



등록특허 10-2811121



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월22일

(11) 등록번호 10-2811121

(24) 등록일자 2025년05월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 311/76 (2006.01) A61K 31/351 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01) C07D 307/87 (2006.01)

C07D 313/08 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 311/76 (2013.01)

A61K 31/351 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7006310

(22) 출원일자(국제) 2017년07월28일

심사청구일자 2020년07월28일

(85) 번역문제출일자 2019년02월28일

(65) 공개번호 10-2019-0059267

(43) 공개일자 2019년05월30일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/044517

(87) 국제공개번호 WO 2018/023072

국제공개일자 2018년02월01일

(30) 우선권주장

62/368,526 2016년07월29일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2005111025 A1*

영국 특허공보 GB1552004(1979.09.05.) 1부.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 47 항

심사관 : 김용원

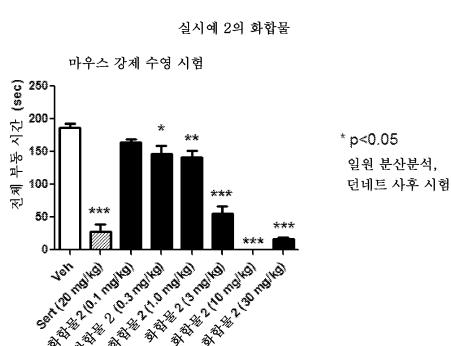
(54) 발명의 명칭 화합물 및 조성물 및 이들의 용도

(57) 요약

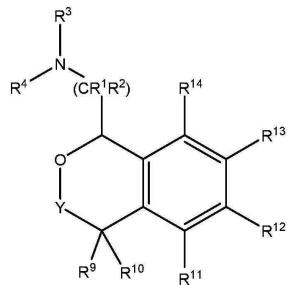
본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애의 치료를 요하는 대상의 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

(뒷면에 계속)

대 표 도



[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 31/353 (2013.01)*A61P 25/18* (2018.01)*A61P 25/28* (2018.01)*C07D 307/87* (2013.01)*C07D 313/08* (2013.01)*C07D 493/04* (2013.01)

(72) 발명자

존스 필립 글린

미국 01923 메사추세츠주 댄버스 실랜 스트리트 86

세 령홍

미국 메사추세츠주 01772 사우스버러 미팅 하우스
레인 20

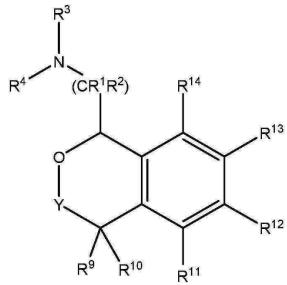
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

Y는 $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)-$ 이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로, H, 지방족 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$)탄화수소 및 ($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 지방족 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$)탄화수소는 할로젠, 하이드록실, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)알콕시, 아미노, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)알킬아미노 및 디($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)알킬아미노 중의 하나 이상으로 임의로 치환되거나;

R^1 및 R^2 는 함께, ($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)사이클로알킬을 형성할 수 있고;

R^3 은 수소 또는 메틸이고 R^4 는 수소이거나, 또는 R^3 은 수소이고 R^4 는 수소 또는 메틸이고;

R^5 및 R^6 은 둘 다 수소이고;

R^9 및 R^{10} 은 독립적으로, H, 할로젠, 하이드록실, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)알킬, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)할로알킬 및 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)알콕시로부터 선택되고;

R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로, 수소, 플루오로, 클로로, 시아노, 지방족 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$)탄화수소, 및 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)할로알킬로부터 선택되거나;

R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 중의 임의의 인접한 쌍은 함께, 임의로 불소로 일치환 또는 이치환되는 융합된 2,3-디하이드로푸란 또는 임의로 불소로 일치환 또는 이치환되는 융합된 2,5-디하이드로푸란을 형성할 수 있으며, 단

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 중의 적어도 하나는 수소가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 수소이고, R^2 가 수소 또는 메틸인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 가 독립적으로, 수소, 플루오로, 클로로, 지방족 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$)탄화수소 및 시아노로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^9 및 R^{10} 이 독립적으로, H, 플루오로 및 메틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

a) R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 가 H이거나;

b) R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 중 1개가 플루오로, 클로로, 메틸 또는 시아노이고, 나머지 3개가 H이거나;

c) R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 중 2개가 플루오로, 클로로, 메틸 또는 시아노이고, 나머지 2개는 H인, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 b)에서 R^{12} 및 R^{13} 이 H이고, R^{11} 및 R^{14} 중 1개가 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고, R^{11} 및 R^{14} 중 다른 1개가 H인, 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 c)에서 R^{12} 및 R^{13} 이 H이고, R^{11} 및 R^{14} 가 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^1 이 수소이고; R^2 가 수소 또는 메틸이고; R^3 이 수소이고; R^4 가 수소 또는 메틸이고; R^9 및 R^{10} 이 수소인, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서,

a) R^{12} 및 R^{13} 이 H이고, R^{11} 및 R^{14} 중 1개가 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고, R^{11} 및 R^{14} 중 다른 1개가 H이거나; 또는

b) R^{12} 및 R^{13} 이 H이고, R^{11} 및 R^{14} 가 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 b)에서 R^{14} 가 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

a) R^1 이 수소이고; R^2 가 수소 또는 메틸이고; R^3 이 수소이고; R^4 가 수소 또는 메틸이고; R^9 및 R^{10} 이 수소이고; R^{14} 가 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 이 H이거나;

b) R^3 이 수소 또는 메틸이고; R^1 , R^2 , R^4 , R^{11} , 및 R^{14} 가 수소이고; R^9 및 R^{10} 이 수소이고; R^{12} 및 R^{13} 중 1개가 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고, R^{12} 및 R^{13} 중 다른 1개가 수소이거나;

c) R^3 이 수소 또는 메틸이고; R^1 , R^2 , R^4 , R^{11} , 및 R^{14} 가 수소이고; R^9 및 R^{10} 중 1개 또는 둘 모두가 메틸 및 플루오로로부터 선택되고; R^{12} 및 R^{13} 이 수소이고; 임의로 상기 R^3 은 메틸이거나;

d) R^3 이 메틸이고; R^1 및 R^2 가 수소이고; R^9 , R^{10} , 및 R^{11} 이 수소이고, R^{12} , R^{13} 또는 R^{14} 중 1개가 플루오로, 클로

로, 메틸, 및 시아노로부터 선택되고, 나머지 3개가 H이거나;

e) R^3 이 메틸이고; R^1 , R^2 , R^4 , R^9 , 및 R^{10} 이 수소이고; R^{11} 및 R^{14} 가 플루오로이고; R^{12} 및 R^{13} 가 H이거나;

f) R^1 및 R^3 이 수소 또는 메틸이고; R^2 , R^4 , R^9 , R^{10} , R^{13} , 및 R^{14} 가 수소이고, R^{11} 및 R^{12} 중 1개가 플루오로이고, 다른 1개가 수소이거나;

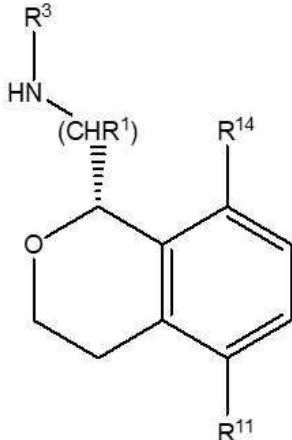
g) R^1 및 R^3 이 수소 또는 메틸이고; R^2 , R^4 , R^{10} , 및 R^{12} 가 수소이고; R^9 가 수소 또는 플루오로이고; R^{11} 이 수소 또는 플루오로이고; R^{13} 및 R^{14} 가 수소이거나;

h) R^1 및 R^3 이 수소 또는 메틸이고; R^2 , R^4 , 및 R^9 가 수소이고; R^{10} 이 수소 또는 메틸이고; R^{11} 이 수소 또는 불소이고; R^{12} 및 R^{13} 이 수소이고; R^{14} 가 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고; 임의로, 상기 R^{10} 은 수소이거나;

i) R^3 이 메틸이고; R^1 , R^2 , 및 R^4 가 수소이고; R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 수소이고, R^{12} , R^{13} 또는 R^{14} 중 1개가 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고, 나머지 3개가 H인, 화합물.

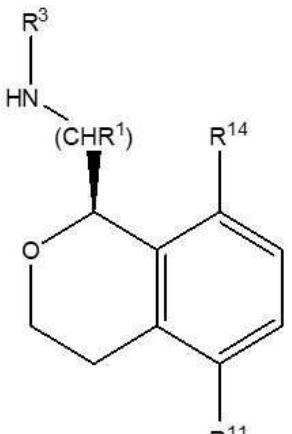
청구항 12

제11항에 있어서, 상기 h)에서



1) 이소크로만의 C(1)은 .
또는

의 절대 배열 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이거나;



2) 이소크로만의 C(1)은 .
물.

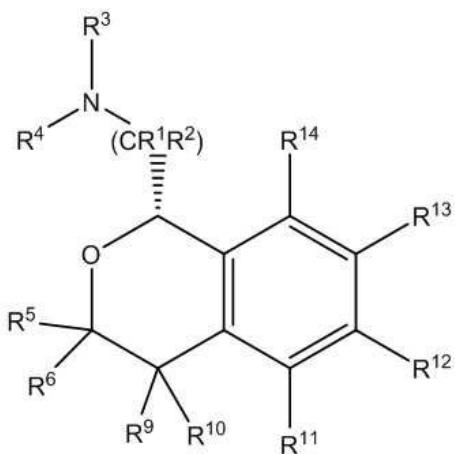
의 절대 배열 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합

청구항 13

제2항에 있어서,

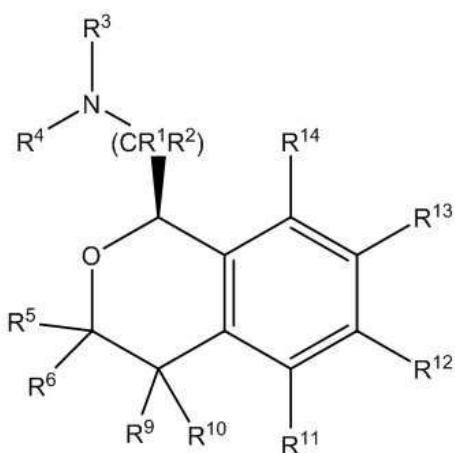
a) 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이거나;

[화학식 IIa]



b) 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물.

[화학식 IIb]



청구항 14

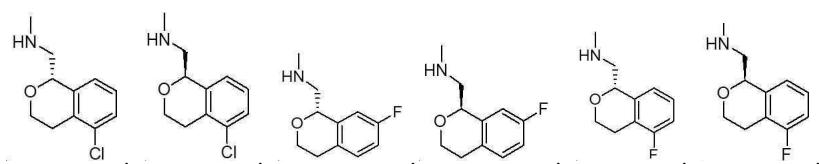
제1항에 있어서, R¹이 수소이고; R²가 수소 또는 메틸이고; R³이 수소이고; R⁴가 수소 또는 메틸인, 화합물.

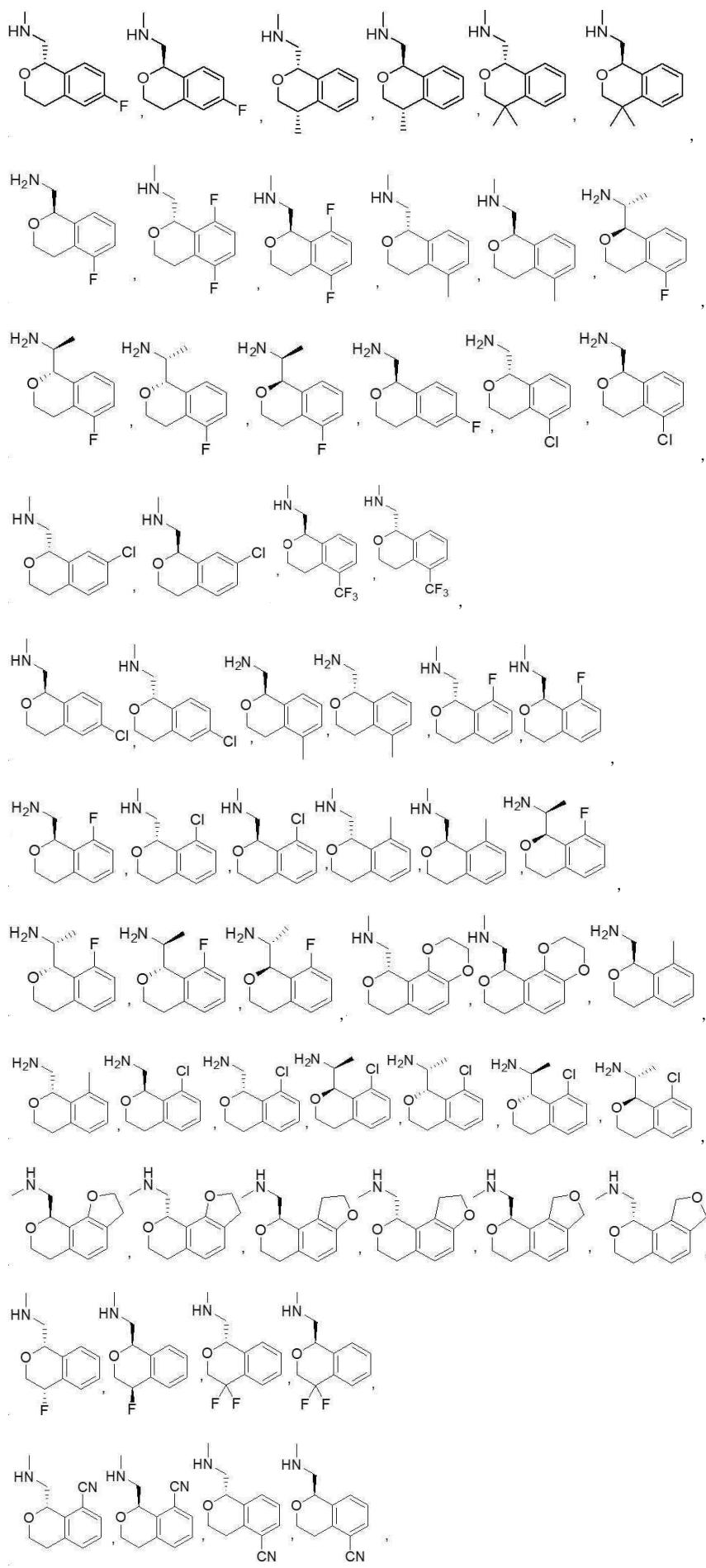
청구항 15

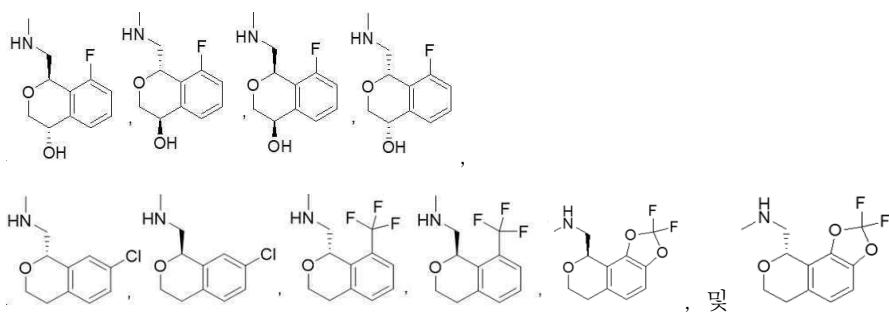
제2항에 있어서, R¹이 수소이고; R²가 수소 또는 메틸이고; R³이 수소이고; R⁴가 수소 또는 메틸이고; 임의로, R⁴가 수소이고; R⁹ 및 R¹⁰이 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 플루오로인, 화합물.

청구항 16

다음으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

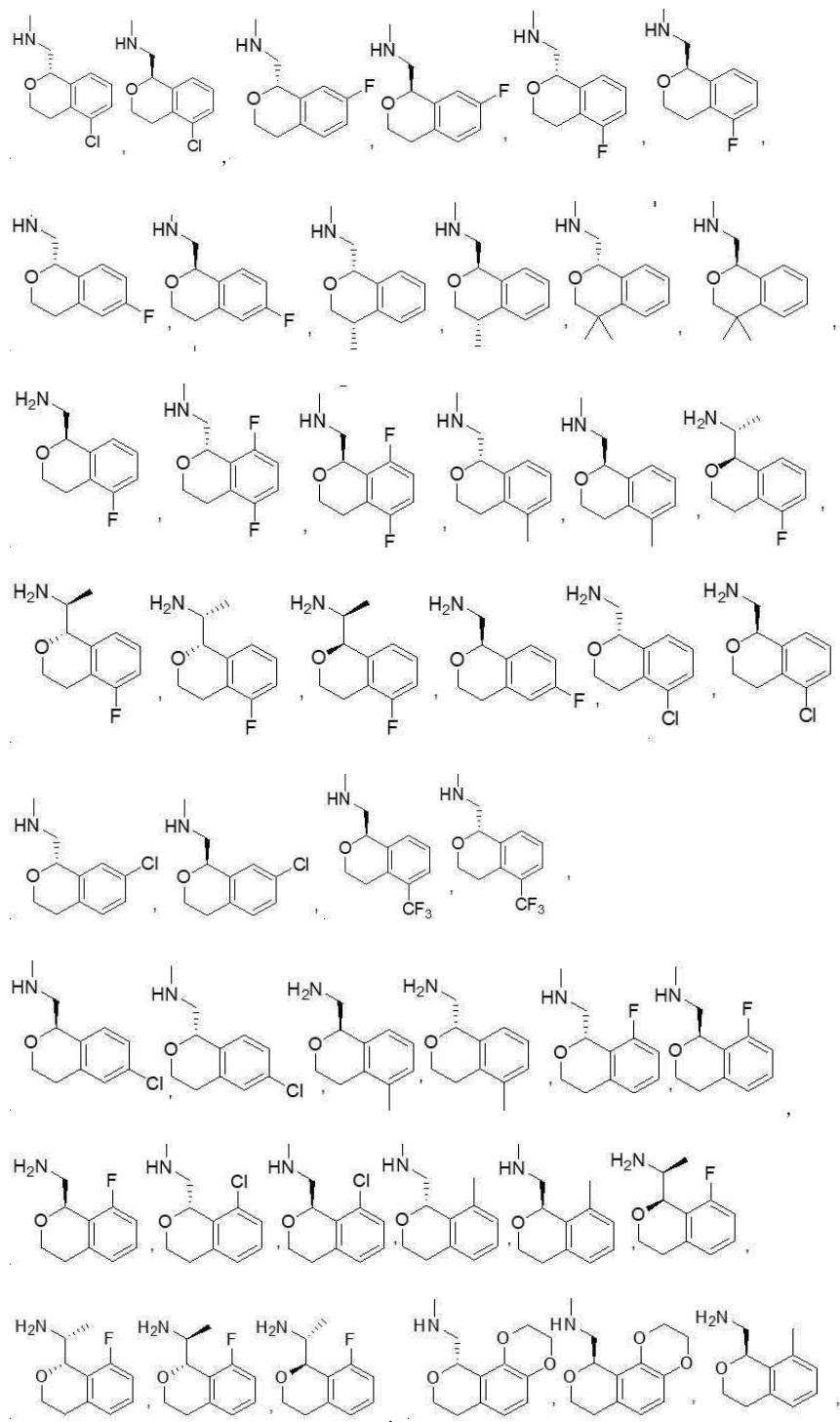


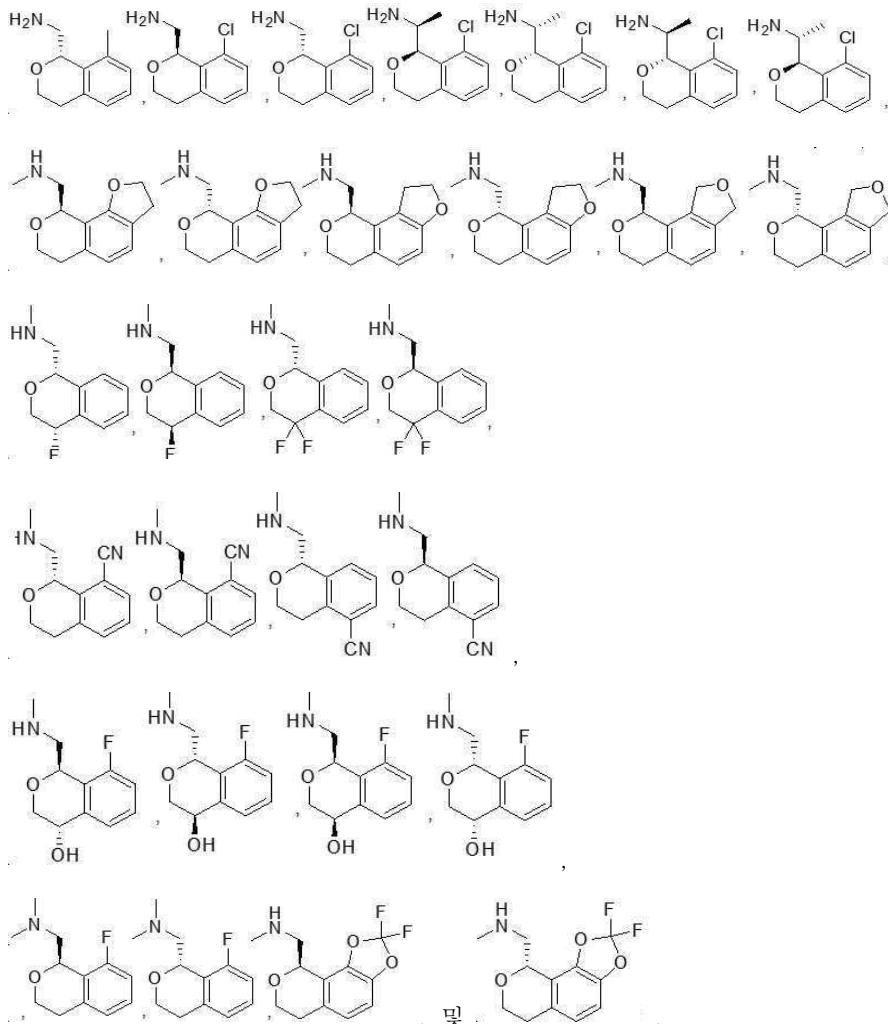




청구항 17

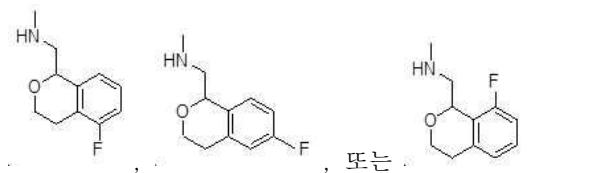
다음으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



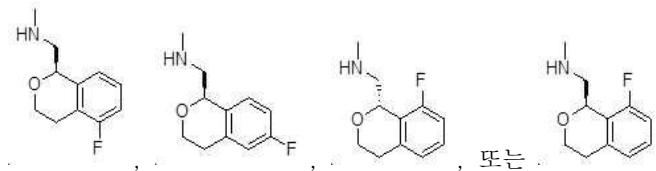


청구항 18

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식:

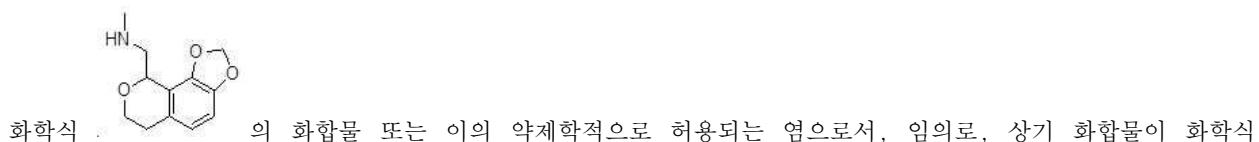


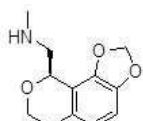
을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고; 임의로, 상기 화합물이 화학식:



을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 19

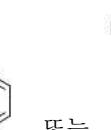
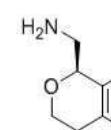
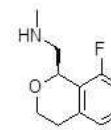
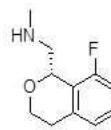
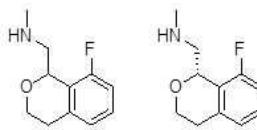




의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식:



CCN[C@H]1Oc2ccccc2Fc1 은 갖는 화합물 또는 이의 양체화물 ◎

로 허용되는 염인·화합물.

청구항 21



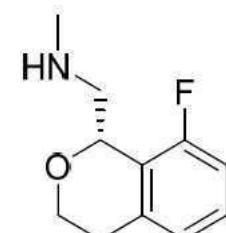
화학식 . 의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 입체이성체.

청구항 22

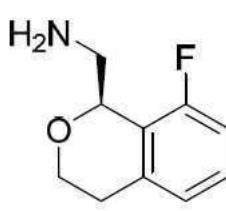


화학식 의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 .

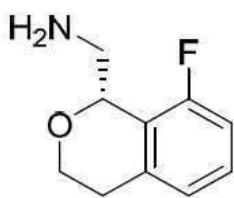
청구항 23



청구항 24



청구항 25

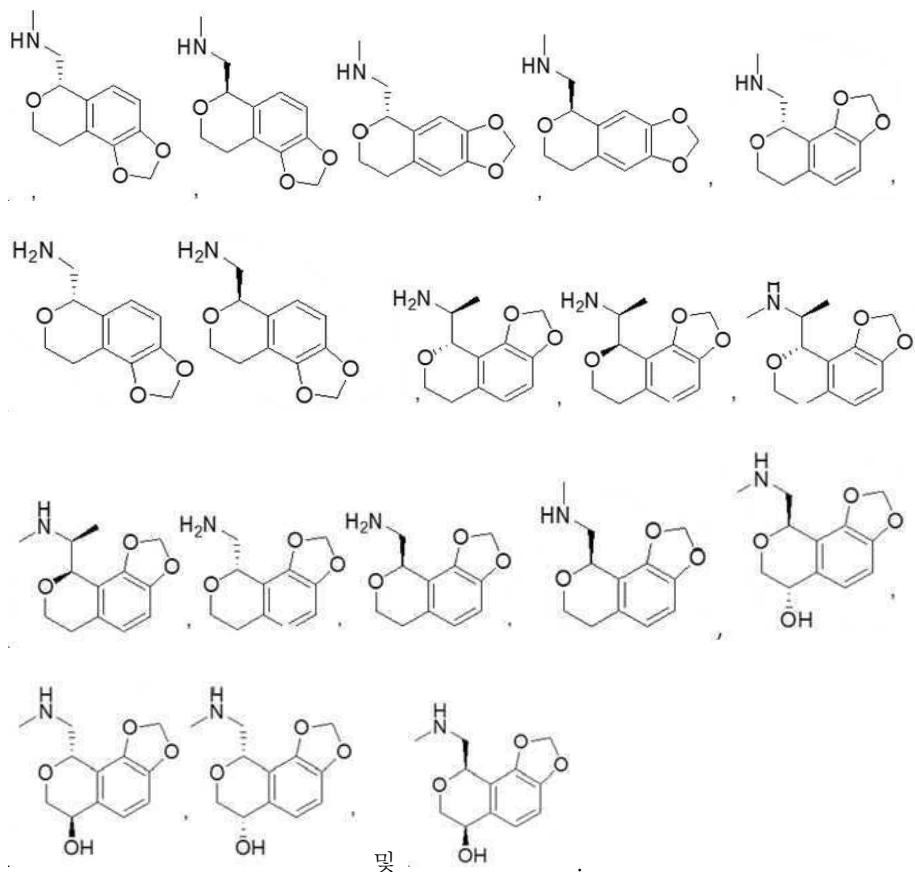


화학식

의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

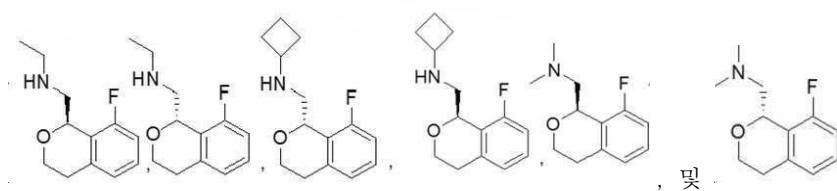
청구항 26

다음으로부터 선택되는 화합물:



청구항 27

다음으로부터 선택되는 화합물:



청구항 28

제1항 내지 제17항, 제20항, 및 제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이

- 1) 90% 초과의 에난티오머 순도를 갖거나; 또는
- 2) 95% 초과의 에난티오머 순도를 갖는, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따르는 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애가 우울증, 양극성 장애, 통증, 조현병, 또는 기타 정신 질환, 강박 장애, 중독, 주의력 결핍 과다행동 장애, 불안 장애, 운동 장애, 간질, 자폐증 또는 인지 질환 또는 장애이고, 임의로 상기 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애는 우울증인, 약제학적 조성물.

청구항 30



화학식 의 3급-부틸 ((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트를 탈보호화하는 단계를 포함하는,



화학식 의 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조방법.

청구항 31



화학식 의 3급-부틸 ((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트를 탈보호화하는 단계를 포함하는,

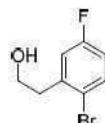


화학식 의 (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조방법.

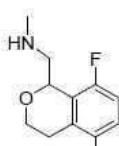
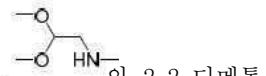
청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민 및 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민을 분리하는 단계를 추가로 포함하는, 제조방법.

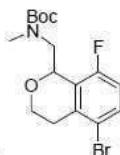
청구항 33



a) 화학식 의 2-(2-브로모-5-플루오로페닐)에탄올을 산의 존재하에 화학식



시-N-메틸에탄아민과 반응시켜 화학식 의 1-(5-브로모-8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민을 제공하는 단계,



b) 화학식 의 1-(5-브로모-8-플루오로이소크로만-1-일)(메틸)카바메이트를 보호하는 단계,



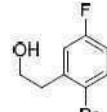
c) 3급-부틸 ((5-브로모-8-플루오로이소크로만-1-일)(메틸)카바메이트를 화학식 ((8-플루오로이소크로만-1-일)(메틸)카바메이트로 전환시키는 단계, 및

d) 3급-부틸 ((8-플루오로이소크로만-1-일)(메틸)카바메이트를 탈보호화하여 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 단계를 포함하는,

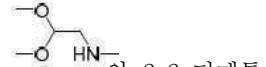


화학식 의 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조방법.

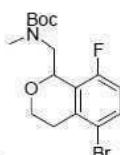
청구항 34



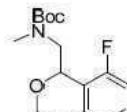
a) 화학식 의 2-(2-브로모-5-플루오로페닐)에탄올을 산의 존재하에 화학식 의 2,2-디메톡시-



시-N-메틸에탄아민과 반응시켜 화학식 의 1-(5-브로모-8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민을 제공하는 단계,



b) 화학식 의 1-(5-브로모-8-플루오로이소크로만-1-일)(메틸)카바메이트를 보호하는 단계,



c) 3급-부틸 ((5-브로모-8-플루오로이소크로만-1-일)(메틸)카바메이트를 화학식 ((8-플루오로이소크로만-1-일)(메틸)카바메이트로 전환시키는 단계, 및

d) 3급-부틸 ((8-플루오로이소크로만-1-일)(메틸)카바메이트를 탈보호화하여 (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 단계를 포함하는,



화학식 의 (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염

의 제조방법.

청구항 35

제33항에 기재된 제조방법에 의해 제조된, 화합물인 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 36

제34항에 기재된 제조방법에 의해 제조된, 화합물인 (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 37



청구항 38

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따르는 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애가

- 양극성 장애, 불안증, 우울증, 초조증을 갖는 알츠하이머 질환, 공격성을 갖는 알츠하이머 질환 또는 초조증 공격성을 갖는 알츠하이머 질환이거나;
- 양극성 장애, 불안증, 우울증, 치매, 알츠하이머 질환, 초조증을 갖는 알츠하이머 질환, 공격성을 갖는 알츠하이머 질환 또는 초조증 공격성을 갖는 알츠하이머 질환, 신경인지 장애, 행동 및 정신 증상을 갖는 신경인지 장애이거나;
- 조현병(편집성, 혼란형, 긴장형 또는 미분화형), 조현형 장애, 조현 정동 장애, 망상 장애, 단기 정신 장애, 공유 정신 장애, 일반 의학적 상태에 의한 정신 장애 및 물질-유도 또는 약물-유도로 인한 정신병, 정신 장애, 정동 장애와 관련된 정신병, 단기 반응성 정신병, 분열 정동 정신병, "조현병-스펙트럼" 장애, 여기서 상기 조현병-스펙트럼 장애는 조현병 및 다른 정신병의 양성, 음성 및 인지 증상을 모두 포함하는, 조현성 또는 조현형 인격 장애, 또는 정신병과 관련된 질병일 수 있고, 여기서 상기 정신병과 관련된 질병은 주요 우울증, 또는 조울(양극성) 장애, 알츠하이머 질환 및 외상 후 스트레스 증후군일 수 있고; 치매(의미 치매, 전두측두엽 치매, 우울 특징을 갖는 치매, 지속성, 괴질하 치매, 루이소체 치매, 파킨슨증-ALS 치매 복합, 및 알츠하이머 질환 관련 치매, 허혈, 다발 경색 치매, 외상, 혈관 문제, 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 다운 증후군, 꾹 질환, 크로이츠펠트-야콥 질환, 주산기 저산소증, 또는 물질 남용), 섬망, 기억 장애 또는 노인성 인지 감소를 포함하는 인지 장애; 급성 스트레스 장애, 광장공포증, 전신 불안 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리불안 장애, 사회 공포증, 특정 공포증, 물질-유도된 불안 장애 및 일반 의학적 상태로 인한 장애를 포함하는 불안 장애; 물질-관련된 장애 및 중독성 행동(물질-유도된 섬망, 지속성 치매, 지속성 기억 장애, 정신 장애 또는 불안 장애; 알콜, 암페타민, 대마초, 코카인, 환각제, 흡입제, 니코틴, 오피오이드, 펜시클리딘, 진정제, 수면제 또는 항불안제를 포함하는 물질에 대한 내성, 의존성 또는 금단 증상을 포함함); 섭식 장애, 여기서 상기 섭식 장애는 비만증, 신경성 과식증, 이식 및 강박 섭식 장애일 수 있고; 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 순환성 장애, 물질/약물 투여-유도된 양극성 장애 및 관련 장애, 또 다른 의학적 상태로 인한 양극성 장애 및 관련 장애, 다른 구체적인 양극성 장애 및 관련 장애, 및 구체적이지 않은 양극성 장애 및 관련 장애를 포함하는 양극성 장애, 단극성 우울증, 계절성 우울증 및 산후 우울증, 비정형 우울증, 긴장성 우울증, 노인 우울증, 내인성 우울증, 우울성 우울증, 주산기 우울증, 상황성 우울증, 만성 우울증, 월경 전 증후군(PMS) 및 월경 전 불쾌 장애(PDD), 일반 의학적 상태로 인한 기분 장애, 및 물질-유도된 기분 장애를 포함하는 우울 장애; 주의력, 학습 및 발달 장애, 여기서 상기 주의력, 학습 및 발달 장애는 자폐 장애를 포함하는 전반 발달 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD) 및 행동 장애를 포함하는 주의력 장애, 아스퍼거 증후군, 전반 발달 장애, 레트(Rett) 증후군 및 여린 X 증후군을 포함하는 자폐증 및 자폐증 스펙트럼 장애, 우울증, 양성 건

망증, 유년기 학습 장애, 특정 학습 장애, 지적 발달 장애, 및 폐쇄 두부 손상일 수 있고; 멀림, 운동이상증, 근긴장 이상증, 턱증, 발성 장애, 운동실조, 간대성 근경련, 본태 멀림, 지연 운동이상증, 하지 불안 증후군, 뚜렷 증후군, 다계통 위축증, 다발성 경화증, 헌팅턴 질환, 파킨슨 질환 및 비정형 파킨슨증을 포함하는 운동 장애 및 증상; 간질; 요실금; 암구 손상, 눈의 망막병증 또는 황반 변성, 이명, 청력 손상 및 손실, 및 뇌 부종을 포함하는 신경 손상; 구토; 및 불면증, 수면 방해, 비행 시차, 과다 수면, 탈력 발작, 수면 무호흡증, 폐쇄 성 수면 무호흡증, REM 수면 행동 장애, 하지 불안 증후군, 주기적인 사지 운동 장애, 일주기 리듬 수면 장애, 지연 수면 위상 장애, 몽유명, 야경증, 야뇨증, 급속 눈 운동 수면 행동 장애, 교대 근무 수면 장애, 과도한 주간 졸립, 비-24시간 수면-각성 장애, 수면 마비 및 기면증을 포함하는 수면 장애이거나;

d) 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 우울증, 인지 기능저하, 뇌졸중, 조현병, 다운 증후군 또는 태아 알콜 증후군이거나;

e) 양극성 I 장애, 양극성 II 장애를 포함하는 양극성 장애이거나;

f) 편집성 조현병, 혼란형 조현병, 긴장형 조현병, 또는 미분화형 조현병을 포함하는 조현병이거나;

g) 분리불안 장애, 선택적 무언증, 특정 공포증, 사회 불안 장애(사회 공포증), 공황 장애, 공황 발작 지정자, 광장공포증, 전신 불안 장애, 물질/약물-유도된 불안 장애, 또 다른 의학적 상태로 인한 불안 장애, 및 불특정 불안 장애; 반응성 애착 장애, 탈역제된 사회 진입 장애, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 급성 스트레스 장애, 및 조정 장애를 포함하는 스트레스 인자-관련 장애를 포함하는 불안 장애이거나;

h) 인지 기능 또는 인지 영역의 감소를 포함하는 인지 기능저하인,

약제학적 조성물.

청구항 39

제29항에 있어서,

상기 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애가

a) 편집성 조현병, 혼란형 조현병, 긴장형 조현병, 또는 미분화형 조현병이거나;

b) 조현성 인격 장애 또는 조현형 인격 장애이거나;

c) 주요 우울증 또는 외상 후 스트레스 증후군이거나;

d) 의미 치매, 전두측두엽 치매, 우울 특징을 갖는 치매, 지속성, 피질하 치매, 루이소체 치매, 파킨슨증-ALS 치매 복합, 알츠하이머 질환 관련 치매, 허혈, 다발 경색 치매, 외상, 혈관 문제, 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 다운 증후군, 꽉 질환, 크로이츠펠트-야콥 질환, 주산기 저산소증, 또는 물질 남용이거나;

e) 도파민 신호 전달의 결핍, 기저 신경절 기능 장애, 조절 곤란 운동 활성, 또는 전두엽 피질 기능의 기능저하이거나;

f) 반응성 애착 장애 또는 탈역제된 사회 진입 장애이거나;

g) 비만증, 신경성 과식증, 이식 또는 강박 섭식 장애이거나;

h) 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 조증, 순환성 장애, 물질/약물-유도된 양극성 장애 및 관련 장애, 또 다른 의학적 상태로 인한 양극성 장애 및 관련 장애, 기타 특정 양극성 장애 및 관련 장애, 또는 불특정 양극성 장애 및 관련 장애이거나; 또는

i) 자폐증, 자폐증 스펙트럼 장애, 주의력 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD), 양성 건망증, 유년기 학습 장애, 특정 학습 장애, 지적 발달 장애, 또는 폐쇄 두부 손상인, 약제학적 조성물.

