



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0014610
(43) 공개일자 2016년02월11일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7033715</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년05월26일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년11월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/060794</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/191340
국제공개일자 2014년12월04일</p> <p>(30) 우선권주장
PCT/CN2013/076285 2013년05월27일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124</p> <p>(72) 발명자
아에비 요하네스
스위스 체하-4102 빈닌겐 임 쿠겔팡 27
암라인 쿠르트
스위스 체하-4452 이턴겐 레텐베그 8
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
제일특허법인</p> |
|---|--|

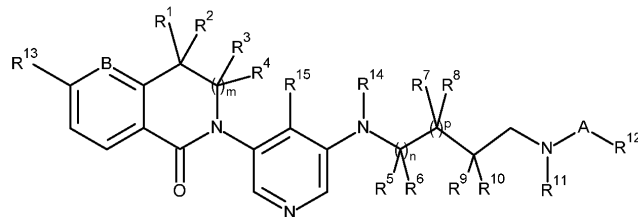
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 3,4-다이하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온 및 2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온 화합물**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 상기 화합물의 사용 방법을 제공한다:

[화학식 I]



상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, A, m, n 및 p는 본원에 기재된 바와 같다.

(72) 발명자

첸 웬밍

중국 200021 상하이 웨스트 진링 로드 넘버 28 상하이 포린 서비스 컴패니 리미티드

호른스피거 베누아

프랑스 에프-68130 알트키르슈 뒤 데 수르스 9

쿤 베른트

스위스 체하-4153 라이나흐 베엘 힌터린덴베그 26아

리우 용푸

중국 200093 상하이 양푸 디스트릭트 콩지앙 로드 라인 652 넘버 5 룸 303

마에르키 한스 페

스위스 체하-4059 바젤 셸티스베르거스트라쎬 75

마르틴 라이너 에

스위스 체하-4056 바젤 보게센스트라쎬 47

마이베그 알렉산더 파우

스위스 체하-4051 바젤 마르틴스가쎬 8

탄 슈페이

중국 200135 상하이 푸둥 진시우 로드 라인 300 넘버 20 룸 101

왕 리샤

스위스 체하-4125 리헨 레벤스트라쎬 10

조우 밍웨이

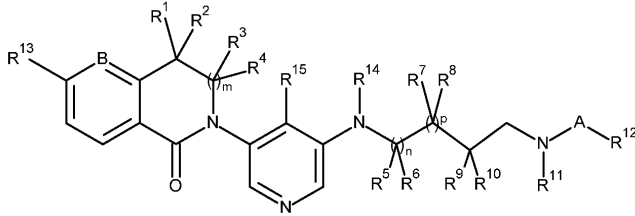
중국 101210 상하이 추안 베이 로드 라인 3046 룸 1505

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

R¹, R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, 알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되고;

R⁵, R⁷ 및 R⁹은 독립적으로 H 또는 알킬로부터 선택되고,

R⁸ 및 R¹¹은 함께 -CH₂-CH₂-를 형성하고,

R¹⁰은 H이거나, R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 -(CH₂)_w-를 형성하거나;

R⁶ 및 R⁹은 함께 -CH₂-를 형성하고, R⁸은 H이고, R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 -CH₂-를 형성하고;

A는 -C(O)- 또는 -S(O)₂-이고;

B는 -C- 또는 -N-이고;

R¹²는 사이클로알킬 또는 치환된 헤테로아릴이되, 상기 치환된 헤테로아릴은 H, 알킬, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 시아노 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

R¹³은 할로젠, 시아노, 알콕시 또는 할로알콕시이고;

R¹⁴은 H, 알킬 또는 사이클로알킬이고;

R¹⁵은 H, 알킬, 사이클로알킬 또는 할로젠이고;

m, n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고;

w는 1, 2 또는 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A가 -S(O)₂-인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

A가 -C(O)-인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{12} 가 사이클로알킬 또는 치환된 피리딘일이며, 상기 치환된 피리딘일은 H, 알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{12} 가 사이클로알킬 또는 치환된 피리딘일이며, 상기 치환된 피리딘일은 알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{12} 가 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{12} 가 치환된 헤테로아릴이며, 상기 치환된 헤테로아릴은 알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{12} 가 치환된 피리딘일이며, 상기 치환된 피리딘일은 알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 알킬인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 메틸인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

m, n 및 p가 0인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

w가 1 또는 2인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,
R³ 및 R⁴가 H인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁵, R⁷ 및 R⁹이 H인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁹이 H이고, R¹⁰ 및 R¹¹이 함께 -(CH₂)_n-를 형성하는, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
R¹⁴이 H인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,
R¹³이 클로로인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,
R¹⁵이 H인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

- 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- 5-클로로-2-[5-[[3R 또는 3S)-1-사이클로프로필설폰일피롤리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- 5-클로로-2-[5-[[3S 또는 3R)-1-사이클로프로필설폰일피롤리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일피페리딘-4-일)-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- 5-클로로-2-[5-[[3R 또는 3S)-1-사이클로프로필설폰일피페리딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- 5-클로로-2-[5-[[3S 또는 3R)-1-사이클로프로필설폰일피페리딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- 5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온;
- 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(5-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온;

- 5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3-메틸-3H-이소인돌-1-온;
- 5-클로로-3-메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3H-이소인돌-1-온;
- 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]피리딘-3-일]-3-메틸-3H-이소인돌-1-온;
- 6-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- 6-클로로-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- 6-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- 6-클로로-2-[5-[[1-(5-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[2-(4-메틸피리딘-3-카본일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온;
- 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;
- 6-클로로-2-[5-[[1-(3,5-다이메틸이소옥사졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- 6-클로로-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- 6-클로로-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- 5-클로로-2-[5-[[1-(3,5-다이메틸이소옥사졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-이소인돌린-1-온;
- 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;
- (3R 또는 3S)-5-클로로-3-메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;
- (3S 또는 3R)-5-클로로-3-메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;
- (3R 또는 3S)-5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온;
- (3S 또는 3R)-5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온;
- (3R 또는 3S)-5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온;
- (3S 또는 3R)-5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온;
- 2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보닐트릴;
- 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보닐트릴;
- 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보닐트릴;
- 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보

니트릴;

2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일-4-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;

2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;

3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;

2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;

3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(3-메틸이미다졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;

3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;

3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴; 및

3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(3-메틸이미다졸-4-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴

로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;

5-클로로-2-[5-[[3S 또는 3R)-1-사이클로프로필설폰일피리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;

5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온;

5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(5-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온;

5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;

6-클로로-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;

6-클로로-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;

5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;

(3R 또는 3S)-5-클로로-3-메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;

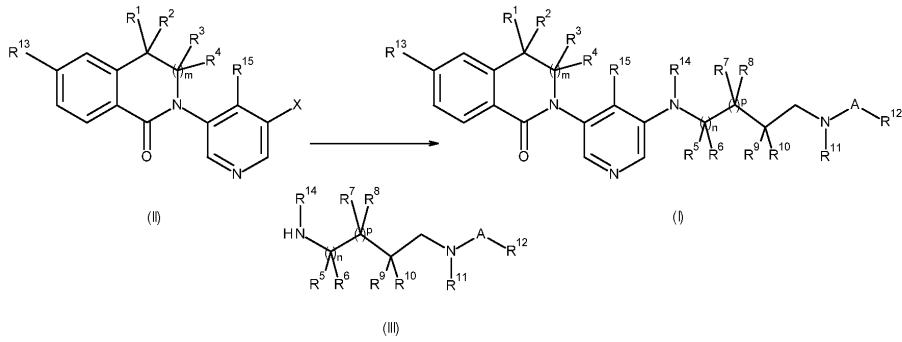
2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴; 및

3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴

로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

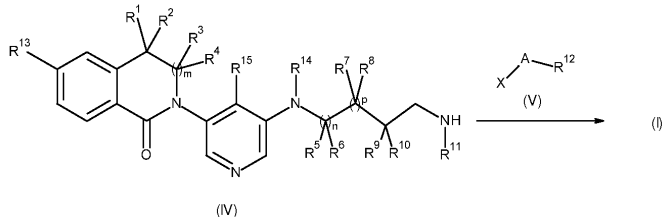
청구항 22

a) 화학식 III의 화합물의 존재하에 화학식 II의 화합물을 반응시키는 단계:



; 또는

b) 화학식 V의 화합물의 존재하에 화학식 IV의 화합물을 반응시키는 단계:



를 포함하는, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

상기 식에서,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, A, m, n$ 및 p 는 제1항에 정의된 바와 같고,

단계 a)의 X는 할로젠 또는 트리플레이트이고,

단계 b)의 X는 할로젠이다.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료적 불활성 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 25

만성 신장 질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 원발성 알도스테론증 및 쿠싱 증후군의 치료 또는 예방을 위한 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

만성 신장 질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 원발성 알도스테론증 및 쿠싱 증후군의 치료 또는 예방을 위한 화합물.

청구항 27

만성 신장 질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 원발성 알도스테론증 및 쿠싱 증후군의 치료용 또는 예방용 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 28

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는, 만성 신장 질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 원발성 알도스테론증 및 쿠싱 증후군의 치료 또는 예방 방법.

청구항 29

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,
제22항의 방법에 따라 제조되는 화합물.

청구항 30

상기에 기재된 바와 같은 발명.

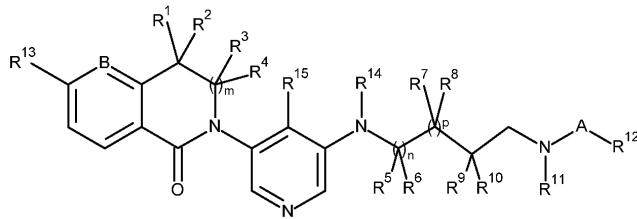
명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 포유동물의 치료 또는 예방에 유용한 유기 화합물, 특히 만성 신장 질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 원발성 알도스테론증 및 쿠싱(Cushing) 증후군의 치료 또는 예방을 위한 알도스테론 신타제 억제제에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0003] [화학식 I]



[0004]

[0005] 상기 식에서,

[0006] R¹, R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, 알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0007] R⁵, R⁷ 및 R⁹은 독립적으로 H 또는 알킬로부터 선택되고,

[0008] R⁸ 및 R¹¹은 함께 -CH₂-CH₂-를 형성하고,

[0009] R¹⁰은 H이거나, R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 -(CH₂)_n-를 형성하거나;

[0010] R⁶ 및 R⁹은 함께 -CH₂-를 형성하고, R⁸은 H이고, R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 -CH₂-를 형성하고;

[0011] A는 -C(O)- 또는 -S(O)₂-이고;

[0012] B는 -C- 또는 -N-이고;

[0013] R¹²는 사이클로알킬 또는 치환된 헤테로아릴이되, 상기 치환된 헤테로아릴은 H, 알킬, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 시아노 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0014] R¹³은 할로겐, 시아노, 알콕시 또는 할로알콕시이고;

[0015] R¹⁴은 H, 알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0016] R¹⁵은 H, 알킬, 사이클로알킬 또는 할로겐이고;

[0017] m, n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고;

[0018] w는 1, 2 또는 3이다.

배경 기술

[0019] 본원에서, 본 발명자들은 절대적 또는 상대적 과량의 알도스테론에 의해 유발된 기관/조직 손상으로부터 보호하는 잠재력을 갖는 알도스테론 신타제의 억제제를 기술한다. 고혈압은 선진국 성인 인구의 약 20%에서 발병한다. 60세 이상의 개인에서, 이러한 백분율은 60% 초과까지 상승한다. 고혈압 대상은 뇌졸중, 심근경색, 심방 세동, 심부전, 말초 혈관 질환 및 신장 장애를 비롯한 다른 생리학적 복합증의 증가된 위험을 나타낸다. 레닌 앤지오텐신 알도스테론 시스템은 고혈압, 부피 및 소금 균형과 관련된 경로이고, 더욱 최근에는 심부전 또는 신장 질환의 진행 단계에서 기관 손상을 종결시키는데 직접 공헌한다. ACE 억제제 및 앤지오텐신 수용체 차단제(ARB)는 환자의 삶의 기간 및 질을 개선하는데 성공적으로 사용된다. 이러한 약물은 최대 보호를 야기하지는 못 한다. 상대적으로 많은 수의 환자에서, ACE 및 ARB는 소위 알도스테론 돌파(aldoosterone breakthrough)(먼저 초기 감소 후에, 알도스테론 수준이 병리학적 수준으로 돌아가는 현상)를 야기한다. 부적절하게 증가된 알도스테론 수준(소금 섭취/수준에 비해)의 해로운 결과가 무기질 코르티코이드 수용체 길항제에 의한 알도스테론 봉쇄에 의해 최소화될 수 있음이 증명되었다. 알도스테론 합성의 직접적인 억제는, 이것이 또한 알도스테론의 비-게놈성 효과를 감소시킬 것이므로, 더욱 더 양호한 보호를 제공할 것으로 기대된다.

[0020] Na/K 운반에 대한 알도스테론의 효과는 나트륨 및 물의 증가된 재흡수 및 신장에서의 칼륨의 분비를 야기한다. 전체적으로, 이것은 증가된 혈액량 및 이에 따른 증가된 혈압을 유발한다. 신장 나트륨 재흡수의 조절에서의 역할 이외에, 알도스테론은 신장, 심장 및 혈관 계통에 대한, 특히 "높은 나트륨"의 면에서, 해로운 효과를 나타낼 수 있다. 이러한 조건하에, 알도스테론은 궁극적으로 기관 손상에 공헌할 수 있는 증가된 산화성 스트레스를 야기하는 것으로 나타났다. 신장이 제대로 작동하지 못하는 래트(고농도 염 처리 또는 편측 신장 절제에 의한) 알도스테론의 주입은 단백뇨에 의해 반영되는 사구체 팽창, 족세포 손상, 간질성 염증, 혈관간막 세포 증식 및 섬유증을 비롯한 신장에 대한 다수의 손상을 유발한다. 더욱 구체적으로, 알도스테론은 신장에서의 부착 분자 ICAM-1의 발현을 증가시키는 것으로 나타났다. ICAM-1은 사구체 염증에 매우 밀접한 관련이 있다. 유사하게, 알도스테론은 염증성 사이토카인, 예컨대 인터류킨 IL-1b 및 IL-6, MCP-1 및 오스테오폰틴의 발현을 증가시키는 것으로 나타났다. 세포 수준에 대하여, 혈관 섬유모세포에서, 알도스테론이 유형 I 콜라겐 mRNA(섬유증의 매개체)의 발현을 증가시켰음이 증명되었다. 또한, 알도스테론은 래트 혈관간막 세포에서의 유형 IV 콜라겐 축적을 자극하고 평활근 세포에서의 플라스미노겐 활성화제 억제제-1(PAI-1) 발현을 유도한다. 간략하게, 알도스테론은 신장 손상과 관련된 핵심 호르몬으로서 알려져 왔다. 알도스테론은 심혈관 위험을 매개하는데 있어서 또한 중요한 역할을 한다.

[0021] MR-길항제(스피로노락톤 및 에플레레논)가 다양한 전임상(pre-clinical) 모델에서 혈압, 심장 및 신장 기능을 개선한다는 충분한 전임상 증거가 존재한다.

[0022] 보다 최근의 전임상 연구는 심혈관 및 신장 이환율 및 사망률에 대한 CYP11B2의 중요한 공헌을 강조한다. CYP11B2 억제제 FAD286 및 MR 길항제 스피로노락톤을 만성 신장 질환의 래트 모델(고농도 앤지오텐신 II 노출; 고농도 염 및 편측 신장 절제)에서 평가하였다. 앤지오텐신 II 및 고농도 염 처리는 알부민뇨, 고질소혈증, 신혈관 비대, 사구체 손상, 증가된 PAI-1 및 오스테오폰틴 mRNA 발현, 및 요세관간질성 섬유증을 야기하였다. 2개의 약물은 모두 이들의 신장 효과를 예방하였고, 심장 및 대동맥 내측 비대를 약화시켰다. FAD286에 의한 치료 4주 후, 혈장 알도스테론이 감소한 반면, 스피로노락톤은 치료 4 및 8주에서 알도스테론을 증가시켰다. 유사하게, FAD286이 아니라 단지 스피로노락톤만이 대동맥 및 심장에서의 앤지오텐신 II 및 염-자극된 PAI-1 mRNA 발현을 강화시켰다. 다른 연구에서, CYP11B2 억제제 FAD286은 실험적인 심부전을 갖는 래트에서 혈압, 심혈관 기능 및 구조를 개선하였다. 동일한 연구에서, FAD286은 신장 기능 및 형태를 개선하는 것으로 나타났다.

