



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월06일
(11) 등록번호 10-2247765
(24) 등록일자 2021년04월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 31/535 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7031878
- (22) 출원일자(국제) 2014년04월08일
심사청구일자 2019년04월04일
- (85) 번역문제출일자 2015년11월06일
- (65) 공개번호 10-2015-0142001
- (43) 공개일자 2015년12월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/056985
- (87) 국제공개번호 WO 2014/166906
국제공개일자 2014년10월16일
- (30) 우선권주장
13163430.5 2013년04월11일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
W02013027188 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌차체스트라쎄 124
시에나 바이오테크 에스.피.에이.
이탈리아 아이-53100 시에나 스트라다 델 페트리
치오 에 벨리파르도 35
- (72) 발명자
힐퍼트 한스
스위스 체하-4142 뮌헨슈타인 구스타브 베이-스트
라쎄 34
홈 롤랜드
독일 79424 아우겐 줄리우스-키비게르-스트라쎄
12
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 2 항

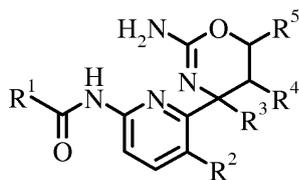
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 BACE1 억제제

(57) 요약

본 발명은 BACE1 억제 활성을 갖는 하기 화학식 I의 화합물, 이의 제조, 이를 함유하는 약학 조성물 및 치료 활성 물질로서 이의 용도를 제공한다. 본 발명의 활성 화합물은 예를 들면, 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치에 유용하다:

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 31/5355 (2013.01)

C07D 413/04 (2013.01)

(72) 발명자

무서 토르스텐

독일 79541 뢰라흐 누진거스트라쎄 4

슈나이더 크리스티안

스위스 체하-4055 바젤 벨포터스트라쎄 125

베르무트 로거

스위스 체하-4450 시싸흐 아우베크 53

볼터링 토마스

독일 79104 프라이부르크 얘거해우슬레베크 57

명세서

청구범위

청구항 1

N-(6-((4R,5R,6R)-2-아미노-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-시아노피콜린아미드; 및

N-(6-((4R,5R,6S)-2-아미노-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-시아노피콜린아미드

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 2

제 1 항에 따른 화합물, 및 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 약학적으로 허용되는 보조 물질을 포함하는, 알츠하이머병의 치료적 또는 예방적 처치를 위한 약학 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 BACE1 억제 특성을 갖는 플루오로메틸-5,6-다이하이드로-4H-[1,3]옥사진-2-일아민, 이의 제조, 이를 함유하는 약학 조성물 및 치료 활성 물질로서 이의 용도를 제공한다.

배경 기술

[0002] 알츠하이머병(AD)은 중추 신경계(CNS)의 신경퇴행성 질환이고, 노인에서 진행성 치매의 주요 원인이다. 이의 임상 증상은 기억, 인지, 시간 및 공간 방향, 판단 및 추론의 장애뿐만 아니라, 심각한 정서 장애이다. 현재, 상기 질병 또는 이의 진행을 예방하거나 이의 임상 증상을 안정하게 바꿀 수 있는 가능한 치료법은 없다. AD는 높은 기대 수명을 가진 모든 사회에서의 주요 건강 문제가 되었고, 또한 이러한 사회의 보건 제도에 있어서 중요한 경제적 과제가 되었다.

[0003] AD는 CNS의 2가지 주요 병리 상태, 즉, 아밀로이드 플라크(amyloid plaque) 및 신경섬유 매듭(neurofibrillar tangle)의 발생을 특징으로 한다(문헌[Hardy et al., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, *Science*. 2002 Jul 19;297 (5580):353-6], 문헌 [Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, *Annu Rev Cell Biol*. 1994;10:373-403]). 상기 병리 상태는 모두 통상적으로 다운 증후군(21번 삼염색체성) 환자에서 관찰되고, 이는 또한 어린 시절에 AD-유사 증상을 발달시킨다. 신경섬유매듭은 미세소관-결합 단백질 타우(microtubule-associated protein tau: MAPT)의 세포내 응집체이다. 아밀로이드 플라크는 세포의 공간에서 발생하고, 이의 주성분은 A β -펩티드이다. 후자는 일련의 단백질분해 절단 단계에 의해 β -아밀로이드 전구체 단백질(APP)로부터 유래된 단백질분해 단편의 군이다. 여러 형태의 APP가 확인되었고, 그 중 가장 많은 것은 695, 751 및 770 아미노산 길이의 단백질이다. 이들은 모두 하나의 유전자로부터 차등적인 스플라이싱을 통해 발생한다. A β -펩티드는 APP의 동일한 도메인에서 유래되지만, 이들의 N- 및 C-말단은 상이하고, 주요 종은 40 및 42 아미노산 길이로 존재한다. 응집된 A β -펩티드가 AD의 병리 상태에서 필수적인 분자임을 강력하게 시사하는 여러 증거가 있다: 1) A β -펩티드로 형성된 아밀로이드 플라크는 AD 병리 상태의 불변 부분이다; 2) A β -펩티드는 뉴런에 대하여 독성이다; 3) 가족성 알츠하이머병(FAD)에서, 질병 유전자 APP, PSN1, PSN2의 돌연변이는 A β -펩티드의 증가된 수준 및 조기 뇌 아밀로이드증(early brain amyloidosis)을 유발한다; 4) 상기 FAD 유전자를 발현하는 유전자이식 마우스에서는 인간 질병에 대하여 많은 유사성을 갖는 병리 상태가 발달한다. A β -펩티드는 β - 및 γ -세크레타아제라 칭하는 2개의 단백질분해 효소의 연속 작용을 통해 APP로부터 생성된다. β -세크레타아제는 막투과 도메인(TM)의 바깥쪽의 약 28 아미노산인 APP의 세포외 도메인에서 처음 절단하여, TM- 및 세포질 도메인(CTF β)을 함유하는 APP의 C-말단 단편을 생성한다. CTF β 는 TM 내의 몇몇 인접한 위치에서 절단하여 A β -펩티드 및 세포질 단편을 생성하는 γ -세크레타아제에 대한 기질이다. γ -세크레타아제는 4개 이상의 상이한 단백질의 복합체이고, 이의 촉매적 하위단위는 프리세닐린(presenilin) 단백질(PSEN1, PSEN2)과 매우 유사하다. β -세크레타아제(BACE1, Asp2; BACE는 β -부위 APP-절단 효소를 의미한다)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]). 이는 인간 유기체의 많은 조직에서 발견되지만, 이의 수준은 CNS에서 특히 높다. 마우스에서 BACE1 유전자의 유전자 제거(genetic ablation)는, 이의 활성이 A β -펩티드의 생성을 유도하는 APP의 과정에 필수적이고, BACE1이 없는 경우 A β -펩티드가 생성되지 않음을 명백히 보여준다(문헌[Luo et al., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, *Nat Neurosci*. 2001 Mar;4(3):231-2], 문헌[Roberds et al., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, *Hum Mol Genet*. 2001 Jun 1;10(12):1317-24]). 인간 APP 유전자를 발현하도록 유전자 조작되고 나이가 들에 따라 광범위한 아밀로이드 플라크 및 알츠하이머병 유사 병리 상태를 형성하는 마우스는, BACE1 대립유전자 중 하나의 유전자 제거에 의해 β -세크레타아제 활성이 저하되는 경우, 이와 같이 할 수 없다(문헌 [Conlogue et al., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic

pathology in APP transgenic Mice. *J Biol Chem.* 2007 Sep 7;282(36):26326]. 따라서, BACE1 활성의 억제제는 알츠하이머병(AD)의 치료적 개입에 유용한 제제가 될 수 있을 것으로 추정된다.

[0004] 또한, 신경 조직(예컨대, 뇌) 내에서, 상기 조직 상에서 또는 상기 조직 주위에서 β -아밀로이드 펩티드의 형성, 또는 형성 및 침적은 본 발명의 화합물에 의해 억제되는 바, APP 또는 APP 단편으로부터 $A\beta$ -생성이 억제된다.

[0005] BACE1의 억제제는 또한 하기 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다: IBM(봉입체 근염)(문헌[Vattemi G. *et al.*, *Lancet.* 2001 Dec 8;358(9297):1962-4]), 다운 증후군(문헌[Barbiero L. *et al.*, 2003 Aug; 182(2):335-45]), 윌슨병(문헌[Sugimoto I. *et al.*, 2007 Nov 30;282(48):34896-903]), 위플병(문헌[Desnues B. *et al.*, 2006 Feb;13(2):170-8]), 척수소뇌 변성증 1 및 척수소뇌 변성증 7(문헌[Gatchel J.R. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Jan 29;105(4):1291-6]), 피부근염(문헌[Greenberg S.A. *et al.*, 2005 May;57(5):664-78] 및 문헌[Greenberg S.A. *et al.*, *Neurol* 2005 May;57(5):664-78]), 카포시 육종(문헌[Lagos D. *et al.*, *Blood*, 2007 Feb 15;109(4):1550-8]), 다형성 교아종(E-MEXP-2576, <http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258>), 류마티스 관절염(문헌[Ungethuen U. *et al.*, GSE2053]), 근위축성 측삭 경화증(문헌[Koistinen H. *et al.*, *Muscle Nerve.* 2006 Oct;34(4):444-50] 및 문헌[Li Q.X. *et al.*, *Aging Cell.* 2006 Apr;5(2):153-65]), 헌팅톤병(문헌[Kim Y.J. *et al.*, *Neurobiol Dis.* 2006 May;22(2):346-56, Epub 2006 Jan 19] 및 문헌[Hodges A. *et al.*, *Hum Mol Genet.* 2006 Mar 15;15(6):965-77, Epub 2006 Feb 8]), 다발성 골수종(문헌[Kihara Y. *et al.*, 2009 Dec 22;106(51):21807-12]), 악성 흑색종(문헌[Talantov D. *et al.*, 2005 Oct 15;11(20):7234-42]), 쇼그렌 증후군(문헌[Basset C. *et al.*, 2000 Mar;51(3):307-11]), 홍반성 낭창(문헌[Grewal P.K. *et al.*, 2006, Jul;26(13):4970-81]), 대식세포 근막염, 소아 특발성 관절염, 육아종성 관절염, 유방암(문헌[Hedlund M. *et al.*, *Cancer Res.* 2008 Jan 15;68(2):388-94] 및 문헌[Kondoh K. *et al.*, *Breast Cancer Res Treat.* 2003 Mar;78(1):37-44]), 위장관 질환(문헌[Hoffmeister A. *et al.*, *JOP.* 2009 Sep 4;10(5):501-6]), 자가면역/염증성 질환(문헌[Woodard-Grice A.V. *et al.*, *J Biol Chem.* 2008 Sep 26;283(39):26364-73, Epub 2008 Jul 23]), 류마티스 관절염(문헌[Toegel S. *et al.*, *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Feb;18(2):240-8. Epub 2009 Sep 22]), 염증성 반응(문헌[Lichtenthaler S.F. *et al.*, *J Biol Chem.* 2003 Dec 5;278(49):48713-9. Epub 2003 Sep 24]), 동맥 혈전증(문헌[Merten M. *et al.*, *Z Kardiol.* 2004 Nov;93(11):855-63]), 심장혈관계 질환, 예컨대 심근 경색 및 뇌졸중(문헌[Maugeri N. *et al.*, *Srp Arh Celok Lek.* 2010 Jan;138 Suppl 1:50-2]) 및 그레이브스병(문헌[Kiljanski J. *et al.*, *Thyroid.* 2005 Jul;15(7):645-52]).

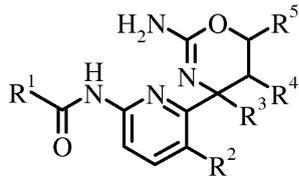
[0006] WO 2013/027188은 2-아미노-4-(피리딘-2-일)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진 유도체 및 BACE-1 및/또는 BACE-2 억제제로서 이의 용도를 기재하고 있고, EP 2511268 및 WO 012147763은 BACE1 억제제로서 옥사진 유도체를 기재하고 있다.

[0007] 본 발명은 화학식 I의 신규한 화합물, 이의 제조방법, 본 발명에 따른 화합물에 기초한 약제 및 이의 생성뿐만 아니라, 알츠하이머병과 같은 질병의 제어 또는 예방에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 또한, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 동맥 혈전증, 자가면역/염증성 질환, 암, 예컨대 유방암, 심장혈관계 질환, 예컨대 심근 경색 및 뇌졸중, 피부근염, 다운 증후군, 위장관 질환, 다형성 교아종, 그레이브스병, 헌팅톤병, 봉입체 근염(IBM), 염증성 반응, 카포시 육종, 코스트만병, 홍반성 낭창, 대식세포 근막염, 소아 특발성 관절염, 육아종성 관절염, 악성 흑색종, 다발성 골수종, 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 척수소뇌 변성증 1, 척수소뇌 변성증 7, 위플병 및 윌슨병의 치료에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 화학식 I의 신규한 화합물은 개선된 약리학적 특성을 갖는다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0009] [화학식 I]



[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] 치환기 및 변수는 하기 및 청구범위에 기재된 바와 같다.

[0013] 본 화합물은 Asp2(β -세크레타아제, BACE1 또는 메맵신-2(Memapsin-2)) 억제 활성을 갖고, 따라서, 상승된 β -아밀로이드 수준 및/또는 β -아밀로이드 올리고머 및/또는 β -아밀로이드 플라크 및 추가의 침적물을 특징으로 하는 질병 및 질환, 특히 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치에 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 상기 언급된 화합물의 제조, 이를 함유하는 약제 및 이의 제조 방법뿐만 아니라 BACE1의 억제와 관련된 질병 및 질환, 예컨대 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치에 있어서 상기 언급된 화합물의 용도를 제공한다. 또한, 신경 조직(예컨대, 뇌) 내에서, 상기 조직 상에서 또는 상기 조직 주위에서 β -아밀로이드 플라크의 형성, 또는 형성 및 침적은 APP 또는 APP 단편으로부터 A β 생성을 억제함으로써 본 화합물에 의해 억제된다.

[0015] 본원에서 사용된 일반적인 용어의 하기 정의는 당해 용어가 단독으로 또는 다른 기와 조합하여 사용되는지와 무관하게 적용된다.

[0016] 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 청구범위를 포함하여 본원에서 사용된 하기 용어는 하기 주어진 정의를 갖는다. 명세서 및 청구된 청구범위에 사용되는 바와 같이, 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 단수형은 복수형을 포함하는 것에 주목해야 한다.

[0017] 용어 "C₁₋₆-알킬"은, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 선형, 또는 1 또는 복수개의 분지를 갖는 분지형일 수 있는 탄화수소 라디칼을 나타내고, 여기서 알킬 기는 일반적으로 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들면 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. 특정한 "C₁₋₆-알킬"은 "C₁₋₃-알킬"이다. 특정한 기는 메틸 및 에틸이다. 가장 특정한 것은 메틸이다.

[0018] 용어 "할로젠-C₁₋₆-알킬"은, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 1 또는 복수개의 할로젠, 특히 1 내지 5개의 할로젠, 더욱 특히 1 내지 3개의 할로젠으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₆-알킬을 지칭한다. 특정한 할로젠은 플루오로이다. 특정한 "할로젠-C₁₋₆-알킬"은 플루오로-C₁₋₆-알킬이고, 특정한 "할로젠-C₁₋₃-알킬"은 플루오로-C₁₋₃-알킬이다. 예는 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸 등이다. 특정한 기는 다이플루오로메틸 및 트라이플루오로메틸이다.

[0019] 용어 "시아노-C₁₋₆-알킬"은, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 1 또는 복수개의 시아노, 특히 1개의 시아노로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₆-알킬을 지칭한다. 예는 시아노메틸, 시아노에틸 등이다.

[0020] 용어 "C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬"은, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 본원에 정의된 바와 같이 1 또는 복수개의 C₁₋₆-알콕시, 특히 1개 C₁₋₆-알콕시로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₆-알킬을 지칭한다. 특정한 "C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬"은 메톡시-C₁₋₆-알킬이다. 예는 메톡시메틸, 메톡시에틸 등이다.

[0021] 용어 "시아노"는, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, N \equiv C-(NC-)를 지칭한다.

[0022] 용어 "할로젠"은, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 클로로(Cl), 요오도(I), 플루오로(F) 및 브로모(Br)를 나타낸다. 특정한 "할로젠"은 Cl 및 F이다. 특정한 기는 F이다.