청구항 40

제38항에 있어서,

상기 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애가

a) 편집성 조현병, 혼란형 조현병, 긴장형 조현병, 또는 미분화형 조현병이거나;

- b) 조현성 인격 장애 또는 조현형 인격 장애이거나;
- c) 주요 우울증 또는 외상 후 스트레스 증후군이거나;
- d) 의미 치매, 전두측두엽 치매, 우울 특징을 갖는 치매, 지속성, 피질하 치매, 루이소체 치매, 파킨슨증-ALS 치매 복합, 알츠하이머 질환 관련 치매, 혀혈, 다발 경색 치매, 외상, 혈관 문제, 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 다운 증후군, 꽉 질환, 크로이츠펠트-야콥 질환, 주산기 저산소증, 또는 물질 남용이거나;
- e) 도파민 신호 전달의 결핍, 기저 신경절 기능 장애, 조절 곤란 운동 활성, 또는 전두엽 피질 기능 저하 이거나;
- f) 반응성 애착 장애 또는 탈역제된 사회 진입 장애이거나;
- g) 비만증, 신경성 과식증, 이식 또는 강박 섭식 장애이거나;
- h) 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 조증, 순환성 장애, 물질/약물-유도된 양극성 장애 및 관련 장애, 또 다른 의학적 상태로 인한 양극성 장애 및 관련 장애, 기타 특정 양극성 장애 및 관련 장애, 또는 불특정 양극성 장애 및 관련 장애이거나;
- i) 자폐증, 자폐증 스펙트럼 장애, 주의력 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애, 양성 건망증, 유년기 학습 장애, 특정 학습 장애, 지적 발달 장애, 또는 폐쇄 두부 손상이거나; 또는
- j) 인지 기능 저하로서, 상기 인지 기능 저하가 작업 기억, 주의력 및 경계, 언어 학습 및 기억, 시각적 학습 및 기억, 및/또는 추론 및 문제 해결의 감소를 포함하는 인지 기능 저하인, 약제학적 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따르는 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 신경과 질환 또는 장애에서의 신경정신 또는 행동 증상을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 신경과 질환 또는 장애가

- a) 알츠하이머 질환 및 파킨슨 질환으로부터 선택되거나;
- b) 초조증을 갖는 알츠하이머 질환, 공격성을 갖는 알츠하이머 질환 또는 초조증 공격성을 갖는 알츠하이머 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 42

제29항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가

- a) 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 조증, 순환성 장애, 물질/약물-유도된 양극성 장애 및 관련 장애, 또 다른 의학적 상태로 인한 양극성 장애 및 관련 장애, 기타 특정 양극성 장애 및 관련 장애, 및 불특정 양극성 장애 및 관련 장애를 포함하는 기분 장애;

조현병, 조현병 스펙트럼 장애, 급성 조현병, 만성 조현병, NOS 조현병, 조현병 성격 장애, 조현형 성격 장애, 망상 장애, 정신병, 정신 장애, 단기 정신 장애, 공유 정신 장애, 일반 의학적 상태로 인한 정신 장애, 약물-유도된 정신병, 조현 정동 장애, 초조증, 공격성, 섬망, 강경증, 긴장증, 해리 정체성 장애, 편집성 성격 장애, 정신 우울증, 조현병 성격 장애, 유년기 봉괴성 장애(헬러 증후군), 봉괴성 정신병, 해리성 기억상실, 신체 증상 장애, 파킨슨 정신병, 소화성 정신병, 뛰엣 증후군 및 유기 또는 NOS 정신병을 포함하는 정신 장애; 파탄 기분 조절 곤란 장애, 주요 우울 삽화를 포함하는 주요 우울 장애(MDD), 기분 저하증, 지속적인 우울 장애(기분 저하증), 치료 저항성 우울증, 월경 전 불쾌 장애, 물질/약물-유도된 우울 장애, 또 다른 의학적 상태로 인한 우울 장애, 다른 특정 우울 장애 및 불특정 우울 장애를 포함하는 우울 장애; 불안 장애; 및 물질 남용 또는 의존성, 중독, 인터넷 게임 장애, 섭식 장애, 행동 장애, 발작, 현기증, 간질, 초조증, 공격성, 신경변성 질환, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 운동이상증, 헌팅턴 질환, 치매, 월경 전 불쾌감, 주의력 결핍 장애(ADD) 및 주의력 결핍 과다행동 장애, 운동과다 증후군, 자폐증, 자폐증 스펙트럼 장애, 강박 장애, 통증, 섬유근육통, 편두통, 인지 기능 저하, 운동 장애, 하지 불안 증후군(RLS), 다발성 경화증, 원발성 진행 다발성 경화증, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 운동이상증 다발성 경화증, 수면 장애, 수면 무호흡증, 기면증, 과도한 주간 졸림, 비행 시차, 약물의 졸린 부작용, 불면증, 성 기능 장애, 고혈압, 구토, 래시-나한 질환, 월슨 질환, 레트 증후군, 및 헌팅턴 무도병을 포함하는 기타 장애이거나;

- b) 신체 추형 장애, 축적 장애, 발모광, 줄까짐 장애를 포함하는 강박 장애 및 관련 장애이거나,
- c) 파괴적이고, 충동-조절성이며, 적대적 반항 장애, 간헐 폭발 장애, 행동 장애, 반사회적 성격 장애, 방화벽, 절도벽, 및 기타 특정 파괴적이고, 충동-조절성인 장애를 포함하는 행동 장애, 및 비특정 파괴적이고 충동-조절성인 행동 장애이거나;
- d) 운동 불능, 운동 불능-근경직 증후군, 운동이상증 및 근긴장 이상증을 포함하는 운동 질환 또는 장애, 임의로 상기 질환 또는 장애는 파킨슨 질환, 약물-유도된 파킨슨증, 뇌수막염 후 파킨슨증, 이차 파킨슨 질환증, 파킨슨 플러스증후군, 비정형 파킨슨증, 특발성 파킨슨증, 진행성 핵상 마비, 다계통 위축증, 대뇌피질 변성, 파킨슨증-ALS 치매 복합 및 기저핵 석회화, 신경이완제-유도된 파킨슨증, 신경이완제 악성 증후군, 신경이완제-유도된 급성 근긴장 이상증, 신경이완제-유도된 급성 좌불안석증, 신경이완제-유도된 지연 운동이상증 및 약물-유도된 체위 떨림을 포함하는 약물-유도된 파킨슨증, 질 드 라 뚜렛 증후군, 간질, 근육 연축, 및 떨림을 포함하는 근육 경직 또는 약화와 관련된 장애, 휴식 떨림, 체위 떨림, 활동 떨림을 포함하는 약물 유도된 운동 이상증 떨림, 시덴함 무도병, 헌팅턴 질환, 양성 유전 무도병, 신경유극적혈구증가증, 증상 관련 무도병, 약물-유도된 무도병 및 반무도병을 포함하는 무도병, 전신 간대성 근경련 및 국소 간대성 근경련을 포함하는 간대성 근경련, 단순 틱증, 복합 틱증 및 증상 관련 틱증을 포함하는 틱증, 전신 근긴장 이상증, 특발성 이상증, 약물-유도된 근긴장 이상증, 증상 관련 근긴장 이상증, 발작성 근긴장 이상증, 국소 근긴장 이상증, 눈꺼풀 연축, 구강하악 근긴장 이상증, 연축성 발성 장애, 연축성 사경, 축방향 근긴장 이상증, 근긴장성 필기 경련 및 편마비 근긴장 이상증, 상동형 운동 장애, 지속성(만성) 운동 장애, 약물-유도된 운동 장애, 심인성 운동 장애, 물질/약물-유도된 운동 장애, 추체외로 운동 장애, 운동과다 운동 장애, 운동감소 운동 장애, 반마비 교대, 앙겔만 증후군, 할러보르덴-스파츠 질환, 운동실조, 치아 소뇌 운동실조, 운동실조 모세혈관 확장증(루이스-바 증후군), 프리드 라이히 운동실조, 유전 척수 운동실조, 유전 척수 경화증, 마차도-조셉 질환, 척수소뇌 운동실조, 진행성 근간 대성 운동실조, 무정위 운동, 무도병, 눈꺼풀 연축(눈 연축), 뇌성 마비, 지연 근긴장 이상증, 지연 운동이상증, 특발성 꼬임 근긴장 이상증, 꼬임 근긴장 이상증, 국소 근긴장 이상증, 특발성 가족성 근긴장 이상증, 특발성 비가족성 근긴장 이상증, 경추 근긴장 이상증(연축성 사경), 일차 근긴장 이상증, 구안지 근긴장 이상증, 발달 협동 장애, 연수척수 근위축증(케네디 질환), 샤이-드레거 증후군, 및 강직(Stiff-person)(Stiff-Man) 증후군이거나;
- e) 복강 간질, 결여 발작, 후천성 간질, 후천성 간질성 실어증, 에카르디 증후군, 알페스 질환, 알페스-후텐로처 증후군, 앙겔만 증후군, 양성 국소 간질, 유년기의 양성 국소 간질, 양성 두개내 고혈압, 양성 르란드 간질(BRE), CDKL5 장애, 유년기 결여 간질, 치아 소뇌 운동실조, 두즈 증후군, 드라베 증후군, 인지불능 국소 발작, 대발작을 갖는 간질, 근간대성-결여를 갖는 간질, 간질 반마비, 발열성 발작, 국소 발작, 전두엽 간질, 전신 긴장간대 발작, 유전 간질, Glut1 결핍 증후군, 시상하부 과오종, 특발성 간질, 특발성 전신 간질, 특발성 국소화 관련 간질, 특발성 부분 간질, 특발성 발작, 소아 결여 간질, 소아 근간대성 간질, 라포라 질환, 라포라 진행성 간대성 근경련 간질, 란다우-클레프너 증후군, 라슈호-그라함-리틀 증후군, 레녹스 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 의학적 불응성 간질, 근심-측두엽 경화증, 근간대성 발작, 신생아 간질, 후두엽 간질, 오타하라 증후군, 파나이오토플로스 증후군, 두정엽 간질, PCDH19 간질, 광민감성 간질, 진행성 근간대성 간질, 라스무센 뇌염, 라스무센 증후군, 불응성 간질, 발작 장애, 간질 지속 상태, 스터지-웨버 증후군, 증상 관련 전신 간질, 증상 관련 부분 간질, TBCK-관련 ID 증후군, 측두엽 간질, 측두엽 발작, 긴장간대 발작, 웨스트 증후군, 떨림, 소뇌 떨림, 소뇌 유출 떨림, 활동 떨림, 본태 떨림, 양성 본태 떨림, 파킨슨 증후군 떨림, 및 약물-유도된 체위 떨림인, 약제학적 조성물.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 증상이

- a) 주요 우울 장애 또는 기분 저하증을 포함하는 우울증; 양극성 장애, 계절성 정동 장애; 인지 결핍; 수면 관련 장애, 여기서 상기 수면 관련 장애는 정신 상태에 의해 생성되는 수면 장애를 포함하는, 수면 무호흡증, 불면증, 기면증, 탈력 발작인 수면 관련 장애일 수 있고; 만성 피로 증후군; 일반 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애를 포함하는 불안; 강박 장애; 홍조, 야간 발한을 포함하는 폐경 후 혈관 운동 증상; 파킨슨 질환, 알츠 하이머 질환, 근위축성 측삭 경화증, 원발 측삭 경화증, 진행성 근위축증, 진행성 안구(위축증) 마비, 베르드 니히-호프만 질환으로도 불리는 SMA 유형 I, SMA 유형 II, 쿠겔베르크-벨란더 질환으로도 불리는 SMA 유형 III, 및 진행성 척수연수 근위축증으로도 불리는 케네디 질환을 포함하는 가성 마비 척수 근육 위축증 질환, 할러보르덴-스파츠 질환, 자이텔베르거 질환(영어 신경축삭 퇴행 위축), 부신 백질 퇴행 위축, 알렉산더 질환, 보통

염색체 우성 소뇌 운동실조(ADCA), 순수 자율 신경계 부전(브래드버리-이글스턴 증후군), CADASIL 증후군, 및 배튼 질환 (스필마이어-보그트-쇼그렌)일 수 있는 신경 세로이드 지방갈색소증 장애를 포함하는 신경변성 질환; 조증 장애; 기분저하 장애; 및 비만증이거나;

b) 노인성 치매, 조기 개시 알츠하이머 질환, 알츠하이머형 치매, 인지력, 기억 손실, 기억 상실/기억 상실 증후군, 의식 장애, 혼수, 주의력 저하, 언어 장애, 실인증, 실어증, 실행증, 경도 인지 기능저하(MCI), 양성 건망증, 경도 신경인지 장애, 주요 신경인지 장애, 헌팅턴 질환, 파킨슨 질환, 프리온 질환, 외상성 뇌 손상, HIV 또는 AIDS를 포함하는 질환으로 인한 신경인지 장애, 빈스방거 질환(피질하 백색뇌질증), 및 카그라스 증후군이거나;

c) 신경병성 통증, 민감화 동반 신경병성 통증, 또는 염증성 통증을 포함하는 통증, 임의로 상기 통증은, 포진 후(또는 대상포진후) 신경통, 반사 교감 퇴행 위축/작열통 또는 신경 외상, 환상 사지 통증, 수근관 증후군, 당뇨병 신경병증 또는 만성 알콜 사용으로부터 발생하는 신경병증을 포함하는 말초신경병증, 급성 통증, 통각 통증, 관절염 통증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 관절 통증, 근골격 통증, 허리 통증, 등 통증, 돌출 디스크, 엉덩이 통증, 내장 통증, 두통, 긴장성 두통, 급성 긴장성 두통, 만성 긴장성 두통, 만성 군발 두통, 만성 편두통, 전형적 편두통, 군발 두통, 혼합 두통, 외상후 두통, 눈 긴장 두통, 일시적인 편측성 신경통성(SUNCT) 두통, SUNCT 증후군, 띠헤르페스, 급성 띠헤르페스, 대상 포진, 대상포진후 신경통(대상 포진), 작열통, 중추 통증, 중추 통증 증후군, 만성 등 통증, 신경통, 신경병성 통증 증후군, 신경병증, 당뇨병 신경병증, 당뇨병 관련 신경병증, 당뇨병 관련 신경 통증, 섬유염, 화학요법에 의한 말초신경병증, 말초 신경 질환, 말초신경병증, 신경 통증, 신경 외상, 민감화 동반 신경병성 통증, 복합 부위 통증 증후군, 압박 신경병증, 두개안면 통증, 만성 관절 통증, 만성 무릎 통증, 만성 통증 증후군, 암 통증, 삼차 신경통, 동통성 틱(tic doloreaux), 반사 교감 작열통, 통증성 말초 신경병증, 척수 신경 손상, 거미막염, 척수 통증, 베른하르트-로스 증후군(대퇴감각이 상증), 수근관 증후군, 뇌척수액 증후군, 샤르코-마리-투스 질환, 유전 운동 감각 신경병증, 종아리근 위축증, 군발-틱 증후군, 꼬리뼈 통증 증후군, 구획 증후군, 퇴행성 디스크 질환, 실패한 등 수술 증후군, 생식기-골반 통증/삽입 장애, 통풍, 염증성 통증, 요추 신경근병증, 신경종(통증성 흉터), 다발성 경화증 관련 통증, 골반 저부 장애, 환상 사지 통증, 이상근 증후군, 심인성 통증, 지근 통증 증후군, 레이더 증후군, 연관 통증, 반사 교감 퇴행 위축 증후군, 좌골신경통, 좌골신경통 통증, 척추측만증, 디스크 이탈, 몸 통증, 척수 협착증, 강직 증후군(stiff-person syndrome/stiff-man syndrome), 절단 통증, 교감 지속 통증, 톨로사-헌트 증후군, 편타성, 또는 라임 질환 관련 통증이거나;

d) 비만증; 편두통 또는 편두통 두통; 및 심리학적 및/또는 생리학적 요인에 의한 성 기능 장애, 발기 장애, 조기 사정, 질 건조, 성적 흥분 부족, 오르가즘을 얻지 못함, 및 억제된 성욕, 억제된 성적 흥분, 억제된 여성 오르가즘, 억제된 남성 오르가즘, 기능 성교통증, 기능 질경련을 비제한적으로 포함하는 정신-성 기능 장애, 및 비정형 정신-성 기능 장애이거나;

e) 탈력 발작; 기면증 또는 기타 상태와 관련된 약간 수면 장애/수면 분열; 기면증 또는 기타 상태와 관련된 수면 마비; 기면증 또는 기타 상태와 관련된 입면 및 출면 환각; 및 기면증, 수면 무호흡증 또는 교대 근무 장애 및 다른 의학적 상태와 관련된 과도한 주간 졸음인, 약제학적 조성물.

청구항 44

제41항에 있어서, 상기 증상이 다음으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

- a) 인지 기능 또는 인지 영역의 감소;
- b) 주의력 결핍, 혼란스러운 생각, 느린 사고, 이해의 어려움, 집중력 부족, 문제 해결 기능저하, 기억력 부족, 생각 표현의 어려움; 사고, 감정 및 행동의 통합의 어려움, 또는 무의미한 생각의 소멸의 어려움;
- c) 도파민 신호 전달의 결핍;
- d) 멀립, 운동이상증, 근긴장 이상증, 턱증, 발성 장애, 운동실조, 또는 간대성 근경련;
- e) 양극성 장애, 계절성 정동 장애; 인지 결핍, 수면 관련 장애, 정신 상태에 의해 생성되는 수면 장애, 만성 피로 증후군, 불안, 강박 장애, 폐경 후 혈관 운동 증상, 신경변성 질환, 조증 장애, 기분저하 장애, 또는 비만증;
- f) 노인성 치매, 조기 개시 알츠하이머 질환, 알츠하이머형 치매, 인지력, 기억 손실, 기억 상실/기억 상실 증후군;

후군, 의식 장애, 혼수, 주의력 저하, 언어 장애, 실인증, 실어증, 실행증, 경도 인지 기능저하(MCI), 양성 건망증, 경도 신경인지 장애, 주요 신경인지 장애, 질환으로 인한 신경인지 장애, 빈스방거 질환(피질하 백색뇌질증), 또는 카그라스 증후군;

- g) 통증;
- h) 비만증; 편두통 또는 편두통 두통; 또는 성 기능 장애;
- i) 기면증 또는 기타 상태와 관련된 야간 수면 장애/수면 분열; 기면증 또는 기타 상태와 관련된 수면 마비, 기면증 또는 기타 상태와 관련된 입면 및 출면 환각, 또는 기면증, 수면 무호흡증 또는 교대 근무 장애 및 다른 의학적 상태와 관련된 과도한 주간 졸음;
- j) 운동 불능, 운동 불능-근경직 증후군, 운동이상증, 또는 근긴장 이상증;
- k) 무관심, 우울증, 인지 기능저하, 정신병, 공격성, 초조증, 불량한 충돌 조절, 또는 수면 교란;
- l) 인지, 사고 내용, 기분 또는 행동에 있어서의 교란;
- m) 상승되거나 짜증나는 기분, 과다행동, 호기심, 감소된 수면욕, 급속 사고(racing thought) 및 정신병, 무쾌감증, 슬픈 기분, 절망, 자존심 저하, 집중력 저하, 또는 졸음증;
- n) 사고 내용의 장애, 정신 상태의 장애, 지각력의 장애, 감정, 자기 인식, 의도, 충동, 및/또는 인간간 관계, 또는 정신운동 장애;
- o) 두려움, 걱정, 또는 불안감;
- p) 우울한 기분, 집중력 부족, 불면증, 피로, 식욕 장애, 과도한 죄책감, 또는 자살 사고.

청구항 45

제44항에 있어서,

- a) 상기 인지 기능 또는 인지 영역은, 작업 기억, 주의력 및 경계, 언어 학습 및 기억, 시각적 학습 및 기억, 추론 및 문제 해결로부터 선택되거나;
- b) 상기 수면 관련 장애는, 수면 무호흡증, 불면증, 기면증, 및 탈력 발작으로부터 선택되거나;
- c) 상기 불안은, 일반 불안 장애, 사회 불안 장애, 및 공황 장애로부터 선택되거나;
- d) 상기 폐경 후 혈관 운동 증상은, 홍조 및 야간 빨한으로부터 선택되거나;
- e) 상기 신경변성 질환은, 파킨슨 질환, 알츠하이머 질환, 근 위축성 측삭 경화증, 원발 측삭 경화증, 진행성 근위축증, 진행성 안구(위축증) 마비, 가성 마비 척수 근육 위축증 질환, 할러보르덴-스파츠 질환, 자이텔베르거 질환(영아 신경축삭 퇴행 위축), 부신 백질 퇴행 위축, 알렉산더 질환, 보통 염색체 우성 소뇌 운동실조, 순수 자율 신경계 부전(브래드버리-이글스턴 증후군), CADASIL 증후군, 및 신경 세로이드 지방갈색소증 장애로부터 선택되거나이거나;
- f) 상기 질환으로 인한 신경인지 장애는, 헌팅턴 질환, 파킨슨 질환, 프리온 질환, 외상성 뇌 손상, HIV, 및 AIDS로부터 선택되거나;
- g) 상기 통증은, 신경병성 통증, 민감화 동반 신경병성 통증, 염증성 통증을 포함하는 통증, 급성 통증, 통각 통증, 관절염 통증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 관절 통증, 근골격 통증, 허리 통증, 등 통증, 돌출 디스크, 엉덩이 통증, 내장 통증, 두통, 긴장성 두통, 급성 긴장성 두통, 만성 긴장성 두통, 만성 군발 두통, 만성 편두통, 전형적 편두통, 군발 두통, 혼합 두통, 외상후 두통, 눈 긴장 두통, 일시적인 편측성 신경통성 두통, SUNCT 증후군, 떠헤르페스, 급성 떠헤르페스, 대상 포진, 대상포진후 신경통(대상 포진), 작열통, 중추 통증, 중추 통증 증후군, 만성 등 통증, 신경통, 신경병성 통증 증후군, 신경병증, 당뇨병 신경병증, 당뇨병 관련 신경병증, 당뇨병 관련 신경 통증, 신경 외상, 민감화 동반 신경병성 통증, 복합 부위 통증 증후군, 압박 신경병증, 두개안면 통증, 만성 관절 통증, 만성 무릎 통증, 만성 통증 증후군, 암 통증, 삼차 신경통, 동통성 턱, 반사 교감 작열통, 통증성 말초 신경병증, 척수 신경 손상, 거미막염, 척수 통증, 베른하르트-로스 증후군(대퇴감각이상증), 수근관 증후군, 뇌척수액 증후군, 샤르코-마리-투스 질환, 유전 운동 감각 신경병증, 종아리근 위축증, 군발-턱 증후군, 꼬리뼈 통증 증후군, 구획 증후군, 퇴행성 디스크 질환, 실패한 등 수술 증후군, 생식기-골반 통증/삽입 장애, 통풍, 염증성

통증, 요추 신경근병증, 신경종(통증성 흉터), 다발성 경화증 관련 통증, 골반 저부 장애, 환상 사지 통증, 이상근 증후군, 심인성 통증, 지근 통증 증후군, 레이더 증후군, 연관 통증, 반사 교감 퇴행 위축 증후군, 좌골신경통, 좌골신경통 통증, 척추측만증, 디스크 이탈, 몸 통증, 척수 협착증, 강직 증후군, 절단 통증, 교감 지속 통증, 툴로사-힌트 증후군, 편타성, 및 라임 질환 관련 통증으로부터 선택되거나;

h) 상기 성 기능 장애는, 심리학적 및/또는 생리학적 요인에 의한 성 기능 장애, 발기 장애, 조기 사정, 질 건조, 성적 흥분 부족, 오르가즘을 얻지 못함, 및 정신-성 기능 장애로부터 선택되거나;

i) 상기 운동 불능 및 운동 불능-근경직 증후군은, 파킨슨 질환, 약물-유도된 파킨슨증, 뇌수막염 후 파킨슨증, 이차 파킨슨 질환증, 파킨슨 플러스증후군, 비정형 파킨슨증, 특발성 파킨슨증, 진행성 핵상 마비, 다계통 위축 증, 대뇌피질 변성, 파킨슨증-ALS 치매 복합 및 기저핵 석회화, 약물-유도된 파킨슨증, 질 드 라 뚜렛 증후군, 간질, 및 근육 경직 또는 약화와 관련된 근육 연축 및 장애로부터 선택되거나;

j) 상기 운동 이상증 및 근긴장 이상증은, 약물 유도된 운동 이상증 떨림, 무도병, 간대성 근경련, 턱증, 전신 근긴장 이상증, 특발성 이상증, 약물-유도된 근긴장 이상증, 증상 관련 근긴장 이상증, 발작성 근긴장 이상증, 국소 근긴장 이상증, 눈꺼풀 연축, 구강하악 근긴장 이상증, 연축성 별성 장애, 연축성 사경, 축방향 근긴장 이상증, 근긴장성 패기 경련, 편마비 근긴장 이상증, 상동형 운동 장애, 지속성(만성) 운동 장애, 약물-유도된 운동 장애, 심인성 운동 장애, 물질/약물-유도된 운동 장애, 추체외로 운동 장애, 운동과다 운동 장애, 운동감소 운동 장애, 반마비 교대, 앙겔만 증후군, 할리보르덴-스파츠 질환, 운동실조, 치아 소녀 운동실조, 운동실조 모세혈관 확장증(루이스-바 증후군), 프리드라이히 운동실조, 유전 척수 운동실조, 유전 척수 경화증, 마차도-조셉 질환, 척수소녀 운동실조, 진행성 근간대성 운동실조, 무정위 운동, 무도병, 눈꺼풀 연축(눈 연축), 뇌성 마비, 지연 근긴장 이상증, 지연 운동이상증, 특발성 꼬임 근긴장 이상증, 꼬임 근긴장 이상증, 국소 근긴장 이상증, 특발성 가족성 근긴장 이상증, 특발성 비가족성 근긴장 이상증, 경추 근긴장 이상증(연축성 사경), 일차 근긴장 이상증, 구안지 근긴장 이상증, 발달 협동 장애, 연수척수 근위축증(케네디 질환), 샤이-드레거 증후군, 및 강직 증후군으로부터 선택되거나;

k) 상기 간질 및 발작은 복강 간질, 결여 발작, 후천성 간질, 후천성 간질성 실어증, 에카르디 증후군, 알페스 질환, 알페스-후텐로처 증후군, 앙겔만 증후군, 양성 국소 간질, 유년기의 양성 국소 간질, 양성 두개내고혈압, 양성 롤란드 간질, CDKL5 장애, 유년기 결여 간질, 치아 소녀 운동실조, 두즈 증후군, 드라베 증후군, 인지불능 국소 발작, 대발작을 갖는 간질, 근간대성-결여를 갖는 간질, 간질 반마비, 발열성 발작, 국소 발작, 전두엽 간질, 전신 긴장간대 발작, 유전 간질, Glut1 결핍 증후군, 시상하부 파오증, 특발성 간질, 특발성 전신 간질, 특발성 국소화 관련 간질, 특발성 부분 간질, 특발성 발작, 소아 결여 간질, 소아 근간대성 간질, 라포라 질환, 라포라 진행성 간대성 근경련 간질, 란다우-클레프너 증후군, 라슈호-그라함-리틀 증후군, 레녹스 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 의학적 불응성 간질, 근심-측두엽 경화증, 근간대성 발작, 신생아 간질, 후두엽 간질, 오타하라 증후군, 파나이오토플로스 증후군, 두정엽 간질, PCDH19 간질, 광민감성 간질, 진행성 근간대성 간질, 라스무센 뇌염, 라스무센 증후군, 불응성 간질, 발작 장애, 간질 지속 상태, 스터지-웨버 증후군, 증상 관련 전신 간질, 증상 관련 부분 간질, TBCK-관련 ID 증후군, 측두엽 간질, 측두엽 발작, 긴장간대 발작, 웨스트 증후군, 떨림, 소녀 떨림, 소녀 유출 떨림, 활동 떨림, 본태 떨림, 양성 본태 떨림, 파킨슨 증후군 떨림, 및 약물-유도된 체위 떨림으로부터 선택되거나;

l) 상기 인지, 사고 내용, 기분 또는 행동에 있어서의 교란은, 망상, 환각, 초조증, 신체적 및/또는 언어적 공격성, 우울증 또는 불쾌감, 불안증, 무관심 또는 무심, 탈역제, 운동 장애, 충동성, 주의력 결핍, 및 실행 기능 장애로부터 선택되거나;

m) 상기 정신과 증상은, 복수, 단편적, 비일관성, 불합리하거나 단순한 망상 내용; 박해의 생각; 연합 손실, 상상의 나래, 이해하기 어려울 정도까지의 모순; 환각; 표면 또는 부적절한 감정; 및 긴장증으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 46

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따르는 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 수면 및 주간 둘 다 동등한 동안 빠른 안구 운동(REM)의 억제를 필요로 하는 대상체에서 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 47

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따르는 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 야간 또는 주간 둘 다 동등한 동안 병리학적 또는 과량의 REM의 억제를 필요로 하는 대상체에서 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 중추신경계 질환 및 장애를 치료하기 위한 1-아미노메틸이소크로만 화합물 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 질환 및 장애는 우울증, 양극성 장애, 통증, 조현병, 강박 장애, 정신자극, 중독, 사회 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애, 불안 장애, 자폐증, 인지 기능저하, 또는 알츠하이머 및 파킨슨 질환과 같은 신경과 질환에서의 무관심, 우울증, 불안, 인지 기능저하, 정신병, 공격성, 초조증, 충동조절 및 수면 교란과 같은 신경정신 증상을 포함한다.

[0002] 본원에 인용된 모든 공보, 특히, 특히 출원 및 기타 참조문헌은 모든 목적을 위해 그리고 각각의 개별 공보, 특히, 특히 출원 및 기타 참조문헌이 모든 목적을 위해 전문이 인용에 의해 포함되는 것으로 구체적으로 개별적으로 표시된 것과 같은 정도로 인용에 의해 본원에 포함된다. 본원에서 참조 문헌의 인용은 상기 문헌이 본 발명에 대한 선행 기술임을 인정하는 것으로 간주되지 않아야 한다.

배경기술

[0003]

중추신경계 질환 및 장애는 경중도(severity)가 상이한 광범위한 모집단에 영향을 미친다. 신경과 및 정신과 질환 및 장애는 특히 주요 우울증, 조현병, 양극성 장애, 강박 장애(OCD), 공황 장애, 및 외상후 스트레스 장애(PTSD)를 포함한다. 이들 질환 및 장애는 개인의 생각, 기분, 행동 및 사회적 상호작용에 영향을 미치고 일상의 기능을 현저하게 저하시킬 수 있다. 예를 들면, 하기 문헌을 참조한다: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed., American Psychiatric Association (2000) ("DSM-IV-TR"); *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Ed., American Psychiatric Association (2013) ("DSM-5"). 또한, 무관심, 우울증, 불안, 인지 기능저하, 정신병, 공격성, 초조증, 충동조절 및 수면 교란과 같은 신경정신 증상은 현재 알츠하이머 및 파킨슨 질환과 같은 신경과 질환 및 장애의 핵심 장애로서 인식된다.

[0004]

이들 질환의 일부 양태에 대한 의약이 존재하지만, 다양한 신경과 및 정신과 질환 및 장애에 대한 효과적인 치료가 여전히 요구된다. 예를 들면, 리튬 및 밸프로에이트와 같은 기분 안정제, 항우울제 및 항정신병 약물이 기분 장애를 치료하기 위해 사용되지만, 보다 효과적인 의약이 필요하다. 그리고, 현재 항정신병 약물은 조현병의 양성 증상을 치료하는 데 있어서 성공적일 수 있지만, 음성 및 인지 증상에는 개선의 여지가 있다. 추가로, 현재의 항우울제는 통상적으로, 우울증을 겪는 대상들 중 일부에만 효과적이다. 또한, 파킨슨 질환 및 알츠하이머 질환과 같은 신경과 질환의 행동 및 정신 증상이 대상들의 시설수용화(institutionalization)의 주요 이유라는 사실에도 불구하고, 소수의 약물이 이들을 치료하기 위해 존재한다.

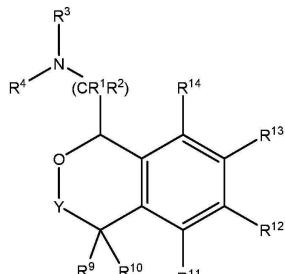
발명의 내용

[0005]

한 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0006]

[화학식 I]



[0007]

상기 화학식 I에서,

[0009]

Y는 직접 결합, $-C(R^5R^6)-$ 및 $-C(R^5R^6)C(R^7R^8)-$ 로부터 선택되고;

[0010]

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로, H, 지방족 (C_1-C_8)탄화수소 및 (C_3-C_6)사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 지방족 (C_1-C_8)탄화수소는 할로겐, 하이드록실, (C_1-C_6)알콕시, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노 및 디(C_1-C_6)알킬아미노 중의 하나 이상으로 임의로 치환되거나;

[0011]

R^1 및 R^2 는 함께, (C_3-C_6)사이클로알킬을 형성할 수 있고;

[0012]

R^5 및 R^6 은 독립적으로, H, 불소, (C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)할로알킬로부터 선택되고;

[0013]

R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로, H, 할로겐, 하이드록실, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬 및 (C_1-C_6)알콕시로부터 선택되고;

[0014]

R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로, H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 지방족 (C_1-C_8)탄화수소, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)알콕시, 아미노카보닐, (C_1-C_6)알킬아미노카보닐, 디(C_1-C_6)알킬아미노카보닐, (C_1-C_6)아실, (C_1-C_6)할로알콕시, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 카복시, (C_1-C_6)알콕시카보닐, 아세톡시, 니트로, 아미노,

(C₁-C₆)알킬아미노, 디(C₁-C₆)알킬아미노 및 아미노설포닐로부터 선택되거나;

[0015] R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중의 임의의 인접한 쌍은 함께, 융합된 1,3-디옥솔, 디하이드로-1,4-디옥신, 디플루오로-1,3-디옥솔, 임의로 불소로 일치환 또는 이치환되는 2,3-디하이드로푸란, 또는 임의로 불소로 일치환 또는 이치환되는 2,5-디하이드로푸란을 형성할 수 있다.

[0016] 이들 화합물 및 조성물에서, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 또한, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중에서 R¹² 및 R¹³ 중의 하나와 나머지가 H일 때, R¹² 및 R¹³ 중의 하나는 메톡시일 수 없다. 추가로, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중 1개 또는 2개가 메톡시인 경우, R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로, H 및 메틸로부터 선택된다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 발명은 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애의 치료를 요하는 대상의 상기 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 유효량의 본원에 기재된 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1a 및 도 1b는 강제 수영 시험에서 마우스에 대한 본 발명의 대표적인 화합물의 효과를 도시한다.

도 2a 및 도 2b는 PCP-유도된 HLA의 억제에 대한 본 발명의 대표적인 화합물의 효과를 도시한다.

도 3a 내지 도 3d는 암페타민 유도된 과다행동 검정(HLA)에서 마우스에 대한 본 발명의 대표적인 화합물의 효과를 도시한다.

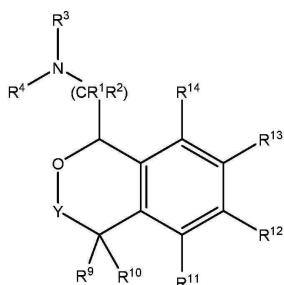
도 4a 내지 도 4c는 마우스 꼬리 현수 시험(tail suspension test)에서 마우스에 대한 본 발명의 대표적인 화합물의 효과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 발명의 방법은 신경과 또는 정신과 질환, 장애 또는 기능저하를 치료하기 위한 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애는 우울증, 양극성 장애, 통증, 조현병, 강박 장애, 정신자극, 중독, 사회 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애, 불안 장애, 운동 장애, 간질, 자폐증, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 또는 인지 기능저하이다. 한 실시양태에서, 상기 질환 또는 장애는 우울증, 특히 치료-저항성 우울증(TRD), 주요 우울 장애(MDD), 단극성 우울증, 양극성 우울증, 또는 또 다른 질환 또는 장애와 연관된 우울증이다. 일부 실시양태에서, 알츠하이머 및 파킨슨 질환과 같은 신경과 질환 또는 장애에서의 기능저하는 무관심, 우울증, 불안, 인지 기능저하, 정신병, 공격성, 초조증, 충돌 조절 장애, 및/또는 수면 장애와 같은 신경정신 증상을 포함한다.

