(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0115313
(43) 공개일자 2024년07월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 205/04 (2006.01) *A61K 31/397* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 205/12 (2006.01) *C07D 207/16* (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01) *C07D 211/62* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 205/04 (2013.01)
A61K 31/397 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7022226
(22) 출원일자(국제) 2022년12월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/052142
(87) 국제공개번호 WO 2023/107563
국제공개일자 2023년06월15일
(30) 우선권주장
63/286,749 2021년12월07일 미국(US)

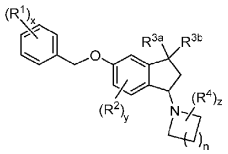
(71) 출원인
셀진 코포레이션
미국 뉴저지 08543 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
브라조, 장-프랑수아
미국 07901 뉴저지 서밋 모리스 애비뉴 86
마, 룰린
미국 07901 뉴저지 서밋 모리스 애비뉴 86
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **신경변성 질환의 치료를 위한 카르복실산 함유 인다닐 화합물**

(57) 요 약

S1P5를 조정하기 위한 화합물 및 그의 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 및 조성물은 신경계 질환의 치료를 위해 제공된다. 화학식 (I).



(I)

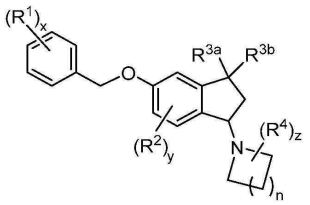
(52) CPC특허분류
A61K 31/40 (2013.01)
A61K 31/403 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 205/12 (2013.01)
C07D 207/16 (2013.01)
C07D 209/52 (2013.01)
C07D 211/62 (2013.01)
(72) 발명자
슈케르얀츠, 제프리 엠.
미국 07901 뉴저지 서밋 모리스 애비뉴 86
웜, 카린
미국 07901 뉴저지 서밋 모리스 애비뉴 86
파파, 패트릭 더블유.
미국 07901 뉴저지 서밋 모리스 애비뉴 86

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I)

여기서:

각각의 R^1은 독립적으로 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 할로 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

x는 1-5이고;

y는 0-3이고;

z는 1-5이고;

n은 1, 2 또는 3이고;

각각의 R^4는 독립적으로 $-CO_2H$, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이거나,

또는 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 임의로 치환된 융합된, 가교된 또는 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하며,

단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

각각의 R^1이 독립적으로 할로, -CN, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_3-C_6 시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

각각의 R^1이 독립적으로 F, Cl, I, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, 또는 시클로프로필인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

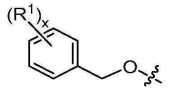
청구항 4

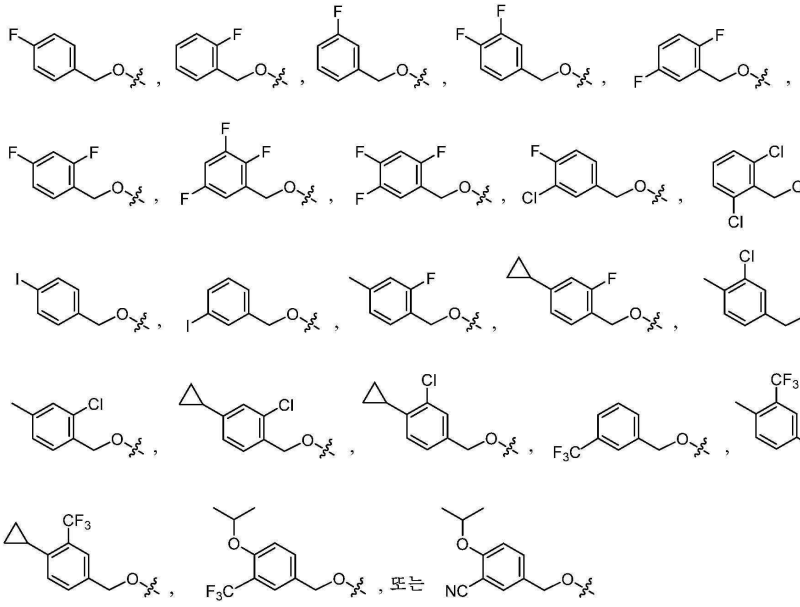
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

x가 1, 2, 또는 3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,


이


인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^2가 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서,

각각의 R^2가 독립적으로 F 또는 $-CH_3$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

y가 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

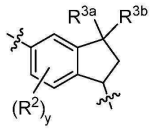
청구항 9

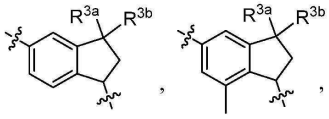
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

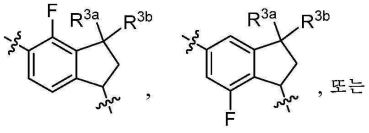
y가 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,


이




인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{3a} 및 R^{3b}가 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 할로 또는 C_1-C_3 할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

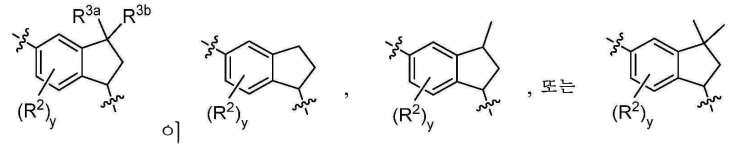
청구항 12

제11항에 있어서,

R^{3a} 및 R^{3b}가 독립적으로 H 또는 $-CH_3$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

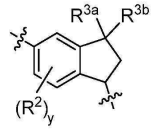
청구항 13

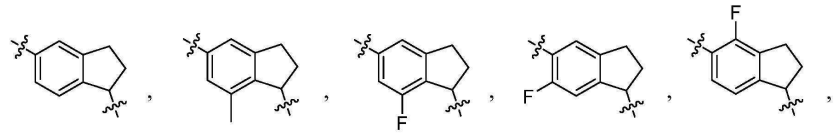
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

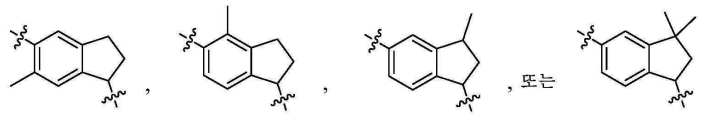

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,


이




인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^4가 독립적으로 $-CO_2H$, 할로, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

2개의 R^4 기가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 치환된 융합된 또는 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

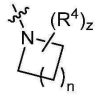
청구항 20

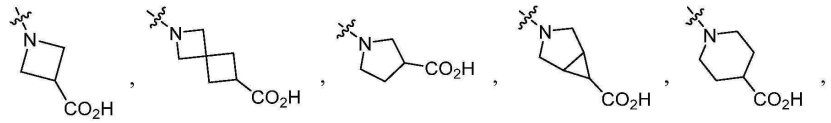
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

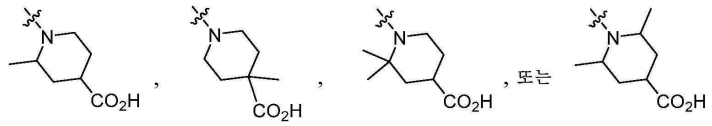
z가 1-3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,


이




, 또는

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

표 1의 화합물로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 24

스핑고신 1-포스페이트 수용체 5 (S1P5)를 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제23항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, S1P5를 조정하는 방법.

청구항 25

신경계 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제23항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경계 질환을 치료하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 신경계 질환이 알츠하이머병 또는 다발성 경화증인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 12월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 63/286,749를 우선권 주장하며, 그의 개시내용은 임의의 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 화합물, 조성물, 및 그의 제조 방법, 및 신경계 질환을 치료하기 위한 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 스핑고신-1-포스페이트 (S1P; (2S,3R,4E)-2-아미노-3-히드록시옥타데스-4-에닐-1-포스페이트)는 세포에서 스핑고지질의 대사 전환에 의해 및 분비된 스핑고신 키나제의 세포외 작용에 의해 합성되는 생물활성 스핑고지질이다. S1P는 내피 세포 분화 유전자 패밀리 (EDG 수용체)의 구성원에 결합하고 이를 자극하며, 이는 형질 막-국재화된 G 단백질-커플링된 수용체이다. 이러한 수용체 패밀리의 5종의 구성원은 S1P1 (EDG-1), S1P2 (EDG-5), S1P3 (EDG-3), S1P4 (EDG-6) 및 S1P5 (EDG-8)이다. S1P는 증식, 세포골격 조직화 및 이동, 부착- 및 치밀 접합부 어셈블리, 및 형태발생을 비롯한 매우 다양한 세포성 반응을 매개한다.

[0006] S1P5는 주로 중추 신경계에서 발현된다. 구체적으로, S1P5는 핍지교세포 (핍지교) 및 핍지교세포 전구 세포에서 고도로 발현된다 (문헌 [Jaillard, C. et al., J. Neuroscience, 2005, 25(6), 1459-1469; Novgorodov, A. S. et al., FASEB J., 2007, 21, 1503-1514]). 핍지교세포는 신경 세포의 축삭에 결합함으로써 미엘린 수초 (미엘린)를 형성하는 신경교 세포이다. S1P5에 결합하는 화합물은 S1P5의 기능을 조정할 수 있고, 신경변성 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다.

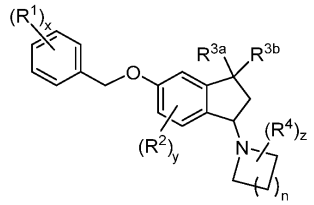
[0007] 따라서, 한 측면에서, 신경변성 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 S1P5를 조정하는 화합물이 본원에 제공된다.

발명의 내용

[0008] 특정 실시양태에서, S1P5를 조정하기 위한 화합물 및 그의 조성물이 본원에 기재된다. 다양한 실시양태에서, 화합물 및 그의 조성물은 신경변성 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0009] 본 발명의 실시양태는 비제한적 실시양태를 예시하도록 의도된 상세한 설명 및 실시예를 참조하여 보다 완전히 이해될 수 있다.

[0010] 실시양태 1은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



(I)

[0011]

[0012] 여기서:

[0013] 각각의 R^1은 독립적으로 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

[0014] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

[0015] R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 할로 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

[0016] x는 1-5이고;

[0017] y는 0-3이고;

[0018] z는 1-5이고;

[0019] n은 1, 2 또는 3이고;

[0020] 각각의 R^4는 독립적으로 $-CO_2H$, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이거나,

[0021] 또는 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 임의로 치환된 융합된, 가교된 또는 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하며,

[0022] 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다.

[0023] 실시양태 2는 실시양태 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0024] 각각의 R^1은 독립적으로 할로, -CN, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다.

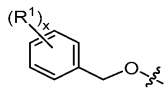
[0025] 실시양태 3은 실시양태 1 또는 2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

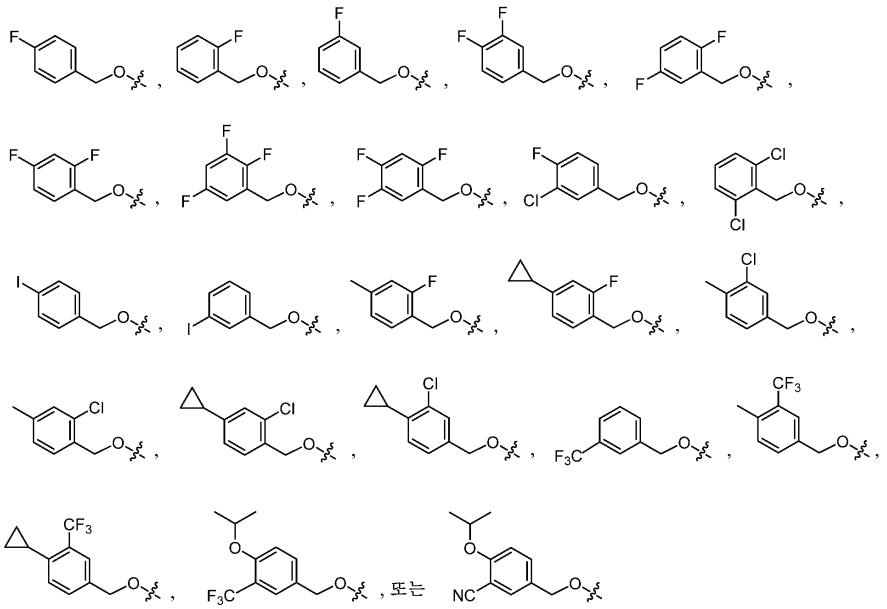
[0026] 각각의 R^1은 독립적으로 F, Cl, I, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, 또는 시클로프로필이다.

[0027] 실시양태 4는 실시양태 1-3 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0028] x는 1, 2, 또는 3이다.

[0029] 실시양태 5는 실시양태 1-4 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0030]  은 하기이다:

[0031] 

[0032] 실시양태 6은 실시양태 1-5 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0033] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 할로알킬이다.

[0034] 실시양태 7은 실시양태 6의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0035] 각각의 R^2는 독립적으로 F 또는 $-CH_3$이다.

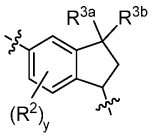
[0036] 실시양태 8은 실시양태 1-7 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

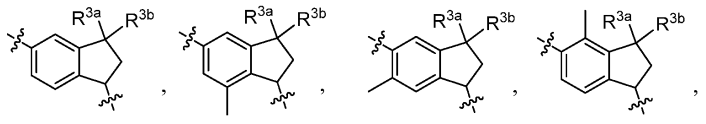
[0037] y는 1이다.

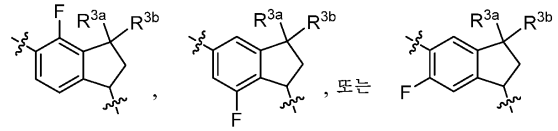
[0038] 실시양태 9는 실시양태 1-5 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0039] y는 0이다.

[0040] 실시양태 10은 실시양태 1-9 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0041]  은 하기이다:



[0042] 

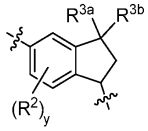
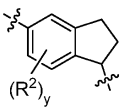
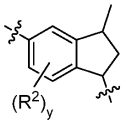
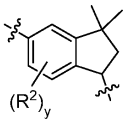
[0043] 실시양태 11은 실시양태 1-10 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0044] R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 할로 또는 C_1-C_3 할로알킬이다.

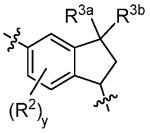
[0045] 실시양태 12는 실시양태 11의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

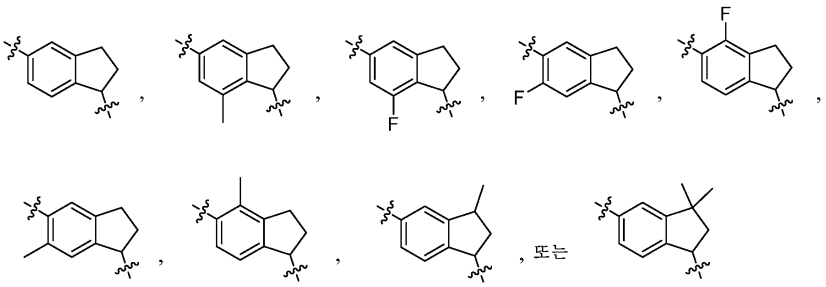
[0046] R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$이다.

[0047] 실시양태 13은 실시양태 1-12 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0048]  은  ,  , 또는  이다.

[0049] 실시양태 14는 실시양태 1-13 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0050]  은 하기이다:

[0051] 

[0052] 실시양태 15는 실시양태 1-14 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0053] n은 1이다.

[0054] 실시양태 16은 실시양태 1-14 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0055] n은 2이다.

[0056] 실시양태 17은 실시양태 1-14 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0057] n은 3이다.

[0058] 실시양태 18은 실시양태 1-17 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0059] 각각의 R^4는 독립적으로 $-CO_2H$, 할로, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이다.

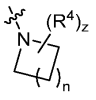
[0060] 실시양태 19는 실시양태 1-17 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

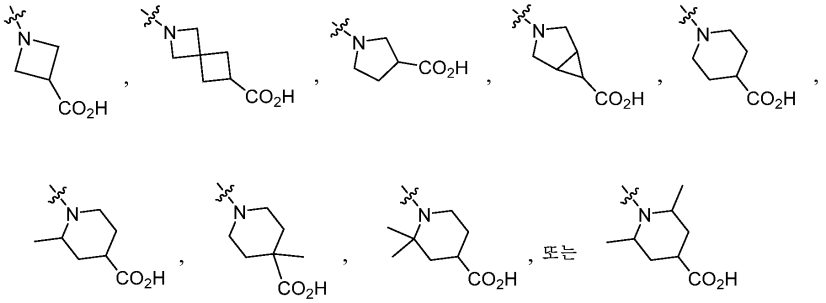
[0061] 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 치환된 융합된 또는 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다.

[0062] 실시양태 20은 실시양태 1-19 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0063] z는 1-3이다.

[0064] 실시양태 21은 실시양태 1-20 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서:

[0065]  은 하기이다:

[0066] 

[0067] 실시양태 22는 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0068] 실시양태 23은 실시양태 1-22 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이다.

[0069] 실시양태 24는 스핑고신 1-포스페이트 수용체 5 (S1P5)를 유효량의 실시양태 1-22 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 실시양태 23의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, S1P5를 조정하는 방법이다.

[0070] 실시양태 25는 신경계 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 실시양태 1-22 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 실시양태 23의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경계 질환을 치료하는 방법이다.

[0071] 실시양태 26은 실시양태 25의 방법으로서, 여기서 신경계 질환은 알츠하이머병 또는 다발성 경화증이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0072] 정의

[0073] 본원에 사용된 용어 "포함하는" 및 "비롯한"은 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 용어 "포함하는" 및 "비롯한"은 지칭된 바와 같은 언급된 특색 또는 성분의 존재를 명시하는 것으로 해석되어야 하지만, 하나 이상의 특색, 또는 성분, 또는 그의 군의 존재 또는 부가를 배제하지는 않는다. 추가적으로, 용어 "포함하는" 및 "비롯한"은 용어 "이루어진"에 의해 포괄되는 예를 포함하는 것으로 의도된다. 결과적으로, 용어 "이루어진"은 본 발명의 보다 구체적인 실시양태를 제공하기 위해 용어 "포함하는" 및 "비롯한" 대신에 사용될 수 있다.

[0074] 용어 "이루어진"은 대상이 그를 이루는 언급된 특색 또는 성분의 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99%를 갖는다는 것을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, 용어 "이루어진"은 달성하고자 하는 기술적 효과에 필수적이지 않은 것들을 제외한 임의의 다른 특색 또는 성분을 임의의 후속 언급의 범주로부터 배제한다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "또는"은 어느 하나 또는 임의의 조합을 의미하는 포괄적 "또는"으로 해석되어야 한다. 따라서, "A, B 또는 C"는 다음 중 임의의 것을 의미한다: "A; B; C; A 및 B; A 및 C; B 및 C; A, B 및 C". 이러한 정의에 대한 예외는 요소, 기능, 단계 또는 작용의 조합이 어떤 방식으로든 본질적으로 상호 배타적인 경우에만 발생할 것이다.

[0076] 본 설명에서, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는 한 언급된 범위 내의 임의의 정수 값, 및 적절한 경우 그의 분율 (예컨대, 정수의 1/10 및 1/100)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 임의의 물리적 특색, 예컨대 중합체 서브유닛, 크기 또는 두께와 관련하여 본원에 언급된 임의의 수치 범위는 달리 나타내지 않는 한 언급된 범위 내의 임의의 정수를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 용어 "약" 및 "대략"은 달리 나타내지 않는 한 나타낸 범위, 값 또는 구조의 ±20%, ±10%, ±5%, 또는 ±1%를 의미한다.

[0077] "알킬" 기는 1 내지 10개의 탄소 원자 (C_1-C_{10} 알킬), 전형적으로 1 내지 8개의 탄소 (C_1-C_8 알킬), 또는 일부 실시양태에서 1 내지 6개 (C_1-C_6 알킬), 1 내지 3개 (C_1-C_3 알킬), 또는 2 내지 6개 (C_2-C_6 알킬)의 탄소 원자를 갖는 포화, 부분 포화, 또는 불포화 직쇄 또는 분지형 비-시클릭 탄화수소이다. 일부 실시양태에서, 알킬 기는 포화 알킬 기이다. 대표적인 포화 알킬 기는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실; 포화 분지형 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, -네오펜틸, tert-펜틸, -2-메틸펜틸, -3-메틸펜틸, -4-메틸펜틸, -2,3-디메틸부틸 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알킬 기는 알케닐 또는 알키

닐 기로도 지칭되는 불포화 알킬 기이다. "알케닐" 기는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 알킬 기이다. "알키닐" 기는 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 알킬 기이다. 불포화 알킬 기의 예는 특히 비닐, 알릴, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 및 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$를 포함한다. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 본원에 기재된 알킬 기가 "치환된" 것으로 언급되는 경우, 이들은 본원에 개시된 예시적인 화합물 및 실시양태에서 발견되는 것들과 같은 임의의 치환기 또는 치환기들, 뿐만 아니라 할로겐; 히드록시; 알콕시; 시클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로시클릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아르알킬옥시, 헤테로시클릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로시클로알킬알킬옥시; 옥소 (=O); 아미노, 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로시클릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 아르알킬아미노, 헤테로시클릴알킬아미노, 헤테로아르알킬아미노, 헤테로시클로알킬알킬아미노; 이미노; 이미도; 아미디노; 구아니디노; 엔아미노; 아실아미노; 술포닐아미노; 우레아, 니트로우레아; 옥심; 히드록실아미노; 알콕시아미노; 아르알콕시아미노; 히드라지노; 히드라지도; 히드라조노; 아지도; 니트로; 티오 (-SH), 알킬티오; =S; 술피닐; 술포닐; 아미노술포닐; 포스포네이트; 포스피닐; 아실; 포르밀; 카르복시; 에스테르; 카르바메이트; 아미도; 시아노; 이소시아네이토; 이소티오시아네이토; 시아네이토; 티오시아네이토; 또는 $-B(OH)_2$로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 알킬 기가 "치환된" 것으로 언급되는 경우, 이들은 본원에 개시된 예시적인 화합물 및 실시양태에서 발견되는 것들과 같은 임의의 치환기 또는 치환기들, 뿐만 아니라 할로겐 (클로로, 아이오도, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 히드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카르복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카르보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카르보닐; 술피닐; 술폰; 술폰아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 히드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥시드; 히드라진; 히드라지드; 히드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; $B(OH)_2$ 또는 O (알킬)아미노카르보닐로 치환될 수 있다.

[0078] "시클로알킬" 기는 임의로 치환될 수 있는 단일 시클릭 고리 또는 다중 축합 또는 가교된 고리를 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 포화 또는 부분 포화 시클릭 알킬 기 (C_3-C_{10} 시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자 (C_3-C_8 시클로알킬)를 갖는 반면에, 다른 실시양태에서 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 5개 (C_3-C_5 시클로알킬), 3 내지 6개 (C_3-C_6 시클로알킬), 또는 3 내지 7개 (C_3-C_7 시클로알킬)의 범위이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 포화 시클로알킬 기이다. 이러한 포화 시클로알킬 기는, 예로서, 단일 고리 구조, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 1-메틸시클로프로필, 2-메틸시클로펜틸, 2-메틸시클로옥틸 등, 또는 다중 또는 가교된 고리 구조, 예컨대 1-비시클로[1.1.1]펜틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 아다만틸 등을 포함한다. 다른 실시양태에서, 시클로알킬 기는 불포화 시클로알킬 기이다. 불포화 시클로알킬 기의 예는 특히 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐을 포함한다. 시클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 이러한 치환된 시클로알킬 기는 예로서 시클로헥산올 등을 포함한다.

[0079] "아릴" 기는 단일 고리 (예를 들어, 페닐) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 6 내지 14개의 탄소 원자의 방향족 카르보시클릭 기 (C_6-C_{14} 아릴)이다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 기의 고리 부분에 6-14개의 탄소 (C_6-C_{14} 아릴)를 함유하고, 및 다른 실시양태에서는 6 내지 12개 (C_6-C_{12} 아릴) 또는 심지어 6 내지 10개의 탄소 원자 (C_6-C_{10} 아릴)를 함유한다. 특정한 아릴은 페닐, 비페닐, 나프틸 등을 포함한다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 어구 "아릴 기"는 또한 융합된 고리, 예컨대 융합된 방향족-지방족 고리계 (예를 들어, 인다닐, 테트라히드로나프틸 등)를 함유하는 기를 포함한다.

[0080] "할로겐" 또는 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘이다.

[0081] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖고 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환되거나 (C_1-C_6 할로알킬), 또는 할로알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖고 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된다 (C_1-C_3 할로알킬). 할로 라디칼은 모두 동일할 수 있거나 또는 할로 라디칼은 상이할 수 있다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알킬 기는 임의

로 치환된다.

[0082] "헤테로아릴" 기는 헤테로방향족 고리계 내에 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 방향족 고리계이며, 여기서 나머지 원자는 탄소 원자이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 기의 고리 부분에 3 내지 6개의 고리 원자를 함유하고, 다른 실시양태에서는 6 내지 9개 또는 심지어 6 내지 10개의 원자를 함유한다. 적합한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 고리계는 모노시클릭 또는 비시클릭이다. 비제한적 예는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴 (예를 들어, 벤조[d]이속사졸릴), 티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 피리미딜, 피라지닐, 티오페닐, 벤조티오페닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 인돌릴 (예를 들어, 인돌릴-2-오닐 또는 이소인돌린-1-오닐), 아자인돌릴 (피롤로피리딜 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리딜), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴 (예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 이미다조피리딜 (예를 들어, 아자벤즈이미다졸릴 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딜), 피라졸로피리딜, 트리아졸로피리딜, 벤조트리아졸릴 (예를 들어, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸릴), 벤족사졸릴 (예를 들어, 벤조[d]옥사졸릴), 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이속사졸로피리딜, 티아나프탈레닐, 퓨리닐, 크산티닐, 아데닌닐, 구아닌닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 (예를 들어, 3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐), 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 및 퀴나졸리닐 기와 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0083] "헤테로시클릴"은 고리 탄소 원자 중 1 내지 4개가 독립적으로 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 비-방향족 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 3 내지 10개의 고리원을 포함하는 반면에, 다른 이러한 기는 3 내지 5, 3 내지 6, 또는 3 내지 8개의 고리원을 갖는다. 헤테로시클릴은 또한 임의의 고리 원자에서 (즉, 헤테로시클릭 고리의 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자에서) 다른 기에 결합될 수 있다. 헤테로시클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 헤테로시클릴 기는 포화 및 부분 포화 고리계를 포괄한다. 추가로, 용어 헤테로시클릴은 분자의 나머지에 대한 부착과 관계없이 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있는, 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비-방향족 고리를 포괄하는 것으로 의도된다. 상기 어구는 또한 헤테로원자를 함유하는 가교된 폴리시클릭 고리계를 포함한다. 헤테로시클릴 기의 대표적인 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 아제파닐, 피롤리딜, 이미다졸리디닐 (예를 들어, 이미다졸리딘-4-오닐 또는 이미다졸리딘-2,4-디오닐), 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리딜, 피페라지닐 (예를 들어, 피페라진-2-오닐), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라히드로피라닐 (예를 들어, 테트라히드로-2H-피라닐), 테트라히드로티오피라닐, 옥사티아닐, 디티아닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 호모피페라지닐, 퀴누클리딜 또는 테트라히드로피리미딘-2(1H)-온을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 치환된 헤테로시클릴 기는 일치환되거나 또는 1회 초과로 치환될 수 있으며, 예컨대 비제한적으로 피리딜 또는 모르폴리닐 기일 수 있고, 이는 하기 열거된 것들과 같은 다양한 치환기로 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환 또는 이치환된다.

[0084] "알콕시" 기는 -O-(알킬)이며, 여기서 알킬은 상기 정의되어 있다.

[0085] "카르복시" 기는 화학식: -C(O)OH의 라디칼이다.

[0086] 알킬 기를 제외한 본원에 기재된 기가 "치환된" 것으로 언급되는 경우, 이들은 임의의 적절한 치환기 또는 치환기들로 치환될 수 있다. 치환기의 예시적인 예는 본원에 개시된 예시적인 화합물 및 실시양태에서 발견되는 것들, 뿐만 아니라 할로겐 (클로로, 아이오도, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 히드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카르복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카르보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카르보닐; 술피닐; 술폰; 술폰아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 히드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥시드; 히드라진; 히드라지드; 히드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소 (=O); $B(OH)_2$, O (알킬)아미노카르보닐; 모노시클릭 또는 융합된 또는 비-융합된 폴리시클릭일 수 있는 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실), 또는 모노시클릭 또는 융합된 또는 비-융합된 폴리시클릭일 수 있는 헤테로시클릴 (예를 들어, 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티아지닐); 모노시클릭 또는 융합된 또는 비-융합된 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 (예를 들어, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오페닐 또는 벤조푸라닐) 아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로시클릴옥시; 및 헤테로시클릴 알콕시이다.

[0087] 본 개시내용의 실시양태는 본원에 제공된 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 동위원소체 및 입체이성질체를 포괄하는 것으로 의도된다.

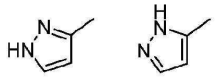
[0088] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염(들)"은 무기 산 및 염기 및 유기 산 및 염기를 포함한 제약상 허용되는 비-독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 화학식 (I)의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염기 부가염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속성 염, 또는 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸-글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 비-독성 산은 무기 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 브로민화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 질산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 술파닐산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔술폰산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 비-독성 산은 염산, 브로민화수소산, 말레산, 인산, 황산 및 메탄술폰산을 포함한다. 따라서, 특정 염의 예는 히드로클로라이드, 포름산 및 메실레이트 염을 포함한다. 다른 것은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) or Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)]을 참조한다.

[0089] 본원에 사용되고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "입체이성질체" 또는 "입체이성질체적으로 순수한"은 특정한 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 그 화합물의 하나의 입체이성질체를 의미한다. 예를 들어, 1개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 반대 거울상이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 약 80 중량% 초과의 화합물의 한 입체이성질체 및 약 20 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 90 중량% 초과의 화합물의 한 입체이성질체 및 약 10 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 95 중량% 초과의 화합물의 한 입체이성질체 및 약 5 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 또는 약 97 중량% 초과의 화합물의 한 입체이성질체 및 약 3 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함한다. 본원에 개시된 화합물은 키랄 중심을 가질 수 있고, 라세미체, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 및 그의 혼합물로서 발생할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 형태는 그의 혼합물을 비롯하여 본원에 개시된 실시양태 내에 포함된다.

[0090] 본원에 개시된 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 형태의 사용, 뿐만 아니라 이들 형태의 혼합물의 사용은 본원에 개시된 실시양태에 의해 포괄된다. 예를 들어, 특정한 화합물의 거울상이성질체를 동일하거나 동일하지 않은 양으로 포함하는 혼합물이 본원에 개시된 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 이들 이성질체는 비대칭적으로 합성되거나 표준 기술, 예컨대 키랄 칼럼 또는 키랄 분해제를 사용하여 분해될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., Separation Of Enantiomers : Synthetic Methods (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014); Toda, F., Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products (John Wiley & Sons, 2011)]을 참조한다.

[0091] 또한, 본원에 개시된 화합물은 E 및 Z 이성질체, 또는 그의 혼합물, 및 시스 및 트랜스 이성질체 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있음을 주목해야 한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 E 또는 Z 이성질체로서 단리된다. 다른 실시양태에서, 화합물은 E 및 Z 이성질체의 혼합물이다.

[0092] "호변이성질체"는 서로 평형상태인 화합물의 이성질체 형태를 지칭한다. 이성질체 형태의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 따라 달라질 것이고, 예를 들어 화합물이 고체인지 또는 유기 용액 또는 수용액 중의 것인지에 따라 상이할 수 있다. 예를 들어, 수용액에서, 피라졸은 서로의 호변이성질체로서 지칭되는 하기 이성질체 형태를 나타낼 수 있다:

[0093] 

[0094] 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 이해되는 바와 같이, 매우 다양한 관능기 및 다른 구조는 호변이성질현상을 나타낼 수 있고, 화학식 (I)의 화합물의 모든 호변이성질체는 본 개시내용의 범주 내에 있다.

[0095] 또한, 본원에 개시된 화합물은 원자 중 1개 이상에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있음을 주목해야 한다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 예를 들어 삼중수소 (^{3}H), 아이오딘-125 (^{125}I), 황-35 (^{35}S) 또는 탄소-14 (^{14}C)로 방사성표지될 수 있거나, 또는 예컨대 중수소 (^{2}H), 탄소-13 (^{13}C) 또는 질소-15 (^{15}N)로 동위원소 농축될 수 있다. 본원에 사용된 "동위원소체"는 동위원소 농축 화합물이다. 용어 "동위원소 농축된"은 그 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 원자를 지칭한다. "동위원소 농축된"은 또한 그 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 적어도 하나의 원자를 함유하는 화합물을 지칭할 수 있다. 용어 "동위원소 조성"은 주어진 원자에 대해 존재하는 각각의 동위원소의 양을 지칭한다. 방사성표지된 및 동위원소 풍부화된 화합물은 치료제, 예를 들어 암 치료제, 연구 시약, 예를 들어 결합 검정 시약, 및 진단제, 예를 들어 생체내 영상화제로서 유용하다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성이든 아니든, 본원에 제공된 실시양태의 범주 내에 포괄되는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 동위원소체가 제공되며, 예를 들어 동위원소체는 중수소, 탄소-13 및/또는 질소-15 농축 화합물이다. 본원에 사용된 "중수소화"는 적어도 하나의 수소 (H)가 중수소 (D 또는 ^{2}H에 의해 나타냄)에 의해 대체된 화합물, 즉 적어도 하나의 위치에서 중수소가 풍부한 화합물을 의미한다.

