



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0090433
(43) 공개일자 2017년08월07일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7015656</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년11월09일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년06월08일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/076017</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/075064
국제공개일자 2016년05월19일</p> <p>(30) 우선권주장
PA201400647 2014년11월10일 덴마크(DK)
PA201500446 2015년08월07일 덴마크(DK)</p> | <p>(71) 출원인
하. 룬드벡 아크티에셀스카브
덴마크 디케이-2500 발뷔 오틸리아바이 9</p> <p>(72) 발명자
울 카르스텐
덴마크 2670 그레베 브뤼데홀름 56
타그모세 레나
덴마크 2800 링뷔 외스테르방 16
마리고 마우로
덴마크 2740 스코블룬데 위테바이 23</p> <p>(74) 대리인
특허법인코리아나</p> |
|--|--|

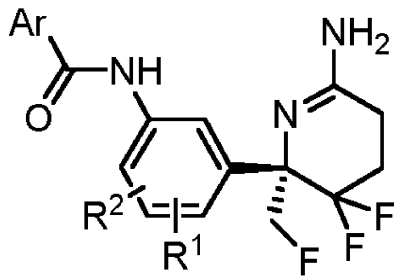
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 BACE1 저해제로서의 2-아미노-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)-6-페닐-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘

(57) 요약

본 발명은 BACE1 효소의 저해제인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 개별 양태들은 상기 화합물을 포함하는 억제학적 조성물, 및 Aβ 침착물의 감소가 유리한 장애, 예컨대 알츠하이머병을 치료하기 위한 화합물의 용도에 관한 것이다:

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

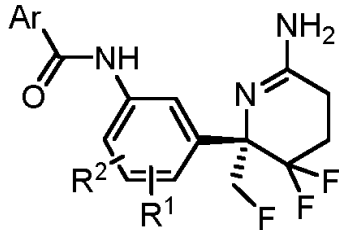
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



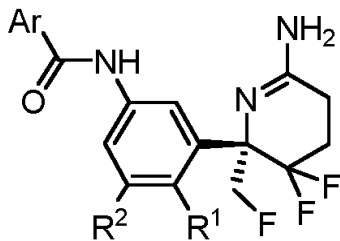
(식 중, Ar은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴 및 이속사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, Ar은 하나 이상의 할로젠, CN, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 플루오로알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시에 의해 임의로 치환되고;

R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₃ 플루오로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬임).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물:

[화학식 Ia]



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹ 및 R²는 독립적으로 F 또는 H인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, Ar은 하나 이상의 F, Cl, CN, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 플루오로알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시에 의해 임의로 치환된, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 임의로 치환된 피리딜인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 임의로 치환된 피리미딜인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 임의로 치환된 피라지닐인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 임의로 치환된 옥사졸릴인, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물은

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐)-5-클로로피콜린아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카복스아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-2-(디플루오로메틸)옥사졸-4-카복스아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-시아노피콜린아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-2-메틸옥사졸-4-카복스아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-메톡시피리미딘-2-카복스아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-(디플루오로메틸)피라진-2-카복스아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-2-메틸옥사졸-4-카복스아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-클로로피콜린아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-시아노피콜린아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-메톡시피콜린아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-(메톡시- d_3)피콜린아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-시아노-3-메틸피콜린아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-

(메톡시- d_3)피콜린아마이드(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-브로모피콜린아마이드,

(S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-브로모피콜린아마이드, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 11

알츠하이머병(가족성 또는 산발성), 전임상 알츠하이머병, 전구 알츠하이머병, 경도 인지 장애, 다운 증후군 및 대뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 12

알츠하이머병(가족성 또는 산발성), 전임상 알츠하이머병, 전구 알츠하이머병, 경도 인지 장애, 다운 증후군 및 대뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 알츠하이머병(가족성 또는 산발성), 전임상 알츠하이머병, 전구 알츠하이머병, 경도 인지 장애, 다운 증후군 및 대뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 질환의 치료를 위한 방법에서 사용하기 위한 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 BACE1 저해제인 화합물을 제공한다. 본 발명의 개별 양태들은 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 신경퇴행성 및 인지 장애를 치료하기 위한 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 치매는 정상 노화, 알아차릴 수 있는 기능 감소 및 섬망의 부재에 의해 설명될 수 없는 인지의 다수의 영역에서의 결핍을 특징으로 하는 임상 증후군이다. 또한, 신경정신학적 증상 및 국소적인 신경학적 발견이 보통 존재한다. 치매는 병인에 기초하여 추가로 분류된다. 알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD)은 치매의 가장 흔한 원인이고, 그 다음이 혼합 AD 및 혈관성 치매, 루이소체 치매(Lewy body dementia: DLB) 및 전두측두엽 치매이다.

[0003] β -아밀로이드 침착물 및 신경섬유 매듭은 기억, 인지, 추리, 판단 및 성향의 손실을 특징으로 하는 AD와 연관된 주요 병리학적 특성인 것으로 생각된다. 질환이 진행되면서 다수의 인지 기능의 전체 감소가 발생할 때까지 운동, 감각 및 언어 능력이 또한 영향을 받는다. β -아밀로이드 침착물은 주로 A β 펩타이드의 응집체이고, 이것은 결국 β -아밀로이드 경로의 일부로서 아밀로이드 전구체 단백질(amyloid precursor protein: APP)의 단백질 분해의 생성물이다. A β 펩타이드는 하나 이상의 γ -분비효소에 의한 C 말단 및 아스파르트 프로테아제 2로 또한 공지된 β -분비효소(BACE1)에 의한 N 말단에서의 APP의 절단으로부터 생긴다. BACE1 활성은 APP로부터의 A β 펩타이드의 생성에 직접적으로 상관된다.

[0004] 연구는 BACE1의 저해가 A β 펩타이드의 생성을 저지한다는 것을 나타낸다. 추가로, BACE1은 골지 및 세포내(endocytic) 구획에서 이의 기질 APP와 동시 국제화된다(Willem M, et al. Semin.Cell Dev. Biol., 2009, 20, 175-182). 마우스에서의 녹아웃 연구는 아밀로이드 펩타이드 형성의 부재를 입증하였지만, 동물은 건강하고 생식력이 있다(Ohno M, et al. Neurobiol. Dis., 2007, 26, 134-145). APP 과발현 마우스에서의 BACE1의 유전적

절제는 병반 형성의 부재 및 인지 결핍의 반대를 입증하였다(Ohno M, et al. *Neuron*; 2004, 41, 27-33). BACE1 수치는 산발성 AD 환자의 뇌에서 상승한다(Hampel and Shen, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009, 69, 8-12).

[0005] 이런 집합적인 발견은 BACE1의 저해가 AD, 및 A β 침착물의 감소가 유리한 장애의 치료에 대한 치료학적 표적일 수 있다는 것을 나타낸다.

[0006] 아스트라제네카(AstraZeneca)는 2012년 10월에 AD의 치료의 강력한 BACE1 저해제 임상 후보물질인 AZD3839의 발견을 발표하였다(Jeppsson, F., et al. *J. Biol. Chem.*, 2012, 287, 41245-41257). AZD3839의 발견을 이끈 노력은 문헌[Ginman, T., et al. *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 4181-4205]에 추가로 기재되어 있다. 긴남(Ginman) 간행물은 AZD3839의 발견 및 확인과 연결되어 극복되는 논점을 기술한다. 이 논점은 빈약한 혈액 뇌 장벽 투과 및 뇌 노출의 결여를 발생시키는 화합물의 P-당단백질 매개 유출에 관한 것이다.

[0007] 긴남 원고는 뇌 노출의 차이가 주로 코어 구조에 기인할 것이라고 가정하였으며 구조 활성 관계(Structure Activity Relationship) 데이터는 제공되었고, 여기서 보고된 화합물에서의 시험관내 특성들은 코어 하위유형에 따라 4개의 표로 제공하였다. 표 4에서, 활성 관점으로부터 관심 있는 것으로 생각되는 일련의 아미딘 함유 화합물이 기재되어 있다. 그러나, 상기 데이터는 아미딘 함유 코어가 양호한 혈액 뇌 장벽 투과성 프로필을 나타내지 않았음을 시사한다.

[0008] 호프만-라 로슈(Hoffmann-La Roche) 및 시에나 바이오테크(Siena Biotech)로부터의 연구자들은 또한 아미딘 함유 화합물의 발견을 보고하였다(Woltering, T. J., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 4239-4243). 이들 화합물(논문에서 화합물 17 및 18)은 임의의 생체내 효과를 가지지 않는 것으로 밝혀졌다(야생형 마우스에서의 뇌에서의 A β 40 감소의 부족).

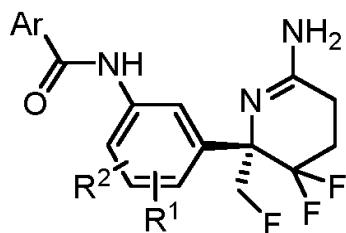
[0009] 긴남 등 및 울터링 티. 제이.(Woltering, T. J.) 등의 교시와 반대로, 본 발명자들은 뇌 침투제인 일련의 아미딘 화합물을 발견하였다. 따라서, 본 발명은 BACE1 저해 활성을 가지는 신규한 화합물, 이의 제조, 이의 의학적 용도 및 이를 포함하는 약제에 관한 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 BACE1을 저해하는 화합물을 제공하는 것이다. 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0011] [화학식 I]



[0012]

[0013] (식 중,

[0014] Ar은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 이속사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, Ar은 하나 이상의 할로젠, CN, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, C₁-C₆ 플루오로알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시에 의해 임의로 치환되고;

[0015] R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₃ 플루오로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬임).

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명의 개별 구현예에서, 상기 화합물은 실험 부문에 개시된 예시된 화합물 중 하나로부터 선택된다.

[0017] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제

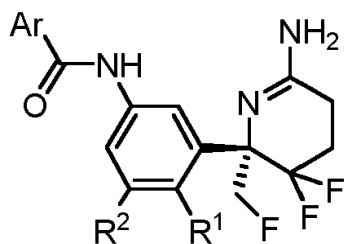
학적 조성물을 추가로 제공한다.

[0018] 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애를 겪는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0020] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 Ia에 따르거나, 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0021] [화학식 Ia]



[0022]

[0023] 일 구현예에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 F이고, 특히 R^1 은 F이고, R^2 는 H이거나, R^1 및 R^2 는 둘 다는 F이다.

[0024] 일 구현예에서, Ar은 F, Cl, CN, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 또는 C_1-C_3 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0025] 일 구현예에서, Ar은 임의로 치환된 페닐이다.

[0026] 일 구현예에서, Ar은 임의로 치환된 피리딜이다.

[0027] 일 구현예에서, Ar은 임의로 치환된 피리미딜이다.

[0028] 일 구현예에서, Ar은 임의로 치환된 피라지닐이다.

[0029] 일 구현예에서, Ar은 임의로 치환된 이미다졸릴이다.

[0030] 일 구현예에서, Ar은 임의로 치환된 피라졸릴이다.

[0031] 일 구현예에서, Ar은 임의로 치환된 티아졸릴이다.

[0032] 일 구현예에서, Ar은 임의로 치환된 옥사졸릴이다.

[0033] 일 구현예에서, Ar은 임의로 치환된 이속사졸릴이다.

[0034] 일 구현예에서, 상기 화합물은

[0035] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐)-5-클로로피콜린아마이드,

[0036] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐)-5-플루오로피콜린아마이드,

[0037] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드,

[0038] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카복스아마이드,

[0039] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-2-(디플루오로메틸)옥사졸-4-카복스아마이드,

[0040] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-시아노피콜린아마이드,

- [0041] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-2-메틸옥사졸-4-카복스아마이드,
- [0042] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-메톡시피리미딘-2-카복스아마이드,
- [0043] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-(디플루오로메틸)피라진-2-카복스아마이드,
- [0044] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-2-메틸옥사졸-4-카복스아마이드,
- [0045] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드,
- [0046] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드,
- [0047] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-클로로피콜린아마이드,
- [0048] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-시아노피콜린아마이드,
- [0049] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-메톡시피콜린아마이드,
- [0050] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-(메톡시- d_3)피콜린아마이드,
- [0051] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-시아노-3-메틸피콜린아마이드,
- [0052] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-(메톡시- d_3)피콜린아마이드,
- [0053] (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-브로모피콜린아마이드,
- [0054] 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0055] 개별 구현예는 상기 목록으로부터의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0056] 본 발명의 또 다른 구현예는 신경퇴행성 또는 인지 장애를 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 상기 목록으로부터의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 상기 목록으로부터의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0057] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애의 치료를 위한 방법에서 사용하기 위한 상기 목록으로부터의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0058] 일 구현예에서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 상기 목록으로부터의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0059] 본 발명은 화학식 I의 화합물이 BACE1의 저해제이고, 그러므로 관련 장애의 치료에 유용하다는 발견에 기초한다. 본 발명의 특정 양태들은 하기 더 자세히 설명되지만, 이 설명은 본 발명이 실행될 수 있는 모든 상이한 방식, 또는 본 발명에 추가될 수 있는 모든 특징의 상세한 목록인 것으로 의도되지 않는다. 그러므로, 하기 설명은 본 발명의 몇몇 구현예를 예시하고자 하며, 이의 모든 순열, 조합 및 변형을 철저하게 기술하려는 것

이 아니다.