[0023] 원발성 알도스테론증을 갖는 환자에게 경구 활성 CYP11B2 억제제인 LCI699를 투여하는 것은 이러한 투여가 원발성 알도스테론증을 갖는 환자에서 CYP11B2를 효과적으로 억제하여 상당히 낮은 순환 알도스테론 수준을 유발하고 저칼륨혈증을 교정하고 혈압을 약간 감소시킨다는 결론을 야기하였다. 글루코코르티코이드 축에 대한 효과는 화합물의 불량한 선택성 및 코르티솔 합성의 잠재적인 억제와 일치하였다. 이들 데이터는 함께 CYP11B2 억제제가 부적절하게 높은 알도스테론 수준을 저하시킬 수 있는 개념을 지지한다. CYP11B1에 대한 양호한 선택성을 달성하는 것이 HPA 축에 대한 원치 않는 부작용을 제거하는데 중요하고 상이한 CYP11B2 억제제를 구별할 것이다.

[0024] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 CYPB11B2의 강한 억제제이고 CYP11B1에 비해 CYP11B2에 대한 개선된 선택성 및 개선된 대사 안정성을 제공한다.

발명의 내용

[0025] 본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물 및 이의 염 및 에스터, 및 이의 치료적 활성 물질로서의 용도, 상기 화합물의 제조 방법, 중간체, 약학 조성물, 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스터를 함유하는 약제, 질병의 치료 또는 예방을 위한, 특히 만성 신장 질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 원발성 알도스테론증 또는 쿠싱 증후군의 치료 또는 예방에 있어서 상기 화합물, 염 또는 에스터의 용도, 및 만성 신장 질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 원발성 알도스테론증 또는 쿠싱 증후군의 치료용 또는 예방용 약제의 제조를 위한 상기 화합물, 염 또는 에스터의 용도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자로 이루어진 1가 선형 또는 분지쇄 포화 탄화수소 기를 나타낸다. 구체적인 양태에서, 알킬은 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖고, 더욱 구체적인 양태에서, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 sec-부틸을 포함한다. 구체적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함한다. 보다 구체적인 알킬 기는 메틸이다.

[0027] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자로 이루어진 1가 포화 일환형 탄화수소 기를 나타낸다. 구체적인 양태에서, 사이클로알킬은 3 내지 8개의 고리 탄소 원자로 이루어진 1가 포화 일환형 탄화수소 기를 나타낸다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부탄일, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 구체적인 사이클로알킬 기는 사이클로프로필이다.

[0028] 용어 "할로겐" 및 "할로"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 나타낸다. 구체적인 할로겐은 클로로 및 플루오로이다. 구체적인 할로겐은 클로로이다.

[0029] 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로 원자를 포함하고, 나머지 고리 원자가 탄소인 5 내지 12개의 고리 원자로 이루어진 1가 방향족 헤테로환인 일환형 또는 이환형 고리 시스템을 나타낸다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤릴, 푸란일, 티엔일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사디아아졸릴, 티아디아아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피라진일, 피라졸릴, 피리다진일, 피리미딘일, 트리아아진일, 아제핀일, 다이아제핀일, 이소옥사졸릴, 벤조푸란일, 이소티아졸릴, 벤조티엔일, 인돌릴, 이소인돌릴, 이소벤조푸란일, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조옥사디아아졸릴, 벤조티아디아아졸릴, 벤조트리아아졸릴, 푸린일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일 및 퀴녹살린일을 포함한다. 구체적인 헤테로아릴 기는 피리딘일이다. 또한, 구체적인 헤테로아릴 기는 이미다졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴 및 피리미딘일이다. 보다 구체적인 헤테로아릴 기는 피리딘일, 이미다졸릴, 이소옥사졸릴 및 피라졸릴이다.

[0030] 용어 "하이드록시"는 -OH 기를 나타낸다.

[0031] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 효능 및 특성을 보유하고, 생물학적으로나 달리 바람직한 염을 지칭한다. 이러한 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 특히 염산, 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등에 의해 형성된 염이다. 또한, 이러한 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가함으로써 제조할 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은, 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염 등을 포함한다. 유기 염기로부터 유도된 염은, 비제한적으로 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예컨대 천연 발생 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 리신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리리딘 수지 등의 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 구체적인 약학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드 염, 메탄설폰산 염 및 시트르산 염을 포함한다.

[0032] "약학적으로 허용되는 에스터"는 화학식 I의 화합물이 작용기에서 유도체화되어 생체 내에서 다시 모 화합물로 전환될 수 있는 유도체를 제공함을 의미한다. 이러한 화합물의 예는 생리학적으로 허용되고 대사적으로 불안정한 에스터 유도체, 예컨대 메톡시메틸 에스터, 메틸티오메틸 에스터 및 피발로일옥시메틸 에스터를 포함한다. 또한, 생체 내에서 화학식 I의 모 화합물을 생성할 수 있는, 대사적으로 불안정한 에스터와 유사한, 화학식 I의

화합물의 임의의 생리학적으로 허용되는 등가물이 본 발명의 범주에 속한다.

[0033] 용어 "보호기(PG)"는 다작용성 화합물의 반응성 부위를 선택적으로 차단하여 화학 반응이 합성 화학에서 전통적으로 관련되는 의미로 다른 비보호된 반응성 부위에서 선택적으로 수행될 수 있도록 하는 기를 나타낸다. 보호기는 적절한 시점에서 제거될 수 있다. 예시적인 보호기는 아미노-보호기, 카복시-보호기 또는 하이드록시-보호기이다. 구체적인 보호기는 tert-부톡시카본일(Boc), 벤질옥시카본일(Cbz), 플루오렌일메톡시카본일(Fmoc) 및 벤질(Bn)이다. 더욱 구체적인 보호기는 tert-부톡시카본일(Boc) 및 플루오렌일메톡시카본일(Fmoc)이다. 더욱 구체적인 보호기는 tert-부톡시카본일(Boc)이다.

[0034] 약어 "uM"은 마이크로몰을 의미하고, 기호 "μM"과 동등하다.

[0035] 또한, 본 발명의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 비정상적 비율의 원자의 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 하나 이상의 원자가, 일반적으로 자연에서 발견되는 원자에 대한 우세한 원자량 또는 질량수화 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 점을 빼고 본원에 언급된 것과 동일한 본 발명의 동위원소-표지된 변이체를 포함한다. 명시된 임의의 구체적인 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물 및 이들의 용도의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적 동위원소는 수소의 동위원소, 탄소의 동위원소, 질소의 동위원소, 산소의 동위원소, 인의 동위원소, 황의 동위원소, 불소의 동위원소, 염소의 동위원소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ²H("D"), ³H("T"), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I를 포함한다. 본 발명의 특정한 동위원소 표지된 화합물(예를 들어 ³H 또는 ¹⁴C로 표지된 것)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소화된(³H) 동위원소 및 탄소-14(¹⁴C) 동위원소는 이들의 제조 및 검출의 용이성을 위해 유용하다. 또한, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ²H)를 사용하는 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 구체적인 치료적 유리점(예를 들어 감소된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구)을 제공할 수 있고, 이런 이유로 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C 및 ¹⁸F는 기질 수용체 점유를 실험하는 양전자 방출 토모그래피(PET) 연구에 유용하다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 절차에 따라 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다. 특히, 하나 이상의 H 원자가 ²H 원자로 대체된 화학식 I의 화합물도 본 발명의 양태다.

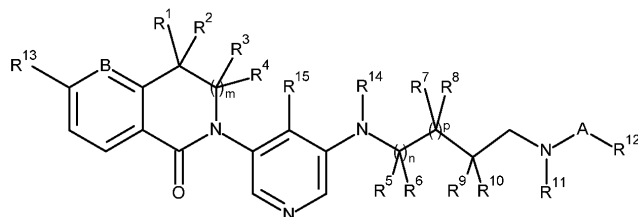
[0036] 화학식 I의 화합물은 다수의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 예를 들어, 라세미체, 광학적으로 순수한 부분입체 이성질체, 부분입체 이성질체의 혼합물, 부분입체 이성질체 라세미체 또는 부분입체 이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.

[0037] 칸-인골드-프렐로그 협약(Cahn-Ingold-Prelog Convention)에 따라서, 비대칭 탄소 원자는 "R" 또는 "S" 배열일 수 있다.

[0038] 또한, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스터, 구체적으로 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 더욱 구체적으로 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.

[0039] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0040] [화학식 I]



[0041]

[0042] 상기 식에서,

- [0043] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, 알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0044] R^5 , R^7 및 R^9 은 독립적으로 H 또는 알킬로부터 선택되고,
- [0045] R^8 및 R^{11} 은 함께 $-CH_2-CH_2-$ 를 형성하고,
- [0046] R^{10} 은 H이거나, R^{10} 및 R^{11} 은 함께 $-(CH_2)_w-$ 를 형성하거나;
- [0047] R^6 및 R^9 은 함께 $-CH_2-$ 를 형성하고, R^8 은 H이고, R^{10} 및 R^{11} 은 함께 $-CH_2-$ 를 형성하고;
- [0048] A는 $-C(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 이고;
- [0049] R^{12} 는 사이클로알킬 또는 치환된 헤테로아릴이되, 상기 치환된 헤테로아릴은 H, 알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0050] R^{13} 은 할로겐이고;
- [0051] R^{14} 은 H, 알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0052] R^{15} 은 H, 알킬, 사이클로알킬 또는 할로겐이고;
- [0053] m, n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고;
- [0054] w는 1, 2 또는 3이다.
- [0055] 또한, 본 발명의 양태는 A가 $-S(O)_2-$ 인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다 .
- [0056] 본 발명의 또다른 양태는 A가 $-C(O)-$ 인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0057] 또한, 본 발명의 구체적인 양태는 B가 $-C-$ 인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0058] 본 발명의 또다른 양태는 R^{12} 가 사이클로알킬 또는 치환된 피리딘일이되, 상기 치환된 피리딘일은 H, 알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되는, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0059] 본 발명의 구체적인 양태는 R^{12} 가 사이클로알킬 또는 치환된 피리딘일이되, 상기 치환된 피리딘일은 알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되는, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0060] 본 발명의 추가적 양태는 R^{12} 가 사이클로알킬인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0061] 본 발명의 또다른 추가적 양태는 R^{12} 가 치환된 헤테로아릴이되, 상기 치환된 헤테로아릴은 알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되는, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0062] 본 발명의 또다른 구체적인 양태는 R^{12} 가 치환된 피리딘일, 치환된 이미다졸릴 또는 치환된 피라졸릴이되, 상기 치환된 피리딘일, 치환된 이미다졸릴 및 치환된 피라졸릴은 하나의 알킬 또는 할로겐으로 치환되는, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0063] 본 발명의 또다른 구체적인 양태는 R^{12} 가 치환된 피리딘일이되, 상기 치환된 피리딘일은 알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되는, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0064] 본 발명의 또다른 양태는 R^1 및 R^2 가 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0065] 본 발명의 구체적인 양태는 R^1 및 R^2 가 알킬인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0066] 본 발명의 추가적 구체적인 양태는 R^1 및 R^2 가 메틸인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.

- [0067] 또한, 본 발명의 구체적인 양태는 m, n 및 p가 0인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0068] 본 발명의 추가적 구체적인 양태는 w가 1 또는 2인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0069] 본 발명의 구체적인 양태는 R³ 및 R⁴가 H인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0070] 본 발명의 또다른 양태는 R⁵, R⁷ 및 R⁹이 H인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0071] 또한, 본 발명의 구체적인 양태는 R⁹이 H이고, R¹⁰ 및 R¹¹이 함께 -(CH₂)_w-를 형성하는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0072] 본 발명의 구체적인 양태는 R¹⁴이 H 또는 알킬인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0073] 본 발명의 추가적 구체적인 양태는 R¹⁴이 H인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0074] 또한, 본 발명의 양태는 R¹³이 시아노 또는 할로젠인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0075] 본 발명의 추가적 구체적인 양태는 R¹³이 클로로인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0076] 본 발명의 보다 구체적인 양태는 R¹⁵이 H인 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0077] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 구체적인 예는
- [0078] 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- [0079] 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- [0080] 5-클로로-2-[5-[[3R 또는 3S)-1-사이클로프로필설폰일피롤리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- [0081] 5-클로로-2-[5-[[3S 또는 3R)-1-사이클로프로필설폰일피롤리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- [0082] 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일피페리딘-4-일)-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- [0083] 5-클로로-2-[5-[[3R 또는 3S)-1-사이클로프로필설폰일피페리딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- [0084] 5-클로로-2-[5-[[3S 또는 3R)-1-사이클로프로필설폰일피페리딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- [0085] 5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- [0086] 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온;
- [0087] 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(5-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온;
- [0088] 5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3-메틸-3H-이소인돌-1-온;
- [0089] 5-클로로-3-메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3H-이소인돌-1-온;
- [0090] 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]피리딘-3-일]-3-메틸-3H-이소인돌-1-온;
- [0091] 6-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- [0092] 6-클로로-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- [0093] 6-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- [0094] 6-클로로-2-[5-[[1-(5-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온; 및

- [0095] 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[2-(4-메틸피리딘-3-카본일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온
- [0096] 으로부터 선택된다.
- [0097] 또한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 구체적인 예는
- [0098] 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;
- [0099] 6-클로로-2-[5-[[1-(3,5-다이메틸이소옥사졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- [0100] 6-클로로-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- [0101] 6-클로로-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온;
- [0102] 5-클로로-2-[5-[[1-(3,5-다이메틸이소옥사졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-이소인돌린-1-온;
- [0103] 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;
- [0104] (3R 또는 3S)-5-클로로-3-메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;
- [0105] (3S 또는 3R)-5-클로로-3-메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;
- [0106] (3R 또는 3S)-5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온;
- [0107] (3S 또는 3R)-5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온;
- [0108] (3R 또는 3S)-5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온;
- [0109] (3S 또는 3R)-5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온;
- [0110] 2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;
- [0111] 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;
- [0112] 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;
- [0113] 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;
- [0114] 2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일-4-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;
- [0115] 2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;
- [0116] 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;
- [0117] 2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴;

- [0118] 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(3-메틸이미다졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보
니트릴;
- [0119] 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트
릴;
- [0120] 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니
트릴; 및
- [0121] 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(3-메틸이미다졸-4-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니
트릴
- [0122] 로부터 선택된다.
- [0123] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 추가적 구체적인 예는
- [0124] 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온;
- [0125] 5-클로로-2-[5-[[3S 또는 3R)-1-사이클로프로필설폰일피리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이
소인돌-1-온;
- [0126] 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온; 및
- [0127] 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(5-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온
- [0128] 으로부터 선택된다.
- [0129] 또한, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 추가적 구체적인 예는
- [0130] 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;
- [0131] 6-클로로-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-
1-온;
- [0132] 6-클로로-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-
온;
- [0133] 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온;
- [0134] (3R 또는 3S)-5-클로로-3-메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-
1-온;
- [0135] 2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트
릴; 및
- [0136] 3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보
니트릴
- [0137] 로부터 선택된다.
- [0138] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 본 발명의 목적이다.
- [0139] 본 발명의 화학식 I의 화합물의 제조는 순차적인 또는 수렴적인 합성 경로에 의해 수행될 수 있다. 본 발명의
합성은 하기 반응식에 제시된다. 생성된 생성물의 반응 및 정제를 수행하는데 필요한 기술은 당업자에게 공지
되어 있다. 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체의 혼합물이 반응 중에 생성되는 경우, 이러한 거울상 이
성질체 또는 부분입체 이성질체는 본원에 기재되거나 당업자에게 공지된 방법, 예컨대 키랄 크로마토그래피 또
는 결정화에 의해 분리될 수 있다. 이러한 방법의 하기 기술에 사용된 치환기 및 표시는 본원에 제공된 의미를
갖는다.
- [0140] 하기 약어가 본원에 사용된다:
- [0141] AcOH = 아세트산, BOC = t-부틸옥시카본일, BuLi = 부틸리튬, CDI = 1,1-카본일다이이미다졸, DCM = 다이클로로
메탄, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로-피리미도[1,2-a]아제핀, DCE = 1,2-다이클로로에탄, DIBALH = 다
이-i-부틸알루미늄 하이드라이드, DCC = N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드, DMA = N,N-다이메틸아세트아미