[0021] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0022] [화학식 I]



[0023] [0024] 상기 화학식 I에서,

[0025] Y는 직접 결합, -C(R⁵R⁶)- 및 -C(R⁵R⁶)C(R⁷R⁸)-로부터 선택되고;

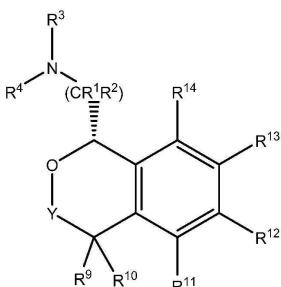
- [0026] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로, H, 지방족 (C_1-C_8)탄화수소 및 (C_3-C_6)사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 지방족 (C_1-C_8)탄화수소는 할로겐, 하이드록실, (C_1-C_6)알콕시, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노 및 디(C_1-C_6)알킬아미노 중의 하나 이상으로 임의로 치환되거나;
- [0027] R^1 및 R^2 는 함께, (C_3-C_6)사이클로알킬을 형성할 수 있고;
- [0028] R^5 및 R^6 은 독립적으로, H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)할로알킬로부터 선택되고;
- [0029] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로, H, 할로겐, 하이드록실, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬 및 (C_1-C_6)알콕시로부터 선택되고;
- [0030] R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로, H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 지방족 (C_1-C_8)탄화수소, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)알콕시, 아미노카보닐, (C_1-C_6)알킬아미노카보닐, 디(C_1-C_6)알킬아미노카보닐, (C_1-C_6)아실, (C_1-C_6)할로알콕시, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 카복시, (C_1-C_6)알콕시카보닐, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디(C_1-C_6)알킬아미노 및 아미노설포닐로부터 선택되거나;
- [0031] R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 중의 임의의 인접한 쌍은 함께, 융합된 1,3-디옥솔, 디하이드로-1,4-디옥신, 디플루오로-1,3-디옥솔, 임의로 불소로 일치환 또는 이치환되는 2,3-디하이드로푸란, 또는 임의로 불소로 일치환 또는 이치환되는 2,5-디하이드로푸란을 형성할 수 있다.
- [0032] 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 중의 적어도 하나는 수소가 아니다. 일부 실시양태에서, R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 중에서 R^{12} 및 R^{13} 중의 하나와 나머지가 H일 때, R^{12} 및 R^{13} 중의 다른 하나는 메톡시일 수 없다. 일부 실시양태에서, R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 중 1개 또는 2개가 메톡시인 경우, R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로, H 및 메틸로부터 선택된다.
- [0033] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0034] [화학식 I]
- $$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{N}-\text{CR}^1\text{R}^2 \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{Y} \\ | \\ \text{R}^9-\text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{11} \\ | \\ \text{R}^{12} \\ | \\ \text{R}^{13} \\ | \\ \text{R}^{14} \end{array}$$
- [0035]
- [0036] 상기 화학식 I에서,
- [0037] Y는 직접 결합, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)-$ 및 $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)-$ 로부터 선택되고;
- [0038] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로, H, 지방족 (C_1-C_8)탄화수소 및 (C_3-C_6)사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 지방족 (C_1-C_8)탄화수소는 할로겐, 하이드록실, (C_1-C_6)알콕시, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노 및 디(C_1-C_6)알킬아미노 중의 하나 이상으로 임의로 치환되거나;
- [0039] R^1 및 R^2 는 함께, (C_3-C_6)사이클로알킬을 형성할 수 있고;
- [0040] R^5 및 R^6 은 독립적으로, H, 불소, (C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)할로알킬로부터 선택되고;

[0041] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로, H, 할로겐, 하이드록실, (C_1 - C_6)알킬, (C_1 - C_6)할로알킬 및 (C_1 - C_6)알콕시로부터 선택되고;

[0042] R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로, H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 지방족 (C_1 - C_8)탄화수소, (C_3 - C_6)사이클로알킬, (C_1 - C_6)할로알킬, 아미노카보닐, (C_1 - C_6)알킬아미노카보닐, 디(C_1 - C_6)알킬아미노카보닐, (C_1 - C_6)아실, (C_1 - C_6)할로알콕시, 하이드록시(C_1 - C_6)알킬, 카복시, (C_1 - C_6)알콕시카보닐, 아세톡시, 니트로, 아미노, (C_1 - C_6)알킬아미노, 디(C_1 - C_6)알킬아미노 또는 아미노설포닐로부터 선택된다.

[0043] 한 실시양태에서, 상기 배열은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

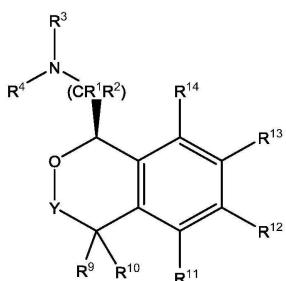
[0044] [화학식 Ia]



[0045]

[0046] 한 실시양태에서, 상기 배열은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

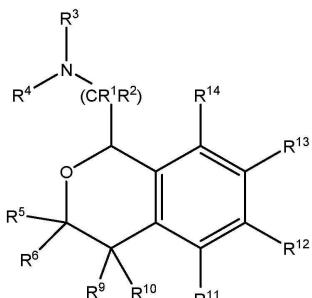
[0047] [화학식 Ib]



[0048]

[0049] 한 실시양태에서, Y는 $-C(R^5R^6)$ -이고, 상기 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0050] [화학식 II]

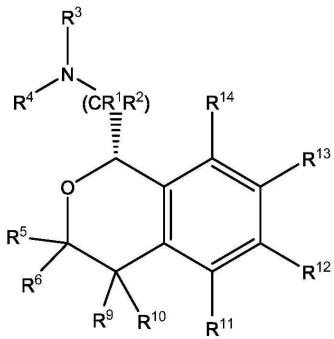


[0051]

[0052] 한 실시양태에서, 상기 배열은 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0053]

[화학식 IIa]

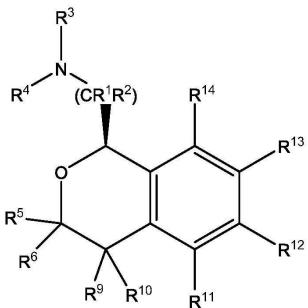


[0054]

한 실시양태에서, 상기 배열은 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0056]

[화학식 IIb]



[0057]

일부 실시양태에서, R¹은 수소이다. 일부 실시양태에서, R²는 수소 또는 메틸이다.

[0059]

일부 실시양태에서, R³은 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소 또는 메틸이다.

[0060]

일부 실시양태에서, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 수소이다.

[0061]

일부 실시양태에서, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로, H, 플루오로 및 메틸로부터 선택된다.

[0062]

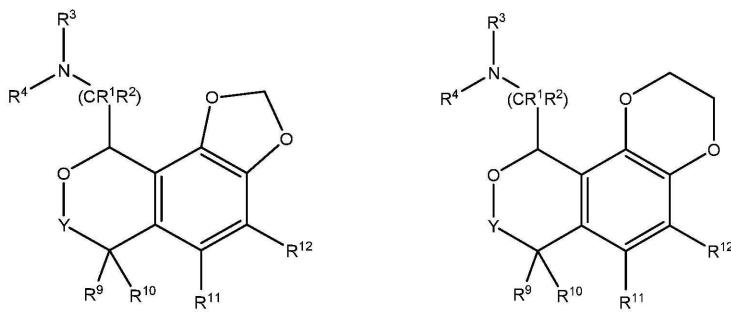
일부 실시양태에서, R¹은 수소이고; R²는 수소 또는 메틸이고; R³은 수소이고; R⁴는 수소 또는 메틸이고; R⁵는 수소이고; R⁶은 수소이다.

[0063]

일부 실시양태에서, R⁵ 및 R⁶은 각각 수소이고, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로, H, 플루오로 및 메틸로부터 선택된다.

[0064]

일부 실시양태에서, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴는 H이다. 다른 실시양태에서, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중의 하나는 플루오로, 클로로, 메틸 또는 시아노이고, 나머지 셋은 H이다. 이들 실시양태 중의 일부에서, R¹² 및 R¹³은 H이고, R¹¹ 및 R¹⁴ 중의 하나는 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노이고, 나머지 2개는 H이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중 2개는 플루오로, 클로로, 메틸 또는 시아노로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중 2개는 융합된 1,3-디옥솔을 형성하고, 나머지 2개는 H이다. 추가의 실시양태에서, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중 2개는 융합된 디하이드로-1,4-디옥신을 형성하고, 나머지 2개는 H이다. 예를 들면, 하기 구조는 R¹³ 및 R¹⁴가 각각 융합된 1,3-디옥솔 및 융합된 디하이드로-1,4-디옥신을 형성하는 경우를 나타낸다:



[0065]

일부 실시양태에서, R¹은 수소이고; R²는 수소 또는 메틸이고; R³은 수소이고; R⁴는 수소 또는 메틸이고; R⁵, R⁶, R⁹ 및 R¹⁰은 수소이다. 이들 실시양태 중의 일부에서, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중 2개는 융합된 1,3-디옥솔을 형성하고, 나머지 2개는 H이다. 이들 실시양태 중의 다른 예에서, R¹² 및 R¹³은 H이고, R¹¹ 및 R¹⁴ 중의 하나는 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고, R¹¹ 및 R¹⁴ 중 다른 하나는 H이다. 이들 실시양태 중의 또 다른 예에서, R¹² 및 R¹³은 H이고, R¹¹ 및 R¹⁴는 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택된다. 이들 실시양태 중의 일부에서, R¹⁴는 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택된다.

[0067]

일부 실시양태에서, R¹은 수소이고; R²는 수소 또는 메틸이고; R³은 수소이고; R⁴는 수소 또는 메틸이고; R⁵, R⁶, R⁹ 및 R¹⁰은 수소이고; R¹³ 및 R¹⁴는 융합된 1,3-디옥솔을 형성하고 R¹¹ 및 R¹²는 H이다.

[0068]

일부 실시양태에서, R¹은 수소이고; R²는 수소 또는 메틸이고; R³은 수소이고; R⁴는 수소 또는 메틸이고; R⁵, R⁶, R⁹ 및 R¹⁰은 수소이고; R¹⁴는 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 H이다.

[0069]

일부 실시양태에서, R³은 수소 또는 메틸이고; R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ 및 R¹⁴는 수소이고; R⁹ 및 R¹⁰은 수소이고; R¹² 및 R¹³ 중의 하나는 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고, R¹² 및 R¹³ 중 다른 하나는 수소이다.

[0070]

일부 실시양태에서, R³은 수소 또는 메틸이고; R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ 및 R¹⁴는 수소이고; R⁹ 및 R¹⁰은 중의 하나 또는 둘 다는 메틸 및 플루오로로부터 선택되고; R¹² 및 R¹³은 수소이다. 이들 실시양태 중의 일부에서, R³은 메틸이다.

[0071]

일부 실시양태에서, R³은 메틸이고; R¹, R², R⁴, R⁵ 및 R⁶은 수소이고; R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 수소이고, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중의 하나는 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택되고, 나머지 셋은 H이다.

[0072]

일부 실시양태에서, R³은 메틸이고; R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ 및 R¹⁰은 수소이고; R¹¹ 및 R¹⁴는 플루오로이고; R¹² 및 R¹³은 H이다.

[0073]

일부 실시양태에서, R¹ 및 R³은 수소 또는 메틸이고; R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹³ 및 R¹⁴는 수소이고; R¹¹ 및 R¹² 중의 하나는 플루오로이고 나머지는 수소이다.

[0074]

일부 실시양태에서, R¹ 및 R³은 수소 또는 메틸이고; R², R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁰, R¹²는 수소이고; R⁹는 수소 또는 플루오로; R¹¹은 수소 또는 플루오로이고; R¹³ 및 R¹⁴는 수소이거나, R¹³ 및 R¹⁴는 함께, 융합된 1,3-디옥솔 또는 디하이드로-1,4-디옥신을 형성한다.

[0075]

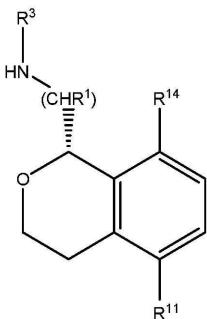
일부 실시양태에서, R¹ 및 R³은 수소 또는 메틸이고; R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁹는 수소이고; R¹⁰은 수소 또는 메틸이고; R¹¹ 및 R¹⁴는 수소이고; R¹² 및 R¹³은 융합된 1,3-디옥솔을 형성한다.

[0076]

일부 실시양태에서, R¹ 및 R³은 수소 또는 메틸이고; R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁹는 수소이고; R¹⁰은 수소 또는 메틸이고; R¹¹ 및 R¹²는 수소이고; R¹³ 및 R¹⁴는 융합된 1,3-디옥솔을 형성한다.

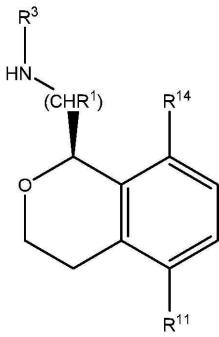
[0077] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 수소 또는 메틸이고; R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 는 수소이고; R^{10} 은 수소 또는 메틸이고; R^{13} 및 R^{14} 는 수소이고; R^{11} 및 R^{12} 는 융합된 1,3-디옥솔을 형성한다.

[0078] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 수소 또는 메틸이고; R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 는 수소이고; R^{10} 은 수소 또는 메틸이고; R^{11} 은 수소 또는 불소이고; R^{12} 및 R^{13} 은 수소이고; R^{14} 는 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 및 시아노로부터 선택된다. 이들 실시양태 중의 일부에서, R^{10} 은 수소이다. 이들 실시양태 중의 일부에서, 상기 이소크로만의 C(1)은



[0079] 의 절대 배열을 갖는다.

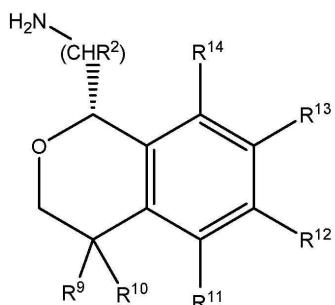
[0080] 다른 실시양태에서, 상기 이소크로만의 C(1)은



[0081] 의 절대 배열을 갖는다.

[0082] 일부 실시양태에서, R^1 은 수소이고; R^2 는 수소 또는 메틸이고; R^3 은 수소이고; R^4 는 수소 또는 메틸이고; R^5 는 수소이고; R^6 은 수소이다. 이들 실시양태 중의 일부에서, R^4 는 수소이고; R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로, 수소, 메틸 또는 플루오로이다.

[0083] 일부 실시양태에서, R^1 은 수소이고; R^2 는 수소 또는 메틸이고; R^3 및 R^4 는 둘 다 수소이고; R^5 및 R^6 은 둘 다 수소이고; R^9 및 R^{10} 은 각각 수소, 메틸 및 플루오로로부터 선택되고; R^{11} 은 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이고; R^{12} 는 수소 또는 플루오로이다. 이들 실시양태 중의 일부에서, R^{13} 은 수소 또는 플루오로이고, R^{14} 는 수소, 메틸 및 플루오로로부터 선택된다. 이들 실시양태 중의 기타 예에서, R^{13} 및 R^{14} 은 융합된 1,3-디옥솔을 형성한다. 이들 실시양태 중의 일부에서, R^2 는 메틸이다. 이들 실시양태 중의 일부에서, R^9 및 R^{10} 은 둘 다 수소이다. 이들 실시양태 중의 일부에서, R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 중의 단 하나만 수소가 아니다. 이들 실시양태 중의 일부에서, R^{13} 및 R^{14} 는 융합된 1,3-디옥솔을 형성하고 R^{11} 및 R^{12} 는 둘 다 수소이다. 일부 실시양태에서, 상기 이소크로만의 C(1)은

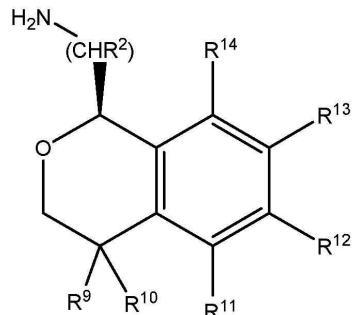


[0084]

의 절대 배열을 갖는다.

[0085]

다른 실시양태에서, 상기 이소크로만의 C(1)은



[0086]

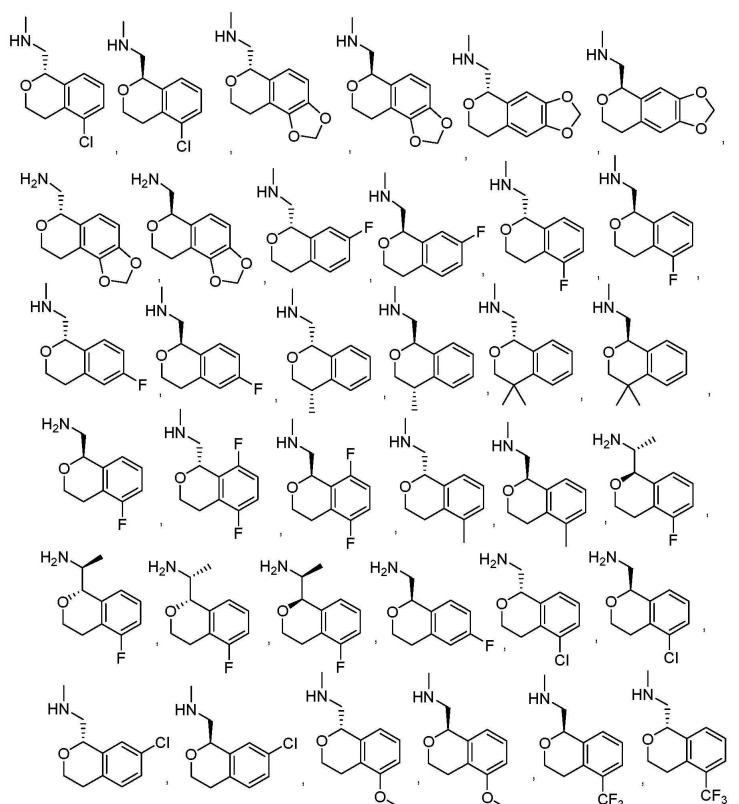
의 절대 배열을 갖는다.

[0087]

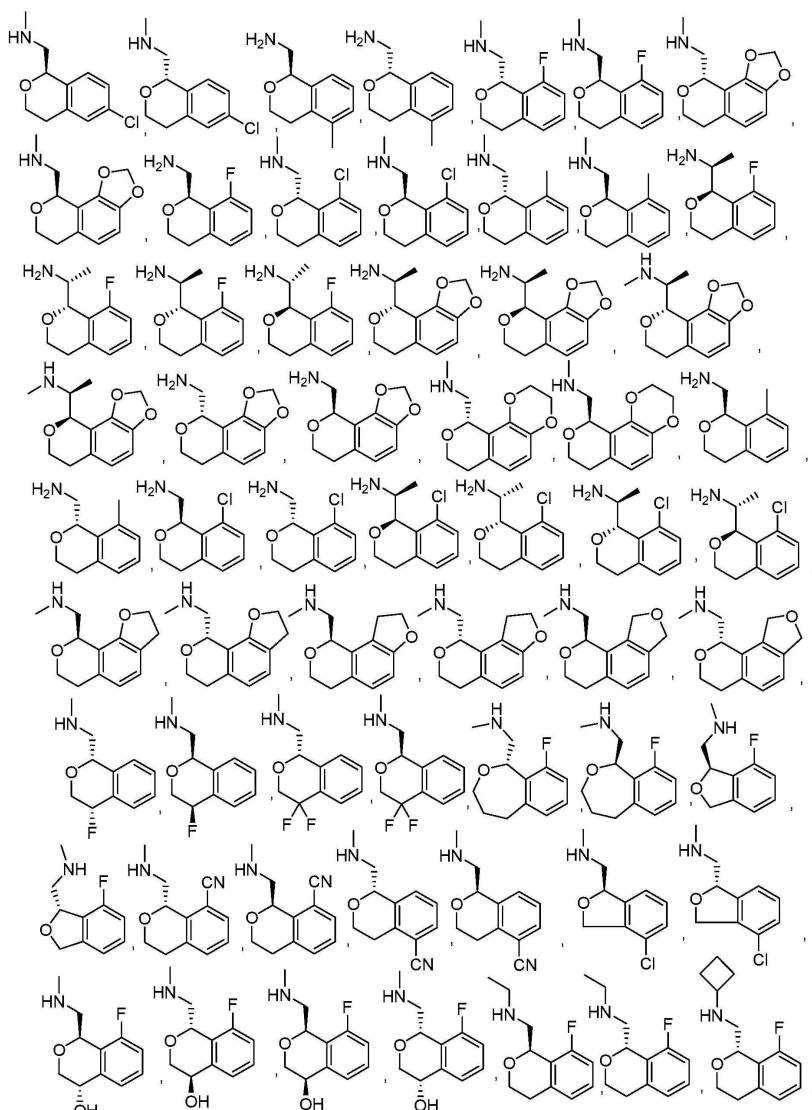
한 실시양태에서, 90% 초과의 에난티오머 순도를 갖는 화학식 I의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 95% 초과의 에난티오머 순도를 갖는 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0088]

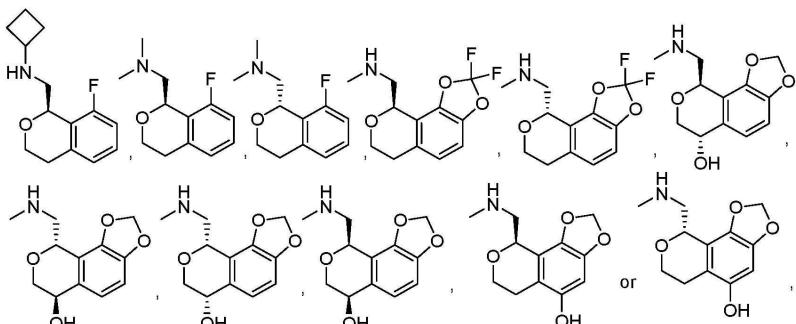
한 실시양태에서, 화학식 I에 따르는 화합물이 제공되며, 상기 화합물은 다음과 같다:



[0089]



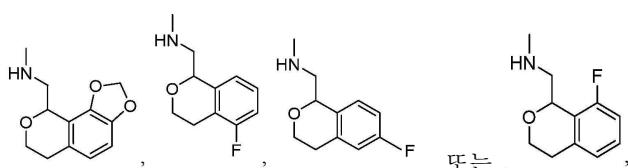
[0090]



[0091]

[0092] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0093] 한 실시양태에서, 화학식 I에 따르는 화합물이 제공되며, 상기 화합물은 다음과 같다:

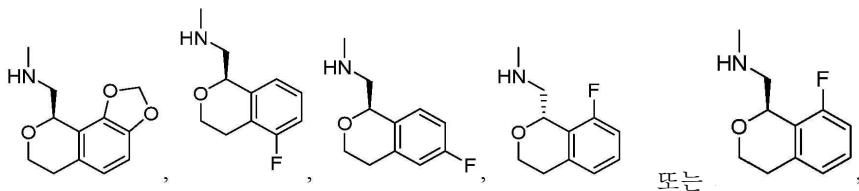


[0094]

[0095] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0096]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I에 따르는 화합물이 제공되며, 상기 화합물은 다음과 같다:



[0097]

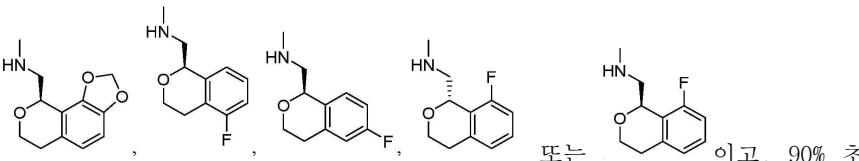
또는

[0098]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0099]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I에 따르는 화합물이 제공되며, 상기 화합물은



또는 이고, 90% 초과의 에난티오머 순도를 갖는다.

또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 95% 초과의 에난티오머 순도를 갖는다.

[0100]

화합물 및 조성물 및 정의:

[0101]

본 발명의 화합물 및 조성물은 일반적으로 상술한 것들을 포함하고, 추가로 본원에 기재된 분류, 하위분류 및 종류에 의해 설명된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 정의가 별도의 언급이 없는 한 적용될 것이다. 유기 화학자(즉, 당 분야에서 통상의 기술을 가진 자)에 의해 사용되는 약어들의 포괄적 목록은 문헌[the Journal of Organic Chemistry]의 각 장의 제1 주제에 나타난다. 상기 문헌에서 통상 "표준 약어 목록"이라는 명칭의 표에 제공되는 정의가 본원에서 사용되는 정의이다.

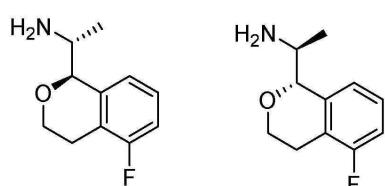
[0102]

본원에서 사용되는 라세믹, 앰비스칼레믹(ambiscalemic) 및 스칼레믹 또는 에난티오머 순도를 갖는 화합물의 화학식은 문헌[Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985)]으로부터 취한 지시의 수정본이며: 단순한 선은 입체화학에 대한 어떠한 정보도 제공하지 않으면 단지 연결되어 있음을 나타내고; 실선 웨지(wedge) 및 파선 웨지를 사용하여 키랄 원소의 절대 배열을 나타내며; 실선 굵은선 및 파선 굵은선은 라세믹 특성을 반드시 나타내지는 않는 상대 배열을 지시하는 기하학적 표현이며; 웨지 윤곽과 점선 또는 파선은 측정되지 않은 절대 배열의 지시된 상대적인 입체화학구조의 에난티오머 순도를 갖는 화합물을 나타낸다. 예를 들면, 화학식



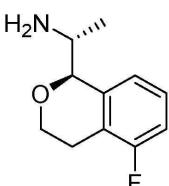
[0103]

은 상기 2개의 키랄 중심 사이의 트랜스 관계, 즉, 임의의 비율의 하기 2개의 화학식



[0104]

중의 하나 또는 둘 다를, 즉, 순수한 에난티오머들로부터 라세메이트까지를 포함하는 반면, 하기 화학식



[0106]

은 도시된 절대 배열을 갖는 단일 에난티오머, 예를 들면, 상기 도시된 ((R)-1-((R)-5-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민을 지시한다. 상기 예들의 입체화학구조를 기술하는 글에서, 케미컬 앱스트랙츠(Chemical Abstracts)의 협약이 사용되었다. 따라서, "(R)-1-((R)-5-rel ...)" 는 상기 2개의 키랄 중심이 상

대적인 관계에 있음을 지시하며 실선 굵은선 및 파선에 의해 구조식으로 도시되는 반면, “rel” 이 없는 “(R)-1-((R)-5-….”는 상기 절대 배열의 단일 에난티오머를 지시하며 실선 웨지 및 파선 웨지에 의한 구조식으로 도시될 것이다.

[0107] 조성물의 “에난티오머 과량” 또는 “에난티오머 과량 %”는 하기 제시된 등식을 사용하여 계산할 수 있다. 하기 제시된 예에서, 한 조성물이 90%의 하나의 에난티오머, 예를 들면, S 에난티오머와 10%의 다른 에난티오머, 예를 들면, R 에난티오머를 함유하면, $ee = (90-10)/100 = 80\%$ 이다.

[0108] 따라서, 90%의 한 에난티오머와 10%의 다른 에난티오머를 함유하는 조성물은 80%의 에난티오머 과량을 갖는다고 할 수 있다. 본원에 기술된 일부 조성물들은 적어도 약 50%, 75%, 90%, 95%, 또는 99%의 상기 S 에난티오머의 에난티오머 과량을 함유한다. 환언하면, 상기 조성물은 상기 R 에난티오머에 대해 S 에난티오머의 에난티오머 과량을 함유한다. 기타 실시양태에서, 본원에 기술된 일부 조성물은 적어도 약 50%, 75%, 90%, 95% 또는 99%의 R 에난티오머의 에난티오머 과량을 함유한다. 환언하면, 상기 조성물은 상기 S 에난티오머에 대해 상기 R 에난티오머의 에난티오머 과량을 함유한다.

[0109] 예를 들면, 이성체/에난티오머는 일부 실시양태에서, 상기 성응하는 에난티오머가 실질적으로 없이 제공될 수 있고, 또한 본원에서 상호교환적으로 사용되는 바와 같이 “광학적으로 풍부한”, “에난티오머적으로 풍부한”, “에난티오머 순도” 및 “비-라세믹”으로 지칭될 수 있다. 이를 용어는 한 에난티오머의 중량%가 상기 라세믹 조성물의 대조용 혼합물 중의 한 에난티오머의 양보다 큰 조성물(예를 들면, 중량 기준으로 1:1 초과)을 지칭한다. 예를 들면, 상기 S 에난티오머의 에난티오머적으로 풍부한 제조는 상기 R 에난티오머에 대해 상기 S 에난티오머를 약 50중량% 초과, 예를 들면, 약 75중량% 초과, 추가로 약 80중량% 초과해서 갖는 화합물의 제조를 의미한다. 일부 실시양태에서, 상기 풍부함은 약 80중량%를 훨씬 더 초과하여 “실질적으로 에난티오머적으로 풍부한”, “실질적으로 에난티오머 순도” 또는 “실질적으로 비-라세믹” 제조를 제공할 수 있으며, 이는 한 에난티오머를 다른 에난티오머에 대해 적어도 약 85중량%, 예를 들면, 적어도 약 90중량%, 추가로 적어도 95중량% 갖는 조성물의 제조를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 적어도 약 90중량%의 한 에난티오머로 구성된다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 적어도 약 95중량%, 98중량% 또는 99중량%의 한 에난티오머로 구성된다.

[0110] 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 (S)- 및 (R)-이성체의 라세믹 혼합물이다. 기타 실시양태에서, 화합물들의 혼합물이 본원에 제공되는데, 상기 혼합물의 개별 화합물은 주로 (S)- 또는 (R)-이성체 배열로 존재한다. 예를 들면, 상기 화합물 혼합물은 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 또는 그 이상을 초과하는 (S)-에난티오머 과량을 갖는다. 기타 실시양태에서, 상기 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5%, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (S)-에난티오머 과량을 갖는다.

[0111] 기타 실시양태에서, 상기 화합물 혼합물은 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 또는 그 이상을 초과하는 (R)-에난티오머 순도를 갖는다. 일부 다른 실시양태에서, 상기 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5%, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (R)-에난티오머 과량을 갖는다.

[0112] 기타 실시양태에서, 상기 화합물 혼합물은 이들의 입체화학적 배향, 즉 (S)- 또는 (R)-이성체를 제외하고는 동일한 화학적 실체를 함유한다. 예를 들면, 본원에 기재된 화합물이 --CH(R)-- 단위를 갖고 R이 수소가 아닌 경우, 상기 --CH(R)--은 각각의 동일한 화학적 실체에 대해 (S)- 또는 (R)-입체화학적 배향을 갖는다. 일부 실시양태에서, 동일한 화학적 실체의 혼합물은 (S)- 및 (R)-이성체의 라세믹 혼합물이다. 또 다른 실시양태에서, (이들의 입체화학적 배향을 제외하고는) 동일한 화학적 실체들의 혼합물은 주로 (S)-이성체 또는 주로 (R)-이성체를 함유한다. 예를 들면, 동일한 화학적 실체들의 혼합물에서 상기 (S)-이성체는 상기 (R)-이성체에 대해 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5%, 또는 그 이상으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동일한 화학적 실체들의 혼합물에서 상기 (S)-이성체

는 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5%, 약 99% 초과 내지 약 99.5% 또는 그 이상의 (S)-에난티오머 과량으로 존재한다.

[0113] 또 다른 실시양태에서, (이들의 입체화학적 배향을 제외하고는) 동일한 화학적 실체들의 혼합물에서 상기 (R)-이성체는 상기 (S)-이성체에 대해 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5%, 또는 그 이상으로 존재한다. 일부 실시양태에서, (이들의 입체화학적 배향을 제외하고는) 동일한 화학적 실체들의 혼합물에서 상기 (R)-이성체는 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5%, 약 99% 초과 내지 약 99.5% 또는 그 이상의 (R)-에난티오머 과량으로 존재한다.

[0114] 하이드로카빌은 원소 성분으로서 수소 및 탄소만으로 구성된 임의의 치환기를 지칭한다. C_1 내지 C_{20} 탄화수소는, 예를 들면, 알킬, 사이클로알킬, 폴리사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 이들의 조합을 포함한다. 이의 예는 벤질, 펜에틸, 사이클로헥실메틸, 아다만틸, 캄포릴 및 나프틸에틸을 포함한다. 방향족 탄화수소는 벤젠(페닐), 나프탈렌(나프틸), 안트라센 등을 포함한다. 지방족 탄화수소는 방향족이 아닌 탄화수소이고; 이들은 포화 또는 불포화, 사이클릭, 선형 또는 분지형, 또는 이들의 조합일 수 있다. 지방족 탄화수소는, 예를 들면, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 및 이들의 조합을 포함한다. 지방족 탄화수소의 비제한적 예는 이소프로필, 2-부테닐, 2-부티닐, 사이클로펜틸, 사이클로프로필메틸, 노르보닐 등을 포함한다.

[0115] 달리 특정하지 않는 한, 알킬(또는 알킬렌)은 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 구조 및 이들의 조합을 포함하는 것이다. 알킬은 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 탄소수 1 내지 10, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹을 지칭한다. 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸 등을 포함한다.

[0116] 사이클로알킬은 탄화수소의 부분집합이며, 탄소수 3 내지 8의 사이클릭 탄화수소 그룹을 포함한다. 사이클로알킬 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 노르보닐 등을 포함한다.

[0117] 달리 특정하지 않는 한, 용어 "카보사이클"은 상기 환 원자가 모두 탄소이지만 임의의 산화 상태인 환 시스템을 포함하는 것이다. 따라서, (C_3-C_{10}) 카보사이클은 비-방향족 및 방향족 시스템을 둘 다 지칭하며, 사이클로프로판, 벤젠 및 사이클로헥센과 같은 시스템을 포함하고; (C_8-C_{12}) 카보폴리사이클은 노르보난, 데칼린, 인단 및 나프탈렌과 같은 시스템을 지칭한다. 카보사이클은 달리 제한하지 않는 한 브릿징된 구조를 포함해서 모노사이클, 비사이클 및 폴리사이클을 지칭한다.

[0118] 헤테로사이클은 1개 내지 4개의 탄소가 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 지방족 또는 방향족 카보사이클 잔기를 의미한다. 상기 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있으며, 상기 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 달리 특정하지 않는 한, 헤테로사이클은 비-방향족(헤테로지방족) 또는 방향족(헤테로아릴)일 수 있다. 헤�테로사이클은 달리 제한되지 않는 한 브릿징된 구조를 포함해서 모노사이클, 비사이클 및 폴리사이클을 지칭한다. 헤�테로사이클의 예는 피롤리딘, 피라졸, 피롤, 인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 벤조푸란, 벤조디옥산, 벤조디옥솔(치환기로서 나타나는 경우 통상 메틸렌디옥시페닐로 지칭됨), 테트라졸, 모르폴린, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 티오펜, 푸란, 옥사졸, 옥사졸린, 이속사졸, 아트로핀, 디옥산, 테트라하이드로푸란 등을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 헤테로사이클 잔기의 예는 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 퀴누클리디닐, 이소티아졸리디닐, 벤스 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조페라닐, 벤조티아졸릴, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로피라닐, 티에닐(이는 또한 이전부터 티오페닐로 불려왔다), 벤조티에닐, 티아모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 디하이드로푸릴, 디옥솔, 디하이드로디옥신 및 테트라하이드로퀴놀리닐을 포함한다.

[0119] 하이드로카빌옥시는 산소를 통해 모 구조에 부착된 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 탄소수 1 내지 10, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 6의 그룹을 지칭한다. 알콕시는 하이드로카빌옥시의 부분집합이고 선형 또는 분지형 배열의 그룹을 포함한다. 이의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 등을 포함한다. 저급-알콕시는

1개 내지 4개의 탄소를 함유하는 그룹을 지칭한다. 상기 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미하다.

[0120] 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 한 실시양태에서, 할로겐은 불소 또는 염소일 수 있다. 추가의 실시양태에서, 상기 할로겐은 불소이다.

[0121] 달리 특정하지 않는 한, 아실은 포밀을 지칭하고, 카보닐 작용기를 통해 모 구조에 부착된 선형, 분지형, 사이클릭 배열, 포화, 불포화 및 방향족 및 이의 조합의 탄소수 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 그룹을 지칭한다. 이의 예는 아세틸, 벤조일, 프로피오닐, 이소부티릴 등을 포함한다. 저급 아실은 탄소수 1 내지 4의 그룹을 지칭한다. 상기 이중결합된 산소는 치환기 자체로서 지칭되는 경우 "옥소"로 불린다.

[0122] 본원에서 사용되는 용어 "임의로 치환된"은 "치화되지 않거나 치환된"과 상호교환해서 사용될 수 있다. 용어 "치환된"은 특정한 그룹에서 하나 이상의 수소 원자가 특정한 라디칼로 대체됨을 지칭한다. 예를 들면, 치환된 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 등을 각각의 잔기에서 하나 이상의 H 원자가 할로겐, 할로알킬, 하이드로카빌, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시 저급 알킬, 카보닐, 페닐, 헤테로아릴, 벤젠설포닐, 하이드록시, 하이드로카빌옥시, 할로알콕시, 옥사알킬, 카복시, 알콕시카보닐[-C(=O)O-알킬], 알콕시카보닐아미노[HNC(=O)O-알킬], 아미노카보닐(카복스아미도로도 공지됨)[-C(=O)NH₂], 알킬아미노카보닐[-C(=O)NH-알킬], 디알킬아미노카보닐[-C(=O)N(알킬)₂], 시아노, 아세톡시, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (알킬)(아릴)아미노알킬, 알킬아미노알킬(사이클로알킬아미노알킬 포함), 디알킬아미노알킬, 디알킬아미노알콕시, 헤�테로사이클릴알콕시, 머캅토, 알킬티오, 설포사이드, 설플론, 설포닐아미노, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실아미노알킬, 아실아미노알콕시, 아실아미노, 아미디노, 아릴, 벤질, 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴알킬, 페녹시, 벤질옥시, 헤�테로아릴옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 옥사알킬, 아미노설포닐, 트리틸, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 벤질옥시페닐 및 벤질옥시로 대체된 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클릴을 지칭한다. "옥소"는 또한 "임의로 치환된"으로 지칭되는 치환기 중에 포함되며; 당분야의 숙련가들은 옥소가 2가 라디칼이기 때문에 치환기로서 적합하지 않을 상황(예를 들면, 페닐 상에서)이 있음을 이해할 것이다. 한 실시양태에서, 1개 2개 또는 3개의 수소 원자가 특정한 라디칼로 대체된다. 알킬 및 사이클로알킬의 경우, 3개 이상의 수소 원자가 불소로 대체될 수 있으며; 실제로 모든 수소 원자가 불소로 대체될 수 있다. 특정 실시양태에서, 치환기는 할로겐, 할로(C₁-C₄)하이드로카빌, 할로(C₁-C₄)하이드로카빌옥시, 시아노, 티오시아네이토, (C₁-C₄)하이드로카빌설피닐, (C₁-C₄)하이드로카빌-설포닐, 아미노설포닐, 니트로, 아세틸 및 아세트아미도이다. 바람직한 치환기는 할로겐, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)플루오로알킬, (C₁-C₄)플루오로알콕시, 하이드록시, 아미노, (C₁-C₄)알킬아미노, 디(C₁-C₄)알킬아미노, (C₁-C₄)아실아미노, (C₁-C₄)플루오로알킬 및 (C₁-C₄)플루오로알콕시이다.

[0123] 치환기 Rⁿ은 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐서 도입된 경우 포괄적으로 정의되고 상기 정의를 유지한다.