- [0060] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 " C_1-C_6 알킬"은 1(포함)개 내지 6(포함)개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다. C_1-C_6 알킬의 예는 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-부틸, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-프로필, n-펜틸 및 n-헥실을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 유사하게, 용어 " C_1-C_3 알킬"은 1개 내지 3개의 탄소 원자(포함)를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다. 이러한 치환기의 예는 메틸, 에틸 및 n-프로필을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0061] 마찬가지로, 용어 " C_1-C_6 알콕시"는 1개 내지 6개의 탄소 원자(포함)를 가지고, 산소에서 열린 원자가를 가지는, 직쇄 또는 분지쇄 포화 알콕시 기를 의미한다. C_1-C_6 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, n-부톡시, t-부톡시 및 n-헥실옥시를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. " C_1-C_6 알콕시"는 하나 이상의 불소 원자에 의해 임의로 치환된다.
- [0062] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 " C_1-C_6 플루오로알킬"은 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환된 1개 내지 6개의 탄소 원자(포함)를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다. C_1-C_6 플루오로알킬의 예는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1-플루오로에틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 1,2-디플루오로에틸 및 3,4-디플루오로헥실을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 유사하게, 용어 " C_1-C_3 플루오로알킬"은, 탄소 원자마다 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환된, 1개 내지 3개의 탄소 원자(포함)를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다.
- [0063] 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.
- [0064] 용어 " C_{2-6} -알케닐"은, 에테닐, 프로페닐 및 부테닐(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 2개 내지 6개의 탄소 원자 및 1개의 이중 결합을 가지는 분지쇄 또는 비분지쇄 알케닐 기를 의미한다.
- [0065] 용어 " C_{2-6} -알키닐"은, 에티닐, 프로피닐 및 부티닐(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 2개 내지 6개의 탄소 원자 및 1개의 삼중 결합을 가지는 분지쇄 또는 비분지쇄 알키닐 기를 의미한다.
- [0066] 본 명세서에 사용된 바대로, 구절 "유효량"은, 본 발명의 화합물에 적용될 때, 의도되는 생물학적 효과를 발생 시키기에 충분한 양을 나타내도록 의도된다. 구절 "치료학적 유효량"은, 본 발명의 화합물에 적용될 때, 장애 또는 질환 상태, 또는 장애 또는 질환의 증상의 진행을 경감시키거나, 완화시키거나, 안정화시키거나, 역전시키거나, 느리게 하거나, 지연시키기에 충분한 화합물의 양을 나타내도록 의도된다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 화합물의 조합의 투여를 제공한다. 이러한 경우에, "유효량"은 의도된 생물학적 효과를 발생시키기에 충분한 상기 조합에서의 본 발명의 화합물의 양이다.
- [0067] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 본 명세서에 사용된 바대로 질환 또는 장애의 진행 또는 중증도를 경감시키거나 역전시키거나, 이러한 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 부작용을 경감시키거나 역전시키는 것을 의미한다. "치료" 또는 "치료하는"은 본 명세서에 사용된 바대로 또한 질환 또는 장애의 시스템, 상황 또는 상태의 진행을 저해하거나, 차단하거나, 예컨대 지연시키거나, 정지시키거나, 막거나, 방해하거나, 파괴하는 것을 의미한다. 본 발명의 목적을 위해, "치료" 또는 "치료하는"은 유리한 또는 원하는 임상 결과를 얻기 위한 접근법을 추가로 의미하고, "유리한 또는 원하는 임상 결과"는, 제한 없이, 부분적이든 또는 전체적이든, 증상의 완화, 장애 또는 질환의 정도의 감소, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질환 또는 장애 상태, 질환 또는 장애 상태의 지연 또는 느려짐, 질환 또는 장애 상태의 경감 또는 완화, 및 질환 또는 장애의 관해를 포함한다.
- [0068] 본 발명은 또한 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환 또는 장애는 신경퇴행성 또는 인지 질환 또는 장애이다.
- [0069] 본 발명의 화합물은, 상기 기재된 바대로, β -아밀로이드 침착물 및 신경섬유 매듭에 대한 이의 영향으로 인해 알츠하이머병의 치료에 유용한 것으로 기대된다. 이것은 환자가 A β 펩타이드의 생성에 밀접하게 관련된 특이적 유전자에 대한 돌연변이를 보유하는 가족성 알츠하이머병을 포함한다. 그러나, A β 펩타이드의 응집체가 가족성 알츠하이머병으로 제한되지 않고, 유사하게 더욱 흔한 산발성 알츠하이머병의 중요한 병리생리학적 특징이라는 것에 주목하는 것이 중요하다[Mol Cell Neurosci, 66, 3-11, 2015].

- [0070] 본 발명의 화합물은 초기 단계 알츠하이머병, 즉 생물학적 및 구조적 변화가 시작되었지만, 질환의 임상 징후발 현이 아직 명확하지 않거나, 아직 잘 발생하지 않은 질환 단계의 치료에서 유용한 것으로 또한 생각된다. 초기 단계 알츠하이머병은 질환의 임의의 임상 징후가 분명해지기 몇 년 전에 사실 시작할 수 있다. 초기 단계 알츠하이머병은 전구단계 알츠하이머병, 전임상 알츠하이머병 및 경도 인지 장애를 포함한다. 경도 인지 장애가 알츠하이머병과 연관되지 않을 수 있지만, 이것은 대개 알츠하이머병으로의 이행 단계이거나, 알츠하이머병으로 인한다. 전임상 및 전구단계 알츠하이머병은 증상이 없는 단계이고, 이것은 통상적으로 알츠하이머병 관련 바이오마커의 존재에 의해 진단된다. 이 맥락에서, 본 발명의 화합물은 알츠하이머병으로의 초기 단계 알츠하이머병, 예컨대 경도 인지 장애의 진행을 느리게 하는 데 유용한 것으로 생각된다. 본 발명의 화합물은 기억 상실, 주의력 결핍 및 알츠하이머병과 연관된 치매의 치료에 유용한 것으로 또한 생각된다.
- [0071] 다른 질환은, 알츠하이머병의 연속체 이외에, β -아밀로이드 침착물 및 신경섬유 매듭을 특징으로 한다. 이것은 다운 증후군으로 또한 공지된 예를 들어 삼중 염색체 21을 포함한다. 다운 증후군을 겪는 환자는 염색체가 아밀로이드 전구체 단백질(APP)에 대한 유전자를 함유하는 추가의 염색체 21을 가진다. 추가의 염색체 21은 APP를 과발현시키고, 이것은 A β 펩타이드의 수치를 증가시키고, 결국 다운 증후군 환자에서 나타나는 알츠하이머병을 발생시킬 위험을 현저히 증가시킨다[*Alzheimer's & Dementia*, 11, 700-709, 201]. 대뇌 아밀로이드 혈관병증은 중추 신경계에서 혈관에서의 β -아밀로이드 침착물 및 신경섬유 매듭을 또한 특징으로 하고[*Pharmacol Reports*, 67, 195-203, 2015], 이에 따라 본 발명의 화합물에 의해 치료 가능한 것으로 예상된다.
- [0072] 일 구현예에서, 본 발명은 알츠하이머병(가족성 또는 산발성), 전임상 알츠하이머병, 전구단계 알츠하이머병, 경도 인지 장애, 다운 증후군 및 대뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0073] 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 BACE1을 저해하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0074] 본 발명은 치료학적 유효량 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 아밀로이드 전구체 단백질의 β -분비효소 매개 절단을 저해하는 방법을 또한 제공한다.
- [0075] 추가의 구현예에서, 본 발명은 알츠하이머병(가족성 또는 산발성), 전임상 알츠하이머병, 전구단계 알츠하이머병, 경도 인지 장애, 다운 증후군 또는 대뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 질환의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0076] 본 발명은 BACE1의 저해를 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 또한 제공한다. 본 발명은 A β 펩타이드의 생성 또는 축적의 저해를 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 추가로 제공한다.
- [0077] 일 구현예에서, 본 발명은 알츠하이머병(가족성 또는 산발성), 전임상 알츠하이머병, 전구단계 알츠하이머병, 경도 인지 장애, 다운 증후군 또는 대뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 질환의 치료를 위한 방법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0078] 일 구현예에서, 본 발명은 BACE1의 저해를 위한 방법 또는 A β 펩타이드의 생성 또는 축적의 저해를 위한 방법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0079] 추가의 구현예에서, 본 발명은 임의의 상기 치료 및 용도를 위해 채택된 약제학적 제제를 제공한다.
- [0080] 일 구현예에서, 포유동물은 인간이다.
- [0081] 일 구현예에서, 환자는 인간 환자이다.
- [0082] 본 발명의 화합물은 실시예에 입증된 바대로 BACE1의 강력한 저해제이고, 랫트 뇌 및 혈장에서 A β 펩타이드의 수치를 낮출 수 있고, 상기 화합물은 따라서 병리학적인 특징이 A β 침착물 및 신경섬유 매듭을 포함하는 신경퇴행성 및 인지 장애, 예컨대 알츠하이머병의 치료에서 유용하다고 생각된다. 본 발명의 화합물을 이러한 질환, 예를 들어 알츠하이머병의 치료에서 유용한 또 다른 치료 패러다임과 조합하는 것이 유리할 수 있다.
- [0083] Tau 단백질은 뉴런에서 풍부하다. Tau 단백질은 가용성이고 매우 포스포릴화에 불안정하고 튜불린에 결합하여서, 튜불린 집합체의 조절 및 조정, 즉 결국 미소관 구조 및 안정성을 제공한다. Tau 단백질은 가장 탈

포스포릴화된 상태에서 튜블린과 오직 회합할 수 있고, 포스포릴화/탈포스포릴화는 튜블린 회합을 제어하기 위한 스위치로서 작용한다. 포스포릴화 Tau는 알츠하이머병의 특징 중 하나인 신경섬유 매듭의 중요한 부분을 구성한다. 소위 Tau 가설은 이 병리학적 매듭을 표적화하는 것을 제안하고, 이것의 주요 구성성분은 알츠하이머병에 대한 치료 패러다임으로서 포스포릴화 Tau 단백질이다. 특히, 능동 및 수동 둘 다인 면역치료는 Tau 신경섬유 매듭을 표적화하기 위한 방식으로 제안되었다. 능동 면역치료에서, 병원성 항원은 환자에게 주사되고, 선천성 면역계는 면역 반응을 유도한다. 이것은 투여된 항원에 대한 고친화도 항체를 생성하는 B 세포의 성숙을 촉발한다. 수동 면역치료에서, 선천성 면역계의 촉발은 항원에 대한 특이적 항체를 인공적으로써 피해진다. 이후 고유 청소 시스템이 항체 결합 리간드를 제거한다고 제안되어 있다. 알츠하이머병에 대한 치료로서 포스포릴화 Tau 단백질을 표적화하는 능동 면역치료 및 수동 면역치료 둘 다의 효능에 대한 실질적인 증거가 존재한다 [Alzheimer's & Dementia, 7(4, suppl) S480-481; J Neurosci 30, 16559-16556, 2010; J Neurosci, 27, 9115-9129, 2007].

[0084] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에 대한 치료학적 유효량의 2종의 성분인 (1) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 (2) 능동 또는 수동 Tau 면역치료에서 유용한 화합물의 투여를 포함한다. 수동 Tau 면역치료에 유용한 상기 화합물은 포스포릴화 Tau 단백질에 지향된 항체일 수 있다. 능동 Tau 면역치료에서 유용한 상기 화합물은 환자에서 주사 시 상기 환자에서 항포스포릴화 Tau 단백질 항체의 생성을 유발하는 Tau 단백질 아미노산 서열의 단편일 수 있다. 본 발명의 이 구현예에 따른 투여는 동시일 수 있거나, 2종의 성분의 투여 사이에 시간 차이가 있을 수 있다.

[0085] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 능동 또는 수동 Tau 면역치료에서 유용한 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0086] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 방법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 능동 또는 수동 Tau 면역치료에서 유용한 화합물을 제공한다.

[0087] 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 능동 또는 수동 Tau 면역치료에서 유용한 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0088] 신경퇴행성 및 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병을 치료하기 위한 또 다른 패러다임은 A β 펩타이드를 표적화하는 것이다. 이것이 A β 펩타이드를 표적화하는 수동 또는 능동 면역치료에 의해 달성될 수 있다는 것이 제안된다 [J Neurosci, 34, 11621-11630, 2014; J Neurosci 33, 4923-4934, 2013]. 본 발명의 화합물과 조합되어, 2개의 상이한 경로를 통해 동일한 병리학적 기전을 표적화하는 것이 시도될 것이다. (환자에게 직접 주사되거나, 능동 면역치료의 결과로서 환자에서 생성된) 항-A β 항체는 뇌에서 A β 침착물을 없애지만, A β 펩타이드의 추가의 축적은 본 발명의 화합물에 의해 차단되거나 감소된다.

[0089] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에 대한 치료학적 유효량의 2종의 성분인 (1) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 (2) 능동 또는 수동 A β 펩타이드 면역치료에서 유용한 화합물의 투여를 포함한다. 수동 A β 펩타이드 면역치료에 유용한 상기 화합물은 항-A β 펩타이드 항체, 예컨대 간테네루맙, 솔라네주맙, 아두카누맙 또는 크레네주맙일 수 있다. 능동 A β 펩타이드 면역치료에서 유용한 상기 화합물은 환자에서 주사 시 상기 환자에서 항-A β 펩타이드 항체의 생성을 유발하는 A β 펩타이드 아미노산 서열의 단편일 수 있다. 본 발명의 이 구현예에 따른 투여는 동시일 수 있거나, 2종의 성분의 투여 사이에 시간 차이가 있을 수 있다.

[0090] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 능동 또는 수동 A β 펩타이드 면역치료에서 유용한 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0091] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 능동 또는 수동 A β 펩타이드 면역치료에서 유용한 화합물을 제공한다.