[0096] 입체이성질체 또는 동위원소 조성과 독립적으로, 본원에 개시된 각각의 화합물은 본원에 논의된 임의의 제약상 허용되는 염의 형태로 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 동등하게, 동위원소 조성은 본원에 언급된 각각의 화합물의 입체이성질체 조성과 독립적으로 달라질 수 있는 것으로 이해된다. 추가로, 동위원소 조성은, 본원에 개시된 각각의 화합물 또는 그의 염에 존재하는 그러한 원소로 제한되지만, 달리 각각의 화합물의 제약상 허용되는 염의 선택과 독립적으로 달라질 수 있다.

[0097] 도시된 구조와 그 구조에 대한 명칭 사이에 불일치가 존재하는 경우, 도시된 구조에 더 가중치가 부여됨을 주목해야 한다.

[0098] 본원에 사용된 "치료하는"은, 전체적으로 또는 부분적으로, 장애, 질환 또는 상태, 또는 장애, 질환 또는 상태와 연관된 증상 중 1종 이상의 완화, 또는 이들 증상의 추가 진행 또는 악화의 둔화 또는 중단, 또는 장애, 질환 또는 상태 자체의 원인(들)의 완화 또는 근절을 의미한다. 한 실시양태에서, 장애는 본원에 기재된 바와 같은 신경변성 질환 또는 그의 증상이다.

[0099] 본원에 사용된 "예방하는"은, 전체적으로 또는 부분적으로, 장애, 질환 또는 상태의 발병, 재발 또는 확산을 지연시키고/거나 방지하거나; 대상체가 장애, 질환 또는 상태를 획득하는 것을 막거나; 또는 대상체가 장애, 질환 또는 상태를 획득할 위험을 감소시키는 방법을 의미한다. 한 실시양태에서, 장애는 본원에 기재된 바와 같은 신경변성 질환 또는 그의 증상이다.

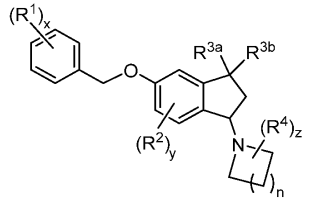
[0100] 본원에 개시된 화합물과 관련하여 용어 "유효량"은 본원에 개시된 장애, 질환 또는 상태, 또는 그의 증상을 치료 또는 예방할 수 있는 양을 의미한다.

[0101] 본원에 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는 동물, 예컨대 소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 토끼 또는 기니 피그, 한 실시양태에서는 포유동물, 또 다른 실시양태에서는 인간을 포함하나 이에 제한되지는 않는 동물을 포함한다. 한 실시양태에서, 대상체는 S1P5 매개 질환 또는 그의 증상을 갖거나 또는 가질 위험이 있는 인간이다.

[0102] 본 발명의 다양한 특색이 단일 실시양태와 관련하여 기재될 수 있지만, 특색은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 조합으로 제공될 수 있다. 반대로, 본 발명이 명확성을 위해 별개의 실시양태와 관련하여 본원에 기재될 수 있지만, 본 발명은 또한 단일 실시양태로 구현될 수 있다.

[0103] 화합물

[0104] 한 측면에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0105] (I)

[0106] 여기서:

[0107] 각각의 R^1은 독립적으로 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

[0108] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

[0109] R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 할로 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

[0110] x는 1-5이고;

[0111] y는 0-3이고;

[0112] z는 1-5이고;

[0113] n은 1, 2 또는 3이고;

[0114] 각각의 R^4는 독립적으로 $-CO_2H$, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이거나,

[0115] 또는 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 임의로 치환된 융합된, 가교된 또는 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하며,

[0116] 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로, -CN, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 F, Cl, I, -CN, 메틸, $-CF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, 또는 시클로프로필이다.

[0118] 일부 실시양태에서, R^1은 할로이다. 일부 실시양태에서, R^1은 F, Cl, Br 또는 I이다. 일부 실시양태에서, R^1은 F이다. 일부 실시양태에서, R^1은 Cl이다. 일부 실시양태에서, R^1은 Br이다. 일부 실시양태에서, R^1은 I이다.

[0119] 일부 실시양태에서, R^1은 -CN이다.

[0120] 일부 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^1은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^1은 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^1은 n-프로필이다. 일부 실시양태에서, R^1은 이소프로필이다.

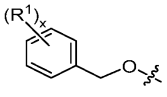
[0121] 일부 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 1-13개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CF_2Cl$,

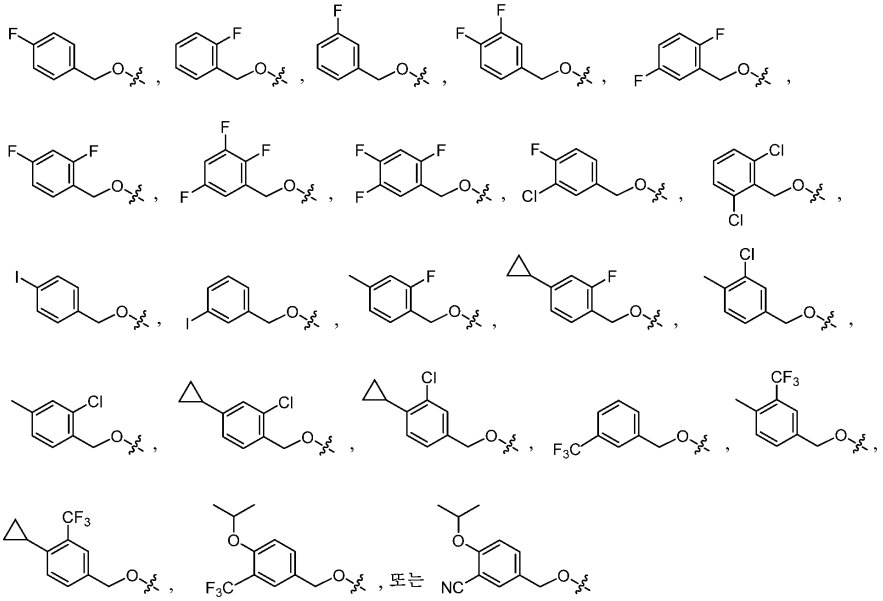
$-CFCl_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, 또는 $-CH_2CCl_3$이다. 일부 실시양태에서, R^1은 $-CF_3$이다.

[0122] 일부 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^1은 C_1-C_3 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^1은 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^1은 $-OCH(CH_3)_2$이다.

[0123] 일부 실시양태에서, R^1은 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 C_3-C_5 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^1은 시클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R^1은 시클로부틸이다.

[0124] 일부 실시양태에서, x는 1-5이다. 일부 실시양태에서, x는 1-3이다. 일부 실시양태에서, x는 1이다. 일부 실시양태에서, x는 2이다. 일부 실시양태에서, x는 3이다. 일부 실시양태에서, x는 4이다. 일부 실시양태에서, x는 5이다.

[0125] 일부 실시양태에서,  은 하기이다:



[0126] .

[0127] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2는 독립적으로 F 또는 $-CH_3$이다.

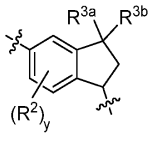
[0128] 일부 실시양태에서, R^2는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^2는 F, Cl, Br 또는 I이다. 일부 실시양태에서, R^2는 F이다. 일부 실시양태에서, R^2는 Cl이다. 일부 실시양태에서, R^2는 Br이다. 일부 실시양태에서, R^2는 I이다.

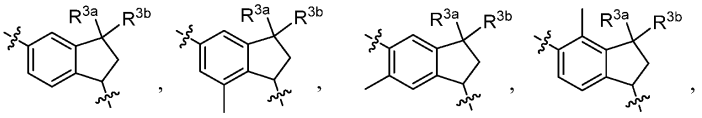
[0129] 일부 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^2는 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2는 n-프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2는 이소프로필이다.

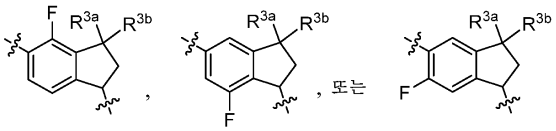
[0130] 일부 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 1-13개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 1-7개의 할로겐 원자를

함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, 또는 $-CH_2CCl_3$이다. 일부 실시양태에서, R^2는 $-CF_3$이다.

[0131] 일부 실시양태에서, y는 0-3이다. 일부 실시양태에서, y는 0이다. 일부 실시양태에서, y는 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, y는 1이다. 일부 실시양태에서, y는 2이다. 일부 실시양태에서, y는 3이다.

[0132] 일부 실시양태에서,  은 하기이다:



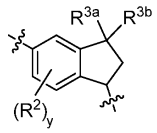
[0133] , 또는 .

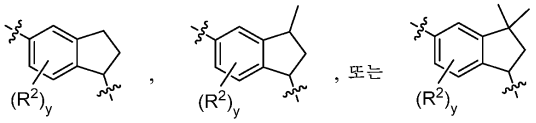
[0134] 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 할로 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 할로 또는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$이다.

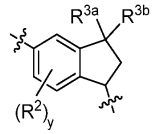
[0135] 일부 실시양태에서, R^{3a}는 H이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 1-13개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, 또는 $-CH_2CCl_3$이다. 일부 실시양태에서, R^{3a}는 $-CF_3$이다.

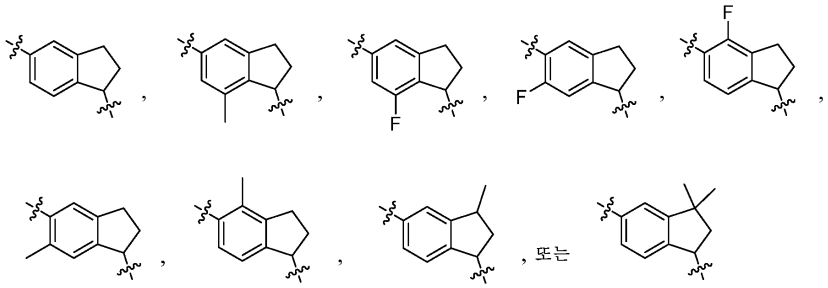
[0136] 일부 실시양태에서, R^{3b}는 H이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}은 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}은 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}은 할로이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}는 F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}는 1-13개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}는 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, 또는 $-CH_2CCl_3$이다. 일부 실시양태에서, R^{3b}는 $-CF_3$이다.

[0137] 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 H이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 할로이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 1-13개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, 또는 $-CH_2CCl_3$이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 $-CF_3$이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 F, Cl, 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 1-13개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, 또는 $-CH_2CCl_3$이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 $-CF_3$이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 C_1-C_6 알킬이고, 다른 하나는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 C_1-C_3 알킬이고, 다른 하나는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이고, 다른 하나는 F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 메틸이고, 다른 하나는 F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 C_1-C_6 알킬이고, 다른 하나는 1-13개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 C_1-C_3 알킬이고, 다른 하나는 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이고, 다른 하나는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, 또는 $-CH_2CCl_3$이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 메틸이고, 다른 하나는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, 또는 $-CH_2CCl_3$이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 메틸이고, 다른 하나는 $-CF_3$이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 할로이고, 다른 하나는 1-13개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 할로이고, 다른 하나는 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 F, Cl, 또는 Br이고, 다른 하나는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, 또는 $-CH_2CCl_3$이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 F 또는 Cl이고, 다른 하나는 $-CF_3$이다.

[0138] 일부 실시양태에서,  은 하기이다:

[0139] .

[0140] 일부 실시양태에서,  은 하기이다:

[0141] .

[0142] 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다.

[0143] 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 $-CO_2H$, 할로, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다.

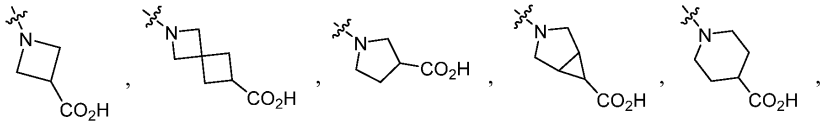
[0144] 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 $-CO_2H$, 할로, C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, R^4는 $-CO_2H$이다. 일부 실시양태에서, R^4는 할로이며, 단 적어도 하나의 다른 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, R^4는 플루오로, 클로로 또는 브로모이며, 단 적어도 하나의 다른 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, R^4는 C_1-C_6 할로알킬이며, 단 적어도 하나의 다른 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, R^4는 C_1-C_3 할로알킬이며, 단 적어도 하나의 다른 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, R^4는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, 또는 $-CH_2CCl_3$이며, 단 적어도 하나의 다른 R_4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, R^4는 C_1-C_6 알킬이며, 단 적어도 하나의 다른 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, R^4는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이며, 단 적어도 하나의 다른 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, R^4는 메틸이며, 단 적어도 하나의 다른 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 $-CO_2H$ 또는 메틸이며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다.

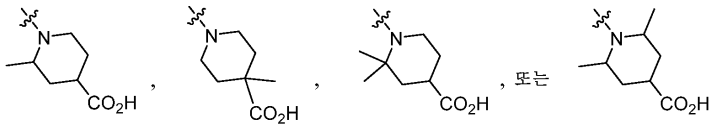
[0145] 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 임의로 치환된 융합된, 가교된 또는 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 임의로 치환된 융합된 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 임의로 치환된 가교된 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 임의로 치환된 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 치환되지 않은 융합된, 가교된 또는 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하며, 단 적어도 하나의 다른 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 치환된 융합된, 가교된 또는 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다.

[0146] 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 시클로프로필 또는 스피로 시클로부틸을 형성하고, 이들 각각은 $-CO_2H$에 의해 임의로 치환되며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 임의로 치환된 융합된 시클로프로필을 형성하며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 임의로 치환된 스피로 시클로부틸을 형성하며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다.

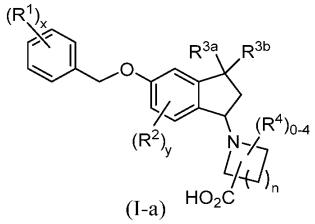
[0147] 일부 실시양태에서, z는 1-5이다. 일부 실시양태에서, z는 1-3이다. 일부 실시양태에서, z는 1이다. 일부 실시양태에서, z는 2이다. 일부 실시양태에서, z는 3이다. 일부 실시양태에서, z는 4이다. 일부 실시양태에서, z는 5이다.

[0148] 일부 실시양태에서,  은 하기이다:



[0149] , 또는 .

[0150] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I-a)이다:

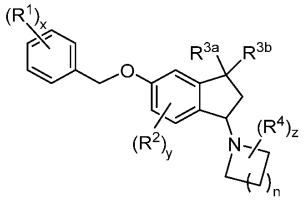


(I-a)

[0151]

[0152] 여기서 R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, x, y 및 n은 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 같고, 각각의 R^4는 독립적으로 $-CO_2H$, 할로, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0153] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I-b)이다:

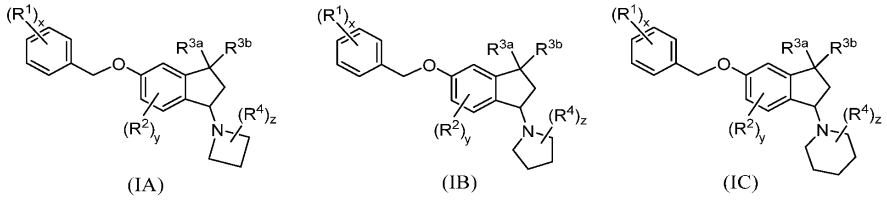


(I-b)

[0154]

[0155] 여기서 R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, x, y, z 및 n은 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 같고, 2개의 R^4 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $-CO_2H$에 의해 임의로 치환된 융합된, 가교된 또는 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하고, 여기서 $(R^4)_z$에 의해 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리는 3개 이하의 R^4 기에 의해 임의로 추가로 치환되고, 이들 각각은 독립적으로 $-CO_2H$, 할로, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이며, 단 적어도 하나의 R^4 기는 $-CO_2H$이거나 또는 $-CO_2H$ 모이어티를 함유한다.

[0156] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IA), (IB) 또는 (IC)의 화합물이다:

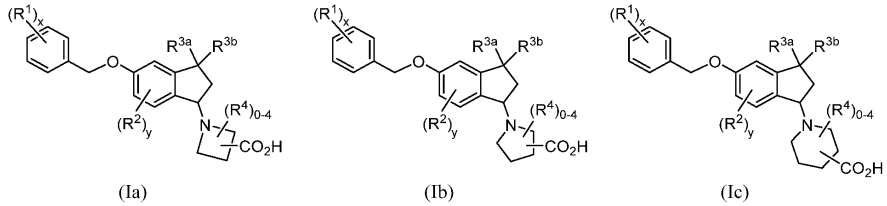


(IA) (IB) (IC)

[0157]

[0158] 여기서 R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^4, x, y 및 z는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 같다.

[0159] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다:

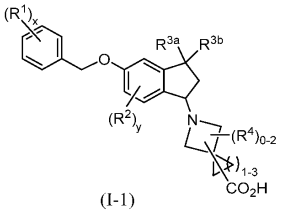


(Ia) (Ib) (Ic)

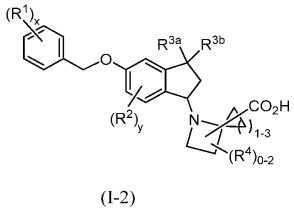
[0160]

[0161] 여기서 R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^4, x 및 y는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 같다.

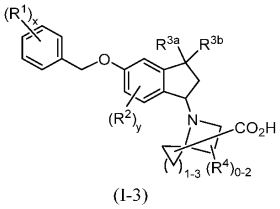
[0162] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-1), (I-2), 또는 (I-3)의 화합물이다:



(I-1)



(I-2)

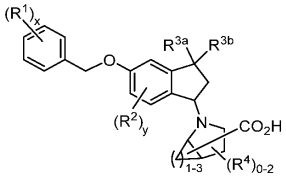


(I-3)

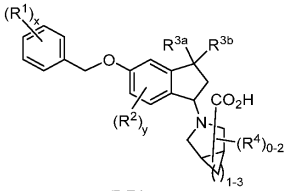
[0163]

[0164] 여기서 R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, x 및 y는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 같고, 각각의 R^4는 $-CO_2H$, 할로, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다. $-CO_2H$가 고리계 둘 다 (즉, 스피로 비시클릭 고리)를 통해 그려지는 경우에, 스피로 비시클릭 고리계의 2개의 고리 중 어느 하나는 $-CO_2H$에 의해 치환될 수 있는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 스피로 비시클릭 고리계의 헤테로시클릭 고리는 $-CO_2H$에 의해 치환된다. 일부 실시양태에서, 스피로 비시클릭 고리계의 시클로알킬 고리는 $-CO_2H$에 의해 치환된다.

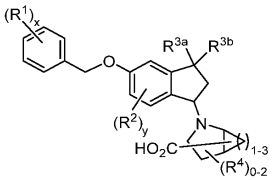
[0165] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물이다:



(I-A)



(I-B)



(I-C)

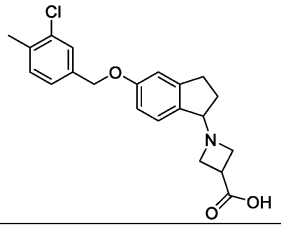
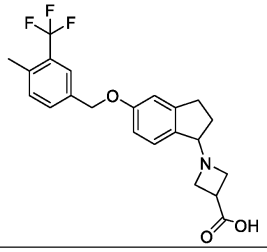
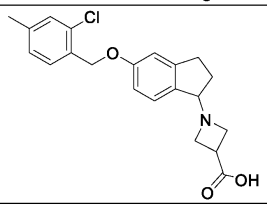
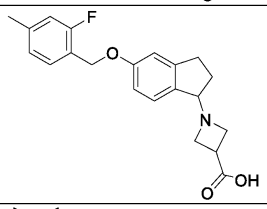
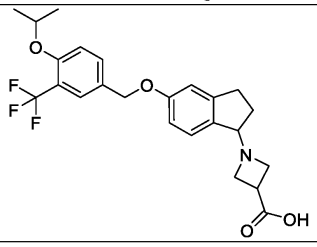
[0166]

[0167] 여기서 R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, x 및 y는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 같고, 각각의 R^4는 $-CO_2H$, 할로, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다. $-CO_2H$가 고리계 둘 다 (즉, 융합된 비시클릭 고리)를 통해 그려지는 경우에, 융합된 비시클릭 고리계의 2개의 고리 중 어느 하나는 $-CO_2H$에 의해 치환될 수 있는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 융합된 비시클릭 고리계의 헤테로시클릭 고리는 $-CO_2H$에 의해 치환된다. 일부 실시양태에서, 융합된 비시클릭 고리계의 시클로알킬 고리는 $-CO_2H$에 의해 치환된다.

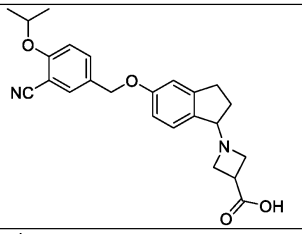
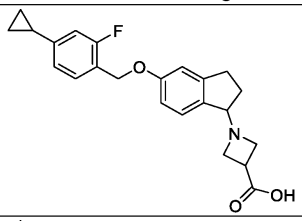
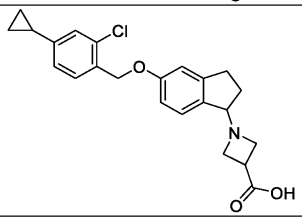
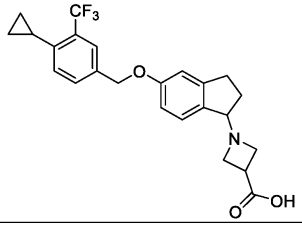
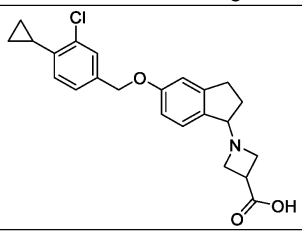
[0168] 본원의 설명에서, 모이어티의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은, 마치 설명의 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 같이, 다른 모이어티의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면과 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 R^1에 관하여 본원에 제공된 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은, 마치 각각의 및 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 같이, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^4, x, y, z 및 n의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면과 조합될 수 있다. 또한, 화학식 (I)의 모든 기재, 변형, 실시양태, 또는 측면은, 적용가능한 경우에 본원에 상술된 다른 화학식에 동등하게 적용되고, 마치 각각의 및 모든 기재, 변형, 실시양태, 또는 측면이 모든 화학식에 대해 별도로 및 개별적으로 열거된 것과 같이, 동등하게 기재된 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 모든 설명, 변형, 실시양태, 또는 측면은, 적용가능한 경우에, 본원에 상술된 바와 같은 임의의 화학식, 예컨대 화학식 (I-a), (I-b), (IA), (IB), (IC), (Ia), (Ib), (Ic), (I-1), (I-2), (I-3), (I-A), (I-B), 및 (I-C)에 동등하게 적용되며, 마치 각각의 및 모든 설명, 변형, 실시양태, 또는 측면이 모든 화학식에 대해 별도로 및 개별적으로 열거된 것과 같이, 동등하게 기재된다.

[0169] 일부 실시양태에서, 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 표 1을 포함한 본 개시내용에 기재된 특정 화합물이 구체적 입체이성질체로서 및/또는 비-입체화학적 형태로 제시되지만, 표 1을 포함한 본 개시내용의 임의의 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 및 임의의 호변이성질체 또는 다른 형태를 포함한 임의의 또는 모든 입체화학적 형태가 본원에 기재된 것으로 이해된다.

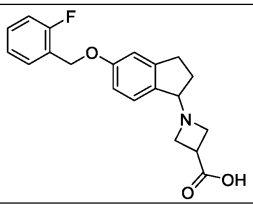
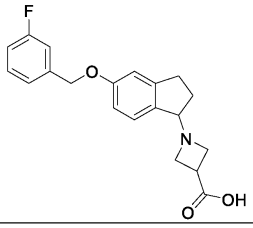
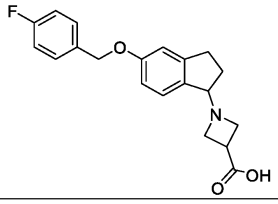
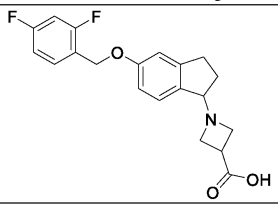
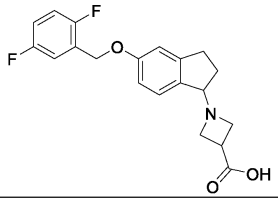
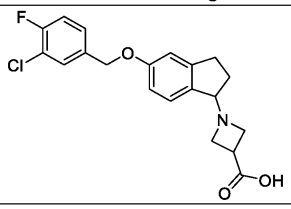
[0170] 표 1.

화합물 번호.	구조	명칭
1		1-(5-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
2		1-(5-((4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
3		1-(5-((2-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
4		1-(5-((2-플루오로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
5		1-(5-((4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산

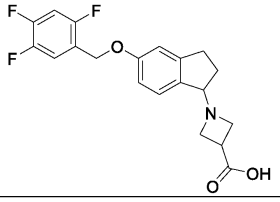
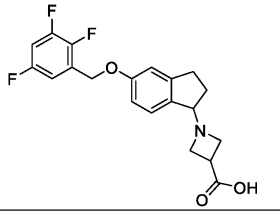
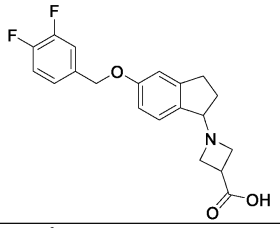
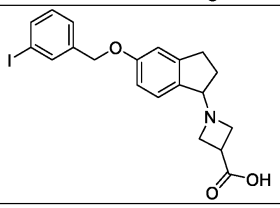
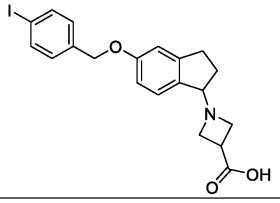
[0171]

6		1-(5-((3-시아노-4-이소프로폭시벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
7		1-(5-((4-시클로프로필-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
8		1-(5-((2-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
9		1-(5-((4-시클로프로필-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
10		1-(5-((3-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산

[0172]

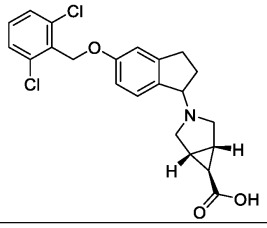
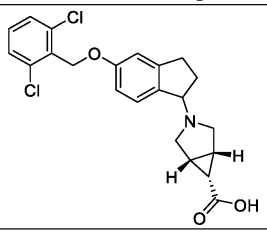
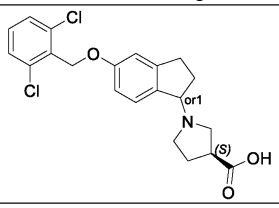
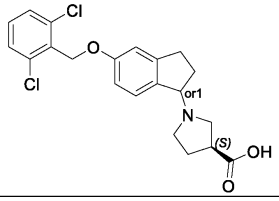
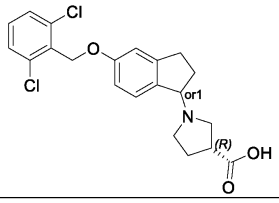
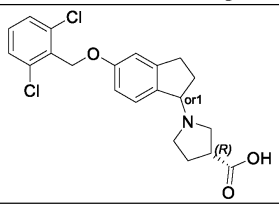
11		1-(5-((2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
12		1-(5-((3-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
13		1-(5-((4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
14		1-(5-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
15		1-(5-((2,5-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산
16		1-(5-((3-클로로-4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산

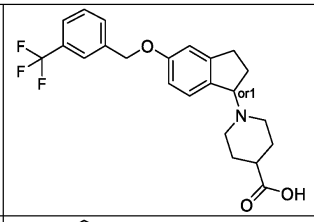
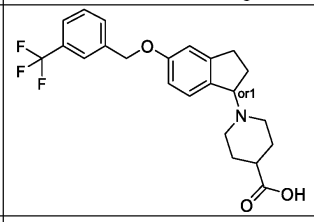
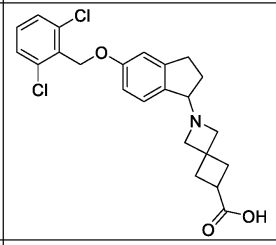
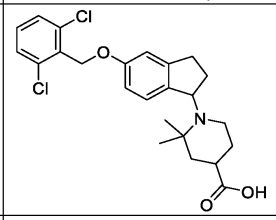
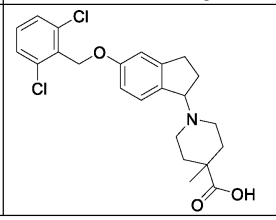
[0173]

17		1-(5-((2,4,5- 트리플루오로벤질)옥시)-2,3- 디히드로-1H-인덴-1- 일)아제티딘-3-카르복실산
18		1-(5-((2,3,5- 트리플루오로벤질)옥시)-2,3- 디히드로-1H-인덴-1- 일)아제티딘-3-카르복실산
19		1-(5-((3,4- 디플루오로벤질)옥시)-2,3- 디히드로-1H-인덴-1- 일)아제티딘-3-카르복실산
20		1-(5-((3-아이오도벤질)옥시)- 2,3-디히드로-1H-인덴-1- 일)아제티딘-3-카르복실산
21		1-(5-((4-아이오도벤질)옥시)- 2,3-디히드로-1H-인덴-1- 일)아제티딘-3-카르복실산

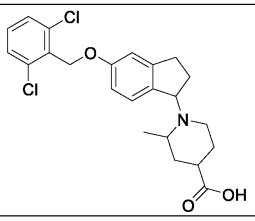
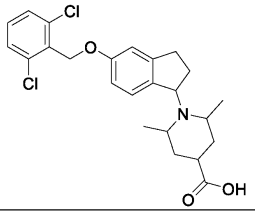
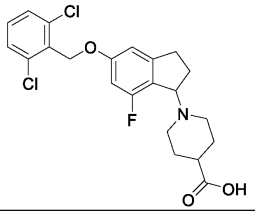
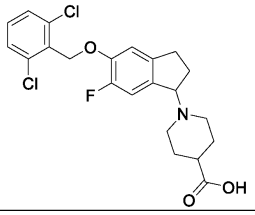
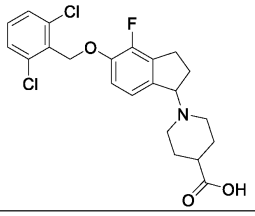
[0174]

[0175]

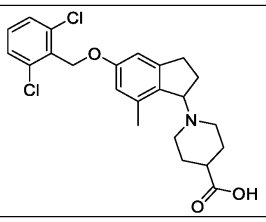
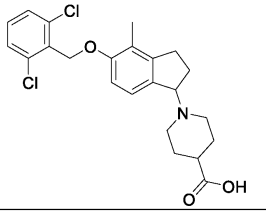
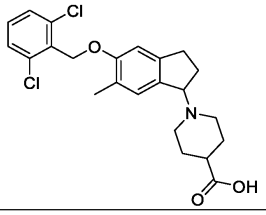
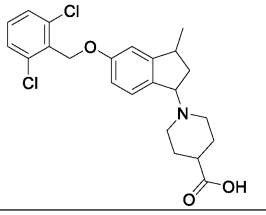
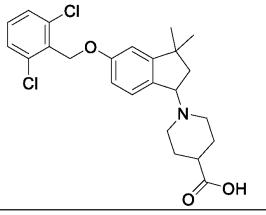
22		(1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산
23		(1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산
24a		(3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산
24b		(3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산
25a		(3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산
25b		(3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산

26a		1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디하드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산
26b		1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디하드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산
27		2-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디하드로-1H-인덴-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실산
28		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디하드로-1H-인덴-1-일)-2,2-디메틸피페리딘-4-카르복실산
29		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디하드로-1H-인덴-1-일)-4-메틸피페리딘-4-카르복실산

[0176]

30		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디하드로-1H-인덴-1-일)-2-메틸피페리딘-4-카르복실산
31		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디하드로-1H-인덴-1-일)-2,6-디메틸피페리딘-4-카르복실산
32		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-플루오로-2,3-디하드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산
33		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-플루오로-2,3-디하드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산
34		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-플루오로-2,3-디하드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산

[0177]

35		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산
36		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산
37		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산
38		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산
39		1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산

[0178]

[0179] "or1"은 절대 입체화학이 결정되지 않았음을 나타냄.

