



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0142365
(43) 공개일자 2016년12월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/12 (2006.01) **A61K 31/4245** (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01) **A61K 31/455** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 417/06** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/12 (2013.01)
A61K 31/4245 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7030780
- (22) 출원일자(국제) 2015년04월01일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년11월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/057151
- (87) 국제공개번호 WO 2015/150440
국제공개일자 2015년10월08일
- (30) 우선권주장
14163555.7 2014년04월04일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그랜짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자
고비 루카
스위스 체하-4463 부스 운데러 레마트베크 19
그레터 우베
독일 79588 에프린겐-키르헨 키르히가쎄 4
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인

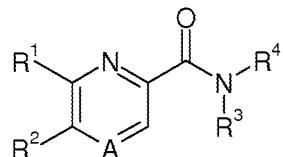
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 CB2 작용제로서 유용한 피리딘-2-아미드

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서,

A 및 R¹ 내지 R⁴는 설명부 및 청구항에 정의된 바와 같다.

화학식 I의 화합물은 약제로서 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4427 (2013.01)
A61K 31/455 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 417/06 (2013.01)

(72) 발명자

네테코벤 마티아스

독일 79639 그렌자흐-빌렌 뤼테백 3

뢰버 스테판

독일 79594 인즐린겐 아우프 데어 노이세체 19

로저스-에반스 마크

스위스 체하-4103 보트민겐 로젠베크 6

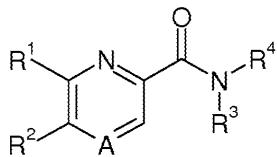
명세서

청구범위

청구항 1

6-클로로-N-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-페리딘카복스아미드를 제외한 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스터:

[화학식 I]



상기 식에서,

A 는 $-\text{CH}-$ 또는 질소이고;

R^1 은 할로페닐, 할로페닐알킬, 할로알콕시, 할로겐, 알콕시알콕시, 옥소페롤리딘일 또는 사이클로알킬알콕시이고;

R^2 는 수소, 할로페닐아미노, 사이클로알킬 또는 할로아제티딘일이고;

R^3 및 R^4 중 하나는 수소이고, 나머지 하나는 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$ 이거나,

R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 아미노카본일티오모폴린일을 형성하고;

R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고;

R^7 은 5-사이클로알킬-1,3,4-옥사다이아졸릴, 3-사이클로알킬-1,2,4-옥사다이아졸릴, 5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸릴, 3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸릴, 5-알킬-1,3,4-옥사다이아졸릴, 3-알콕시알콕시알킬-1,2-옥사졸릴, 1-하이드록시알킬페라졸릴, 3-하이드록시-1-아다만틸, 알콕시카본일모폴린일, 3-옥산일옥시알킬-1,2-옥사졸-5-일, 3-아지도알킬-1,2-옥사졸-5-일 또는 5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸릴이고;

m 은 0 또는 1이고;

n 은 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 이 할로겐 또는 사이클로알킬알콕시인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 이 클로로 또는 사이클로프로필메톡시인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 할로페닐아미노 또는 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 다이클로로페닐아미노 또는 사이클로프로필인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가 둘다 동시에 알킬인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6 가 둘다 동시에 메틸인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7 이 5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸릴, 3-알콕시알콕시알킬-1,2-옥사졸릴 또는 3-아지도알킬-1,2-옥사졸-5-일인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

6-(4-클로로페닐)-N-[1-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

6-(4-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)파리딘-2-카복스아미드;

6-(4-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)파리딘-2-카복스아미드;

6-(3-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

6-(3-클로로페닐)-N-[1-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

6-(3-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

6-(4-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

6-(2-메톡시에톡시)-N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]-6-(2-옥소페롤리딘-1-일)파리딘-2-카복스아미드;

6-(3-클로로페닐)-N-[1-(5-사이클로부틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

6-(2,4-다이클로로페닐)-N-[2-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

6-(2,4-다이클로로페닐)-N-[2-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-[3-[1-(2-메톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]페리딘-2-카복스아미드;

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)페라졸-4-일]페리딘-2-카복스아미드;

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-메톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]페리딘-2-카복스아미드;

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]페리딘-2-카복스아미드;

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-에톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]페리딘-2-카복스아미드;

6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-(3-하이드록시-1-아다만틸)페리딘-2-카복스아미드;

tert-부틸 2-[[[5-사이클로프로필-6-[(4-플루오로페닐)메틸]페리딘-2-카본일]아미노]메틸]모폴린-4-카복시레이트;

(3S)-4-[5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)페라진-2-카본일]티오모폴린-3-카복스아미드;

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]페라진-2-카복스아미드;

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[2-메틸-1-(옥산-2-일옥시)프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]페라진-2-카복스아미드;

N-[3-(1-아지도-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]-5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)페라진-2-카복스아미드;

6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-[1-[5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-2-메틸프로판-2-일]페리딘-2-카복스아미드;

5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[1-[5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-2-메틸프로판-2-일]페리딘-2-카복스아미드;

5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-메톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]페리딘-2-카복스아미드; 및

5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-에톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]페리딘-2-카복스아미드

로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

6-클로로-5-(2,4-다이클로로아닐리노)-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]페리딘-2-카복스아미드;

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-메톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]페리딘-2-카복스아미드;

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-에톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]페리딘-2-카복스아미드; 및

N-[3-(1-아지도-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]-5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)페라진-2-카복스아미드

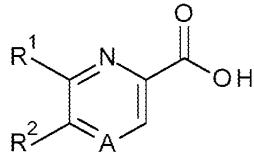
로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

하기 단계 중 하나를 포함하는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

(a) NHR^3R^4 , 아미드 커플링제 및 염기의 존재하에 하기 화학식 A의 화합물의 반응으로서, R^3 및 R^4 는 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은, 반응:

[화학식 A]

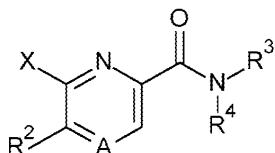


[상기 식에서,

A, R¹ 및 R²는 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다];

(b) R¹-Y, 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하에 하기 화학식 B의 화합물의 반응으로서, Y는 트라이플루오로보레이트 기, 보론산 기 또는 보론산 피나콜 에스터 기이고, R¹은 할로페닐 또는 할로페닐알킬인, 반응:

[화학식 B]



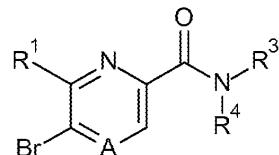
[상기 식에서,

X는 Cl, Br, I 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이고,

A 및 R² 내지 R⁴는 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다]; 또는

(c) R²-M, 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하에 하기 화학식 C의 화합물의 반응으로서, R²는 사이클로알킬이고, M은 트라이플루오로보레이트 기, 보론산 기 또는 보론산 피나콜 에스터 기인, 반응:

[화학식 C]



[상기 식에서,

R¹은 할로페닐, 할로페닐알킬 또는 옥소페롤리딘일이고,

A, R³ 및 R⁴는 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다].

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

제11항에 따른 방법에 의해 제조되는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,
치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료적 불활성 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

통증, 신경병성 통증, 천식, 골다공증, 염증, 정신병, 정신증, 종양학, 뇌염, 말라리아, 알레르기, 면역학적 장애, 관절염, 위장관 장애, 정신 장애 또는 류마티즘 관절염의 치료 또는 예방을 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 16

통증, 신경병성 통증, 천식, 골다공증, 염증, 정신병, 정신증, 종양학, 뇌염, 말라리아, 알레르기, 면역학적 장애, 관절염, 위장관 장애, 정신 장애 또는 류마티즘 관절염의 치료용 또는 예방용 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 17

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

통증, 신경병성 통증, 천식, 골다공증, 염증, 정신병, 정신증, 종양학, 뇌염, 말라리아, 알레르기, 면역학적 장애, 관절염, 위장관 장애, 정신 장애 또는 류마티즘 관절염의 치료 또는 예방을 위한 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 통증, 신경병성 통증, 천식, 골다공증, 염증, 정신병, 정신증, 종양학, 뇌염, 말라리아, 알레르기, 면역학적 장애, 관절염, 위장관 장애, 정신 장애 또는 류마티즘 관절염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 19

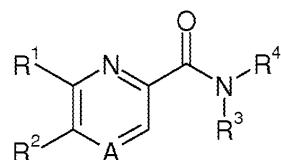
상기에 기재된 바와 같은 발명.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 포유동물에서 치료 및/또는 예방에 유용한 유기 화합물, 특히 칸나비노이드 수용체 2의 우선적 역작용제인 화합물에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 특히 6-클로로-N-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-페리딘카복스아미드를 제외한 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스터에 관한 것이다:

[0003] [화학식 I]



[0004] 상기 식에서,

[0005] A는 -CH- 또는 질소이고;

- [0007] R^1 은 할로페닐, 할로페닐알킬, 할로알콕시, 할로겐, 알콕시알콕시, 옥소페롤리딘일 또는 사이클로알킬알콕시이고;
- [0008] R^2 는 수소, 할로페닐아미노, 사이클로알킬 또는 할로아제티딘일이고;
- [0009] R^3 및 R^4 중 하나는 수소이고, 나머지 하나는 $-(CR^5R^6)_m-(CH_2)_n-R^7$ 이거나,
- [0010] R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 아미노카본일티오모폴린일을 형성하고;
- [0011] R^5 및 R^6 는 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고;
- [0012] R^7 은 5-사이클로알킬-1,3,4-옥사다이아졸릴, 3-사이클로알킬-1,2,4-옥사다이아졸릴, 5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸릴, 3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸릴, 5-알킬-1,3,4-옥사다이아졸릴, 3-알콕시알콕시알킬-1,2-옥사졸릴, 1-하이드록시알킬피라졸릴, 3-하이드록시-1-아다만틸, 알콕시카본일모폴린일, 3-옥산일옥시알킬-1,2-옥사졸-5-일, 3-아지도알킬-1,2-옥사졸-5-일 또는 5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸릴이고;
- [0013] m 은 0 또는 1이고;
- [0014] n 은 0 또는 1이다.
- [0015] 화학식 I의 화합물은 특히 통증, 신경병성 통증, 천식, 골다공증, 염증, 정신병, 정신증, 종양학, 뇌염, 말라리아, 알레르기, 면역학적 장애, 관절염, 위장관 장애, 정신 장애 또는 류마티즘 관절염의 치료 또는 예방에 유용하다.

배경기술

- [0016] 칸나비노이드 수용체는 G 단백질-커플링된 수용체 상과에 속하는 세포막 수용체 부류이다. 현재, 칸나비노이드 수용체 1(CB1) 및 칸나비노이드 수용체 2(CB2)로 불리는 2가지 공지된 아형이 공지되어 있다. CB1 수용체는 주로 종추신경계(즉, 편도체 소뇌, 해마)에서 발현되고, 주변부에서는 적은 양으로 발현된다. CNR2 유전자에 의해 암호화되는 CB2는 대부분, 면역계의 세포(예컨대, 대식세포 및 T-세포[문헌[Ashton, J. C. et al. Curr Neuropharmacol 2007, 5(2), 73-80]; 문헌[Miller, A. M. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 299-308]; 및 문헌[Centonze, D., et al. Curr Pharm Des 2008, 14(23), 2370-42]) 및 위장관계(문헌[Wright, K. L. et al., Br J Pharmacol 2008, 153(2), 263-70])에서 말초적으로 발현된다. 또한, CB2 수용체는 뇌에 광범위하게 분포되어 있으며, 주로 소교 세포에서 발견되고, 뉴런에서는 발견되지 않는다(문헌[Cabral, G. A. et al., Br J Pharmacol 2008, 153(2): 240-51]).
- [0017] CB2 수용체 리간드에 대한 관심은 지난 10년 동안 꾸준히 증가되어왔다(현재, 연간 30 내지 40개의 특허출원). 상이한 공급원으로부터의 증거는 CB2 수용체를 통한 지질 엔도칸나비노이드 신호화가 포유동물 보호 의료품의 측면을 대신한다는 관점을 지지한다(문헌[Pacher, P. Prog Lipid Res 2011, 50, 193]). 선택적 CB2 수용체 작용제 또는 역작용제/길항제에 의한 이의 조절은(질병 및 이의 단계에 따름) 매우 많은 질병에 있어서 독특한 치료적 잠재성을 갖는다. CB2 역작용제/길항제의 경우, 치료적 기회가 통증(문헌[Pasquini, S. J Med Chem 2012, 55(11): 5391]), 신경병성 통증(문헌[Garcia-Gutierrez, M.S. Br J Pharmacol 2012, 165(4): 951]), 정신 장애(문헌[Garcia-Gutierrez, M.S. Br J Pharmacol 2012, 165(4): 951]), 정신증(문헌[Garcia-Gutierrez, M.S. Br J Pharmacol 2012, 165(4): 951]), 골다공증 및 염증(문헌[Sophocleous, A. Calcif Tissue Int 2008, 82(Suppl. 1):Abst OC18]), 정신병 및 정신증(문헌[Garcia-Gutierrez, M.S. Br J Pharmacol 2012, 165(4): 951]), 종양학(문헌[Preet, A. Cancer Prev Res 2011, 4: 65]), 뇌염 및 말라리아(WO 2011/045068(Zimmer, A.)), 알레르기 및 염증(문헌[Ueda, Y. Life Sci 2007, 80(5): 414]), 뇌염 및 말라리아(WO 2011/045068(Zimmer,)), 천식(문헌[Lunn, C.A. J Pharmacol Exp Ther 2006, 316(2): 780]), 면역학적 장애(문헌[Fakhfouri, G. Neuropharmacology 2012, 63(4): 653]), 류마티즘 관절염(US 7,776,889(Chackalamannil, S.)), 관절염(문헌[Lunn, C.A. J Pharmacol Exp Ther 2006, 316(2): 780]) 및 위장관 장애(FR 2887550(Barth, F.))를 비롯한 많은 병리학적 질환에 대하여 입증되었다.

발명의 내용

- [0018] 본 발명의 화합물은 CB2 수용체에 결합하고 CB2 수용체를 조절하고 보다 낮은 CB1 수용체 활성을 갖는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019]

본원에서 단독으로 또는 조합으로 사용된 "알킬"이라는 용어는, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 특히 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 더욱 특히 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 의미한다. 직쇄 및 분지쇄 C₁-C₈ 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 이성질체 펜틸, 이성질체 헥실, 이성질체 헵틸 및 이성질체 옥틸, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 펜틸이다. 알킬의 특정 예는 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸 및 펜틸이다. 메틸이 화학식 I의 화합물에서 알킬의 특정 예이다

[0020]

단독으로 또는 조합으로 사용된 "사이클로알킬"이라는 용어는, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 고리, 특히 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 고리를 의미한다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이다. "사이클로알킬"의 특정 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸이다.

[0021]

단독으로 또는 조합으로 사용된 "알콕시"라는 용어는, 화학식 알킬-O-의 기(이때, "알킬"이라는 용어는 전술된 의미를 가짐)를 의미하고, 예컨대, 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 이소프로포시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시이다. 특정 "알콕시"는 메톡시, 에톡시 및 tert-부톡시이다.

[0022]

단독으로 또는 조합으로 사용된 "옥시"라는 용어는 -O- 기를 의미한다.

[0023]

단독으로 또는 조합으로 사용된 "옥소"라는 용어는 =O 기를 의미한다.

[0024]

단독으로 또는 조합으로 사용된 "할로겐" 또는 "할로"라는 용어는, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 불소, 염소 또는 브롬, 더욱 특히 불소 및 염소를 의미한다. 다른 기와 조합으로 사용된 "할로"라는 용어는, 상기기가 하나 이상의 할로겐, 특히 1 내지 5개의 할로겐, 특히 1 내지 4개의 할로겐, 즉 1, 2, 3 또는 4개의 할로겐으로 치환된 것을 지칭한다.

[0025]

단독으로 또는 조합으로 사용된 "할로알킬"이라는 용어는, 하나 이상의 할로겐, 특히 1 내지 5개의 할로겐, 특히 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 알킬 기를 나타낸다. 특정 "할로알킬"은 트라이플루오로에틸이다.