[0092] 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 능동 또는 수동 A β 펩타이드

드 면역치료에서 유용한 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0093] NMDA(N-메틸-D-아스파르테이트) 수용체 길항제인 메만틴 및 아세틸콜린 에스테라제 저해제인 도네페질, 리바스 티그민 및 갈란타민은 알츠하이머병의 치료를 위한 허가 약물이다.
- [0094] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에 대한 치료학적 유효량의 2종의 성분인 (1) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 (2) NMDA 수용체 길항제 또는 아세틸콜린 에스테라제 저해제의 투여를 포함한다. 본 발명의 이 구현예에 따른 투여는 동시일 수 있거나, 2종의 성분의 투여 사이에 시간 차이가 있을 수 있다.
- [0095] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 NMDA 수용체 길항제 또는 아세틸콜린 에스테라제 저해제의 용도에 관한 것이다.
- [0096] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 NMDA 수용체 길항제 또는 아세틸콜린 에스테라제 저해제를 제공한다.
- [0097] 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 NMDA 수용체 길항제 또는 아세틸콜린 에스테라제 저해제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0098] 발작 또는 간질모양 활성은 또한 알츠하이머병의 초기 단계를 포함하는 알츠하이머병과 연관되고, 해마회 과활동의 정상화를 추구하는 상기 간질 활성의 치료는 알츠하이머병 치료 패러다임의 일부를 형성할 수 있다[*JAMA Neurol*, 70, 1158-1166, 2013; *J Neurosci Res*, 93, 454, 465, 2015; *Neuron*, 74, 647-474, 2012; *Neurepsychopharm*, 35, 1016-1025, 2010; *CNS Neurosci Ther*, 19, 871-881, 2013]. 유용한 항간질제는 NMDA 수용체 길항제 및 이온 채널 조절제, 예컨대 토피라메이트, 레벤티라세탐 및 라모트리진을 포함한다.
- [0099] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에 대한 치료학적 유효량의 2종의 성분인 (1) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 (2) 항간질제의 투여를 포함한다. 본 발명의 이 구현예에 따른 투여는 동시일 수 있거나, 2종의 성분의 투여 사이에 시간 차이가 있을 수 있다.
- [0100] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 항간질제의 용도에 관한 것이다.
- [0101] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 방법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 항간질제를 제공한다.
- [0102] 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 항간질제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0103] 최근 생긴 증거는 염증이 알츠하이머병 발병에서 원인 역할을 하고, 신경염증이 생겨난 β -아밀로이드 침착물 및 신경섬유 매듭에 의해 활성화된 수동 시스템이 아니고, 또한 발병 자체에 기여한다는 것을 제안한다[*Lancet Neurol*, 14, 388-405, 2015; *J Alz Dis*, 44, 385-396, 2015; *Neurol*, 84, 2161-2168, 2015]. 이것으로 미루어 보면, 소염 약물, 예컨대 NSAID(비스테로이드성 소염 약물), TNF α 저해제, 예컨대 에타네르셉트 및 p38 MAP 키나제 저해제, 예컨대 VX-745(5-(2,6-디클로로페닐)-2-((2,4-디플루오로페닐)티오)-6H-피리미도[1,6-b]피리다진-6-온)는 알츠하이머병의 치료에서 유용할 수 있다.
- [0104] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에 대한 치료학적 유효량의 2종의 성분인 (1) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 (2) 소염 약물의 투여를 포함한다. 본 발명의 이 구현예에 따른 투여는 동시일 수 있거나, 2종의 성분의 투여 사이에 시간 차이가 있을 수 있다.
- [0105] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 소염 약물의 용도에 관한 것이다.
- [0106] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 방법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 소염 약물을 제공한다.

- [0107] 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 소염 약물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0108] 또한, 알츠하이머병의 치료의 효능은 Tau 단백질 응집 저해제, 예컨대 메틸렌 블루로 또한 공지된 TRX-0237 및 SSRI(선택적 세로토닌 흡수 저해제), 예컨대 시탈로프람에 대해 입증되었다[*Behav Pharmacol*, 26, 353-368, 2015; *Sci Transl Med*, 6(236re4), 2014].
- [0109] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에 대한 치료학적 유효량의 2종의 성분인 (1) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 (2) Tau 단백질 응집 저해제 또는 SSRI의 투여를 포함한다. 본 발명의 이 구현예에 따른 투여는 동시일 수 있거나, 2종의 성분의 투여 사이에 시간 차이가 있을 수 있다.
- [0110] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 Tau 단백질 응집 저해제 또는 SSRI의 용도에 관한 것이다.
- [0111] 일 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 또는 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병의 치료를 위한 방법에서 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 Tau 단백질 응집 저해제 또는 SSRI 약물을 제공한다.
- [0112] 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 Tau 단백질 응집 저해제 또는 SSRI 약물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0113] **약학적으로 허용되는 염**
- [0114] 본 발명은 또한 본 화합물의 염, 통상적으로, 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 이러한 염은 약학적으로 허용되는 산 부가염을 포함한다. 산 부가염은 무기산의 염, 및 유기산의 염을 포함한다.
- [0115] 적합한 무기산의 대표적인 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 황산, 설파산, 질산 등을 포함한다. 적합한 유기산의 대표적인 예는 포름산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 벤조산, 신남산, 시트르산, 푸마르산, 글라이콜산, 이타콘산, 락트산, 메탄설폰산, 말레산, 말론산, 만델산, 옥살산, 피크르산, 피루브산, 살리실산, 숙신산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 타르타르산, 아스코르브산, 파모산, 비스메틸렌 살리실산, 에탄디설폰산, 글루콘산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, EDTA, 글리콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 테오필린 아세트산 및 8-할로테오필린(예를 들어, 8-브로모테오필린 등)을 포함한다. 약학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산 부가염의 추가의 예는 문헌[S. M. Berge, et al., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 2]에 기재된 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0116] 더구나, 본 발명의 화합물은 비용매화 형태, 및 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 용매화 형태로 존재할 수 있다.
- [0117] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고, 임의의 광학 이성질체(즉, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체), 분리된 바대로, 순수한 또는 부분적으로 정제된 광학 이성질체, 및 이들의 임의의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물, 즉 입체이성질체의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0118] 이 맥락에서, 거울상이성질체 형태를 기술할 때, 이 화합물은 거울상이성질체 과량으로, 예를 들어 본질적으로 순수한 형태로 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명의 일 구현예는 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 96%, 바람직하게는 적어도 98%의 거울상이성질체 과량을 가지는 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0119] 라세미 형태는 공지된 방법, 예를 들어 광학적 활성 산에 의한 이의 부분입체이성질체 염의 분리, 및 염기에 의한 처리에 의한 광학적 활성 아민 화합물의 방출에 의해 광학적 대립물로 분할될 수 있다. 이러한 부분입체이성질체 염의 분리는 예를 들어 분별 결정화에 의해 달성될 수 있다. 이 목적에 적합한 광학적 활성 산은 d- 또는 l- 타르타르산, 만델산 또는 캄페설폰산을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 광학적 대립물로 라세미체를 분할하기 위한 또 다른 방법은 광학적 활성 매트릭스에서의 크로마토그래피에 기초한다. 본 발명의 화합물은 키랄 유도체화 시약, 예컨대 키랄 알킬화 또는 아실화 시약으로부터의 부분입체이성질체 유도체의 형성 및 크로마토그래피 분리, 이어서 키랄 보조제의 절단에 의해 또한 분할될 수 있다. 임의의 상기 방법은 그 자체로 본 발명의 화합물의 광학적 대립물을 분할하기 위해 또는 합성 중간체의 광학적 대립물을 분할하기 위해 적용될 수 있고, 이 대립물은 이후 본 발명의 화합물인 광학적으로 분할된 최종 생성물로 본 명세서에 기재된 방법에

의해 전환될 수 있다.

[0120] 당해 분야의 당업자에게 공지된 광학 이성질체의 분할을 위한 부가적인 방법을 이용할 수 있다. 이러한 방법은 문헌[J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley and Sons, New York, 1981]에 기재된 것을 포함한다. 광학적 활성 화합물은 광학적 활성 출발 물질로부터 또한 제조될 수 있다.

[0121] 약제학적 조성물

[0122] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. 본 발명은 실험 부문에 개시된 구체적인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 또한 제공한다.

[0123] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 조합으로, 단일 용량 또는 다중 용량으로, 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 종래의 기법, 예컨대 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2013]에 개시된 것에 따라 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제, 및 임의의 다른 공지된 보조제 및 부형제와 제제화될 수 있다.

[0124] 경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 고체 제형, 예컨대 캡슐, 정제, 드라제, 환제, 로젠지제, 산제 및 과립제를 포함한다. 적절한 경우, 상기 조성물은 당해 분야에 널리 공지된 방법에 따라 활성 성분의 제어 방출, 예컨대 지속 또는 연장 방출을 제공하기 위해 장용 코팅과 같은 코팅에 의해 제조될 수 있거나, 제제화될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 제형은 액제, 에멀션, 현탁제, 시럽 및 엘릭시르제를 포함한다. 비경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 무균 수성 및 비수성 주사용 액제, 분산제, 현탁제 또는 에멀션, 및 사용 전에 무균 주사용 액제 또는 분산제에서 재구성되는 무균 분말을 포함한다. 다른 적합한 투여 형태는 좌제, 스프레이, 연고, 크림, 젤, 흡입제, 경피 패치 및 임플란트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0125] 통상적인 경구 투약량은 매일 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중의 범위이다.

[0126] 본 발명의 화합물은 일반적으로 유리 염기로서 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서 사용된다. 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 예를 들어 화학식 I의 유리 염기의 용액 또는 현탁액을 약학적으로 허용되는 산의 물 당량으로 처리함으로써 종래의 방식으로 제조된다. 적합한 유기산 및 무기산의 대표적인 예는 상기 기재되어 있다.

[0127] 적합한 약제학적 담체는 불활성 고체 희석제 또는 충전제, 무균 수성 용액 및 다양한 유기 용매를 포함한다. 고체 담체의 예는 락토스, 백토, 수크로스, 사이클로덱스트린, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 및 셀룰로스의 저급 알킬 에테르를 포함한다. 액체 담체의 예는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 인지질, 지방산, 지방산 아민, 폴리옥시에틸렌 및 물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 유사하게, 담체 또는 희석제는, 단독의 또는 왁스와 혼합된, 당해 분야에서 공지된 임의의 지속 방출 물질, 예컨대 글라이세릴 모노스테아레이트 또는 글라이세릴 디스테아레이트를 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 배합함으로써 형성된 약제학적 조성물은 개시된 투여 경로에 적합한 다양한 제형으로 용이하게 투여된다. 상기 제제는 편리하게는 약학 분야에서 공지된 방법에 의해 단위 제형으로서 제시될 수 있다.

[0128] 고체 담체를 경구 투여에 사용하는 경우, 상기 제제는 타정되거나, 분말 또는 펠렛 형태의 경질 젤라틴 캡슐 중에 배치될 수 있거나, 이것은 트로키 또는 로젠지제의 형태일 수 있다. 고체 담체의 양은 광범위하게 변할 것이지만, 단위 제형마다 약 25 mg 내지 약 1 g의 범위일 것이다. 액체 담체를 사용하는 경우, 상기 제제는 시럽, 에멀션, 연질 젤라틴 캡슐 또는 무균 주사용 액제, 예컨대 수성 또는 비수성 액체 현탁제 또는 액체의 형태일 수 있다.

[0129] 실험 부문

[0130] 화학식 I의 화합물(여기서, R^1 , R^2 및 Ar은 상기 정의된 바와 같음)은 하기 반응 반응식 1 내지 7 및 실시예에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 기재된 방법에서, 당해 분야에서 숙련된 화학자에게 그 자체가 공지되거나, 당해 분야에서 숙련자에게 명확한 변화 또는 변형을 만들 수 있다. 더구나, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 다른 방법은 하기 반응 반응식 및 실시예의 견지에서 당해 분야에서 숙련자에게 용이하게 명확할

것이다.

[0131] 예를 들어, 반응식 5는 본 발명의 화합물의 합성 동안 선택적 보호기의 사용을 기술한다. 당업자는 특정한 반응의 적절한 보호기를 선택할 수 있을 것이다. 게다가, 화학식 I의 화합물을 합성하기 위해 하기 기재된 합성 방법에서 아미노, 아미도, 케토 및 하이드록실 기와 같은 치환기에 대한 보호 및 탈보호 전략을 도입하는 것이 필요할 수 있다. 이러한 기의 보호 및 탈보호에 대한 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 문헌[T. Green, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 1991, 2nd Edition, John Wiley & Sons, New York]에서 발견될 수 있다.

[0132] 2개 이상의 호변이체 사이의 평형 또는 혼합물로서 존재할 수 있는 화합물의 경우, 오직 하나의 호변이체가 반응식에 표시되지만, 이것은 가장 안정한 호변이체가 아닐 수 있다. 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 기하 이성질체 형태로 존재할 수 있는 화합물의 경우 이의 기하학적 구성이 기재되어 있고; 그렇지 않으면 구조는 입체 이성질체의 혼합물을 나타낸다.

[0133] 하기 방법을 사용하여 분석 LC-MS 데이터를 얻었다.

[0134] 방법 A:

[0135] 칼럼 매니저, 2원 용매 매니저, 샘플 오가나이저(organizer), (254 nm에서 조작되는) PDA 검출기, ELS 검출기, 및 양이온 모드에서 조작되는 APPI-소스가 장착된 SQ-MS를 포함하는 Waters Aquity로 이루어진 Waters Aquity UPLC-MS에서 LC-MS를 실행하였다.

[0136] LC-조건: 칼럼은 물 + 0.05% 트리플루오로아세트산(A) 및 아세토니트릴 + 5% 물 + 0.03% 트리플루오로아세트산(B)으로 이루어진 2원 구배의 0.6 ml/분으로 60℃에서 조작되는 Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m; 2.1 x 150 mm이다. 구배: 0.00분: 10% B; 3.00분: 99.9% B; 3.01분: 10% B; 3.60분: 10% B. 전체 실행 시간: 3.60분.

[0137] 방법 B:

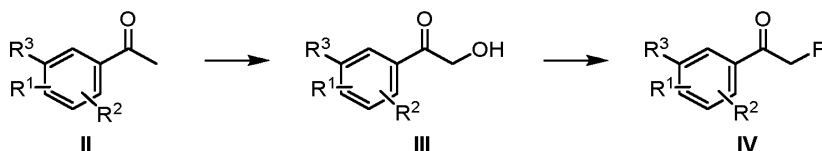
[0138] 칼럼 매니저, 2원 용매 매니저, 샘플 오가나이저, (254 nm에서 조작되는) PDA 검출기, ELS 검출기, 및 양이온 모드에서 조작되는 APPI-소스가 장착된 TQ-MS를 포함하는 Waters Aquity로 이루어진 Waters Aquity UPLC-MS에서 LC-MS를 실행하였다.

[0139] LC-조건: 칼럼은 물 + 0.05% 트리플루오로아세트산(A) 및 아세토니트릴 + 5% 물 + 0.05% 트리플루오로아세트산(B)으로 이루어진 2원 구배의 1.2 ml/분으로 60℃에서 조작되는 Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m; 2.1 x 50 mm이다. 구배: 0.00분: 10% B; 1.00분: 100% B; 1.01분: 10% B; 1.15분: 10% B. 전체 실행 시간: 1.15분.