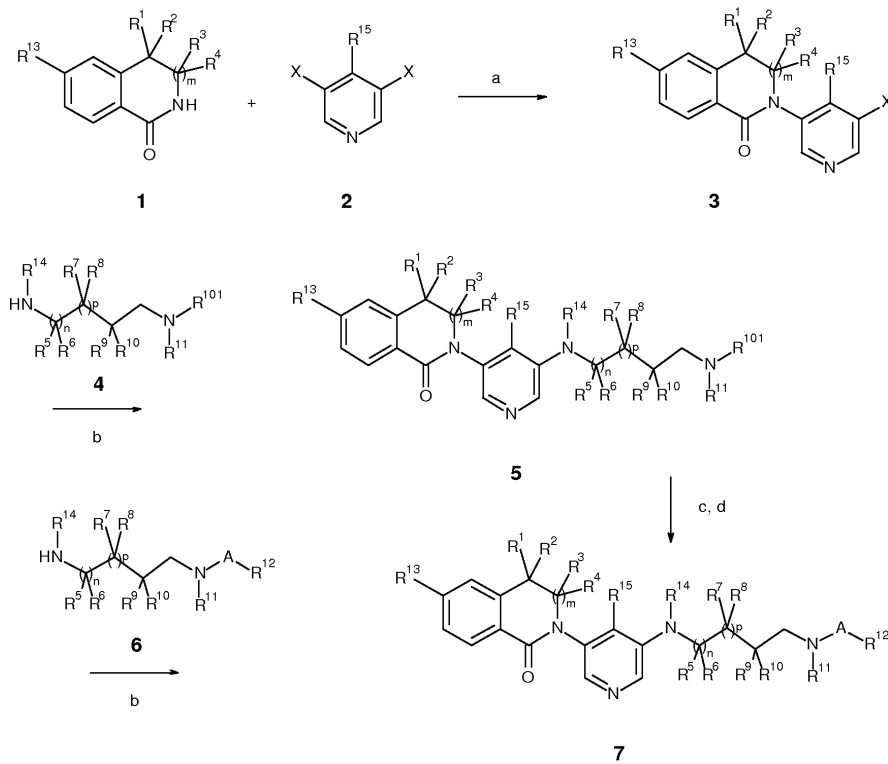
드, DMAP = 4-다이메틸아미노피리딘, DMF = N,N-다이메틸폼아미드, EDCI = N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸 카보다이이미드 하이드로클로라이드, EtOAc = 에틸 아세테이트, EtOH = 에탄올, Et₂O = 다이에틸에터, Et₃N = 트리에틸아민, eq = 당량, HATU = O-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피, HOBT = 1-하이드록시벤조-트리아아졸, 휘니히(Huenig) 염기 = iPr₂NEt = N-에틸 다이이소프로필아민, IPC = 공정 제어 중, LAH = 리튬 알루미늄 하이드라이드, LDA = 리튬 다이이소프로필아미드, LiBH₄ = 리튬 보로하이드라이드, MeOH = 메탄올, NaBH₃CN = 나트륨시아노보로하이드라이드, NaBH₄ = 나트륨보로하이드라이드, NaI = 요오드화 나트륨, Red-Al = 나트륨비스(2-메톡시에톡시) 알루미늄 하이드라이드, RT = 실온, TBDMSCl = t-부틸다이메틸실릴 클로라이드, TFA = 트라이플루오로아세트산, THF = 테트라하이드로퓨란, quant = 정량적.

[0142]

하기 반응식 1a 및 반응식 1b에 기재된 바와 같이, 할로젠 또는 트리플레이트, 바람직하게 요오도 치환된 피리딘 화합물(2 또는 8)을 용매, 예컨대 1,4-다이옥산에서 요오드화 구리(I), 탄산 칼륨 또는 탄산 세슘, 킬레이트화 1,2-다리아미노 화합물, 예컨대 N,N'-다이메틸에틸렌디아민 또는 트랜스-1,2-다리아미노-사이클로헥산, 또는 킬레이트화 베타 케토 에스터 화합물, 예컨대 2-이소부틸릴-사이클로헥산온의 존재하에 고온에서 바람직한 마이크로파 가열의 도움으로 아릴 락탐(1)과 반응시켜 락탐 치환된 헤테로환형 화합물(3 및 5)를 형성한다(단계 a). 아미노 화합물(4 또는 6)(공지된 화합물 또는 당분야에 공지된 방법으로 용이하게 제조될 수 있는 화합물)을, 단계 a(단계 b)에 사용된 조건과 유사한 조건(1급 아미노 화합물(4 또는 6)에 대해 바람직한 조건)하에, 또는 '부흐발트(Buchwald)' 조건, 예를 들어 염기, 예컨대 t-BuONa의 존재하에 용매, 예컨대 다이옥산에서 고온에서 촉매, 예컨대 Pd(OAc)₂, 및 킬레이트화 리간드, 예컨대 잔포스를 사용하는 조건(2급 아미노 화합물(4 또는 6)에 대해 바람직한 조건)을 사용함으로써 치환된 피리딘 화합물(3)과 반응시켜 화합물(5 또는 7)을 제공한다. 이어서, 보호기, 예를 들어 Boc 기인 R¹⁰¹을 갖는 화합물(5)을, 보호기 R¹⁰¹을 제거하고 적합한 활성화된 카복시 또는 설포닐 화합물과 반응시킴으로써 화합물(7)로 전환시킬 수 있다(단계 c, d; 반응식 1a 및 1b).

[0143]

[반응식 1a]



[0144]

[0145]

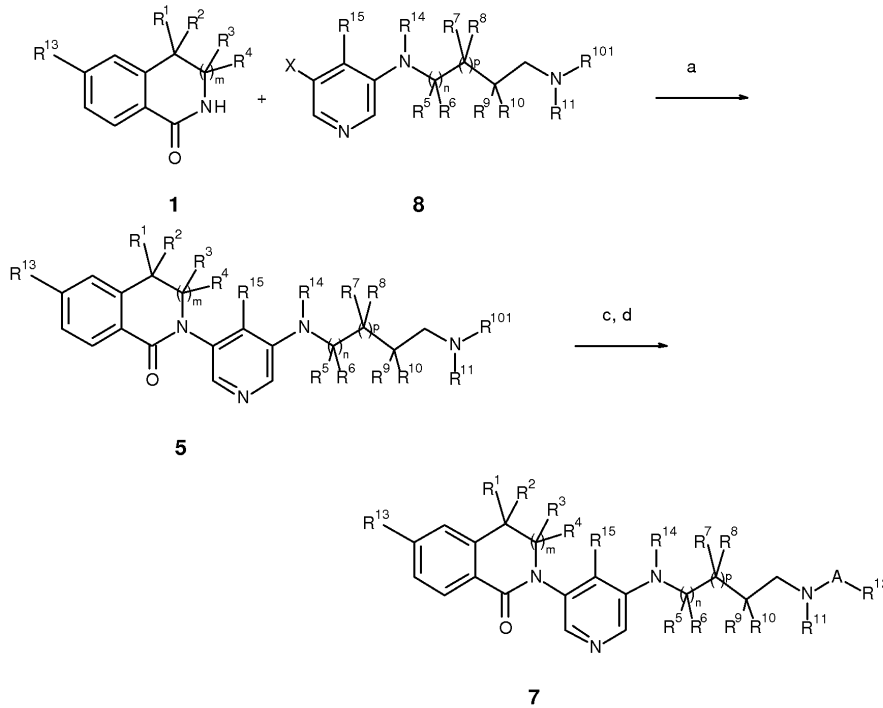
상기 반응식 1a에서,

[0146]

X는 할로젠 또는 OSO₂CF₃이고;

[0147] R¹⁰¹은 적합한 보호기이다.

[0148] [반응식 1b]



[0149]

[0150] 상기 반응식 1b에서,

[0151] X는 할로젠 또는 OSO₂CF₃이고;

[0152] R¹⁰¹은 적합한 보호기 또는 A-R¹²이다.

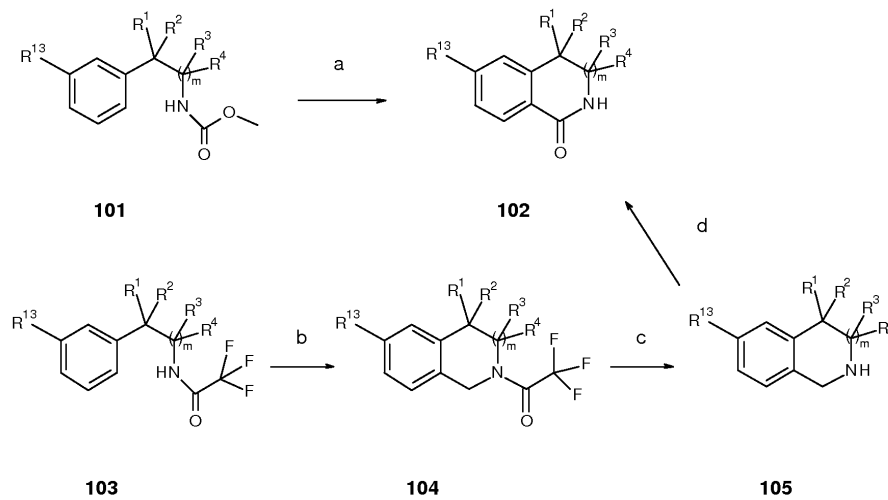
[0153]

카바메이트(101)(반응식 2a)를 고온에서(예를 들어 100 내지 180℃) 폴리인산과 반응시켜 3,4-다이하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온 유도체(102)를 형성한다(단계 a). 트라이플루오로아세트아미드(103)를 진한 황산 및 아세트산의 혼합물에서 바람직하게 실온 근처에서 파라폼알데하이드로 처리함으로써 환형화시켜 1-(3,4-다이하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-2,2,2-트라이플루오로-에탄온 화합물(104)을 수득할 수 있다. 예를 들어 수산 칼륨으로 용매, 예컨대 에탄올에서 실온 근처의 온도에서 처리함으로써 트라이플루오로아세틸기를 제거하여 테트라하이드로-이소퀴놀린 화합물(105)을 제공한다(단계 c). 테트라하이드로-이소퀴놀린 화합물(105)을 예를 들어 요오도소벤젠 및 브롬화 칼륨으로 바람직하게 물에서 산화시켜 3,4-다이하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온 화합물(102)을 제공한다(단계 d). 이소인돌-1,3-다이온 화합물(106)(반응식 2b)을 용매, 예컨대 THF에서 바람직하게 0℃ 근처에서 그리냐르(Grignard) 시약 R¹MgX와 반응시켜 부가물(107)을 제공한다(단계 e). 용매, 예컨대 다이클로로메탄에서 바람직하게 -25℃ 내지 RT 범위의 온도에서 트라이에틸실란 및 붕소 트라이플루오라이드 에테레이트로 후속 처리하여 이소인돌온 화합물(108)을 제공한다(단계 f). 이소인돌온 화합물(109)에 메톡시벤질 보호기를 도입하여(예를 들어 THF에서 0℃ 내지 RT에서 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아미드 및 1-브로모메틸-4-메톡시-벤젠으로 처리함) 보호된 화합물(110)을 제공한다(단계 g); 유사하게, 메톡시벤질 보호기를 화합물(108)에 도입할 수 있다. 추가적 메톡시벤질 보호기를 수반하는 화합물(108) 또는 화합물(110)을 용매, 예컨대 THF에서 염기, 예컨대 수소화 나트륨으로 처리한 후에, 바람직하게 RT 내지 용매의 환류 온도에서 알킬 할라이드, 메실레이트 또는 토실레이트로 처리하여 구조적으로 상이하거나 구조적으로 동일한 R¹ 및 R²기를 갖는 화합물(111)을 제공한다(단계 h). 또는, 추가적 메톡시벤질 보호기를 수반하는 화합물(108) 또는 화합물(110)을 용매, 예컨대 DMF, 테트라하이드로퓨란 또는 1,2-다이메톡시에탄에서 염기, 예컨대 NaH, LDA 또는 LiHMDS로 처리한 후에 바람직하게 -78℃ 내지 용매의 환류 온도에서 하나 또는 순차적으로 2개의 상이한 알킬 할라이드, 메실레이트 또는 토실레이트로 처리하여 구조적으로 상이하거나 구조적으로 동일한 R¹ 및 R²기를 갖는 화합물(111)을 제공한다(단계 h). 예를 들어 고온에서 트라이플루오로아세트산으로 처리함으로써 보호기를 제거하여 이소인돌온 화

합물(112)을 제공한다(단계 i). 대안적으로(반응식 2c), R¹ 및 R²가 알킬 기인 화합물(114)을 시아노 화합물(113) 및 적합한 그리냐르 시약으로부터 바람직하게 티타늄 테트라-이소프로폭사이드의 존재하에 용매, 예컨대 THF에서 바람직하게 0°C 내지 RT 범위의 온도에서 2개의 상이한 시약을 순차적으로 첨가하거나 단일 그리냐르 시약을 과량으로 첨가함으로써(동일한 R¹ 및 R²를 갖는 화합물을 수득하기 위함) 수득할 수 있다(단계 k). R¹ = H이고, R²가 알킬 기인 화합물(114)을 시아노 화합물(113) 및 적합한 그리냐르 시약으로부터 용매, 예컨대 THF에서 바람직하게 0°C 내지 RT 범위의 온도에서 수득한 후에(단계 k) 예를 들어 메탄올에서 RT 근처에서 수소화 붕소 나트륨을 사용하여 형성된 이민을 환원시킨다(단계 k). 화합물(114)을 용매, 예컨대 DMF에서 염기, 예컨대 iPr₂Net의 존재하에 바람직하게 약 100 내지 150°C 범위의 온도에서 오토클레이브에서 일산화 탄소의 존재하에 축매, 예컨대 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)-페로센]팔라듐(II)과의 반응에 의해 고리 폐쇄시켰다(단계 l).