[0026]

단독으로 또는 조합으로 사용된 "할로알콕시" 또는 "할로알킬옥시"라는 용어는, 하나 이상의 할로겐, 특히 1 내지 5개의 할로겐, 특히 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 알콕시 기를 나타낸다. 특히 "할로알콕시"는 트라이플루오로에톡시이다.

[0027]

단독으로 또는 조합으로 사용된 "하이드록실" 및 "하이드록시"라는 용어는 -OH 기를 의미한다.

[0028]

단독으로 또는 조합으로 사용된 "카본일"이라는 용어는 -C(0)- 기를 의미한다.

[0029]

단독으로 또는 조합으로 사용된 "아미노"라는 용어는, 1차 아미노 기(-NH₂), 2차 아미노 기(-NH-) 또는 3차 아미노 기(-N-)를 의미한다.

[0030]

단독으로 또는 조합으로 사용된 "아미노카본일"이라는 용어는 -C(0)-NH₂ 기를 의미한다.

[0031]

"약학적으로 허용되는 염"이라는 용어는, 생물학적으로 또는 다른 측면에서 바람직한 자유 염기 또는 자유 산의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 이러한 염은 무기산(예컨대, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 특히 염산) 및 유기산(예컨대, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인)으로 형성된다. 또한, 이러한 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 자유 산에 첨가하여 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은, 비제한적으로 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기로부터 유도된 염은, 비제한적으로, 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민, 예컨대 자연 발생적 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 리신, 아르기닌, N-에틸페페리딘, 페페리딘, 폴리아민 수지를 포함한다. 또한, 화학식 I의 화합물은 양쪽성 이온의 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 특히 바람직한 약학적으로 허용되는 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 및 메탄설폰산의 염이다.

[0032]

"약학적으로 허용되는 에스터"는 화학식 I의 화합물이 작용기에서 유도체화되어 생체 내에서 모 화합물로 다시 전환될 수 있는 유도체를 제공할 수 있는 것을 의미한다. 이러한 화합물의 예는 생리학적으로 허용가능하고 대사적으로 불안정한 에스터 유도체, 예컨대 메톡시메틸 에스터, 메틸티오메틸 에스터 및 피발로일옥시메틸 에스

터를 포함한다. 또한, 생체 내에서 화학식 I의 모 화합물을 생성시킬 수 있는, 대사적으로 불안정한 에스터와 유사한, 화학식 I의 화합물의 임의의 생리학적으로 허용되는 등가물도 본 발명의 범위 이내이다.

[0033] 출발 물질 또는 화학식 I의 화합물 중 하나가 하나 이상의 반응 단계의 반응 조건하에 불안정하거나 반응성인 작용기를 하나 이상 함유하는 경우, 당분야에 주지된 방법을 적용하는 주요한 단계 전에 적절한 보호기(예컨대, 문헌["Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wutts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York]에 기술된 것)가 도입될 수 있다. 이러한 보호기는 문헌에 기재된 표준 방법을 사용하여 상기 합성의 이후 단계에서 제거될 수 있다. 보호기의 예는 tert-부톡시카본일(Boc), 9-플루오렌일메틸 카바메이트(Fmoc), 2-트라이메틸실릴에틸 카바메이트(Teoc), 카보벤질옥시(Cbz) 및 p-메톡시벤질옥시카본일(Moz)이다.

[0034] 화학식 I의 화합물은 몇몇 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체성 라세미체 또는 부분입체이성질체성 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.

[0035] "비대칭 탄소 원자"라는 용어는, 4개의 상이한 치환기를 갖는 탄소 원자를 의미한다. 칸-잉골드-프리로그 (Cahn-Ingold-Prelog) 규칙에 따라, 비대칭 탄소 원자는 "R" 또는 "S" 배열로 구성될 수 있다.

[0036] 본 발명은 특히 하기에 관한 것이다:

[0037] R¹이 할로겐 또는 사이클로알킬알콕시인, 화학식 I의 화합물;

[0038] R¹이 클로로 또는 사이클로프로필메톡시인, 화학식 I의 화합물;

[0039] R²가 수소, 할로페닐아미노 또는 사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물;

[0040] R²가 수소, 다이클로로페닐아미노 또는 사이클로프로필인, 화학식 I의 화합물;

[0041] R²가 할로페닐아미노 또는 사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물;

[0042] R²가 다이클로로페닐아미노 또는 사이클로프로필인, 화학식 I의 화합물;

[0043] R²가 수소인, 화학식 I의 화합물;

[0044] R⁵ 및 R⁶가 둘다 동시에 알킬인, 화학식 I의 화합물;

[0045] R⁵ 및 R⁶가 둘다 동시에 메틸인, 화학식 I의 화합물;

[0046] R⁷이 5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸릴, 3-알콕시알콕시알킬-1,2-옥사졸릴 또는 3-아지도알킬-1,2-옥사졸-5-일인, 화학식 I의 화합물.

[0047] 또한, 본 발명은

[0048] 6-(4-클로로페닐)-N-[1-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

[0049] 6-(4-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

[0050] N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)파리딘-2-카복스아미드;

[0051] 6-(4-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

[0052] N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)파리딘-2-카복스아미드;

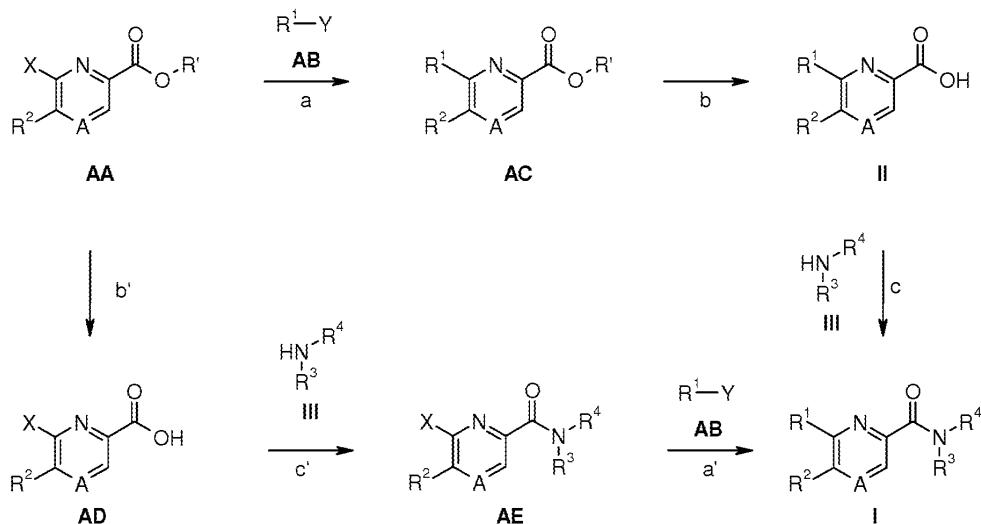
[0053] 6-(3-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

[0054] 6-(3-클로로페닐)-N-[1-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;

- [0055] 6-(3-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0056] 6-클로로-5-(2,4-다이클로로아닐리노)-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0057] 6-(4-클로로페닐)-5-사이클로프로필-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0058] 6-(2-메톡시에톡시)-N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0059] N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]-6-(2-옥소피롤리딘-1-일)파리딘-2-카복스아미드;
- [0060] 6-(3-클로로페닐)-N-[1-(5-사이클로부틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0061] 6-(2,4-다이클로로페닐)-N-[2-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0062] 6-(2,4-다이클로로페닐)-N-[2-(5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0063] 6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-[3-[1-(2-메톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0064] 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)파라졸-4-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0065] 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-메톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0066] 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0067] 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-에톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0068] 6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-(3-하이드록시-1-아다만틸)파리딘-2-카복스아미드;
- [0069] tert-부틸 2-[[[5-사이클로프로필-6-[(4-플루오로페닐)메틸]파리딘-2-카본일]아미노]메틸]모폴린-4-카복시레이트;
- [0070] (3S)-4-[5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)파라진-2-카본일]티오모폴린-3-카복스아미드;
- [0071] 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]파라진-2-카복스아미드;
- [0072] 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[2-메틸-1-(옥산-2-일옥시)프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]파라진-2-카복스아미드;
- [0073] N-[3-(1-아지도-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]-5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)파라진-2-카복스아미드;
- [0074] 6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-[1-[5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0075] 5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[1-[5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0076] 5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-메톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]파리딘-2-카복스아미드; 및
- [0077] 5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-에톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]파리딘-2-카복스아미드
- [0078]로부터 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

- [0079] 본 발명은 특히
- [0080] 6-클로로-5-(2,4-다이클로로아닐리노)-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0081] 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-메톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]파리딘-2-카복스아미드;
- [0082] 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-에톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]파리딘-2-카복스아미드; 및
- [0083] N-[3-(1-아지도-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]-5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)파라진-2-카복스아미드
- [0084]로부터 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0085] 화학식 I의 화합물의 합성은 예를 들어 하기 반응식에 따라 수행될 수 있다.
- [0086] 달리 명시되지 않는 한, 하기 반응식에서 A 및 R¹ 내지 R⁴는 상기에 정의된 의미를 갖는다.
- [0087] 하기 반응식 1에 따른 절차에 따라, 화합물 AA(X = Cl, Br, I 또는 트라이플루오로메탄설포네이트; R' = H, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸 또는 예를 들어 문헌[T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition]에 기재된 또다른 적합한 보호기)가 출발물질로서 사용될 수 있다. 화합물 AA는 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 기재되거나, 당업자에 의해 또는 실험부에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다.

[반응식 1]



[0089]

[0090]

화합물 AC는 적합한 촉매, 특히 팔라듐 촉매, 보다 특히 팔라듐(II)아세테이트/트라이페닐포스핀 혼합물 또는 팔라듐(II)클로라이드-dppf(1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센) 촉매 및 염기, 예컨대 트라이에틸아민, 탄산나트륨 또는 인산 칼륨 존재하에 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 또는 다이메톡시에탄에서 화합물 AA로부터 화학식 AB의 적합하게 치환된 아릴 또는 아릴알킬 금속 종(Y는 예를 들어 트라이플루오로보레이트 기(예컨대 $[\text{BF}_3]^- \text{K}^+$), 보론산 기(B(OH)_2) 또는 보론산 피나콜 에스터 기임), 특히 아릴보론산 또는 아릴보론산 에스터를 커플링함으로써 제조될 수 있다(단계 a).

[0091]

대안적으로, 화합물 AC는 적합한 촉매, 특히 팔라듐 촉매, 보다 특히 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) 촉매 및 염기, 예컨대 트라이에틸아민, 탄산나트륨 또는 탄산 세슘의 존재하에 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 또는 다이메톡시에탄에서 화합물 AA로부터 화학식 AB의 옥소피롤리딘일 종(Y는 H임)을 커플링함으로써 제조될 수 있다(단계 a).

[0092]

대안적으로, 화합물 AA는 염기, 예를 들어 수소화 나트륨 또는 수산화 칼륨의 존재하에 불활성 용매, 예를 들어 DMF 또는 DMSO의 존재 또는 부재하에 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서, 특히 실온에서 적합하게 치

환된 1차 또는 2차 알코올 AB(Y는 H임)와의 반응에 의해 화합물 AC로 변형될 수 있다.

[0093] 당업자에게 주지된 방법(0°C 내지 사용된 용매의 환류 온도에서 예를 들어 테트라하이드로퓨란/에탄올 중의 수성 LiOH, NaOH 또는 KOH 또는 다른 적합한 용매를 사용함)에 의한 화학식 AC의 에스터(R' ≠ H)의 비누화는 화학식 II의 산을 야기한다(단계 b).

[0094] 화합물 I은 화합물 II 및 상응하는 화학식 III의 아민으로부터 적합한 아미드 결합 형성 반응에 의해 제조될 수 있다(단계 c). 이들 반응은 당분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 커플링 시약, 예컨대 N,N'-카본일-다이아이미다졸(CDI), N,N'-다이사이클로헥이실카보다이아이미드(DCC), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이아이미드 하이드로클로라이드(EDCI), 1-[비스(다이메틸아미노)-메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-하이드록시-1,2,3-벤조트라이아졸(HOBT), 0-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 및 0-벤조트라이아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트(HBTU)가 사용되어 이러한 변형에 영향을 미친다. 편리한 방법은 예를 들어 실온에서 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드에서 HBTU 및 염기, 예를 들어 N-메틸모폴린을 사용하는 것이다.

[0095] 대안적으로, 화학식 AA의 에스터(R' ≠ H)는 당업자에게 주지된 방법(0°C 내지 사용된 용매의 환류 온도에서 예를 들어 테트라하이드로퓨란/에탄올 중의 수성 LiOH, NaOH 또는 KOH 또는 다른 적합한 용매를 사용함)에 의해 비누화되어 화학식 AD의 산을 제공할 수 있다(단계 b').

[0096] 화합물 AE는 화합물 AD 및 상응하는 화학식 III의 아민으로부터 적합한 아미드 결합 형성 반응에 의해 제조될 수 있다(단계 c'). 이들 반응은 당분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 커플링 시약, 예컨대 N,N'-카본일-다이아이미다졸(CDI), N,N'-다이사이클로헥이실카보다이아이미드(DCC), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이아이미드 하이드로클로라이드(EDCI), 1-[비스(다이메틸아미노)-메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-하이드록시-1,2,3-벤조트라이아졸(HOBT), 0-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 또는 0-벤조트라이아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트(HBTU)가 사용되어 이러한 변형에 영향을 미친다. 편리한 방법은 예를 들어 실온에서 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드에서 HBTU 및 염기, 예를 들어 N-메틸모폴린을 사용하는 것이다.

[0097] 화합물 I은 적합한 촉매, 특히 팔라듐 촉매, 보다 특히 팔라듐(II)아세테이트/트라이페닐포스핀 혼합물 또는 팔라듐(II)클로라이드-dppf(1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센) 착체 및 염기, 예컨대 트라이에틸아민, 탄산 나트륨 또는 인산 칼륨 존재하에 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 또는 다이메톡시에탄에서 화합물 AE로부터 화학식 AB의 적합하게 치환된 아릴 또는 아릴알킬 금속 종(Y는 예를 들어 트라이플루오로보레이트 기(예컨대 $[BF_3]^-K^+$), 보론산 기($B(OH)_2$) 또는 보론산 피나콜 에스터 기임), 특히 아릴보론산 또는 아릴보론산 에스터의 커플링에 의해 제조될 수 있다(단계 a').

[0098] 대안적으로, 화합물 I은 적합한 촉매, 특히 팔라듐 촉매, 보다 특히 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) 착체 및 염기, 예컨대 트라이에틸아민, 탄산 나트륨 또는 탄산 세슘의 존재하에 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 또는 다이메톡시에탄에서 화합물 AE로부터 화학식 AB의 옥소피롤리딘일 종(Y는 H임)의 커플링에 의해 제조될 수 있다(단계 a').

[0099] 대안적으로, 화합물 AE는 염기, 예를 들어 수소화 나트륨 또는 수산화 칼륨의 존재하에 불활성 용매, 예를 들어 DMF 또는 DMSO의 존재 또는 부재하에 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서, 특히 실온에서 적합하게 치환된 1차 또는 2차 알코올 AB(Y는 H임)와의 반응에 의해 화합물 I로 변형될 수 있다.

[0100] 아민 III은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 기재되거나, 당업자에 의해 또는 실험부에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다.

