(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0052376
(43) 공개일자 2025년04월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7005076
(22) 출원일자(국제) 2023년08월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월17일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/073189
(87) 국제공개번호 WO 2024/042147
국제공개일자 2024년02월29일
(30) 우선권주장
22192252.9 2022년08월26일
유럽특허청(EPO)(EP)

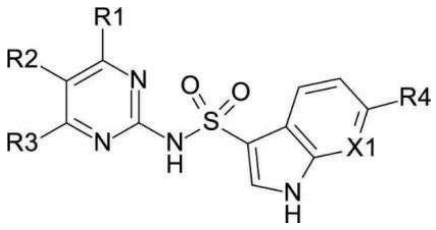
(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
갈레이 구이도
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
고비 루카 클라우디오
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **신규 중수소화 피리미딘-2-일 설폰아미드 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 하기 일반식 I을 갖는 신규 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 상기 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다:



I

(여기서 치환기 R^1, R^2, R^3, R^4 및 X_1은 위에 정의된 바와 같음).

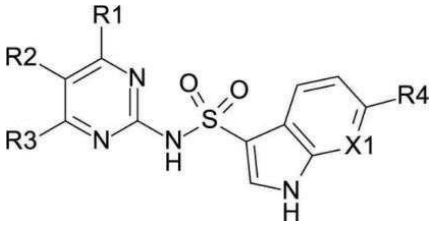
(52) CPC특허분류
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
(72) 발명자
구바 볼프강
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
마주닌 드미트리
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
피나르 엠마누엘
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I

R^1은 H, 알콕시 또는 할로알콕시이고;

R^2는 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시, 1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시 또는 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸이고;

R^3은 알콕시 또는 할로알콕시이고;

X_1은 CR^5 또는 N이고;

R^4는 H, 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;

R^5는 H 또는 할로이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1은 H 또는 알콕시인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2는 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시 또는 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 알콕시인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 할로 또는 알킬인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 할로인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 할로인, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

R^1은 H 또는 알콕시이고;

R^2는 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시, 1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시 또는 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸이고;

R^3은 알콕시이고;

X_1은 CR^5 또는 N이고;

R^4는 할로 또는 알킬이고;

R^5는 H 또는 할로인,

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

R^1은 H 또는 알콕시이고;

R^2는 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시 또는 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸이고;

R^3은 알콕시이고;

X_1은 CR^5 또는 N이고;

R^4는 할로이고;

R^5는 H 또는 할로인,

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

6-클로로-7-플루오로-N-[4-메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]-1H-인돌-3-설폰아미드;

6-브로모-N-[4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드;

6-클로로-N-[4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드; 및

N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-6-플루오로-1H-인돌-3-설폰아미드

중에서 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-7-플루오로 1H-인돌-3-설폰아미드;

6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-7-플루오로-1H-인돌-3-설폰아미드;

6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-1H-인돌-3-설폰아미드;

6-브로모-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-7-플루오로-1H-인돌-3-설폰아미드;

6-브로모-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드;

6-브로모-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에톡시)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드;

6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드; 및

N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드

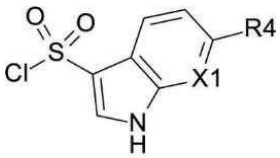
중에서 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

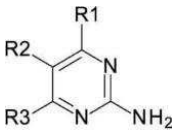
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제조하는 방법으로서,

하기 화학식 II의 화합물을 N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 인산칼륨 또는 수소화나트륨 중에서 선택된 염기의 존재하에 하기 화학식 III의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계

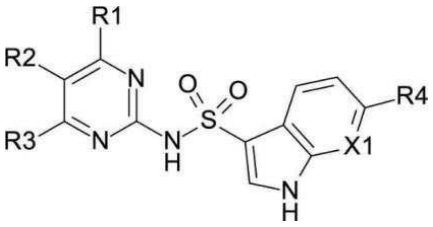
를 포함하는 방법:



II



III



I

여기서 치환기 R^1, R^2, R^3, R^4 및 X_1은 위에 정의된 바와 같다.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 활성인 물질로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, GPR17에 의해 조절되는 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료적으로 비활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 16

미엘린초의 직접적인 손상으로 인한 병태(중심 교뇌 및 교뇌외 미엘린용해, 일산화탄소 중독, 영양 결핍, 및 바이러스 유발 탈미엘린화를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 탈미엘린 장애(다발성 경화증, 급성 및 다상 파종성 뇌척수염, 시신경 척수염 스펙트럼 장애, 및 백질이영양증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 미엘린 손실과 관련된 CNS 장애(알츠하이머병, 조현병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 및 뇌졸중으로 인한 허혈을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 및 예를 들어 뇌염, 원발성 혈관염, 수막염 및 비만 후 CNS 내 염증의 치료 또는 예방을 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 17

다발성 경화증의 치료 또는 예방을 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 18

미엘린초의 직접적인 손상으로 인한 병태(중심 교뇌 및 교뇌외 미엘린용해, 일산화탄소 중독, 영양 결핍, 및 바이러스 유발 탈미엘린화를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 탈미엘린 장애(다발성 경화증, 급성 및 다상 파종성 뇌척수염, 시신경 척수염 스펙트럼 장애, 및 백질이영양증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 미엘린 손실과 관련된 CNS 장애(알츠하이머병, 조현병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 및 뇌졸중으로 인한 허혈을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 및 예를 들어 뇌염, 원발성 혈관염, 수막염 및 비만 후 CNS 내 염증의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 19

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 미엘린초의 직접적인 손상으로 인한 병태(중심 교뇌 및 교뇌외 미엘린용해, 일산화탄소 중독, 영양 결핍, 및 바이러스 유발 탈미엘린화를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 탈미엘린 장애(다발성 경화증, 급성 및 다상 파종성 뇌척수염, 시신경 척수염 스펙트럼 장애, 및 백질이영양증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 미엘린 손실과 관련된 CNS 장애(알츠하이머병, 조현병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 및 뇌졸중으로 인한 허혈을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 및 예를 들어 뇌염, 원발성 혈관염, 수막염 및 비만 후 CNS 내 염증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 다발성 경화증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

청구항 21

미엘린초의 직접적인 손상으로 인한 병태(중심 교뇌 및 교뇌외 미엘린용해, 일산화탄소 중독, 영양 결핍, 및 바이러스 유발 탈미엘린화를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 탈미엘린 장애(다발성 경화증, 급성 및 다상 파종성 뇌척수염, 시신경 척수염 스펙트럼 장애, 및 백질이영양증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 미엘린 손실과 관련된 CNS 장애(알츠하이머병, 조현병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 및 뇌졸중으로 인한 허혈을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 및 예를 들어 뇌염, 원발성 혈관염, 수막염 및 비만 후 CNS 내 염증의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 22

다발성 경화증의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 제12항의 방법에 따라 제조된 화합물.

청구항 24

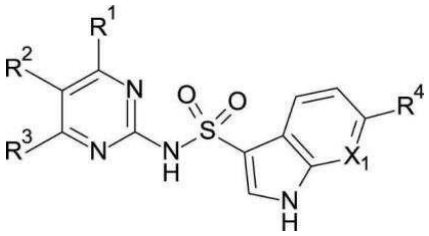
전술한 바와 같은 발명.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 포유동물의 치료 및/또는 예방에 유용한 유기 화합물, 특히 GPR17 활성을 조절하는 화합물에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 화학식 Ib의 신규 화합물로서:



[0003] I

[0004] R^1은 H, 알콕시 또는 할로알콕시이고;

[0005] R^2는 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시, 1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시 또는 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸이고;

[0006] R^3은 알콕시 또는 할로알콕시이고;

[0007] X_1은 CR^5 또는 N이고;

[0008] R^4는 H, 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;

[0009] R^5는 H 또는 할로인, 화합물

[0010] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0011] 또한, 본 발명은 모든 라세미 혼합물, 모든 이들의 상응하는 거울상이성질체 및/또는 광학 이성질체를 포함한다.

배 경 기 술

[0012] 미엘린화는 발달 동안 성인 CNS 전반에 걸쳐 희소돌기아교세포 전구 세포(OPC)의 풍부한 존재에도 불구하고 강력하게 발생하는 과정이며, 미엘린화 희소돌기아교세포로의 전이 및 벗겨진 축삭 주위의 회복 미엘린초의 생성이 만성 탈미엘린화 질병에서 손상된다. 발달 동안, 미엘린화는, 신경/신경교 항원 2(NG2) 및 혈소판 유래 성장 인자 알파(PDGFRα)와 같은 마커의 발현을 특징으로 하고, NG2 및 PDGFRα 발현을 상실하고 미엘린 염기성 단백질(MBP) 및 미엘린 희소돌기아교세포 당단백질(MOG)과 같은 마커의 발현을 얻는 희소돌기아교세포로 분화되는 OPC로써 매우 질서 있는 방식으로 진행된다. 희소돌기아교세포에 의한 미엘린의 생성은 CNS에서 매우 엄격하게 조절되는 과정이며, 이는 축삭과의 상호 작용에 의해 제어될 수 있고, 말초 신경계에서는 잘 이해되지만 중추 신경계에서는 그렇지 않다 (Macklin, W.B. (2010). Sci. Signal. 3, pe32-pe32, "The myelin brake: When Enough Is Enough"). 미엘린화는 전사 인자 EB(TFEB)-PUMA 축을 통하거나 GPR17 길항작용을 통해 희소돌기아교세포 자체 내의 내부 브레이크에 의해 제어될 수도 있다 (Chen, Y., et al. (2009). Nat Neurosci 12, 1398-1406, "The oligodendrocyte-specific G protein-coupled receptor GPR17 is a cell-intrinsic timer of myelination") (Sun, L.O., et al. (2018). Cell 175, 1811-1826.e21, "Spatiotemporal Control of CNS Myelination by Oligodendrocyte Programmed Cell Death through the TFEB-PUMA Axis"). 미엘린은 축삭을 보호하고 신경 전달을 촉진하는 역할을 할 뿐만 아니라, 희소돌기아교세포가 축삭의 대사에서 중요한 역할을 하고 축삭 주변의 전해질 균형을 유지하는 것으로 나타났다 (Schirmer, L., et al. (2014). Ann Neurol 75, 810-828, "Differential loss of KIR4.1 immunoreactivity in multiple sclerosis lesions") (Simons, M., and Nave, K.-A. (2015). Cold Spring Harb Perspect Biol. 22, "Oligodendrocytes: Myelination and Axonal

Support").

