

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0061069 (43) 공개일자 2012년06월12일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 239/22</i> (2006.01) <i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/513</i> (2006.01) <i>A61P 3/10</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-7029282 (22) 출원일자(국제) 2010년05월05일 심사청구일자 2011년12월07일 (85) 번역문제출일자 2011년12월07일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/056055 (87) 국제공개번호 WO 2010/128058 국제공개일자 2010년11월11일 (30) 우선권주장 09159740.1 2009년05월08일 유럽특허청(EPO)(EP)		(71) 출원인 에프. 호프만-라 로슈 아게 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 (72) 발명자 배너 데이비드 스위스 체하-4054 바젤 노이바드스트라쎄 129 힐페르트 한스 스위스 체하-4142 뮌헨스타인 구스타프 바이-스트라쎄 34 (뒷면에 계속) (74) 대리인 제일특허법인

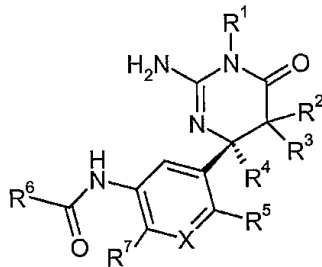
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 BACE2 억제제로서 사용되는 다이하이드로피리미디논

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 다이하이드로피리미디논 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서, X 및 R¹ 내지 R⁷는 본 명세서 및 특허청구범위에 정의된 바와 같다. 이러한 화합물은 BACE2 억제제이고, 당뇨병과 같은 질병의 치료 또는 예방용 약제로 사용될 수 있다.

(72) 발명자

훙 톨란트

독일 79424 아우겐 율리우스-키비거-스트라쎄 12

마우저 하랄트

스위스 체하-4125 리헨 인츠링거스트라쎄 1

마이베크 알렉산더 브이

중국 상하이 200127 푸둥 뉴 디스트릭트 동 시우
로드 99 블록 6 유닛 101

리클린 파비안네

프랑스 에프-68490 홈부르그 임파쎄 데 세리지에
6

로저스-에반스 마크

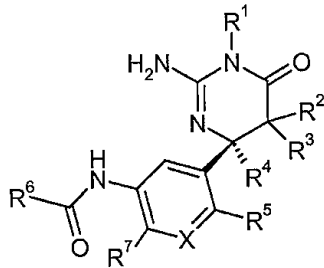
스위스 체하-4103 보트민겐 로젠베크 6

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 CH 또는 N이고;

R¹는 수소, C₁₋₇-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₇-알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는 수소 또는 C₁₋₇-알킬이고; R³는 수소, C₁₋₇-알킬, 하이드록시 및 벤질옥시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R² 및 R³은 이들이 부착된 C 원자와 함께 C₃₋₇-사이클로알킬 고리를 형성하고;

R⁴는 C₁₋₇-알킬 또는 C₃₋₇-사이클로알킬이고; R⁵는 수소, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 시아노 및 C₁₋₇-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R⁴ 및 R⁵는 함께, n이 2 또는 3인 -(CH₂)_n-이고, 따라서 고리를 형성하고;

R⁶는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이때 상기 아릴 또는 헤테로아릴은, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 할로젠-C₁₋₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 옥소, C₃₋₇-사이클로알킬, 이미다졸릴, 페닐설폰 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고, 상기 페닐은 할로젠으로 치환되거나 또는 비치환되고;

R⁷는 수소 또는 할로젠이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

X가 CH인, 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

X가 N인, 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 C₁₋₇-알킬인, 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
R¹이 메틸인, 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,
R² 및 R³가 수소인, 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,
R² 및 R³가 메틸인, 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁴가 메틸 또는 에틸인, 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁵가 수소 또는 할로젠인, 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁵가 플루오로인, 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁶가 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 할로젠-C₁₋₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 옥소, C₃₋₇-사이클로알킬, 이미다졸릴, 페닐설파닐 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고, 상기 페닐이 할로젠으로 치환되거나 또는 비치환되는, 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁶가, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 6-옥소-1,6-다이하이드로피리다지닐, 5-옥소-4,5-다이하이드로피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리딜, 벤조[b]티에닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 티에노[3,2-b]피리딜, 티에노[2,3-c]피리딜, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 할로젠-C₁₋₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 옥소, C₃₋₇-사이클로알킬, 이미다졸릴, 페닐설파닐 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고, 상기 페닐은 할로젠으로 치환되거나 또는 비치환되는, 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 가, 티에닐, 옥사졸릴, 피리딜, 피리미디닐 및 피라지닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 할로젠- C_{1-7} -알콕시, 시아노, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 옥소, C_{3-7} -사이클로알킬, 이미다졸릴, 페닐설파닐 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고, 상기 페닐은 할로젠으로 치환되거나 또는 비치환되는, 화합물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 가 페닐이고, 상기 페닐은, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 할로젠- C_{1-7} -알콕시, 시아노, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 옥소 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되는, 화합물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7 가 수소인, 화합물.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

X는 CH 또는 N이고;

R^1 는 수소, C_{1-7} -알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 수소 또는 C_{1-7} -알킬이고; R^3 는 수소 또는 C_{1-7} -알킬이거나; 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 C 원자와 함께 C_{3-7} -사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^4 는 C_{1-7} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬이고;

R^5 는 수소, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 시아노 및 C_{1-7} -알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이때 상기 아릴 또는 헤테로아릴은, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 할로젠- C_{1-7} -알콕시, 시아노, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 옥소 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고;

R^7 는 수소인, 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

(5-메틸-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

2,5-다이메틸-티오펜-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

2,5-다이메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-

일)-페닐]-아마이드,

2,4-다이메틸-옥사졸-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-메틸-이속사졸-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

2,5-다이메틸-2H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-시아노-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-하이드록시메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-4-메틸-벤즈아마이드,

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-4-클로로-벤즈아마이드,

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-6-클로로-니코틴아마이드,

5-클로로-피리미딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리다진-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-메틸-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

6-옥소-1,6-다이하이드로-피리다진-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

6-메틸-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-

페닐]-아마이드,

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-이소니코틴아마이드,

5-플루오로-피리딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

4-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

4-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

6-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

6-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-니코틴아마이드,

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-벤즈아마이드; 포름산과의 염,

2-메틸-피리미딘-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-옥소-4,5-다이하이드로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-페닐-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

6-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리미딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오

로-페닐]-아마이드,

5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-에틸-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-벤질-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [5-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-피리딘-3-일]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

3,6-다이클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-프로폭시-피리딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

이소퀴놀린-1-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

이소퀴놀린-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

퀴놀린-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

티에노[3,2-b]피리딘-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

티에노[2,3-c]피리딘-7-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-페닐설파닐-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3,5-다이클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

2-트라이플루오로메틸-티아졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

2-메틸-티아졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

벤조[b]티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페

닐]-아마이드,

1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

2-페닐-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

6-클로로-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-에톡시-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-(3-트라이플루오로메틸-피라졸-1-일)-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

2-사이클로프로필-5-메틸-2H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-2-(1H-이미다졸-2-일)-벤즈아마이드,

이속사졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-메틸-이속사졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-에틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

4-메틸-1H-이미다졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-

일)-페닐]-아마이드,

2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((4S,5R)-2-아미노-1,4,5-트라이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((4S,5R)-2-아미노-5-에틸-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

티에노[2,3-c]피리딘-7-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

3-(2-클로로-페닐)-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-메틸-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-다이플루오로메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

3-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-클로로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

3-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-페닐-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드

로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

1-메틸-1H-이미다졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

1-메틸-1H-이미다졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-시아노-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-메틸-이속사졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

옥사졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

6-클로로-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

1-다이플루오로메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-5-벤질옥시-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-5-하이드록시-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [5-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-2-플루오로-페닐]-아마이드,

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-클로로-페닐]-아마이드,

N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-5-클로로피리딘-2-카복사마이드,

N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]피리딘-2-카복사마이드,

N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복사마이드, 및

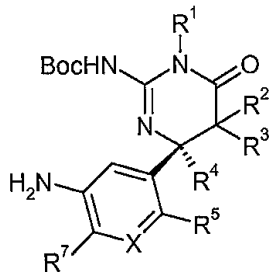
N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복사마이드

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

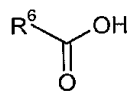
a) 염기성 조건 하에 커플링제의 존재하에 하기 화학식 II의 아민과 하기 화학식 III의 카복시산을 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물을 수득하고, b) 무기산의 도움으로 화학식 IV의 화합물을 탈보호하여 하기 화학식 I의 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 제 1 항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

[화학식 II]



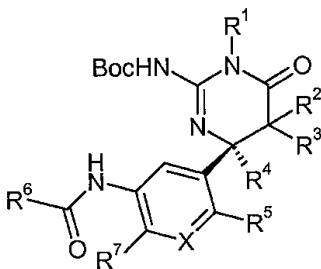
[상기 식에서, X, R¹ 내지 R⁵ 및 R⁷는 제 1 항에 정의된 바와 같고, Boc은 보호기인 3급-부틸옥시카보닐이다.]

[화학식 III]

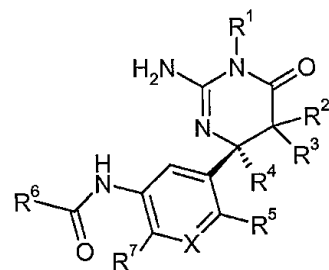


[상기 식에서, R⁶는 제 1항에 정의된 바와 같다.]

[화학식 IV]



[화학식 I]



[상기 식에서, X 및 R¹ 내지 R⁷는 제 1 항에 정의된 바와 같다.].

청구항 19

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 20

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

약제로서 사용되는, 화합물.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

BACE2 활성의 억제와 연관된 질병의 치료 또는 예방을 위한 약제로서 사용되는, 화합물.

청구항 22

제 18 항에 있어서,

당뇨병, 특히 제 2형 당뇨병의 치료 또는 예방을 위한 약제로서 사용되는, 화합물.

청구항 23

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물을 치료 활성량으로 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는, BACE 2 활성의 억제와 연관된 질병의 치료 방법.

청구항 24

BACE 2 활성의 억제와 연관된 질병의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

당뇨병, 특히 제 2형 당뇨병의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한, 용도.

청구항 26

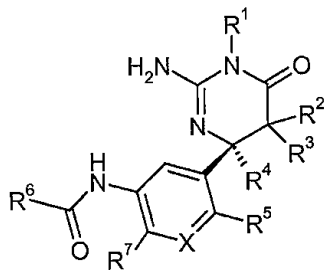
본원에 기술된 발명.

명세서

기술분야

본 발명은 화학식I의 다이하이드로피리미디논 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 CH 또는 N이고;

R¹는 수소, C₁₋₇-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₇-알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는 수소 또는 C₁₋₇-알킬이고; R³는 수소, C₁₋₇-알킬, 하이드록시 및 벤질옥시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R² 및 R³는 이들이 부착된 C 원자와 함께 C₃₋₇-사이클로알킬 고리를 형성하고;

- [0009] R^4 는 C_{1-7} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬이고; R^5 는 수소, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 시아노 및 C_{1-7} -알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는
- [0010] R^4 및 R^5 는 함께, n 이 2 또는 3인 $-(CH_2)_n-$ 이고, 따라서 고리를 형성하고;
- [0011] R^6 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이때 상기 아릴 또는 헤테로아릴은, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 할로젠- C_{1-7} -알콕시, 시아노, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 옥소, C_{3-7} -사이클로알킬, 이미다졸릴, 페닐설파닐 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고, 상기 페닐은 할로젠으로 치환되거나 또는 비치환되고;
- [0012] R^7 는 수소 또는 할로젠이다.
- [0013] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조, 이를 함유한 약학 조성물 및 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 BACE 2의 억제제이고, 그러므로 2형 당뇨병 및 다른 대사 장애의 치료에 유용할 수 있다.

배경 기술

- [0014] 2형 당뇨병(T2D)은 인슐린 내성 및 불량한 혈액-글루코스 조절 및 과혈당을 초래하는 췌장 베타 세포로부터의 부적합한 인슐린 분비로 인하여 유발된다(문헌[M Prentki & CJ Nolan, "Islet beta-cell failure in type 2 diabetes." J. Clin. Investig. 2006, 116(7), 1802-1812]). T2D 환자는 미세혈관, 대혈관 질병, 및 당뇨병성 신장증(diabetic nephropathy), 망막증(retinopathy) 및 심혈관계 질병을 포함한 다양한 관련 합병증의 증가된 위험을 가진다. 2000년에는 약 171 백만의 사람들이 이러한 증상을 보였고, 이 수치는 2030년에 두 배로 증가하여 이것이 주요한 건강관리 문제가 될 것이라고 예상된다(문헌[S Wild, G Roglic, A Green, R.Sicree & H King, "Global prevalence of diabetes", Diabetes Care 2004, 27(5), 1047-1053]). T2D의 만연성의 증가는 좌식 생활양식 및 세계 인구의 고-에너지 음식 섭취의 증가와 연관된다(문헌[P Zimmet, KGMM Alberti & J Shaw, "Global and societal implications of the diabetes epidemic Nature 2001, 414, 782-787]).
- [0015] 베타-세포 장애, 및 결과적인 인슐린 분비의 상당한 감소 및 과혈당은 T2D의 시작점이 된다(문헌[M Prentki & CJ Nolan, "Islet beta-cell failure in type 2 diabetes." J. Clin. Investig. 2006, 116(7), 1802-1812]). 가장 최근의 치료법은 뚜렷한 T2D 특징을 보이는 베타-세포 매스(mass)의 손실을 막지 못한다. 그러나, GLP-1 유사체, 가스트린(gastrin) 및 다른 제제에서의 최근의 발전은 베타-세포의 보존 및 확산이 달성가능하고, 개선된 글루코스 내성 및 분명한 T2D의 진행을 더욱 늦추는 것을 보여준다(문헌[LL Baggio & DJ Drucker, "Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes", Annu. Rev. Med. 2006, 57, 265-281]).
- [0016] Tmem27은 베타-세포 증식(문헌[P Akpinar, S Kuwajima, J Krutzfeldt, M Stoffel, "Tmem27: A cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic β cell proliferation", Cell Metab. 2005, 2, 385-397]) 및 인슐린 분비(문헌[K Fukui, Q Yang, Y Cao, N Takahashi et al., "The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation", Cell Metab. 2005, 2, 373-384])를 촉진하는 단백질로 알려져 있다. Tmem27은 베타-세포의 표면으로부터 구조적으로 분리되어, 전체-길이 세포의 Tmem27의 분해로부터 생성된 42 kDa의 막 당단백질이다. 유전자도입 마우스에서 Tmem27의 과발현은 베타-세포 매스를 증가시키고, DIO 당뇨병 모델에서 글루코스 내성을 개선한다(문헌[K Fukui, Q Yang, Y Cao, N Takahashi et al., "The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation", Cell Metab. 2005, 2, 373-384], [P Akpinar, S Kuwajima, J Krutzfeldt, M Stoffel, "Tmem27: A cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic β cell proliferation", Cell Metab. 2005, 2, 385-397]). 게다가, 설치류 베타-세포 확산 어레이(예컨대, INS1e 세포 사용)에서 Tmem27의 siRNA 녹아웃은 증식 속도를 감소시키며, 이는 베타-세포 매스의 조절에서의 Tmem27의 역할을 나타낸다.
- [0017] 시험관 내에서, BACE2는 Tmem27의 서열에 기초한 펩타이드를 분리(cleave)한다. 밀접하게 연관된 프로타아제 BACE1은 이러한 펩타이드를 분리하지 않고, 단지 BACE1의 선택적 억제제는 베타-세포의 증식을 증진하지 않는다. BACE1(베타-부위 APP-분리 효소에 대한 BACE, 또한 베타세크리타아제(beta-secretase)로 공지됨)는

알츠하이머 병의 발병 및 말초 신경 세포에 미엘린 수초의 형성의 원인이다.

- [0018] 비슷한 상동체 BACE2는 막결합 아스파틸 프로타아제이고, 설치류 췌장 베타-세포에서 Tmem27과 군을 형성한다 (문헌[G Finzi, F Franzi, C Placidi, F Acquati et al., "BACE2 is stored in secretory granules of mouse and rat pancreatic beta cells", Ultrastruct Pathol. 2008, 32(6), 246-251]). 또한, 이것은 APP(문헌[I Hussain, D Powell, D Howlett, G Chapman et al., "ASP1(BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the β -secretase site" Mol Cell Neurosci. 2000, 16, 609-619])와 IL-1R2(문헌[P Kuhn, E Marjaux, A Imhof, B De Strooper et al., "Regulated intramembrane proteolysis of the interleukin-1 receptor II by alpha-, beta-, and gamma-secretase" J. Biol. Chem. 2007, 282(16), 11982-11995])의 분해가 가능하다고 공지된다.

발명의 내용

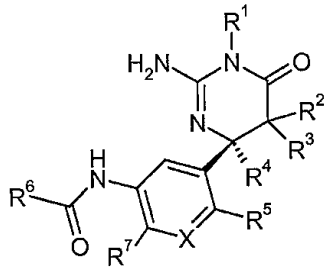
- [0019] 따라서, 예비-당뇨병 및 당뇨병 환자에서 베타-세포 맴스의 보존 및 회복과 인슐린 분비를 촉진하는 잠재성을 가진, T2D의 치료법으로서 BACE2의 억제제 제안된다. 따라서, 본 발명의 목적은 선택적 BACE2 억제제를 제공하는 것이다. 이러한 화합물은 특히 BACE2의 억제와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방에 치료적 활성 물질로서 유용하다.
- [0020] 본 발명의 화합물은, BACE2의 강력한 억제제이며 공지된 BACE1 억제제보다 뇌에 잘 통과되지 않는 점(BACE1는 뇌에 위치되고, BACE2는 췌장에 위치됨)을 고려하면 당 분야에 공지된 화합물을 초월한다. 이는 이미 당 분야에 공지된 화합물과 비교하여 증진된 치료적 잠재성을 가질 것으로 기대되고, 당뇨병, 바람직하게는 2형 당뇨병, 대사 증후군, 고혈압 및 다양한 대사 장애의 치료와 예방에 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 달리 기재되지 않는 한, 하기 정의는 본 발명을 기재하기 위해 사용된 다양한 용어의 의미 및 범위를 설명하고 정의하기 위해 개시된다.
- [0022] 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미하고, 불소, 염소 및 브롬이 바람직하고, 불소 및 염소가 더욱 바람직하다.
- [0023] 용어 "저급 알킬" 또는 " C_{1-7} -알킬"은 단독 또는 조합해서, 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 6개 및 특히 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알킬기를 의미한다. C_{1-7} 알킬기의 직쇄형 및 분지형의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 이성체성 펜틸, 이성체성 헥실 및 이성체성 헵틸이고, 바람직하게는 메틸 및 에틸이고, 더욱 바람직하게는 메틸이다.
- [0024] 용어 "저급 알콕시" 또는 " C_{1-7} -알콕시"는 $R'-O$ -기를 의미하고, 이때, R' 는 저급 알킬이고, 용어 "저급 알킬"은 이전에 정해진 중요성을 갖는다. 저급 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, n -프로폭시, 이소프로폭시, n -부톡시, 이소부톡시, 2급-부톡시 및 3급-부톡시이고, 바람직하게는 메톡시 및 에톡시이다.
- [0025] 용어 "벤질옥시"는 $R-O$ -기를 의미하고, 이때, R 는 벤질기이다.
- [0026] 용어 "사이클로알킬" 또는 " C_{3-7} -사이클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소 원자를 함유한 포화 탄소환기를 의미하며, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이 있다. 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸이 특히 바람직하다.
- [0027] 용어 "저급 할로젠알킬" 또는 "할로젠- C_{1-7} -알킬"은 저급 알킬기의 수소 원자들 중 1개 이상이 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오로 또는 클로로, 가장 바람직하게는 플루오로로 치환된, 상기에 정의된 바와 같은 저급 알킬기를 의미한다. 바람직한 저급 할로젠알킬기는 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로에틸, 2,2-다이플루오로에틸, 플루오로메틸 및 클로로메틸이고, 트라이플루오로메틸 또는 다이플루오로메틸이 특히 바람직하다.
- [0028] 용어 "저급 할로젠알콕시" 또는 "할로젠- C_{1-7} -알콕시"는 상기에 정의된 저급 알콕시기를 의미하며, 이때 저급 알콕시기의 수소 원자의 1개 이상은 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오로 또는 클로로, 가장 바람직하게는 플루오로로 치환된다. 바람직한 할로젠화된 저급 알콕시기는 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 플루오로메톡시 및 클로로메톡시이고, 트라이플루오로메톡시가 특히 바람직하다.