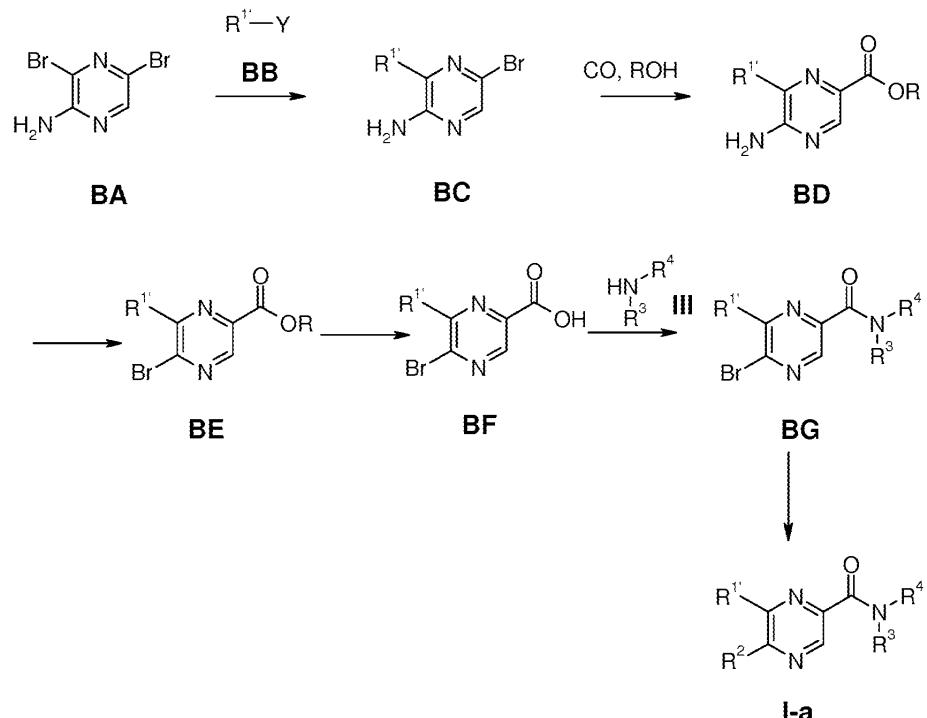
[0101] 출발 물질(화학식 AA, AB 또는 III의 화합물) 중 하나가 안정하지 않거나 하나 이상의 단계의 반응 조건하에 반응성인 하나 이상의 작용기를 함유하는 경우, 적절한 보호기(P)(예를 들어 문헌[T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition]에 기재됨)는 당분야에 주지된 방법을 적용하여 중요한 단계 전에 도입될 수 있다. 이러한 보호기는 당분야에 공지된 표준 방법을 사용하여 합성의 말기에 제거될 수 있다.

[0102] 하나 이상의 화학식 AA 내지 AE, II 또는 III의 화합물이 키랄 중심을 함유하는 경우, 화학식 I의 화합물은 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 수득될 수 있고, 이는 당분야에 주지된 방법, 예를 들어 (키랄) HPLC 또는 결정화에 의해 분리될 수 있다. 라세미 화합물을 예를 들어 결정화에 의해 또는 키랄 흡착제 또

는 키랄 용리제를 사용하는 구체적인 크로마토그래피법에 의한 거울상체의 분리에 의해 부분입체이성질성 염을 통해 이의 거울상체로 분리될 수 있다.

[0103] 하기 반응식 2에 따른 절차에 따라, 화합물 BA(3,5-다이브로모-2-피라진아민, CAS 24241-18-7)는 화합물 I-a(A는 질소이고, R¹은 할로페닐, 할로페닐알킬 또는 옥소피롤리딘일임)의 합성을 위한 출발 물질로서 사용될 수 있다.

[0104] [반응식 2]



[0105]

[0106] 화합물 BC는 적합한 촉매, 특히 팔라듐 촉매, 보다 특히 테트라카이스(트라이페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 염기, 예컨대 트라이에틸아민 또는 인산 칼륨, 특히 탄산 나트륨의 존재하에 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 또는 특히 다이메톡시에탄에서 실온 내지 용매 혼합물의 비점의 온도에서 화합물 BA로부터 화학식 BB의 적합하게 치환된 아릴 또는 아릴알킬 금속 종(Y는 예를 들어 트라이플루오로보레이트 기, 예컨대 [BF₃]⁻K⁺, 보론산(B(OH)₂) 또는 보론산 피나콜 에스터 기임), 특히 아릴보론산 또는 아릴보론산 에스터의 커플링에 의해 제조될 수 있다.

[0107]

대안적으로, 화합물 BC는 적합한 촉매, 특히 팔라듐 촉매, 보다 특히 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) 촉매 및 염기, 예컨대 트라이에틸아민, 탄산 나트륨 또는 탄산 세슘의 존재하에 불활성 용매, 예컨대 다이메틸 폼아미드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 또는 다이메톡시에탄에서 화합물 BA로부터 화학식 BB의 옥소피롤리딘일 종(Y는 H임)의 커플링에 의해 제조될 수 있다.

[0108]

화학식 BD의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 3차 아민 염기, 특히 트라이에틸아민의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 알코올, 특히 메탄올에서 화학식 BC의 화합물로부터 팔라듐(II), 특히 팔라듐(II) 아세테이트 촉매 작용하에 카본일화에 의해 제조될 수 있다.

[0109]

화학식 BE의 화합물은 브로마이드 공급원, 예컨대 브롬화수소산, 또는 보다 특히 트라이메틸브로모실란의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 할로겐화된 탄화수소, 보다 특히 다이브로모메탄에서 화학식 BD의 화합물로부터 니트로소화제, 예컨대 금속 니트라이트 또는 유기 니트라이트, 보다 특히 이소아밀니트라이트와의 반응에 의해 수득될 수 있다.

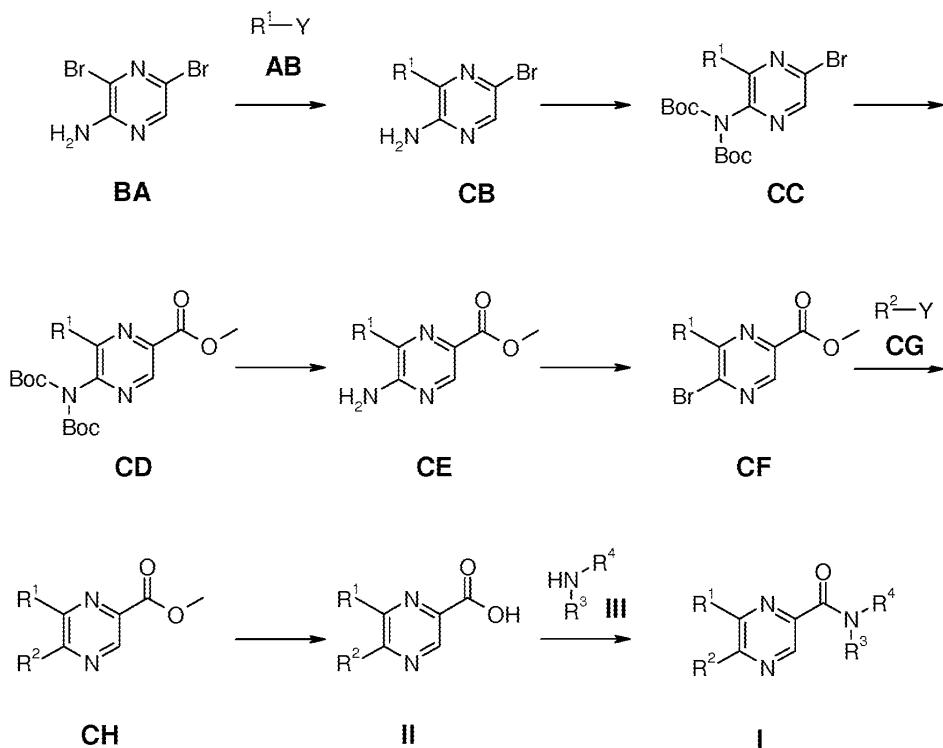
[0110]

당업자에게 주지된 방법(0°C 내지 사용된 용매의 환류 온도에서 예를 들어 테트라하이드로퓨란/에탄올 중의 수성 LiOH, NaOH 또는 KOH 또는 또 다른 적합한 용매를 사용함)에 의한 화학식 BE의 에스터의 비누화는 화학식 BF의 산을 야기한다.

- [0111] 화합물 BG는 화합물 BF 및 상응하는 화학식 III의 아민으로부터 적합한 아미드 결합 형성 반응에 의해 제조될 수 있다. 이를 반응은 당분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 커플링 시약, 예컨대 N,N'-카본일-다이이미다졸(CDI), N,N'-다이사이클로헥이실카보다이이미드(DCC), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI), 1-[비스(다이메틸아미노)-메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-하이드록시-1,2,3-벤조트라이아졸(HOBT), 0-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 또는 0-벤조트라이아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트(HBTU)가 사용되어 이러한 변형에 영향을 미친다. 당분야에 공지된 대안적 방법은 화합물 BF로부터 산 클로라이드를 제조하고 적합한 염기의 존재하에 화학식 III의 아민과의 커플링함으로써 개시될 수 있다. 편리한 방법은 예를 들어 실온에서 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드에서 1-클로로-N,N,2-트라이메틸프로펜일아민 및 염기, 예를 들어 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(DIEA)을 사용하는 것이다.
- [0112] 아민 III은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 기재되거나, 당업자 의해 또는 실험부에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다.
- [0113] 화합물 I-a(R^2 는 사이클로알킬임)는 적합한 촉매, 특히 팔라듐 촉매, 예컨대 테트라키스-(트라이페닐-포스핀)팔라듐, [1,3-비스(2,6-다이이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)-팔라듐(II) 디아이클로라이드 또는 팔라듐(II)아세테이트의 존재하에 불활성 용매, 예컨대 THF 또는 톨루엔에서 실온 내지 용매의 환류 온도에서 화합물 BG로부터 적합하게 치환된 사이클로알킬 또는 사이클로알켄일 금속 종, 특히 사이클로프로필 금속 종, 예컨대 사이클로프로필아연(II) 클로라이드, 또는 사이클로프로필보론산 또는 사이클로프로필트라이플루오로-보레이트 염을 화합물 BG와 커플링함으로써 제조될 수 있다. 당업자는 사이클로알킬- 또는 사이클로알켄일-보론 종의 커플링의 경우 적합한 염기, 예컨대 인산 칼륨의 첨가가 반응의 개시를 위해 필요함을 이해할 것이다. 당업자가 사이클로알켄일 금속 종, 예컨대 사이클로알켄일보론산 에스터와의 커플링을 선택한 경우, 화합물 I-a는 예를 들어 팔라듐 촉매, 예를 들어 속상의 팔라듐의 존재하에 불활성 용매, 예를 들어 에탄올에서 적합한 온도 및 압력에서, 특히 주위 온도 및 주위 압력에서 수소 기체를 사용한 수소화에 의한 추가적 수소화 단계 후에만 수득될 것이다.
- [0114] 화합물 I-a(R^2 는 할로아제티딘일임)는 염기, 특히 DBU 또는 트라이에틸아민의 존재하에 불활성 용매, 특히 DMSO 또는 다이옥산에서 실온 내지 45°C 범위의 온도에서 화합물 BG로부터 상응하는 아제티딘과의 반응에 의해 제조될 수 있다.
- [0115] 출발 물질(화학식 III의 화합물) 중 하나가 안정하지 않거나 하나 이상의 단계의 반응 조건하에 반응성인 하나 이상의 작용기를 함유하는 경우, 적절한 보호기(P)(예를 들어 문헌[T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition]에 기재됨)는 당분야에 주지된 방법을 적용하여 중요한 단계 전에 도입될 수 있다. 이러한 보호기는 당분야에 공지된 표준 방법을 사용하여 합성의 말기에 제거될 수 있다.
- [0116] 하나 이상의 화학식 III의 화합물이 키랄 중심을 함유하는 경우, 화학식 I-a의 피리딘은 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 수득될 수 있고, 이는 당분야에 주지된 방법, 예를 들어 (키랄) HPLC 또는 결정화에 의해 분리될 수 있다. 라세미 화합물은 예를 들어 결정화에 의해 또는 키랄 흡착제 또는 키랄 용리제를 사용하는 구체적인 크로마토그래피법에 의한 거울상체의 분리에 의해 부분입체이성질성 염을 통해 이의 거울상체로 분리될 수 있다.
- [0117] 하기 반응식 3에 따른 절차에 따라, 화합물 BA(3,5-다이브로모-2-피라진아민, CAN 24241-18-7)를 화합물 I(R^1 은 사이클로알킬알콕시, 할로알콕시 또는 알콕시알콕시임)의 합성을 위한 출발 물질로서 사용할 수 있다.
- [0118] 화합물 BA는 염기, 예를 들어 수소화 나트륨의 존재하에 불활성 용매, 예를 들어 DMF의 존재 또는 부재하에 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서, 특히 실온에서 적합하게 치환된 1차 또는 2차 알코올 AB(Y는 H임)와의 반응에 의해 화합물 CB로 변형될 수 있다.
- [0119] 당업자에게 주지된 방법(예를 들어 불활성 용매, 특히 디아이클로메탄에서 촉매량의 염기, 특히 다이메틸아미노피리딘의 존재하에 다이-tert-부틸 디아카보네이트를 사용함)에 의한 화학식 CB의 화합물의 Boc-보호는 과량의 다이-tert-부틸 디아카보네이트가 반응에서 사용되는 경우 화학식 CC의 화합물을 야기한다.

[0120]

[반응식 3]



[0121]

[0122]

화학식 CD의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 3차 아민 염기, 특히 트라이에틸아민의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 알코올, 특히 메탄올에서 화학식 CC의 화합물로부터 팔라듐(II), 특히 팔라듐(II) 아세테이트 촉매 작용하의 카본일화에 의해 수득될 수 있다.

[0123]

당업자에게 주지된 방법(예를 들어 고온, 특히 환류 온도에서 양성자성 용매, 특히 메탄올을 사용함)에 의한 화학식 CD의 boc-보호된 화합물의 가용매분해는 화학식 CE의 화합물을 야기한다.

[0124]

화학식 CF의 화합물은 브로마이드 공급원, 예컨대 브롬화수소산, 또는 보다 특히 트라이메틸브로모실란의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 할로겐화된 탄화수소, 보다 특히 다이브로모메탄에서 화학식 CE의 화합물로부터 니트로소화제, 예컨대 금속 니트라이트 또는 유기 니트라이트, 보다 특히 tert-부틸 니트라이트와의 반응에 의해 수득될 수 있다.

[0125]

화합물 CH(R^2 는 사이클로알킬임)는 화합물 CF로부터 적합한 촉매, 특히 팔라듐 촉매, 예컨대 팔라듐(II)아세테이트의 존재하에 사이클로헥아일포스핀의 존재하에 불활성 용매, 예컨대 톨루엔에서 실온 내지 용매의 환류 온도에서 적합한 염기, 예컨대 인산 칼륨의 존재하에 적합하게 치환된 사이클로알킬 또는 사이클로알켄일 금속 종 CG(Y는 예를 들어 트라이플루오로보레이트 기(예컨대 $[BF_3]^-K^+$), 보론산 기($B(OH)_2$) 또는 보론산 피나콜 에스터 기임), 특히 사이클로프로필보론산 또는 사이클로프로필트라이플루오로-보레이트염을 화합물 CF와 커플링함으로써 제조될 수 있다. 당업자가 사이클로알켄일 금속 종, 예컨대 사이클로알켄일보론산 에스터와의 커플링을 선택한 경우, 화합물 CH는 예를 들어 팔라듐 촉매, 예를 들어 속 상의 팔라듐의 존재하에 불활성 용매, 예를 들어 에탄올에서 적합한 온도 및 압력에서, 특히 주위 온도 및 주위 압력에서 수소 기체를 사용한 수소화에 의한 추가적 수소화 단계 후에만 수득될 것이다.

[0126]

화합물 CH(R^2 는 할로아제티딘일임)는 염기, 특히 DBU 또는 트라이에틸아민의 존재하에 불활성 용매, 특히 DMSO 또는 다이옥산에서 실온 내지 $45^\circ C$ 범위의 온도에서 화합물 CF로부터 상응하는 할로아제티딘 CG(Y는 H임)와의 반응에 의해 제조될 수 있다.