[0013] GPR17은 클래스 A 고아 G 단백질 결합 수용체(GPCR)이다. GPCR은 G_{α}, G_{β}, G_{γ} 서브유닛으로 구성된 소형의 이종 삼량체 G-단백질 복합체와의 세포 내 결합을 통해 세포 외 리간드와 세포 내 신호전달을 결합시키는 7개 도메인의 막관통 단백질이다. GPCR이 G_{α} 서브유닛에 결합하여 하류 세포 내 신호전달 경로에서 결과를 나타낸다. GPR17은 $G_{\alpha\ i/o}$에 직접 결합하고, 이는 아데닐레이트 고리화효소 활성의 억제를 유도하여, 그 결과 환형 AMP 생성(cAMP)이 감소하는 것으로 알려져 있다. GPR17은 인지질분해효소 C를 표적으로 하는 $G_{q/11}$과 결합하는 것으로 나타났다. 인지질분해효소 C의 활성화는 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트의 분열을 유발하고 이는 이노시톨 트리포스페이트(IP_3) 및 디아실글리세롤(DAG)을 생성한다. IP_3는 결과적으로 소포체상의 IP_3 수용체에 결합하고 세포 내 칼슘 수치 증가를 야기한다 (Hanlon, C.D., and Andrew, D.J. (2015). J Cell Sci. 128, 3533-3542, "Outside-in signaling-a brief review of GPCR signaling with a focus on the Drosophila GPCR family") (Inoue, A., et al. (2019), Cell 177, 1933-1947.e25, "Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs").

[0014] 미엘린화에서 GPR17의 역할은 미엘린화는 조절하는 유전자를 확인하기 위해 *Olig1* 녹아웃 마우스의 시신경 스크린에서 처음 확인되었다. GPR17 발현은 CNS의 미엘린화 세포에서만 발현되고 말초 신경계의 미엘린화 세포인 슈반 세포에서는 부재하는 것으로 밝혀졌다. GPR17의 발현은 희소돌기아교세포 계통 세포에서 독점적으로 발현되는 것으로 밝혀졌고 미엘린화 희소돌기아교세포에서 하향조절되었다 (Chen, Y., et al. (2009)). 구체적으로, GPR17 발현은 OPC에서 초기에는 낮은 수준으로 존재하고, 미엘린화 이전 희소돌기아교세포에서 증가한 후, 발현이 성숙한 골수화 희소돌기아교세포에서 하향조절되는 것으로 밝혀졌다 (Boda, E., et al. (2011), Glia 59, 1958-1973, "The GPR17 receptor in NG2 expressing cells: Focus on in vivocell maturation and participation in acute trauma and chronic damage") (Dziedzic, A., et al. (2020). Int. J. Mol. Sci. 21, 1852, "The gpr17 receptor-a promising goal for therapy and a potential marker of the neurodegenerative process in multiple sclerosis") (Fumagalli, M. et al. (2011), J Biol Chem 286, 10593-10604, "Phenotypic changes, signaling pathway, and functional correlates of GPR17-expressing neural precursor cells during oligodendrocyte differentiation"). GPR17 녹아웃 동물은 CNS 전반에 걸쳐 조숙한 미엘린화를 나타내고, 반대로 CNP-Cre(2', 3' - 사이클릭-뉴클레오티드 3'-포스포디에스테라제) 프로모터가 있는 희소돌기아교세포에서 *GPR17*을 과발현하는 트랜스제닉 마우스는 미엘린화 과정에서 세포 고유의 제동이 예상되는 것과 일치하는 미엘린형성 결함을 나타내는 것으로 드러났다 (Chen, Y., et al. (2009)). 또한, GPR17 손실은 리소포스파티딜콜린 유도 탈미엘린화에 따른 탈미엘린화 후 재미엘린화를 향상시킨다 (Lu, C., Dong, et al. (2018), Sci. Rep. 8, 4502, "G-Protein-Coupled Receptor Gpr17 Regulates Oligodendrocyte Differentiation in Response to Lysolecithin-Induced Demyelination"). 이와 같이, 희소돌기아교세포 계통 세포를 성숙한 미엘린화 희소돌기아교세포로 분화시키는 것을 촉진하는 GPR17의 길항작용은 탈미엘린화 후 미엘린화 증가를 유발할 것이다.

[0015] 다발성 경화증(MS)은 중추 신경계(CNS)에서 축삭을 둘러싼 보호 지방 지질층인 미엘린의 손실을 특징으로 하는 만성 신경퇴행성 질환이다. 미엘린 손실 예방 또는 벗겨진 축삭의 재미엘린화는 축삭 변성을 예방하고 따라서 질환의 진행을 예방하는 것으로 생각된다 (Franklin, R.J. (2002), Nat Rev Neurosci 3, 705-714, "Why does remyelination fail in multiple sclerosis?"). 미엘린 복구가 중추 신경계에 미치는 회복 효과로 인해, 이러한 치료는 모든 유형의 MS, 즉 재발 완화형, 속발성 진행성, 원발성 진행성 및 진행성 재발성 MS에 유익할 것이다. 손실된 미엘린의 복구는 보존 축삭의 신경보호 효과로 인해 MS와 관련된 신경학적 증상을 완화할 것이다.

[0016] 미엘린화가 신경계의 기능에서 수행하는 필수적인 역할로 인해, 희소돌기아교세포로의 OPC 분화를 촉진하는 것은 질환 자체 또는 염증으로 인해, 미엘린화 희소돌기아교세포의 손실 또는 희소돌기아교세포로의 OPC의 방해된 분화로 인한 백질결함/불규칙성이 관찰되는 여러 질환에 영향을 미칠 잠재성이 있다. 이는 GPR17 발현 자체가 변경되는 질환에 추가된다.

[0017] GPR17 길항작용이 긍정적인 질환 결과를 산출하기 위해 사용될 수 있는 질환은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다:

[0018] 미엘린초에 대한 직접적인 손상:

[0019] - 제한되는 것은 아니지만 예를 들어 알코올 중독, 간 질환, 이식 후 면역 억제 상태에서 저나트륨혈증의 과도하게 빠른 교정으로 인해 중심 교뇌 미엘린용해, 교뇌외 미엘린용해와 같은 중추 미엘린의 파괴를 유발하는 대

사 상태

[0020] - 뇌의 심부 백질층에서 희소돌기아교세포 기능장애 및 재생 실패가 보고된 일산화탄소 중독

[0021] - 발달 동안 미엘린 손실 또는 적절한 미엘린 생성 실패를 야기하는 영양 결핍

[0022] - 바이러스 유발 탈미엘린화

[0023] 원발성 탈미엘린화 장애

[0024] - 다발성 경화증 (재발 완화형, 속발성 진행성, 원발성 진행성 및 진행성 재발성 MS)

[0025] - 급성 및 다상 파종성 뇌척수염

[0026] - 시신경염을 포함한 시신경 척수염 스펙트럼 장애

[0027] - 횡단성 척수염

[0028] - 부신백질이영양증, 부신척수신경병증 및 미엘린 손실을 야기하는 기타 유전성 백질이영양증과 같은 백질이영양증

[0029] 미엘린 손실과 관련된 CNS 장애:

[0030] - 알츠하이머병

[0031] - 조현병

[0032] - 파킨슨병

[0033] - 헌팅턴병

[0034] - 근위축성 측삭 경화증

[0035] - 뇌졸중으로 인한 허혈

[0036] 기타 질환:

[0037] - 예를 들어 뇌염, 원발성 혈관염, 수막염에 따른 CNS의 염증

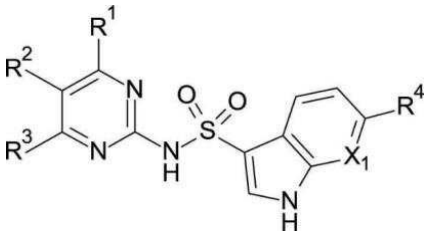
[0038] 화학식 I의 화합물은 GPR17에 결합하고 GPR17 활성을 조절한다.

[0039] 따라서 화학식 I의 화합물은 GPR17 길항작용과 관련한 질병의 치료에 특히 유용하다.

[0040] 화학식 I의 화합물은 다발성 경화증(MS), 일산화탄소 중독 또는 바이러스 유발 탈미엘린화와 같은 미엘린초에 대한 직접적인 손상과 관련된 병태, 급성 및 다상 파종성 뇌척수염과 같은 원발성 탈미엘린 장애, 그리고 알츠하이머병, 조현병, 파킨슨병 및 헌팅턴병과 같은 기타 미엘린 손실 관련 CNS 장애의 치료 또는 예방에서 특히 유용하다.

