(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0043581
(43) 공개일자 2017년04월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/04 (2006.01) *A61K 31/549* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/04 (2013.01)
A61K 31/549 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7006946
(22) 출원일자(국제) 2015년08월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년03월14일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/068506
(87) 국제공개번호 WO 2016/023927
국제공개일자 2016년02월18일
(30) 우선권주장
14181123.2 2014년08월15일
유럽특허청(EPO)(EP)

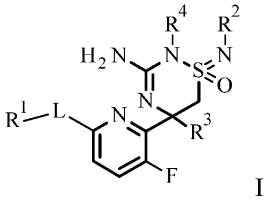
(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
안젤름 릴리
독일 79589 빈젠 막스-브롬바헨-베크 8
바르텔스 비외른
독일 79650 쇼프하임 레박커 57
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **2,2,2-트라이플루오로에틸-티아다이아진**

(57) 요 약

본 발명은, BACE1 억제 활성을 갖는 하기 화학식 I의 화합물, 이의 제조, 이를 함유하는 약학 조성물, 및 치료 활성 성분으로서의 이의 용도를 제공한다:



I

본 발명의 활성 화합물은, 예를 들어 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

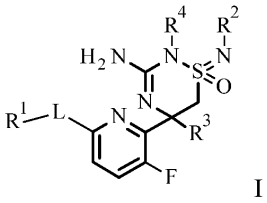
(52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
(72) 발명자
돌렌테 코시모
스위스 체하-4123 알슈빌 스피츠발트스트라쎄 143에
구바 볼프강
독일 79379 뮐하임 암 뤼탁커 3
하프 볼프강
독일 79540 뢰라흐 프리돌린-엥겔-스트라쎄 51
페터스 엔스-우베
독일 79639 그렌짜흐-빌렌 빈켈마텐 8
볼테링 토마스
독일 79104 프라이부르크 뢰테베크 13
옵스트 잔더 울리케
스위스 체하-4153 라이나흐 베엘 테르빌러스트라쎄 41
로저스-에반스 마르크
스위스 체하-4103 보트민겐 로젠베크 6

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



I

상기 식에서,

R^1은,

i) H,

ii) 아릴,

iii) 개별적으로 시아노, 할로겐, C_{1-6}-알킬, 할로겐-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{2-6}-알킨일, 및 -O-C_{1-6}-알킬-할로겐으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 아릴

iv) 헤테로아릴, 및

v) 개별적으로 시아노, 할로겐, C_{1-6}-알킬, 할로겐-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{2-6}-알킨일, 및 -O-C_{1-6}-알킬-할로겐으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는,

i) C_{1-6}-알킬, 및

ii) 할로겐-C_{1-6}-알킬

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은,

i) C_{1-6}-알킬, 및

ii) 할로겐-C_{1-6}-알킬

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4는,

i) C_{1-6}-알킬, 및

ii) 할로겐-C_{1-6}-알킬

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L은,

i) 부재(absent), 및

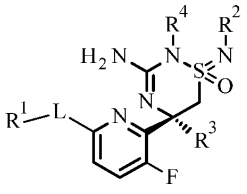
ii) -NH-C(=O)-

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 Ia의 화합물인, 화학식 I의 화합물:



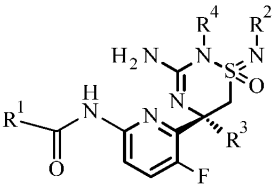
Ia

상기 식에서, L, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 제 1 항에 기술된 바와 같다.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 Ia'의 화합물인, 화학식 I의 화합물:



Ia'

상기 식에서, L, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 제 1 항 또는 제 2 항에 기술된 바와 같다.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1이, 개별적으로 시아노, 할로겐, C_{1-6}-알킬, 할로겐-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{2-6}-알킨일, 및 -O-C_{1-6}-알킬-할로겐으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 헤테로아릴인, 화학식 I의 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1이, 개별적으로 시아노, 메틸, 메톡시, 플루오로메틸옥시, 트라이플루오로에톡시, 부트-2-인옥시 및 프로프-2-인옥시로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 피리딜 또는 피라진일인, 화학식 I의 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1이 5-시아노-3-클로로피리딜, 5-시아노-3-메틸피리딜, 5-시아노-피리딜, 5-플루오로-3-메틸피리딜, 5-(플루오로메톡시)피리딜, 5-부트-2-인옥시피라진일, 5-메톡시피라진일, 5-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딜, 5-프로프-2-인옥시피리딜인, 화학식 I의 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1이 5-시아노-3-메틸피리딜, 5-시아노-피리딜, 5-플루오로-3-메틸피리딜, 5-(플루오로메톡시)피리딜, 5-부트-2-인옥시피라진일, 5-메톡시피라진일, 5-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딜, 5-프로프-2-인옥시피리딜인, 화학식 I의 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2가 할로겐-C_{1-6}-알킬인, 화학식 I의 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2가 2,2,2-트라이플루오로에틸인, 화학식 I의 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2가 C_{1-6}-알킬인, 화학식 I의 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 7 항 및 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2가 메틸인, 화학식 I의 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3이 메틸인, 화학식 I의 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4가 메틸인, 화학식 I의 화합물.

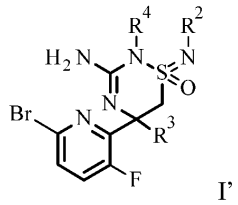
청구항 14

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4가 $-CH_2CF_3$인, 화학식 I의 화합물.

청구항 15

하기 화학식 I'의 중간체:



I'

상기 식에서, R^2, R^3 및 R^4는 제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기술된 바와 같다.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이,

(1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민; 2,2,2-트라이플루오로아세트산,

(1R,5R)-5-[3-플루오로-6-(1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민,

(1R,5R)-5-[6-(5-클로로티오펜-2-일)-3-플루오로피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민,

(1S,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민; 2,2,2-트라이플루오로아세트산,

(5R)-5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민; 2,2,2-트라이플루오로아세트산,

N-(6-((5R)-3-아미노-5-메틸-1-(메틸이미노)-1-옥사이도-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-5,6-다이하이드로-2H-1,2,4-티아다이아진-5-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-3-클로로-5-시아노피콜린아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-플루오로-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(플루오로메톡시)피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-부트-2-인옥시피라진-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-프로프-2-인옥시피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-플루오로-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드, 및

N-[6-[3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이,

(1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민,

(1S,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-플루오로-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(플루오로메톡시)피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-부트-2-인옥시피라진-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-2-카복스아마이드,

N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-프로프-2-인옥시피리딘-2-카복스아마이드,

(1R,5R)-5-[3-플루오로-6-(1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민, 및

(1R,5R)-5-[6-(5-클로로티오펜-2-일)-3-플루오로피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민

으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료 활성 성분으로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

높은 β-아밀로이드 수준 및/또는 β-아밀로이드 올리고머 및/또는 β-아밀로이드 플라크(plaque) 및 다른 침착(deposit)을 특징으로 하는 질환 및 장애 또는 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방용 치료 활성 성분으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

청구항 20

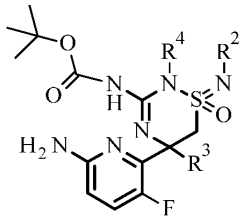
높은 β-아밀로이드 수준 및/또는 β-아밀로이드 올리고머 및/또는 β-아밀로이드 플라크 및 다른 침착을 특징으로 하는 질환 및 장애 또는 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 21

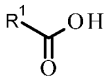
제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물을 제공함으로써, 높은 β-아밀로이드 수준 및/또는 β-아밀로이드 올리고머 및/또는 β-아밀로이드 플라크 및 다른 침착을 특징으로 하는 질환 및 장애 또는 알츠하이머병을 치료 및/또는 예방하는 방법.

청구항 22

화학식 XI'의 화합물을 하기 화학식 XII'의 화합물과 반응시켜, 하기 화학식 I의 화합물을 수득하는 것을 포함하는 방법:



A12



XII'

상기 식에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 23

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 기술된 바와 같은 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 24

본원에 전술된 바와 같은 발명.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, BACE1 억제 특성을 갖는 트라이아자바이사이클, 이의 제조, 이를 함유하는 약학 조성물 및 치료 활성 성분으로서의 이의 용도를 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 알츠하이머병(AD)은 중추 신경계의 신경변성 장애이며, 노령 세대에서 진행성 치매의 주요 원인이다. 그 임상 증상은 기억, 인지, 시간 및 공간 방향, 및 판단 및 추론의 장애뿐만 아니라, 심각한 정서 불안정이다. 현재, 상기 질병 또는 이의 진행을 막거나 또는 이의 임상 증상을 안정하게 치료할 수 있는 치료법은 없다. AD는, 높은 평균 수명을 가진 모든 사회에서의 주요 건강 문제가 되고, 또한 그 사회의 보건 제도에 있어서 중요한 경제적 과제가 되었다.

[0003] AD는, 중추 신경계(CNS)의 2가지 주요 병증(아밀로이드 플라크(plaque) 및 신경원섬유 덩어리(neurofibrillar tangle)의 발생)을 특징으로 한다(문헌[Hardy et al., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on road to therapeutics, Science. 2002 Jul 19;297(5580):353-6]; 및 문헌[Selkoe, Cell biology of amyloid β-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu Rev Cell Biol. 1994;10:373-403] 참조). 상기 두 병증은 일반적으로, 또한 어린 시절에 AD-유사 증상이 발달하는 다운 증후군(21번 삼염색체성) 환자에서도 관찰된다. 신경원섬유 덩어리는 미세소관-결합 단백질 타우(microtubule-associated protein tau: MAPT)의 세포 내 응집체이다. 아밀로이드 플라크는 세포내 공간에서 일어나고, 그 주 성분은 Aβ-펩타이드이다. 후자는, 일련의 단백질-분해적 분할 단계에 의해 β-아밀로이드 전구체 단백질(APP)로부터 유도된 단백질-분해 단편의 그룹이다. 여러 형태의 APP가 동정되었고, 그 중 가장 많은 것이 695, 751 및 770 아미노산 길이의 단백질이다. 그들은 모두 하나의 유전자로부터 차등적인 스플라이싱을 통해 발생한다. Aβ-펩타이드는 APP와 같은 도메인에서 유래하지만, 그들의 N- 및 C-말단이 다르며, 주요 종은 40 및 42 아미노산 길이이다. 응집된 Aβ-펩타이드가 AD의 병증에서 필수적인 분자임을 강하게 시사하는 여러 증거들이 존재한다: 1) Aβ-펩타이드로 형성된 아밀로이드 플라크는 AD 병증의 불변 부분이다; 2) Aβ-펩타이드는 신경에 독성이다; 3) 가족성 알츠하이머병(FAD)에서, 질병 유전자(APP, PSN1, PSN2)의 돌연변이는 Aβ-펩타이드의 증가

된 수준 및 조기 뇌 아밀로이드증(early brain amyloidosis)을 유발한다; 4) 이러한 FAD 유전자를 발현하는 형질전환된 마우스에서는, 인간 질병과 많이 유사한 병증이 발생된다. Aβ-펩타이드는 β- 및 γ-세크레타제라 불리는 두 단백질분해 효소의 연속 작용을 통해 APP로부터 생성된다. β-세크레타제는, 막투과 도메인(TM) 바깥쪽의 약 28개의 아미노산인 APP의 세포 내 도메인에서 처음 분할되어, TM- 및 세포질 도메인(cytoplasmatic domain: CTFβ)을 함유하는 APP의 C-말단 단편을 생성한다. CTFβ는, TM 내의 몇몇 인접한 위치에서 분할되어 Aβ-펩타이드 및 세포질 단편을 생성하는 γ-세크레타제의 기질이다. γ-세크레타제는 4개 이상의 다른 단백질의 복합체이고, 그의 촉매적 서브유닛은 프리세닐린(presenilin) 단백질(PSEN1, PSEN2)과 매우 유사하다. β-세크레타제(BACE1, Asp2, BACE(beta-site APP-cleaving enzyme))는, 막투과 도메인에 의해 막에 고정되는 아스파틸 단백질분해효소이다(문헌[Vassar et al., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science. 1999 Oct 22;286(5440):735] 참조). 이는 인체의 많은 조직에서 발현되지만, 그 수준은 CNS에서 특히 높다. 마우스에서 BACE1 유전자의 유전자 제거(Genetic ablation)는, 상기 유전자의 활성이, Aβ-펩타이드의 생성을 유도하는 APP의 프로세싱에 필수적이며, BACE1이 없는 경우, Aβ-펩타이드는 생성되지 않음을 명백히 보여준다(루오(Luo) 등의 문헌[Nat Neurosci. 2001 Mar; 4(3):231-2]에서는, BACE1(알츠하이머의 β-세크레타제) 결핍 마우스가 정상표현형 및 제거된 β-아밀로이드 생성을 가짐을 보여주고, 로베르즈(Roberds) 등의 문헌[Hum Mol Genet. 2001 Jun 1;10(12):1317-24]에서는, BACE 녹아웃(knockout) 마우스가 뇌의 주요 β-세크레타제 활성의 결핍(알츠하이머병 치료법과 관련됨)에도 불구하고 건강함을 보여줌). 그러나, 인간 APP 유전자를 발현하도록 유전자 조작되고 나이가 듦에 따라 광범위한 아밀로이드 플라크 및 알츠하이머병 유사 병증을 형성하는 마우스는, BACE1 대립 형질 중 하나의 유전자 제거에 의해 β-세크레타제의 활성이 저하되는 경우, 이와 같이 할 수 없다(맥콘로그(McConlogue) 등의 문헌[J Biol Chem. 2007 Sep 7;282(36):26326]에서는, BACE1의 부분적 저하가, APP 형질전환 마우스에서 알츠하이머 플라크 및 시냅스 병리에 상당한 영향을 미침을 보여줌). 따라서, BACE1 활성 억제제는 알츠하이머병(AD)의 치료적 개입에 유용한 제제가 될 수 있을 것으로 추정된다.

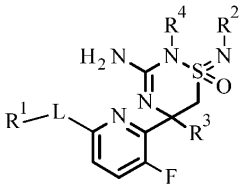
[0004] BACE1 억제제로서, 국제 특허 출원 공개 제 WO2011044181 호는 이미노티아다이아진 다이옥사이드를 기술하고 있고, 국제 특허 출원 공개 제 WO2011044184 호는 펜타플루오로황이미노 헤테로환을 기술하고 있다.

[0005] 또한, 신경 조직(예컨대, 뇌)의 내부, 표면 또는 주위에서 β-아밀로이드 펩타이드의 형성, 또는 형성 및 침착이 본 발명의 화합물에 의해 억제된다(즉, APP 또는 APP 단편으로부터 Aβ-생성 억제).