[0124] 본원에 사용되고 당분야의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, "화합물"의 설명은 - 명시적으로 추가로 제한되지 않는 한- 상기 화합물의 염을 포함하는 것이다. 따라서, 예를 들면, 상기 기술된 바와 같은, 염기성 아민 잔기 -NR₃R₄를 함유하는 "화학식 I의 화합물"은 염 -NHR³R⁴⁺X⁻(여기서, X⁻는 임의의 대이온이다)을 포함할 것이다. 특정한 실시양태에서, 용어 "화학식 I의 화합물"은 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭하고; 상기 용어는 명시적으로 기술되지 않는 경우 조차 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다. 달리 언급되거나 설명되지 않는 한, 본원에 기술된 구조는 상기 구조의 모든 입체이성체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체이성체, 및 시스-트랜스 이성체) 형태; 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, (Z) 및 (E) 이중결합 이성체, 및 (Z) 및 (E) 형태 이성체를 포함함을 의미한다. 그러므로, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성체 뿐만 아니라 에난티오머성, 부분입체이성체성 및 시스-트랜스 이성체성(또는 형태 이성체성) 혼합물도 본 발명의 범위 내에 속한다. 달리 기술되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 토퍼며 형태도 본 발명의 범위 내에 속한다. 추가로, 달리 기술되지 않는 한, 본원에 기술된 구조는 또한 하나 또는 그 이상의 동위원소가 풍부한 원자의 존재에 있어서만 상이한 화합물도 포함하는 것이다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소가 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부한 탄소로 대체되는 것을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 치료 용도 이외에, 이러한 화합물은, 예를 들면, 생물학적 검정에서 분석용 기구 또는 탐침으로서 유용하다.

- [0125] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험비에 부합하는 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당 분야에 익히 공지되어 있다. 예를 들면, 베르지(S. M. Berge) 등은 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에서 약제학적으로 허용되는 염을 상세하게 기술한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 무독성 산 부가염의 예는 염산, 브롬산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산으로 형성되거나 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성되거나 이온 교환과 같은 당 분야에서 사용되는 기타 방법을 사용하여 형성되는 아미노 그룹의 염이다. 기타 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 혼사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 페터네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 대이온이 약제학적 제형물을 제조하기에 바람직하기는 하겠지만, 기타 음이온도 합성 중간체로서 상당히 허용 가능하다. 따라서, X는 상기 염이 화학적 중간체인 경우 아이오다이드, 옥살레이트, 트리플루오로메탄설포네이트 등과 같은 약제학적으로 바람직하지 않은 음이온일 수 있다.
- [0126] 달리 특정하지 않는 한, 용어 "포함하다"(또는 이에 대한 임의의 변형태, 예를 들면 "포함하고", "포함하는" 등)는 확장 가능한 것을 의도한다. 예를 들면, "A는 1, 2 및 3을 포함한다"는 A가 1, 2 및 3을 포함하지만 이로 제한되지 않음을 의미한다.
- [0127] 달리 특정하지 않는 한, "과 같은"이라는 구절은 확장 가능한 것을 의도한다. 예를 들면, "A는 염소 또는 브롬과 같은 할로겐일 수 있다"는 A가 염소 또는 브롬일 수 있지만 이로 제한되지는 않음을 의미한다.
- [0128] 또 다른 실시양태에 따라, 본 발명은 본 발명의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물에서 화합물의 양은 대상에서 다양한 신경과 및/또는 정신과 질환, 장애 및/또는 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하기에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 대상에게 투여하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 대상에게 경구 투여하도록 제형화된다.
- [0129] 본원에서 사용되는 바와 같이, 투여가 고려되는 "대상"이라는 용어는 사람(즉, 임의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들면, 소아과 대상(예를 들면, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상(예: 젊은 성인, 중년 성인 또는 노년 성인)) 및/또는 기타 영장류(예: 시노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이); 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개와 같은 상업적으로 관련 있는 포유동물을 포함하는 포유동물; 및/또는 닭, 오리, 거위, 메추리 및/또는 칠면조와 같은 상업적으로 관련 있는 조류를 포함하는 조류를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0130] 특정한 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 조성물(예를 들면, 약제학적 조성물)이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에 기술된 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 신경과 또는 정신과 질환 및 장애의 치료를 요하는 대상에서 상기 질환 및 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 담체 및 부형제의 예는 당 분야의 숙련가에게 익히 공지되어 있으며, 예를 들면, 문헌[Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 상세하게 기술되어 있다. 상기 제형물은 또한 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물)을 품격있게 제시하거나 상기 약제학적 제품(즉, 의약)의 제조를 보조하기 위해 하나 이상의 완충제, 안정제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 혼탁제, 방부제, 항산화제, 불투명화제, 활탁제, 가공 조제, 착색제, 감미제, 방향제, 향미제, 희석제 및 기타 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0131] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입, 국부, 직장, 경비, 구강내, 설하, 질내 투여되거나 이식된 저장소를

통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 혼탁액일 수 있다. 이들 혼탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 당 분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 상기 멸균 주사 가능한 제제는 또한 무독성 비경구적으로 허용되는 회석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액 또는 혼탁액일 수 있으며, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 립거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 혼탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 캡슐, 정제, 수성 혼탁액 또는 용액을 포함하는 임의의 경구적으로 허용되는 투여 용량 제형으로 경구 투여될 수 있다.

[0132] 단일 투여 용량 제형에서 조성물을 생성하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은 치료되는 주체 및 특정 투여 방식을 포함하는 다양한 인자에 따라 변할 것이다. 또한, 임의의 특정한 대상에 대한 특정한 투여 용량 및 치료 체계가 사용될 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 배합, 및 주치의의 판단 및 치료될 특정한 질환의 증세를 포함하는 다양한 인자에 따라 좌우될 것이라는 점이 이해되어야 한다. 상기 조성물에서 본 발명의 화합물의 양은 또한 상기 조성물에서 특정한 화합물에 따라 좌우될 것이다.

[0133] 본원에서 사용되는 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기술된 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 개시를 역전, 완화, 지연시키거나 이의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 전개된 후 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료제는 증상의 부재시 투여될 수 있다. 예를 들면, 치료제는 증상의 개시 전에 (예를 들면, 증상의 이력에 비추어 및/또는 유전적 또는 기타 민감성 인자에 비추어) 민감한 개인에게 투여될 수 있다. 치료는 또한 증상이 해소된 후, 예를 들면, 이들의 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 지속될 수 있다.

[0134] 일부 실시양태에서, 본 발명은 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애를 앓는 대상의 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 유효량의 본 발명의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 발명의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 신경과 및/또는 정신과 질환 및 장애는 무관심, 우울증, 불안증, 인지 기능저하, 정신병, 공격성, 초조증, 불량한 충돌 조절 및 수면 교란을 포함하는 다양한 정신 및 행동에 관한 증상을 나타낼 수 있다.

[0135] 한 실시양태에서, 상기 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애는 양극성 장애, 불안증, 우울증, 초조증을 갖는 알츠하이머 질환, 공격성을 갖는 알츠하이머 질환 또는 초조증 공격성을 갖는 알츠하이머 질환이다.

[0136] 한 실시양태에서, 상기 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애는 양극성 장애, 불안증, 우울증, 치매, 알츠하이머 질환, 초조증을 갖는 알츠하이머 질환, 공격성을 갖는 알츠하이머 질환 또는 초조증 공격성을 갖는 알츠하이머 질환, 신경인지 장애, 행동 및 정신 증상을 갖는 신경인지 장애이다.

[0137] 한 실시양태에서, 상기 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애는 치매 및 알츠하이머 질환을 포함하는 신경인지 장애의 행동 및 정신 증상이다. 상기 행동 및 정신 증상은 인지, 사고 내용, 기분 또는 행동에 있어서의 교란을 포함하며, 이는 망상(고통스러운 믿음), 환각, 초조증(쉽게 동요, 반복적인 질문, 논쟁 또는 불평, 비축, 맞추기, 부적절한 비명, 외침, 방해되는 소리, 가출하여 돌봄 거부), 공격성(신체적 또는 언어적), 우울증 또는 불쾌감, 불안증(걱정, 따라 말하기), 무관심 또는 무심, 탈억제(사회적으로 부적절한 행동, 성적으로 부적절한 행동), 이노성 또는 불안정성, 운동 장애(목적 없는 반복적인 행동, 방황, 뒤지기), 야간 행동(밤에 깨서 일어나기), 충동성, 주의력 결핍, 실행 기능장애를 포함한다.

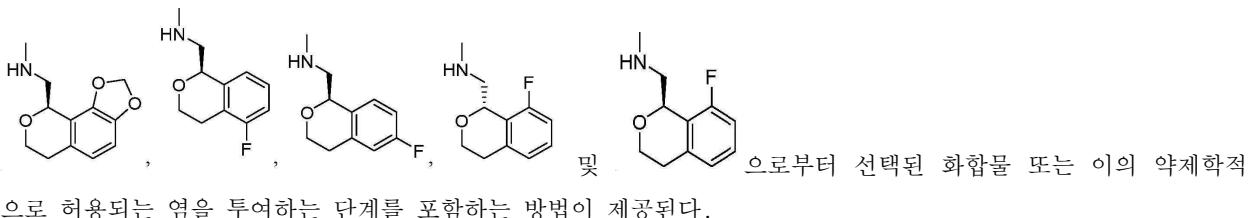
[0138] 대표적인 지원자 치료를 확인하기 위해 본원에서 검정을 사용하였다. 지원자 치료의 예는 초조증을 갖는 알츠하이머 질환, 공격성을 갖는 알츠하이머 질환 및 초조증 공격성을 갖는 알츠하이머 질환의 치료를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 공격성 및 초조증은 신경과 및 정신과 질환 및 장애에서 흔한 증상이다. 공격성 및 초조증은 피질하 뇌 영역에서의 과활성화와 관련되며, 이는 정신자극제(예를 들면, PCP, 암페타민)를 사용하여 동물에서 모델링될 수 있다. 예를 들면, 정신자극제는 동물에서 과다운동활성(HLA)을 유도한다. 항정신병약(예: 할로페리돌, 클로자핀 및 리스페리돈)은 신경자극제-유도된 HLA를 감소시키는 것으로 보이며 알츠하이머 질환에서의 초조증에 대해서도 효과적이다. 알츠하이머 질환에서의 초조증에 대해 미인가로 사용되거나 임상 시험에서 현재 연구 중인 기타 약물은 리튬 (암페타민-유도된 HLA도 감소시킴)과 같은 기분 안정제, 및 항우울제(예: 시탈로프램)이다. 항우울제는 강제 수영 및 꼬리 현수 시험과 같은 검정에서 활성을 나타낸다. 그러므로, 상

기 언급된 검정은 알츠하이머 질환에서의 초조증 및 기타 신경과 및 정신과 질환 및 장애에서의 초조증/공격성에 대한 지원자 치료를 확인하는데 도움이 되었다.

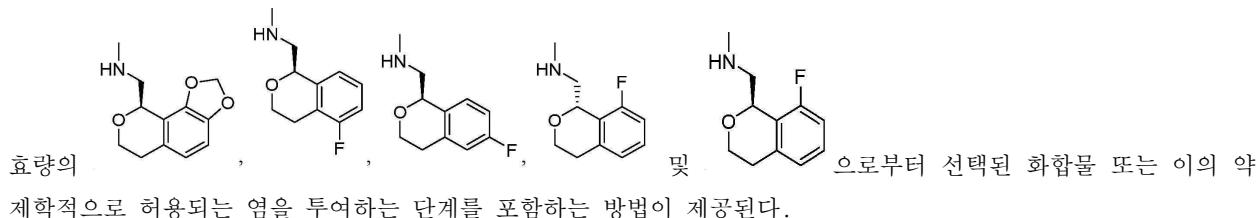
[0139] 한 실시양태에서, 양극성 장애의 치료를 요하는 대상의 양극성 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 유효량의 화학식 I에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0140] 한 실시양태에서, 불안증의 치료를 요하는 대상의 불안증을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 유효량의 화학식 I에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

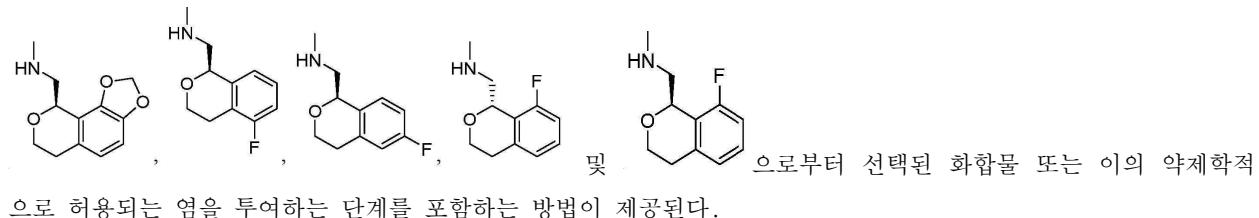
[0141] 한 실시양태에서, 양극성 장애, 불안증, 우울증, 초조증을 갖는 알츠하이머 질환, 공격성을 갖는 알츠하이머 질환 또는 초조증 공격성을 갖는 알츠하이머 질환으로부터 선택되는 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애의 치료를 요하는 대상의 상기 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 유효량의



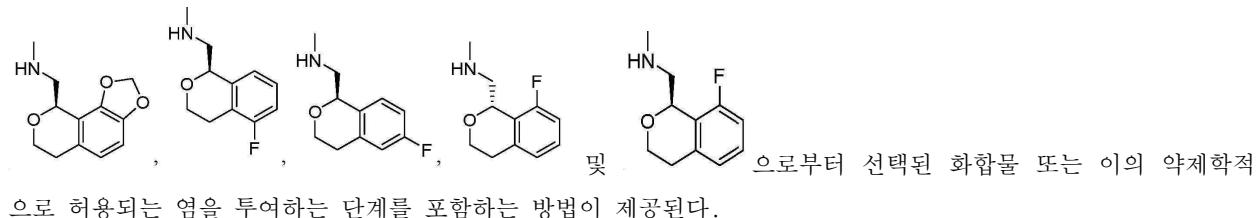
[0142] 한 실시양태에서, 양극성 장애의 치료를 요하는 대상의 양극성 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 유효량의



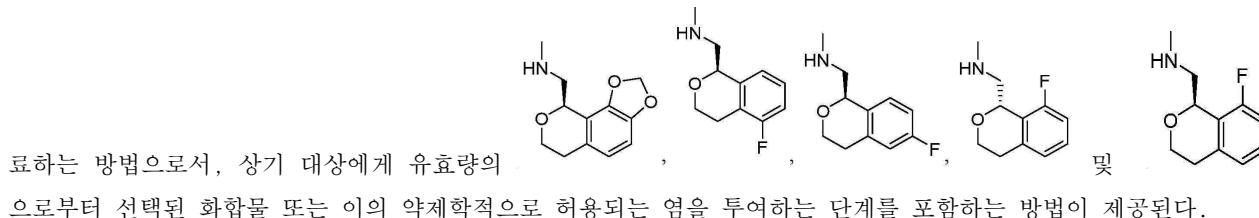
[0143] 한 실시양태에서, 불안증의 치료를 요하는 대상의 불안증을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 유효량의



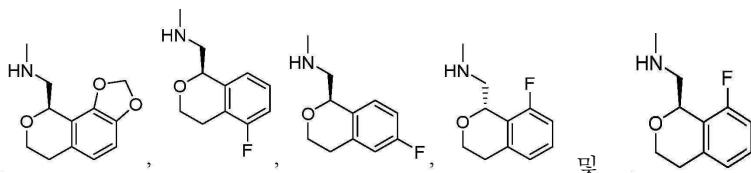
[0144] 한 실시양태에서, 우울증의 치료를 요하는 대상의 우울증을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 유효량의



[0145] 한 실시양태에서, 초조증을 갖는 알츠하이머 질환의 치료를 요하는 대상의 초조증을 갖는 알츠하이머 질환을 치



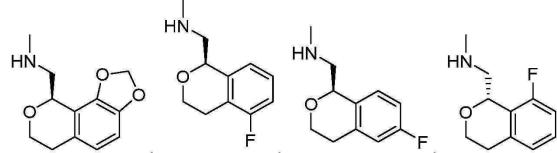
[0146] 한 실시양태에서, 공격성을 갖는 알츠하이머 질환의 치료를 요하는 대상의 공격성을 갖는 알츠하이머 질환을 치



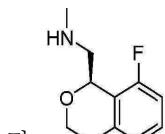
료하는 방법으로서, 상기 대상에게 유효량의
으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0147]

한 실시양태에서, 초조증 공격성을 갖는 알츠하이머 질환의 치료를 요하는 대상의 초조증 공격성을 갖는 알츠하



이며 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 유효량의



및
으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이
제공된다.

[0148]

일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애는, 조현병(편집성, 혼란형, 긴장형 또는 미분화형), 조현형 장애, 조현 정동 장애, 망상 장애, 단기 정신 장애, 공유 정신 장애, 일반 의학적 상태 및 물질-유도 또는 약물-유도(예를 들어, 펜시클리딘, 케타민 및 기타 해리성 마취제, 암페타민 및 기타 정신자극제 및 코카인)로 인한 정신 장애, 정신병 정신 장애, 정동 장애와 관련된 정신병, 단기 반응성 정신병, 분열 정동 정신병, "조현병-스펙트럼" 장애, 예를 들어 조현성 또는 조현형 인격 장애, 또는 양성, 음성 및 인지 증상 조현병 및 다른 정신병을 모두 포함하는 정신병(예를 들어 주요 우울증, 또는 조울(양극성) 장애, 알츠하이머 질환 및 외상 후 스트레스 증후군)과 관련된 질병을 포함하는 정신병; 치매(의미 치매, 전두측두엽 치매, 우울 특징을 갖는 치매, 지속성, 피질하 치매, 루이소체 치매, 파킨슨증-ALS 치매 복합, 및 알츠하이머 질환 관련 치매, 허혈, 다발 경색 치매, 외상, 혈관 문제, 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 다운 증후군, 꾹 질환, 크로이츠펠트-야콥 질환, 주산기 저산소증, 또는 물질 남용), 섬망, 기억 장애 또는 노인성 인지 감소를 포함하는 인지 장애; 급성 스트레스 장애, 광장공포증, 전신 불안 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리불안 장애, 사회 공포증, 특정 공포증, 물질-유도된 불안 장애 및 일반 의학적 상태로 인한 장애를 포함하는 불안 장애; 물질-관련된 장애 및 중독성 행동(물질-유도된 섬망, 지속성 치매, 지속성 기억 장애, 정신 장애 또는 불안 장애; 알콜, 암페타민, 대마초, 코카인, 환각제, 흡입제, 니코틴, 오피오이드, 펜시클리딘, 진정제, 수면제 또는 항불안제를 포함하는 물질에 대한 내성, 의존성 또는 금단 증상을 포함함); 섭식 장애 예를 들어 비만증, 신경성 과식증, 이식 및 강박 섭식 장애; 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 순환성 장애, 물질/약물 투여-유도된 양극성 장애 및 관련 장애, 또 다른 의학적 상태로 인한 양극성 장애 및 관련 장애, 다른 구체적인 양극성 장애 및 관련 장애, 및 구체적이지 않은 양극성 장애 및 관련 장애를 포함하는 양극성 장애, 단극성 우울증, 계절성 우울증 및 산후 우울증, 비정형 우울증, 긴장성 우울증, 노인 우울증, 내인성 우울증, 우울성 우울증, 주산기 우울증, 상황성 우울증, 만성 우울증, 월경 전 증후군(PMS) 및 월경 전 불쾌 장애(PDD), 일반 의학적 상태로 인한 기분 장애, 및 물질-유도된 기분 장애를 포함하는 우울 장애; 주의력, 학습 및 발달 장애, 예를 들어 자폐 장애를 포함하는 전반 발달 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD) 및 행동 장애를 포함하는 주의력 장애, 장애, 예를 들어 자폐증 및 자폐증 스펙트럼 장애(아스퍼거 증후군, 전반 발달 장애, 레트(Rett) 증후군 및 여린 X 증후군을 포함함), 우울증, 양성 건망증, 유년기 학습 장애, 특정 학습 장애, 지적 발달 장애, 및 폐쇄 두부 손상; 멸림, 운동이상증, 근긴장 이상증, 턱증, 발성 장애, 운동실조, 간대성 근경련, 본태 멸림, 자연 운동이상증, 하지 불안 증후군, 뚜렷 증후군, 다계통 위축증, 다발성 경화증, 헌팅턴 질환, 파킨슨 질환 및 비정형 파킨슨증을 포함하는 운동 장애 및 증상; 간질; 요실금; 안구 손상, 눈의 망막병증 또는 황반 변성, 이명, 청력 손상 및 손실, 및 뇌 부종을 포함하는 신경 손상; 구토; 및 불면증, 수면 방해, 비행 시차, 과다 수면, 탈력 발작, 수면 무호흡증, 폐쇄성 수면 무호흡증, REM 수면 행동 장애, 하지 불안 증후군, 주기적인 사지 운동 장애, 일주기 리듬 수면 장애, 자연 수면 위상 장애, 몽유명, 야경증, 야뇨증, 급속 눈 운동 수면 행동 장애, 교대 근무 수면 장애, 과도한 주간 졸립, 비-24시간 수면-각성 장애, 수면 마비 및 기면증을 포함하는 수면 장애로부터 선택된다.

[0149]

일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애는, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 우울증, 인지 기능 저하, 뇌졸중, 조현병, 다운 증후군 또는 태아 알콜 증후군이다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 알츠하이머 질환이다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 파킨슨 질환이다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 우울증이다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 인지 기능저하이다. 일부 실시양태에서, 인지 기능저하는 우울증과 관련된 인지 기능이상, 예를 들어 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 뇌졸중이다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 조현병이다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 다운 증후군이다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 태아 알콜 증후군이다.

[0150]

일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애는 양극성 장애(양극성 I 및 양극성 II 둘 다 포함함)는 인구의 약 2%의 유병율을 갖는 심각한 정신과 장애이며, 모든 성별에 영향을 미친다. 이는 다른 장애, 예를 들어 주요 우울 장애 및 조현병과 구별되는 상승된(즉, 조증) 및 우울한 기분 사이의 순환을 특징으로 하는 재발-완화 상태이다. 대부분의 개인이 중대한 우울증을 경험하더라도, 양극성 I은 완전한 조증 삽화의 발생에 의해 정의된다. 조증의 증상은, 상승되거나 짜증나는 기분, 과다행동, 호기심, 감소된 수면욕, 급속 사고(racing thought) 및 경우에 따라 정신병을 포함한다. 우울 삽화는, 무쾌감증, 슬픈 기분, 절망, 자존심 저하, 집중력 저하 및 졸음증을 특징으로 한다. 양극성 II는, 대상이 우울증 상태로 상당한 시간을 보냈음에도 불구하고 주요 우울 삽화 및 경조증(덜 심각한 조증) 삽화의 발생으로 정의된다. 다른 관련 상태는 순환성 장애를 포함한다.

[0151]

일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애는 조현병이다. 조현병은 보통 초기 성인기에 처음 나타나는 알 수 없는 기원의 장애이고, 정신과 증상, 위상 진행 및 발달 및/또는 사회 행동 및 전문 역량의 저하와 같은 특징으로 특징 지워진다. 특징적인 정신과 증상은, 사고 내용(예를 들어, 복수, 단편적, 비일관성, 불합리하거나 단순한 망상 내용, 또는 박해의 생각) 및 정신 상태(예를 들어, 연합 손실, 상상의 나래, 이해하기 어려울 정도까지의 모순), 및 지각력의 장애(예를 들어, 환각), 감정(예를 들어, 표면 또는 부적절한 감정), 자기 인식, 의도, 충동 및/또는 인간간 관계 및 정신운동 장애(예를 들어, 긴장증)이다. 다른 증상도 상기 장애와 관련이 있다. 조현병은 하위 그룹들로 분류된다: 망상 및 환각 및 사고 장애의 부재, 혼란스러운 행동 및 정동 둔마를 특징으로 하는 편집성 유형; 일명 "파괴성 조현병"이라고 불리는 생각 장애 및 정동 둔마가 함께 나타나는 혼란형 유형; 탁월한 정신운동 장애가 분명하고, 증상은 긴장성 혼미 및 밀립성 유연성을 포함할 수 있는 긴장성 유형; 및 정신 증상은 있지만 편집성, 혼란형 또는 긴장성의 기준은 충족되지 않는 미분화형 유형. 조현병의 증상은 일반적으로 세 가지 넓은 범주로 나타난다: 양성, 음성 및 인지 증상. 양성 증상은 정상 경험, 예를 들어 환각과 망상의 "초파"를 나타내는 증상이다. 음성 증상은 대상이 정상 경험이 부족한 경우, 예를 들어 무쾌감증 및 사회적 상호작용 부족이다. 인지 증상은 조현병에서의 인지 기능저하, 예를 들어 의사 결정에 있어 지속적인 주의력과 결핍의 부족과 관련된다.

[0152]

일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애는 불안 장애이다. 불안 장애는 두려움, 걱정 및 불안감으로 특징지어지며, 일반적으로 상황에 대한 과잉 반응과 같이 일반화되고 산만해진다. 불안 장애는 두려움, 불안 또는 회피 행동을 유도하는 상황이나 대상의 유형 및 관련된 인지 관념에서 상이하다. 불안은, 불안이 인식된 미래의 위협에 대한 감정적인 반응이며, 두려움이 인식되거나 실제적인 직접적인 위협과 관련된다는 점에서 두려움과 상이하다. 또한 이들은 관련 사상 또는 신념의 내용이 상이하다. 불안 장애의 예는, 분리불안 장애, 선택적 무언증, 특정 공포증, 사회 불안 장애(사회 공포증), 공황 장애, 공황 발작 지정자, 광장공포증, 전신 불안 장애, 물질/약물-유도된 불안 장애, 또 다른 의학적 상태로 인한 불안 장애, 및 불특정 불안 장애; 반응성 애착 장애, 탈역제된 사회 진입 장애, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 급성 스트레스 장애, 및 조정 장애를 포함하는 스트레스 인자-관련 장애를 포함한다.

[0153]

인지 기능저하는 인지 기능 또는 인지 영역, 예를 들어 작업 기억, 주의력 및 경계, 언어 학습 및 기억, 시각적 학습 및 기억, 추론 및 문제 해결(예를 들어, 집행 기능, 처리 속도 및/또는 사회적 인식)의 감소를 포함한다. 특히, 인지 기능저하는 주의력 결핍, 혼란스러운 생각, 느린 사고, 이해의 어려움, 집중력 부족, 문제 해결 기능저하, 기억력 부족, 생각 표현의 어려움 및/또는 사고, 감정 및 행동의 통합의 어려움, 또는 무의미한 생각의 소멸의 어려움을 포함할 수 있다.

[0154]

일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 질환 또는 장애는 인지 결핍(DSM-5에 의해 정의되는 인지 영역은, 복합 주의력, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각운동, 사회적 인지이다)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 도파민 신호 전달의 결핍과 관련된다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 기저 신경질 기능 장애와 관련된다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 조절 곤란 운동 활성화와 관련

된다. 일부 실시양태에서, 신경과 또는 정신과 장애는 전두엽 피질 기능의 기능저하와 관련된다.

[0155] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 제공되는 신경과 및/또는 정신과 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 질환 또는 장애는, 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 조증, 순환성 장애, 물질/약물-유도된 양극성 장애 및 관련 장애, 또 다른 의학적 상태로 인한 양극성 장애 및 관련 장애, 기타 특정 양극성 장애 및 관련 장애, 및 불특정 양극성 장애 및 관련 장애를 포함하는 기분 장애; 조현병, 조현병 스펙트럼 장애, 급성 조현병, 만성 조현병, NOS 조현병, 조현병 성격 장애, 조현형 성격 장애, 망상 장애, 정신병, 정신 장애, 단기 정신 장애, 공유 정신 장애, 일반 의학적 상태로 인한 정신 장애, 약물-유도된 정신병(예를 들어, 코카인, 알콜, 암페타민), 조현 정동 장애, 초조증, 공격성, 섬망, 강경증, 긴장증, 해리 정체성 장애, 편집성 성격 장애, 정신 우울증, 조현병 성격 장애, 유년기 봉괴성 장애(헬러 증후군), 봉괴성 정신병, 해리성 기억상실, 신체 증상 장애, 파킨슨 정신병, 소화성 정신병, 뚜렷 증후군 및 유기 또는 NOS 정신병을 포함하는 정신 장애; 파탄 기분 조절 곤란 장애, 주요 우울 장애(MDD)(주요 우울 삼파를 포함함), 기분 저하증, 지속적인 우울 장애(기분 저하증), 치료 저항성 우울증, 월경 전 불쾌 장애, 물질/약물-유도된 우울 장애, 또 다른 의학적 상태로 인한 우울 장애, 다른 특정 우울 장애 및 불특정 우울 장애를 포함하는 우울 장애; 불안 장애; 및 물질 남용 또는 의존성(예를 들어, 니코틴, 알콜, 코카인), 중독, 인터넷 게임 장애, 섭식 장애, 행동 장애, 발작, 현기증, 간질, 초조증, 공격성, 신경변성 질환, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 운동이상증, 헌팅턴 질환, 치매, 월경 전 불쾌감, 주의력 결핍 장애(ADD) 및 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD), 운동과다 증후군, 자폐증, 자폐증 스펙트럼 장애, 강박 장애, 통증, 섬유근육통, 편두통, 인지 기능저하, 운동 장애, 하지 불안 증후군(RLS), 다발성 경화증, 원발성 진행 다발성 경화증, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 운동이상증 다발성 경화증, 수면 장애, 수면 무호흡증, 기면증, 과도한 주간 졸립, 비행 시차, 약물의 졸린 부작용, 불면증, 성 기능 장애, 고혈압, 구토, 레시-니한 질환, 월슨 질환, 레트 증후군, 및 헌팅턴 무도병을 포함하는 기타 장애를 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경과 및/또는 정신과 장애는 초조증 및 공격성을 포함한다.

[0156] 일부 실시양태에서, 초조증 및 공격성은 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 및/또는 자폐증과 관련된다.

[0157] 일부 실시양태에서, 신경과 및/또는 정신과 질환 또는 장애는 강박 장애 및 관련 장애(예를 들어, 신체 추형 장애, 축적 장애, 발모광, 줄까짐 장애)이다.

[0158] 일부 실시양태에서, 신경과 및/또는 정신과 질환 또는 장애는 파괴적이고, 충동-조절성이며, 적대적 반항 장애, 간헐 폭발 장애, 행동 장애, 반사회적 성격 장애, 방화벽, 절도벽, 및 기타 특정 파괴적이고, 충동-조절성인 장애를 포함하는 행동 장애, 및 비특정 파괴적이고 충동-조절성인 행동 장애이다.

[0159] 우울 장애는, 주요 우울 장애 및 기분 저하증을 포함하며, 우울한 기분(슬픔), 집중력 부족, 불면증, 피로, 식욕 장애, 과도한 죄책감 및 자살 사고와 관련된다.

[0160] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 우울증(예를 들어, 주요 우울 장애 또는 기분 저하증); 양극성 장애, 계절성 정동 장애; 인지 결핍; 정신 상태에 의해 생성되는 수면 장애를 포함하는 수면 관련 장애(예를 들어, 수면 무호흡증, 불면증, 기면증, 탈력 발작); 만성 피로 증후군; 불안(예를 들어, 일반 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애); 강박 장애; 폐경 후 혈관 운동 증상(예를 들어, 홍조, 야간 발한); 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨 질환, 알츠하이머 질환, 근 위축성 측삭 경화증, 원발 측삭 경화증, 진행성 근위축증, 진행성 안구(위축증) 마비, 가성 마비 척수 근육 위축증 질환(예를 들어, 베르드니히-호프만 질환으로도 불리는 SMA 유형 I, SMA 유형 II, 쿠겔베르크-벨란더 질환으로도 불리는 SMA 유형 III, 및 진행성 척수연수 근위축증으로도 불리는 캐네디 질환), 할러보르덴-스파츠 질환, 자이텔베르거 질환(영어 신경축삭 퇴행 위축), 부신 백질 퇴행 위축, 알렉산더 질환, 보통 염색체 우성 소뇌 운동실조(ADCA), 순수 자율 신경계 부전(브래드버리-이글스턴 증후군), CADASIL 증후군 및 신경 세로이드 지방갈색소증 장애, 예를 들어 배튼 질환 (스필마이어-보그트-쇼그렌); 조증 장애; 기분저하 장애; 및 비만증을 포함하는 하나 이상의 증상의 치료 방법을 제공한다.

[0161] 일부 실시양태에서, 우울 장애는 급성 자살 경향성 또는 자살 관념과 관련된다. 미국 식약청은, 항우울제가 우울 장애, 예를 들어 MDD를 가진 어린이, 청소년 및 젊은 성인(24세 이하)의 자살 사고 및 행동의 위험을 증가시킬 수 있다는 것을 나타내는 "블랙 박스" 라벨 경고를 채택했다. 일부 실시양태에서, 제공되는 화합물은 우울 장애, 예를 들어 MDD를 가진 어린이, 청소년 및/또는 젊은 성인에서 자살 사고 및/또는 행동의 위험을 증가시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 자살 사고 및/또는 행동의 위험을 증가시키지 않고 소아, 청소년 및/또는 젊은 성인에서 우울 장애(예를 들어, MDD)의 증상들 중 하나 이상의 치료 방법을 제공한다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 노인성 치매, 조기 개시 알츠하이머 질환, 알츠하이머형 치매, 인지력, 기억 손

실, 기억 상실/기억 상실 증후군, 의식 장애, 혼수, 주의력 저하, 언어 장애, 실인증, 실어증, 실행증, 경도 인지 기능저하(MCI), 양성 건망증, 경도 신경인지 장애, 주요 신경인지 장애, 질환으로 인한 신경인지 장애(예를 들어, 헌팅턴 질환, 파킨슨 질환, 르리온 질환, 외상성 뇌 손상, HIV 또는 AIDS), 빈스방거 질환(폐질하 백색뇌 질증), 및 카그라스 증후군을 포함하는 증상들 중 하나 이상의 치료하는 방법을 제공한다.

[0163]

일부 실시양태에서, 본 발명은 통증, 예를 들어 신경병성 통증, 민감화 동반 신경병성 통증, 또는 염증성 통증의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 통증은, 포진후(또는 대상포진후) 신경통, 반사 교감 퇴행 위축/작열통 또는 신경 외상, 환상 사지 통증, 수근관 증후군, 및 말초신경병증(예를 들어, 당뇨병 신경병증 또는 만성 알콜 사용으로부터 발생하는 신경병증)을 포함하는 신경병성 통증이다. 일부 실시양태에서, 통증은, 급성 통증, 통각 통증, 관절염 통증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 관절 통증, 근골격통증, 허리 통증, 등 통증, 돌출 디스크, 엉덩이 통증, 내장 통증, 두통, 긴장성 두통, 급성 긴장성 두통, 만성 긴장성 두통, 만성 군발 두통, 만성 편두통, 전형적 편두통, 군발 두통, 혼합 두통, 외상후 두통, 눈 긴장 두통, 일시적인 편측성 신경통성(SUNCT) 두통, SUNCT 증후군, 떠해르페스, 급성 떠해르페스, 대상 포진, 대상포진후 신경통(대상 포진), 작열통, 중추 통증, 중추 통증 증후군, 만성 등 통증, 신경통, 신경병성 통증 증후군, 신경병증, 당뇨병 신경병증, 당뇨병 관련 신경병증, 당뇨병 관련 신경 통증, 섬유염, 화학요법에 의한 말초신경병증, 말초 신경 질환, 말초신경병증, 신경 통증, 신경 외상, 민감화 동반 신경병성 통증, 복합 부위 통증 증후군, 압박 신경병증, 두개안면 통증, 만성 관절 통증, 만성 무릎 통증, 만성 통증 증후군, 암 통증, 삼차 신경통, 동통성 틱(tic doloreaux), 반사 교감 작열통, 통증성 말초 신경병증, 척수 신경 손상, 거미막염, 척수 통증, 베른하르트-로스 증후군(대퇴감각이상증), 수근관 증후군, 뇌척수액 증후군, 샤르코-마리-투스 질환, 유전 운동 감각 신경병증, 종아리근 위축증, 군발-턱 증후군, 꼬리뼈 통증 증후군, 구획 증후군, 퇴행성 디스크 질환, 실패한 등 수술 증후군, 생식기-골반 통증/삽입 장애, 통풍, 염증성 통증, 요추 신경근병증, 신경종(통증성 흉터), 다발성 경화증 관련 통증, 골반 저부 장애, 환상 사지 통증, 이상근 증후군, 심인성 통증, 지근 통증 증후군, 레이더 증후군, 연관 통증, 반사 교감 퇴행 위축 증후군, 좌골신경통, 좌골신경통 통증, 척추측만증, 디스크 이탈, 몸 통증, 척수 협착증, 강직 증후군(stiff-person syndrome/stiff-man syndrome), 절단 통증, 교감 지속 통증, 톨로사-핸트 증후군, 편타성, 또는 라임 질환 관련 통증이다.

[0164]

일부 실시양태에서, 본 발명은, 비만증; 편두통 또는 편두통 두통; 및 심리학적 및/또는 생리학적 요인에 의한 성 기능 장애, 발기 장애, 조기 사정, 질 건조, 성적 홍분 부족, 오르가즘을 얻지 못함, 및 억제된 성욕, 억제된 성적 홍분, 억제된 여성 오르가즘, 억제된 남성 오르가즘, 기능 성교통증, 기능 질경련을 비제한적으로 포함하는 정신-성 기능 장애, 및 비정형 정신-성 기능 장애를 포함하는 증상들 중 하나 이상의 치료 방법을 제공한다.

[0165]

일부 실시양태에서, 본 발명은 수면 및 주간 둘 다 동등한 동안 빠른 안구 운동(REM)을 억제하는 방법을 제공한다.

[0166]

일부 실시양태에서, 본 발명은 야간 또는 주간 둘 다 동등한 동안 병리학적 또는 과량의 REM을 억제 또는 제거하는 방법을 제공한다.

[0167]

일부 실시양태에서, 본 발명은, 탈력 발작(깨어있는 동안 갑작스러운 불수의 일파성 근육 약화 또는 마비의 발작); 기면증 또는 기타 상태와 관련된 야간 수면 장애/수면 분열; 기면증 또는 기타 상태와 관련된 수면 마비; 기면증 또는 기타 상태와 관련된 입면 및 출면 환각; 및 기면증, 수면 무호흡증 또는 교대 근무 장애 및 다른 의학적 상태, 예를 들어 암, 만성 피로 증후군 및 섬유 근육통과 관련된 과도한 주간 졸음을 포함하는 증상들 중 하나 이상의 치료 방법을 제공한다.

