 바이러스/박테리아 감염, 예를 들면, 보통 감기, 알레르기 비염(계절성 및 사계절), 인두염, 편도염, 치은염, 후두염(laryngitis), 부비동염, 및 혈관운동성 비염, 발열, 건초열, 갑상선염, 이염, 치통과 같은 치아 상태, 수술전후 및 수술후 상태, 삼차신경통, 포도막염; 홍채염, 알레르기 각막염, 결막염, 안검염, 신경염 시신경(neuritis nervi optici), 맥락막염, 녹내장 및 교감 안염(sympathetic ophthalmia), 뿐만 아니라 이의 통증과 같은 귀, 코, 구강 및 목구멍의 염증 관련 질환;

[0054] (14) 진성 당뇨병 및 이의 동반이환/효과/합병증(예를 들면, 당뇨병성 혈관병증, 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병성 신경병증, 심근병증, 당뇨병성 망막병증, 안 질환, 당뇨병성 신장병증, 간 질환) 및 궤도염의 당뇨병성 증상(예를 들면, 과혈당증, 이뇨, 단백뇨 및 니트라이트 및 칼리크레인의 증가된 신장 배설); 및 기립성 저혈압;

[0055] (15) 박테리아 감염후 또는 외상후 패혈증 및 패혈성 쇼크;

[0056] (16) 관절 및 결합 조직의 염증성 질환, 예를 들면, 결합 조직의 혈관 질환, 염좌 및 골절, 및 염증성 증상을 갖는 근골격 질환, 예를 들면, 급성 류마티스열, 류마티스성 다발성 근육통, 반응 관절염, 류마티스 관절염, 척추관절염, 및 또한 골관절염, 및 기타 근원의 결합 조직의 염증, 및 모든 근원의 아교질증, 예를 들면, 전신홍반루푸스, 피부경화증, 다발근육염, 피부근육염, 쇼그렌 증후군, 스틸(Still)병 또는 펠티(Felty) 증후군; 뿐만 아니라 혈관 질환, 예를 들면, 결절 전충동맥염, 결절 다발관절염, 결절 동맥주위염, 측두동맥염, 베게너 육아종증, 거대 세포 동맥염, 동맥경화증 및 결절성 홍반;

[0057] (17) 중추신경계의 질환 및 중추신경계에 대한 손상, 예를 들면, 대뇌부종 및 정신 질환, 예를 들면, 우울증의 치료 및 예방, 예를 들면, 및 간질의 치료 및 예방;

[0058] (18) 담관 또는 혈관 구조 및 기관을 포함하는 호흡기, 비뇨생식기, 위장관의 운동의 장애 또는 경련;

[0059] (19) 수술후 발열;

[0060] (20) 동맥경화증 및 관련 호소증상;

[0061] (21) 비뇨생식관의 질환, 예를 들면, 요실금 및 관련 호소증상, 전립선 비대증 및 과다활동 방광, 신장염, 방광염(사이질 방광염);

[0062] (22) 수면무호흡, 식사 장애 및 합병증을 포함하는 병적비만 및 관련 호소증상;

[0063] (23) 신경계 질환, 예를 들면, 대뇌부종 및 혈관부종, 예를 들면, 파킨슨병 및 알츠하이머병, 노인 치매와 같은 뇌성 치매(cerebral dementia); 다발성 경화증, 간질, 측두엽 간질, 약물 내성 간질, 뇌졸중, 중증근무력증, 뇌척수염, 뇌수막염과 같은 뇌 및 수막 감염, HIV 뿐만 아니라 정신분열증, 망상 장애, 자폐증, 정동 장애 및 틱 장애, 헌팅톤병;

[0064] (24) 정신분열증, 알츠하이머병 및 다른 신경계 및 정신 장애에 관련된 인지장애. 알츠하이머병에 대해, 화학식 I의 화합물은 또한 질환 조절제로서 유용할 수 있다;

[0065] (25) 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석폐증, 속눈썹빠짐, 철침착증, 규폐증, 연초 중독증 및 면폐증을 포함하는 진폐증과 같은 작업-관련 질환;

[0066] (26) 간질, 예를 들면, 항저혈량 및/또는 항저혈압 제제로서의 패혈성 쇼크, 패혈증, 골다공증, 전립선 비대증 및 과다활동 방광, 신장염, 가려움증, 백반증, 호흡기, 비뇨생식기, 위장관 또는 혈관 부위에서 내장 운동의 장애, 부상, 알레르기 피부 반응, 혼합된-혈관 및 비-혈관 증후군, 박테리아 감염 관련 또는 외상 관련 패혈성 쇼크, 중추신경계 손상, 조직 손상 및 수술후 발열, 소양증 관련 증후군과 같은 다양한 다른 질환 상태 및 상태;

[0067] (27) 불안, 우울, 간질, 충동, 부적응 충동이 역할을 하는 상태, 신경성식욕부진, 폭식, 약물 남용(예를 들면, 코카인), 알콜 남용, 니코틴 남용, 경계인격장애, 주의력 결핍 및 과다활동 장애 및 신경변성 질환, 예를 들면, 치매, 알츠하이머병 및 파킨슨병. 정동 장애의 치료는 양극성 장애, 예를 들면, 조울정신병, 극심한 정신병 상태, 예를 들면, 조증 및 과도한 기분 변화를 포함하고, 이를 위해 행동 안정화가 추구된다. 불안 상태의 치료

는 범불안, 뿐만 아니라, 사회적 불안, 광장공포증 및 사회적 철회를 특성으로 하는 이들 거동 상태, 예를 들면, 음성 증상을 포함한다;

- [0068] (28) 병리학적 혈관 증식 관련 질환, 예를 들면, 혈관형성, 재협착, 평활근 증식, 내피 세포 증식 및 신규 혈관 발아(sprouting) 또는 신혈관형성의 활성을 요구하는 상태. 혈관형성 질환은, 예를 들면, 노인성 황반변성 또는 수술적 절차, 예를 들면, 혈관성형술 및 AV 선트 관련 혈관 증식일 수 있다. 다른 가능한 용도는 동맥경화증, 플라크 신혈관형성, 비대심근병증, 심근 혈관형성, 판막 질환, 심근 경색, 관상 결(coronary collaterals), 뇌성 결(cerebral collaterals) 및 허혈성 사지 혈관형성의 치료이다;
- [0069] (29) 인슐린 저항성, 비-알콜성 지방간염, 간 경변, 간세포암, 원발성 담즙성 간경변, 원발 경화성 담관염, 알콜성 간 질환, 약물-유도된 간 손상, 바이러스 감염을 포함하는 염증성 및 섬유증 간 질환.
- [0070] 또다른 양태에 따라서, 본 발명의 화합물은 신경병증성 통증의 치료 및/또는 예방에 유용하다.
- [0071] 또다른 측면은 통증의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물의 용도이다.
- [0072] 본 발명은 또한 당뇨병성 말초 신경병증, 허리엉치 신경뿌리병증 및 대상포진후신경통으로 이루어진 목록으로부터 선택되는 질환 또는 상태로 인한 신경병증성 통증의 치료를 위한 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0073] 본 발명의 추가의 측면은 상기 언급한 질환 또는 상태의 치료 및/또는 예방을 위한 방법이고, 이러한 방법은 사람에게 본 발명의 화합물의 효과적인 양의 투여를 포함한다.
- [0074] 본 발명은 또한 약제로서의 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0075] 추가로, 본 발명은 질환, 장애 또는 상태의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물의 용도에 관한 것이고, 여기서, 칸나비노이드 수용체 2의 활성은 치료학적 이득이 있다.
- [0076] 본 발명의 화합물의 1일 이용가능한 용량 범위는 보통 1 내지 1000mg, 바람직하게는 5 내지 800mg, 보다 바람직하게는 25 내지 500mg이다. 각각의 용량 단위는 편리하게 1 내지 1000mg, 바람직하게는 25 내지 500mg을 포함할 수 있다.
- [0077] 실제 약제학적으로 효과적인 양 또는 치료학적 용량은 물론 당해 기술 분야의 숙련가들에게 공지된 인자, 예를 들면, 환자의 연령 및 체중, 투여 경로 및 질환의 중증도에 의존할 수 있다. 임의의 경우, 병용물은 용량으로 환자의 고유한 상태를 기초로 하여 약제학적으로 효과적인 양이 전달되도록 하는 방식으로 투여될 수 있다.
- [0078] 약제학적 조성물
- [0079] 본 발명의 화합물의 투여를 위한 적합한 제제는 당해 기술 분야의 숙련가들에게 명백하고, 예를 들면, 정제, 알약, 캡슐, 좌제, 로젠지제, 트로키, 용액제, 시럽, 엘릭서제, 사체제, 주사제, 흡입제, 산제 등을 포함한다. 약제학적으로 활성 화합물(들)의 함량은 전체로서 0.1 내지 95wt.-%, 바람직하게는 5.0 내지 90 wt.-%의 조성물의 범위내에 있어야 한다.
- [0080] 적합한 정제는, 예를 들면, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 공지된 부형제, 예를 들면, 불활성 희석제, 담체, 붕해제, 보조제, 계면활성제, 결합제 및/또는 윤활제와 함께 혼합하여 수득할 수 있다. 정제는 또한 수개의 층으로 이루어질 수 있다.
- [0081] 병용 요법
- [0082] 본 발명에 따른 화합물은 징후 중 어느 것의 치료와 관련하여 당해 기술 분야에 사용되는 것으로 공지된 다른 치료 선택과 병용될 수 있고, 이의 치료는 본 발명의 초점이다.
- [0083] 이러한 치료 선택 중에서, 본 발명에 따른 치료와 병용하여 적합한 것으로 고려되는 다음과 같다:
- [0084] - COX-2 억제제를 포함하는 비스테로이드성 소염성 약물(NSAIDs);
- [0085] - 아편제제 수용체 작용제;
- [0086] - 엔도칸나비노이드 경로의 칸나비노이드 작용제 또는 억제제
- [0087] - 소마토스타틴 수용체 작용제
- [0088] - 나트륨 채널 차단제;