[0006] 본 발명은, 화학식 I의 신규 화합물, 이의 제조, 본 발명에 따른 화합물에 기초한 약제 및 이의 제조뿐만 아니라, 질병(예컨대, 알츠하이머병)의 제어 또는 예방에서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



I

[0008]

[0009] 상기 식에서, 치환기 및 변수는 하기 명세서 및 청구범위에 기술된 바와 같다.

[0010] 본 발명의 화합물은 Asp2(β-세크레타제, BACE1 또는 메맙신-2) 억제 활성을 가지며, 이에 따라, 높은 β-아밀로이드 수준 및/또는 β-아밀로이드 올리고머 및/또는 β-아밀로이드 플라크 및 다른 침착물을 특징으로 하는 질환 및 장애, 특히 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명은, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 언급된 화합물의 제조, 이를 함유하는 약제 및 상기 약제의 제조뿐만 아니라, BACE1의 억제와 관련된 질환 및 장애(예컨대, 알츠하이머병)의 치료 및/또는 예방에서의 상기 언급된 화합물의 용도를 제공한다. 또한, 본 발명의 화합물에 의해, APP 또는 APP 단편으로부터의 Aβ 생성이 억제됨으로써, 신경 조직(예컨대, 뇌)의 내부, 상부 또는 주위에서 β-아밀로이드 플라

크의 형성 또는 형성 및 침착이 억제된다.

[0012] 본원에서 사용되는 일반적인 용어의 하기 정의는, 해당 용어가 단독으로 또는 다른 그룹과 조합되어 사용되는지와 무관하게 적용된다.

[0013] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위를 비롯하여 본원에 사용되는 하기 용어는 하기 제시되는 정의를 갖는다. 문맥에서 달리 명시되어 있지 않은 한, 본원 명세서 및 청구범위에서 사용되는 단수 형태는 복수 형태를 포함함에 주목해야 한다.

[0014] 단독으로 또는 다른 기와 조합으로 사용된 용어 "C_{1-6}-알킬"은, 선형 또는 분지형일 수 있고 단일 또는 다중 분지를 갖는 탄화수소 라디칼을 나타내며, 상기 알킬 기는 일반적으로 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들어, 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필, 이소프로필(i-프로필), n-부틸, i-부틸(이소부틸), 2-부틸(2급-부틸), t-부틸(3급-부틸), 이소펜틸, 2-에틸-프로필(2-메틸-프로필), 1,2-다이메틸-프로필 등이다. 특히, "C_{1-6}-알킬"은 "C_{1-3}-알킬"이다. 특정 기는 메틸 및 에틸이다. 가장 특정 기는 메틸이다.

[0015] 단독으로 또는 다른 기와 조합으로 사용된 용어 "할로겐-C_{1-6}-알킬" 또는 "C_{1-6}-알킬-할로겐"은, 1개 또는 복수개의 할로겐, 특히 1 내지 5개의 할로겐, 더욱 특히 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 C_{1-6}-알킬(본원에 정의된 바와 같음)을 지칭한다. 특정 할로겐은 플루오로이다. 특정 "할로겐-C_{1-6}-알킬"은, 플루오로-C_{1-6}-알킬이고, 특정 "할로겐-C_{1-3}-알킬"은 플루오로-C_{1-3}-알킬이다. 그 예는 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸 등이다. 특정 기는 플루오로메틸이다.

[0016] 단독으로 또는 다른 기와 조합으로 사용된 용어 "시아노"는, N=C-(NC-)를 지칭한다.

[0017] 단독으로 또는 다른 기와 조합으로 사용된 용어 "할로겐"은, 클로로(Cl), 요오도(I), 플루오로(F) 및 브로모(Br)를 나타낸다. 특정 "할로겐"은 Cl, I 및 F이다. 특정 기는 F이다.

[0018] 단독으로 또는 다른 기와 조합으로 사용된 용어 "헤테로아릴"은, 6 내지 14개, 특히 6 내지 10개의 고리 원자를 포함하고 개별적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자(특히, 1N 또는 2N)를 함유하는 단일 4원 내지 8원 고리, 특히 5원 내지 8원 고리, 또는 다중 축합된 고리를 갖되, 이 기에서 하나 이상의 헤테로환형 고리는 방향족인, 방향족 탄소환형 기를 지칭한다. "헤테로아릴"의 예는 벤조푸릴, 벤조이미다졸릴, 1H-벤조이미다졸릴, 벤조옥사진일, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아진일, 벤조티아졸릴, 벤조티엔일, 벤조트라이아졸릴, 푸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀린일, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 피라진일, 피라졸릴(피라질), 1H-피라졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리딘일, 피리다진일, 피리딘일(피리딜), 피리미딘일(피리미딜), 피롤릴, 퀴놀린일, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티엔일, 트라이아졸릴, 6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘일 등을 포함한다. 특정 "헤테로아릴" 기는 피리딜 및 피라진일이다.

[0019] 용어 "아릴"은, 6 내지 10개의 탄소 고리 원자를 포함하는 1가 방향족 탄소환형 일환형 또는 이환형 고리 시스템을 나타낸다. 아릴 잔기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 특정 "아릴"은 페닐이다.

[0020] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 염을 지칭한다. 무기 및 유기 산과의 적합한 염의 예는 비제한적으로, 아세트산, 시트르산, 폼산, 푸마르산, 염산, 락트산, 말레산, 말산, 메탄-설폰산, 질산, 인산, p-톨루엔설폰산, 석신산, 황산, 타르타르산, 트라이플루오로아세트산 등과의 염이다. 특정 산은 폼산, 트라이플루오로아세트산 및 염산이다. 특정 산은 염산이다.

[0021] 용어 "약학적으로 허용가능한 담체" 및 "약학적으로 허용가능한 보조 성분"은, 조성물의 다른 성분과 혼화성인 담체 및 보조 성분, 예를 들어 희석제 또는 부형제를 지칭한다.

[0022] "약학 조성물"이라는 용어는, 명시된 성분을 소정 양 또는 비율로 포함하는 생성물뿐만 아니라, 지정된 성분들을 지정된 양으로 배합하여 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 임의의 생성물을 포괄한다. 특히, 이는, 하나 이상의 활성 성분, 및 비활성 성분을 포함하는 임의적인 담체를 포함하는 생성물뿐만 아니라, 임의의 2종 이상의 성분들의 배합, 착화 또는 응집에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 생성되거나, 1종 이상의 성분들의 해리로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되거나, 1종 이상의 성분들의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 임의의 생성물을 포괄한다.

[0023] 용어 "억제제"는, 특정 수용체에 특정 리간드가 결합하는 것을 감소시키거나 방해하거나 상기 리간드와 경쟁하고, 특정 단백질의 기능을 감소시시키거나 방해하는 화합물을 나타낸다.

[0024] 용어 "반수 최대 억제 농도"(IC_{50})는, 시험관 내에서 생물학적 진행의 50% 억제를 수득하는데 필요한 특정 화합물의 농도를 지칭한다. IC_{50} 값은 pIC_{50} 값(-log IC_{50})으로 지수적으로 변환될 수 있고, 더 높은 값은 기하급수적으로 높은 효능을 나타낸다. IC_{50} 값은 절대값이 아닌 실험적 조건, 예컨대 사용된 농도에 따른다. IC_{50} 값은 Cheng-Prusoff(청-프로소프) 방정식(바이오켐. 파마콜(Biochem. Pharmacol)(1973) 22:3099)을 사용하는 절대 억제 상수(K_i)로 변환될 수 있다. 용어 "억제 상수(K_i)"는, 특정 억제제가 수용체에 결합하는 절대 결합 친화성을 나타낸다. 이는 경쟁 결합 분석법을 사용하여 측정되며, 경쟁 리간드(예컨대, 방사성 리간드)가 존재하지 않는 경우, 특정 억제제가 수용체의 50%를 차지할 때의 농도와 동일하다. K_i 값은 pK_i 값(-log K_i)으로 지수적으로 변환될 수 있고, 높은 값은 기하급수적으로 높은 효능을 나타낸다.

[0025] "치료 효과량"은, 질환의 치료를 위해 개체에 투여되는 경우, 이러한 질환의 치료를 수행하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료 효과량"은 화합물, 치료할 질환, 치료할 질환의 중증도, 개체의 나이 및 상대적 건강, 투여 경로 및 형태, 주치의 또는 수의사의 판단 및 다른 인자에 따라 다양할 것이다.

[0026] 용어 "본원에 정의된 바와 같은" 및 "본원에 기술된 바와 같은"은, 변수를 지칭하는 경우, 그 변수의 광범위한 정의뿐만 아니라, 존재하는 경우, 특히, 더욱 특히 및 가장 특히의 정의를 참조로서 포함한다.

[0027] 용어 "처리하는", "접촉시키는" 및 "반응시키는"은, 화학 반응을 지칭하는 경우, 적합한 조건 하에 2개 이상의 시약을 첨가 또는 혼합하여 지시되고/되거나 목적한 생성물을 생성하는 것을 의미한다. 지시되고/되거나 목적한 생성물을 생성하는 반응이, 초기에 첨가된 2개의 시약으로부터 직접 생성될 필요는 없음(즉, 지시되고/되거나 목적한 생성물의 형성을 궁극적으로 유도하는 혼합물에서 생성된 하나 이상의 중간체의 조합이 존재할 수 있음)을 이해해야 한다.

[0028] 용어 "방향족"은, 문헌, 특히 문헌[IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)]에 정의된 바와 같은 방향성(aromaticity)의 통상적인 개념을 나타낸다.

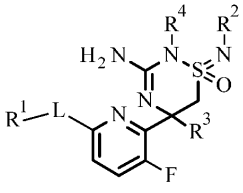
[0029] 용어 "약학적으로 허용가능한 보조제"는, 치료 활성을 갖지 않고 비독성인 임의의 성분, 예컨대 약학 제품의 배합에 사용되는 붕해제, 결합제, 충전제, 용매, 완충제, 긴장성 조절제, 안정화제, 산화방지제, 계면활성제 또는 활택제를 나타낸다.

[0030] 화학 구조에 키랄 탄소가 존재하는 경우, 키랄 탄소와 연관된 모든 입체 이성질체는 순수한 입체 이성질체로서뿐만 아니라 이들의 혼합물로서 구조에 포함되는 것으로 의도된다.

[0031] 또한, 본 발명은 약학 조성물, 상기 언급된 화합물의 사용 방법 및 이의 제조 방법을 제공한다.

[0032] 모든 개별적인 실시양태는 조합될 수 있다.

[0033] 본 발명의 하나의 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0034] 

I

[0035] 상기 식에서,

[0036] R^1은,

[0037] i) H,

[0038] ii) 아릴,

[0039] iii) 개별적으로 시아노, 할로겐, C_{1-6}-알킬, 할로겐-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{2-6}-알킨일, 및 -O-C_{1-6}-알킬-할로겐으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 아릴

[0040] iv) 헤테로아릴, 및

[0041] v) 개별적으로 시아노, 할로겐, C_{1-6}-알킬, 할로겐-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{2-6}-알킨일, 및 -O-C_{1-6}-알킬-할로겐으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴

[0042] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0043] R^2는,

[0044] i) C_{1-6}-알킬, 및

[0045] ii) 할로겐-C_{1-6}-알킬

[0046] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0047] R^3은,

[0048] i) C_{1-6}-알킬, 및

[0049] ii) 할로겐-C_{1-6}-알킬

[0050] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0051] R^4는,

[0052] i) C_{1-6}-알킬, 및

[0053] ii) 할로겐-C_{1-6}-알킬

[0054] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

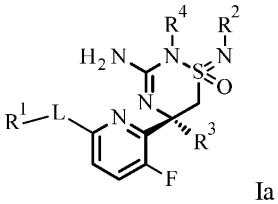
[0055] L은,

[0056] i) 부재, 및

[0057] ii) -NH-C(=O)-

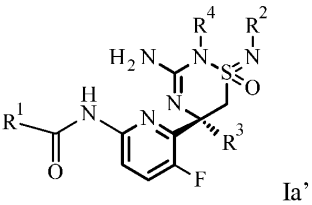
[0058] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0059] 본 발명의 특정 실시양태는, 하기 화학식 Ia의 화합물인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0060] 
Ia

[0061] 상기 식에서, L, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 본원에 기술된 바와 같다.

[0062] 본 발명의 특정 실시양태는, 하기 화학식 Ia'의 화합물인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0063] 
Ia'

[0064] 상기 식에서, L, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 본원에 기술된 바와 같다.

[0065] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1이, 개별적으로 시아노, 할로겐, C_{1-6}-알킬, 할로겐-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{2-6}-알킨일, 및 -O-C_{1-6}-알킬-할로겐으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 헤테로아릴인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0066] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1이, 개별적으로 시아노, 메틸, 메톡시, 플루오로메틸옥시, 트라이플루오로에톡시, 부트-2-인옥시 및 프로프-2-인옥시로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 피리딜 또는 피라진일인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0067] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1이 5-시아노-3-클로로피리딜, 5-시아노-3-메틸피리딜, 5-시아노-피리딜, 5-플루오로-3-메틸피리딜, 5-(플루오로메톡시)피리딜, 5-부트-2-인옥시피라진일, 5-메톡시피라진일, 5-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딜, 또는 5-프로프-2-인옥시피리딜인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0068] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1이 5-시아노-3-메틸피리딜, 5-시아노-피리딜, 5-플루오로-3-메틸피리딜, 5-(플루오로메톡시)피리딜, 5-부트-2-인옥시피라진일, 5-메톡시피라진일, 5-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딜, 또는 5-프로프-2-인옥시피리딜인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0069] 본 발명의 특정 실시양태는, R^2가 할로겐-C_{1-6}-알킬인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0070] 본 발명의 특정 실시양태는, R^2가 2,2,2-트라이플루오로에틸인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0071] 본 발명의 특정 실시양태는, R^2가 C_{1-6}-알킬인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0072] 본 발명의 특정 실시양태는, R^2가 메틸인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0073] 본 발명의 특정 실시양태는, R^3이 C_{1-6}-알킬인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0074] 본 발명의 특정 실시양태는, R^3이 메틸인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

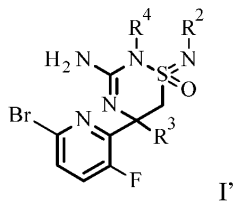
[0075] 본 발명의 특정 실시양태는, R^4가 C_{1-6}-알킬인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0076] 본 발명의 특정 실시양태는, R^4가 메틸인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0077] 본 발명의 특정 실시양태는, R^4가 할로겐-C_{1-6}-알킬인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

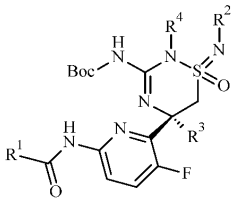
[0078] 본 발명의 특정 실시양태는, R^4가 $-CH_2CF_3$인, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0079] 본 발명의 특정 실시양태는, 하기 화학식 I'의 중간체에 관한 것이다:

[0080] 
I'

[0081] 상기 식에서, R^2, R^3 및 R^4는 본원에 기술된 바와 같다.