[0154]

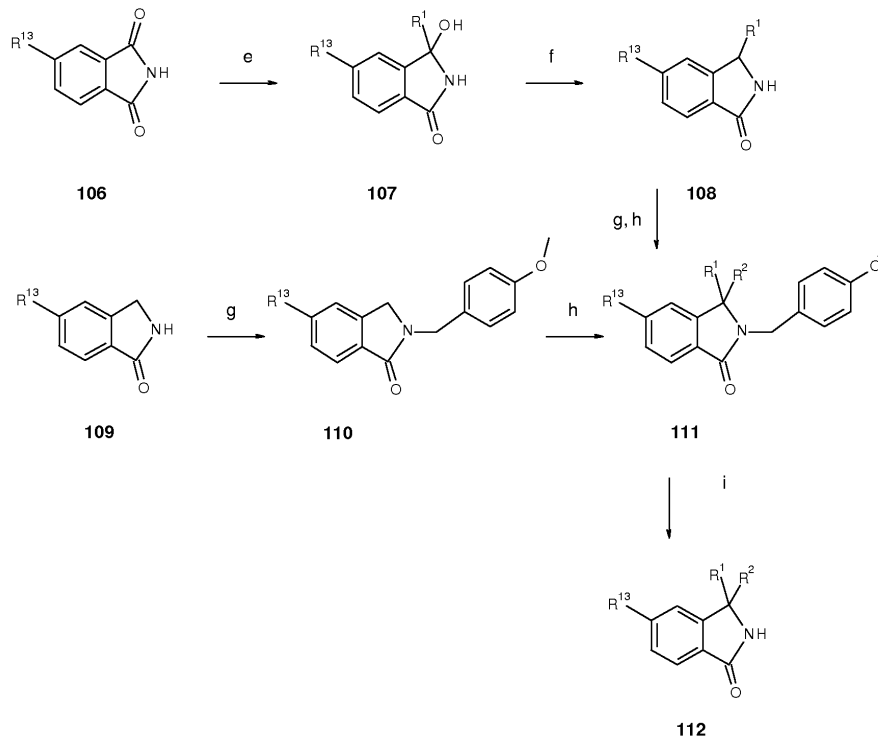
[반응식 2a]



[0155]

[0156]

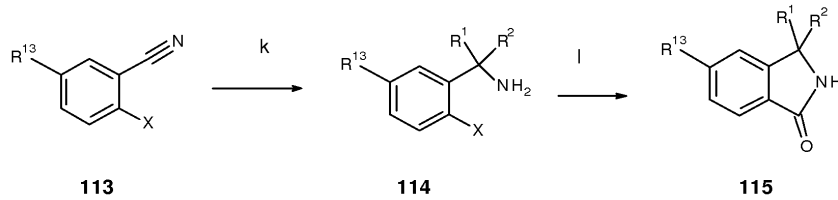
[반응식 2b]



[0157]

[0158]

[반응식 2c]



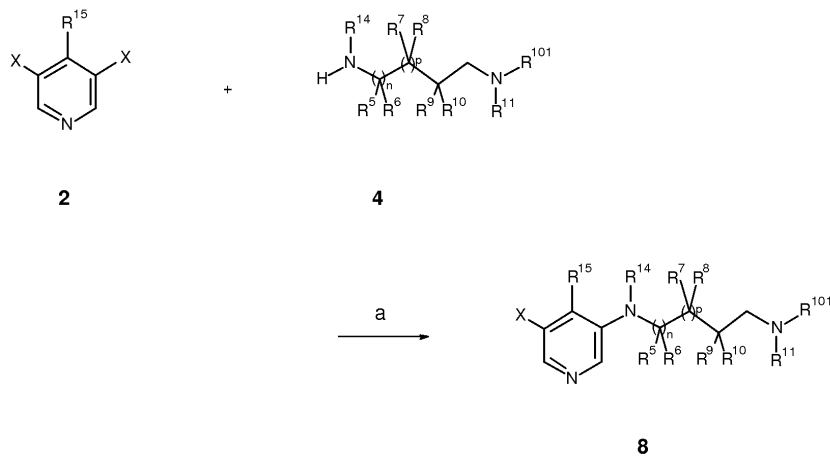
[0159]

[0160]

반응식 1에 기재된 조건을 사용하여 아미노 화합물(4)을 다이-할로 또는 다이-트리플레이트 치환된 피리딘(2)과 반응시켜 할로겐 또는 트리플레이트 치환된 화합물(8)을 제조할 수 있다(반응식 3)(단계 a).

[0161]

[반응식 3]



[0162]

[0163]

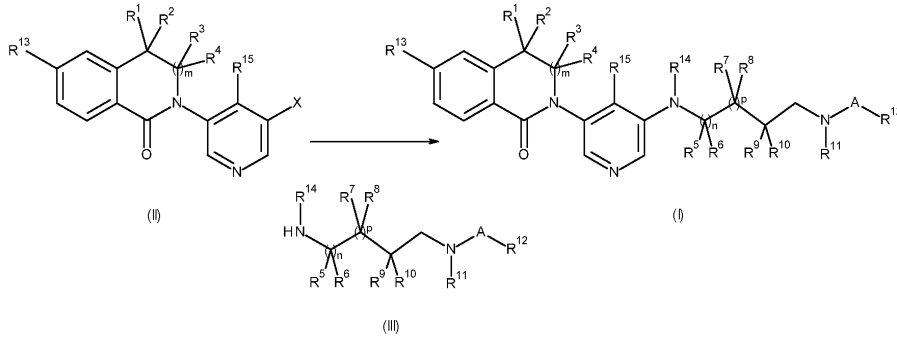
상기 반응식 3에서,

[0164] X는 할로젠 또는 OSO₂CF₃이고;

[0165] R¹⁰¹은 적합한 보호기 또는 A-R¹²이다.

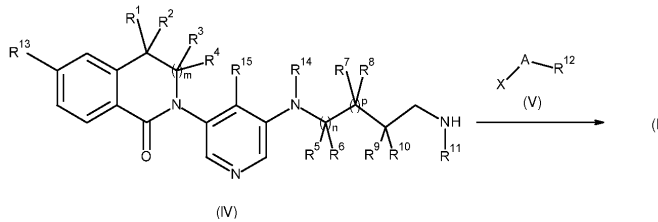
[0166] 또한, 본 발명의 양태는

[0167] a) 화학식 III의 화합물의 존재하에 화학식 II의 화합물을 반응시키는 단계:



[0168] ; 또는

[0169] b) 화학식 V의 화합물의 존재하에 화학식 IV의 화합물을 반응시키는 단계:



[0170] 를 포함하는 상기에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법이다:
[0171]

[0172] 상기 식에서,

[0173] R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, A, m, n 및 p는 본원에 기재된 바와 같고;

[0174] 단계 a)의 X는 할로젠 또는 트리플레이트이고;

[0175] 단계 b)의 X는 할로젠이다.

[0176] 특히, 단계 a)는 요오드화 구리(I), 탄산 칼륨 또는 탄산 세슘, 킬레이트화 1,2-디아미노 화합물, 예컨대 N,N'-다이메틸에틸렌다이아민 또는 트랜스-1,2-디아미노-사이클로헥산, 또는 킬레이트화 베타 케토 에스터 화합물, 예컨대 2-이소부틸-사이클로헥산온의 존재하에 고온에서 바람직한 마이크로파 가열의 도움으로 용매, 예컨대 1,4-다이옥산에서 수행된다.

[0177] 특히, 단계 b)는 염기, 예컨대 트라이에틸아민의 존재하에 용매, 예컨대 다이클로로메탄에서 -10°C 내지 RT를 포함하는 온도에서 수행된다.

[0178] 또한, 본 발명의 목적은 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.

[0179] 또한, 본 발명의 목적은 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 및 치료적 불활성 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

[0180] 또한, 본 발명은 만성 신장 질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 원발성 알도스테론증 및 쿠싱 증후군의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0181] 또한, 본 발명은 당뇨병성 신장병의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0182] 또한, 본 발명은 신장 섬유증 또는 심장 섬유증의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

- [0183] 또한, 본 발명은 만성 신장 질환의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0184] 또한, 본 발명은 울혈성 심부전의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0185] 또한, 본 발명은 고혈압의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0186] 또한, 본 발명은 원발성 알도스테론증의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0187] 본 발명의 구체적인 양태는 만성 신장 질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 원발성 알도스테론증 및 쿠싱 증후군의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0188] 또한, 본 발명의 구체적인 양태는 당뇨병성 신장병의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0189] 또다른 본 발명의 구체적인 양태는 신장 섬유증 또는 심장 섬유증의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0190] 또한, 본 발명의 구체적인 양태는 만성 신장 질환의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0191] 또한, 본 발명의 구체적인 양태는 울혈성 심부전의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0192] 또한, 본 발명의 구체적인 양태는 고혈압의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0193] 또한, 본 발명의 구체적인 양태는 원발성 알도스테론증의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0194] 또한, 본 발명은 만성 신장 질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 원발성 알도스테론증 및 쿠싱 증후군의 치료용 또는 예방용 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0195] 또한, 본 발명은 당뇨병성 신장병의 치료용 또는 예방용 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0196] 또한, 본 발명은 신장 섬유증 또는 심장 섬유증의 치료용 또는 예방용 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0197] 또한, 본 발명의 만성 신장 질환의 치료용 또는 예방용 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도이다.
- [0198] 또한, 본 발명의 양태는 울혈성 심부전의 치료용 또는 예방용 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도이다.
- [0199] 또한, 본 발명의 양태는 고혈압의 치료용 또는 예방용 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도이다.
- [0200] 또한, 본 발명의 양태는 원발성 알도스테론증의 치료용 또는 예방용 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도이다.
- [0201] 또한, 본 발명의 목적은 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는, 만성 신장 질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 원발성 알도스테론증 및 쿠싱 증후군의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0202] 또한, 본 발명의 목적은 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병성 신장병의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0203] 또한, 본 발명의 목적은 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는, 신장 섬유증 또는 심장 섬유증의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0204] 또한, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는, 만성 신장 질환의 치료 또는 예방 방법이다.

- [0205] 또한, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는, 울혈성 심부전의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0206] 또한, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는, 고혈압의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0207] 또한, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는, 원발성 알도스테론증의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0208] 또한, 본 발명의 양태는 기재된 방법 중 임의의 하나에 따라 제조된 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.

분석 절차

- [0209] 본원에서, 본 발명자들은 CYP11 계열의 효소를 이소적으로 발현하는(일시적으로 또는 안정적으로) 숙주 세포로서의 G-402 세포주의 용도를 확인하였다. 구체적으로, 본 발명자들은 인간 CYP11B1, 인간 CYP11B2, 인간 CYP11A1, 사이노몰구스 CYP11B1 또는 사이노몰구스 CYP11B2 효소 활성을 이소적으로 발현하는 안정한 G-402 세포를 개발하였다. 중요하게는, 확인된 세포주 G-402는 CYP11 계열의 활성화에 중요한 조-인자(아드레노독신 및 아드레노독신 환원효소)를 발현하였고, CYP11 계열(H295R 세포와 비교됨)의 어떠한 관련 효소 활성도 이러한 세포에서 검출되지 않았다. 따라서, G-402 세포주는 CYP11 계열로부터의 효소의 이소적 발현을 위한 숙주 세포로서 유례없이 적합하다.
- [0211] G-402 세포는 ATCC(CRL-1440)로부터 취득될 수 있고, 원래 신장 상피양평활근종으로부터 유래하였다.
- [0212] 발현 플라스미드는 적합한 프로모터(CMV-프로모터) 및 적합한 내성 마커(네오마이신)의 제어하에 인간/사이노 CYP11B1 또는 CYP11B2를 위한 ORF를 함유한다. 표준 기술을 사용하여, 발현 플라스미드를 G-402 세포 내로 형질감염시키고, 이어서, 이러한 세포를 소정 내성 마커를 발현하기 위해 선택한다. 이어서, 개별적인 세포-클론을 선택하고, 기질로서 11-데옥시코르티코스테론(Cyp11B2) 또는 11-데옥시코르티솔(Cyp11B1)을 사용하여 목적 효소 활성을 나타내는지에 대해 평가하였다.
- [0213] CYP11 구조체를 발현하는 G-402 세포를 상기한 바와 같이 규명하고, 5% CO₂/95% 공기의 대기하에 37°C에서 10% FCS 및 400 μg/mL G418(제네티신(Geneticin))을 함유하는 맥코이 5a 개질 배지(McCoy's 5a Medium Modified)(ATCC 카탈로그 번호 30-2007)에서 유지하였다. 세포 효소 분석을 2.5% 차콜 처리된 FCS 및 적절한 농도의 기질(0.3 내지 10 μM 11-데옥시코르티코스테론, 11-데옥시코르티솔 또는 코르티코스테론)을 함유하는 DMEM/F12 배지에서 수행하였다. 효소 활성을 분석하기 위하여, 세포를 96 웰 플레이트 상에서 평판배양하고, 16시간 동안 항온처리하였다. 이어서, 상청액의 분취액을 옮기고, 예측되는 생성물의 농도에 대해 분석하였다(CYP11B2의 경우 알도스테론; CYP11B1의 경우 코르티솔). 이러한 스테로이드의 농도를, 알도스테론 또는 코르티솔을 분석하는 시스바이오(CisBio)로부터의 HTRF 분석을 사용하여 측정할 수 있다.
- [0214] 생성된 스테로이드의 방출의 억제를 세포 효소 분석 중에 첨가된 시험 화합물에 의한 각각의 효소 억제의 측정치로서 사용할 수 있다. 화합물에 의한 효소 활성의 투여량 의존 억제를, 첨가된 억제제 농도(x-축) 대 측정된 스테로이드/생성물 수준(y-축)을 도표화함으로써 계산한다. 이어서, 하기 수학적 식 1의 4-파라미터 시그모이드 함수(모르간-메르세르-플로딘(Morgan-Mercer-Flodin, MMF) 모델)를 최소자승법을 사용하여 원 데이터 포인트에 정합시킴으로써, 억제를 계산한다:

[수학적 식 1]

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

- [0216] 상기 식에서,
- [0217] A는 최대 y 값이고;
- [0218] B는 XLFit를 사용하여 측정된 EC₅₀ 인자이고;
- [0219] C는 최소 y 값이고;
- [0220] D는 기울기 값이다.

[0222] 최대 값 A는 억제제의 부재하에 생성된 스테로이드의 양에 상응하고, 값 C는 효소가 완전히 억제되는 경우에 검출된 스테로이드의 양에 상응한다.

[0223] 본원에 청구된 화합물에 대한 EC₅₀ 값을 상기 G402-기반 분석 시스템으로 시험하였다. Cyp11B2 효소 활성을 1 μM 테옥시코르티코스테론 및 가변적인 양의 억제제의 존재하에 시험하였고; Cyp11B1 효소 활성을 1 μM 테옥시코르티솔 및 가변적인 양의 억제제의 존재하에 시험하였다.

실시예	EC ₅₀ 인간 CYP11B2 nM	EC ₅₀ 인간 CYP11B1 nM
1	9	1254
2	4	450
3	0.4	18

실시예	EC ₅₀ 인간 CYP11B2 nM	EC ₅₀ 인간 CYP11B1 nM
4	2	56
5	1	133
6	1	4

[0224]

실시예	EC ₅₀ 인간 CYP11B2 nM	EC ₅₀ 인간 CYP11B1 nM
7	230	> 30000
8	365	19533
9	7	297
10	11	1745
11	3	1953
12	18	1826
13	7	4902
14	131	2892
15	148	9565
16	10	5345
17	145	1912
18	9	1289
19	86	10910
20	55	3880
21	7	16909
22	23	2088
23	30	5954

실시예	EC ₅₀ 인간 CYP11B2 nM	EC ₅₀ 인간 CYP11B1 nM
24	1	6020
25	7	4359
26	16	1907
27	20	1134
28	27	533
29	29	5810
30	18	652
31	12	6996
32	27	6140
33	31	29468
34	5	586
35	24	13331
36	22	1400
37	70	10460
38	31	1203
39	25	13932
40	52	9574

[0225]

실시예	EC ₅₀ 인간 CYP11B2 nM	EC ₅₀ 인간 CYP11B1 nM
41	17	190
42	56	10594

[0226]

[0227]

본원에 기술된 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스터는 0.000001 내지 1000 μM의

EC₅₀(CYP11B2) 값을 갖고, 구체적인 화합물은 0.00005 내지 500 μM의 EC₅₀(CYP11B2) 값을 갖고, 더욱 구체적인 화합물은 0.0005 내지 50 μM의 EC₅₀(CYP11B2) 값을 갖고, 더욱 구체적인 화합물은 0.0005 내지 5 μM의 EC₅₀(CYP11B2) 값을 갖는다. 이러한 결과를, 상기 효소 분석을 사용함으로써, 획득하였다.