발명의 내용

[0041] 본 발명은 화학식 Ib의 신규 화합물로서:



[0042] I

[0043] R^1은 H, 알콕시 또는 할로알콕시이고;

[0044] R^2는 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시, 1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시 또는 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸이고;

[0045] R^3은 알콕시 또는 할로알콕시이고;

[0046] X_1은 CR^5 또는 N이고;

[0047] R^4는 H, 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;

[0048] R^5는 H 또는 할로인, 화합물

[0049] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0050] 용어 "알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자의 1가 선형 또는 분지형 포화 탄화수소기를 나타낸다. 일부 구현예에서, 달리 기재되지 않는 한, 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자(C_{1-6}-알킬), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자(C_{1-4}-알킬)를 포함한다. C_{1-6}-알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 펜틸을 포함한다. 특정 알킬기는 메틸, 에틸 및 프로필을 포함한다. 특정 탄소수를 갖는 알킬 잔기를 명명하는 경우, 해당 탄소수를 갖는 모든 기하 이성질체가 포함될 수 있다. 따라서, 예를 들어 "부틸"은 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 포함할 수 있고, "프로필"은 n-프로필 및 이소프로필을 포함할 수 있다. 알킬의 특정 예는 메틸이다.

[0051] 용어 "알콕시"는 R'이 C_{1-6}-알킬기인 화학식 -O-R'의 기를 나타낸다. C_{1-6}-알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 및 tert-부톡시를 포함한다. 특정 예는 메톡시이다.

[0052] 용어 "할로겐", "할라이드" 및 "할로"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 나타낸다. 특정 할로겐은 플루오로, 클로로 및 브로모이다.

[0053] 용어 "할로알킬"은 C_{1-6}-알킬기의 수소 원자 중 적어도 하나가 동일하거나 상이한 할로겐 원자로 대체된 C_{1-6}-알킬기를 나타낸다.

[0054] 용어 "할로알콕시"는 C_{1-6}-알콕시기의 수소 원자 중 적어도 하나가 동일하거나 상이한 할로겐 원자로 대체된 C_{1-6}-알콕시기를 나타낸다.

[0055] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것은 아닌, 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 유효성 및 성질을 보유하는 염을 지칭한다. 염은 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 특히 염산, 및 유기산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인으로써 형성된다. 또한 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가하여 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 유기 염기로부터 유도된 염은 일차, 이차 및 삼차 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 라이신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리아민 수지의 염을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 화학식 I의 화합물은 또한 양쪽성이온의 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 특히 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 포름산과 함께 형성된 염 및 염산과 함께 형성되어 염산염, 이염산염 또는 삼염삼염 염을 생성하는 염이다.

[0056] 약어 uM은 마이크로몰을 의미하고 기호 μM과 같다.

[0057] 약어 uL은 마이크로리터를 의미하고 기호 μL과 같다.

[0058] 약어 ug는 마이크로그램을 의미하고 기호 μg와 같다.

[0059] 화학식 I의 화합물은 여러 비대칭 중심을 포함할 수 있고 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 예를 들어 라세미체와 같은 거울상이성질체의 혼합물, 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 라세미체 또는 부분입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.

[0060] 칸-인골드-프렐로그 순위 규칙에 따라 비대칭 탄소 원자는 "R" 또는 "S" 배열일 수 있다.

[0061] 또한 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 특히 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 더

욱 구체적으로 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물을 제공한다.

[0062] 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서, R^1은 H 또는 알콕시인 화합물을 제공한다.

[0063] 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서, R^2는 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시 또는 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸인 화합물을 제공한다.

[0064] 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서, R^3은 알콕시인 화합물을 제공한다.

[0065] 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서, R^4는 할로 또는 알킬인 화합물을 제공한다.

[0066] 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서, R^4는 할로인 화합물을 제공한다.

[0067] 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서, R^5는 H 또는 할로인 화합물을 제공한다.

[0068] 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서,

[0069] R^1은 H 또는 알콕시이고;

[0070] R^2는 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시, 1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시 또는 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸이고;

[0071] R^3은 알콕시이고;

[0072] X_1은 CR^5 또는 N이고;

[0073] R^4는 할로 또는 알킬이고;

[0074] R^5는 H 또는 할로인, 화합물

[0075] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0076] 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서,

[0077] R^1은 H 또는 알콕시이고;

[0078] R^2는 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시 또는 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸이고;

[0079] R^3은 알콕시이고;

[0080] X_1은 CR^5 또는 N이고;

[0081] R^4는 할로이고;

[0082] R^5는 H 또는 할로인, 화합물

[0083] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0084] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 특정 예는

[0085] 6-클로로-7-플루오로-N-[4-메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]-1H-인돌-3-설폰아미드;

[0086] 6-브로모-N-[4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드;

[0087] 6-클로로-N-[4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드;

[0088] N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-6-플루오로-1H-인돌-3-설폰아미드;

[0089] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.

[0090] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 다른 특정 예는

[0091] 6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-7-플루오로 1H-인돌-3-설폰아미드;

[0092] 6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-7-플루오로-1H-인돌-3-설폰아미드;

[0093] 6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-1H-인돌-3-설폰아미드;

[0094] 6-브로모-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-7-플루오로-1H-인돌-3-설폰아미드;

[0095] 6-브로모-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드;

[0096] 6-브로모-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에톡시)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드;

[0097] 6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드;

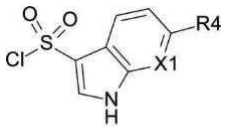
[0098] N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드;

[0099] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.

[0100] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 제조 공정은 본 발명의 목적이다.

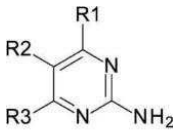
[0101] 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 공지된 방법에 의해, 예를 들어 아래 기재된 공정에 의해 제조될 수 있고, 이 공정은

[0102] a) 화학식 II의 화합물을



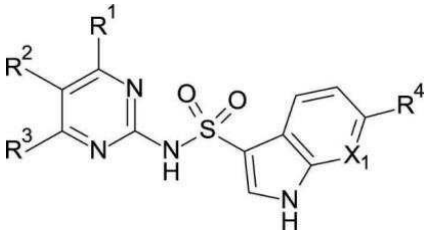
[0103] II

[0104] 화학식 III의 화합물과



[0105] III

[0106] N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 인산칼륨 또는 수소화나트륨 중에서 선택된 염기의 존재하에 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 포함하며,



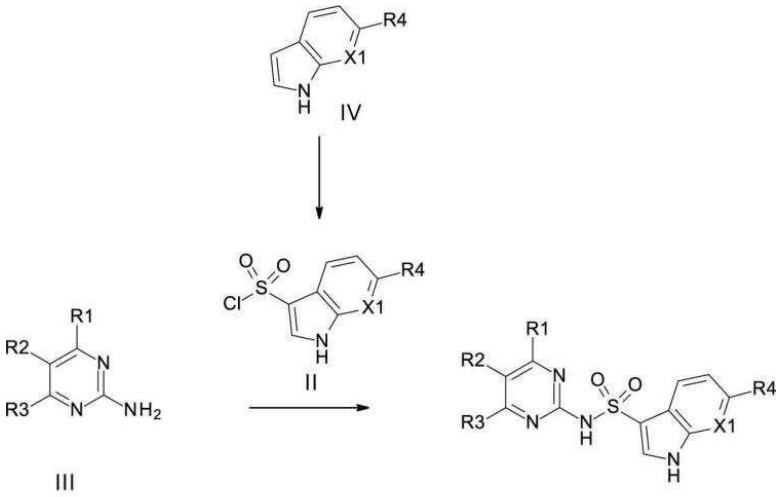
[0107] I

[0108] 여기서 치환기 R^1, R^2, R^3, R^4 및 X_1은 위에 정의된 바와 같다.

[0109] **일반적 합성 반응식**

[0110] 화학식 I의 화합물은 위에 기재된 공정 변형에 따라 그리고 다음 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 출발 물질은 시판되거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0111] 반응식 1

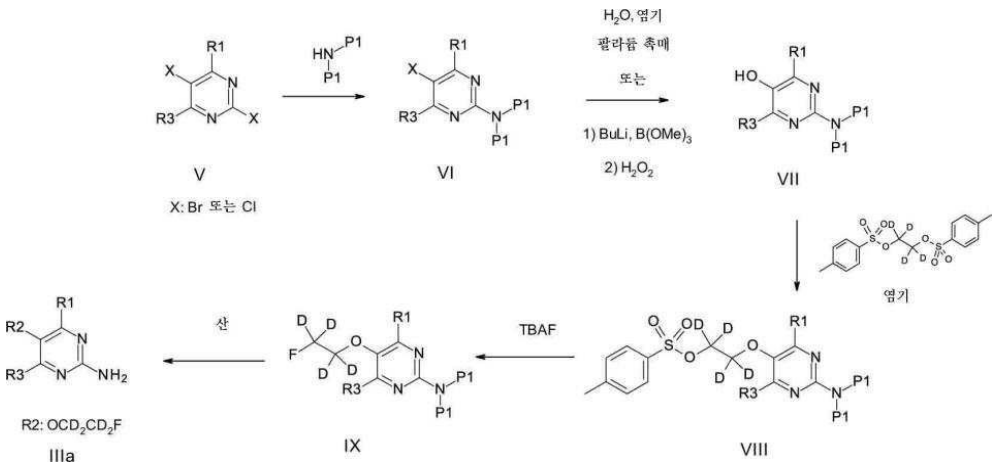


[0112]

[0113] 일반식 I의 화합물은 N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 인산칼륨 또는 수소화나트륨과 같은 염기의 존재하에 설포닐클로라이드 II를 2-아미노-피리미딘 III과 반응시켜 제조될 수 있다. II는 중간체 IV로부터 클로로설폰산과 같은 클로로설포닐화제의 존재에서, 또는 설퍼 트리옥사이드 N,N-디메틸포름아미드 복합체와 같은 설포닐화제의 존재에서 제조될 수 있고, 티오닐클로라이드와 같은 염소화제를 사용한 중간체 설폰산의 염소화가 이어진다.