[0180] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

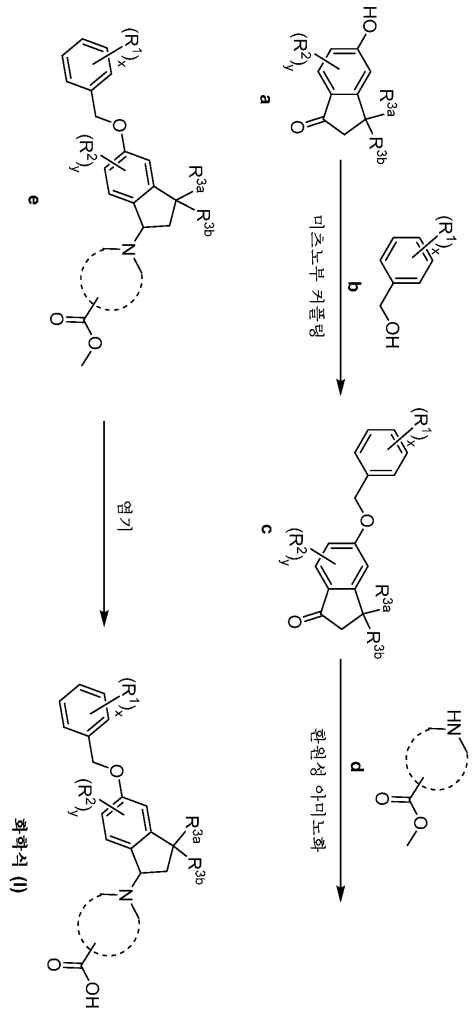
[0181] 본 설명에서, 도시된 화학식의 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 기여가 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용되는 것으로 이해된다.

[0182] 게다가, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 화학식 (I)의 모든 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산으로 처리함으로써 그의 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 염은 표준 기술에 의해 그의 유리 염기 또는 산 형태로 전환될 수 있다.

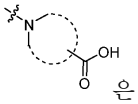
[0183] 합성 방법

[0184] 본원에 기재된 화합물은 통상의 유기 합성 및 상업적으로 입수가능한 출발 물질, 또는 본원에 제공된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예로서 및 비제한적으로, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 1, 뿐만 아니라 본원에 제시된 실시예에 요약된 바와 같이 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 목적 생성물에 도달하기 위해 예시적인 반응식 및 실시예에 제시된 절차를 변형시키는 방법을 알 것임을 주목해야 한다.

[0185] 반응식 1.



[0186]

[0187] 여기서 R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, x 및 y는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 같고,  은 1-4개의 R^4 기에 의해 임의로 치환된 4-6원 헤테로시클릭 고리를 나타내고, 여기서 각각의 R^4는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 같고, 여기서 4-6원 헤테로시클릭 고리 또는 2개의 R^4 기에 의해 함께 형성된 융합된, 가교된 또는 스피로 C_3-C_5 시클로알킬은 $-CO_2H$에 의해 치환된다.

[0188] 반응식 1에 요약된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물은 아릴 알콜 a로부터 벤질 알콜 b와의 미츠노부(Mitsunobu) 커플링을 통해 합성하여 중간체 c를 형성할 수 있고, 이는 후속적으로 환원성 아미노화에 의해 아미노산 에스테르 d와 반응하여 중간체 e를 형성한다. 중간체 e의 후속 가수분해로 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

[0189] 화학식 (I)의 화합물은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다른 기술에 의해 합성될 수 있는 것으로 이해된다. 반응식 1에 제시된 출발 물질 및 중간체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 기술을 사용하여 유도체화를 겪을 수 있다.

[0190] 사용 방법

[0191] 본 개시내용의 실시양태는 스핑고신 1-포스페이트 수용체 5 (S1P5)의 조정을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 S1P5를 조정하는 방법을 제공한다. S1P5의 조정 (예를 들어, 억제 또는 활성화)은 관련 기술분야에 공지된 매우 다양한 방법에 의해 평가되고 입증될 수 있다. 키트 및 상업적으로 입수가능한 검정은 S1P5가 조정 (예를 들어, 억제 또는 활성화)되었는지 및 어느 정도로 조정되었는지를 결정하는 데 이용될 수 있다.

[0192] 한 측면에서, S1P5를 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 실시양태 또는 변형과 접촉시키는 것을 포함하는, S1P5를 조정하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 S1P5를 억제한다. 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 S1P5를 활성화시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 S1P5의 효능제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 S1P5의 길항제이다.

[0193] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 S1P5의 활성을 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%만큼 조정한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 S1P5의 활성을 약 1-100%, 5-100%, 10-100%, 15-100%, 20-100%, 25-100%, 30-100%, 35-100%, 40-100%, 45-100%, 50-100%, 55-100%, 60-100%, 65-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 85-100%, 90-100%, 95-100%, 5-95%, 5-90%, 5-85%, 5-80%, 5-75%, 5-70%, 5-65%, 5-60%, 5-55%, 5-50%, 5-45%, 5-40%, 5-35%, 5-30%, 5-25%, 5-20%, 5-15%, 5-10%, 10-90%, 20-80%, 30-70% 또는 40-60%만큼 조정한다.

[0194] 또 다른 측면에서, 신경계 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경계 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경계 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경계 질환을 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 신경계 질환의 비제한적 예는 알츠하이머병, 다발성 경화증 (MS), 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 벨 마비, 운동실조, 뇌 동맥류, 간질, 발작, 급성 척수 손상, 길랑-바레 증후군, 수막염, 니만 픽병 및 파킨슨병을 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경계 질환은 알츠하이머병 또는 다발성 경화증이다. 일부 실시양태에서, 신경계 질환은 알츠하이머병이다. 일부 실시양태에서, 신경계 질환은 다발성 경화증이다.

[0195] 일부 실시양태에서, 신경계 질환에 걸리기 쉬운 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것은 대상체에서 신경계 질환의 임의의 증상이 발생하는 것을 예방한다. 일부 실시양태에서, 신경계 질환의 증상을 아직 나타내지 않은 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것은 대상체에서 신경계 질환의 임의의 증상이 발생하는 것을 예방한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 대상체에서 신경계 질환의 정도를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 질환을 안정화시킨다 (신경계 질환의 악화를 예방하거나 지연시킴). 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 질환의 발생 또는 재발을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 질환의 진행을 늦춘다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 질환의 부분적 완화를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 질환의 전체적 완화를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 질환을 치료하는 데 요구되는 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 질환을 치료하는 데 사용되는 또 다른 의약의 효과를 증진시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 질환의 진행을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 질환을 갖는 대상체의 삶의 질을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 질환을 갖는 대상체의 생존을 연장시킨다.

[0196] 한 측면에서, 신경계 질환에 걸리기 쉬운 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 신경계 질환의 임의의 증상이 발생하는 것을 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경계 질환의 증상을 아직 나타내지 않은 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경계 질환의 임의의 증상이 발생하는 것을 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

[0197] 일부 측면에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경계 질환의 정도를 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경계 질환을 안정화시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 신경계 질환의 악화를 예방한다. 일부 실시양태에서, 방법은 신경계 질환의 악화를 지연시킨다.

[0198] 또 다른 측면에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경계 질환의 발생 또는 재발을 지연시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0199] 일부 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경계 질환의 진행을 늦추는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 신경계 질환의 전체적 완화를 제공한다. 일

부 실시양태에서, 방법은 신경계 질환의 총 완화를 제공한다.

[0200] 추가 측면에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경계 질환을 치료하는 데 요구되는 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경계 질환을 치료하는 데 사용되는 또 다른 의약의 효과를 증진시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0201] 또한, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경계 질환의 진행을 지연시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 신경계 질환을 갖는 대상체의 삶의 질을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 신경계 질환을 갖는 대상체의 생존을 연장시킨다.

[0202] 또 다른 측면에서, 질환으로 인한 신경계 증상의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환으로 인한 신경계 증상을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 질환으로 인한 신경계 증상의 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환으로 인한 신경계 증상을 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경계 증상을 유발하는 질환에 걸리기 쉬운 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것은 대상체에서 임의의 신경계 증상이 발생하는 것을 예방한다. 일부 실시양태에서, 신경계 증상을 유발하는 질환의 신경계 증상을 아직 나타내지 않은 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것은 대상체에서 임의의 신경계 증상이 발생하는 것을 예방한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 대상체에서 질환으로 인한 신경계 증상의 정도를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 질환의 신경계 증상을 안정화시킨다 (신경계 증상의 악화를 예방하거나 지연시킴). 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 질환으로 인한 신경계 증상의 발생 또는 재발을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 질환으로 인한 신경계 증상의 진행을 늦춘다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 증상을 유발하는 질환의 부분적 완화를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 증상을 유발하는 질환의 전체적 완화를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 증상을 유발하는 질환을 치료하는 데 요구되는 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 질환의 신경계 증상을 치료하는 데 사용되는 또 다른 의약의 효과를 증진시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 증상을 유발하는 질환의 진행을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 증상을 유발하는 질환을 갖는 대상체의 삶의 질을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것은 신경계 증상을 유발하는 질환을 갖는 대상체의 생존을 연장시킨다. 일부 실시양태에서, 질환은 니만-픽병이다.

[0203] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 알츠하이머병, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 소아 만성 관절염, 라임 관절염, 건선성 관절염, 반응 관절염 및 패혈성 관절염, 척추관절병증, 전신 홍반성 루푸스, 크론병, 궤양성 결장염, 염증성 장 질환, 인슐린 의존성 당뇨병, 갑상선염, 천식, 알레르기성 질환, 건선, 피부염 경피증, 이식편 대 숙주 질환, 기관 이식 거부 (골수 및 실질 기관 거부를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 기관 이식과 연관된 급성 또는 만성 면역 질환, 사르코이드증, 아테롬성동맥경화증, 파종성 혈관내 응고, 가와사키병, 그레이브스병, 신증후군, 만성 피로 증후군, 베게너 육아종증, 헤노흐-쉔라인 푸르푸레아, 신장의 현미경적 혈관염, 만성 활성 간염, 포도막염, 패혈성 쇼크, 독성 쇼크 증후군, 패혈증 증후군, 악액질, 감염성 질환, 기생충성 질환, 급성 횡단성 척수염, 헌팅톤 무도병, 파킨슨병, 졸중, 원발성 담즙성 간경변증, 용혈성 빈혈, 악성종양, 심부전, 심근경색, 애디슨병, 산발성, 제I형 다선성 결핍 및 제II형 다선성 결핍, 슈미트 증후군, 성인 (급성) 호흡 곤란 증후군, 탈모증, 원형 탈모증, 혈청음성 관절병증, 관절병증, 라이터병, 건선성 관절병증, 궤양성 결장염성 관절병증, 장병증성 활막염, 클라미디아, 예르시니아 및 살모넬라 연관 관절병증, 아테롬성 질환/동맥경화증, 아토피성 알레르기, 자가면역 수포성 질환, 심상성 천포창, 낙엽상 천포창, 유천포창, 선상 IgA 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 쿰스 양성 용혈성 빈혈, 후천성 악성 빈혈, 소아 악성 빈혈, 근육통성 뇌염/로얄 프리병, 만성 점막피부 칸디다증, 거대 세포 동맥염, 원발성 경화성 간염, 잠재성 자가면역 간염, 후천성 면역결핍 질환 증후군, 후천성 면역결핍 관련 질환, B형 간염, C형 간염, 공통 가변성 면역결핍 (공통 가변성 저감마글로불린혈증), 확장성 심근병증, 불임, 여성 불임, 난소 부전, 조기 난소 부전, 섬유화 폐 질환, 만성 상처 치유, 잠재성 섬유화 폐포염, 염증후 간질성 폐 질환, 섬유증, 간질성 폐장염, 결합 조직 질환 연관

간질성 폐 질환, 혼합 결합 조직 질환 연관 폐 질환, 전신 경화증 연관 간질성 폐 질환, 류마티스 관절염 연관 간질성 폐 질환, 전신 홍반성 루푸스 연관 폐 질환, 피부근염/다발근염 연관 폐 질환, 쇼그렌병 연관 폐 질환, 강직성 척추염 연관 폐 질환, 혈관염성 미만성 폐 질환, 혈철증 연관 폐 질환, 약물-유발 간질성 폐 질환, 방사선 섬유증, 폐쇄성 세기관지염, 만성 호산구성 폐렴, 림프구성 침윤성 폐 질환, 감염후 간질성 폐 질환, 통풍성 관절염, 자가면역 간염, 제1형 자가면역 간염 (전형적 자가면역 또는 루푸스양 간염), 제2형 자가면역 간염 (항-LKM 항체 간염), 자가면역 매개 저혈당증, 흑색 극세포증을 동반한 B형 인슐린 저항성, 부갑상선기능저하증, 기관 이식과 연관된 급성 면역 질환, 기관 이식과 연관된 만성 면역 질환, 골관절증, 원발성 경화성 담관염, 제1형 건선, 제2형 건선, 특발성 백혈구감소증, 자가면역 호중구감소증, 신질환 NOS, 사구체신염, 신장의 현미경적 혈관염, 라임병, 원판상 홍반성 루푸스, 남성 불임증 특발성 또는 NOS, 정자 자가면역, 다발성 경화증 (모든 하위유형), 교감신경성 안염, 결합 조직 질환에 속발성인 폐고혈압, 굿패스처 증후군, 결절성 다발동맥염의 폐 징후, 급성 류마티스성 열, 류마티스 척추염, 스틸병, 전신 경화증, 쇼그렌 증후군, 다카야스병/동맥염, 자가면역 혈소판감소증, 특발성 혈소판감소증, 자가면역 갑상선 질환, 갑상선기능항진증, 갑상선종성 자가면역 갑상선기능저하증 (하시모토병), 위축성 자가면역 갑상선기능저하증, 원발성 점액수종, 수정체성 포도막염, 원발성 혈관염, 백반증, 급성 간 질환, 만성 간 질환, 알콜성 간경변증, 알콜-유발 간 손상, 담즙산염, 특발성 간 질환, 약물-유발 간염, 비-알콜성 지방간염, 알레르기 및 천식, 군 B 스트렙토코쿠스 (GBS) 감염, 정신 장애 (예를 들어, 우울증 및 조현병), Th2 유형 및 Th1 유형 매개 질환, 급성 및 만성 통증 (상이한 형태의 통증), 및 암, 예컨대 폐암, 유방암, 위암, 방광암, 결장암, 췌장암, 난소암, 전립선암 및 직장암 및 조혈 악성종양 (백혈병 및 림프종), 및 조혈 악성종양 (백혈병 및 림프종), 무베타지단백혈증, 선단청색증, 급성 및 만성 기생 또는 감염성 과정, 급성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 또는 만성 박테리아 감염, 급성 췌장염, 급성 신부전, 선암종, 심방 이소성 박동, AIDS 치매 복합증, 알콜-유발 간염, 알레르기성 결막염, 알레르기성 접촉성 피부염, 알레르기성 비염, 동종이식편 거부, 알파-1-항트립신 결핍, 근위축성 측삭 경화증, 빈혈, 협심증, 전각 세포 변성, 항 cd3 요법, 항인지질 증후군, 항-수용체 과민 반응, 대동맥류 및 말초 동맥류, 대동맥 박리, 동맥 고혈압, 동맥경화증, 동정맥루, 운동실조, 심방 세동 (지속성 또는 발작성), 심방 조동, 방실 차단, B 세포 림프종, 골 이식편 거부, 골수 이식 (BMT) 거부, 다발 갈래 차단, 버킷 림프종, 화상, 심장 부정맥, 심장 자극 증후군, 심장 종양, 심근병증, 심폐 우회로 염증 반응, 연골 이식 거부, 소뇌 피질 변성, 소뇌 장애, 무질서 또는 다초점성 심방성 빈맥, 화학요법 연관 장애, 만성 골수구성 백혈병 (CML), 만성 알콜중독, 만성 염증성 병리상태, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 만성 살리실레이트 중독, 결장직장 암종, 울혈성 심부전, 결막염, 접촉성 피부염, 폐성 심장, 관상 동맥 질환, 크로이츠펠트-야콥병, 배양물 음성 패혈증, 낭성 섬유증, 시토카인 요법 연관 장애, 권투선수 치매, 탈수초성 질환, 뎅기 출혈열, 피부염, 피부과 상태, 당뇨병, 당뇨병, 당뇨병성 동맥경화성 질환, 미만성 루이 소체 질환, 확장성 울혈성 심장병증, 기저 신경절의 장애, 중년의 다운 증후군, CNS 도파민 수용체를 차단하는 약물에 의해 유발된 약물-유발 운동 장애, 약물 감수성, 습진, 뇌척수염, 심내막염, 내분비병증, 후두개염, 엡스타인 바르 바이러스 감염, 지단홍통증, 추체외로 및 소뇌 장애, 가족성 혈액식세포성 림프조직구증, 태아 흉선 이식 거부, 프리드라이히 운동실조, 기능적 말초 동맥 장애, 진균 패혈증, 가스 괴저, 위 궤양, 사구체 신염, 임의의 기관 또는 조직의 이식편 거부, 그람 음성 패혈증, 그람 양성 패혈증, 세포내 유기체로 인한 육아종, 모발상 세포 백혈병, 할러로덴-스파츠병, 하시모토 갑상선염, 고초열, 심장 이식 거부, 혈색소증, 혈액투석, 용혈성 요독성 증후군/혈전용해성 혈소판감소성 자반증, 출혈, 간염 (A), 히스 다발 부정맥, HIV 감염/HIV 신경병증, 호지킨병, 과다운동성 운동 장애, 과민 반응, 과민성 폐장염, 고혈압, 과소운동성 운동 장애, 시상하부-뇌하수체-부신축 평가, 특발성 애디슨병, 특발성 폐 섬유증, 항체 매개 세포독성, 무력증, 영아 척수성 근육 위축, 대동맥의 염증, 인플루엔자 a, 이온화 방사선 노출, 홍채모양체염/포도막염/시신경염, 허혈, 허혈- 재관류 손상, 허혈성 졸중, 소아 류마티스 관절염, 소아 척수성 근육 위축, 카포시 육종, 신장 이식 거부, 레지오넬라, 리슈마니아증, 나병, 피질척수계의 병변, 지방부종, 간 이식 거부, 림프부종, 말라리아, 악성 림프종, 악성 조직구증, 악성 흑색종, 수막염, 수막구균혈증, 대사/특발성, 편두통성 두통, 미토콘드리아 다계통 장애, 혼합 결합 조직 질환, 모노클로날 감마글로불린병증, 다발성 골수종, 다계통 변성 (멘셀 데제린-토마스 시-드래거 및 마차도-요셉), 중증 근무력증, 미코박테리움 아비움 인트라셀룰라레, 미코박테리움 투베르쿨로시스, 골수이형성 증후군, 심근경색, 심근 허혈성 장애, 비인두 암종, 신생아 만성 폐 질환, 신염, 신증, 신경변성 질환, 신경원성 I 근육 위축, 호중구감소성 열, 비-호지킨 림프종, 복부 대동맥 및 그의 분지의 폐쇄, 폐쇄성 동맥 장애, okt3 요법, 고환염/부고환염, 고환염/정관절제술 역전 절차, 기관비대, 골다공증, 췌장 이식 거부, 췌장 암종, 부신생물성 증후군/악성종양의 고칼슘혈증, 부갑상선 이식 거부, 골반 염증성 질환, 통년성 비염, 심막 질환, 말초 아테롬성동맥경화성 질환, 말초 혈관 장애, 복막염, 악성 빈혈, 뉴모시스티스 카리니이 폐렴, 폐렴, POEMS 증후군 (다발신경병증, 기관비대, 내분비병증, 모노클로날 감마글로불린병증, 및 피부 변화 증후군), 관류후 증후군, 폄프후 증후군, MI 심장

절개술후 증후군, 전자간증, 진행성 핵상 마비, 원발성 폐고혈압, 방사선 요법, 레이노 현상 및 질환, 레이노 질환, 레프숨병, 규칙적 협소 QRS 빈맥, 신혈관성 고혈압, 재관류 손상, 제한성 심근병증, 육종, 경피증, 노인성 무도병, 루이 소체형의 노인성 치매, 혈청음성 관절병증, 쇼크, 겸상 적혈구성 빈혈, 피부 동종이식편 거부, 피부 변화 증후군, 소장 이식 거부, 고형 종양, 특이적 부정맥, 척수 운동실조, 척수소뇌 변성, 연쇄구균성 근염, 소뇌의 구조적 병변, 아급성 경화성 범뇌염, 실신, 심혈관계의 매독, 전신 아나필락시스, 전신 염증 반응 증후군, 전신 발병 소아 류마티스 관절염, T-세포 또는 FAB ALL, 모세혈관확장증, 폐쇄성 혈전혈관염, 혈소판감소증, 독성, 이식, 외상/출혈, 제III형 과민 반응, 제IV형 과민증, 불안정형 협심증, 요독증, 요로성패혈증, 두드러기, 심장 판막 질환, 정맥류, 혈관염, 정맥 질환, 정맥 혈전증, 심실 세동, 바이러스 및 진균 감염, 활력 뇌염/무균 수막염, 활력-연관 혈구포식성 증후군, 베르니케-코르사코프 증후군, 윌슨병, 임의의 기관 또는 조직의 이종이식편 거부, 급성 통증, 연령-연관 기억 장애 (AAMI), 불안 주의력 결핍 장애, 일반적 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD), 양극성 장애, 암 통증, 중추성 신경병증성 통증 증후군, 중추성 졸중후 통증, 화학요법-유발 신경병증, 정신 장애에서의 인지 결핍 및 기능장애, 노화 및 신경변성과 연관된 인지 결핍, 당뇨병과 연관된 인지 결핍, 조현병의 인지 결핍, 복합 부위 통증 증후군, 알츠하이머 및 연관 치매에서의 인지 기능의 저하, 주의력 결핍, 치매, 다운 증후군과 연관된 치매, 루이 소체와 연관된 치매, 쿠싱 증후군에서의 우울증, 외상성 뇌 손상과 연관된 감소된 CNS 기능, 기억 결핍을 갖는 질환, 어지럼증, 약물 남용, 간질, HIV 감각 신경병증, 헌팅톤병, 신경병증성 통증, 염증 및 염증성 장애를 포함한 통각과민, 염증성 통각과민, 염증성 통증, 인슐린 저항성 증후군, 시차, 순환의 결여, 학습, 주요 우울 장애, 수질성 갑상선 암종, 메니에르병, 대사 증후군, 경도 인지 장애, 기분 변경, 멀미, 다발성 경화증 통증, 기면증, 피부 이식편의 혈관화 및 순환의 결여와 연관된 새로운 혈관 성장에 대한 필요, 상처 치유와 연관된 새로운 혈관 성장에 대한 필요, 신경병증성 통증, 신경병증, 종양 침윤에 속발성인 신경병증, 비염증성 통증, 비만, 강박 장애, 통증성 당뇨병성 신경병증, 공황 장애, 파킨슨병 통증, 병리학적 졸림증, 환지통, 픽병, 다낭성 난소 증후군, 외상후 스트레스 장애, 포진후 신경통, 유방절제술후 통증, 수술후 통증, 정신병적 우울증, 분열정동 장애, 발작, 노인성 치매, 패혈증 증후군, 수면 장애, 금연, 척수 손상 통증, 스테로이드-유발 급성 정신병, 말초 신경병증성 통증 증후군을 포함한 신경병증성 통증의 하위-카테고리, 알콜 남용을 포함한 물질 남용, 증후군 X, 투렛 증후군, 치료 저항성 우울증, 삼차 신경통, 제II형 당뇨병, 현기증, 및 전정 장애로부터 선택된 장애를 치료하는 데 유용하다.

[0204] 제약 조성물 및 투여 경로

[0205] 본원에 제공된 화합물은 대상체에게 제제의 통상적인 형태, 예컨대 캡슐, 마이크로캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키, 환제, 좌제, 주사, 현탁액, 시럽, 패치, 크림, 로션, 연고, 겔, 스프레이, 용액 및 에멀젼으로 경구로, 국소로 또는 비경구로 투여될 수 있다.

[0206] 본원에 개시된 화합물은 제제, 예컨대 캡슐, 마이크로캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키, 환제, 좌제, 주사, 현탁액, 시럽, 패치, 크림, 로션, 연고, 겔, 스프레이, 용액 및 에멀젼의 통상적인 형태로 대상체에게 경구로, 국소로 또는 비경구로 투여될 수 있다. 적합한 제제는 통상의 유기 또는 무기 첨가제, 예컨대 부형제 (예를 들어, 수크로스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 셀룰로스, 활석, 인산칼슘 또는 탄산칼슘), 결합제 (예를 들어, 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스, 폴리프로필피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 검, 폴리에틸렌글리콜, 수크로스 또는 전분), 붕해제 (예를 들어, 전분, 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필전분, 저치환 히드록시프로필셀룰로스, 중탄산나트륨, 인산칼슘 또는 시트르산칼슘), 윤활제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 경질 무수 규산, 활석 또는 소듐 라우릴 술페이트), 향미제 (예를 들어, 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 보존제 (예를 들어, 벤조산나트륨, 중아황산나트륨, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제 (예를 들어, 시트르산, 시트르산나트륨 또는 아세트산), 현탁화제 (예를 들어, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리클론 또는 스테아르산알루미늄), 분산제 (예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로스), 희석제 (예를 들어, 물), 및 베이스 왁스 (예를 들어, 코코아 버터, 백색 페트롤라툼 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 사용하여 통상적으로 사용되는 방법에 의해 제조될 수 있다. 제약 조성물 중 화학식 (I)의 화합물의 유효량은 목적하는 효과를 발휘할 수준; 예를 들어, 경구 및 비경구 투여 둘 다를 위해 약 0.005 mg/kg 대상체 체중 내지 약 10 mg/kg 대상체 체중의 단위 투여량으로 존재할 수 있다.

[0207] 대상체에게 투여되는 화학식 (I)의 화합물의 용량은 다소 광범위하게 가변적이고, 건강-관리 진료의의 판단에 따를 수 있다. 일반적으로, 본원에 개시된 화합물은 약 0.001 mg/kg 대상체 체중 내지 약 10 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 1일 1 내지 4회 투여될 수 있지만, 상기 투여량은 대상체의 연령, 체중 및 의학적 상태 및 투여 유형에 따라 적절하게 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 용량은 약 0.001 mg/kg 대상체 체중 내지 약 5 mg/kg

대상체 체중, 약 0.01 mg/kg 대상체 체중 내지 약 5 mg/kg 대상체 체중, 약 0.05 mg/kg 대상체 체중 내지 약 1 mg/kg 대상체 체중, 약 0.1 mg/kg 대상체 체중 내지 약 0.75 mg/kg 대상체 체중 또는 약 0.25 mg/kg 대상체 체중 내지 약 0.5 mg/kg 대상체 체중이다. 한 실시양태에서, 1회 용량이 1일에 제공된다. 임의의 주어진 경우, 투여되는 화학식 (I)의 화합물의 양은 활성 성분의 용해도, 사용되는 제제 및 투여 경로와 같은 인자에 따라 달라질 것이다.

[0208] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 약 0.01 mg/일 내지 약 750 mg/일, 약 0.1 mg/일 내지 약 375 mg/일, 약 0.1 mg/일 내지 약 150 mg/일, 약 0.1 mg/일 내지 약 75 mg/일, 약 0.1 mg/일 내지 약 50 mg/일, 약 0.1 mg/일 내지 약 25 mg/일, 또는 약 0.1 mg/일 내지 약 10 mg/일의 용량으로 대상체에게 투여된다.

[0209] 또 다른 실시양태에서, 약 0.1 mg 내지 500 mg, 약 1 mg 내지 250 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 1 mg 내지 약 25 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 10 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 단위 투여 제제가 본원에 제공된다.

[0210] 특정한 실시양태에서, 약 0.1 mg 또는 100 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 단위 투여 제제가 본원에 제공된다.

[0211] 또 다른 실시양태에서, 0.5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg 또는 1400 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 단위 투여 제제가 본원에 제공된다.

[0212] 화학식 (I)의 화합물은 1일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 초과로 투여될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 100 mg 이하의 용량은 1일 1회 용량으로 투여되고, 100 mg 초과의 용량은 총 1일 용량의 1/2과 동등한 양으로 1일 2회 투여된다.

[0213] 화학식 (I)의 화합물은 편의상 경구로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 경구로 투여되는 경우, 화학식 (I)의 화합물은 식사 및 물과 함께 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 물 또는 주스 (예를 들어, 사과 주스 또는 오렌지 주스) 또는 임의의 다른 액체 중에 분산되고, 용액 또는 현탁액으로서 경구로 투여된다.

[0214] 본원에 개시된 화합물은 또한 피내로, 근육내로, 복강내로, 경피로, 정맥내로, 피하로, 비강내로, 경막외로, 설하로, 뇌내로, 질내로, 경피로, 직장으로, 점막으로, 흡입에 의해, 또는 귀, 코, 눈 또는 피부에 국소로 투여될 수 있다. 투여 방식은 건강-관리 진료의의 판단에 따르고, 부분적으로 의학적 상태의 부위에 따라 달라질 수 있다.

[0215] 한 실시양태에서, 추가의 담체, 부형제 또는 비히클 없이 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 캡슐이 본원에 제공된다.

[0216] 또 다른 실시양태에서, 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 제약상 허용되는 담체 또는 비히클은 부형제, 희석제 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 조성물은 제약 조성물이다.

[0217] 조성물은 정제, 저작성 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 트로키, 좌제 및 현탁액 등의 형태일 수 있다. 조성물은 단일 정제 또는 캡슐 또는 편리한 부피의 액체일 수 있는 투여 단위에 1일 용량 또는 1일 용량의 편리한 분획을 함유하도록 제제화될 수 있다. 한 실시양태에서, 용액은 수용성 염, 예컨대 히드로클로라이드 염으로부터 제조된다. 일반적으로, 모든 조성물은 제약 화학에서 공지된 방법에 따라 제조된다. 캡슐은 화학식 (I)의 화합물을 적합한 담체 또는 희석제와 혼합하고, 적절한 양의 혼합물을 캡슐에 충전함으로써 제조될 수 있다. 통상의 담체 및 희석제는 불활성 분말화 물질, 예컨대 많은 상이한 종류의 전분, 분말화 셀룰로스, 특히 결정질 및 미세결정질 셀룰로스, 당, 예컨대 프룩토스, 만니톨 및 수크로스, 곡물 가루 및 유사한 식용 분말을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0218] 정제는 직접 압축에 의해, 습식 과립화에 의해 또는 건식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 그의 제제는 통상적으로 화합물 뿐만 아니라 희석제, 결합제, 윤활제 및 붕해제를 혼입한다. 전형적인 희석제는, 예를 들어 다양한 유형의 전분, 락토스, 만니톨, 카올린, 인산칼슘 또는 술페이트, 무기 염, 예컨대 염화나트륨 및 분말화 당을 포함한다. 분말화 셀룰로스 유도체가 또한 유용하다. 전형적인 정제 결합제는 전분, 젤라틴 및 당, 예컨대 락토스, 프룩토스, 글루코스 등과 같은 물질이다. 아카시아, 알기네이트, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘 등을 비롯한 천연 및 합성 검이 또한 편리하다. 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로스 및 왁스가 또한 결합제로서 작

용할 수 있다.

[0219] 정제 및 펀치가 염료에 점착되는 것을 방지하기 위해 정제 제제에 윤활제가 필요할 수 있다. 윤활제는 활석, 스테아르산마그네슘 및 스테아르산칼슘, 스테아르산 및 수소화 식물성 오일과 같은 미끄러운 고체로부터 선택될 수 있다. 정제 붕해제는 습윤 시 팽윤되어 정제를 파괴하고 화합물을 방출하는 물질이다. 이들은 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴 및 검을 포함한다. 보다 특히, 예를 들어 옥수수 및 감자 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 목재 셀룰로스, 분말화 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프 및 카르복시메틸셀룰로스 뿐만 아니라 소듐 라우릴 술페이트가 사용될 수 있다. 정제는 향미제 및 실란트로서의 당으로, 또는 정제의 용해 특성을 개질시키기 위한 필름-형성 보호제로 코팅될 수 있다. 조성물은 또한, 예를 들어 제제 중에 만니톨과 같은 물질을 사용함으로써 저작성 정제로서 제제화될 수 있다.

[0220] 화학식 (I)의 화합물을 좌제로 투여하는 것이 요망되는 경우, 전형적인 베이스가 사용될 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌제 베이스이며, 왁스의 첨가에 의해 개질되어 그의 융점을 약간 상승시킬 수 있다. 특히 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수혼화성 좌제 베이스가 널리 사용된다.

[0221] 화학식 (I)의 화합물의 효과는 적절한 제제에 의해 지연 또는 연장될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 느린 가용성 펠릿은 정제 또는 캡슐로, 또는 느린 방출 이식형 장치로서 제조 및 혼입될 수 있다. 기술은 또한 여러 다양한 용해 속도의 펠릿을 제조하고, 캡슐을 펠릿의 혼합물로 충전하는 것을 포함한다. 정제 또는 캡슐은 예측가능한 기간 동안 용해를 방지하는 필름으로 코팅될 수 있다. 심지어 비경구 제제는 화학식 (I)의 화합물을 유성 또는 유화 비히클 중에 용해 또는 현탁시켜 이것이 혈청 중에 천천히 분산되도록 함으로써 장기-작용성으로 제조될 수 있다.

[0222] 실시예

[0223] 하기 실시예는 제한이 아닌 예시로서 제시된다. 화합물은 화학 구조에 대한 체계적 명칭을 생성하는 켐바이오드로우 울트라(ChemBiodraw Ultra) (캠브리지소프트(Cambridgesoft))에 제공된 자동 명칭 생성 도구를 사용하여 명명되며, 입체화학에 대한 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 규칙에 의해 뒷받침된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 예시적인 실시예에 제시된 절차를 변형시켜 목적 생성물에 도달할 수 있다.