- [0089] - N-타입 칼슘 채널 차단제;
- [0090] - 세로토닌성 및 노르아드레날린성 조절제;
- [0091] - 코르티코스테로이드;
- [0092] - 히스타민 H1, H2, H3 및 H4 수용체 길항제;
- [0093] - 양성자 펌프 억제제;
- [0094] - 류코트리엔 길항제 및 5-리폭시게나제 억제제;
- [0095] - 국소 마취제;
- [0096] - VR1 작용제 및 길항제;
- [0097] - 니코틴성 아세틸콜린 수용체 작용제;
- [0098] - P2X3 수용체 길항제;
- [0099] - NGF 작용제 및 길항제 또는 항-NGF 항체;
- [0100] - NK1 및 NK2 길항제;
- [0101] - 브라디키닌 B1 길항제
- [0102] - CCR2 길항제
- [0103] - iNOS 또는 nNOS 또는 eNOS 억제제
- [0104] - NMDA 길항제;
- [0105] - 칼륨 채널 조절제;
- [0106] - GABA 조절제;
- [0107] - mGluR 길항제 및 조절제;
- [0108] - 세로토닌성 및 노르아드레날린성 조절제;
- [0109] - 항-편두통 약물;
- [0110] - 신경병증성 통증 약물 예를 들면, 프레가발린 또는 둘록세틴;
- [0111] - 항당뇨병성 약물 및 인슐린.
- [0112] 이러한 치료 선택의 다음 대표적인 예가 제공된다:
- [0113]
 - COX-2 억제제를 포함하는 비스테로이드성 소염성 약물(NSAIDs): 프로피온산 유도체(알미노프로펜, 베크사프로펜, 부클록산, 카르프로펜, 펜후펜, 페노프로펜, 플루비프로펜, 이부프로펜, 인도프로펜, 케토프로펜, 미로프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피르프로펜, 프라노프로펜, 수프로펜, 티아프로펜산, 및 티옥사프로펜), 아세트산 유도체(인도메타신, 아세메타신, 알클로페나, 클리다나, 디클로페나, 펜클로페나, 펜클로즈산, 펜티아작, 푸로페나, 이부페나, 이속세파, 옥피나, 술린타, 티오피나, 톨메틴, 지도메타신, 및 조메피락), 페남산 유도체(메클로페남산, 메페남산, 및 톨페남산), 비페닐-카복실산 유도체, 옥시캅(이속시캅, 멜록시캅, 피록시캅, 수독시캅 및 테녹시칸), 살리실레이트(아세틸 살리실산, 설파살라진) 및 피라졸론(아파존, 베즈피페릴론, 페프라존, 모페부타존, 옥시펜부타존, 페닐부타존), 및 콕시브(셀레콕시브, 발레콕시브, 로페콕시브 및 에토리콕시브) 등;
- [0114]
 - 아사이클로비르, 테노비르, 플레코나빌, 페라미비르, 포코사놀 등과 같은 항바이러스성 약물.
- [0115]
 - 겐타마이신, 스트렙토마이신, 겐다나마이신, 도리페넴, 세팔렉신, 세파클로르, 세프트라지킨, 세페핌, 에리트로마이신, 반코마이신, 아즈트레오남, 아목시실린, 바시트라신, 에톡사신, 마페나이드, 독시사이클린, 클로르암페니콜 등과 같은 항생제 약물;
- [0116]
 - 아편제제 수용체 작용제: 모르핀, 프로폭시펜(Darvon), 트라마돌, 부프레노르핀 등;
- [0117]
 - 글루코코르티코스테로이드, 예를 들면, 베타메타손, 부테소나이드, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론 및 디플라자코르트; 이에 제한되는 것은 아니지만, 하이드

록시클로르퀸, D-페니실라민, 설파살리진, 오라노핀, 골드 머캅토푸린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 마이코페놀레이트 모페틸, 사이클로스포린, 레플루노마이드, 메토티렉세이트, 아자티오프린, 사이클로포스파미드 및 글라티라머 아세테이트 및 노반트론, 핀골리모드(FTY720), 미노사이클린 및 탈리도마이드 등을 포함하는, 면역억제, 면역조절, 또는 세포증식억제(cytostatic) 약물;

- [0118] · 항-TNF 항체 또는 TNF-수용체 길항제, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 아달리무맙(D2E7), CDP 571, 및 Ro 45-2081(레네르셉트), 또는 표적에 대항하여 지시된 생물학적 제제, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, CD-4, CTLA-4, LFA-1, IL-6, ICAM-1, C5 및 나탈리주맙 등;
- [0119] · IL-1 수용체 길항제, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 키네레트;
- [0120] · 나트륨 채널 차단제: 카바미제핀, 맥실레틴, 라모트리진, 텍틴, 라코사미드 등.
- [0121] · N-타입 칼슘 채널 차단제: 지코노티드 등;
- [0122] · 세로토닌성 및 노르아드레날린성 조절제: 파록세틴, 둘록세틴, 클로니딘, 아미트립틸린, 시탈로프람;
- [0123] · 히스타민 H1 수용체 길항제: 브로모프트니라민트, 클로르페니라민, 텍스클로르페니라민, 트리프롤리딘, 클레마스틴, 디펜하이드라민, 디페닐피랄린, 트리펠렌나민, 하이드록시진, 메트디자진, 프로메타진, 트리메푸라진, 아자타딘, 시프로헵타딘, 안타졸린, 페니라민 피릴아민, 아스테미졸, 테르페나딘, 로라타딘, 세티리진, 데슬로-로타딘, 펙소페나딘 및 레보세티리진 등;
- [0124] · 히스타민 H2 수용체 길항제: 시메티딘, 파모티딘 및 라니티딘 등;
- [0125] · 히스타민 H3 수용체 길항제: 시프록시판 등
- [0126] · 히스타민 H4 수용체 길항제: 티오피아미드 등
- [0127] · 양성자 펌프 억제제: 오메프라졸, 판토프라졸 및 에소메프라졸 등;
- [0128] · 류코트리엔 길항제 및 5-리폭시게나제 억제제: 자피르루카스트, 몬테루카스트, 프란루카스트 및 질류톤 등;
- [0129] · 국소 마취제, 예를 들면, 암브록솔, 리도카인 등;
- [0130] · 레티가빈과 같은, 칼륨 채널 조절제;
- [0131] · GABA 조절제: 라코사미드, 프레가발린, 가바펜틴 등;
- [0132] · 항-편두통 약물: 수마트립탄, 졸미트립탄, 나라트립탄, 엘레트립탄, 텔세게판트 등;
- [0133] · NGF 항체, 예를 들면, RI-724 등;
- [0134] · 항당뇨병성 의약: 메트포르민, SUs, TZDs, GLP1 작용제, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 인슐린.
- [0135] 병용 요법은 또한 통증의 치료를 위해 신규한 원리를 사용하여 가능하다.
- [0136] 화합물의 병용물은 바람직하게는 상승적 병용물이다. 문헌[참조: Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984)]에 예시로 기재된 상승은, 화합물의 효과가, 병용물로 투여된 경우, 단일 제제로서 단독으로 투여될 때 상기 화합물의 상가적 효과 보다 큰 경우에 일어난다. 일반적으로, 상승적 효과는 화합물의 차선의 농도에서 가장 명백하게 증명된다. 상승은 개별 성분과 비교하여 병용물의 더 낮은 세포독성, 증가된 약리학적 효과, 또는 몇몇 다른 유익한 효과에 관해서 존재할 수 있다.
- [0137] 실험 섹션
- [0138] 약어 목록
- [0139] RT 실온
- [0140] BOC 3급-부톡시-카보닐-
- [0141] EI-MS 전자 유도 질량 분석법
- [0142] ESI-MS 전자분무 이온화 질량 분석법
- [0143] aq. 수성