[0140] ¹H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance AV-III-600 장치에서 600 MHz에서 또는 Bruker Avance AV-III-400 장치 또는 Varian 400 장치에서 400 MHz에서 기록되었다. 화학 이동 값은 ppm 값 관계로 표시된다. 하기 약어는 NMR 신호의 다중도에 사용된다: s = 일중향, d = 이중향, t = 삼중향, q = 사중향, dd = 이중 이중향, ddd = 이중 이중 이중향, dt = 이중 삼중향, br = 넓음, 및 m = 다중향.

[0141] 일반식 IV의 화합물을 반응식 1에 도시된 바대로 제조할 수 있다.

[0142] [반응식 1]



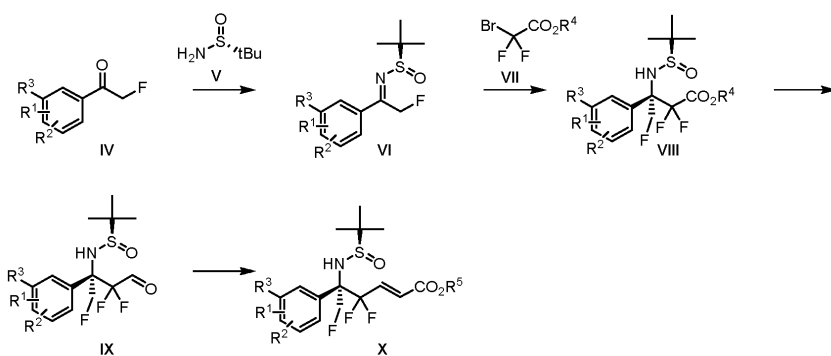
[0143]

[0144] 식 중, R¹은 화학식 I 하에 정의된 바와 같고, R³은 수소 또는 니트로 기이다.

[0145] 일반식 II의 화합물을 메탄올 중의 염기, 예컨대 수산화칼륨의 용액 중에 산화제, 예컨대 비스(아세톡시)요오도 벤젠과 반응시킨 후, 형성된 디메틸 케탈을 탈보호함으로써 일반식 III의 화합물을 제조할 수 있다(반응식 1). 이후, 표준 절차를 이용하여 화합물 III의 하이드록시 모이어티를 불소에 의해 치환하여 일반식 IV의 화합물을 얻을 수 있다.

[0146] 일반식 X의 화합물을 반응식 2에 도시된 바대로 제조할 수 있다.

[0147] [반응식 2]



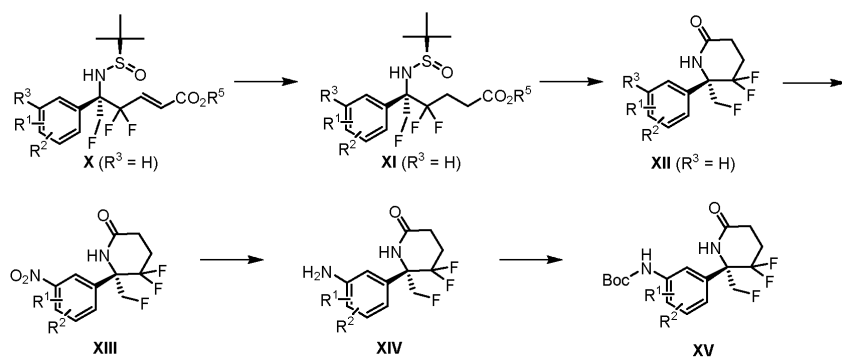
[0148]

[0149] 식 중, R^1 및 R^2 는 화학식 I 하에 정의된 바와 같고, R^3 은 수소 또는 니트로 기이고, R^4 및 R^5 는 알킬 기, 예컨대 메틸 또는 에틸이다.

[0150] 루이스산/탈수제, 예컨대 티탄 테트라에톡사이드의 존재 하에 일반식 IV의 화합물을 설펜아마이드, 예컨대 V와 반응시킴으로써 일반식 VI의 화합물을 제조할 수 있다(반응식 2). Zn 분말의 존재 하에 또는 디에틸 아연 및 트리(트리페닐포스핀)로듐(I) 클로라이드의 존재 하에 일반식 VI의 화합물을 일반식 VII의 화합물, 예컨대 에틸 브로모디플루오로아세테이트에 의해 처리하여 일반식 VIII의 화합물을 생성시킨다. 환원제, 예컨대 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드에 의해 처리하여 일반식 VIII의 화합물로부터 일반식 IX의 화합물을 얻는다. 몇몇 경우에, 화합물 IX는 수화 형태와 평형일 수 있다. 염화리튬 및 염기, 예컨대 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재 하의 조건, 예컨대 메틸 2-(디메톡시포스포릴)-아세테이트에 의한 일반식 IX의 화합물의 처리는 일반식 X의 화합물을 생성시킨다.

[0151] 일반식 XV의 화합물을 반응식 3에 도시된 바대로 제조할 수 있다.

[0152] [반응식 3]



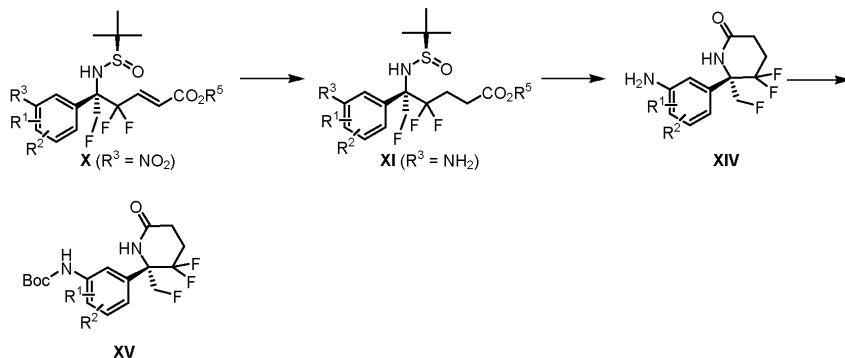
[0153]

[0154] 식 중, R^1 및 R^2 는 화학식 I 하에 정의된 바와 같고, R^5 는 알킬 기, 예컨대 메틸 또는 에틸이다.

[0155] 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐의 존재 하에 일반식 X의 화합물의 수소화에 의해 일반식 XI의 화합물이 얻어진다. 일반식 XI의 화합물의 메탄올 중의 산, 예컨대 염산에 의한 처리, 이어서 메탄올 중의 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 탄산칼륨에 의한 처리에 의해 일반식 XII의 화합물이 얻어진다. 일반식 XII의 화합물(R^3 이 수소일 때)을 질산을 사용하여 질화시켜 일반식 XIII의 화합물을 생성시킬 수 있다. 일반식 XIII의 화합물의 니트로 기의 환원, 이어서 형성된 아닐린 모이어티(XIV)의 보호에 의해 일반식 XV의 화합물을 생성시킨다.

[0156] 일반식 XV의 화합물을 반응식 4에 도시된 바대로 제조할 수 있다.

[0157] [반응식 4]



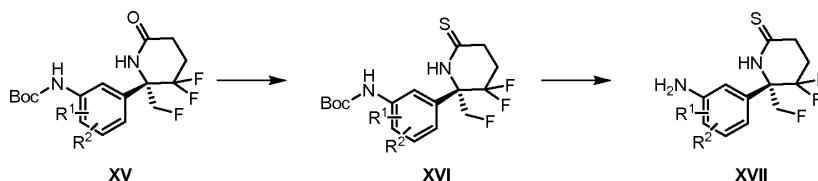
[0158]

[0159] 식 중, R^1 및 R^2 는 화학식 I 하에 정의된 바와 같고, R^5 는 알킬 기, 예컨대 메틸 또는 에틸이다.

[0160] 촉매, 예컨대 탄소 상 팔라듐의 존재 하의 일반식 X의 화합물(R^3 이 니트로일 때)의 수소화에 의해 일반식 XI의 화합물(R^3 이 아미노 기일 때)이 얻어진다. 메탄올 중의 산, 예컨대 염산에 의한 일반식 XI의 화합물(R^3 이 아미노 기일 때)의 처리, 이어서 메탄올 중의 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 탄산칼륨에 의한 처리에 의해 일반식 XIV의 화합물이 얻어지고, 이후 아닐린 모이어티(XIV)의 보호는 일반식 XV의 화합물을 생성시킨다.

[0161] 일반식 XVII의 화합물을 반응식 5에 도시된 바대로 제조할 수 있다.

[0162] [반응식 5]



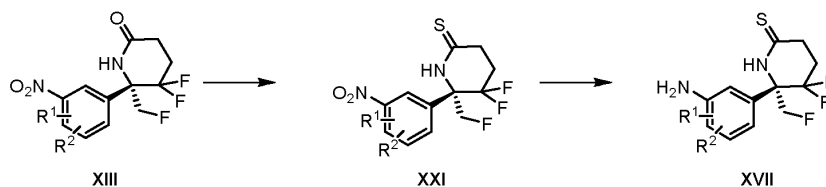
[0163]

[0164] 식 중, R^1 및 R^2 는 화학식 I 하에 정의된 바와 같다.

[0165] 일반식 XV의 화합물의 시약, 예컨대 라웨손(Lawesson) 시약(2,4-비스(4-메톡시-페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디설파이드)에 의한 처리, 이어서 탈보호는 일반식 XVII의 화합물을 생성시킨다.

[0166] 일반식 XVII의 화합물을 반응식 6에 도시된 바대로 제조할 수 있다.

[0167] [반응식 6]



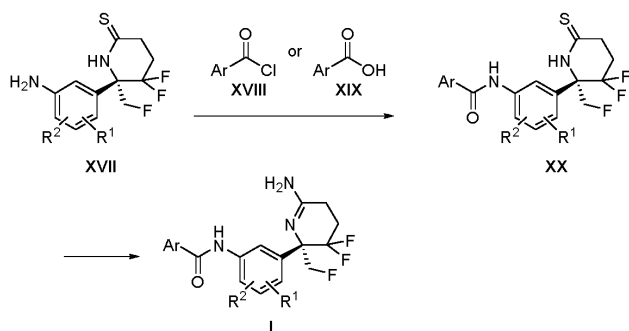
[0168]

[0169] 식 중, R^1 및 R^2 는 화학식 I 하에 정의된 바와 같다.

[0170] 일반식 XIII의 화합물의 시약, 예컨대 라웨손 시약(2,4-비스(4-메톡시-페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디설파이드)에 의한 처리는 일반식 XXI의 화합물을 생성시킨다. 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐의 존재 하의 환원제, 예컨대 나트륨 디티오나이트 또는 수소에 의한 일반식 XXI의 화합물의 환원에 의해 일반식 XVII의 화합물이 얻어질 수 있다.

[0171] 일반식 I의 화합물을 반응식 7에 도시된 바대로 제조할 수 있다.

[0172] [반응식 7]



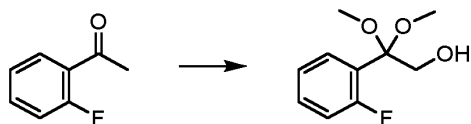
[0173]

[0174] 식 중, R^1 , R^2 및 Ar은 화학식 I 하에 정의된 바와 같다.

[0175] 당해 분야의 화학자에게 공지된 절차를 이용하여 일반식 XVII의 화합물을 일반식 XVIII의 카복실산 클로라이드와 반응시킴으로써 또는 일반식 XIX의 카복실산에 의한 반응에 의해 일반식 XX의 화합물을 제조할 수 있다. 암모니아에 의한 일반식 XX의 화합물의 처리는 일반식 I의 화합물을 생성시킨다. 몇몇 경우에, 산화 시약, 예컨대 tert-부틸 하이드로퍼옥사이드의 첨가는 반응을 수월하게 하는 데 필요할 수 있다.

[0176] 중간체의 제조

[0177] 중간체: 2-(2-플루오로페닐)-2,2-디메톡시에탄-1-올

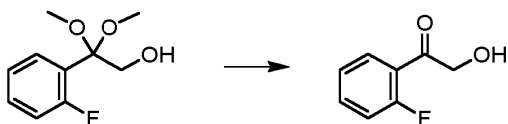


[0178]

[0179] 메탄올(1 l) 중의 수산화칼륨(91.4 g, 1.63 mol)의 혼합물에 0℃에서 적가 방식으로 메탄올(300 ml) 중의 1-(2-플루오로페닐)에탄-1-올(50 g, 362 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이후, 비스(아세톡시)요오도벤젠(175 g, 543 mmol)을 분액으로 첨가하였다. 0℃에서 4시간 동안 교반한 후, 반응물을 물(500 ml)의 첨가에 의해 급냉시켰다. 혼합물을 농축시켜 메탄올을 제거하고, 수성 상을 에틸 아세테이트(700 ml, 3회)에 의해 추출하고, 합한 유기 상을 염수(300 ml)에 의해 세척하고, Na_2SO_4 위로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가로 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0180] 2-(2,3-디플루오로페닐)-2,2-디메톡시에탄-1-올을 1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-올로부터 유사한 방식으로 제조하였다.

[0181] 중간체: 1-(2-플루오로페닐)-2-하이드록시에탄-1-온

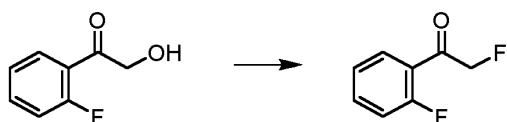


[0182]

[0183] 2-(2-플루오로페닐)-2,2-디메톡시에탄-1-올(미정제, 362 mmol)을 THF(450 ml) 및 물(150 ml) 중에 용해시켰다. 이후, p-톨루엔 설폰산(125 g, 726 mmol)을 실온에서 분획으로 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 환류 하에 5시간 동안 교반하였다. 물(150 ml) 및 포화 NaHCO_3 을 첨가하여 반응물을 급냉시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(500 ml, 3회)에 의해 추출하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, Na_2SO_4 위로 건조시켰다. 감압 하에 용매의 제거 후, 잔류물을 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 20 : 1에 의해 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2-플루오로페닐)-2-하이드록시에탄-1-온(42 g, 76% 수율, 2개 단계)을 얻었다.

[0184] 1-(2,3-디플루오로페닐)-2-하이드록시에탄-1-올을 2-(2,3-디플루오로페닐)-2,2-디메톡시에탄-1-올로부터 유사한 방식으로 제조하였다.