- [0228] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 약제(예컨대, 약학 제제의 형태)로서 사용될 수 있다. 약학 제제는 내부적으로, 예컨대 경구적으로(예컨대, 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태로), 비강으로(예컨대, 비강 비말의 형태로) 또는 직장으로(예컨대, 좌제의 형태로) 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한 비경구적으로, 예컨대 근육 내로 또는 정맥 내로(예컨대, 주사 용액의 형태로) 수행될 수 있다.
- [0229] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐의 생산을 위한, 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 보조제와 함께 가공될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염 등은, 예를 들어, 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 보조제로서 사용될 수 있다.
- [0230] 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 보조제는, 예를 들어, 식물성 오일, 왁스, 지방, 반-고체 물질 및 액체 폴리올 등이다.
- [0231] 용액 및 시럽의 생산에 적합한 보조제는, 예를 들어, 물, 폴리올, 사카로스, 전화당, 글루코스 등이다.
- [0232] 주사 용액에 적합한 보조제는, 예를 들어, 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다.
- [0233] 좌제에 적합한 보조제는, 예를 들어, 천연 또는 경화된 오일, 왁스, 지방, 반-고체 또는 액체 폴리올 등이다.
- [0234] 또한, 약학 제제는 보존제, 가용화제, 점도-증가 물질, 안정화제, 습윤제, 에멀전화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충제, 차폐제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 치료적으로 가치 있는 또다른 물질을 함유할 수 있다.
- [0235] 투여량은 광범위하게 변할 수 있고, 당연히, 각각의 구체적인 경우에 개별적인 요건에 맞추어질 것이다. 일반적으로, 경구 투여의 경우, 예를 들어, 동일한 양으로 이루어질 수 있는, 바람직하게는 1 내지 3개의 개별 투여량으로 나누어진 약 0.1 내지 20 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.5 내지 4 mg/kg 체중(예컨대, 약 300 mg/개인)의 일일 투여량이 적절하여야 한다. 그러나, 본원에 제공된 상한치는, 지시되는 것으로 나타나는 경우, 초과될 수 있음이 명백하다.
- [0236] 본 발명에 따라서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 에스터는 알도스테론 매개된 질병의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다.
- [0237] 본원의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 에스터는 또한 CYP11B2의 억제제이다. 또한, 본원의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 에스터는 CYP11B1의 가변적인 억제제를 나타내나, CYP11B1에 비해 CYP11B2에 대한 개선된 선택성을 제공한다. 이러한 화합물은 과도한 코르티솔 생산/수준 또는 과도한 코르티솔 및 알도스테론 둘다의 수준을 나타내는 병태(예컨대, 쿠싱 증후군, 화학 트라우마 환자, 우울증, 외상 후 스트레스 질환, 만성 스트레스, 부신피질 선종, 모르부스 쿠싱(Morbus Cushing))의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다.
- [0238] 본 발명에 따라서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 에스터는 심혈관 질환(고혈압 및 심부전 포함), 혈관 질환, 내피세포 장애, 압수용체 장애, 신장 질환, 간 질환, 섬유성 질환, 염증 질환, 망막증, 신경병증(예컨대, 말초 신경병증), 통증, 인슐리노피씨(insulinopathy), 부종, 부종성 질환, 우울증 등의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0239] 심혈관 질환은 울혈성 심부전, 관상 심장병, 부정맥, 심방 세동, 심장 병변, 감소된 박출 계수, 확장 및 수축 심장 기능이상, 관상 동맥의 섬유소성 괴사, 심장 섬유증, 비후성 심근증, 손상된 동맥 유연성, 손상된 확장 작용(diastolic filling), 허혈, 좌심실 비대, 심근 및 혈관 섬유증, 심근 경색, 심근 괴사 병변, 심장 부정맥, 돌연 심장사, 재협착증, 뇌졸중, 혈관 손상을 포함한다.
- [0240] 신장 질환은 급성 및 만성 신부전, 신장병, 말기 신장 질환, 당뇨병성 신장병, 감소된 크레아틴 청소율, 감소된 사구체 여과율, 유의한 과세포성이 있거나 없는 망상 혈관간막 매트릭스의 팽창, 사구체 모세혈관의 국소 혈전증(focal thrombosis), 완전 섬유소성 괴사(global fibrinoid necrosis), 사구체 경화증, 허혈성 병변, 악성 신경화증(예컨대, 허혈성 수축, 미세알부민뇨, 단백뇨, 감소된 신장 혈류, 신장 동맥 질환, 모세혈관내(내피 및

혈관간막) 및/또는 모세혈관의 세포(크레센트)의 팽창 및 증식)을 포함한다.

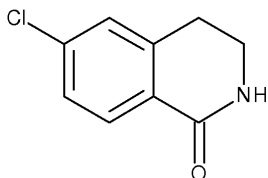
- [0241] 또한, 신장 질환은 사구체 신염(예컨대 확산 증식성, 국소 증식성, 혈관간 증식성, 막 증식성, 미세 변화 막양 사구체 신염), 낭창성 신염, 비-면역 기저막 이상(예컨대 알포트(Alport) 증후군), 신장 섬유증 및 사구체 경화증(예컨대 결절성 또는 완전 및 국소 분절 사구체 경화증)을 포함한다.
- [0242] 간 질환은 비제한적으로 간 지방증, 비알콜성 지방간, 간 경변증, 간 복수, 간 울혈 등을 포함한다.
- [0243] 혈관 질환은 비제한적으로 혈전성 혈관 질환(예컨대, 벽 섬유소성 괴사, 적혈구의 혈관의 유출 및 분열, 및 관강 및/또는 벽 혈전증), 증식성 동맥 질환(예컨대, 점액소의 세포외 매트릭스에 의해 둘러싸인 부어 오른 근내막 세포 및 결절성 비후), 죽상 경화증, 감소된 혈관 유연성(예컨대, 경직, 감소된 심실 유연성 및 감소된 혈관 유연성), 내피세포 장애 등을 포함한다.
- [0244] 염증 질환은 비제한적으로, 관절염(예를 들어, 골관절염), 염증성 기도 질환(예를 들어, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)) 등을 포함한다.
- [0245] 통증은 비제한적으로 급성 통증, 만성 통증(예를 들어, 관절통) 등을 포함한다.
- [0246] 부종은 비제한적으로 말초 조직 부종, 간 울혈, 간 복수, 비장 울혈, 호흡기 또는 폐 울혈 등을 포함한다.
- [0247] 인슐리노퍼씨는 비제한적으로 인슐린 내성, 유형 I 진성 당뇨병, 유형 II 진성 당뇨병, 글루코스 민감성, 전-당뇨 상태(pre-diabetic state), 증후군 X 등을 포함한다.
- [0248] 섬유성 질환은 비제한적으로 심근 및 신장내 섬유증, 신장 간질성 섬유증 및 간 섬유증을 포함한다.
- [0249] 또한, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 에스터는 또한 고혈압, 심부전(특히, 심근 경색 후 심부전), 좌심실 비대 및 뇌졸중으로 이루어진 군으로부터 선택된 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다.
- [0250] 또다른 양태에서, 심혈관 질환은 고혈압이다.
- [0251] 구체적인 양태에서, 심혈관 질환은 치료-저항성 고혈압이다.
- [0252] 또다른 양태에서, 심혈관 질환은 심부전이다.
- [0253] 또다른 양태에서, 심혈관 질환은 좌심실 비대이다.
- [0254] 또다른 양태에서, 심혈관 질환은 보다 구체적으로 보존된 좌심실 박출율을 갖는 환자에서 울혈성 심부전이다.
- [0255] 또다른 양태에서, 심혈관 질환은 뇌졸중이다.
- [0256] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 에스터는 신장 질환의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다.
- [0257] 또다른 양태에서, 신장 질환은 신장병이다.
- [0258] 또다른 양태에서, 신장 질환은 자가면역 사구체 신염이다.
- [0259] 또다른 양태에서, 만성 신장 질환은 당뇨병성 신장병이다.
- [0260] 또다른 양태에서, 섬유성 질환은 신장 섬유증 또는 심장 섬유증이다.
- [0261] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 에스터는 유형 II 진성 당뇨병의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다.
- [0262] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 에스터는 유형 I 진성 당뇨병의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다.
- [0263] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 에스터는 당뇨병성 망막증의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0264] 본 발명은 제한적인 특징이 없는 실시예에 의해 설명된다.
- [0265] 제조 실시예가 거울상 이성질체의 혼합물로서 수득되는 경우, 순수한 거울상 이성질체는 본원에 기술된 방법, 또는 당업자에게 공지된 방법, 예컨대 키랄 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0266] 실시예

[0267] 달리 명시하지 않는 한 모든 실시예 및 중간체를 아르곤 대기하에 제조하였다.

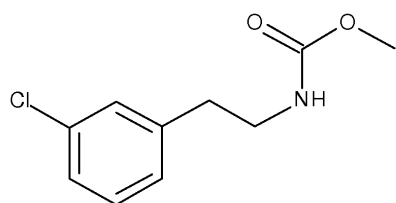
[0268] 중간체 A-1

[0269] 6-클로로-3,4-다이하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온



[0270]

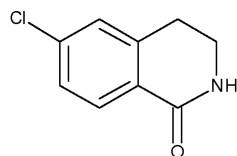
[0271] [A] [2-(3-클로로-페닐)-에틸]-카바산 메틸 에스터



[0272]

[0273] 0°C에서, 메틸 클로로포메이트(4.6 g, 48 mmol)를 DCM(100 mL) 중의 2-(3-클로로-페닐)-에틸아민(5.0 g, 32 mmol) 및 Et₃N(6.4 g, 64 mmol)의 용액에 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 유기층을 물(3 x 30 mL), 1 N HCl(20 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 진공 건조 후에, 표제 화합물(6.49 g, 95%)을 백색 고체로 수득하였다. MS: 214.1 (M+H⁺).

[0274] [B] 6-클로로-3,4-다이하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온

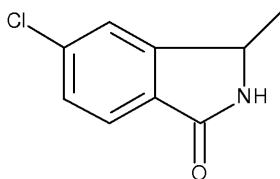


[0275]

[0276] N₂ 보호하에, [2-(3-클로로-페닐)-에틸]-카바산 메틸 에스터(5.0 g, 23.4 mmol) 및 PPA(폴리인산)(20 g)의 혼합물을 250 mL 환저 플라스크에서 120°C에서 2시간 동안 활발하게 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 얼음-물 및 수성 암모니아 용액으로 처리하여 pH를 8로 조절하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하였다. 용매를 감압하에 제거한 후에, 수득된 미가공 생성물을 에틸 에터로 추가로 세척하여 표제 화합물(1.66 g, 39%)을 백색 고체로 수득하였다. MS: 182.0 (M+H⁺).

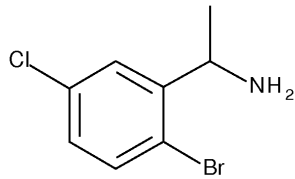
[0277] 중간체 A-2

[0278] 5-클로로-3-메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온



[0279]

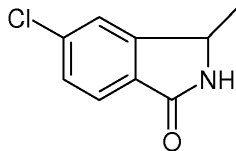
[0280] [A] 1-(2-브로모-5-클로로-페닐)-에틸아민



[0281]

[0282] 0°C에서 THF(1000 mL) 중의 2-브로모-5-클로로벤조니트릴(80 g, 370 mmol)의 교반된 용액에 EtMgBr(370 mL, 1110 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5°C에서 5시간 동안 교반한 후에, MeOH(500 mL)를 적가하였다. 용액을 추가적 15분 동안 교반한 후에, NaBH₄(28 g, 740 mmol)를 주의하여 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 용액을 물에 붓고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물을 획득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에터:EtOAc =3:1)로 정제하여 표제 화합물(30 g, 34.6%)을 황색빛 오일로 획득하였다. MS: 235.5 [M+H]⁺.

[0283] [B] 5-클로로-3-메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온

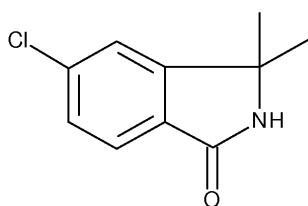


[0284]

[0285] DMF(1.2 L) 중의 1-(2-브로모-5-클로로페닐)-에틸아민(30 g, 127.9 mmol), Pd(dppf)Cl₂(3.2 g, 12.79 mmol) 및 DIPEA(49.5 g, 383.7 mmol)의 혼합물을 오토클레이브에서 2 MPa의 CO하에 130°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물을 획득하고, 이를 크로마토그래피(PE:EtOAc = 3:1)로 정제하여 표제 화합물(5.2 g, 22.5 %)을 갈색 고체로 획득하였다. MS: 181.7 [M+H]⁺.

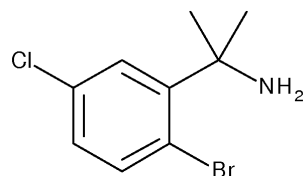
[0286] 중간체 A-3

[0287] 5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온



[0288]

[0289] [A] 1-(2-브로모-5-클로로-페닐)-1-메틸-에틸아민

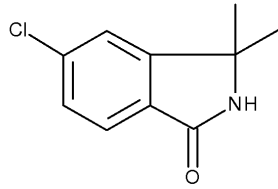


[0290]

[0291] 0°C에서 THF(200 mL) 중의 2-브로모-5-클로로-벤조니트릴(10 g, 46 mmol)의 교반된 용액에 MeMgBr(77 mL, 230 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. Ti(Oi-Pr)₄(13 g, 46 mmol)를 첨가하고, 용액을 추가적 16시간 동안 교반한 후에, 이를 수성 HCl 용액으로 킨칭하고 EtOAc로 세척하였다. 수상을 수성 NaOH 용액으로 약 pH 10으로 조절하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 미

가공 표제 생성물(3.8 g, 수율 33%)을 오일로 수득하고, 이를 추가적 정제없이 후속 단계에 직접 사용하였다.
MS: 249.30 (M+H⁺)

[0292] [B] 5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온

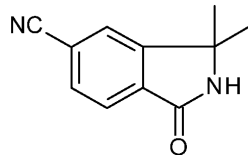


[0293]

[0294] DMF(20 mL) 중의 1-(2-브로모-5-클로로-페닐)-1-메틸-에틸아민(3.8 g, 15.3 mmol), Pd(dppf)Cl₂(0.4 g, 0.55 mmol) 및 DIPEA(6 g, 45.9 mmol)의 혼합물을 오토클레이브에서 2 MPa의 CO하에 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 실온으로 냉각하고, 반응 혼합물을 EtOAc(300 mL)로 희석하였다. 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물을 수득하고, 이를 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.13 g, 38%)을 갈색 고체로 수득하였다. MS: 195.70 (M+H⁺)

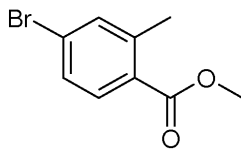
[0295] 중간체 A-4

[0296] 3,3-다이메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이소인돌-5-카보니트릴



[0297]

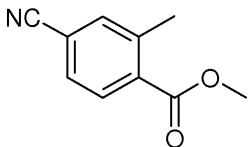
[0298] [A] 4-브로모-2-메틸-벤조산 메틸 에스터



[0299]

[0300] 메탄올(115 mL) 중의 4-브로모-2-메틸-벤조산(30.0 g, 0.14 mol)의 용액에 티온일 클로라이드(20.25 mL, 0.28 mol)를 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 이를 농축하여 미가공 생성물을 수득하고, 이어서 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(30.03 g, 93.6%)을 고체로 수득하였다.

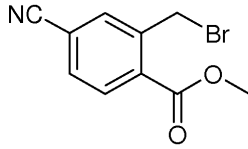
[0301] [B] 4-시아노-2-메틸-벤조산 메틸 에스터



[0302]

[0303] 4-브로모-2-메틸-벤조산 메틸 에스터(26.0 g, 113.5 mmol) 및 CuCN(12.48 g, 140.7 mmol)의 혼합물을 180℃에서 5시간 동안 가열한 후에, 이를 얼음-물에 부었다. 고체 침전물을 진공 여과에 의해 수집하여 미가공 생성물을 수득한 후에, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(12.53 g, 63%)을 고체로 수득하였다.