[0114] 화학식 III의 2-아미노-피리미딘은 공지된 방법에 따라 제조될 수 있거나 하기 반응식 2-3에 기재된 공정 변형에 따라 제조될 수 있다. 출발 물질은 시판되거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

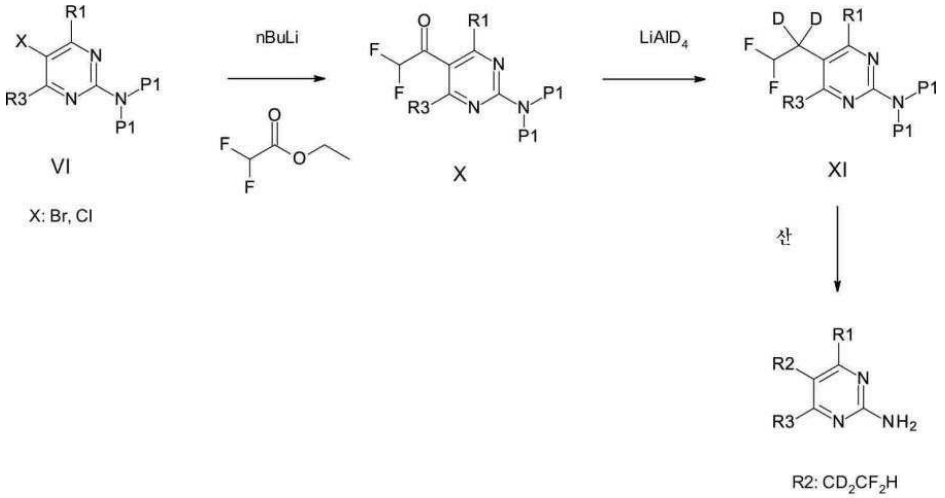
[0115] 반응식 2



[0116]

[0117] R^2가 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시기인 화학식 IIIa의 2-아미노-피리미딘은 트리플루오로 아세트산과 같은 산의 존재에서 중간체 IX의 탈보호에 의해 제조될 수 있고 여기서 P1은 p-메톡시-벤질, 3-4-디메톡시벤질 또는 Boc 기와 같은 보호기이다. IX는 TBAF와 같은 친핵성 플루오린 함유 시약과 토실레이트 VIII의 반응에 의해 얻을 수 있다. 차례로 VIII은 탄산세슘 또는 탄산칼륨과 같은 염기 및 [1,1,2,2-테트라듀테리오-2-(p-톨릴설포닐옥시)에틸] 4-메틸벤젠설포네이트와 같은 알킬화제의 존재하에 알코올 VII의 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 알코올 VII은 디할로겐화 출발 물질 V로부터, V를 보호된 아민과 반응시켜 모노할로겐화 중간체 VI를 제공하고, 이는 Pd-촉매화 반응 조건하에 히드록실화되거나 먼저 보론산 에스테르로 전환된 다음 과산화수소와 같은 산화제의 존재하에 산화되어 제조될 수 있다.

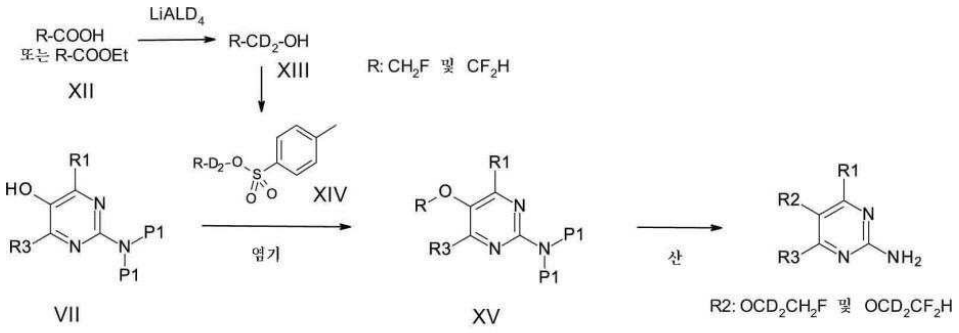
[0118] 반응식 3



[0119]

[0120] R^2가 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸기인 화학식 IIIb의 2-아미노-피리미딘은 트리플루오로 아세트산과 같은 산의 존재하에 중간체 XI의 탈보호에 의해 제조될 수 있고 여기서 P1은 p-메톡시-벤질, 3-4-디메톡시벤질 또는 Boc기와 같은 보호기이다. XI은 리튬 알루미늄 중수소화물과 같은 중수소화된 환원제의 존재하에 케톤 X의 환원에 의해 얻을 수 있다. X는 VI의 리튬/할로겐 교환 및 에틸 디플루오로아세테이트와의 반응 후 제조될 수 있다.

[0121] 반응식 4



[0122]

[0123] R^2가 1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시 또는 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에톡시기인 화학식 IIIc의 2-아미노-피리미딘은 트리플루오로 아세트산과 같은 산의 존재하에 중간체 XV의 탈보호에 의해 제조될 수 있고 여기서 P1은 p-메톡시-벤질, 3-4-디메톡시벤질 또는 Boc기와 같은 보호기이다. XV는 탄산세슘 또는 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에 히드록시피리미딘 화합물 VII과 토실레이트 XIV의 반응에 의해 얻을 수 있다. 차례로 XIV는 리튬 알루미늄 중수소화물을 사용한 적합한 플루오린 함유 카르복실산 또는 카르복실산 에스테르 XII의 환원에 의해 알코올 XIII을 제공하고, 이어서 염기의 존재하에 p-톨루엔 설포닐 클로라이드 XIV와의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0124] 본 발명의 또 다른 구현예는 본 발명의 화합물 및 치료적으로 비활성인 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는

약제학적 조성물 또는 약제 및 이러한 조성물 및 약제를 제조하기 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 한 예에서, 화학식 I의 화합물은 주위 온도에서 적절한 pH 및 원하는 순도 정도로, 생리학적으로 허용되는 담체, 즉 갈레노스(galenical) 투여 형태로 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성인 담체와 혼합하여 제제화될 수 있다. 제제의 pH는 주로 특정 용도 및 화합물의 농도에 의존하지만, 바람직하게는 약 3 내지 약 8 범위이다. 한 예에서, 화학식 I의 화합물은 pH 5에서 아세테이트 완충액에서 제제화된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 멸균이다. 화합물은 예를 들어 고체 또는 비정질 조성물로서, 동결건조 제제로서 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.

[0125] 조성물은 모범적인 의료 행위와 일치하는 방식으로 제제화되고 복용되고 투여된다. 이 맥락에서 고려해야 할 요인은 치료 중인 특정 장애, 치료 중인 특정 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 약제 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정 및 의료 종사자에게 공지된 기타 요인을 포함한다.

[0126] 본 발명의 화합물은 경구, 국소(협측 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척수강내 및 경막외 및 비강, 바람직한 경우 국소 치료를 위해 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.

[0127] 본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌약, 겔, 에멀젼, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제제에서 통상적인 성분, 예를 들어 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 증량제 및 추가 활성제를 포함할 수 있다.

[0128] 전형적인 제제는 본 발명의 화합물 및 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 공지되어 있고 예를 들어 Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005에 상세히 설명된다. 제제는 또한, 약물(다시 말하면, 본원 발명의 화합물 또는 이의 제약학적 조성물)의 심미적 외양을 제공하거나 약학 제품(즉, 약제)의 제조를 보조하기 위해 한 가지 또는 그 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 방향제, 향미제, 희석제 및 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

[0129] 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 젤라틴 캡슐, 주사용액 또는 국소 제제의 제조를 위해 약학적으로 비활성인 무기 또는 유기 보조제로 처리될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염 등이, 예를 들어 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐 보조제로서 사용될 수 있다.

[0130] 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 보조제는 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 물질 및 액체 폴리올 등이다.

[0131] 용액 및 시럽의 제조에 적합한 보조제는 예를 들어 물, 폴리올, 사카로스, 전화당, 글루코스 등이다.

[0132] 주사 용액에 적합한 보조제는 예를 들어, 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다.

[0133] 좌약에 적합한 보조제는 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이다.

[0134] 국소 안구 제형에 적합한 보조제는 예를 들어 시클로덱스트린, 만니톨 또는 당업계에 공지된 많은 다른 담체 및 부형제이다.

[0135] 더욱이, 약제학적 제제는 보존제, 가용화제, 점도 증가 물질, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압 변화를 위한 염, 완충제, 차폐제 또는 항산화제를 포함할 수 있다. 이들은 또한 치료적으로 가치 있는 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0136] 투여량은 넓은 한계에서 다양할 수 있으며, 물론 각 특정 경우에 개별 요건에 맞추어질 것이다. 일반적으로, 경구 투여의 경우 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 20 mg, 바람직하게는 체중 kg당 약 0.5 mg 내지 4 mg(예를 들어 인당 약 300 mg)의 일일 투여량은 바람직하게는 1-3 개별 용량으로 나누어지고, 이는 예를 들어 적절하다면 동일한 양으로 구성될 수 있다. 국소 투여의 경우, 제형은 0.001 중량% 내지 15 중량%의 약제를 함유할 수 있으며 필요한 용량은 0.1 내지 25 mg일 수 있으며 일당 또는 주당 단일 용량으로 또는 일당 다중 용량으로(2 내지 4 회), 또는 주당 다중 용량으로 투여할 수 있다. 하지만, 지시되는 경우 본원에 주어진 상한 또는 하한을 초과할 수 있음이 명백할 것이다.