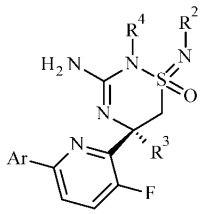
[0082] 본 발명의 특정 실시양태는, 하기 화학식 A12의 중간체에 관한 것이다:



[0083] A12

[0084] 상기 식에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 본원에 기술된 바와 같다.

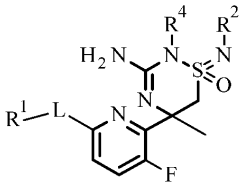
[0085] 본 발명의 특정 실시양태는, 하기 화학식 II의 중간체에 관한 것이다:



[0086] II

[0087] 상기 식에서, R^2, R^3 및 R^4는 본원에 기술된 바와 같고, Ar은 본원에 기술된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0088] 본 발명의 특정 실시양태는, 하기 화학식 I"의 화합물에 관한 것이다:



[0089] I''

[0090] 상기 식에서, R^2, R^3 및 R^4는 본원에 기술된 바와 같다.

[0091] 본 발명의 특정 실시양태는, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0092] (1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민; 2,2,2-트라이플루오로아세트산,

[0093] (1R,5R)-5-[3-플루오로-6-(1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민,

[0094] (1R,5R)-5-[6-(5-클로로티오펜-2-일)-3-플루오로피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민,

[0095] (1S,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민; 2,2,2-트라이플루오로아세트산,

[0096] (5R)-5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민; 2,2,2-트라이플루오로아세트산,

[0097] N-(6-((5R)-3-아미노-5-메틸-1-(메틸이미노)-1-옥사이도-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-5,6-다이하이드로-2H-1,2,4-티아다이아진-5-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-3-클로로-5-시아노피콜린아마이드,

[0098] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

[0099] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노피리딘-2-카복스아마이드,

[0100] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-플루오로-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

[0101] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(플루오로메톡시)피리딘-2-카복스아마이드,

[0102] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-부트-2-인옥시피라진-2-카복스아마이드,

[0103] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드,

[0104] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-2-카복스아마이드,

[0105] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-프로프-2-인옥시피리딘-2-카복스아마이드,

[0106] N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

[0107] N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

[0108] N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-플루오로-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드, 및

[0109] N-[6-[3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드.

[0110] 본 발명의 특정 실시양태는, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 2,2,2-트라이플루오로아세트산 염에 관한 것이다:

[0111] (1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민; 2,2,2-트라이플루오로아세트산,

[0112] (1R,5R)-5-[3-플루오로-6-(1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민,

[0113] (1R,5R)-5-[6-(5-클로로티오펜-2-일)-3-플루오로피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민,

[0114] (1S,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민; 2,2,2-트라이플루오로아세트산,

[0115] (5R)-5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민; 2,2,2-트라이플루오로아세트산,

[0116] N-(6-((5R)-3-아미노-5-메틸-1-(메틸이미노)-1-옥사이도-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-5,6-다이하이드로-2H-1,2,4-티아다이아진-5-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-3-클로로-5-시아노피콜린아마이드,

[0117] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

[0118] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노피리딘-2-카복스아마이드,

[0119] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-플루오로-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

[0120] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(플루오로메톡시)피리딘-2-카복스아마이드,

[0121] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-부트-2-인옥시피라진-2-카복스아마이드,

[0122] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드,

[0123] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-2-카복스아마이드,

[0124] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-프로프-2-인옥시피리딘-2-카복스아마이드,

[0125] N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

[0126] N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

[0127] N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-플루오로-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드, 및

[0128] N-[6-[3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드.

[0129] 본 발명의 특정 실시양태는, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0130] (1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민,

[0131] (1S,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민,

[0132] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

[0133] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노피리딘-2-카복스아마이드,

[0134] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-플루오로-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드,

[0135] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(플루오로메톡시)피리딘-2-카복스아마이드,

[0136] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-부트-2-인옥시피라진-2-카복스아마이드,

[0137] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드,

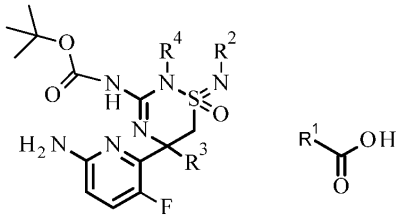
[0138] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-2-카복스아마이드,

[0139] N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-프로프-2-인옥시피리딘-2-카복스아마이드,

[0140] (1R,5R)-5-[3-플루오로-6-(1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민, 및

[0141] (1R,5R)-5-[6-(5-클로로티오펜-2-일)-3-플루오로피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민.

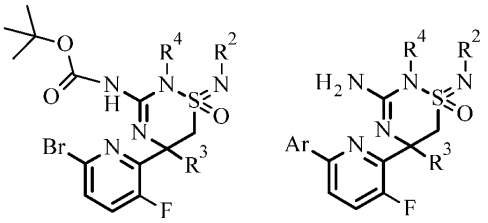
[0142] 본 발명의 특정 실시양태는, 화학식 XI'의 화합물을 하기 화학식 XII'의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다:

[0143] 

A12 XII'

[0144] 상기 식에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 본원에 정의된 바와 같다.

[0145] 본 발명의 특정 실시양태는, 하기 화학식 A10의 화합물을 하기 화학식 II의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0146] 

A10 II

[0147] 상기 식에서, R^2, R^3 및 R^4는 본원에 정의된 바와 같고, Ar은 본원에 기술된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0148] 본 발명의 특정 실시양태는, 본원에 기술된 바와 같은 방법으로 제조된, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0149] 본 발명의 특정 실시양태는, 치료 활성 성분으로 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0150] 본 발명의 특정 실시양태는, BACE1 활성의 억제제로서 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0151] 본 발명의 특정 실시양태는, 높은 β-아밀로이드 수준 및/또는 β-아밀로이드 올리고머 및/또는 β-아밀로이드 플라크 및 다른 침착을 특징으로 하는 질환 및 장애 또는 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방용 치료 활성 성분으로서 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0152] 본 발명의 특정 실시양태는, 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방용 치료 활성 성분으로서 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0153] 본 발명의 특정 실시양태는, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 약학적으로 허용가능한 보조 성분을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0154] 본 발명의 특정 실시양태는, BACE1 활성의 억제에 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0155] 본 발명의 특정 실시양태는, 높은 β-아밀로이드 수준 및/또는 β-아밀로이드 올리고머 및/또는 β-아밀로이드 플라크 및 다른 침착을 특징으로 하는 질환 및 장애 또는 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0156] 본 발명의 특정 실시양태는, 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한, 본원에 기술된 바와 같

은 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0157] 본 발명의 특정 실시양태는, 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0158] 본 발명의 특정 실시양태는, BACE1 활성의 억제에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0159] 본 발명의 특정 실시양태는, 높은 β-아밀로이드 수준 및/또는 β-아밀로이드 올리고머 및/또는 β-아밀로이드 플라크 및 다른 침착을 특징으로 하는 질환 및 장애 또는 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

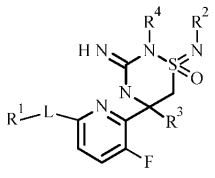
[0160] 본 발명의 특정 실시양태는, 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0161] 본 발명의 특정 실시양태는, BACE1 활성의 억제, 특히, 높은 β-아밀로이드 수준 및/또는 β-아밀로이드 올리고머 및/또는 β-아밀로이드 플라크 및 다른 침착을 특징으로 하는 질환 및 장애 또는 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[0162] 본 발명의 특정 실시양태는, 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[0163] 또한, 본 발명은 모든 광학 이성질체, 즉, 부분입체 이성질체, 부분입체 이성질체 혼합물, 라세미 혼합물, 이들의 모든 대응 거울상 이성질체 및/또는 호변 이성질체뿐만 아니라, 화학식 I의 화합물의 용매화물을 포함한다.

[0164] 당업자는 화학식 I의 화합물이 하기 호변이성질체 형태로 존재할 수 있음을 알 것이다:



[0165] Ie .

[0166] 모든 호변이성질 형태가 본 발명에 포함된다.

[0167] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있어서 라세미체, 라세미 혼합물, 단일 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 혼합물 및 개별적 부분입체 이성질체를 함유할 수 있다. 추가적인 비대칭 중심은 분자 상에 다양한 치환체의 성질에 따라 존재할 수 있다. 이러한 비대칭 중심은 각각 독립적으로 2개의 광학 이성질체를 생성할 것이고, 혼합물 중의 및 순수하거나 부분적으로 정제된 화합물로서의, 모든 가능한 광학 이성질체 및 부분입체 이성질체가 본 발명 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명은 이러한 화합물의 모든 이성질 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 부분입체 이성질체의 독립적인 합성 또는 이의 크로마토그래피 분리는, 본원에 개시된 방법을 적절하게 변형시켜 당분야에 공지된 바와 같이 달성될 수 있다. 이의 절대 입체화학은, 필요한 경우, 공지된 절대 배열의 비대칭 중심을 함유하는 시약으로 유도체를 합성하는 결정 생성물 또는 결정 중간체의 X선 결정학으로 측정될 수 있다. 필요한 경우, 상기 화합물의 라세미 혼합물이 분리되어 개별적 거울상 이성질체가 단리될 수 있다. 상기 분리는 당 분야에 공지된 방법에 의해, 예를 들면 상기 화합물의 라세미 혼합물을 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물과 커플링시켜 부분입체 이성질체 혼합물을 형성한 후 표준 방법(예컨대, 분별 결정화 또는 크로마토그래피)으로 개별적 부분입체 이성질체를 분리하여 수행될 수 있다.

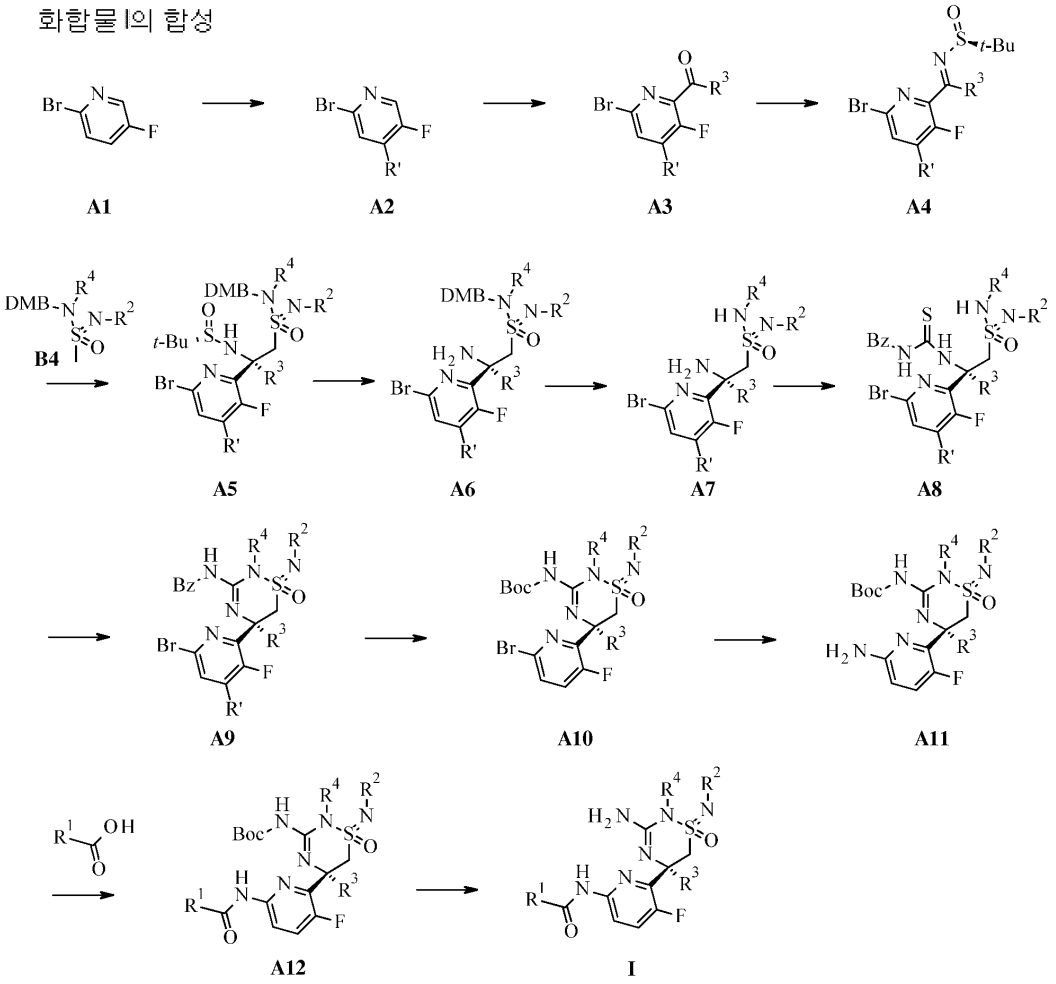
[0168] 이러한 실시양태에서, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체가 제공되는 경우, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체는 목적하는 이성질체의 90 중량% 초과, 특히 95 중량% 초과 또는 보다 특히 99 중량% 초과의 화합물을 함유하며, 상기 중량%는 화합물의 이성질체의 총 중량을 기준으로 한다. 키랄적으로 순수하거나 또는 키랄적으로 풍부한 화합물은 거울상 이성질체의 키랄 선택적 합성 또는 분리로 제조될 수 있다. 거울상 이성질체의 분리는 최종 생성물 상에서 수행되거나 다르게는 적합한 중간체 상에서 수행될 수 있다.

[0169] 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 하기 반응식 1에 예시된 바와 같은 다수의 합성 경로를 통해 제조할 수 있다. 본 발명의 화학식 I의 화합물의 제조는 순차적 또는 수렴적 합성 경로로 수행될 수 있다. 본 발명의 화합물의

합성을 하기 반응식 1에 도시하였다. 생성된 생성물의 반응 및 정제를 수행하는데 필요한 기술은 당업자에게 공지되어 있다. 하기 과정을 설명하는데 사용된 치환기 및 지수는, 달리 나타내지 않는 한, 본원에 제시된 의미를 갖는다.