- [0029] 용어 "저급 하이드록시알킬" 또는 "하이드록시-C₁₋₇-알킬"은 저급 알킬기의 수소 원자들 중 1개 이상이 하이드록시기로 치환된, 상기에 정의된 저급 알킬기를 의미한다. 바람직한 저급 하이드록시알킬기는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸이다.
- [0030] 용어 "옥소"는 고리 원자와 결합된 "=O"기를 의미한다 .
- [0031] 용어 "아릴"은 6 내지 14개, 바람직하게는 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 방향족 일환형 또는 다환형 고리계를 의미한다. 바람직한 아릴기는 페닐 및 나프틸이고, 페닐이 가장 바람직하다.
- [0032] 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및/또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는 방향족 또는 부분적으로 불포화된 5- 또는 6개의 고리를 의미하고, 이는 또한 질소, 산소 및/또는 황으로부터 선택된 1개 또는 3개의 원자를 추가로 포함할 수 있으며, 예컨대 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 6-옥소-1,6-다이하이드로피리다지닐, 5-옥소-4,5-다이하이드로피라지닐, 피롤릴, 퓨릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아아졸릴 및 티아졸릴이 있다. 용어 "헤테로아릴"은 2개의 5- 또는 6개의 고리를 포함하는 이환형 방향족 또는 부분적 불포화기를 또한 의미하며, 이때 1개 고리 또는 2개 고리 모두는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 원자를 함유할 수 있으며, 예컨대 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 시놀리닐, 피라졸로[1,5-a]피리딜, 이미다조[1,2-a]피리딜, 피로로[2,3-b]피리디닐, 티에노[3,2-b]피리딜, 티에노[2,3-c]피리딜, 퀴놀살리닐, 벤조[b]티에닐, 벤조티아졸릴, 벤조트리아아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴 및 3,4-다이하이드로-1H-이소퀴놀리닐이 있다. 바람직한 헤테로아릴기는 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 6-옥소-1,6-다이하이드로피리다지닐, 5-옥소-4,5-다이하이드로피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리딜, 벤조[b]티에닐, 피로로[2,3-b]피리디닐, 티에노[3,2-b]피리딜, 티에노[2,3-c]피리딜, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐이 있고, 티에닐, 옥사졸릴, 피리딜, 피리미디닐 및 피라지닐이 더욱 바람직하고, 피리딜이 가장 바람직하다.
- [0033] 용어 "페닐설파닐"은 R¹이 페닐인 R²-S-를 의미한다.
- [0034] 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 유리 염기 또는 유리산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유한 염을 의미하며, 이는 생물학적으로 또는 달리 바람직한 것이다. 바람직하게는, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 생리학적으로 상용성인 무기산, 예컨대 염산, 황산, 아황산 또는 인산; 또는 유기산, 예컨대 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 젖산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 타타르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 숙신산 또는 살리실산과의 산 부가 염이다. 또한, 약학적으로 허용가능한 염은 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기의 첨가로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염 등을 포함하나 이로 제한되지 않는다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급, 및 3급 아민, 자연적으로 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민 및 환형(cyclic) 아민 및 염기성(basic) 이온 교환수지, 예컨대 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 라이신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리민 수지 등의 염을 포함하나 이로 제한되지 않는다. 또한, 화학식 I의 화합물은 쯔비터 이온의 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 특히 바람직한 약학적으로 허용가능한 염은 산 부가 염, 예컨대 염산 염, 포메이트 염 또는 트라이플루오로아세테이트 염이다.
- [0035] 또한, 화학식 I의 화합물은 용매화, 예컨대 수화될 수 있다. 용매화는 제조 과정의 단계에서 효과가 나타나거나 또는, 예컨대 화학식 I의 초기 무수 화합물(수화)의 흡습성의 결과로서 일어날 수 있다. 또한, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 생리학적으로 허용가능한 용매화물을 포함한다.
- [0036] "이성질체"는 동일한 분자 화학식을 가지거나, 천연적으로, 이들의 원자의 결합의 순서 또는 공간에서 이들의 원자 배열이 상이한 화합물이다. 공간에서 이들의 원자 배열이 상이한 이성질체를 "입체 이성질체"로 명명된다. 서로가 거울상이 아닌 입체 이성질체를 "부분 입체 이성질체"로 명명되고, 비대칭 거울상인 입체 이성질체를 "거울상 이성질체"로 명명되고, 또는 때때로 광학 이성질체이다. 4개의 비동일 치환기와 결합된 탄소 원자는 "카이랄 중심"이라 명명된다.
- [0037] 상세하게, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0038] [화학식 I]



[0039]

[0040] 상기 식에서,

[0041] X는 CH 또는 N이고;

[0042] R¹는 수소, C₁₋₇-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₇-알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0043] R²는 수소 또는 C₁₋₇-알킬이고; R³는 수소, C₁₋₇-알킬, 하이드록시 및 벤질옥시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0044] R² 및 R³은 이들이 부착된 C 원자와 함께 C₃₋₇-사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0045] R⁴는 C₁₋₇-알킬 또는 C₃₋₇-사이클로알킬이고; R⁵는 수소, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 시아노 및 C₁₋₇-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

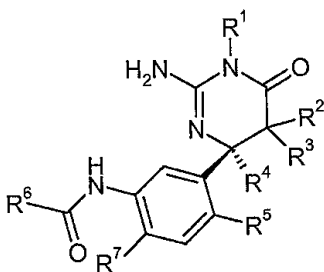
[0046] R⁴ 및 R⁵는 함께, n이 2 또는 3인 -(CH₂)_n-이고, 따라서 고리를 형성하고;

[0047] R⁶는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이때 상기 아릴 또는 헤테로아릴은, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 할로젠-C₁₋₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 옥소, C₃₋₇-사이클로알킬, 이미다졸릴, 페닐설퍼 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고, 상기 페닐은 할로젠으로 치환되거나 또는 비치환되고;

[0048] R⁷는 수소 또는 할로젠이다.

[0049] 본 발명에 따른 화학식 I의 바람직한 화합물은 X가 CH인 화합물이다. 화학식 I-A의 화합물은 다음과 같다:

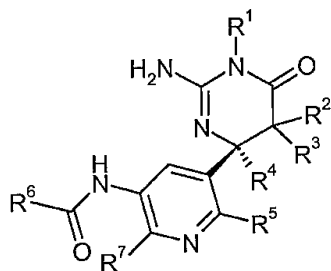
[0050] [화학식 I-A]



[0051]

[0052] 또한, 화학식 I의 화합물은 X가 N이면 바람직하다. 화학식 I-B의 화합물은 다음과 같다:

[0053] [화학식 I-B]



[0054]

[0055] R¹이 C₁-₇-알킬일 때 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하고, R¹이 메틸일 때 화학식 I의 화합물이 가장 바람직하다.

[0056] 또한, R¹이 수소일 때 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

[0057] R¹이 벤질일 때 화학식 I의 화합물이 추가로 바람직하다.

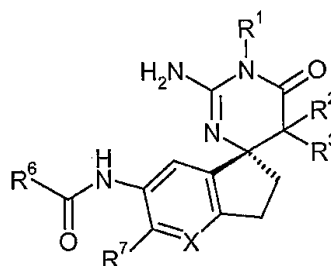
[0058] 또한, 본 발명에 따른 화학식 I의 바람직한 화합물은 R² 및 R³이 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-₇-알킬로부터 선택된 화합물이다. R² 및 R³가 수소인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다. 또한, R² 및 R³이 메틸인 화학식 I의 화합물이 바람직하다. R²가 수소이고 R³가 메틸, 에틸, 하이드록시 또는 벤질옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 추가로 바람직하다.

[0059] 바람직하게는, R⁴은 C₁-₇-알킬 또는 C₃-₇-사이클로알킬을 의미한다. R⁴가 C₁-₇-알킬인 본 발명의 화학식 I의 화합물이 바람직하고, R⁴가 메틸 또는 에틸인 경우가 더욱 바람직하다.

[0060] 또한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 R⁵가 수소 또는 할로젠일 때 바람직하다. 더욱 바람직하게는, R⁵가 수소 또는 플루오로이다. R⁵가 플루오로인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다. 또한 R⁵이 수소인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

[0061] 또한, R⁴ 및 R⁵는 함께, n이 2 또는 3인 -(CH₂)ₙ-이고, 따라서 고리를 형성하는 화학식 I의 화합물이 바람직하다. n이 2일 때, 화학식 I-C를 갖는 화합물이 바람직하다:

[0062] [화학식 I-C]



[0063]

[0064] 또한, R⁶가 헤테로아릴인 본 발명의 화학식 I의 화합물이 바람직하고, 이때 상기 헤테로아릴은 C₁-₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁-₇-알킬, C₁-₇-알콕시, 할로젠-C₁-₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁-₇-알킬, 옥소, C₃-₇-사이클로알킬, 이미다졸릴, 페닐설파닐 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고, 상기 페닐은 할로젠으로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0065] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 특히 R⁶가, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 6-옥소-1,6-다이하이드로피리다지닐, 5-옥소-4,5-다이하이드로피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 벤조[b]티에닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 티에노[3,2-b]피리디닐, 티에노[2,3-c]피리디닐, 퀴

놀리닐 및 이소퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴이고, 이때 상기 헤테로아릴은 C₁₋₇ 알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 할로젠-C₁₋₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 옥소, C₃₋₇-사이클로알킬, 이미다졸릴, 페닐설파닐 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고, 상기 페닐은 할로젠으로 치환되거나 또는 비치환된 화합물이다.

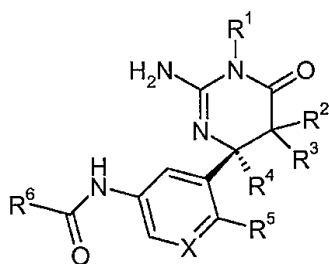
[0066] 바람직하게는, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 R⁶가, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 6-옥소-1,6-다이하이드로피리다지닐, 5-옥소-4,5-다이하이드로피라지닐, 피롤릴, 퓨릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아아졸릴, 티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 시놀리닐, 피라졸로[1,5-a]피리딜, 이미다조[1,2-a]피리딜, 퀴녹살리닐, 벤조티아졸릴, 벤조트리아아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴 및 3,4-다이하이드로-1H-이소퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴이고, 이때 상기 헤테로아릴은 C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 할로젠-C₁₋₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 옥소 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0067] 더욱 바람직하게는, R⁶가, 티에닐, 옥사졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐 및 피라지닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴이고, 이때 상기 헤테로아릴은, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 할로젠-C₁₋₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 옥소, C₃₋₇-사이클로알킬, 이미다졸릴, 페닐설파닐 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고, 상기 페닐은 할로젠으로 치환되거나 또는 비치환된다. 가장 바람직하게는, R⁶가, 피리딜이고, 이때 상기 피리딜은, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 할로젠-C₁₋₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 옥소, C₃₋₇-사이클로알킬, 이미다졸릴, 페닐설파닐 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고, 상기 페닐은 할로젠으로 치환되거나 또는 비치환된다. 더욱 바람직하게는, R⁶가, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 할로젠-C₁₋₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 옥소 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환된 피리딜이고, 피리딜이 할로젠으로 치환되는 것이 가장 바람직하다.

[0068] 또한, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 R⁶가 페닐이고, 이때 상기 페닐은, C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 할로젠-C₁₋₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 옥소, C₃₋₇-사이클로알킬, 이미다졸릴, 페닐설파닐 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되고, 상기 페닐이 할로젠으로 치환 또는 비치환된 화합물이 바람직하다. R⁶가 페닐이고, 상기 페닐은 C₁₋₇-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₇-알킬, C₁₋₇-알콕시, 할로젠-C₁₋₇-알콕시, 시아노, 하이드록시-C₁₋₇-알킬, 옥소 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환되는 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

[0069] 본 발명의 화합물의 특정한 그룹은 하기 화학식 I-D의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0070] [화학식 I-D]



[0071]

[0072] 상기 식에서,

[0073] X는 CH 또는 N이고;

- [0074] R^1 는 수소, C_{1-7} -알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0075] R^2 는 수소 또는 C_{1-7} -알킬이고; R^3 는 수소 또는 C_{1-7} -알킬이거나; 또는
- [0076] R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 C 원자와 함께 C_{3-7} -사이클로알킬 고리를 형성하고;
- [0077] R^4 는 C_{1-7} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬이고; R^5 는 수소, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 시아노 및 C_{1-7} -알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0078] R^6 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이때 상기 아릴 또는 헤테로아릴은, C_{1-7} -알킬, 할로젠, 할로젠- C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, 할로젠- C_{1-7} -알콕시, 시아노, 하이드록시- C_{1-7} -알킬, 옥소 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 치환되거나 또는 비치환된다.
- [0079] 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 예는 하기와 같다:
- [0080] (5-메틸-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0081] 5-클로로-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0082] 2,5-다이메틸-티오펜-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0083] 2,5-다이메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0084] 2,4-다이메틸-옥사졸-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0085] 3-메틸-이속사졸-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0086] 1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0087] 2,5-다이메틸-2H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0088] 이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0089] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0090] 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0091] 5-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0092] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0093] 5-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0094] 5-시아노-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

- [0095] 5-하이드록시메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0096] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-4-메틸-벤즈아마이드,
- [0097] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-4-클로로-벤즈아마이드,
- [0098] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-6-클로로-니코틴아마이드,
- [0099] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산
[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0100] 1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리다진-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0101] 5-메틸-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0102] 6-옥소-1,6-다이하이드로-피리다진-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0103] 6-메틸-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0104] 5-클로로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0105] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-이소니코틴아마이드,
- [0106] 5-플루오로-피리딘-2-카복시산
[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0107] 3-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0108] 4-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0109] 4-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0110] 6-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0111] 6-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0112] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-니코틴아마이드,
- [0113] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-벤즈아마이드; 포름산과의 염,
- [0114] 2-메틸-피리미딘-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0115] 5-옥소-4,5-다이하이드로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0116] 3-페닐-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

- [0117] 2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0118] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0119] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0120] 5-클로로-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0121] 6-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0122] 3-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0123] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0124] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0125] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0126] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0127] 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0128] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-에틸-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0129] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-벤질-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0130] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0131] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [5-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-피리딘-3-일]-아마이드,
- [0132] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0133] 3,6-다이클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0134] 3-프로폭시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0135] 이소퀴놀린-1-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0136] 이소퀴놀린-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0137] 퀴놀린-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

- [0138] 티에노[3,2-b]피리딘-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0139] 티에노[2,3-c]피리딘-7-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0140] 3-페닐설파닐-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0141] 3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0142] 5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0143] 3,5-다이클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0144] 3-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0145] 2-트라이플루오로메틸-티아졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0146] 2-메틸-티아졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0147] 벤조[b]티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0148] 1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0149] 3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0150] 2-페닐-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0151] 6-클로로-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0152] 1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0153] 3-에톡시-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0154] 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0155] 5-(3-트라이플루오로메틸-피라졸-1-일)-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0156] 1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0157] 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0158] 2-사이클로프로필-5-메틸-2H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

- [0159] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-2-(1H-이미다졸-2-일)-벤즈아마이드,
- [0160] 이속사졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0161] 5-메틸-이속사졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0162] 5-에틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0163] 4-메틸-1H-이미다졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0164] 5-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0165] 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0166] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0167] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0168] 1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0169] 2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0170] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((4S,5R)-2-아미노-1,4,5-트라이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0171] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((4S,5R)-2-아미노-5-에틸-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0172] 3-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0173] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0174] 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0175] 티에노[2,3-c]피리딘-7-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0176] 3-(2-클로로-페닐)-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0177] 1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0178] 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0179] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

- [0180] 2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0181] 5-메틸-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0182] 5-다이플루오로-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0183] 3-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0184] 3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0185] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0186] 5-클로로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0187] 3-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0188] 5-페닐-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0189] 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0190] 1-메틸-1H-이미다졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0191] 1-메틸-1H-이미다졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0192] 5-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0193] 5-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0194] 5-시아노-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0195] 5-메틸-이속사졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0196] 옥사졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0197] 3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0198] 6-클로로-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0199] 6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0200] 1-다이플루오로메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,

- [0201] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-5-벤질옥시-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0202] 피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-5-하이드록시-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0203] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-사이클로프로필-메틸-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0204] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [5-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-2-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0205] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-클로로-페닐]-아마이드,
- [0206] N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-5-클로로피리딘-2-카복사마이드,
- [0207] N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-피리딘-2-카복사마이드,
- [0208] N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복사마이드, 및
- [0209] N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복사마이드.
- [0210] 본 발명의 화학식 I의 특허 바람직한 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 하기와 같다:
- [0211] (5-메틸-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0212] 5-클로로-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0213] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0214] 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0215] 5-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0216] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0217] 5-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0218] 5-시아노-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0219] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-4-클로로-벤즈아마이드,
- [0220] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0221] 5-클로로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0222] 5-플루오로-피리딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

- [0223] 3-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0224] 4-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0225] 6-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0226] 3-페닐-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0227] 2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0228] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0229] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0230] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0231] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0232] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0233] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0234] 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0235] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-에틸-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0236] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-벤질-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0237] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0238] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [5-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-피리딘-3-일]-아마이드,
- [0239] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0240] 3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0241] 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0242] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((4S,5R)-2-아미노-1,4,5-트라이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0243] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((4S,5R)-2-아미노-5-에틸-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리

미딘-4-일)-페닐]-아마이드,

- [0244] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0245] 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드,
- [0246] 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0247] 2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0248] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0249] 5-클로로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0250] 3-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드,
- [0251] 3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드, 및
- [0252] 1-다이플루오로메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드.
- [0253] 또한, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 각각 본 발명의 바람직한 화합물을 구성한다.
- [0254] 특히, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 HCl, 포름산 및 트라이플루오로아세트산(CF₃COOH)과의 염, 즉, 상기 클로라이드 염, 포메이트 염 및 트라이플루오로아세테이트 염에 관한 것이다.
- [0255] 이러한 그룹 내에서, 하기의 염이 바람직하고 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 특히 바람직하다:
- [0256] 5-메틸-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0257] 5-클로로-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0258] 2,5-다이메틸-티오펜-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0259] 2,5-다이메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0260] 2,4-다이메틸-옥사졸-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0261] 3-메틸-이속사졸-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0262] 1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0263] 2,5-다이메틸-2H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0264] 이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0265] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-

페닐]-아마이드; HCl과의 염,

- [0266] 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0267] 5-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0268] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0269] 5-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0270] 5-시아노-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0271] 5-하이드록시메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0272] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-4-메틸-벤즈아마이드; 포름산과의 염,
- [0273] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-4-클로로-벤즈아마이드; HCl과의 염,
- [0274] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-6-클로로-니코틴아마이드; HCl과의 염,
- [0275] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0276] 1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리다진-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0277] 5-메틸-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0278] 6-옥소-1,6-다이하이드로-피리다진-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0279] 6-메틸-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0280] 5-클로로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0281] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-이소니코틴아마이드; 포름산과의 염,
- [0282] 5-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0283] 3-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0284] 4-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0285] 6-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,

- [0286] 6-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0287] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-벤즈아마이드; 포름산과의 염,
- [0288] 2-메틸-피리미딘-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0289] 5-옥소-4,5-다이하이드로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0290] 3-페닐-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0291] 2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0292] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0293] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0294] 5-클로로-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0295] 6-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0296] 3-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0297] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0298] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0299] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0300] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0301] 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0302] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-에틸-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염,
- [0303] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-벤질-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,
- [0304] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염,

- [0305] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [5-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-피리딘-3-일]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0306] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0307] 3,6-다이클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0308] 3-프로폭시-피리딘-2-카복시산
[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0309] 이소퀴놀린-1-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0310] 이소퀴놀린-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0311] 퀴놀린-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0312] 티에노[3,2-b]피리딘-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0313] 티에노[2,3-c]피리딘-7-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0314] 3-페닐설파닐-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0315] 3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0316] 5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0317] 3,5-다이클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0318] 3-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0319] 2-트라이플루오로메틸-티아졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0320] 2-메틸-티아졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0321] 벤조[b]티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0322] 1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0323] 3-클로로5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,

드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,

- [0324] 2-페닐-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0325] 6-클로로-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0326] 1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0327] 3-에톡시-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0328] 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0329] 5-(3-트라이플루오로메틸-피라졸-1-일)-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0330] 1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0331] 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0332] 2-사이클로프로필-5-메틸-2H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0333] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-2-(1H-이미다졸-2-일)-벤즈아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0334] 이속사졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0335] 5-메틸-이속사졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0336] 5-에틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0337] 4-메틸-1H-이미다졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0338] 5-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0339] 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0340] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0341] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,
- [0342] 1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-

일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 화합물,

- [0343] 2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0344] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((4S,5R)-2-아미노-1,4,5-트라이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0345] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((4S,5R)-2-아미노-5-에틸-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0346] 3-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0347] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0348] 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0349] 티에노[2,3-c]피리딘-7-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0350] 3-(2-클로로-페닐)-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0351] 1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0352] 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0353] 피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0354] 2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0355] 5-메틸-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0356] 5-다이하플루오로메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0357] 3-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0358] 3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0359] 5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0360] 5-클로로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0361] 3-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,

- [0362] 5-페닐-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0363] 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0364] 1-메틸-1H-이미다졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0365] 1-메틸-1H-이미다졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0366] 5-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0367] 5-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0368] 5-시아노-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0369] 5-메틸-이속사졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0370] 옥사졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0371] 3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0372] 6-클로로-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0373] 6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0374] 1-다이플루오로메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0375] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-5-벤질옥시-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0376] 피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-5-하이드록시-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 포름산과의 염,
- [0377] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0378] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [5-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-2-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0379] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-클로로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0380] N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-5-클로로피리딘-2-카복사마이드; CF_3COOH 과의 염,
- [0381] N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]피리딘-

2-카복사마이드; CF_3COOH 과의 염,

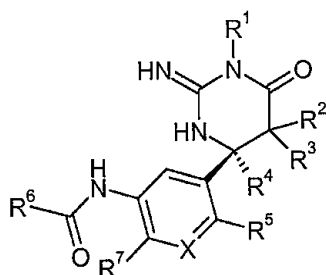
[0382] N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-5(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복사마이드; CF_3COOH 과의 염, 및

[0383] N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복사마이드; CF_3COOH 과의 염.