- [0144] MS 질량 스펙트럼
- [0145] MeOH 메탄올
- [0146] EtOH 에탄올
- [0147] EE 에틸아세테이트
- [0148] DMF N,N- 디메틸포름아미드
- [0149] DCM 디클로로메탄
- [0150] TBME 3급-부틸메틸에테르
- [0151] THF 테트라하이드로푸란
- [0152] Me-THF 메틸-테트라하이드로푸란
- [0153] DIPEA N,N-디이소프로필 에틸아민
- [0154] HATU N,N,N',N'-테트라메틸-o-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0155] Rt 체류 시간
- [0156] d 일(들)
- [0157] sat. 포화된
- [0158] ACN 아세토니트릴
- [0159] TFA 트리플루오로아세트산
- [0160] HPLC-방법:
- [0161] 방법 명칭: A
- [0162] 컬럼: Xbridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m
- [0163] 컬럼 공급자: Waters

| 구배/용매 시간 [min] | % Sol [H ₂ O,0.1%NH ₃] | % Sol [ACN] | 유속 [mL/min] | 온도 [°C] |
|-------------------|--|----------------|----------------|------------|
| 0.0 | 97 | 3 | 5 | 60 |
| 0.2 | 97 | 3 | 5 | 60 |
| 1.6 | 0 | 100 | 5 | 60 |
| 1.7 | 0 | 100 | 5 | 60 |

- [0164]
- [0165] 방법 명칭: B
- [0166] 컬럼: Sunfire C18, 2.1 x 30 mm, 2.5 μ m
- [0167] 컬럼 공급자: Waters

| 구배/용매 시간 [min] | % Sol [H ₂ O,0.1%TFA] | % Sol [ACN] | 유속 [mL/min] | 온도 [°C] |
|-------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|------------|
| 0.0 | 99 | 1 | 1.5 | 60 |
| 0.02 | 99 | 1 | 1.5 | 60 |
| 1.00 | 0 | 100 | 1.5 | 60 |
| 1.10 | 0 | 100 | 1.5 | 60 |

- [0168]
- [0169] 방법 명칭: C
- [0170] 컬럼: XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m

[0171] 컬럼 공급자: Waters

| 구배/용매 시간 [min] | % Sol [H ₂ O,0.1%NH ₃] | % Sol [메탄올] | 유속 [mL/min] | 온도 [°C] |
|-------------------|--|------------------|----------------|------------|
| 0.0 | 95 | 5 | 4 | 60 |
| 0.15 | 95 | 5 | 4 | 60 |
| 1.7 | 0 | 100 | 4 | 60 |
| 2.1 | 0 | 100 | 4 | 60 |

[0172]

[0173] 방법 명칭: D

[0174] 컬럼: StableBond C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm

[0175] 컬럼 공급자: Agilent

| 구배/용매 시간 [min] | % Sol [H ₂ O,0.1%TFA] | % Sol [메탄올] | 유속 [mL/min] | 온도 [°C] |
|-------------------|-------------------------------------|------------------|----------------|------------|
| 0.0 | 95 | 5 | 4 | 60 |
| 0.15 | 95 | 5 | 4 | 60 |
| 1.7 | 0 | 100 | 4 | 60 |
| 2.1 | 0 | 100 | 4 | 60 |

[0176]

[0177] 방법 명칭: E

[0178] 컬럼: XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm

[0179] 컬럼 공급자: Waters

| 구배/용매 시간 [min] | % Sol [H ₂ O,0.1%NH ₃] | % Sol [ACN] | 유속 [mL/min] | 온도 [°C] |
|-------------------|--|----------------|----------------|------------|
| 0.0 | 95 | 5 | 4 | 60 |
| 0.15 | 95 | 5 | 4 | 60 |
| 1.7 | 0 | 100 | 4 | 60 |
| 2.25 | 0 | 100 | 4 | 60 |

[0180]

[0181] 방법 명칭: F

[0182] 컬럼: Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm

[0183] 컬럼 공급자: Waters

| 구배/용매 시간 [min] | % Sol [H ₂ O,0.1%TFA] | % Sol [ACN] | 유속 [mL/min] | 온도 [°C] |
|-------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|------------|
| 0.0 | 97 | 3 | 2.2 | 60 |
| 0.20 | 97 | 3 | 2.2 | 60 |
| 1.20 | 0 | 100 | 2.2 | 60 |
| 1.25 | 0 | 100 | 3 | 60 |
| 1.40 | 0 | 100 | 3 | 60 |

[0184]

[0185] 방법 명칭: G

[0186] 컬럼: Sunfire C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm

[0187] 컬럼 공급자: Waters

[0188] 장치 기술: DAD, Waters 오토샘플러(Autosampler) 및 MS- 검출기(Detector)를 갖는 Agilent 1100

| 구배/용매 시간 [min] | % Sol [H ₂ O,0.1%TFA] | % Sol [ACN] | 유속 [mL/min] | 온도 [°C] |
|-------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|------------|
| 0.0 | 98 | 2 | 2.5 | 60 |
| 1.5 | 0 | 100 | 2.5 | 60 |
| 1.8 | 0 | 100 | 2.5 | 60 |

[0189]

[0190] 방법 명칭: H

[0191] 컬럼: XBridge C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 μm

[0192] 컬럼 공급자: Waters

[0193] 장치 기술: DA- 및 MS- 검출기 및 CTC 오토샘플러를 갖는 Waters Acquity

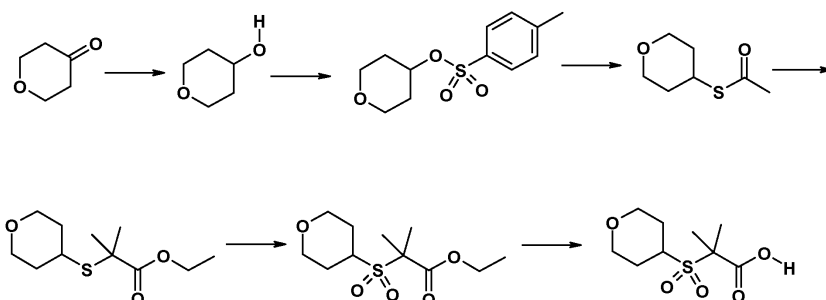
| 구배/용매 시간 [min] | % Sol [H ₂ O,0.1%NH ₃] | % Sol [ACN] | 유속 [mL/min] | 온도 [°C] |
|-------------------|--|----------------|----------------|------------|
| 0.0 | 98 | 2 | 2.0 | 60 |
| 1.2 | 0 | 100 | 2.0 | 60 |
| 1.4 | 0 | 100 | 2.0 | 60 |