[0170] 더욱 상세하게, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물을 하기 주어진 방법 및 과정에 의해 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 일부 전형적인 과정은 하기 반응식 1에 예시되어 있다.

[0171] [반응식 1]



[0172]

[0173] 화학식 A3의 비-상업적 아릴 케톤은, 비활성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 다이에틸 에터 중에서 강염기, 예컨대 LDA 및 알킬클로로실란, 바람직하게는 트라이에틸클로로실란과의 반응에 의해, 피리딘 A1으로부터 제조된 실릴 보호된 피리딘 A2로부터 합성할 수 있다. 이어서, 상기 보호된 피리딘 A2를 비활성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 다이에틸 에터 중에서 강염기, 예컨대 LDA 및 아마이드, 예컨대 아세트아마이드(R^3가 Me인 경우), 바람직하게는 N,N-다이메틸아세트아마이드와 다시 반응시켜, 목적하는 아릴 케톤 A3를 수득할 수 있다.

[0174] 화학식 A4의 설핀일 이민은, 문헌[T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12]과 유사하게, 루이스 산(예컨대, 티타늄(IV)알콕사이드, 더욱 특히 티타늄(IV)에톡사이드)의 존재 하에, 용매, 예를 들면 에터, 예컨대 다이에틸 에터 또는 더욱 특히 테트라하이드로푸란 중에서, 화학식 B3의 아릴 케톤 및 설핀아마이드, 예컨대 알킬 설핀아마이드, 가장 특히 (R)-3급-부틸설핀아마이드 또는 (S)-3급-부틸설핀아마이드의 축합에 의해 제조할 수 있다.

[0175] 화학식 A4의 설핀일 이민에서 화학식 A5의 설폰아마이드-설폰이미드아마이드의 전환은, 상기 문헌[Tang & Ellman]에서 기술된 바와 같은 키랄 유도 기에 의해 입체선택적으로 진행될 수 있다. 화학식 A4의 설핀일 이민을, 용매, 예를 들면 에터, 예컨대 다이에틸 에터 또는 더욱 특히 테트라하이드로푸란 중에서, 저온에서, 바람직하게는 -78℃에서, 화학식 B4의 설폰이미드아마이드 및 염기, 예컨대 n-부틸리튬, 리튬 헥사메틸다이실라자이

드 또는 LDA로부터 생성된 리튬화된 설폰이미드아마이드와 추가로 반응시킬 수 있다.

[0176] 상기 키랄 유도 기 및 화학식 A5의 설폰아마이드-설폰이미드아마이드의 2,4-다이메톡시벤질 기(DMB)를 가수분해시켜 화학식 A7의 아미노-설폰이미드아마이드를 수득하는 것은, 용매, 예를 들면 에터, 예컨대 다이에틸 에터, 테트라하이드로푸란 또는 더욱 특히 1,4-다이옥산 중에서, 먼저 무기산, 예컨대 황산 또는 특히 염산으로 처리하여 A6을 수득하고, 두번째로 강 유기산, 예컨대 트라이플루오로아세트산으로 처리하여(이때, 이들 두 단계 모두 바람직하게는 주위 온도에서 수행됨) A7를 수득함으로써 달성할 수 있다.

[0177] 화학식 A7의 아미노 설폰이미드아마이드를, 용매, 예컨대 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란 또는 아세토나이트릴 중에서, 0℃ 내지 80℃, 바람직하게는 23℃의 온도에서, 이소티오시아네이트, 예컨대 벤조일이소티오시아네이트와 반응시켜, 화학식 A8의 티오우레아 설폰이미드아마이드를 수득한다.

[0178] 화학식 A8의 티오우레아 설폰이미드아마이드는, 용매, 예컨대 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란 또는 아세토나이트릴, 바람직하게는 아세토나이트릴 중에서, 23℃ 내지 100℃, 바람직하게는 80℃의 온도에서, 카보다이이미드, 예컨대 다이사이클로헥실카보다이이미드, 다이이소프로필카보다이이미드 또는 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC·HCl), 바람직하게는 EDC·HCl과의 반응을 통한 탈수에 의해, 화학식 A9의 N-벤조일화된 아미딘 설폰이미드아마이드로 고리화시킬 수 있다.

[0179] 화학식 A9의 설폰이미드아마이드(이때, R'는 $SiEt_3$임)를 화학식 A10의 탈실릴화된 설폰이미드아마이드로 전환시키는 것은, 산, 예컨대 아세트산의 존재 하에, 에터 또는 아마이드 중에서, 바람직하게는 THF와 다이메틸폼아마이드의 혼합물 중에서, 주위 온도 내지 고온, 특히 23 내지 40℃에서, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 또는 바람직하게는 칼륨 플루오라이드를 사용하여 수행할 수 있다.

[0180] 화학식 A9의 N-벤조일화된 아미딘 설폰이미드아마이드로부터 화학식 A10의 N-3급-부톡시카보닐화된 아미딘 설폰이미드아마이드로 보호 기를 스위칭하는 것은, 먼저, 아민 염기, 예컨대 트라이에틸아민 또는 N-에틸-N,N-다이이소프로필아민의 존재 하에, 용매, 예컨대 다이클로로메탄, 테트라하이드로푸란 또는 아세토나이트릴 중에서, 0℃ 내지 40℃, 바람직하게는 23℃의 온도에서, 다이-3급-부틸다이카보네이트(Boc_2O)와 반응시켜, 화학식 A18의 이중 아실화된 아미딘 설폰이미드아마이드를 수득하고, 둘째로, 상기 이중 아실화된 아미딘 설폰이미드아마이드를, 용매, 예컨대 다이클로로메탄 또는 테트라하이드로푸란, 바람직하게는 테트라하이드로푸란 중에서, 0℃ 내지 40℃, 바람직하게는 23℃의 온도에서, 아민 친핵체, 예컨대 다이에틸아민, 다이메틸아민 또는 암모니아, 바람직하게는 암모니아와 반응시켜 상기 벤조일 기를 선택적으로 제거하는, 2단계 절차로 달성할 수 있다.

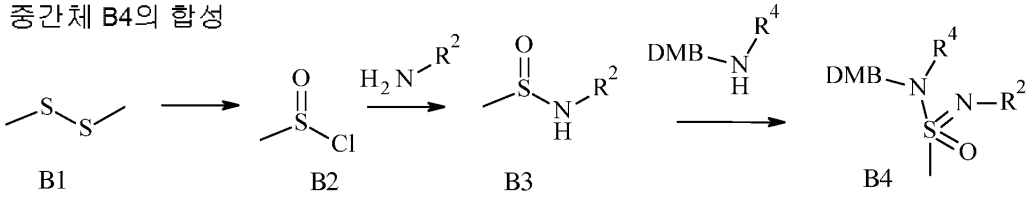
[0181] 화학식 A10에서의 브로모 기를 화학식 A11에서의 아민 기로 전환시키는 것은, L-아스코르베이트 및 알킬-1,2-다이아민, 특히 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민의 존재 하에, 양성자성 용매, 예컨대 알코올, 특히 에탄올 및 물 중에서, 고온, 바람직하게는 대략 70℃에서, 아자이드, 특히 나트륨 아자이드 및 구리(I) 할라이드, 특히 구리(I) 요오다이드와의 반응에 의해 수행할 수 있다.

[0182] 방향족 아민 A11을 카복실산(R^1-CO_2H)과 커플링시켜 화학식 A12의 아마이드를 수득하는 것은, 비양성자성 용매, 예컨대 EtOAc 중에서, 주위 온도에서, T3P를 사용하여 수행할 수 있거나; 다르게는, 상기 카복실산(R^1-CO_2H)을, 염소화된 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중에서, 0℃에서, 시약, 예컨대 옥살릴 클로라이드 또는 1-클로로-N,N,2-트라이메틸-1-프로펜일아민(고세즈(Ghosez's) 시약, CAS 번호. 26189-59-3)을 사용하여 활성화시키고, 이어서 아민 염기, 예컨대 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민의 존재 하에, 0℃ 내지 주위 온도에서, 방향족 아민 A11과 반응시켜 활성화시킬 수 있다.

[0183] 화학식 A12의 화합물에서 보호용 3급-부톡시 카보닐 기를 분할하여 화학식 I의 화합물을 수득하는 것은, 비활성 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중에서, 0℃ 내지 주위 온도에서, 산, 예컨대 트라이플루오로아세트산에 의해 수행할 수 있다.

[0184] [반응식 2]

중간체 B4의 합성



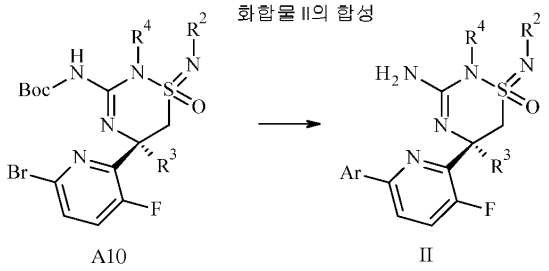
[0185]

[0186] 화학식 B2의 메탄설핀일 클로라이드는, 문헌[Youn, Joo-Hack; Herrmann, Rudolf in tetrahedron Letters 1986, 27(13), 1493-1494]에 기술된 바와 같이, -30℃ 내지 35℃의 온도에서, 시판되는 화학식 B1의 다이메틸다이설파이드를 설퍼릴 클로라이드 및 아세트산으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 화학식 B2의 조질 메탄설핀일 클로라이드를 증류에 의해 정제하거나, 다음 단계에 직접 사용하여 화학식 B3의 설핀아마이드를 수득할 수 있으며, 이는, 용매, 예컨대 다이클로로메탄 또는 테트라하이드로푸란 중에서, -78℃ 정도로 낮은 온도에서 출발하고 0℃ 또는 23℃까지 가온하여, 과량의 아민 R^2-NH_2 또는 아민 R^2-NH_2와 아민 염기(예컨대, 트라이에틸아민 또는 N-에틸-N,N-다이이소프로필아민)의 혼합물과 단순 반응시켜 달성할 수 있다.

[0187] 화학식 B4의 설폰이미드아마이드는, 비활성 용매, 예컨대 아세토나이트릴, 테트라하이드로푸란 또는 다이클로로메탄, 바람직하게는 다이클로로메탄 중에서, -78℃ 정도로 낮은 온도에서 출발하고 0℃까지 가온하여, 염소화 시약, 예컨대 N-클로로석신아마이드 또는 3급-부틸 하이포클로라이트, 바람직하게는 3급-부틸 하이포클로라이트와 반응시킴으로써, 중간체 설폰이미도일 클로라이드를 수득하고, 이어서 -78℃ 정도로 낮은 온도에서 출발하고 0℃ 또는 23℃까지 가온하여, 과량의 아민 R^4-NHDMB 또는 아민 R^4-NHDMB과 아민 염기(예컨대, 트라이에틸아민 또는 N-에틸-N,N-다이이소프로필아민)의 혼합물과 반응시켜, 화학식 B3의 설핀아마이드로부터 제조할 수 있다. 아민 R^4-NHDMB는 일반적으로, 당업자에게 공지된 방법으로, 아민 R^4-NH_2를 2,4-다이메톡시벤즈알데하이드로 환원성 아미노화시켜 제조할 수 있다.

[0188] [반응식 3]

화합물 II의 합성



[0189]

[0190] 브로모 유도체 A10에서 화학식 II의 아릴화된 화합물로의 전환은, 염기, 예컨대 탄산 세슘, 탄산 칼륨, 인산 칼륨, 아세트산 칼륨 및 팔라듐 촉매, 예컨대 테트라키스(트라이페닐포스핀)-팔라듐 또는 2'-(다이메틸아미노)-2-바이페닐-팔라듐(II) 클로라이드 다이노보닐포스핀 복합체의 존재 하에, 고온에서, 80℃ 내지 120℃의 마이크로파 오븐 내에서, 다이옥산/물 또는 아세토나이트릴/물의 용매 혼합물 중에서, A10을 보론산 또는 이의 대응 에스터, 예컨대 피나콜 에스터와 반응시켜 달성할 수 있다. 이러한 조건에서, 상기 Boc-보호 기를 열적으로 분할시켜, 화학식 II의 화합물을 직접 수득한다.

[0191] 산을 사용한, 대응하는 약학적으로 허용가능한 염은, 당업자에게 공지된 표준 방법, 예컨대 적합한 용매, 예컨대 다이옥산 또는 THF 중의 화학식 I의 화합물을 용해시키고, 적절한 양의 상응하는 산을 첨가하여 수득할 수 있다. 일반적으로 여과 또는 크로마토그래피로 생성물을 단리할 수 있다. 화학식 I의 화합물을 염기로 처리하여, 화학식 I의 화합물을 염기에 의해 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시킬 수 있다. 상기 염을 형성하는 하나의 가능한 방법은, 예컨대 1/n 당량의 염기성 염, 예컨대 $M(OH)_n$(이때, M은 금속 또는 암모늄 양이온이고, n은 하이드록사이드 음이온의 수)을 적합한 용매(예컨대, 에탄올, 에탄올-물 혼합물, 테트라하이드로푸란-물 혼합물) 중의 상기 화합물의 용액에 첨가하고, 증발 또는 동결건조로 용매를 제거하는 것이다. 특정 염은 하이드로클로라이드, 포메이트 및 트라이플루오로아세테이트이다. 특정 예는 트라이플루오로아세테이트이다.

[0192] 이러한 제조 방법이 실시예에 기재되지 않지만, 화학식 I의 화합물뿐만 아니라 모든 중간체 생성물은 본원에 개

시된 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 수득가능하거나, 당업계에 공지되어 있거나 또는 당업계에 공지된 방법으로 또는 이와 유사하게 제조될 수 있다.

[0193] 본 발명의 화학식 I의 화합물이 작용기에서 유도체 합성되어 생체 내에서 모 화합물로 다시 전환가능한 유도체를 수득할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

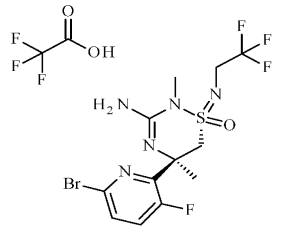
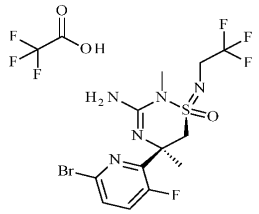
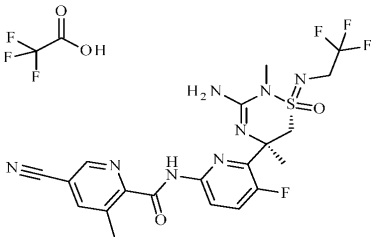
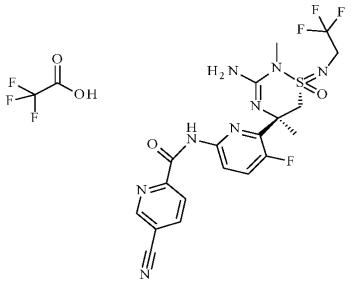
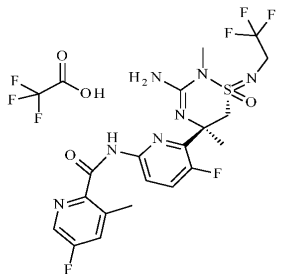
[0194] 약리학적 시험

[0195] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 중요한 약리학적 특성을 갖는다. 본 발명의 화합물은 BACE1 활성의 억제와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 상기 화합물을 하기에 제시되는 시험에 따라 조사하였다.