[0137] 또한 본 발명은 특히 다음과 관련된다:

[0138] 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

[0139] GPR17에 의해 조절되는 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

[0140] 마찬가지로 본 발명의 목적은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물 및 치료적으로 비활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0141] 미엘린초의 직접적인 손상으로 인한 병태(중심 교뇌 및 교뇌외 미엘린용해, 일산화탄소 중독, 영양 결핍, 및 바이러스 유발 탈미엘린화를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 탈미엘린 장애(다발성 경화증, 급성 및 다상 파종성 뇌척수염, 시신경 척수염 스펙트럼 장애, 및 백질이영양증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 미엘린 손실과 관련된 CNS 장애(알츠하이머병, 조현병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 및 뇌졸중으로 인한 허혈을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 및 예를 들어 뇌염, 원발성 혈관염, 수막염 및 비만 후 CNS 내 염증의 치료 또는 예방을 위한, 화학식 I의 화합물의 용도.

[0142] 본 발명의 구현예는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 또는 헌팅턴병의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물의 용도이다.

[0143] 본 발명의 특정 구현예는 다발성 경화증의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물의 용도이다.

[0144] 미엘린초의 직접적인 손상으로 인한 병태(중심 교뇌 및 교뇌외 미엘린용해, 일산화탄소 중독, 영양 결핍, 및 바이러스 유발 탈미엘린화를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 탈미엘린 장애(다발성 경화증, 급성 및 다상 파종성 뇌척수염, 시신경 척수염 스펙트럼 장애, 및 백질이영양증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 미엘린 손실과 관련된 CNS 장애(알츠하이머병, 조현병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 및 뇌졸중으로 인한 허혈을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 및 예를 들어 뇌염, 원발성 혈관염, 수막염 및 비만 후 CNS 내 염증의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물의 용도.

[0145] 본 발명의 구현예는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 또는 헌팅턴병의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도이다.

[0146] 본 발명의 특정 구현예는 다발성 경화증의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도이다.

[0147] 미엘린초의 직접적인 손상으로 인한 병태(중심 교뇌 및 교뇌외 미엘린용해, 일산화탄소 중독, 영양 결핍, 및 바이러스 유발 탈미엘린화를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 탈미엘린 장애(다발성 경화증, 급성 및 다상 파종성 뇌척수염, 시신경 척수염 스펙트럼 장애, 및 백질이영양증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 미엘린 손실과 관련된 CNS 장애(알츠하이머병, 조현병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 및 뇌졸중으로 인한 허혈을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 및 예를 들어 뇌염, 원발성 혈관염, 수막염 및 비만 후 CNS 내 염증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 I에 따른 화합물.

[0148] 본 발명의 구현예는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 또는 헌팅턴병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물이다.

[0149] 본 발명의 특정 구현예는 다발성 경화증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I에 따른 화합물이다.

[0150] 미엘린초의 직접적인 손상으로 인한 병태(중심 교뇌 및 교뇌외 미엘린용해, 일산화탄소 중독, 영양 결핍, 및 바이러스 유발 탈미엘린화를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 탈미엘린 장애(다발성 경화증, 급성 및 다상 파종성 뇌척수염, 시신경 척수염 스펙트럼 장애, 및 백질이영양증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 미엘린 손실과 관련된 CNS 장애(알츠하이머병, 조현병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 및 뇌졸중으로 인한 허혈을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 및 예를 들어 뇌염, 원발성 혈관염, 수막염 및 비만 후 CNS 내 염증의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 화학식 I의 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0151] 본 발명의 구현예는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 또는 헌팅턴병의 치료 또는 예방을 위한 방법이고, 이 방법은 화학식 I의 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0152] 본 발명의 특정 구현예는 다발성 경화증 치료 또는 예방을 위한 방법이고, 이 방법은 화학식 I의 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0153] 또한 본 발명의 구현예는 기재된 공정 중 어느 하나에 따라 제조된 경우 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0154] 검정 절차

[0155] **GPR17 cAMP 검정 프로토콜:**

[0156] 태그되지 않은 인간 GPR17 단축 이소형을 포함하는 벡터를 안정적으로 발현하는 CHO-K1 세포(Roche)를 37℃ / 5% CO2에서 10% 소 태아 혈청 및 400 μg/ml 제네티신이 보충된 DMEM(둘베코 변성 이글 배지):F-12 (1:1)에서 배양했다.

[0157] 세포 내 환형 아데노신 모노포스페이트(cAMP) 수준 변화는 Nano-TRF Detection Assay 키트(Roche Diagnostics, Cat. No. 05214386001)를 사용하여 정량화되엇다. 이 검정은 균질한 용액에서 직접 cAMP 정량화를 허용한다. cAMP는 AlexaFluor-700으로 표지된 항-cAMP 단일클론 항체에 대한 루테늄화 cAMP 및 내인성 cAMP의 경쟁적 결합 및 시간 분해 형광 에너지 전달(TR-FRET)에 기반하여 검출된다. 루테늄 착화합물은 FRET 공여자 역할을 하여 에너지를 AlexaFluor-700에 전달한다. FRET 신호는 cAMP 농도에 반비례한다.

[0158] CHO-GPR17S 세포를 아큐타제(Accutase)로 분리하고 행크스 균형 염 용액(HBSS), 10mM HEPES (4-(2-히드록시에틸) 피페라진-1-에탄설폰산 용액) 및 0.1% 소 혈청 알부민(pH 7.4)으로 구성된 검정 완충액에 재현탁시켰다. 화합물을 첨가할 때까지 10'000 세포 / 20μl 검정 완충액의 밀도로 검정 384-웰 플레이트(Corning)에 세포를 시딩했다.

[0159] 시험 길항제 화합물을 디메틸 설폭사이드(DMSO)에 연속 희석하고 384-웰 플레이트에 점적했다. 그다음 화합물을 EC80 농도의 MDL29,951 (3-(2-카르복시-4,6-디클로로인돌-3-일)프로피온산) (GPR17 작용제) 및 3-이소부틸-1-메틸잔틴(IBMX)(0.5mM 최종 농도)이 보충된 HBSS 완충액에 희석하고 실온에서 세포에 첨가했다. 포스콜린(15 μM 최종 농도)을 시험 화합물 5분 후에 첨가하고 세포를 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 90 분 동안 실온에서 cAMP 검출 믹스(세포 용해용 세제 함유)를 첨가하여 검정을 중단했다.

[0160] 세포 cAMP는 Paradigm 리더(Molecular Devices)를 사용하여 측정되었다. 미가공 데이터는 cAMP 키트 지침에 따라 분석의 P-인자를 기반으로 FRET 신호 계산에 사용되었다. 데이터는 기준 길항제의 최대 활성에 대해 정규화되었고 용량 반응 곡선은 에스자형 용량 반응 모델(Genedata Screener)을 사용하여 테스트 화합물의 활성 퍼센트에 피팅되었다.

[0161] hGPR17 cAMP 검정의 결과가 표 1에서 화학식 I의 화합물에 대해 제공된다.

[0162] **표 1:**

[0163]

실시예 번호	hGPR17 cAMP IC50 [μM]	실시예 번호	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
1	0.085	7	0.055
2	0.042	8	0.137
3	0.063	9	0.023
4	0.094	10	0.081
5	0.107	11	0.037
6	0.105	12	0.057

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0164] 이제 본 발명은 제한적인 특징을 갖지 않는 하기 실시예에 의해 예시될 것이다.

[0165] 제조예가 거울상 이성질체의 혼합물로서 수득되는 경우, 순수한 거울상 이성질체는 본원에 기재된 방법에 의해 또는 예를 들어 카이랄 크로마토그래피 또는 결정화와 같은 당업자에게 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

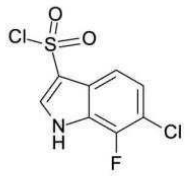
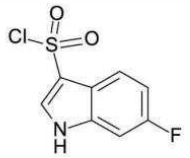
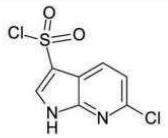
[0166] 실시예

[0167] 달리 명시되지 않는 한 모든 실시예 및 중간체는 질소 분위기하에 제조되었다.

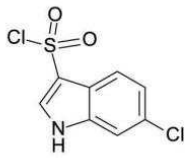
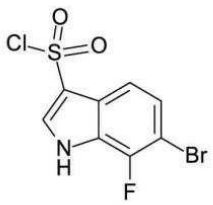
[0168] **중간체 A**

[0169] 중간체 A1-A4는 공지되어 있으며 나타난 특허 출원에 설명된 절차에 따라 제조되었다:

[0170]

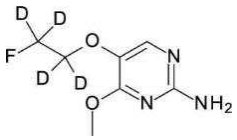
중간체 번호	구조	이름 (CAS 번호)	특허 출원 번호
A1		6-클로로-7-플루오로-1H-인돌-3-설포닐 클로라이드 (2231234-36-7)	WO2018122233
A2		6-플루오로-1H-인돌-3-설포닐 클로라이드 (1216026-07-1)	WO2018122232
A3		6-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설포닐 클로라이드 (2231234-27-6)	WO2018122232
A4		6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설포닐 클로라이드 (2231234-21-0)	WO2018122233

[0171]

중간체 번호	구조	이름 (CAS 번호)	특허 출원 번호
A5		6-클로로-1H-인돌-3-설포닐 클로라이드 (1216060-79-5)	WO2019243303
A6		6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설포닐 클로라이드 (2827057-38-3)	WO2022180136
A7		6-브로모-7-플루오로-1H-인돌-3-설포닐 클로라이드 (2827057-05-4)	WO2022180136