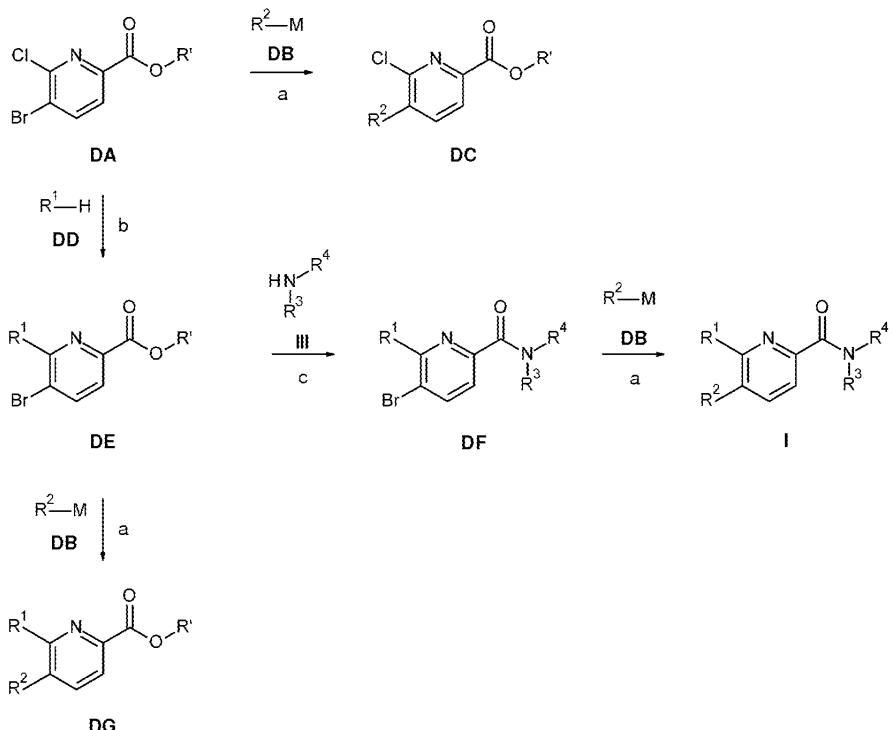
[0127]

당업자에게 주지된 방법($0^\circ C$ 내지 사용된 용매의 환류 온도에서 예를 들어 테트라하이드로퓨란/에탄올 중의 수성 LiOH, NaOH 또는 KOH 또는 다른 적합한 용매를 사용함)에 의한 화학식 CH의 에스터의 비누화는 화학식 II의 산을 야기한다.

- [0128] 화학식 II의 화합물은 당분야에 공지된 아미드 커플링 방법, 예를 들어 염기성 조건하에 아미드 커플링체의 보조에 의해 화학식 II-c의 화합물과 화학식 III의 아민의 커플링에 의해 화합물 I로 제조된다. 예를 들어, 커플링 시약, 예컨대 N,N'-카본일-다이이미다졸(CDI), N,N'-다이사이클로헥아실카보다이이미드(DCC), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI), 1-[비스(다이메틸아미노)-메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]페리디늄-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-하이드록시-1,2,3-벤조트라이아졸(HOBT), 0-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 또는 0-벤조트라이아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트(HBTU)가 사용되어 이러한 변형에 영향을 미친다. 편리한 방법은 예를 들어 실온에서 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드에서 0-벤조트라이아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트(HBTU) 및 염기, 예를 들어 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(DIEA)을 사용하는 것이다. 당분야에 공지된 대안적 방법은 화합물 II로부터 산 클로라이드의 제조 및 적합한 염기의 존재하에 화학식 III의 아민과의 커플링에 의해 개시될 수 있다.
- [0129] 아민 III은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 기재되거나, 당업자에 의해 또는 실험부에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다.
- [0130] 출발 물질(화학식 BA, AB, CG 또는 III의 화합물) 중 하나가 안정하지 않거나 하나 이상의 단계의 반응 조건하에 반응성인 하나 이상의 작용기를 함유하는 경우, 적절한 보호기(P)(예를 들어 문헌[T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition]에 기재됨)는 당분야에 주지된 방법을 적용하여 중요한 단계 전에 도입될 수 있다. 이러한 보호기는 당분야에 공지된 표준 방법을 사용하여 합성의 말기에 제거될 수 있다.
- [0131] 하나 이상의 BA, AB, CG 또는 III의 화합물이 키랄 중심을 함유하는 경우, 화학식 I의 피리딘은 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 수득될 수 있고, 이는 당분야에 주지된 방법, 예를 들어 (키랄) HPLC 또는 결정화에 의해 분리될 수 있다. 라세미 화합물은 예를 들어 결정화에 의해 또는 키랄 흡착제 또는 키랄 용리제를 사용하는 구체적인 크로마토그래피법에 의한 거울상체의 분리에 의해 부분입체이성질성 염을 통해 이의 거울상체로 분리될 수 있다.
- [0132] 하기 반응식 4에 따른 절차에 따라, 화합물 DA($R' = H$, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸 또는 예를 들어 문헌[T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition]에 기재된 또 다른 적합한 보호기)가 출발 물질로서 사용될 수 있다. 화합물 DA는 상업적으로 입수 가능하거나(예를 들어, $R' =$ 메틸인 경우: 5-브로모-6-클로로-피리딘-2-카복시산 메틸 에스터 CAN 1214353-79-3) 문헌에 기재되어 있거나, 당업자에 의해 합성될 수 있다.

[0133]

[반응식 4]



[0134]

[0135]

화합물 DC는, 화합물 DA로부터 팔라듐 촉매, 예컨대 팔라듐(II)아세테이트/부틸-1-아다만틸포스핀 및 염기, 예컨대 탄산 세슘의 존재하에 불활성 용매, 예컨대 톨루엔에서 50°C 내지 용매의 비접의 온도에서 화학식 DB의 적합하게 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 알켄일 금속 종(M은 예를 들어 트라이플루오로보레이트 기(예컨대 $[BF_3]^-K^+$), 보론산 기($B(OH)_2$) 또는 보론산 피나콜 에스터 기), 예를 들어 유기트라이플루오로보레이트 칼륨 염의 커플링에 의해, 또는 적합한 촉매, 특히 팔라듐 촉매, 보다 특히 팔라듐(II)아세테이트/트라이페닐포스핀 혼합물 또는 팔라듐(II)클로라이드-dppf(1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센) 촉매 및 염기, 예컨대 트라이에틸아민, 탄산 나트륨 또는 인산 칼륨 존재하에 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 또는 다이메톡시에탄에서 아릴보론산 또는 아릴보론산 에스터의 커플링에 의해 제조될 수 있다(단계 a). 임의적으로, 또한, 화합물 DB(M은 H임)는 아민 또는 아미드일 수 있고, 이는 당업자에게 주지된 방법에 의해, 예를 들어 용매, 예컨대 1,4-다이옥산에서 우선적으로 용매의 비접에서 팔라듐 촉매, 예컨대 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐/다이메틸비스다이페닐-포스피노잔텐 및 염기, 예컨대 탄산 세슘을 사용하여 화합물 DA에 커플링된다. 대안적으로, 또한, 화합물 DB는 설폰아미드(M은 H임)일 수 있고, 이는 예를 들어 염기, 예컨대 탄산 칼륨의 존재하에 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드에서 고온, 우선적으로 용매의 비접에서 요오드화 구리(I) 및 1,3-다이(페리딘-2-일)프로판-1,3-다이온을 사용하여 문헌에 기재된 절차에 따라 화합물 DA와의 구리(I) 매개된 반응을 수행하여 화합물 DC를 형성한다. 임의적으로, 알켄일을 포함하는 R^2 잔기는 문헌에 기재된 조건을 사용하여, 예컨대 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐의 존재하에 용매, 예컨대 에탄올 또는 에틸 아세테이트에서 특히 주위 온도에서 수소 기체를 사용한 수소화 반응으로 상응하는 알킬 종류 DC로 변형될 수 있다.

[0136]

또한, 화합물 DC는 i) 반응식 1의 단계 a 및 a'에 기재된 바와 같이 화합물 DD와의 반응으로 화합물 DG를 형성함; ii) 반응식 1의 단계 b에 기재된 비누화; 및 iii) 반응식 1의 단계 c에 기재된 아미드 결합 형성에 의해 화합물 I을 제조할 수 있다.

[0137]

또한, 화합물 DA는 반응식 1의 단계 a 및 a'에 기재된 바와 같이 화합물 DD로 처리함으로써 화합물 DE로 전환될 수 있다(단계 b).

[0138]

화합물 DE의 화합물 DG로의 후속적 변형은 화합물 DA의 화합물 DC로의 전환에 대해 논의된 바와 같이 수행될 수 있다(단계 a).

[0139]

화합물 DG는 i) 반응식 1의 단계 b에 기재된 비누화; ii) 반응식 1의 단계 c에 기재된 아미드 결합 형성에 의해

화합물 I을 제조할 수 있다.

[0140] 대안적으로, 화합물 DE($R' =$ 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸 또는 예를 들어 문헌[T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition]에 기재된 또다른 적합한 보호기)는 i) 반응식 1의 단계 b에 기재된 바와 같이 이의 산 종류 DE($R' = H$)로의 전환될 수 있고; ii) 반응식 1의 단계 c에 기재된 바와 같이 아민 III으로 처리함에 의해 상응하는 아미드 DF로 변형될 수 있고; iii) 단계 a에 기재된 바와 같이 화합물 DB와 반응시켜 화합물 I을 수득할 수 있다.

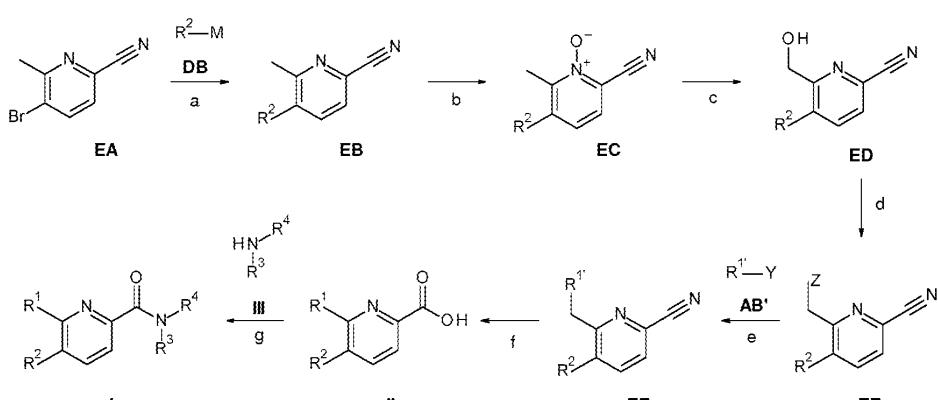
[0141] 또한, 화합물 I은 하기 반응 순서를 적용하여 합성될 수 있다: i) 반응식 1의 단계 b에 기재된 바와 같이 화합물 DA($R' =$ 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸 또는 예를 들어 문헌[T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition]에 기재된 또다른 적합한 보호기)의 이의 산 종류 DE($R' = H$)로의 비누화; ii) 반응식 1의 단계 c에 기재된 바와 같이 아민 III으로 처리함에 의한 상응하는 아미드로의 전환; iii) 단계 a에 기재된 바와 같이 화합물 DB와의 반응; 및 iv) 단계 c에 기재된 바와 같이 화합물 DD와의 반응. 임의적으로 단계 iii) 및 단계 iv)는 상호교환될 수 있다.

[0142] 출발 물질(화학식 DA, DB 또는 DD의 화합물) 중 하나가 안정하지 않거나 하나 이상의 단계의 반응 조건하에 반응성인 하나 이상의 작용기를 함유하는 경우, 적절한 보호기(P)(예를 들어 문헌[T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition]에 기재됨)는 당분야에 주지된 방법을 적용하여 중요한 단계 전에 도입될 수 있다. 이러한 보호기는 당분야에 공지된 표준 방법을 사용하여 합성의 말기에 제거될 수 있다.

[0143] 하나 이상의 화학식 DA, DB 또는 DD의 화합물이 키랄 중심을 함유하는 경우, 화학식 DC 및 DG의 피콜린은 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 수득될 수 있고, 이는 당분야에 주지된 방법, 예를 들어 (키랄) HPLC 또는 결정화에 의해 분리될 수 있다. 라세미 화합물은 예를 들어 결정화에 의해 또는 키랄 흡착제 또는 키랄 용리제를 사용하는 구체적인 크로마토그래피법에 의한 거울상체의 분리에 의해 부분입체이성질성 염을 통해 이의 거울상체로 분리될 수 있다.

[0144] 하기 반응식 5에 따른 절차에 따라, 상업적으로 입수 가능한 5-브로모-6-메틸-피리딘-2-카보니트릴 EA(CAN 1173897-86-3)를 출발 물질로 사용할 수 있다. 반응식 5에서, R^1 은 벤질 또는 할로벤질이고; $R^{1'}$ 은 폐닐 또는 할로페닐이다.

[반응식 5]



[0146]

[0147] 화합물 EB는 화합물 EA로부터 화학식 DB의 적합하게 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 알켄일 금속 종(Y는 예를 들어 트라이플루오로보레이트 기(예컨대 $[BF_3]^-K^+$), 보론산 기($B(OH)_2$) 또는 보론산 피나콜 에스터 기임), 예를 들어 유기트라이플루오로보레이트 칼륨 염을 팔라듐 촉매, 예컨대 팔라듐(II)아세테이트/부틸-1-아다만틸포스핀 및 염기, 예컨대 탄산 세슘의 존재하에 불활성 용매, 예컨대 톨루엔에서 50°C 내지 용매의 비점의 온도에서 커플링함으로써(단계 a), 또는 아릴보론산 또는 아릴보론산 에스터를 적합한 촉매, 특히 팔라듐 촉매, 보다 특히 팔라듐(II)아세테이트/트라이페닐포스핀 혼합물 또는 팔라듐(II)클로라이드-dppf (1,1'-비스(다이페닐포스핀)페로센) 착체 및 염기, 예컨대 트라이에틸아민, 탄산 나트륨 또는 인산 칼륨의 존재하에 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 또는 다이메톡시에탄에서 커플링함으로써 제조될 수 있다. 임의적으로, 또한, 화합물 DB는 아민 또는 아미드(Y는 H임)일 수 있고, 이는 당업자에게 주지된

방법에 의해, 예를 들어 용매, 예컨대 1,4-다이옥산에서 우선적으로 용매의 비점에서 팔라듐 촉매, 예컨대 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐/다이메틸비스다이페닐-포스피노잔텐 및 염기, 예컨대 탄산 세슘을 사용하여 화합물 EA에 커플링된다. 임의적으로, 알켄일을 포함하는 R^2 잔기는 문헌에 기재된 조건을 사용하여, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐의 존재하에 용매, 예컨대 에탄올 또는 에틸 아세테이트에서 특히 주위 온도에서 수소 기체를 사용하는 수소화 반응을 사용하여 상응하는 일킬 종류 EA로 전환될 수 있다.

[0148] 화합물 EB의 화합물 EC로의 변형은 당업자에게 공지된 조건하에 적합한 산화 시약을 사용한 산화에 의해, 다이클로로메탄에서 주위 온도에서 3-클로로 퍼벤조산으로 처리함으로써 수행될 수 있다(단계 b).

[0149] N-옥사이드 EC의 알코올 ED로의 전환은 당업자에게 주지된 조건하에, 예를 들어 용매, 예컨대 다이클로로메탄에서 우선적으로 주위 온도에서 트라이플루오로아세트산 무수물과의 반응 및 염기, 예컨대 수산화 나트륨으로 후속적 처리에 의해 수행될 수 있다(단계 c).

[0150] 알코올 ED가 이탈기($Z = Cl, Br$ 또는 또 다른 적합한 이탈기)를 함유하는 화합물 EE로 전환하는 반응은 문헌에 기재되어 있고 당업자에게 공지되어 있다(단계 d). 예를 들어, 알코올 ED는 용매, 예컨대 테트라하이드로퓨란에서 $0^\circ C$ 내지 용매의 비점의 온도에서, 우선적으로 $40^\circ C$ 에서 사브롬화 탄소 및 트라이페닐포스핀과의 반응에 의해 화합물 EE($Z = Br$)로 변형될 수 있다.

[0151] 화합물 EE의 화합물 EF로의 전환은 예를 들어 화학식 AB' 의 적합하게 치환된 아릴 금속 종(Y는 예를 들어 보론산 기($B(OH)_2$) 또는 보론산 피나콜 에스터 기임), 특히 아릴보론산 또는 아릴보론산 에스터를 적합한 촉매, 특히 팔라듐 촉매, 보다 특히 팔라듐(II)아세테이트/트라이페닐포스핀 혼합물 또는 팔라듐(II)클로라이드-dppf(1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센) 착체 및 염기, 예컨대 트라이에틸아민, 탄산 세슘 또는 인산 칼륨의 존재하에 불활성 용매, 예컨대 다이메틸폼아미드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란 또는 1,4-다이옥산에서 커플링함으로써 수행될 수 있다(단계 e).