[0185] 중간체: 2-플루오로-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-온

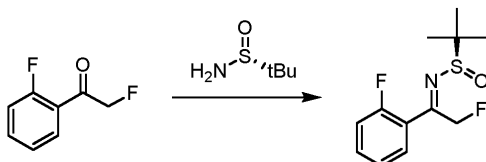


[0186]

[0187] 디클로로메탄(200 ml) 중의 1-(2-플루오로페닐)-2-하이드록시에탄-1-온(10 g, 64.88 mmol)의 용액에 0℃에서 Et₃N(HF)₃(10.46 g, 227.8 mmol) 및 CF₃(CF₂)₃SO₂F(29.4 g, 97.32 mmol)를 적가하고, 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1)는 출발 물질을 보여주지 않았다. 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액 및 얼음에 붓고, 디클로로메탄(200 ml, 3회)에 의해 추출하고, 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 이후 Na₂SO₄ 위로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 실리카 겔(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0-10:1에 의해 용리)에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-플루오로-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-온(6 g, 수율: 59%)을 얻었다.

[0188] 1-(2,3-디플루오로페닐)-2-플루오로에탄-1-온을 1-(2,3-디플루오로페닐)-2-하이드록시에탄-1-온으로부터 유사한 방식으로 제조하였다.

[0189] 중간체: (R)-N-(2-플루오로-1-(2-플루오로페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드

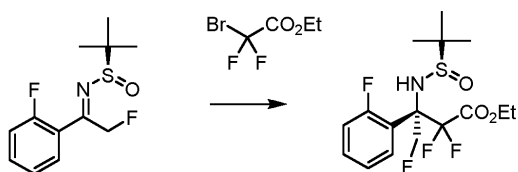


[0190]

[0191] THF(100 ml) 중의 2-플루오로-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-온(6 g, 38.43 mmol) 및 Ti(OEt)₄(17.53 g, 76.86 mmol)의 용액에 (R)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(5.59 g, 46.12 mmol)를 첨가하였다, 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1)는 출발 물질을 보여주지 않았다. 혼합물을 물(200 ml)에 의해 급냉시키고, 이후 여과하고 에틸 아세테이트(200 ml, 4회)에 의해 추출하고, 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 이후 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 실리카 겔(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 - 10:1에 의해 용리)에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-N-(2-플루오로-1-(2-플루오로페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(6.9 g, 수율: 69%)를 얻었다.

[0192] (R)-N-(1-(2,3-디플루오로페닐)-2-플루오로에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드를 1-(2,3-디플루오로페닐)-2-플루오로에탄-1-온으로부터 유사한 방식으로 제조하였다.

[0193] 중간체: 에틸 (S)-3-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-2,2,4-트리플루오로-3-(2-플루오로페닐)-부타노에이트



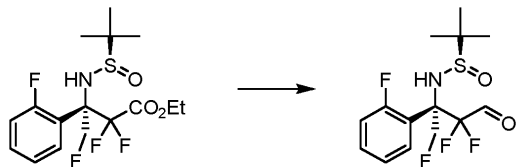
[0194]

[0195] 무수 THF(200 ml) 중의 (R)-N-(2-플루오로-1-(2-플루오로페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(10 g, 38.6 mmol), 트리스(트리페닐포스핀)로듐(I) 클로라이드(1.01 g, 1.2 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(15.7 g, 77.1 mmol)의 용액에 -78℃에서 Et₂Zn(77.1 ml, hex산 중의 1M, 77.1 mmol)을 적가하고, 용액을 N₂ 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1)는 (R)-N-(2-플루오로-1-(2-플루오로페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드를 보여주지 않는다. 혼합물을 물(100 ml)에 의해 급냉시키고, 여과하고 에틸 아세테이트(200 ml, 3회)에 의해 추출하고, 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 이후 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 실리카 겔(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 20:1 - 5:1에 의해 용리)에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서 에틸 (S)-3-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-2,2,4-트리플루오로-3-(2-플루오로페닐)-부타노에이트를 얻었다.

피닐)아미노)-2,2,4-트리플루오로-3-(2-플루오로페닐)부타노에이트(13 g, 수율: 88%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.59-7.57 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 5.52-5.37 (m, 1H), 5.24-5.10 (m, 2H), 4.35(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36-1.23 (m, 12H).

[0196] 에틸 (S)-3-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-(2,3-디플루오로페닐)-2,2,4-트리플루오로부타노에이트를 (R)-N-(1-(2,3-디플루오로페닐)-2-플루오로에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피니아마이드로부터 유사한 방식으로 제조하였다.

[0197] 중간체: (R)-2-메틸-N-((S)-1,3,3-트리플루오로-2-(2-플루오로페닐)-4-옥소부탄-2-일)프로판-2-설피니아마이드

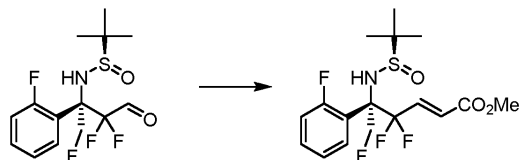


[0198]

[0199] 무수 THF(200 ml) 중의 에틸 (S)-3-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-2,2,4-트리플루오로-3-(2-플루오로페닐)부타노에이트(12 g, 31.30 mmol)의 용액에 -78°C 에서 DIBAL-H(디이소부틸알루미늄 하이드라이드)(62.6 ml, THF 중의 1M, 62.6 mmol)를 적가하였다. 용액을 N_2 하에 -78°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 ml)에 의해 급냉시키고, 여과하고 에틸 아세테이트(200 ml, 4회)에 의해 추출하고, 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 이후 Na_2SO_4 위로 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 (R)-2-메틸-N-((S)-1,3,3-트리플루오로-2-(2-플루오로페닐)-4-옥소부탄-2-일)-프로판-2-설피니아마이드(10.6 g)를 얻고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0200] (R)-N-((S)-2-(2,3-디플루오로페닐)-1,3,3-트리플루오로-4-옥소부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피니아마이드를 에틸 (S)-3-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-(2,3-디플루오로페닐)-2,2,4-트리플루오로부타노에이트로부터 유사한 방식으로 제조하였다.

[0201] 중간체: 메틸 (S)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-4,4,6-트리플루오로-5-(2-플루오로페닐)헥스-2-에노에이트

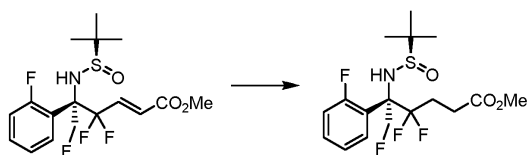


[0202]

[0203] 아세토니트릴(200 mL) 중의 N,N-디이소프로필에틸아민(4.8 g, 37.49 mmol) 및 LiCl(1.6 g, 37.49 mmol)의 혼합물에 메틸 2-(디메톡시포스포릴)-아세테이트(7.9 g, 37.49 mmol)를 첨가하고, 이후 (R)-2-메틸-N-((S)-1,3,3-트리플루오로-2-(2-플루오로페닐)-4-옥소부탄-2-일)프로판-2-설피니아마이드(10.6 g, 31.24 mmol)를 0°C 에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C 까지 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)는 출발 물질을 보여주지 않았다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(500 ml, 3회)에 의해 추출하고, 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 이후 Na_2SO_4 위로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1 - 1:1)에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 (S)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-4,4,6-트리플루오로-5-(2-플루오로페닐)헥스-2-에노에이트(8 g, 수율: 75%, 2개 단계)를 얻었다.

[0204] 메틸 (S)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-5-(2,3-디플루오로페닐)-4,4,6-트리플루오로헥스-2-에노에이트-설피니아마이드를 (R)-N-((S)-2-(2,3-디플루오로페닐)-1,3,3-트리플루오로-4-옥소-부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피니아마이드로부터 유사한 방식으로 제조하였다.

[0205] 중간체: 메틸 (S)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-4,4,6-트리플루오로-5-(2-플루오로페닐)-헥사노에이트

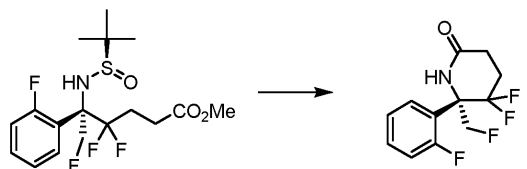


[0206]

[0207] 에틸 아세테이트(1000 ml) 중의 메틸 (S)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-4,4,6-트리플루오로-5-(2-플루오로페닐)-헥사노에이트(8 g, 20.23 mmol)의 용액에 Pd/C(5 g, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂의 50psi 하에 12시간 동안 30℃에서 교반하였다. LCMS는 출발 물질을 보여주지 않았다. 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 메틸(S)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-4,4,6-트리플루오로-5-(2-플루오로페닐)-헥사노에이트(8.04 g)를 얻고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0208] 메틸 (S)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-5-(2,3-디플루오로페닐)-4,4,6-트리플루오로헥사노에이트를 메틸 (S)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-5-(2,3-디플루오로페닐)-4,4,6-트리플루오로헥스-2-에노에이트 설피니아마이드로부터 유사한 방식으로 제조하였다.

[0209] 중간체: (S)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)-6-(2-플루오로페닐)피페리딘-2-온

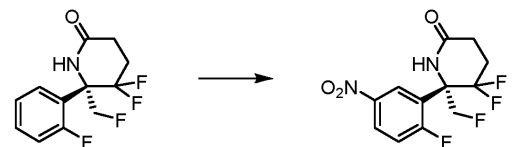


[0210]

[0211] 메탄올(200 ml) 중의 메틸 (S)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-4,4,6-트리플루오로-5-(2-플루오로페닐)-헥사노에이트(8.0 g, 20.13 mmol)의 용액에 HCl/메탄올(100 ml)을 첨가하고, 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)는 출발 물질을 보여주지 않았다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 자일렌(200 ml) 중에 용해시키고, 이후 용액에 Et₃N(5 ml)을 첨가하였다. 용액을 N₂ 하에 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 실리카 겔(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1 - 0:1에 의해 용리)에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)-6-(2-플루오로페닐)피페리딘-2-온(4.1 g, 2개 단계에 걸쳐 77% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.55-7.53 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H).

[0212] (S)-6-(2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-온을 메틸 (S)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-5-(2,3-디플루오로페닐)-4,4,6-트리플루오로헥사노에이트로부터 유사한 방식으로 제조하였다.

[0213] 중간체: (S)-5,5-디플루오로-6-(2-플루오로-5-니트로페닐)-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-온



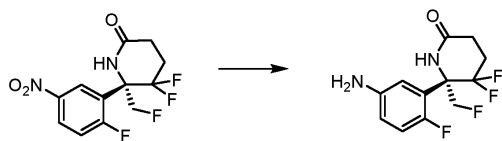
[0214]

[0215] (S)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)-6-(2-플루오로페닐)피페리딘-2-온(3.5 g, 13.4 mmol)을 TFA(23 ml) 중에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각시키고 농축 H₂SO₄(5.5 ml)를 첨가하였다. 마지막으로, 65% HNO₃(1.0 ml, 14.7 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질을 보여주지 않았다. 용액을 50 g의 얼음에 붓고 5N NaOH를 사용하여 pH > 11로 염기성화시켰다. 현탁액을 에틸 아세테이트(200 ml)에 의해 추출하고, 합한 유기 층을 포화 수성 NH₄Cl(50 ml) 및 물(100 ml)의 용액에 의해 세척하고, 이후 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 감압 하에 농축시켜 (S)-5,5-디플루오로-6-(2-플루오로-5-니트로페닐)-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-온(4 g, 98% 수율)을 얻었다. ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 8.73 (s, 1H), 8.41-8.34 (m, 2H), 7.64-7.59

(m, 1H), 5.35-5.20 (m, 1H), 4.92-4.78 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 2H).

[0216] (S)-6-(2,3-디플루오로-5-니트로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-온을 (S)-6-(2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-온으로부터 유사한 방식으로 제조하였다.

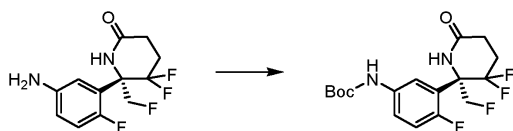
[0217] 중간체: (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-온



[0218]

[0219] 에틸 아세테이트(200 ml) 중의 (S)-5,5-디플루오로-6-(2-플루오로-5-니트로페닐)-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-온(4 g, 13.06 mmol)의 용액에 Pd/C(2 g, 10%)를 첨가하고, 혼합물을 H₂의 50 psi 하에 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질을 보여주지 않았다. 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-온(3.6 g)을 얻고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

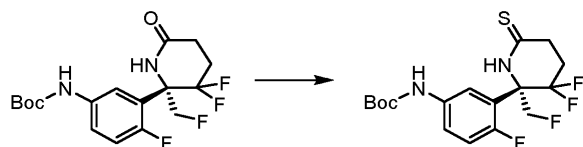
[0220] 중간체: *tert*-부틸 (S)-(3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)카바메이트



[0221]

[0222] 무수 디클로로메탄(100 ml) 및 포화 수성 NaHCO₃(72 ml) 중의 (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-온(3.6 g, 13.03 mmol)의 용액에 Boc₂O(8.53 g, 39.09 mmol)를 첨가하고, 용액을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 ml)에 의해 급냉시키고 디클로로메탄(100 ml, 3회)에 의해 추출하고, 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 이후 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 실리카 겔(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 20:1 - 10:1)에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (S)-(3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)카바메이트(4.9 g, 2개 단계에 걸쳐 94% 수율)를 얻었다. ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 9.51 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 5.22 (dd, *J* = 48.0, 9.2 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 48.0, 9.2 Hz, 1H), 2.50-2.16 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

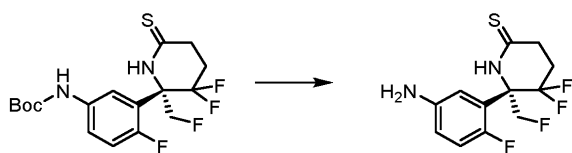
[0223] 중간체: *tert*-부틸 (S)-(3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-티옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)카바메이트



[0224]

[0225] 무수 톨루엔(50 ml) 중의 *tert*-부틸 (S)-(3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)카바메이트(2.3 g, 6.11 mmol)의 용액에 라웨슨 시약(2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디설파이드)(1.36 g, 3.36 mmol)을 첨가하고, 용액을 N₂ 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)는 출발 물질을 보여주지 않았다. 용액을 에틸 아세테이트(50 ml, 3회)에 의해 추출하고, 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 이후 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류 물을 실리카 겔(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1 - 3:1)에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (S)-(3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-티옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)카바메이트(2.15 g, 수율: 90%)를 얻었다.