[0196] **세포 Aβ-저하 분석**

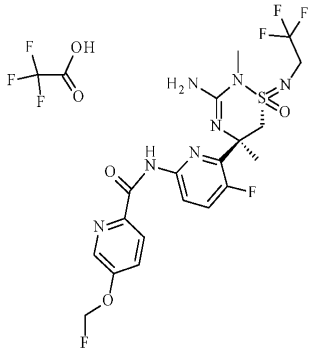
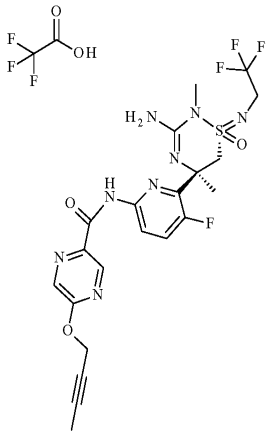
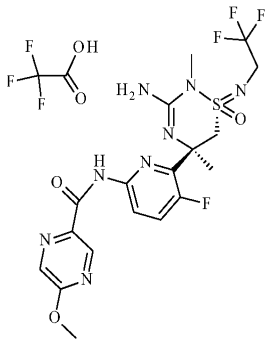
[0197] 에이베타(Abeta) 40 알파리사(AlphaLISA) 분석을 사용할 수 있다. HEK293 APP 세포를 96-웰 마이크로타이터 플레이트 내에서 세포 배양 배지(이스코브(Iscove) + 10 부피% 소 태아 혈청, 페니실린/스트렙토마이신) 중에 80% 합치 상태로 시딩하고, 본 발명의 화합물을 배양 배지의 1/3 용량으로 3배 농도에서 첨가하였다(최종 DMSO 농도를 1 부피%로 유지함). 37℃ 및 5% CO_2의 습식 항온처리기에서 18 내지 20시간 동안 배양한 후, 퍼킨 엘머 인간 아밀로이드 베타(Amyloid beta) 1-40(고 특이성) 키트(카탈로그 번호 AL275C)를 사용하여 Aβ 40 농도의 측정을 위해 배양액 상청액을 수확하였다. 퍼킨-엘머 화이트 옵티플레이트-384(카탈로그 번호 6007290) 내에서, 2 ㎕의 배양액 상청액을 2 ㎕의 10X 알파리사 항-hAβ 수용체 비드 + 비오틴부착된 항체 항-Aβ 1-40 믹스(50 ㎍/mL/5 nM)와 합쳤다. 1 시간 동안 실온에서 항온처리 후, 스트렙타비딘(SA) 공여체 비드(25 ㎍/mL)의 1.25x 제제 16 ㎕를 첨가하고, 615 nm에서 명암 방출(Dark·Light Emission)로 30분 동안 항온처리하고, 이어서 엔비젼-알파(EnVision-Alpha) 판독기를 사용하여 기록하였다. 배양액 상청액 중 Aβ 수준을 최대 신호의 백분율로서 계산하였다(세포를 억제제 없이 1% DMSO로 처리함). IC_{50} 값을 엑셀(Excel) XLfit 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

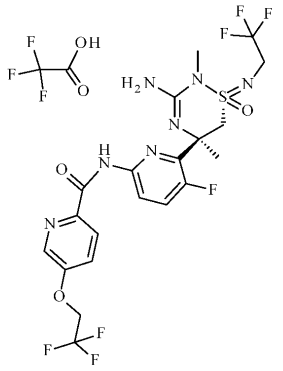
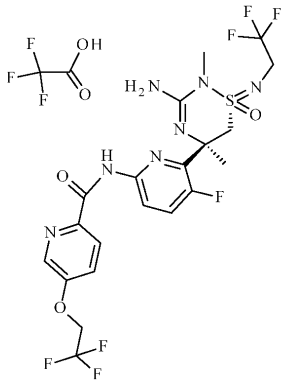
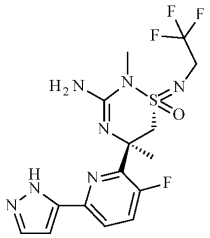
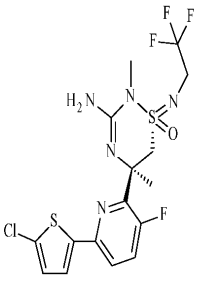
[0198] [표 1: IC_{50} 값]

실시예	구조	**BACE1** IC_{50} [μM]
1		
2		
3		0.000991
4		0.002698
5		0.013943

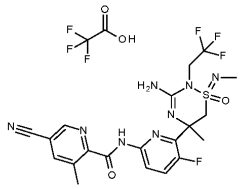
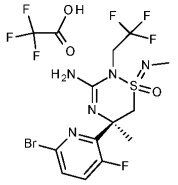
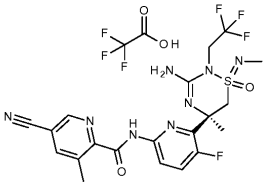
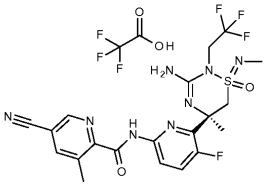
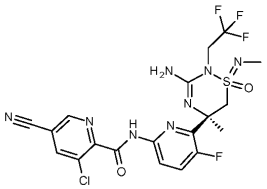
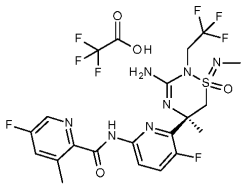
[0199]

[0200]

실시예	구조	**BACE1** IC_{50} [μM]
6		0.003838
7		0.000737
8		0.01012

실시예	구조	**BACE1** IC_{50} [μM]
9		0.050689
10		
11		
12		

[0201]

실시예	구조	BACE1 IC_{50} [μM]
13		0.134165
14		
15		0.000986
16		0.000593
17		0.000292
18		0.07452

[0202]

[0203] **약학 조성물**

[0204] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 치료 활성 물질로서, 예컨대 약학적 제제 형태로 사용될 수 있다. 상기 약학적 제제는 경구적으로, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 이는 직장으로, 예컨대 좌제의 형태로, 또는 비경구적으로, 예컨대 주사 용액의 형태로 투여될 수도 있다.

[0205] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 약학적 제제의 제조를 위해 약학적으로 비활성인 무기 또는 유기 담체와 함께 가공될 수 있다. 락토오스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염 등을, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 담체로서 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체는, 예를 들면 식물성 오일, 왁스, 지방, 반-고체 및 액체 폴리올 등이다. 그러나, 활성 물질의 성질에 따라, 연질 젤라틴 캡슐의 경우에는 통상적으로 담체가 필요하지 않다. 용액 및 시럽을 제조하기에 적합한 담체는, 예를 들면 물, 폴리올, 글리세롤 및 식물성 오일 등이다. 좌제에 적합한 담체는, 예를 들면 천연 또는 경화된 오일, 왁스, 지방, 반-액체 또는 액체 폴리올 등이다.

[0206] 또한, 상기 약학적 제제는 약학적으로 허용되는 보조 물질, 예컨대 방부제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화

제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충제, 마스킹제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 또한, 이는 또다른 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있다.

[0207] 또한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 비활성인 담체를 함유하는 약제 뿐만 아니라, 화학식 I의 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 필요에 따라 하나 이상의 다른 치료적으로 가치있는 물질을 하나 이상의 약학적 비활성 담체와 함께 생약 투여 형태로 제형화하는 단계를 포함하는 상기 약제의 제조 방법이 또한 본 발명에 의해 제공된다.

[0208] 투여량은 광범위한 제한 내에서 변할 수 있고, 물론 각각의 특정한 경우에 개별적인 요건에 따라 조정되어야 한다. 경구 투여의 경우, 성인 투여량은 약 0.01 내지 약 1000 mg/일의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 상응하는 양으로 다를 수 있다. 1일 투여량을 1회 투여 또는 분할 투여로 투여할 수 있고, 또한 처방되는 것이 확인되는 경우 이러한 상한치를 초과할 수도 있다.

[0209] 하기 실시예는 본 발명을 예시하지만, 본 발명을 제한하는 것은 아니고, 단지 대표적인 예로서 제공된다. 상기 약학적 제제는 통상적으로 약 1 내지 500 mg, 특히 1 내지 100 mg의 화학식 I의 화합물을 함유한다. 본 발명에 따른 조성물의 실시예는 다음과 같다.

[0210] 실시예 A

[0211] 하기 조성의 정제를 통상적인 방식으로 제조하였다:

[0212] [표 2: 가능한 정제 조성]

[0213]

성분	mg/정제			
	5	25	100	500
화학식 I의 화합물	5	25	100	500
락토오스 무수물 DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
미세결정질 셀룰로오스	30	30	30	450
마그네슘 스테아레이트	1	1	1	1
총	167	167	167	831

[0214] 제조 절차

[0215] 1. 성분 1, 2, 3 및 4를 혼합하고, 정제수로 과립을 형성하였다.

[0216] 2. 과립을 50℃에서 건조시켰다.

[0217] 3. 과립을 적합한 밀링 장치에 통과시켰다.

[0218] 4. 성분 5를 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다. 적합한 프레스로 압축하였다.

[0219] 실시예 B-1

[0220] 하기 조성의 캡슐을 제조하였다:

[0221] [표 3: 가능한 캡슐 성분 조성]

[0222]

성분	mg/ 캡슐			
	5	25	100	500
화학식 I의 화합물	5	25	100	500
함수 락토오스	159	123	148	-
옥수수 전분	25	35	40	70
활석	10	15	10	25
마그네슘 스테아레이트	1	2	2	5
총	200	200	300	600

[0223] 제조 절차

[0224] 1. 항목 1, 2 및 3을 적합한 혼합기에서 30분 동안 혼합하였다.

[0225] 2. 항목 4 및 5를 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다.

[0226] 3. 적합한 캡슐에 채웠다.

[0227] 화학식 I의 화합물, 락토오스 및 옥수수 전분을 먼저 혼합기 및 이어서 분쇄기 내에서 혼합하였다. 이 혼합물을 상기 혼합기로 돌려보내고, 여기에 활석을 가하고, 완전히 혼합하였다. 이 혼합물을 기계를 사용하여 적합한 캡슐(예컨대, 경질 젤라틴 캡슐)에 채웠다.

[0228] 실시예 B-2

[0229] 하기 조성의 연질 젤라틴 캡슐을 제조하였다:

[0230] [표 4: 가능한 연질 젤라틴 캡슐 성분 조성]

[0231]

성분	mg/ 캡슐
화학식 I의 화합물	5
황색 옥스	8
수소화된 대두유	8
부분적으로 수소화된 식물유	34
대두유	110
총	165

[0232] [표 5: 가능한 연질 젤라틴 캡슐 성분 조성]

[0233]

성분	mg/ 캡슐
젤라틴	75
글리세롤 85%	32
카리온 83	8 (건조 물질)
티탄 다이옥사이드	0.4
철 옥사이드 옐로우	1.1
총	116.5

[0234] 제조 절차

[0235] 화학식 I의 화합물을, 다른 성분들의 따뜻한 용융물 내에 용해시키고, 이 혼합물을 적합한 크기의 연질 젤라틴 캡슐 내에 채웠다. 채워진 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 절차에 따라 처리하였다.

[0236] 실시예 C

[0237] 하기 조성의 좌제를 제조하였다:

[0238] [표 6: 가능한 좌제 조성]

[0239]

성분	mg/ 좌제
화학식 I의 화합물	15
좌제 물질	1285
총	1300

[0240] 제조 절차

[0241] 좌제 덩어리를 유리 또는 강(steel) 용기 내에서 용해시키고, 완전히 혼합하고, 45℃로 냉각시켰다. 곧바로, 여기에 미세한 분말의 화학식 I의 화합물을 가하고, 상기 화합물이 완전히 분산될 때까지 교반하였다. 이 혼합물을 적합한 크기의 좌제 금형에 붓고, 냉각시켰다. 이어서, 좌제를 상기 금형으로부터 제거하고, 개별적으로 왁스지 또는 금속 호일 내에 포장하였다.

[0242] 실시예 D

[0243] 하기 조성의 주사액을 제조하였다:

[0244] [표 7: 가능한 주사액 조성]

[0245]

성분	mg/ 주사액
화학식 I의 화합물	3
폴리에틸렌 글리콜 400	150
아세트산	pH 5.0이 되는 충분량
주사액용 물	1.0ml가 될때까지의 양

[0246] 제조 절차

[0247] 화학식 I의 화합물을, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 주사액용 물(일부)의 혼합물에 용해시켰다. 아세트산으로 pH를 5.0으로 조절하였다. 잔량의 물을 가하여, 부피를 1.0 ml로 조절하였다. 이 용액을 여과시키고, 적합한 과다량을 사용하여 바이알에 채우고, 살균하였다.

[0248] 실시예 E

[0249] 하기 조성의 샤쉐를 제조하였다:

[0250] [표 8: 가능한 샤쉐 조성]

[0251]

성분	mg/샤쉐
화학식 I의 화합물	50
락토오스, 미세 분말	1015
미세 결정질 셀룰로오스 (AVICEL PH 102)	1400
나트륨 카복시메틸 셀룰로오스	14
폴리비닐피롤리돈 K 30	10
마그네슘 스테아레이트	10
향미 첨가제	1
총	2500

[0252] 제조 절차

[0253] 화학식 I의 화합물을 락토오스, 미정질 셀룰로오스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스와 혼합하고, 물 중의 폴리비닐피롤리돈의 혼합물로 과립화하였다. 이 과립을 마그네슘 스테아레이트 및 향미 첨가제와 혼합하고, 샤쉐에 채웠다.