- [0023] 용어 "헤테로아릴"은, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 단일 4 내지 8원 고리, 특히 5 내지 8, 또는 6 내지 14개, 특히 6 내지 10개의 고리 원자를 포함하고, N, O 및 S, 특히 1N 또는 2N로부터 개별적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 다중 축합 고리를 갖는 방향족 탄소환형 기를 지칭하고, 상기 기에서 하나 이상의 헤테로환형 고리는 방향족이다. "헤테로아릴"의 예는 벤조푸릴, 벤조이미다졸릴, 1H-벤조이미다졸릴, 벤조옥사진일, 벤조옥사졸릴, 벤조티아진일, 벤조티아졸릴, 벤조티엔일, 벤조트리아졸릴, 푸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀린일, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 피라진일, 피라졸릴(피라질), 1H-피라졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리딘일, 피리다진일, 피리딘일, 피리미딘일, 피롤일, 퀴놀린일, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티엔일, 트리아아졸릴, 6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘일 등을 포함한다. 특정한 "헤테로아릴"은 피리딘일, 피라진일 및 1H-피라졸릴 뿐만 아니라 옥사졸릴 및 1H-피라졸릴이다. 특정한 "헤테로아릴"은 피리딘-2-일, 피라진-2-일 및 1H-피라졸-3-일이다.
- [0024] 용어 "C₁₋₆-알콕시"는, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 선형, 또는 1 또는 복수개의 분지를 갖는 분지형일 수 있는 -O-C₁₋₆-알킬 라디칼을 의미하고, 여기서 알킬 기는 일반적으로 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들면 메톡시(OMe, MeO), 에톡시(OEt), 프로폭시, 이소프로폭시(i-프로폭시), n-부톡시, i-부톡시(이소-부톡시), 2-부톡시(2급-부톡시), t-부톡시(3급-부톡시), 이소펜틸옥시(i-펜틸옥시) 등이다. 특정한 "C₁₋₆-알콕시"는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 기이다. 특정한 것은 메톡시이다.
- [0025] 용어 "할로겐-C₁₋₆-알콕시"는, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 1 또는 복수개의 할로겐, 특히 플루오로로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₆-알콕시를 지칭한다. 특정한 "할로겐-C₁₋₆-알콕시"는 플루오로-C₁₋₆-알콕시이다. 특정한 "할로겐-C₁₋₆-알콕시"는 트라이플루오로메톡시이다.
- [0026] 용어 "C₂₋₆-알킨일-C₁₋₆-알콕시"는, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 본원에 정의된 바와 같은 1 또는 복수개의 C₂₋₆-알킨일, 특히 1개의 C₂₋₆-알킨일로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₆-알콕시를 지칭한다.
- [0027] 용어 "C₂₋₆-알킨일"은, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 2 내지 6개의 탄소 원자, 특히 2 내지 4개의 탄소 원자의 1가 선형 또는 분지형 포화된 탄화수소 기를 나타내고, 1, 2 또는 3개의 삼중 결합을 포함한다. C₂₋₆-알킨일의 예는 에틴일, 프로핀일 및 n-부틴일을 포함한다.
- [0028] 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. 특정한 "아릴"은 페닐이다.
- [0029] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 염을 지칭한다. 무기 및 유기 산을 갖는 적합한 염의 예는 비제한적으로 아세트산, 시트르산, 포름산, 푸마르산, 염산, 락트산, 말레산, 말산, 메탄-설폰산, 질산, 인산, p-톨루엔설폰산, 석신산, 아황산(황산), 타르타르산, 트라이플루오로아세트산 등이다. 특정한 산은 포름산, 트라이플루오로아세트산 및 염산이다. 특정한 산은 염산, 트라이플루오로아세트산 및 푸마르산이다.
- [0030] 용어 "약학적으로 허용되는 담체" 및 "약학적으로 허용되는 보조 물질"은, 제형의 다른 성분과 혼화성인 담체 및 보조 물질, 예컨대 희석제 또는 부형제를 지칭한다.
- [0031] 용어 "약학 조성물"은, 소정의 양 또는 비율로 명시된 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 명시된 성분들을 명시된 양으로 배합하여 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 임의의 생성물을 포괄한다. 특히, 이는 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 생성물, 및 불활성 성분을 포함하는 임의적인 담체뿐만 아니라, 임의의 2종 이상의 성분들의 조합, 착화 또는 응집에 의해, 1종 이상의 성분들의 해리에 의해, 또는 1종 이상의 성분들의 상호작용 또는 다른 유형의 반응에 의해, 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 임의의 생성물을 포괄한다.
- [0032] 용어 "억제제"는, 특정 수용체에 특정 리간드의 결합과 경쟁하거나, 결합을 감소시키거나 방지하는 화합물, 또는 특정 단백질의 기능의 억제를 감소시키거나 방지하는 화합물을 나타낸다.
- [0033] 용어 "최대 억제 반감 농도(IC₅₀)"는, 시험관 내에서 생물학적 진행의 50%가 억제되는 데 요구되는 특정 화합물의 농도를 나타낸다. IC₅₀ 값은 pIC₅₀ 값(-log IC₅₀)으로 지수적으로 전환될 수 있고, 높은 값은 기하급수적으로 높은 효능을 나타낸다. IC₅₀ 값은 절대값이 아니고, 실험적 조건, 예컨대 사용된 농도에 따른다. IC₅₀ 값은 Cheng-Prusoff(Cheng-Prusoff) 방정식(문헌[Biochem. Pharmacol.(1973) 22:3099])을 사용하여 절대 억제 상수(K_i)로

전환될 수 있다. 용어 "억제 상수(K_i)"는, 수용체에 대한 특정 억제제의 절대 결합 친화성을 나타낸다. 이는 경쟁 결합 분석법을 사용하여 측정되고, 경쟁 리간드(예컨대, 방사성리간드)가 존재하지 않는 경우, 특정 억제제가 수용체의 50%를 차지할 수 있는 농도와 동일하다. K_i 값은 pK_i 값($-\log K_i$)으로 지수적으로 전환될 수 있고, 높은 값은 기하급수적으로 높은 효능을 나타낸다.

[0034] "치료 효과량"은 질병 상태를 치료하기 위해 대상체에게 투여할 경우, 이러한 치료가 질병 상태에 영향을 주기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료 효과량"은 화합물, 치료할 질병 상태, 중증도 또는 치료된 질병, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 투여 경로 및 형태, 참여한 의사 또는 수의사의 판단 및 다른 인자에 따라 다를 것이다.

[0035] 용어 "본원에 정의된 바와 같은" 및 "본원에 기재된 바와 같은"은, 변수를 지칭하는 경우, 그 변수의 광범위한 정의뿐만 아니라, 특히, 존재하는 경우, 더욱 특정한 및 가장 특정한 정의를 참조로서 포함한다.

[0036] 용어 "처리", "접촉" 및 "반응"은, 화학 반응을 지칭하는 경우, 적합한 조건하에 2종 이상의 시약을 첨가하거나 혼합하여 지시되고/되거나 목적인 생성물을 생성하는 것을 의미한다. 이는 지시되고/되거나 목적인 생성물을 생성하는 반응이 초기에 첨가된 2종의 시약의 조합으로부터 직접 생성될 필요는 없다는 것, 즉, 궁극적으로 지시되고/되거나 목적인 생성물의 형성을 유도하는 혼합물에서 생성된 하나 이상의 중간체가 존재할 수 있음을 인식하여야 한다.

[0037] 용어 "보호기"는, 화학 반응이 합성 화학에서 이와 통상적으로 관련된 의미로 또 다른 비보호된 반응성 부위에서 선택적으로 수행될 수 있도록 다작용성 화합물의 반응성 부위를 선택적으로 차단하는 기를 나타낸다. 보호기는 적절한 지점에서 제거될 수 있다. 보호기의 예는 아미노-보호기, 카복시-보호기 또는 하이드록시-보호기이다. 용어 "아미노 보호기"(여기서 또한 X)는 아미노 기를 보호하도록 의도된 기를 나타내고, 벤질, 벤질옥시 카본일(카보벤질옥시, CBZ), 9-플루오렌일메틸옥시카본일(FMOC), p-메톡시벤질옥시카본일, p-니트로벤질옥시카본일, 3급-부톡시카본일(BOC) 및 트라이플루오로아세틸을 포함한다. 이러한 기의 추가 예는 문헌[T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7]; 문헌[E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5] 및 문헌[T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981]에서 발견된다. 용어 "보호된 아미노 기"는 아미노-보호기에 의해 치환된 아미노 기를 지칭한다. 특정한 아미노-보호기는 3급-부톡시카본일 기 및 다이메톡시트라이틸이다.

[0038] 용어 "이탈기"는 합성 유기 화학에서 이와 통상적으로 관련된 의미를 갖는 기, 즉, 치환 반응 조건하에 대체 가능한 원자 또는 기를 나타낸다. 이탈기의 예는 할로젠, 특히 브로모, 알칸설펜일옥시 또는 아릴설펜일옥시, 예컨대 메탄설펜일옥시, 에탄설펜일옥시, 티오메틸, 벤젠설펜일옥시, 토실옥시, 다이할로포스핀오일옥시, 임의적으로 치환된 벤질옥시, 이소프로필옥시, 및 아실옥시를 포함한다.

[0039] 용어 "방향족"은, 문헌, 특히 IUPAC[Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson(Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford(1997)]에서 정의된 바와 같은 방향성의 통상적인 사상을 나타낸다.

[0040] 용어 "약학적으로 허용되는 부형제"는, 치료적 활성이 없고 무독성인 임의의 성분, 예컨대 약학적 생성물을 제형화하는데 사용되는 붕해제, 결합제, 충전제, 용매, 완충제, 등장화제, 안정화제, 산화방지제, 계면활성제 또는 윤활제를 나타낸다.

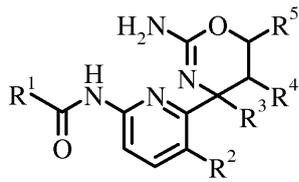
[0041] 키랄 탄소가 화학 구조 내에 존재하는 경우, 그 키랄 탄소와 연관된 모든 입체이성질체가 순수한 입체이성질체 및 이의 혼합물로서 구조에 포함되는 것이 의도된다.

[0042] 또한, 본 발명은 약학 조성물, 상기한 화합물의 사용 방법 및 제조 방법을 제공한다.

[0043] 모든 개별적인 실시양태는 조합될 수 있다.

[0044] 본 발명의 일 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0045] [화학식 I]



[0046]

[0047] 상기 식에서,

[0048] R¹은,

[0049] i) 아틸,

[0050] ii) 아미노, 시아노, 시아노-C₁₋₆-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬, C₂₋₆-알킨일-C₁₋₆-알콕시, C₂₋₆-알킨일 및 C₁₋₆-알킬로부터 개별적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환된 아틸,

[0051] iii) 헤테로아틸, 및

[0052] iv) 아미노, 시아노, 시아노-C₁₋₆-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬, C₂₋₆-알킨일-C₁₋₆-알콕시, C₂₋₆-알킨일 및 C₁₋₆-알킬로부터 개별적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환된 헤테로아틸

[0053] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0054] R²는,

[0055] i) 수소,

[0056] ii) C₁₋₆-알킬, 및

[0057] iii) 할로젠

[0058] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0059] R³은,

[0060] i) C₁₋₆-알킬, 및

[0061] ii) 할로젠-C₁₋₆-알킬

[0062] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0063] R⁴는,

[0064] i) 할로젠, 및

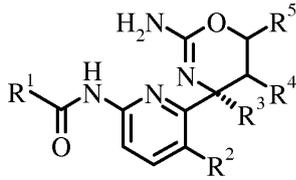
[0065] ii) 수소

[0066] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0067] R⁵는 할로젠-C₁₋₆-알킬이다.

[0068] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0069] [화학식 Ia]



[0070]

[0071]

상기 식에서,

[0072]

R¹은,

[0073]

i) 아틸,

[0074]

ii) 아미노, 시아노, 시아노-C₁₋₆-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬, C₂₋₆-알킨일-C₁₋₆-알콕시, C₂₋₆-알킨일 및 C₁₋₆-알킬로부터 개별적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 아틸,

[0075]

iii) 헤테로아틸, 및

[0076]

iv) 아미노, 시아노, 시아노-C₁₋₆-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬, C₂₋₆-알킨일-C₁₋₆-알콕시, C₂₋₆-알킨일 및 C₁₋₆-알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 헤테로아틸

[0077]

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0078]

R²는,

[0079]

i) 수소,

[0080]

ii) C₁₋₆-알킬, 및

[0081]

iii) 할로젠

[0082]

으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0083]

R³은,

[0084]

i) C₁₋₆-알킬, 및

[0085]

ii) 할로젠-C₁₋₆-알킬

[0086]

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0087]

R⁴는,

[0088]

i) 할로젠, 및

[0089]

ii) 수소

[0090]

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0091]

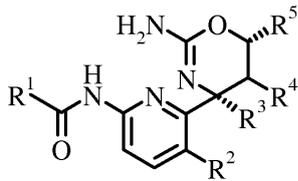
R⁵는 할로젠-C₁₋₆-알킬이다.

[0092]

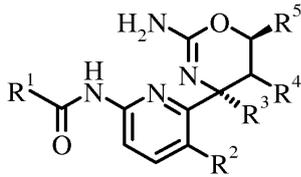
본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0093]

[화학식 Ic]

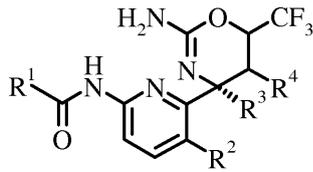


- [0094]
- [0095] 상기 식에서,
- [0096] R¹은,
- [0097] i) 아틸,
- [0098] ii) 아미노, 시아노, 시아노-C₁₋₆-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬, C₂₋₆-알킨일-C₁₋₆-알콕시, C₂₋₆-알킨일 및 C₁₋₆-알킬로부터 개별적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환된 아틸,
- [0099] iii) 헤테로아틸, 및
- [0100] iv) 아미노, 시아노, 시아노-C₁₋₆-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬, C₂₋₆-알킨일-C₁₋₆-알콕시, C₂₋₆-알킨일 및 C₁₋₆-알킬로부터 개별적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환된 헤테로아틸
- [0101] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0102] R²는,
- [0103] i) 수소,
- [0104] ii) C₁₋₆-알킬, 및
- [0105] iii) 할로젠
- [0106] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0107] R³은,
- [0108] i) C₁₋₆-알킬, 및
- [0109] ii) 할로젠-C₁₋₆-알킬
- [0110] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0111] R⁴는,
- [0112] i) 할로젠, 및
- [0113] ii) 수소
- [0114] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0115] R⁵는 할로젠-C₁₋₆-알킬이다.
- [0116] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 Id의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:
- [0117] [화학식 Id]



- [0118]
- [0119] 상기 식에서,
- [0120] R¹은,
- [0121] i) 아릴,
- [0122] ii) 아미노, 시아노, 시아노-C₁₋₆-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬, C₂₋₆-알킨일-C₁₋₆-알콕시, C₂₋₆-알킨일 및 C₁₋₆-알킬로부터 개별적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환된 아릴,
- [0123] iii) 헤테로아릴, 및
- [0124] iv) 아미노, 시아노, 시아노-C₁₋₆-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬, C₂₋₆-알킨일-C₁₋₆-알콕시, C₂₋₆-알킨일 및 C₁₋₆-알킬로부터 개별적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환된 헤테로아릴
- [0125] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0126] R²는,
- [0127] i) 수소,
- [0128] ii) C₁₋₆-알킬, 및
- [0129] iii) 할로젠
- [0130] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0131] R³은,
- [0132] i) C₁₋₆-알킬, 및
- [0133] ii) 할로젠-C₁₋₆-알킬
- [0134] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0135] R⁴는,
- [0136] i) 할로젠, 및
- [0137] ii) 수소
- [0138] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0139] R⁵는 할로젠-C₁₋₆-알킬이다.
- [0140] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 Ia-1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0141] [화학식 Ia-1]



[0142]

[0143] 상기 식에서,

[0144] R¹은,

[0145] i) 아릴,

[0146] ii) 아미노, 시아노, 시아노-C₁₋₆-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬, C₂₋₆-알킨일-C₁₋₆-알콕시, C₂₋₆-알킨일 및 C₁₋₆-알킬로 부터 개별적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 아릴,

[0147] iii) 헤테로아릴, 및

[0148] iv) 아미노, 시아노, 시아노-C₁₋₆-알킬, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시-C₁₋₆-알킬, C₂₋₆-알킨일-C₁₋₆-알콕시, C₂₋₆-알킨일 및 C₁₋₆-알킬로부터 개별적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 헤테로아릴

[0149] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0150] R³은,

[0151] i) C₁₋₆-알킬, 및

[0152] ii) 할로젠-C₁₋₆-알킬

[0153] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0154] R⁴는,

[0155] i) 할로젠, 및

[0156] ii) 수소

[0157] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0158] 본 발명의 특정 실시양태는, R¹이 시아노, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시 및 C₁₋₆-알킬로부터 개별적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 헤테로아릴이고; R²가 수소이고; R³이 C₁₋₆-알킬이고; R⁴가 i) 할로젠, 및 ii) 수소로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁵가 할로젠-C₁₋₆-알킬인, 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0159] 본 발명의 특정 실시양태는, R¹이 시아노, 할로젠, 할로젠-C₁₋₆-알콕시, 할로젠-C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시 및 C₁₋₆-알킬로부터 개별적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 헤테로아릴이고; R²가 수소이고; R³이 C₁₋₆-알킬이고; R⁴가 수소이고; R⁵가 할로젠-C₁₋₆-알킬인, 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0160] 본 발명의 특정 실시양태는, R¹이 아미노 및 시아노로부터 개별적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 헤테로아릴인, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [0161] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1 이 시아노, 할로젠, 할로젠- C_{1-6} -알콕시, 할로젠- C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시 및 C_{1-6} -알킬로부터 개별적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 헤테로아릴인, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0162] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1 이 시아노, 할로젠, 할로젠- C_{1-6} -알콕시, 할로젠- C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시 및 C_{1-6} -알킬로부터 개별적으로 선택된 1 또는 개의 치환기로 각각 치환된, 피리딘일, 1H-피라졸릴 또는 피라진일인, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0163] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1 이 3,5-다이클로로-피리딘일, 3-클로로-5-시아노-피리딘일, 3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘일, 4-클로로-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸릴, 5-(다이플루오로메틸)-피라진일, 5-(플루오로메톡시)피리딘일, 5-시아노-3-메틸-피리딘일, 5-시아노-피리딘일, 5-메톡시-피라진일 또는 5-메톡시-피리딘일인, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0164] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1 이 피리딘일, 1H-피라졸릴 또는 피라진일인 헤테로아릴인, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0165] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1 이 피리딘일 또는 피라진일인 헤테로아릴인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0166] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1 이 피리딘일인 헤테로아릴인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0167] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1 이 5-시아노-피리딘-2-일인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0168] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1 이 피라진일인 헤테로아릴인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0169] 본 발명의 특정 실시양태는, R^1 이 3-아미노-피라진-2-일인 헤테로아릴인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0170] 본 발명의 특정 실시양태는, R^2 가 할로젠인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0171] 본 발명의 특정 실시양태는, R^2 가 F인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0172] 본 발명의 특정 실시양태는, R^3 이 C_{1-6} -알킬인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0173] 본 발명의 특정 실시양태는, R^3 이 메틸인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0174] 본 발명의 특정 실시양태는, R^4 가 할로젠인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0175] 본 발명의 특정 실시양태는, R^4 가 F인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0176] 본 발명의 특정 실시양태는, R^4 가 수소인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0177] 본 발명의 특정 실시양태는, R^5 가 플루오로- C_{1-6} -알킬인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0178] 본 발명의 특정 실시양태는, R^5 가 트라이플루오로메틸인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0179] 본 발명의 특정 실시양태는,
- [0180] N-(6-((4R,5R,6R)-2-아미노-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-시아노피롤린아미드;

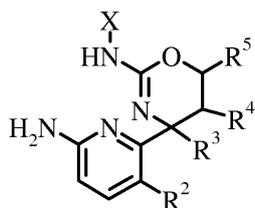
- [0181] N-(6-((4R,5R,6S)-2-아미노-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-시아노피콜린아미드;
- [0182] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-시아노피콜린아미드;
- [0183] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-3-클로로-5-시아노피콜린아미드;
- [0184] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피콜린아미드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;
- [0185] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-메톡시피라진-2-카복스아미드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;
- [0186] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-시아노-3-메틸피콜린아미드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;
- [0187] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-메톡시피콜린아미드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;
- [0188] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-4-클로로-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카복스아미드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;
- [0189] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-(다이플루오로메틸)피라진-2-카복스아미드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;
- [0190] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-3,5-다이클로로피콜린아미드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;
- [0191] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-(플루오로메톡시)피콜린아미드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트; 및
- [0192] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-클로로피리딘-2-일)-5-시아노피콜린아미드

[0193] 로 이루어진 군으로부터 선택된 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0194] 본 발명의 특정 실시양태는, N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-시아노피콜린아미드인 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

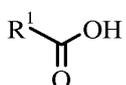
[0195] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 XI'의 화합물을 하기 화학식 XII'의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0196] [화학식 XI']



[0197]

[0198] [화학식 XII']



[0199]