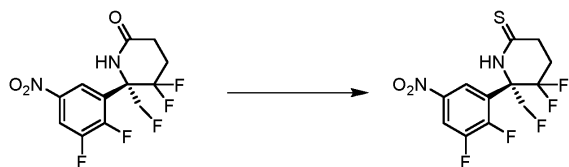
[0226] 중간체: (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온



[0227]

[0228] 디클로로메탄(100 ml) 중의 *tert*-부틸 (S)-3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-티옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-카바메이트(5.5 g, 14.02 mmol)의 용액에 HCl/메탄올(50 ml)을 첨가하고, 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1)는 출발 물질을 보여주지 않았다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄(50 ml) 중에 용해시키고, 용액을 포화 수성 NaHCO₃을 사용하여 pH=7-8로 염기성화시키고, 용액을 디클로로메탄(100 ml, 3회)에 의해 추출하고, 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 이후 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(20 ml) 중에 분산시키고, 이후 여과하고, 여과액을 감압 하에 건조시켜 백색의 고체로서 (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온(1.74 g)을 얻었다. ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10.69 (s, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 5.23-5.18 (m, 2H), 4.72 (dd, *J* = 48.0, 10.0 Hz, 1H), 3.29-2.92 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), [α]_D²⁰ = -192 (c = 0.1 g/100 ml, EtOH).

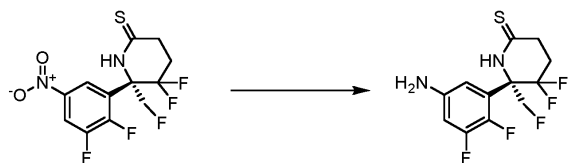
[0229] 중간체: (S)-6-(2,3-디플루오로-5-니트로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온



[0230]

[0231] 라웨손 시약(0.81 g, 2.0 mmol)을 톨루엔(25 ml) 중에 (S)-6-(2,3-디플루오로-5-니트로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-온(0.59 g, 1.82 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 포화 NaHCO₃(수성)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기 상을 염수에 의해 세척하고, MgSO₄ 위로 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 미정제 재료를 실리카 겔(에틸 아세테이트/헥산)에서 섬광 크로마토그래피를 통해 정제하여 (S)-6-(2,3-디플루오로-5-니트로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온(0.58 g 65% 순도, 61% 수율)을 얻었다.

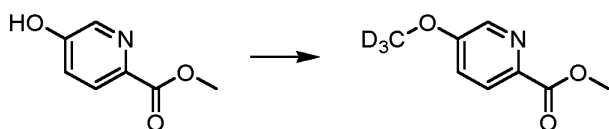
[0232] 중간체: (S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온



[0233]

[0234] 나트륨 디티오나이트(1.16 g, 6.65 mmol) 및 탄산칼륨(0.459 g, 3.32 mmol)을 물(5.00 g, 5 ml, 278 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 에탄올(5 ml) 중의 (S)-6-(2,3-디플루오로-5-니트로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온(0.58 g, 1.11 mmol, 65% 순도)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기 상을 염수에 의해 세척하고, MgSO₄ 위로 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 미정제 재료를 실리카 겔(에틸 아세테이트/헥산)에서 섬광 크로마토그래피를 통해 정제하여 (S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온(105 mg, 35%)을 얻었다.

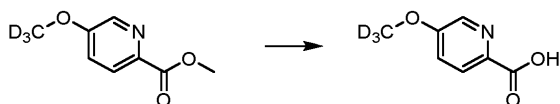
[0235] 중간체: 메틸 5-(메톡시- d_3)피콜리네이트



[0236]

[0237] 메틸 5-하이드록시피콜리네이트(2.88 g, 18.8 mmol)를 아르곤 하에 디메틸포름아마이드(108 ml) 중에 용해시켰다. 탄산칼륨(7.20 g, 52.1 mmol)을 첨가하고 오렌지색의 현탁액을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 요오도메탄- d_3 (1.41 ml, 22.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기 상을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고 진공 하에 농축시키고 실리카 겔(헵탄: 에틸 아세테이트)에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 5-(메톡시- d_3)피콜리네이트를 얻었다.

[0238] 중간체: 5-(메톡시- d_3)피콜린산

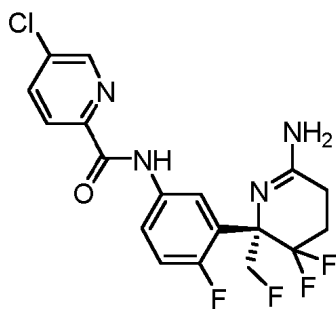


[0239]

[0240] 메틸 5-(메톡시- d_3)피콜리네이트(200 mg, 1.175 mmol)를 물(1.5 ml) 및 1,4-디옥산(3 ml) 중에 용해시켰다. 수산화리튬(70.4 mg, 2.94 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 2 ml까지 증발시키고 디에틸에테르에 의해 추출하였다. 유기 상을 1M NaOH에 의해 추출하고 합한 수성 상을 6N HCl(수성)에 의해 pH 2로 산성화시켰다. 혼합물을 얼음욕에서 냉각시키고 침전물이 형성되었다. 침전물을 수집하여 5-(메톡시- d_3)피콜린산을 얻었다.

[0241] 본 발명의 화합물의 제조

[0242] **실시예 1** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로로-페닐)-5-클로로피콜린아마이드(화합물 1)



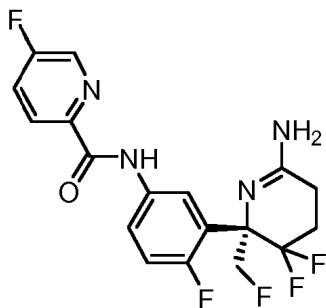
[0243]

[0244] DMF(12 ml) 중의 5-클로로피콜린산(0.243 g, 1.540 mmol)의 용액에 HATU(1-[비스(디메틸-아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(0.86 g, 2.3 mmol)를 첨가하고, 용액을 5분 동안 교반하였다. 이후, (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-플루오로메틸피페리딘-2-티온(0.3 g, 1.026 mmol) 및 DIPEA(*N,N*-디이소프로필에틸아민)(0.90 ml, 5.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기 상을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 실리카 겔(헵탄: 에틸 아세테이트)에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-5-클로로-N-(3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-티옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)피콜린아마이드를 얻었고, 이것을 메탄올(12 ml) 중의 7M 암모니아 중에 용해시켰다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시키고 실리카 겔(헵탄: 에틸 아세테이트)에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라

라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-클로로피콜린아마이드(0.23 g, 55% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 11.7, 6.6, 3.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 4.79 (dd, J = 45.9, 8.8 Hz, 1H), 2.53 - 2.50 (m, 2H), 2.18 - 1.97 (m, 2H). LC-MS (m/z) 415 (MH^+); t_R = 0.52분(방법 A)

[0245] 하기 화합물을 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다:

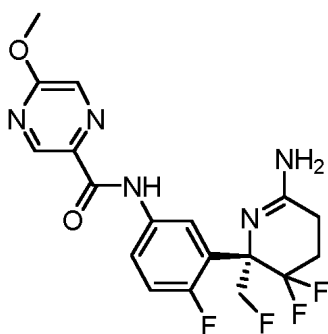
[0246] **실시예 2** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐)-5-플루오로피콜린아마이드(화합물 2)



[0247]

[0248] (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-플루오로피콜린산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.00 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 11.8, 9.1 Hz, 1H), 5.15 (ddd, J = 54.9, 46.5, 9.2 Hz, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 2H), 2.46 - 2.23 (m, 2H). LC-MS (m/z) 399.2 (MH^+); t_R = 0.49분(방법 B)

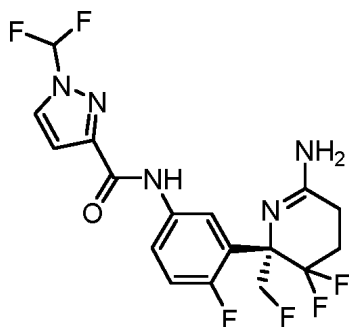
[0249] **실시예 3** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐)-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드(화합물 3)



[0250]

[0251] (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-메톡시피라진-2-카복실산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 8.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 11.6, 9.1 Hz, 1H), 5.11 (ddd, J = 94.4, 46.2, 8.7 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.55 - 2.48 (m, 2H), 2.42 - 2.19 (m, 2H). LC-MS (m/z) 412 (MH^+); t_R = 0.47분(방법 A)

[0252] **실시예 4** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카복스아마이드(화합물 4)



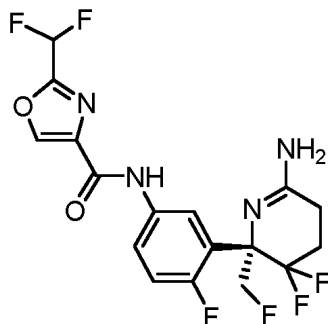
[0253]

[0254]

(S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카복실산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.76(m, 3H), 7.15 (dd, J = 11.7, 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.06 - 4.72 (m, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 2H), 2.20 - 1.98 (m, 2H). LC-MS (m/z) 420 (MH^+); t_R = 0.46분(방법 A)

[0255]

실시예 5 (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐)-2-(디플루오로메틸)옥사졸-4-카복스아마이드(화합물 5)



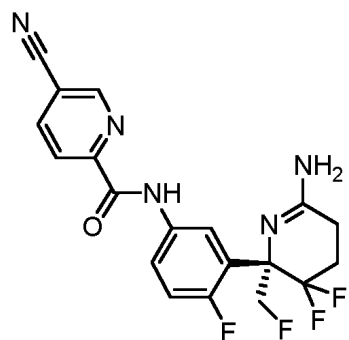
[0256]

[0257]

(S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 2-(디플루오로메틸)옥사졸-4-카복실산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.21 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 94.5, 46.0 Hz, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.24 (dd, J = 68.4, 4.9 Hz, 2H). LC-MS (m/z) 421(MH^+); t_R = 0.46분(방법 A)

[0258]

실시예 6 (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐)-5-시아노피콜린아마이드(화합물 6)



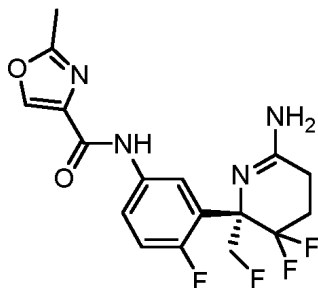
[0259]

[0260]

(S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-시아노피콜린산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 9.21 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.97 (dd, J =

94.5, 45.1 Hz, 2H), 2.54 - 2.48 (m, 2H), 2.29 - 2.03 (m, 2H). LC-MS (m/z) 406 (MH⁺); t_R = 0.47분(방법 A)

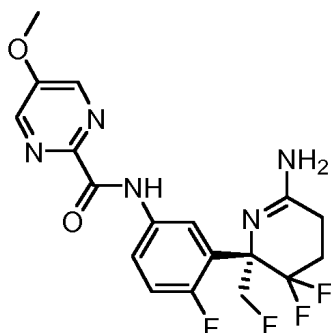
[0261] **실시예 7** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐)-2-메틸옥사졸-4-카복스아마이드(화합물 7)



[0262]

[0263] (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 2-메틸옥사졸-4-카복실산으로부터 제조하였다. 트리플루오르아세트산 염의 ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 7.32(dt, J = 12.1, 9.0 Hz, 1H), 5.37 - 4.99 (m, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.49 - 2.31 (m, 2H). LC-MS (m/z) 385 (MH⁺); t_R = 0.43분(방법 A)

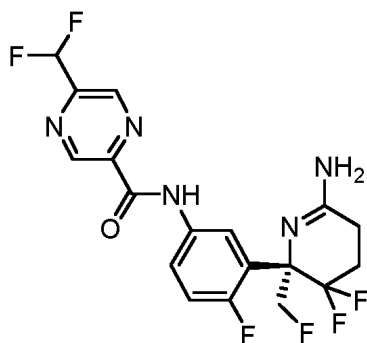
[0264] **실시예 8** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐)-5-메톡시피리미딘-2-카복스아마이드(화합물 8)



[0265]

[0266] (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-메톡시피리미딘-2-카복실산으로부터 제조하였다. 트리플루오르아세트산 염의 ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.16 (ddd, J = 8.9, 4.0, 2.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 12.1, 9.0 Hz, 1H), 5.21 (ddd, J = 55.4, 45.9, 10.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.50 - 2.31 (m, 2H). LC-MS (m/z) 412 (MH⁺); t_R = 0.42분(방법 A)

[0267] **실시예 9** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐)-5-(디플루오로메틸)피라진-2-카복스아마이드(화합물 9)



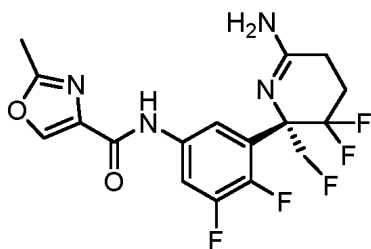
[0268]

[0269]

(S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-(디플루오로메틸)피라진-2-카복실산으로부터 제조하였다. 트리플루오르아세트산 염의 ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.19 (ddd, J = 8.9, 3.9, 2.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 12.0, 9.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 53.9 Hz, 1H), 5.21 (ddd, J = 55.5, 46.0, 10.0 Hz, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.51 - 2.32 (m, 2H). LC-MS (m/z) 432 (MH^+); t_R = 0.48분(방법 A)

[0270]

실시예 10 (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로-페닐)-2-메틸옥사졸-4-카복스아마이드(화합물 10)



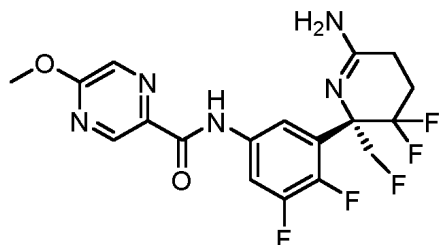
[0271]

[0272]