[0152] 니트릴 EF는 당업자에게 공지된 산성 또는 염기성 조건하에, 예를 들어 $100^\circ C$ 에서 수산화 나트륨의 수용액으로 처리함으로써 산 II($A = CH$)로 가수분해될 수 있다(단계 f).

[0153] 화합물 II의 화합물 I로의 추가적 전환은 반응식 1의 단계 c에 도시된 바와 같이 아미드 결합 형성을 적용함으로써 수행될 수 있다(단계 g).

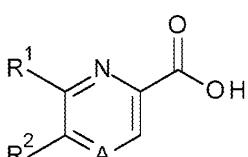
[0154] 출발 물질(화학식 EA, DB, AB' 또는 III의 화합물) 중 하나가 안정하지 않거나 하나 이상의 단계의 반응 조건하에 반응성이 하나 이상의 작용기를 함유하는 경우, 적절한 보호기(P)(예를 들어 문헌[T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition]에 기재됨)는 당분야에 주지된 방법을 적용하여 중요한 단계 전에 도입될 수 있다. 이러한 보호기는 당분야에 공지된 표준 방법을 사용하여 합성의 말기에 제거될 수 있다.

[0155] 하나 이상의 화학식 EA 내지 EF, DB, AB' , II 또는 III의 화합물이 키랄 중심을 함유하는 경우, 화학식 I의 피콜린은 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 수득될 수 있고, 이는 당분야에 주지된 방법, 예를 들어 (키랄) HPLC 또는 결정화에 의해 분리될 수 있다. 라세미 화합물은 예를 들어 결정화에 의해 또는 키랄 흡착제 또는 키랄 용리제를 사용하는 구체적인 크로마토그래피법에 의한 거울상체의 분리에 의해 부분입체이성질성 염을 통해 이의 거울상체로 분리될 수 있다.

[0156] 따라서, 또한, 본 발명은 하기 단계 중 하나 이상을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0157] (a) NHR^3R^4 , 아미드 커플링제 및 염기의 존재하에 하기 화학식 A의 화합물의 반응으로서, R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와 같은, 반응:

[0158] [화학식 A]



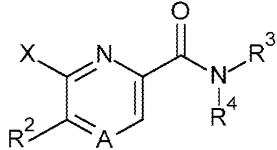
[0159]

[0160] [상기 식에서,

[0161] A, R¹ 및 R²는 상기에 정의된 바와 같다];

[0162] (b) R¹-Y, 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하에 하기 화학식 B의 화합물의 반응으로서, Y는 트라이플루오로보레이트 기, 보론산 기 또는 보론산 피나콜 에스터 기이고, R¹은 할로페닐 또는 할로페닐알킬인, 반응:

[0163] [화학식 B]



[0164]

[상기 식에서,

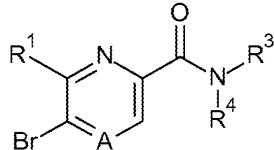
[0166] X는 Cl, Br, I 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이고,

[0167] A 및 R² 내지 R⁴는 상기에 정의된 바와 같다]; 또는

[0168] (c) R²-M, 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하에 하기 화학식 C의 화합물의 반응으로서, R²는 사이클로알킬이고, M은 트라이플루오로보레이트 기, 보론산 기 또는 보론산 피나콜 에스터 기인, 반응:

[0169]

[화학식 C]



[0170]

[상기 식에서,

[0172] R¹은 할로페닐, 할로페닐알킬 또는 옥소피롤리딘일이고,

[0173] A, R³ 및 R⁴는 상기에 정의된 바와 같다].

[0174] 단계 (a)에서, 화학식 A의 화합물과 화학식 NHR³R⁴의 아민의 반응을 위한 아미드 커플링제는 예를 들어 N,N'-카본일다이이미다졸(CDI), N,N'-다이사이클로헥아실카보다이이미드(DCC), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드록로라이드(EDCI), 1-[비스(다이메틸아미노)-메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-하이드록시-1,2,3-벤조트라이아졸(HOBT), 0-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 또는 0-벤조트라이아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트(HBTU)이다. 특정 커플링제는 TBTU 및 HATU이다.

[0175] 단계 (a)에서, 적합한 염기는 트라이에틸아민, N-메틸모폴린 및 특히 다이이소프로필에틸아민을 포함한다.

[0176] 당분야에 공지된 대안적 방법은 화학식 A의 화합물로부터 산 클로라이드의 제조 및 적합한 염기의 존재하에 화학식 NHR³R⁴의 아민과의 커플링에 의해 개시될 수 있다.

[0177] 단계 (b)에서, 팔라듐 촉매는 예를 들어 사이클로헥아실포스핀의 존재하에 팔라듐(II)아세테이트이다.

[0178] 단계 (b)에서, 염기는 예를 들어 인산 칼륨이다.

[0179] 단계 (c)에서, 팔라듐 촉매는 예를 들어 부틸-1-아다만틸포스핀의 존재하에 팔라듐(II)아세테이트이다.

[0180] 단계 (c)에서, 염기는 예를 들어 탄산 세슘이다.

[0181] 또한, 본 발명은 상기 방법에 따라 제조된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0182] 본 발명의 또 다른 실시양태는 본 발명의 화합물 및 치료 불활성 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 약학 조

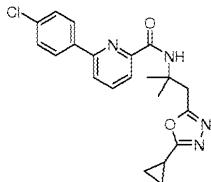
성물 또는 약제뿐만 아니라, 본 발명의 화합물을 사용하여 상기 조성물 및 약제를 제조하는 방법을 제공한다. 하나의 예로, 화학식 I의 화합물은 상온에서 적절한 pH 및 목적 순도에서 생리적으로 허용되는 담체(즉, 담체는 비독성임)와 혼합하여 수용체에게 생약 투여 형태로 사용되는 투여량 및 농도에서 제형화될 수 있다. 제형의 pH는 주로 화합물의 특정한 용도 및 농도에 따르지만, 바람직하게 약 3 내지 약 8 중 임의의 범위이다. 하나의 예로, 화학식 I의 화합물은 아세테이트 완충액(pH 5) 중에서 제형화된다. 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 살균된다. 화합물은 예를 들어, 고체 또는 무정형 조성물로서, 동결건조된 제형으로서 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.

- [0183] 본 발명의 조성물은 우수한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제형화되고, 복용되고, 투여된다. 본 맥락에서 고려할 인자는 치료되는 특정 질환, 치료받을 특정 포유동물, 개별적인 환자의 임상 상태, 질환의 원인, 약제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄 및 의사에게 공지된 다른 인자를 포함한다.
- [0184] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 방식, 예컨대 경구적, 국소적(구강 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구적, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척수내, 경막외 및 비강내로 투여될 수 있고, 국소 치료가 필요한 경우 병소내 투여될 수 있다. 비경구적 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.
- [0185] 본 발명의 화합물은 임의의 통상적인 투여 형태, 예를 들어 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 혼탁액, 시럽, 스프레이, 좌제, 젤, 유화액, 패치 등으로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 약학 제제 중 통상적인 구성성분, 예를 들어, 희석제, 담체, pH 개질제, 감미료, 증량제 및 추가 활성제를 함유할 수 있다.
- [0186] 전형적인 제형은 본 발명의 화합물 및 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 주지되어 있고 예를 들어, 문헌[Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004]; 문헌[Gennaro, Alfonso R., et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000]; 및 문헌[Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 상세히 기재되어 있다. 또한, 제형은 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 혼탁제, 방부제, 산화방지제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미료, 방향제, 향미제, 희석제, 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물)의 우아한 외형을 제공하거나 약학 제품(즉, 약제)의 제조를 돋기 위한 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0187] 따라서, 또한, 본 발명은 하기에 관한 것이다:
- [0188] 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물;
- [0189] 화학식 I의 화합물 및 치료적 불활성 담체를 포함하는 약학적 조성물;
- [0190] 통증, 신경병성 통증, 천식, 골다공증, 염증, 정신병, 정신증, 종양학, 뇌염, 말라리아, 알레르기, 면역학적 장애, 관절염, 위장관 장애, 정신 장애 또는 류마티즘 관절염의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물의 용도;
- [0191] 통증, 신경병성 통증, 천식, 골다공증, 염증, 정신병, 정신증, 종양학, 뇌염, 말라리아, 알레르기, 면역학적 장애, 관절염, 위장관 장애, 정신 장애 또는 류마티즘 관절염의 치료용 또는 예방용 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 용도;
- [0192] 통증, 신경병성 통증, 천식, 골다공증, 염증, 정신병, 정신증, 종양학, 뇌염, 말라리아, 알레르기, 면역학적 장애, 관절염, 위장관 장애, 정신 장애 또는 류마티즘 관절염의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물; 및
- [0193] 화학식 I의 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 통증, 신경병성 통증, 천식, 골다공증, 염증, 정신병, 정신증, 종양학, 뇌염, 말라리아, 알레르기, 면역학적 장애, 관절염, 위장관 장애, 정신 장애 또는 류마티즘 관절염의 치료 또는 예방 방법.
- [0194] 이제 본 발명은 제한적 특징을 갖지 않는 하기 실시예로 예시된다.
- [0195] 실시예
- [0196] 약어
- [0197] MS = 질량 분석법; EI = 전자 이온화; ISP = 이온 분무, ESI(전자 분무)에 상응함; NMR 데이터는 내부 테트라메틸실란에 대한 백만분의 일 단위로 보고되고(δ), 샘플 용매로부터의 중수소 잠금(lock) 신호(달리 기재되지 않

는 한, d_6 -DMSO)를 참고함; 커플링 상수(J)는 헤르츠(Hz) 단위임, mp = 용점; bp = 비점; DIEA = N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민; DMF = 다이메틸폼아미드; DMSO = 다이메틸-셀록사이드; dppf = 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센; EtOAc = 에틸 아세테이트, HATU = 2-(3H-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 혼사플루오로포스페이트(V); HBTU = 0-벤조트라이아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트; HPLC = LC = 고성능 액체 크로마토그래피; iPrOAc = 이소프로필 아세테이트; m-CPBA = 메타-클로로페온시벤조산; Rt = 체류 시간; TBTU = 0-(벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-테트라플루오로보레이트; TEMPO = 2,2,6,6-테트라-메틸페페리딘 1-옥실 라디칼; THF = 테트라하이드로퓨란; tlc = 박막 크로마토그래피.

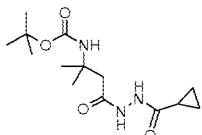
[0198] 실시예 1

6-(4-클로로페닐)-N-[1-(5-사이클로프로판-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]피리딘-2-카복스아미드



[0200]

a) tert-부틸 N-[4-[2-(사이클로프로판카본일)하이드라진일]-2-메틸-4-옥소부탄-2-일]카바메이트

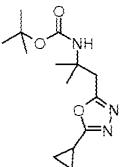


[0202]

DMF(50 mL) 중의 3-[(1,1-다이메틸에톡시)카본일]아미노]-3-메틸-부탄산(CAN 129765-95-3, 1.43 g, 6.59 mmol), DIEA(3.41 mL, 19.8 mmol) 및 TBTU(2.12 g, 6.59 mmol)의 혼합물에 사이클로프로판카복시산 하이드라지드(CA 6952-93-8, 0.66 g, 6.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10시간 동안 실온에서 교반한 후에, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해시키고 포화 중탄산 나트륨 용액(50 mL), 1 N 염산(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하였다. 수상을 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하고, 유기상을 모으고 $MgSO_4$ 로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(1.7 g, 77%)을 약 90%의 순도로 황색 오일로서 수득하였다; MS (ISP): 300.2 [MH^+].

[0204]

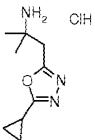
b) tert-부틸 N-[1-(5-사이클로프로판-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]카바메이트



[0205]

아세토니트릴(60 mL) 중의 tert-부틸 N-[4-[2-(사이클로프로판카본일)하이드라진일]-2-메틸-4-옥소부탄-2-일]카바메이트(1.70 g, 5.68 mmol) 및 트라이페닐포스핀(2.23 g, 8.52 mmol)의 혼합물에 DIEA(2.98 mL, 17 mmol) 및 혼사플루오로에탄(1.74 g, 7.38 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반한 후에, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄(80 mL)에 용해시키고 물(2x40 mL) 및 염수(40 mL)로 세척하였다. 수상을 다이클로로메탄(80 mL)으로 추출하고, 유기상을 모으고 $MgSO_4$ 로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(1.02 g, 64%)을 백색 고체로서 수득하였다; MS (ISP): 282.2 [MH^+].

[0207] c) 1-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-아민 하이드로클로라이드



[0208]

[0209] tert-부틸 N-[1-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]카바메이트(1.02 g, 3.63 mmol)를 다이옥산(14 mL)에 용해시키고 다이옥산 중 4 N HCl의 용액(9.1 mL, 36.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반한 후에, tert-부틸 메틸에터(50 mL)로 희석하였다. 생성물을 침전시키고 여과로 단리한 후에, 진공에서 건조하여 표제 화합물(718 mg, 91%)을 백색 고체로서 수득하였다; MS (ISP): 182.1 [MH⁺].

[0210]

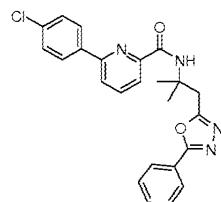
d) 6-(4-클로로페닐)-N-[1-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드

[0211]

DMF(0.5 mL) 중의 6-(4-클로로페닐)-2-파리딘카복시산(CAN 135432-77-8, 0.2 mmol), 1-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-아민 하이드로클로라이드(0.2 mmol), DIEA(175 μL, 1 mmol) 및 TBTU(77.1 mg, 0.24 mmol)의 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 미가공 반응 혼합물을 원심분리에 의해 진공에서 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 햅탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(64 mg, 81%)을 옅은 황색 고체로서 수득하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 99%, 397.1426 [MH⁺].

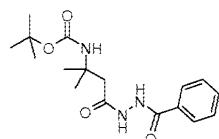
[0212] 실시예 2

[0213] 6-(4-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드



[0214]

[0215] a) tert-부틸 N-[4-(2-벤조일하이드라진일)-2-메틸-4-옥소부탄-2-일]카바메이트

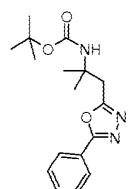


[0216]

[0217] 출발 물질로서 3-[(1,1-다이메틸에톡시)카본일]아미노]-3-메틸-부탄산(CAN 129765-95-3, 1.36 g, 6.24 mmol) 및 벤조산 하이드라지드(CAN 613-94-5, 0.85 g, 6.24 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1a와 유사하게 합성하고 약 90% 순도로 주황색 오일(1.97 g, 85%)로서 단리하였다; MS (ISP): 336.3 [MH⁺].

[0218]

b) tert-부틸 N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]카바메이트

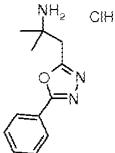


[0219]

[0220] 출발 물질로서 tert-부틸 N-[4-(2-벤조일하이드라진일)-2-메틸-4-옥소부탄-2-일]카바메이트(실시예 2a, 1.97 g, 5.87 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1b와 유사하게 합성하고 백색 고체(1.32 g, 71%)로서 단리하였다;

MS (ISP): 318.1 [MH⁺].

[0221] c) 2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-아민 하이드로클로라이드



[0222]

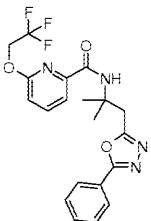
[0223] 출발 물질로서 6-tert-부틸 N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]카바메이트(실시예 2b, 1.32 g, 4.16 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1c와 유사하게 합성하고 백색 고체(1.03 g, 98%)고체로서 단리하였다; MS (ISP): 218.1 [MH⁺].