[0168]

일부 실시양태에서, 본 발명은, 운동 불능, 운동 불능-근경직 증후군, 운동이상증 및 근긴장 이상증을 포함하는 운동 질환 또는 장애 중 하나 이상의 치료 방법을 제공한다. 운동 불능 및 운동 불능-근경직 증후군의 예는, 파킨슨 질환, 약물-유도된 파킨슨증, 뇌수막염 후 파킨슨증, 이차 파킨슨 질환증, 파킨슨 증후군, 비정형 파킨슨증, 특발성 파킨슨증, 진행성 핵상 마비, 다계통 위축증, 대뇌피질 변성, 파킨슨증-ALS 치매 복합 및 기저핵 석회화, 약물-유도된 파킨슨증(예를 들어, 신경이완제-유도된 파킨슨증, 신경이완제 악성 증후군, 신경이완제-유도된 급성 근긴장 이상증, 신경이완제-유도된 급성 좌불안석증, 신경이완제-유도된 지연 운동이상증 및 약물-유도된 체위 떨림), 질 드 라 뚜렷 증후군, 간질, 근육 연축, 및 떨림을 포함하는 근육 경직 또는 약화와 관련된 장애를 포함한다. 운동 이상증의 예는, 약물(예를 들어, L-DOPA) 유도된 운동 이상증 떨림(예를 들어, 휴식 떨림, 체위 떨림, 활동 떨림), 무도병(예를 들어, 시텐함 무도병, 헌팅턴 질환, 양성 유전 무도병, 신경유극적혈구증증가증, 증상 관련 무도병, 약물-유도된 무도병 및 반무도병), 간대성 근경련(전신 간대성 근경련 및

국소 간대성 근경련을 포함함), 턱증(단순 턱증, 복합 턱증 및 증상 관련 턱증을 포함함)을 포함한다. 근긴장 이상증의 예는, 전신 근긴장 이상증, 특발성 이상증, 약물-유도된 근긴장 이상증, 증상 관련 근긴장 이상증, 발작성 근긴장 이상증, 국소 근긴장 이상증, 눈꺼풀 연축, 구강하악 근긴장 이상증, 연축성 발성 장애, 연축성 사경, 축방향 근긴장 이상증, 근긴장성 필기 경련 및 편마비 근긴장 이상증을 포함한다. 운동 질환 또는 장애의 다른 예는, 상동형 운동 장애, 지속성(만성) 운동 장애, 약물-유도된 운동 장애, 심인성 운동 장애, 물질/약물-유도된 운동 장애, 추체외로 운동 장애, 운동과다 운동 장애, 운동감소 운동 장애, 반마비 교대, 양겔만증후군, 할러보르덴-스파츠 질환, 운동실조, 치아 소뇌 운동실조, 운동실조 모세혈관 확장증(루이스-바 증후군), 프리드라이히 운동실조, 유전 척수 운동실조, 유전 척수 경화증, 마차도-조셉 질환, 척수소뇌 운동실조, 진행성 근간대성 운동실조, 무정위 운동, 무도병, 눈꺼풀 연축(눈 연축), 뇌성 마비, 지연 근긴장 이상증, 지연 운동이상증, 특발성 꼬임 근긴장 이상증, 꼬임 근긴장 이상증, 국소 근긴장 이상증, 특발성 가족성 근긴장 이상증, 특발성 비가족성 근긴장 이상증, 경추 근긴장 이상증(연축성 사경), 일차 근긴장 이상증, 구안지 근긴장 이상증, 발달 협동 장애, 연수척수 근위축증(케네디 질환), 샤이-드레거 증후군, 및 강직(Stiff-person)(Stiff-Man) 증후군을 포함한다.

[0169]

일부 실시양태에서, 본 발명은, 복강 간질, 결여 발작, 후천성 간질, 후천성 간질성 실어증, 에카르디 증후군, 알페스 질환, 알페스-후텐로처 증후군, 양겔만 증후군, 양성 국소 간질, 유년기의 양성 국소 간질, 양성 두개내고혈압, 양성 롤란드 간질(BRE), CDKL5 장애, 유년기 결여 간질, 치아 소뇌 운동실조, 두즈 증후군, 드라베 증후군, 인지불능 국소 발작, 대발작을 갖는 간질, 근간대성-결여를 갖는 간질, 간질 반마비, 발열성 발작, 국소 발작, 전두엽 간질, 전신 긴장간대 발작, 유전 간질, Glut1 결핍 증후군, 시상하부 파오종, 특발성 간질, 특발성 전신 간질, 특발성 국소화 관련 간질, 특발성 부분 간질, 특발성 발작, 소아 결여 간질, 소아 근간대성 간질, 라포라 질환, 라포라 진행성 간대성 근경련 간질, 란다우-클레프너 증후군, 라슈흐-그라함-리틀 증후군, 레녹스 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 의학적 불응성 간질, 근심-측두엽 경화증, 근간대성 발작, 신생아 간질, 후두엽 간질, 오타하라 증후군, 파나이오토플로스 증후군, 두정엽 간질, PCDH19 간질, 광민감성 간질, 진행성 근간대성 간질, 라스무센 뇌염, 라스무센 증후군, 불응성 간질, 발작 장애, 간질 지속 상태, 스터지-웨버 증후군, 증상 관련 전신 간질, 증상 관련 부분 간질, TBCK-관련 ID 증후군, 측두엽 간질, 측두엽 발작, 긴장간대 발작, 웨스트 증후군, 멸림, 소뇌 멸림, 소뇌 유출 멸림, 활동 멸림, 본태 멸림, 양성 본태 멸림, 파킨슨 증후군 멸림, 및 약물-유도된 체위 멸림을 포함하는 간질 및/또는 발작의 증상들 중 하나 이상의 치료 방법을 제공한다.

[0170]

일부 실시양태에서, 본 발명은, 하나 이상의 약제학적 제제와 함께 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 신경과 및/또는 정신과 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 적합한 약제학적 제제는, 항파킨슨 약물, 항알츠하이머 약물, 항우울제, 항정신병제, 항히혈제, CNS 억제제, 항콜린제, 항정신제, 간질 의약, 주의력(예를 들어, ADD/ADHD) 의약, 수면 촉진 의약, 각성 촉진 의약 및 통증 의약을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 약제학적 제제는 항불안제이다.

[0171]

적절한 항파킨슨 약물은, 도파민 대체 요법(예를 들어, L-DOPA, 카비도파, COMT 억제제, 예를 들어 엔타카폰 또는 툴카폰), 도파민 작용제(예를 들어, D1 작용제, D2 작용제, 혼합 D1/D2 작용제, 브로모크립틴, 페르골라이드, 카버골린, 로피니롤, 프라미펙솔, 피리베딜, 또는 도메리돈과 병용되는 아포모르핀), 히스타민 H2 길항제, 모노아민 옥시다제 억제제(예를 들어, 셀레길린, 라사길린, 사피나미데안드 트라닐사이프로민), 특정한 비정형 항정신제, 예를 들어 피마반세린(비도파민 작용성 비정형 항정신제 및 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체의 역작용제), 및 아만타딘을 포함한다.

[0172]

일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 레보도파(선택적 뇌 외 데카복실라제 억제제, 예를 들어 카비도파 또는 벤세라자이드를 갖거나 갖지 않음), 비콜린 작용제, 예를 들어 비페리덴(임의로 이의 하이드로클로라이드 또는 락테이트 염) 및 트리헥시페니딜(벤즈헥실)하이드로클로라이드, COMT 억제제, 예를 들어 엔타카폰 또는 툴카폰, MAO A/B 억제제, 항산화제, A2a 아데노신 수용체 길항제, 콜린 작용제, NMDA 수용체 길항제, 세로토닌 수용체 길항제 및 도파민 수용체 작용제, 예를 들어 알렌테몰, 브로모크립틴, 폐놀도팜, 리수라이드, 낙사골라이드, 페르골라이드 및 프라미펙솔과 병용하여 사용될 수 있다. 도파민 작용제는 약제학적으로 허용되는 염의 형태, 예를 들어, 알렌테몰 하이드로브로마이드, 브로모크립틴 메실레이트, 폐놀도팜 메실레이트, 낙사골라이드 하이드로클로라이드 및 페르골라이드 메실레이트일 수 있음을 이해할 것이다. 리수라이드 및 프라미펙솔은 일반적으로 비-염 형태로 사용된다.

[0173]

적절한 항알츠하이머 약물은, 베타-세크레타제 억제제, 감마-세크레타제 억제제, 콜린스테라제 억제제, 예를 들

어 도네파질, 갈란타민 또는 리바스티그민, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 이부프로펜을 포함하는 NSAID, 비타민 E, 및 항-아미로이드 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항알츠하이머 약물은 메만틴이다.

[0174] 적합한 항우울제 및 항불안제는, 노르에피네프린 재흡수 억제제(3급 아민 트리사이클릭 및 2급 아민 트리사이클릭을 포함함), 선택성 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 모노아민 옥시다제의 역억제제(RIMA), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI), 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 길항제, α-아드레노 수용체 길항제, 뉴로키닌-1 수용체 길항제, 비정형 항우울제, 벤조디아제핀, 5-HT1A 작용제 또는 길항제, 특히 5-HT1A 부분 작용제, 및 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 길항제를 포함한다.

[0175] 구체적인 적합한 항우울제 및 항불안제는, 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민 및 트리미프라민; 아목사핀, 데시프라민, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 마프로틸린, 노르트립틸린 및 프로트립틸린; 플루옥세틴, 플루복사민, 폐록세틴 및 세르탈린; 이소카복사지드, 폐넬진, 트라닐시프로민 및 셀레길린; 모클로베마이드; 벤라파신; 데스벤라파신, 둘록세틴; 아프레피탄트; 부프로피온, 빌라조돈, 미르타자핀, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 및 빌록사진; 알프라졸람, 클로르디아제폭사이드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 및 프라제팜; 부스피론, 플레시녹산, 제피론 및 입사피론, 로벡세틴, 보르티옥세틴, 클로라제페이트, 및 케타민 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 항우울제 및 항불안제는 티아냅틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0176] 적합한 항정신병제 및 기분 안정제는 D2 길항제, 5HT2A 길항제, 비정형 항정신병제, 리튬 및 항경련제를 포함한다.

[0177] 구체적인 적합한 항정신병제 및 기분 안정제는, 클로르프로마진, 플루페나진, 할로페리돌, 아미설프라드, 폐르페나진, 티오리다진, 트리플루오로페라진, 아리피프라졸, 아세나핀, 클로자핀, 올란자핀, 팔리페리돈, 브렉스피프라졸, 팔리페리돈, 카리프라진, 피마반세린, 일로페리돈, 루마테페론, MIN-101, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 루라시돈, 플루펜턱솔, 레보메프로마진, 폐리시아진, 폐르페나진, 피모자이드, 프로클로르페라진, 주클로펜턱솔, 올란자핀 및 플루옥세틴, 리튬, 카바마제핀, 라모트리진, 발프로산, 일로페리돈, 티오틱센, 가바펜틴, 티아가빈 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0178] 적절한 간질 의약은, 레베티라세탐, 옥스카바제핀, 클로바잠, 레티가빈, 조니사마이드, 웰바메이트, 에스클리카바제핀, 아세테이트, 라코사미드, 카바마제핀, 티아가빈, 메트석시미드, 프로가바이드, 발프로산, 라모트리진, 브리바라세탐, 루피나미드, 토피라메이트 및 폐람파넬을 포함한다.

[0179] 적절한 주의력 의약은, 메틸 폐니데이트, 아토목세틴, 구안파신, D-암페타민, 리스텍스암페타민, 메틸암페타민 및 클로니딘을 포함한다.

[0180] 적절한 수면 촉진 의약은, 라멜테온, 트리아졸람, 조피클론, 에스조피클론, 졸피뎀, 테마제팜 및 트라조돈을 포함한다.

[0181] 적절한 각성 촉진제 의약은, 모다피닐, D-암페타민, 카페인, 및 아르모다피닐을 포함한다.

[0182] 적절한 통증 의약은, 텍스트로메토르판, 타펜타돌, 부프레노르핀, 코데인, 펜타닐, 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 모르핀, 날록세꼴, 옥시코돈, 트라마돌, 가바펜틸, 디플루프레드네이트, 프레가발린, 아세틸 살리실산, 브로마페낙, 디클로페낙, 디플루니살, 인도메타신, 케토롤락, 메옥시칸, 및 나프록센을 포함한다.

[0183] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 다른 치료법과 병용하여 사용될 수 있다. 적절한 치료법은, 심리 치료, 인지 행동 치료, 전기 경련 치료, 경두개 자기 자극, 미주 신경 자극 및 심뇌 자극을 포함한다.

[0184] 필요한 정확한 양은 대상의 종, 연령 및 일반 상태, 병태의 중증도, 특정 제제, 이의 투여 방식 등에 따라 대상마다 다를 것이다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제형화된다. 본원에서 사용되는 표면 "투여 단위 형태"는 치료될 대상에 대해 적합한 물리적으로 별개의 단위의 제형을 나타낸다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것이라는 것을 이해할 것이다.

[0185] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은, 치료되는 감염의 중증도에 따라, 경구 또는 비강 분무 등과 같이 경구, 직장, 비경구, 대장내, 질내, 복강내, (분말, 연고 또는 점액에 의한) 국소, 턱밑으로, 설하로 인간 또는 다른 동물에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 원하는 치료 효과를 얻기 위해, 1일 당 대상 체중의 약 0.01 내지 약 50mg/kg, 바람직하게는 약 1 내지 약 25mg/kg의 투여량 수준으로 1일 1회 이상

경구 또는 비경구로 투여될 수 있다.

[0186] 일부 실시양태에서, 2종 이상의 치료제의 병용물이 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 3종 이상의 치료제의 병용물이 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0187] 본 발명의 화합물 및 조성물도 병용될 수 있는 제제의 다른 예는 다음을 포함한다: 비타민 및 영양 보조제, 항구토제(예를 들어, 5-HT3 수용체 길항제, 도파민 길항제, NK1 수용체 길항제, 히스타민 수용체 길항제, 칸나비노이드, 벤조디아제핀, 또는 항콜린 작용제), 다발성 경화증(MS) 치료제, 예를 들어 베타 인터페론(예를 들어, Avonex® 및 Rebif®, 달팜프리딘, 알렘투주맙), Copaxone® 및 미톡사트론; 헌팅턴 질환 치료제, 예를 들어 테트라베나진; 천식 치료제, 예를 들어 알부테롤 및 Singulair®; 항염증제, 예를 들어 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1RA, 아자티오프린, 및 설파살라진; 면역 조절제 및 면역 억제제, 예를 들어 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진; 신경양성 인자, 예를 들어 아세틸콜린스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸, 심혈관 질환 치료제, 예를 들어 베타 차단제, ACE 억제제, 이뇨제, 질산염, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴, 피브레이트, 콜레스테롤 흡수 억제제, 담즙산 격리제, 및 니아신; 간 질환 치료제, 예를 들어 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론 및 항바이러스제; 혈액 장애 치료제, 예를 들어 코르티코스테로이드, 항백혈병제 및 성장 인자; 면역 결핍 장애 치료제, 예를 들어 감마 글로불린; 항당뇨병제, 예를 들어, 비아구니드(메트포르민, 펜포르민, 부포르민), 티아졸리딘디온(로시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존), 설포닐우레아(톨부타미드, 아세토헥사미드, 톨라자미드, 클로르프로파미드, 글리피자이드, 글리부라이드, 글리메피라이드, 글리클라자이드), 메글리티나이드(레파글리나이드, 나테글리나이드), 알파-글리코시다제 억제제(미글리톨, 아카르보세), 인크레틴 유사제(엑사나타이드, 리라글루타이드, 타스포글루타이드), 위 억제 웹타이드 유사체, DPP-4 억제제(빌다글립틴, 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴), 아밀린 유사체(프람린타이드), 및 인슐린 및 인슐린 유사체.

[0188] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 안티센스제, 모노클로날 또는 폴리클로날 항체 또는 siRNA 치료제와 병용하여 투여된다.

[0189] 추가의 제제는 다중 투여 치료법의 일부로서 본 발명의 화합물-함유 조성물과 별도로 투여될 수 있다. 다르게는, 이를 제제는 본 발명의 화합물과 함께 단일 조성물로 혼합된 단일 투여 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로서 투여되는 경우, 2개의 활성제는 동시에, 순차적으로 또는 서로의 시간 기간 내에, 통상적으로는 서로 5시간 이내에 제공될 수 있다.

[0190] 본원에 사용되는 용어 "병용", "병용된" 및 관련 용어는, 본 발명에 따른 치료제의 동시 또는 순차 투여를 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 또 다른 치료제를 별도와 동시에 또는 단위 투여 형태로 순차적으로, 또는 단일 단위 투여 형태로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 추가의 치료제, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여 형태를 제공한다.

[0191] 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 병용될 수 있는 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(상기 조성물에 상기 기재한 바와 같은 추가의 치료제를 포함한다) 둘 다의 양은, 치료되는 숙주 및 구체적인 투여 모드에 따라 다양할 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 0.01 내지 100mg/kg 체중/일의 투여량이 투여될 수 있도록 본 발명의 조성물이 제형화되어야 한다.

[0192] 추가의 치료제를 포함하는 조성물에서, 추가의 치료제 및 본 발명의 화합물을 상승작용적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성을 중의 추가의 치료제의 양은, 그 치료제만을 사용하는 단일 치료법에서 요구되는 양보다 적을 것이다. 이러한 조성물에서, 0.01 내지 100mg/kg 체중/일의 투여량의 추가의 치료제가 투여될 수 있다.

[0193] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은, 유일한 활성제로서 상기 치료제를 포함하는 조성물로 정상적으로 투여될 수 있는 양을 초과하지 않을 것이다. 바람직하게는, 현재 개시된 조성물 중의 추가의 치료제의 양은 유일한 치료학적 활성제로서의 제제를 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50 내지 100%의 범위일 것이다.

[0194] 일부 실시양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 의약을 제공한다.

[0195] 일부 실시양태에서, 본 발명은 신경과 및/또는 정신과 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서 화학식

I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0196] 실시예

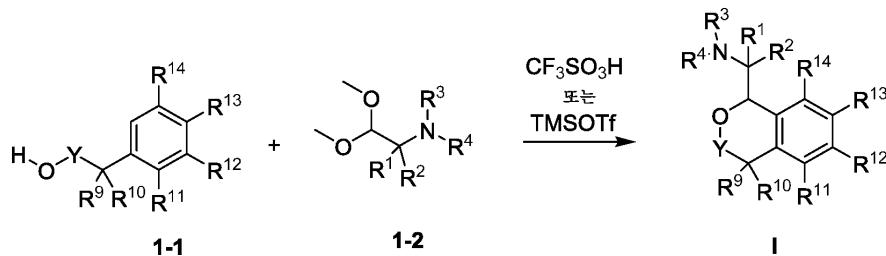
[0197] 하기 실시예에서 기술한 바와 같이, 일부 실시양태에서, 화합물들은 다음 과정에 따라 제조한다. 이러한 일반적인 방법이 본 발명의 특정한 화합물의 합성을 기술하지만 하기 방법들 및 당 분야의 숙련가에게 공지된 기타 방법은 본원에 기술되는 바와 같이 모든 화합물 및 이들 각각의 하위분류 및 종류에 적용될 수 있다.

[0198] 일반적인 반응식

[0199] 하기 반응식은 본원에 제공된 화합물을 제조하기 위한 예시 합성 방법을 제공한다. 당 분야의 통상의 기술을 가진 자는 유사한 방법이 본원에 제공된 화합물들을 제조하기 위해 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 환연하면, 당 분야의 통상의 기술을 가진 자는 시약, 보호 그룹, 반응 조건, 반응 순서, 정제 방법 및 키랄 분리 조건에 대한 적합한 조절을 이용하여 목적하는 실시양태를 제조할 수 있음을 인지할 것이다. 상기 반응을 확대 또는 축소하여 제조하려는 재료의 양에 맞출 수 있다.

[0200] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 당 분야에 공지되고/되거나 시판원으로부터 입수 가능한 적합한 출발 물질을 사용하여 하기 반응식 1 내지 10에 따라 제조할 수 있다. 한 실시양태에서, 반응식 1 내지 10의 출발 물질은 당 분야에 공지된 과정 및 조건을 사용하여 시판 중인 화합물들로부터 제조할 수 있다.

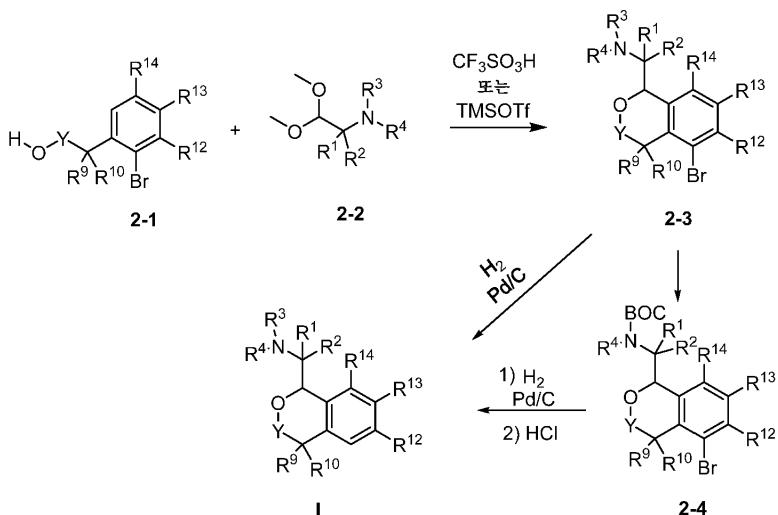
[0201] 반응식 1



[0202]

[0203] 한 실시양태에서, 적합한 하이드록시알킬 치환된 벤젠(1-1)은 트리플루오로메탄설판산 또는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트와 같은 산 또는 루이스산의 존재하에 적합한 2,2-디알콕시-에탄아민 또는 N-보호된 2,2-디알콕시-에탄아민(1-2)과 반응하여 상기 폐환된 생성물(I)을 제공하며(반응식 1), 이는 키랄 HPLC를 사용하여 분리하여 화학식 I의 단일 에난티오머를 제공할 수 있다. 일부 경우, 화합물 I의 정제를 용이하게 하기 위해, 미정제 화합물 I은 화합물 I을 디-3-급-부틸 디카보네이트와 반응시킴으로써 BOC-보호 그룹으로 N-보호되었다. 정제 후, 상기 BOC-그룹은 산성 조건하에 제거되어 화학식 I의 화합물을 제공하였다. 화합물 I의 입체 이성체는 HPLC/키랄 HPLC를 사용하여 분리되어 단일 에난티오머(I)를 제공한다.

[0204] 반응식 2

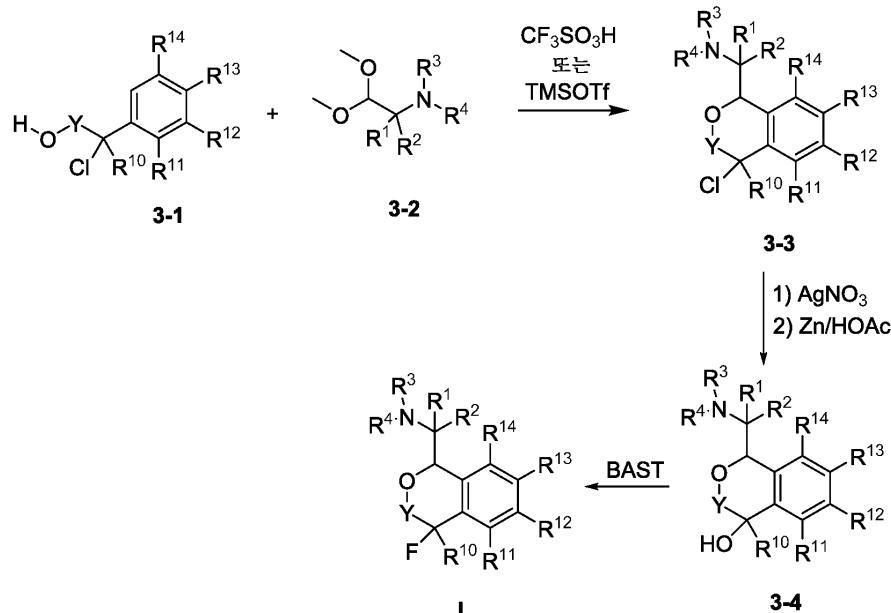


[0205]

[0206] 또 다른 실시양태에서, 적합한 1-하이드록시알킬 2-브로모-치환된 벤젠(2-1)은 트리플루오로메탄설판산 또는 트

리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트와 같은 산 또는 루이스산의 존재하에 적합한 2,2-디알콕시-에탄아민 또는 N-보호된 2,2-디알콕시-에탄아민(2-2)와 반응하여 상기 폐환된 생성물(2-3)을 제공하였다(반응식 2). 화합물 2-3을 Pd-C 촉매화 수소첨가탈할로겐화하여 화합물 I을 수득하고, 이를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하여 화학식 I의 단일 에난티오머를 제공할 수 있다. 일부 경우, 화합물 2-3은 우선 BOC 그룹으로 N-보호된 후 수소첨가탈할로겐화 및 탈보호되어 화합물 I을 제공하고, 이는 키랄 HPLC를 사용하여 분리하여 화학식 I의 단일 에난티오머를 제공할 수 있다.

[0207]

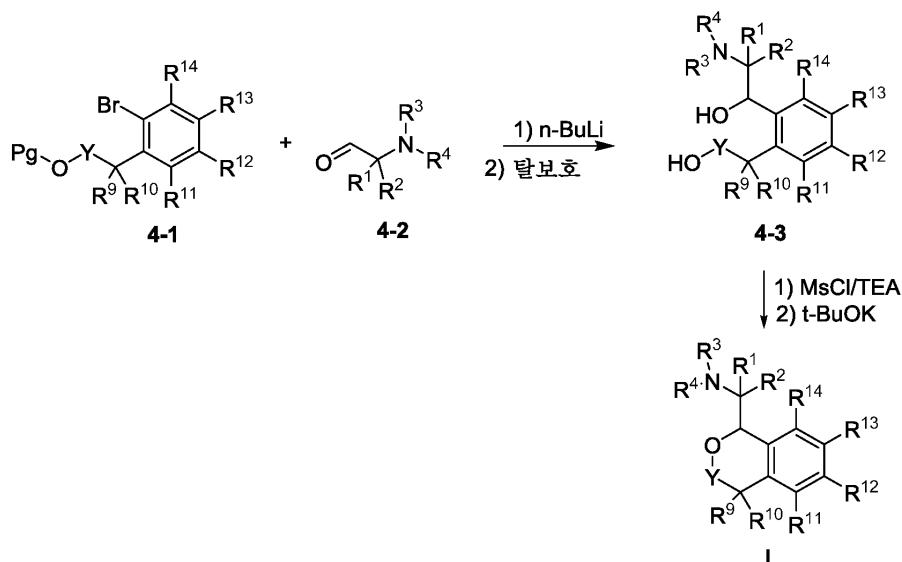
반응식 3

[0208]

[0209]

또 다른 실시양태에서, 적합한 하이드록실-1-클로로-알킬 치환된 벤젠(3-1)은 트리플루오로메탄설폰산 또는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트와 같은 산 또는 루이스산의 존재하에 적합한 2,2-디알콕시-에탄아민 또는 N-보호된 2,2-디알콕시-에탄아민(3-2)와 반응하여 상기 폐환된 생성물(3-3, 또는 $\text{R}^9 = \text{Cl}$ 인 I)을 제공한다(반응식 3). 화합물 3-3을 질산은으로 처리한 다음, 아세트산 중의 아연 분말로 처리하여 상기 하이드록실 화합물(3-4, 또는 $\text{R}^9 = \text{OH}$ 인 I)을 수득하고, 이를 BAST와 같은 불소화 시약을 사용하여 화합물 I($\text{R}^9 = \text{F}$)로 전환시킨다. 화합물 I의 입체이성체를 HPLC/키랄 HPLC를 사용하여 분리하여 화학식 I의 단일 에난티오머를 제공한다.

[0210]

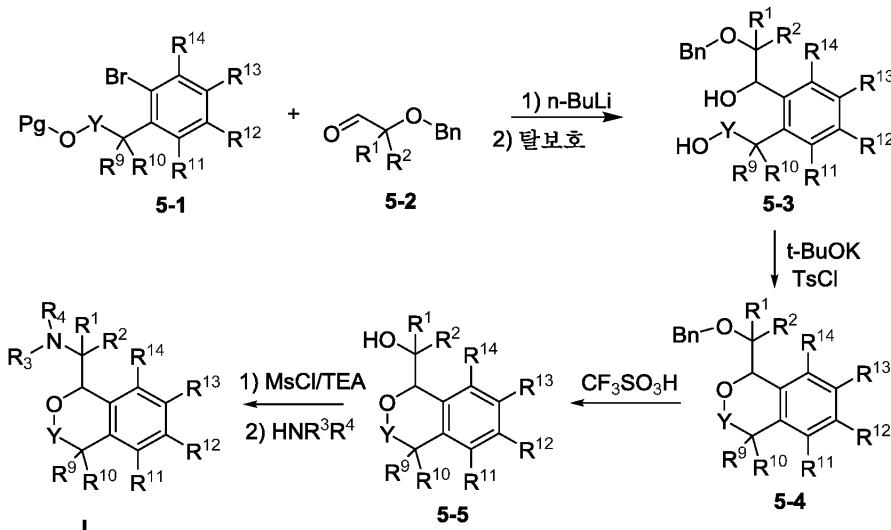
반응식 4

[0211]

[0212]

또 다른 실시양태에서, 적합한 0-보호된 하이드록실알킬 치환된 브로모벤젠(4-1)을 $n\text{-BuLi}$ 과 같은 리튬 시약으로 처리한 후 아미노아세트알데히드 또는 N-보호된 아미노아세트알데히드(4-2)와 반응시킨 다음, 상기 0-보호 그룹을 제거하여 화합물 4-3을 제공한다(반응식 4). 화합물 4-3을 메탄설포닐 클로라이드 및 TEA로 처리한 다음, $t\text{-BuOK}$ 와 반응시켜 화합물 I을 제공하고, 이를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하여 화학식 I의 단일 에난티오머를 제공한다.

[0213]

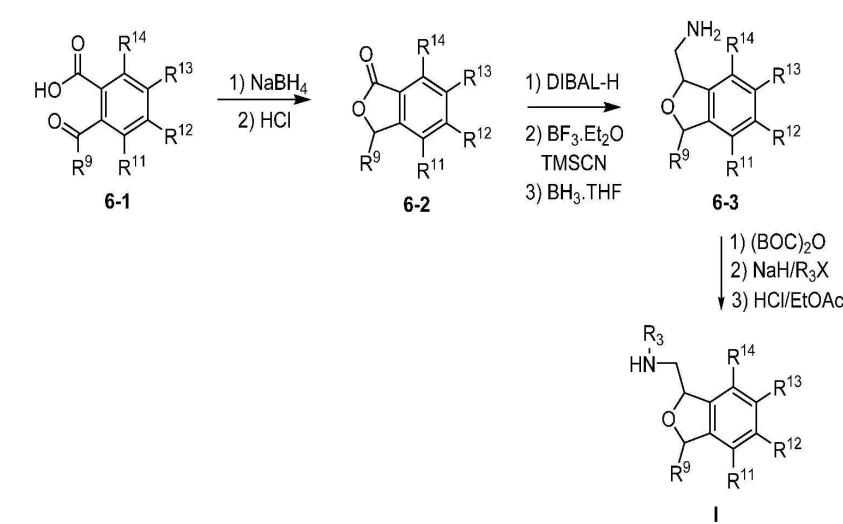
반응식 5

[0214]

[0215]

또 다른 실시양태에서, 적합한 0-보호된 하이드록실알킬 치환된 브로모벤젠(5-1)을 $n\text{-BuLi}$ 와 같은 리튬 시약으로 처리한 후 적합한 0-보호된 하이드록시아세트알데히드(5-2)와 반응시킨 다음, 상기 0-보호 그룹(Pg)을 선택적으로 제거하여 화합물 5-3을 수득한다(반응식 5). 화합물 5-3을 4-톨루엔설포닐 클로라이드 및 $t\text{-BuOK}$ 로 처리하여 폐환된 화합물 5-4을 제공하고, 이를 트리플루오로메탄설�ό산과 반응시켜 상기 벤질 보호 그룹을 제거하여 화합물 5-5를 수득한다. 화합물 I은 화합물 5-5를 MsCl/TEA 로 처리한 후 적합한 아민과 반응시킴으로써 생성된다. 화합물 I을 키랄 HPLC를 사용하여 분리하여 화학식 I의 단일 에난티오머를 제공한다.

[0216]

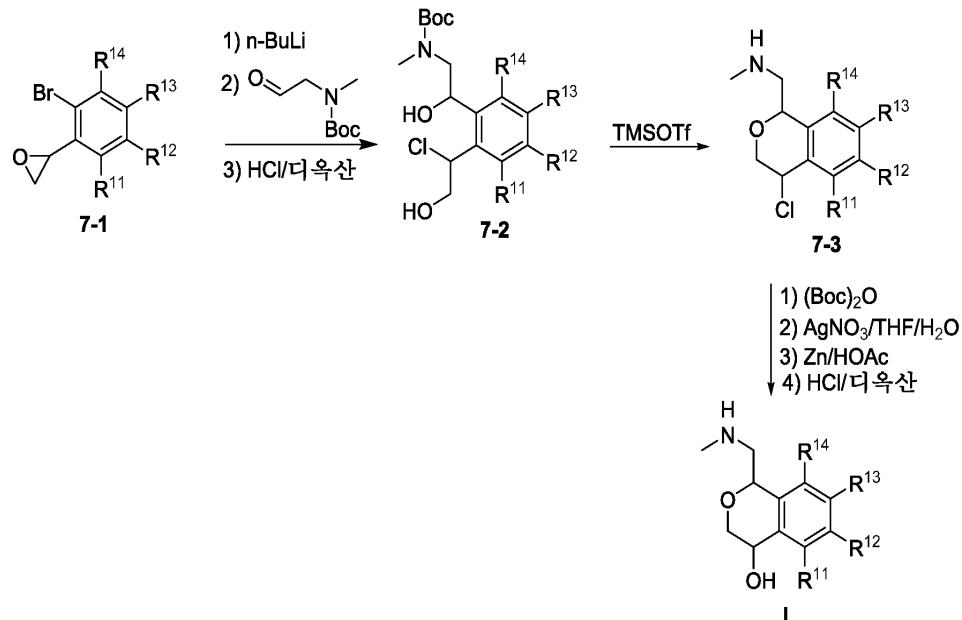


[0217]

[0218]

또 다른 실시양태에서, 적합한 2-아실-치환된 벤조산(6-1)을 나트륨 보로하이드라이드와 반응시킨 후 산의 존재 하에 폐환시켜 이소벤조푸란-1(3H)-온(6-2)을 제공한다. 이소벤조푸란-1(3H)-일-메탄아민(6-3)은 이소벤조푸란-1(3H)-카보니트릴 중간체를 통해 표준 방법론을 사용하여 제조하였다. 화합물 6-3을 디-3급-부틸디카보네이트와 반응시킨 후 알킬화 및 탈보호시켜 화합물 I을 제공한다. 화학식 I의 화합물의 입체이성체를 HPLC/키랄 HPLC를 사용하여 분리하여 단일 에난티오머(I)를 제공한다.

[0219]

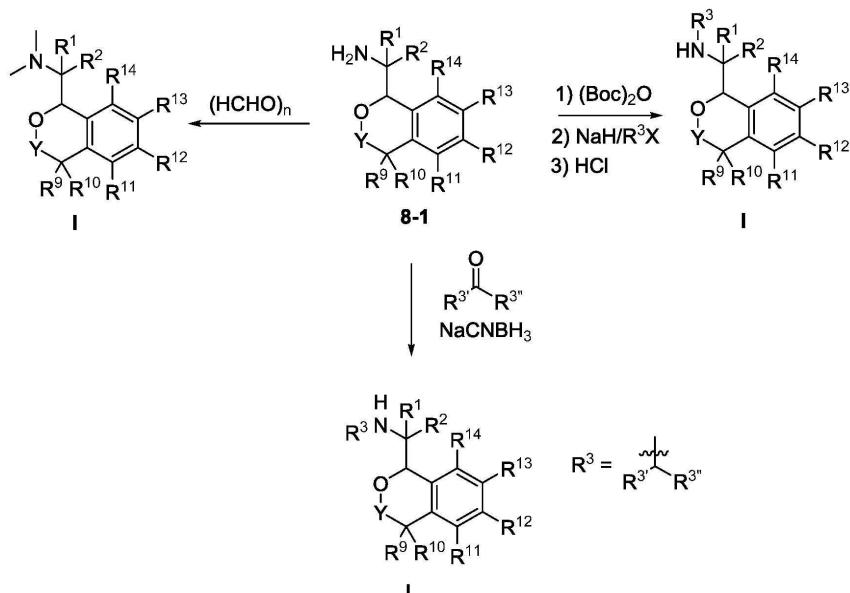
반응식 7

[0220]

[0221]

또 다른 실시양태에서, 적합한 2-(2-브로모페닐)옥시란(7-1)을 $n\text{-BuLi}$ 및 3급-부틸 메틸(2-옥소에틸)카바메이트와 반응시킨 후 HCl 로 처리하여 중간체 7-2를 형성한다. 중간체 7-2를 TMS 트리플루오로메탄설포네이트로 처리하여 1-(4-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(7-3, 또는 $R^9 = Cl$ 인 I)을 수득한다. Boc -보호된 화합물 7-3을 질산은으로 처리한 후 아세트산 중의 아연 분말로 처리하여 상기 클로라이드를 상기 상용하는 수산화물로 전환시킨다. 상기 Boc -보호 그룹을 제거하여 화합물 I을 수득한다. 화합물 I의 입체이성체를 HPLC/키랄 HPLC을 사용하여 분리하여 단일 에난티오머(I)를 제공한다.