(S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 2-메틸옥사졸-4-카복실산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.96 (ddd, J = 12.2, 6.6, 2.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.87 (td, J = 46.0, 8.9 Hz, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.19 - 1.96 (m, 2H). LC-MS (m/z) 403 (MH^+); t_R = 0.46분(방법 A)

[0273]

실시예 11 (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로-페닐)-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드(화합물 11)



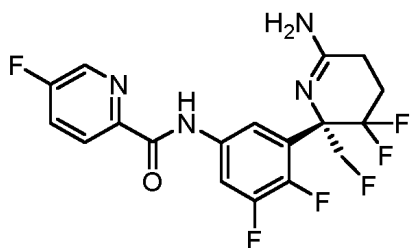
[0274]

[0275]

(S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-메톡시피라진-2-카복실산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J = 12.0, 6.6, 2.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.03 - 4.70 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.23 - 1.95 (m, 2H). LC-MS (m/z) 430 (MH^+); t_R = 0.52

분(방법 A)

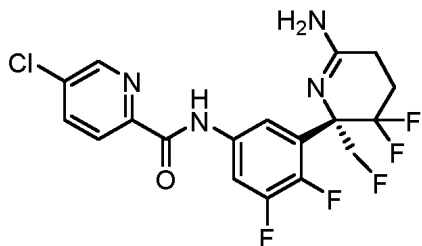
[0276] **실시예 12** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드(화합물 12)



[0277]

[0278] (S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-플루오로피콜린산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.99 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.98 - 4.81 (m, 2H), 2.52 - 2.50 (m, 2H), 2.22 - 1.97 (m, 2H). LC-MS (m/z) 417 (MH^+); t_R = 0.52분(방법 A)

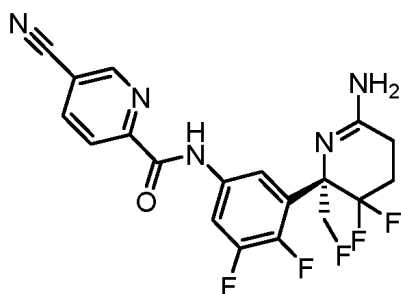
[0279] **실시예 13** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-클로로피콜린아마이드(화합물 13)



[0280]

[0281] (S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-클로로피콜린산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.04 - 4.80 (m, 2H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.11 (m, 2H). LC-MS (m/z) 433 (MH^+); t_R = 0.55분(방법 A)

[0282] **실시예 14** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-시아노피콜린아마이드(화합물 14)

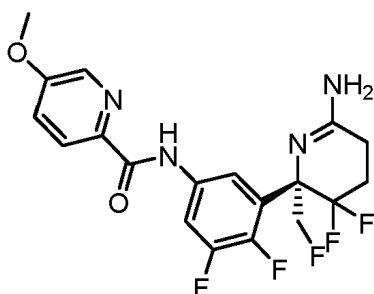


[0283]

[0284] (S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-시아노피콜린산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J = 12.0, 6.6, 2.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.00 - 4.77 (m, 2H), 2.51 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 2H), 2.20 - 1.99 (m, 2H). LC-MS

(m/z) 424 (MH⁺); t_R = 0.49분(방법 B)

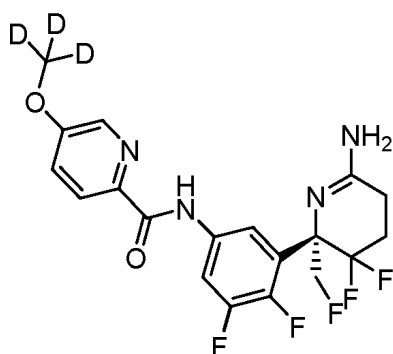
[0285] **실시예 15** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-메톡시피콜린아마이드(화합물 15)



[0286]

[0287] (S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-메톡시피콜린산으로부터 제조하였다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J = 12.2, 6.6, 2.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.99 - 4.77 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.20 - 1.98 (m, 2H). LC-MS (m/z) 429 (MH⁺); t_R = 0.51분(방법 B)

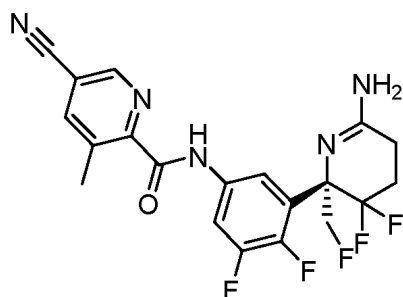
[0288] **실시예 16** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-(메톡시-d₃)피콜린아마이드(화합물 16)



[0289]

[0290] (S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-(메톡시-d₃)피콜린산으로부터 제조하였다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J = 12.2, 6.6, 2.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.00 - 4.75 (m, 2H), 2.20 - 2.00 (m, 2H). LC-MS (m/z) 432.1 (MH⁺); t_R = 0.54(방법 B)

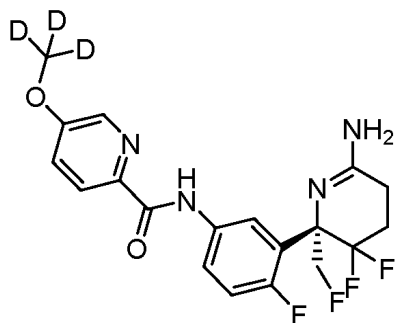
[0291] **실시예 17** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4,5-디플루오로페닐)-5-시아노-3-메틸피콜린아마이드(화합물 17)



[0292]

[0293] (S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-시아노-3-메틸피콜린산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 9.00 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.88 (ddd, J = 54.2, 46.8, 8.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 - 1.99 (m, 2H). LC-MS (m/z) 438.1 (MH^+); t_R = 0.55(방법 B)

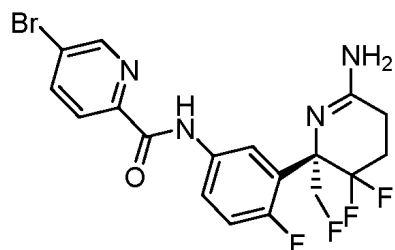
[0294] **실시예 18** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-(메톡시- d_3)피콜린아마이드(화합물 18)



[0295]

[0296] (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-(메톡시- d_3)피콜린산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 6.9, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.8, 8.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 4.79 (dd, J = 46.0, 8.9 Hz, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 2H). LC-MS (m/z) 414.1 (MH^+); t_R = 0.49(방법 B)

[0297] **실시예 19** (S)-N-(3-(6-아미노-3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)-5-브로모피콜린아마이드(화합물 19)



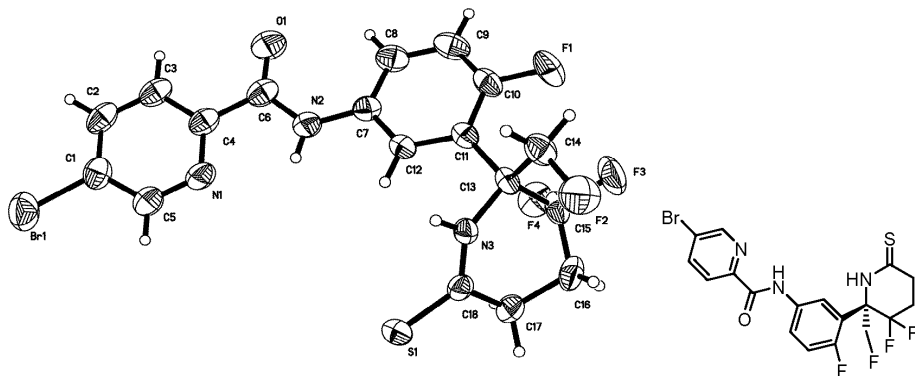
[0298]

[0299] (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-브로모피콜린산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.74 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.7, 4.0, 2.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 6.9, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.8, 8.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.95 (ddd, J = 48.4, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 46.0, 8.9 Hz, 1H), 2.52 - 2.48 (m, 2H), 2.18 - 1.95 (m, 2H). LC-MS (m/z) 459.1 (MH^+); t_R = 0.53(방법 B)

[0300] **입체화학**

[0301] 헵탄 및 에틸 아세테이트의 혼합물로부터 (S)-5-브로모-N-(3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-티옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)피콜린아마이드의 재결정화에 의해 결정을 얻었다. (S)-5-브로모-N-(3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-티옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)피콜린아마이드의 구조를 상기 결정의 X선 결정학에 의해 밝혔다. 구조는 (S)-5-브로모-N-(3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-티옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)피콜린아마이드의 절대 구성을 보여준다. (S)-5-브로모-N-(3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-티옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)피콜린아마이드를 (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-브로모피콜린산으로부터 제조하였다.

루오로메틸)피페리딘-2-티온 및 5-브로모피콜린산으로부터 시작하여 실시예 1에 기재된 바대로 제조하였다.



도 1: (S)-5-브로모-N-(3-(2-(디플루오로메틸)-3,3-디플루오로-6-티옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)피콜린 아마이드의 X선 구조

본 발명의 예시된 화합물의 절대 구성은 따라서 합리화될 수 있다. (S)-5-브로모-N-(3-(3,3-디플루오로-2-(플루오로메틸)-6-티옥소피페리딘-2-일)-4-플루오로페닐)피콜린 아마이드를 본 발명의 예시된 화합물 1-9 및 예시된 화합물 18에 대한 출발 물질인 (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온으로부터 제조하였다. 남은 본 발명의 예시된 화합물을 (S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온으로부터 제조하였다. (S)-6-(5-아미노-2,3-디플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온을 (S)-6-(5-아미노-2-플루오로페닐)-5,5-디플루오로-6-(플루오로메틸)피페리딘-2-티온과 동일한 방법에 의해 제조하고, 따라서 동일한 절대 및 상대 입체화학을 가져야 한다.

약리학적 시험

BACE1 결합 검정

프리스타일(Freestyle) HEK293 세포로부터 재조합으로 발현되고 후속하여 정제된 인간 BACE1의 바이오티닐화 형태를 사용하여 SPA 기반 검정으로서 결합 검정을 수행하였다. 흰색의 깨끗한 바닥 384 플레이트(코닝 3653호)에서 50 mM NaCl 및 0.03% Tween-20을 함유하는 50 mM 아세트산나트륨 완충제(pH 4.5) 중에 결합 검정을 실행하였다. 10 nM(최종 농도) 방사성리간드($[^3\text{H}]\text{-N}((1\text{S},2\text{R})\text{-1-벤질-3-사이클로프로필아미노-2-하이드록시-프로필})\text{-5-(메탄설포닐-메틸-아미노)-N}((\text{R})\text{-1-페닐-에틸})\text{-이소프탈아미드})$ (지이 헬쓰케어(GE Healthcare)로부터 제조된 TRQ11569)를 40 μl 의 전체 용적으로 소정의 농도의 시험 화합물, 6 nM(최종 농도)의 인간 BACE1 및 25 μg 의 스트렙타비딘 코팅된 PVT 코어 SPA 비드(RPNQ0007, 지이 헬쓰케어 라이프 사이언시스)와 혼합하였다. IC₅₀ 결정을 위해 각각의 시험 화합물의 여러 농도를 검정에서 시험하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 항온처리하고, 왈락 트리룩스(Wallac Trilux) 카운터에서 계수하였다. 각각 완충제 및 1 μM (최종 농도)의 고친화도 BACE1 기준 저해제 (S)-6-[3-클로로-5-(5-프로프-1-인일-피리딘-3-일)-티오펜-2-일]-2-이미노-3,6-디메틸-테트라하이드로-피리미딘-4-온을 사용하여 전체 및 비특이적 결합을 결정하였다. 각각의 시험 화합물의 경우, IC₅₀ 값(방사성 리간드의 특이적 결합의 50% 저해를 매개하는 농도)을 농도-반응 곡선으로부터 결정하고, 식 $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + L / K_d)$ (여기서, L 및 K_d는 각각 검정에서 사용된 방사성리간드의 최종 농도 및 방사성리간드의 해리 상수임)으로부터 K_i를 계산하기 위해 사용하였다. 포화 결합 실험으로부터 방사성리간드의 K_d를 결정하였다.

[0308] [표 1]

선택된 화합물의 결합 친화도

화합물 번호	BACE1 Ki (nM)
1	5.7
2	22
3	13
4	25
5	15
6	20
7	32
8	29
9	30
10	55
11	14
12	84
13	22
14	23
15	9
16	21
17	16
18	25
19	11

[0309]

[0310] **BACE1 효능 검정**

[0311] 상업적으로 구입 가능한 BACE1 키트(라이프 테크놀로지스(Life Technologies), P2985)를 사용하여 FRET 기반 검정으로서 효능 검정을 수행하였다. 10 μ M (최종 농도)의 2 μ l의 시험 화합물 및 키트로부터의 15 μ l의 BACE1 효소(최종 농도 3 nM)를 15분 동안 실온에서 예비향온처리한 후, 키트로부터의 15 μ l의 기질(250 nM 최종 농도)을 첨가하고, 실온에서 추가의 90분 동안 향온처리하였다. 검정 플레이트를 펄라스타(Pherastar)(Ex540/Em590)에서 후속하여 판독하였다. 시험 화합물의 존재 하에 관찰된 효소 활성을 각각 완충제 및 10 μ M(최종 농도)의 고친화도 BACE1 기준 저해제 (S)-6-[3-클로로-5-(5-프로프-1-인일-피리딘-3-일)-티오펜-2-일]-2-이미노-3,6-디메틸-테트라하이드로피리미딘-4-온의 존재 하에 관찰된 효소 활성으로 정규화하였다. 시험 화합물의 효능은 10 μ M(최종 농도)에서 평가되었고, 식 저해(%) = 100% - 정규화 효소 활성(%)을 이용하여 효소 활성의 저해(%)로서 정의된다.

[0312] [표 2]

선택된 화합물의 BACE1 활성

화합물 번호	10 μ M에서의 BACE1 저해(%)
1	104
2	104
3	104
4	104
5	102
6	103
7	96
9	103
10	102
11	103
12	101
13	103
14	103
15	106
16	106
17	111
18	109

[0313]

[0314] BACE1 저해 후 랫트 뇌 및 혈장에서의 A β 펩티드 수치의 평가.

[0315] 동물.