- [0200] 상기 식에서,
- [0201] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 본원에 정의된 바와 같고;
- [0202] X는 아미노 보호기이다.
- [0203] 본 발명의 특정 실시양태는, 상기 정의된 바와 같은 방법에 의해 제조된, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0204] 본 발명의 특정 실시양태는 치료 활성 물질로서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0205] 본 발명의 특정 실시양태는 BACE1 활성의 억제제로서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0206] 본 발명의 특정 실시양태는 상승된 β -아밀로이드 수준 및/또는 β -아밀로이드 올리고머 및/또는 β -아밀로이드 플라크 및 추가의 침적물을 특징으로 하는 질병 및 질환, 또는 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치를 위한 치료 활성 물질로서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0207] 본 발명의 특정 실시양태는 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치를 위한 치료 활성 물질로서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0208] 본 발명의 특정 실시양태는, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 동맥 혈전증, 자가면역/염증성 질환, 암, 예컨대 유방암, 심장혈관계 질환, 예컨대 심근 경색 및 뇌졸중, 피부근염, 다운 증후군, 위장관 질환, 다형성 교아종, 그레이브스병, 헌팅톤병, 봉입체 근염(IBM), 염증성 반응, 카포시 육종, 코스트만병, 홍반성 낭창, 대식세포 근막염, 소아 특발성 관절염, 육아종성 관절염, 악성 흑색종, 다발성 골수종, 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 척수소뇌 변성증 1, 척수소뇌 변성증 7, 위플병 또는 윌슨병의 치료적 및/또는 예방적 처치를 위한 치료 활성 물질로서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0209] 본 발명의 특정 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 약학적으로 허용되는 보조 물질을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0210] 본 발명의 특정 실시양태는 BACE1 활성의 억제에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0211] 본 발명의 특정 실시양태는 상승된 β -아밀로이드 수준 및/또는 β -아밀로이드 올리고머 및/또는 β -아밀로이드 플라크 및 추가의 침적물을 특징으로 하는 질병 및 질환, 또는 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치용 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0212] 본 발명의 특정 실시양태는 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치용 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0213] 본 발명의 특정 실시양태는 근위축성 측삭 경화증(ALS), 동맥 혈전증, 자가면역/염증성 질환, 암, 예컨대 유방암, 심장혈관계 질환, 예컨대 심근 경색 및 뇌졸중, 피부근염, 다운 증후군, 위장관 질환, 다형성 교아종, 그레이브스병, 헌팅톤병, 봉입체 근염(IBM), 염증성 반응, 카포시 육종, 코스트만병, 홍반성 낭창, 대식세포 근막염, 소아 특발성 관절염, 육아종성 관절염, 악성 흑색종, 다발성 골수종, 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 척수소뇌 변성증 1, 척수소뇌 변성증 7, 위플병 또는 윌슨병의 치료적 및/또는 예방적 처치용 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0214] 본 발명의 특정 실시양태는 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치용 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0215] 본 발명의 특정 실시양태는 BACE1 활성의 억제에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0216] 본 발명의 특정 실시양태는 상승된 β -아밀로이드 수준 및/또는 β -아밀로이드 올리고머 및/또는 β -아밀로이드 플라크 및 추가의 침적물을 특징으로 하는 질병 및 질환, 또는 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0217] 본 발명의 특정 실시양태는 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와

같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0218] 본 발명의 특정 실시양태는, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 동맥 혈전증, 자가면역/염증성 질환, 암, 예컨대 유방암, 심장혈관계 질환, 예컨대 심근 경색 및 뇌졸중, 피부근염, 다운 증후군, 위장관 질환, 다형성 교아종, 그레이브스병, 헌팅톤병, 봉입체 근염(IBM), 염증성 반응, 카포시 육종, 코스트만병, 홍반성 낭창, 대식세포 근막염, 소아 특발성 관절염, 육아종성 관절염, 악성 흑색종, 다발성 골수종, 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 척수소뇌 변성증 1, 척수소뇌 변성증 7, 위플병 또는 윌슨병의 치료적 및/또는 예방적 처치에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0219] 본 발명의 특정 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 인간 또는 동물에게 투여함을 포함하는, BACE1 활성의 억제, 특히 상승된 β -아밀로이드 수준 및/또는 β -아밀로이드 올리고머 및/또는 β -아밀로이드 플라크 및 추가의 침적물을 특징으로 하는 질병 및 질환, 또는 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치에 사용하기 위한 방법을 제공한다.

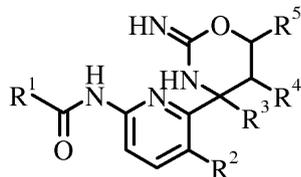
[0220] 본 발명의 특정 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 인간 또는 동물에게 투여함을 포함하는, 알츠하이머병의 치료적 및/또는 예방적 처치에 사용하기 위한 방법을 제공한다.

[0221] 본 발명의 특정 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 인간 또는 동물에게 투여함을 포함하는, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 동맥 혈전증, 자가면역/염증성 질환, 암, 예컨대 유방암, 심장혈관계 질환, 예컨대 심근 경색 및 뇌졸중, 피부근염, 다운 증후군, 위장관 질환, 다형성 교아종, 그레이브스병, 헌팅톤병, 봉입체 근염(IBM), 염증성 반응, 카포시 육종, 코스트만병, 홍반성 낭창, 대식세포 근막염, 소아 특발성 관절염, 육아종성 관절염, 악성 흑색종, 다발성 골수종, 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 척수소뇌 변성증 1, 척수소뇌 변성증 7, 위플병 또는 윌슨병의 치료적 및/또는 예방적 처치에 사용하기 위한 방법을 제공한다.

[0222] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 광학이성질체, 즉, 부분입체이성질체, 부분입체이성질체 혼합물, 라세믹 혼합물, 이들의 모든 상응하는 거울상이성질체 및/또는 호변이성질체뿐만 아니라 이들의 용매화물을 포함한다.

[0223] 당업자는 화학식 I의 화합물이 하기 호변이성질체 형태로 존재할 수 있음을 인지할 것이다:

[0224] [화학식 Ie]

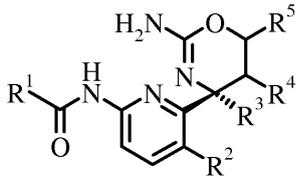


[0225]

[0226] 모든 호변이성질체 형태는 본 발명에 포함된다.

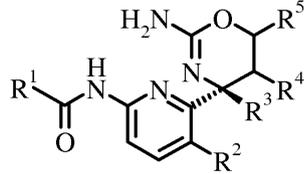
[0227] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 라세미체, 라세믹 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별적인 부분입체이성질체로서 발생할 수 있다. 추가의 비대칭 중심은 분자 상에 다양한 치환기의 성질에 따라 존재할 수 있다. 이러한 비대칭 중심은 각각 독립적으로 2개의 광학이성질체를 생성할 것이고, 혼합물 중의 모든 가능한 광학이성질체 및 부분입체이성질체 및 이들의 순수하거나 부분적으로 정제된 화합물로서 본 발명 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명은 이러한 화합물의 모든 상기 이성질체 형태를 포괄하는 것을 의미한다. 이러한 부분입체이성질체의 독립적인 합성 또는 이의 크로마토그래피 분리는 본원에 개시된 방법을 적절하게 변형시킴으로써 당해 분야에 공지된 바와 같이 수행될 수 있다. 이들의 절대 입체화학은, 필요한 경우 공지된 절대 배열의 비대칭 중심을 함유하는 시약을 사용하여 유도체화되는 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학으로 측정될 수 있다. 필요에 따라, 화합물의 라세믹 혼합물은 개별적인 거울상이성질체가 단리되도록 분리될 수 있다. 분리는 당해 분야에 공지된 방법, 예컨대 화합물의 라세믹 혼합물을 거울상이성질체적으로 순수한 화합물과 커플링시켜 부분입체이성질체 혼합물을 형성한 후 표준 방법, 예컨대 분별 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 개별적인 부분입체이성질체를 분리하도록 수행될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 입체이성질체는 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 Ib의 화합물, 특히 화학식 Ia의 화합물이고, 여기서 잔기는 임의의 실시양태에 기재된 바와 같은 의미를 갖는다:

[0228] [화학식 Ia]



[0229]

[0230] [화학식 Ib]



[0231]

[0232] 실시양태에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체가 제공되는 경우, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 90 중량% 초과, 특히 95 중량% 초과, 더욱 특히 99 중량% 초과 목적 이성질체를 함유하는 화합물을 의미하고, 상기 중량%는 화합물의 이성질체의 총 중량을 기준으로 한다. 키랄적으로 순수하거나 키랄적으로 풍부한 화합물은 거울상이성질체의 키랄 선택적 합성 또는 분리에 의해 제조될 수 있다. 거울상이성질체의 분리는 최종 생성물에서 또는 다르게는 적합한 중간체에서 수행될 수 있다.

[0233] 화학식 I의 화합물은 하기 반응식에 따라 제조될 수 있다. 출발 물질은 시판중이거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 이전에 정의된 임의의 잔기 및 변수는 이전에 정의된 의미를 계속 가질 것이다.

[0234] 화학식 I의 화합물을 예를 들면, 하기 반응식 1 및 2에 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 나타내었다. 생성된 생성물의 반응 및 정제를 수행하기 위해 요구되는 기술은 당업자에게 공지되어 있다. 하기 과정을 설명하는데 사용된 치환기 및 지수는 달리 나타내지 않는 한, 본원에 주어진 의미를 갖는다.

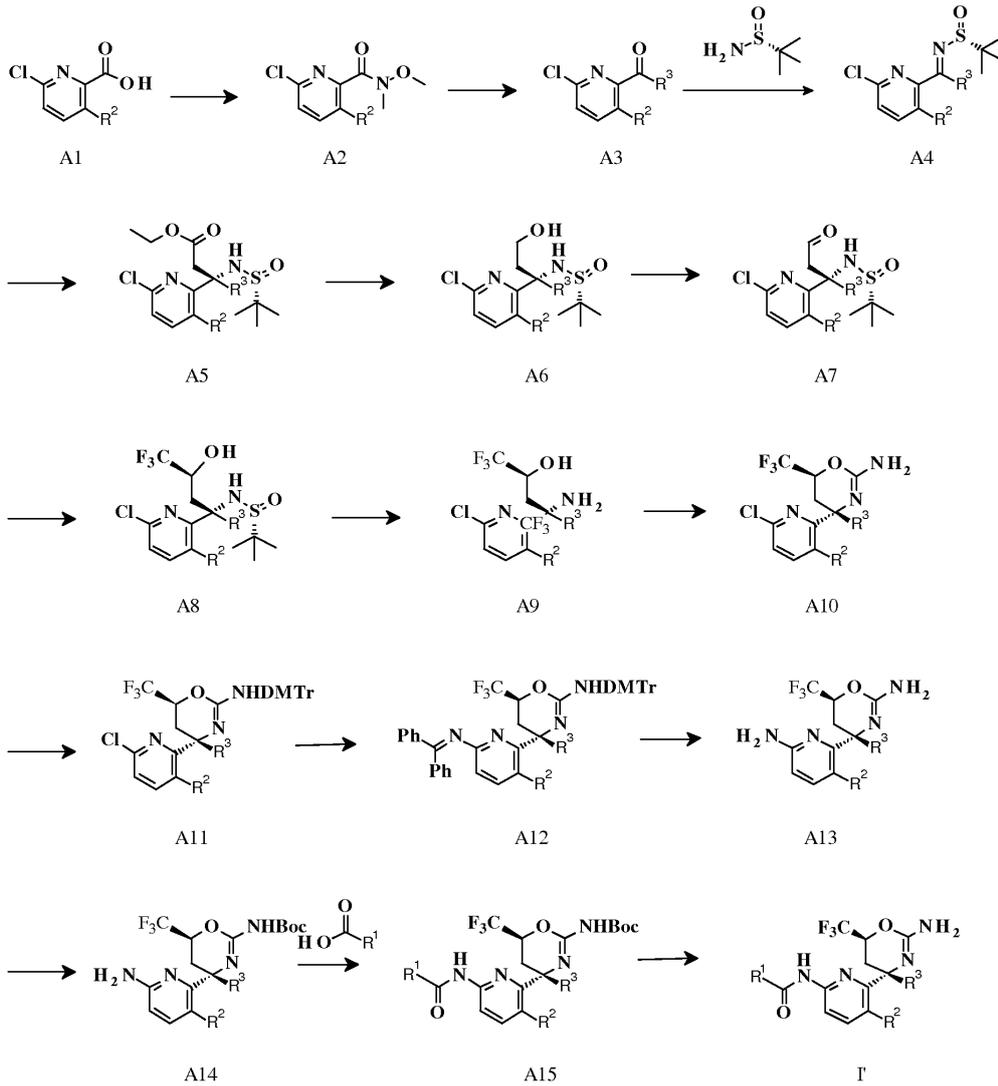
[0235] 더욱 상세하게, 화학식 I의 화합물을 하기 주어진 방법에 의해, 실시예에 주어진 방법에 의해, 또는 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 개별적인 반응 단계에 대한 적합한 반응 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 반응 순서는 하기 기재된 반응식에 나타난 것으로 제한되지 않지만, 출발 물질 및 이의 각각의 반응성에 따라, 반응 단계의 순서는 자유롭게 변할 수 있다. 출발 물질은 시판중이거나, 하기 주어진 방법과 유사한 방법에 의해, 명세서 또는 실시예에 인용된 참조 문헌에 기재된 방법에 의해, 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0236] 반응식 1에 기재된 화학식 I의 화합물은 당업자에게 공지된 방법, 예컨대 비제한적으로 이온 교환 크로마토그래피, 고체상 추출, 액체-액체 추출, 실리카 크로마토그래피, 결정화 및 제조용 HPLC에 의해 분리되고 정제될 수 있다.

[0237] 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.

[0238] [반응식 1]

[0239] 화합물 I'의 합성



[0240]

[0241] 화학식 A3의 비 상업적인 케톤을 반응식 1에 도시된 바와 같은 경로에 의해, 또는 당업자에게 공지된 다른 경로에 의해 합성할 수 있다. 화학식 A2의 웨인렙(Weinreb) 아마이드를, 화학식 A1의 산과 N,O-다이메틸하이드록실아민의 표준 축합 반응에 의해, 또는 표준 조건, 예컨대 트라이에틸아민/다이클로로메탄을 사용하여 시약, 예컨대 옥살릴 클로라이드 또는 티온일 클로라이드를 사용하여 화학식 A1의 산의 아실 클로라이드의 중간체 형성에 의해 수득할 수 있다. 화학식 A2의 아마이드를 불활성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 다이에틸 에터 중에서 유기금속, 예컨대 메틸마그네슘 브로마이드(여기서, R³은 Me임)와 반응시켜 화학식 A3의 목적 케톤을 수득할 수 있다.

[0242] 하기와 같이 거울상이성질체 선택적 방식으로 화학식 A9의 중간체 아미노 알코올을 제조할 수 있다: 화학식 A3의 방향족 케톤을 루이스산, 예컨대 티타늄(IV)알콕사이드, 더욱 특히 티타늄(IV)에톡사이드의 존재하에 용매, 예컨대 에터, 예를 들면, 다이에틸 에터 또는 더욱 특히 테트라하이드로푸란 중에서, 23°C 내지 70°C에서 아릴 케톤 기 및 설핀아미드, 예를 들면, 알킬 설핀아미드, 이 경우 가장 특정한 (R)-(+)-3급-부틸설핀아미드의 축합에 의해 문헌[T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12]과 유사하게 화학식 A4의 설핀일 이민으로 전환할 수 있다.

[0243] 설핀일 이민 A4를 설핀아미드 에스터 A5로의 전환을 상기 문헌[Tang & Ellman]에 기재된 바와 같이 키랄 지향성기에 의해 입체선택적으로 수행한다. 설핀일 이민 A4를, 저온, 특히 -78°C에서 용매, 예컨대 에터, 예를 들면, 다이에틸 에터 또는 더욱 특히 THF 중에서 예를 들면, 알킬 아세테이트, 특히 에틸 아세테이트, LDA 및 클로로트라이이소프로폭시티타늄으로부터 생성된 티타늄 에놀레이트와 반응시킬 수 있다. 다르게는 임의적으로 구리(I) 클로라이드의 존재하에, 0 내지 70°C, 특히 5 내지 10°C에서 용매, 예컨대 에터, 예를 들면, 다이에틸 에터

또는 더욱 특히 THF 중 브로모아세트산 에스터 유도체 및 아연 분말의 레포르마츠키(Reformatsky) 반응에 의해 설핀일 이민 A4로부터 설핀아미드 에스터 A5를 생성할 수 있다.