[0254] **실험 파트**

[0255] 하기 실시예는 본 발명의 예시를 위해 제공된다. 이는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되고, 단지 이를 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

[0256] 일반적인 약어:

[0257] Boc = 3급-부톡시카본일, DMB = 3,3-다이메틸-1-부텐일, DCM = 다이클로로메탄, EDC·HCl = N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드, EtOAc = 에틸 아세테이트, HCl = 염화수소, HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피, LDA = 리튬 다이이소프로필아미드, MS = 질량 스펙트럼, THF = 테트라하이드로푸란, 및 T3P = 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스포리난-2,4,6-트라이옥사이드.

[0258] **NMR:** ^{1}H NMR 스펙트럼을 25℃에서 TMS(테트라메틸실란) 또는 내부 표준으로서 주어진 중수소화 용매의 잔여 ^{1}H을 사용하여 브루커(Bruker) AC-300 분광계에 기록하였다.

[0259] **MS:** 질량 스펙트럼(MS)을 퍼킨 엘머(Perkin-Elmer) SCIEX API 300에서 양이온 또는 음이온 분무(ISP 또는 ISN) 방법 또는 피니간(Finnigan) MAT SSQ 7000 분광계에서 전자 충격 방법(EI, 70 eV)으로 측정하였다.

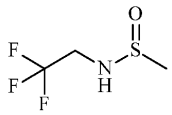
[0260] LC-MS(ESI, 양이온 또는 음이온) 데이타를 ES 이온화 모드(양성 및/또는 음성)를 사용하는 워터스 액퀴어티(Waters Acquity), CTC PAL 자동 샘플러 및 워터스 SQD 단일 사중극 질량 분광계가 장착된 워터스 UPLC-MS 시스템에 기록하였다. 분리는 50℃에서 조박스 이클립스 플러스(Zorbax Eclipse Plus) C18 1,7 ㎛ 2.1 x 30 mm 칼럼에서 수행하였다; A = 물 중 0.01% 폼산, B = 유동 1에서의 아세토나이트릴; 구배: 0분 3% B, 0.2분 3% B, 2분 97% B, 1.7분 97% B, 2.0분 97% B. 주입 용량은 2 ㎕였다. MS(ESI, 양이온 또는 음이온): FIA(유동 주입

분석)-MS를 어플라이드바이오시스템(AppliedBiosystem) API150 질량 분광계에 기록하였다. CTC PAL 자동 샘플러 및 시마주(Shimadzu) LC-10ADVP 펌프로 샘플을 도입하였다. 샘플을 칼럼 없이 아세토나이트릴 및 10 mM 암모늄 아세테이트(1:1)의 혼합물의 50 ㎕/분의 유동을 갖는 질량 분광계의 ESI 공급원에 직접 플러싱하였다. 주입 용량은 2 ㎕였다.

[0261] **합성 실시예**

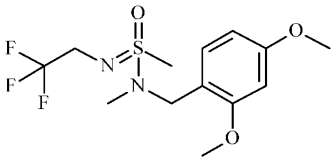
[0262] **실시예 1: (1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민 2,2,2-트라이플루오로아세트산 염**

[0263] a) N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)메탄설핀아마이드

[0264] 

[0265] 다이에틸 에터(40 mL) 중의 2,2,2-트라이플루오로에틸아민(3.02 g, 2.41 ml, 30.4 mmol, 당량: 3)의 용액에 -78℃에서 다이에틸 에터(5 mL) 중의 메탄설핀산 클로라이드(1.0 g, 10.1 mmol, 당량: 1.00)(CAS 676-85-7)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 백색 침전물이 형성되었다. 이 반응 혼합물을 0℃로 가온하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응이 완료되었다. 백색 침전물을 여과 제거하고, 생성 여액을 30℃에서 증발시켜, N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)메탄설핀아마이드를 무색 액체로서 수득하였다(1.52 g; 93%). MS: m/z= 162.0 $[M+H]^+$

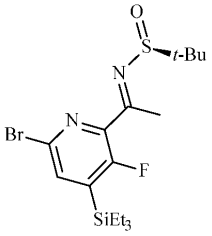
[0266] b) 1-(2,4-다이메톡시페닐)-N-메틸-N-[S-메틸-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-설폰이미도일]메탄아민

[0267] 

[0268] 주의: t-BuOCl는 감광성이고(어두운 후드 내에서 작업), 고무와 격렬히 반응하므로, 고무 격막을 사용하지 말 것!

[0269] 건조 테트라하이드로푸란(THF)(50 mL) 중의 N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)메탄설핀아마이드(1.5 g, 9.31 mmol, 당량: 1.00)의 교반 용액에 -78℃에서 3급-부틸 하이포클로라이트(1.06 g, 1.11 ml, 9.77 mmol, 당량: 1.05)를 신속히 가하고, 이 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 -78℃에서 THF(10 mL) 중의 1-(2,4-다이메톡시페닐)-N-메틸메탄아민(2.02 g, 11.2 mmol, 당량: 1.2)(CAS 102503-23-1) 및 이어서 트라이에틸아민(1.88 g, 2.59 ml, 18.6 mmol, 당량: 2.0)을 적가하고, -78℃에서 10분 동안 교반하였다. 냉각 욕을 빙욕으로 대체하고, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 및 이어서 22℃에서 30분 동안 교반하였다. 포화된 수성 중탄산 나트륨($NaHCO_3$)-용액을 가하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이후, 이 혼합물을 1N 수성 HCl 용액에 조심스럽게 붓고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 상들을 분리하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트(Na_2SO_4) 상에서 건조하고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 40 g, 헵탄 중 25% 내지 60% 에틸 아세테이트(EtOAc))로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(2.56 g; 80.8%). MS (ESI): m/z= 341.2 $[M+H]^+$

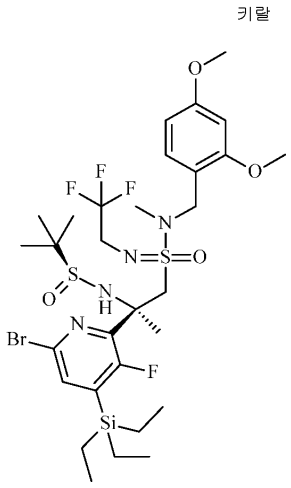
[0270] c) (S,E)-N-(1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드



[0271]

[0272] THF(59 mL) 중의, 바디거(Badiger, S.) 등의 국제 특허 출원 공개 제 WO 2012095469A1 호에 따라 제조된 1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에탄온(8.13 g)의 용액에 후속적으로 22℃에서 (S)-(-)-3급-부틸설핀아마이드(3.26 g) 및 티타늄(IV)에톡사이드(11.2 g)를 가하고, 이 용액을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 22℃로 냉각하고, 염수로 처리하고, 이 현탁액을 10분 동안 교반하고, 디칼라이트 상에서 여과하였다. 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합친 유기 층을 물로 세척하고, 건조하고, 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO_2, n-헵탄/EtOAc, 5:1)로 정제하여, 표제 화합물(7.5 g, 70%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): m/z = 435.3, 437.3 $[M+H]^+$.

[0273] d) N-[(1R)-1-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴-2-피리딜)-2-[S-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)설폰이미도일]-1-메틸-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드

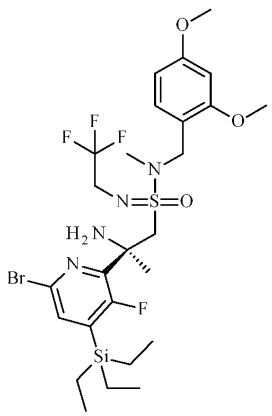


[0274]

[0275] THF(100 mL) 중의 1-(2,4-다이메톡시페닐)-N-메틸-N-[S-메틸-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-설폰이미도일]메탄아민(실시예 1b)(7.97 g, 23.4 mmol, 당량: 1.4)의 용액에 -78℃에서 n-BuLi(헥산 중 1.6 M)(20.7 ml, 33.1 mmol, 당량: 1.98)를 적가하였다. 이 투명한 용액을 -78℃/-40℃에서 2.5시간 동안 교반하였다(1시간 후, 이 반응 혼합물을 -40℃가 되게 하고, 이 온도에서 0.5시간 동안 및 이어서 남은 시간 동안 -78℃에서 교반함). THF(50 mL) 중의 (S,E)-N-(1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(실시예 1c)(7.28 g, 16.7 mmol, 당량: 1.00)의 용액을, 온도가 -78℃ 내지 -73℃에서 유지되도록 적가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 -78℃에서, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(NH_4Cl)-용액(80 mL) 및 물(100 mL)로 켄칭하고, 이어서 AcOEt(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜, 갈색을 띤 오일을 수득하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 120g, 헵탄 중 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 무색 점성 오일로서 수득하였다(2.14 g; 17%). MS (ESI): m/z = $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, 클로로폼-d) 0.77 - 1.05 (m, 15 H) 1.16 - 1.32 (m, 9 H) 1.92 (s, 3 H) 2.78 (s, 3 H) 3.22 - 3.71 (m, 2 H) 3.82 (6 H) 3.92 (d, J=14.33 Hz, 1 H) 4.14 (d, J=14.13 Hz, 1 H) 4.24 - 4.29 (d, 1 H) 4.39 - 4.44 (d, 1 H) 5.81 (s, 1 H) 6.51 (m, 2 H) 6.45 - 6.51 (m, 2 H) 7.15 - 7.23 (m, 1 H) 7.30 - 7.44 (m, 1 H) 7.38 (d, 1 H).

[0276] e) (2R)-2-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴-2-피리딜)-1-[S-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)설폰이미도일]프로판-2-아민

키랄

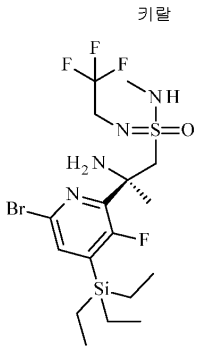


[0277]

[0278] THF(20 mL) 중의 실시예 1d(2.1 g, 2.71 mmol, 당량: 1.00)의 교반된 용액에 HCl 용액(물 중 37%)(1.33 g, 1.11 ml, 13.5 mmol, 당량: 5)을 25℃에서 가하고, 2시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 증발시키고, 잔사를 AcOEt(250mL)/포화된 수성 $NaHCO_3$-용액(100mL)으로 추출하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 100 mL)로 역추출하였다. 유기 층들을 합치고, 포화된 수성 NaCl 용액(1 x 100 mL)으로 세척하고, 마그네슘 설페이트($MgSO_4$) 상에서 건조하고, 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 무색 점성 오일로서 수득하였다(1.75 g; 96%). MS (ESI): m/z = 673.2 $[M+H]^+$.

[0279] f) (2R)-2-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴-2-피리딜)-1-[S-(메틸아미노)-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)설폰이미도일]프로판-2-아민

키랄

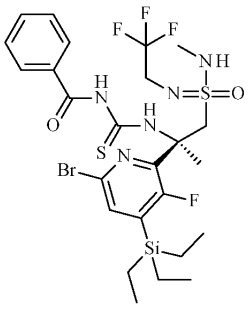


[0280]

[0281] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 실시예 1e(1.75 g, 2.61 mmol, 당량: 1.00)의 교반된 용액에 25℃에서 TFA(14.9 g, 10.0 ml, 130 mmol, 당량: 50)를 가했다. 이 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여기에 트라이플루오로 아세트산(TFA)을 가하고, 약 15분 동안 교반한 후, 연분홍색 용액이 형성되었다. 이 반응 혼합물을 빙냉 수성 10% Na_2CO_3-용액(80 mL)을 사용하여 pH 8 내지 9로 조절하고, 다이클로로메탄(250mL)으로 추출하고, 수성 층을 다이클로로메탄(3 x 100 mL)으로 역추출하였다. 유기 층들을 합치고, 염수(1 x 100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 진공 중에서 농축하여, 연황색 왁스형 고체를 수득하였다(1.4 g; 100%). MS (ESI): m/z = 523.1 $[M+H]^+$.

[0282] g) N-[[(1R)-1-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴-2-피리딜)-1-메틸-2-[S-(메틸아미노)-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)설폰이미도일]에틸]카바모티오일]벤즈아마이드

키랄

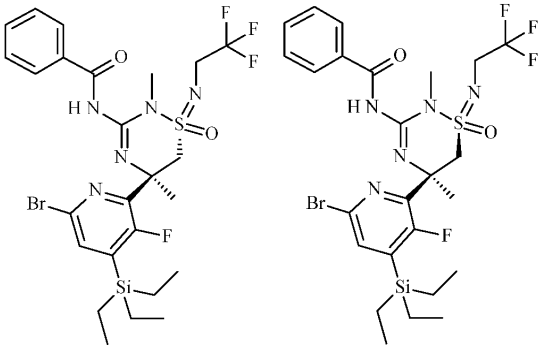


[0283]

[0284] 10 mL 환저 플라스크 내에서, (2R)-2-아미노-2-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-N-메틸-N'-(2,2,2-트라이플루오로에틸)프로판-1-설폰이미드아마이드(실시예 1f), 0.205 g, 393 μmol, 당량: 1.00)를 THF(2.4 mL)와 합쳐, 연황색의 희석 현탁액을 수득하였다. 여기에 벤조일 이소티오시아네이트(70.6 mg, 58.1 μL, 432 μmol, 당량: 1.1)를 가하고, 이 진황색 현탁액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 메틴올(MeOH)(1 mL)로 희석하고, 형성된 침전물을 여과 제거하고, 생성 여액을 증발시켰다. 조 물질을 후속적으로 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, n-헵탄 중 0% 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 무색 비결정질 고체로서 수득하였다(214 mg; 79%). MS (ESI): m/z = 682.3 $[M+H]^+$.

[0285] h) N-[(1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]벤즈아마이드 및 N-[(1S,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]벤즈아마이드

키랄 키랄

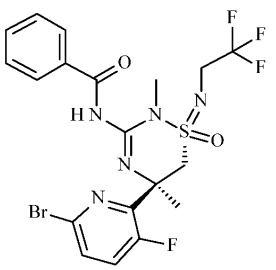


[0286]

[0287] 아세토나이트릴(2.9 mL) 중의 N-((2R)-2-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-1-(N-메틸-N'-(2,2,2-트라이플루오로에틸)sulfam이미도일)프로판-2-일카바모티오일)벤즈아마이드(실시예 1g), 0.210 g, 307 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 실온에서 N-1-((에틸이미노)메틸렌)-N,N-다이메틸프로판-1,3-다이아민(EDC)(71.4 mg, 81.4 μL, 460 μmol, 당량: 1.5)을 가하고, 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 연황색 용액을 증발시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, n-헵탄 중 0% 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 부분입체 이성질체들의 혼합물로서의 표제 화합물을 무색 결정질 고체로서 수득하였다(80 mg; 40%; N-[(1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]벤즈아마이드 및 102 mg; 51% N-[(1S,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]벤즈아마이드). MS (ESI): m/z = 652.2 $[M+H]^+$.