[0224] 본원에 기재된 화합물의 염은 표준 방법에 의해, 예컨대 크로마토그래피 정제 동안 이동상 중 산 (예를 들어, TFA, 포름산 또는 HCl)의 포함, 또는 산 용액 (예를 들어, 수성 HCl)을 사용한 크로마토그래피 정제 후 생성물의 교반에 의해 제조될 수 있다.

[0225] 하기 실시예에 제공된 특정 화학 구조에 사용된 바와 같이, "or1"을 갖는 특정한 원자의 지정은 나타낸 원자의 절대 입체화학이 결정되지 않았음을 나타낸다.

[0226] 하기 약어는 본 출원과 관련될 수 있다.

[0227] 약어

2-Me-THF	2-메틸테트라히드로푸란
ACN/MeCN	아세토니트릴
AcOH	아세트산
aq	수성
DCM	디클로로메탄
DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
EA	에틸 아세테이트
equiv	당량
ESI	전기분무 이온화
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
h	시간
Hex	헥산
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
MeOH	메탄올
min	분
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
$Pd_2(dba)_3$	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
PE	석유 에테르
Ph	페닐
PPh_3	트리페닐포스핀
RockPhos Pd G3	[(2-디-tert-부틸포스피노-3-메톡시-6-메틸-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2-아미노비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트
RT	체류 시간
sat.	포화
t-BuBrettphos	2-(디-tert-부틸포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-3,6-디메톡시-1,1'-비페닐

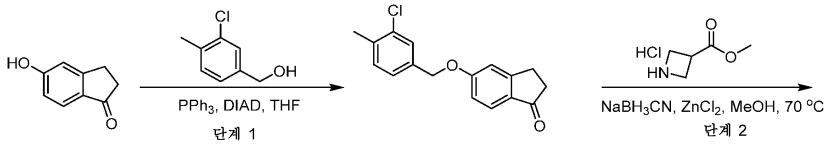
[0228]

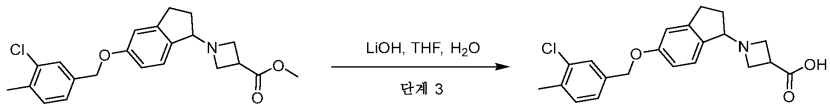
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
$Ti(OiPr)_4$	티타늄(IV) 이소프로폭시드
TLC	박층 크로마토그래피
$TMSCHN_2$	디아조메틸(트리메틸)실란

[0229]

[0230] 합성 실시예

[0231] 실시예 S1. 1-(5-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실산 (1)의 합성

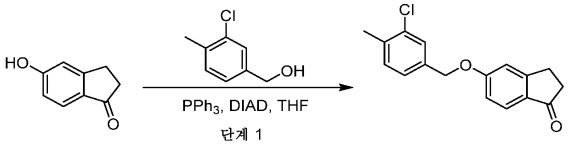




1

[0232]

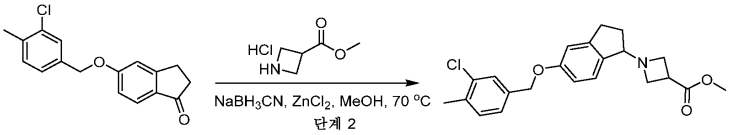
[0233] 5-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0234]

[0235] THF (15.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (1.2 g, 8.11 mmol, 1.00 당량)의 용액에 (3-클로로-4-메틸-페닐) 메탄올 (1.5 g, 9.62 mmol, 1.20 당량) 및 PPh_3 (3 mg, 12.2 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 DIAD (0.8 mL, 12.2 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 5분 동안 플러싱하고, 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EA:PE=1:6)에 의해 정제하여 5-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (2.0 g, 86%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 287 $[M+H]^+$.

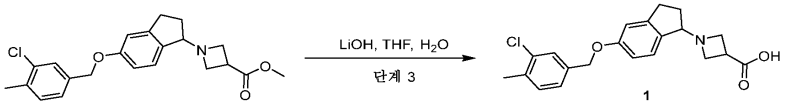
[0236] 메틸 1-(5-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0237]

[0238] 메탄올 (15.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (3.1 g, 54.3 mmol, 4.10 당량)의 용액에 THF 중 2 M $ZnCl_2$ (14.0 mL, 27.1mmol, 2.00 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 5-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (3.9 g, 19.9 mmol, 1.50 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (2.8 g, 13.3 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 실리카 겔 (EA) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((3-클로로-4-메틸벤질)-옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (3.4 g, 8.83 mmol, 66%)를 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 386 $[M+H]^+$.

[0239] 1-(5-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실산의 합성



1

[0240]

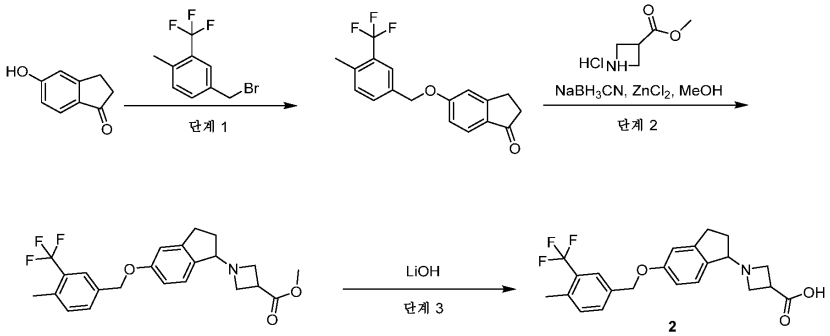
[0241] THF (10.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 메틸 1-(5-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (600 mg, 1.55 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (132 mg, 3.14 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어(Sunfire) 정제용 C18 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% HCl), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 10% B에서 39% B; 254/210 nm; RT: 7.32분)에 의해 정제하여 11-(5-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (106 mg, 18%)을 회백색 고체

로서 수득하였다.

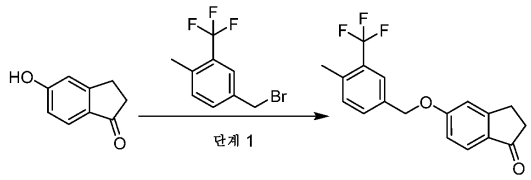
[0242] LCMS (ESI, m/z): 372 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩(Shim-pack) XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 95% B, 0.70분 동안 95%에서 유지, 0.05분 내 95% B에서 5% B; 220 nm; RT: 1.584분.

[0243] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.16 (dt, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 2.97 (ddd, J = 16.8, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 2.52 (dq, J = 16.6, 8.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (dt, J = 14.1, 5.4 Hz, 1H).

[0244] 실시예 S2. 1-(5-((4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (2)의 합성

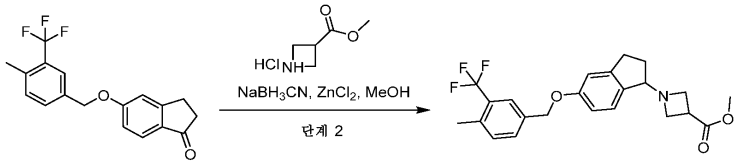
[0245] 

[0246] 5-((4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성

[0247] 

[0248] MeCN (10.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (350 mg, 2.36 mmol, 1.00 당량) 및 4-(브로모메틸)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (657 mg, 2.60 mmol, 1.1 당량)의 용액에 K_2CO_3 (978 mg, 7.09 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소로 플러싱하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:6)를 사용하여 정제하여 5-((4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (420 mg, 55%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 321 $[M+H]^+$.

[0249] 메틸 1-(5-((4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성

[0250] 

[0251] 메탄올 (10.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (330 mg, 5.24 mmol, 4.00 당량)의 용액에 THF 중 2 M $ZnCl_2$ (1.4 mL, 2.62 mmol, 2.00 당량)를 첨가한 다음, 10분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (298 mg, 1.97 mmol, 1.50 당량) 및 5-((4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (420 mg, 1.31 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소로 플러싱하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 70℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 혼합

물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄/메탄올 (25:1)을 사용하여 정제하여 메틸 1-(5-((4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (439 mg, 80%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 420 $[M+H]^+$.

[0252] 1-(5-((4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



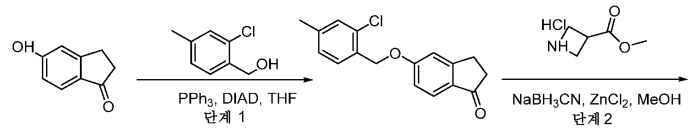
[0253]

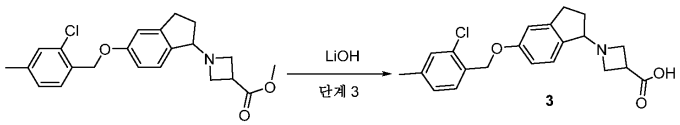
[0254] THF (10.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 메틸 1-(5-((4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (350 mg, 0.830 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (70 mg, 1.67 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 10 mL 물로 희석하고, pH를 4 M 염산을 사용하여 2~3으로 조정한 다음, EA로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 정제용 C18 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% HCl), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 10% B에서 39% B; 254/210 nm; RT: 7.00분)에 의해 정제하여 1-(5-((4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)-옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (165 mg, 99%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0255] LCMS (ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 포로쉘(Poroshell) HPH-C18, 3.0*50 mm, 2.7 μm; 이동상 A:: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 100% B, 0.70분 동안 100% B에서 유지, 0.05분 내 100% B에서 5% B; 210 nm; RT: 1.629분.

[0256] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.70-4.15 (m, 4H), 3.64 (s, 1H), 3.13 (dt, J = 16.6, 8.2 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 16.9, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.57 - 2.43 (m, 4H), 2.15 (m, 1H).

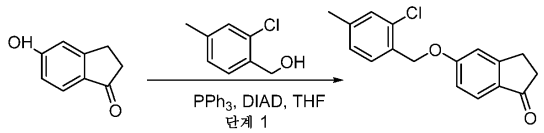
[0257] 실시예 S3. 1-(5-((2-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실산 (3)의 합성





[0258]

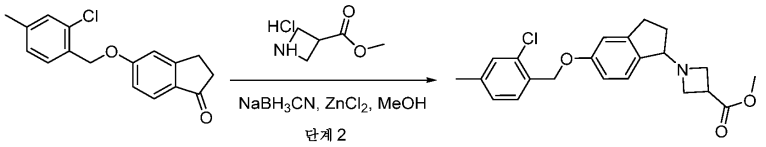
[0259] 5-((2-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0260]

[0261] THF (30 mL) 중 (2-클로로-4-메틸-페닐)메탄올 (500 mg, 3.19 mmol, 1.00 당량)의 용액에 5-히드록시인단-1-온 (520 mg, 3.51 mmol, 1.10 당량), PPh_3 (1256 mg, 4.79 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 이어서 DIAD (0.9 mL, 4.79 mmol, 1.50 당량)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의해 정제하여 5-((2-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (800 mg, 87%)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 287 $[M+H]^+$.

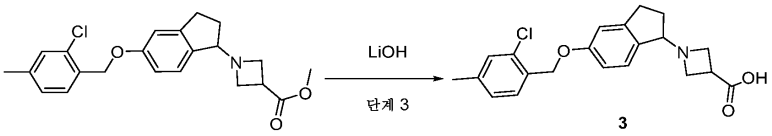
[0262] 메틸 1-(5-((2-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0263]

[0264] 메탄올 (20 mL) 중 $NaBH_3CN$ (439 mg, 6.97 mmol, 4.00 당량)의 용액에 $ZnCl_2$ (1.7 mL, 3.49 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 이어서 5-((2-클로로-4-메틸-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (500 mg, 1.74 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (528 mg, 3.49 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 목적 생성물을 나타내었다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고, EA (2 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 여과하여 메틸 1-(5-((2-클로로-4-메틸벤질)-옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (300 mg, 44%)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 386 $[M+H]^+$.

[0265] 1-(5-((2-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



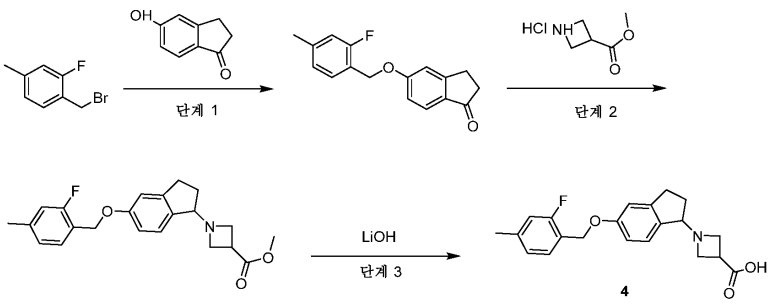
[0266] 3

[0267] THF (5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 메틸 1-(5-((2-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (300 mg, 0.780 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (65 mg, 1.56 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 목적 생성물 형성을 나타내었다. 반응물을 10 mL 물로 희석하고, 4 M HCl을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: YMC-악투스 트리아트(Actus Triart) C18 ExRS. 30*250, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 25% B에서 50% B; 254/210 nm; RT: 5.65분)에 의해 정제하여 11-(5-((2-클로로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (111 mg, 38%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0268] LCMS (ESI, m/z): 372 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 95% B, 0.70분 동안 95% B에서 유지, 0.05분 내 95% B에서 5% B; 220 nm; RT: 1.603분.

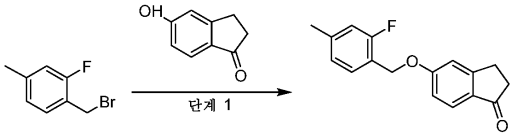
[0269] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.70-4.20 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.14 (dt, J = 16.6, 8.1 Hz, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.51 (dq, J = 16.3, 8.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H).

[0270] 실시예 S4. 1-(5-((2-플루오로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실산 (4)의 합성



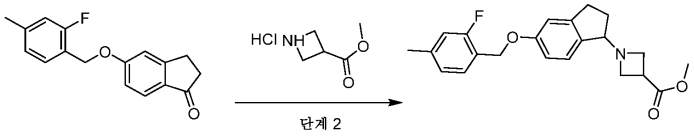
[0271] 4

[0272] 5-((2-플루오로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성

[0273] 

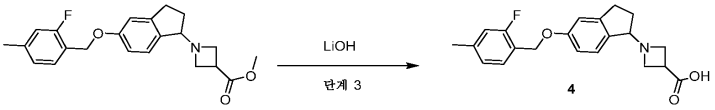
[0274] MeCN (10.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (270 mg, 1.82 mmol, 1.00 당량) 및 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-메틸-벤젠 (407 mg, 2.00 mmol, 1.10 당량)의 용액에 K_2CO_3 (754 mg, 5.47 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소로 플러싱하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 용액을 EA로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)를 사용하여 정제하여 5-((2-플루오로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (393 mg, 80%)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 271 $[M+H]^+$.

[0275] 메틸 1-(5-((2-플루오로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성

[0276] 

[0277] 메탄올 (10.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (279 mg, 4.44 mmol, 4.00 당량)의 용액에 THF 중 2 M $ZnCl_2$ (1.2 mL, 2.22 mmol, 2.00 당량)를 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (252 mg, 1.66 mmol, 1.50 당량) 및 5-((2-플루오로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (300 mg, 1.11 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 70℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄/메탄올 (25:1)을 사용하여 정제하여 메틸 1-(5-((2-플루오로-4-메틸-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (328 mg, 80%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 370 $[M+H]^+$.

[0278] 1-(5-((2-플루오로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실산의 합성

[0279] 

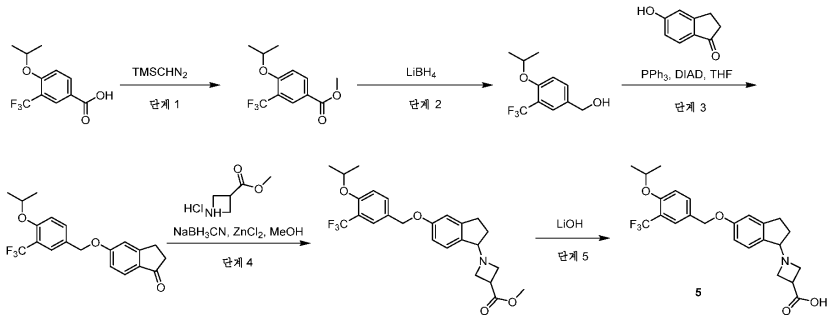
[0280] THF (10.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 메틸 1-(5-((2-플루오로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (300 mg, 0.810 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (68 mg, 1.62 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 10 mL 물로 희석하고, pH를 4 M HCl을 사용하여 2로 조정하였다. 생성된 용액을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 정제용 C18 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% HCl), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 10% B에서 39% B; 254/210 nm; RT: 7.42분)에 의해 정제하여 1-(5-((2-플루오로-4-메틸벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (138 mg, 95%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0281] LCMS (ESI, m/z): 356 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물 (물/0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 15% B에서 100% B, 0.70분 동안 100% B에서 유지, 0.05분 내 100% B에서 5% B; 210 nm; RT: 1.524분.

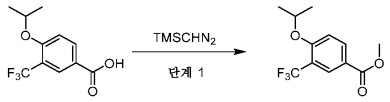
[0282] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.50-4.00 (br, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.12 (dt, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 16.8, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 2.50 (dq, J = 16.8, 8.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (m, 1H).

[0283] 실시예 S5. 1-(5-((4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카

르복실산 (5)의 합성

[0284] 

[0285] 메틸 4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸) 벤조에이트의 합성

[0286] 

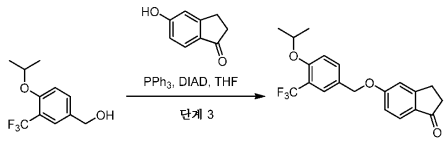
[0287] 200 ml 둥근 바닥 플라스크에 DCM (8.0 mL) 및 메탄올 (2.0 mL) 중 4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸) 벤조산 (600 mg, 2.42 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 이에 이어서 질소 분위기 하에 0℃에서 3분의 기간에 걸쳐 디아조메틸(트리메틸)실란 (1.8 mL, 3.63 mmol, 1.50 당량)을 적가하였다. 연황색 용액을 15분의 기간에 걸쳐 실온이 되도록 하였다. 반응물을 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 과량의 디아조메틸(트리메틸)실란을 황색이 방출될 때까지 실온에서 아세트산 (0.5 ml)을 천천히 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, EA 20.0 mL로 희석하였다. 유기 상을 포화 $NaHCO_3$ 용액 10 mL 및 염수 10 mL로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 메틸 4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸) 벤조에이트 (620 mg, 97%)(조물질)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 263 $[M+H]^+$.

[0288] (4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올의 합성

[0289] 

[0290] THF (5.0 mL) 및 에탄올 (0.5 mL) 중 메틸 4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (693 mg, 2.64 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiBH_4$ (0.2 mL, 7.93 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 10 mL 물로 희석하고, EA (1x10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 3 mL HCl (0.5 mol/L)로 세척하였다. 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 (4-이소-프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (553 mg, 89%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 235 $[M+H]^+$.

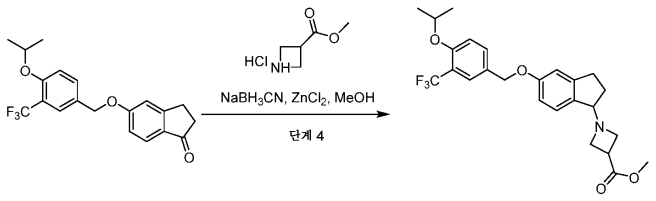
[0291] 5-((4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성

[0292] 

[0293] 50 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 THF (10.0 mL) 중 (4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (610 mg, 2.60 mmol, 1.00 당량) 및 5-히드록시-인단-1-온 (501 mg, 3.39 mmol, 1.30 당량)의 용액을 넣었다. 질소 분위기 하에 THF 중 PPh_3 (1024 mg, 3.91 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하였다. 이에 이어서 THF 중 DIAD (789 mg, 3.91 mmol, 1.50 당량)를 첨가하고, 이를 0℃에서 15분 동안 교반하면서 적가하였다. 반응물을 실온까지 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 50 mL 물로 켄칭하고, 1x50 mL EA로 추출하였다. 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다.

고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피(EA:PE=1:6)에 의해 정제하여 5-((4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(690 mg, 72%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 365 $[M+H]^+$.

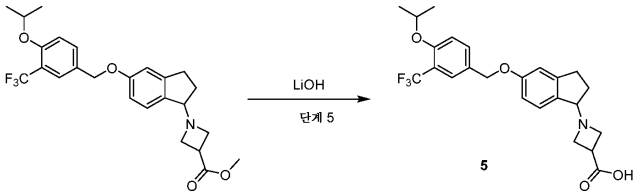
[0294] 메틸 1-(5-((4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0295]

[0296] MeOH (10.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (476 mg, 7.57 mmol, 3.00 당량)의 용액에 $ZnCl_2$ (2.0 mL, 3.79 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이에 이어서 5-((4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (690 mg, 1.89 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 (327 mg, 2.84 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 용액을 30 mL 물로 켄칭하고, EA 1x30 mL로 추출하였다. 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 고체를 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 메틸 1-(5-((4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (1.0 g, 118%) (조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 464 $[M+H]^+$.

[0297] 1-(5-((4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



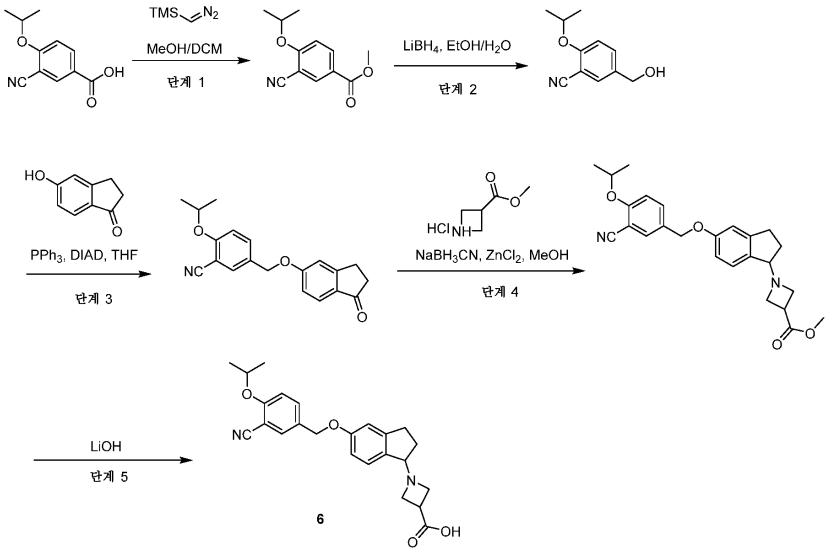
[0298]

[0299] THF (10.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 메틸 1-(5-((4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (300 mg, 0.650 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (81 mg, 1.94 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물로 희석하였다. 용액의 pH 값을 4 M HCl을 사용하여 5~6으로 조정하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지(XBridge) 정제용 OBD C18 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 22% B에서 52% B; 254/210 nm; RT: 7.77분)에 의해 정제하여 1-(5-((4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (110 mg, 37%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0300] LCMS (ESI, m/z): 450 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 티탄크(Titank) C18, 3.0*50 mm, 3.0 μm; 이동상 A: 물 (5 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토니트릴, 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.80분 내 10% B에서 95% B, 0.45분 내 60% B에서 95% B, 0.80분 동안 95%에서 유지, 0.15분 내 95% B에서 10% B; 224 nm; RT: 1.443분.

[0301] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.61 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.35 (s, 6H).

[0302] 실시예 S6. 1-(5-((3-시아노-4-이소프로폭시벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실산(6)의 합성



[0303]

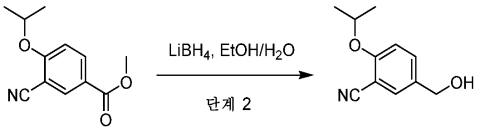
[0304] 메틸 3-시아노-4-이소프로폭시-벤조에이트의 합성



[0305]

[0306] MeOH (2.0 mL) 및 DCM (8.0 mL) 중 3-시아노-4-이소프로폭시-벤조산 (600 mg, 2.92 mmol, 1.00 당량)의 용액에 디아조메틸(트리메틸)실란 (1.9 mL, 3.80 mmol, 1.30 당량)을 0℃에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. AcOH (1.5 mL)를 더 이상의 버블이 나타나지 않을 때까지 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시킨 다음, EA (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 $NaHCO_3$ 및 염수의 용액으로 세척하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 메틸 3-시아노-4-이소프로폭시-벤조에이트 (610 mg, 95%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 220 $[M+H]^+$.

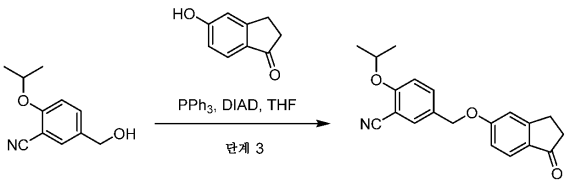
[0307] 5-(히드록시메틸)-2-이소프로폭시-벤조니트릴의 합성



[0308]

[0309] THF (20.0 mL) 및 EtOH (2.0 mL) 중 메틸 3-시아노-4-이소프로폭시-벤조에이트 (570 mg, 2.60 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiBH_4$ (170 mg, 7.80 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 빙수 (40 mL)로 켄칭하고, EA (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 5-(히드록시메틸)-2-이소프로폭시-벤조니트릴 (480 mg, 97%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 192 $[M+H]^+$.

[0310] 2-이소프로폭시-5-(((1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)옥시)메틸)-벤조니트릴의 합성

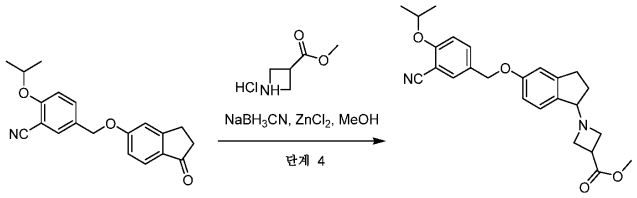


[0311]

[0312] THF (30.0 mL) 중 5-(히드록시메틸)-2-이소프로폭시-벤조니트릴 (430 mg, 2.25 mmol, 1.00 당량)의 용액에 5-

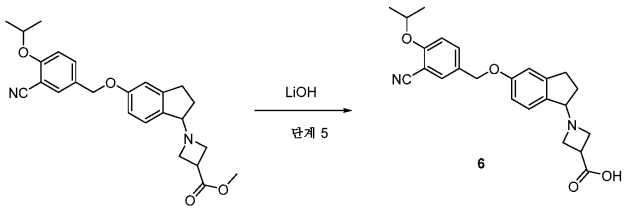
히드록시인단-1-온 (400 mg, 2.70 mmol, 1.20 당량)을 첨가하였다. 상기 혼합물에 PPh_3 (885 mg, 3.37 mmol, 1.50 당량)를 0℃에서 첨가하고, 반응물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이에 이어서 DIAD (0.66 mL, 3.37 mmol, 1.50 당량)를 0℃에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, EA (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA=3/1)에 의해 정제하여 2-이소프로폭시-5-(((1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)옥시)메틸)벤조니트릴 (440 mg, 61%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 322 $[M+H]^+$.

[0313] 메틸 1-(5-((3-시아노-4-이소프로폭시벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성

[0314] 

[0315] MeOH (10.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (297 mg, 4.73 mmol, 4.00 당량)의 용액에 $ZnCl_2$ (THF 중 2 M) (1.2 mL, 2.36 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 2-이소프로폭시-5-(((1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)옥시)메틸)벤조니트릴 (380 mg, 1.18 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (233 mg, 1.54 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (40.0 mL)로 켄칭하고, EA (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 1-(5-((3-시아노-4-이소프로폭시벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (450 mg, 91%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 421 $[M+H]^+$.

[0316] 1-(5-((3-시아노-4-이소프로폭시벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성

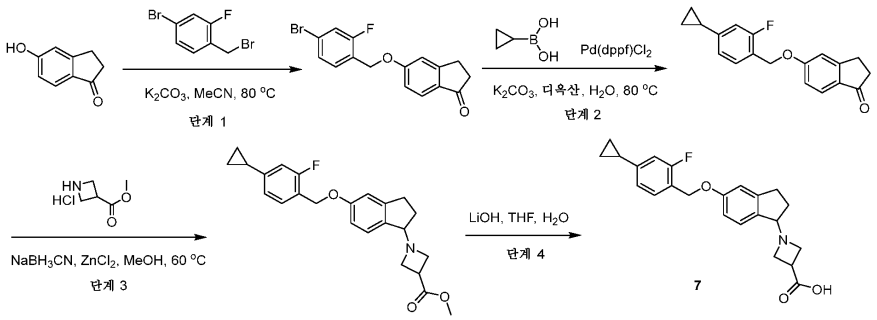
[0317] 

[0318] THF (5.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 화합물 메틸 1-(5-((3-시아노-4-이소프로폭시벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (200 mg, 0.480 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (80 mg, 1.90 mmol, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 10 mL 물로 희석하였다. 용액의 pH 값을 AcOH를 사용하여 6으로 조정한 다음, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 OBD C18 칼럼, 30x150 mm 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 17% B에서 47% B; 254/210 nm; RT: 6.48분)에 의해 정제하여 1-(5-((3-시아노-4-이소프로폭시벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (101 mg, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0319] LCMS (ESI, m/z): 407 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS 칼럼 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.0분 내 5% B에서 100% B, 0.70분 동안 95% B에서 유지, 0.05분 내 100% B에서 5% B; 220 nm; RT: 1.520분.

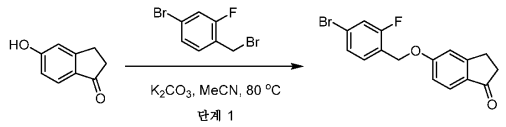
[0320] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.66 (dq, J = 4.5, 2.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 4.16 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 3.12 (dt, J = 16.4, 8.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 16.8, 9.2, 3.0 Hz, 1H), 2.47 (dq, J = 15.0, 8.3 Hz, 1H), 2.16 (ddt, J = 14.2, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

[0321] 실시예 S7. 1-(5-((4-시클로프로필-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실산 (7)의 합성



[0322]

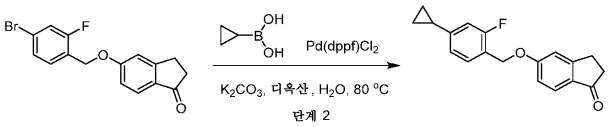
[0323] 5-((4-브로모-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0324]

[0325] MeCN (20.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (600 mg, 4.05 mmol, 1.00 당량)의 용액에 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-플루오로-벤젠 (1301 mg, 4.86 mmol, 1.20 당량) 및 K_2CO_3 (1676 mg, 12.1 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-((4-브로모-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.3 g, 96%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 335 $[M+H]^+$.

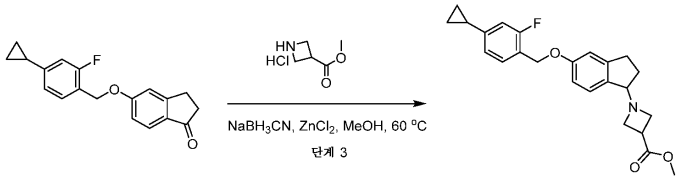
[0326] 5-((4-시클로프로필-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0327]

[0328] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (1 mL) 중 5-((4-브로모-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (350 mg, 1.04 mmol, 1.00 당량)의 용액에 시클로프로필보론산 (179 mg, 2.09 mmol, 2.00 당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (170 mg, 0.210 mmol, 0.20 당량)) 및 K_2CO_3 (432 mg, 3.13 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 플러싱하고, 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 정제용-TLC(PE:EA=1:1)에 의해 정제하여 5-((4-시클로프로필-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (178 mg, 59%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 297 $[M+H]^+$.

[0329] 메틸 1-(5-((4-시클로프로필-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성

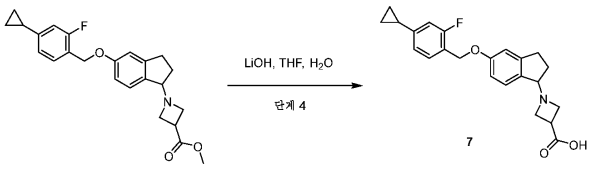


[0330]

[0331] 메탄올 (5.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (127 mg, 2.02 mmol, 4.00 당량)의 용액에 THF 중 2 M $ZnCl_2$ (0.1 mL, 1.01 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 5-((4-시클로프로필-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (150 mg, 0.510 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (115 mg, 0.760 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 플러싱하고, 60℃에서 밤

새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 정제용-TLC(MeOH:DCM=1:17)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((4-시클로프로필-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (144 mg, 71%)를 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 396 $[M+H]^+$.