[0194]

[0195] 중간체의 제조

[0196] 중간체 1: 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-설폰일)-프로피온산

[0197] 추가 분석 데이터에 대해: W02010036630 참조



[0198]

[0199] 단계 1: 테트라하이드로피란-4-올

[0200] THF(150mL) 중 75g(0.75mol)의 테트라하이드로피란-4-온에 THF(600mL) 중 28.4g(0.75mol)의 LiAlH₄의 현탁액을 질소 분위기하에 첨가하고, 빙-육의 도움으로 30℃ 아래로 온도를 유지한다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 5시간 동안 교반한다. 비등이 중지될 때까지 반응물을 포화 수성 NH₄Cl 용액을 첨가하여 쉼팅한다. 수득한 침전물을 Celite®를 통해 여과하여 제거하고, THF(150mL)로 세척한다. 여액을 감압하에 농축하여 71.1g의 테트라하이드로피란-4-올을 수득한다. 수율: 92%.

[0201] 단계 2: 톨루엔-4-설폰산 테트라하이드로피란-4-일 에스테르

[0202] 피리딘(1.5L) 중 133g(1.31mol)의 테트라하이드로피란-4-올에 373g(1.95mol)의 p-톨루엔설폰일클로라이드를 분획으로 10℃에서 첨가한다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 18시간 동안 교반한다. 반응물을 수성 HCl/얼음의 교반된 혼합물에 붓는다. 수득한 침전물을 여과하여 분리하고, DCM(1L)에 용해시킨다. 유기 층을 1 M 수성 HCl 용액(1L), 이어서, 포화 수성 NaHCO₃ 용액(1L)으로 세척하고, 이어서, Na₂SO₄ 상에서 건조한다. 여액을 감압하에 여과 및 농축하여 300g의 톨루엔-4-설폰산 테트라하이드로피란-4-일 에스테르를 수득한다. 수율: 90%; ESI-MS: 257 [M+H]⁺

[0203] 단계 3: 티오아세트산 S-(테트라하이드로-피란-4-일) 에스테르

[0204] DMF(3L) 중 300g(1.175mol)의 톨루엔-4-설폰산 테트라하이드로피란-4-일 에스테르에 268g(2.35mol)의 칼륨 티오아세테이트를 첨가하고, 이어서, 촉매적 양의 NaI(0.12g, 10mol%)를 실온에서 첨가한다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 50℃로 20시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 TBME(3L) 및 물(3L) 사이에 분배하고, 수성 층을 TBME(2L)로 추출하고, 이어서, NaCl로 포화시키고, TBME(2 x 2L)로 다시 추출한다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 153g의 티오아세트산 S-(테트라하이드로-피란-4-일) 에스테르를 수득한다. 수율: 81%; ESI-MS: 161 [M+H]⁺

[0205] 단계 4: 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일설폰닐)-프로피온산 에틸 에스테르

[0206] EtOH(3.5L) 중 153g(0.96mol)의 티오아세트산 S-(테트라하이드로-피란-4-일) 에스테르의 용액을 질소로 0.5시간 동안 탈기하고, 125g(2.23mol)의 KOH를 첨가한다. 이어서, EtOH(1L) 중 에틸 α-브로모이소부티레이트 250mL(1.68mol)의 용액을 0.5시간 동안 첨가하고, 이 동안 온도를 40℃로 증가시킨다. 반응물을 18시간 동안 실온에서 질소 분위기하에 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 EtOH(0.5L)로 세척하고, 여액을 감압하에 농축한다. 조 물질을 실리카 상으로 건조적재(dryload)하고, 무수-플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카, 용리액: n헵탄, 2 내지 10% EE)로 정제하여 158g의 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일설폰닐)-프로피온산 에틸 에스테르를 수득한다. 수율: 71%; ESI-MS: 233 [M+H]⁺

[0207] 단계 5: 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-설폰닐)-프로피온산 에틸 에스테르

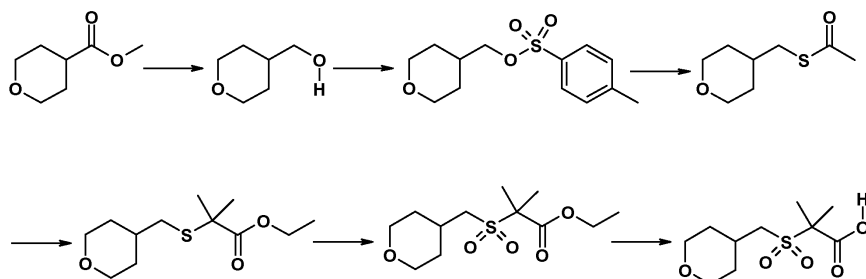
[0208] 디옥산/물(4/1, 1.6L) 중 158g(0.68mol)의 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일설폰닐)-프로피온산 에틸 에스테르에 835g(1.35mol)의 OXONE®을 분획으로 50분 동안 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 고체를 여과하여 제거하고, 디옥산(1L)으로 세척한다. 합한 여액을 감압하에 농축한다. 잔류물을 EE(1.5L)에 용해시키고, 물(1L)로 세척한다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에 건조하고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 166g의 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-설폰닐)-프로피온산 에틸 에스테르를 수득한다. 수율: 92%; ESI-MS: 265 [M+H]⁺

[0209] 단계 6: 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-설폰닐)-프로피온산

[0210] THF/물(4/1, 1.66L) 중 166g(0.63mol)의 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-설폰닐)-프로피온산 에틸 에스테르에 50.5g(1.26mol)의 NaOH 펠릿을 분획으로 20분 동안 첨가한다. 반응물을 실온에서 2.5일 동안 교반한다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성 잔류물을 물(2L)로 희석시키고, DCM(2L)로 세척한다. 수성 층을 진한 HCl으로 pH 1 내지 2로 산성화시키고, 이어서, DCM(3 x 2L)으로 추출한다. 산성 수성 층을 추가로 NaCl로 포화시키고, DCM(6 x 2L)로 다시 추출한다. 합한 유기 추출물을 감압하에 농축하여 123g의 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-설폰닐)-프로피온산을 수득한다. 수율: 83%; ESI-MS: 235 [M+H]⁻

[0211] 중간체 2: 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일메탄설폰닐)-프로피온산

[0212] 추가 분석 데이터에 대해: W02010036630 참조



[0213]

[0214] 단계 1: (테트라하이드로-피란-4-일)-메탄올

[0215] THF(200mL) 중 250mL의 LiAlH₄(THF 중 2.3 M 용액, 0.58mol)에 THF(900mL) 중 130mL(0.974mol)의 테트라하이드로-피란-4-카복실산 메틸 에스테르의 용액을 질소 분위기하에 적가한다. 온도를 40 내지 45℃로 빙-욕을 사용하여 유지한다. 첨가 완료시, 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 반응물을 빙-욕에서 냉각시키고, 물(22mL), 15% 수성 NaOH 용액(21mL) 및 물(66mL)을 첨가하여 키텡한다. 수득한 침전물을 Celite®를 통해 여과하여 제거하고, THF(300mL)로 세정한다. 여액을 감압하에 농축하여 102.5g의 (테트라하이드로-피란-4-일)-메탄

올을 수득한다. 수율: 91%

[0216] 단계 2: 톨루엔-4-설폰산 테트라하이드로-피란-4-일메틸 에스테르의 합성

[0217] 다음 참조 문헌을 개조하여 기재된 바와 같이 제조함: Radziszewski, J.G. et al. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 8401.