[0222]

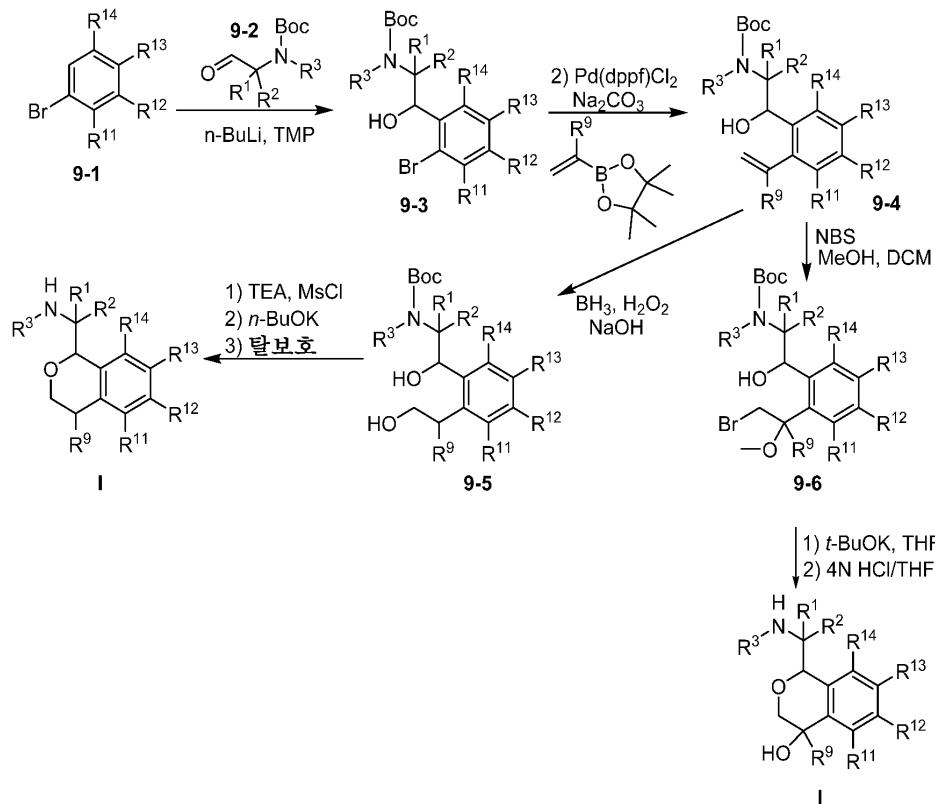
반응식 8

[0223]

[0224]

또 다른 실시양태에서, 적합한 N-치환되지 않은 화합물 I(8-1)은 이의 Boc -보호된 중간체를 통해 알킬 할라이드를 사용한 직접 알킬화에 의하거나 케톤 또는 알데히드를 사용한 환원성 아민화에 의해 알킬화되어 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다. 화합물 I의 입체이성체를 HPLC/키랄 HPLC를 사용하여 분리하여 단일 에난티오머(I)를 제공한다.

[0225]

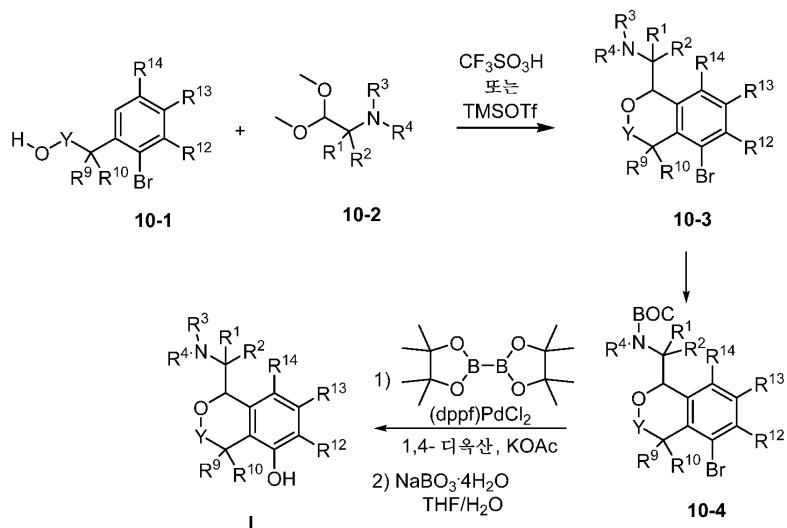
반응식 9

[0226]

[0227]

또 다른 실시양태에서, 적합한 아릴 브로마이드(9-1)를 *n*-BuLi 및 적합한 N-보호된 아미노아세트알데하이드 9-2와 반응시켜 중간체 9-3을 형성한다. 중간체 9-3을 3,3,4,4-테트라메틸-1-비닐보롤란과 같은 적합한 비닐-1,3,2-디옥사보롤란과 커플링시켜 화합물 9-4를 제공한다. 화합물 9-4를 수소화붕소첨가-산화시켜 화합물 9-5를 수득한다. 메실화와 폐환에 이어서 BOC-탈보호시켜 화합물 I을 수득한다. 대안으로, 화합물 9-4를 브롬화하여 화합물 9-6을 수득하고, 이를 폐환 및 탈보호시켜 화합물 I을 수득한다. 화합물 I의 입체이성체를 HPLC/키랄 HPLC를 사용하여 분리하여 단일 예난티오머(I)를 제공한다.

[0228]

반응식 10

[0229]

[0230]

또 다른 실시양태에서, 적합한 1-하이드록시알킬 2-브로모-1-치환된 벤젠(10-1)을 트리플루오로메탄설폰산 또는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트와 같은 산 또는 루이스산의 존재하에 적합한 2,2-디알콕시-에탄아민

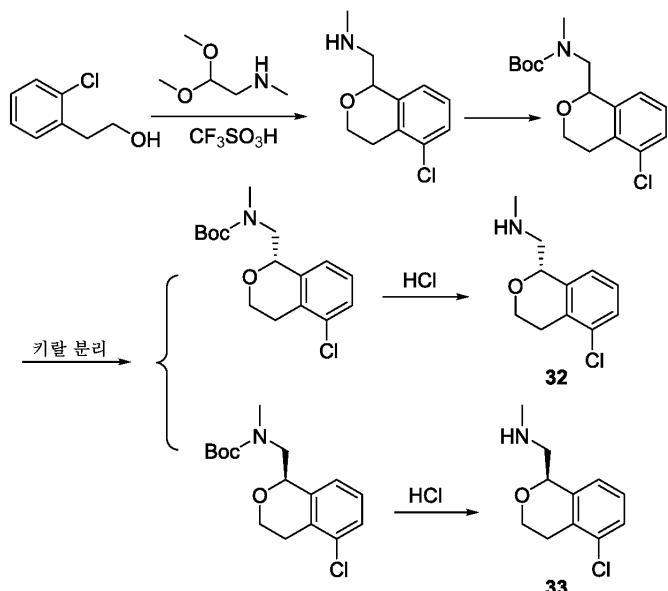
또는 N-보호된 2,2-디알콕시-에탄아민(10-2)과 반응시켜 상기 폐환된 생성물(10-3)을 수득한다(반응식 10). 화합물 10-3을 보호한 후 Pd-촉매화 보릴화(borylation)시킨 다음 과붕산나트륨으로 처리하여 화합물 I을 수득하고, 이를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하여 화학식 I의 단일 에난티오머를 제공할 수 있다. 일부 경우, 화합물 2-3은 우선 BOC 그룹으로 N-보호된 후 수소첨가탈할로겐화 및 탈보호되어 화합물 I을 제공하며, 이를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하여 화학식 I의 단일 에난티오머를 제공할 수 있다.

[0231] 실시예 1-114

[0232] 본 발명의 대표적인 화합물들은 상기 일반적인 반응식 및 하기 과정을 사용하여 하기 실시예에서 제조되었다.

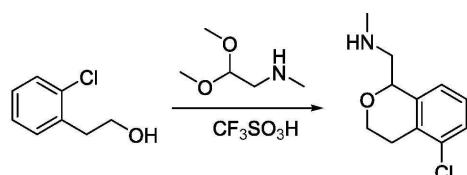
[0233] 일반적인 과정 A:

[0234] 1.1 (S)-1-(5-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(32) 및 (R)-1-(5-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(33)의 제조



[0235]

[0236] (a). 1-(5-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민

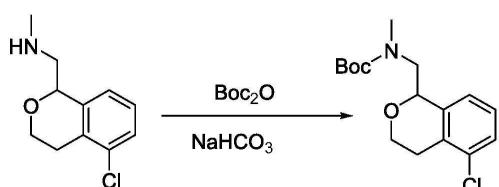


[0237]

[0238]

디클로로메탄 (15 mL) 중의 2-(2-클로로페닐)에탄올(3 g, 19.1 mmol)의 용액에 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민(4.55 g, 25.4 mmol) 및 트리플루오로메탄설휘산(8.4 mL)을 0°C에서 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 트리플루오로메탄설휘산(8.4 mL)을 다시 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 2N 수산화나트륨(수성)을 사용하여 pH = 8로 중화시키고 디클로로메탄(3 x 150 mL)로 추출하였다. 상기 유기층을 황산나트륨(상)에서 건조시키고 여과한 후 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

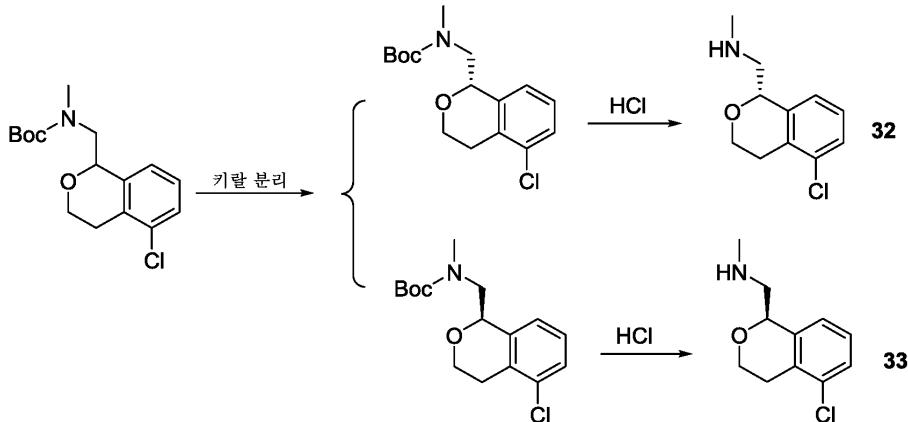
[0239] (b). 3급-부틸 (5-클로로이소크로만-1-일)메틸(메틸)카바메이트



[0240]

[0241] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중의 1-(5-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(9.31 g, 44 mmol)의 용액에 디-3급-부틸 디카보네이트(19.2 g, 88.0 mmol) 및 중탄산나트륨(11.0 g, 132 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 종료시, 상기 혼합물을 디클로로메탄(80 mL×3)으로 추출하였다. 상기 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트= 10:1)에 의해 정제하여 3급-부틸 ((5-클로로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(13 g)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0242] (c). (S)-1-(5-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(32) 및 (R)-1-(5-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(33)



[0243]

[0244] 3급-부틸 ((5-클로로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(1 g)를 키랄 HPLC [IC 20×250 mm, 5μm(Dacel), 이동 상: CO₂/IPA{0.2% 암모니아(7M 메탄알)}= 85/15, 유량: 80 g/min, 배압: 100 bar, 주기 시간: 4.7분]에 의해 분리하여 (S)-3급-부틸 ((5-클로로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(350 mg) 및 (R)-3급-부틸 ((5-클로로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(350 mg)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0245] 에틸 아세테이트(1 mL) 중의 (S)-3급-부틸 ((5-클로로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(320 mg, 1.02 mmol)의 용액에 HCl/MeOH(733 mg, 20.4 mmol)을 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 농축시켜 화합물 32의 HCl 염(0.22 g)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI: m/z= 212 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 12.5, 3.0 Hz, 1H), 3.36 – 3.34 (m, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.79 (s, 3H).

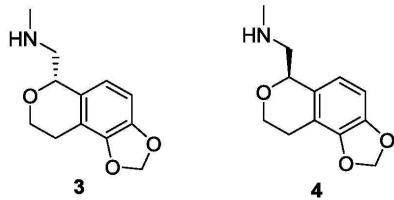
[0246]

[0247] 에틸 아세테이트(10 mL) 중의 (R)-3급-부틸 ((5-클로로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(320 mg, 1.02 mmol)의 용액에 HCl/MeOH(733 mg, 20.4 mmol)을 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 농축시켜 화합물 33의 HCl 염(0.22 g)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI: m/z = 212 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 12.9, 3.0 Hz, 1H), 3.36 – 3.34 (m, 1H), 2.96 – 2.85 (m, 2H), 2.79 (s, 3H).

[0248]

[0249] 1.2 (S)-1-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)-N-메틸메탄아민(3) 및 (R)-1-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)-N-메틸메탄아민(4)의 제조



[0250]

[0251] (S)-1-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)-N-메틸메탄아민(3) 및 (R)-1-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)-N-메틸-메탄아민(4)은 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)에탄-1-올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0252]

(S)-1-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)-N-메틸메탄아민(3): MS (ESI): m/z 222.1 (M+1)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, HCl 염) d 8.87 (bs, 1 H),

6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 3.2 Hz, 2 H), 5.00 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.05-4.10 (m, 1 H), 3.72-3.78 (m, 1 H), 3.48-3.45 (m, 1 H), 3.21-3.15 (m, 1 H), 2.61-2.71 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H).

[0253]

[0254]

(R)-1-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)-N-메틸-메탄아민(4): MS (ESI): m/z 222.1 (M+1)⁺.

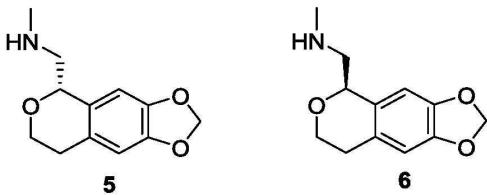
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, HCl 염) d 8.66 (bs, 1

H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 3.2 Hz, 2 H), 5.01 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.72-3.78 (m, 1 H), 4.05-4.10 (m, 1 H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 2 H), 2.57 (m, 2 H).

[0255]

[0256]

1.3 (S)-1-(7,8-디하이드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-g]이소크로멘-5-일)-N-메틸메탄아민(5) 및 (R)-1-(7,8-디하이드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-g]이소크로멘-5-일)-N-메틸메탄아민(6)의 제조



[0257]

[0258]

(S)-1-(7,8-디하이드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-g]이소크로멘-5-일)-N-메틸메탄아민(5) 및 (R)-1-(7,8-디하이드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-g]이소크로멘-5-일)-N-메틸메탄아민(6)은 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄올 및 2,2-디메토시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 익반점의 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

〔02501〕

(S)-1-(7,8-디하이드록시-5H-[1,3]다이옥신-4-올)-4-(4-아이소프로필-5-아미노-2-아세트산-2-일)-N-(메틸메타이미드)(5); MS, ESI; m/z -222 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 6.70 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.93 (d, *J*= 1.2 Hz, 2H), 4.97 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 4.18~4.13 (m, 1H), 3.81~3.75 (m, 1H), 3.54~3.50 (dd, *J*₁ = 12.9, *J*₂=2.8 Hz, 1H), 3.28 ~3.25 (m, 1H), 2.91 ~2.87 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.8~2.62 (m, 1H).

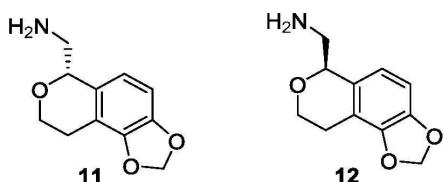
[0260]

[0261]

(R)-1-(7,8-디하이드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-g]이소크로멘-5-일)-N-메틸메탄아민(6): MS (ESI): m/z=222[M+H]⁺

[0262] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.58 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.90~5.89 (m, 2H), 4.79~4.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.11~4.07 (m, 1H), 3.76~3.70 (m, 1H), 2.96~2.81 (m, 3H), 2.61~2.57 (m, 1H), 2.48 (s, 3H).

[0263] 1.4 (S)-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)메탄아민(11) 및 (R)-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)메탄아민(12)의 제조



[0264] [0265] (S)-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)메탄아민(11) 및 (R)-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)메탄아민(12)은 트리플루오로메탄설폰산 대신 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트의 존재하에 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)에탄을 및 2,2-디메톡시에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

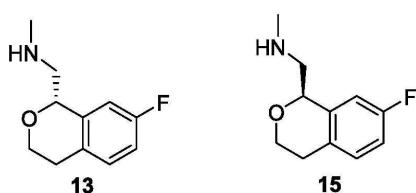
[0266] (S)-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)메탄아민(11): MS (ESI): $m/z=208[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , HCl 염) δ 6.76~6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69~6.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.979 (s, 2H), 4.95~4.93 (dd, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 4.23~4.18 (m, 1H), 3.83~3.76 (m, 1H), 3.49~3.45 (dd, $J_1 = 13.1$, $J_2 = 3.1$ Hz, 1H), 3.20~3.15 (m, 1H), 2.84~2.80 (m, 1H), 2.73~2.68 (dt, $J_1 = 16.6$, $J_2 = 3.5$ Hz, 1H).

[0267] [0268] (R)-(8,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소크로멘-6-일)메탄아민(12): MS (ESI): $m/z=208[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , HCl 염) δ 6.76~6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70~6.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.977 (s, 2H), 4.96~4.93 (dd, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 4.23~4.18 (m, 1H), 3.83~3.76 (m, 1H), 3.50~3.46 (dd, $J_1 = 13.1$, $J_2 = 3.1$ Hz, 1H), 3.20~3.15 (m, 1H), 2.84~2.80 (m, 1H), 2.73~2.68 (dt, $J_1 = 16.6$, $J_2 = 3.5$ Hz, 1H).

[0269] [0270] 1.5 (S)-1-(7-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(13) 및 (R)-1-(7-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(15)의 제조



[0271]

[0272] (S)-1-(7-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(13) 및 (R)-1-(7-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(15)은 2-(4-플루오로페닐)에탄을 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0273] (S)-1-(7-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(13): MS (ESI) $m/z=196[\text{M}+\text{H}]^+$.

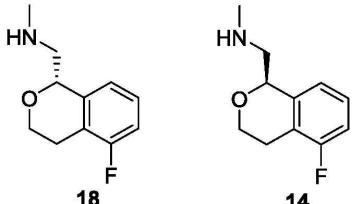
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , HCl 염) δ 7.25~7.23 (m, 1H), 7.03~6.98 (m, 2H), 5.09~5.07 (m, 1H), 4.245~4.21 (m, 1H), 3.86~3.82 (m, 1H), 3.63~3.60 (dd, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 3.35~3.32 (m, 1H), 3.03~2.95 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.74~2.72 (m, 1H).

[0274]

[0275] (R)-1-(7-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(15): MS (ESI): m/z=196[M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.26~7.23 (m, 1H), 7.04~7.01(m, 2H), 5.09~5.07(m, 1H), 4.245~4.21 (m, 1H), 3.87~3.82 (m, 1H), 3.63~3.60 (dd, *J₁* = 12.9, *J₂* = 3.2 Hz, 1H), 3.356~3.34 (m, 1H), 3.03~2.95 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.74~2.72 (m 1H).

[0276] [0277] 1.6 (S)-1-(5-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(18) 및 (R)-1-(5-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(14)의 제조



[0278]

[0279] [0280] (S)-1-(5-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(18) 및 (R)-1-(5-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(14)은 2-(2-플루오로페닐)에탄올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

(S)-1-(5-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(18): MS (ESI): m/z 196 [M+H]⁺.

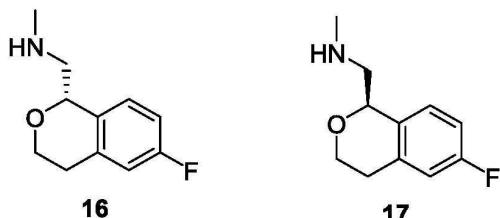
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.31~7.26 (m, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 5.11~5.09 (m, 1H), 4.28~4.23 (m, 1H), 3.88~3.82 (m, 1H), 3.66~3.62 (m, 1H), 3.37 – 3.30 (m, 1H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).

[0281] [0282] (R)-1-(5-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(14): MS (ESI): m/z= 196 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.31~7.26 (m, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.28~4.23 (m, 1H), 3.88~3.82 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 2.96 – 2.79 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).

[0283]

[0284] 1.7 (S)-1-(6-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(16) 및 (R)-1-(6-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(17)의 제조



[0285]

[0286] (S)-1-(6-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(16) 및 (R)-1-(6-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(17)은 2-(3-플루오로페닐)에탄올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0287] (S)-1-(6-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(16): MS (ESI): m/z=196[M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.25-7.21(m, 1H), 7.03~6.97(m, 2H), 5.08(d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.23~4.18(m, 1H), 3.87~3.81(m, 1H), 3.61~3.57(m, 1H), 3.31~3.27(m, 1H), 3.06~2.98(m, 1H), 2.81~2.76(m, 4H).

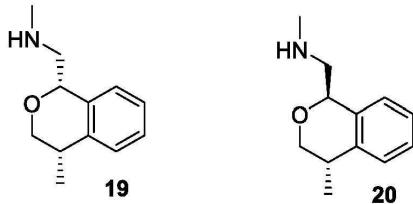
[0288]

(R)-1-(6-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(17): MS (ESI): m/z=196[M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.27-7.21(m, 1H), 7.02~6.97(m, 2H), 5.09(d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.23~4.18(m, 1H), 3.87~3.81(m, 1H), 3.62~3.58(m, 1H), 3.31~3.27(m, 1H), 3.06~2.98(m, 1H), 2.81~2.75(m, 4H).

[0289]

1.8 N-메틸-1-((1S,4S)-4-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(19) 및 N-메틸-1-((1R,4S)-4-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(20)의 제조



[0290]

N-메틸-1-((1S,4S)-4-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(19) 및 N-메틸-1-((1R,4S)-4-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(20)은 (S)-2-페닐프로판-1-올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0291]

N-메틸-1-((1S,4S)-4-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(19): MS (ESI) m/z: 192 (M+H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.30 – 7.25 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.92 – 2.86 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

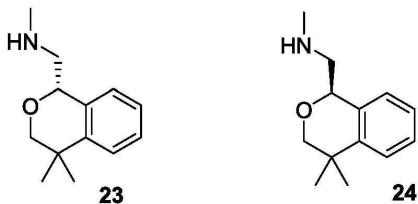
[0292]

N-메틸-1-((1R,4S)-4-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(20): MS (ESI) m/z: 192 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.38 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0293]

1.9 (S)-1-(4,4-디메틸이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(23) 및 (R)-1-(4,4-디메틸이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(24)의 제조



[0294]

(S)-1-(4,4-디메틸이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(23) 및 (R)-1-(4,4-디메틸이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(24)은 2-메틸-2-페닐프로판-1-올 및 3급-부틸(2,2-디메톡시에틸)(메틸)카바메이트로 출발하여 일반적인 과정

A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

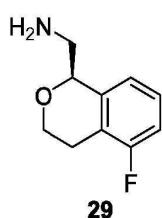
[0301] (S)-1-(4,4-디메틸이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(23): MS (ESI) m/z: 206 [M+H]⁺.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염): δ 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.12 (m, 3H), 5.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

[0302] (R)-1-(4,4-디메틸이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(24): MS (ESI) m/z: 206 [M+H]⁺,

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염): δ 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.12 (m, 3H), 5.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

[0304] 1.10 (R)-(5-플루오로이소크로만-1-일)메탄아민(29)의 제조



[0306]

[0307] (R)-(5-플루오로이소크로만-1-일)메탄아민(29)은 2-(2-플루오로페닐)에탄올 및 2,2-디메톡시에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0308]

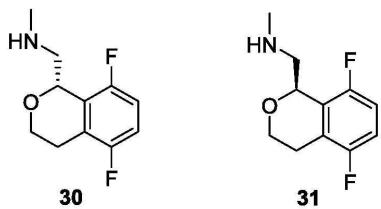
(R)-(5-플루오로이소크로만-1-일)메탄아민(29): MS (ESI) m/z: 182 [M+H]⁺,

¹H

NMR (500 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.32~7.27 (m, 1H), 7.06~7.03 (m, 2H), 5.04~5.02 (m, 1H), 4.28~4.24 (m, 1H), 3.87~3.82 (m, 1H), 3.57~3.54 (dd, *J*₁ = 13.1, *J*₂ = 3.2 Hz, 1H), 3.26~3.21 (m, 1H), 2.90~2.87 (m, 1H), 2.83~2.80 (m, 1H).

[0309]

[0310] 1.11 (S)-1-(5,8-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(30) 및 (R)-1-(5,8-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(31)의 제조



[0311]

[0312] (S)-1-(5,8-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(30) 및 (R)-1-(5,8-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(31)은 2-(2,5-디플루오로페닐)에탄올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0313]

(S)-1-(5,8-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(30): MS (ESI) m/z: 214 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.15~7.05 (m, 2H), 5.27~5.25 (m, 1H), 4.22~4.17 (m, 1H), 3.92~3.87 (m, 1H), 3.59~3.56 (m, 1H), 3.50~3.42 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H).

[0314]

[0315] (R)-1-(5,8-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(31): MS (ESI) m/z: 214 [M+H]⁺,

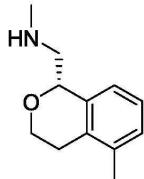
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, HCl 염), δ 7.15-7.05 (m, 2H), 5.26-5.25 (m, 1H),

4.22 – 4.17 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 1H), 2.87-2.84

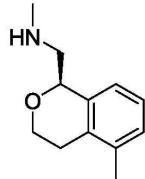
(m, 2H), 2.80 (s, 3H).

[0316]

1.12 (S)-N-메틸-1-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(38) 및 (R)-N-메틸-1-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(39)의 제조



38



39

[0318]

(S)-N-메틸-1-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(38) 및 (R)-N-메틸-1-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(39)은 2-(o-톨릴)에탄-1-올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0320]

(S)-N-메틸-1-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민메탄아민(38): MS (ESI) m/z: 192 [M+H]⁺,

¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.04 – 7.02 (m, 1H), 5.09-5.06

(m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 2.85

– 2.81(m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

[0321]

(R)-N-메틸-1-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(39): MS (ESI) m/z: 192 [M+H]⁺,

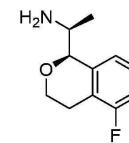
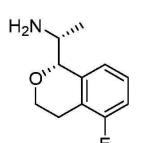
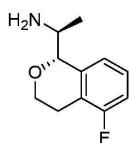
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.05 – 7.03 (m, 1H), 5.09-5.07

(m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 2.88

– 2.81(m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

[0323]

1.13 화합물(42), (43), (52) 및 (53)의 제조: ((R)-1-((R)-5-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민, ((S)-1-((S)-5-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민, (R)-1-((S)-5-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민 및 (S)-1-((R)-5-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민



(42), (43), (52), (53)

[0325]

((R)-1-((R)-5-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민, ((S)-1-((S)-5-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민, (R)-1-((S)-5-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민 및 (S)-1-((R)-5-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민은

2-(2-플루오로페닐)에탄-1-올 및 3급-부틸 (1-옥소프로판-2-일)카바메이트로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다. 모두 4개의 입체이성체가 합성되고 특징지워진다.

[0327] 화합물(42): MS (ESI) m/z: 196 ($M+H$)⁺,

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.36–7.32 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.09–7.06 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.36–4.33 (m, 1H), 3.98–3.94 (m, 1H), 3.80–3.75 (m, 1H), 2.94–2.80 (m, 2H), 1.55 – 1.54 (d, *J*=6.5 Hz, 3H).

[0328]

[0329] 화합물(43): MS (ESI) m/z: 196 ($M+H$)⁺,

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.36–7.32 (m, 1H), 7.15 – 7.14 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.09–7.06 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.36–4.33 (m, 1H), 3.98–3.94 (m, 1H), 3.80–3.75 (m, 1H), 2.94–2.80 (m, 2H), 1.55 – 1.54 (d, *J*=7 Hz, 3H).

[0330]

[0331] 화합물(53): MS (ESI) m/z: 196 ($M+1$)⁺,

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.33–7.28 (m, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.38–4.33 (m, 1H), 4.01–3.96 (m, 1H), 3.79–3.72 (m, 1H), 2.88–2.79 (m, 2H), 1.05 – 1.04 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

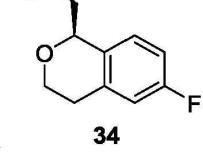
[0332]

[0333] 화합물(52): MS (ESI) m/z: 196 ($M+1$)⁺,

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.33–7.28 (m, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.37–4.33 (m, 1H), 4.00–3.96 (m, 1H), 3.79–3.72 (m, 1H), 2.87–2.79 (m, 2H), 1.05 – 0.98 (m, 3H).

[0334]

[0335] 1.14 (R)-(6-플루오로이소크로만-1-일)메탄아민(34)



[0336]

[0337] (R)-(6-플루오로이소크로만-1-일)메탄아민(34)는 2-(3-플루오로페닐)에탄을으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0338]

(R)-(6-플루오로이소크로만-1-일)메탄아민(34): (ESI)m/z=182[M+H]⁺,

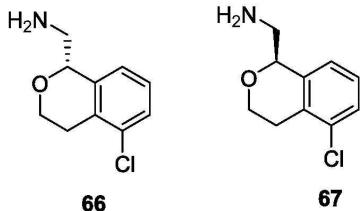
¹HNMR (500 MHz,

CD₃OD, HCl 염): 7.25~7.23 (m, 1 H), 7.03~7.00 (m, 2 H), 5.01 (d, *J*=9 Hz, 1 H), 4.23~4.19 (m, 1 H), 3.87~3.82 (m, 1 H), 3.51~3.55 (m, 1 H), 3.23~3.19 (m, 1 H), 3.07~3.00 (m, 1 H), 2.81~2.76 (m, 1 H).

[0339]

[0340]

1.15 (S)-(5-클로로이소크로만-1-일)메탄아민(66) 및 (R)-(5-클로로이소크로만-1-일)메탄아민(67)의 제조



[0341]

(S)-(5-클로로이소크로만-1-일)메탄아민(66) 및 (R)-(5-클로로이소크로만-1-일)메탄아민(67)은 2-(2-클로로페닐)에탄-1-올 및 2,2-디메톡시에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0343]

(S)-(5-클로로이소크로만-1-일)메탄아민(66): MS (ESI) m/z : 198[M+H]⁺,

¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H),

[0344]

3.26 – 3.21 (m, 1H), 2.99 – 2.84(m, 2H).

[0345]

(R)-(5-클로로이소크로만-1-일)메탄아민(67): MS (ESI) m/z : 198[M+H]⁺,

¹H

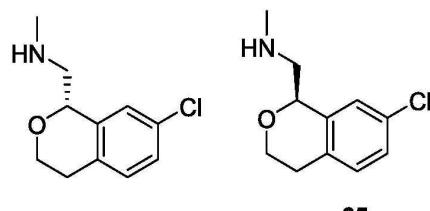
NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H),

[0346]

3.26 – 3.21 (m, 1H), 2.97 – 2.84(m, 2H).

[0347]

1.16 (S)-1-(7-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(64) 및 (R)-1-(7-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(65)의 제조



[0348]

(S)-1-(7-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(64) 및 (R)-1-(7-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(65)은 2-(4-클로로페닐)에탄-1-올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0350]

(S)-1-(7-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(64): MS (ESI) m/z : 212[M+H]⁺,

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.30-7.22 (m, 3H), 5.08-5.06 (m, 1H),

4.26-4.21 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.04 – 2.96

(m, 1H), 2.80-2.72 (m, 4H).

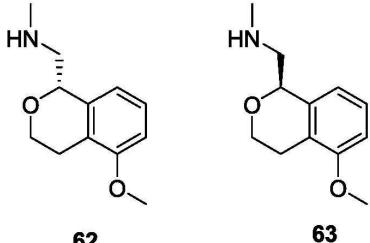
[0351]

[0352] (R)-1-(7-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(65): MS (ESI) m/z: 212[M+H]⁺,

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.30-7.22 (m, 3H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 4H).

[0353]

[0354] 1.17 (S)-1-(5-메톡시이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(62) 및 (R)-1-(5-메톡시이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(63)의 제조



[0355]

[0356] (S)-1-(5-메톡시이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(62) 및 (R)-1-(5-메톡시이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(63)은 2-(2-메톡시페닐)에탄-1-올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0357]

(S)-1-(5-메톡시이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(62): MS (ESI) m/z: 208[M+H]⁺,

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.25 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.32 – 3.29 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 5H).

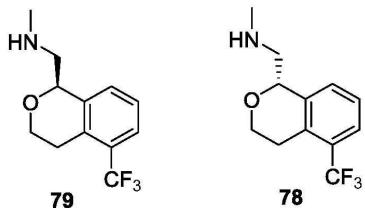
[0358]

[0359] (R)-1-(5-메톡시이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(63): MS (ESI) m/z: 208[M+H]⁺,

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.25 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.32 – 3.28 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 5H).

[0360]

[0361] 1.18 (R)-N-메틸-1-(5-(트리플루오로메틸)이소크로만-1-일)-메탄아민(79) 및 (S)-N-메틸-1-(5-(트리플루오로메틸)이소크로만-1-일)-메탄아민(78)의 제조



[0362]

[0363] (R)-N-메틸-1-(5-(트리플루오로메틸)이소크로만-1-일)-메탄아민(79) 및 (S)-N-메틸-1-(5-(트리플루오로메틸)이소크로만-1-일)-메탄아민(78)은 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에탄올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0364] (R)-N-메틸-1-(5-(트리플루오로메틸)이소크로만-1-일)-메탄아민(79): MS(ESI) m/z = 246 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄): δ 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.22- 5.20 (m, 1 H), 4.28- 4.23 (m, 1 H), 3.91-3.85 (m, 1 H), 3.68-3.64 (m, 1 H), 3.40-3.35 (m, 1 H), 3.16-3.08 (m, 1 H), 3.01-2.97 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H).

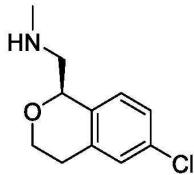
[0365]

(S)-N-메틸-1-(5-(트리플루오로메틸)이소크로만-1-일)-메탄아민(78): MS(ESI) m/z = 246 [M+H]⁺.

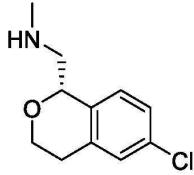
¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄) δ 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.22- 5.20 (m, 1 H), 4.28- 4.23 (m, 1 H), 3.91-3.85 (m, 1 H), 3.68-3.64 (m, 1 H), 3.40-3.35 (m, 1 H), 3.16-3.08 (m, 1 H), 3.01-2.97 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H).

[0367]

1.19 (R)-1-(6-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(81) 및 (S)-1-(6-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(80)의 제조



81



80

[0369]

[0370] (R)-1-(6-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(81) 및 (S)-1-(6-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(80)은 2-(3-클로로페닐)에탄올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0371]

(R)-1-(6-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민 (81): MS (ESI): m/z= 212 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, D₂O-d2): δ 7.21-7.18 (m, 2 H), 7.07-7.05 (m, 1 H), 5.07-5.04 (m, 1 H), 4.07-4.02 (m, 1 H), 3.79-3.73 (m, 1 H), 3.45-3.35 (m, 2 H), 2.89-2.81 (m, 1 H), 2.72-2.70 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H).

[0372]

(S)-1-(6-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민 (80): MS (ESI): m/z= 212 [M+H]⁺.

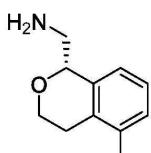
¹H NMR (400 MHz, D₂O-d2): δ 7.20-7.18 (m, 2 H), 7.07-7.05 (m, 1 H), 5.06-5.04 (m, 1 H), 4.07-4.02 (m, 1 H), 3.79-3.73 (m, 1 H), 3.45-3.35 (m, 2 H), 2.89-2.81 (m, 1 H), 2.72-2.70 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H).

[0374]

1.20 (R)-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(73) 및 (S)-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(72)의 제조



73



72

[0376]

[0377] (R)-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(73) 및 (S)-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(72)은 2-(o-톨릴)에탄올 및 2,2-디메톡시-에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 A 및 반응식 1을 사용하여 제조하였다.

[0378] (R)-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(73): (ESI)m/z: 178 [M+H]⁺.

¹H NMR (400

MHz, MeOD-d₄) δ 7.19-7.13 (m, 2 H), 7.04-7.02 (m, 1 H), 4.28-4.23 (m, 1 H), 3.90-3.84 (m, 1 H), 3.54-3.50 (dd, J= 3.2, 13.2 Hz, 1 H), 3.22-3.16 (dd, J= 9.2, 13.2 Hz, 1 H), 2.90-2.82 (m, 1 H), 2.73-2.67 (m, 1 H).

[0379]

(S)-(5-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(72): (ESI) m/z: 178 [M+H]⁺.

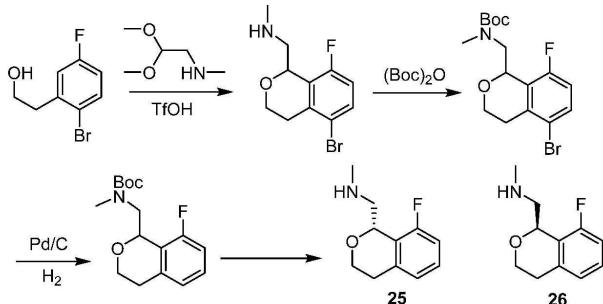
¹H NMR (400

MHz, MeOD-d₄) δ 7.19-7.13 (m, 2 H), 7.04-7.02 (m, 1 H), 4.28-4.23 (m, 1 H), 3.90-3.84 (m, 1 H), 3.54-3.50 (dd, J= 3.2, 13.2 Hz, 1 H), 3.22-3.16 (dd, J= 9.2, 13.2 Hz, 1 H), 2.90-2.82 (m, 1 H), 2.73-2.67 (m, 1 H).

[0381]

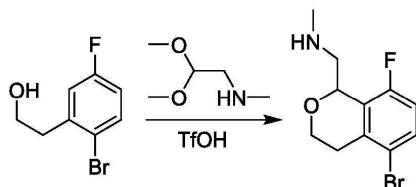
2. 일반적인 과정 B

[0383] 2.1 (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(25) 및 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(26)의 제조



[0384]

[0385] (a). 1-(5-브로모-8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민

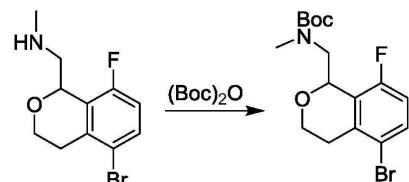


[0386]

[0387] DCM(10 mL) 중의 2-(2-브로모-4-플루오로페닐)에탄올(8 g, 36.5 mmol)의 용액에 2,2-디메톡시-N-메틸메탄아민(6.51 g, 54.7 mmol) 및 트리플루오로메탄설�onium(32.7 g, 218 mmol)을 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료시, 물을 가하여 상기 반응물을 급냉시키고 수산화나트륨(1N, 수성)을 pH 10~11이 될 때까지 가하였다. 상기 생성된 용액은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0388]

(b). 3급-부틸 (5-브로모-8-플루오로이소크로만-1-일) 메틸 (메틸) 카바메이트

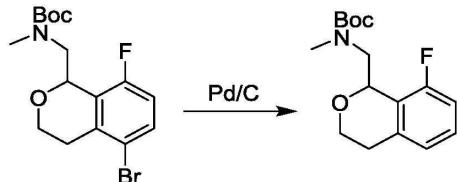


[0389]

[0390] 물(150 mL) 중의 1-(5-브로모-8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(8 g, 29.1 mmol)의 용액에 디-3급-부틸 디카보네이트(9.50 g, 43.6 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 DCM(100mL×2)로 추출하였다. 상기 유기 층을 건조시키고 농축시켜 상기 미정제 화합물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(PE로부터 PE:EA=20:1로 용리)에 의해 정제하여 상기 목적하는 화합물

(9.26 g)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0391] (c). 3급-부틸 ((5-브로모-8-플루오로이소크로만-1-일) 메틸) 카바메이트

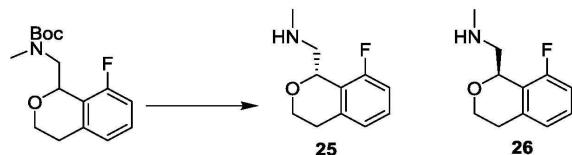


[0392]

[0393] 메탄올(100 mL) 중의 3급-부틸 ((5-브로모-8-플루오로이소크로만-1-일) 메틸) 카바메이트(9.26 g, 24.7 mmol)의 용액에 Pd/C(2.59 g, 24.7 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 4시간 동안 H₂ 대기하에 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 화합물을 EA(100 mL) 중에 용해시키고 물(100 mL×2)로 세척하고 건조시키며 농축시켜 상기 미정제 생성물(6.7 g)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0394]

(d). (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(25) 및 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(26)



[0395]

[0396] EA(20 mL) 중의 3급-부틸 ((8-플루오로이소크로만-1-일) 메틸) 카바메이트(6.7 g, 22.6 mmol)의 용액에 HCl/EA(3M, 30 mL)를 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 용매를 제거하고, 상기 잔사를 DCM(50 mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액을 수산화나트륨(15%, 수성)으로 중화시키고 물(50 mL×2) 및 염수(50 mL)로 세척하고 건조시키며 농축시켜 상기 목적하는 생성물의 라세믹 혼합물(3.6 g)을 오일로서 수득하였다. 상기 혼합물을 키랄 HPLC {컬럼: AY-H (250×4.6mm 5μm) 및 이동 상: n-헥산(0.1%DEA): 에탄올(0.1%DEA) =90:10}에 의해 분리하여 오일로서의 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(1.25 g, 26) 및 오일로서의 (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(1.01 g, 25)을 수득하였다.