[0332] 1-(5-((4-시클로프로필-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



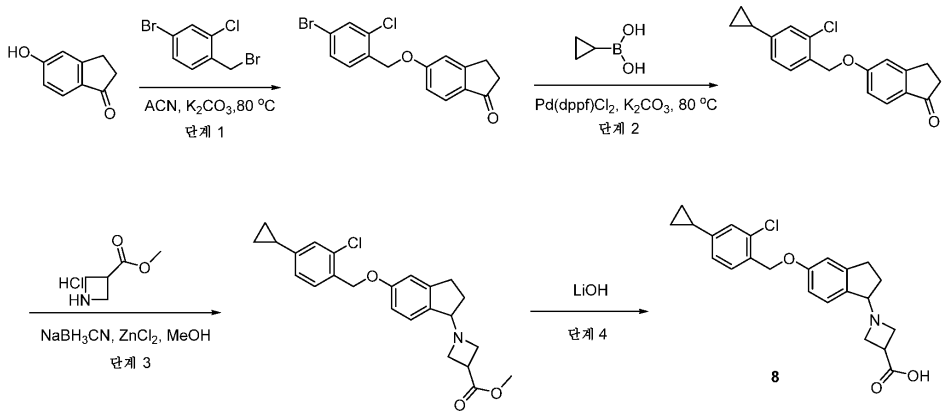
[0333]

[0334] THF (5.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 메틸 1-(5-((4-시클로프로필-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (140 mg, 0.350 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (59 mg, 1.42 mmol, 4.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 10 mL 물로 희석하였다. THF를 감압 하에 제거하고, 수상을 4 M HCl을 사용하여 pH 2로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC ((칼럼: 선파이어 정제용 C18 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% HCl), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 10% B에서 39% B; 254/210 nm; RT: 7.12분))에 의해 정제하여 1-(5-((4-시클로프로필-2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실산 (100 mg, 74%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0335] LCMS (ESI, m/z): 382 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 50 mm, 3.0 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴 (0.05% TFA), 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.50분 내 20% B에서 60% B, 0.50분 내 60% B에서 95% B, 0.60분 동안 95% B에서 유지, 0.10분 내 95% B에서 20% B; 210 nm; RT: 2.142분.

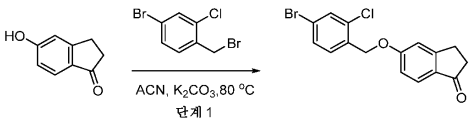
[0336] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.48 - 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (ddd, J = 12.1, 8.2, 2.1 Hz, 2H), 6.85 - 6.81 (dd, J = 11.5, 1.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.84 - 4.20 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.18 - 3.10 (dt, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 3.00 - 2.93 (ddd, J = 16.8, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 2.56 - 2.46 (dq, J = 16.7, 8.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.01 - 0.98 (m, 2H), 0.72 - 0.68 (dt, J = 6.6, 4.6 Hz, 2H).

[0337] 실시예 S8. 1-(5-((2-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실산 (8)의 합성



[0338]

[0339] 5-((4-브로모-2-클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성

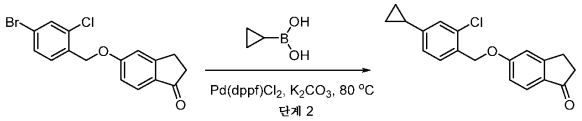


[0340]

[0341] MeCN (10.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (500 mg, 3.37 mmol, 1.00 당량)의 용액에 4-브로모-1-(브로모메틸)-

2-클로로-벤젠 (1151 mg, 4.05 mmol, 1.20 당량) 및 K_2CO_3 (1398 mg, 10.1 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의해 정제하여 생성물 5-((4-브로모-2-클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.0 g, 84%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 353 $[M+H]^+$.

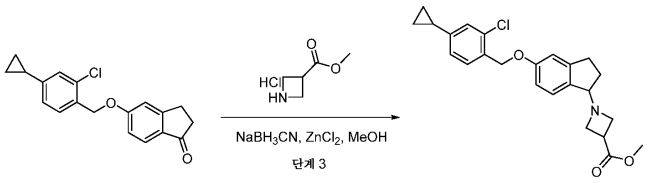
[0342] 5-((2-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0343]

[0344] 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (2.0 mL) 중 5-((4-브로모-2-클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (600 mg, 1.71 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (278 mg, 0.340 mmol, 2.00 당량), 시클로프로필보론산 (293 mg, 3.41 mmol, 2.00 당량) 및 K_2CO_3 (707 mg, 5.12 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 용액을 20 mL EA로 희석하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)에 의해 정제하여 생성물 5-((2-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (380 mg, 71%)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 313 $[M+H]^+$.

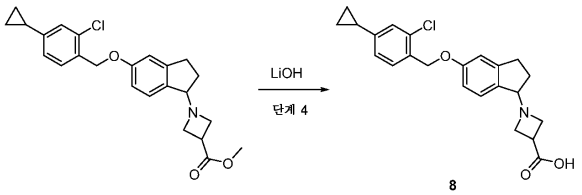
[0345] 메틸 1-(5-((2-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0346]

[0347] 메탄올 (20.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (306 mg, 4.86 mmol, 4.00 당량)의 용액에 $ZnCl_2$ (1.2 mL, 2.43 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 이어서 5-((2-클로로-4-시클로-프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (380 mg, 1.21 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트;히드로클로라이드 (368 mg, 2.43 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 20 mL 물로 희석하고, EA (3x20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (MeOH:DCM=1:20)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (400 mg, 80%)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 412 $[M+H]^+$.

[0348] 1-(5-((2-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



[0349]

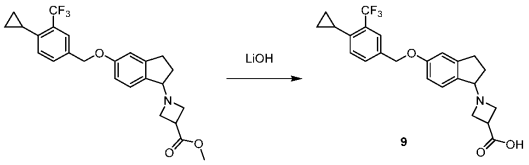
[0350] THF (5.0 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 메틸 1-(5-((2-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (400 mg, 0.97 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (81.57 mg, 1.94 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 10 mL 물로 희석하고, THF를 진공 하에 제거하고, 2 M HCl을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: YMC-악투스 트리아트 C18 ExRS. 30*250, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 25% B에서 50% B; 254/210 nm; RT: 5.70분)에 의해 정제하여 1-(5-((2-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (115 mg, 30%)을

회백색 고체로서 수득하였다.

[0351] LCMS (ESI, m/z): 398 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 95% B, 0.70분 동안 95%에서 유지, 0.05분 내 95% B에서 5% B; 220 nm; RT: 1.678분.

[0352] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.70 - 4.20 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 16.9, 9.3 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.00 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 2H), 0.69 (d, J = 5.3 Hz, 2H).

[0353] 실시예 S9. 1-(5-((4-시클로프로필-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (9)의 합성

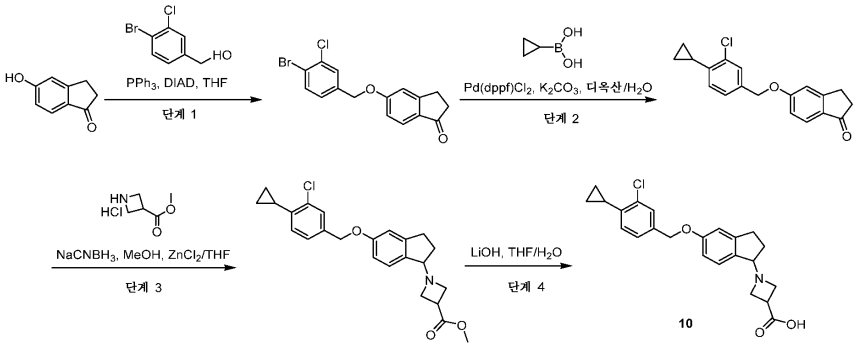
[0354] 

[0355] 물 (1.0 mL) 및 THF (10.0 mL) 중 메틸 1-(5-((4-시클로프로필-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (480 mg, 1.08 mmol, 1.00 당량) 및 LiOH·H_2O (91 mg, 2.16 mmol, 2.00 당량)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 용액의 pH 값을 2 M HCl을 사용하여 3~5로 조정하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스셀렉트(XSelect) CSH 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05%HCl), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내 50% B에서 80% B, 80% B; 파장: 254/210 nm; RT: 6.78)에 의해 정제하여 1-(5-((4-시클로-프로필-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (136.8 mg, 29%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

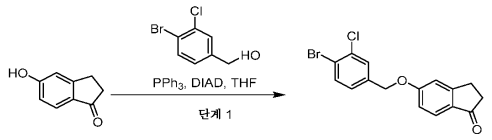
[0356] LCMS (ESI, m/z): 432 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 100% B, 0.70분 동안 100%에서 유지, 0.05분 내 100% B에서 5% B; 210 nm; RT: 1.704분.

[0357] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.89 - 4.83 (s, 1H), 4.57 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.20 (m, 3H), 3.72 - 3.52 (m, 1H), 3.11 (dt, J = 17.1, 8.5 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.46 (dq, J = 17.4, 8.7 Hz, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.06 - 0.95 (m, 2H), 0.80 - 0.72 (m, 2H).

[0358] 실시예 S10. 1-(5-((3-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (10)의 합성

[0359] 

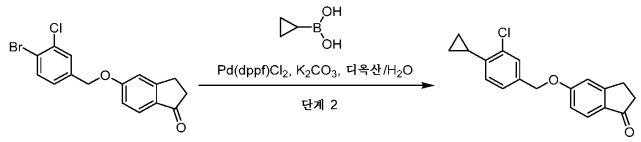
[0360] 5-((4-브로모-3-클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0361]

[0362] THF (50.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (1.0 g, 6.75 mmol, 1.00 당량), (4-브로모-3-클로로-페닐)메탄올 (1.5 g, 6.75 mmol, 1.00 당량), PPh_3 (2.7 g, 10.12 mmol, 1.50 당량)의 교반 용액에 N_2 분위기 하에 0℃에서 DIAD (2.0 mL, 10.1 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA=4:1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-((4-브로모-3-클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.2 g, 51%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 351 $[M+H]^+$.

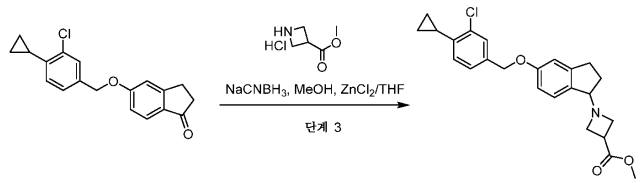
[0363] 5-((3-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0364]

[0365] 1,4-디옥산 (50.0 mL) 및 물 (5.0 mL) 중 5-((4-브로모-3-클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.0 g, 2.84 mmol, 1.00 당량), 시클로프로필보론산 (0.49 g, 5.69 mmol, 2.00 당량), K_2CO_3 (1.2 g, 8.53 mmol, 3.00 당량)의 교반 용액에 N_2 분위기 하에 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.5 g, 0.570 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE: EA=5:1)에 의해 정제하여 5-((3-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (475 mg, 50%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 313 $[M+H]^+$.

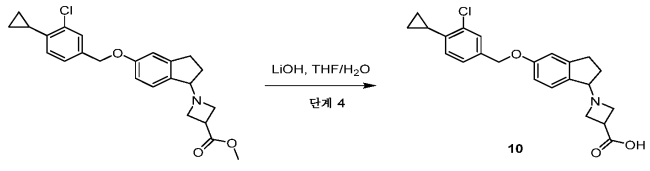
[0366] 메틸 1-(5-((3-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0367]

[0368] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 (30.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (337 mg, 5.37 mmol, 4.00 당량) 및 $ZnCl_2$/THF (1.5 mL, 2.69 mmol, 2.00 당량)의 용액을 넣었다. 상기 용액에 5-((3-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (420 mg, 1.34 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (305 mg, 2.01 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl (포화 수성, 80 mL)로 켄칭하고, EA (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시킨 다음, TLC 크로마토그래피 (DCM: CH_2Cl_2=30:1)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((3-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (340 mg, 58%)를 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 412 $[M+H]^+$.

[0369] 1-(5-((3-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



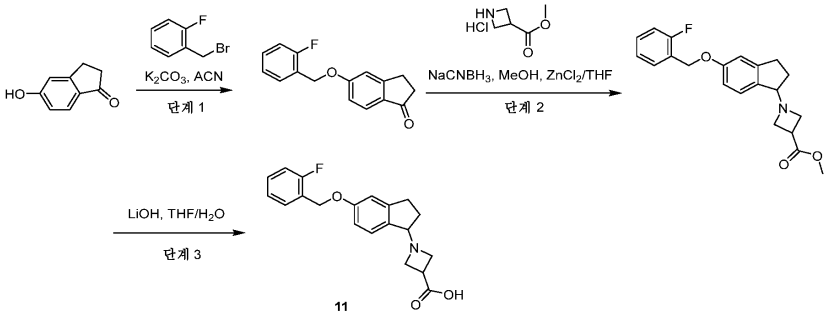
[0370]

[0371] THF (20 mL) 및 물 (2 mL) 중 메틸 1-(5-((3-클로로-4-시클로프로필벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (310 mg, 0.750 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (63 mg, 1.51 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 20 mL 물로 희석하고, THF를 진공 하에 제거하였다. 수성 층을 4 M HCl을 사용하여 pH 2로 조정하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 정제용 C18 칼럼, 30*150, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% HCl), 이동상 B: ACN; 유량:60 mL/분; 구배: 7분 내 15% B에서 38% B; 254/210 nm; RT: 10.8분)에 의해 정제하여 1-(5-((3-클로로-4-시클로프로필-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (174.3 mg, 58.092%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0372] LCMS (ESI, m/z): 398 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS 칼럼 3*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.0분 내 5% B에서 100% B, 0.70분 동안 100%에서 유지, 0.05분 내 100% B에서 5% B; 210 nm; RT: 1.686분.

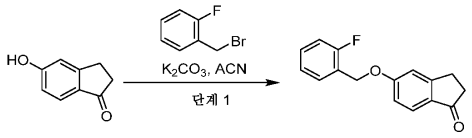
[0373] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.5 - 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.10 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.56 (p, J = 8.7 Hz, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 2.80 (ddd, J = 16.5, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 2.33 (dq, J = 16.5, 8.5 Hz, 1H), 2.12 (tdd, J = 11.1, 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.07 - 0.94 (m, 2H), 0.74 - 0.66 (m, 2H).

[0374] 실시예 S11. 1-(5-((2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (11)의 합성



[0375]

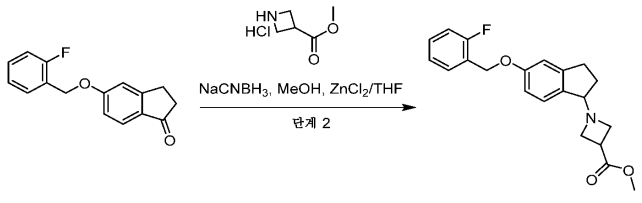
[0376] 5-((2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0377]

[0378] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 MeCN (40.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (1.0 g, 6.75 mmol), 1-(브로모메틸)-2-플루오로-벤젠 (1.53 g, 8.1 mmol) 및 K_2CO_3 (2.79 g, 20.25 mmol)의 용액을 넣었다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (EA:PE=1:6) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-((2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.6 g, 85%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 257 $[M+H]^+$.

[0379] 메틸 1-(5-((2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성

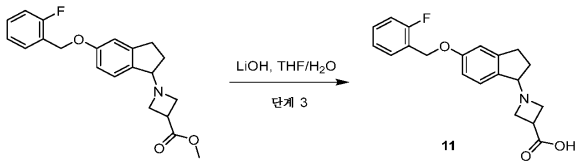


[0380]

[0381] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 (30.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (981 mg, 15.6 mmol, 4.00 당량), $ZnCl_2$/THF (4.0

mL, 7.80 mmol, 2.00 당량)의 용액을 넣었다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이에 이어서 5-((2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.0 g, 3.90 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (0.9 g, 5.85 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 70℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄/메탄올 (25:1)을 사용하여 정제하여 메틸 1-(5-((2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (1.0 g, 72%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 356 $[M+H]^+$.

[0382] 1-(5-((2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성

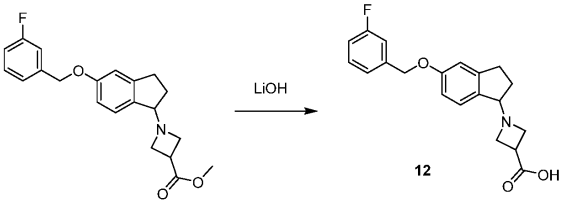
[0383] 

[0384] THF (20.0 mL) 및 물 (2.0 mL) 중 메틸 1-(5-((2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (300 mg, 0.840 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (71 mg, 1.69 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 20 mL 물로 희석하였다. THF를 감압 하에 제거하고, pH를 2 M HCl을 사용하여 6으로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 mL)로부터 재결정화하여 1-(5-((2-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (105 mg, 36%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0385] LCMS (ESI, m/z): 342 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS 칼럼 3*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 100% B, 0.70분 동안 100%에서 유지, 0.05분 210 nm 내 100% B에서 5% B; Rt: 1.433분.

[0386] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (tdd, J = 7.5, 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.80 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 10.1, 8.0 Hz, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.14 (dt, J = 16.6, 8.3 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 16.7, 9.2, 2.9 Hz, 1H), 2.45 (ddt, J = 16.0, 9.3, 8.0 Hz, 1H), 2.18 (ddt, J = 14.7, 8.0, 2.7 Hz, 1H).

[0387] 실시예 S12. 1-(5-((3-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (12)의 합성

[0388] 

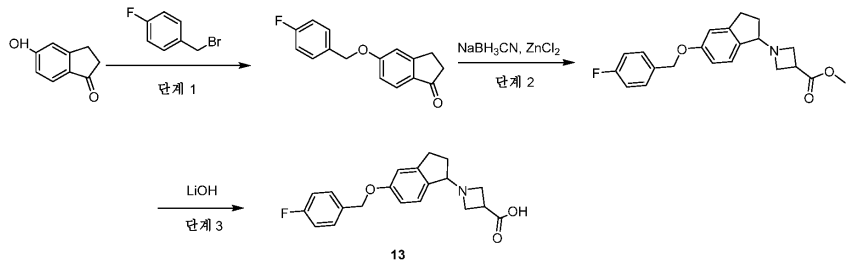
[0389] THF (10.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 메틸 1-(5-((3-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (750 mg, 2.11 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (133 mg, 3.17 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 10 mL 물로 희석하고, pH를 4 M HCl을 사용하여 2로 조정하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: YMC-악투스 트리아트 C18 ExRS. 30*250, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05 HCl), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 25% B에서 50% B; 254/210 nm; RT: 5.90분)에 의해 정제하여 1-(5-((3-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (175 mg, 24%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0390] LCMS (ESI, m/z): 342 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴 (0.05% TFA), 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.80분 내 5% B에서 55% B, 0.40분 내 55% B에서 95% B, 0.50분 동안 95% B에서 유지, 0.10분 내 95% B에서 10% B; 210 nm; RT: 2.440분.

[0391] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J =

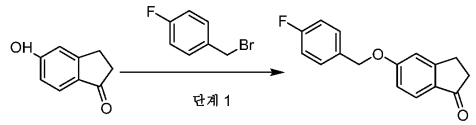
7.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.70 - (br, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.15 (dt, J = 16.6, 8.2 Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.52 (dq, J = 16.3, 8.4 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H).

[0392] 실시예 S13. 1-(5-((4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (13)의 합성



[0393]

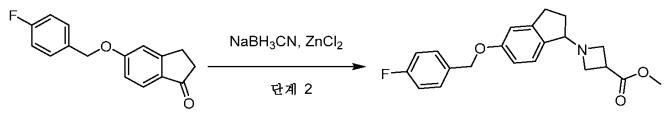
[0394] 5-((4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0395]

[0396] MeCN (20.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (1.0 g, 6.75 mmol, 1.00 당량) 및 1-(브로모메틸)-4-플루오로-벤젠 (1.4 g, 7.42 mmol, 1.10 당량)의 용액에 K_2CO_3 (2.8 g, 20.3 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소로 5회 플러싱하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 용액을 20 mL EA로 희석하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (EA:PE=1:3) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-((4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.5 g, 86.72%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 256 $[M+H]^+$.

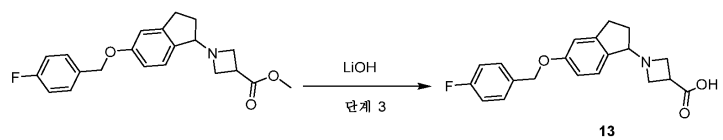
[0397] 메틸 1-(5-((4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0398]

[0399] 메탄올 (10.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (492 mg, 7.80 mmol, 4.00 당량)의 용액에 THF 중 2 M $ZnCl_2$ (2.0 mL, 3.90 mmol, 2.00 당량)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (443.64 mg, 2.93 mmol, 1.50 당량) 및 5-((4-플루오로-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (500 mg, 1.95 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄/메탄올 (25:1)을 사용하여 정제하여 메틸 1-(5-((4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실레이트 (600 mg, 87%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 356 $[M+H]^+$.

[0400] 1-(5-((4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



[0401]

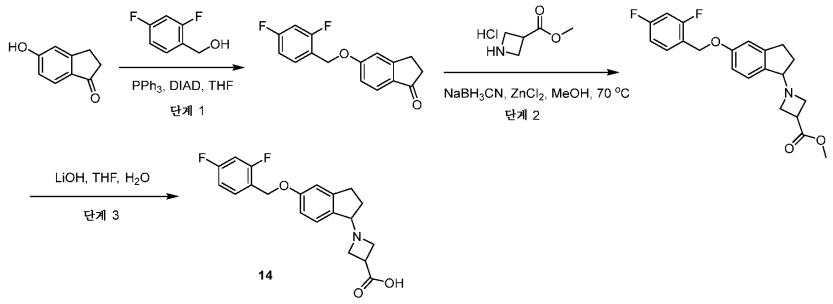
[0402] THF (10.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 메틸 1-(5-((4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (600 mg, 1.69 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (141.81 mg, 3.38 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 10 mL 물로 희석하고, pH를 1 M HCl을 사용하여 5~6으로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 1-(5-((4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)

아제티딘-3-카르복실산 (164.3 mg, 28%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0403] LCMS (ESI, m/z): 342 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴 (0.05% TFA), 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 100% B, 0.70분 동안 100% B에서 유지, 0.05분 내 100% B에서 5% B; 210 nm; RT: 1.458분.

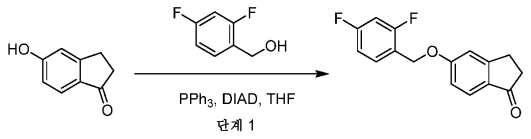
[0404] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.75 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 4.18 - 4.13 (dd, J = 10.2, 7.7 Hz, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (dt, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.88 (ddd, J = 16.7, 9.3, 2.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.18 - 2.13 (ddt, J = 14.3, 8.1, 2.7 Hz, 1H).

[0405] 실시예 S14. 1-(5-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (14)의 합성



[0406]

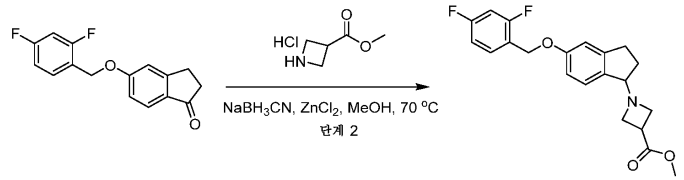
[0407] 5-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0408]

[0409] THF (30.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (1000 mg, 6.75 mmol, 1.00 당량)의 용액에 (2,4-디플루오로페닐)메탄올 (1167 mg, 8.10 mmol, 1.20 당량), PPh_3 (2665 mg, 10.2 mmol, 1.50 당량) 및 DIAD (2047 mg, 10.1 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 플러싱하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EA:PE=1:6)에 의해 정제하여 5-((2,4-디플루오로-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.47 g, 80%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 275 $[M+H]^+$.

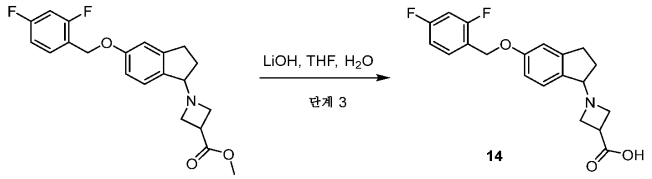
[0410] 메틸 1-(5-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0411]

[0412] MeOH (20.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (559 mg, 8.87 mmol, 4.00 당량)의 용액에 THF 중 2 M $ZnCl_2$ (2.1 mL, 4.43 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 5-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (600 mg, 2.19 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (497 mg, 3.28 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 반응물을 질소로 플러싱하고, 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 20 mL 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EA (3x30 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 TLC 크로마토그래피 (100% EA)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (192 mg, 23%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 374 $[M+H]^+$.

[0413] 1-(5-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



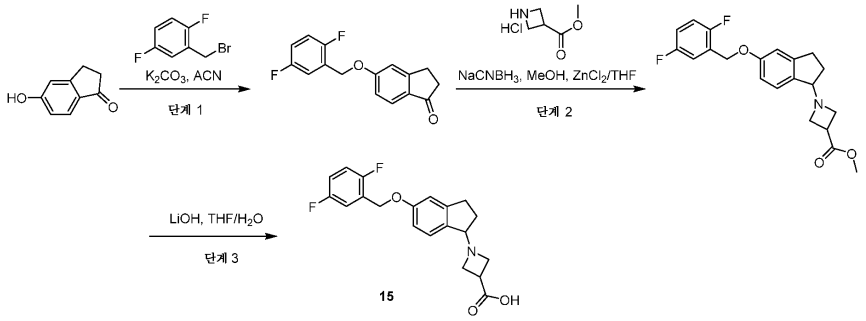
[0414]

[0415] THF (10.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 메틸 1-(5-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (192 mg, 0.510 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (43 mg, 1.03 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 10 mL 물로 희석하였다. THF를 감압 하에 제거하고, 수상을 4 M HCl을 사용하여 pH 3으로 조정하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 정제용 C18 칼럼, 30*150, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% HCl), 이동상 B: ACN; 유량:60 mL/분; 구배: 7분 내 15% B에서 38% B; 254/210 nm; RT: 9.8분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (78 mg, 41%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0416] LCMS (ESI, m/z): 360 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 3.00분 내 5% B에서 60% B, 0.30분 내 60% B에서 95% B, 0.40분 동안 95%에서 유지, 0.10분 내 95% B에서 5% B; 220 nm; RT: 2.355분.

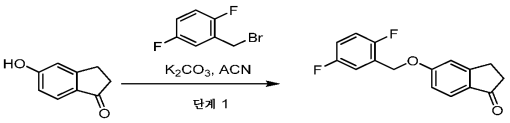
[0417] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.61 (td, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.70-4.10 (m, 4H), 3.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 16.7, 9.1 Hz, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H).

[0418] 실시예 S15. 1-(5-((2,5-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (15)의 합성



[0419]

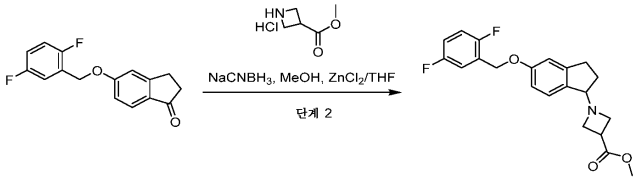
[0420] 5-((2,5-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0421]

[0422] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-히드록시인단-1-온 (700.0 mg, 4.72 mmol), 2-(브로모메틸)-1,4-디플루오로-벤젠 (1.2 g, 5.67 mmol), K_2CO_3 (2.0 g, 14.2 mmol) 및 MeCN (30.0 mL)의 용액을 넣었다. 반응 혼합물을 질소 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (5 mL) 및 아세톤 (5 mL)으로부터 재결정화하여 5-((2,5-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.26 g, 95.878%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 275 $[M+H]^+$.

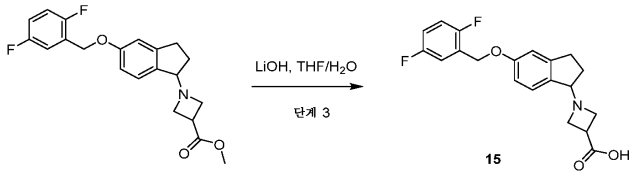
[0423] 메틸 1-(5-((2,5-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0424]

[0425] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 (50 mL) 중 $NaBH_3CN$ (1.1 g, 17.5 mmol) 및 $ZnCl_2$/THF (1.19 g, 8.75 mmol)의 용액을 넣었다. 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 5-((2,5-디플루오로-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.2 g, 4.38 mmol) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (0.99 g, 6.56 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl (포화 수성, 80 mL)로 켄칭하고, EA (3 x 80 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 TLC(DCM:CH_2Cl_2=30:1)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,5-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (1.4 g, 84%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 374 $[M+H]^+$.

[0426] 1-(5-((2,5-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



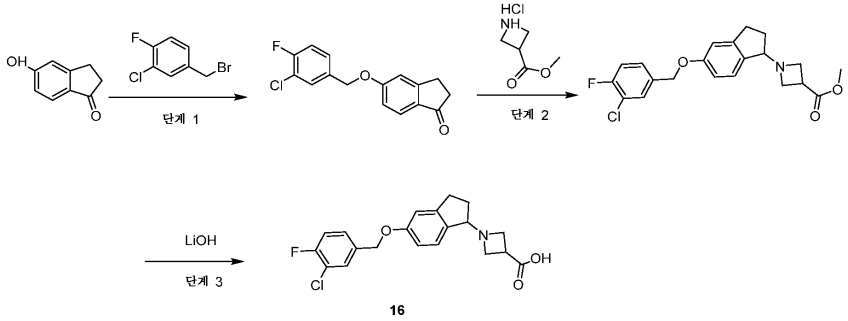
[0427]

[0428] THF (40 mL) 및 물 (4 mL) 중 메틸 1-(5-((2,5-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (500.0 mg, 1.34 mmol)의 교반 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (56.19 mg, 1.34 mmol)를 25℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 10 mL 물로 희석하고, pH를 1 M HCl을 사용하여 3으로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 5 mL 물로부터 재결정화하여 1-(5-((2,5-디플루오로-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (114 mg, 23%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0429] LCMS (ESI, m/z): 360 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3, 이동상 B: 아세토니트릴, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 1.74분 내 10% B에서 45% B, 0.55분 내 45% B에서 95% B, 0.40분 동안 95% B에서 유지, 0.10분 내 95% B에서 10% B; 254 nm; RT: 1.497분.

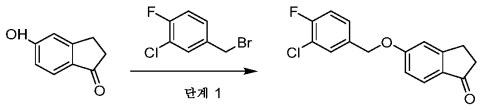
[0430] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.87 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.17 (dt, J = 16.6, 8.2 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 16.9, 9.3, 2.9 Hz, 1H), 2.52 (dq, J = 16.7, 8.5, 7.7 Hz, 1H), 2.20 (ddt, J = 14.9, 8.2, 2.7 Hz, 1H).

[0431] 실시예 S16. 1-(5-((3-클로로-4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실산 (16)의 합성



[0432]

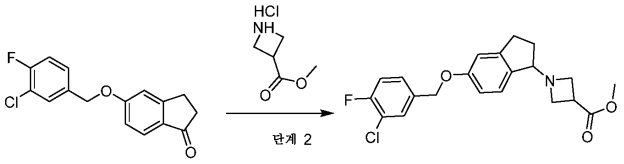
[0433] 5-((3-클로로-4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0434]

[0435] MeCN (12.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (600 mg, 4.05 mmol, 1.00 당량) 및 4-(브로모메틸)-2-클로로-1-플루오로-벤젠 (995 mg, 4.45 mmol, 1.10 당량)의 용액에 K_2CO_3 (1679 mg, 12.2 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (6:1)를 사용하여 정제하여 5-((3-클로로-4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.06 g, 90%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 291 $[M+H]^+$.

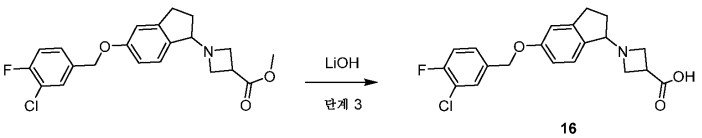
[0436] 메틸 1-(5-((3-클로로-4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0437]

[0438] 메탄올 (10.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (433 mg, 6.88 mmol, 4.00 당량)의 용액에 THF 중 2 M $ZnCl_2$ (1.8 mL, 3.44 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 5-((3-클로로-4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (500 mg, 1.72 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트; 히드로클로라이드 (391 mg, 2.58 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 70℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 20 mL 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 3x30 mL EA로 추출하였다. 유기 상을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, TLC에 의해 디클로로메탄/메탄올 (20:1)을 사용하여 정제하여 메틸 1-(5-((3-클로로-4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (250 mg, 37%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 390 $[M+H]^+$.

[0439] 1-(5-((3-클로로-4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



[0440]

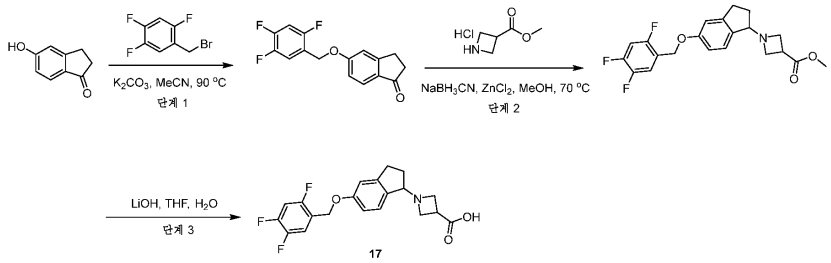
[0441] THF (5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 메틸 1-(5-((3-클로로-4-플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (250 mg, 0.640 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (54 mg, 1.28 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 10 mL 물로 희석하고, 2 M HCl을 사용하여 pH 3~4로 조정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% HCl), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내 50% B에서

80% B, 80% B; 파장: 254/210 nm; RT: 6.78)에 의해 정제하여 1-(5-((3-클로로-4-플루오로벤질)-옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (134 mg, 99%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0442] LCMS (ESI, m/z): 376 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 3.00분 내 5% B에서 60% B, 0.30분 내 60% B에서 95% B, 0.40분 동안 95% B에서 유지, 0.10분 내 95% B에서 5% B; 220 nm; RT: 2.547분.