[0218] 2-메틸테트라하이드로푸란(190mL) 중 97g(810mmol)의 (테트라하이드로-피란-4-일)-메탄올에 165mL의 50% 수성 NaOH 용액을 첨가한다. 이러한 교반된 현탁액에 2-메틸테트라하이드로푸란(280mL) 중 p-톨루엔-설폰닐클로라이드(283g, 1.46mol)의 용액을 냉각하면서 적가한다. 반응물을 30 내지 35℃에서 18시간 동안 교반한다. 현탁액을 얼음-물(280mL) 및 수성 HCl 용액(37%, 203mL)의 혼합물에 붓는다. 메틸사이클로헥산(1.4L) 및 추가의 얼음-물(0.2L)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 2시간 동안 빙-육에서 교반한다. 수득한 결정성 침전물을 여과하여 분리하고, 메틸사이클로헥산(0.5L) 및 물(0.5L)로 세척한다. 감압하에 40℃에서 건조시켜 216g의 톨루엔-4-설폰산 테트라하이드로-피란-4-일메틸 에스테르를 수득한다. 수율: 99%; ESI-MS: 271 [M+H]⁺

[0219] 단계 3: 티오아세트산 S-(테트라하이드로-피란-4-일메틸) 에스테르

[0220] 다음 참조 문헌을 개조하여 기재된 바와 같이 제조함: Watson, R.J. et al. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 683-685.

[0221] 메틸 이소부틸케톤(1.6L) 중 224g(0.83mol)의 톨루엔-4-설폰산 테트라하이드로-피란-4-일메틸 에스테르에 189g(1.66mol)의 칼륨 티오아세테이트를 첨가한다. 현탁액을 70℃에서 4.5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(1.8L)을 첨가한다. 유기 층을 10% 수성 K₂CO₃ 용액(1.8L) 및 물(1L)로 세척한다. 유기 층을 Celite®(20 g), 활성탄(20 g) 및 Na₂SO₄(20 g)를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축한다. 잔류 오일을 메틸사이클로헥산(200mL) 및 n-헵탄(250mL)으로 공비증류하여 138g의 티오아세트산 S-(테트라하이드로-피란-4-일메틸) 에스테르를 수득한다. 수율: 96%; ESI-MS: 175 [M+H]⁺

[0222] 단계 4: 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일메탄설폰닐)-프로피온산 에틸 에스테르

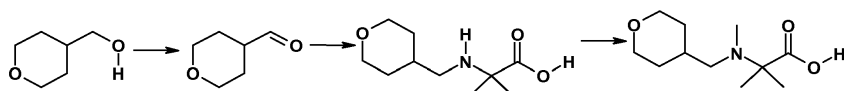
[0223] 톨루엔(500mL) 중 90g(516mmol)의 티오아세트산 S-(테트라하이드로-피란-4-일메틸) 에스테르를 질소 분위기하에 빙-육에서 냉각시킨다. EtOH 중 나트륨 에톡사이드의 용액(21%, 231mL)을 첨가하고, 반응물을 50분 동안 교반한다. 이어서, 76mL(516mmol)의 에틸 α-브로모이소부티레이트를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 빙초산(8.9mL) 및 물(500mL)을 첨가한다. 유기 층을 분리하고, 물(500mL)로 세척한다. 3-구 환저 플라스크를 물(500mL), OOXONE®(477g, 775mmol) 및 테트라부틸암모늄-수소설페이트(5g, 15mmol)로 채우고, 유기 층을 첨가한다. 반응 혼합물을 2일 동안 실온에서 교반한다. 고체를 여과하여 제거하고, 여액의 층을 분리한다. 유기 층을 물(2 x 500mL)로 세척한다. 용매를 감압하에 제거하고, 추가로 톨루엔으로 공비증류하여 125g의 2-메틸-2-(테트라하이드로피란-4-일메탄설폰닐)-프로피온산 에틸 에스테르를 수득한다. 수율: 87%; ES-MS: 279 [M+H]⁺

[0224] 단계 5: 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일메탄설폰닐)-프로피온산

[0225] THF(450mL) 중 123g(0.44mol)의 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일메탄설폰닐)-프로피온산 에틸 에스테르에 663mL의 2M 수성 NaOH 용액(1.33mol)을 첨가한다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 TBME(1.25L)를 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 빙욕(ice bath)에서 냉각시키고, 이어서, 37% 수성 HCl 용액(123mL)으로 산성화한다. 수득한 침전물을 여과하여 분리하고, 물(200mL)로 세척하고, 감압하에 50℃에서 건조시켜 101g의 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일메탄설폰닐)-프로피온산을 수득한다. 수율: 91%; ESI-MS: 251 [M+H]⁺

[0226] 중간체 3: 2-메틸-2-[메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노]-프로피온산의 합성

[0227] 추가 분석 데이터에 대해: W02010036630 참조



[0228]

[0229] 단계 1: 테트라하이드로-피란-4-카르보알데히드

[0230] DCM(50mL) 중 5.00g(43.0mmol)의 (테트라하이드로-피란-일)-메탄올에 67mg의 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘옥시(0.43mmol), 물(70mL) 중 9.04g(108mmol)의 NaHCO_3 의 용액 및 512mg(4.30mmol)의 칼륨 브로마이드를 20℃에서 첨가한다. 현탁액을 빙욕에서 4℃로 냉각시킨다. 이어서, 23.5mL 나트륨 하이포클로라이트의 용액(10 내지 15% 유리 염소; 47.4mmol)을 35분 내에 첨가한다. 현탁액을 30분 동안 4 내지 9℃에서 교반하고, 추가로 45분 동안 교반하여 17℃에 도달한다. 4.80mL 나트륨 하이포클로라이트(10 내지 15% 유리 염소)를 15분 내에 첨가한다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반한다. 현탁액을 여과하고, 층을 분리한다. 수성 층을 50mL DCM으로 세척하고, 합한 유기 층을 50mL 물로 세척한다. 용매를 감압하에 제거하여 3.00g의 테트라하이드로-피란-4-카르보알데히드를 수득한다. 수율: 61%; ESI-MS: 113 $[\text{M}+\text{H}]^+$

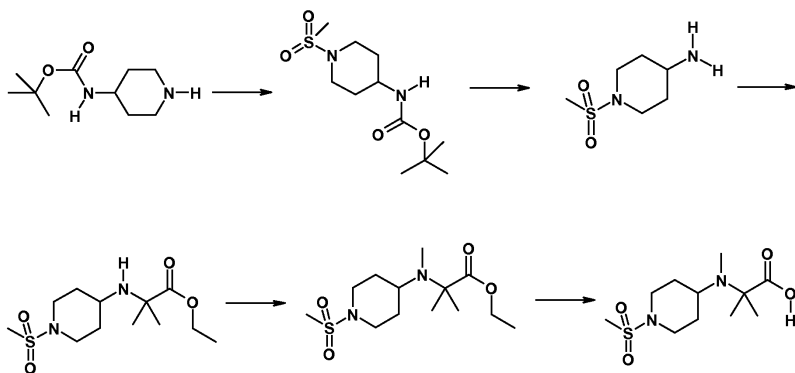
[0231] 단계 2: 2-메틸-2-[(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노]-프로피온산

[0232] 10mL MeOH 중 0.90g(8.76mmol)의 2-아미노-2-메틸-프로피온산에 실온에서 1.00g(8.76mmol)의 테트라하이드로-피란-4-카르보알데히드를 첨가한다. 25분 후, $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (310mg, w=20%)를 첨가한다. 반응물을 50℃ 및 2757 kPa 수소 압력에서 18시간 동안 교반한다. 10mL의 아세토니트릴 및 20mL의 물을 첨가하고, 셀라이트로 여과하여 촉매를 제거하고, 물로 세척한다. 용매를 감압하에 제거하여 1.62g의 조 생성물을 수득하고, 이를 MeOH 및 물로부터 재결정화하여 1.24g의 2-메틸-2-[(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노]-프로피온산을 수득한다. 수율: 70%; ESI-MS: 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0233] 단계 3: 2-메틸-2-[메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노]-프로피온산