- [0244] 키랄 설핀아미드 에스터 A5는, 에틸 에스터를 용매, 예컨대 에터, 예를 들면 다이에틸 에터 또는 더욱 특히 THF 중에서, 0℃ 내지 50℃, 특히 23℃에서 알칼리 하이드라이드, 특히 리튬 보로하이드라이드 또는 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원시켜 키랄 알코올 A6으로 환원될 수 있다.
- [0245] 키랄 알코올 A6의 키랄 알데하이드 A7로의 산화는 당업자에게 공지된 다양한 산화 방법으로 달성될 수 있다. DMSO계 산화, 예컨대 DMSO, 옥살릴 클로라이드 및 아민 염기, 예컨대 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민을 사용하는 스웨른-모팻(Swern-Moffat) 산화, 또는 DMSO, 황 트라이옥사이드-피리딘-복합체 및 아민 염기, 예컨대 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민을 사용하는 파리크-도어링(Parikh-Doering) 산화가 특정한 방법이다.
- [0246] 키랄 알코올 A8은, 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란[루퍼트-프라카쉬(Ruppert-Prakash) 시약]을 -40 내지 23℃, 특히 -20 내지 0℃에서 촉매량의 플루오라이드 공급원, 예컨대 테트라부틸암모늄 플루오라이드 또는 테트라메틸암모늄 플루오라이드의 존재하에 용매, 예컨대 에터, 예를 들면 다이에틸 에터 또는 더욱 특히 THF 중 키랄 알데하이드 A7에 첨가하여 생성될 수 있다. 또한 초화학량론적 양의 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 첨가하여 키랄 알코올 A8의 초기에 생성된 트라이메틸실릴에터를 자유 하이드록실 기로 절단한다. 상기 반응은 키랄 알코올 A8 및 상응하는 에피머의 가변 비를 생성하고, 이는 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 실험 부분에 더욱 상세하게 제시된다.
- [0247] 키랄 알코올 A8 중 키랄 지향성기를 가수분해하여 키랄 아미노 알코올 A9를 수득하는 것은, 0℃ 내지 50℃, 특히 23℃에서 용매, 예컨대 에터, 예를 들면 1,4-다이옥산 또는 더욱 특히 THF 중에서 무기산, 예를 들면 황산 또는 특히 염산으로 수행될 수 있다.
- [0248] 화학식 A10의 키랄 아민옥사진은, 23℃ 내지 100℃, 특히 80℃에서 화학식 A9의 키랄 아미노 알코올을 용매, 예컨대 알코올, 특히 에탄올 중 시아노젠 브로마이드와 반응시켜 제조될 수 있다.
- [0249] 화학식 A10의 키랄 화합물 중 아미노 기를 보호하여 화학식 A11의 2-클로로피리딘을 생성하는 것은, 염기성 조건하에, 예를 들면 아민, 예컨대 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민의 존재하에, 염소화된 용매, 예컨대 다이클로로메탄 또는 클로로포름 중에서, 0℃ 내지 상온에서 트리아릴메틸 클로라이드, 예컨대 트라이페닐메틸 클로라이드(Tr-Cl), p-메톡시페닐다이페닐메틸 클로라이드(MMTr-Cl), 다이(p-메톡시페닐)페닐메틸 클로라이드(DMTr-Cl) 또는 트라이(p-메톡시페닐)메틸 클로라이드(TMTr-Cl), 특히 DMTr-Cl로 수행될 수 있다.
- [0250] 화학식 A11의 2-클로로피리딘을 적합한 전이 금속 촉매, 예컨대 비스(다이벤질리덴아세톤)팔라듐(0)((dba)₂Pd) 또는 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)((dba)₃Pd₂), 및 적합한 리간드, 예컨대 rac-2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸(rac-BINAP), 2-다이사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이이소프로필바이페닐(X-PHOS) 또는 2-다이-3급-부틸포스포노-2',4',6'-트라이이소프로필바이페닐(*t*-Bu X-PHOS)의 존재하에, 염기, 예컨대 나트륨 3급-부톡사이드, 칼륨 포스페이트 또는 세슘 카보네이트의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 또는 1,4-다이옥산 중에서, 불활성 대기, 예컨대 질소 또는 아르곤하에 80 내지 110℃에서 암모니아 당량, 예컨대 벤조페논 이민과 반응시켜 화학식 A12의 화합물을 생성할 수 있다.
- [0251] 화학식 A12의 화합물 중 아미노 기를 둘다 탈보호하는 것은, 먼저 이를 무수 조건하에 0℃ 내지 상온에서 염소화된 용매, 예컨대 다이클로로메탄 또는 클로로포름 중에서 유기 강산, 예컨대 트라이플루오로아세트산과 반응시켜 DMTr-기를 절단하는 윈-포트 과정에 의해 수행될 수 있다. 이어서, 물 또는 수성 염산을 첨가하여 벤조페논 이민을 절단하고, 상온에서 반응시켜 화학식 A13의 키랄 다이아민을 생성한다.
- [0252] 화학식 A13의 다이아민 중 2-아민옥사진 잔기의 아미노 기를 선택적으로 보호하여 화학식 A14의 화합물을 생성하는 것은, 0 내지 40℃, 특히 상온에서 염기성 조건하에, 예를 들면, 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 다이클로로메탄 중에서, 아민, 예컨대 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민의 존재하에 다이-3급-부틸다이카보네이트와 반응시켜 수행될 수 있다.
- [0253] 화학식 A14의 2-아미노피리딘과 화학식 R²-CO₂H의 카복실산을 아미드 커플링하여 화학식 A15의 아미드를 수득하는 것은, 0℃ 내지 상온에서 아민, 예컨대 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민의 존재하에, 용매, 예컨대 다이클로로메탄, 아세토니트릴 또는 N,N-다이메틸포름아미드 중에서 응축제, 예컨대 0-(벤조트리아졸-1-

지 60°C에서 임의적으로 구리(I) 염, 바람직하게는 구리(I) 클로라이드의 존재하에 용매, 예컨대 에터, 예를 들면, 다이에틸 에터 또는 더욱 특히 테트라하이드로푸란 중에서 할로겐으로 치환된 알킬 아세테이트, 예를 들면, 특히 에틸 브로모아세테이트($R^4 = H$) 및 에틸 브로모플루오로아세테이트($R^4 = F$)로부터 생성된 아연 에놀레이트 및 활성화된 아연 분말과의 레포르마츠스키 반응으로 반응시킬 수 있다.

[0262] 다르게는, 화학식 B4의 실핀일 이민을 저온, 바람직하게는 -78°C에서 용매, 예컨대 에터, 예를 들면, 다이에틸 에터 또는 더욱 바람직하게는 THF 중에서 예를 들면, 알킬 아세테이트, 바람직하게는 메틸 아세테이트, LDA 및 클로로트라이이소프로폭시타타늄으로부터 생성된 티타늄 에놀레이트와 반응시켜 화학식 B5를 획득할 수 있다.

[0263] 화학식 B5의 실핀아미드 에스터를 화학식 B6의 에스터로의 전환은, 상온 내지 고온, 특히 23 내지 40°C에서 산, 예를 들면, 아세트산의 존재하에 에터 또는 아미드, 바람직하게는 THF 및 다이메틸포름아미드의 혼합물 중에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드 또는 바람직하게는 칼륨 플루오라이드로 수행될 수 있다.

[0264] 화학식 B7의 알데하이드는, 화학식 B6의 에틸 에스터를 -78°C 내지 상온에서 다이에틸아민 또는 나트륨 다이하이드로비스(2-메톡시에톡시)알루미늄에이트(Red-A1)의 존재하에 알칼리 하이드라이드, 예를 들면, 리튬 알루미늄 하이드라이드로, 바람직하게는 불활성 용매, 예컨대 에터, 예를 들면, 다이에틸 에터 또는 더욱 특히 테트라하이드로푸란 중에서, 또는 염소화된 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중에서 다이이소부틸알루미늄 하이드라이드(DIBALH)로 환원하여 제조될 수 있다.

[0265] 다르게는, 화학식 B7의 알데하이드는, 0°C 내지 상온에서 화학식 B6의 에틸 에스터를 불활성 용매, 예컨대 에터, 예를 들면, 다이에틸 에터 또는 더욱 특히 테트라하이드로푸란 중에서 알칼리 하이드라이드, 예를 들면 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 바람직하게는 리튬 보로하이드라이드를 갖는 상용하는 알코올로 환원하여 제조될 수 있다. 생성된 알코올은 당업자에게 공지된 다양한 방법으로 화학식 B7의 알데하이드로 산화될 수 있다. DMSO계 산화, 예컨대 DMSO, 옥살릴 클로라이드 및 아민 염기, 예컨대 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민을 사용하는 스웨른-모팻(Swern-Moffat) 산화, 또는 DMSO, 황 트라이옥사이드-피리딘-복합체 및 아민 염기, 예컨대 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민을 사용하는 파리크-도어링 산화가 특정한 방법이다. 또 다른 반응은 상온에서 염소화된 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중에서 초고가 요오드 시약, 예컨대 테스-마틴 퍼요오디난을 사용한다.

[0266] 화학식 B8의 트라이메틸실릴에터는, -10°C 내지 상온에서 화학식 B7의 알데하이드를 트라부틸암모늄 플루오라이드 또는 바람직하게는 테트라메틸암모늄 플루오라이드의 존재하에 용매, 예컨대 에터, 예를 들면 다이에틸 에터 또는 더욱 특히 테트라하이드로푸란 중에서 트라이플루오로메틸화제, 바람직하게는 트라이플루오로메틸트라이메틸실란(루퍼트-프리카쉬 시약)과 반응시켜 획득될 수 있다.

[0267] 키랄 지향성기 및 화학식 B8의 트라이메틸실릴에터를 가수분해하여 화학식 B9의 아미노알코올을 획득하는 것은, 용매, 예컨대 에터, 예를 들면 다이에틸 에터, 테트라하이드로푸란 또는 더욱 특히 1,4-다이옥산 중에서 무기산, 예를 들면 황산 또는 특히 염산으로 수행될 수 있다.

[0268] 화학식 B10($R, R' = H$)의 아미노옥사진은, 화학식 B9의 아미노알코올을 용매, 예컨대 알코올, 특히 에탄올 중에서 시아노겐 브로마이드와 반응시켜 제조될 수 있다.

[0269] 화학식 B10의 2-아민옥사진 잔기의 아미노기를 보호하여 화학식 B11의 화합물을 획득하는 것은, 0 내지 40°C, 특히 상온에서 염기성 조건하에, 예를 들면 아민, 예컨대 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민의 존재하에, 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 다이클로로메탄 중에서 다이-3급-부틸 다이카보네이트와 반응시켜 수행될 수 있다.

[0270] 다르게는, 화학식 B11의 화합물은, 하기 순서에 의해 제조될 수 있다: 먼저, 화학식 B9의 아미노알코올을 0°C 내지 80°C, 바람직하게는 23°C에서 용매, 예컨대 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란 또는 아세토니트릴 중에서 이소티오시아네이트, 예컨대 벤조일이소티오시아네이트(BzNCS)와 반응시켜 티오우레아 알코올을 획득한다. 두번째로, 티오우레아 알코올을 23°C 내지 100°C, 바람직하게는 80°C에서 용매, 예컨대 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란 또는 아세토니트릴, 바람직하게는 아세토니트릴 중에서 카보다이이미드, 예컨대 다이사이클로헥실카보다이이미드, 다이이소프로필카보다이이미드 또는 *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC·HCl), 바람직하게는 EDC·HCl과 반응시켜 탈수함으로써 화학식 B10($R = H, R' = Bz$)의 *N*-벤조일화된 옥사진으로 환원한다. 세번째로, 화학식 B10($R = H, R' = Bz$)의 *N*-벤조일화된 옥사진으로부터의 보호기를 화학식 B11의 *N*-3급-부톡시카본일화된 옥사진으로 스위칭하는 것은, 먼저 0°C 내지 40°C, 바람직하게는 23°C에서 용매, 예컨대 다이클로로메탄, 테트라하이드로푸란 또는 아세토니트릴 중에서 다이-3급-부틸다이카

보네이트(Boc₂O)로 반응시켜 화학식 B10(R = Boc, R' = Bz)의 이중 아실화된 옥사진을 수득하고, 두번째로 0℃ 내지 40℃, 바람직하게는 23℃에서 화학식 B10(R = Boc, R' = Bz)의 이중 아실화된 옥사진을 용매, 예컨대 다이클로로메탄 또는 테트라하이드로푸란, 바람직하게는 테트라하이드로푸란 중에서 아민 친핵체, 예컨대 다이에틸아민, 다이메틸아민 또는 암모니아, 바람직하게는 암모니아와 반응시켜 수행될 수 있다.

[0271] 화학식 B11의 브로모 기를 화학식 B12의 아민 기로 전환하는 것은, 고온, 바람직하게는 약 70℃에서 L-아스코르베이트 및 알킬-1,2-다이아민, 특히 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민의 존재하에, 양성자성 용매, 예컨대 알코올, 특히 에탄올 및 물 중에서 아지드, 특히 나트륨 아지드 및 구리(I) 할라이드, 특히 구리(I) 요오다이드로 반응시켜 수행될 수 있다.

[0272] 방향족 아민 B12를 카복실산과 커플링하여 화학식 B13의 아마이드를 수득하는 것은, 상온에서 양성자성 용매, 예컨대 EtOAc 중에서 T3P로 수행될 수 있거나, 다르게는 카복실산을 0℃에서 염소화된 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중에서 시약, 예컨대 옥살릴 클로라이드 또는 1-클로로-N,N,2-트라이메틸-1-프로펜일아민(고세즈 시약, CAS 번호 26189-59-3)을 사용한 후 0℃ 내지 상온에서 아민 염기, 예컨대 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민의 존재하에 방향족 아민 B12와 반응시켜 활성화될 수 있다.

[0273] 화학식 B13의 화합물 중 보호 3급-부톡시 카본일 기를 절단하여 화학식 I의 화합물을 생성하는 것은, 화학식 Ia-1'의 화합물을 0℃ 내지 상온에서 불활성 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중에서 산, 예컨대 트라이플루오로아세트산으로 수행할 수 있다.

[0274] 산과 상응하는 약학적으로 허용되는 염은 당업자에게 공지된 표준 방법, 예컨대 화학식 I의 화합물을 적합한 용매, 예컨대, 다이옥산 또는 테트라하이드로푸란 중에 용해하고 적당량의 상응하는 산을 첨가함으로써 수득될 수 있다. 생성물은 일반적으로 여과에 의해 또는 크로마토그래피에 의해 단리될 수 있다. 화학식 I의 화합물을 염기를 갖는 약학적으로 허용되는 염으로 전환하는 것은, 상기 화합물을 상기 염기로 처리함으로써 수행될 수 있다. 이러한 염을 형성하는 하나의 가능한 방법은, 예를 들면, 적합한 용매(예컨대, 에탄올, 에탄올-물 혼합물 및 테트라하이드로푸란-물 혼합물) 중 화합물의 용액에 1/n 당량의 염기성 염, 예컨대, M(OH)_n(여기서, M은 금속 또는 암모늄 양이온이고, n은 수산화 음이온의 수임)을 첨가하고 증발 또는 동결건조에 의해 용매를 제거하는 것이다. 특정한 염은 하이드로클로라이드, 포름에이트 및 트라이플루오로아세트에이트이다. 특정한 염은 트라이플루오로아세트에이트이다.

[0275] 화학식 I의 화합물뿐만 아니라 모든 중간체 생성물은, 그의 제조가 실시예에 기재되지 않은 경우 본원에 명시된 방법에 따라, 또는 그와 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다. 출발 물질은 시판중이거나, 당해 분야에 공지되어 있거나, 당해 분야에 공지된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0276] 본 발명의 화학식 I의 화합물이 작용기에서 유도체화되어 생체 내에서 모화합물로 다시 전환할 수 있는 유도체를 제공할 수 있는 것으로 인지될 것이다.

[0277] **약리학적 시험**

[0278] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 중요한 약리학적 특성을 갖는다. 본 발명의 화합물이 BACE1 활성의 억제에 관련됨이 밝혀졌다. 화합물을 이하에서 주어진 시험에 따라 조사하였다.

[0279] **세포 Aβ-저해 분석**

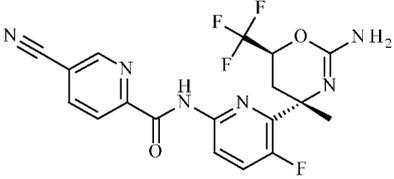
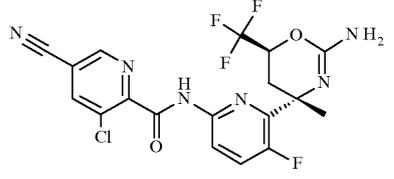
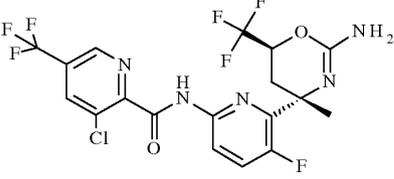
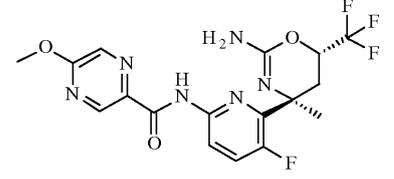
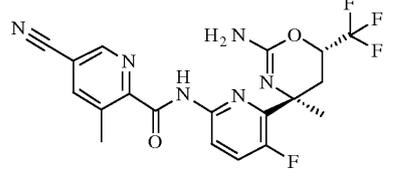
[0280] 아베타(Abeta) 40 알파LISA 분석을 사용할 수 있다. HEK293 APP 세포를 96-웰 마이크로역가 플레이트 내에 세포 배양 배지(이스코브(Iscove) + 10%(v/v) 소 태아 혈청, 페니실린/스트렙토마이신) 중 80% 점유율로 시딩하고, 화합물을 배양 배지(최종 DMSO 농도를 1% v/v에서 유지하였다)의 1/3 용량으로 3배 농도에서 첨가하였다. 37℃ 및 5% CO₂의 습식 항온처리기에서 18 내지 20 시간 항온처리 후, 배양 상청액을 퍼킨 엘머 인간 아밀로이드 베타(Amyloid beta) 1-40(고 특이성) 키트(카탈로그 번호 AL275C)를 사용하여 Ab 40 농도의 측정을 위해 배양 상청액을 수확하였다.

퍼킨-엘머 화이트 옵티플레이트(White Optiplate)-384(카탈로그 번호 6007290)에서, 배양 상청액(2 μl)을 10X 알파LISA 항-hAb 수용체 비드 + 비오틴부착된 항체 항-Ab 1-40 믹스(50 μg/mL/5 nM)(2 ml)와 혼합하였다. 1 시간 동안 실온에서 항온처리 후, 스트렙타비딘(SA) 공여체 비드(25 μg/mL)(16 ml)의 1.25x 체제를 첨가하고, 615 nm에서 명암 방출(Dark · Light Emission)로 30 분 동안 항온처리하고, 이어서 엔비전-알파(EnVision-Alpha) 판독기를 사용하여 기록하였다. 배양 상청액 중 Ab 수준을 최대 신호의 백분율로서 계산하였다(세포를 억제제 없

이 1% DMSO로 처리하였다). IC₅₀ 값을 엑셀(Excel) XLfit 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

[0281] [표 1]

[0282] IC₅₀ 값

실시예	구조	BACE1 세포 활성 Aβ ₄₀ IC ₅₀ [nM]
1		0.0034
2		0.0305
3		0.0396
4		0.3214
5		0.039

[0283]

실시예	구조	BACE1 세포 활성 Aβ40 IC ₅₀ [nM]
6		0.2235
7		0.0368
8		0.1749
9		0.286
10		0.1887
11		0.062

[0284]

실시예	구조	BACE1 세포 활성 Aβ40 IC ₅₀ [nM]
12		0.027
13		0.067

[0285]

[0286] **약학 조성물**

[0287] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 치료 활성 물질로서, 예컨대 약학적 제제 형태로 사용될 수 있다. 약학적 제제는 경구적으로, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 직장으로, 예컨대 좌제의 형태로, 또는 비경구적으로, 예컨대 주사 용액의 형태로 투여될 수도 있다.

[0288] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 약학적 제제의 제조를 위해 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 담체와 함께 가공될 수 있다. 락토스, 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.

[0289] 또한, 약학적 제제는 약학적으로 허용되는 보조 물질, 예컨대 방부제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충제, 마스킹제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 여전히 다른 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있다.

[0290] 또한, 본 발명에 의해, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 불활성인 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 불활성 담체와 함께 생약 투여 형태로 제형화하는 단계를 포함하는, 약제의 제조 방법이 또한 본 발명에 의해 제공된다.

[0291] 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.

[0292] 하기 실시예는 본 발명을 예시하지만, 본 발명을 제한하는 것은 아니고, 단지 대표적인 예로서 제공된다. 약학적 제제는 통상적으로 약 1 내지 500 mg, 특히 1 내지 100 mg의 화학식 I의 화합물을 함유한다. 본 발명에 따른 조성물의 실시예는 다음과 같다.

[0293] **실시예 A**

[0294] 하기 조성의 정제를 통상적인 방식으로 제조하였다:

표 2

가능한 정제 조성

성분	mg/정제			
	5	25	100	500
1. 화학식 I의 화합물	5	25	100	500
2. 무수 락토스 DTG	125	105	30	150
3. Sta-Rx 1500	6	6	6	60
4. 미세결정질 셀룰로스	30	30	30	450
5. 마그네슘 스테아레이트	1	1	1	1
합계	167	167	167	831

[0296] **제조 과정**

- [0297] 1. 성분 1, 2, 3 및 4를 혼합하고 정제수로 과립화하였다.
- [0298] 2. 과립을 50°C에서 건조시켰다.
- [0299] 3. 적합한 제분 장치에 과립을 통과시켰다.
- [0300] 4. 성분 5를 첨가하고 3분 동안 혼합하고; 적합한 프레스로 압착하였다.