[0397]

에틸 아세테이트(20 mL) 중의 (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(1.01 g, 25)의 용액에 에틸 아세테이트(3M, 2 mL) 중의 HCl을 0°C에서 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 상기 잔사를 에틸 아세테이트(30mL)로 세척하고 여과하며 건조시켜 (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(25)의 HCl 염을 수득하였다.

[0398]

에틸 아세테이트(20 mL) 중의 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(1.25 g, 26)의 용액에 에틸 아세테이트(3M, 2 mL) 중의 HCl을 0°C에서 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 상기 잔사를 에틸 아세테이트(30mL)로 세척하고 여과하며 건조시켜 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(26)의 HCl 염을 수득하였다.

[0399]

(S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(1.01 g, 25): MS (ESI): m/z=196[M+H]⁺.

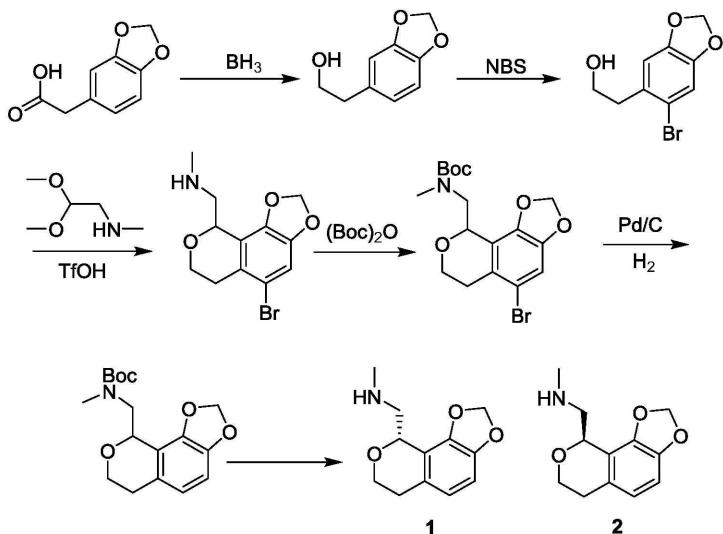
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.34~7.28 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.04~6.99 (m, 1H), 5.26~5.24 (m, 1H), 4.19~4.14 (m, 1H), 3.89~3.83 (m, 1H), 3.59~3.54 (m, 1H), 3.43~3.37 (m, 1H), 2.96~2.93 (m, 1H), 2.89~2.84 (m, 1H), 2.77 (s, 3H).

[0400]

[0401] (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(1.25 g, 26): MS (ESI): m/z=196[M+H]⁺.

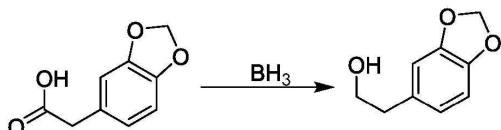
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.34~7.29 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.04~6.99 (m, 1H), 5.26~5.24 (m, 1H), 4.19 – 4.14 (m, 1H), 3.89~3.83 (m, 1H), 3.59~3.54 (m, 1H), 3.43~3.37(m, 1H), 2.96~2.93 (m, 1H), 2.89~2.84 (m, 1H), 2.78 (s, 3H).

[0402] [0403] 2.2 (S)-1-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(1) 및 (R)-1-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(2)의 제조



[0404]

[0405] (a). 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-올

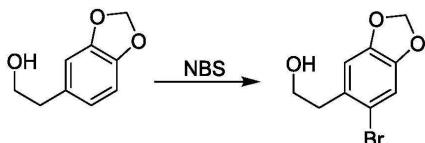


[0406]

[0407] THF(100 mL) 중의 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아세트산(25 g, 138 mmol)의 용액에 BH₃/THF(1 M, 160 mL)을 0 °C에서 가하였다. 상기 반응물을 완료될 때까지(~16시간) 주변 온도에서 교반하였다. 완료시, 빙수를 가하여 상기 반응물을 급냉시키고, 상기 혼합물을 EA로 추출하고 건조시키며 농축시켰다. 상기 미정제 물질(21.3 g, 순도 ~ 93%)은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS(ESI): m/z 149 [M-18+H]⁺

[0408]

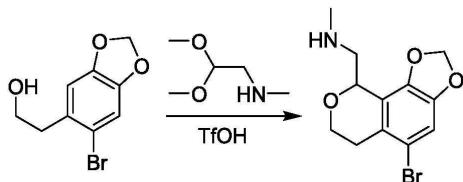
(b). 2-(6-브로모벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-올



[0409]

[0410] DCM(500 mL) 중의 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-올(22 g, 132 mmol)의 용액에 N-브로모모석신이미드(25.8 g, 145 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 완료될 때까지(~3시간) 주변 온도에서 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 NaHSO₃ 및 염수로 세척하고 건조시키며 농축시켰다. 상기 미정제 물질(24 g, 순도 ~ 90%)은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS(ESI): m/z 227,229 [M-18+H]⁺.

[0411] (c). 1-(5-브로모-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민

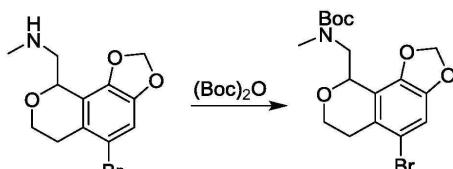


[0412]

[0413] DCM(50 mL) 중의 2-(6-브로모벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-올(8.76 g, 35.75 mmol)의 용액에 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민(5.10 g, 42.8 mmol) 및 트리플루오로메탄설폰산(26.7 g, 178 mmol)을 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 완료될 때까지(~16시간) 주변 온도에서 교반하였다. 완료시, 빙수를 가하여 상기 반응물을 급냉시키고, 수산화나트륨(1N, 수성)을 pH 9~10이 될 때까지 가하였다. 상기 생성된 용액을 DCM으로 추출하고 건조시켜 농축시켰다. 상기 미정제 물질(순도 ~ 95%)은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS(ESI): m/z 300, 302 [M, M+2]⁺

[0414]

(d). 3급-부틸 ((5-브로모-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸) 카바메이트

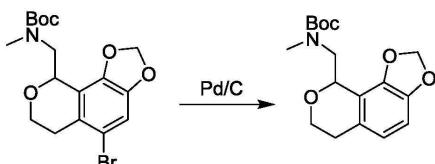


[0415]

[0416] DCM(100 mL) 중의 1-(5-브로모-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(9.2 g, 30.6 mmol)의 용액에 Et₃N(3.09 g, 30.6 mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(9.34 g, 42.8 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 세척하고 건조시키며 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 실리카 젤 크로마토그래피(PE:EA=100:0으로부터 85:15로 용리)에 의해 정제하여 상기 목적하는 화합물(12.0 g, 29.9 mmol, 수율: 98%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 300, 302 [M-100, M-100+2]⁺

[0417]

(e). 3급-부틸 ((6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸) 카바메이트

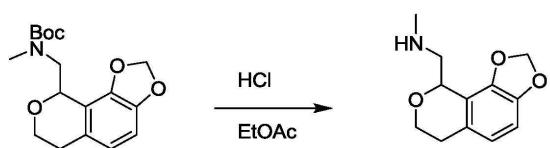


[0418]

[0419] 메탄올(100 mL) 중의 3급-부틸 ((5-브로모-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸) 카바메이트(12.0 g, 29.9 mmol)의 용액에 Pd/C(3.19 g, 29.9 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 3시간 동안 H₂ 대기하에 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 화합물을 EA 중에서 용해시키고 물로 세척하며 건조시키고 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하였다. 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS(ESI): m/z 266, 222 [M-56+1, M-100+1]⁺

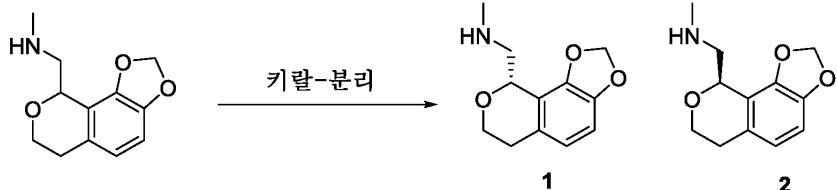
[0420]

(f). (S)-1-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(1) 및 (R)-1-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(2)



[0421]

[0422] EtOAc(50 mL) 중의 3급-부틸 ((6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트(14 g, 43.5 mmol)의 용액에 HCl/디옥산(50 mL)을 0°C에서 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 여과하고, 상기 잔사를 수중에 용해시키고 NH₄OH(50 mL)로 중화시키며 EtOAc(50 mL × 2)로 추출하여, 상기 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축 건조시켜 상기 목적하는 생성물의 라세믹 혼합물(7.31 g, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다.



[0423]

[0424] 상기 라세믹 혼합물(7.31 g)을 키랄 HPLC {컬럼: 키랄팩 IC (250 × 4.6 mm, 5 μm) 및 이동 상: n-헥산 (0.1%DEA):에탄올(0.1%DEA) = 80:20}에 의해 분리하였다.

[0425] 오일로서의 (S)-1-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(1)(3.0 g, 수율: 41%).

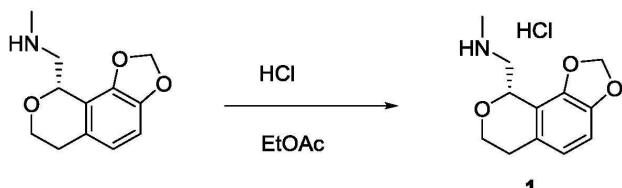
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.68~6.70 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.62~6.60 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.94~4.97 (dd, *J₁* = 8.4, *J₂* = 2.2 Hz, 1H), 4.06~4.11 (m, 1H), 3.72~3.78 (m, 1H), 3.15~3.19 (dd, *J₁* = 12.6, *J₂* = 2.8 Hz, 1H), 2.94~2.99 (m, 1H), 2.82~2.86 (m, 1H), 2.65~2.70 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

[0426]

[0427] 오일로서의 (R)-1-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(2)(3.0 g, 수율: 41%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.69~6.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.62~6.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.98~6.97 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.95~4.98 (dd, *J₁* = 8.4, *J₂* = 2.3 Hz, 1H), 4.07~4.12 (m, 1H), 3.73~3.79 (m, 1H), 3.16~3.19 (dd, *J₁* = 12.6, *J₂* = 2.8 Hz, 1H), 2.94~3.0 (m, 1H), 2.83~2.87 (m, 1H), 2.66~2.71 (m, 1H), 2.51 (s, 3H).

[0428]

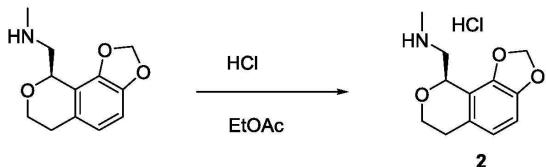


[0429]

[0430] EtOAc(50 mL) 중의 (S)-1-(7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(1)(3.0 g)의 용액에 HCl/EA(4M, 5.5 mL)을 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 완료시, 상기 용매를 제거하고, 상기 잔사가 백색 고체로서의 상기 목적하는 화합물(1, 3.26 g, 수율: 93%) 하이드로클로라이드 염이었다. 키랄 HPLC: 컬럼 키랄팩 IC (250 × 4.6 mm, 5 μm; 이동 상: n-헥산 (0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 80:20; 온도 = 40°C; 유량 = 1.0 mL/min; 보유 시간 = 7.17분; 에난티오미 순도: 100%ee. MS(ESI): m/z 222 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.74~2.68 (m, 1H).

[0431]



[0432]

[0433] EtOAc(50 mL) 중의 (R)-1-(7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(2)(3.0 g)의 용액에 HCl/EA(4M, 5.5 mL)을 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 완료시, 상기 용매를 제거하고, 상기 잔사가 백색 고체로서의 상기 목적하는 화합물(**2**, 3.26 g, 수율: 93%) 하이드로클로라이드 염이었다. 키랄 HPLC: 컬럼 키랄팩 IC (250 × 4.6 mm, 5 μm; 이동 상: n-헥산 (0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 80:20; 온도 = 40°C; 유량 = 1.0 mL/min; 보유 시간 = 6.18분; 에난티오며 순도: 100%ee. MS(ESI): m/z 222 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.74~2.68 (m, 1H).

[0434]

2.3 (R)-(8-플루오로이소크로만-1-일)메탄아민(**35**)의 제조



[0436]

[0437] (R)-(8-플루오로이소크로만-1-일)메탄아민(**35**)는 2-(5-브로모-2-플루오로페닐)에탄올 및 2,2-디메톡시에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다.

[0438]

(R)-(8-플루오로이소크로만-1-일)메탄아민 (**35**): MS (ESI) m/z 182[M+H]⁺,

¹H NMR(500

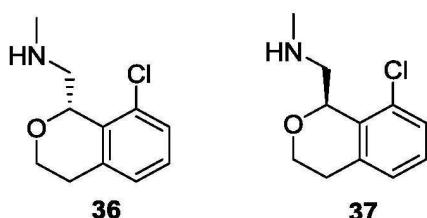
MHz, CD₃OD, HCl 염): 7.34~7.30 (m, 1 H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.04~7.00 (m, 1 H), 5.19-5.18 (m, 1 H), 4.18~4.14 (m, 1 H), 3.89~3.85 (m, 1 H), 3.51 (d, J = 13 Hz, 1 H), 3.33-

[0439]

3.27 (m, 1 H), 2.99-2.94 (m, 1 H), 2.89~2.84 (m, 1 H).

[0440]

2.4 (S)-1-(8-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(**36**) 및 (R)-1-(8-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(**37**)의 제조



[0441]

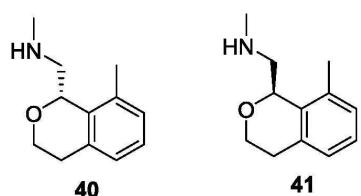
[0442] (S)-1-(8-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(**36**) 및 (R)-1-(8-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(**37**)은 2-(2-브로모-5-클로로페닐)에탄올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다.

[0443] ((S)-1-(8-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(36): MS (ESI): m/z=212[M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD, HCl 염): 7.33~7.28 (m, 2 H), 7.23 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.27 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.17~4.11 (m, 1 H), 3.91~3.86 (m, 1 H), 3.64 (dd, J = 3.2, 13.6 Hz, 1 H), 3.44 (dd, J = 10.0, 13.2 Hz, 1 H), 2.94~2.90 (m, 2 H), 2.80(s, 3 H).

[0444] (R)-1-(8-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(37): MS (ESI): m/z=212[M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD, HCl 염): 7.34~7.28 (m, 2 H), 7.23 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.28 (dd, J = 2.8, 10.4 Hz, 1 H), 4.17~4.11 (m, 1 H), 3.91~3.86 (m, 1 H), 3.64 (dd, J = 2.8, 13.2 Hz, 1 H), 3.44 (dd, J = 10.0, 12.8 Hz, 1 H), 2.94~2.90 (m, 2 H), 2.80(s, 3 H).



[0446]

[0447] 2.5 (S)-N-메틸-1-(8-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(40) 및 (R)-N-메틸-1-(8-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(41)의 제조

[0448] (S)-N-메틸-1-(8-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(40) 및 (R)-N-메틸-1-(8-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(41)은 2-(2-브로모-5-메틸페닐)에탄올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다.

[0449] (S)-N-메틸-1-(8-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(40): MS (ESI): m/z=192[M+H]⁺.

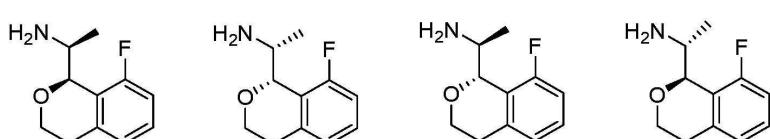
¹H-NMR(500 MHz, CD₃OD, HCl 염): 7.19~7.16 (m, 1 H), 7.10~7.04 (m, 2 H), 5.26~5.24 (m, 1 H), 4.17~4.14 (m, 1 H), 3.84~3.80 (m, 1 H), 3.38~3.35 (m, 1 H), 3.33~3.27 (m, 1 H), 2.89~2.88 (m, 2 H), 2.80(s, 3 H), 2.33(s, 3 H).

[0450] (R)-N-메틸-1-(8-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(41): MS (ESI): m/z=192[M+H]⁺.

¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD, HCl 염): 7.19~7.16 (m, 1 H), 7.10~7.04 (m, 2 H), 5.26~5.25 (m, 1 H), 4.17~4.14 (m, 1 H), 3.84~3.80 (m, 1 H), 3.38~3.35 (m, 1 H), 3.33~3.27 (m, 1 H), 2.89~2.88 (m, 2 H), 2.80(s, 3 H), 2.33(s, 3 H).

[0451]

[0452] 2.6 화합물 (48), (49), (50) 및 (51)의 제조: (S)-1-((R)-8-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민, (R)-1-((S)-8-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민, (S)-1-((S)-8-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민 및 (R)-1-((R)-8-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민



[0453]

[0454] ((S)-1-((R)-8-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민, (R)-1-((S)-8-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민, (S)-1-((S)-8-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민 및 (R)-1-((R)-8-플루오로이소크로만-1-일)에탄-1-아민은 2-(2-브로모-5-플루오로페닐)에탄올 및 3급-부틸(1-옥소프로판-2-일)카바메이트로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다. 모두 4개의 입체이성체가 합성되어 특징지워졌다.

[0457] 화합물(48): MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.35~7.29 (dd, J₁ = 13.7, J₂ = 7.9 Hz, 1H), 7.10~7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04~6.99 (dd, J₁ = 10.9, J₂ = 8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.31~4.27 (m, 1H), 4.09~4.00 (m, 1H), 3.74~3.68 (td, J₁ = 11.6, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 3.11~2.98 (m, 1H), 2.75~2.71 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.06~1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0458] 화합물(49): MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.35~7.29 (dd, J₁ = 13.7, J₂ = 7.9 Hz, 1H), 7.10~7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04~6.99 (dd, J₁ = 10.9, J₂ = 8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.31~4.27 (m, 1H), 4.09~4.00 (m, 1H), 3.74~3.68 (td, J₁ = 11.6, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 3.11~2.98 (m, 1H), 2.75~2.71 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.06~1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0459]

[0460] 화합물(50): MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.35~7.31 (dd, J₁ = 13.8, J₂ = 7.8 Hz, 1H), 7.13~7.01 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.34~4.28 (dd, J₁ = 11.0, J₂ = 5.0 Hz, 1H), 3.95~3.93 (m, 1H), 3.74~3.67 (td, J₁ = 11.3, J₂ = 2.3 Hz, 1H), 3.13~3.05 (m, 1H), 2.75~2.71 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.51~1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

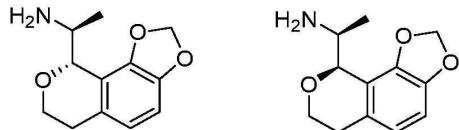
[0461]

[0462] 화합물(51): MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.35~7.31 (dd, J₁ = 13.8, J₂ = 7.8 Hz, 1H), 7.13~7.01 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.34~4.28 (dd, J₁ = 11.0, J₂ = 5.0 Hz, 1H), 3.95~3.93 (m, 1H), 3.74~3.67 (td, J₁ = 11.3, J₂ = 2.3 Hz, 1H), 3.13~3.05 (m, 1H), 2.75~2.71 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.51~1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0463]

[0464] 2.7 화합물 (55) 및 (54)의 제조: (S)-1-((S)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)에탄-1-아민 및 (S)-1-((R)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)에탄-1-아민,



[0465]

[0466] ((S)-1-((S)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)에탄-1-아민 및 (S)-1-((R)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)에탄-1-아민은 2-(6-브로모벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄올 및 (S)-3-급-부틸 (1-옥소프로판-2-일)카바메이트로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다. 이들 2개의 입체이성체가 합성되어 특징지워졌다.

[0467]

화합물(55): MS (ESI): m/z = 222 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염): δ 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.05~5.97 (m, 2 H), 4.91 (s, 1 H), 4.29~4.25 (m, 1 H), 4.17~4.13 (m, 1 H), 3.77~3.71 (m, 1 H), 3.06~2.98 (m, 1 H), 2.66 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

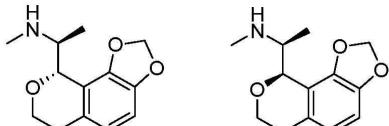
[0468]

[0470] 화합물(54): MS (ESI): m/z = 222 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염): δ 6.80-6.71 (m, 2 H), 6.01-5.94 (m, 2 H), 5.09 (s, 1 H), 4.30-4.25 (m, 1 H), 4.16 (s, 1 H), 3.77-3.71 (m, 1 H), 3.00-2.92 (m, 1 H), 2.66 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

[0471]

[0472] 2.8 화합물 (57) 및 (56)의 제조: (S)-1-((S)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸에탄-1-아민 및 (S)-1-((R)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸에탄-1-아민.



[0473]

[0474] (S)-1-((S)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸에탄-1-아민 및 (S)-1-((R)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸에탄-1-아민은 2-(6-브로모벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄올 및 3급-부틸 (S)-메틸(1-옥소프로판-2-일)카바메이트로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다. 이들 2개의 입체이성체가 합성되어 특징지워졌다.

[0475] 화합물(57): MS (ESI): m/z = 236 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염): δ 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.06-5.97 (m, 2 H), 4.96 (s, 1 H), 4.31-4.27 (m, 1 H), 4.10-4.05 (m, 1 H), 3.79-3.73 (m, 1 H), 3.07-2.99 (m, 1 H), 2.69 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

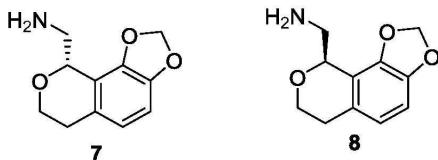
[0476]

[0477] 화합물(56): MS (ESI): m/z = 236 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염): δ 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.01-5.95 (m, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 4.29-4.25 (m, 1 H), 4.03-3.97 (m, 1 H), 3.79-3.73 (m, 1 H), 3.01-2.93 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.67 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

[0478]

[0479] 2.9 (S)-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메탄아민(7) 및 (R)-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메탄아민(8)의 제조



[0480]

[0481] (S)-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메탄아민(7) 및 (R)-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메탄아민(8)은 2-(6-브로모벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄올 및 2,2-디메톡시에탄아민으로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다.

[0482] (S)-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메탄아민 (7): MS (ESI): m/z=208 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.05~5.02(m, 1H), 4.19~4.14 (m, 1H), 3.84~3.78 (m, 1H), 3.61~3.56 (m, 1H), 3.31~3.26 (m, 1H), 2.95~2.87 (m, 1H), 2.73~2.67(m, 1H).

[0483]

[0484] (R)-(6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메탄아민 (8): MS (ESI): m/z = 208 [M + H]⁺.

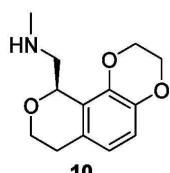
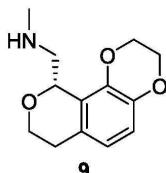
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J =

8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.05~5.02(m, 1H), 4.19~4.14

(m, 1H), 3.84~3.78 (m, 1H), 3.61~3.56 (m, 1H), 3.31~3.26 (m, 1H), 2.95~2.87 (m, 1H),

2.73~2.67(m, 1H).

[0485] 2.10 (S)-N-메틸-1-(2,3,7,10-테트라하이드로-8H-[1,4]디옥시노[2,3-h]이소크로멘-10-일)메탄아민(9) 및 (R)-N-메틸-1-(2,3,7,10-테트라하이드로-8H-[1,4]디옥시노[2,3-h]이소크로멘-10-일)메탄아민(10)의 제조



[0487]

[0488] (S)-N-메틸-1-(2,3,7,10-테트라하이드로-8H-[1,4]디옥시노[2,3-h]이소크로멘-10-일)메탄아민(9) 및 (R)-N-메틸-1-(2,3,7,10-테트라하이드로-8H-[1,4]디옥시노[2,3-h]이소크로멘-10-일)메탄아민(10)은 2-(7-브로모-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에탄올 및 1,3-디메톡시-N-메틸프로판-2-아민으로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다.

[0489]

(S)-N-메틸-1-(2,3,7,10-테트라하이드로-8H-[1,4]디옥시노[2,3-h]이소크로멘-10-일)메탄아민메탄아민(9): MS (ESI): m/z=236 (M+H)⁺.

¹HNMR (500 MHz, CD₃OD, HCl 염): δ

6.78-6.80(d,J=9.0 Hz, 1 H), 6.69-6.71 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.93-5.11 (m, 1 H), 4.34-4.39 (m, 1 H), 4.22-4.29(m,3 H),4.06-4.11 (m, 1 H), 3.78-3.82 (m, 1 H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.32-3.38

(m, 1 H), 2.71-2.83 (m, 5 H).

[0490]

[0491] (R)-N-메틸-1-(2,3,7,10-테트라하이드로-8H-[1,4]디옥시노[2,3-h]이소크로멘-10-일)메탄아민메탄아민(10): MS (ESI): m/z = 236 [M + H]⁺.

¹HNMR (500 MHz, CD₃OD, HCl

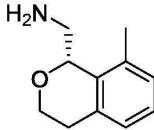
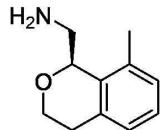
염): δ 6.79-6.80(d,J=8.9 Hz, 1 H), 6.69-6.71 (d, J=8.5Hz, 1 H), 4.93-5.13 (m, 1 H), 4.34-

4.39 (m, 1 H), 4.21-4.29(m,3 H),4.06-4.11 (m, 1 H), 3.78-3.82 (m, 1 H), 3.61-3.64 (m, 1H),

3.32-3.38 (m, 1 H), 2.71-2.84 (m, 5 H).

[0492]

[0493] 2.11 (R)-(8-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(75) 및 (S)-(8-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(74)의 제조



[0494]

[0495] (R)-(8-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(75) 및 (S)-(8-메틸이소크로만-1-일)-메탄아민(74)은 2-(2-브로모-5-메틸페닐)에탄올 및 1,3-디메톡시-N-메틸프로판-2-아민으로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다.

[0496] (R)-(8-메틸이소크로만-1-일)메탄아민(75): MS (ESI): m/z=178 (M+H)⁺.

¹H

NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄): δ 7.18 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 7.2 Hz, 2 H), 5.18-5.15 (m, 1 H), 4.16-4.10 (m, 1 H), 3.86-3.80 (m, 1 H), 3.28-3.21 (m, 1 H), 3.18-

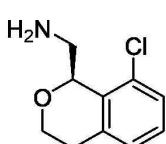
[0497] 3.15 (m, 1 H), 2.90-2.87 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H).

[0498] (S)-(8-메틸이소크로만-1-일)-메탄아민메탄아민 (74): MS (ESI): m/z = 178 [M + H]⁺.

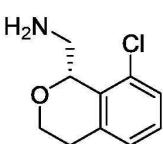
¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄): δ 7.18 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 7.2 Hz, 2 H), 5.18-5.15 (m, 1 H), 4.16-4.10 (m, 1 H), 3.86-3.80 (m, 1 H), 3.28-3.21 (m, 1 H),

[0499] 3.18-3.15 (m, 1 H), 2.90-2.87 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H).

[0500] 2.12 (R)-(8-클로로이소크로만-1-일)메탄아민(71) 및 (S)-(8-클로로이소크로만-1-일)메탄아민(70)의 제조



71



70

[0501]

[0502] (R)-(8-클로로이소크로만-1-일)메탄아민(71) 및 (S)-(8-클로로이소크로만-1-일)-메탄아민(70)은 2-(2-브로모-5-클로로페닐)에탄올 및 1,3-디메톡시-N-메틸-프로판-2-아민으로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다.

[0503]

(R)-(8-클로로이소크로만-1-일)메탄아민(71): MS (ESI): m/z=198 (M+H)⁺.

¹H

NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄): δ 7.33-7.27 (m, 2 H), 7.23-7.21 (m, 1 H), 5.22-5.18 (m, 1 H), 4.16-4.10 (m, 1 H), 3.93-3.87 (m, 1 H), 3.61-3.56 (m, 1 H), 3.31-3.28 (m, 1 H), 2.95-2.87

[0504]

(m, 2 H).

[0505]

(S)-(8-클로로이소크로만-1-일)-메탄아민(70): MS (ESI): m/z = 198 [M + H]⁺.

¹H

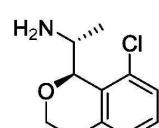
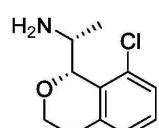
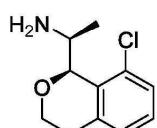
NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄): δ 7.33-7.27 (m, 2 H), 7.23-7.21 (m, 1 H), 5.22-5.18 (m, 1 H), 4.16-4.10 (m, 1 H), 3.93-3.87 (m, 1 H), 3.60-3.57 (m, 1 H), 3.32-3.28 (m, 1 H), 2.98-2.87

[0506]

(m, 2 H).

[0507]

2.13 화합물(88) (89), (90) 및 (91)의 제조: (S)-1-((R)-8-클로로이소크로만-1-일)에탄-1-아민, (R)-1-((S)-8-클로로이소크로만-1-일)에탄-1-아민, (S)-1-((S)-8-클로로이소크로만-1-일)에탄-1-아민 및 (R)-1-((R)-8-클로로이소크로만-1-일)-에탄-1-아민



[0508]

((S)-1-((R)-8-클로로이소크로만-1-일)에탄-1-아민), (R)-1-((S)-8-클로로이소크로만-1-일)에탄-1-아민, (S)-1-((S)-8-클로로이소크로만-1-일)에탄-1-아민 및 (R)-1-((R)-8-클로로이소크로만-1-일)에탄-1-아민은 2-(2-브로모-

-5-클로로페닐)에탄올 및 t-부틸 (1-옥소프로판-2-일)카바메이트로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다.

[0510] 화합물(88): MS(ESI) m/z = 212 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄): δ 7.37-7.23 (m, 3 H),

5.33 (s, 1 H), 4.30-4.25 (m, 2 H), 3.63 (t, J = 26.2 Hz, 1 H), 3.05(t, J = 26.4 Hz, 1 H), 2.73 (d,

J = 16 Hz, 1 H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0511] 화합물(89): MS (ESI) m/z= 212 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄) δ 7.37-7.23 (m, 3 H),

5.33 (s, 1 H), 4.30-4.25 (m, 2 H), 3.63 (t, J = 26.2 Hz, 1 H), 3.05(t, J = 26.4 Hz, 1 H), 2.73 (d,

J = 16 Hz, 1 H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0512] 화합물(90): MS(ESI) m/z = 212 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄): δ 7.38 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.32 (t, J = 15.2 Hz, 1

H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 4.30-4.26 (m, 1 H), 4.09-4.07(m, 1 H), 3.63(t, J =

24.8 Hz, 1 H), 3.34-3.08(m, 1 H), 2.72(d, J=16.4 Hz,1 H), 1.51(d, J=6.8 Hz,3 H).

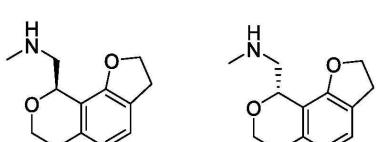
[0513] 화합물(91): MS(ESI) m/z = 212 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄): δ 7.38 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.32 (t, J = 15.2 Hz, 1

H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 4.30-4.26 (m, 1 H), 4.09-4.07(m, 1 H), 3.63(t, J =

24.8 Hz, 1 H), 3.34-3.08(m, 1 H), 2.72(d, J=16.4 Hz,1 H), 1.51(d, J=6.8 Hz,3 H).

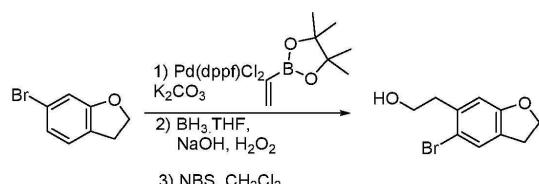
[0514] 2.14 화합물(105) 및 (106)의 제조: (R)-N-메틸-1-(2,3,6,9-테트라하이드로-7H-푸로[3,2-h]이소크로멘-9-일)메탄아민 및 (S)-N-메틸-1-(2,3,6,9-테트라하이드로-7H-푸로[3,2-h]이소크로멘-9-일)메탄아민



(105), (106)

[0515] (R)-N-메틸-1-(2,3,6,9-테트라하이드로-7H-푸로[3,2-h]이소크로멘-9-일)메탄아민 및 (S)-N-메틸-1-(2,3,6,9-테트라하이드로-7H-푸로[3,2-h]이소크로멘-9-일)메탄아민은 2-(5-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)에탄-1-올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민으로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다.

[0516] (a). 2-(5-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)에탄-1-올



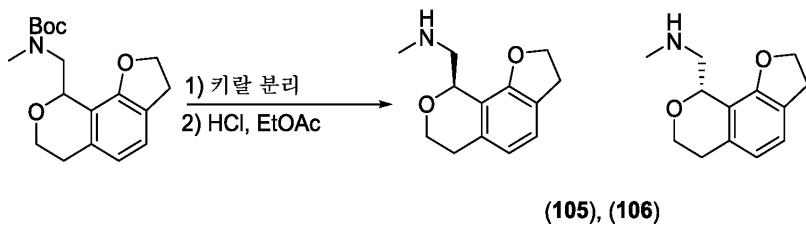
[0517] 1.4-디옥산/H₂O(100 mL/25 mL) 중의 6-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란(3.8 g, 19.0 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(5.85 g, 38.0 mmol), K₂CO₃(5.24 g, 38.0 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(2.77 g, 3.80 mmol)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 105°C로 가열하고 상기 온도에서 상기 반응이 완료될 때까지(~16

시간) 교반하였다. 상기 반응물을 농축시키고 물 및 EtOAc로 희석하였다. 상기 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하여 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사를 석유 에테르:EtOAc = 20:1로 용리시키면서 실리카 크로마토그래피를 통해 정제하여 6-비닐-2,3-디하이드로벤조푸란을 갈색 오일(2.6 g, 수율 = 79.4%)로서 수득하였다.

[0524] THF(20 mL) 중의 6-비닐-2,3-디하이드로벤조푸란(2.5 g, 17.1 mmol)의 용액에 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (17.1 mL, 1.0 M, 17.1 mmol)를 주변 온도에서 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하고 물을 첨가하여 급냉시켰다. 수중 수산화나트륨의 용액을 가한 다음, H_2O_2 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 벌열성이며, 이후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 상기 분리된 유기 층을 1N FeSO_4 용액 및 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 농축시킨 다음, 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)에탄-1-올을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 165 [M + H]⁺.

[0525] DCM(30 mL) 중의 2-(2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)에탄올(2.2 g, 13.3 mmol)의 용액에 NBS(2.58 g, 14.6 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 완료될 때까지(~2시간) 주변 온도에서 교반하였다. 완료 후, 상기 혼합물을 Na_2SO_3 용액 및 염수로 세척하고 건조시켰다. 상기 잔사를 석유 에테르:EtOAc = 5:1로 용리시키면서 실리카 크로마토그래피를 통해 정제하여 2-(5-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)에탄-1-올을 백색 고체(2.8 g, 수율 = 87%)로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 225, 227 [M-18]⁺.

[0526] (b). 키랄 분리, 탈보호 및 염 형성(106)



[0527]

[0528] 3급-부틸 메틸((3,6,7,9-테트라하이드로-2H-푸로[3,2-h]이소크로멘-9-일)메틸) 카바메이트(1.4 g, 4.38 mmol)를 이의 애난티오머 (R)-3급-부틸 메틸((3,6,7,9-테트라하이드로-2H-푸로[3,2-h]이소크로멘-9-일)메틸)카바메이트 및 (R)-3급-부틸메틸((3,6,7,9-테트라하이드로-2H-푸로[3,2-h]이소크로멘-9-일)메틸)카바메이트로 SFC-200(Thar, Waters)에 의해 분리하였으며, 이때 AD 20 × 250 mm, 5 μm (Dace1) 및 이동 상 CO_2/MeOH (암모니아 중의 0.2% 메탄올) = 90/10, 유량 = 140 g/min; 배압 = 100 Bar; 스택 주입의 주기 시간 = 2.5분을 사용하였다.

[0529] ee 측정용 키랄 HPLC: 컬럼 AY-H (250*4.6 mm, 5 μm ; 이동 상: n-헥산 (0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 80:20; 온도 = 40°C; 유량 = 1.0 mL/min.

[0530] 화합물 105: 보유 시간 = 7.471분; 애난티오머 순도: 99.7% ee. MS (ESI): m/z 220 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): δ 7.13 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.07- 5.05 (m, 1H), 4.68- 4.54 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H).