[0288] i) N-[(1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]벤즈아마이드

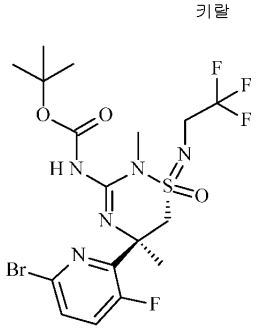
[0289] 키랄



[0290] 건조 THF(0.8 mL) 및 DMF(0.8 mL) 중의 N-[(1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]벤즈아마이드(실시예 1h), 0.08 g, 123 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 실온에서 아세트산(14.8 mg, 14.1 μL, 246 μmol, 당량: 2) 및 칼륨 플루오라이드(14.3 mg, 246 μmol, 당량: 2)를 가하고, 형성된 백색 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 AcOEt(20 mL)/수성 포화된 $NaHCO_3$-용액(5 mL)로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc(3 x 15 mL)로 역추출하였다. 유기 층들을 합치고, 포화된 NaCl(1 x 5mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.06 g; 91 %). MS (ESI): m/z = 538.1 $[M+H]^+$.

[0291] j) 3급-부틸 N-[(1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]카바메이트

[0292] 키랄



[0293] l) THF(800 μL) 중의 N-[(1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]벤즈아마이드(실시예 1i), 0.060 g, 112 μmol, 당량: 1.00)의 교반된 용액에 실온에서 트라이에틸아민(24.9 mg, 34.3 μL, 246 μmol, 당량: 2.2) 및 4-(다이메틸아미노)-피리딘일(DMAP)(2.73 mg, 22.4 μmol, 당량: 0.2)을 가하고, 이어서 Boc_2O(53.7 mg, 246 μmol, 당량: 2.2)를 가했다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 이 진황색 조질 반응 혼합물을 증발 건조시켰다.

[0294] 잔사를 메탄올(500 μL)에 용해시키고, 암모니아(MeOH 중 7 N)(799 μL, 5.59 mmol, 당량: 50)를 실온에서 가했다. 형성된 연갈색 용액을 15분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, 후속적으로 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4 g, n-헵탄 중 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 무색 비결정질 고체로서 수득하였다(0.043 g; 72%). MS (ESI): m/z = 534.1 $[M+H]^+$.

[0295] k) (1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민 2,2,2-트라이플루오로아세트산 염

[0296] 다이클로로메탄(60 μL) 중의 3급-부틸 N-[(1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]카바메이트(실시예 1j); 0.002 g, 3.76 μmol, 당량: 1.00)의 교반된 용액에 실온에서 TFA(85.7 mg, 57.9 μL, 751 μmol, 당량: 200)를 가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 비결정질 무색 고체로서 수득하였다(2.18 mg; 106%). MS (ESI): m/z = 434.1 $[M+H]^+$.

[0297] **실시예 2:**

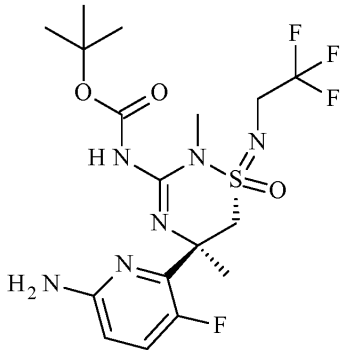
(1S,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민 2,2,2-트라이플루오로아세트산 염

[0298] 실시예 2를, 실시예 1i 내지 1k에 기술된 방법과 유사하게, N-[(1S,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]벤즈아마이드(실시예 1h)로부터 수행하여, 표제 화합물을 무색 비결정질 고체로서 수득하였다(3.32 mg; 100%). MS (ESI): m/z = 434.1 $[M+H]^+$.

[0299] **실시예 3: N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로-2-피리딜]-5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카복스아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세트산 염**

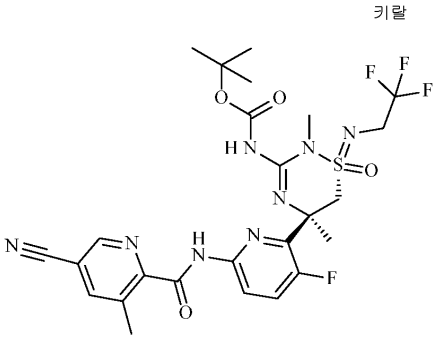
[0300] *3급-부틸 N-[(1R,5R)-5-(6-아미노-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]카바메이트*

[0301] 10 mL 환저 플라스크 내에서, 실시예 1k(0.075 g, 141 μmol, 당량: 1.00)를 다이옥산(350 μL) 및 물(100 μL)과 합쳐, 무색 용액을 수득하였다. 이 용액에, 25℃에서 나트륨 아자이드(73.3 mg, 1.13 mmol, 당량: 8), 구리(I) 요오다이드(10.7 mg, 56.4 μmol, 당량: 0.4), 나트륨 아스코르베이트(11.2 mg, 56.4 μmol, 당량: 0.4) 및 이어서 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(12.0 mg, 13.3 μL, 84.5 μmol, 당량: 0.6)을 가했다. 이 진녹색 반응 혼합물을 70℃로 가열하고, 45분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 포화된 $NaHCO_3$-용액으로 켄칭하고, AcOEt(2 mL)로 3회 추출하였다. 유기 층들을 합치고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 중에서 농축하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4 g, n-헵탄 중 5% 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 무색 비결정질 고체로서 수득하였다(51 mg; 77%). MS (ESI): m/z = 469.2 $[M+H]^+$.



[0302]

[0303] a) 3급-부틸 N-[(1R,5R)-5-[6-[(5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카보닐)아미노]-3-플루오로-2-피리딜]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]카바메이트



[0304]

[0305] 다이클로로메탄(100 μL) 중의 5-시아노-3-메틸피콜린산(1.33 mg, 8.2 μmol, 당량: 1.2)의 현탁액에 0℃에서 1-클로로-N,N-2-트라이메틸프로프-1-엔-1-아민(1.14 mg, 1.13 μL, 8.54 μmol, 당량: 1.25)을 가하고, 형성된 무색 현탁액을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에, 0℃에서 다이클로로메탄(146 μL) 중의 3급-부틸 N-[(1R,5R)-5-(6-아미노-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]카바메이트(3.2 mg, 6.83 μmol, 당량: 1.00)의 용액을 가하고, 생성된 황색 용액

을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(4 g 실리카-겔, 등용매적으로 n-헵탄 중 40% AcOEt)로 정제하여, 표제 화합물을 무색 비결정질 고체로서 수득하였다(3.8 mg; 91%). MS (ESI): m/z = 613.2 $[M+H]^+$.

[0306] b) N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로-2-피리딜]-5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카복스아마이드 2,2,2-트라이플루오로-아세트산 염

[0307] 다이클로로메탄(70 μL) 중의 3급-부틸 N-[(1R,5R)-5-(6-아미노-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]카바메이트(3.8 mg, 6.2 μmol, 당량: 1.00)의 교반된 용액에 실온에서 TFA(106 mg, 71.7 μL, 930 μmol, 당량: 150)를 가하고, 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 무색 비결정질 고체로서 수득하였다(4.05 mg; 100%). MS (ESI): m/z = 513.2 $[M+H]^+$.

[0308] **실시예 4: N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로-2-피리딜]-5-시아노-피리딘-2-카복스아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세트산 염**

[0309] 실시예 4를, 실시예 3에 기술된 방법과 유사하게, 5-시아노피콜린산으로부터 출발하여 수행하여, 표제 화합물을 무색 비결정질 고체로서 수득하였다(11.8 mg; 100%). MS (ESI): m/z = 499.2 $[M+H]^+$.

[0310] **실시예 5: N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-플루오로-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세트산 염**

[0311] 실시예 5를, 실시예 3에 기술된 방법과 유사하게, 5-플루오로-2-메틸피콜린산으로부터 출발하여 수행하여, 표제 화합물을 무색 비결정질 고체로서 수득하였다(16.6 mg; 100%). MS (ESI): m/z = 506.3 $[M+H]^+$.

[0312] **실시예 6: N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(플루오로메톡시)피리딘-2-카복스아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세트산 염**

[0313] 실시예 6을, 실시예 3에 기술된 방법과 유사하게, 5-(플루오로메톡시)피리딘-2-카복실산으로부터 출발하여 수행하여, 표제 화합물을 연갈색 비결정질 고체로서 수득하였다(16.6 mg; 100%). MS (ESI): m/z = 522.2 $[M+H]^+$.

[0314] **실시예 7: N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-부트-2-인옥시피라진-2-카복스아마이드; 2,2,2-트라이플루오로아세트산**

[0315] 실시예 7을, 실시예 3에 기술된 방법과 유사하게, 5-부트-2-인옥시피라진-2-카복실산으로부터 출발하여 수행하여, 표제 화합물을 연갈색 비결정질 고체로서 수득하였다(11.9 mg; 100%). MS (ESI): m/z = 543.2 $[M+H]^+$.

[0316] **실시예 8: N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-메톡시피라진-2-카복스아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세트산 염**

[0317] 실시예 8을, 실시예 3에 기술된 방법과 유사하게, 5-메톡시피라진-2-카복실산으로부터 출발하여 수행하여, 표제 화합물을 연갈색 비결정질 고체로서 수득하였다(13.1 mg; 100%). MS (ESI): m/z = 505.2 $[M+H]^+$.

[0318] **실시예 9: N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-2-카복스아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세트산 염**

[0319] 실시예 9를, 실시예 3에 기술된 방법과 유사하게, 5-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-2-카복실산으로부터 출발하여 수행하여, 표제 화합물을 연갈색 비결정질 고체로서 수득하였다(3.92 mg; 95%). MS (ESI): m/z = 572.1 $[M+H]^+$.

[0320] **실시예 10: N-[6-[(1R,5R)-3-아미노-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-프로프-2-인옥시피리딘-2-카복스아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세트산 염**

[0321] 실시예 10을, 실시예 3에 기술된 방법과 유사하게, 5-프로프-2-인옥시피리딘-2-카복실산으로부터 출발하여 수행하여, 표제 화합물을 연갈색 비결정질 고체로서 수득하였다(31 mg; 100%). MS (ESI): m/z = 528.2 $[M+H]^+$.

[0322] **실시예 11: (1R,5R)-5-[3-플루오로-6-(1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민**

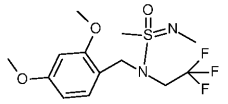
[0323] 마이크로파-튜브 내에서, 3급-부틸 N-[(1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]카바메이트(실시예 1j)(30 mg, 56.4 μmol, 당량: 1.00)를 아세토나이트릴(340 μL) 및 물(340 μL)과 합쳐, 무색 용액을 수득하였다. 여기에 칼륨 아세테이트(16.6 mg, 169 μmol, 당량: 3.00) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(13.1 mg, 67.6 μmol, 당량: 1.2)을 가하여, 현탁액을 수득하고, 이어서, 최종적으로, 질소 대기 하에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(6.51 mg, 5.64 μmol, 당량: 0.1)을 가했다. 상기 마이크로파-튜브를 닫고, 마이크로파 내에서 140℃로 20분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 무색 비결정질 고체로서 수득하였다(5.14 mg; 22%). MS (ESI): m/z = 420.2 $[M+H]^+$.

[0324] **실시예 12: (1R,5R)-5-[6-(5-클로로티오펜-2-일)-3-플루오로피리딘-2-일]-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민**

[0325] 마이크로파 튜브 내에서, 3급-부틸 N-[(1R,5R)-5-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,5-다이메틸-1-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸이미노)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]카바메이트(실시예 1j)(30 mg, 56.4 μmol, 당량: 1.00)를 다이옥산(340 μL) 및 물(340 μL)과 합쳐, 무색 용액을 수득하였다. 여기에 삼칼륨 포스페이트(35.9 mg, 169 μmol, 당량: 3) 및 5-클로로티오펜-2-일보론산(11.0 mg, 67.6 μmol, 당량: 1.2)을 가하여, 현탁액을 수득하고, 이어서, 최종적으로, 질소 대기 하에 2'-(다이메틸아미노)-2-바이페닐-팔라듐(II) 클로라이드 다이노보닐포스핀 복합체(3.16 mg, 5.64 μmol, 당량: 0.1)를 가했다. 상기 마이크로파-튜브를 닫고, 마이크로파 내에서 120℃로 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(8.39 mg; 32%). MS (ESI): m/z = 570.1 $[M+H]^+$.

[0326] **실시예 13: N-[6-[3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드; 2,2,2-트라이플루오로아세트산**

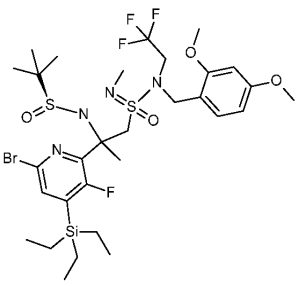
[0327] a) N-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]-N-(N,S-다이메틸설폰이미도일)-2,2,2-트라이플루오로-에탄아민

[0328] 

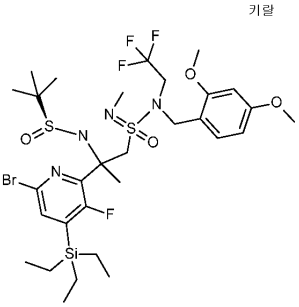
[0329] THF(30 mL) 중의 메탄설핀산 메틸아마이드(CAS 18649-17-7)(2.4 g, 25.806 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 tBuOCl(4.3 ml, 38.71 mmol)을 어두운 환경 하에 적가하고, 이 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에, (2,4-다이메톡시-벤질)-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-아민(CAS 1016734-11-4)(8.3 g, 33.548 mmol) 및 Cs_2CO_3(18.2 g, 51.613 mmol)를 각각 가하고, 이 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 켄칭하고, 다이클로로메탄(3회)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켜, 조 생성물을 수득하고, 이를, 용리 용매로서 0-25% EtOAc-헥산을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, N-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]-N-(N,S-다이메틸설폰이미도일)-2,2,2-트라이플루오로-에탄아민을 무색 액체로서 수득하였다(2 g, 22.8 %). m/z = 341.2 $[M+H]^+$.