[0384] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다임에틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 특히 바람직하다.

[0385] 당 분야의 숙련가는 화학식 I의 화합물이 호변이성체성 형태, 예컨대, 하기 화학식 I-E의 호변이성체성 형태로 존재할 수 있음을 인정할 것이다.

[0386] [화학식 I-E]



[0387]

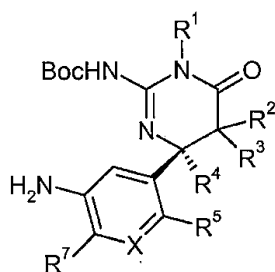
[0388] 모든 호변이성체성 형태가 본 발명에 포함된다.

[0389] 화학식 I의 화합물은 1개의 비대칭 탄소 원자를 포함하고, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체 및 거울상 이성질체의 혼합물, 예컨대 라세메이트의 형태로 존재할 수 있다. 광학적 활성 형태는, 예컨대 라세메이트의 분해, 비대칭 합성 또는 비대칭 크로마토그래피(카이랄 흡착제 또는 용리제를 갖는 크로마토그래피)로 수득될 수 있다. 본 발명은 이러한 형태의 모든 것을 포함한다.

[0390] 본 발명의 화학식 I의 화합물이 작용기에서 유도되어 생체 내에서 모 화합물로 전환할 수 있는 유도체를 제공할 수 있음이 인식될 것이다. 또한, 생체 내에서 화학식 I의 모 화합물을 생성할 수 있는 생리학적으로 허용 가능하고 대사 민감성(metabolically labile) 유도체는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0391] 본 발명의 추가적 양태는, a) 염기성 조건 하에 커플링제의 존재하에 하기 화학식 II의 아민과 하기 화학식 III의 카복시산을 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물을 수득하고, b) 무기산의 도움으로 화학식 IV의 화합물을 탈보호하여 하기 화학식 I의 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법이다.

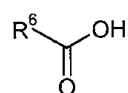
[0392] [화학식 II]



[0393]

[0394] [상기 식에서, X, R¹ 내지 R⁵ 및 R⁷는 상기에 정의된 바와 같고, Boc는 보호기인, 3급-부틸옥시카보닐이다.]

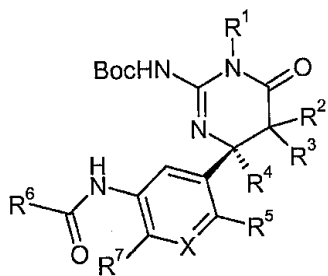
[0395] [화학식 III]



[0396]

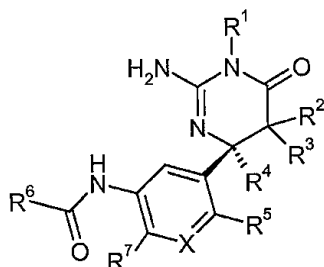
[0397] [상기 식에서, R⁶는 상기에 정의된 바와 같다.]

[0398] [화학식 IV]



[0399]

[0400] [화학식 I]



[0401]

[0402] [상기 식에서, X 및 R¹ 내지 R⁷는 상기에 정의된 바와 같다.].

[0403] 적절한 커플링제는 카보다이이미드 또는 우로늄(uronium) 염, 예컨대 N,N'-카보닐다이이미다졸(CDI), N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC), N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸-카보다이이미드-하이드로클로라이드(EDCI), 0-(벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)이다. 용어 "염기성 조건 하에서"는 염기, 바람직하게는 알킬아민, 예컨대 다이이소프로필에틸아민(DIEA) 또는 트라이에틸아민(TEA), 또는 3차 아민, 예컨대 N-메틸모폴린 또는 4-(다이메틸아미노)-피리딘의 존재를 의미한다. 상기 반응은 적합한 용매, 예컨대 N,N-다이메틸포름아마이드(DMF) 또는 다이메틸아세트아마이드(DMAc)에서 0°C 내지 주위 온도의 온도에서 수행된다.

[0404] 탈보호를 위한 바람직한 무기산은 황산 또는 염산, 더욱 바람직하게는 용매, 예컨대 에터, 바람직하게는 다이에틸 에터 또는 1,4-다이옥산, 또는 무수 트라이플루오로아세트산 중 염산이다.

[0405] 또한, 본 발명은 상기에 정의된 바와 같은 방법에 따라 수득가능한 상기에 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0406] 더욱 구체적으로, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 하기에 주어진 방법 및 절차로 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 전형적인 절차는 반응식 1에 예시된다.

[0407] 화학식 A의 설피닐 이민은 문헌[T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12]과 유사하게 루이스산(예컨대, 티타늄(IV)알콕사이드, 더욱 바람직하게는 티타늄(IV)에톡사이드)의 존재하의 용매, 예컨대 에터, 예컨대 다이에틸 에터 또는 더욱 바람직하게는 THF 중에서 아릴 케톤과 설피나마이드(예컨대, 알킬 설피나마이드, 더욱 바람직하게는 (R)-(+)-3급-부틸설피나마이드)의 축합으로 제조될 수 있다.

[0408] 설피닐 이민(A)에서 설피나마이드 에스터(B)로의 전환은 Tang와 Ellman(Tang & Ellman)에 의해 기재된 바와 같이 카이랄 지시기(directing group)에 의해 입체선택적으로 진행된다. 설피닐 이민(A)는 저온에서 바람직하게는 -78°C에서 용매, 예컨대 에터(예컨대, 다이에틸 에터 또는 더욱 바람직하게는 THF) 중에서, 예컨대 알킬 아세테이트, 바람직하게는 메틸 아세테이트, LDA 및 클로로트라이이소프로폭시티타늄으로부터 생성된 티타늄 엔올레이트와 반응될 수 있다.

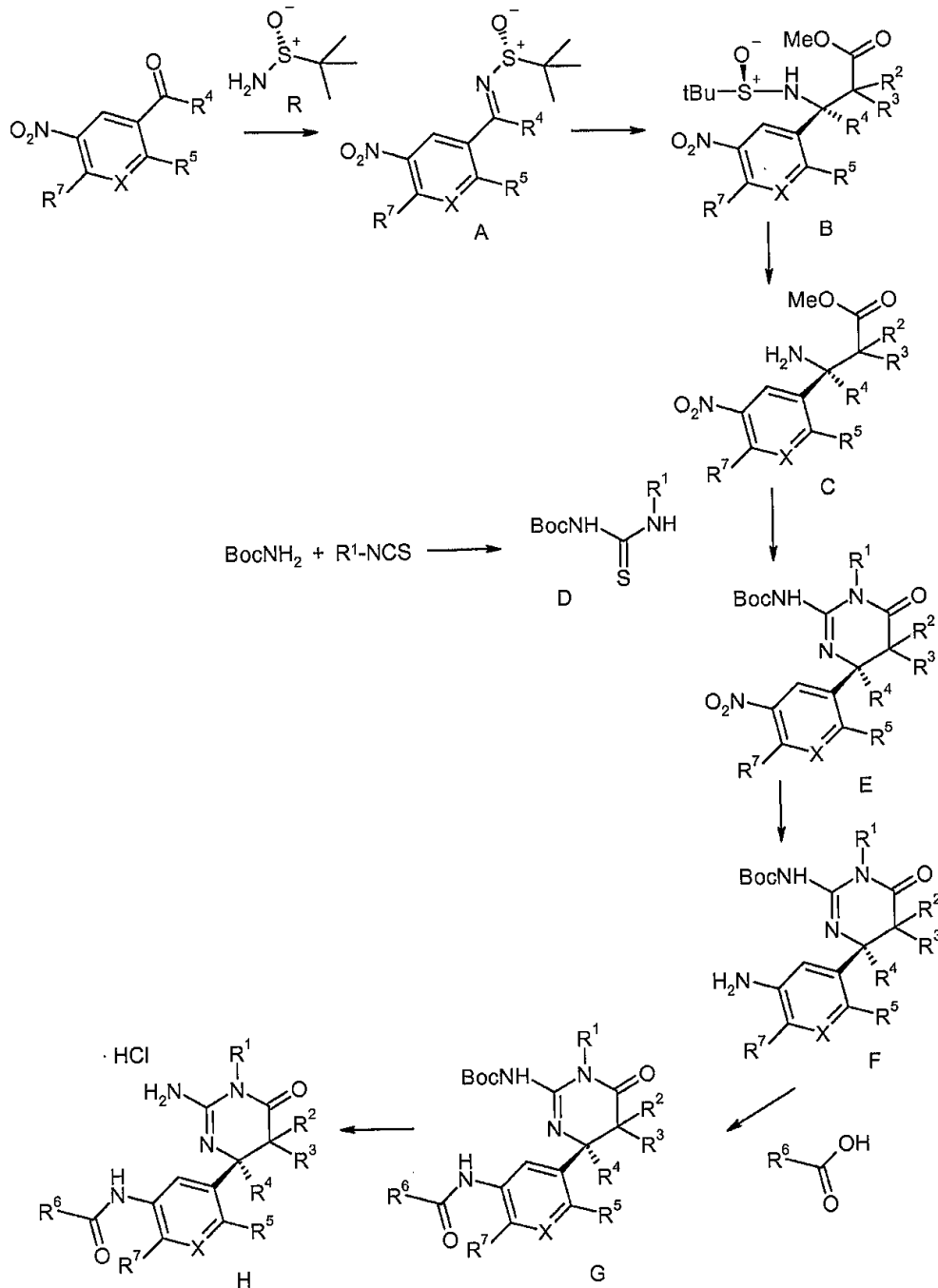
[0409] 설피나마이드 에스터(B)에서 아미노 에스터(C)로 전환할 때의 카이랄 지시기의 가수분해는 용매, 예컨대 에터(예컨대, 다이에틸 에터 중 또는 더욱 바람직하게는 1,4-다이옥산) 중에서 무기산, 예컨대 황산 또는 바람직하게는 염산을 사용하여 성취될 수 있다.

[0410] 티오우레아(D)는 알칼리 하이드라이드, 바람직하게는 나트륨 하이드라이드를 3급-부틸카바메이트와 탈양성자

화(deprotonation)시키고 이어서 용매, 예컨대 에터(예컨대, 디에틸 에터 또는 더욱 바람직하게는 THF) 중에서 알킬 이소티아시아네이트로 제조될 수 있고)와 반응시켜 제조될 수 있다.

- [0411] 아미노 에스터(C)와 티오우레아(D)가 반응하여 아미노다이하이드로-피리미디논 E를 획득하는 것은 용매, 예컨대 알킬 포름아마이드, 바람직하게는 DMF 중에서 카보다이이미드, 예컨대 DCC 또는 더욱 바람직하게는 EDCI 및 알칼리, 예컨대 TEA 또는 더욱 바람직하게는 DIEA를 사용하여 수행될 수 있다.
- [0412] 아미노다이하이드로피리미디논(E)에서 아닐린(F)로의 니트로기의 환원은 양성자성 용매, 예컨대 알콜, 바람직하게는 에탄올 또는 메탄올 중에서 촉매, 예컨대 Pd/C를 사용하여 수소화시켜 성취될 수 있다.
- [0413] 아닐린(F)와 카복시산의 아마이드 커플링으로 아마이드(G)를 획득하는 것은, 카보다이이미드, 예컨대 DCC 또는 EDCI, 또는 바람직하게는 우로늄 염, 예컨대 HATU 및 알칼리, 예컨대 TEA 또는 더욱 바람직하게는 DIEA를 사용하여, 예컨대 알킬 포름아마이드, 바람직하게는 DMF와 같은 용매 중에서 수행될 수 있다. (G)의 3급-부틸옥시카보닐기의 탈보호는, 무기산, 예컨대 황산 또는 바람직하게는 염산을 사용하여, 예컨대 에터, 예컨대 디에틸 에터 또는 더욱 바람직하게는 1,4-다이옥산 또는 무수 트라이플루오로아세트산과 같은 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0414] [반응식 I]



[0415]

[0416]

본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 BACE2의 억제와 연관된 질병의 치료를 위한 약제로서 사용될 수 있다.

[0417]

본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 손상된 글루코스 내성 또는 예비-당뇨성 증상을 갖는 당뇨병 환자 및 비-당뇨병 환자에 베타-세포 기능을 보존 및 회복하고, 인슐린 분비를 자극하는데 유용할 것이다. 이는 1형 당뇨병 환자를 치료하거나 인슐린 치료가 필요한 2형 당뇨병 환자의 증상을 지연하거나 예방하는데 유용할 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물은 종종 당뇨병 또는 예비-당뇨병 환자에게 발생하는 과인슐린혈증(hyperinsulinemia)을 개선하고, 대사 증후군과 연관된 위험을 줄이고, 혈관 질병, 예컨대 고혈압을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0418]

따라서, 표현 'BACE2 활성의 억제와 연관된 질병'은 질병, 예컨대 대사 및 심혈관계 질병, 특히 당뇨병, 더욱 특별하게 2형 당뇨병, 임신성 당뇨병, 공복 혈당 장애(impaired fasting glucose), 내당능 장애(impaired glucose tolerance), 인슐린 내성, 예비-당뇨병, 대사 증후군, 1형 당뇨병 및 당뇨병성 신장증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신경증, 만성 신장 질병, 이상지질혈증(dyslipidemia), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 심

근경색(myocardial infarction), 고혈압, 추가의 대사 질병과 심혈관 장애를 포함한 당뇨병의 합병증을 의미한다.

- [0419] 바람직한 양태에서, 표현 'BACE2 활성의 억제와 연관된 질병'은 당뇨병, 특히 2형 당뇨병, 내당능 장애, 예비-당뇨병, 대사 증후군 및 고혈압에 관한 것이다. 더욱 바람직하게는 표현 'BACE2 활성의 억제와 연관된 질병'은 당뇨병, 가장 바람직하게는 2형 당뇨병에 관한 것이다.
- [0420] 또한, 본 발명은 상기에 정의된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 BACE2 활성의 억제와 연관된 질병의 치료에 유용한 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0421] 또한, 본 발명은 약제, 특히 BACE2 활성의 억제와 연관된 질병의 치료 또는 예방을 위한 약제로서 사용하기 위한 상기에 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 당뇨병, 특히 2형 당뇨병에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.
- [0422] 또 다른 양태에서, 본 발명은 BACE2 활성의 억제와 연관된 질병의 치료 또는 예방을 위한 방법에 관한 것이고, 이 방법은 약학적 활성량의 화학식 I의 화합물을 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함한다. 당뇨병, 특히 2형 당뇨병의 치료를 위한 방법이 바람직하다.
- [0423] 또한, 본 발명은 BACE2 활성의 억제와 연관된 질병의 치료를 위한 상기에 정의된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0424] 또한, 본 발명은 BACE2 활성의 억제와 연관된 질병의 치료 또는 예방을 위해 약제의 제조를 위한 상기에 정의된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 당뇨병, 특히 2형 당뇨병의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 상기에 정의된 화학식 I의 화합물의 용도가 특히 바람직하다.
- [0425] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약제, 예컨대 경구, 비경구 또는 국소 투여를 위한 약학적 제조의 형태로 사용될 수 있다. 이들은 예컨대 경구(예컨대, 정제, 코팅된 정제, 드라제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태), 직장(예컨대, 좌약 형태), 비경구(예컨대, 주사 용액 또는 현탁액 또는 주입 용액의 형태), 또는 국소(예컨대, 연고, 크림 또는 오일의 형태)로 투여될 수 있다. 경구 투여가 선호된다.
- [0426] 약학적 제조의 제조는 화학식 I의 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 임의적으로 다른 약학적으로 가치있는 물질과 조합하여, 적합한 무독성, 불활성의 약학적으로 상용가능한 고체 또는 액체 담체 물질, 및 필요한 경우, 보통의 약학적 보조제와 함께 생약 투여 형태로 제조함에 의해 당 분야의 숙련자들에게 친숙한 방법으로 수행될 수 있다.
- [0427] 적합한 담체 물질은 무기 담체 물질뿐만 아니라 유기 담체 물질이다. 따라서, 예컨대 락토오스, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염은 정제, 코팅된 정제, 드라제 및 경질 젤라틴 캡슐용 담체 물질로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체 물질은, 예컨대 식물성 오일, 왁스, 지방 및 반고체 및 액체 폴리올(그러나 연질 젤라틴 캡슐의 경우 활성 성분의 특성에 따라 담체가 요구되지 않을 수 있다)이다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체 물질은, 예컨대 물, 폴리올, 수크로오스, 전화당 등이다. 주입 용액을 위한 적합한 담체 물질은, 예컨대 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤 및 식물성 오일이다. 좌약을 위한 적합한 담체 물질은, 예컨대 천연 오일 또는 경화유, 왁스, 지방 및 반-액체 또는 액체 폴리올이다. 국소 제제에 적합한 담체 물질은 글리세라이드, 반합성 및 합성 글리세라이드, 수소화된 오일, 액체 왁스, 액체 파라핀, 액체 지방 알콜, 스테롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 셀룰로오스 유도체이다.
- [0428] 일반적인 안정화제, 보존제, 습윤제 및 유화제, 점조도-개선제, 향미증진제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충 물질, 용해제, 착색제, 가리움제 및 향산화제가 약학적 보조제로서 고려된다.
- [0429] 화학식 I의 화합물의 투여량은 조절되는 질병, 나이 및 환자 개개인의 상태, 투여 방법 및 각각의 특정한 경우에 개인적인 요건에 따라 광범위한 한계 내에서 변화시킬 수 있다. 성인 환자의 경우, 약 1 내지 1000 mg의 1일 투여량, 특히 약 1 내지 300 mg이 고려된다. 질병의 심각성 및 정확한 약물동력학적 프로파일(pharmacokinetic profile)에 따라, 상기 화합물은 1개 또는 여러 개의 1일 투여 유닛, 예컨대, 1 내지 3개의 투여 유닛이 투여될 수도 있다.
- [0430] 약학적 제조는 화학식 I의 화합물의 약 1 내지 500 mg, 바람직하게는 1 내지 100 mg을 알맞게 함유한다.
- [0431] 하기 실시예는 본 발명을 더욱 자세하게 설명하는 역할을 할 것이다. 그러나, 이는 어떠한 식으로도 본 발명

의 범위를 제한하는 것으로 의도되지는 않는다.