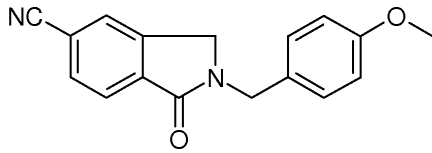
[0304] [C] 2-브로모메틸-4-시아노-벤조산 메틸 에스터



[0305]

[0306] CCl_4 (200 mL) 중의 4-시아노-2-메틸-벤조산 메틸 에스터(12.5 g, 71.35 mmol), NBS(12.7 g, 71.35 mmol) 및 다이-벤조일 퍼옥사이드(BPO)(0.8 g, 3.28 mmol)의 혼합물을 환류 온도로 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 미가공 생성물(18.2 g)을 수득하고, 이를 추가적 정제없이 후속 단계 반응에 사용하였다.

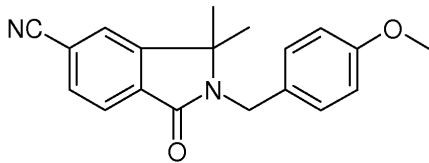
[0307] [D] 2-(4-메톡시-벤질)-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이소인돌-5-카보니트릴



[0308]

[0309] THF(300 mL) 중의 2-브로모메틸-4-시아노-벤조산 메틸 에스터(18.1 g, 71.24 mmol)의 용액에 0°C에서 PMBNH₂(23.4 g, 178.1 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 진공 여과 후에, 여과액을 진공에서 농축하였다. 수득된 잔사를 EtOAc에 재용해시키고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체(11.69 g, 56.0%)로 수득하였다.

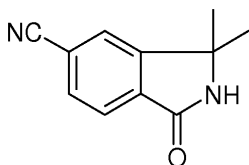
[0310] [E] 2-(4-메톡시-벤질)-3,3-다이메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이소인돌-5-카보니트릴



[0311]

[0312] THF(300 mL) 중의 2-(4-메톡시-벤질)-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이소인돌-5-카보니트릴(11.6 g, 41.7 mmol)의 용액에 NaH(8.34 g, 208.4 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 요오도메탄(35.5 g, 250.1 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 모든 출발 물질을 소비할 때까지 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 포화 수성 NH₄Cl 용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(200 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하여 미가공 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(7.22 g, 56.5%)을 고체로 수득하였다.

[0313] [F] 3,3-다이메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이소인돌-5-카보니트릴



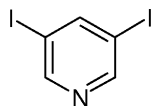
[0314]

[0315] MeCN(70 mL) 중의 2-(4-메톡시-벤질)-3,3-다이메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이소인돌-5-카보니트릴(3.5 g, 11.42 mmol)의 용액에 0°C에서 물(30 mL) 중의 CAN(18.79 g, 34.27 mmol)을 첨가하였다. 모든 출발 물질을 소비할 때까지 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 추출하고, 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하여 미가공 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크

로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.06 g, 49.8%)을 고체로 수득하였다.

[0316] **중간체 A-5**

[0317] **3,5-다이요오도-피리딘**

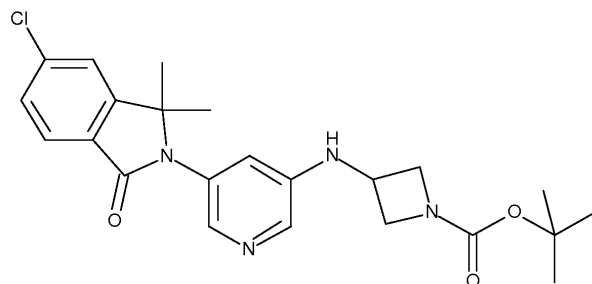


[0318]

[0319] 다이옥산(400 mL) 중의 3,5-다이브로모피리딘(20 g, 84 mmol), CuI(4.76 g, 25 mmol), KI(83.7 g, 504 mmol) 및 N¹,N²-다이메틸에탄-1,2-다이아민(4.4 g, 50.4 mmol)의 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 기간 동안, 반응 진행을 LC/MS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하여 고체를 수득한 후에, 이를 EtOAc(100 mL) 및 DCM(100 mL)으로 세척하여 미가공 표제 화합물을 회색 고체(13 g, 47%)로 수득하였다. MS: 331.50 (M+H⁺). 이를 추가적 정제없이 후속 단계에 사용하였다.

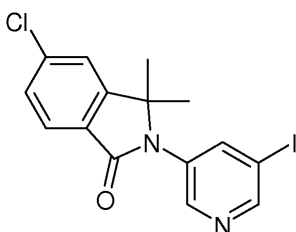
[0320] **중간체 A-6**

[0321] **3-[5-(6-클로로-1,1-다이메틸-3-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 tert-부틸 에스터**



[0322]

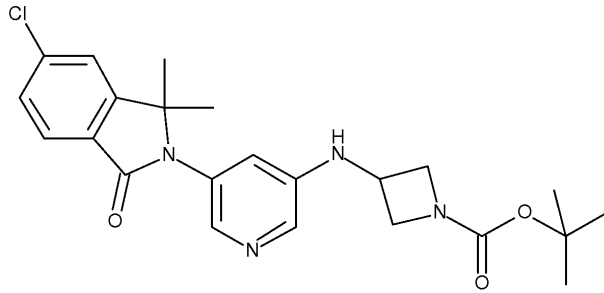
[0323] [A] 5-클로로-2-(5-요오도-피리딘-3-일)-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온



[0324]

[0325] 75-mL 밀폐된 관에서, 3,5-다이요오도-피리딘(중간체 A-5, 6.6 g, 20 mmol), 5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(중간체 A-3, 1.95 g, 10 mmol), CuI(571 mg, 3 mmol), K₃PO₄(4.24 g, 20 mmol) 및 (+)-(S,S)-1,2-다이아미노사이클로헥산(0.7 mL, 6 mmol)을 다이옥산(20 mL)에 용해시켰다. 생성된 반응 혼합물을 120°C에서 3시간 동안 가열한 후에, 이를 물(50 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 125 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(0-30% EtOAc-헥산 구배)로 정제하여 표제 화합물(1.8 g, 45%)을 얻은 황색 고체로 수득하였다. MS: 399.2 (M+H⁺).

[0326] [B] 3-[5-(6-클로로-1,1-다이메틸-3-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 tert-부틸 에스터



[0327]

[0328]

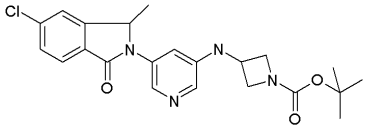
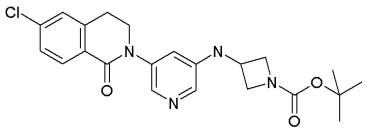
DMF(12 mL) 중의 5-클로로-2-(5-요오도-피리딘-3-일)-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(2.16 g, 5.4 mmol), 3-아미노-아제티딘-1-카복시산 tert-부틸 에스터(1.8 g, 10.8 mmol), CuI(103 mg, 0.54 mmol), Cs₂CO₃(3.5 g, 10.8 mmol) 및 2-이소부틸-사이클로헥산온(0.36 mL, 2.16 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(30-100% EtOAc-헥산 구배)로 정제하여 표제 화합물(1.1 g, 48%)을 옅은 황색 포말로 수득하였다. MS: 443.2 (M+H⁺).

[0329]

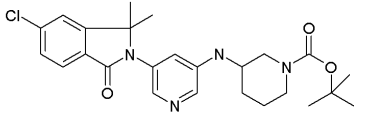
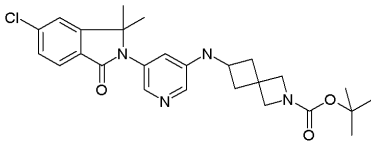
표 1에 열거된 하기 중간체를 적절한 반응 파트너를 사용하여 중간체 A-6의 제조에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하였다.

[0330]

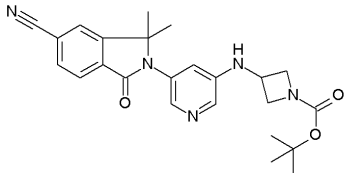
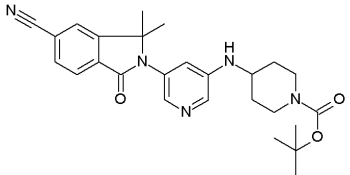
[표 1]

중간체	명칭	반응물	MS (M+H ⁺)
A-7	<p>3-[5-(5-클로로-3-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터</p> 	<p>5-클로로-3-메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(중간체 A-2), 3,5-다이요오도-피리딘(중간체 A-5) 및 3-아미노-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터</p>	429.1
A-8	<p>3-[5-(6-클로로-1-옥소-3,4-다이하이드로-1<i>H</i>-이소퀴놀린-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터</p> 	<p>6-클로로-3,4-다이하이드로-2<i>H</i>-이소퀴놀린-1-온(중간체 A-1), 3,5-다이요오도-피리딘(중간체 A-5) 및 3-아미노-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터</p>	429.1

[0331]

중간체	명칭	반응물	MS (M+ H ⁺)
A-9	<p>3-[5-(6-클로로-1,1-다이메틸-3-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-피페리딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터</p> 	<p>5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(중간체 A-3), 3,5-다이요오도-피리딘(중간체 A-5) 및 3-아미노-피페리딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터</p>	471.1
A-10	<p>6-[5-(6-클로로-1,1-다이메틸-3-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-2-아자-스피로[3.3]헵탄-2-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터</p> 	<p>5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(중간체 A-3), 3,5-다이요오도-피리딘(중간체 A-5) 및 6-아미노-2-아자-스피로[3.3]헵탄-2-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터</p>	483.1

[0332]

중간체	명칭	반응물	MS (M+ H ⁺)
A-11	<p><i>tert</i>-부틸 3-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]아제티딘-1-카복시레이트</p> 	<p>3,3-다이메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1<i>H</i>-이소인돌-5-카보니트릴 (중간체 A-4), 3,5-다이요오도-피리딘(중간체 A-5) 및 3-아미노-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터</p>	434.1
A-12	<p><i>tert</i>-부틸 4-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]피페리딘-1-카복시레이트</p> 	<p>3,3-다이메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1<i>H</i>-이소인돌-5-카보니트릴 (중간체 A-4), 3,5-다이요오도-피리딘(중간체 A-5) 및 4-아미노-피페리딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터</p>	462.1

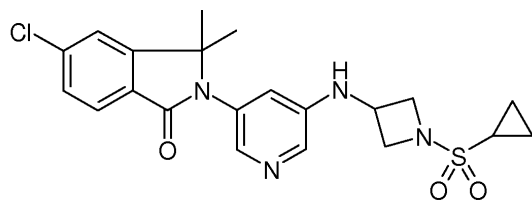
[0333]

[0334]

[0335]

실시예 1

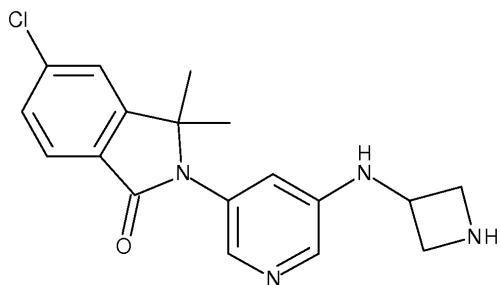
5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온



[0336]

[0337]

[A] 2-[5-(아제티딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온



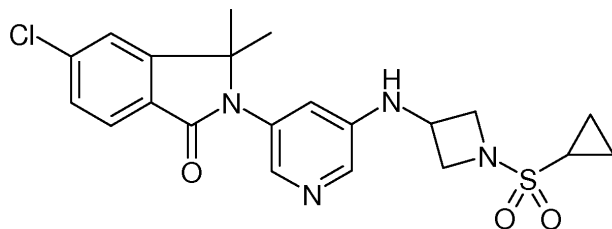
[0338]

[0339]

메탄올(12 mL) 중의 3-[5-(6-클로로-1,1-다이메틸-3-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 tert-부틸 에스터(중간체 A-6, 360 mg, 0.812 mmol) 및 아세트릴 클로라이드(0.56 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 감압하에 농축한 후에, 미가공 생성물을 열린 황색 포말로 수득하고, 이를 추가적 정제없이 후속 단계에 사용하였다. MS: 343.2 (M+H⁺).

[0340]

[B] 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온



[0341]

[0342]

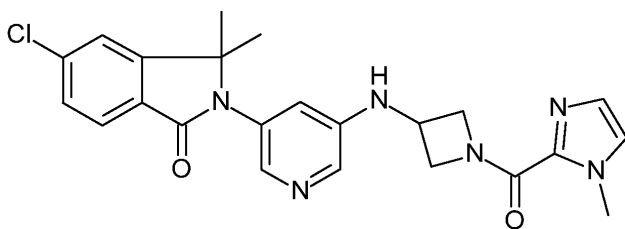
DCM(5 mL) 중의 2-[5-(아제티딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(56 mg, 0.163 mmol) 및 Et₃N(0.5 mL)의 교반된 용액에 0°C에서 사이클로프로판 설폰일 클로라이드(30 mg, 0.21 mmol)를 첨가하고, 0°C에서 교반을 1시간 동안 계속하였다. 생성된 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물을 수득하고, 이를 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(22 mg, 30%)을 백색 포말로 수득하였다. MS: 447.1 (M+H⁺).

[0343]

실시예 2

[0344]

5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온



[0345]

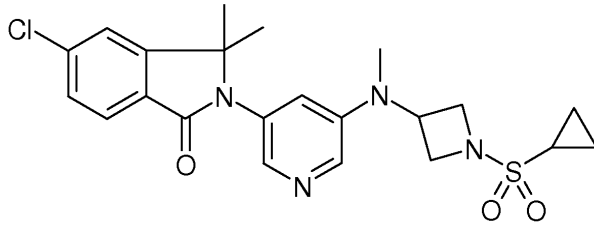
[0346]

DCM(5 mL) 중의 2-[5-(아제티딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(실시예 1[A], 56 mg, 0.163 mmol) 및 Et₃N(0.5 mL)의 교반된 용액에 실온에서 HATU(124 mg, 0.326 mmol) 및 1-메틸이미다졸-2-카복시산(27 mg, 0.212 mmol)을 첨가하고, 교반을 실온에서 1시간 동안 계속하였다. 생성된 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물을 수득하고, 이를 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(15.4 mg, 21%)을 백색 포말로 수득하였다. MS: 451.1 (M+H⁺).

[0347]

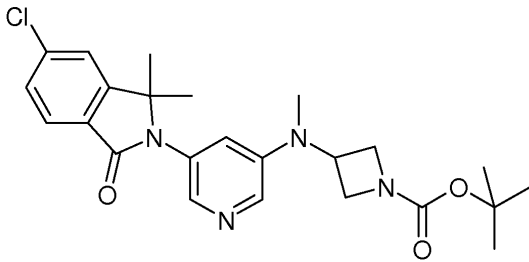
실시예 3

[0348] 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온



[0349]

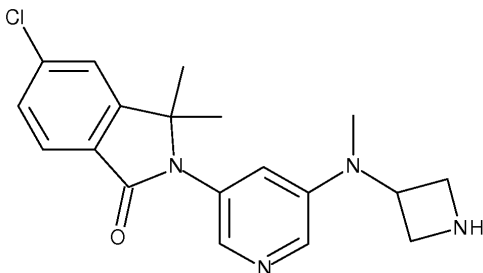
[A] 3-{[5-(6-클로로-1,1-다이메틸-3-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일]-메틸-아미노}-아제티딘-1-카복시산 tert-부틸 에스터



[0351]

[0352] 다이옥산(6 mL) 중의 5-클로로-2-(5-요오도-피리딘-3-일)-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(398 mg, 1 mmol, 중간체 A-6[A]), 3-메틸아미노-아제티딘-1-카복시산 tert-부틸 에스터(250 mg, 1.3 mmol), Pd(OAc)₂(35 mg, 10 중량%), 잔포스(70 mg, 20 중량%) 및 t-BuONa(192 mg, 2 mmol)의 혼합물을 115°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(40-100% EtOAc-헥산 구배)로 정제하여 표제 화합물(196 mg, 43%)을 얻은 황색 포말로 수득하였다. MS: 457.1 (M+H⁺).