[0224] d) 6-(4-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]피리딘-2-카복스아미드

[0225] 출발 물질로서 6-(4-클로로페닐)-2-피리딘카복시산(CAN 135432-77-8, 0.2 mmol) 및 2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-아민 하이드로클로라이드(실시예 2c, 0.2 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 옅은 황색 고체(71 mg, 82%)로서 단리하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 100%, 433.1417 [MH⁺].

실시예 3

[0227] N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-2-카복스아미드

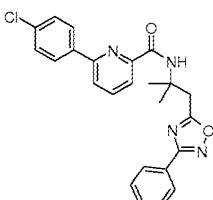


[0228]

[0229] 출발 물질로서 6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-피리딘카복시산(CAN 1247503-48-5, 0.2 mmol) 및 2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-아민 하이드로클로라이드(실시예 2c, 0.2 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 백색 고체(59 mg, 70%)로서 단리하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 99%, 421.1475 [MH⁺].

실시예 4

[0231] 6-(4-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]피리딘-2-카복스아미드



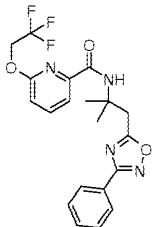
[0232]

[0233] 출발 물질로서 6-(4-클로로페닐)-2-피리딘카복시산(CAN 135432-77-8, 0.2 mmol) 및 α, α-다이메틸-3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-에탄아민 하이드로클로라이드(1:1)(CAN 1426444-03-2, 0.2 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 옅은 황색 고체(83 mg, 96%)로서 단리하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 100%, 433.1421 [MH⁺].

실시예 5

[0235] N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-2-카복스

아미드



[0236]

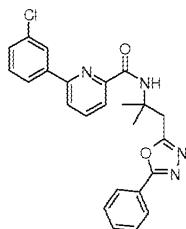
[0237] 출발 물질로서 6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-피리딘카복시산(CAN 1247503-48-5, 0.2 mmol) 및 α , α -다이메틸-3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-에탄아민 하이드로클로라이드(1:1)(CAN 1426444-03-2, 0.2 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 백색 고체(66 mg, 79%)로서 단리하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 98%, 421.1476 [MH^+].

[0238]

실시예 6

[0239]

6-(3-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]피리딘-2-카복스아미드



[0240]

[0241]

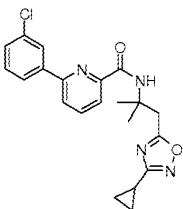
[0241] 출발 물질로서 6-(3-클로로페닐)-2-피리딘카복시산(CAN 863704-38-5, 0.2 mmol) 및 2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-아민 하이드로클로라이드(실시예 2c, 0.2 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 백색 고체(84 mg, 97%)로서 단리하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 95%, 433.1431 [MH^+].

[0242]

실시예 7

[0243]

6-(3-클로로페닐)-N-[1-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-2-메틸프로판-2-일]피리딘-2-카복스아미드



[0244]

[0245]

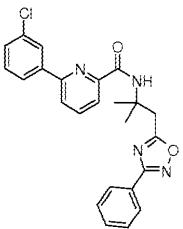
[0245] 출발 물질로서 6-(3-클로로페닐)-2-피리딘카복시산(CAN 863704-38-5, 0.2 mmol) 및 3-사이클로프로필- α , α -다이메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-에탄아민(CAN 1341734-01-7, 0.2 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 주황색 고체(73 mg, 92%)로서 단리하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 100%, 397.1434 [MH^+].

[0246]

실시예 8

[0247]

6-(3-클로로페닐)-N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]피리딘-2-카복스아미드

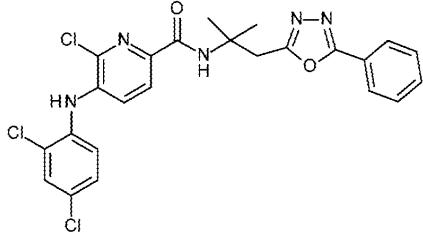


[0248]

[0249] 출발 물질로서 6-(3-클로로페닐)-2-피리딘카복시산(CAN 863704-38-5, 0.2 mmol) 및 α, α-다이메틸-3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-에탄아민 하이드로클로라이드(1:1)(CAN 1426444-03-2, 0.2 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 백색 고체(83 mg, 96%)로서 단리하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 100%, 433.1428 [MH⁺].

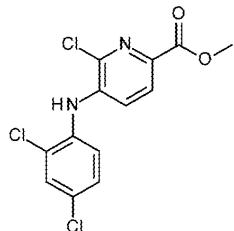
[0250] 실시예 9

[0251] 6-클로로-5-(2,4-다이클로로아닐리노)-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]피리딘-2-카복스아미드



[0252]

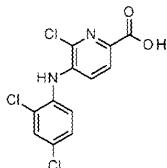
[0253] a) 6-클로로-5-(2,4-다이클로로아닐리노)피리딘-2-카복시산 메틸 에스터



[0254]

[0255] 아르곤 대기하에 다이옥산(1.9 mL) 중의 팔라듐(II) 아세테이트(4.4 mg, 19 μmol) 및 2-(다이사이클로헥이실포스피노)바이페닐(13.6 mg, 39 μmol)의 혼합물을 10분 동안 주위 온도에서 교반하고 다이옥산(3.24 mL) 중의 메틸 5,6-다이클로로피리딘-2-카복시레이트(CAN 1214375-24-2, 100 mg, 485 μmol), 2,4-다이클로로아닐린(CAN 554-00-7, 78.6 mg, 485 μmol) 및 K₂CO₃(1.34 g, 9.71 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열하여 환류하고 20시간 동안 교반하고 열음/염수(20 mL)에 붓고 iPrOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 열음/염수(1 x 50 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하여 갈색 오일(108 mg)을 수득하였다. 미가공 생성물을 분취 TLC(2 mm SiO₂ 층, 햅탄/iPrOAc 9:1, iPrOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물(6 mg, 18 μmol, 4%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0256] b) 6-클로로-5-(2,4-다이클로로아닐리노)피리딘-2-카복시산



[0257]

[0258] 수산화 리튬 수화물(911 μg, 22 μmol)을 THF(49 μL) 및 물(25 μL) 중의 6-클로로-5-(2,4-다이클로로아닐리노)피리딘-2-카복시산 메틸 에스터(6 mg, 18 μmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하고 1 M HCl/열음물(20 mL)에 붓고 iPrOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 열음/물(2 x 25 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물(6 mg, 19 μmol, 정량적)을 회백색 고체로서 수득하고, 이는 후속적 반응 단계에 사용하기 위해 충분히 순수하였다; MS (ISP): 314.8 [MH⁻].

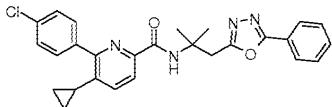
[0259]

c) 6-클로로-5-(2,4-다이클로로아닐리노)-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]피리딘-2-카복스아미드

[0260] 출발 물질로서 6-클로로-5-(2,4-다이클로로아닐리노)페리딘-2-카복시산(19 μmol) 및 2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-아민 하이드로클로라이드(실시예 2c, 21 μmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 무색 오일(7 mg, 57%)로서 단리하였다; LC-MS: 518.0724 [MH^+].

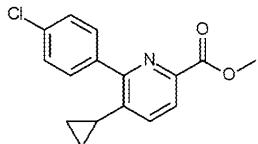
[0261] 실시예 10

[0262] 6-(4-클로로페닐)-5-사이클로프로필-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]페리딘-2-카복스아미드



[0263]

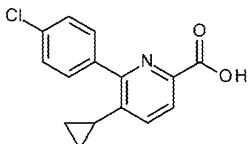
[0264] a) 6-(4-클로로페닐)-5-사이클로프로필-페리딘-2-카복시산 메틸 에스터



[0265]

[0266] 톨루엔(1.5 mL) 중의 메틸 메틸 6-클로로-5-사이클로프로필-페리딘-2-카복시레이트(CAN 1415898-27-9, 100 mg, 472 μmol), 4-클로로페닐보론산(CAN 1679-18-1, 88.7 mg, 567 μmol), 2 M 수성 탄산 나트륨 용액(472 μL , 945 μmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디아클로로라이드 디아클로로메탄 촉체(19.3 mg, 23.6 μmol)의 혼탁액을 90°C로 30시간 동안 아르곤 대기하에 가열하였다. 반응 혼합물을 스피덱스(Speedex)를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 결정(145 mg)을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피(5 g SiO₂, 햅탄/0-30% iPrOAc, 75분 이내)로 정제하여 표제 화합물(92 mg, 68%)을 회백색 결정으로서 수득하였다; MS (ISP): 288.2 [MH^+].

[0267] b) 6-(4-클로로페닐)-5-사이클로프로필-페리딘-2-카복시산



[0268]

[0269] 실시예 9b에 기재된 절차와 유사하게, 6-(4-클로로페닐)-5-사이클로프로필-페리딘-2-카복시산 메틸 에스터(313 μmol)를 가수분해하여 표제 화합물(102 mg, 정량적)을 무색 오일로서 수득하였다; MS (ISP): 272.1 [MH^-].

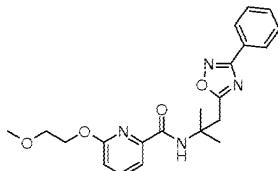
[0270] c) 6-(4-클로로페닐)-5-사이클로프로필-N-[2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]페리딘-2-카복스아미드

[0271] 출발 물질로서 6-(4-클로로페닐)-5-사이클로프로필-페리딘-2-카복시산(37 μmol) 및 2-메틸-1-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-아민 하이드로클로라이드(실시예 2c, 37 μmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 무색 오일(13 mg, 75%)로서 단리하였다; MS (ISP): 473.3 [MH^+].

[0272]

실시예 11

[0273] 6-(2-메톡시에톡시)-N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드

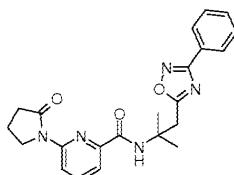


[0274]

[0275] 출발 물질로서 6-(2-메톡시에톡시)-2-파리딘카복시산(CAN 1248697-20-2, 0.1 mmol) 및 α, α-다이메틸-3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-에탄아민 하이드로클로라이드(1:1)(CAN 1426444-03-2, 0.1 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 무색 오일(33 mg, 97%)로서 단리하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 100%, 397.1866 [MH⁺].

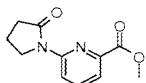
[0276] 실시예 12

[0277] N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]-6-(2-옥소파롤리딘-1-일)파리딘-2-카복스아미드



[0278]

[0279] a) 6-(2-옥소파롤리딘-1-일)파리딘-2-카복시산 메틸에스터

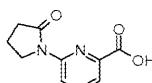


[0280]

[0281] 다이옥산(5 mL) 중의 6-클로로-2-파리딘카복시산 메틸 에스터(CAN 6636-55-1, 515 mg, 3 mmol), 탄산 세슘(1.47 g, 4.5 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(17.4 mg, 0.03 mmol) 및 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(27.5 mg, 0.03 mmol)의 적색 혼탁액에 2-파롤리돈(511 mg, 6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2회 30분 동안 140°C에서 마이크로파 처리하고 냉각하고 에틸 아세테이트와 염수 사이에 분배하였다. 유기상을 모으고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 햅탄 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(860 mg, 정량적)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가적 정제없이 후속적 단계에 사용하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 94%, 221.0922 [MH⁺].

[0282]

b) 6-(2-옥소파롤리딘-1-일)파리딘-2-카복시산



[0283]

[0284] THF(85 mL) 및 물(25 mL) 중의 6-(2-옥소파롤리딘-1-일)파리딘-2-카복시산 메틸에스터(911 mg, 4.11 mmol) 및 수산화 리튬(297 mg, 12.4 mmol)의 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염산(200 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(2x200 mL)로 추출하였다. 유기상을 모으고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(212 mg, 25%)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다; MS (ISP): 204.9 [M-H⁻].

[0285]

c) N-[2-메틸-1-(3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로판-2-일]-6-(2-옥소파롤리딘-1-일)파리딘-2-카복스아미드

[0286]

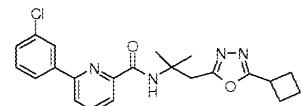
[0286] 출발 물질로서 6-(2-옥소파롤리딘-1-일)파리딘-2-카복시산 (실시예 12b, 0.1 mmol) 및 α, α-다이메틸-3-페닐-1,2,4-옥사다이아졸-5-에탄아민 하이드로클로라이드(1:1)(CAN 1426444-03-2, 0.1 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 무색 오일(13 mg, 28%)로서 단리하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 100%, 406.1874 [MH⁺].

[0287]

실시예 13

[0288]

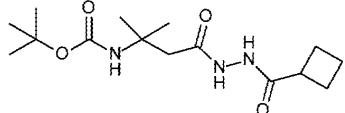
6-(3-클로로페닐)-N-[1-(5-사이클로부틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]페리딘-2-카복스아미드



[0289]

[0290]

a) tert-부틸 4-(2-(사이클로부탄카본일)하이드라진일)-2-메틸-4-옥소부탄-2-일카바메이트



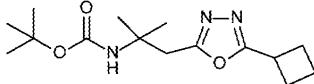
[0291]

[0292]

출발 물질로서 3-(tert-부톡시카본일아미노)-3-메틸부탄산(CAN 129765-95-3, 3.81 g, 17.5 mmol) 및 사이클로부탄카보하이드라지드(CAN 98069-56-8, 2 g, 17.5 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1a와 유사하게 합성하고 회백색 고체(4.7 g, 86%)로서 단리하였다; MS (ISP): 314.2 [MH⁺].

[0293]

b) tert-부틸 1-(5-사이클로부틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일카바메이트



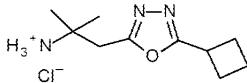
[0294]

[0295]

출발 물질로서 tert-부틸 4-(2-(사이클로부탄카본일)하이드라진일)-2-메틸-4-옥소부탄-2-일카바메이트(실시예 13a, 4.7 g, 15 mmol)를 표제 화합물을 실시예 1b와 유사하게 합성하고 회백색 고체(3.4 g, 77%)로서 단리하였다; MS (ISP): 296.3 [MH⁺].

[0296]

c) 1-(5-사이클로부틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸-프로판-2-아민 하이드로클로라이드



[0297]

[0298]

출발 물질로서 tert-부틸 1-(5-사이클로부틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일카바메이트(실시예 13b, 3.4 g, 11.5 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1c와 유사하게 합성하고 백색 고체(2.4 g, 90%)로서 단리하였다; MS (ISP): 196.3 [MH⁺].

[0299]

d) 6-(3-클로로페닐)-N-[1-(5-사이클로부틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일]페리딘-2-카복스아미드

[0300]

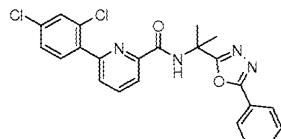
출발 물질로서 6-(3-클로로페닐)-2-페리딘카복시산(CAN 863704-38-5, 64 μmol) 및 1-(5-사이클로부틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸-프로판-2-아민 하이드로클로라이드(77 μmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 무색 오일(7 mg, 27%)로서 단리하였다; MS (ISP): 411.3 [MH⁺].

[0301]

실시예 14

[0302]

6-(2,4-다이클로로페닐)-N-[2-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]페리딘-2-카복스아미드



[0303]

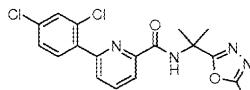
[0304]

출발 물질로서 6-(2,4-다이클로로페닐)-2-페리딘카복시산(CAN 1261912-00-8, 22 μmol) 및 α, α-다이메틸-

5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-메탄아민(CAN 68176-04-5, 24 μmol)을 사용하여 표제 화합물(7 mg, 70%)을 실시 예 1d와 유사하게 합성하였다; LC-MS (EI): 453.0 [MH^+]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (bs, 1H), 8.13 (dd, 1H, $J_1 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$), 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.93 (t, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.78 (dd, 1H, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$), 7.62 – 7.40 (m, 6H), 1.98 (s, 6H).