[0432] **실시예**

[0433] 약어:

[0434] DCC = N,N'-다이이소프로필-카보다이이미드, DIEA = 다이이소프로필에틸아민, DMAc = 다이메틸아세트아마이드, DMAP = 4-다이메틸아미노피리딘, DMF = N,N-다이메틸포름아마이드, DMSO = 다이메틸설폭사이드, EDCI = N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸-카보다이이미드 하이드로클로라이드, HATU = 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트, HCl = 염산, HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피, LDA = 리튬 다이이소프로필아마이드, MS = 질량 스펙트럼, NMR = 핵자기공명, TEA = 트라이에틸아민, 및 THF = 테트라하이드로퓨란.

[0435] A. 중간체 설피닐 이민 A의 합성

[0436] 일반적 절차

[0437] THF(350 ml) 중 (R)-(+)-3급-부틸설피닐아마이드(66 mmole)의 용액에 순차적으로 케톤(72.6 mmole) 및 티타늄(IV)에톡사이드(132 mmole)를 첨가하고, 상기 용액을 5시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 상기 혼합물을 22℃에서 냉각하고, 염수(400 ml)로 처리하고, 현탁액을 10분 동안 교반하고, 다이칼리트(dicalite)로 여과하였다. 상기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합친 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물을 실리카 상에서 사이클로헥산/에틸 아세테이트(2:1)를 사용해 크로마토그래피하여 순수한 설피닐 이민 A를 수득하였다.

[0438] 중간체 A1: 1-(3-니트로-페닐)-에탄온(66 mmole)에서 출발하여, 생성물 (R)-2-메틸-프로판-2-설피닐산 [1-(3-니트로-페닐)-(E)-에틸리덴]-아마이드(12.65 g)를 담황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 269.2 [M+H]^+$.

[0439] 중간체 A2: 1-(3-니트로-페닐)-프로판-1-온(25.7 mmole)에서 출발하여, 생성물 (R)-2-에틸-프로판-2-설피닐산 [1-(3-니트로-페닐)-(E)-프로필리덴]-아마이드(5.70 g)를 담황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 283.1 [M+H]^+$.

[0440] 중간체 A3: 1-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-에탄온(27.3 mmole)에서 출발하여, 생성물 (R)-2-메틸-프로판-2-설피닐산 [1-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-(E)-에틸리덴]-아마이드(7.0 g)를 담황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 287.0 [M+H]^+$.

[0441] 중간체 A4: 문헌[A. R. Katritzky et al., Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 538]에 따라 제조된 1-(5-니트로-피리딘-3-일)-에탄온(3.68 mmole)에서 출발하여, 생성물 (R)-2-메틸-프로판-2-설피닐산 [1-(5-니트로-피리딘-3-일)-에쓰-(E)-일리덴]-아마이드(720 mg)를 담황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 270.4 [M+H]^+$.

[0442] B. 중간체 설피닐아마이드 에스터 B의 합성

[0443] 일반적 절차

[0444] -78℃에서 THF(250 ml) 중 다이이소프로필아마이드(21.9 ml)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 1.6 M 용액, 97.2 ml)을 첨가하고, -78℃에서 30분 동안 계속 교반하였다. 상기 용액을 메틸 아세테이트(12.4 ml)로 처리하고, 30분 후에 THF(50 ml) 중 클로로트라이이소프로폭시티타늄(43.0 g)의 용액을 첨가하고, -78℃에서 30분 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 THF(25 ml) 중 설피닐 이민 A(47.1 mmole)의 용액으로 처리하고, -78℃에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(300 ml)으로 킨칭하고, 다이칼리트로 여과하였다. 상기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물을 실리카 상에서 사이클로헥산/에틸 아세테이트(1:2)를 사용해 크로마토그래피하여 순수한 설피닐아마이드 에스터 B를 수득하였다.

[0445] 중간체 B1: (R)-2-메틸-프로판-2-설피닐산 [1-(3-니트로-페닐)-(E)-에틸리덴]-아마이드(47 mmole)에서 출발하여, 생성물 (S)-3-((R)-2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-3-(3-니트로-페닐)-부티르산 메틸 에스터(15.44 g)를 담황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 343.1$ 계산치 $[M+H]^+$.

[0446] 중간체 B2: (R)-2-에틸-프로판-2-설피닐산 [1-(3-니트로-페닐)-(E)-프로필리덴]-아마이드(1.77 mmole)에서 출발

하여, 생성물 (S)-3-((R)-2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-3-(3-니트로-페닐)-펜타노산 메틸 에스터(450 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 357.1$ $[M+H]^+$.

[0447] 중간체 B3: (R)-2-메틸-프로판-2-설피산 [1-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-(E)-에틸리덴]-아마이드(10 mmole)에서 출발하여, 생성물 (S)-3-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-3-((R)-2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-부티르산 메틸 에스터(1.36 g)를 담황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 361.2$ $[M+H]^+$.

[0448] 중간체 B4: (R)-2-메틸-프로판-2-설피산 [1-(5-니트로-피리딘-3-일)-에쓰-(E)-일리덴]-아마이드(2.64 mmole)에서 출발하여, 생성물 (S)-3-((R)-2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-3-(5-니트로-피리딘-3-일)-부티르산 메틸 에스터(255 mg)를 담황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 344.3$ $[M+H]^+$.

[0449] 중간체 B5: (R)-2-메틸-프로판-2-설피산 [1-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-(E)-에틸리덴]-아마이드(3.5 mmole)에서 출발하여, 생성물 (S)-3-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-2,2-다이메틸-3-((R)-2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-부티르산 메틸 에스터(565 mg)를 담황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 389.3$ $[M+H]^+$.

[0450] C. 중간체 아미노 에스터 C의 합성

[0451] 일반적 절차

[0452] 메탄올(400 ml) 중 설피아마이드 에스터 B(42.2 mmole)의 용액을 1,4-다이옥산(4 M, 530 ml) 중 HCl의 용액으로 처리하고, 22°C에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 증발시키고, 다이클로로메탄과 1 M 수성 염산 사이에 있는 잔여물을 분리하였다. 상기 수성 층을 분리하고, pH가 약 10이 될 때까지 포화 수성 Na_2CO_3 으로 회색하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 증발하여 순수한 아미노에스터 C를 수득하였다.

[0453] 중간체 C1: (S)-3-((R)-2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-3-(3-니트로-페닐)-부티르산 메틸 에스터(42.2 mmole)에서 출발하여, 생성물 (S)-3-아미노-3-(3-니트로-페닐)-부티르산 메틸 에스터(9.0 g)를 무색의 오일로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 239.1$ $[M+H]^+$.

[0454] 중간체 C2: (S)-3-((R)-2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-3-(3-니트로-페닐)-펜타노산 메틸 에스터(1.30 mmole)에서 출발하여, 생성물 (S)-3-아미노-3-(3-니트로-페닐)-펜타노산 메틸 에스터(306 mg)를 무색의 오일로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 253.3$ 계산치 $[M+H]^+$.

[0455] 중간체 C3: (S)-3-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-3-((R)-2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-부티르산 메틸 에스터(16.0 mmole)에서 출발하여, 생성물 (S)-3-아미노-3-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-부티르산 메틸 에스터(3.80 g)를 담황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 257.3$ $[M+H]^+$.

[0456] 중간체 C4: (S)-3-((R)-2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-3-(5-니트로-피리딘-3-일)-부티르산 메틸 에스터(0.73 mmole)에서 출발하여, 생성물 (S)-3-아미노-3-(5-니트로-피리딘-3-일)-부티르산 메틸 에스터(157 mg)를 담황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 240.2$ $[M+H]^+$.

[0457] 중간체 C5: (S)-3-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-2,2-다이메틸-3-((R)-2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-부티르산 메틸 에스터(2.0 mmole)에서 출발하여, 생성물 (S)-3-아미노-3-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-2,2-다이메틸-부티르산 메틸 에스터(510 mg)를 담황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 285.3$ $[M+H]^+$.

[0458] D. 중간체 티오우레아 D의 합성

[0459] 일반적 절차

[0460] 22°C에서 THF(5.0 ml) 중 3급-부틸카바메이트(5 mmole)의 용액에 NaH(오일 중 60%, 5 mmole)을 수 분획으로 첨가하고, 기체 발생이 멈출 때까지 22°C에서 15분 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 THF(5.0 ml) 중 이소티아시아네이트(5.0 mmole)의 용액으로 처리하고, 22°C에서 15분 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 빙수에 붓고, 다이에틸에터로 추출하고, 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고, 증발시키고, 잔여물을 실리카 상에서 n-헵탄/에틸 아세테이트를 사용해 크로마토그래피 하거나 또는 펜탄으로 마쇄하여 티오우레아 D를 수득하였다.

- [0461] 중간체 D1: 이소티오시아네이트메탄(150.5 mmole)에서 출발하여, 생성물 3급-부틸 [(메틸아미노)카보노티오일]카바메이트(12.4 g)를 무색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 191.4$ $[M+H]^+$.
- [0462] 중간체 D2: 이소티오시아네이트메탄(60 mmole)에서 출발하여, 생성물 3급-부틸 [(에틸아미노)카보노티오일]카바메이트(1.30 g)를 펜탄으로 마쇄한 뒤에 일부 3급-부틸카바메이트를 함유한 무색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 205.1$ $[M+H]^+$.
- [0463] 중간체 D3: 이소티오시아네이트메틸-벤젠(21.4 mmole)에서 출발하여, 생성물 3급-부틸 [(벤질아미노)카보노티오일]카바메이트(450 mg)를 펜탄으로 마쇄한 뒤에 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 267.1$ $[M+H]^+$.
- [0464] E. 중간체 아미노다이하이드로피리미디논 E의 합성
- [0465] 일반적 절차
- [0466] DMF(50 ml) 중 아미노 에스터 C(21 mmole)의 용액에 순차적으로 티오우레아(23.1 mmole), DIEA(84 mmole) 및 EDCI(29.4 mmole)를 첨가하고, 상기 혼합물을 22℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물과 에틸 아세테이트 사이에 있는 상기 혼합물을 분리하고, 유기 층을 건조시키고, 증발시키고, 잔여물을 실리카 상에서 사이클로헥산/에틸 아세테이트(2:1)를 사용해 크로마토그래피하여 순수한 아미노다이하이드로피리미디논 E를 수득하였다.
- [0467] 중간체 E1: (S)-3-아미노-3-(3-니트로-페닐)-부티르산 메틸 에스터(21 mmole) 및 3급-부틸 [(메틸아미노)카보노티오일]카바메이트에서 출발하여, 생성물 [(S)-1,4-다이메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(7.22 g)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 361.4$ $[M-H]^-$.
- [0468] 중간체 E2: (S)-3-아미노-3-(3-니트로-페닐)-펜타노산 메틸 에스터(1.2 mmole) 및 3급-부틸 [(메틸아미노)카보노티오일]카바메이트에서 출발하여, 생성물 [(S)-4-에틸-1-메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(372 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 375.4$ $[M-H]^-$.
- [0469] 중간체 E3: (S)-3-아미노-3-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-부티르산 메틸 에스터(14.8 mmole) 및 3급-부틸 [(메틸아미노)카보노티오일]카바메이트에서 출발하여, 생성물 [(S)-4-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(3.13 g)를 담황색 포움(foam)으로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 381.2$ $[M+H]^+$.
- [0470] 중간체 E4: (S)-3-아미노-3-(3-니트로-페닐)-부티르산 메틸 에스터(0.42 mmole) 및 3급-부틸 [(에틸아미노)카보노티오일]카바메이트에서 출발하여, 생성물 [(S)-1-에틸-4-메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(153 mg)를 무색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 377.3$ $[M+H]^+$.
- [0471] 중간체 E5: (S)-3-아미노-3-(3-니트로-페닐)-부티르산 메틸 에스터(0.42 mmole) 및 3급-부틸 [(벤질아미노)카보노티오일]카바메이트에서 출발하여, 생성물 [(S)-1-벤질-4-메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(165 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 439.3$ $[M+H]^+$.
- [0472] 중간체 E6: (S)-3-아미노-3-(5-니트로-피리딘-3-일)-부티르산 메틸 에스터(0.66 mmole) 및 3급-부틸 [(메틸아미노)카보노티오일]카바메이트에서 출발하여, 생성물 [(S)-1,4-다이메틸-4-(5-니트로-피리딘-3-일)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(225 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 362.1$ $[M-H]^-$.
- [0473] 중간체 E7: (S)-3-아미노-3-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-2,2-다이메틸-부티르산 메틸 에스터 및 3급-부틸 [(메틸아미노)카보노티오일]카바메이트(1.8 mmole)에서 출발하여, 생성물 [(S)-4-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(31 mg)를 담황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 407.3$ $[M-H]^-$. 제 2 분획은 [(R)-4-(2-메톡시-5-니트로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(270 mg)를 백색

고체로서 함유한다. MS(ESI): $m/z = 419.3 [M-H]^-$.

[0474] F. 중간체 아닐린 F의 합성

[0475] 일반적 절차

[0476] 에틸알콜(100 ml) 및 Pd/C(10%, 400 mg) 중 아미노다이하이드로피리미딘 E(12.1 mmole)의 현탁액을 정상 압력 및 22°C에서 2시간 동안 수소화하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시키고, 잔여물을 실리카 상에서 사이클로헥산/에틸 아세테이트(1:1)를 사용해 크로마토그래피하여 순수한 아닐린 F를 수득하였다.

[0477] 중간체 F1: [(S)-1,4-다이메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(12.1 mmole)에서 출발하여, 생성물 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(4.02 g)를 백색 무정형 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 331.4 [M-H]^-$.

[0478] 중간체 F2: [(S)-4-에틸-1-메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(1.0 mmole)에서 출발하여, 생성물 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(372 mg)를 백색 무정형 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 347.2$ 계산치 $[M+H]^+$.

[0479] 중간체 F3: [(S)-4-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(14.8 mmole)에서 출발하여, 생성물 [(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(2.60 g)를 백색 무정형 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 349.4$ 계산치 $[M-H]^-$.

[0480] 중간체 F4: [(S)-1-에틸-4-메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(0.40 mmole)에서 출발하여, 생성물 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1-에틸-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(123 mg)를 무색의 오일로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 347.3 [M+H]^+$.

[0481] 중간체 F5: [(S)-1-벤질-4-메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(0.98 mmole)에서 출발하여, 원료 물질을 실리카 상에서 n-헵탄/에틸 아세테이트(5:2)를 사용해 크로마토그래피하여 무색 포움으로서 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1-벤질-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(224 mg)를 함유한 제 1 분획을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 409.4 [M+H]^+$.

[0482] 제 2 분획을 에틸 아세테이트/MeOH(9:1)를 사용해 무색의 오일로서 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(49 mg)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 319.3 [M+H]^+$.

[0483] 중간체 F6: [(S)-1,4-다이메틸-4-(5-니트로-피리딘-3-일)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(0.62 mmole)에서 출발하여, 생성물 [(S)-4-(5-아미노-피리딘-3-일)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(113 mg)를 담황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 334.4 [M+H]^+$.

[0484] 중간체 F7: [(S)-4-(2-플루오로-5-니트로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(0.08 mmole)에서 출발하여, 생성물 [(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(29 mg)를 무색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 379.3 [M+H]^+$.

[0485] G. 아마이드 G 및 H의 합성

[0486] 일반적 절차

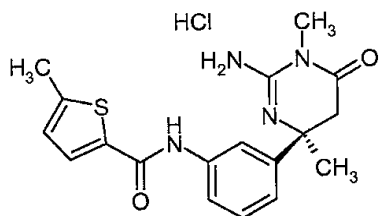
[0487] DMF(2 ml) 중 아닐린 F(0.30 mmole)의 용액에 순차적으로 HATU(0.60 mmole), 탄산(0.45 mmole) 및 DIEA(0.90 mmole)를 첨가하고, 22°C에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 바람직하게는 RP-18 HPLC 상에서

아세트나이트릴 및 물(0.1 %의 포름산 함유)의 구배를 사용해 정제하여, t-부틸옥시카보닐 보호된 중간체 G를 수득하였다.

[0488] 상기 t-부틸옥시카보닐 보호된 중간체 G를 1,4-다이옥산(4 M, 1 ml) 및 MeOH(1 ml) 중 HCl의 용액, 또는 다이클로로메탄(18 ml) 중 CF₃COOH(1 ml)의 혼합물로 처리하고, 22℃에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 증발시키고, 잔여물을 에틸 에터로 마쇄하여 정제한 HCl 또는 CF₃COOH 염으로서 순수한 아마이드 H를 수득하거나 또는, 바람직하게는 RP-18 HPLC 상에서 아세트나이트릴 및 물의 구배(0.1 %의 포름산 함유)를 사용해 수율이 10 내지 90%인 포름산 염으로서 순수한 아마이드 H를 수득하였다.

[0489] 실시예 1

[0490] 5-메틸-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염

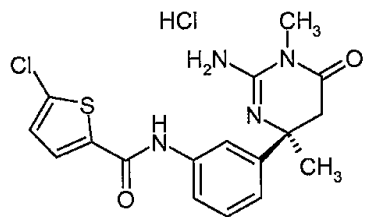


[0491]

[0492] 실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-메틸-티오펜-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호(deprotection)하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 357.1 [M+H]⁺.

[0493] 실시예 2

[0494] 5-클로로-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염

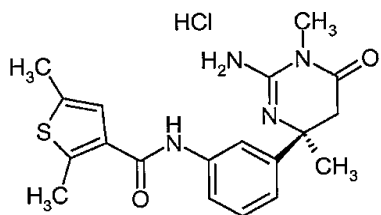


[0495]

[0496] 실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-클로로-티오펜-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 377.3 [M+H]⁺.

[0497] 실시예 3

[0498] 2,5-다이메틸-티오펜-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



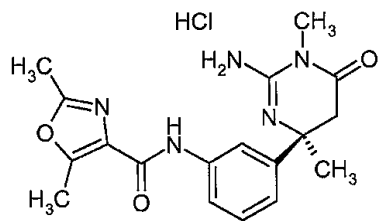
[0499]

[0500] 실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 2,5-다이메틸-티오펜-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색

오일로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 371.1 [M+H]^+$

실시예 4

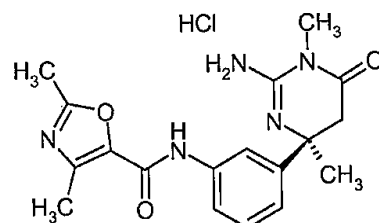
2,5-다이메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 2,5-다이메틸-옥사졸-4-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색의 오일로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 356.2 [M+H]^+$.

실시예 5

2,4-다이메틸-옥사졸-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염

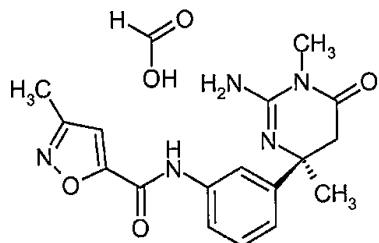


실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 2,4-다이메틸-옥사졸-5-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 비백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 356.1 [M+H]^+$

실시예 6

3-메틸-이속사졸-5-카복시산

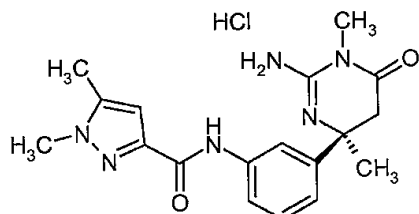
[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 3-메틸-이속사졸-5-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 342.2 [M+H]^+$

실시예 7

1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



[0515]

[0516]

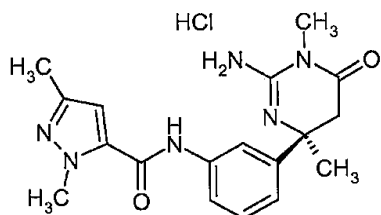
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 355.2 [M+H]^+$

[0517]

실시예 8

[0518]

2,5-다이메틸-2H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



[0519]

[0520]

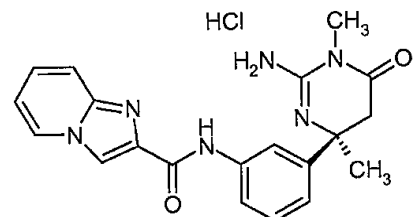
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 2,5-다이메틸-2H-피라졸-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 355.2 [M+H]^+$.