[0330] b) N-[2-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴피리딘-2-일)-1-[S-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노]-N-메틸설폰이미도일]프로판-2-일]-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(부분입체 이성질체들의 혼합물)

키랄



키랄



하나의 부분입체 이성질체(개체 A)

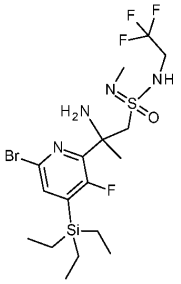
하나의 부분입체 이성질체(개체 B)

[0331]

[0332] THF(24 mL) 중의 N-(2,4-다이메톡시벤질)-N'-메틸-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)메탄설폰이미드아마이드(2.08 g, 6.11 mmol, 당량: 1.4)의 용액에 -78℃에서 n-부틸리튬(헥산 중 1.6 N)(5.4 ml, 8.64 mmol, 당량: 1.98)을 적가하였다. 이 투명한 용액을 -78℃/-40℃에서 2.5시간 동안 교반하였다(1시간 후, 이 반응 혼합물을 -40℃가 되게 하고, 이 온도에서 0.5시간 동안 및 이어서 -78℃에서 나머지 시간 동안 교반함). 여기에 THF(10 mL) 중의 (S,Z)-N-(1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(1.9 g, 4.36 mmol, 당량: 1)의 용액을 적가하였다(온도가 -78℃ 내지 -73℃에서 유지되도록). 이 반응 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 -78℃에서 20 ml의 포화된 수성 NH_4Cl-용액 및 30 ml의 물로 켄칭하고, 이어서 AcOEt(3x150 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜, 갈색을 띤 오일을 수득하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 80 g, 헵탄 중 10% 내지 50% EtOAc)로 2회 정제하여, 표제 화합물인 개체 A(68 mg; 2 %) 및 표제 화합물인 개체 B(236 mg; 7%)를 수득하였다. m/z = 777.199 $[M+H]^+$. 개체 A: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 0.82 - 1.01 (m, 17 H) 0.83 - 0.84 (m, 1 H) 1.31 - 1.33 (m, 1 H) 1.35 (s, 9 H) 1.85 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 3.80 (s, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 6.45 - 6.48 (m, 2 H) 6.45 - 6.48 (m, 1 H) 6.46 - 6.51 (m, 2 H) 7.22 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.62 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H).

[0333] 개체 B: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 0.83 - 0.97 (m, 15 H) 0.84 - 0.98 (m, 15 H) 1.18 - 1.30 (m, 11 H) 1.23 - 1.23 (m, 1 H) 1.23 - 1.23 (m, 1 H) 1.23 - 1.24 (m, 2 H) 2.52 - 2.58 (m, 3 H) 3.11 (d, J=13.72 Hz, 1 H) 3.65 - 3.76 (m, 1 H) 3.78 - 3.83 (m, 6 H) 3.86 - 3.98 (m, 1 H) 4.35 - 4.43 (m, 1 H) 4.45 - 4.57 (m, 1 H) 6.44 - 6.49 (m, 2 H) 6.56 - 6.57 (m, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 7.22 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.62 Hz, 1 H).

[0334] c) 2-아미노-2-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-N'-메틸-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)프로판-1-설폰이미드아마이드

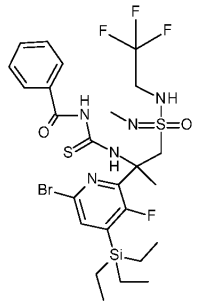


[0335]

[0336] THF(0.5 mL) 중의 2-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-N-(2,4-다이메톡시벤질)-2-((S)-1,1-다이메틸에틸설핀아마이도)-N'-메틸-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)프로판-1-설폰이미드아마이드(0.1 g, 129 μmol, 당량: 1)의 교반된 용액에 HCl(물 중 37%)(63.5 mg, 52.9 μL, 644 μmol, 당량: 5)을 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 증발시키고, 잔사를 10 ml의 AcOEt/3 ml의 포화된 수성 $NaHCO_3$-용액으로 추출하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 10 mL)로 역추출하였다. 유기 층들을 합치고, 포화된 수성 NaCl 용액(1 x 3 mL)으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 연황색 검으로서 수득하였다

(88 mg, 조질). m/z = 523.2 $[M+H]^+$.

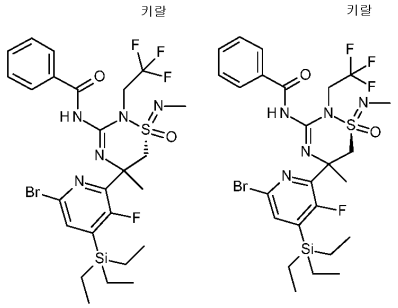
[0337] d) N-[[2-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴피리딘-2-일)-1-[N-메틸-S-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)설폰이미도일]프로판-2-일]카바모티오일]벤즈아마이드



[0338]

[0339] 10 mL 플라스크 내에서, 2-아미노-2-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-N'-메틸-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)프로판-1-설폰이미드아마이드(0.067 g, 128 μmol, 당량: 1)를 THF(800 μL)와 합쳐, 연황색 용액을 수득하였다. 여기에 벤조일 이소티오시아네이트(23.1 mg, 19 μL, 141 μmol, 당량: 1.1)를 가하고, 이 황색 용액을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시켰다. 후속적으로, 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4 g, 헵탄 중 10% 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 연황색 비결정질 고체로서 수득하였다(44 mg; 50%). m/z = 684.3 $[M+H]^+$.

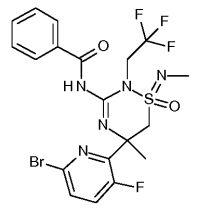
[0340] e) N-[(1R)-5-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴피리딘-2-일)-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]벤즈아마이드 및 N-[(1S)-5-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴피리딘-2-일)-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]벤즈아마이드(부분입체 이성질체들의 혼합물)



[0341]

[0342] 아세토나이트릴(0.7 mL) 중의 N-[[2-(6-브로모-3-플루오로-4-트라이에틸실릴피리딘-2-일)-1-[N-메틸-S-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)설폰이미도일]프로판-2-일]카바모티오일]벤즈아마이드의 용액에 실온에서 N-1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-다이메틸프로판-1,3-다이아민(14.3 mg, 16.3 μL, 92 μmol, 당량: 1.5)을 가하고, 이 혼합물을 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 연황색 용액을 증발시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4g, 헵탄 중 0% 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 무색 비결정질 고체로서 수득하였다(22 mg; 55% and 10 mg; 25%). m/z = 653.4 $[M+H]^+$.

[0343] f) N-[5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]벤즈아마이드

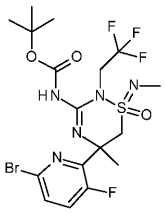


[0344]

[0345] 건조 THF(1.8 mL) 및 DMF(1.8 mL) 중의 N-(5-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-5-메틸-1-

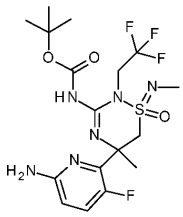
(메틸이미노)-1-옥사이도-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-5,6-다이하이드로-2H-1,2,4-티아다이아진-3-일)벤즈아마이드(0.180 g, 277 μmol, 당량: 1)의 용액에 25℃에서 아세트산(33.2 mg, 31.6 μL, 553 μmol, 당량: 2) 및 칼륨 플루오라이드(32.1 mg, 553 μmol, 당량: 2)를 가하고, 형성된 백색 현탁액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 7 mL의 AcOEt/3 mL의 수성 포화된 $NaHCO_3$-용액으로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc(3 x 5 mL)로 역추출하였다. 유기 층들을 합치고, 포화된 NaCl(1 x 5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(72 mg; 49%). m/z = 538.2 $[M+H]^+$.

[0346] g) 3급-부틸 N-[5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]카바메이트

[0347] 

[0348] THF(1.0 mL) 중의 N-(5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-메틸-1-(메틸이미노)-1-옥사이도-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-5,6-다이하이드로-2H-1,2,4-티아다이아진-3-일)벤즈아마이드(0.085 g, 158 μmol, 당량: 1)의 교반된 용액에 25℃에서 트라이에틸아민(35.3 mg, 48.6 μL, 349 μmol, 당량: 2.2) 및 DMAP(19.4 mg, 158 μmol, 당량: 1)를 가하고, 이어서 다이-3급-부틸 다이카보네이트(76.1 mg, 349 μmol, 당량: 2.2)를 가했다. 이 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 추가의 다이-3급-부틸 다이카보네이트(34.6 mg, 158 μmol, 당량: 1), DMAP(3.87 mg, 31.7 μmol, 당량: 0.2), 및 트라이에틸아민(16 mg, 22.1 μL, 158 μmol, 당량: 1)을 가하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이 진황색 조질 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔사를 MeOH(1.0 mL)에 용해시키고, 암모니아(MeOH 중 7 N)(1.13 ml, 7.92 mmol, 당량: 50)를 25℃에서 가했다. 형성된 갈색을 띤 용액을 25분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, 후속적으로 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4 g, 헵탄 중 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 무색 거품으로서 수득하였다(42 mg; 50%). m/z = 534.2 $[M+H]^+$.

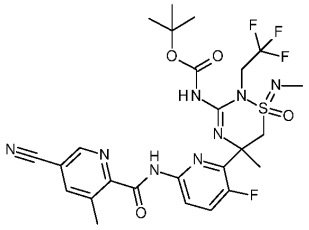
[0349] h) 3급-부틸 N-[5-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]카바메이트

[0350] 

[0351] 10 mL 환저 플라스크 내에서, 3급-부틸 (5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-메틸-1-(메틸이미노)-1-옥사이도-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-5,6-다이하이드로-2H-1,2,4-티아다이아진-3-일)카바메이트(0.045 g, 84.5 μmol, 당량: 1)를 다이옥산(225 μL) 및 물(90 μL)과 합쳐, 무색 용액을 수득하였다. 이 용액에, 25℃에서 나트륨 아자이드(44 mg, 676 μmol, 당량: 8), 구리(I) 요오다이드(6.44 mg, 33.8 μmol, 당량: 0.4), 나트륨 아스코르베이트(6.7 mg, 33.8 μmol, 당량: 0.4) 및 이어서 트랜스-N,N-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(12 mg, 13.3 μL, 84.5 μmol, 당량: 1)을 가했다. 이 진녹색 반응 혼합물을 70℃로 가열하고, 70분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 포화된 $NaHCO_3$-용액으로 켄칭하고, AcOEt로 3회 추출하였다. 유기 층들을 합치고, 포화된 수성 NaCl-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 중에서 농축하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4 g, 헵탄 중 5% 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 비결정질 고체로서 수

득하였다(15 mg; 38 %). m/z = 469.3 $[M+H]^+$.

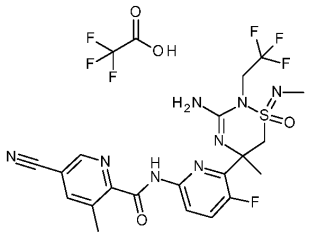
[0352] i) 3급-부틸 N-[5-[6-[(5-시아노-3-메틸피리딘-2-카보닐)아미노]-3-플루오로피리딘-2-일]-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-일]카바메이트



[0353]

[0354] 다이클로로메탄(0.6 mL) 중의 5-시아노-3-메틸피콜린산(7.89 mg, 48.7 μmol, 당량: 1.2)의 현탁액에 0℃에서 1-클로로-N,N,2-트라이메틸프로프-1-엔-1-아민(고세즈 시약)(6.77 mg, 6.71 μL, 50.7 μmol, 당량: 1.25)을 가하고, 형성된 무색 용액을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 0℃에서 다이클로로메탄(800 μL) 중의 3급-부틸 (5-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-5-메틸-1-(메틸이미노)-1-옥사이도-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-5,6-다이하이드로-2H-1,2,4-티아다이아진-3-일)카바메이트(0.019 g, 40.6 μmol, 당량: 1)의 용액을 가하고, 생성된 황색 용액을 실온이 되게 하고, 60분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4 g, 등용매적으로 n-헵탄 중 40% AcOEt)로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(8.8 mg; 35%). m/z = 513.3 $[M+H-Boc]^+$.

[0355] j) N-[6-[3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드; 2,2,2-트라이플루오로아세트산



[0356]

[0357] 다이클로로메탄(110 μL) 중의 3급-부틸 (5-(6-(5-시아노-3-메틸피콜린아마이도)-3-플루오로피리딘-2-일)-5-메틸-1-(메틸이미노)-1-옥사이도-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-5,6-다이하이드로-2H-1,2,4-티아다이아진-3-일)카바메이트(8.8 mg, 14.4 μmol, 당량: 1)의 교반된 용액에 25℃에서 TFA(164 mg, 111 μL, 1.44 mmol, 당량: 100)를 가하고, 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 무색 비결정질 고체로서 수득하였다(8.43 mg; 94%). m/z = 513.3 $[M+H-TFA]^+$.

[0358] **실시예 14: (5R)-5-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-3-아민; 2,2,2-트라이플루오로아세트산**

[0359] 실시예 14를, 실시예 13a 내지 13g 및 13j에 기술된 방법과 유사하게, R,Z)-N-(1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드로부터 출발하여 수행하여, 표제 화합물을 연황색 비결정질 고체로서 수득하였다(m/z = 434.1 $[M+H-TFA]^+$.

[0360] **실시예 15: N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드; 2,2,2-트라이플루오로아세트산 ([1 에피머][개체 B])**

[0361] 표제 화합물을, 실시예 13a 내지 13j에 기술된 방법과 유사하게, (R,Z)-N-(1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드로부터 출발하여 제조하였다. m/z = 434.1 $[M+H-TFA]^+$.

[0362] **실시예 16: N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다**

이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-시아노-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드; 2,2,2-트라이플루오로아세트산([1 에피머][개체 C])

[0363] 표제 화합물을, 실시예 13a 내지 13j에 기술된 방법과 유사하게, (R,Z)-N-(1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드로부터 출발하여 제조하였다. m/z = 434.1 $[M+H-TFA]^+$.

[0364] **실시예 17: N-(6-((5R)-3-아미노-5-메틸-1-(메틸이미노)-1-옥사이도-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-5,6-다이하이드로-2H-1,2,4-티아다이아진-5-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-3-클로로-5-시아노피콜린아마이드([1 에피머][개체 C])**

[0365] 표제 화합물을, 실시예 13a 내지 13j에 기술된 방법과 유사하게, (R,Z)-N-(1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드로부터 출발하여 제조하였다. m/z = 533.1/531.2 $[M+H]^+$. Cl-동위원소.

[0366] **실시예 18: N-[6-[(5R)-3-아미노-5-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-6H-1,2,4-티아다이아진-5-일]-5-플루오로피리딘-2-일]-5-플루오로-3-메틸피리딘-2-카복스아마이드; 2,2,2-트라이플루오로아세트산([1 에피머][개체 C])**

[0367] 표제 화합물을, 실시예 13a 내지 13j에 기술된 방법과 유사하게, (R,Z)-N-(1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드로부터 출발하여 제조하였다. m/z = 506.2 $[M+H-TFA]^+$.