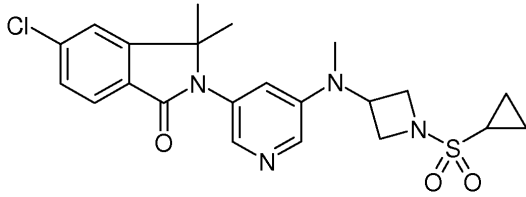
[0353] [B] 2-[5-(아제티딘-3-일-메틸-아미노)-피리딘-3-일]-5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온



[0354]

[0355] 메탄올(12 mL) 중의 3-{[5-(6-클로로-1,1-다이메틸-3-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일]-메틸-아미노}-아제티딘-1-카복시산 tert-부틸 에스터(196 mg, 0.43 mmol) 및 아세틸 클로라이드(0.56 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 진공에서 농축하여 미가공 생성물을 얻은 황색 포말로 수득하였다. 이를 추가적 정제없이 후속 단계에 사용하였다. MS: 357.2 (M+H⁺).

[0356] [C] 5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온



[0357]

[0358]

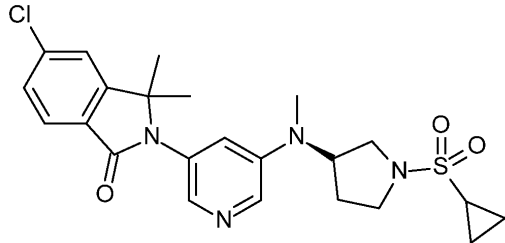
DCM(5 mL) 중의 2-[5-(아제티딘-3-일-메틸-아미노)-피리딘-3-일]-5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(60 mg, 0.17 mmol) 및 Et₃N(0.50 mL)의 교반된 용액에 0℃에서 사이클로프로판 설포닐 클로라이드(31 mg, 0.22 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 교반을 1시간 동안 계속하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물을 수득하고, 이를 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(19 mg, 24%)을 백색 포말로 수득하였다. MS: 461.1 (M+H⁺).

[0359]

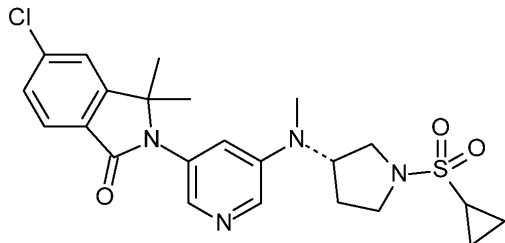
실시예 4 및 실시예 5

[0360]

(+)-5-클로로-2-[5-[[[(3R 또는 3S)-1-사이클로프로필설포닐피롤리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온 및 (-)-5-클로로-2-[5-[[[(3S 또는 3R)-1-사이클로프로필설포닐피롤리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온



실시예 4, (+)-(-R 또는 S)

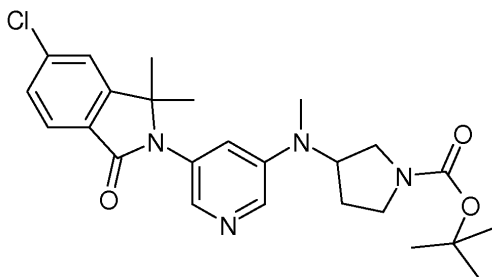


실시예 5, (-)-(-S 또는 R)

[0361]

[0362]

[A] 3-([5-(6-클로로-1,1-다이메틸-3-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일]-메틸-아미노)-피롤리딘-1-카복시산 tert-부틸 에스터

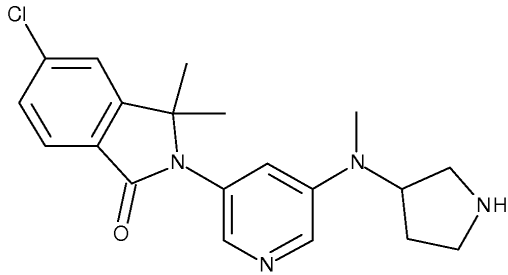


[0363]

[0364]

실시예 3[A]의 제조에 기재된 절차와 유사한 절차로, 3-메틸아미노-피롤리딘-1-카복시산 tert-부틸 에스터를 사용하여 표제 화합물을 얻은 황색 포말(47%)로 수득하였다. MS: 471.1 (M+H⁺).

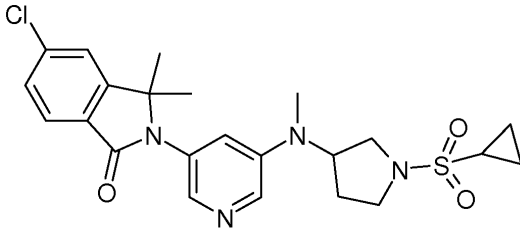
[0365] [B] 5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-(메틸-피롤리딘-3-일-아미노)-피리딘-3-일]-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온



[0366]

[0367] 실시예 3[B]의 제조에 기재된 절차와 유사한 절차로, 표제 화합물을 황색 포말의 미가공 생성물로 수득하였다. 이를 추가적 정제없이 후속 단계에 사용하였다. MS: 371.2 (M+H⁺).

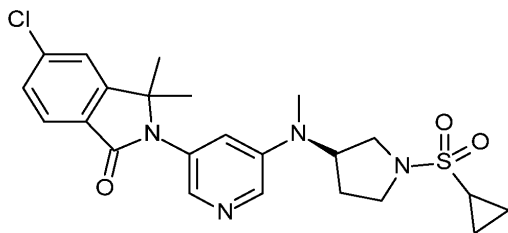
[0368] [C] (rac)-5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일-피롤리딘-3-일)-메틸-아미노]-피리딘-3-일]-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온



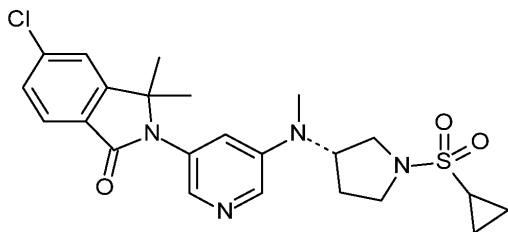
[0369]

[0370] 실시예 3[C]의 제조에 대해 기재된 절차와 유사한 절차로, 사이클로프로판 설폰일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물(105 mg, 40%)을 백색 포말의 라세미체 혼합물로서 수득하였다. MS: 475.1 (M+H⁺).

[0371] [D] (+)-5-클로로-2-[5-[[3R 또는 3S]-1-사이클로프로필설폰일피롤리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온(실시예 4) 및 (-)-5-클로로-2-[5-[[3S 또는 3R]-1-사이클로프로필설폰일피롤리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온(실시예 5)



실시예 4, (+)-(-R 또는 S)



실시예 5, (-)-(-S 또는 R)

[0372]

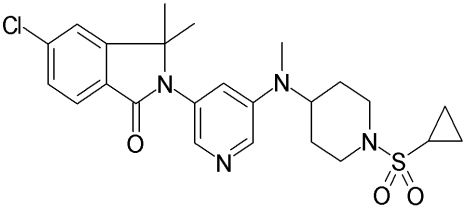
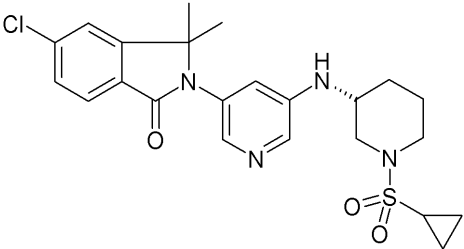
[0373] 키랄팩(Chiralpak) IA 컬럼(에탄올 중 10% ACN) 상에 (rac)-5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일-피롤리딘-3-일)-메틸-아미노]-피리딘-3-일]-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온의 키랄 분리에 의해 표제 화합물 제조하여 (+)-5-클로로-2-[5-[[3R 또는 3S]-1-사이클로프로필설폰일피롤리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온(10 mg, 20%, 실시예 4; MS:475.1 (M+H⁺)) 및 (-)-5-클로로-2-[5-[[3S 또는 3R]-1-사이클로프로필설폰일피롤리딘-3-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온(12.5 mg, 25%, 실시예 5; MS: 475.1 (M+H⁺))을 회백색 포말로 수득하였다.

[0374]

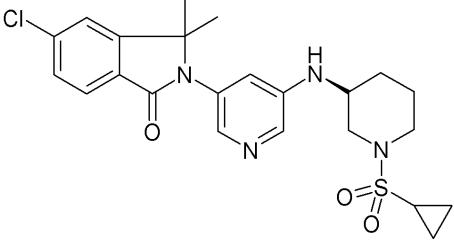
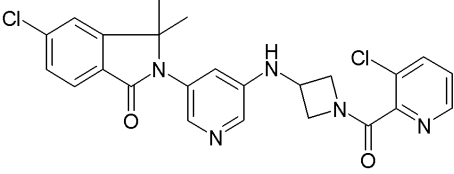
표 2에 열거된 실시예를 적절한 출발 물질을 사용하여 실시예 1, 2, 3, 4(또는 5)의 제조에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하였다.

[0375]

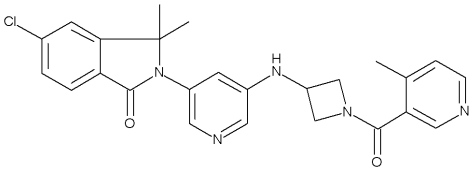
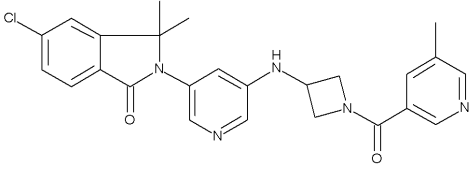
[표 2]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+ H ⁺)	반응물	참조
6	<p>5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일)피페리딘-4-일]-메틸아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온</p>  <p>489.1</p>	<p>5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-(메틸-피페리딘-4-일-아미노)-피리딘-3-일]-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드</p>	<p>실시예 3</p>
7	<p>(+)-5-클로로-2-[5-[[[(3R 또는 3S)-1-사이클로프로필설폰일)피페리딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온</p>  <p>475.1</p>	<p>3-[5-(6-클로로-1,1-다이메틸-3-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-피페리딘-1-카복시산 tert-부틸 에스터(중간체 A-9) 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드</p>	<p>실시예 4 및 키랄 분리</p>

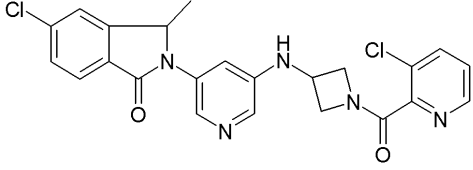
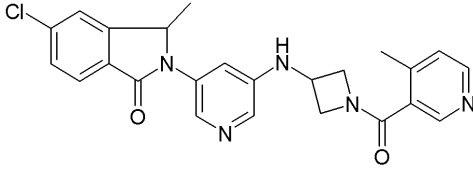
[0376]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+H ⁺)	반응물	참조
8	<p>(-)-5-클로로-2-[5-[[[(3S 또는 3R)-1-사이클로프로필설폰일피페리딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온</p>  <p>475.1</p>	<p>3-[5-(6-클로로-1,1-다이메틸-3-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-피페리딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터(중간체 A-9) 및 사이클로프로필설폰일 클로라이드</p>	<p>실시예 4 및 키랄 분리</p>
9	<p>5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,3-다이메틸이소인돌-1-온</p>  <p>482.1</p>	<p>2-[5-(아제티딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(실시예 1[A]) 및 3-클로로피리딘-2-카복시산</p>	<p>실시예 2</p>

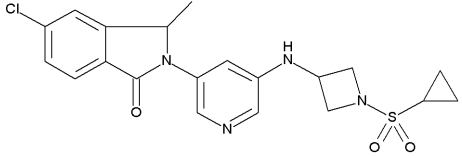
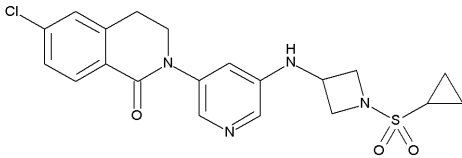
[0377]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+H ⁺)	반응물	참조
10	<p>5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온</p>  <p>462.1</p>	<p>2-[5-(아제티딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(실시예 1[A]) 및 4-메틸피리딘-3-카복시산</p>	<p>실시예 2</p>
11	<p>5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(5-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온</p>  <p>462.1</p>	<p>2-[5-(아제티딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(실시예 1[A]) 및 5-메틸피리딘-3-카복시산</p>	<p>실시예 2</p>

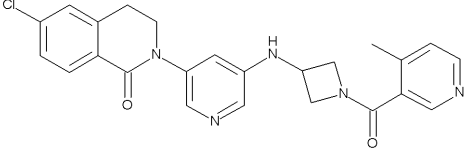
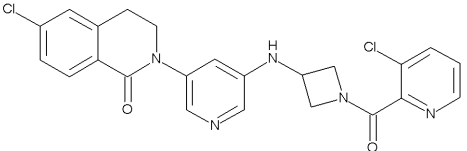
[0378]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+H ⁺)	반응물	참조
12	<p>5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3-메틸-3H-이소인돌-1-온</p>  <p>468.1</p>	<p>3-[5-(5-클로로-3-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터(중간체 7) 및 3-클로로피리딘-2-카복시산</p>	실시예 2
13	<p>5-클로로-3-메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3H-이소인돌-1-온</p>  <p>448.1</p>	<p>3-[5-(5-클로로-3-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터(중간체 7) 및 4-메틸피리딘-3-카복시산</p>	실시예 2

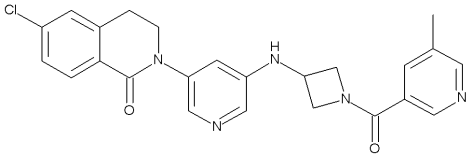
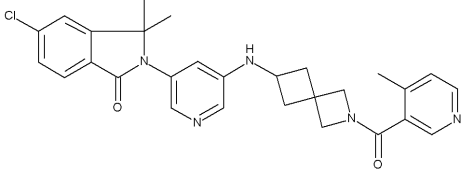
[0379]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+H ⁺)	반응물	참조
14	<p>5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3-메틸-3H-이소인돌-1-온</p>  <p>433.1</p>	<p>3-[5-(5-클로로-3-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일]아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터(중간체 A-7) 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드</p>	실시예 1
15	<p>6-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온</p>  <p>433.1</p>	<p>3-[5-(6-클로로-1-옥소-3,4-다이하이드로-1<i>H</i>-이소퀴놀린-2-일)-피리딘-3-일]아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터(중간체 A-8) 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드</p>	실시예 1

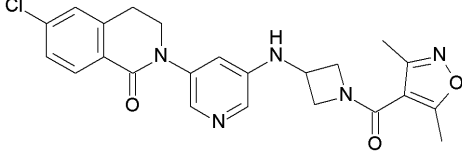
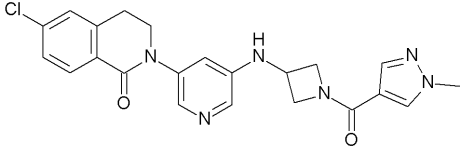
[0380]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+H ⁺)	반응물	참조
16	<p>6-클로로-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온</p>  <p>448.1</p>	<p>3-[5-(6-클로로-1-옥소-3,4-다이하이드로-1<i>H</i>-이소퀴놀린-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터(중간체 A-8) 및 4-메틸피리딘-3-카복시산</p>	실시예 2
17	<p>6-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온</p>  <p>468.1</p>	<p>3-[5-(6-클로로-1-옥소-3,4-다이하이드로-1<i>H</i>-이소퀴놀린-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터 (중간체 A-8) 및 3-클로로피리딘-2-카복시산</p>	실시예 2