[0301] 실시예 B-1

[0302] 하기 조성의 캡슐을 제조하였다:

표 3

가능한 캡슐 성분 조성

성분	mg/캡슐			
	5	25	100	500
1. 화학식 I의 화합물	5	25	100	500
2. 수화 락토스	159	123	148	-
3. 옥수수 전분	25	35	40	70
4. 활석	10	15	10	25
5. 마그네슘 스테아레이트	1	2	2	5
합계	200	200	300	600

[0304] 제조 과정

[0305] 1. 성분 1, 2 및 3을 적합한 혼합기에서 30분 동안 혼합하였다.

[0306] 2. 성분 4 및 5를 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다.

[0307] 3. 적합한 캡슐에 충전하였다.

[0308] 화학식 I의 화합물, 락토스 및 옥수수 전분을 먼저 혼합기에서 혼합한 후 분쇄기에서 혼합하였다. 이 혼합물을 상기 혼합기로 돌려보내고; 여기에 활석을 첨가하고 완전히 혼합하였다. 이 혼합물을 기계를 사용하여 적합한 캡슐(예컨대, 경질 젤라틴 캡슐)에 충전하였다.

[0309] 실시예 B-2

[0310] 하기 조성의 연질 젤라틴 캡슐을 제조하였다:

표 4

가능한 연질 젤라틴 캡슐 성분 조성

성분	mg/캡슐
화학식 I의 화합물	5
황색 왁스	8
수화된 대두유	8
부분적으로 수소화된 식물성 오일	34
대두유	110
합계	165

표 5

가능한 연질 젤라틴 캡슐 조성

성분	mg/캡슐
젤라틴	75
글리세롤 85 %	32
카리온(Karion) 83	8(건조 물질)
이산화티탄	0.4
이산화철 황색	1.1
합계	116.5

[0313] 제조 과정

[0314] 화학식 I의 화합물을 나머지 성분들의 따뜻한 용융물에 용해시키고, 이 혼합물을 적합한 크기의 연질 젤라틴 캡

술에 충전하였다. 충전된 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 절차에 따라 처리하였다.

[0315] **실시예 C**

[0316] 하기 조성의 좌제를 제조하였다:

표 6

가능한 좌제 조성

성분	mg/좌제
화학식 I의 화합물	15
좌제 덩어리	1285
합계	1300

[0318] 제조 과정

[0319] 좌제 덩어리를 유리 또는 강철 용기 내에서 용융시키고 완전히 혼합하고 45 °C로 냉각하였다. 바로, 여기에 화학식 I의 미세 분말 화합물을 첨가하고 완전히 분산될 때까지 교반하였다. 이 혼합물을 적합한 크기의 좌제 금형에 붓고 냉각한 후 좌제를 상기 금형으로부터 제거하고, 개별적으로 왁스지 또는 금속 호일 내에 포장하였다.

[0320] **실시예 D**

[0321] 하기 조성의 주사액을 제조하였다:

표 7

가능한 주사액 조성

성분	mg/주사액
화학식 I의 화합물	3
폴리에틸렌 글리콜400	150
아세트산	pH 5.0이 되게 하기에 충분량 첨가
주사액용 물	1.0 ml까지 첨가

[0323] 제조 과정

[0324] 화학식 I의 화합물을 폴리에틸렌 글리콜 400 및 주사액용 물(일부)의 혼합물에 용해하였다. 아세트산으로 pH를 5.0으로 조절하였다. 나머지의 물을 첨가하여, 부피를 1.0 ml로 조절하였다. 이 용액을 여과시키고, 적절한 과다량을 사용하여 바이알에 충전하고, 살균하였다.

[0325] **실시예 E**

[0326] 하기 조성의 사체를 제조하였다:

표 8

가능한 사체 조성

성분	mg/사체
화학식 I의 화합물	50
락토스, 미세 분말	1015
미세결정질 셀룰로스(아비셀(AVICEL) PH 102)	1400
나트륨 카복시메틸 셀룰로스	14
폴리비닐피롤리돈 K 30	10
마그네슘 스테아레이트	10
향미 첨가제	1
합계	2500

[0328] 제조 과정

[0329] 화학식 I의 화합물을 락토스, 미정질 셀룰로스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로스와 혼합하고, 물 중의 폴리비닐피롤리돈의 혼합물로 과립화하였다. 이 과립을 마그네슘 스테아레이트 및 향미 첨가제와 혼합하고, 사쇄에 충전하였다.

[0330] **실험부**

[0331] 하기 실시예는 본 발명의 예시를 위해 제공된다. 이는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되고, 단지 이를 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

[0332] 일반적인 약어:

[0333] Boc = 3급-부톡시카본일, 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.

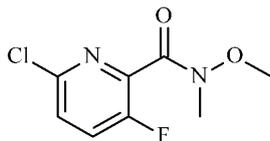
[0334] **NMR:** ¹H NMR 스펙트럼을 25°C에서 TMS(테트라메틸실란) 또는 내부 표준으로서 주어진 중수소화 용매의 잔여 ¹H를 사용하여 브루커(Bruker) AC-300 분광계에 기록하였다.

[0335] **MS:** 질량 스펙트럼(MS)을 퍼킨 엘머(Perkin-Elmer) SCIEX API 300에서 이온 분무 양성 또는 음성(ISP 또는 ISN) 방법 또는 피니간(Finnigan) MAT SSQ 7000 분광계에서 전자 충격 방법(EI, 70 eV)으로 측정하였다.

[0336] LC-MS(ESI, 양성 또는 음성 이온) 테이탈 ES 이온화 모드(양성 및/또는 음성)를 사용하여 워터스 액유티(Waters Acquity), CTC PAL 자동 샘플러 및 워터스 SQD 단일 사중극 질량 분광계가 장착된 워터스 UPLC-MS 시스템에 기록하였다. 분리를 50°C에서 조박스 이클립스 플러스(Zorbax Eclipse Plus) C18 1,7 μm 2.1 x 30 mm 컬럼에서 수행하였다; A = 물 중 0.01% 포름산, B = 유동 1에서 아세토니트릴; 구배: 0 분 3% B, 0.2 분 3% B, 2 분 97% B, 1.7 분 97% B, 2.0 분 97% B. 주입 용량은 2 μl이었다. MS(ESI, 양성 또는 음성 이온): FIA(유동 주입 분석)-MS를 어플라이드바이오시스템(AppliedBiosystem) API150 질량 분광계에 기록하였다. CTC PAL 자동 샘플러 및 시마주(Shimadzu) LC-10ADVP 펌프로 샘플을 도입하였다. 샘플을 컬럼 없이 아세토니트릴 및 10 mM 암모늄 아세테이트(1:1)의 혼합물의 50 μl/분의 유동을 갖는 질량 분광계의 ESI 공급원에 직접 플라싱하였다. 주입 용량은 2 μl이었다.

[0337] **중간체 A2의 합성**

[0338] **A2a: 6-클로로-3-플루오로-N-메톡시-N-메틸피콜린아미드**

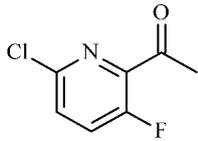


[0339]

[0340] 실온에서 다이클로로메탄(430 ml) 및 N,N-다이메틸포름아미드(100 ml) 중 시판중인 6-클로로-3-플루오로피콜린산(CAS 번호 884494-76-2)(25 g, 142 mmol, 당량 1.00)의 자기 교반된 현탁액에 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(22.2 g, 228 mmol, 당량 1.6), N-메틸모폴린(23.0 g, 25.1 ml, 228 mmol, 당량 1.6) 및 DMAP(1.74 g, 14.2 mmol, 당량 0.1)를 첨가하고, 0°C로 냉각하고, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC·HCl)(32.8 g, 171 mmol, 당량 1.2)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 밤새 도달하도록 하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 1 M HCl에 붓고, DCM으로 추출하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 갈색 액체(34.2 g)를 수득하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100 g, 헵탄 중 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 생성물을 수득하고, 이를 헵탄으로 마쇄하여 백색 고체로서 6-클로로-3-플루오로-N-메톡시-N-메틸피콜린아미드(29.23 g, 134 mmol, 93.9% 수율)를 수득하였다. MS(ISP): m/z = 219.4 [M+H]⁺ 및 221.4 [M+2H]⁺.

[0341] **중간체 A3의 합성**

[0342] A3a: 1-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)에탄온

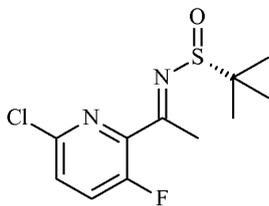


[0343]

[0344] 0℃에서 테트라하이드로푸란(500 ml) 중 6-클로로-3-플루오로-N-메톡시-N-메틸피롤리딘아미드(27.04 g, 124 mmol, 당량 1.00)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(2-메틸-THF 중 3.2 M)(58.0 ml, 186 mmol, 당량 1.5)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 3 M HCl에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하고 HV에서 건조하여 연황색 고체로서 1-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)에탄온(20.86 g, 120 mmol, 97.2% 수율)을 수득하였다. MS(ISP): m/z = 174.3 [M+H]⁺ 및 176.3 [M+2H]⁺.

[0345] 중간체 A4의 합성

[0346] A4a: (R,E)-N-(1-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나미드

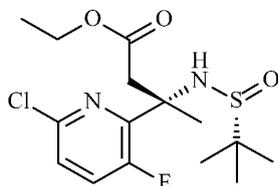


[0347]

[0348] 1-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)에탄온(22.6 g, 130 mmol, 당량 1.00), (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드(17.4 g, 143 mmol, 당량 1.1) 및 티타늄(IV) 에톡사이드(44.6 g, 41.3 ml, 195 mmol, 당량 1.5)를 테트라하이드로푸란(250 ml)에 용해하고, 혼합물을 75℃로 가열하고, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 23℃로 냉각하고, 포화 NH₄Cl 용액 위에 붓고, 셀라이트를 통해 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 여액 층을 분리하고, 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 제거하여 암주황색 고체를 수득하고, 이를 먼저 단 실리카 겔 컬럼 여과로 정제하여 잔여 티타늄 염을 제거하고, 이어서 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 g, 헵탄 중 0% 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 주황색 오일로서 (R,E)-N-(1-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나미드(32.15 g, 116 mmol, 89.2% 수율)를 수득하였다. MS(ISP): m/z = 277.4 [M+H]⁺ 및 279.4 [M+2H]⁺.

[0349] 중간체 A5의 합성

[0350] A5a: (S)-에틸 3-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)부탄오에이트



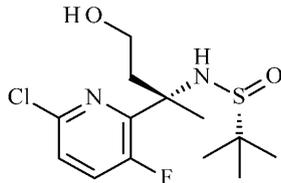
[0351]

[0352] 활성화된 아연(11.3 g, 173 mmol, 당량 3.0) 및 구리(I) 클로라이드(5.72 g, 57.8 mmol, 당량 1.00)를 테트라하이드로푸란(100 ml)에 현탁하고 20 분 동안 환류 가열하였다. 20℃로 냉각하고, 이어서 테트라하이드로푸란(40.0 ml) 중 에틸 2-브로모아세테이트(24.1 g, 16.0 ml, 145 mmol, 당량 2.5)의 용액을 적가하고 추가 15 분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 테트라하이드로푸란(40.0 ml) 중 (R,E)-N-(1-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나미드(16 g, 57.8 mmol, 당량 1.00)의 용액을 25℃ 내지 30℃에서 적가하였다. 23℃에서 1 시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 에탄올(4.79 g, 6.08 ml, 104 mmol, 당량 1.8)을 병 냉각하에 첨가하고, 모든 고체를 여과 제거하고, 여액을 에틸 아

세테이트 및 포화 NH₄Cl 용액으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 헵탄 중 0 내지 50% EtOAc로 크로마토그래피(100 g SiO₂, 플래시마스터 (Flashmaster))하여 황색 오일로서 (S)-에틸 3-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)부탄오에이트(11.57 g, 31.7 mmol, 54.9% 수율)를 수득하였다. MS(ISP): m/z = 365.4 [M+H]⁺ 및 367.4 [M+2+H]⁺.

[0353] 중간체 A6의 합성

[0354] A6a: (R)-N-((S)-2-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드

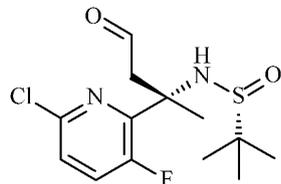


[0355]

[0356] 0°C에서 테트라하이드로푸란(167 ml) 중 (S)-에틸 3-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)부탄오에이트(11.57 g, 31.7 mmol, 당량 1.00)의 용액에 리튬 보로하이드라이드(THF 중 2 M)(23.8 ml, 47.6 mmol, 당량 1.5)를 첨가한 후, EtOH(1.46 g, 1.85 ml, 31.7 mmol, 당량 1.00)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 용액을 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 갈색 오일을 수득하고, 이를 크로마토그래피(실리카 겔, 100 g, 헵탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 오일로서 (R)-N-((S)-2-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(8.85 g, 27.4 mmol, 86.5% 수율)를 수득하였다. MS(ISP): m/z = 323.4 [M+H]⁺ 및 325.4 [M+2+H]⁺.

[0357] 중간체 A7의 합성

[0358] A7a: (R)-N-((S)-2-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-옥소부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드

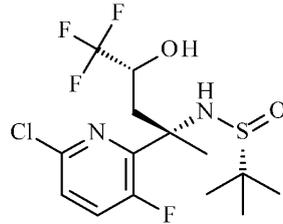
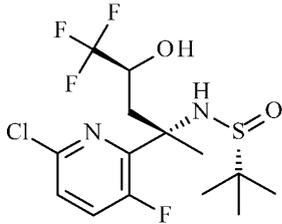


[0359]

[0360] DMSO(20 ml) 및 트라이에틸아민(6.06 g, 8.34 ml, 59.8 mmol, 당량 6.0) 중 (R)-N-((S)-2-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(3.22 g, 9.97 mmol, 당량 1.00)의 용액에 황 트라이옥사이드-피리딘 복합체(4.76 g, 29.9 mmol, 당량 3.0)를 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 23°C에서 교반하였다. 빙수 및 포화 NaCl 용액(100 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 10 분 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 50 g, 헵탄 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트)하여 연황색 오일로서 (R)-N-((S)-2-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-옥소부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(2.96 g, 9.23 mmol, 92.5% 수율)를 수득하였다. MS(ISP): m/z = 321.5 [M+H]⁺ 및 323.5 [M+2+H]⁺.

[0361] 중간체 A8의 합성

[0362] A8a: (R)-N-((2S,4S)-2-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드 및 (R)-N-((2S,4R)-2-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드



[0363]

[0364]

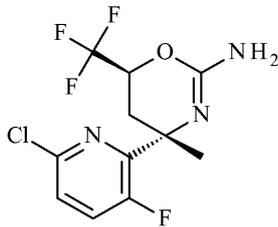
테트라하이드로푸란(50 ml) 중 (R)-N-((S)-2-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-옥소부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드(2.96 g, 9.23 mmol, 당량 1.00)의 용액에 0°C에서 (트라이플루오로메틸)트라이메틸실란(1.97 g, 2.04 ml, 13.8 mmol, 당량 1.5)을 적가하였다. 이어서, 테트라메틸암모늄 플루오라이드(172 mg, 1.85 mmol, 당량 0.2)를 0°C에서 첨가하고, 갈색 용액을 0°C에서 10 분 동안 교반하고, 빙욕을 제거하고, 용액을 실온까지 도달하도록 하고, 2 시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M)(10.1 ml, 10.1 mmol, 당량 1.1)를 적가하고, 혼합물을 상온에서 추가 2 시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액 및 얼음에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과 제거하였다. 진공에서 용매를 제거하여 연황색 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 50 g, 헥산 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 갈색 오일로서 (R)-N-((2S,4S)-2-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드(710 mg, 1.82 mmol, 19.7% 수율; 덜 극성인 이성질체) 및 갈색 오일로서 (R)-N-((2S,4R)-2-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드(580 mg, 1.48 mmol, 16.1% 수율; 더욱 극성인 이성질체)를 수득하였다. MS(ISP): m/z = 391.5 [M+H]⁺ 및 393.5 [M+2+H]⁺.

[0365]

중간체 A9의 합성

[0366]

A9a: (2S,4S)-4-아미노-4-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-1,1,1-트라이플루오로펜탄-2-올



[0367]

[0368]

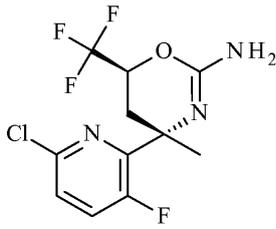
테트라하이드로푸란 중 (R)-N-((2S,4S)-2-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드(710 mg, 1.82 mmol, 당량 1.00)의 용액에 상온에서 농축 HCl(물 중 37%)(537 mg, 448 μl, 5.45 mmol, 당량 3.0)을 첨가하였다. 갈색 반응 용액을 23°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액을 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하여 연갈색 오일을 수득하고, 이를 크로마토그래피(실리카 겔, 10 g, 헥산 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 갈색 오일로서 (2S,4S)-4-아미노-4-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-1,1,1-트라이플루오로펜탄-2-올(264 mg, 921 μmol, 50.7% 수율)을 수득하였다. MS(ISP): m/z = 287.4 [M+H]⁺ 및 289.5 [M+2+H]⁺.

[0369]

중간체 A10의 합성

[0370]

A10a: (4S,6S)-4-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민



[0371]

[0372]

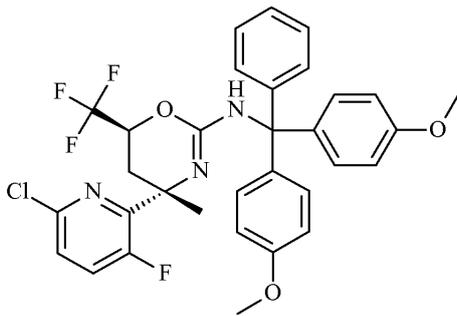
에탄올(5 ml) 중 (2S,4S)-4-아미노-4-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-1,1,1-트라이플루오로펜탄-2-올(262 mg, 914 μmol , 당량 1.00)의 용액에 아르곤하에 상온에서 나트륨 바이카보네이트(30.7 mg, 366 μmol , 당량 0.4) 및 시아노젠 브로마이드(290 mg, 2.74 mmol, 당량 3.00)를 첨가하였다. 갈색 반응 용액을 80°C에서 밀봉된 튜브 내에서 20 시간 동안 교반하였다. 빙수 및 포화 NaHCO_3 용액을 붓고, 이어서, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 10 g, 헥산 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 연갈색 고체로서 (4S,6S)-4-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민(170 mg, 436 μmol , 47.7% 수율)을 수득하였다. MS(ISP): $m/z = 312.5 [M+H]^+$ 및 $314.5 [M+2+H]^+$.