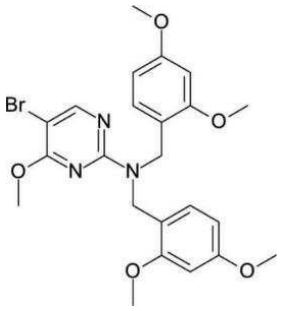
[0172] **중간체 B**

[0173] **중간체 B1**: 4-메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-아민



[0174]

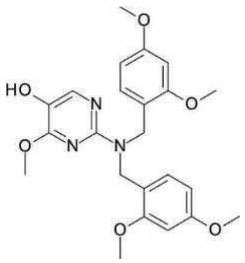
[0175] 단계 1: 5-브로모-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4-메톡시-피리미딘-2-아민



[0176]

[0177] DMF(400 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-메톡시-피리미딘(50.0 g, 223.75 mmol)의 용액에 1-(2,4-디메톡시페닐)-N-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]메탄아민(78.12 g, 246.13 mmol) 및 탄산칼륨(61.85 g, 447.51 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 80 ℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(500 ml)로 희석하고 에틸 아세테이트(500 mL × 2)로 추출했다. 취합한 유기층을 염수(500 mL × 2)로 세척하고 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 에틸아세테이트/에테르 0-100% 구배를 사용하는 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(77g, 65 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 504.1 $[M+H]^+$

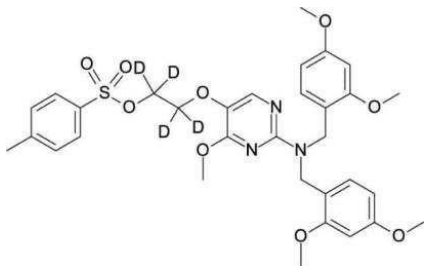
[0178] 단계 2: 2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-올



[0179]

[0180] 1,4-디옥산(10 mL) 및 물(1 mL) 중 5-브로모-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4-메톡시-피리미딘-2-아민(10.0 g, 19.83 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드(5716.24 mg, 59.48 mmol)의 혼합물에 TBUBRETTPHOS PD G3(1000.0 mg, 1.17 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 질소로 1분 동안 탈기하고 120 ℃로 가열하고 이 온도에서 16시간 동안 질소하에 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 에틸아세테이트/에테르 0-50% 구배를 사용하는 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 흑색 고체(10g, 95 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 442.1 [M+H]+

[0181] 단계 3: [2-[2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-일]옥시-1,1,2,2-테트라듀테리오-에틸] 4-메틸벤젠설포네이트

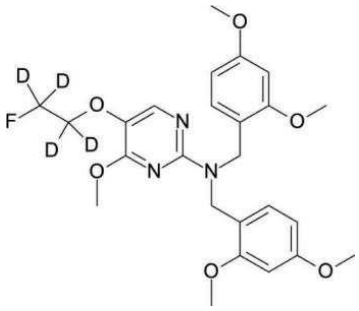


[0182]

[0183] DMF(15 mL) 중 2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-올 (2.0 g, 4.53 mmol) 및 탄산칼륨(1.25 g, 9.06 mmol)의 용액에 [1,1,2,2-테트라듀테리오-2-(p-톨릴설포닐옥시)에틸] 4-메틸벤젠설포네이트

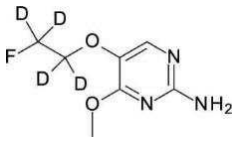
(2.04 g, 5.44 mmol, CAS: 164936-35-0)를 첨가하고, 반응물을 70 ℃에서 2시간 동안 격렬하게 교반했다. 반응 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(3×100 mL)로 추출했다. 취합한 유기상을 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일(2.9g, 99 % 수율)로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 적용했다.

[0184] 단계 4: N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4-메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-아민

[0185] 

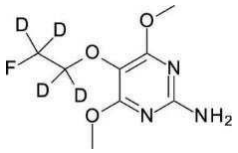
[0186] 아세토니트릴(20 mL) 중 [2-[2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-일]옥시-1,1,2,2-테트라듀테리오-에틸] 4-메틸벤젠설포네이트(2.9 g, 4.5 mmol)의 용액에 TBAF(13.51 mL, 13.51 mmol)를 25 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 85 ℃로 1시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(3×100 mL)로 추출했다. 취합한 유기상을 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸아세테이트/에테르 0-30% 구배를 사용하는 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일(1.3g, 56 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 492.2 [M+H]+

[0187] 단계 5: 4-메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-아민

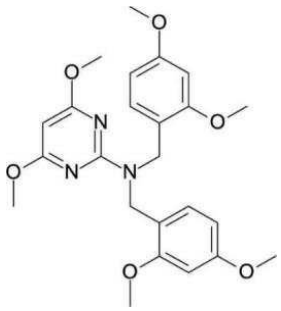
[0188] 

[0189] 디클로로메탄(35 mL) 중 N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4-메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-아민(11.0 g, 22.38 mmol)의 용액에 TFA(35.0 mL)를 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 25 ℃에서 2시간 동안 교반하고 중탄산나트륨 포화 수용액(600 mL)으로 퀀칭하고 에틸아세테이트(3 x 200 mL)로 추출했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 석유 에테르(30 mL)와 혼합하고 25 ℃에서 30분 동안 교반하고 여과하여 표제 화합물을 백색 고체(2.3g, 53 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 192.1 [M+H]+

[0190] **중간체 B2**: 4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-아민

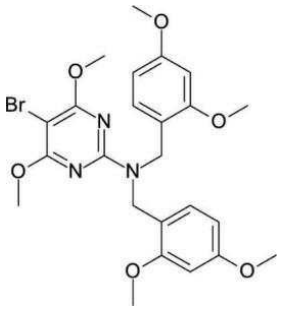
[0191] 

[0192] 단계 1: N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4,6-디메톡시-피리미딘-2-아민

[0193] 

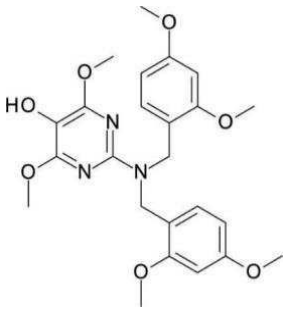
[0194] NMP(400 mL) 중 2-클로로-4,6-디메톡시피리미딘(20.0 g, 114.56 mmol) 및 1-(2,4-디메톡시페닐)-N-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]메탄아민(43.63 g, 137.47 mmol)의 용액에 탄산세슘(74.69 g, 229.12 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 120 ℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(500 ml)로 희석하고 에틸 아세테이트(500 mL × 2)로 추출했다. 취합한 유기층을 염수(200 mL × 2)로 세척하고 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트에서 트리투레이션했다. 얻은 고체를 여과하고 건조하여 25 g의 표제 화합물을 얻었다. 여액을 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸아세테이트/에테르 0-100% 구배를 사용하는 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체를 얻었다. 이 고체를 여과에 의해 위에서 얻은 고체와 취합하여 표제 화합물을 백색 고체(43g, 75 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 456.2 [M+H]+

[0195] 단계 2: 5-브로모-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4,6-디메톡시-피리미딘-2-아민

[0196] 

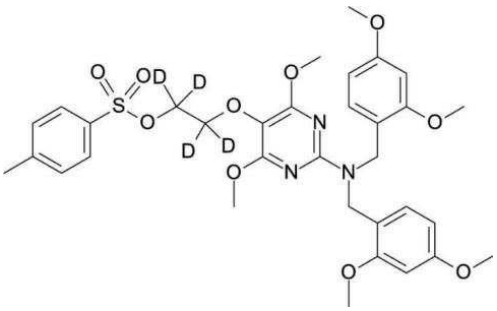
[0197] MeCN(320 mL) 중 N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4,6-디메톡시-피리미딘-2-아민(32.0 g, 70.25 mmol)의 용액에 N-브로모석신이미드(11.25 g, 63.23 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 20 ℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응 완료 후,혼합물을 아황산나트륨(500 mL) 수용액으로 퀀칭하고 20 ℃에서 0.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 디클로로메탄(500 mL × 2)으로 추출했다. 취합한 유기층을 염수(500 mL × 2)로 세척하고 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축했다. 검을 에틸 아세테이트에서 트리투레이션하고, 형성된 침전물을 여과하여 표제 화합물을 백색 고체(28g, 62 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 534.2 [M+H]+

[0198] 단계 3: 2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4,6-디메톡시-피리미딘-5-올

[0199] 

[0200] THF(650 mL) 중 5-브로모-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4,6-디메톡시-피리미딘-2-아민(33.0 g, 61.75 mmol)의 용액에 n-BuLi(32.11 mL, 80.28 mmol)를 -70 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 -70 ℃에서 0.5시간 동안 교반했다. 그다음 트리메틸 보레이트(13.81 mL, 123.5 mmol)를 -70 ℃에서 첨가하고, 혼합물을 -70 ℃에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 0 ℃로 가온하고 아세트산(7.84 mL, 135.85 mmol), 과산화수소(13.87 mL, 135.85 mmol)를 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 20 ℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응 완료 후, 혼합물을 아황산나트륨(500 mL) 수용액으로 퀀칭하고 20 ℃에서 0.5시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트(20 mL × 2)로 추출했다. 취합한 유기층을 염수(20 mL × 2)로 세척하고 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸아세테이트/에테르 0-50% 구배를 사용하는 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(23.8g, 76 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 472.3 [M+H]+

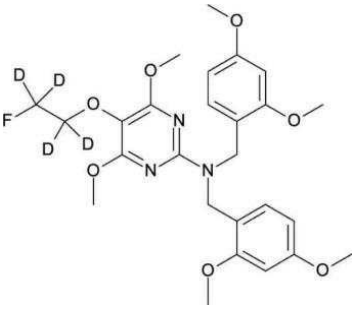
[0201] 단계 4: [2-[2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4,6-디메톡시-피리미딘-5-일]옥시-1,1,2,2-테트라듀테리오-에틸] 4-메틸벤젠설포네이트