[0521]

실시예 9

[0522]

이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



[0523]

[0524]

실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 377.4 [M+H]^+$

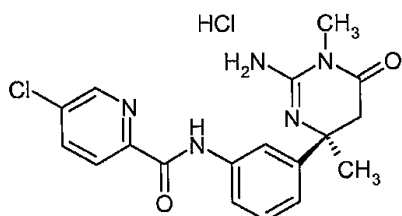
[0525]

실시예 10

[0526]

5-클로로-피리딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



[0527]

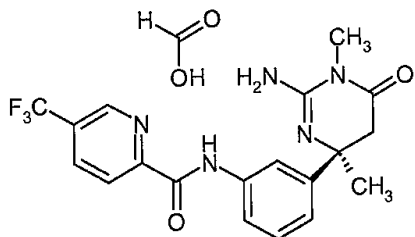
[0528]

실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산

산 3급-부틸 에스터와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 372.1$ $[M+H]^+$.

실시예 11

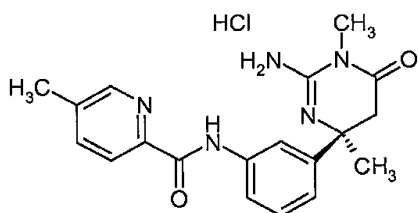
5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 406.3$ $[M+H]^+$.

실시예 12

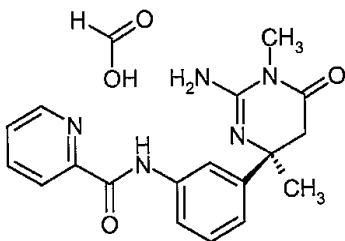
5-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 352.3$ $[M+H]^+$.

실시예 13

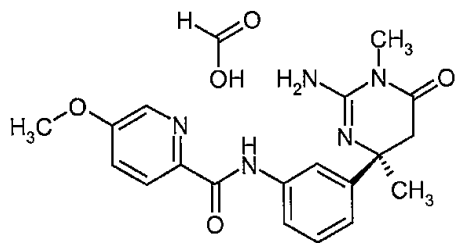
피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 338.2$ $[M+H]^+$.

실시예 14

5-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



[0543]

[0544]

실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 5-메톡시-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 368.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

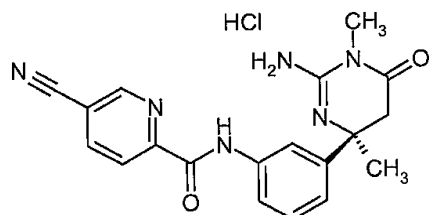
[0545]

실시예 15

[0546]

5-시아노-피리딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



[0547]

[0548]

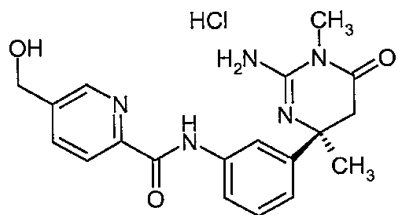
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 5-시아노-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 363.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0549]

실시예 16

[0550]

5-하이드록시메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



[0551]

[0552]

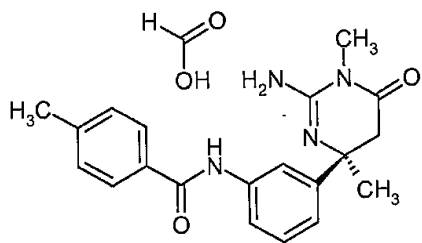
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 5-하이드록시메틸-피리딘-2-카복시산(겔리(G. Galley) 등의 국제 특허 출원 W02006005486에 따라 제조됨)을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 368.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0553]

실시예 17

[0554]

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-4-메틸-벤즈아마이드; 포름산과의 염



[0555]

[0556]

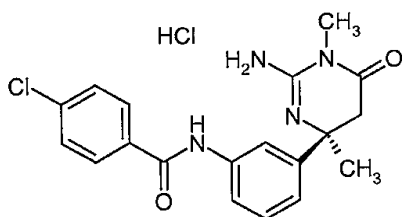
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 4-메틸-벤조산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 351.3 [M+H]^+$.

[0557]

실시예 18

[0558]

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-4-클로로-벤즈아마이드; HCl과의 염



[0559]

[0560]

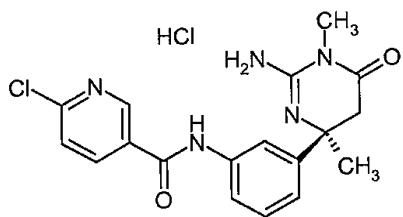
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 4-클로로-벤조산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색의 오일로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 371.1 [M+H]^+$.

[0561]

실시예 19

[0562]

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-6-클로로-니코틴아마이드; HCl과의 염



[0563]

[0564]

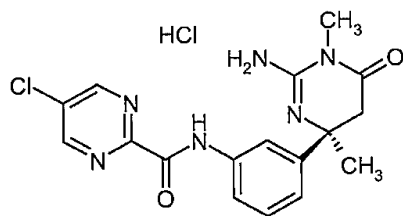
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 6-클로로-니코틴산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색의 오일로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 372.1 [M+H]^+$.

[0565]

실시예 20

[0566]

5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



[0567]

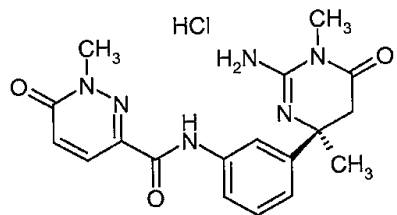
[0568]

실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바

산 3급-부틸 에스터와 5-클로로-피리미딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 373.1 [M+H]^+$.

실시예 21

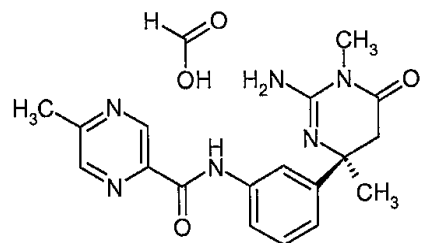
1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리다진-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미드 산 3급-부틸 에스터와 1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로-피리다진-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 369.2 [M+H]^+$.

실시예 22

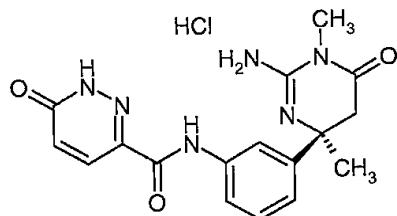
5-메틸-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미드 산 3급-부틸 에스터와 5-메틸-피라진-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 353.2 [M+H]^+$.

실시예 23

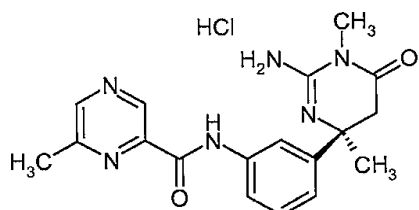
6-옥소-1,6-다이하이드로-피리다진-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미드 산 3급-부틸 에스터와 6-옥소-1,6-다이하이드로-피리다진-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 355.2 [M+H]^+$.

실시예 24

6-메틸-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



[0583]

[0584]

실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 6-메틸-피라진-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 353.2$ $[M+H]^+$

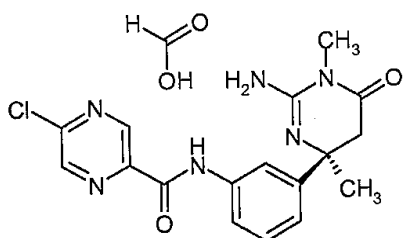
[0585]

실시예 25

[0586]

5-클로로-피라진-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



[0587]

[0588]

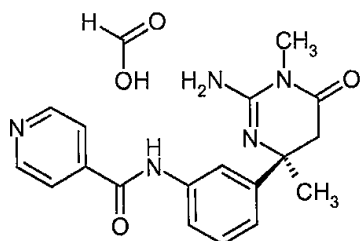
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 5-클로로-피라진-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색의 오일로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 373.2$ $[M+H]^+$.

[0589]

실시예 26

[0590]

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-이소니코틴아마이드; 포름산과의 염



[0591]

[0592]

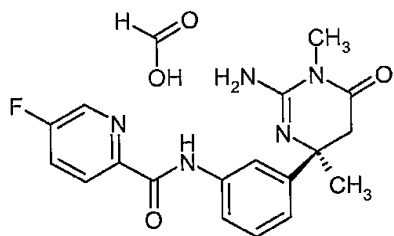
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 이소니코틴산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 338.2$ $[M+H]^+$.

[0593]

실시예 27

[0594]

5-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



[0595]

[0596]

실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 5-플루오로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 356.1 [M+H]^+$.

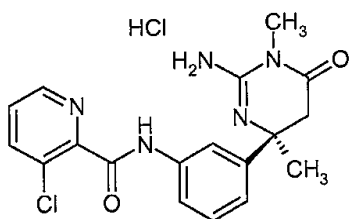
[0597]

실시예 28

[0598]

3-클로로-피리딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl과의 염



[0599]

[0600]

실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 3-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 372.2 [M+H]^+$.

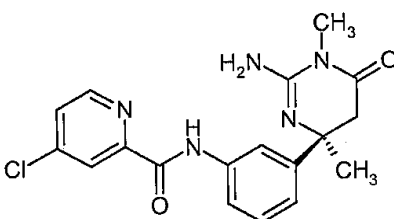
[0601]

실시예 29

[0602]

4-클로로-피리딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드



[0603]

[0604]

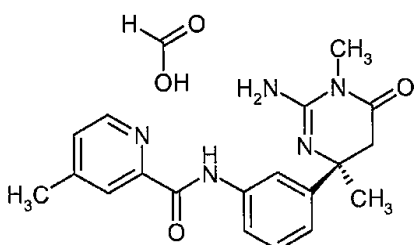
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 4-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 372.1 [M+H]^+$.

[0605]

실시예 30

[0606]

4-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



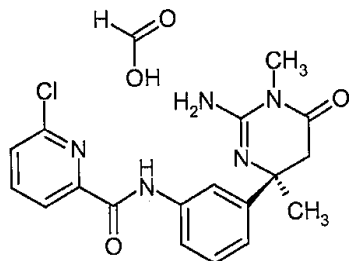
[0607]

[0608] 실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 4-메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 352.2$ $[M+H]^+$.

[0609] 실시예 31

[0610] 6-클로로-피리딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염

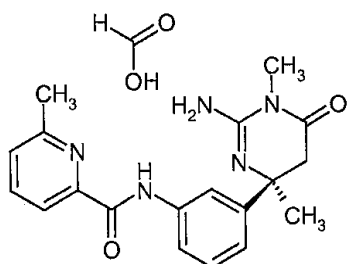


[0611]

[0612] 실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 6-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 372.1$ $[M+H]^+$.

[0613] 실시예 32

[0614] 6-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염

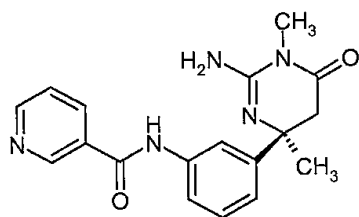


[0615]

[0616] 실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 6-메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 352.3$ $[M+H]^+$.

[0617] 실시예 33

[0618] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-니코틴 아마이드



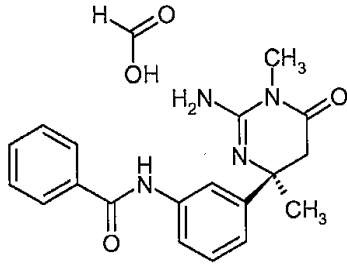
[0619]

[0620] 실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 니코틴산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 338.4$ $[M+H]^+$.

[0621] 실시예 34

[0622] N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-벤즈아마이드; 포

를산과의 염



[0623]

[0624]

실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바 산 3급-부틸 에스터와 벤조산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물을 수 득하였다. MS(ESI): $m/z = 337.2 [M+H]^+$.

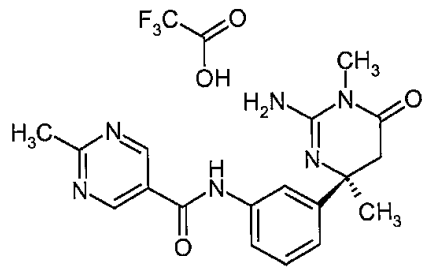
[0625]

실시예 35

[0626]

2-메틸-피리미딘-5-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과 의 염



[0627]

[0628]

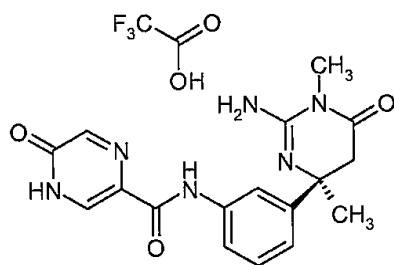
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바 산 3급-부틸 에스터와 2-메틸-피리미딘-5-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로 서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 353.4 [M+H]^+$.

[0629]

실시예 36

[0630]

5-옥소-4,5-다이하이드로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0631]

[0632]

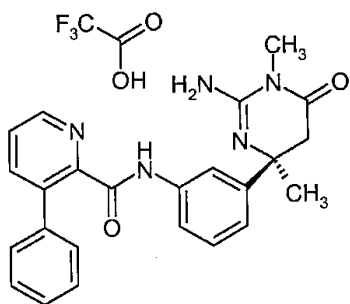
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바 산 3급-부틸 에스터와 5-옥소-4,5-다이하이드로-피라진-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호 하여 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 355.4 [M+H]^+$.

[0633]

실시예 37

[0634]

3-페닐-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0635]

[0636]

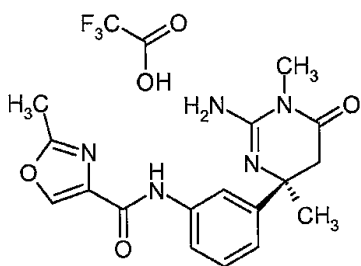
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 3-페닐-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 414.3 [M+H]^+$.

[0637]

실시예 38

[0638]

2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0639]

[0640]

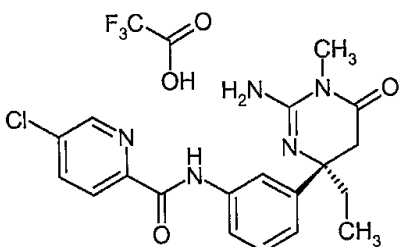
실험 F1으로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 2-메틸-옥사졸-4-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 342.2 [M+H]^+$.

[0641]

실시예 39

[0642]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0643]

[0644]

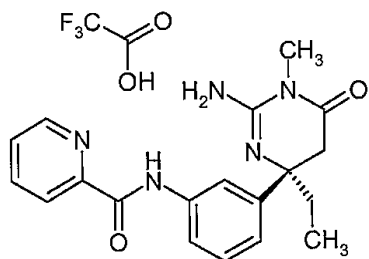
실험 F2로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 386.4 [M+H]^+$.

[0645]

실시예 40

[0646]

피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0647]

[0648]

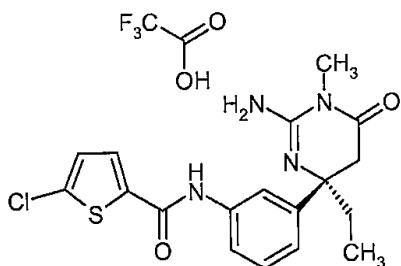
실험 F2로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 352.4$ $[M+H]^+$.

[0649]

실시예 41

[0650]

5-클로로-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염



[0651]

[0652]

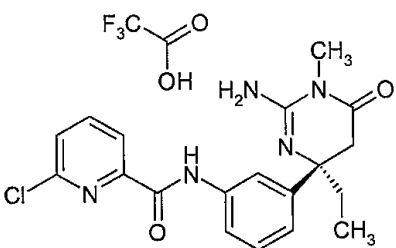
실험 F2로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-티오펜-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 391.3$ $[M+H]^+$.

[0653]

실시예 42

[0654]

6-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염



[0655]

[0656]

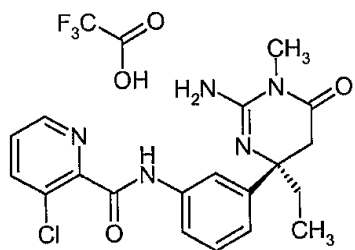
실험 F2로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 6-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 386.4$ $[M+H]^+$.

[0657]

실시예 43

[0658]

3-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF₃COOH와의 염



[0659]

[0660]

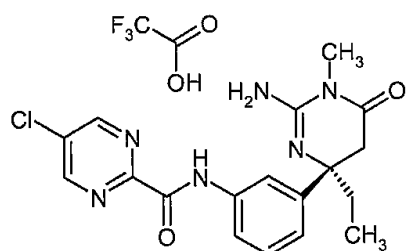
실험 F2로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 3-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 386.4 [M+H]^+$.

[0661]

실시예 44

[0662]

5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0663]

[0664]

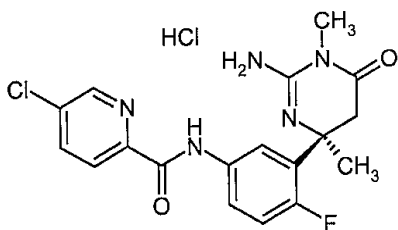
실험 F2로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-클로로-피리미딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 387.3 [M+H]^+$.

[0665]

실시예 45

[0666]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; HCl과의 염



[0667]

[0668]

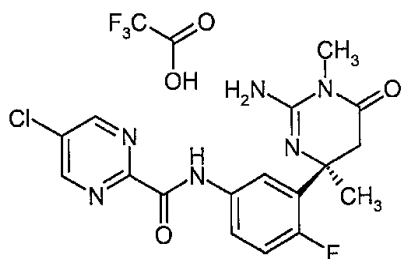
실험 F3으로부터 [(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 390.3 [M+H]^+$.

[0669]

실시예 46

[0670]

5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0671]

[0672]

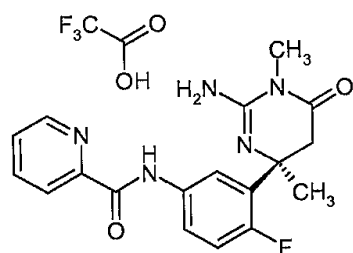
실험 F3으로부터 [(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-피리미딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 391.3 [M+H]^+$.

[0673]

실시예 47

[0674]

피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0675]

[0676]

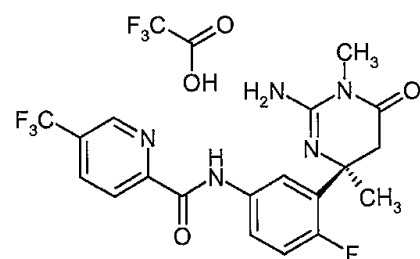
실험 F3으로부터 [(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 356.3 [M+H]^+$.

[0677]

실시예 48

[0678]

5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0679]

[0680]

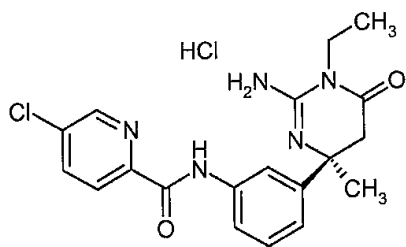
실험 F3으로부터 [(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 424.3 [M+H]^+$.

[0681]

실시예 49

[0682]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-에틸-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; HCl 과의 염



[0683]

[0684]

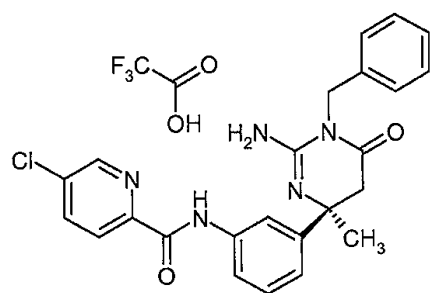
실험 F4로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1-에틸-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 386.2$ $[M+H]^+$.