[0373]

중간체 A11의 합성

[0374]

A11a: (4S,6S)-N-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-4-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민



[0375]

[0376]

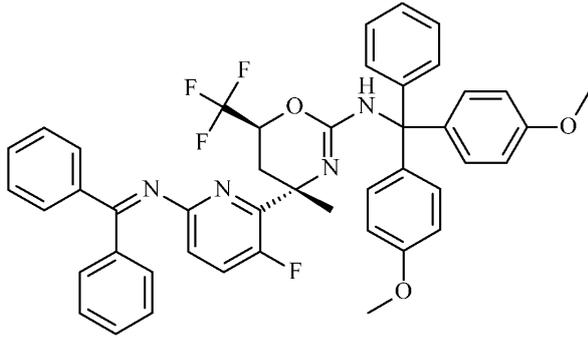
다이클로로메탄(10 ml) 및 다이이소프로필에틸아민(113 mg, 152 μl , 873 μmol , 당량 2.0) 중 (4S,6S)-4-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민(170 mg, 436 μmol , 당량 1.00)의 용액에 상온에서 4,4'-다이메톡시트라이틸 클로라이드(222 mg, 655 μmol , 당량 1.5)를 첨가하였다. 반응 용액을 23°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 10 g, 헥산 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 희백색 포말로서 (4S,6S)-N-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-4-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민(163 mg, 265 μmol , 60.8% 수율)을 수득하였다. MS(ISP): $m/z = 615.1 [M+H]^+$ 및 $617.2 [M+2+H]^+$.

[0377]

중간체 A12의 합성

[0378]

A12a: (4S,6S)-N-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-4-(6-(다이페닐메틸렌아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민



[0379]

[0380]

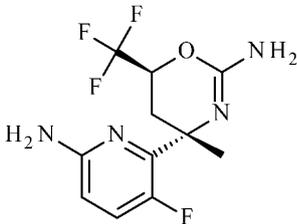
아르곤하에 밀봉된 튜브 내에서 톨루엔(3 ml) 중 (4S,6S)-N-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-4-(6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민(160 mg, 261 μmol , 당량 1.00)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드(75.1 mg, 782 μmol , 당량 3.00), 2-다이사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이이소프로필바이페닐(X-Phos)(18.6 mg, 39.1 μmol , 당량 0.15) 및 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(11.9 mg, 13.0 μmol , 당량 0.05)을 첨가하였다. 주사기를 통해 벤조페논 이민(94.4 mg, 87.5 μl , 521 μmol , 당량 2.00)을 최종적으로 첨가하였다. 튜브를 아르곤하에 밀봉하고, 혼합물을 85°C에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후, 갈색 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 10 g, 헵탄 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 연황색 포말로서 (4S,6S)-N-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-4-(6-(다이페닐메틸렌아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민(123 mg, 162 μmol , 62.2% 수율)을 수득하였다. MS(ISP): $m/z = 759.3 [M+H]^+$.

[0381]

중간체 A13의 합성

[0382]

A13a: (4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민



[0383]

[0384]

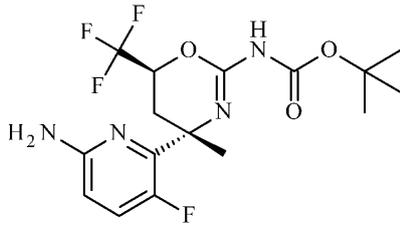
다이클로로메탄(10 ml) 중 (4S,6S)-N-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-4-(6-(다이페닐메틸렌아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민(122 mg, 161 μmol , 당량 1.00)의 용액에 상온에서 트라이플루오로아세트산(1.83 g, 1.24 ml, 16.1 mmol, 당량 100)을 첨가하였다. 주황색 반응 용액을 23°C에서 1 시간 동안 교반한 후 증발시켰다. 잔사를 다이옥산(20 ml)에 용해하고, 1 N HCl(3.22 ml, 3.22 mmol, 당량 20)을 첨가하였다. 23°C에서 3 시간 동안 계속 교반하였다. 1 M Na_2CO_3 에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하였다. 진공에서 용매를 제거하여 갈색 오일을 수득하고, 이를 크로마토그래피(실리카 겔, 5 g; 에틸 아세테이트/MeOH = 8:1)로 정제하여 회백색 포말로서 (4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민(35 mg, 120 μmol , 74.5% 수율)을 수득하였다. MS(ISP): $m/z = 293.5 [M+H]^+$.

[0385]

중간체 A14의 합성

[0386]

A14a: 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0387]

[0388]

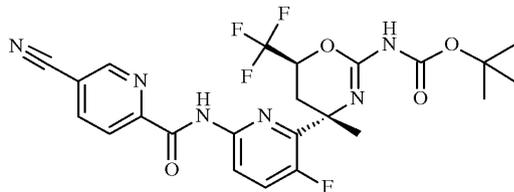
다이클로로메탄(1 ml) 및 다이이소프로필에틸아민(19.8 mg, 26.8 μ l, 153 μ mol, 당량 1.4) 중 (4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민(32 mg, 110 μ mol, 당량 1.00)의 용액에 실온에서 다이-3급-부틸 다이카보네이트(Boc₂O)(28.7 mg, 131 μ mol, 당량 1.2)를 첨가하였다. 투명한 무색 반응 용액을 23°C에서 20 시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 10 g; 에틸 아세테이트/MeOH = 8:1)로 정제하여 백색 포말로서 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트(41.3 mg, 105 μ mol, 96.1% 수율)를 수득하였다. MS(ISP): m/z = 393.4 [M+H]⁺.

[0389]

중간체 A15의 합성

[0390]

A15a: 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(5-시아노피콜린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



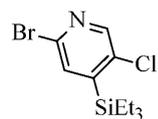
[0391]

[0392]

5-시아노피콜린산(19.4 mg, 131 μ mol, 당량 1.30)을 다이클로로메탄(0.8 ml) 및 DMF(0.4 ml)에 용해하고, 이어서, 다이이소프로필에틸아민(39.0 mg, 52.7 μ l, 302 μ mol, 당량 3.00) 및 (다이메틸아미노)-N,N-다이메틸(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(57.4 mg, 151 μ mol, 당량 1.50)를 상온에서 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 10 분 동안 교반한 후, 다이클로로메탄(0.8 ml) 중 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트(39.5 mg, 101 μ mol, 당량 1.00)의 용액을 첨가하였다. 갈색 반응 용액을 23°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉 포화 NaHCO₃ 용액을 붓고, 다이클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 5 g, 헵탄 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(5-시아노피콜린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트(16 mg, 30.6 μ mol, 30.4% 수율)를 수득하였다. MS(ISP): m/z = 523.6 [M+H]⁺.

[0393]

중간체 피리딘 B2b(R² = Cl)의 합성: 2-브로모-5-클로로-4-(트라이에틸실릴)피리딘



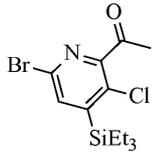
[0394]

[0395]

THF(170 ml) 중 다이이소프로필아민(10.6 g)의 용액에 -20°C에서 n-부틸 리튬(헥산 중 1.6 M, 65.6 ml)을 30 분간에 걸쳐서 첨가하고, 용액을 0°C로 가온시키고, 30 분 동안 계속 교반하였다. 용액을 다시 -78°C로 냉각하고, THF(30 ml) 중 2-브로모-5-클로로피리딘(19.2 g)의 용액으로 15분간에 걸쳐서 처리하고 1 시간 동안 계속 교반하였다. 암갈색 용액에 트라이에틸클로로실란(16.6 g)을 3 분간에 걸쳐서 첨가하고, 혼합물을 -20°C로 가온시키고, 수성 HCl(1 M, 110 ml) 및 1/2 포화된 수성 NH₄Cl(110 ml)의 혼합물에 붓고, 3급-부틸메틸 에터(300 ml)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고, 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂,

헵탄 중 EtOAc의 구배, 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 담황색 액체로서 표제 화합물(30.7 g, 86%)을
수득하였다. MS(ESI): $m/z = 306.3, 308.3, 310.3 [M+H]^+$.

[0396] **중간체 케톤 B3b(R² = C1)의 합성: 1-(6-브로모-3-클로로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에탄온**

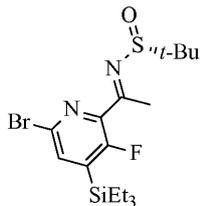


[0397]

[0398] THF(400 ml) 중 다이이소프로필아민(17.2 g)의 용액에 -20℃에서 n-부틸 리튬(헥산 중 1.6 M, 106 ml)을 30 분
간에 걸쳐서 첨가하고, 용액을 0℃로 가온시키고, 30 분 동안 계속 교반하였다. 용액을 다시 -78℃로
냉각하고, THF(40 ml) 중 2-브로모-5-클로로-4-(트라이에틸실릴)피리딘 B2b(40.0 g)의 용액으로 15 분간에 걸쳐
서 처리하고, 15 분 동안 계속 교반하였다. 암적색 용액에 N,N-다이메틸아세트아미드(14.8 g)를 2 분간에 걸쳐
서 첨가하고, 20 분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 -40℃로 가온시키고, 수성 HCl(1 M, 200 ml) 및 염수(200
ml)의 혼합물에 붓고, 3급-부틸메틸 에터로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고 증발시켜 갈색
오일로서 조질 표제 화합물(41.5 g)을 수득하였다.

[0399] **중간체 설펜일 이민 B4의 합성**

[0400] **B4a(R² = F): (R,E)-N-(1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설펜
아미드**

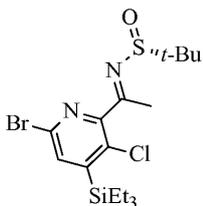


[0401]

[0402] THF(59 ml) 중 바디거(Badiger, S.) 등의 WO 2012/095469 A1에 따라 제조된 1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이
에틸실릴)피리딘-2-일)에탄온(8.13 g)의 용액에 후속적으로 22℃에서 (R)-(+)-3급-부틸설펜아미드(3.26 g) 및
티타늄(IV)에톡사이드(11.2 g)를 첨가하고, 용액을 60℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 22℃로 냉각하
고, 염수로 처리하고, 현탁액을 10 분 동안 교반하고, 다이칼라이트 위에서 여과하였다. 층을 분리하고, 수성
층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하고, 건조하고 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로
마토그래피(SiO₂, n-헵탄/EtOAc = 5:1)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물(7.5 g, 70%)을 수득하였다.

MS(ESI): $m/z = 435.3, 437.3 [M+H]^+$.

[0403] **B4b(R² = C1): (R,E)-N-(1-(6-브로모-3-클로로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설펜
아미드**

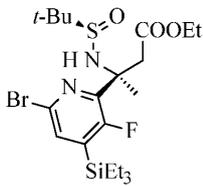


[0404]

[0405] 조질 1-(6-브로모-3-클로로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에탄온 B3b(41.5 g)를 화합물 B4a의 제조와 유사하
게 (R)-(+)-3급-부틸설펜아미드와 반응시키고, 이후 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 0 내
지 10% EtOAc)로 정제하여 주황색 오일로서 표제 화합물(18.0 g)을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 451.1,$
 $453.1, 455.1 [M+H]^+$.

[0406] 중간체 설핀아미드 에스터 B5의 합성

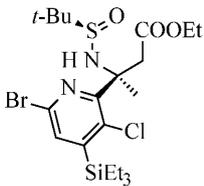
[0407] B5a(R² = F): (S)-에틸 3-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설핀아미도)부탄오에이트



[0408]

[0409] THF(325 ml) 중 다이이소프로필아미드(9.41 g)의 용액에 -20℃에서 n-부틸리튬(헥산 중 1.6 M 용액, 58.1 ml)을 첨가하고, 0℃에서 30 분 동안 계속 교반하였다. 용액을 -78℃로 냉각하고, -70℃ 미만의 온도를 유지하면서 에틸 아세테이트(8.19 g)로 처리하고, -78℃에서 30 분 동안 계속 교반하였다. THF(65 ml) 중 클로로트라이이소프로폭시티타늄(24.2 g)의 용액을 첨가하고, -78℃에서 30 분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 THF(65 ml) 중 (R,E)-N-(1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 B4a(13.5 g)의 용액으로 처리하고 -78℃에서 1 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 급랭하고, 다이칼라이트 위에서 여과하고, 유기 층을 물로 세척하고, 건조하고, 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, n-헵탄/EtOAc의 구배, 5 내지 45% EtOAc)로 정제하여 담황색 오일로서 표제 화합물(11.5 g, 71%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 523.6, 525.6 [M+H]⁺.

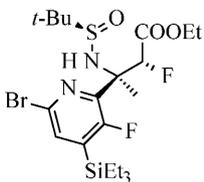
[0410] B5b(R² = Cl): (S)-에틸 3-(6-브로모-3-클로로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설핀아미도)부탄오에이트



[0411]

[0412] (R,E)-N-(1-(6-브로모-3-클로로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 B4b(14.0 g)를 화합물 B5a의 제조와 유사하게 에틸 아세테이트와 반응시키고, 이후 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 주황색 오일로서 표제 화합물(6.1 g)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 539.2, 541.2, 543.2 [M+H]⁺. 두번째 분획은 출발 물질(7.44 g)을 함유하였다.

[0413] B5c(R² 및 R⁴ = F): (2R,3R)-에틸 3-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설핀아미도)-2-플루오로부탄오에이트



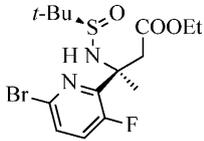
[0414]

[0415] 활성화된 아연(3.33 g, 51.0 mmol)을 테트라하이드로푸란(90 ml)에 현탁하고, 환류 가열하였다. 테트라하이드로푸란(50 ml) 중 에틸 2-브로모-2-플루오로아세테이트(9.43 g, 6.03 ml, 51.0 mmol) 및 (R,E)-N-(1-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(11.1 g, 25.5 mmol)의 용액을 적가하고, 추가 시간 동안 70℃에서 교반하였다. 오일층을 제거하고, 에탄올(2 ml)을 적가하여 반응 생성물을 급랭하고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc 및 포화 NH₄Cl 용액으로 추출하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 50 g, 헵탄 중 0% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 (2R,3R)-에틸 3-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설

핀아미도)-2-플루오로부탄오에이트(9.9 g, 18.3 mmol, 71.7% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 541.6, 543.6 [M+H]^+$.

[0416] **중간체 에스터 B6의 합성**

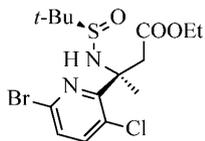
[0417] **B6a(R² = F): (S)-에틸 3-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)부탄오에이트**



[0418]

[0419] THF(100 ml) 중 (S)-에틸 3-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)부탄오에이트 B5a(11.5 g)의 용액에 22°C에서 아세트산(2.64 g)을 첨가하고, 후속적으로 KF(2.55 g) 및 DMF(100 ml)를 첨가하고, 22°C에서 2 시간 동안 및 40°C에서 30 분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(600 ml)와 수성 포화 NaHCO₃ 용액(600 ml) 사이에 분배하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고 증발 시켜(50°C, 2 mbar) 담황색 오일로서 조질 표제 화합물(9.27 g)을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 409.5, 411.5 [M+H]^+$.

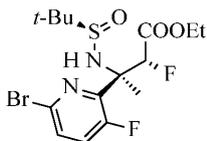
[0420] **B6b(R² = Cl): (S)-에틸 3-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)부탄오에이트**



[0421]

[0422] (S)-에틸 3-(6-브로모-3-클로로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)부탄오에이트 B5b(3.7 g)를 화합물 B6a의 제조와 유사하게 KF와 반응시켜 연갈색 오일로서 조질 표제 화합물(3.05 g)을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 425.1, 427.1, 429.1 [M+H]^+$.

[0423] **B6c(R² 및 R⁴ = F): (2R,3R)-에틸 3-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-2-플루오로부탄오에이트**



[0424]

[0425] 실온에서 N,N-다이메틸포름아미드(105 ml) 및 테트라하이드로푸란(105 ml) 중 (2R,3R)-에틸 3-(6-브로모-3-플루오로-4-(트라이에틸실릴)피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-2-플루오로부탄오에이트 B5c(10.5 g, 19.4 mmol)의 용액에 무수 칼륨 플루오라이드(2.25 g, 38.8 mmol) 및 아세트산(1.16 g, 1.11 ml, 19.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액을 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 연황색 오일로서 (2R,3R)-에틸 3-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-2-플루오로부탄오에이트(6 g, 14.0 mmol, 72.4% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 427.5, 429.5 [M+H]^+$.

[0426] **중간체 알데하이드 B7의 합성**

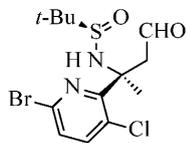
[0427] B7a(R² = F): (R)-N-((S)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-4-옥소부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드



[0428]

[0429] 다이클로로메탄(220 ml) 중 조질 (S)-에틸 3-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)부탄오에이트 B6a(8.8 g)의 용액에 -78℃에서 다이이소부틸알루미늄 하이드라이드(톨루엔 중 1 M, 49 ml)를 15 분간에 걸쳐서 첨가하고, 1 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 수성 포화 NH₄Cl로 처리하고, 23℃로 가온하고, 다이칼라이트를 통해 여과하고, 유기 층을 건조하고, 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 5 내지 100% EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물(4.0 g, 51%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 365.3, 367.3 [M+H]⁺.

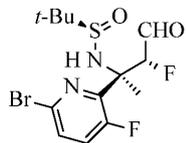
[0430] B7b(R² = Cl): (R)-N-((S)-2-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-4-옥소부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드



[0431]

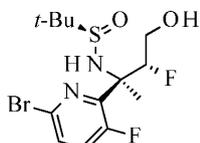
[0432] 조질 (S)-에틸 3-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)부탄오에이트 B6b(3.0 g)를 화합물 B7a의 제조와 유사하게 다이이소부틸알루미늄 하이드라이드와 반응시키고, 이후 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 0 내지 50% EtOAc)하여 담황색 오일로서 표제 화합물(2.69 g, 45%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 381.1, 383.1, 385.1 [M+H]⁺.

[0433] B7c(R² 및 R⁴ = F): (R)-N-((2R,3R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-플루오로-4-옥소부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드



[0434]

[0435] 단계 1: (R)-N-((2R,3R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-플루오로-4-하이드록시부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드



[0436]

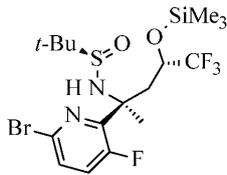
[0437] 0℃에서 T테트라하이드로푸란(26.6 ml) 중 (2R,3R)-에틸 3-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-2-플루오로부탄오에이트 B6c(4.13 g, 9.67 mmol) 및 에탄올(445 mg, 564 μl, 9.67 mmol, 당량 1.00)의 용액에 HF(7.25 ml, 14.5 mmol) 중 리튬 보로하이드라이드의 2 M 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 용액을 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하여 백색 포말로서 (R)-N-((2R,3R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-플루오로-4-하이드록시부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(3.65 g, 9.47 mmol, 98.0% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): m/z = 385.2, 387.2 [M+H]⁺.