[0234] 1.00g(4.97mmol)의 2-메틸-2-[(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노]-프로피온산을 20mL의 EtOH에 현탁한다. 350mg $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.50mmol, w=20%)를 첨가하고, 이어서, 0.74mL의 포름알데히드(9.88mmol; 물 중 37%)를 첨가한다. 현탁액을 24시간 동안 100℃ 및 2916 kPa 수소 압력에서 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOH로 세척한다. 용매를 감압하에 제거하여 0.90g의 2-메틸-2-[메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노]-프로피온산을 수득한다. 수율: 84%; ESI-MS: 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0235] 중간체 4: 2-[(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일)-메틸-아미노]-2-메틸-프로피온산의 합성



[0236] 단계 1: (1-메탄설포닐-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르

[0238] 5.00g(25.0mmol)의 BOC-4-아미노피페리딘을 피리딘(19.8mL)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시킨다. 2.13mL(27.5mmol)의 메탄설포닐 클로라이드를 서서히 첨가한다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 물로 희석시킨 후, 반응물을 DCM으로 추출한다. 유기 층을 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과한다. 용매를 감압하에 제거하여 6.30g의 (1-메탄설포닐-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르를 수득한다. 수율: 91%; ESI-MS: 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0239] 단계 2: 1-메탄설포닐-피페리딘-4-일아민

[0240] 6.30g(22.63mmol)의 (1-메탄설포닐-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르를 DCM(74mL)에 용해시키고, 17.4mL(226mmol)의 TFA를 첨가한다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거한다. 조 생성물을 디에틸에테르로 40℃에서 희석시키고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조한다. 생성물을 MeOH

에 용해시키고, 중합체 지지된 탄화수소(PL-HCO₃ MP Resin, Agilent Technologies)를 첨가하고, 현탁액을 수분 동안 교반한다. 수지를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 4.00g의 1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일아민을 수득한다. 수율: 99%; ESI-MS: 179 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.26 min (방법 E)

[0241] 단계 3: 2-(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일아미노)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0242] 2.40g(13.5mmol)의 1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일아민을 DMF(32.8mL)에 용해시킨다. 5.58g(40.4mmol)의 K₂CO₃, 3.06mL(20.2mmol)의 에틸-2-브로모이소부티레이트 및 1.12g(6.73mmol)의 KI를 실온에서 첨가한다. 반응물을 16 시간 동안 교반한다. 추가의 에틸-2-브로모이소부티레이트(3.06mL) 및 KI(1.12 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 16시간 동안 교반한다. 물 및 포화 수성 K₂CO₃ 용액을 첨가하고, 수성 층을 EE로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과한다. 용매를 감압하에 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(용리액: EE/MeOH 95/5)로 정제하여 0.56g의 2-(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일아미노)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르를 수득한다. 수율: 14%; ESI-MS: 293 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.97 min (방법 E)

[0243] 단계 4: 2-[(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-메틸-아미노]-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르

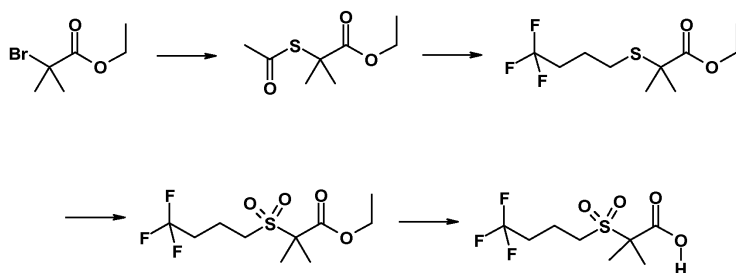
[0244] 0.71g(2.43mmol)의 2-(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일아미노)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르를 DMF(5.92mL)에 용해시킨다. 1.51g(10.9mmol)의 K₂CO₃ 및 227 μL(3.64mmol)의 메틸 요오다이드를 실온에서 첨가한다. 반응물을 2일 동안 교반한다. 추가의 메틸 요오다이드(227 μL)를 첨가하고, 교반을 5시간 동안 계속한다. 용매를 감압하에 제거한다. 잔류물을 EE에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척한다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에 건조하고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 0.76g의 조 2-[(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-메틸-아미노]-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용한다. ESI-MS: 307 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1.09 min (방법 E)

[0245] 단계 5: 2-[(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-메틸-아미노]-2-메틸-프로피온산

[0246] 0.76g(2.48mmol)의 2-[(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-메틸-아미노]-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르를 EtOH(14.3mL)에 용해시키고, 3.72mL(14.9mmol)의 4 N NaOH를 실온에서 첨가한다. 반응물을 16시간 동안 환류한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물로 희석시키고, pH 7로 중성화시키고, 동결건조한다. 생성물을 아세톤에 용해시키고, 여과한다. 용매를 감압하에 제거하여 0.26g의 2-[(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-메틸-아미노]-2-메틸-프로피온산을 수득한다. 수율: 37%; ESI-MS: 279 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.23 min (방법 D)

[0247] 중간체 5: 2-메틸-2-(4,4,4-트리플루오로-부탄-1-설폰닐)-프로피온산

[0248] 추가 분석 데이터에 대해: W02010036630 참조



[0249] 단계 1: 2-아세틸설파닐-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0251] 실온에서 DMF(500mL) 중 에틸 α-브로모이소부티레이트(62g, 0.32mol)의 용액에 칼륨 티오아세테이트(72g, 0.63mol)를 첨가한다. 반응물을 16시간 동안 교반하고, 이어서, 감압하에 농축한다. 잔류물을 2 M 수성 HCl 용액(500mL)으로 희석시키고, EE(3 x 500mL)로 추출한다. 유기 분획을 합하고, 염수(300mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 헵탄/DCM으로 용리하는 실리카 상 크로마토그래피로 정제하여 44g의 2-아세틸설파닐-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르를 수득한다. 수율: 73%; ESI-MS: 191 [M+H]⁺

[0252] 단계 2: 2-메틸-2-(4,4,4-트리플루오로-부틸설파닐)-프로피온산 에틸 에스테르

[0253] EtOH(1.2 L, 질소하에 1시간 동안 탈기됨) 중 149g(0.785mol)의 2-아세틸설파닐-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르의 용액에 169.7g(0.105mol)의 나트륨 메톡사이드를 첨가하고, 이어서, 150g(0.785mol)의 4-브로모-1,1,1-트리플루오로-부탄의 용액을 첨가한다. 반응물을 85℃로 3일 동안 가열한다. 용매를 감압하에 제거한다. 잔류물을 DCM(1L)에 용해시키고, 포화된 수성 NaHCO_3 용액(2 x 1L)으로 세척한다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 171g의 2-메틸-2-(4,4,4-트리플루오로-부틸설파닐)-프로피온산 에틸 에스테르를 수득한다. 수율: 84%; ESI-MS: 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$

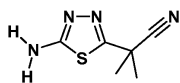
[0254] 단계 3: 2-메틸-2-(4,4,4-트리플루오로-부탄-1-설폰일)-프로피온산 에틸 에스테르

[0255] 디옥산/물(1/1, 4L) 중 220g(0.852mol)의 2-메틸-2-(4,4,4-트리플루오로-부틸설파닐)-프로피온산 에틸 에스테르의 용액에 1047g(1.703mol)의 OXONE® 분획으로 0.5시간 동안 실온에서 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 고체를 여과하여 제거하고, 디옥산(0.5L)으로 세정한다. 여액을 감압하에 농축하여 유기 용매를 제거한다. 수성 잔류물을 DCM(2 x 1L)으로 추출한다. 합한 유기 추출물을 포화된 수성 NaHCO_3 용액(2L)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한다. 여액을 감압하에 농축하여 226g의 2-메틸-2-(4,4,4-트리플루오로-부탄-1-설폰일)-프로피온산 에틸 에스테르를 수득한다. 수율: 92%; ESI-MS: 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0256] 단계 4: 2-메틸-2-(3-메틸-부탄-1-설폰일)-프로피온산