[0685]

실시예 50

[0686]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-벤질-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0687]

[0688]

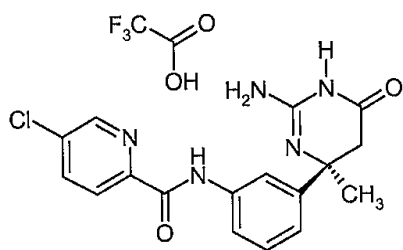
실험 F5로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1-벤질-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 제 1 분획 및 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 448.3$ $[M+H]^+$.

[0689]

실시예 51

[0690]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0691]

[0692]

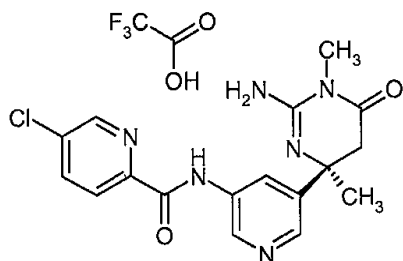
실험 F5로부터 [(S)-4-(3-아미노-페닐)-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 제 2 분획 및 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 358.2$ $[M+H]^+$.

[0693]

실시예 52

[0694]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [5-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-피리딘-3-일]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0695]

[0696]

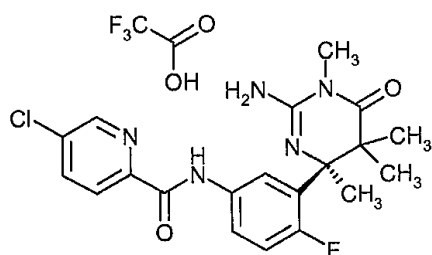
실험 F6으로부터 [(S)-4-(5-아미노-피리딘-3-일)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 373.1 [M+H]^+$.

[0697]

실시예 53

[0698]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; CF_3COOH 과의 염



[0699]

[0700]

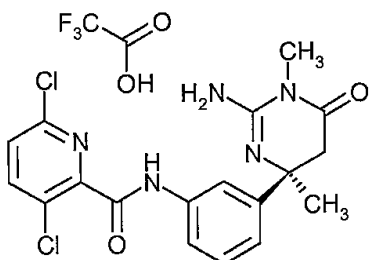
실험 F7로부터 [(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 418.3 [M+H]^+$.

[0701]

실시예 54

[0702]

3,6-다이클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0703]

[0704]

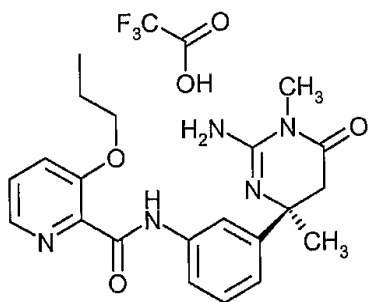
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 3,6-다이클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 408.3 [M+H]^+$.

[0705]

실시예 55

[0706]

3-프로폭시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0707]

[0708]

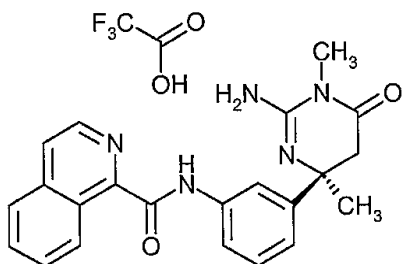
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르와 3-프로폭시-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 396.3 [M+H]^+$.

[0709]

실시예 56

[0710]

이소퀴놀린-1-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0711]

[0712]

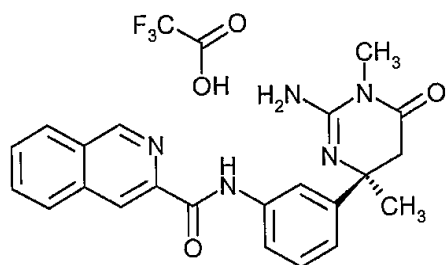
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르와 이소퀴놀린-1-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 황색 반고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 388.3 [M+H]^+$.

[0713]

실시예 57

[0714]

이소퀴놀린-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0715]

[0716]

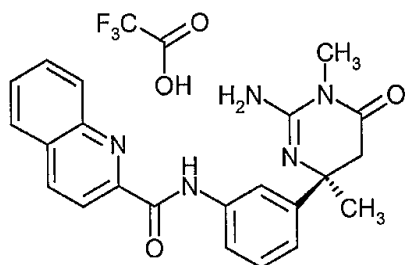
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르와 이소퀴놀린-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색의 반고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 388.3 [M+H]^+$.

[0717]

실시예 58

[0718]

퀴놀린-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0719]

[0720]

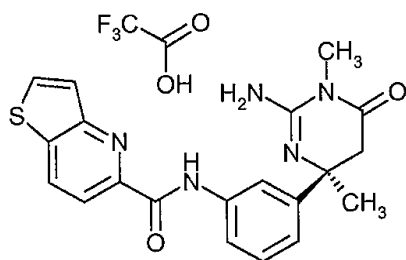
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 퀴놀린-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 황색 반고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 388.3 [M+H]^+$.

[0721]

실시예 59

[0722]

티에노[3,2-b]피리딘-5-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0723]

[0724]

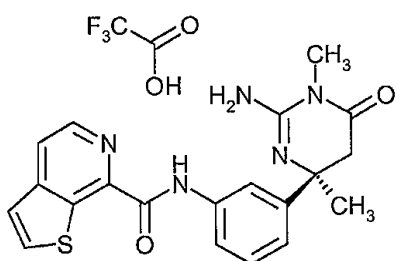
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 티에노[3,2-b]피리딘-5-카복시산(문헌[Gronowitz, S. et al., Acta Chemica Scand., Series B: Organic Chemistry and Biochemistry(1975), B29(2), 233]에 따라 제조됨)을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 반고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 394.2 [M+H]^+$.

[0725]

실시예 60

[0726]

티에노[2,3-c]피리딘-7-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0727]

[0728]

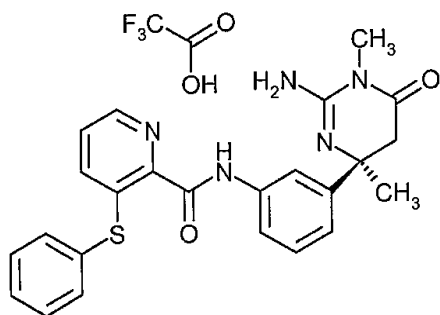
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 티에노[2,3-c]피리딘-7-카복시산(문헌[Frohn, Mike et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett.(2008), 18(18) 5023]에 따라 제조됨)을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 황색 반고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 394.2 [M+H]^+$.

[0729]

실시예 61

[0730]

3-페닐설파닐-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0731]

[0732]

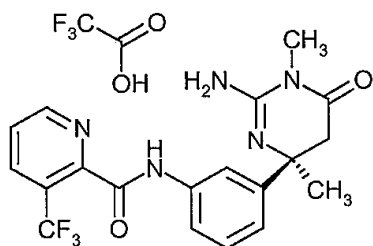
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸과 3-페닐설파닐-피리딘-2-카복시산(문헌[Blank, Benjamin et al., J. Med. Chem.(1974), 17(10) 1065]에 따라 제조됨)을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 황색 반고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 446.2 [M+H]^+$.

[0733]

실시예 62

[0734]

3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0735]

[0736]

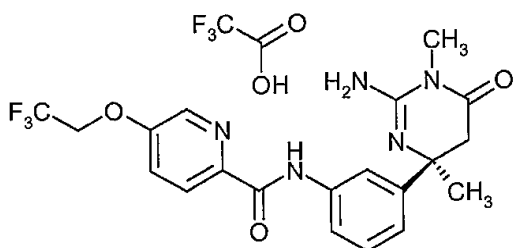
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스터와 3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 적색 반고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 406.4 [M+H]^+$.

[0737]

실시예 63

[0738]

5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0739]

[0740]

22℃에서 DMF(2.0 ml) 중 5-하이드록시-피리딘-2-카복시산 메틸 에스터(200 mg) 용액에 NaH(오일 중 55%, 64 mg)을 첨가하고, 기체 발생이 중지될 때까지 계속 교반하였다. 상기 현탁액을 0℃로 냉각하고, 트라이플루오로메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(728 mg)로 처리하고, 22℃에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃와 에틸 아세테이트 사이에 분배시키고, 유기 층을 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카 상에 n-헵탄/에틸 아세테이트(3:1)를 사용하여 크로마토그래피하여 백색 고체로서 5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복시산 메틸 에스터(216 mg)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 236.3 [M+H]^+$.

[0741]

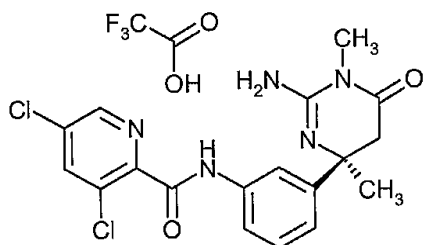
MeOH(1 ml) 중 5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복시산 메틸 에스터(216 mg) 용액을 물(0.1 ml) 중 LiOH(78 mg) 용액으로 처리하고, 22℃에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 상기 용액을 증발시키고, 잔여물을 1N 수성 HCl로 마쇄하였다. 상기 현탁액을 여과하고, 잔여물을 물로 세척하고, 건조하여 백색 고체로서

5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복시산(125 mg)을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 220.1 [M-H]^-$.

[0742] [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 반고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 436.3 [M+H]^+$.

[0743] 실시예 64

[0744] 3,5-다이클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



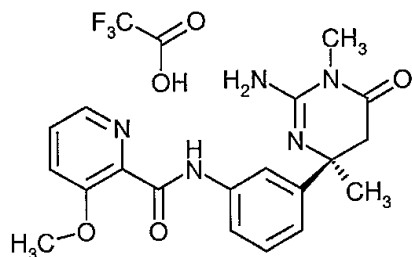
[0745]

[0746] [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 3,5-다이클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 반고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 406.3 [M+H]^+$.

[0747] 실시예 65

[0748] 3-메톡시-피리딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물

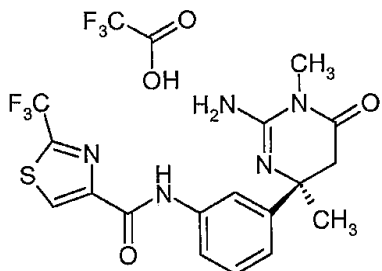


[0749]

[0750] [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 3-메톡시-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 368.2 [M+H]^+$.

[0751] 실시예 66

[0752] 2-트라이플루오로메틸-티아졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



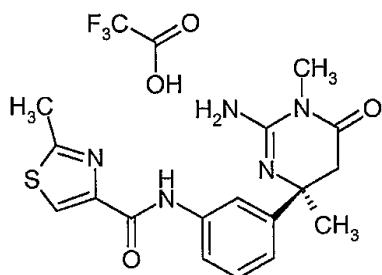
[0753]

[0754] [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 2-트라이플루오로메틸-티아졸-4-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서

표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 412.3$ $[M+H]^+$.

[0755] 실시예 67

[0756] 2-메틸-티아졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물

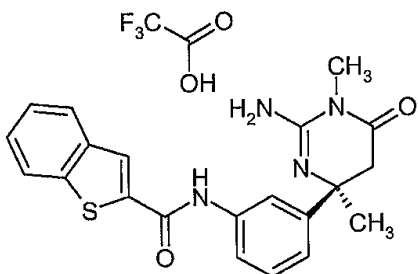


[0757]

[0758] [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 2-트라이플루오로메틸-티아졸-4-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 358.3$ $[M+H]^+$.

[0759] 실시예 68

[0760] 벤조[b]티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물

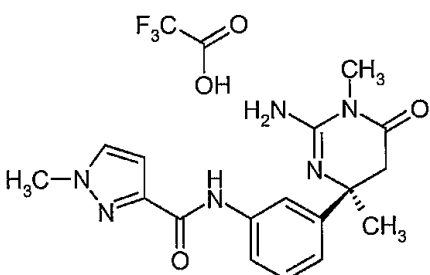


[0761]

[0762] [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 벤조[b]티오펜-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 393.2$ $[M+H]^+$.

[0763] 실시예 69

[0764] 1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



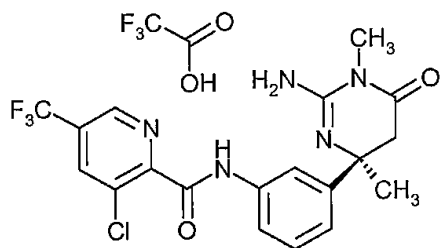
[0765]

[0766] [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 341.3$ $[M+H]^+$.

[0767] 실시예 70

[0768] 3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라

하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0769]

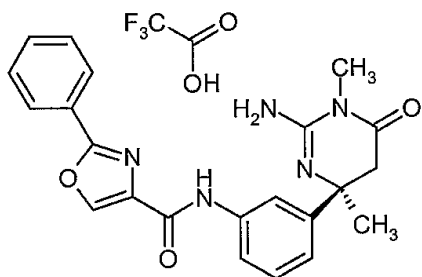
[0770] [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 440.3 [M+H]^+$.

[0771]

실시예 71

[0772]

2-페닐-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0773]

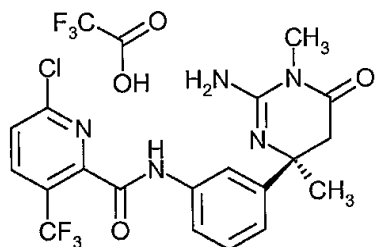
[0774] [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 2-페닐-옥사졸-4-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 포움으로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 404.5 [M+H]^+$.

[0775]

실시예 72

[0776]

6-클로로-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0777]

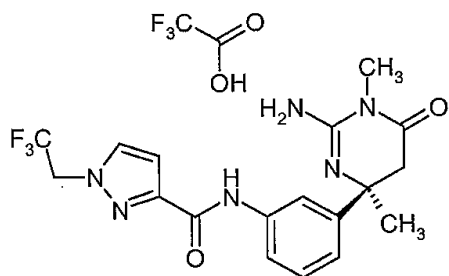
[0778] [(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 6-클로로-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 440.3 [M+H]^+$.

[0779]

실시예 73

[0780]

1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0781]

[0782]

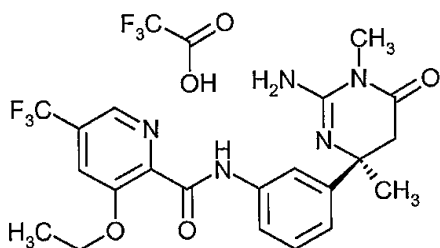
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-1H-피라졸-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담적색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 409.3 [M+H]^+$.

[0783]

실시예 74

[0784]

3-에톡시-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0785]

[0786]

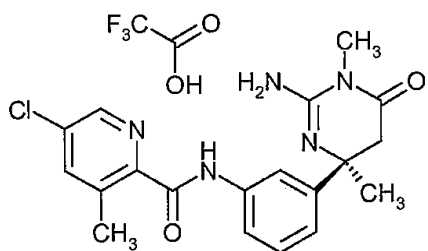
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 3-에톡시-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 450.2 [M+H]^+$.

[0787]

실시예 75

[0788]

5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0789]

[0790]

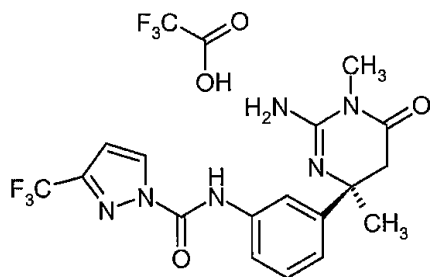
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 386.2 [M+H]^+$.

[0791]

실시예 76

[0792]

5-(3-트라이플루오로메틸-피라졸-1-일)-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0793]

[0794]

DMF(20 ml) 중 5-클로로-피리딘-2-카복시산 메틸 에스터(1.37 g), 3-트라이플루오로메틸-1H-피라졸(1.63 g) 및 분말 K_2CO_3 (1.67 g)의 혼합물을 20시간 동안 105℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 증발시키고, 물과 다이클로로메탄 사이에 있는 잔여물을 분리하고, 상기 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 상기 잔여물을 실리카 상에서 n-헵탄/에틸 아세테이트(3:1에서 1:1로의 구배)를 사용하여 크로마토그래피하여 무색 고체로서 5-(3-트라이플루오로메틸-피라졸-1-일)-피리딘-2-카복시산 메틸 에스터(70 mg)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 272.1 [M+H]^+$.

[0795]

MeOH(4 ml) 및 THF(0.5 ml) 중 5-(3-트라이플루오로메틸-피라졸-1-일)-피리딘-2-카복시산 메틸 에스터(67 mg)의 용액에 물(1 ml) 중 LiOH(23 mg)용액을 첨가하고, 22℃에서 22시간 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 증발시키고, 1 N 수성 HCl와 에틸 아세테이트 사이에 있는 잔여물을 분리하고, 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고, 증발하여 백색 고체로서 5-(3-트라이플루오로메틸-피라졸-1-일)-피리딘-2-카복시산(63 mg)을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 255.9 [M-H]^-$.

[0796]

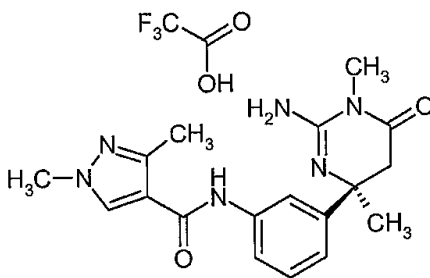
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-(3-트라이플루오로메틸-피라졸-1-일)-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 472.2 [M+H]^+$.

[0797]

실시예 77

[0798]

1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0799]

[0800]

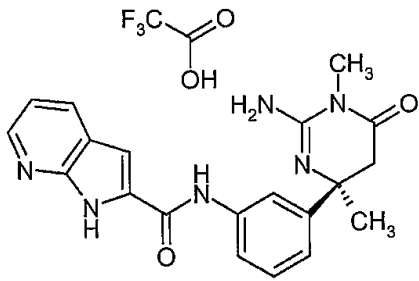
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 355.2 [M+H]^+$.

[0801]

실시예 78

[0802]

1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0803]

[0804]

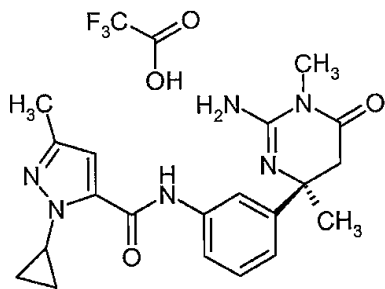
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 377.3 [M+H]^+$.

[0805]

실시예 79

[0806]

2-사이클로프로필-5-메틸-2H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0807]

[0808]

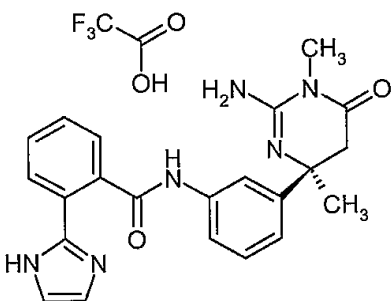
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 2-사이클로프로필-5-메틸-2H-피라졸-3-카복시산(기타무라 슈지등의 국제 특허 출원 W02005014576에 따라 제조되며, 에스테르를 가수분해하여 상기 산을 만듦)을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 381.3 [M+H]^+$.

[0809]

실시예 80

[0810]

N-[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-2-(1H-이미다졸-2-일)-벤조아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0811]

[0812]

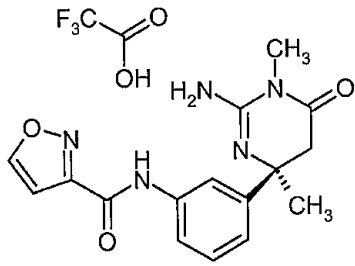
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 2-(1H-이미다졸-2-일)-벤조산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 403.5 [M+H]^+$.

[0813]

실시예 81

[0814]

이속사졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0815]

[0816]

[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르와 이속사졸-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 328.2 [M+H]^+$.