[0316] 모든 랫트 관리 및 실험 절차를 덴마크 입법부에 따라 룬드벡 수의 직원(Lundbeck Veterinary Staff)에 의해 승인받았다. 랫트를 12/12시간 광/암 사이클을 가지고 자유로운 음식 및 물 접근을 가지는 장벽 시설에서 유지시켰다.

[0317] 나이브 랫트의 치료.

[0318] 대략 250 g 중량의 성년 수컷 스프라그 다울리(Sprague Dawley) 랫트는 찰스 리버(Charles River)로부터 구입되고, 오직 경구 위관영양법(p.o)에 의해 0 내지 30 mg/kg의 비히클(10% HP 베타CD + 1M MeSO₄, pH 2.5) 또는 (비히클 중에 용해된) 시험 화합물을 받았다. 상기 화합물을 5 ml/kg의 용적으로 투약하였다. 각각의 치료 조건에 대해 5 내지 10마리의 동물의 코호트를 확립하였다.

[0319] 치료를 받는 동물을 임의의 독성 징후에 대해 수의 직원이 면밀히 모니터링하였다. 모니터링 매개변수는 체중, 신체 외관, 털 외관의 변화, 이유 없는 행동의 발생, 및 외부 자극에 대한 둔하거나 과장된 반응을 포함한다.

[0320] 조직 수집.

[0321] 초기 투약 후 T = 180분에, 동물을 기절시키고 단두대에 의해 도살하였다. 동물의 도살 후 EDTA 코팅 관에서 트렁크-혈액을 샘플링하였다. 혈액을 2200G에서 4°C에서 15분 동안 원심분리하고, 혈장을 수집하고 -80°C에서 냉동시켰다. 혈액을 A β ELISA 및 DMPK 분석을 위해 분취하였다. 희생 직후, 뇌를 추출하고 2개 반구로 분할하였다. 오른쪽 뇌반구를 드라이 아이스에서 급속 냉동하고, -80°C에서 저장하였다. 왼쪽 뇌반구를 절개하고, 앞의 전뇌는 A β ELISA를 위해 취하고, 나머지는 DMPK 분석을 위해 사용된다. 이들 샘플을 분석을 위해 사용까지 또한 드라이 아이스에서 급속 냉동하고 -80°C에서 저장하였다.

[0322] 조직 처리.

- [0323] 피질 샘플을 웨트 아이스에서 약간 해동한 후, 이것을 대략 5 내지 7초 동안 5 속도로 설정된 작은 용적의 분배 기계(T10 기본적 ULTRA-TURRAX®)에 의해 균질화하였다. 조직을 체중의 10배 용적으로 처리하고, 예를 들어 100 mg의 조직을 1000 μ l의 균질화 완충제 중에 균질화하였다. 균질화 완충제: 50 ml의 Milli Q 물 + 50 nM NaCl + 0.2% 디에틸아민(DEA) + 컴플리트 프로테아제(Complete Protease) 저해제 각테일의 1 정제 + 1 nM 4-(2-아미노에틸) 벤젠설포닐 플루오라이드 하이드로클로라이드 비가역적 세린 프로테아제 저해제(AEBSF).
- [0324] 균질화 후, 샘플의 450 μ l의 분취량을 1.5 ml의 에펜도르프(Eppendorf) 관에 수집하고 웨트 아이스에서 위치시키고, 0.5% NP-40(50 μ l)을 모든 샘플에 첨가하고, 이후 이것을 30분 동안 얼음에서 항온처리하였다. 이후, 모든 샘플을 12 내지 13% 전력에서 설정된 20 kHz 균일 음원(SONOPLUS HD2070, Bandelin Electronic) 10 펄스에 의해 초음파 균질장치를 사용하여 음파처리하여 모든 A β 종을 추출하였다. 이후, 샘플을 20000G에서 4°C에서 20분 동안 원심분리(Ole Dich 157 MPRF 마이크로 원심분리기)하였다. 원심분리 후, 285 μ l의 상청액을 600 μ l의 마이크로관에 피펫팅하고 15 μ l의 1M Triss-HCL 완충제에 의해 중화시켰다.
- [0325] ELISA 프로토콜.
- [0326] 모든 ELISA 분석을 위해 WAKO 294-62501 인간/랫트 A β (Abeta) 아밀로이드 (40) 키트를 사용하였다. 상기 기재된 바대로 생성된 30 μ l의 혈장 샘플 또는 30 μ l의 피질 상청액을 웨트 아이스에서 600 μ l의 마이크로관에 위치시켰다. 여기에 30 μ l의 8M 우레아(AppliChem A1049, 9025)를 첨가하여 2배 희석을 생성하였다. 혈장 및 피질 상청액 둘 다를 30분 동안 얼음에서 항온처리하였다. 표준 열을 키트에 제공된 표준 펩타이드 스톡 및 1.6M 우레아(200 μ l의 8M 우레아 + 800 μ l의 표준 희석제) 및 0.8M 우레아(400 μ l의 8M 우레아 + 3600 μ l의 표준 희석제)를 함유하는 표준 희석제로부터 준비하였다. 검정을 위해 100 pmol/ml 내지 0 pmol/l의 A β 40의 연속 2배 희석을 준비하였다.
- [0327] 우레아와의 항온처리 후, 모든 샘플을 키트로부터의 5배 표준 희석제의 첨가에 의해 더 희석하였다. 이를 60 μ l의 샘플/우레아 혼합물에 240 μ l의 표준 희석제를 첨가함으로써 수행하고, 이것을 이후 잘 혼합하였다. 100 μ l의 각각의 희석된 샘플을 ELISA 플레이트의 지정 웰로 2회 피펫팅하였다. 이후, 플레이트를 덮고 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 다음날, ELISA 키트를 사용 전에 실온이 되게 하였다. 항온처리된 플레이트를 Milli Q 물에 의해 희석된 20x 세척 용액에 의해 5회 세척하였다. 100 μ l의 HRP-접합체를 각각의 웰에 도포하고, 플레이트를 덮고 4°C에서 1시간 동안 항온처리하였다. 세척을 5회 다시 반복하였다. 100 μ l의 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB) 용액을 각각의 웰에 도포하고, 플레이트를 덮고 암소에서 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 100 μ l의 STOP-용액을 다음에 각각의 웰에 도포하고, 웰에 대한 STOP-용액의 첨가의 30분 내에 분광광도계(Labsystems Multiscan Ascent)에서 450 nm 파장에서 플레이트를 판독하였다.
- [0328] 합성 A β 40의 알려진 농도를 함유하는 표준품으로부터 생성된 표준 곡선에 기초하여 샘플에서의 A β 펩티드의 농도를 결정하였다. 당업자는 디에틸아민(DEA) 및 우레아 추출이 각각 가용성 A β 및 불용성 A β 를 방출한다는 것을 이해할 것이다. ELISA 키트가 검증되고 널리 사용되므로, 처리 조건 및 검정 조건이 시험된 각각의 화합물에 대해 동일한 한, 검정법이 시험된 화합물에 대해 일정한 탄탄한 데이터를 생성하고 최소 불일치를 생성해야 하는 것으로 인정된다.
- [0329] 데이터 분석
- [0330] 샘플에서의 A β 40의 농도를 결정하기 위해, 플레이트에 로딩된 샘플의 외삽된 값에 20을 곱하여 DEA, 우레아 및 중화 용액의 용적이 더해질 때 이루어진 희석을 고려한다. 비히클 처리된 동물과 비교하여 A β 40의 변화의 백분율로서 값을 계산하였다.
- [0331] 뇌 및 혈장 샘플의 바이오분석
- [0332] UltraPerformance LC® (UPLC®) 크로마토그래피, 이어서 탠덤-MS(MS/MS) 검출을 이용하여 혈장 및 뇌 균질액에서 TC를 결정하였다.
- [0333] 장치:
- [0334] Tecan Genesis RSP 200; Biomek NXP, Beckman Coulter; Sigma 4K15 원심분리; Acquity UPLC, Waters; Sciex API4000 TQ, Applied Biosystems; MS 소프트웨어: Analyst 버전 1.4.1
- [0335] 화학물질
- [0336] 아세트오니트릴, HPLC 등급 Fluka, 34967N호; 메탄올, HPLC 등급, Sigma-Aldrich, 롯데 9003S; 포름산, HPLC 등

급, Riedel-de Haeen, 롯데 51660; 정제수, Millipore Synergy UV

샘플 준비

뇌 1:4(v/v)를 물:2-프로판올:DMSO(50:30:20 v/v/v)에 의해 균질화한 후, 원심분리하고 상청액을 수집함으로써 뇌 균질액을 제조하였다. Hamilton 로봇을 사용하여 보정 표준품 및 QC 샘플을 준비하였다. Biomek 로봇을 사용하여 아세토니트릴 중의 150 μ l의 ISTD(1 ng/ml의 ISTD)를 25 μ l의 보정 표준품, QC 샘플 및 시험 샘플(혈장 및 뇌 균질액)에 첨가하였다. 원심분리(6200 g, 4°C, 20분) 후, 각각의 샘플로부터의 100 μ l의 상청액을 새로운 플레이트로 옮기고 Biomek 로봇을 사용하여 100 μ l의 물과 0.1%의 포름산과 혼합하였다(방법 파일 인비보(InVivo) 전달). 신속한 원심분리(6200 g, 4°C, 5분) 후, 샘플을 오토샘플러에 위치시켰다.

UPLC-MS/MS 분석

MS/MS 검출을 양이온 전기분무 이온화 모드에서 Applied Biosystems Sciex API 4000 기기에 의해 수행하였다. TC 및 ISTD를 전하 비율에 대한 모 > 딸 질량(m/z)에서 검출하였다. 질소를 분무기 및 충돌 가스에 사용하였다. 피크 면적은 (회석에 대해 보정된) 1.00~1000 ng/ml의 혈장 및 5.00~5000 ng/g의 뇌의 범위에서 분석물질의 혈장 및 뇌 농도와 직선으로 상관된다. 혈장/뇌 샘플 약물 농도가 1000 ng/ml 또는 5000 ng/g보다 높은 경우, 샘플을 분석 전에 블랭크 혈장/블랭크 뇌 균질액에서 적절히 희석하였다.

크로마토그래피 시스템

분석 칼럼:

Waters Acquity UPLC HSS C18 SB(pH 2~8) 1.8 μ m, 2.1 x 30 mm.

이동상 A: 0.1% 수성 포름산 또는 0.1% 수성 수산화암모늄.

이동상 B: 아세토니트릴과 0.1% 수성 포름산 또는 0.1% 수성 수산화암모늄.

약한 세척: 메탄올

강한 세척: 아세토니트릴/이소프로판올/포름산(50/50/2 v/v/v)

흐름: 0.6 ml/분

실행 시간: 3분.

폐기하기 위해: 0~0.5분

온도: 40°C

구배:

시간(분)	A(%)	B(%)
0	98	2
0.01	98	2
1.5	5	95
2	5	95
2.2	98	2
3	98	2

화합물 11 및 15를 10 mg/kg p.o.의 용량으로 투여하고, 뇌 및 혈장 샘플을 투약 후 3시간에 수집하고, 하기 노출을 상기 기재된 바대로 측정하였다.

[0355] [표 3]

화합물 11에 대한 결과

	용량 (mg/kg)	노출 (ng/g)	뇌/혈장 비율	Aβ 40 감소(%)
뇌 랫트	10	1758	1.8	43
혈장 랫트		1118		31
뇌 랫트	30	4210	1.3	50
혈장 랫트		3290		37

[0356]

[0357] [표 4]

화합물 15에 대한 결과

	용량 (mg/kg)	노출 (ng/g)	뇌/혈장 비율	Aβ 40 감소(%)
뇌 랫트	10			33
혈장 랫트				34
뇌 랫트	30			43
혈장 랫트				34

[0358]

[0359] 표 3 및 표 4에 기재된 바대로, 본 발명의 화합물은 뇌 혈관 장벽에 침투할 수 있고 CNS에서 효능을 나타낸다.

[0360] MDCK-MDR1 검증

[0361] 시험 화합물의 투과성을 96트랜스웰 플레이트에서 포화상태(4~6일)로 배양된 MDCK-MDR1 세포에서 평가하였다. 시험 화합물을 0.5 μM의 농도로 수송 완충제(HBSS + 1% BSA)에 의해 희석하고, 셀 단일층의 정점 또는 측저 측에 적용하였다. A에서 B 방향 또는 B에서 A 방향으로의 시험 화합물의 투과를 95%의 상대 습도로 37℃ 및 5% CO₂에서 60분 항온처리 시간에 걸쳐 3회 반복으로 결정하였다. 시험 화합물을 트랜스웰 플레이트의 리시버 및 도너 웰 둘 다에서의 분석물질/IS의 피크 면적 비율에 기초하여 LC-MS/MS 분석에 의해 정량화하였다.

[0362] 겔보기 투과 계수 $P_{\text{겔보기}}$ (cm/초)를 하기 식을 이용하여 계산하였다:

[0363]
$$P_{\text{겔보기}} = (dCr/dt) \times V_r / (A \times C_0)$$

[0364] 식 중, dCr/dt는 시간의 함수로서 리시버 챔버에서의 화합물의 누적 농도(μM/s)이고; V_r 은 리시버 챔버에서의 용액 용적(정점 측에서 0.05 ml; 측저 측에서 0.25 ml)이고; A는 수송에 대한 표면적, 즉 단층의 면적에 대해 0.0804 cm²이고; C_0 는 도너 챔버에서의 초기 농도(μM)이다.

[0365] 화합물은 유출물 비율($P_{\text{겔보기}} \text{ BA} / P_{\text{겔보기}} \text{ AB}$)이 2 이상일 때 P_{gp} 기질로서 분류된다.

[0366] [표 5]

선택된 화합물의 BACE1 활성

화합물	MDCK- MDR1 유출물 비율
1	1.75
2	2.6
3	2.84
4	13.81
5	7.31
6	2.07
7	4.59
8	23.42
9	1.76
10	3.57
11	0.77
12	1.11
13	1.11
14	1.81
15	1.09
16	1.1
17	2.21
19	1.59

[0367]

[0368] 표 5에 기재된 바대로, 대부분의 본 발명의 예시된 화합물은 2 미만의 MDCK- MDR1 유출물 비율을 가지고, 따라서 혈액 뇌 장벽을 횡단할 수 있을 것이다(E Kerns, L Di, Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods (2008) Elsevier).