[0305] 실시예 15

6-(2,4-다이클로로페닐)-N-[2-(5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로판-2-일]페리딘-2-카복스아미드

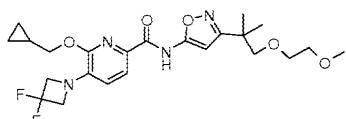


[0307]

출발 물질로서 6-(2,4-다이클로로페닐)-2-페리딘카복시산(CAN 1261912-00-8, 22 μmol) 및 $\alpha, \alpha, 5$ -트라이메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-메탄아민(CAN 1368716-09-9, 24 μmol)을 사용하여 표제 화합물(2 mg, 23%)을 실시 예 1d와 유사하게 합성하였다; LC-MS (EI): 390.7 [MH^+]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.56 (bs, 1H), 8.13 (dd, 1H, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$), 7.93 (t, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.78 (dd, 1H, $J_1 = 8.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.2 \text{ Hz}$), 7.59 – 7.54(m, 2H), 7.41 (dd, 1H, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$), 2.52 (s, 3H), 1.89 (s, 6H).

[0309] 실시예 16

6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-[3-[1-(2-메톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]페리딘-2-카복스아미드

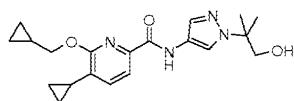


[0311]

출발 물질로서 6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)페리딘-2-카복시산(CAN 1415898-88-2, 351 μmol) 및 3-[2-(2-메톡시에톡시)-1,1-다이메틸-에틸]이소옥사졸-5-아민(CAN 1218915-72-0, 383 μmol)을 사용하여 표제 화합물(20 mg, 12%)을 실시 예 1d와 유사하게 합성하였다; LC-MS (EI): 481.2 [MH^+]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.68 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.80 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.45 (s, 1H), 4.44 (t, 4H, $J = 12.0 \text{ Hz}$), 4.29 (d, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.60 – 3.50 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 1.40 – 1.25 (m, 7H), 0.70 – 0.60 (m, 2H), 0.45 – 0.38 (m, 2H).

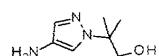
[0313] 실시예 17

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)페라졸-4-일]페리딘-2-카복스아미드



[0315]

a) 2-(4-아미노페라졸-1-일)-2-메틸-프로판-1-올



[0317]

물(100 mL) 중의 5-하이드록시-4,4-다이메틸-3-옥소-펜탄니트릴(CAN 489432-33-9, 5 g, 35 mmol) 및 NaOH(2.6 g, 65 mmol)의 용액에 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (2.8 g, 41 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 12시간 동안 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하고, 유기층을 합하고 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2 g,

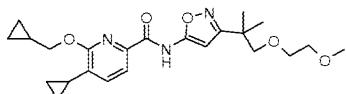
36%)을 황색 고체로서 수득하였다; LC-MS (EI): 157.2 [MH⁺].

[0319] b) 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)파라졸-4-일]피리딘-2-카복스아미드

[0320] 출발 물질로서 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)피리딘-2-카복시산(CAN 1415898-71-3, 342 μmol) 및 2-(4-아미노파라졸-1-일)-2-메틸-프로판-1-올(373 μmol)을 사용하여 표제 화합물(102 mg, 80%)을 실시예 1d와 유사하게 합성하였다; LC-MS: 371.2 [MH⁺]. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.18 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.38 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 3.74 (s, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.40 – 1.20 (m, 1H), 1.05 – 0.43 (m, 8H).

실시예 18

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-메톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]피리딘-2-카복스아미드

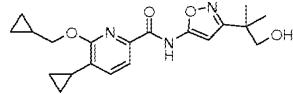


[0323]

[0324] 출발 물질로서 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)피리딘-2-카복시산(CAN 1415898-71-3, 429 μmol) 및 3-[2-(2-메톡시에톡시)-1,1-다이메틸-에틸]이소옥사졸-5-아민(CAN 1218915-72-0, 468 μmol)을 사용하여 표제 화합물(20 mg, 11%)을 실시예 1d와 유사하게 합성하였다; LC-MS: 430.2 [MH⁺]. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.67 (dd, 1H, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 0.3 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.49 (s, 1H), 4.36 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 3.60 – 3.50 (m, 6H), 3.34 – 3.30 (m, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.40 – 1.20 (m, 7H), 1.08 – 1.02 (m, 2H), 0.83 – 0.78 (m, 2H), 0.67 – 0.61 (m, 2H), 0.46 – 0.43 (m, 2H).

실시예 19

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]피리딘-2-카복스아미드

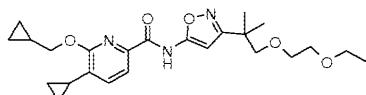


[0327]

[0328] 출발 물질로서 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)피리딘-2-카복시산(CAN 1415898-71-3, 429 μmol) 및 2-(5-아미노이소옥사졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-올(CAN 1188910-70-4, 468 μmol)을 사용하여 표제 화합물(25 mg, 16%)을 실시예 1d와 유사하게 합성하였다; LC-MS: 372.1 [MH⁺]. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.59 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.39 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 3.51 (s, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 1H), 1.30 – 1.10 (m, 7H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.75 – 0.69 (m, 2H), 0.59 – 0.52 (m, 2H), 0.36 – 0.33 (m, 2H).

실시예 20

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-에톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]피리딘-2-카복스아미드



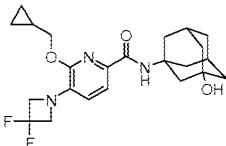
[0331]

[0332] 출발 물질로서 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)피리딘-2-카복시산(CAN 1415898-71-3, 429 μmol) 및 3-[2-(2-에톡시에톡시)-1,1-다이메틸-에틸]이소옥사졸-5-아민(CAN 1218915-74-2, 468 μmol)을 사용하여 표제

화합물(25 mg, 13%)을 실시예 1d와 유사하게 합성하였다; LC-MS: 444.3 [MH⁺]. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.54 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.39 (s, 1H), 4.24 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 3.48 – 3.36 (m, 8H), 2.20 – 2.00 (m, 1H), 1.30 – 1.05 (m, 7H), 1.05 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.96 – 0.91 (m, 2H), 0.72 – 0.67 (m, 2H), 0.56 – 0.50 (m, 2H), 0.35 – 0.30 (m, 2H).

[0333] 실시예 21

[0334] 6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-(3-하이드록시-1-아다만틸)파리딘-2-카복스아미드

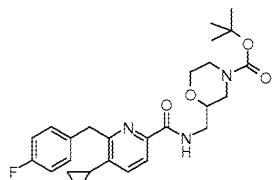


[0335]

[0336] 출발 물질로서 6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)파리딘-2-카복시산(CAN 1415898-88-2, 35 μmol) 및 3-아미노아다만탄-1-올(CAN 702-82-9, 42 μmol)을 사용하여 표제 화합물(8 mg, 53%)을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 백색 고체로서 단리하였다; MS (ESI): 434.5 [MH⁺].

[0337] 실시예 22

[0338] tert-부틸 2-[[[5-사이클로프로필-6-[4-(플루오로페닐)메틸]파리딘-2-카본일]아미노]메틸]모폴린-4-카복시레이트

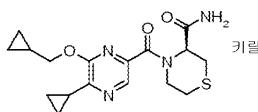


[0339]

[0340] 출발 물질로서 5-사이클로프로필-6-[4-(플루오로페닐)메틸]파리딘-2-카복시산(CAN 1415899-48-7, 553 μmol) 및 tert-부틸 2-(아미노메틸)모폴린-4-카복시레이트(CAN 140645-53-0, 664 μmol)를 사용하여 표제 화합물(132 mg, 51%)을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 무색 오일로서 단리하였다; MS (ESI): 470.5 [MH⁺].

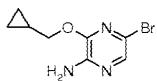
[0341] 실시예 23

[0342] (+)-4-[5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)파라진-2-카본일]티오모폴린-3-카복스아미드



[0343]

[0344] a) 5-브로모-3-사이클로프로필메톡시-파라진-2-일아민

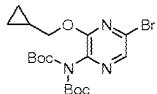


[0345]

[0346] 다이메틸 셀록사이드(200 mL) 중의 사이클로프로필-메탄올(16.47 mL, 205.62 mmol)의 용액에 0°C에서 수소화 나트륨(오일 중 60%, 4.93 g, 205.62 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼탁 액에 다이메틸 셀록사이드(40 mL) 중의 3,5-다이브로모-파라진-2-일아민(20 g, 79.09 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(300 mL)과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 미가공 물질을 크로마토그래피(실리카겔, 500 g, 헥산 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물(14 g, 72.52%)을 황색 고체로서 수득하였다; LC-MS (UV 피크 면

적, ESI) 94.69%, 244.0 [MH⁺].

[0347] b) 다이-tert-부틸[5-브로모-3-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-일]이미도다이카보네이트

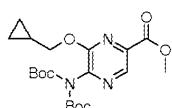


[0348]

[0349] 다이클로로메탄(200 mL) 중의 5-브로모-3-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일아민(30 g, 122.91 mmol)의 용액에 다이-tert-부틸 다이카보네이트(67.7 mL, 307.26 mmol) 및 4-다이메틸아미노파리딘(1.49 g, 12.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(300 mL)과 다이클로로메탄 사이에 분배하고, 유기상을 분리하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 미가공 물질을 크로마토그래피(실리카겔, 600 g, 헥산 중 5 내지 7% 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물(45 g, 82.77%)을 황색 오일로서 수득하였다; LC-MS (UV 피크 면적, ESI) 94.69%, 445.0 [MH⁺].

[0350]

c) 메틸 5-[비스(tert-부톡시카본일)아미노]-6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-카복시레이트

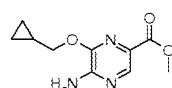


[0351]

[0352] 메탄올(200 mL) 중의 다이-tert-부틸[5-브로모-3-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-일]이미도-다이카보네이트(20 g, 45.05 mmol)의 용액에 PdCl₂ · dppf · CH₂Cl₂(4.04 g, 4.95 mmol) 및 트라이에틸아민(9.5 mL, 67.57 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 32 bar의 일산화 탄소 대기하에 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 확장 및 냉각 후, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 유기상을 분리하고 염수(300 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 미가공 물질을 크로마토그래피(콤비-플래쉬, 120 g, 헥산 중 15 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물(14 g, 73.68%)을 황색 반고체로서 수득하였다; LC-MS (UV 피크 면적, ESI) 96.14%, 424.4 [MH⁺].

[0353]

d) 5-아미노-6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-카복시산 메틸 에스터

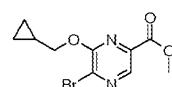


[0354]

[0355] 메틸 5-[비스(tert-부톡시카본일)아미노]-6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-카복시레이트(15 g, 35.46 mmol)를 메탄올(150 mL) 및 물(225 mL)에 혼탁화시키고, 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 가열하였다. 냉각 후에, 백색 고체가 형성되었고, 이를 여과하고 진공에서 건조하여 표제 화합물(5.7 g, 72.15%)을 회백색 고체로서 수득하였다; LC-MS (UV 피크 면적, ESI) 99.68%, 224.2 [MH⁺].

[0356]

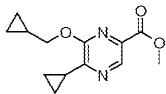
e) 5-브로모-6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-카복시산 메틸 에스터



[0357]

[0358] 5-아미노-6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-카복시산 메틸 에스터(10 g, 44.84 mmol)를 다이브로모메탄(150 mL)에 혼탁화시켰다. 이 혼탁액에 트라이메틸실릴 브로마이드(14.8 mL, 112.11 mmol)를 첨가한 후에, 0°C에서 tert-부틸 니트라이트(57.5 mL, 448.43 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(190 mL)과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 유기상을 염수(200 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 미가공 물질을 크로마토그래피(콤비-플래쉬, 80 g, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물(6.3 g, 46.6%)을 백색 고체로서 수득하였다; LC-MS (UV 피크 면적, ESI) 90.68%, 287.2 [MH⁺].

[0359] f) 5-사이클로프로필-6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-카복시산 메틸 에스터

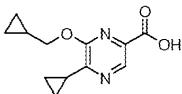


[0360]

[0361] 5-브로모-6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-카복시산 메틸 에스터(5 g, 17.42 mmol), 제삼 인산 칼륨(12.9 g, 60.98 mmol) 및 팔라듐(II)아세테이트(389 mg, 1.74 μmol)를 톨루엔(45 mL) 및 물(5 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 탈기하였다. 사이클로프로필보론산(2.9 g, 34.84 mmol) 및 트라이사이클로헥이실포스핀(0.487 g, 1.74 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 미가공 물질을 크로마토그래피(콤비-플래쉬, 80 g, 헥сан 중 10 내지 15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물(2.6 g, 60.11%)을 백색 고체로서 수득하였다; LC-MS (UV 피크 면적, ESI) 98.87%, 249.2 [MH⁺].

[0362]

g) 5-사이클로프로필-6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-카복시산



[0363]

[0364] THF(20 mL) 및 H₂O(10 mL) 중의 5-사이클로프로필-6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-카복시산 메틸 에스터(7 g, 28.23 mmol)의 용액에 수산화 리튬(1.54 g, 26.69 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 4.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 농축하고, 잔사를 H₂O(20 mL)로 희석하였다. 수상을 염산(1 M, pH = 약 2 내지 3)으로 산성화시키고, 고체를 분리하였다. 고체를 톨루엔(25 mL)으로 마쇄하고 진공에서 건조하여 표제 화합물(5.3 g, 86.6%)을 백색 결정질 고체로서 수득하였다; LC-MS (UV 피크 면적, ESI) 93.2%, 233.2 [M-H⁻].

[0365]

h) 4-[5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-카본일]티오모폴린-3-카복스아미드

[0366]

출발 물질로서 5-사이클로프로필-6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-카복시산(실시예 23g, 0.43 mmol) 및 3-티오모폴린카복스아미드(CAN 103742-31-0, 0.43 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1d와 유사하게 합성하고 얇은 황색 고체(134 mg, 87%)로서 단리하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 100%, 363.1490 [MH⁺].

[0367]

i) (+)-4-[5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-카본일]티오모폴린-3-카복스아미드

[0368]

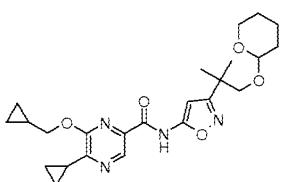
라세미체 4-[5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-카본일]티오모폴린-3-카복스아미드(실시예 23h, 108 mg)를 키랄 크로마토그래피(레프로실(Reprosil) 키랄 NR, 헵탄 중 30% 에탄올)하여 표제 화합물(46 mg, 43%)을 얇은 황색 고체로서 수득하였다; LC-MS (UV 피크 면적/ESI) 100%, 363.1490 [MH⁺]; (+) 거울상이성 질체, $\alpha_D^{20} (MeOH) = +41.3^\circ$.

[0369]

실시예 24

[0370]

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[2-메틸-1-(옥산-2-일옥시)프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]피라진-2-카복스아미드



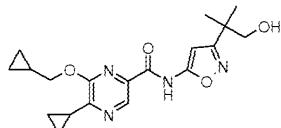
[0371]

[0372] 피리딘(3 mL) 중의 5-사이클로프로필-6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-카복시산(실시예 23 g, 100 mg, 0.427 mmol) 및 3-[1,1-다이메틸-2-[((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시]에틸]-5-이소옥사졸아민(CAN 1218915-54-8, 153.34 mg, 0.641 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 POCl₃를 첨가하고 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의

완료 후에, 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20% 에틸 아세테이트 사용)로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 56%)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다; LC-MS (UV 피크 면적, ESI) 98.4%, 457.2 [MH⁺].

[0373] 실시예 25

5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]파라진-2-카복스아미드

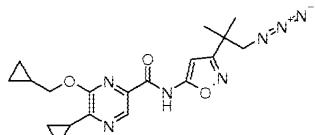


[0375]

에탄올(20 mL) 중의 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[2-메틸-1-(옥산-2-일옥시)프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]파라진-2-카복스아미드(실시예 24, 1.0 g, 1.972 mmol)의 교반된 용액에 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(0.149 g, 0.592 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후에, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 30% 에틸 아세테이트 사용)로 정제하여 표제 화합물(600 mg, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다; LC-MS (UV 피크 면적, ESI) 98.9%, 373.0 [MH⁺].