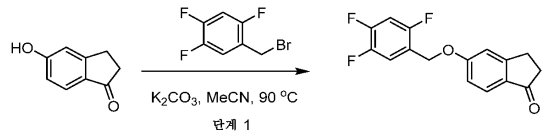
[0443] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.55 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.0, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.70 - 4.21 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.14 (dt, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 16.8, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.18 (s, 1H).

[0444] 실시예 S17. 1-(5-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (17)의 합성



[0445]

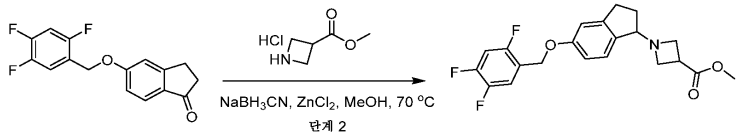
[0446] 5-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0447]

[0448] MeCN (30.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (1000 mg, 6.75 mmol, 1.00 당량)의 용액에 1-(브로모메틸)-2,4,5-트리플루오로-벤젠 (1800 mg, 8.00 mmol, 1.20 당량) 및 K_2CO_3 (2778 mg, 13.1 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 플러싱하고, 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EA:PE=1:6)에 의해 정제하여 5-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (2.0 g, 93%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 293 $[M+H]^+$.

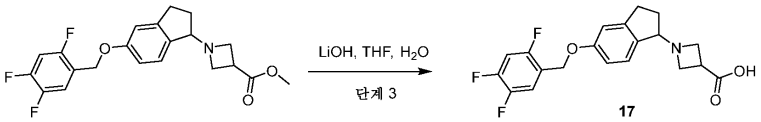
[0449] 메틸 1-(5-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0450]

[0451] 메탄올 (15.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (689 mg, 11.0 mmol, 4.00 당량)의 용액에 THF 중 2 M $ZnCl_2$ (2.7 mL, 1.82 mmol, 2.00 당량)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 5-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (800 mg, 2.74 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (622 mg, 4.11 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 플러싱하고, 70℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 정제용-TLC(PE:EA=1:1)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,4,5-트리플루오로-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (782 mg, 73%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 392 $[M+H]^+$.

[0452] 1-(5-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성

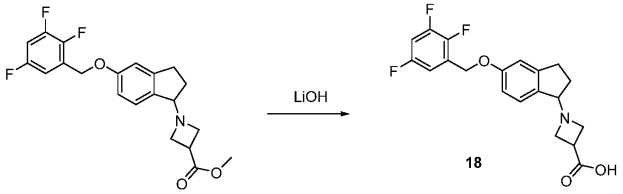
[0453] 

[0454] THF (15.0 mL) 및 물 (1.5 mL) 중 메틸 1-(5-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (782 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)의 용액에 LiOH·H_2O (167 mg, 4.00 mmol, 4.00 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 15 mL 물로 희석하고, pH를 4 M HCl을 사용하여 3으로 조정하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: YMC-악투스 트리아트 C18 ExRS. 30*250, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% HCl), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 25% B에서 50% B; 254/210 nm; RT: 6.00분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (139.2 mg, 18%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0455] LCMS (ESI, m/z): 378 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 3.00분 내 30% B에서 65% B, 0.20분 내 65% B에서 90% B, 0.10분 동안 95% B에서 유지, 0.20분 내 95% B에서 5% B; 210 nm; RT: 1.195분.

[0456] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.51-7.41 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.06-7.01 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.70-4.27 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).

[0457] 실시예 S18. 1-(5-((2,3,5-트리플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (18)의 합성

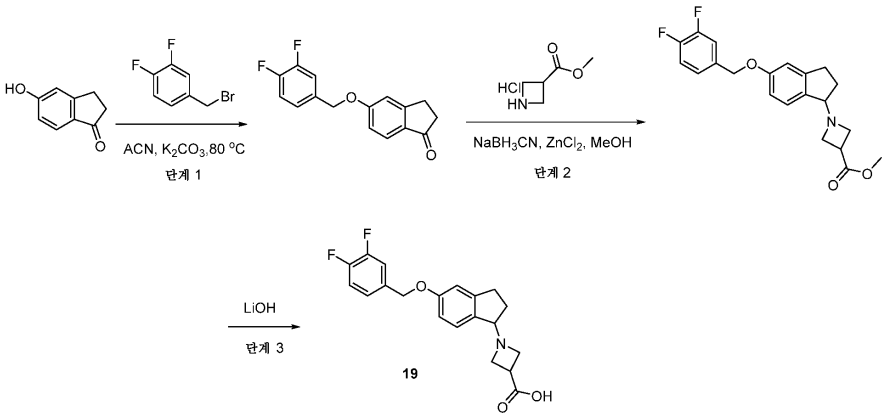
[0458] 

[0459] THF (5.0 mL) 중 메틸 1-(5-((2,3,5-트리플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (150 mg, 0.380 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 THF (5.0 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 LiOH·H_2O (33 mg, 0.770 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 용액의 pH 값을 2 M HCl을 사용하여 4~5로 조정하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 쉴드 RP18 OBD 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 12% B에서 40% B, 40% B; 254/210 nm; RT: 6.97)에 의해 정제하여 1-(5-((2,3,5-트리플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (57 mg, 38%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0460] LCMS (ESI, m/z): 378 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: EVO C18, 50 mm, 3.0 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 물 (5mM NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토니트릴, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 10% B에서 95% B, 0.60분 동안 95% B에서 유지, 0.15분 내 95% B에서 10% B; 210 nm; RT: 1.040분.

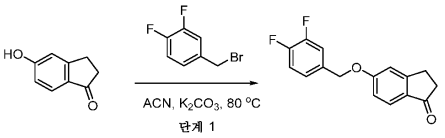
[0461] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $^\delta$ 7.47 (dddd, J = 11.2, 9.0, 6.2, 3.2 Hz, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.65 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 3.20 - 3.00 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (ddd, J = 16.3, 8.8, 3.7 Hz, 1H), 1.95 (dq, J = 15.2, 8.1 Hz, 1H), 1.75 (ddt, J = 12.2, 7.6, 3.5 Hz, 1H).

[0462] 실시예 S19. 1-(5-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (19)의 합성



[0463]

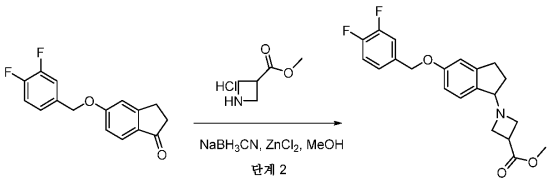
[0464] 5-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0465]

[0466] MeCN (10.0 mL) 중 4-(브로모메틸)-1,2-디플루오로-벤젠 (500 mg, 2.42 mmol, 1.00 당량) 및 K_2CO_3 (1.0 g, 7.26 mmol, 3.00 당량)의 용액에 5-히드록시인단-1-온 (429 mg, 2.90 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC(EA:PE=1:3)에 의해 정제하여 5-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (610 mg, 92%)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 275 $[M+H]^+$.

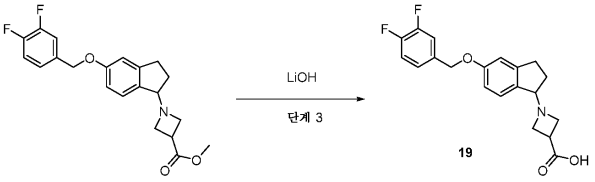
[0467] 메틸 1-(5-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0468]

[0469] 메탄올 (20.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (560 mg, 8.90 mmol, 4.00 당량)의 용액에 2 M $ZnCl_2$ (2.2 mL, 4.45 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 이어서 5-((3,4-디플루오로-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (610 mg, 2.22 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (674 mg, 4.45 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 10 mL로 희석하고, EA (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (3 x 10 mL)로 세척하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (MeOH:DCM=1:3)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (420 mg, 50%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 374 $[M+H]^+$.

[0470] 1-(5-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



[0471]

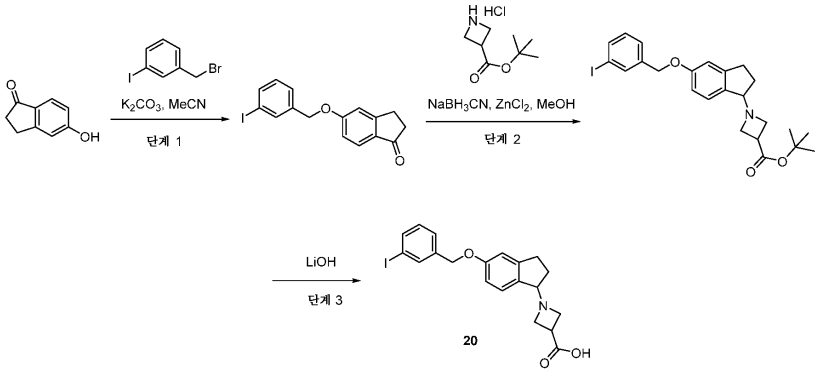
[0472] THF (5.0 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 메틸 1-(5-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-

3-카르복실레이트 (420 mg, 1.12 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (94 mg, 2.25 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 희석하고, pH를 2 M HCl을 사용하여 4~5로 조정하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스셀렉트 CSH 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% HCl), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내 25% B에서 49% B; 210/254 nm; RT: 6.45분)에 의해 정제하여 11-(5-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실산 (176 mg, 43%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0473] LCMS (ESI, m/z): 360 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 95% B, 0.70분 동안 95% B에서 유지, 0.25분 내 95% B에서 5% B; 210 nm; RT: 1.494분.

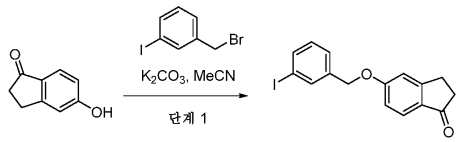
[0474] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.1 - 5.01(s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.70 - 4.20 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.13 (dt, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.50 (m, J = 16.7, 8.6 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H).

[0475] 실시예 S20. 1-(5-((3-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (20)의 합성



[0476]

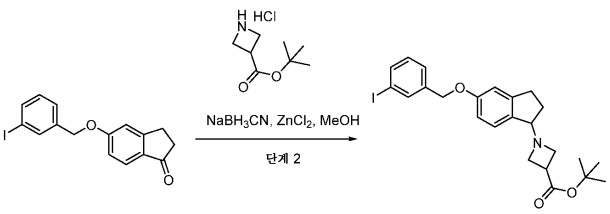
[0477] 5-((3-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0478]

[0479] MeCN (10.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (1.3 g, 9.25 mmol, 1.00 당량)의 용액에 1-(브로모메틸)-3-아이오도-벤젠 (3.0 g, 10.1 mmol, 1.00 당량) 및 K_2CO_3 (3.8 g, 27.7 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EA:PE=1:6)에 의해 정제하여 목적 생성물 5-((3-아이오도-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (3.1 g, 92%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 365 [M+H].

[0480] tert-부틸 1-(5-((3-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실레이트의 합성

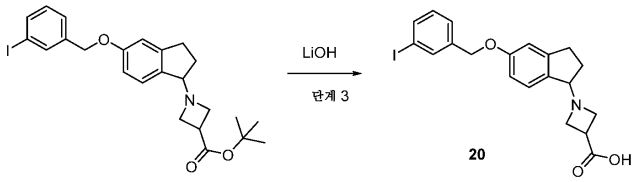


[0481]

[0482] 메탄올 (5.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (0.7 g, 12.4 mmol, 3.00 당량)의 용액에 $ZnCl_2$ (4.1 mL, 8.24 mmol, 2.00 당량)(THF 중 2 M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 5-((3-아이오도벤질)옥시)-

2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.5 g, 4.12 mmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 아제티딘-1-윰-3-카르복실레이트 히드로겐 클로라이드 (1.2 g, 6.180 mmol, 1.50 당량)를 개별적으로 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, EA (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (30.0 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (MeOH:DCM=25:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 1-(5-((3-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (1.0 g, 48%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 506 $[M+H]^+$.

[0483] 1-(5-((3-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



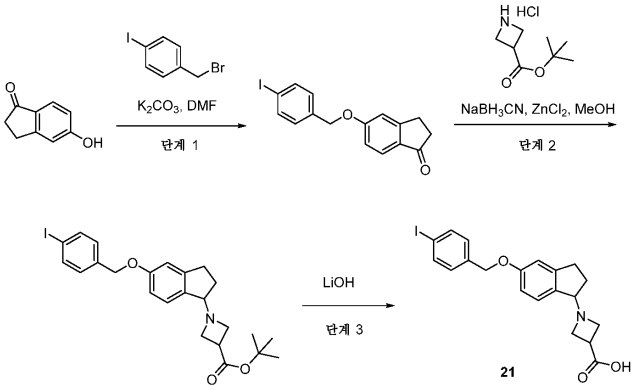
[0484]

[0485] THF (3.0 mL) 및 물 (0.6 mL) 중 화합물 tert-부틸 1-(5-((3-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (200 mg, 0.400 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (24 mg, 0.590 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 10 mL 물로 희석하였다. THF를 감압 하에 제거하였다. 4 M HCl을 반응 혼합물에 첨가하여 pH를 6으로 조정하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 쉴드 RP18 OBD 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 15% B에서 44% B; 파장: 254/210 nm; RT: 6.60분)에 의해 정제하여 1-(5-((3-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (46 mg, 25%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0486] LCMS (ESI, m/z): 450 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 물/5mMNH_4HCO_3, 이동상 B: 아세토니트릴, 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 10% B에서 95% B, 0.60분 동안 95%에서 유지, 0.15분 내 95% B에서 10% B; 254 nm; RT: 1.141분.

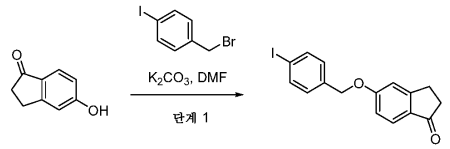
[0487] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.10 (dt, J = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 16.8, 9.3, 3.0 Hz, 1H), 2.46 (dq, J = 16.5, 8.4 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 14.5, 7.9 Hz, 1H).

[0488] 실시예 S21. 1-(5-((4-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (21)의 합성



[0489]

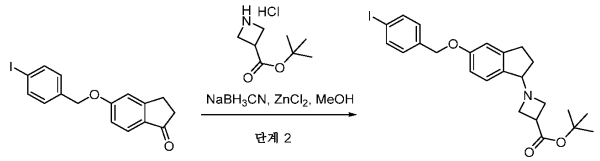
[0490] 5-((4-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0491]

[0492] DMF (20.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (2.5 g, 16.8 mmol, 1.00 당량)의 용액에 1-(브로모메틸)-4-아이오도-벤젠 (5.5 g, 18.560 mmol, 1.10 당량) 및 K_2CO_3 (7.0 g, 50.6 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EA:PE=1:6)에 의해 정제하여 5-((4-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (5.6 g, 91%)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 365 $[M+H]^+$.

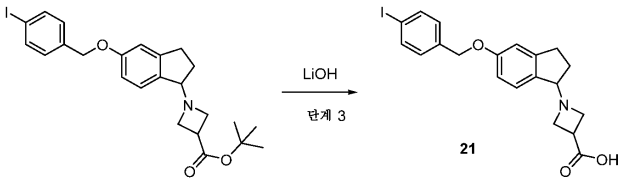
[0493] tert-부틸 1-(5-((4-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실레이트의 합성



[0494]

[0495] 메탄올 (8.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (776 mg, 12.360 mmol, 3.00 당량)의 용액에 $ZnCl_2$ (4.0 mL, 8.24 mmol, 2.00 당량)(THF 중 2 M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 5-((4-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.5 g, 4.120 mmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 아제티딘-3-카르복실레이트 히드로클로라이드 (1.2 g, 6.18 mmol, 1.50 당량)를 개별적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 가열하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 50 mL H_2O에 붓고, EA (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1x50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM=25:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 1-(5-((4-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실레이트 (1.5 g, 72%)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 506 $[M+H]^+$.

[0496] 1-(5-((4-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산의 합성



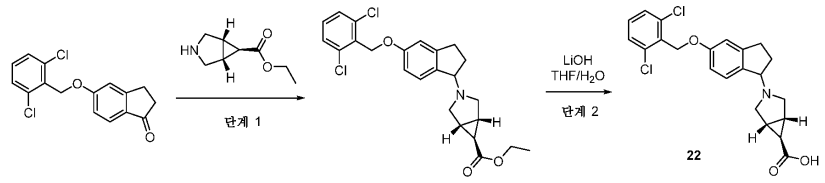
[0497]

[0498] THF (3.0 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 tert-부틸 1-(5-((4-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-아제티딘-3-카르복실레이트 (100 mg, 0.200 mmol, 1.00 당량)의 용액에 25℃에서 $LiOH \cdot H_2O$ (17 mg, 0.400 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 10 mL 물로 희석하였다. THF를 감압 하에 제거하였다. 4 M 염산을 사용하여 pH를 6으로 조정하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 엑스 브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 19x150 mm 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내 26 B%에서 40 B%; 210/254 nm; RT: 6.83분)에 의해 정제하여 1-(5-((4-아이오도벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-카르복실산 (26.9 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.

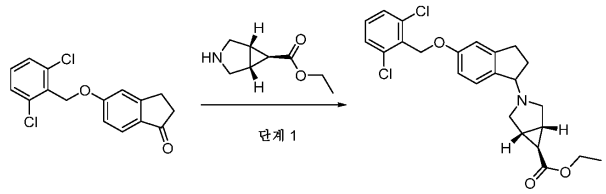
[0499] LCMS (ESI, m/z): 450 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴/0.05% TFA; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 1.99분 내 5% B에서 95% B, 0.70분 동안 95% B에서 유지, 0.05분 내 95% B에서 5% B; 220 nm; Rt: 1.640분.

[0500] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 4.13 (m, J = 7.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.44 (dq, J = 16.3, 8.3 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 14.6, 8.1 Hz, 1H).

[0501] 실시예 S22. (1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산 (22)의 합성

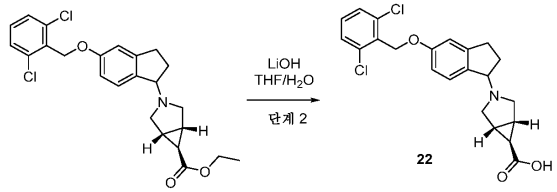
[0502] 

[0503] 에틸 (1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트의 합성

[0504] 

[0505] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 (2.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (98 mg, 1.56 mmol, 4.00 당량) 및 $ZnCl_2$/2-Me-THF (2.0 M)(0.39 mL, 0.780 mmol, 2.00 당량)의 용액을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (120 mg, 0.390 mmol, 1.00 당량) 및 에틸 (1R,5S,6r)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트 (91 mg, 0.590 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 반응 용액을 질소 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 10 mL 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EA (3x10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)를 사용하여 정제하여 에틸 (1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트 (75 mg, 43%)를 무색 반고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 446 $[M+H]^+$.

[0506] (1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산의 합성

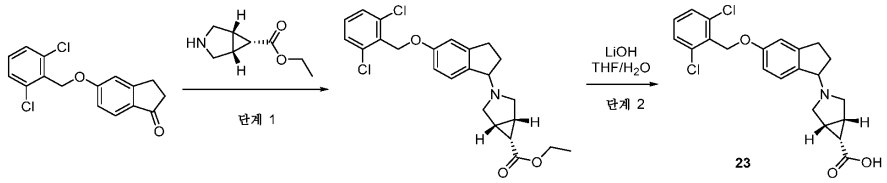
[0507] 

[0508] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 THF (1.0 mL) 및 물 (1.0 mL)의 혼합 용매 중 에틸 (1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트 (50 mg, 0.110 mmol, 1.00 당량), $LiOH \cdot H_2O$ (47 mg, 1.120 mmol, 10.00 당량)의 용액을 넣었다. 생성된 혼합물을 80℃에서 5일 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 엑스셀렉트 CSH OBD 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내에 25% B에서 45% B; 254/210 nm; Rt: 6.63분)에 의해 직접 정제하여 (1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)-옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산 (4.2 mg, 9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

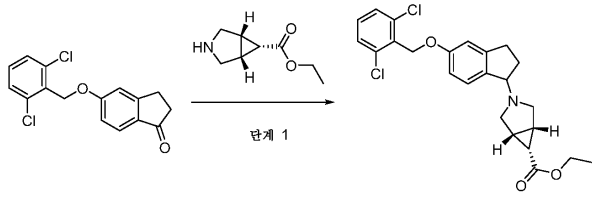
[0509] LCMS (ESI, m/z): 418 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 포로쉘 HPH-C18 칼럼 3.0*50 mm, 2.7 μm; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3, 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2분 내 10% B에서 95% B; 0.60분 동안 95% B에서 유지, 0.20분 내 95% B에서 10% B; 220 nm; Rt: 1.363분.

[0510] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.07 (t, J = 7.5 Hz, 5H), 2.85 (s, 1H), 2.21 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 8.1 Hz, 1H).

[0511] 실시예 S23. (1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산 (23)의 합성

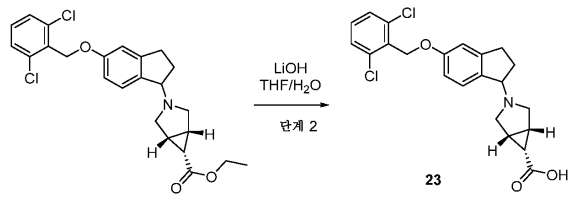
[0512] 

[0513] 에틸 (1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트의 합성

[0514] 

[0515] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지된 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 (2.0 mL) 중 $NaBH_3CN$ (98 mg, 1.560 mmol, 4.00 당량)의 용액을 넣었다. $ZnCl_2$/2-Me-THF (2.0 M)(0.39 mL, 0.7800 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5~10분 동안 교반하였다. 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (120 mg, 0.390 mmol, 1.00 당량) 및 에틸 (1R,5S,6s)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트 (91 mg, 0.590 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)를 사용하여 정제하여 에틸 (1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로-[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 446 $[M+H]^+$.

[0516] (1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산의 합성

[0517] 

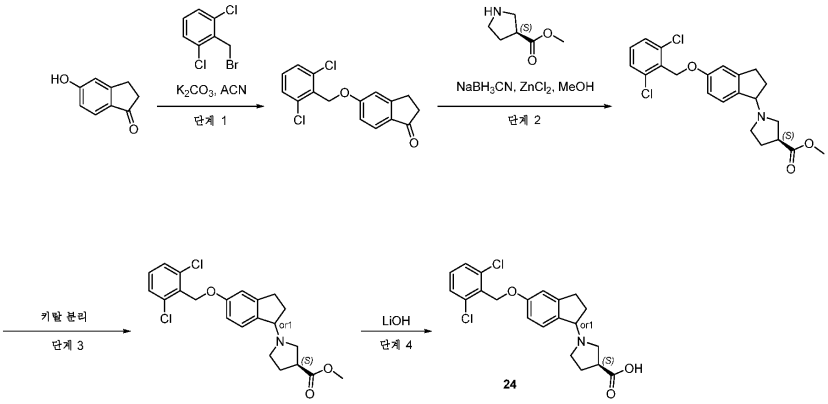
[0518] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 (1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트 (100 mg, 0.220 mmol, 1.00 당량), $LiOH \cdot H_2O$ (56 mg, 1.340 mmol, 6.00 당량), THF (1.0 mL) 및 물 (1.0 mL)의 용액을 넣었다. 생성된 혼합물을 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 19x150 mm 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내에 28% B에서 42% B; 254/210 nm; Rt: 6.22분)에 의해 직접 정제하여 (1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-디클로로-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산 (55.4 mg, 58%)을 백색

고체로서 수득하였다.

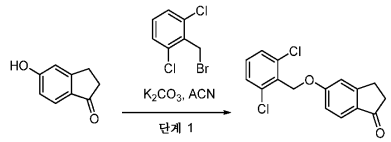
[0519] LCMS (ESI, m/z): 418 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 포로쉘 HPH-C18 칼럼 3.0*50 mm, 2.7 μm; 이동상 A: 물/5 mM NH_4HCO_3, 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2분 내 10% B에서 95% B, 0.60분 동안 95% B에서 유지, 0.20분 내 95% B에서 10% B; 220 nm; RT: 1.296분.

[0520] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 17.7, 8.3 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 18.3, 8.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 3H).

[0521] 실시예 S24. (3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산 (24a & 24b)의 합성

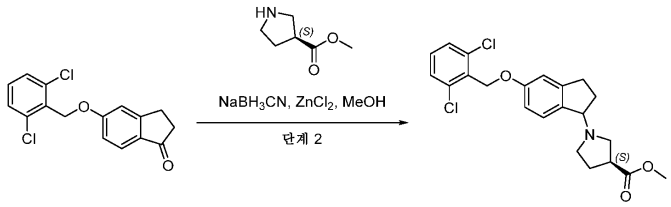
[0522] 

[0523] 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성

[0524] 

[0525] MeCN (10 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (2.0 g, 13.5 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2-(브로모메틸)-1,3-디클로로-벤젠 (0.5 mL, 13.5 mmol, 1.10 당량) 및 K_2CO_3 (5.6 g, 40.5 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (물/MeCN, 20/80으로 용리시킴)에 의해 정제하여 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (3.6 g, 87%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 307 $[M+H]^+$.

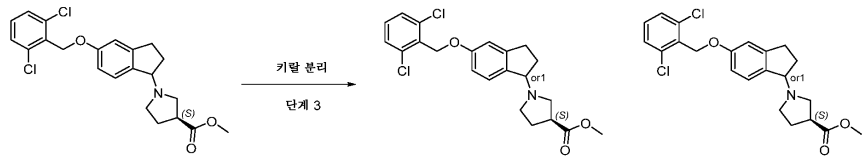
[0526] 메틸 (3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-피롤리딘-3-카르복실레이트의 합성

[0527] 

[0528] 메탄올 (10 mL) 중 $NaBH_3CN$ (184 mg, 2.93 mmol, 3.00 당량)의 용액에 $ZnCl_2$ (THF 중 2 M, 1.0 mL, 1.95 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (300 mg, 0.98 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 (3S)-피롤리딘-3-카르복실레이트 (378 mg, 2.93 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리

카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (물/MeCN, 35/65로 용리시킴)에 의해 정제하여 메틸 (3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실레이트 (200 mg, 49%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 420 $[M+H]^+$.

[0529] 메틸 (3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실레이트의 키랄 분리

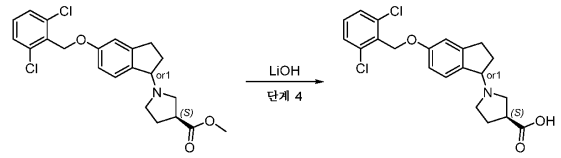


키랄 분리 1 키랄 분리 2

[0530]

[0531] 라세미 메틸 (3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-피롤리딘-3-카르복실레이트 (200 mg)를 정제용-키랄-HPLC (칼럼: 키랄팩(CHIRALPAK) IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (8 mM $NH_3 \cdot MeOH$)-HPLC, 이동상 B: EtOH-HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 16분 내 10% B에서 10% B; 220/254 nm; RT1: 9.4분; RT2: 12.8분)에 의해 분해하여 60 mg의 거울상이성질체 둘 다를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 420 $[M+H]^+$.

[0532] (3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산 (24a)의 합성



키랄 분리 1 24a

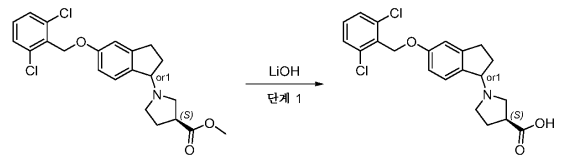
[0533]

[0534] THF (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 (3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실레이트 (키랄 분리 1, 60 mg, 0.14 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (18 mg, 0.43 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4-5로 산성화시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내 25% B에서 43% B; 파장: 210/254 nm; RT: 6.32분)에 의해 정제하여 (3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산 (39.8 mg, 67%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0535] LCMS (ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴 (0.05% TFA); 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.80분 내 5% B에서 60% B, 0.40분 내 60% B에서 95% B, 0.50분 동안 95%에서 유지, 0.10분 내 95% B에서 5% B; 210 nm; RT: 2.616분.

[0536] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.81-4.85 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 3H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.61-2.39 (m, 2H), 2.34-2.15 (m, 2H).

[0537] (3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산 (24b)의 합성



키랄 분리 2 24b

[0538]

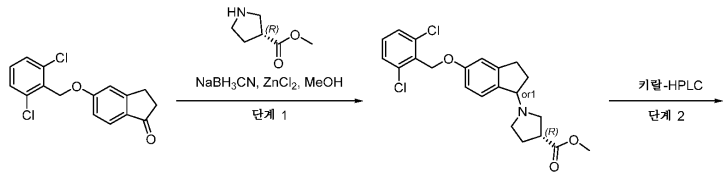
[0539] THF (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 (3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실레이트 (키랄 분리 2, 60 mg, 0.14 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (18 mg, 0.43 mmol, 3.00

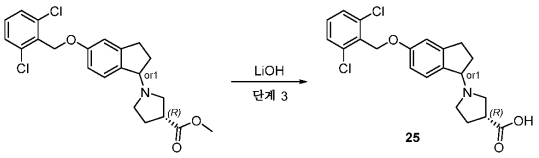
당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4-5로 산성화시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내 25% B에서 42% B; 파장: 210/254 nm; RT: 6.32분)에 의해 정제하여 (3S)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산 (24.7 mg, 42%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0540] LCMS (ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴 (0.05% TFA); 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.80분 내 5% B에서 60% B, 0.40분 내 60% B에서 95% B, 0.50분 동안 95%에서 유지, 0.10분 내 95% B에서 5% B; 210 nm; RT: 2.621분.

[0541] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60-7.57 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.14-4.07 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 3H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H).

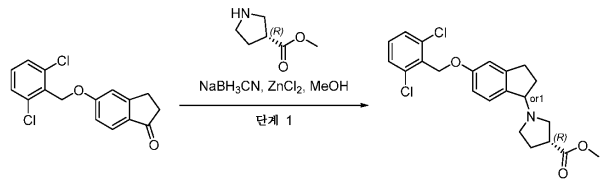
[0542] 실시예 S25. (3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산 (25a & 25b)의 합성





[0543]

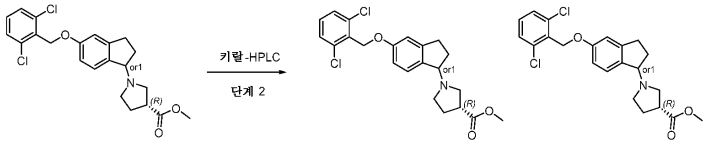
[0544] 메틸 (3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-피롤리딘-3-카르복실레이트의 합성



[0545]

[0546] 메탄올 (10 mL) 중 $NaBH_3CN$ (184 mg, 2.93 mmol, 3.00 당량)의 용액에 $ZnCl_2$ (THF 중 2 M, 1.0 mL, 1.95 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (300 mg, 0.98 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 (3R)-피롤리딘-3-카르복실레이트 (378 mg, 2.93 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (물/MeCN, 35/65로 용리시킴)에 의해 정제하여 메틸 (3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실레이트 (200 mg, 49%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 420 $[M+H]^+$.

[0547] 메틸 (3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실레이트의 키랄 분리

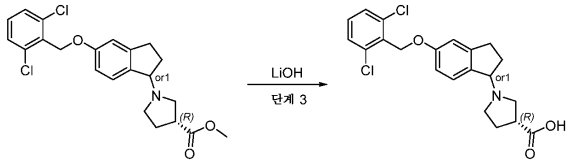


키랄 분리 1 키랄 분리 2

[0548]

[0549] 라세미체 (200 mg)를 정제용-키랄-HPLC (칼럼: 키랄팩 IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (8 mM NH_3·MeOH)-HPLC, 이동상 B: EtOH-HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 10분 내 10% B에서 10% B; 220/254 nm; RT1: 7.17분; RT2: 8.523분)에 의해 분해하여 둘 다의 거울상이성질체 70 mg을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 420 $[M+H]^+$.

[0550] (3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산 (25a)의 합성



키랄 분리 1 25a

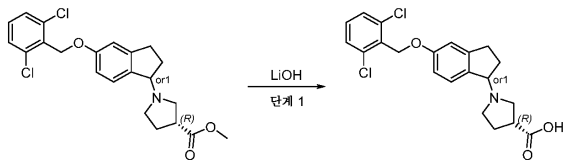
[0551]

[0552] THF (2.0 mL) 및 물 (0.2 mL) 중 메틸 (3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실레이트 (키랄 분리 1, 70 mg, 0.17 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 LiOH·H_2O (21 mg, 0.50 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4-5로 산성화시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 쉴드 RP18 OBD 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_3·H_2O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내에 22% B에서 40% B; 파장: 254 nm; RT: 6.85분)에 의해 정제하여 (3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산 (14.7 mg, 21%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0553] LCMS (ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴 (0.05% TFA); 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 95% B, 0.70분 동안 95%에서 유지, 0.05분 내 95% B에서 5% B; 210 nm; RT: 1.586분.