[0438] 단계 2: 0℃에서 단계 1로부터의 생성물인 다이클로로메탄(114 ml) 중 (R)-N-((2R,3R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-플루오로-4-하이드록시부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(3.65 g, 9.47 mmol)의 용액에 테

스-마틴 페리오디난(4.82 g, 11.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 에터(300 ml)를 첨가하고, 20 분 동안 교반하고, 고체를 여과 제거하고, 에터로 세척하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하여 백색 고체를 수득하고, 이를 DCM으로 마쇄하고, 고체를 여과 제거하고, 유기 층을 완전히 증발시켜 황색 포말(3.7 g)을 수득하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 50 g, 헵탄 중 0% 내지 70% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 (R)-N-((2R,3R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-플루오로-4-옥소부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드(2.36 g, 6.16 mmol, 65.0% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): m/z = 383.1, 385.1 [M+H]⁺.

[0439] 중간체 트라이메틸실릴 에터 B8의 합성

[0440] B8a(R² = F): (R)-N-((2S,4S)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4-(트라이메틸실릴옥시)펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드

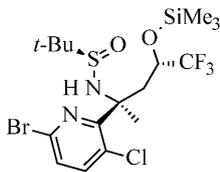


[0441]

[0442] THF(40 ml) 중 (R)-N-((S)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-4-옥소부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드 B7a(2.0 g)의 용액에 -28℃에서 (트라이플루오로메틸)트라이메틸실란(1.56 g) 및 테트라메틸암모늄 플루오라이드(51.2 mg)를 첨가하고, 이후 황색 용액을 1 시간 동안 계속 교반하였다. 테트라메틸암모늄 플루오라이드(564 mg)의 추가 분량을 첨가하고, -20℃에서 1 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 수성 포화 NaHCO₃(100 ml)과 EtOAc(200 ml) 사이에 분배하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고, 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 AcOEt의 구배, 17 내지 25% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 및 이의 탈보호된 알코올의 분리할 수 없는 1:1 혼합물(1.10 g)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 507.3, 509.3 [M+H]⁺.

[0443] 느리게 용리하는 분획은 황색 오일로서 에피머성 알코올인 (R)-N-((2S,4R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드(0.40 g)를 함유하였다. MS(ESI): m/z = 435.3, 437.3 [M+H]⁺.

[0444] B8b(R² = Cl) = C1): (R)-N-((2S,4S)-2-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4-(트라이메틸실릴옥시)펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드



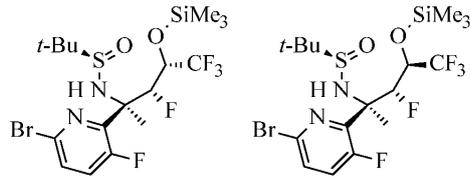
[0445]

[0446] (R)-N-((S)-2-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-4-옥소부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드 B7b(1.10 g)를 화합물 B8a의 제조와 유사하게 (트라이플루오로메틸)트라이메틸실란과 반응시키고, 이후 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 15 내지 35% EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 빠르게 용리하는 목적하지 않은 에피머인 (R)-N-((2S,4R)-2-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4-(트라이메틸실릴옥시)펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드(165 mg, 11%)를 수득하였다. MS(ESI): m/z = 523.0, 525.0, 527.0 [M+H]⁺.

[0447] 느리게 용리하는 분획은 무색 오일로서 표제 화합물(0.67 g, 44%)을 함유하였다. MS(ESI): m/z = 523.0, 525.0, 527.0 [M+H]⁺.

[0448] B8c(R² 및 R⁴ = F): (R)-N-((2R,3R,4S)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-(트라이

메틸실릴옥시)펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드 및 B8d(R² 및 R⁴ = F): (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-(트라이메틸실릴옥시)펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드



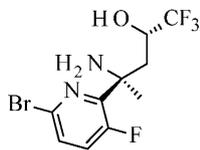
[0449]

[0450] -20℃에서 테트라하이드로푸란(30.7 ml) 중 (R)-N-((2R,3R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3-플루오로-4-옥소부탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드 B7c(2.047 g, 5.34 mmol)의 용액에 (트라이플루오로메틸)트라이메틸실란(1.52 g, 1.71 ml, 10.7 mmol, 당량 2)을 첨가한 후, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF, THF 중 1 M)(534 μl, 534 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 -20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 용액을 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 헵탄 중 0% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 빠르게 용리하는 이성질체로서 (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-(트라이메틸실릴옥시)펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드 B8d(432 mg, 822 μmol, 15.4% 수율) 및 느리게 용리하는 이성질체로서 (R)-N-((2R,3R,4S)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-(트라이메틸실릴옥시)펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드 B8c(495 mg, 942 μmol, 17.6% 수율)를 수득하였다. 또한, 추가 (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(376 mg, 830 μmol, 15.5% 수율)를 단리하였다.

[0451] B8c: MS(ESI): m/z = 525.1, 527.1 [M+H]⁺; B8d: MS(ESI): m/z = 525.1, 527.1 [M+H]⁺.

[0452] 중간체 아미노알코올 B9의 합성

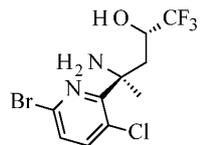
[0453] B9a(R² = F): (2S,4S)-4-아미노-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-1,1,1-트라이플루오로펜탄-2-올



[0454]

[0455] 다이옥산(38 ml) 중 (R)-N-((2S,4S)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4-(트라이메틸실릴옥시)펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드 B8a 및 이의 탈보호된 알코올(1.07 g)의 1:1 혼합물에 22℃에서 염산(다이옥산 중 4 M, 2.5 ml)을 첨가하고, 용액을 1 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔사를 EtOAc와 빙수 사이에 분배하고, 수성 포화 NaHCO₃으로 수성 층의 pH를 8로 조절하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조하고 증발시켜 담황색 오일로서 조질 표제 화합물(0.70 g)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 331.3, 333.3 [M+H]⁺.

[0456] B9b(R² = Cl): (2S,4S)-4-아미노-4-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-1,1,1-트라이플루오로펜탄-2-올

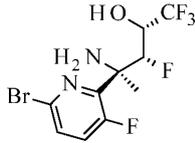


[0457]

[0458] (R)-N-((2S,4S)-2-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4-(트라이메틸실릴옥시)펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드 B8b(0.56 g)를 화합물 B9a의 제조와 유사하게 염산으로 탈보호하여 무색 오일로서 조질 표제 화합물(345 mg, 93%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 347.4, 349.4, 351.4 [M+H]⁺.

[0459] B9c(R² 및 R⁴ = F): (2S,3R,4R)-4-아미노-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-1,1,1,3-테트라플루오로펜탄-

2-올



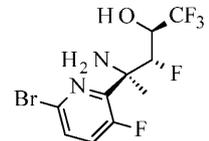
[0460]

[0461]

실온에서 테트라하이드로푸란(19 ml) 중 (R)-N-((2R,3R,4S)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-(트라이메틸실릴옥시)펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-일-2-설피나미드 B8c(495 mg, 942 μ mol)의 용액에 농축 HCl(495 mg, 309 μ l, 3.77 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액을 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하여 황색 용액을 수득하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 10 g, 헵탄 중 0% 내지 40% EtOAc)로 정제하여 무색 고체로서 (2S,3R,4R)-4-아미노-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-1,1,1,3-테트라플루오로펜탄-2-올(95 mg, 272 μ mol, 28.9% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 349.1, 351.1 [M+H]⁺.

[0462]

B9d(R² 및 R⁴ = F): (2R,3R,4R)-4-아미노-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-1,1,1,3-테트라플루오로펜탄-2-올



[0463]

[0464]

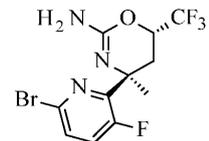
0°C에서 테트라하이드로푸란(5 ml) 중 (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일)-2-메틸프로판-2-일-2-설피나미드 B8d(680 mg, 1.5 mmol)의 용액에 HCl(다이옥산 중 4 M)(375 μ l, 1.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액을 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하여 황색 용액을 수득하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 헵탄 중 0% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 백색 화합물(373 mg)을 수득하였고, 이때 키랄 보조제는 하이드록실기를 제거하였다. MeOH(10 ml)에 용해하고, 0°C로 냉각하고, 과잉 3 M NaOH를 첨가하고, 30 분 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 제거하고 전체적으로 증발시켰다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 헵탄 중 EtOAc, 0 내지 50%)로 정제하여 백색 고체로서 (2R,3R,4R)-4-아미노-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-1,1,1,3-테트라플루오로펜탄-2-올(373 mg, 1.07 mmol, 71.2% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 349.1, 351.1 [M+H]⁺.

[0465]

중간체 아미노옥사진 B10의 합성

[0466]

B10a(R² = F): (4S,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민

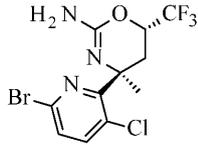


[0467]

[0468]

에탄올(14 ml) 중 (2S,4S)-4-아미노-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-1,1,1-트라이플루오로펜탄-2-올 B9a(670 mg)의 용액에 22°C에서 아세트니트릴(5 M, 0.61 ml) 중 Br-CN의 용액을 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 85°C로 15 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔사를 1/2 포화 수성 Na₂CO₃과 EtOAc 사이에 분배하고, 유기 층을 건조하고, 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 20 내지 80% EtOAc)로 정제하여 담황색 고체로서 표제 화합물(255 mg, 35%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 356.4, 358.4 [M+H]⁺.

[0469] B10b(R² = Cl): (4S,6S)-4-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민

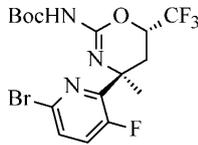


[0470]

[0471] (2S,4S)-4-아미노-4-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-1,1,1-트라이플루오로펜탄-2-올 B9b(335 mg)를 화합물 B10a의 제조와 유사하게 Br-CN과 반응시켜 담황색 오일로서 표제 화합물(148 mg, 41%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 372.0, 374.0, 376.0 [M+H]⁺.

[0472] 중간체 Boc-아미노옥사진 B11의 합성

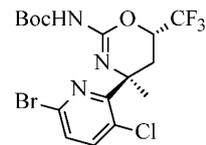
[0473] B11a(R² = F): 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0474]

[0475] 다이클로로메탄(5 ml) 중 (4S,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민 B10a(245 mg)의 용액에 22°C에서 후속적으로 N,N-다이이소프로필에틸아민(124 mg) 및 Boc-무수물(180 mg)을 첨가하고, 50 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 5 내지 100% EtOAc)로 정제하여 무색 고체로서 표제 화합물(276 mg, 88%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 456.3, 458.3 [M+H]⁺.

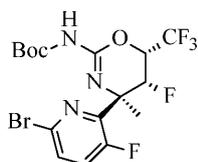
[0476] B11b(R² = Cl): 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0477]

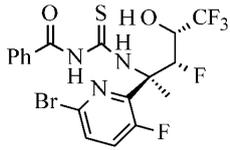
[0478] (4S,6S)-4-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-아민 B10b(27 mg)를 화합물 B11a의 제조와 유사하게 Boc-무수물과 반응시키고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 0 내지 20% EtOAc)한 후 백색 고체로서 표제 화합물(27 mg, 79%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 472.2, 474.2, 476.2 [M+H]⁺.

[0479] B11c(R² 및 R⁴ = F): 3급-부틸(4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0480]

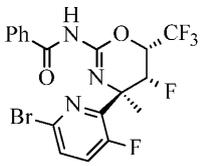
[0481] 단계 1: N-((2R,3R,4S)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일카바모티온일)벤즈아미드



[0482]

[0483] 실온에서 테트라하이드로푸란(14 ml) 중 (2S,3R,4R)-4-아미노-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-1,1,1,3-테트라플루오로펜탄-2-올 B9c(145 mg, 415 μmol)의 용액에 벤조일 이소티오시아네이트(67.8 mg, 55.9 μl , 415 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 10 g, 헵탄 중 0% 내지 40% EtOAc)로 정제하여 연황색 포말로서 N-((2R,3R,4S)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일카바모티온일)벤즈아미드(203 mg, 396 μmol , 95.4% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 512.1, 514.1 [M+H]^+$.

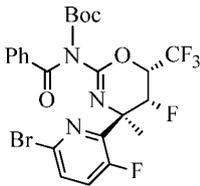
[0484] 단계 2: N-((4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)벤즈아미드



[0485]

[0486] 실온에서 아세트니트릴(4 ml) 중 N-((2R,3R,4S)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일카바모티온일)벤즈아미드(상기 단계 1로부터)(203 mg, 396 μmol)의 용액에 EDC-HCl(114 mg, 594 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 헵탄 중 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 백색 포말로서 N-((4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)벤즈아미드(157 mg, 328 μmol , 82.9% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 478.2, 480.2 [M+H]^+$.

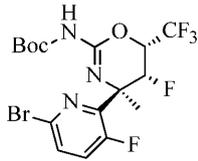
[0487] 단계 3: 3급-부틸 벤조일((4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)카바메이트



[0488]

[0489] 실온에서 테트라하이드로푸란(15.4 ml) 중 N-((4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)벤즈아미드(상기 단계 2로부터)(157 mg, 328 μmol)의 용액에 다이-3급-부틸 다이카보네이트(Boc₂O)(78.8 mg, 83.8 μl , 361 μmol) 및 트라이에틸아민(36.5 mg, 50.3 μl , 361 μmol)을 첨가한 후 4-다이메틸아미노피리딘(8.02 mg, 65.7 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 상온에서 제거하여 연황색 오일을 수득하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 헵탄 중 0% 내지 35% EtOAc)로 정제하여 백색 포말로서 3급-부틸 벤조일((4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)카바메이트(129 mg, 223 μmol , 67.9% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 578.2, 580.2 [M+H]^+$.

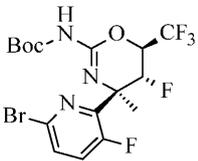
[0490] 단계 4: 3급-부틸(4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0491]

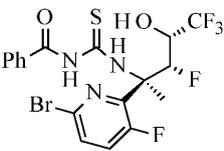
[0492] 0℃에서 메탄올(10 ml) 중 3급-부틸 벤조일((4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)카바메이트(상기 단계 3으로부터)(129 mg, 223 μmol)의 용액에 MeOH(3.19 ml, 22.3 mmol) 중 7 M 암모니아를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 상온에서 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 헵탄 중 0% 내지 60% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 3급-부틸(4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 (75 mg, 158 μmol, 70.9% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): m/z = 474.1, 476.1 [M+H]⁺.

[0493] B11d(R² 및 R⁴ = F): 3급-부틸(4R,5R,6R)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0494]

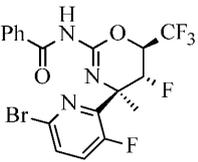
[0495] 단계 1: N-((2R,3R,4R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일)카바모티온일)벤즈아미드



[0496]

[0497] 실온에서 테트라하이드로푸란(35 ml) 중 (2S,3R,4R)-4-아미노-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-1,1,1,3-테트라플루오로펜탄-2-올 B9d(373 mg, 1.07 mmol)의 용액에 벤조일 이소티오시아네이트(174 mg, 144 μl, 1.07 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 헵탄 중 0% 내지 40% EtOAc)로 정제하여 연황색 포말로서 N-((2R,3R,4R)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일)카바모티온일)벤즈아미드(473 mg, 923 μmol, 86.4% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): m/z = 512.1, 514.1 [M+H]⁺.

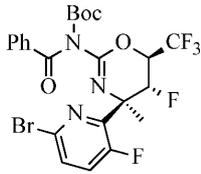
[0498] 단계 2: N-((4R,5R,6R)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)벤즈아미드



[0499]

[0500] 실온에서 아세트니트릴(10 ml) 중 N-((2R,3R,4S)-2-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-3,5,5,5-테트라플루오로-4-하이드록시펜탄-2-일)카바모티온일)벤즈아미드(상기 단계 1로부터)(473 mg, 923 μmol)의 용액에 EDC-HCl(265 mg, 1.38 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 헵탄 중 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 백색 포말로서 N-((4R,5R,6R)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)벤즈아미드 (330 mg, 690 μmol, 74.7% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): m/z = 478.2, 480.2 [M+H]⁺.

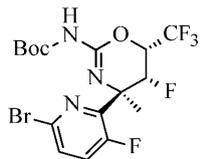
[0501] 단계 3: 3급-부틸 벤조일((4R,5R,6R)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)카바메이트



[0502]

[0503] 실온에서 테트라하이드로푸란(32.4 ml) 중 N-((4R,5R,6R)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)벤즈아미드(상기 단계 2로부터)(330 mg, 690 μ mol)의 용액에 다이-3급-부틸 다이카보네이트(Boc_2O)(166 mg, 176 μ l, 759 μ mol) 및 트라이에틸아민(76.8 mg, 106 μ l, 759 μ mol)을 첨가한 후 4-다이메틸아미노피리딘(16.9 mg, 138 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 상온에서 제거하여 연황색 오일을 수득하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 헵탄 중 0% 내지 35% EtOAc)로 정제하여 백색 포말로서 3급-부틸 벤조일((4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)카바메이트(399 mg, 690 μ mol, 100% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 578.2, 580.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0504] 단계 4: 3급-부틸(4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트

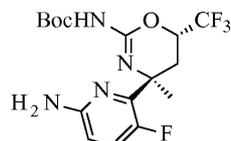


[0505]

[0506] 0°C에서 메탄올(20 ml) 중 3급-부틸 벤조일((4R,5R,6R)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일)카바메이트(상기 단계 3으로부터)(399 mg, 690 μ mol)의 용액에 MeOH(9.86 ml, 69.0 mmol) 중 7 M 암모니아를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 상온에서 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 헵탄 중 0% 내지 60% EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 3급-부틸(4R,5R,6R)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트(237 mg, 500 μ mol, 72.4% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 474.1, 476.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0507] 중간체 Boc-아미노피리딘 B12의 합성

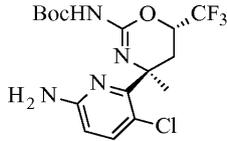
[0508] B12a(R² = F): 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0509]

[0510] 에탄올(5.4 ml) 및 물(2.4 ml) 중 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B11a(175 mg)의 용액에 23°C에서 나트륨 아지드(199 mg), 구리(I) 요오다이드(29 mg), 나트륨 L-아스코르베이트(15.2 mg) 및 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로hexan-1,2-디아민(33 mg)을 순차적으로 첨가하고, 연청색 용액을 70°C에서 1 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 과 EtOAc 사이에 분배하고, 유기 층을 건조하고, 증발시키고 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 헵탄 중 EtOAc의 구배, 25 내지 40% EtOAc)로 정제하여 무색 고체로서 표제 화합물(82 mg, 54%)을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 393.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

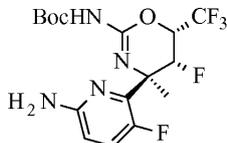
[0511] B12b(R² = Cl): 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-클로로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0512]

[0513] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-브로모-3-클로로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B11b(25 mg)를 화합물 B12a의 제조와 유사하게 나트륨 아지드와 반응시키고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 AcOEt의 구배, 10 내지 50% EtOAc)한 후 무색 포말로서 표제 화합물(9 mg, 42%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 409.2, 411.2 [M+H]⁺.