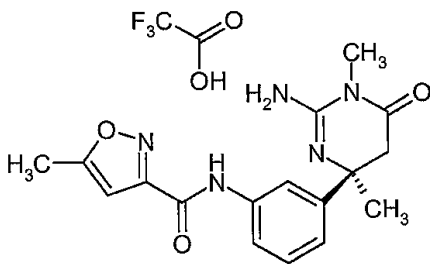
[0817]

실시예 82

[0818]

5-메틸-이속사졸-3-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0819]

[0820]

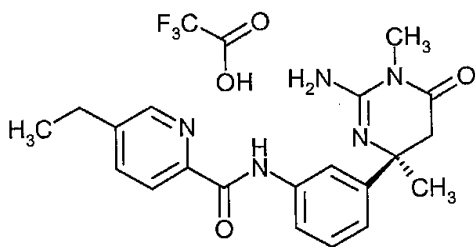
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르와 5-메틸-이속사졸-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 342.5 [M+H]^+$.

[0821]

실시예 83

[0822]

5-에틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0823]

[0824]

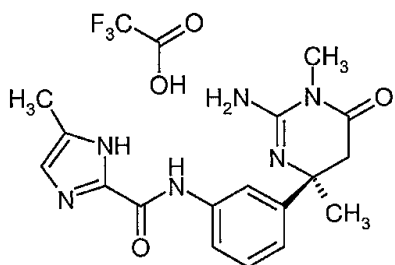
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르와 5-에틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 366.5 [M+H]^+$.

[0825]

실시예 84

[0826]

4-메틸-1H-이미다졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0827]

[0828]

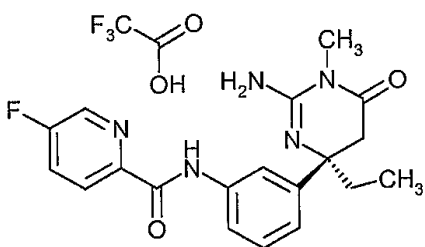
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-메틸-1H-이미다졸-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 반고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 341.1 [M+H]^+$.

[0829]

실시예 85

[0830]

5-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0831]

[0832]

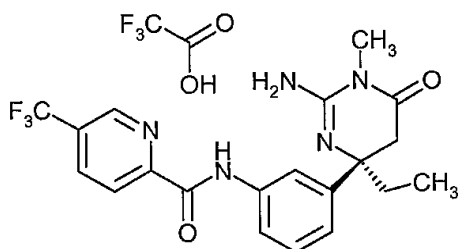
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-플루오로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 370.1 [M+H]^+$.

[0833]

실시예 86

[0834]

5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0835]

[0836]

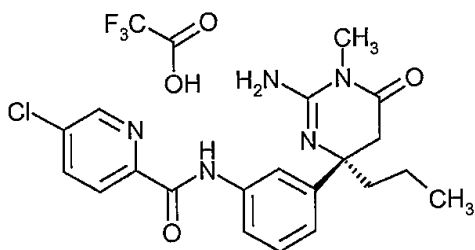
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-4-에틸-1-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 420.2 [M+H]^+$.

[0837]

실시예 87

[0838]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0839]

[0840]

[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 400.1 [M+H]^+$.

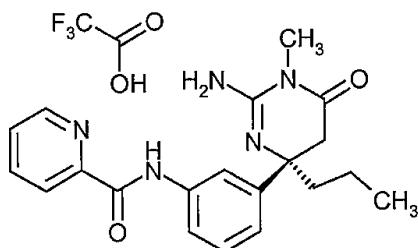
[0841]

실시예 88

[0842]

피리딘-2-카복시산

[3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0843]

[0844]

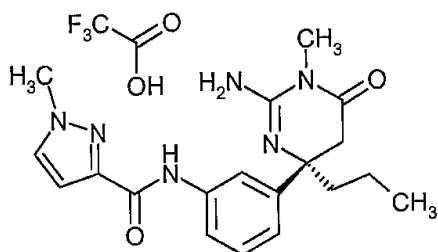
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 366.3 [M+H]^+$.

[0845]

실시예 89

[0846]

1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0847]

[0848]

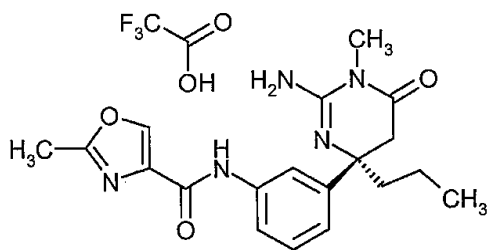
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 369.3 [M+H]^+$.

[0849]

실시예 90

[0850]

2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0851]

[0852]

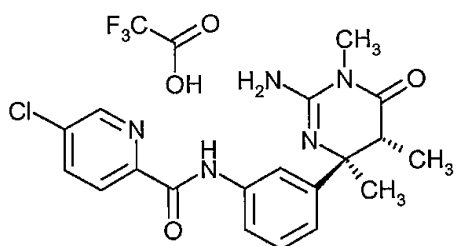
[(S)-4-(3-아미노-페닐)-1-메틸-6-옥소-4-프로필-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 2-메틸-옥사졸-4-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 370.3 [M+H]^+$.

[0853]

실시예 91

[0854]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((4S,5R)-2-아미노-1,4,5-트라이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0855]

[0856]

-78℃에서 THF(3.0 ml) 중 [(S)-1,4-다이메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르(110 mg, 중간체 E1) 용액에 LDA(3 당량, 1.95 ml) 용액을 첨가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 -78℃에서 THF(2.0 ml) 중 아이오도메탄(38 μ l) 용액으로 처리하고, 동일한 온도에서 1.5시간 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 으로 켄칭하여 다이에틸 에터를 추출하고, 상기 유기층을 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물을 실리카 상에서 n-헵탄/에틸 아세테이트(5:1)를 이용하여 크로마토그래피하여 무색의 포움으로서 [(4S,5R)-1,4,5-트라이메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르(72 mg)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 377.4 [M+H]^+$. 니트로기를 수소화하여 아닐린(중간체 F)을 수득하는 것을 반응식 1에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0857]

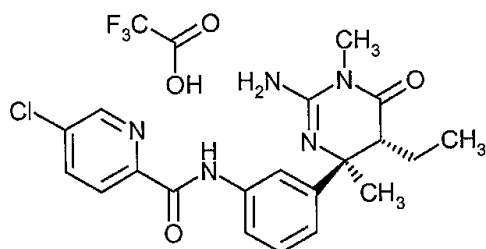
[(4S,5R)-4-(3-아미노-페닐)-1,4,5-트라이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 386.4 [M+H]^+$.

[0858]

실시예 92

[0859]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((4S,5R)-2-아미노-5-에틸-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0860]

[0861]

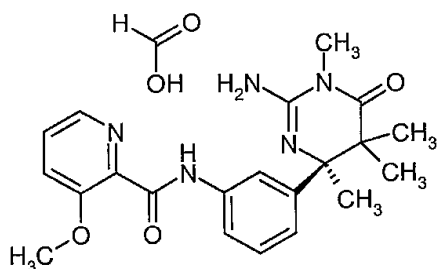
-78℃에서 THF(3.0 ml) 중 [(S)-1,4-다이메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르(165 mg, 중간체 E1) 용액에 LDA(3 당량, 2.8 ml) 용액을 첨가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 -78℃에서 THF(2.0 ml) 중 아이오도메탄(67 μ l) 용액으로 처리하고, 동일한

온도에서 1.5시간 계속 교반하고, -20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 에 켄칭하여 다이에틸 에터를 추출하고, 상기 유기층을 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 실리카 상에서 n-헵탄/에틸 아세테이트(4:1)를 사용하여 크로마토그래피하여 무색의 포움으로서 [(4S,5R)-5-에틸-1,4-다이메틸-4-(3-니트로-페닐)-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터(96 mg)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 391.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 니트로기를 수소화하여 아닐린(중간체 F)을 수득하는 것을 반응식 1에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0862] [(4S,5R)-4-(3-아미노-페닐)-5-에틸-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 400.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0863] 실시예 93

[0864] 3-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염

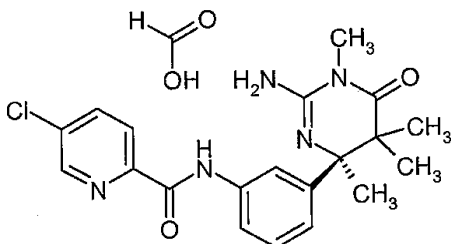


[0865]

[0866] [(R)-4-(3-아미노-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 3-메톡시-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 무색의 무정형 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 396.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0867] 실시예 94

[0868] 5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염

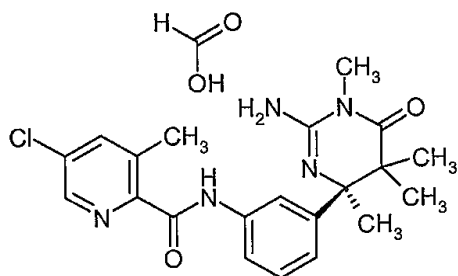


[0869]

[0870] [(R)-4-(3-아미노-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 400.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0871] 실시예 95

[0872] 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



[0873]

[0874]

[(R)-4-(3-아미노-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터,

[0875]

실험 F7로부터 [(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터

[0876]

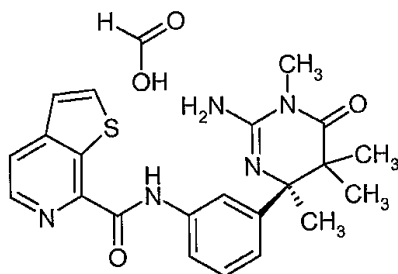
및 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 414.3 [M+H]^+$.

[0877]

실시예 96

[0878]

티에노[2,3-c]피리딘-7-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



[0879]

[0880]

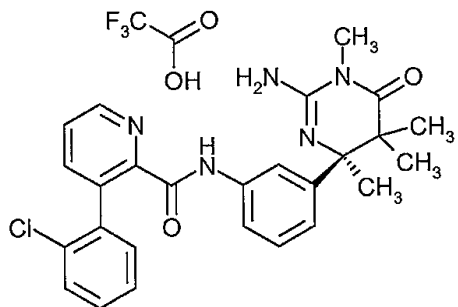
[(R)-4-(3-아미노-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 티에노[2,3-c]피리딘-7-카복시산(실시예 60에 주어진 문헌에 따라 제조됨)을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 422.2 [M+H]^+$.

[0881]

실시예 97

[0882]

3-(2-클로로-페닐)-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0883]

[0884]

[(R)-4-(3-아미노-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 3-(2-클로로-페닐)-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 비백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 476.2 [M+H]^+$.

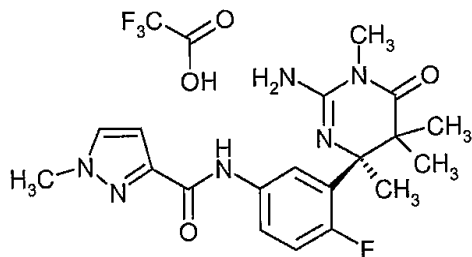
[0885]

실시예 98

[0886]

1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미

딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0887]

[0888]

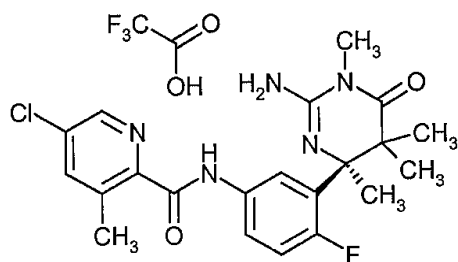
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 1-메틸-1H-피라졸-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 387.3$ $[M+H]^+$.

[0889]

실시예 99

[0890]

5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0891]

[0892]

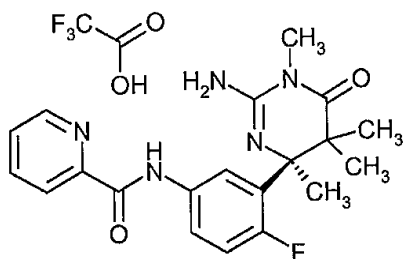
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-3-메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 432.4$ $[M+H]^+$.

[0893]

실시예 100

[0894]

피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0895]

[0896]

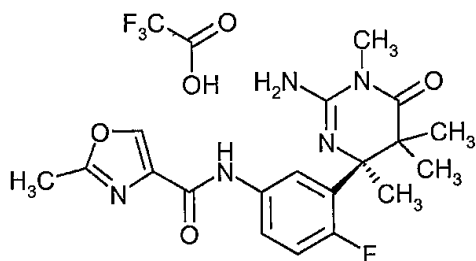
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 384.3$ $[M+H]^+$.

[0897]

실시예 101

[0898]

2-메틸-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0899]

[0900]

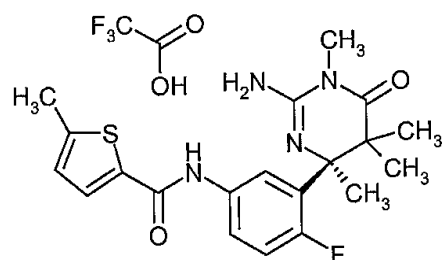
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카
밤산 3급-부틸 에스테르와 2-메틸-옥사졸-4-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로
서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 388.3$ $[M+H]^+$.

[0901]

실시예 102

[0902]

5-메틸-티오펜-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-
4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0903]

[0904]

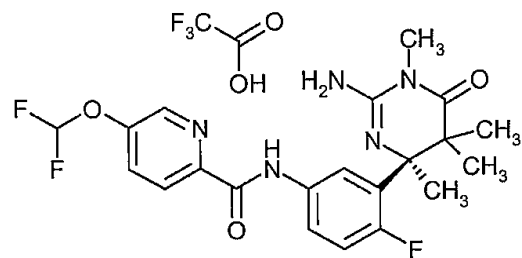
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카
밤산 3급-부틸 에스테르와 5-메틸-티오펜-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로
서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 403.4$ $[M+H]^+$.

[0905]

실시예 103

[0906]

5-다이플루오로메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-
피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0907]

[0908]

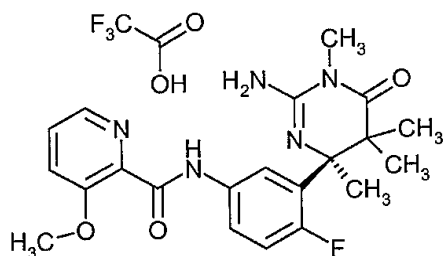
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카
밤산 3급-부틸 에스테르와 5-다이플루오로메톡시-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하
여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 450.2$ $[M+H]^+$.

[0909]

실시예 104

[0910]

3-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미
딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0911]

[0912]

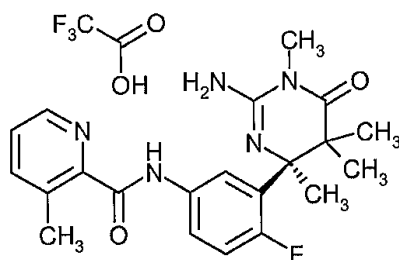
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 3-메톡시-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 414.3 [M+H]^+$.

[0913]

실시예 105

[0914]

3-메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0915]

[0916]

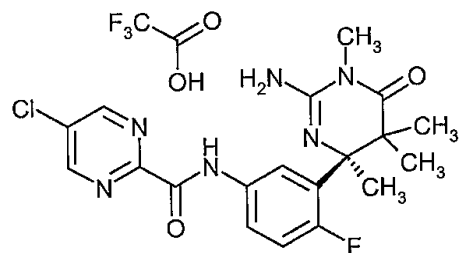
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 3-메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 398.3 [M+H]^+$.

[0917]

실시예 106

[0918]

5-클로로-피리미딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0919]

[0920]

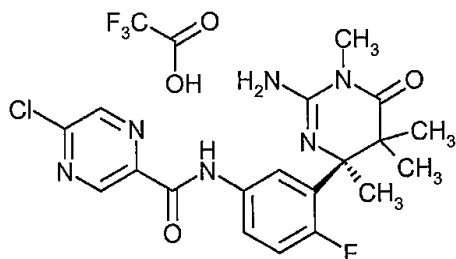
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-피리미딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 419.3 [M+H]^+$.

[0921]

실시예 107

[0922]

5-클로로-피라진-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0923]

[0924]

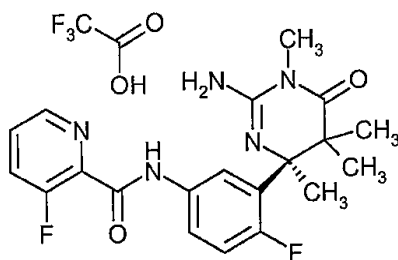
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 5-클로로-피라진-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 419.3$ $[M+H]^+$.

[0925]

실시예 108

[0926]

3-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0927]

[0928]

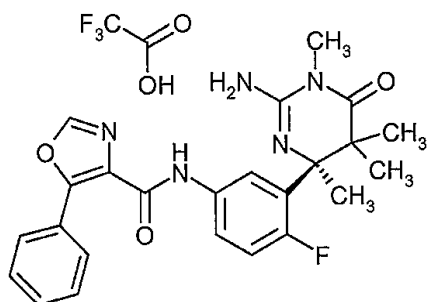
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 3-플루오로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 402.4$ $[M+H]^+$.

[0929]

실시예 109

[0930]

5-페닐-옥사졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0931]

[0932]

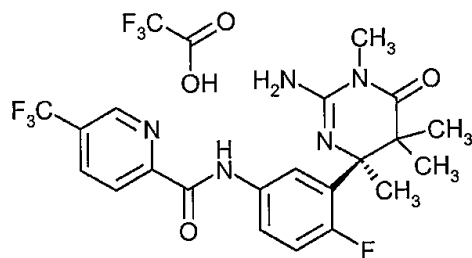
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바미산 3급-부틸 에스테르와 5-페닐-옥사졸-4-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 450.2$ $[M+H]^+$.

[0933]

실시예 110

[0934]

5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0935]

[0936]

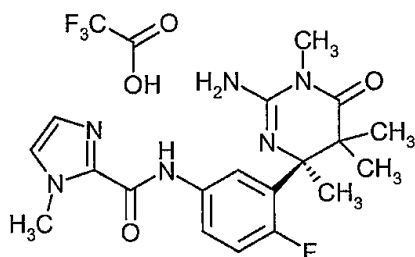
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카
밤산 3급-부틸 에스터와 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하
여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 452.2 [M+H]^+$.

[0937]

실시예 111

[0938]

1-메틸-1H-이미다졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리
미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0939]

[0940]

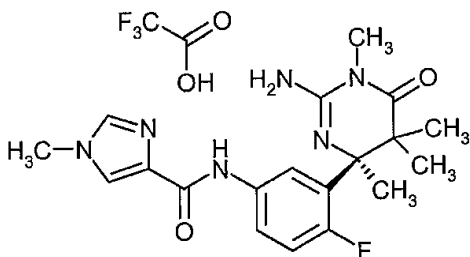
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카
밤산 3급-부틸 에스터와 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하
여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 387.3 [M+H]^+$.

[0941]

실시예 112

[0942]

1-메틸-1H-이미다졸-4-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리
미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0943]

[0944]

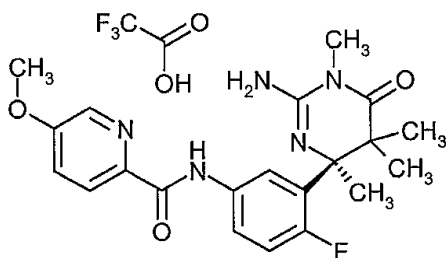
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카
밤산 3급-부틸 에스터와 1-메틸-1H-이미다졸-4-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색
고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 387.3 [M+H]^+$.

[0945]

실시예 113

[0946]

5-메톡시-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미
딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0947]

[0948]

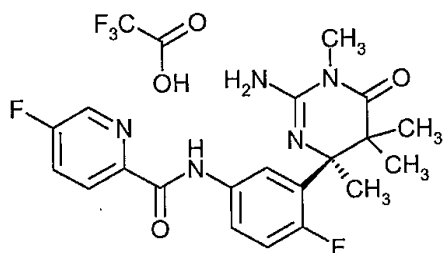
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-메톡시-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 414.4 [M+H]^+$.