[0257] THF(3.4L) 중 170g(0.59mol)의 2-메틸-2-(4,4,4-트리플루오로-부탄-1-설폰일)-프로피온산 에틸 에스테르의 용액에 225.4g(1.76mol)의 칼륨 트리메틸실란올레이트를 분획으로 0.5시간 동안 첨가한다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 2 M 수성 HCl 용액(2L)으로 pH 2로 산성화시키고, DCM(2 x 2L)으로 추출한다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한다. 여액을 감압하에 농축하여 143g의 2-메틸-2-(3-메틸-부탄-1-설폰일)-프로피온산을 수득한다. 수율: 93%; ESI-MS: 261 $[\text{M}-\text{H}]^-$

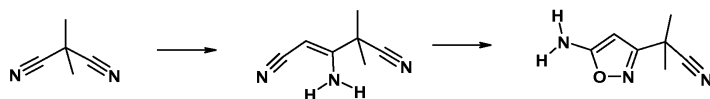
[0258] 중간체 6: 2-(5-아미노[1,3,4]티아디아졸-2-일)-2-메틸-프로피오니트릴



[0259]

[0260] 300mg(3.29mmol)의 티오세미카바자이드 및 370mg(3.27mmol)의 2-시아노-2-메틸프로판산을 디옥산(10.0mL)에 용해시키고, 90℃로 가열한다. 300 μL (3.29mmol)의 POCl_3 를 적가한다. 반응물을 90℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 1 N 수성 HCl 및 DCM으로 희석시킨다. 수성 층을 분리하고, 4 N 수성 NaOH를 첨가하여 pH 8에 도달하고, 이어서, DCM으로 추출한다. 이어서, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조한다. 용매를 감압하에 제거하여 180mg의 2-(5-아미노[1,3,4]티아디아졸-2-일)-2-메틸-프로피오니트릴을 수득한다. 수율: 32%; ESI-MS: 169 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.24 min (방법 B)

[0261] 중간체 7: 2-(5-아미노-이속사졸-3-일)-2-메틸-프로피오니트릴



[0262]

[0263] 단계 1: 3-아미노-4,4-디메틸-펜트-2-엔디니트릴

[0264] 톨루엔 중 칼륨 3급 아밀레이트의 용액(25%, 11.8 mL, 23mmol)을 톨루엔(20mL) 중 2,2-디메틸-말로노니트릴(2.0g, 21mmol) 및 아세토니트릴(1.2 mL, 23mmol)의 용액에 40℃에서 아르곤하에 서서히 첨가한다. 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 12℃로 냉각시킨다. 물(5mL)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 15분 동안 및 2℃에서 30분 동안 교반한다. 여과하고, 냉수(10mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 2.30g의 3-아미노-4,4-디메틸-펜트-2-엔디니트릴을 제공한다. 수율: 80%; ESI-MS: 136 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.5, 4.1, 6.8 ppm.

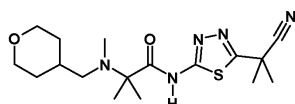
[0265] 단계 2: 2-(5-아미노-이속사졸-3-일)-2-메틸-프로피오니트릴

[0266] MeOH(150mL) 중 3-아미노-4,4-디메틸-펜트-2-엔디니트릴(10.0g, 74mmol)에 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (10.0g, 144mmol)을 첨가

한다. 혼합물을 40℃에서 7시간 동안 교반하고, 농축하고, 이소프로필 아세테이트(100mL)에 현탁시키고, 4 N 수성 NaOH(2 x 100mL) 및 염수(50mL)로 세척한다. 추출된 유기 층을 농축하여 7.40g의 2-(5-아미노-이속사졸-3-일)-2-메틸-프로피오니트릴을 제공한다. 수율: 66%; ESI-MS: 152 [M+H]⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.6, 5.1, 6.8 ppm.

[0267] 본 발명의 화합물의 제조

[0268] 실시예 7:
N-[5-(시아노-디메틸-메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-2-메틸-2-[메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노]-프로피온아미드



[0269]

[0270] DMF(3mL) 중 270mg(1.25mmol)의 2-메틸-2-[메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노]-프로피온산(중간체 3)에 450 μL(2.58mmol)의 DIPEA 및 480mg(1.26mmol)의 HATU를 첨가한다. 제2 플라스크에서 110mg 나트륨 하이드라이드(오일 중 60% 분산액; 2.75mmol)를 DMF(3mL) 중 215mg(1.27mmol)의 2-(5-아미노[1,3,4]티아디아졸-2-일)-2-메틸-프로피오니트릴(중간체 6)에 첨가한다. 10분 후, 이러한 혼합물을 활성화된 산에 첨가한다. 반응 혼합물을 추가 30분 동안 교반하고, 이어서, 여과하고, HPLC-MS로 정제하여 50mg의 N-[5-(시아노-디메틸-메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-2-메틸-2-[메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노]-프로피온아미드를 수득한다.

[0271] 수율: 11%; ESI-MS: 366 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.84 min (방법 A); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.92-1.04 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.68-1.76 (m, 3H), 1.83 (s, 6H), 2.09 (d, J=6.53 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.23-3.33 (m, 4H), 3.79 (dd, J= 11.6, 3.5 Hz, 2H), 11.55 (s, 1H) ppm.

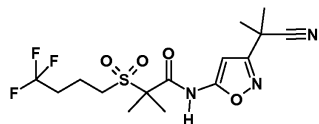
[0272] 다음 실시예를 상기한 절차와 유사하게 제조한다.

| 실시 예 | 구조 | 수율 (%) | ESI-MS [M+H] ⁺ | HPLC (Rt) | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): |
|---------|----|-----------|------------------------------|--------------------|--|
| 8 | | 6 | 429 | 0.32 min (방법 B) | 1.30 (s, 6H), 1.60-1.79 (m, 4H), 1.83 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 2H), 11.80 (s, 1H) ppm. |
| 4 | | 16 | 349 | 0.74 min (방법 H) | 0.91-1.04 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.68-1.75 (m, 3H), 1.69 (s, 6H), 2.05 (d, J=6.38Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.81 (dd, J= 11.4, 3.6 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 10.9 (s, 1H) ppm. |
| 5 | | 30 | 412 | 0.66 min (방법 H) | 1.25 (s, 6H), 1.62-1.78 (m, 4H), 1.69 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 11.15 (s, 1H) ppm. |

[0273]

[0274] 실시예 1: N-[3-(시아노-디메틸-메틸)-이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(4,4,4-트리플루오로-부탄-1-설폰일)-프로피온

아미드



[0275]

[0276]

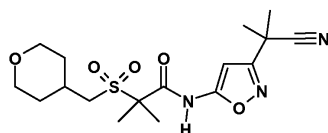
톨루엔(4.07mL) 중 100mg(0.38mmol)의 2-메틸-2-(4,4,4-트리플루오로-부탄-1-설폰일)-프로피온산(중간체 5)에 55.3 μ L(0.76mmol)의 티오닐 클로라이드 및 3.10 μ L(0.04mmol)의 DMF를 첨가한다. 용액을 환류에서 1시간 동안 교반한다. 제2 플라스크에서, 78.7 μ L(0.46mmol)의 DIPEA를 톨루엔(2.03mL) 중 63.4mg(0.42mmol)의 2-(5-아미노-이속사졸-3-일)-2-메틸-프로피오니트릴(중간체 7)에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서, 산 클로라이드에 첨가하고, 교반을 실온에서 16시간 동안 계속한다. 반응 혼합물을 HPLC-MS로 정제하여 78.7mg의 N-[3-(시아노-디메틸-메틸)-이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(4,4,4-트리플루오로-부탄-1-설폰일)-프로피온아미드를 수득한다. 수율: 52%; ESI-MS: 396 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1.14 min (방법 G);

[0277]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.68 (s, 6H), 1.70 (s, 6H), 1.86-1.91(m, 2H), 2.47-2.52 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 11.64 (s, 1H) ppm.

[0278]

실시예 2: N-[3-(시아노-디메틸-메틸)-이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일메탄설폰일)-프로피온아미드



[0279]

[0280]

실시예 1의 절차에 따라서 100mg(0.40mmol)의 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일메탄설폰일)-프로피온산(중간체 2) 및 66.4mg(0.44mmol)의 2-(5-아미노-이속사졸-3-일)-2-메틸-프로피오니트릴(중간체 7)로부터 출발하여 제조함.