[0202]

[0203] 표제 화합물을 중간체 B1 단계 3과 유사하게 2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4,6-디메톡시-피리미딘-5-올로부터 백색 고체로 제조했다. MS (ESI): m/z= 674.4 [M+H]+

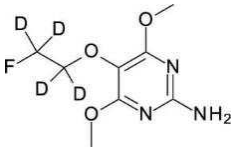
[0204] 단계 5: N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-아민



[0205]

[0206] 표제 화합물을 중간체 B1 단계 4와 유사하게 [2-[2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4,6-디메톡시-피리미딘-5-일]옥시-1,1,2,2-테트라듀테리오-에틸] 4-메틸벤젠설포네이트로부터 백색 고체로 제조했다. MS (ESI): m/z= 522.4 [M+H]+

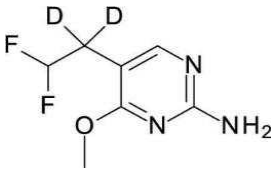
[0207] 단계 6: 4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-아민



[0208]

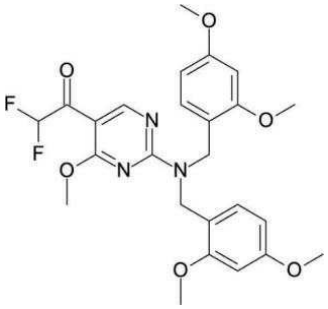
[0209] 표제 화합물을 중간체 B1 단계 5와 유사하게 N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-아민으로부터 백색 고체로 제조했다. MS (ESI): m/z= 222.2 [M+H]+

[0210] **중간체 B3**: 5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-아민



[0211]

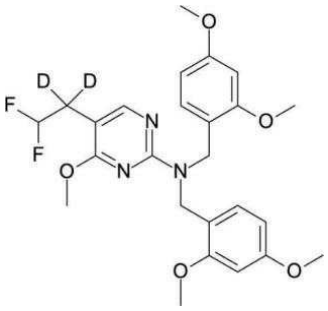
[0212] 단계 1: 1-[2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-일]-2,2-디플루오로-에탄온



[0213]

[0214] THF(3 mL) 중 5-브로모-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-6-메톡시-피리딘-2-아민(2000.0 mg, 3.97 mmol, 중간체 B1 단계 1)의 용액에 n-BuLi(1.91 mL, 4.77 mmol)를 -70 ℃에서 조금씩 첨가하고, 용액을 -70 ℃에서 0.5시간 동안 교반했다. 그다음 에틸 디플루오로아세테이트(1.31 mL, 11.92 mmol)를 -70 ℃에서 조금씩 첨가했다. 용액을 20 ℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(250mL)에 붓고 에틸아세테이트(150ml x 3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸아세테이트/에테르 0-30% 구배를 사용하는 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(0.8 g, 33 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 504.1 [M+H]+

[0215] 단계 2: 5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4-메톡시-피리미딘-2-아민

[0216] 

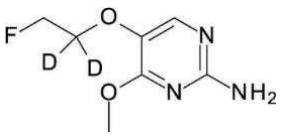
[0217] 15분 동안 질소 분위기하에 교반되는 디에틸 에테르(200 mL) 중 LiAlD4(2.0 g, 47.67 mmol) 및 $AlCl_3$(6.99 g, 52.43 mmol)의 용액에 디에틸 에테르(50 mL) 중 1-[2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-일]-2,2-디플루오로-에탄온(24.0 g, 47.67 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 20 ℃에서 2시간 동안 교반하고 D_2O(100 mL)에 이어서 6N 황산(100 mL)으로 퀀칭한 다음 물(150 mL)로 희석했다. 수성층을 에틸아세테이트(3x300 ml)로 추출하고, 취합한 유기층을 물, 10% 중탄산나트륨 수용액으로 세척했다. 취합한 유기상을 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸아세테이트/에테르 0-30% 구배를 사용하는 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(15 g, 64 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 492.2 [M+H]+

[0218] 단계 3: 5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-아민

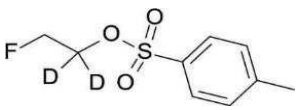
[0219] 

[0220] 표제 화합물을 중간체 B1 단계 5와 유사하게 5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4-메톡시-피리미딘-2-아민으로부터 백색 고체로 제조했다. MS (ESI): m/z= 192.1 [M+H]+

[0221] **중간체 B4**: 5-(1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시)-4-메톡시-피리미딘-2-아민

[0222] 

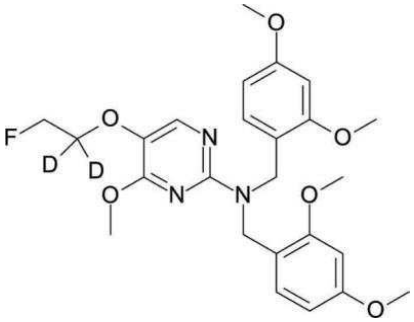
[0223] 단계 1: (1,1-디듀테리오-2-플루오로-에틸) 4-메틸벤젠설포네이트

[0224] 

[0225] 테트라히드로푸란(10 ml) 중 에틸 플루오로아세테이트(500 mg, 4.71 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 중수소화물(198 mg, 4.71 mmol)을 0-10 ℃에서 조금씩 첨가하고, 혼합물을 20 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 그다음 물(170 mg, 9.43 mmol)에 이어서 Na2SO4(1 g)를 조심스럽게 적가했다. 혼합물을 여과하고 디클로로메탄(10 ml)으로 세척했다. 여액에 트리에틸아민(1.96 ml, 14.14 mmol) 및 p-톨루엔설포닐 클로라이드(1.35 g, 7.07 mmol)를 0-10 ℃에서 첨가하고, 혼합물을 20 ℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(30 ml)으로 희석하고

염수를 세척하고 Na2SO4로 건조하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하여 (1,1-디듀테리오-2-플루오로-에틸) 4-메틸벤젠설포네이트(230 mg, 21% 수율)를 무색 오일로 얻었다.

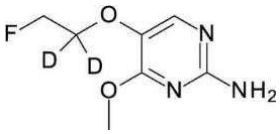
[0226] 단계 2: 5-(1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시)-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4-메톡시-피리미딘-2-아민



[0227]

[0228] 디메틸포름아미드(50 ml) 중 2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-올 (2.5 g, 5.66 mmol, 중간체 B1 참조) 및 탄산세슘(3.69 g, 11.3 mmol)의 혼합물에 (1,1-디듀테리오-2-플루오로-에틸) 4-메틸벤젠설포네이트(1.7 g, 7.72 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 교반했다. 그다음 혼합물을 물(200 ml)로 희석하고 에틸 아세테이트로 두 번 추출했다. 취합한 유기층을 염수로 세척하고 Na2SO4로 건조하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하여 5-(1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시)-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4-메톡시-피리미딘-2-아민(1.5 g, 53% 수율)을 갈색 오일로 얻었다. MS (ESI) m/z= 490.3 $[M+H]^+$.

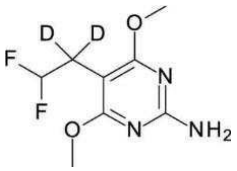
[0229] 단계 3: 5-(1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시)-4-메톡시-피리미딘-2-아민



[0230]

[0231] 디클로로메탄(10 ml) 중 5-(1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시)-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4-메톡시-피리미딘-2-아민(1.40 g, 2.86 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(10 ml, 135 mmol)을 0-10 ℃에서 첨가하고, 혼합물을 20 ℃에서 2시간 동안 교반했다. 그다음 혼합물의 pH를 포화 NaHCO3 수용액을 사용하여 pH 7로 조정하고 에틸 아세테이트로 두 번 추출했다. 취합한 유기층을 염수로 세척하고 Na2SO4로 건조하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트(2 ml)로 트리투레이션하고 여과했다. 필터 케이크를 수집하여 5-(1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시)-4-메톡시-피리미딘-2-아민(467 mg, 85% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI) m/z= 190.2 $[M+H]^+$.

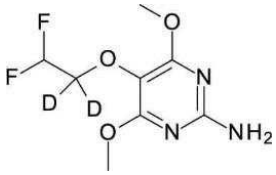
[0232] **중간체 B5**: 5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-아민



[0233]

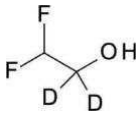
[0234] 표제 화합물을 중간체 B3과 유사하게 단계 1의 5-브로모-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-6-메톡시-피리딘-2-아민 대신 5-브로모-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4,6-디메톡시-피리미딘-2-아민(중간체 B2 참조)으로부터 백색 고체로 제조했다. MS (ESI) m/z: 222.1 $[M+H]^+$.

[0235] **중간체 B6**: 5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에톡시)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-아민



[0236]

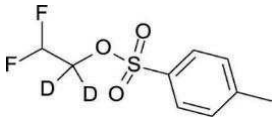
[0237] 단계 1: 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에탄올



[0238]

[0239] 테트라히드로푸란(20 ml) 중 리튬 알루미늄 중수소화물(437 mg, 10.4 mmol)의 현탁액에 디플루오로아세트산(1.0 g, 10.4 mmol)을 0 ℃에서 질소하에 천천히 첨가한 다음, 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 20 ℃로 냉각한 후, 거품이 멈출 때까지 습윤 Na2SO4를 상기 혼합물에 첨가했다. 그다음 디클로로메탄(30 ml) 및 건조 Na2SO4를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반한 다음 여과하고 조심스럽게 증발시켰다. 무색 액체를 얻었고 (875 mg, 99% 수율) 이를 다음 단계에 직접 사용했다.