[0554] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.78-2.63 (m, 3H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H).

[0555] (3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산 (25b)의 합성



키랄 분리 2 25b

[0556]

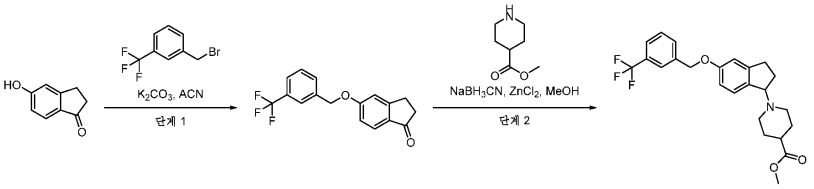
[0557] THF (2.0 mL) 및 물 (0.2 mL) 중 메틸 (3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실레이트 (키랄 분리 2, 70 mg, 0.17 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 LiOH·H_2O (21 mg, 0.50 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4-5로 산성화시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 쉴드 RP18 OBD 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_3·H_2O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 20% B에서 43% B; 파장: 254 nm; RT: 6.67분)에 의해 정

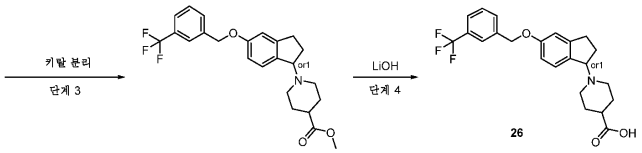
제하여 (3R)-1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-카르복실산 (26.8 mg, 39%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0558] LCMS (ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴 (0.05% TFA); 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 95% B, 0.70분 동안 95%에서 유지, 0.05분 내 95% B에서 5% B; 210 nm; RT: 1.580분.

[0559] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.05 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H).

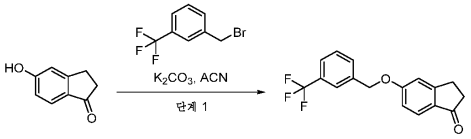
[0560] 실시예 S26. 1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (26a & 26b)의 합성





[0561]

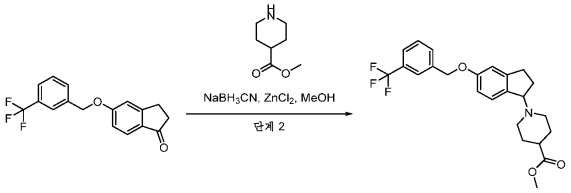
[0562] 5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0563]

[0564] MeCN (10.0 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (2.0 g, 13.5 mmol, 1.00 당량)의 용액에 1-(브로모메틸)-3-(트리플루오로메틸) 벤젠 (3.2 g, 13.5 mmol, 1.10 당량) 및 K_2CO_3 (5.5 g, 40.5 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (물/MeCN, 20/80으로 용리함)에 의해 정제하여 5-((3-(트리플루오로메틸)-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (3.2 g, 77%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 307 $[M+H]^+$.

[0565] 메틸 1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 합성

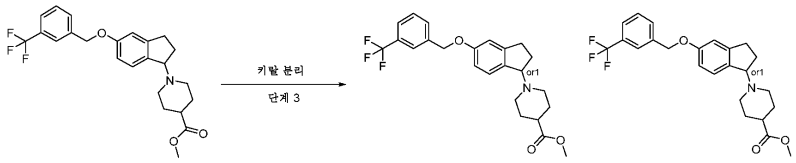


[0566]

[0567] 메탄올 (5.0 mL) 중 $ZnCl_2$ (THF 중 2 M, 1.3 mL, 2.61 mmol, 2.00 당량) 및 $NaBH_3CN$ (328 mg, 5.22 mmol, 4.00 당량)의 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (400 mg, 1.31 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (280 mg, 1.96 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다.

혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (물/MeCN, 35/65로 용리시킴)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (200 mg, 35%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 434 $[M+H]^+$.

[0568] 메틸 1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 키랄 분리

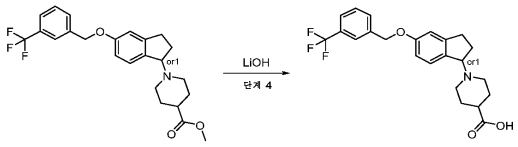


키랄 분리 1 키랄 분리 2

[0569]

[0570] 라세미 메틸 1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (200 mg)를 정제용-키랄-HPLC (키랄팩 IE, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (8 mM $NH_3 \cdot MeOH$)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 15분 내 5% B에서 5% B; 220/254 nm; RT1: 10.785분; RT2: 11.612분)에 의해 분해하여 거울상이성질체 둘 다 63 mg을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 434 $[M+H]^+$.

[0571] 1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (26a)의 합성



키랄 분리 1 26a

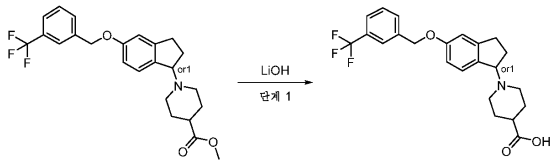
[0572]

[0573] THF (3.0 mL) 및 물 (0.6 mL) 중 메틸 1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (키랄 분리 1, 63 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (18 mg, 0.44 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4-5로 산성화시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스셀렉트 CSH C18 OBD 칼럼 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 22% B에서 52% B; 파장: 254/210 nm; RT: 6.42분)에 의해 정제하여 1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (35.8 mg, 58.3%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0574] LCMS (ESI, m/z): 420 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 티탄크 C18, 3.0*50 mm, 3.0 μm; 이동상 A: 물 (5 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.40분 내 10% B에서 95% B, 0.80분 동안 95%에서 유지, 0.03분 내 95% B에서 10% B; 220 nm; RT: 1.164분.

[0575] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (br, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 2.86-2.66 (m, 3H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 3H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 2H).

[0576] 1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (26b)의 합성



키랄 분리 2 26b

[0577]

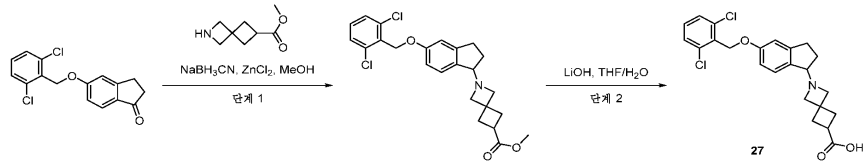
[0578] THF (3.0 mL) 및 물 (0.6 mL) 중 메틸 1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피

페리딘-4-카르복실레이트 (키랄 분리 2, 63 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량)의 용액에 LiOH·H_2O (18 mg, 0.44 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4-5로 산성화시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스셀렉트 CSH C18 OBD 칼럼 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_3·H_2O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 22% B에서 52% B; 파장: 254/210 nm; RT: 6.77분)에 의해 정제하여 1-(5-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (36.3 mg, 59.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

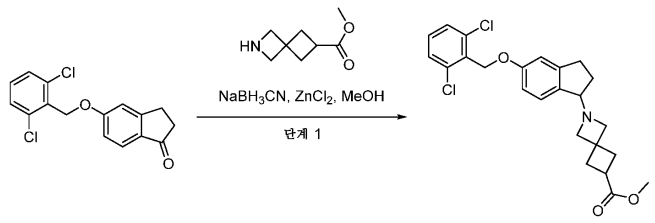
[0579] LCMS (ESI, m/z): 420 [M+H]+. 분석 조건: 칼럼: 티탄크 C18, 3.0*50 mm, 3.0 μm; 이동상 A: 물 (5 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.40분 내 10% B에서 95% B, 0.80분 동안 95%에서 유지, 0.03분 내 95% B에서 10% B; 220 nm; RT: 1.167분.

[0580] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 2H).

[0581] 실시예 S27. 2-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-아자스피로[3.3]-헵탄-6-카르복실산 (27)의 합성

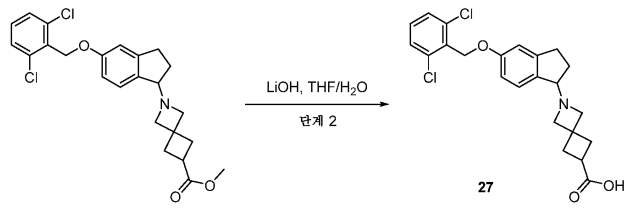
[0582] 

[0583] 메틸 2-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-아자스피로-[3.3]헵탄-6-카르복실레이트의 합성

[0584] 

[0585] 메탄올 (8.0 mL) 중 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (300 mg, 0.980 mmol, 1.00 당량), 메틸 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트 (152 mg, 0.980 mmol, 1.00 당량), 염화아연 (2-Me-THF 중 1.9 M, 1.5 mL, 2.00 당량) 및 $NaBH_3CN$ (250 mg, 3.920 mmol, 4.00 당량)의 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (DCM: MeOH=50:1)에 의해 정제하여 목적 생성물 메틸 2-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트 (100 mg, 23%)를 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 446 [M+H]+.

[0586] 2-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-아자스피로[3.3]-헵탄-6-카르복실산의 합성

[0587] 

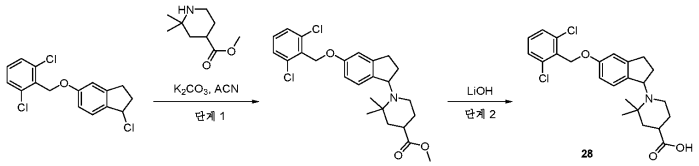
[0588] THF (4.0 mL) 및 물 (4.0 mL) 중 메틸 2-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-아자스피

로-[3.3]헵탄-6-카르복실레이트 (100 mg, 0.220 mmol, 1.00 당량) 및 LiOH·H_2O (47 mg, 1.110 mmol, 5.00 당량)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4-5로 산성화시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 쉴드 RP18 OBD 칼럼, 5 μm, 19*150 mm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3·H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 10분 내 15% B에서 35% B, 3분 동안 35%에서 유지; 210/254 nm; RT: 11.6분)에 의해 정제하여 2-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실산 (38.7 mg, 38%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0589] LCMS (ESI, m/z): 432 [M+H]+. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴 (0.05% TFA); 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 100% B, 0.70분 동안 100%에서 유지, 0.05분 내 100% B에서 5% B; 210 nm; RT: 1.594분.

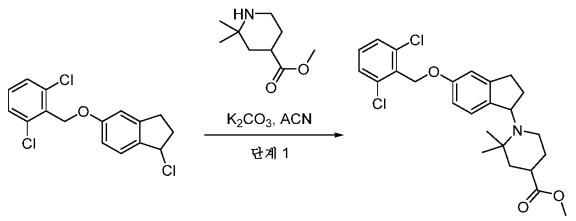
[0590] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.49-7.43 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 5H), 2.14-2.07 (m, 1H).

[0591] 실시예 S28. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,2-디메틸-피페리딘-4-카르복실산 (28)의 합성



[0592]

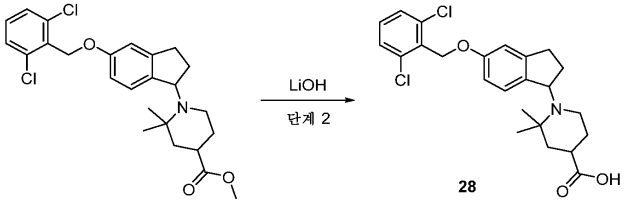
[0593] 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,2-디메틸피페리딘-4-카르복실레이트의 합성



[0594]

[0595] MeCN (10.0 mL) 중 1-클로로-5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴 (300 mg, 0.920 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 2,2-디메틸피페리딘-4-카르복실레이트 (156 mg, 0.920 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (895 mg, 2.750 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (2*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc, 3/1)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,6-디클로로-벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,2-디메틸피페리딘-4-카르복실레이트 (70 mg, 16% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 462 $[M+H]^+$.

[0596] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,2-디메틸-피페리딘-4-카르복실산의 합성



[0597]

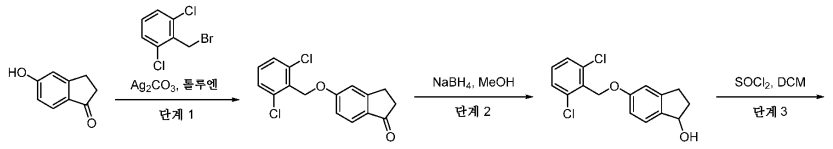
[0598] THF (1.0 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,2-디메틸피페리딘-4-카르복실레이트 (55 mg, 0.120 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 LiOH.H_2O (15 mg, 0.360 mmol,

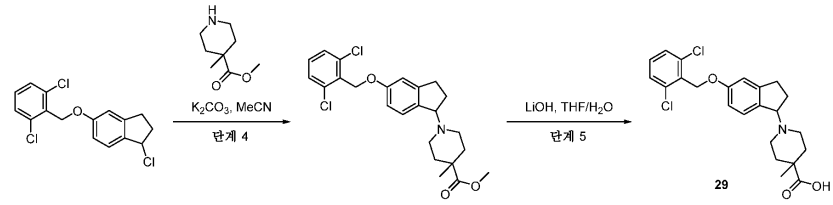
3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 1 N HCl을 첨가하여 pH 4-5로 산성화시켰다. 이어서 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: YMC-악투스 트리아트 C18, 30*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 21% B에서 51% B; 254/210 nm; RT: 6.42분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,2-디메틸-피페리딘-4-카르복실산 (15.2 mg, 27% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0599] LCMS (ESI, m/z): 448 $[M+H]^+$. 분석 조건: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 물 (5 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.0분 내 10% B에서 95% B, 0.60분 동안 95% B에서 유지, 0.15분 내 95% B에서 10% B; 210 nm; RT: 1.261분.

[0600] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.47-7.42 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 5.31 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 5.19-5.15 (m, 1H), 3.21-2.85 (m, 3H), 2.67-2.36 (m, 4H), 2.06-1.89 (m, 3H), 1.62-1.44 (m, 7H).

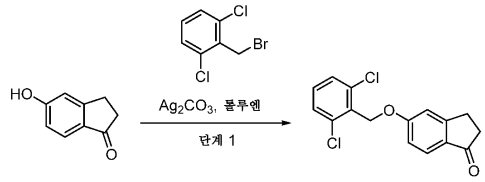
[0601] 실시예 S29. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4-메틸피페리딘-4-카르복실산 (29)의 합성





[0602]

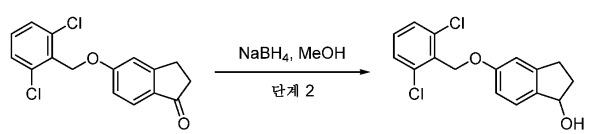
[0603] 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0604]

[0605] 톨루엔 (40 mL) 중 5-히드록시인단-1-온 (2.00 g, 13.5 mmol, 1.00 당량), 2-(브로모메틸)-1,3-디클로로-벤젠 (6.48 g, 27.0 mmol, 2.00 당량) 및 Ag_2CO_3 (7.45 g, 27.0 mmol, 2.00 당량)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (3*100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE: EA=1:1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (2.80 g, 67.5%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 307 $[M+H]^+$.

[0606] 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올의 합성



[0607]

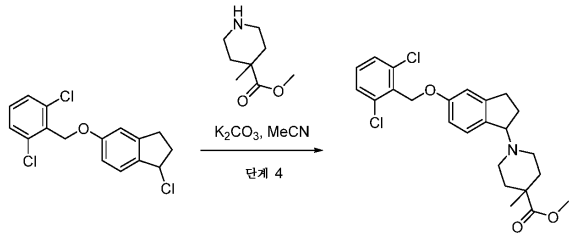
[0608] 메탄올 (4 mL) 중 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (1.00 g, 3.26 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 수소화붕소나트륨 (246 mg, 6.51 mmol, 2.00 당량)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 0℃에서 NH_4Cl 수용액을 첨가하여 켄칭하였다. 이어서 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 91/9)에 의해 정제하여 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올 (700 mg, 69.5%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 291 $[M+H]^+$.

[0609] 1-클로로-5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴의 합성

[0610] 

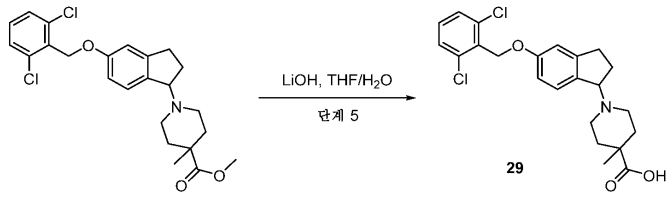
[0611] DCM (3 mL) 중 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올 (200 mg, 0.650 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 $SOCl_2$ (0.24 mL, 3.23 mmol, 5.00 당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 20분 동안 건조시켰다. 수득된 조 자주색 오일 1-클로로-5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴 (160 mg, 75.5%)을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0612] 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4-메틸피페리딘-4-카르복실레이트의 합성

[0613] 

[0614] MeCN (4 mL) 중 1-클로로-5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴 (140 mg, 0.430 mmol, 1.00 당량), 메틸 4-메틸피페리딘-4-카르복실레이트 (67.2 mg, 0.430 mmol, 1.00 당량) 및 K_2CO_3 (118 mg, 0.860 mmol, 2.00 당량)의 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc, 1/1로 용리시킴)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4-메틸피페리딘-4-카르복실레이트 (80.0 mg, 41.7%)를 회색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 448 $[M+H]^+$.

[0615] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4-메틸피페리딘-4-카르복실산의 합성

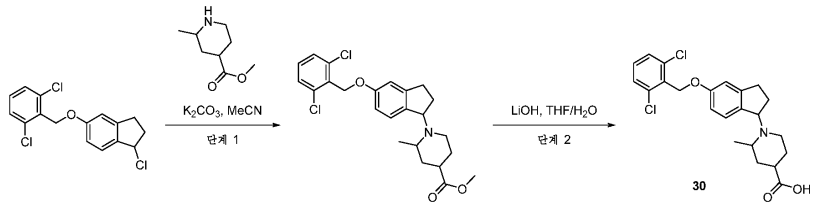
[0616] 

[0617] THF (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4-메틸피페리딘-4-카르복실레이트 (80.0 mg, 0.180 mmol, 1.00 당량) 및 수산화나트륨 (14.3 mg, 0.360 mmol, 2.00 당량)의 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl 수용액을 사용하여 pH 4-5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 쉴드 RP18 OBD 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmoL/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내에 20% B에서 50% B; 210/254 nm; RT: 6.05분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4-메틸피페리딘-4-카르복실산 (25.9 mg, 33.1%)을 백색 고체로서 수득하였다.

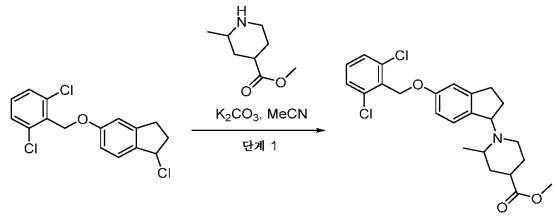
[0618] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (br, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.11 (s, 3H).

[0619] LCMS (ESI, m/z): 434 [M+H]. 분석 조건: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 물/ 5 mM NH_4HCO_3, 이동상 B: ACN; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.0분 내 10% B에서 95% B, 0.6분 동안 95% B에서 유지, 0.15분 내 95% B에서 10% B; 210 nm; RT: 1.125분.

[0620] 실시예 S30. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-메틸피페리딘-4-카르복실산 (30)의 합성

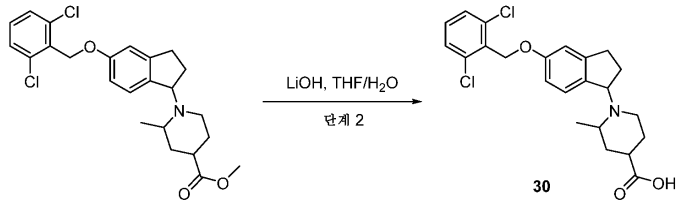
[0621] 

[0622] 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-메틸-피페리딘-4-카르복실레이트의 합성

[0623] 

[0624] MeCN (4 mL) 중 1-클로로-5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴 (160 mg, 0.490 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 2-메틸피페리딘-4-카르복실레이트 (76.8 mg, 0.490 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 K_2CO_3 (135 mg, 0.980 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고, DCM (2*10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 97/3으로 용리시킴)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-메틸-피페리딘-4-카르복실레이트 (160 mg, 73.1% 수율)를 회색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 448 $[M+H]^+$.

[0625] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-메틸피페리딘-4-카르복실산의 합성

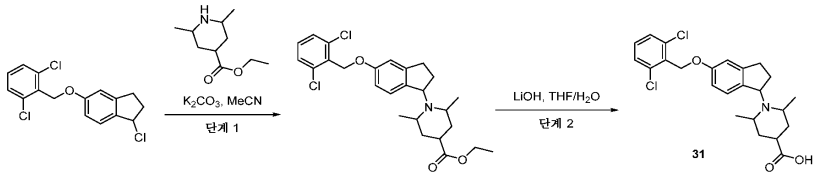
[0626] 

[0627] THF (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-메틸-피페리딘-4-카르복실레이트 (120 mg, 0.270 mmol, 1.00 당량) 및 수산화나트륨 (16.1 mg, 0.400 mmol, 1.50 당량)의 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1 M HCl 용액을 사용하여 pH 4-5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: YMC-악투스 트리아트 C18, 30*250, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 30% B에서 48% B; 254/210 nm; RT: 6.63분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-메틸-피페리딘-4-카르복실산 (74.1 mg, 62.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

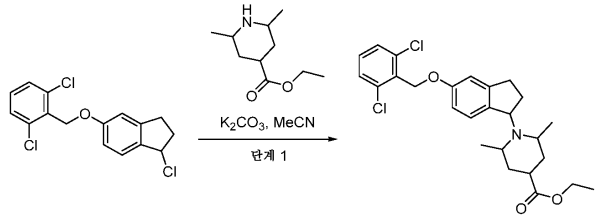
[0628] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.4, 2.0 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.24-2.07 (m ,1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.93-1.67 (m, 3H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.20 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 3H).

[0629] LCMS (ESI, m/z): 434 $[M+H]^+$. 분석 조건: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 물/ 5 mM NH_4HCO_3, 이동상 B: ACN; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.0분 내 10% B에서 50% B, 0.25분 내 50% B에서 95% B, 0.45분 동안 95% B에서 유지, 0.10분 내 95% B에서 10% B; 210 nm; RT: 1.789/1.815분 (이성질체).

[0630] 실시예 S31. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,6-디메틸-피페리딘-4-카르복실산 (31)의 합성

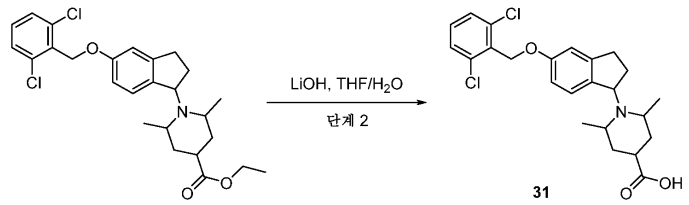
[0631] 

[0632] 에틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,6-디메틸피페리딘-4-카르복실레이트의 합성

[0633] 

[0634] MeCN (4 mL) 중 1-클로로-5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴 (200 mg, 0.650 mmol, 1.00 당량), 에틸 2,6-디메틸피페리딘-4-카르복실레이트 (144 mg, 0.780 mmol, 1.2 당량) 및 K_2CO_3 (179 mg, 1.29 mmol, 2.00 당량)의 혼합물을 90℃에서 4일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (2*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc, 2/1)에 의해 정제하여 에틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,6-디메틸피페리딘-4-카르복실레이트 (30 mg, 9.7%)를 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

[0635] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,6-디메틸-피페리딘-4-카르복실산의 합성

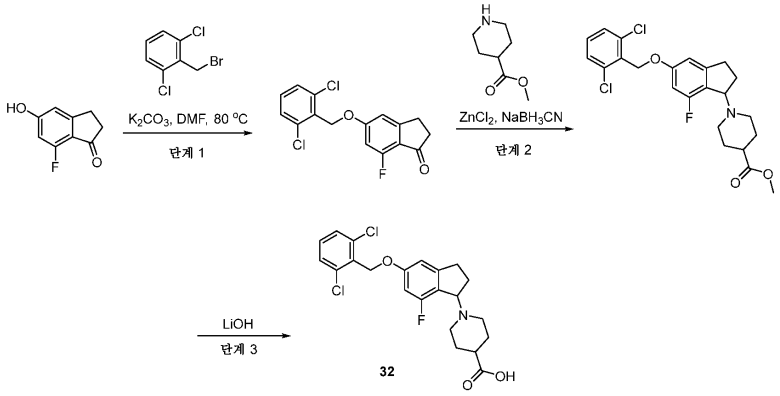
[0636] 

[0637] THF (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 에틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,6-디메틸-피페리딘-4-카르복실레이트 (30 mg, 0.060 mmol, 1.00 당량) 및 수산화리튬 (3.0 mg, 0.120 mmol, 2.00 당량)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 1 N HCl을 첨가하여 pH 4-5로 산성화시켰다. 이어서 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: YMC-트리아트 디올 힐릭, 20*150 mm 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 70% B에서 95% B; 254/210 nm; RT: 6.32분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2,6-디메틸피페리딘-4-카르복실산 (1.1 mg, 3.6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0638] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

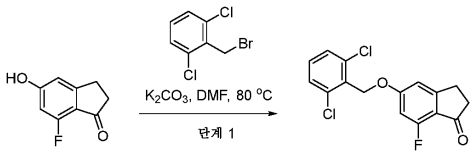
[0639] LCMS (ESI, m/z): 단편적 291 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴 (0.05% TFA); 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 100% B, 0.70분 동안 100%에서 유지, 0.05분 내 100% B에서 5% B; 220 nm; RT: 1.617분.

[0640] 실시예 S32. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (32)의 합성



[0641]

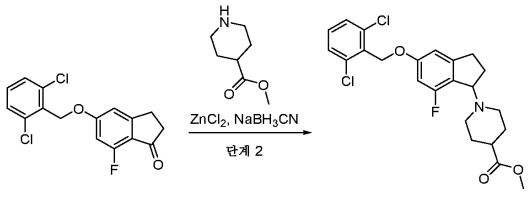
[0642] 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0643]

[0644] DMF (10 mL) 중 7-플루오로-5-히드록시-인단-1-온 (300 mg, 1.810 mmol, 1.00 당량), 2-(브로모메틸)-1,3-디클로로-벤젠 (520 mg, 2.170 mmol, 1.50 당량) 및 K_2CO_3 (748 mg, 5.420 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EA/PE = 30%)에 의해 정제하여 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (320 mg, 55%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 325 $[M+H]^+$.

[0645] 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 합성

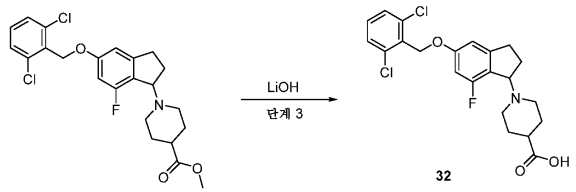


[0646]

[0647] 메탄올 (20 mL) 중 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (300 mg, 0.920 mmol, 1.00 당량), 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (198 mg, 1.380 mmol, 1.50 당량), $NaBH_3CN$ (236 mg, 3.690 mmol, 4.00 당량) 및 $ZnCl_2$ (THF 중 1.9 M, 1.0 mL, 1.850 mmol, 2.00 당량)의 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 50 mL 물로 켄칭하고, 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰

다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EA/PE = 25%)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,6-디클로로-벤질)옥시)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (200 mg, 48%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 452 $[M+H]^+$.

[0648] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산의 합성



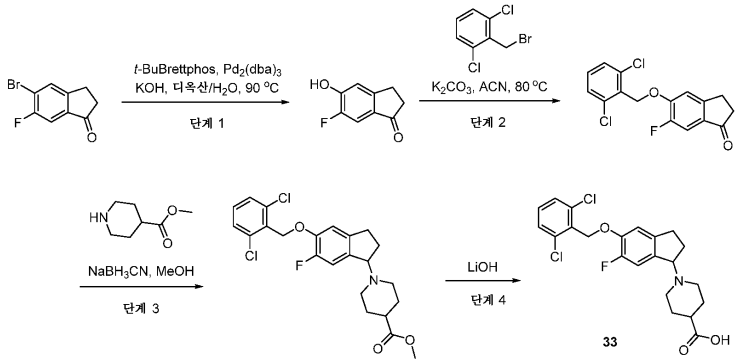
[0649]

[0650] THF (2 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.220 mmol, 1.00 당량) 및 LiOH (16 mg, 0.660 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: YMC-악투스 트리아트 C18, 30*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 10분 내 20% B에서 35% B; 254/210 nm; RT: 9.67분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (27.8 mg, 28%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0651] LCMS (ESI, m/z): 438 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 할로 C18, 3.0*30 mm, 2.0 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴 (0.05% TFA); 유량: 1.20 mL/분; 구배: 1.20분 내 5% B에서 100% B, 0.60분 동안 100%에서 유지, 0.03분 내 100% B에서 5% B; 210 nm; RT: 0.918분.

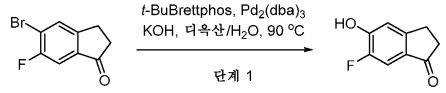
[0652] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59-7.57 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 5H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 2H).

[0653] 실시예 S33. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (33)의 합성



[0654]

[0655] 6-플루오로-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성

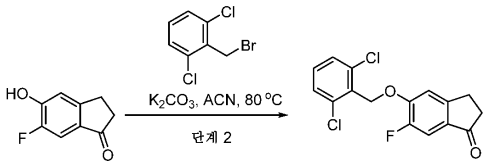


[0656]

[0657] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 5-브로모-6-플루오로-인단-1-온 (300 mg, 1.310 mmol, 1.00 당량) 및 t-BuBrettphos (126 mg, 0.260 mmol, 0.20 당량)의 교반 용액에 $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (135 mg, 0.130 mmol, 0.10 당량) 및 KOH (220 mg, 3.930 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (물 (5 mM NH_4HCO_3/ACN,

80/20)로 용리함)에 의해 정제하여 6-플루오로-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (180 mg, 82% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 167 $[M+H]^+$.

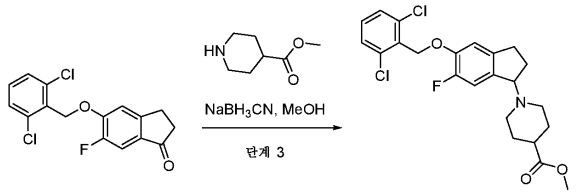
[0658] P5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0659]

[0660] MeCN (5.0 mL) 중 6-플루오로-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (160 mg, 0.960 mmol, 1.00 당량) 및 2-(브로모메틸)-1,3-디클로로-벤젠 (254 mg, 1.060 mmol, 1.10 당량)의 교반 용액에 K_2CO_3 (398 mg, 2.890 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE=55/45)에 의해 정제하여 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (260 mg, 83% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 325 $[M+H]^+$.

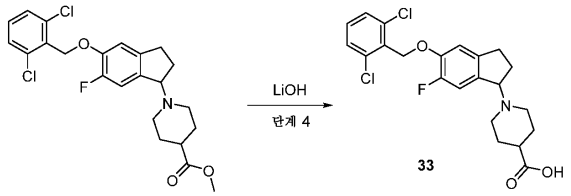
[0661] 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 합성



[0662]

[0663] 메탄올 (10.0 mL) 중 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (240 mg, 0.740 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (211 mg, 1.480 mmol, 2.00 당량)의 교반 용액에 $NaBH_3CN$ (141 mg, 2.210 mmol, 3.00 당량) 및 $ZnCl_2$ (THF 중 2 M, 0.7 mL, 1.480 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 물 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하고, 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EA/PE = 25/75)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (150 mg, 44% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 452 $[M+H]^+$.

[0664] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산의 합성



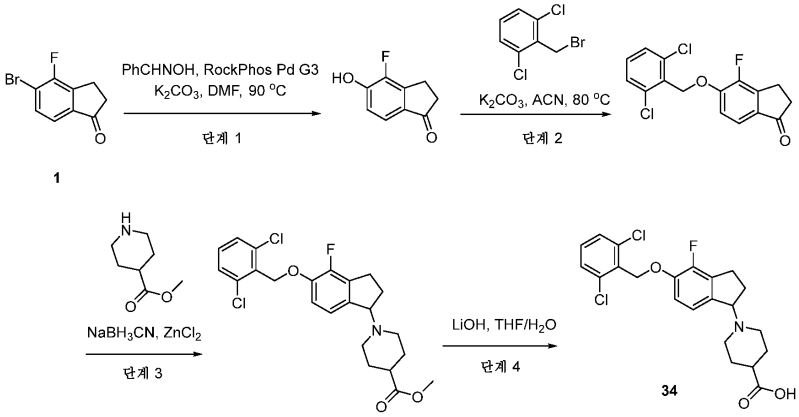
[0665]

[0666] THF (1.0 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.220 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 $LiOH*H_2O$ (27 mg, 0.660 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18 OBD 정제용 칼럼, 5 μm, 19*250 mm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내 20% B에서 43% B; 254/210 nm; RT: 6.16분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (33 mg, 33%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0667] LCMS (ESI, m/z): 438 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 포로쉘 HPH-C18, 3.0*50 mm, 2.7 μm; 이동상 A: 물 (5 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 10% B에서 95% B, 0.60분 동안 95%에서 유지, 0.15분 내 95% B에서 10% B; 254 nm; RT: 1.145분.