[0281]

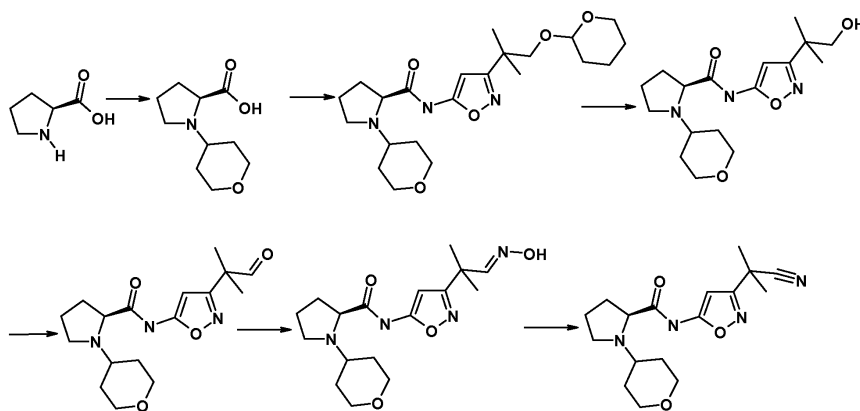
수율: 48%; ESI-MS: 384 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.96 min (방법 G);

[0282]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.32-1.42 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.70-1.76 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.48-2.51 (m, 2H), 3.19 (d, J = 6.81 Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 11.57 (s, 1H) ppm.

[0283]

실시예 6: (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(시아노-디메틸-메틸)-이속사졸-5-일]-아미드



[0284]

[0285]

단계 1: (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산

[0286]

1,2-디클로로에탄(10mL) 중 L-프롤린(1.00 g; 8.69mmol) 및 아세트산(1.98 mL; 33.0mmol)에 테트라하이드로-피란-4-온(0.87 g; 8.69mmol) 및 Na₂SO₄(약 10당량)을 첨가한다. 오비탈 진탕기에서 교반한지 45분 후, Mp-트리

아세톡시보로하이드라이드 수지(4.27 g; 10.42mmol)를 첨가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과하고, 수지를 DCM으로 세척한다. 합한 여액을 수성 포화 NaHCO_3 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축한다. 과량의 아세트산을 회전 증발기 상 톨루엔을 사용하는 연속적인 공비 증류로 제거하여 (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산을 수득한다. ESI-MS: 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0287] 단계 2: (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 (3-[1,1-디메틸-2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-이속사졸-5-일)-아미드

[0288] DMF(50mL) 중 1.20g(6.02mmol)의 (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산에 3.67mL(21.1mmol)의 디이소프로필-에틸-아민 및 3.44g(9.03mmol)의 HATU를 첨가한다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 제2 플라스크에서 DMF(25mL) 중 1.45g(6.02mmol)의 3-[1,1-디메틸-2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-이속사졸-5-일아민(중간체 7a)에 602mg의 나트륨 하이드라이드(오일 중 60% 분산액; 15.1mmol)를 병용으로 냉각하에 첨가한다. 이어서, 이러한 용액을 활성화된 산에 첨가하고, 교반을 48시간 동안 계속한다. 반응 혼합물을 HPLC-MS로 정제하여 0.51g의 (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 (3-[1,1-디메틸-2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-이속사졸-5-일)-아미드를 수득한다. 수율: 20%; ESI-MS: 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 1.55 min (방법 C)

[0289] 단계 3: (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)-이속사졸-5-일]-아미드

[0290] EtOH(6.00mL) 중 400mg(0.95mmol)의 (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 (3-[1,1-디메틸-2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-이속사졸-5-일)-아미드에 119mg(0.47mmol)의 피리디늄-p-톨루엔설포네이트를 첨가한다. 반응물을 75℃에서 28시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 HPLC-MS로 정제하여 240mg의 (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)-이속사졸-5-일]-아미드를 수득한다. 수율: 75%; ESI-MS: 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.82 min (방법 D)

[0291] 단계 4: (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-이속사졸-5-일]-아미드

[0292] DCM(1.74mL) 중 180mg(0.53mmol)의 (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)-이속사졸-5-일]-아미드에 317mg(0.75mmol)의 (1,1,1-트리아세톡시-1,1-디하이드로-1,2-벤즈요오독솔-3(1H)-온(데스-마르틴-페리오디난(Dess-Martin-periodinane))을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 희석하고, 추가로 30분 동안 교반한다. 층을 분리하고; 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피(용리액: EE)로 정제하여 93.0mg의 (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-이속사졸-5-일]-아미드를 수득한다. 수율: 52%; ESI-MS: 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 1.12 min (방법 E)

[0293] 단계 5: (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(2-하이드록시이미노-1,1-디메틸-에틸)-이속사졸-5-일]-아미드

[0294] MeOH(3.00mL) 중 90.0mg(0.27mmol)의 (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-이속사졸-5-일]-아미드에 22.4mg(0.32mmol)의 하이드록실아민 하이드로클로라이드 및 58.5 μL (0.72mmol)의 피리딘을 첨가한다. 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 HPLC-MS로 정제하여 79.0mg의 (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(2-하이드록시이미노-1,1-디메틸-에틸)-이속사졸-5-일]-아미드를 수득한다. 수율: 84%; ESI-MS: 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 1.04 min (방법 E)

[0295] 단계 6: (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(시아노-디메틸-메틸)-이속사졸-5-일]-아미드

[0296] 79.0mg(0.23mmol)의 (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(2-하이드록시이미노-1,1-디메틸-에틸)-이속사졸-5-일]-아미드를 1.00mL 트리플루오로아세트산 무수물에 첨가하고, 100℃에서 3시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거한다. 잔류물을 HPLC-MS로 정제하여 32.6mg의 (S)-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피롤리딘-2-카복실산 [3-(시아노-디메틸-메틸)-이속사졸-5-일]-아미드를 수득한다. 수율: 44%; ESI-MS: 333

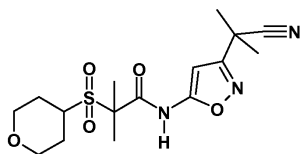
$[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0.66 min (방법 F);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.31-1.53 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.69-1.81 (m, 4H), 2.01-2.14 (m, 1H), 2.50-2.66 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.77-3.88 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 9.70 (s, 1H) ppm.

[0297]

[0298]

실시예 3: N-[3-(시아노-디메틸-메틸)-이속사졸-5-일]-2-(테트라하이드로-피란-4-설포닐)-프로피온아미드



[0299]

[0300]

90℃에서 38mL 톨루엔 및 17 μL 피리딘 중 3.43g(14.6mmol)의 2-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-설포닐)-프로피온산(중간체 1)에 2.60g(21.8mmol)의 SOCl_2 를 20분 내에 적가하고, 교반을 2시간 동안 90℃에서 계속한다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 톨루엔(각각 16mL)으로 2회 공증발시켜 조 산 클로라이드를 수득한다. 14mL 톨루엔 중 2.00g의 2-(5-아미노-이속사졸-3-일)-2-메틸-프로피오니트릴(13.2mmol, 중간체 7)에 3.80mL(21.8mmol)의 DIPEA를 첨가한다. 이러한 혼합물에 60℃에서 16mL 톨루엔 중 산 클로라이드의 혼합물을 10분 내에 적가하고, 교반을 밤새 50℃에서 계속한다. 물(24mL)을 첨가한 후, 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하고, 이어서, 실온으로 냉각되게 한다. 침전물을 여과하고, 물(2 x 8mL)로 세척하고, 50℃에서 건조시켜 3.43g의 N-[3-(시아노-디메틸-메틸)-이속사졸-5-일]-2-(테트라하이드로-피란-4-설포닐)-프로피온아미드를 수득한다.

[0301]

수율: 70%; ESI-MS: 370 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0.89 min (방법 F);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.62-1.72 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.70 (s, 6H), 1.80-1.87 (m, 2H), 3.30-3.42 (m, 3H), 3.86-3.93 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 11.57 (s, 1H) ppm.

[0302]