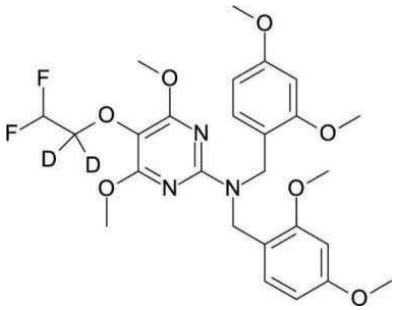
[0240] 단계 2: (1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸) 4-메틸벤젠설포네이트



[0241]

[0242] 디클로로메탄(10 ml) 중 p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.38 g, 12.5 mmol)의 용액에 트리에틸아민(2.16 ml, 15.6 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민(64 mg, 0.52 mmol, 0.05 eq) 및 1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에탄올(875 mg, 10.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20° C에서 12시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 20 ℃에서 포화 NaHCO3 용액(80 ml)을 첨가하여 퀀칭한 다음 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출했다. 취합한 유기층을 염수로 세척하고 Na2SO4로 건조하고 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)로 정제하여 (1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸) 4-메틸벤젠설포네이트(1.44 g, 58% 수율)를 무색 오일로 얻었다. MS (ESI) m/z: 238.8 $[M+H]^+$.

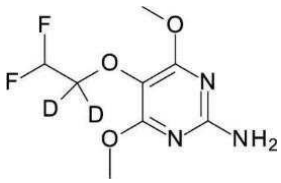
[0243] 단계 3: 5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에톡시)-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4,6-디메톡시-피리미딘-2-아민



[0244]

[0245] 표제 화합물을 중간체 B4와 유사하게 단계 2의 2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-올 대신 2-[비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-4,6-디메톡시-피리미딘-5-올(중간체 B2 참조) 및 (1,1-디듀테리오-2-플루오로-에틸) 4-메틸벤젠설포네이트 대신(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸) 4-메틸벤젠설포네이트로부터 황색 고체로 제조했다. MS (ESI): m/z= 538.2 $[M+H]^+$.

[0246] 단계 4: 5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에톡시)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-아민

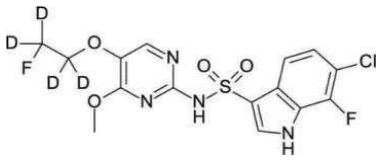


[0247]

[0248] 표제 화합물을 중간체 B4와 유사하게 단계 3의 5-(1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시)-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4-메톡시-피리미딘-2-아민 대신 5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에톡시)-N,N-비스[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-4,6-디메톡시-피리미딘-2-아민으로부터 회백색 고체로 제조했다. MS (ESI): m/z= 238.0 $[M+H]^+$.

[0249] 실시예

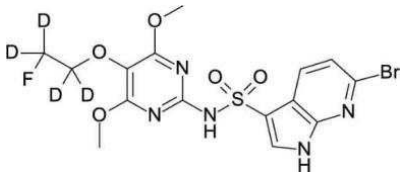
[0250] **실시예 1**: 6-클로로-7-플루오로-N-[4-메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]-1H-인돌-3-설폰아미드



[0251]

[0252] 아세토니트릴(3.5 mL) 중 6-클로로-7-플루오로-1H-인돌-3-설포닐 클로라이드(337.79 mg, 1.26 mmol, 중간체 A1) 및 [4-메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]아민(172.08 mg, 900 umol, 중간체 B1)의 용액에 22 ℃에서 인산칼륨 삼염기(286.56 mg, 1.35 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 22 ℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(25 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸아세테이트/헵탄 30-100% 구배를 사용하는 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(190 mg, 50 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 423.1 [M+H]+.

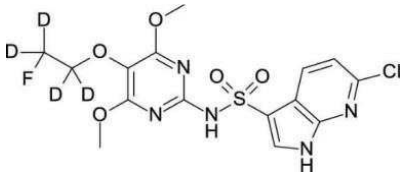
[0253] **실시예 2**: 6-브로모-N-[4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드



[0254]

[0255] 1,2-디클로로에탄(4 mL) 중 [4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]아민(200 mg, 876.96 umol, 중간체 B2) 및 n-에틸디이소프로필아민(173.48 mg, 229.47 uL, 1.32 mmol)의 용액을 70 ℃로 가열했다. 6-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설포닐 클로라이드(327.38 mg, 1.05 mmol, 중간체 A3)를 27분에 걸쳐 10번에 나누어 첨가했다. 교반을 70 ℃에서 15분 동안 계속했다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸아세테이트로 두 번 추출했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸아세테이트/헵탄 0-100% 구배를 사용하는 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(53 mg, 12 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 482.1 [M+H]+.

[0256] **실시예 3**: 6-클로로-N-[4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드

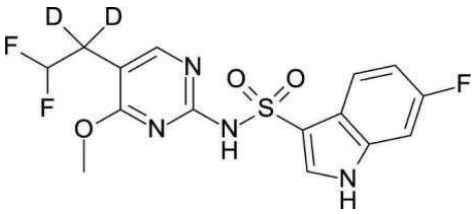


[0257]

[0258] 디클로로메탄(8 mL) 중 [4,6-디메톡시-5-(1,1,2,2-테트라듀테리오-2-플루오로-에톡시)피리미딘-2-일]아민(164

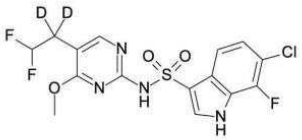
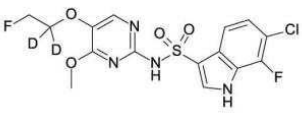
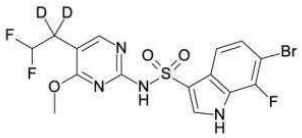
mg, 741.34 umol 중간체 B2) 및 n-에틸디이소프로필아민(146.65 mg, 193.99 uL, 1.11 mmol)의 교반되는 용액에 에틸 아세테이트(8 mL) 중 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설포닐 클로라이드(241.99 mg, 963.75 umol, 중간체 A4)의 현탁액을 실온에서 적가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고 물에 붓고 에틸아세테이트로 두 번 추출했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸아세테이트/헵탄 0-100% 구배를 사용하는 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(53 mg, 16 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z= 436.1 [M+H]+

[0259] **실시예 4**: N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-6-플루오로-1H-인돌-3-설폰아미드

[0260] 

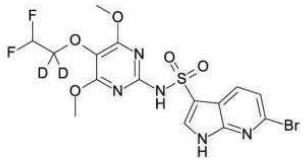
[0261] 표제 화합물을 실시예 3과 유사하게 중간체 A2를 중간체 B3과 커플링하여 백색 고체로 제조했다. MS (ESI): m/z= 389.2 [M+H]+.

[0262] 하기 실시예 5-8은 실시예 1과 유사하게 지시된 설포닐클로라이드 중간체 A 및 아민 중간체 B를 커플링하여 제조되었다.

실시예	구조	이름	중간체 A	중간체 B	MS (ESI): m/z
5		6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-7-플루오로-1H-인돌-3-설폰아미드	A1	B3	423.2 $[M+H]^+$
6		6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2-플루오로-에톡시)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-7-플루오로-1H-인돌-3-설폰아미드	A1	B4	421.1 $[M+H]^+$
7		6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-1H-인돌-3-설폰아미드	A5	B3	405.1 $[M+H]^+$
8		6-브로모-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4-메톡시-피리미딘-2-일]-7-플루오로-1H-인돌-3-설폰아미드	A7	B3	469.2 $[M+H]^+$

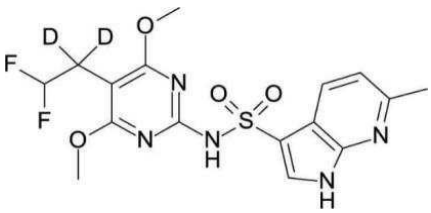
[0263]

[0264] 하기 실시예 9-11은 실시예 2와 유사하게 지시된 설포닐클로라이드 중간체 A 및 아민 중간체 B를 커플링하여 제조되었다.

실시예	구조	이름	중간체 A	중간체 B	MS (ESI): m/z
9		6-브로모-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드	A3	B5	482.1 $[M+H]^+$
10		6-브로모-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에톡시)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드	A3	B6	498.0 $[M+H]^+$
11		6-클로로-N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드	A4	B5	436.1 $[M+H]^+$

[0265]

[0266] **실시예 12**: N-[5-(1,1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에틸)-4,6-디메톡시-피리미딘-2-일]-6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-설폰아미드



[0267]

[0268] 표제 화합물을 실시예 3과 유사하게 중간체 A6을 중간체 B5와 커플링하여 백색 고체로 제조했다. MS (ESI): m/z= 414.2 $[M-H]^-$.

[0269] 실시예 A

[0270] 화학식 I의 화합물은 하기 조성의 정제 제조를 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용될 수 있다:

[0271] 정제당

[0272] 활성 성분 200 mg

[0273] 미세결정질 셀룰로스 155 mg

[0274] 옥수수 전분 25 mg

[0275] 활석 25 mg

[0276] 히드록시프로필메틸셀룰로스 20 mg

[0277] 425 mg

[0278] 실시예 B

[0279] 화학식 I의 화합물은 하기 조성의 캡슐 제조를 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용될 수 있다:

[0280] 캡슐당

[0281] 활성 성분 100.0 mg

[0282] 옥수수 전분 20.0 mg

[0283] 락토스 95.0 mg

[0284] 활석 4.5 mg

[0285] 마그네슘 스테아레이트 0.5 mg

[0286] 220.0 mg