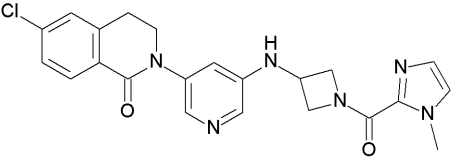
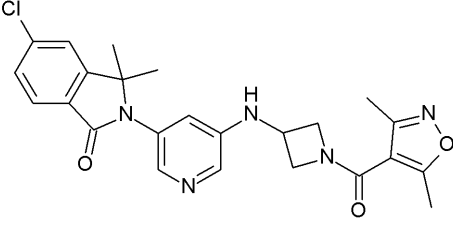
[0381]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+ H ⁺)	반응물	참조
18	<p>6-클로로-2-[5-[[1-(5-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]피리딘-3-일]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온</p>  <p>448.1</p>	<p>3-[5-(6-클로로-1-옥소-3,4-다이하이드로-1<i>H</i>-이소퀴놀린-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터 (중간체 A-8) 및 4-메틸피리딘-3-카복시산</p>	실시예 2
19	<p>5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[2-(4-메틸피리딘-3-카본일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]피리딘-3-일]이소인돌-1-온</p>  <p>502.1</p>	<p>6-[5-(6-클로로-1,1-다이메틸-3-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-2-아자-스피로[3.3]헵탄-2-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터 (중간체 10) 및 4-메틸피리딘-3-카복시산</p>	실시예 2

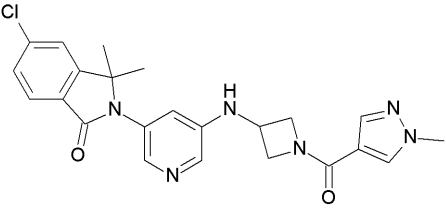
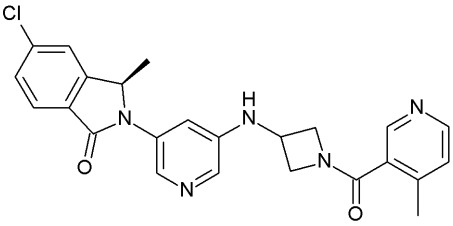
[0382]

실시 예	명칭 / 구조 / MS (M+ H ⁺)	반응물	참조
20	<p>6-클로로-2-[5-[[1-(3,5-다이메틸이소옥사졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온</p>  <p>452.1</p>	<p>3-[5-(6-클로로-1-옥소-3,4-다이하이드로-1<i>H</i>-이소퀴놀린-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터(중간체 A- 8) 및 3,5-다이메틸이소옥사졸-4-카복시산</p>	실시예 2
21	<p>6-클로로-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온</p>  <p>437.1</p>	<p>3-[5-(6-클로로-1-옥소-3,4-다이하이드로-1<i>H</i>-이소퀴놀린-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터(중간체 A-8) 및 1-메틸피라졸-4-카복시산</p>	실시예 2

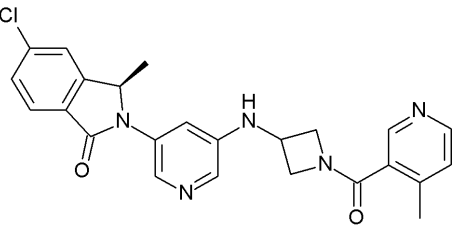
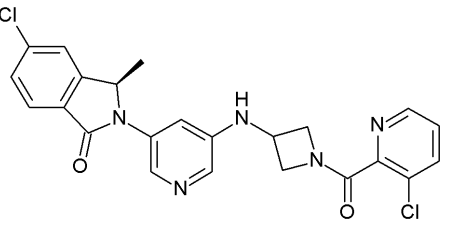
[0383]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+ H ⁺)	반응물	참조
22	<p>6-클로로-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1-온</p>  <p>437.1</p>	<p>3-[5-(6-클로로-1-옥소-3,4-다이하이드로-1<i>H</i>-이소퀴놀린-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스테르(중간체 A-8) 및 1-메틸이미다졸-2-카복시산</p>	실시예 2
23	<p>5-클로로-2-[5-[[1-(3,5-다이메틸이소옥사졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-이소인돌린-1-온</p>  <p>466.1</p>	<p>2-[5-(아제티딘-3-일아미노)-3-일]-5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(실시예 1 [A]) 및 3,5-다이메틸이소옥사졸-4-카복시산</p>	실시예 2

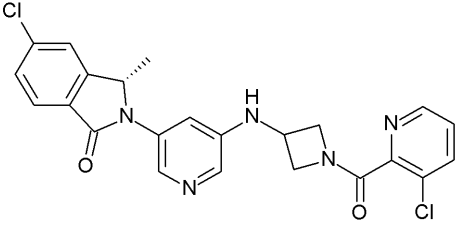
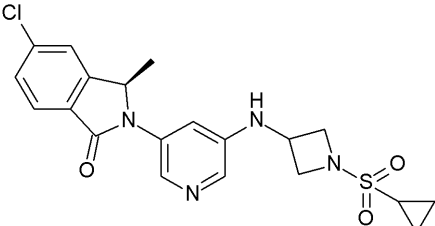
[0384]

실시 예	명칭 / 구조 / MS (M+ H ⁺)	반응물	참조
24	<p>5-클로로-3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카보닐)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온</p>  <p>451.1</p>	<p>2-[5-(아제티딘-3-일아미노)-피리딘-3-일]-5-클로로-3,3-다이메틸-2,3-다이하이드로-이소인돌-1-온(실시예 1[A]) 및 1-메틸피라졸-4-카복시산</p>	<p>실시예 2</p>
25	<p>(3R 또는 3S)-5-클로로-3-메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카보닐)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온</p>  <p>448.1</p>	<p>클로로-3-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터(중간체 A-7) 및 4-메틸피리딘-3-카복시산</p>	<p>실시예 2 및 키랄 분리</p>

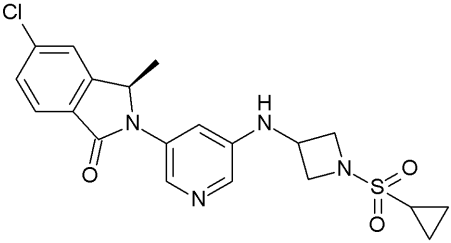
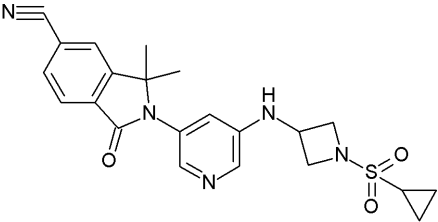
[0385]

실시 예	명칭 / 구조 / MS (M+ H ⁺)	반응물	참조
26	<p>(3S 또는 3R)-5-클로로-3-메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]이소인돌린-1-온</p>  <p>448.1</p>	<p>클로로-3-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터(중간체 A-7) 및 4-메틸피리딘-3-카복시산</p>	<p>실시예 2 및 키랄 분리</p>
27	<p>(3R 또는 3S)-5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온</p>  <p>468.1</p>	<p>클로로-3-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸 에스터(중간체 A-7) 및 3-클로로피리딘-2-카복시산</p>	<p>실시예 2 및 키랄 분리</p>

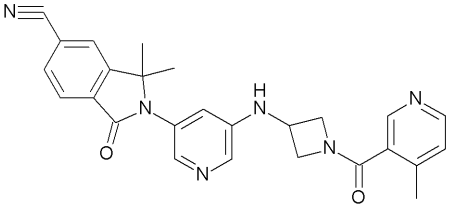
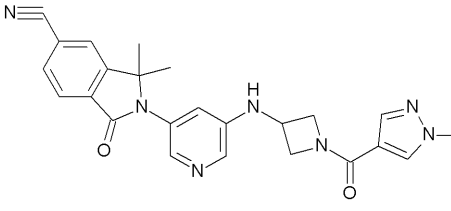
[0386]

실시 예	명칭 / 구조 / MS (M+ H ⁺)	반응물	참조
28	<p>(3S 또는 3R)-5-클로로-2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온</p>  <p>468.1</p>	<p>클로로-3-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸에스터(중간체 A-7) 및 3-클로로피리딘-2-카복시산</p>	<p>실시예 2 및 키랄 분리</p>
29	<p>(3R 또는 3S)-5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로판설폰일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온</p>  <p>433.1</p>	<p>클로로-3-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸에스터(중간체 A-7) 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드</p>	<p>실시예 1 및 키랄 분리</p>

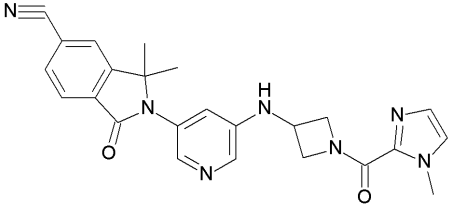
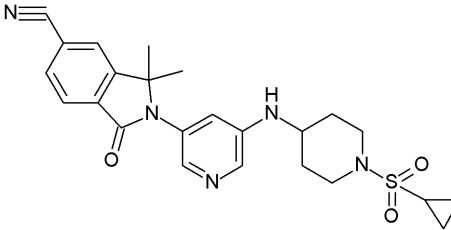
[0387]

실시 예	명칭 / 구조 / MS (M+ H ⁺)	반응물	참조
30	<p>(3S 또는 3R)-5-클로로-2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]-3-피리딜]-3-메틸-이소인돌린-1-온</p>  <p>433.1</p>	<p>클로로-3-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일아미노]-아제티딘-1-카복시산 <i>tert</i>-부틸에스테르 (중간체 A-7) 및 사이클로프로판 설폰일 클로라이드</p>	<p>실시예 1 및 키랄 분리</p>
31	<p>2-[5-[(1-사이클로프로필설폰일아제티딘-3-일)아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>438.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 3-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]아제티딘-1-카복시레이트 (중간체 11) 및 사이클로프로판 설폰일 클로라이드</p>	<p>실시예 1</p>

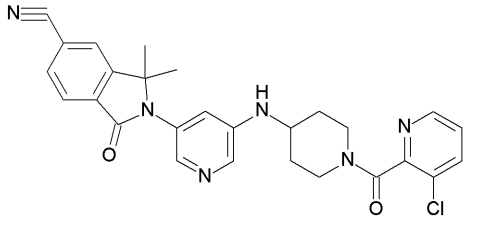
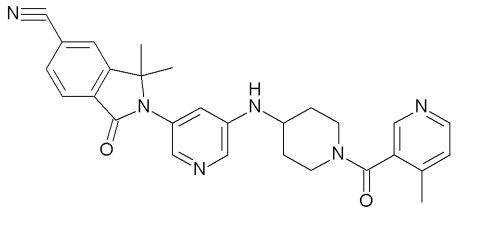
[0388]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+H ⁺)	반응물	참조
32	<p>3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>453.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 3-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]아제티딘-1-카복시레이트 (중간체 11) 및 4-메틸피리딘-3-카복시산</p>	실시예 2
33	<p>3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>442.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 3-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]아제티딘-1-카복시레이트 (중간체 11) 및 1-메틸피라졸-4-카복시산</p>	실시예 2

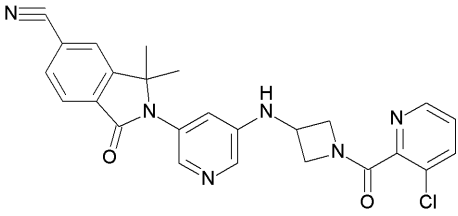
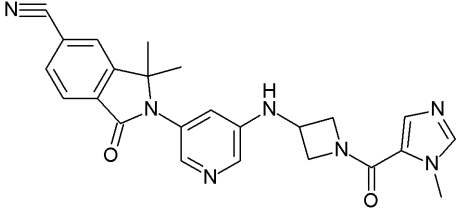
[0389]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+H ⁺)	반응물	참조
34	<p>3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>442.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 3-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]아제티딘-1-카복시레이트 (중간체 11) 및 1-메틸이미다졸-2-카복시산</p>	실시예 2
35	<p>2-[5-[(1-사이클로프로판설폰일-4-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>466.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 4-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]피페리딘-1-카복시레이트 (중간체 12) 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드</p>	실시예 1

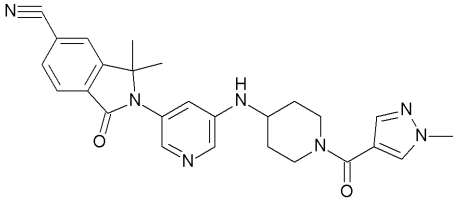
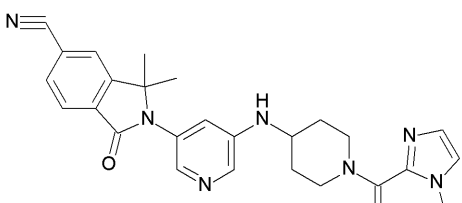
[0390]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+H ⁺)	반응물	참조
36	<p>2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)-4-피페리딘]아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>501.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 4-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]피페리딘-1-카복시레이트 (중간체 12) 및 3-클로로피리딘-2-카복시산</p>	실시예 2
37	<p>3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(4-메틸피리딘-3-카본일)-4-피페리딘]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>481.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 4-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]피페리딘-1-카복시레이트 (중간체 12) 및 4-메틸피리딘-3-카복시산</p>	실시예 2

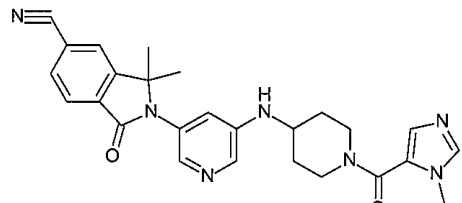
[0391]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+H ⁺)	반응물	참조
38	<p>2-[5-[[1-(3-클로로피리딘-2-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-3,3-다이메틸-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>473.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 3-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]아제티딘-1-카복시레이트 (중간체 11) 및 3-클로로피리딘-2-카복시산</p>	실시예 2
39	<p>3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(3-메틸이미다졸-4-카본일)아제티딘-3-일]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>442.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 3-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]아제티딘-1-카복시레이트 (중간체 11) 및 3-메틸이미다졸-4-카복시산</p>	실시예 2

[0392]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+H ⁺)	반응물	참조
40	<p>3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸피라졸-4-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>470.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 4-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]피페리딘-1-카복시레이트 (중간체 12) 및 1-메틸피라졸-4-카복시산</p>	실시예 2
41	<p>3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(1-메틸이미다졸-2-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>470.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 4-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]피페리딘-1-카복시레이트 (중간체 12) 및 1-메틸이미다졸-2-카복시산</p>	실시예 2

[0393]

실시예	명칭 / 구조 / MS (M+H ⁺)	반응물	참조
42	<p>3,3-다이메틸-2-[5-[[1-(3-메틸이미다졸-4-카본일)-4-피페리딜]아미노]-3-피리딜]-1-옥소-이소인돌린-5-카보니트릴</p>  <p>470.1</p>	<p><i>tert</i>-부틸 4-[[5-(6-시아노-1,1-다이메틸-3-옥소-이소인돌린-2-일)-3-피리딜]아미노]피페리딘-1-카복시레이트 (중간체 12) 및 3-메틸이미다졸-4-카복시산</p>	실시예 2

[0394]

[0395]

[0396]

실시예 A

화학식 1의 화합물을 하기 조성의 정제의 제조를 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용할 수

있다:

	정제 당
활성 성분	200 mg
미세결정질 셀룰로스	155 mg
옥수수 전분	25 mg
활석	25 mg
하이드록시 프로필메틸 셀룰로스	20 mg
	425 mg

[0397]

[0398]

실시예 B

[0399]

화학식 I의 화합물을 하기 조성의 캡슐의 제조를 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용할 수 있다:

	캡슐 당
활성 성분	100.0 mg
옥수수 전분	20.0 mg
락토스	95.0 mg
활석	4.5 mg
스테아르산 마그네슘	0.5 mg
	220.0 mg

[0400]