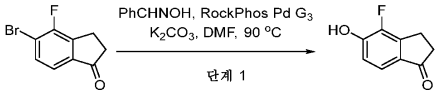
[0668] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60-7.57 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.25 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.92-2.70 (m, 3H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 2H).

[0669] 실시예 S34. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (34)의 합성



[0670]

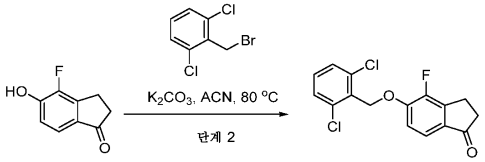
[0671] 4-플루오로-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0672]

[0673] DMF (5 mL) 중 5-브로모-4-플루오로-인단-1-온 (450 mg, 1.96 mmol, 1.00 당량) 및 K_2CO_3 (814 mg, 5.88 mmol, 3.00 당량)의 교반 용액에 PhCHNOH (442 mg, 2.95 mmol, 1.50 당량) 및 RockPhos Pd G3 (163 mg, 0.196 mmol, 0.100 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (5 mM NH_4HCO_3/ACN, 70/30)에 의해 정제하여 4-플루오로-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (300 mg, 1.81 mmol, 91.9%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 167 $[M+H]^+$.

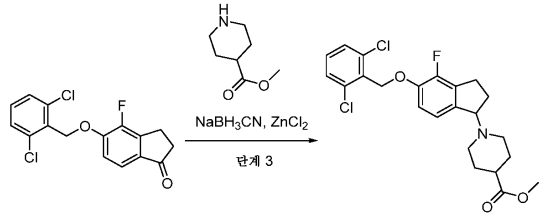
[0674] 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0675]

[0676] MeCN (6 mL) 중 4-플루오로-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (300 mg, 1.81 mmol, 1.00 당량) 및 2-(브로모메틸)-1,3-디클로로-벤젠 (650 mg, 2.71 mmol, 1.50 당량)의 교반 용액에 K_2CO_3 (748 mg, 5.42 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용-TLC(PE/EA, 2/1)에 의해 정제하여 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (300 mg, 0.923 mmol, 51.1%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 325 $[M+H]^+$.

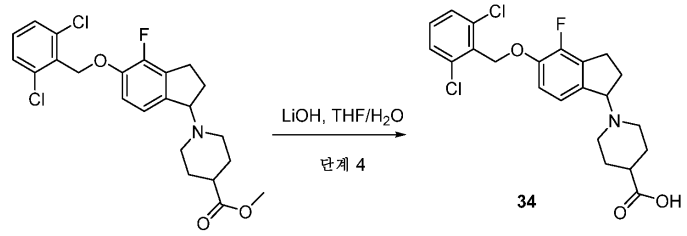
[0677] 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 합성



[0678]

[0679] 메탄올 (5 mL) 중 $ZnCl_2$ (1.0 mL, Me-THF 중 1.9 M) 및 $NaBH_3CN$ (236 mg, 3.69 mmol, 4.00 당량)의 교반 용액에 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (300 mg, 0.920 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (264 mg, 1.85 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 물 50 mL로 켄칭하고, 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA, 1/1로 용리시킴)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.221 mmol, 24.0%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 452 $[M+H]^+$.

[0680] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산의 합성



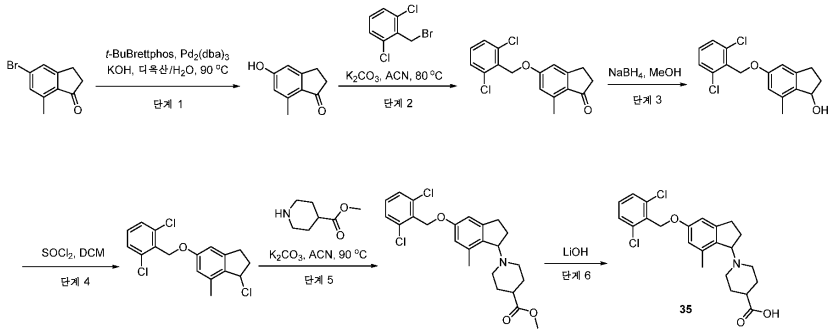
[0681]

[0682] THF (2 mL) 및 물 (2 mL) 중 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (70 mg, 0.150 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 LiOH (11 mg, 0.450 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 OBD C18 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 내 80% B에서 95% B; 254 nm; RT: 7.5분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (53.5 mg, 77.6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0683] LCMS (ESI, m/z): 438 $[M+H]^+$. 분석 조건: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 물 (5 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.0분 내 10% B에서 95% B, 0.60분 동안 95% B에서 유지, 0.15분 내 95% B에서 10% B; 210 nm; RT: 1.125분.

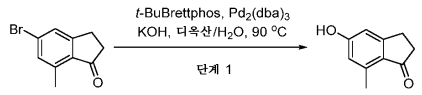
[0684] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (br, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.92-2.72 (m, 3H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H).

[0685] 실시예 S35. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (35)의 합성



[0686]

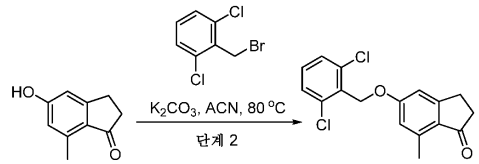
[0687] 5-히드록시-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0688]

[0689] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 5-브로모-7-메틸-인단-1-온 (300 mg, 1.330 mmol, 1.00 당량) 및 t-BuBrettPhos (129 mg, 0.270 mmol, 0.20 당량)의 교반 용액에 $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (122 mg, 0.130 mmol, 0.10 당량) 및 KOH (224 mg, 4.000 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 300 mL)로 추출하였다. 반응물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (5 mM NH_4HCO_3/ACN, 33/67)에 의해 정제하여 5-히드록시-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (180 mg, 83% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 163 $[M+H]^+$.

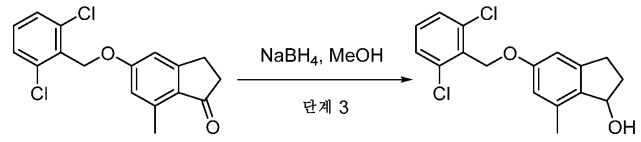
[0690] 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0691]

[0692] MeCN (10.0 mL) 중 5-히드록시-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (160 mg, 0.990 mmol, 1.00 당량) 및 2-(브로모메틸)-1,3-디클로로-벤젠 (260 mg, 1.090 mmol, 1.10 당량)의 교반 용액에 K_2CO_3 (408 mg, 2.960 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE, 3/2)에 의해 정제하여 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (260 mg, 82% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 321 $[M+H]^+$.

[0693] 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올의 합성



[0694]

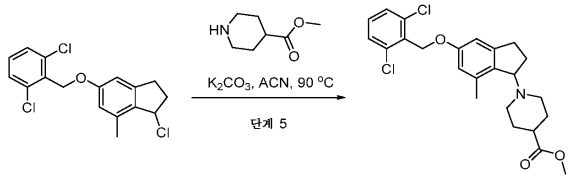
[0695] 메탄올 (10.0 mL) 중 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (260 mg, 0.810 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 $NaBH_4$ (91 mg, 2.430 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 생성된 용액을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (10 mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EA/PE, 5/1)에 의해 정제하여 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올 (240 mg, 91%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 323 $[M+H]^+$.

[0696] 1-클로로-5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴의 합성

[0697] 

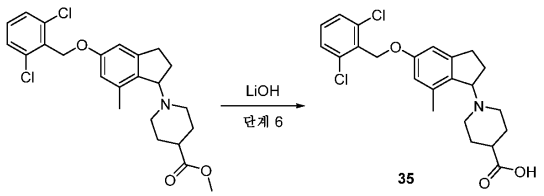
[0698] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 중 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올 (240 mg, 0.740 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 $SOCl_2$ (0.2 mL, 2.230 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 조 1-클로로-5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴을 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI, m/z): 342 $[M+H]^+$.

[0699] 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 합성

[0700] 

[0701] MeCN (10.0 mL) 중 1-클로로-5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴 (240 mg, 0.700 mmol, 1.00 당량) 및 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (201 mg, 1.400 mmol, 2.00 당량)의 교반 용액에 K_2CO_3 (290 mg, 2.110 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE, 3/2)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (50 mg, 15%)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 448 $[M+H]^+$.

[0702] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산의 합성

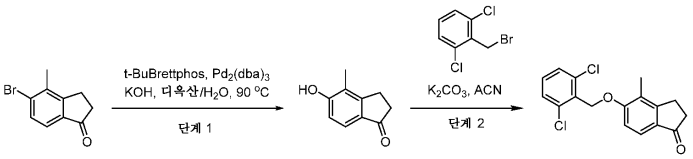
[0703] 

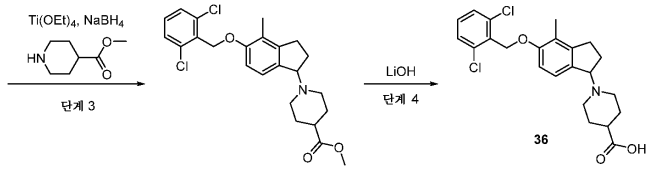
[0704] THF (1.0 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (50 mg, 0.110 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (14 mg, 0.330 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내 47% B에서 67% B; 254/210 nm, RT: 5.78분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,6-디클로로-벤질)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (10.5 mg, 20%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0705] LCMS (ESI, m/z): 434 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 포로쉘 HPH-C18, 3.0*50 mm, 2.7 μm; 이동상 A: 물 (5 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 10% B에서 95% B, 0.60분 동안 95%에서 유지, 0.15분 내 95% B에서 10% B; 254 nm; RT: 1.215분.

[0706] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.70-4.67 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 3H), 2.94-2.80 (m, 3H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 4H).

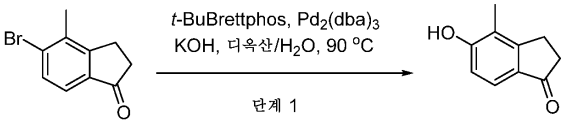
[0707] 실시예 S36. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (36)의 합성





[0708]

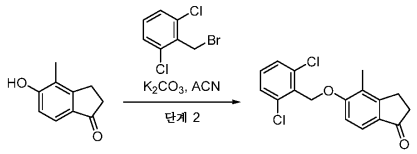
[0709] 5-히드록시-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0710]

[0711] 1,4-디옥산 (10.0 mL) 및 물 (2.0 mL) 중 5-브로모-4-메틸-인단-1-온 (400 mg, 1.780 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 t-BuBrettPhos (172 mg, 0.360 mmol, 0.20 당량), $Pd_2(dba)_3$ (162 mg, 0.180 mmol, 0.10 당량) 및 KOH (298 mg, 5.330 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (5 mM NH_4HCO_3/ACN, 80/20)에 의해 정제하여 5-히드록시-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (200 mg, 69%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 163 $[M+H]^+$.

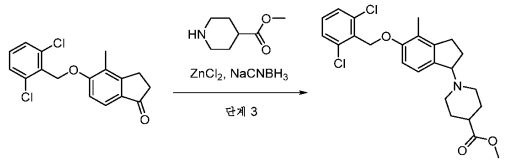
[0712] 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0713]

[0714] MeCN (5.0 mL) 중 5-히드록시-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (100 mg, 0.620 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 2-(브로모메틸)-1,3-디클로로-벤젠 (222 mg, 0.920 mmol, 1.50 당량) 및 K_2CO_3 (255 mg, 1.850 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE, 3/2)에 의해 정제하여 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (150 mg, 75% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 321 $[M+H]^+$.

[0715] 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 합성

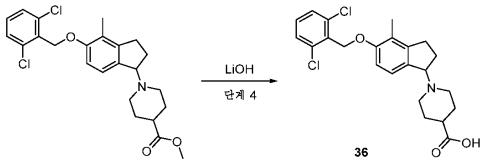


[0716]

[0717] 메탄올 (10.0 mL) 중 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (300 mg, 0.93 mmol,

1.00 당량) 및 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (267 mg, 1.86 mmol, 2.00 당량)의 교반 용액에 $NaBH_3CN$ (120 mg, 2.79 mmol, 3.00 당량) 및 $ZnCl_2$ (THF 중 2 M, 0.9 mL, 1.86 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 물 50 mL로 켄칭하고, 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EA/PE, 3/1)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (300 mg, 72%)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 448 $[M+H]^+$.

[0718] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산의 합성

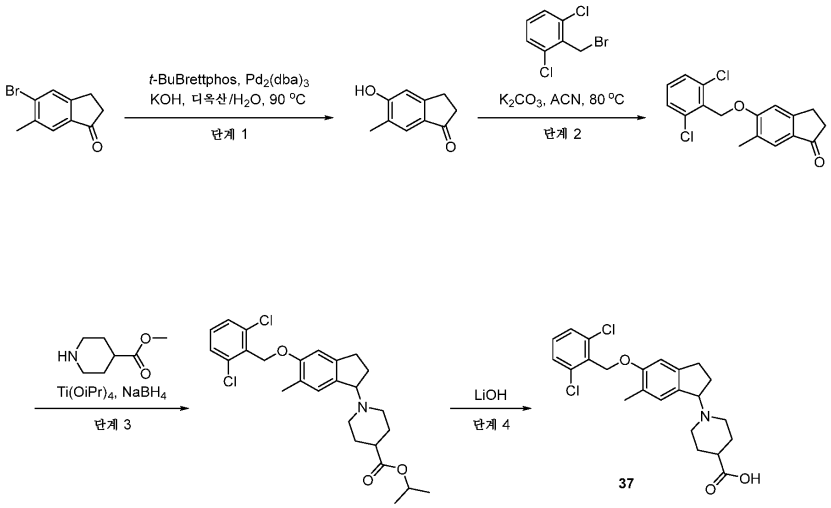
[0719] 

[0720] THF (3.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (300 mg, 0.67 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (84 mg, 2.01 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내 26% B에서 47% B; 254/210 nm; RT: 5.93분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,6-디클로로-벤질)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (18.5 mg, 6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

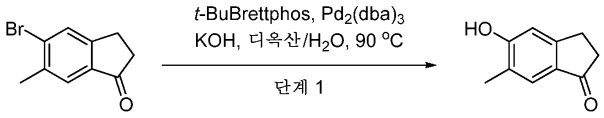
[0721] LCMS (ESI, m/z): 434 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 엑스브리지 쉴드 RP18, 4.6*50 mm, 3.5 μm; 이동상 A: 물 (5 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.75분 내에 10% B에서 95% B, 0.05분 동안 95%에서 유지, 0.01분 내에 95% B에서 10% B; 210 nm; RT: 1.416분.

[0722] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 5H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 2H).

[0723] 실시예 S37. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (37)의 합성

[0724] 

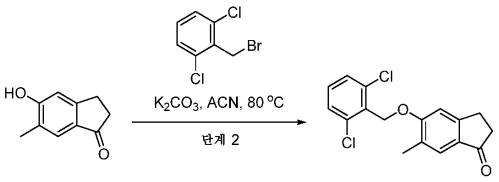
[0725] 5-히드록시-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0726]

[0727] 1,4-디옥산 (2.0 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 5-브로모-6-메틸-인단-1-온 (400 mg, 1.780 mmol, 1.00 당량)의 용액에 KOH (299 mg, 5.330 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. $Pd_2(dba)_3$ (162 mg, 0.180 mmol, 0.10 당량) 및 t-BuBrettPhos (172 mg, 0.360 mmol, 0.20 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (5 mM NH_4HCO_3/ACN, 40/60)에 의해 정제하여 5-히드록시-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (250 mg, 86%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 163 $[M+H]^+$.

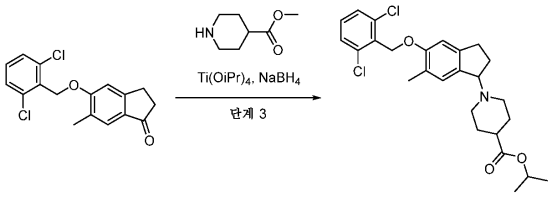
[0728] 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0729]

[0730] MeCN (5.0 mL) 중 5-히드록시-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (250 mg, 1.54 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2-(브로모메틸)-1,3-디클로로-벤젠 (554 mg, 2.31 mmol, 1.50 당량) 및 K_2CO_3 (638 mg, 4.620 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE, 2/3)에 의해 정제하여 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (250 mg, 50%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 321 $[M+H]^+$.

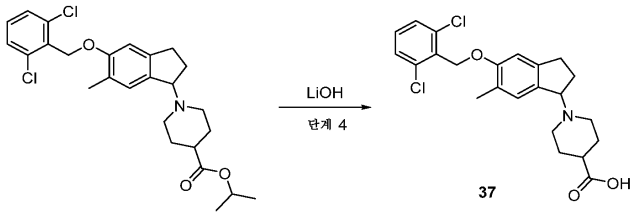
[0731] 이소프로필 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 합성



[0732]

[0733] THF (3.0 mL) 중 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (250 mg, 0.780 mmol, 1.00 당량)의 용액에 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (334 mg, 2.330 mmol, 3.00 당량) 및 $Ti(OiPr)_4$ (663 mg, 2.330 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 이민 중간체의 형성을 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, $NaBH_4$ (88 mg, 2.330 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 물 10 mL로 켄칭하고, 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 (5 mM NH_4HCO_3)/ACN, 30/70) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 이소프로필 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (100 mg, 26%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

[0734] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산의 합성



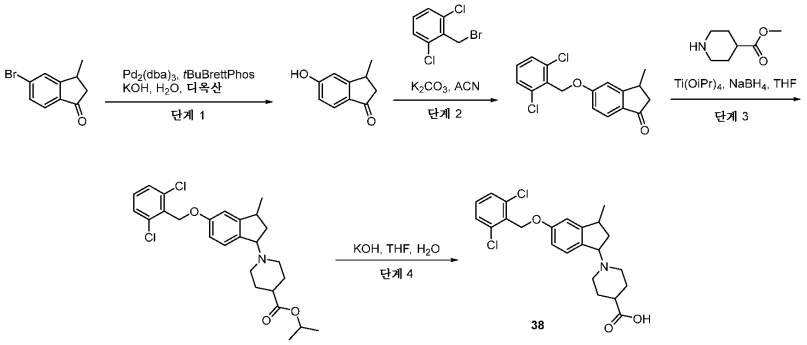
[0735]

[0736] THF (1.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 이소프로필 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.210 mmol, 1.00 당량)의 용액에 KOH (35 mg, 0.630 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: YMC-악투스 트리아트 C18, 30*250, 5 μm, 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 10분 내 22% B에서 38% B, 3분 동안 38% B에서 유지; 254/210 nm; RT: 10.25분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,6-디클로로-벤질)옥시)-6-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (21.4 mg, 22%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0737] LCMS (ESI, m/z): 434 $[M+H]^+$. 분석 조건: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 물 (5 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.0분 내 10% B에서 95% B, 0.60분 동안 95% B에서 유지, 0.15분 내 95% B에서 10% B; 210 nm; RT: 1.154분.

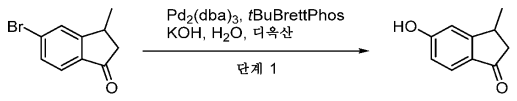
[0738] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51-7.49 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81-2.62 (m, 4H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H).

[0739] 실시예 S38. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (38)의 합성



[0740]

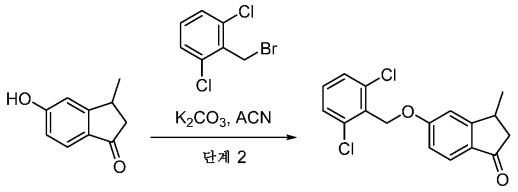
[0741] 5-히드록시-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0742]

[0743] 1,4-디옥산 (2.0 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 5-브로모-3-메틸-인단-1-온 (500 mg, 2.22 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 KOH (373 mg, 6.66 mmol, 3.00 당량), $Pd_2(dba)_3$ (203 mg, 0.22 mmol, 0.10 당량) 및 t-BuBrettPhos (215 mg, 0.440 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (5 mM NH_4HCO_3/ACN, 80/20)에 의해 정제하여 5-히드록시-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (350 mg, 97%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 163 $[M+H]^+$.

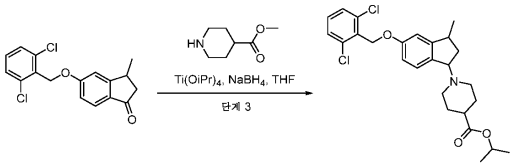
[0744] 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성



[0745]

[0746] MeCN (5.0 mL) 중 5-히드록시-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (250 mg, 1.54 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 2-(브로모메틸)-1,3-디클로로-벤젠 (554 mg, 2.31 mmol, 1.50 당량) 및 K_2CO_3 (638 mg, 4.62 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE=1/1)에 의해 정제하여 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (200 mg, 40%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 321 $[M+H]^+$.

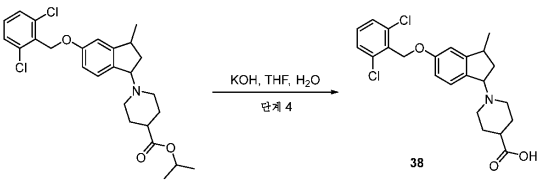
[0747] 이소프로필 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 합성



[0748]

[0749] THF (5.0 mL) 중 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (200 mg, 0.62 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 $Ti(OiPr)_4$ (0.5 mL, 1.87 mmol, 3.00 당량) 및 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (89 mg, 0.62 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 이민 중간체의 형성을 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, $NaBH_4$ (70 mg, 1.87 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 물 10 mL로 켄칭하고, 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (물 (5 mM NH_4HCO_3/ACN, 30/70)로 용리시킴)에 의해 정제하여 이소프로필 1-(5-((2,6-디클로로-벤질)-옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (200 mg, 67%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

[0750] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-피페리딘-4-카르복실산의 합성



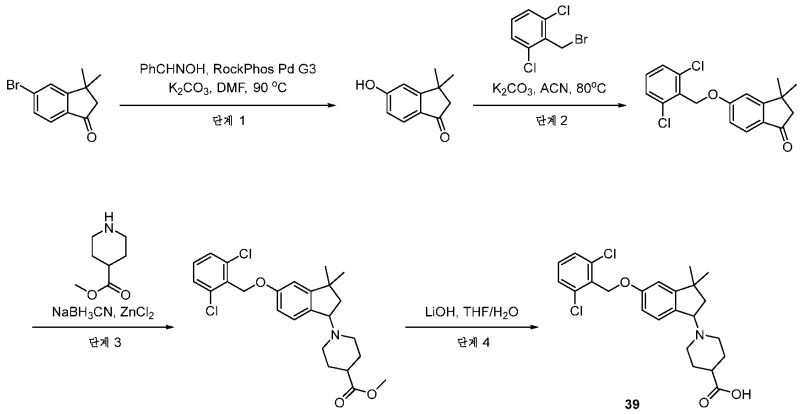
[0751]

[0752] THF (2.0 mL) 및 물 (2.0 mL) 중 이소프로필 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (200 mg, 0.42 mmol, 1.00 당량)의 용액에 KOH (70 mg, 1.26 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18 OBD 정제용 칼럼, 5 μm, 19*250 mm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 내 30% B에서 50% B; 254/210 nm; RT: 6.42분)에 의해 정제하여 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (28.8 mg, 15%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

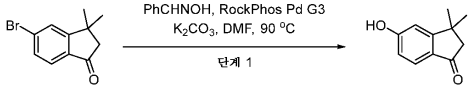
[0753] LCMS (ESI, m/z): 434 $[M+H]^+$. 분석 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴 (0.05% TFA); 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.00분 내 5% B에서 100% B, 0.70분 동안 100%에서 유지, 0.05분 내 100% B에서 5% B; 210 nm; RT: 1.590분.

[0754] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (br, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.44 (m, 3H), 1.28-1.19 (m, 3H).

[0755] 실시예 S39. 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (39)의 합성

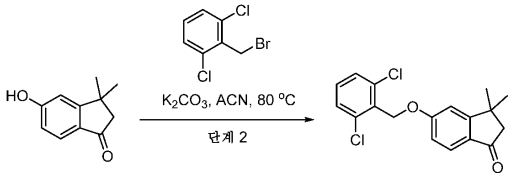
[0756] 

[0757] 단계 1: 5-히드록시-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성

[0758] 

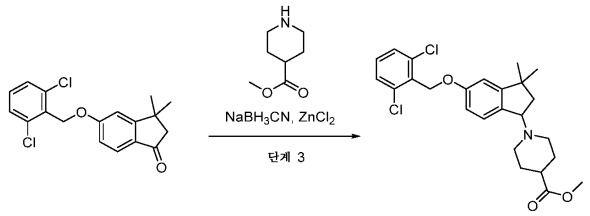
[0759] DMF (5.0 mL) 중 5-브로모-3,3-디메틸-인단-1-온 (500 mg, 2.09 mmol, 1.00 당량), PhCHNOH (1518.13 mg, 3.14 mmol, 1.50 당량), RockPhos G3 Pd (191.49 mg, 0.21 mmol, 0.10 당량) 및 K_2CO_3 (865.71 mg, 6.270 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA, 1/1)에 의해 정제하여 5-히드록시-3,3-디메틸-인단-1-온 (300 mg, 81%)을 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 177 $[M+H]^+$.

[0760] 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 합성

[0761] 

[0762] MeCN (6.0 mL) 중 5-히드록시-3,3-디메틸-인단-1-온 (300 mg, 1.70 mmol, 1.00 당량), 2-(브로모메틸)-1,3-디클로로-벤젠 (408 mg, 1.70 mmol, 1.00 당량) 및 K_2CO_3 (704 mg, 5.10 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA, 2/1)에 의해 정제하여 5-((2,6-디-클로로벤질)옥시)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (200 mg, 35%)을 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 335 $[M+H]^+$.

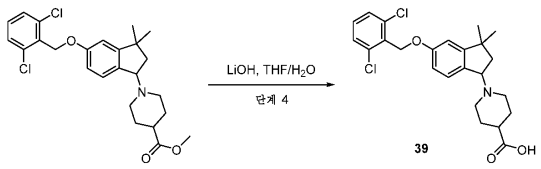
[0763] 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트의 합성



[0764]

[0765] 메탄올 (5.0 mL) 중 5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (200 mg, 0.60 mmol, 1.00 당량), 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (170.85 mg, 1.20 mmol, 2.00 당량), 염화아연 (2-Me-THF 중 1.9 M, 0.64 mL, 1.20 mmol, 2.00 당량) 및 $NaBH_3CN$ (152.74 mg, 2.400 mmol, 4.00 당량)의 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 물 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하고, 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA, 3/1)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (100 mg, 36%)를 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 462 $[M+H]^+$.

[0766] 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-피페리딘-4-카르복실산의 합성



[0767]

[0768] THF (2.0 mL) 및 물 (2.0 mL) 중 메틸 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.22 mmol, 1.00 당량) 및 $LiOH \cdot H_2O$ (45.41 mg, 1.08 mmol, 5.00 당량)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH 4~5로 산성화시키고, 여과하였다. 고체를 수집하여 1-(5-((2,6-디클로로벤질)옥시)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페리딘-4-카르복실산 (54.4 mg, 56%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0769] LCMS (ESI, m/z): 448 $[M+H]^+$. 분석 조건: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 물 (5 mM NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 2.0분 내 10% B에서 95% B, 0.60분 동안 95% B에서 유지, 0.15분 내 95% B에서 10% B; 220 nm; RT: 1.255분.

[0770] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 1.19 (s, 3H).

[0771] 생물학적 실시예

[0772] 실시예 B1. 세포 막 제조

[0773] 재조합 S1P5 수용체를 발현하는 CHO 세포를 500 cm^2 배양 트레이에서 배양하고, 전면생장 시 세정하고, 세포-상승 완충제 (10 mM HEPES, 154 mM NaCl, 6.85 mM EDTA, pH 7.4)로 탈착시켰다. 이어서, 세포를 원심분리에 의해 펠릿화하고, 재현탁시키고, 폴리트론 PT 1200E 균질화기 (키네마티카(Kinematica), 스위스 루젠)를 사용하여 막 제조 완충제 (10 mM HEPES 및 10 mM EDTA, pH 7.4) 중에 균질화하였다. 세포 단백질을 4℃에서 30분 동안 48,000 x g에서 원심분리에 의해 펠릿화하였다. 생성된 상청액을 폐기하고, 펠릿을 막 제조 완충제 중에 다시 재현탁시키고, 재차 균질화시킨 다음, 상기 기재된 바와 같이 다시 원심분리하였다. 최종 세포성 단백질 펠릿을 빙냉 재현탁 완충제 (10 mM HEPES 및 0.1 mM EDTA, pH 7.4) 중에 현탁시키고, 분취물로 나누고, 사용 시까지 -80℃에서 저장하였다.

[0774] 실시예 B2. GTPγS 결합 검정

[0775] [^{35}S]-GTPγS에 대한 기능적 결합 검정을 200 μL의 최종 부피로 96-웰 비-결합 표면 플레이트에서 수행하였다. 시험 화합물을 DMSO 중에 연속 희석하고, 0.4 μL의 총 부피로 테칸 D300E 디지털 프린터를 사용하여 검정 플레이트에 첨가하였다. 대조군 스핑고신-1-포스페이트 (S1P)는 2% β-시클로덱스트린과 함께 10 mM Na_2CO_3 중 S1P의 100 nmol 펠릿으로부터 400 μM 원액을 제조함으로써 개별적으로 제조하였다. S1P의 연속 희석을 완전 검정 완충제 (20 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.1% 지방산 무함유 소 혈청 알부민 (BSA), 및 30 μg/mL 사포닌, pH 7.4)를 사용하여 수행하고, 이미 0.4 μL DMSO를 함유하는 웰로 옮겼다. 이어서, 비-특이적 결합 (NSB) 웰을 제외한 모든 웰을 총 부피 40 μL의 완전 검정 완충제에 로딩하였다. NSB 웰의 경우, 40 μL/웰의 50 μM GTPγS (시그마 알드리치, cat# G8634, 미주리주 세인트 루이스)를 0.4 μL의 DMSO를 함유하는 웰에 첨가하였다. 완전 완충제 중 40 μg/mL의 막 단백질, 16.67 μM 구아노신 디포스페이트 (GDP; 시그마 알드리치, cat# G7127, 미주리주 세인트 루이스) 및 2.5 mg/mL의 WGA PVT SPA 비드를 함유하는 120 μL/웰의 CHO-S1P 수용체 막 용액을 첨가하여 검정을 시작하였다. 이어서, 검정 플레이트를 밀봉하고, 완만하게 교반하면서 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 다음에, 염기성 검정 완충제 (20 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 및 1 mM EDTA, pH 7.4) 중 1 nM의 [^{35}S]-GTPγS (퍼킨엘머, cat# NEG030X250UC, 매사추세츠주 월섬) 40 μL/웰을 검정 플레이트에 첨가하여 200 pM의 최종 농도를 수득하고, 플레이트를 완만하게 교반하면서 실온에서 40분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 에펜도르프 5810R 원심분리기 (에펜도르프, 독일 함부르크)를 사용하여 3분 동안 1000 rpm에서 플레이트를 원심분리함으로써 검정을 종결시키고, 마이크로베타2 마이크로플레이트 섬광 계수기 (퍼킨엘머, 매사추세츠주 월섬)를 사용하여 G 단백질 결합 방사능을 정량화하였다. G 단백질 결합된 방사능은 수용체 활성화 및 G 단백질에 대한 커플링과 직접적으로 상관관계가 있기 때문에, 이 검정은 S1P5 효능작용의 척도이다. 결과를 표 2에 나타낸다.

[0776] 표 2. 예시적인 화합물의 S1P5 GTPγS 결합.

화합물 번호.	S1P5 GTPγS 결합
1	++++
2	+++
3	++++
4	+++
5	++++
6	+++
7	+++
8	+++
9	++++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++
15	+++
16	+++
17	++++
18	+++
19	+++
20	+++
21	++
22	++
23	++++
24a	+++
24b	++++
25a	++++
25b	++++
26a	+++

[0777]

26b	++
27	++++
28	+++
29	+++
30	+++
31	+++
32	++++
33	++++
34	+++++
35	+++++
36	+++++
37	++++
38	++++
39	+++

[0778]

[0779] ND = 결정되지 않음

[0780] +++++는 ≤ 1 nM의 결합을 나타냄

[0781] ++++는 1 nM 초과 내지 ≤ 10 nM의 결합을 나타냄

[0782] +++는 10 nM 초과 내지 ≤ 100 nM의 결합을 나타냄

[0783] ++는 100 nM 초과 내지 ≤ 1,000 nM의 결합을 나타냄

[0784] +는 1,000 nM 초과 내지 ≤ 10,000 nM의 결합을 나타냄

[0785] 이해의 명료함을 위해 본 발명이 예시 및 실시예로서 일부 상세하게 기재되었지만, 상기 설명 및 실시예가 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시내용은 명백히 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.