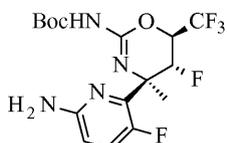
[0514] B12c(R² 및 R⁴ = F): 3급-부틸(4R,5R,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0515]

[0516] 실온에서 다이옥산(3.00 ml) 및 물(1.00 ml) 중 3급-부틸(4R,5R,6S)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B11c(75 mg, 158 μmol)의 용액에 나트륨 아지드(82.3 mg, 1.27 mmol), 나트륨 L-아스코르베이트(6.27 mg, 31.6 μmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-디아민(13.5 mg, 15.0 μl, 94.9 μmol) 및 구리(I) 요오다이드(12.0 mg, 63.3 μmol)를 첨가하고, 10 분 후 담녹청색이 된 후, 혼합물을 70°C에서 30 분 동안 교반하였다. 다시 나트륨 L-아스코르베이트(6.27 mg, 31.6 μmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-디아민(13.5 mg, 15.0 μl, 94.9 μmol) 및 구리(I) 요오다이드(12.0 mg, 63.3 μmol)를 첨가하고, 추가 30 분 동안 70°C에서 계속 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하여 담녹색 오일을 수득하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 10 g, 헵탄 중 0% 내지 40% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 3급-부틸(4R,5R,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트(29 mg, 70.7 μmol, 44.7% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): m/z = 411.2 [M+H]⁺.

[0517] B12d(R² 및 R⁴ = F): 3급-부틸(4R,5R,6R)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0518]

[0519] 실온에서 다이옥산(3.00 ml) 및 물(1.00 ml) 중 3급-부틸(4R,5R,6R)-4-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B11d(237 mg, 500 μmol)의 용액에 나트륨 아지드(260 mg, 4.00 mmol), 나트륨 L-아스코르베이트(19.8 mg, 100 μmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-디아민(42.7 mg, 47.3 μl, 300 μmol) 및 구리(I) 요오다이드(38.1 mg, 200 μmol)를 첨가하고 10 분 후 담녹청색이 되었고, 혼합물을 70°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 다시 나트륨 L-아스코르베이트(19.8 mg, 100 μmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-디아민(42.7 mg, 47.3 μl, 300 μmol) 및 구리(I) 요오다이드(38.1 mg, 200 μmol)를 첨가하고, 추가 30 분 동안 70°C에서 계속 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하여 담녹색 오일을 수득하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 10 g, 헵탄 중 0% 내지 40% EtOAc)로 정제하

여 백색 고체로서 3급-부틸(4R,5R,6R)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트(50 mg, 122 μ mol, 24.4% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): m/z = 411.2 [M+H]⁺.

[0520] **중간체 Boc-아미드 A15 및 B13, 및 탈보호된 아미드 I의 합성**

[0521] **Boc-아미노피리딘 A14 또는 B12를 산과 커플링하여 Boc-아미드 A15 또는 B13을 수득하는 일반적인 과정**

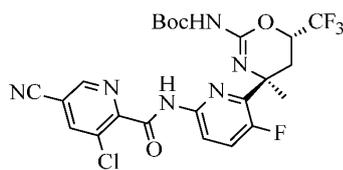
[0522] T3P-방법: EtOAc(1.2 ml) 중 Boc-아미노피리딘 A14 또는 B12(0.10 mmol) 및 산(0.2 mmol)의 용액에 22°C에서 T3P(EtOAc 중 50%, 0.09 ml, 0.15 mmol)를 첨가하고 2 시간 동안 계속 교반하였다. T3P의 추가 부분(0.05 ml, 0.08 mmol)을 첨가하고 2 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃과 EtOAc 사이에 분배하고, 유기 층을 건조하고, 증발시키고 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배)로 정제하여 Boc-아미드 A15 또는 B13을 수득하였다.

[0523] 고세즈(Ghosez) 시약 방법: 0°C에서 무수 다이클로로메탄(1.5 ml) 중 산(197 μ mol, 당량 1.5)의 현탁액에 1-클로로-N,N,2-트라이메틸프로펜일아민(고세즈 시약)(52.8 mg, 395 μ mol, 당량 3)을 적가하고, 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 무수 다이클로로메탄(1.5 ml) 중 Boc-아미노피리딘 A14 또는 B12(132 μ mol, 당량 1.00) 및 다이소프로필에틸아민(51.0 mg, 69.0 μ l, 395 μ mol, 당량 3)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 병목을 제거하고, 혼합물을 1 내지 16 시간 동안 상온에서 교반하였다. 상온에서 완전히 증발시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중 EtOAc의 구배)로 직접 정제하여 Boc-아미드 A15 또는 B13을 수득하였다.

[0524] **Boc-아미드 A15 또는 B13을 아미드 I로 탈보호하기 위한 일반적인 과정**

[0525] 다이클로로메탄(0.5 ml) 중 Boc-아미드 A15 또는 B13(0.04 mmol)의 용액에 22°C에서 트라이플루오로아세트산(1.2 mmol)을 첨가하고 16 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔사를 EtOAc로 희석하고, 다시 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에터/헵탄으로 마쇄하고, 현탁액을 여과하고, 잔사를 건조하여 아미드 I을 수득하였다. 대안적인 후처리를 하여 자유 염기를 수득하고, 16 시간 동안 교반한 후, 모든 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔사를 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하고, 유기 층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과하고 용매를 진공에서 제거하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 아미드 I을 수득하였다.

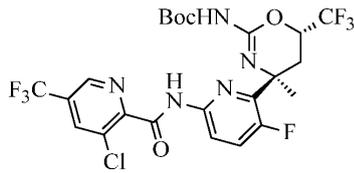
[0526] **B13a-1(R² = F): 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(3-클로로-5-시아노피롤린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트**



[0527]

[0528] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12a(39 mg)를 T3P-방법에 따라 3-클로로-5-시아노-피리딘-2-카복실산과 커플링하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 5 내지 50% EtOAc)한 후 무색 고체로서 표제 화합물(17 mg, 30%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 557.6, 559.6 [M+H]⁺.

[0529] **B13a-2(R² =) =):**
3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피롤린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



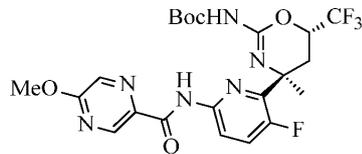
[0530]

[0531]

3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12a(39 mg)를 T3P-방법에 따라 3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-카복실산과 커플링하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 5 내지 50% EtOAc)한 후 무색 고체로서 표제 화합물(26 mg, 44%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 600.3, 602.3 [M+H]⁺.

[0532]

B13a-3(R² = F): 3급-부틸(4S,6S)-4-(3-플루오로-6-(5-메톡시피라진-2-카복사미도)피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



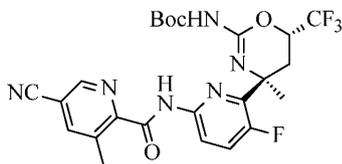
[0533]

[0534]

3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12a(39 mg)를 T3P-방법에 따라 5-메톡시피라진-2-카복실산과 커플링하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 AcOEt의 구배, 5 내지 50% EtOAc)한 후 회백색 고체로서 표제 화합물(14 mg, 27%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 529.4 [M+H]⁺.

[0535]

B13a-4(R² = F): 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(5-시아노-3-메틸피롤린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



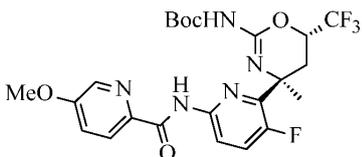
[0536]

[0537]

3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12a(39 mg)를 T3P-방법에 따라 5-시아노-3-메틸-피리딘-2-카복실산과 커플링하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 5 내지 50% EtOAc)한 후 무색 포말로서 표제 화합물(22 mg, 41%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 537.6 [M+H]⁺.

[0538]

B13a-5(R² = F): 3급-부틸(4S,6S)-4-(3-플루오로-6-(5-메톡시피롤린아미도)피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트

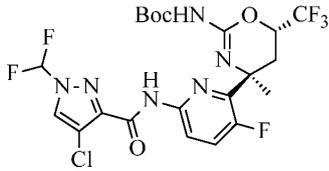


[0539]

[0540]

3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12a(39 mg)를 T3P-방법에 따라 5-메톡시피리딘-2-카복실산과 커플링하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 5 내지 50% EtOAc)한 후 무색 포말로서 표제 화합물(16 mg, 30%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 528.6 [M+H]⁺.

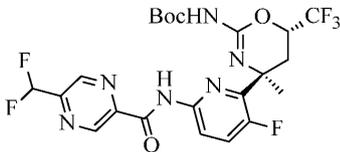
[0541] B13a-6(R² = F): 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(4-클로로-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카복스아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0542]

[0543] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12a(39 mg)를 T3P-방법에 따라 4-클로로-1-(다이플루오로메틸)피라졸-3-카복실산(문헌[H. Hilpert et al., *J. Med. Chem.* 2013, 56, 3980]에 따라 제조됨)과 커플링하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 5 내지 50% EtOAc)한 후 회색 고체로서 표제 화합물(26 mg, 46%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 571.5, 573.5 [M+H]⁺.

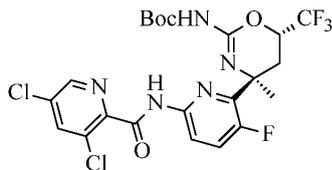
[0544] B13a-7(R² = F): 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(5-(다이플루오로메틸)피라진-2-카복스아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0545]

[0546] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12a(39 mg)를 T3P-방법에 따라 5-(다이플루오로메틸)피라진-2-카복실산(WO 2009/091016에 따라 제조됨)과 커플링하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 5 내지 50% EtOAc)한 후 무색 포말로서 표제 화합물(30 mg, 55%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 549.2 [M+H]⁺.

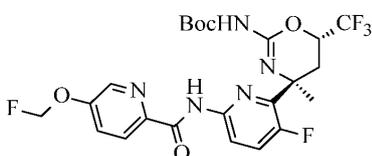
[0547] B13a-8(R² = F): 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(3,5-다이클로로피롤린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0548]

[0549] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12a(39 mg)를 T3P-방법에 따라 3,5-다이클로로피리딘-2-카복실산과 커플링하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 5 내지 50% EtOAc)한 후 무색 고체로서 표제 화합물(26 mg, 46%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 566.5, 568.5 [M+H]⁺.

[0550] B13a-9(R² = F): 3급-부틸(4S,6S)-4-(3-플루오로-6-(5-(플루오로메톡시)피롤린아미도)피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트

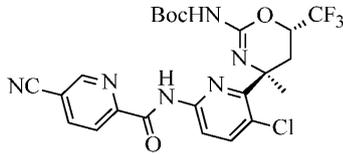


[0551]

[0552] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-

1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12a(39 mg)를 T3P-방법에 따라 5-(플루오로메톡시)피리딘-2-카복실산(WO 2009/091016에 따라 제조됨)과 커플링하고, T3P-방법에 따라 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 5 내지 60% EtOAc)한 후 무색 고체로서 표제 화합물(18 mg, 33%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 546.5 [M+H]⁺.

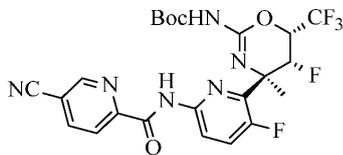
[0553] B13b(R² = Cl): 3급-부틸(4S,6S)-4-(3-클로로-6-(5-시아노피롤린아미도)피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0554]

[0555] 다이클로로메탄(0.6 ml) 및 다이메틸포름아미드(0.3 ml) 중 5-시아노피리딘-2-카복실산(14 mg)의 용액에 22°C에서 N,N-다이이소프로필에틸아민(29 mg) 및 HATU(42 mg)를 순차적으로 첨가하고, 15 분 후 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-아미노-3-클로로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12b(30 mg)를 첨가하고, 4 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃과 다이클로로메탄 사이에 분배하고, 유기 층을 건조하고, 증발시키고 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 5 내지 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(4 mg, 10%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 539.2, 541.2 [M+H]⁺.

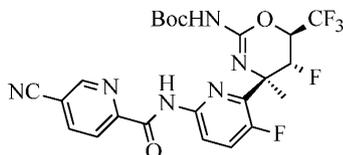
[0556] B13c-1(R² 및 R⁴ = F): 3급-부틸(4R,5R,6S)-4-(6-(5-시아노피롤린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0557]

[0558] 3급-부틸(4R,5R,6S)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12c(29 mg, 70.7 μmol)를 고세즈 시약-방법에 따라 5-시아노피롤린산과 커플링하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 0 내지 45% EtOAc)한 후 백색 포말로서 표제 화합물(23 mg, 42.6 μmol, 60.2% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 541.3 [M+H]⁺.

[0559] B13d-1(R² 및 R⁴ = F): 3급-부틸(4R,5R,6R)-4-(6-(5-시아노피롤린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트



[0560]

[0561] 3급-부틸(4R,5R,6R)-4-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B12d(54 mg, 132 μmol)를 고세즈 시약-방법에 따라 5-시아노피롤린산과 커플링하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄 중 EtOAc의 구배, 0 내지 45% EtOAc)한 후 백색 고체로서 표제 화합물(55 mg, 102 μmol, 77.3% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 541.2 [M+H]⁺.

[0562] 실시예 1

[0563] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피

리딘-2-일)-5-시아노피콜린아미드

[0564] 다이클로로메탄(0.5 ml) 중 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(5-시아노피콜린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트(16 mg, 30.6 μmol , 당량 1.00)의 용액에 TFA(105 mg, 70.8 μl , 919 μmol , 당량 30)를 10°C에서 첨가하였다. 연황색 반응 용액을 23°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 빙냉 1 N Na₂CO₃ 용액으로 염기성화하고, 15 분 동안 10°C에서 교반한 후, 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 염수고 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 5 g, 헵탄 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트, 이어서 에틸 아세테이트 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 백색 고체로서 N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-시아노피콜린아미드(9.5 mg, 22.5 μmol , 73.4% 수율)를 수득하였다. MS(ISP): m/z = 423.6 [(M+H)⁺].

[0565] **실시예 2**

[0566] **N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-3-클로로-5-시아노피콜린아미드**

[0567] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(3-클로로-5-시아노피콜린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13a(18 mg)를 탈보호하여 회백색 고체로서 표제 화합물(14 mg, 76%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 457.1, 459.1 [(M+H)⁺].

[0568] **실시예 3**

[0569] **N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피콜린아미드 염, 및 트라이플루오로아세트산**

[0570] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피콜린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13a-2(26 mg)를 탈보호하여 담황색 고체로서 표제 화합물(27 mg, 당량)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 500.3, 501.3 [(M+H)⁺].

[0571] **실시예 4**

[0572] **N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-메톡시피라진-2-카복스아미드 염, 및 트라이플루오로아세트산**

[0573] 3급-부틸(4S,6S)-4-(3-플루오로-6-(5-메톡시피라진-2-카복스아미도)피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13a-3(14 mg)을 탈보호하여 회백색 고체로서 표제 화합물(14 mg, 80%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 429.6 [(M+H)⁺].

[0574] **실시예 5**

[0575] **N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-시아노-3-메틸피콜린아미드 염, 및 트라이플루오로아세트산**

[0576] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(5-시아노-3-메틸피콜린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13a-4(20 mg)를 탈보호하여 회백색 고체로서 표제 화합물(21 mg, 78%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 437.5 [(M+H)⁺].

[0577] **실시예 6**

[0578] **N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-메톡시피콜린아미드 염, 및 트라이플루오로아세트산**

[0579] 3급-부틸(4S,6S)-4-(3-플루오로-6-(5-메톡시피콜린아미도)피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13a-5(16 mg)를 탈보호하여 회백색 고체로서 표제 화합물(9 mg, 55%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 428.2 [(M+H)⁺].

[0580] **실시예 7**

- [0581] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-4-클로로-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드 염, 및 트라이플루오로아세트산
- [0582] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(4-클로로-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카복사미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13a-6(23 mg)을 탈보호하여 회백색 고체로서 표제 화합물(14 mg, 59%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 471.5, 473.5 [M+H]⁺.
- [0583] 실시예 8
- [0584] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-(다이플루오로메틸)피라진-2-카복사미드 염, 및 트라이플루오로아세트산
- [0585] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(5-(다이플루오로메틸)피라진-2-카복사미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13a-7(21 mg)을 탈보호하여 회백색 고체로서 표제 화합물(18 mg, 84%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 449.2 [M+H]⁺.
- [0586] 실시예 9
- [0587] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-3,5-다이클로로피콜린아미드 염, 및 트라이플루오로아세트산
- [0588] 3급-부틸(4S,6S)-4-(6-(3,5-다이클로로피콜린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13a-8(26 mg)을 탈보호하여 무색 고체로서 표제 화합물(21 mg, 90%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 466.4, 468.4, 470.4 [M+H]⁺.
- [0589] 실시예 10
- [0590] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-(플루오로메톡시)피콜린아미드 염, 및 트라이플루오로아세트산
- [0591] 3급-부틸(4S,6S)-4-(3-플루오로-6-(5-(플루오로메톡시)피콜린아미도)피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13a-9(16 mg)를 탈보호하여 회백색 고체로서 표제 화합물(16 mg, 93%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 446.5 [M+H]⁺.
- [0592] 실시예 11
- [0593] N-(6-((4S,6S)-2-아미노-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-클로로피리딘-2-일)-5-시아노피콜린아미드
- [0594] 3급-부틸(4S,6S)-4-(3-클로로-6-(5-시아노피콜린아미도)피리딘-2-일)-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13b(4 mg)을 CF₃COOH로 탈보호하고 증발시켰다. 잔사를 포화 수성 Na₂CO₃과 EtOAc 사이에 분배하고, 유기 층을 건조하고, 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(바이오타지(Biotage)로부터의 NH₂-상, 헥탄 중 EtOAc의 구배, 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(3 mg, 98%)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 439.2, 441.2 [M+H]⁺.
- [0595] 실시예 12
- [0596] N-(6-((4R,5R,6S)-2-아미노-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-5-시아노피콜린아미드
- [0597] 3급-부틸(4R,5R,6S)-4-(6-(5-시아노피콜린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13c-1(23 mg, 42.6 μmol)을 탈보호하고, 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 10 g, 헥탄 중 0% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(12 mg, 27.3 μmol, 64.0% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): m/z = 441.2 [M+H]⁺.
- [0598] 실시예 13
- [0599] N-(6-((4R,5R,6R)-2-아미노-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-4-일)

-5-플루오로피리딘-2-일)-5-시아노피콜린아미드

[0600]

3급-부틸(4R,5R,6R)-4-(6-(5-시아노피콜린아미도)-3-플루오로피리딘-2-일)-5-플루오로-4-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사진-2-일카바메이트 B13d-1(55 mg, 102 μmol)을 탈보호하고, 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 10 g, 헵탄 중 0% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 백색 포말로서 표제 화합물(30 mg, 68.1 μmol , 66.9% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $m/z = 441.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.