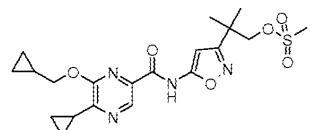
[0377] 실시예 26

N-[3-(1-아지도-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]-5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)파라진-2-카복스아미드



[0379]

a) [2-[5-[[5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)파라진-2-카본일]아미노]-1,2-옥사졸-3-일]-2-메틸프로필] 메탄설포네이트



[0381]

DCM(15 mL) 중의 5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]파라진-2-카복스아미드(실시예 25, 400 mg, 1.075 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 트라이에틸아민(0.724 mL, 5.376 mmol) 및 메실 클로라이드(0.166 mL, 2.151 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 수성 포화 중탄산 나트륨 용액으로 세척하였다. 유기상을 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사는 대부분 표제 화합물(450 mg)로 갈색 점착성 액체로서 구성되었고, 이를 후속적 단계에 직접 사용하였다; LC-MS (UV 피크 면적, ESI) 93.5%, 451.1 [MH⁺].

[0383]

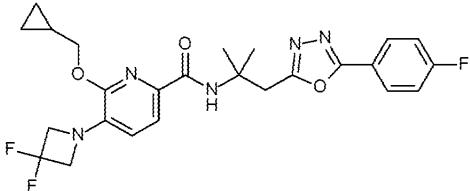
b) N-[3-(1-아지도-2-메틸프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]-5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)파라진-2-카복스아미드

DMF(2 mL) 중의 [2-[5-[[5-사이클로프로필-6-(사이클로프로필메톡시)파라진-2-카본일]아미노]-1,2-옥사졸-3-일]-2-메틸프로필] 메탄설포네이트(실시예 26a, 200 mg, 미가공물)의 교반된 용액에 나트륨 아지드(144.4 mg, 2.22 mmol)을 첨가하고 밀폐된 관에서 120°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후에, 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 황산 나트륨을 건조하고 진공에

서 농축하였다. 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20% 에틸 아세테이트 사용)로 정제하여 표제 화합물(60 mg, 2개의 단계 후 32%)을 백색 고체로서 수득하였다; LC-MS (UV 퍼크 면적, ESI) 99.7%, 398.2 [MH⁺].

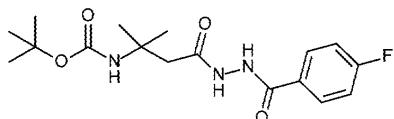
[0385] 실시예 27

6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-[1-[5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드



[0387]

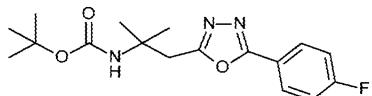
a) tert-부틸 4-(2-(4-플루오로벤조일)하이드라진일)-2-메틸-4-옥소부탄-2-일카바메이트



[0389]

출발 물질로서 3-(tert-부톡시카본일아미노)-3-메틸부탄산(CAN 129765-95-3, 3 g, 13.8 mmol) 및 4-플루오로벤조하이드라지드(CAN 456-06-4, 2.1 g, 13.8 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1a와 유사하게 합성하고 황색 오일(1.3 g, 26%)로서 단리하였다; MS (ISP): 354.3 [MH⁺].

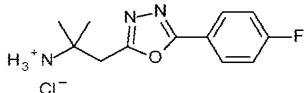
b) tert-부틸 1-(5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일카바메이트



[0392]

출발 물질로서 tert-부틸 4-(2-(4-플루오로벤조일)하이드라진일)-2-메틸-4-옥소부탄-2-일카바메이트(실시예 27a, 1.3 g, 3.7 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1b와 유사하게 합성하고 백색 고체(0.99 g, 81%)로서 단리하였다; MS (ISP): 336.3 [MH⁺].

c) 1-(5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-아민 하이드로클로라이드



[0395]

출발 물질로서 tert-부틸 1-(5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-일카바메이트(실시예 27b, 0.98 g, 2.9 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 1c와 유사하게 합성하고 단리하였다(620 mg, 78%); MS (ESI): 236.2 [MH⁺].

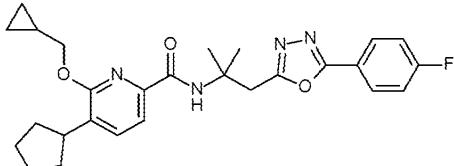
d) 6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-[1-[5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드

다이클로로메탄(1 mL) 중의 6-(사이클로프로필메톡시)-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)파리딘-2-카복시산(CAN 1415898-88-2, 20 mg, 70.4 μmol)의 용액에 DIPEA(22.7 mg, 30.7 μL, 176 μmol) 및 4-(4,6-다이메톡시-1,3,5-트라이아진-2-일)-4-메틸모폴린-4-옹 클로라이드(21.4 mg, 77.4 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 주위 온도에서 교반한 후에, 1-(5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-아민 하이드로클로라이드(실시예 27c, 16.6 mg, 70.4 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고 다이클로로메탄(8 mL)으로 희석하고 1 M 수성 NaHCO₃ 용액(3 x 10 mL), 물(10 mL) 및 염수(15 mL)로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄으로 건조하고 감압하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(10 g SiO₂, 헵坦

/EtOAc 4:1 내지 1:1)하여 표제 화합물(19.7 mg, 56%)을 수득하였다; MS (ESI): 502.6 [MH⁺].

[0399] 실시예 28

5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[1-[5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-2-메틸프로판-2-일]파리딘-2-카복스아미드

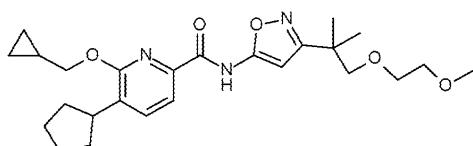


[0401]

5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)파리딘-2-카복시산(CAN 1415898-70-2, 20 mg, 77 μmol) 및 1-(5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-2-메틸프로판-2-아민 하이드로클로라이드(실시예 27c, 23 mg, 85 μmol)를 사용하여 표제 화합물을 실시예 27d에 기재된 절차와 유사하게 합성하고 단리하였다(18 mg, 49%); LC-MS (ESI): 479.7 [MH⁺].

[0402] 실시예 29

5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-메톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]파리딘-2-카복스아미드

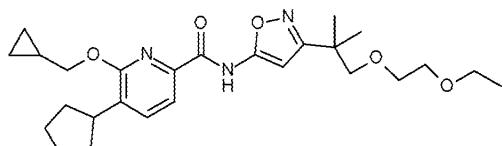


[0403]

5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)파리딘-2-카복시산(CAN 1415898-70-2, 21 mg, 82 μmol) 및 3-[2-(2-메톡시에톡시)-1,1-다이메틸-에틸]이소옥사졸-5-아민(CAN 1218915-72-0, 18 mg, 82 μmol)을 사용하여 표제 화합물을 실시예 27d에 기재된 절차와 유사하게 합성하고 무색 오일(10 mg, 26%)로서 단리하였다; LC-MS (ESI): 458.7 [MH⁺].

[0404] 실시예 30

5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)-N-[3-[1-(2-에톡시에톡시)-2-메틸프로판-2-일]-1,2-옥사졸-5-일]파리딘-2-카복스아미드



[0405]

5-사이클로펜틸-6-(사이클로프로필메톡시)파리딘-2-카복시산(CAN 1415898-70-2, 22 mg, 83 μmol) 및 3-[2-(2-에톡시에톡시)-1,1-다이메틸-에틸]이소옥사졸-5-아민(CAN 1218915-74-2, 19 mg, 83 μmol)을 사용하여 표제 화합물을 실시예 27d에 기재된 절차와 유사하게 합성하고 단리하였다(10 mg, 25%); LC-MS (ESI): 472.8 [MH⁺].

[0406] 실시예 31

[0412] 약리학적 시험

화학식 I의 화합물의 활성을 측정하기 위해 하기 시험을 수행하였다:

[0414] 방사성 리간드 결합 분석

칸나비노이드 CB1 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 친화력은, 방사성 리간드로서 각각 1.5 nM 또는 2.6 nM [³H]-CP-55,940(퍼킨 엘머(PerkinElmer))과 함께 인간 CNR1 또는 CNR2 수용체를 발현하는 인간 배아 신장(HEK) 세포의 막 제제(퍼킨 엘머)의 권장량을 사용하여 측정하였다. 결합은, 총 부피(0.2 mL) 중 결합 완충제(CB1 수

용체용: 50 mM 트리스(Tris), 5 mM MgCl₂, 2.5 mM EDTA 및 0.5%(중량/부피) 무지방산 BSA(pH 7.4); 및 CB2 수용체용: 50 mM 트리스, 5 mM MgCl₂, 2.5 mM EGTA 및 0.1%(중량/부피) 무지방산 BSA(pH 7.4)) 중에서 1시간 동안 30°C에서 진탕하면서 수행하였다. 0.5% 폴리에틸렌이민(유니필터(UniFilter) GF/B 필터 플레이트; 팩커드(Packard))으로 코팅된 미세여과 플레이트를 통해 신속히 여과하여 반응을 종결시켰다. 포화 실험으로부터 측정된 [³H]CP55,940에 대한 Kd 값을 갖는 비선형 회귀분석(활성 기초(Activity Base), 아이디 비즈니스 솔루션 리미티드(ID Business Solution, Limited))을 사용하여 Ki에 대한 결합 방사능을 분석하였다. 화학식 I의 화합물은 CB2 수용체에 대하여 우수한 친화력을 나타낸다.

[0416] 화학식 I의 화합물은 상기 분석에서 0.5 nM 내지 10 μM의 활성(Ki)을 갖는다. 특정 화학식 I의 화합물은 상기 분석에서 0.5 nM 내지 3 μM의 활성(Ki)을 갖는다. 다른 특정 화학식 I의 화합물은 상기 분석에서 0.5 내지 100 nM의 활성(Ki)을 갖는다.

cAMP 분석

[0418] 인간 CB1 또는 CB2 수용체를 발현하는 CHO 세포를, 실험하기 17 내지 24 시간 전에, 1x HT 보충물 및 10% 소 태아 혈청을 갖는 DMEM(인비트로겐(Invitrogen) 번호 31331)이 함유된 평평한 투명 바닥의 흑색 96-웰 플레이트(코닝 코스타(Corning Costar) #3904) 중에 50,000 세포/웰로 시딩하고, 습식 배양기에서 5% CO₂ 및 37°C로 항온처리하였다. 성장 배지를, 1 mM IBMX를 함유하는 크렙 렁거(Krebs Ringer) 바이카보네이트 완충제로 교환하고, 30°C에서 30분 동안 항온처리하였다. 화합물을 최종분석 부피(100 μL)까지 첨가하고, 30°C에서 30분 동안 항온처리하였다. cAMP-나노-TRF 검출 키트를 사용하여, 용해제(50 μL; 트리스, NaCl, 1.5% 트리톤(Triton) X100, 2.5% NP₄O, 10% NaN₃) 및 검출 용액(50 μl; 20 μM mAb 알렉사(Alexa)700-cAMP 1:1 및 48 μM 루테늄-2-AHA-cAMP)을 첨가함으로써 분석(로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics))을 면추고, 2시간 동안 실온에서 진탕하였다. 시간별 에너지 전달을, 여기 공급원으로서 ND:YAG 레이저가 장착된 TRF 판독기(에보텍 테크놀로지스 게임베하(Evotec Technologies GmbH))로 측정하였다. 355 nm에서 여기 및 각각 730 nm(대역폭 30 nm) 또는 645 nm(대역폭 75 nm)에서 100 ns의 지연 및 100 ns의 게이트를 갖는 방출, 총 노출 시간 10초를 사용하여 플레이트를 2회 측정하였다. FRET 신호를 하기 수학식 1과 같이 계산하였다:

[0419] [수학식 1]

[0420] FRET = T730-알렉사730-P(T645-B645)

[0421] 이때, P는 Ru730-B730/Ru645-B645이고, T730은 730 nm에서 측정된 시험 웰이고, T645는 645 nm에서 측정된 시험 웰이고, B730 및 B645는 각각 730 nm 및 645 nm에서의 완충 대조군이다.

[0422] 10 μM 내지 0.13 nM cAMP의 표준 곡선 스팍닝(spanning) 함수로부터 cAMP 함량을 측정하였다.

[0423] 활성 기초 분석(아이디 비즈니스 솔루션 리미티드)을 사용하여 EC₅₀ 값을 측정하였다. 기준 화합물에 대한 상기 분석으로부터 생성된 칸나비노이드 작용제의 넓은 범위에 대한 EC₅₀ 값은 과학 문헌에 기재된 값과 일치하였다.

[0424] 상기 분석에서, 본 발명에 따른 화합물은 0.5 nM 내지 10 μM의 인간 CB2 EC₅₀을 갖는다. 본 발명에 따른 특정 화합물은 0.5 nM 내지 1 μM의 인간 CB2 EC₅₀을 갖는다. 본 발명에 따른 추가적 특정 화합물은 0.5 내지 100 nM의 인간 CB2 EC₅₀을 갖는다. 이들은 방사성 리간드 및 cAMP 분석 둘다 또는 이들 2개의 분석 중 하나에서 인간 CB1 수용체에 대한 10배 이상의 선택성을 나타낸다.

[0425] 본 발명의 대표적 화합물에 대하여 수득된 결과를 하기 표에 나타냈다.

실시예	cAMP 분석 인간 CB2 EC ₅₀ [μM]
1	0.4965
2	0.1646
3	0.1321
4	0.3394
5	0.5537
6	0.1822
7	0.2438
8	0.1945
9	0.0367
10	0.2647
11	0.5735
12	0.6621
13	0.2939
14	0.2271
15	0.1070
16	0.2185
17	0.2236
18	0.0352
19	0.1387
20	0.0225
21	0.0816
22	0.1008
23	0.5893
24	0.0752
25	0.0516
26	0.0124
27	2.889
28	2.758
29	0.175
30	0.176

[0426]

실시예 A

[0427]

하기 성분을 함유하는 필름 코팅된 정제를 통상적 방법으로 제조할 수 있다:

성분	정제 당	
핵(kernel):		
화학식 1의 화합물	10.0 mg	200.0 mg
미정질 셀룰로스	23.5 mg	43.5 mg
함수 락토스	60.0 mg	70.0 mg
포비돈 K30	12.5 mg	15.0 mg
나트륨 전분 글리콜레이트	12.5 mg	17.0 mg
스테아르산 마그네슘	1.5 mg	4.5 mg
(핵 중량)	120.0 mg	350.0 mg
필름 코트:		
하이드록시프로필 메틸 셀룰로스	3.5 mg	7.0 mg
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.8 mg	1.6 mg
활석	1.3 mg	2.6 mg
산화 철 (황색)	0.8 mg	1.6 mg
이산화 티탄	0.8 mg	1.6 mg

[0429]

활성 성분을 체질하고, 미정질 셀룰로스와 혼합하고, 이 혼합물을 물 중의 폴리비닐파리돈의 용액으로 과립화 한다. 이어서, 과립을 나트륨 전분 글리콜레이트 및 스테아르산 마그네슘과 혼합하고 압축하여, 각각 120 mg 또는 350 mg의 핵을 수득한다. 상기 핵을 전술된 필름 코트의 수용액/현탁액으로 코팅한다.

[0431] 실시예 B

[0432] 하기 성분을 함유하는 캡슐을 통상적 방법으로 제조할 수 있다:

성분	캡슐 당
화학식 I의 화합물	25.0 mg
락토스	150.0 mg
옥수수 전분	20.0 mg
황석	5.0 mg

[0433] [0434] 성분을 체질하고 혼합하고 크기 2의 캡슐에 충전한다.

[0435] 실시예 C

[0436] 주사 용액은 하기 조성을 가질 수 있다:

화학식 I의 화합물	3.0 mg
폴리에틸렌 글리콜 400	150.0 mg
아세트산	pH 5.0까지 충분량
주사 용액용 물	1.0 mL까지

[0437] [0438] 활성 성분을 폴리에틸렌 글리콜 400 및 주사액용 물(일부)의 혼합물에 용해시킨다. 아세트산을 첨가하여 pH를 5.0으로 조절한다. 나머지 양의 물을 첨가하여 부피를 1.0 mL로 조절한다. 용액을 여과하고 적절한한 과량을 사용하여 바이알에 충전하고 살균한다.