[0949]

실시예 114

[0950]

5-플루오로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0951]

[0952]

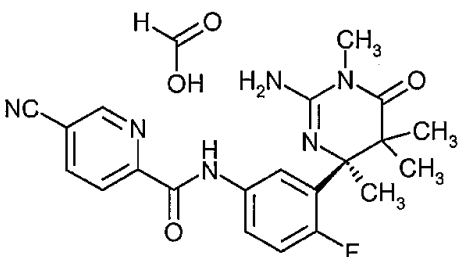
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-플루오로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 402.4 [M+H]^+$.

[0953]

실시예 115

[0954]

5-시아노-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



[0955]

[0956]

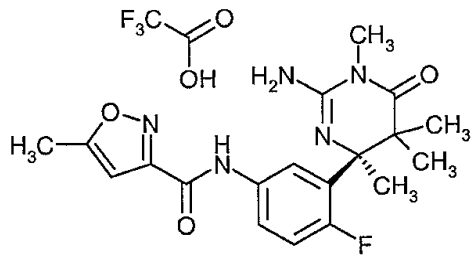
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-시아노-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 409.3 [M+H]^+$.

[0957]

실시예 116

[0958]

5-메틸-이속사졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0959]

[0960]

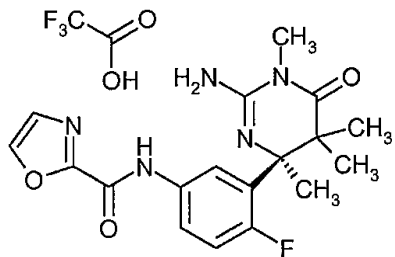
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카
밤산 3급-부틸 에스터와 5-메틸-이속사졸-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체
로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 388.3 [M+H]^+$.

[0961]

실시예 117

[0962]

옥사졸-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-
4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0963]

[0964]

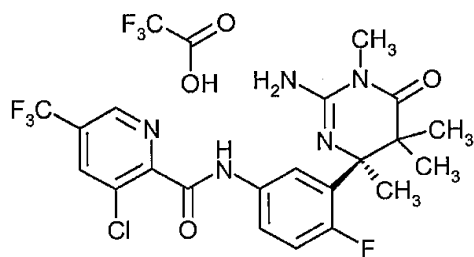
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카
밤산 3급-부틸 에스터와 옥사졸-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제
화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 374.2 [M+H]^+$.

[0965]

실시예 118

[0966]

3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-
1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0967]

[0968]

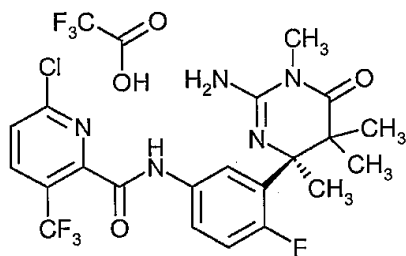
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카
밤산 3급-부틸 에스터와 3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를
탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 486.2 [M+H]^+$.

[0969]

실시예 119

[0970]

6-클로로-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-
1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0971]

[0972]

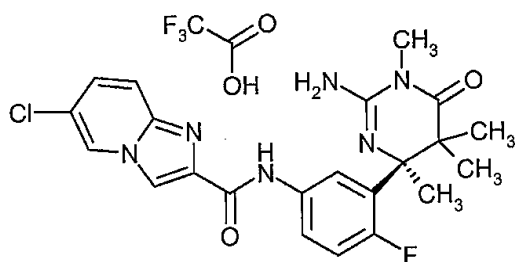
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 6-클로로-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 486.2 [M+H]^+$.

[0973]

실시예 120

[0974]

6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0975]

[0976]

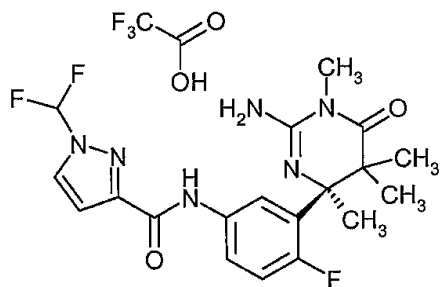
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 457.3 [M+H]^+$.

[0977]

실시예 121

[0978]

1-다이플루오로메틸-1H-피라졸-3-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0979]

[0980]

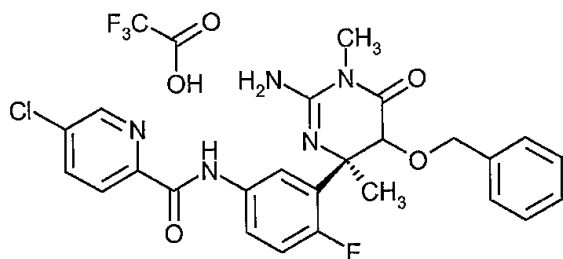
[(S)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 1-다이플루오로메틸-1H-피라졸-3-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 423.2 [M+H]^+$.

[0981]

실시예 122

[0982]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-5-벤질옥시-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0983]

[0984]

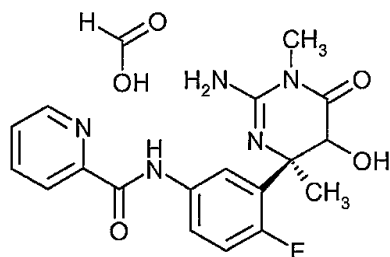
[(R)-4-(5-아미노-2-플루오로-페닐)-5-벤질옥시-1,4-다이에틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카복시산 3급-부틸 에스터와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 496.3 [M+H]^+$.

[0985]

실시예 123

[0986]

피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-5-하이드록시-1,4-다이에틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드; 포름산과의 염



[0987]

[0988]

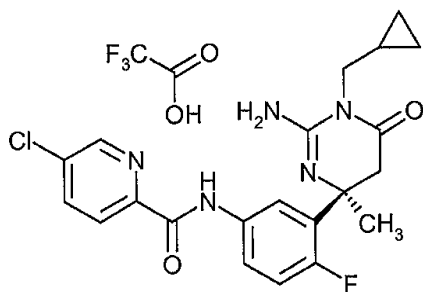
5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((R)-2-아미노-5-벤질옥시-1,4-다이에틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-플루오로-페닐]-아마이드의 용액; 포화 수성 Na_2CO_3 과 에틸 아세테이트 사이에 있는 트라이플루오로-아세트산과의 염(30 mg, 실시예 69로부터)을 분리하여 탈염하였다. 상기 아민이 없는 염을 에탄올(2.0 ml) 및 NEt_3 (5 μ l)에 용해하고, 하루 동안 22°C 및 대기압에서 Pd/C(10%, 31 mg)로 수소화하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시키고, 잔여물을 CH_3CN /물의 구배를 이용해 HPLC RP-18 컬럼에 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 372.2 [M+H]^+$.

[0989]

실시예 124

[0990]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0991]

[0992]

(S)-2-아미노-6-(3-아미노-페닐)-3-사이클로프로필메틸-6-메틸-5,6-다이하이드로-3H-피리미딘-4-온과 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 412.2 [M+H]^+$.

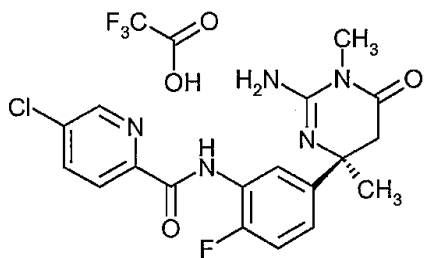
[0993]

실시예 125

[0994]

5-클로로-피리딘-2-카복시산

[5-((S)-2-아미노-1,4-다이에틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-2-플루오로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0995]

[0996]

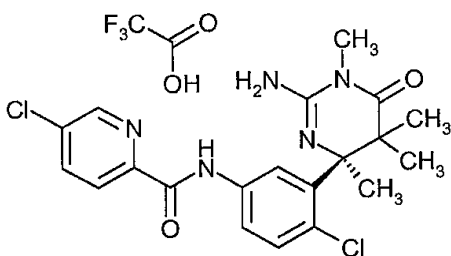
[(S)-4-(3-아미노-4-플루오로-페닐)-1,4-다이메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 390.1 [M+H]^+$.

[0997]

실시예 126

[0998]

5-클로로-피리딘-2-카복시산 [3-((S)-2-아미노-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-4-일)-4-클로로-페닐]-아마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[0999]

[1000]

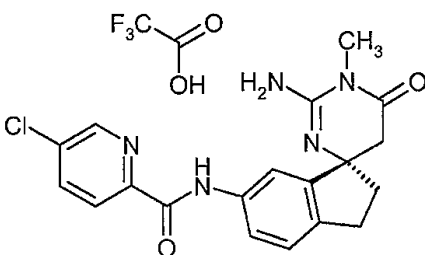
[(S)-4-(5-아미노-2-클로로-페닐)-1,4,5,5-테트라메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스터와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 434.2 [M+H]^+$.

[1001]

실시예 127

[1002]

N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-5-클로로피리딘-2-카복사마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[1003]

[1004]

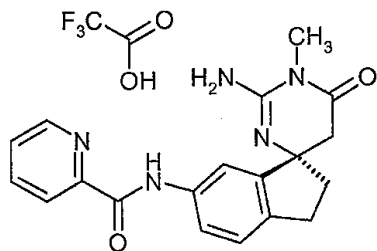
3급-부틸 [(1S)-6-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-2'-일]카바메이트와 5-클로로-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 384.2 [M+H]^+$.

[1005]

실시예 128

[1006]

N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]피리딘-2-카복사마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[1007]

[1008]

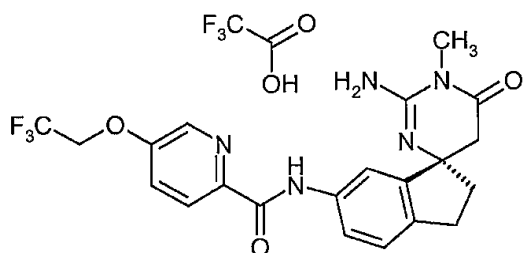
3급-부틸 [(1S)-6-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-2'-일]카바메이트와 피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 350.4 [M+H]^+$.

[1009]

실시예 129

[1010]

N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복사마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[1011]

[1012]

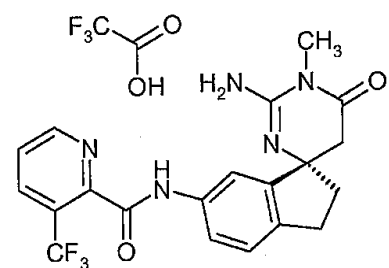
3급-부틸 [(1S)-6-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-2'-일]카바메이트와 5-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-피리딘-2-카복시산(실시예 63에 기재된 바와 같이 제조됨)을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 448.2 [M+H]^+$.

[1013]

실시예 130

[1014]

N-[(1S)-2'-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-6-일]-3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복사마이드; 트라이플루오로-아세트산과의 염



[1015]

[1016]

3급-부틸 [(1S)-6-아미노-1'-메틸-6'-옥소-2,3,5',6'-테트라하이드로-1'H-스피로[인텐-1,4'-피리미딘]-2'-일]카바메이트와 3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복시산을 커플링시키고, 이어서 중간체를 탈보호하여 비백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 418.3 [M+H]^+$.

[1017]

실시예 131

[1018]

화학식 I의 화합물의 활성을 결정하기 위하여 하기 시험을 수행하였다:

[1019]

BACE2 억제제를 위한 형광-펩타이드 절단 분석법

[1020]

BACE2 효소 엑토도메인(플라스미드 “pET17b-T7-hu proBACE2”로부터 유도됨)을 문헌[Ostermann et al., "Crystal Structure of Human BACE2 in Complex with a Hydroxyethylamine Transition-state Inhibitor", Journal of Molecular Biology 2006, 355, 249-261]에 기재된 바와 같이 제조하였다. 상기 예비-효소는 70 $\mu\text{g/ml}$ 농도로, 4°C에서 보관하였다.

- [1021] 아미노산 순서 WS EVNLD AEFRC-MR121를 갖는 형광 펩타이드를 합성하고, 1.5 mM DMSO의 스탁(stock) 용액을 제조하고 20℃에서 보관하였다. MR121은 630 nm의 여기 파장(excitation wavelength), 695 nm의 방출 파장(emission wavelength)을 갖는 플루오로포어이다. 상기 MR121 형광을 BACE2에 의해 펩타이드가 분리될 때까지 N-말단 트립토판에 켜칭한다.
- [1022] 분석법을 모두 투명한 평판 하부를 가진 코닝(Corning) 384-웰 검은색 폴리스티렌 비결합 표면 마이크로타이더 플레이트에서 수행하고, 플레이트:비전(Plate:Vision) 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 형광 리더기를 사용하였다. 분석을 수행하기 위하여, 80 nM의 BACE2 용액을 분석 완충 용액(분석 완충 용액은 100mM 나트륨 아세테이트; 20mM EDTA; 0.05% BSA가 첨가되고, pH는 4.5임)으로 제조하고, 실온에서 1시간 동안 배양하여 효소를 활성화하였다. 39 μ l의 활성화된 BACE2를 각각의 시험 웰에 위치하고, 1 μ l의 화합물을 100% DMSO에서 적절한 농도로 시험하였다. 그 후에 상기 플레이트를 혼합하고, 실온에서 10분 동안 배양하였다. 분석을 시작하기 위하여, 분석 완충 용액에 1.5 μ M의 형광 펩타이드 용액 10 μ l을 첨가하고 분석 혼합물 내의 형광도를 30분 동안 측정된 값이 695 nm(630 nm의 여기 파장을 가짐)였다.
- [1023] 분석 관독은 BACE2 활성의 상대적인 값을 가지는 형광도의 변화 속도이다. 작은 값은 높은 억제, 큰 값은 낮은 억제와 일치한다. BACE2를 위한 화합물의 IC_{50} 값(즉, 효소 활성을 50%까지 억제하는 농도)을 결정하기 위하여, 전형적으로 15회 분석을 실험적으로 선택된 농도의 범위로 만들어 프로타아제의 낮은, 높은 및 중간 억제를 가져온다. IC_{50} 값은 억제제 농도의 범위 및 S자형 투여량-반응 모델(Sigmoidal DoseResponse Model)을 사용한 곡선 적합 소프트웨어 XLfit(IDBS)를 생성하는 이러한 어세이를 사용하여 결정된다.
- [1024] 화학식 I에 따른 바람직한 화합물은 상기 분석(IC_{50})에서 바람직하게는 5 nM 내지 10 μ M, 더욱 바람직하게는 5 nM 내지 0.5 μ M, 가장 바람직하게는 5 nM 내지 100 nM에서 억제 활성을 가진다.

[1025] 예컨대, 하기 화합물은 전술된 분석에서 하기 IC₅₀ 값을 보여준다:

실시예	IC ₅₀ (BACE2) [nM]	실시예	IC ₅₀ (BACE2) [nM]
1	13	66	1550
2	14	67	160
3	86	68	102
4	98	69	61
5	121	70	16
6	307	71	1310
7	1011	72	1515
8	126	73	2070
9	110	74	79
10	7	75	17
11	28	76	300
12	37	77	1580
13	9	78	800
14	25	79	190
15	10	80	2100
16	458	81	170
17	120	82	590
18	50	83	40
19	549	84	390
20	6	85	300
21	4200	86	250
22	123	87	170
23	58	88	1785
24	217	89	4755
25	10	90	1110
26	960	91	17
27	18	92	24
28	18	93	158
29	48	94	20
30	150	95	19
31	30	96	370
32	220	97	180

[1026]

실시예	IC ₅₀ (BACE2) [nM]	실시예	IC ₅₀ (BACE2) [nM]
33	1100	98	35
34	200	99	13
35	6420	100	43
36	42	101	21
37	21	102	52
38	9	103	25
39	11	104	150
40	39	105	49
41	95	106	28
42	125	107	27
43	87	108	28
44	7	109	170
45	7	110	20
46	14	111	190
47	8	112	1260
48	9	113	21
49	15	114	43
50	10	115	63
51	33	116	840
52	11	117	230
53	8	118	19
54	976	119	560
55	349	120	43
56	2980	121	17
57	110	122	10
58	410	123	350
59	1700	124	42
60	240	125	310
61	240	126	36
62	150	127	160
63	60	128	1670
64	60	129	220
65	160	130	1340

[1027]

[1028]

실시예 A

[1029] 하기 구성 성분을 함유하는 필름 코팅된 정제를 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

구성 성분	경제 1개당	
커널:		
화학식 I의 화합물	10.0 mg	200.0 mg
미정질 셀룰로오스	23.5 mg	43.5 mg
환수 락토오즈	60.0 mg	70.0 mg
포비돈 K30	12.5 mg	15.0 mg
나트륨 전분 글리콜레이트	12.5 mg	17.0 mg
마그네슘 스테아레이트	1.5 mg	4.5 mg
(커널 중량)	120.0 mg	350.0 mg
필름 코팅:		
하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스	3.5 mg	7.0 mg
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.8 mg	1.6 mg
황색	1.3 mg	2.6 mg
산화철(황색)	0.8 mg	1.6 mg
이산화 티탄	0.8 mg	1.6 mg

[1030]

[1031] 활성 성분을 체에 거르고 미정질 셀룰로오스로 혼합한 다음, 혼합물을 물 중 폴리비닐피롤리돈 용액으로 과립화시킨다. 과립을 나트륨 전분 글리콜레이트 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고, 압축하여 각각 120 또는 350 mg의 커널을 생성시킨다. 상기 언급된 필름 코팅의 수성 용액/현탁액을 커널에 칠한다.

[1032] **실시예 B**

[1033] 하기의 구성 성분들을 함유한 캡슐을 통상적인 방법으로 제조할 수 있다:

구성 성분	캡슐 1개당
화학식 I의 화합물	25.0 mg
락토오즈	150.0 mg
옥수수 전분	20.0 mg
황색	5.0 mg

[1034]

[1035] 성분을 체에 거르고, 크기 2의 캡슐에 충전한다.

[1036] **실시예 C**

[1037] 주사 용액은 하기의 조성물을 가질 수 있다:

화학식 I의 화합물	3.0 mg
폴리에틸렌 글리콜 400	150.0 mg
아세트산	pH가 5.0이 되는 충분량
주사 용액용 물	1.0 ml까지 첨가함

[1038]

[1039] 활성 성분을 폴리에틸렌 글리콜 400 및 주사 용액용 물(부분)의 혼합물에 용해시킨다. pH를 아세트산으로 5.0까지 조절한다. 부피는 물의 잔여량의 첨가로 1.0 ml까지 조절한다. 용액을 여과하고, 적절한 과용량을 사용하여 바이알에 충전하고 멸균한다.

[1040] **실시예 D**

[1041] 구성 성분을 함유한 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 방법으로 제조할 수 있다:

캡슐 내용물	
화학식 I의 화합물	5.0 mg
황색 왁스	8.0 mg
수소화된 대두유	8.0 mg
부분적으로 수소화된 식물유	34.0 mg
대두유	110.0 mg
캡슐 내용물의 중량	165.0 mg
젤라틴 캡슐	
젤라틴	75.0 mg
글리세롤 85 %	32.0 mg
카리온(Karion) 83	8.0 mg(무수)
이산화 티탄	0.4 mg
산화철 옐로우	1.1 mg

[1042]

[1043] 다른 구성 성분의 따뜻한 용융물에 활성 성분을 용해시키고, 혼합물을 적절한 크기의 연질 젤라틴 캡슐에 충

전시킨다. 충전된 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 절차에 따라 처리한다.

[1044] 실시예 E

[1045] 하기의 구성 성분을 함유한 사체(sachet)를 통상적인 방법으로 제조할 수 있다:

화학식 I의 화합물	50.0 mg
락토오즈, 미세 분말	1015.0 mg
미정질 셀룰로오스(아비셀(AVICEL) PH 102)	1400.0 mg
나트륨 카복시메틸 셀룰로오스	14.0 mg
폴리비닐피롤리돈 K 30	10.0 mg
마그네슘스테아레이트	10.0 mg
향미 첨가제	1.0 mg

[1046]

[1047] 활성 성분을 락토오즈, 미정질 셀룰로오스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스와 혼합하고, 물 중 폴리비닐피롤리돈의 혼합물로 과립화시킨다. 과립을 마그네슘 스테아레이트 및 향미 첨가제와 혼합하고, 사체에 충전시킨다.