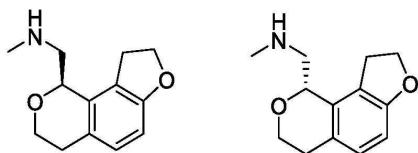
[0531]

[0532] 화합물 106: 보유 시간 = 6.274분; 애난티오머 순도: 100% ee. MS (ESI): m/z 220 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): δ 7.13 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.07- 5.05 (m, 1H), 4.68- 4.54 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H).

[0533]

[0534] 2.15 화합물(107) 및 (108)의 제조: (R)-N-메틸-1-(3,4,8,9-테트라하이드로-1H-푸로[2,3-h]이소크로멘-1-일)메탄아민 및 (S)-N-메틸-1-(3,4,8,9-테트라하이드로-1H-푸로[2,3-h]이소크로멘-1-일)메탄아민

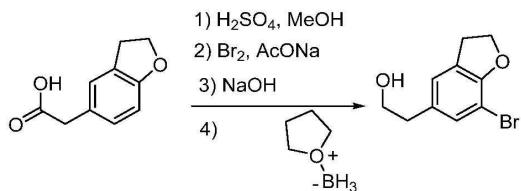


(107), (108)

[0535]

[0536] (R)-N-메틸-1-(3,4,8,9-테트라하이드로-1H-푸로[2,3-h]이소크로멘-1-일)메탄아민 및 (S)-N-메틸-1-(3,4,8,9-테트라하이드로-1H-푸로[2,3-h]이소크로멘-1-일)메탄아민은 2-(7-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)에탄-1-올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민으로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다.

[0537] (a). 2-(7-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)에탄-1-올



[0538]

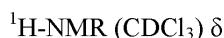
[0539] 메탄올(40 mL) 중의 2-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아세트산(4 g, 22.4 mmol)의 용액에 황산(219 mg, 2.24 mmol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 70°C로 가열하고 상기 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고, 상기 잔사에 에틸 아세테이트(50 mL)를 가하였다. 상기 용액을 염수로 세척한 다음, 상기 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축시켜 메틸 2-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아세테이트(4.0 g, 수율: 93%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0540] AcOH (40 mL) 중의 메틸 2-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아세테이트(4 g, 20.8 mmol)의 용액에 나트륨 아세테이트(1.70 g, 20.8 mmol) 및 브롬(4.31 g, 27.0 mmol)을 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 가하고, 상기 혼합물을 EtOAc 로 추출하였다. 상기 합한 유기상을 염수로 세척한 다음, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시켰다. 상기 잔사를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/ EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 메틸 2-(7-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아세테이트(4.60 g, 16.9 mmol)를 황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0541] Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.52 (s, 2 H), 3.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H).

[0542] $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}(2/1)(100 \text{ mL})$ 중의 메틸 2-(7-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아세테이트(9.0 g, 33.1 mmol)의 용액에 수산화나트륨(3.97 g, 99.3 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 농축시켜 THF 를 제거하였다. 상기 잔사를 2M HCl (수성)에 의해 $\text{pH} = 2$ 로 산성화시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, 상기 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시켜 2-(7-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아세트산(8.10 g, 수율: 95%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

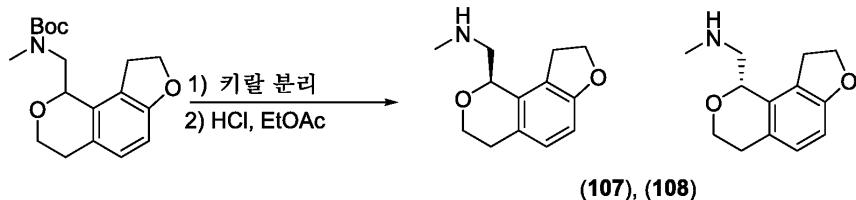


[0543] 7.18 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.66 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H).

[0544] $\text{THF}(10 \text{ mL})$ 중의 2-(7-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아세트산(4.0 g, 15.5 mmol)의 용액에 BH_3 - THF (31.0 mL, 31.0 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 서서히 가하여 상기 반응물을 급냉시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, 상기 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/ EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 2-(7-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)에탄올(3.55 g, 수율: 47%)을 황색

오일로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 225 [M-OH]⁺.

[0545] (b). 키랄 분리, 탈보호 및 염 형성.



[0546]

[0547] 3급-부틸메틸((3,4,8,9-테트라하이드로-1H-푸로[2,3-h]이소크로멘-1-일)메틸)카바메이트(1 g, 3.13 mmol)은 이의 예난티오머로 SFC-80(Thar, Waters)에 의해 분리되며, 이때 컬럼: IC 20 × 250mm, 10 μm (Daicel) 및 이동상: CO₂/IPA(암모니아 중의 0.2% 메탄올)=80:20; 유량 = 80 g/min; 배압 = 100 bar을 사용한다.

[0548]

ee 측정용 키랄 HPLC: 컬럼AY-H (250*4.6 mm, 5 μm; 이동 상: n-헥산 (0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 90:10; 온도 = 40°C; 유량 = 1.0 mL/min).

[0549]

화합물 107 하이드로클로라이드 염: 보유 시간 = 12.37분; 예난티오머 순도: 100% ee. MS(ESI): m/z 220 [M+H]⁺.

¹H-NMR (메탄올-d₄) δ 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.11 (dd, J = 2.5/9.5 Hz, 1 H), 4.67-4.64 (m, 1 H), 4.52-4.47 (m, 1 H), 4.17-4.13 (m, 1 H), 3.84-3.80 (m, 1 H), 3.45-3.42 (m, 1 H), 3.36-3.32 (m, 1 H), 3.25-3.20 (m, 1 H), 3.18-3.13 (m, 1 H), 2.90-2.86 (m, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 2.85-2.73 (m, 1 H).

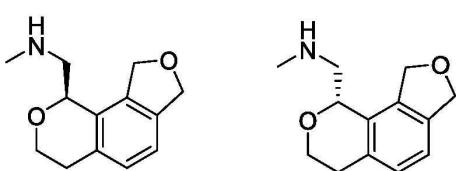
[0550]

화합물 108 하이드로클로라이드 염: 보유 시간 = 11.53분; 예난티오머 순도: 99.7% ee. MS(ESI): m/z 220 [M+H]⁺.

¹H-NMR (메탄올-d₄) δ 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.11 (dd, J = 2.5/9.5 Hz, 1 H), 4.67-4.64 (m, 1 H), 4.52-4.47 (m, 1 H), 4.17-4.13 (m, 1 H), 3.84-3.80 (m, 1 H), 3.45-3.42 (m, 1 H), 3.36-3.32 (m, 1 H), 3.25-3.20 (m, 1 H), 3.18-3.13 (m, 1 H), 2.90-2.86 (m, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 2.85-2.73 (m, 1 H).

[0552]

[0553] 2.16 화합물(109) 및 (110)의 제조: (R)-N-메틸-1-(1,6,7,9-테트라하이드로-3H-푸로[3,4-h]이소크로멘-9-일)메탄아민 및 (S)-N-메틸-1-(1,6,7,9-테트라하이드로-3H-푸로[3,4-h]이소크로멘-9-일)메탄아민

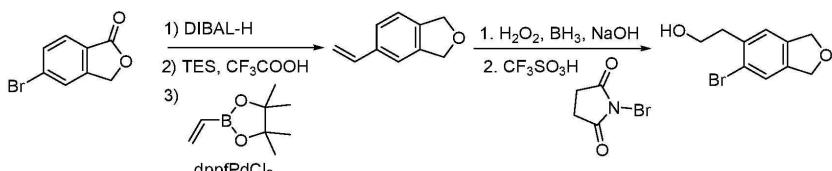


(109), (110)

[0554]

(R)-N-메틸-1-(1,6,7,9-테트라하이드로-3H-푸로[3,4-h]이소크로멘-9-일)메탄아민 및 (S)-N-메틸-1-(1,6,7,9-테트라하이드로-3H-푸로[3,4-h]이소크로멘-9-일)메탄아민은 2-(6-브로모-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일)에탄올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민으로 출발하여 일반적인 과정 B 및 반응식 2를 사용하여 제조하였다.

[0556] (a). 2-(6-브로모-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일)에탄-1-올



[0557]

[0558] DCM(200mL) 중의 5-브로모이소벤조푸란-1(3H)-온(21.3 g, 100 mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(184 g, 130 mmol)를 -78°C에서 가하였다. 상기 반응물을 -78°C에서 상기 반응이 완료될 때까지(~ 2시간) 교반하였다. 10 mL의 물을 가하고 10mL의 4M NaOH(수성)을 가한 다음 40mL의 물을 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 상기 여과물을 농축시켰다. 상기 생성된 고체를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:EtOAc 100:0 내지 80:20)에 의해 정제하여 5-브로모-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-올(13 g, 60.4 mol)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 196.9 [M-16+1]⁺.

[0559]

DCM(10 mL) 중의 5-브로모-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-올(12 g, 105 mmol)의 용액에 트리에틸실란(32 g, 278mmol) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산(12.6 g, 111mmol)을 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 3M 수성 NaOH(40 mL)을 상기 반응 용기에 가하고, 상기 생성된 2상 혼합물을 분리 깔대기로 옮겼다. 상기 층들을 분리하고, 상기 수성상을 EtOAc(2 x 25 mL)로 세척하였다. 상기 합한 유기상을 포화 수성 NaCl(2 x 50 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 여과시키고 진공 중에서 농축시켰다. 상기 생성된 고체를 EtOAc(0%) 및 석유 에테르(100%)로부터 EtOAc(20%) 및 석유 에테르(80%)로의 구배 용리되는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-1,3-디하이드로이소벤조푸란(10.2 g, 51.2 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 200 [M + H]⁺.

[0560]

1,4-디옥산/H₂O(60 mL) 중의 5-브로모-1,3-디하이드로이소벤조푸란(7.9 g, 39.6 mmol)의 용액에 K₂CO₃(10.9 g, 79.2 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(9.14 g, 59.4 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센]디클로로팔라듐(II)(2.89 g, 3.96 mmol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C로 가열하고 상기 온도에서 12시간 동안 교반하였다. EtOAc 및 H₂O를 가하였다. 상기 층들을 분리하고, 상기 수성상을 EtOAc로 세척하였다. 상기 합한 유기상을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:EtOAc 100:0 내지 90:10)에 의해 정제하여 5-비닐-1,3-디하이드로이소벤조푸란(4.50 g, 30.7 mmol)을 무색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 147 [M+H]⁺

[0561]

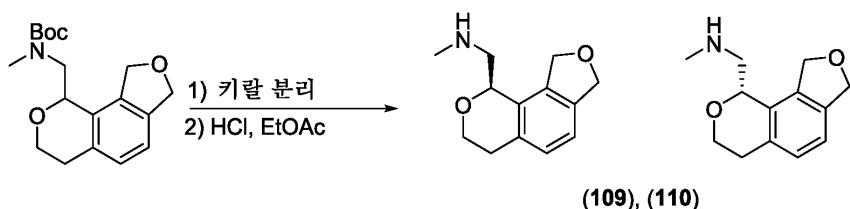
THF(10 mL) 중의 5-비닐-1,3-디하이드로이소벤조푸란(1.46 g, 10 mmol)의 용액에 BH₃ · THF(83 mg, 600 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 물을 가하여 금냉시킨 다음, 수산화나트륨(4 g, 100 mmol)을 가한 후 H₂O₂(3.4 g, 1000 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 발열성이었고, 이를 이후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 FeSO₄ 용액으로 세척하고 EtOAc(50 mL)를 가하고, 상기 층들을 분리하고, 상기 유기상을 EtOAc로 세척하였다. 상기 합한 유기상을 포화 수성 NaCl로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:EtOAc 100:0 내지 80:20)에 의해 정제하여 2-(1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일)에탄올(2.80 g, 17.0 mmol)을 무색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 165 [M+H]⁺.

[0562]

DCM(10 mL) 중의 2-(1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일)에탄올(656 mg, 4 mmol)의 용액에 1-브로모페롤리딘-2,5-디온(711 mg, 4.00 mmol) 및 트리플루오로메탄설휤(3.00 g, 20.0 mmol)을 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 빙수(10 mL)를 가하였다. NaOH 고체를 가하여 pH =14로 조절한 다음, 상기 층들을 분리하고, 상기 수성상을 DCM으로 세척하였다. 상기 합한 유기상을 포화 수성 NaCl로 세척하며 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 대 EtOAc 100:0 내지 80:20)에 의해 정제하여 2-(6-브로모-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일)에탄올(1.10 g, 4.52 mmol)을 무색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 227 [M-17+H]⁺.

[0563]

(b). 키랄 분리, 탈보호 및 염 형성.



[0564]

[0565]

3-급-부틸 메틸((3,6,7,9-테트라하이드로-1H-푸로[3,4-h]이소크로멘-9-일)메틸) 카바메이트(1g, 3.13 mmol)를 이의 에난티오머 (S)-3-급-부틸 메틸((3,6,7,9-테트라하이드로-1H-푸로[3,4-h]이소크로멘-9-일)메틸) 카바메이트(400 mg, 1.25 mmol) 및 (R)-3-급-부틸 메틸((3,6,7,9-테트라하이드로-1H-푸로[3,4-h]이소크로멘-9-일)메틸) 카바메이트(400 mg, 1.25 mmol)로 SFC-80(Thar, Waters)에 의해 분리하였으며, 이때 컬럼: IC 20 × 250 mm, 10 μm(Daicel) 및 이동 상: CO₂/MeOH (0.2%메탄올 암모니아) = 87/13. 유량 = 80 g/min; 배압 = 100 bar; 스택 주입의 주기 시간: 6.5분을 사용한다.

[0566]

ee 측정용 키랄 HPLC: 컬럼 AY-H (100*4.6 mm, 5 μm; 공용매: EtOH(암모니아 중의 0.1% 메탄올); 온도 = 44°C; 유량 = 1.0 mL/min.

[0567]

화합물 109 하이드로클로라이드 염: 보유 시간 = 1.02분; 에난티오머 순도: 100% ee. MS (ESI): m/z 220 [M + H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.41 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 -4.96 (m, 5H), 4.08–4.02 (m, 1H), 3.83–3.78 (m, 1H), 3.33–3.26 (m, 1H), 3.10–3.04 (m, 1H), 2.84–2.82 (m, 2H), 2.59 (t, J = 4.8 Hz, 3H).

[0568]

화합물 110 하이드로클로라이드 염: 보유 시간 = 1.81분; 에난티오머 순도: 99.2% ee. MS (ESI): m/z 220 [M + H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.52 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.16 -4.96 (m, 5H), 4.08–.02 (m, 1H), 3.83–3.78 (m, 1H), 3.33–3.26 (m, 1H), 3.08–3.05 (m, 1H), 2.84–2.76 (m, 2H), 2.59 (s, 3H).

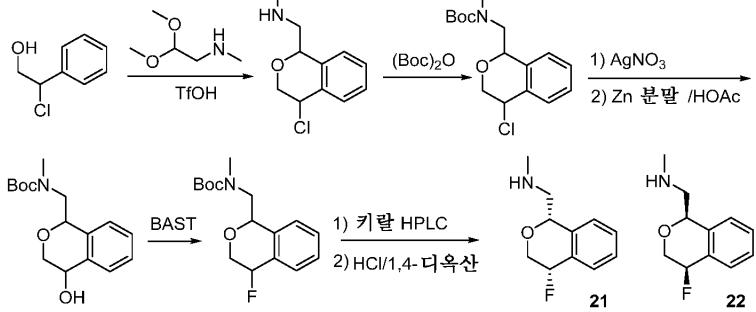
[0570]

[0571]

일반적인 과정 C

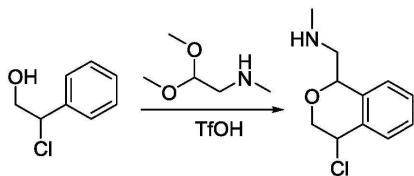
[0572]

3.1 1-((1S,4S)-4-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(21) 및 1-((1R,4R)-4-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(22)의 제조



[0573]

(a). 1-(4-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민

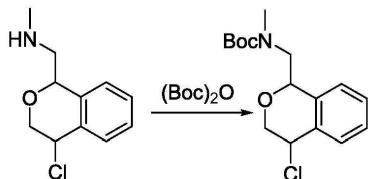


[0575]

[0576] DCM(100 mL) 중의 2-클로로-2-페닐에탄올(8 g, 33.7 mmol) 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민(9.72 g 81.6 mmol)의 용액에 트리플루오로메탄설�onium산(36.6 g, 244 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 15°C에서 1일 동안 교반하였다. 상기 반응물을 빙수로 급냉시키고 수산화나트륨(3N 수성)으로 pH=8로 중화시켰다. 이어서, 이를 DCM(3 × 150 mL)으로 추출하였다. 상기 유기 층을 분리하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 다음 농축시켜 상기 잔사를 수득하였다. 상기 잔사는 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI): m/z=212 [M+H]⁺.

[0577]

(b). 3급-부틸 (4-클로로이소크로만-1-일)메틸(메틸)카바메이트

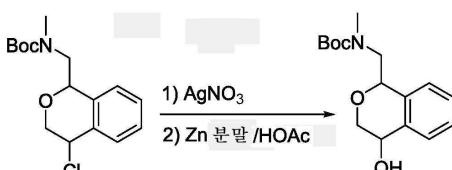


[0578]

[0579] DCM(100 mL) 중의 1-(4-클로로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(12 g, 31.7 mmol)의 용액에 수산화나트륨(1.89 g, 47.5 mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(8.29 g, 38.0 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 상기 혼합물을 물(100 mL×3)로 세척하였다. 상기 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 다음 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(PE:EA= 80:1 내지 10:1)에 의해 정제하여 3급-부틸 ((4-클로로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(6.3 g)를 수득하였다.

[0580]

(c). 3급-부틸 (4-하이드록시이소크로만-1-일)메틸(메틸)카바메이트

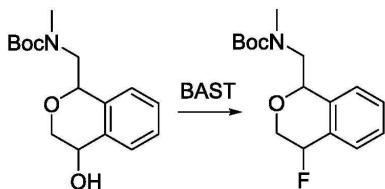


[0581]

[0582] THF/물(80 mL, 1:1) 중의 3급-부틸 ((4-클로로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(5 g, 14.1 mmol)의 용액에 질산은(11.9 g, 70.4 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 상기 여과물을 에틸 아세테이트(100 mL×3)에 의해 추출하였다. 상기 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔사를 아세트산(30 mL) 중에 용해시키고 여기에 아연(4.31 g, 66.0 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고 물(150 mL×4)로 세척하였다. 상기 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=4:1 내지 1:1)에 의해 정제하여 3급-부틸 ((4-하이드록시이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(2.9 g)를 수득하였다.

[0583]

(d). 3급-부틸 (4-플루오로이소크로만-1-일)메틸(메틸)카바메이트



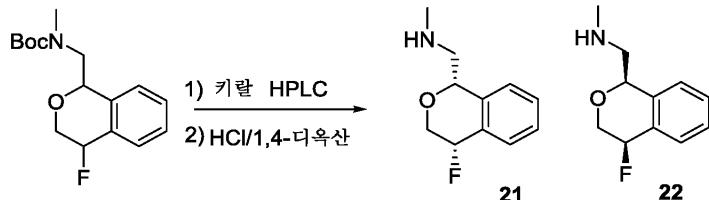
[0584]

[0585] BAST (9 mL) 중의 3급-부틸 ((4-하이드록시이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(3 g, 10.2 mmol)의 용액을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 완료시, 이를 빙수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 HPLC에 의해 정제/분리하여 3급-부틸

((4-플루오로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(4 g)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0586]

(e). 1-((1S,4S)-4-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(**21**) 및 1-((1R,4R)-4-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(**22**)



[0587]

3급-부틸 ((4-플루오로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(900 mg, 3.04 mmol)는 키랄 HPLC에 의해 분리하여{Gilson-281, 컬럼: AY-H 20×250mm, 5 μm(Dacel), 이동 상: 혼산(0.1%DEA)/에탄올(0.1%DEA)=95/5, 유량: 50 mL/min 및 주기 시간: 15분} 황색 오일(300 mg)로서의 3급-부틸 (((1S,4S)-4-플루오로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트 및 황색 오일(300 mg)로서의 3급-부틸 (((1R,4R)-4-플루오로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트를 수득하였다.

[0589]

1-((1S,4S)-4-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(**21**): 에틸 아세테이트(20 mL) 중의 3급-부틸 (((1S,4S)-4-플루오로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(300 mg, 1.01 mmol)의 용액에 HCl/1,4-디옥산(36.3 mg, 1.01 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 농축시켜 화합물(**21**)을 황색 고체(0.15 g)로서 수득하였다. MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺.

¹H NMR

(500 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 5.22-5.21 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 2.82 (s, 3H).

[0590]

1-((1R,4R)-4-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(**22**): 에틸 아세테이트(20 mL) 중의 3급-부틸 (((1R,4R)-4-플루오로이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(300 mg, 1.01 mmol)의 용액에 HCl/1,4-디옥산(181 mg, 5.05 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 농축시켜 화합물(**22**)을 황색 고체(0.16 g)로서 수득하였다. MS (ESI): m/z=196 (M+H)⁺.

¹H NMR

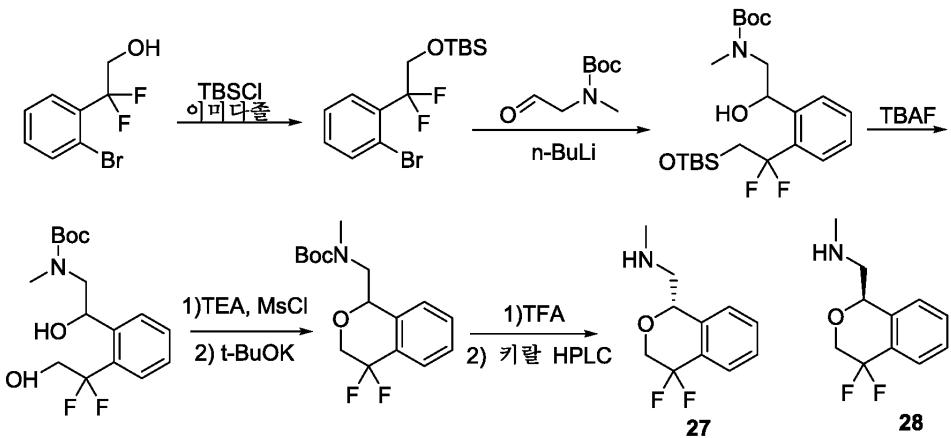
(500 MHz, CD₃OD, HCl 염) δ 7.56-7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.82 (s, 3H).

[0592]

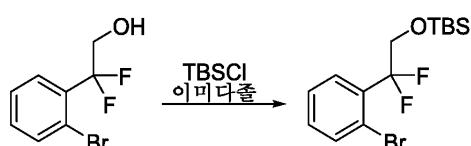
일반적인 과정 D

[0594]

4.1 (S)-1-(4,4-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(**27**) 및 (R)-1-(4,4-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(**28**)의 제조

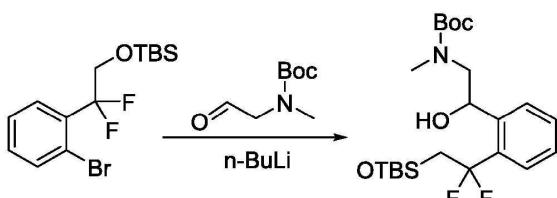


[0596] (a). (2-(2-브로모페닐)-2,2-디플루오로에톡시)(3급-부틸)디메틸 실란



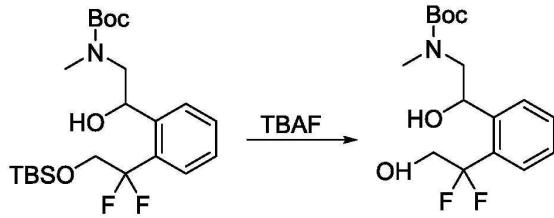
[0598] 디클로로메탄(200 mL) 중의 2-(2-브로모페닐)-2,2-디플루오로에탄올(30 g, 126.3 mmol)의 용액에 1H-이미다졸(17.2 g, 252.6 mmol) 및 3급-부틸클로로디메틸실란(28.5 g, 189.3 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 물(200 mL)을 상기 반응 용기에 가하고, 상기 생성된 2상 혼합물을 분리 칼대기로 끓기고 디클로로메탄(500 mL×2)으로 추출하였다. 상기 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 에틸 아세테이트(10 %) 및 석유 에테르(90 %)의 등용매 용리로 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2-(2-브로모페닐)-2,2-디플루오로에톡시)(3급-부틸)디메틸 실란(35 g)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0599] (b) 3급-부틸 2-((2-(3-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로필)-5-플루오로페닐)-(하이드록시)-메틸)파롤리딘-1-카복실레이트



[0601] THF(40 mL) 중의 (2-(2-브로모페닐)-2,2-디플루오로에톡시)(3급-부틸)디메틸실란(3.5 g, 9.96 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(14.9 mmol, 2.5 N, 6 mL)을 -78°C에서 질소하에 가하였다. 상기 혼합물을 상기 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, THF(5 mL) 중의 3급-부틸 메틸(2-옥소에틸)카바메이트(2.58 g, 14.9 mmol)의 용액을 가하였다. 첨가후, 상기 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 상기 혼합물을 물(100 mL)로 급냉시키고 EtOAc(60 mL×2)로 추출하여 건조시키고 진공 중에서 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 PE/EtOAc = 10: 1로 용리시키면서 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 2-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-1,1-디플루오로에틸)페닐)-2-하이드록시에틸(메틸)-카바메이트(900 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0602] (c). 2-(2-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)페닐)-2-하이드록시에틸(메틸)카바메이트

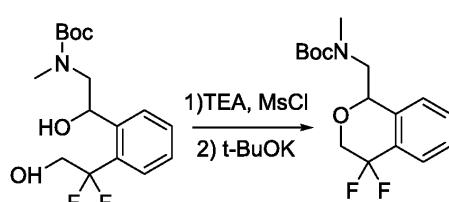


[0603]

[0604] THF(20 mL) 중의 3급-부틸 (2-(2-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)-1,1-디플루오로에틸)페닐)-2-하이드록시에틸)(메틸)카바메이트(891 mg, 2.0 mmol)의 용액에 TBAF(1.04 g, 4.00 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 물(100 mL)로 급냉시키고 EtOAc(60 mL×2)로 추출하며 건조시키고 진공 중에서 농축시켜 3급-부틸 2-(2-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)페닐)-2-하이드록시에틸(메틸)카바메이트(700 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0605]

(d). 3급-부틸 (4,4-디플루오로이소크로만-1-일)메틸(메틸) 카바메이트

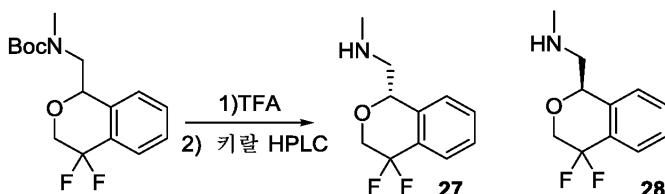


[0606]

[0607] 에틸 아세테이트(30 mL) 중의 3급-부틸 (2-(2-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)페닐)-2-하이드록시에틸)(메틸)카바메이트(650 mg, 1.96 mmol) 및 TEA (808 mg, 8.0 mmol)의 용액에 에틸 아세테이트(10 mL) 중의 MsCl (269 mg, 2.35 mmol)의 용액을 0°C에서 가하였다. 첨가후, 상기 혼합물을 상기 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물(30 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(20 mL× 2)로 추출하며 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 상기 잔사를 THF(20 mL) 중에 용해시키고, 상기 용액에 t-BuOK(436 mg, 3.90 mmol)를 0°C에서 가하였다. 상기 혼합물을 상기 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물(100 mL)로 급냉시키고 EtOAc(50 mL×2)로 추출하며 건조시키고 진공 중에서 농축시켜 상기 미정제 화합물을 수득하고, 이를 PE:EtOAc=5:1로 용리하면서 분취용 TLC에 의해 정제하여 3급-부틸 (4,4-디플루오로이소크로만-1-일)메틸(메틸) 카바메이트(400 mg)을 오일로서 수득하였다.

[0608]

(e). (S)-1-(4,4-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(27) 및 (R)-1-(4,4-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(28)



[0609]

[0610] DCM(15 mL) 중의 3급-부틸 ((4,4-디플루오로이소크로만-1-일)메틸)(메틸) 카바메이트(800 mg, 2.55 mmol)의 용액에 TFA(6 mL)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 중에서 증발시켜 상기 용매를 제거하고 25% 수성 암모니아로 중화시키며 DCM(30 mL× 2)로 추출하고 건조시키며 진공 중에서 농축시켜 1-(4,4-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(560 mg)을 황색 오일 및 라세믹 혼합물로서 수득하였다. 상기 혼합물을 이의 예난티오머 (S)-1-(4,4-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(27, 250 mg 오일) 및 (R)-1-(4,4-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(28, 250 mg 오일)으로 분취용 -SFC에 의해 분리시키고, 이때 장치: SFC-80(Thar, Waters), 컬럼: OJ 20×250mm, 5 μm(Dacel), 컬럼 온도: 35°C 및 이동상: CO₂/MeOH{0.5% 암모니아(7M 메탄알)}= 85/15를 사용한다. 상기 유량은 80 g/min이고, 배압은 100 bar이고, 검출 파장은 240 nm이고, 주기 시간은 3.6분이다.

[0611] (S)-1-(4,4-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(27): MS (ESI): m/z= 214[M+H]⁺.

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49~7.41 (m, 2 H), 7.22

(d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.94~4.93 (m, 1 H), 4.36~4.31 (m, 1 H), 3.99~3.91 (m, 1 H), 3.14~3.11

(dd, J = 3.0, 12.5 Hz, 1 H), 3.03~2.99 (m, 1 H), 2.53 (s, 3H), 1.75 (brs, 1 H).

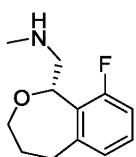
[0612] (R)-1-(4,4-디플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(28): MS (ESI): m/z= 214[M+H]⁺.

유리 염기의 ¹H-NMR of (500 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49~7.41

(m, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.94~4.92 (m, 1 H), 4.36~4.30 (m, 1 H), 3.99~3.91 (m, 1

[0614] H), 3.14~3.11 (dd, J = 3.0, 12.5 Hz, 1 H), 3.03~2.99 (m, 1 H), 2.53 (s, 3H), 1.71 (brs, 1 H).

[0615] 4.2 (S)-1-(9-플루오로-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[c]옥세핀-1-일)-N-메틸메탄아민(60) 및 (R)-1-(9-플루오로-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[c]옥세핀-1-일)-N-메틸메탄아민(61)의 제조



60



61

[0616]

[0617] (S)-1-(9-플루오로-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[c]옥세핀-1-일)-N-메틸메탄아민(60) 및 (R)-1-(9-플루오로-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[c]옥세핀-1-일)-N-메틸메탄아민(61)은 3-(2-브로모-3-플루오로페닐)프로판-1-올로 출발하여 일반적인 과정 D 및 반응식 4를 사용하여 제조하였다.

[0618]

((S)-1-(9-플루오로-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[c]옥세핀-1-일)-N-메틸메탄아민(60): MS (ESI): m/z= 210[M+H]⁺.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염): 7.33-7.28 (m, 1H), 7.07-

7.00 (m, 2H), 5.35-5.33 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H),

[0619] 3.40-3.33 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 4H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H).

[0620]

(R)-1-(9-플루오로-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[c]옥세핀-1-일)-N-메틸메탄아민(61): MS (ESI): m/z= 210[M+H]⁺.

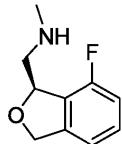
¹HNMR (400 MHz, CD₃OD, HCl 염): 7.33-7.28 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H),

5.35-5.33 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.40-3.32 (m,

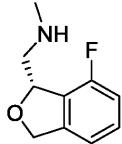
[0621] 2H), 2.79-2.74 (m, 4H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H).

[0622]

4.3 (R)-1-(7-플루오로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)-N-메틸-메탄아민(69) 및 (S)-1-(7-플루오로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)-N-메틸-메탄아민(68)의 제조



69



68

[0623]

[0624] (R)-1-(7-플루오로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)-N-메틸메탄아민(69) 및 (S)-1-(7-플루오로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)-N-메틸메탄아민(68)은 ((2-브로모-3-플루오로벤질)옥시)-(3급-부틸)디메틸실란 및 2-(벤

질옥시)아세트알데히드로 출발하여 일반적인 과정 D 및 반응식 5를 사용하여 제조하였다.

[0625] (R)-1-(7-플루오로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)-N-메틸메탄아민(69): ESI: m/z= 182 [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, MeOH-d₄): δ 7.48-7.44 (m, 1 H), 7.19 (d, J=7.5 Hz, 1 H),

7.13-7.09 (m, 1 H), δ 5.69-5.67(m, 1 H), 5.32-5.29(dd, J=3 Hz, 13 Hz, 1 H), 5.18 (d, J=12

Hz, 1 H), 3.59-3.56 (dd, J=2.5 Hz, 12.5 Hz, 1 H), 3.34-3.3 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H).

[0627] (S)-1-(7-플루오로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)-N-메틸메탄아민(68): ESI: m/z= 182[M+H]⁺.

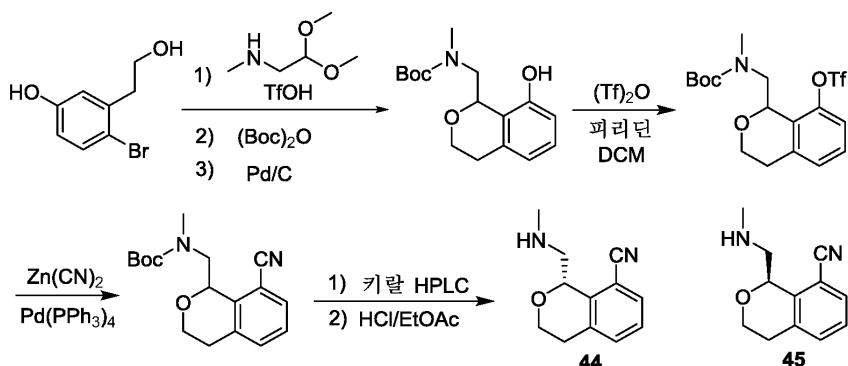
¹H-NMR (500 MHz, MeOH-d₄): δ 7.48-7.44 (m, 1 H), 7.19 (d, J=7.5 Hz, 1 H),

7.11 (t, J=18.0 Hz, 1 H), δ 5.69-5.67(m, 1 H), 5.32-5.29(dd, J=2.5 Hz, 12.5 Hz, 1 H), 5.18 (d,

J=13 Hz, 1 H), 3.59-3.56 (dd, J=3 Hz, 13 Hz, 1 H), 3.34-3.3 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H).

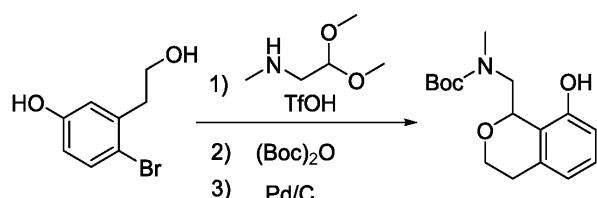
일반적인 과정 E

5.1 (S)-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-8-카보니트릴(44) 및 (R)-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-8-카보니트릴(45)의 제조



[0631]

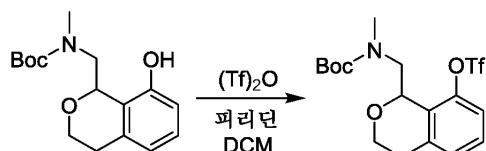
[0632] (a). 3급-부틸 ((8-하이드록시이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트



[0633]

[0634] 3급-부틸 ((8-하이드록시이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트는 4-브로모-3-(2-하이드록시에틸)페놀 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민으로 출발하여 일반적인 과정 B(실험 2.1에서 단계 a,b,c)를 사용하여 제조하였다.

[0635] (b). 1-(((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)메틸)이소크로만-8-일 트리플루오로메탄설포네이트

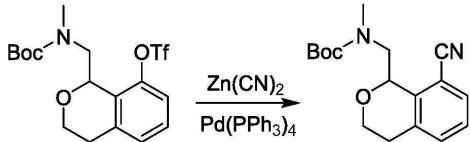


[0636]

[0637] DCM(30 mL) 중의 3급-부틸 ((8-하이드록시이소크로만-1-일)메틸)(메틸) 카바메이트(1.5 g, 5.11 mmol) 및 피리딘(4.04 g, 51.1 mmol)의 용액에 트리플루오로메탄설포산 무수물(2.87 g, 10.2 mmol)을 0°C에서 가하였다. 완료시, 냉수(30 mL)를 가하여 상기 반응을 급냉시키고, 상기 유기 상을 분리하고 HCl 용액(수성 0.12 M, 2×50 mL)으로 세척하고 건조시키며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0638]

(c). 3급-부틸 ((8-시아노이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트



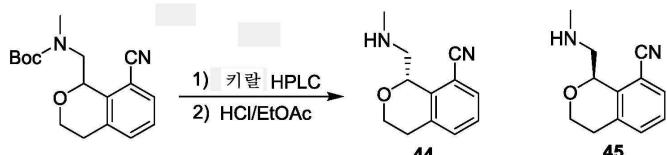
[0639]

[0640]

DMSO(30 mL) 중의 1-(((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)메틸)이소크로만-8-일 트리플루오로메탄설포네이트(2.17 g, 5.10 mmol)의 용액에 디시아노아연(1.19 g, 10.2 mmol) 및 팔라듐-트리페닐포스판(1:4)(588 mg, 509 μ mol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 120°C로 가열하고 상기 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 물을 상기 혼합물에 가한 후 여과하고, 상기 고체를 EtOAc(50 mL)로 세척하였다. 상기 합한 여과물을 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 석유 에테르(100%) 및 EtOAc(0%) 내지 석유 에테르(80%) 및 EtOAc(20%)의 등용매 용리로 풀래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 ((8-시아노이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트를 백색 고체(라세믹 혼합물)(1.35g)로서 수득하였다.

[0641]

(d). (S)-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-8-카보니트릴(44) 및 (R)-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-8-카보니트릴(45)



[0642]

[0643]

상기 수득한 3급-부틸 ((8-시아노이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트의 라세믹 혼합물(1.35 g)은 키랄 HPLC {컬럼: 셀룰로스-2 (4.6*250mm 5 μ m); 이동 상: n-헥산(0.1% DEA)/에탄올(0.1% DEA) =90:10}에 의해 분리하여 (S)-3급-부틸 ((8-시아노이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트 및 (R)-3급-부틸 ((8-시아노이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트를 수득하였다.

[0644]

EtOAc(20 mL) 중의 (S)-3급-부틸 ((8-시아노이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(0.45 g, 1.48 mmol)의 용액에 3M HCl/EtOAc(3 M, 6 mL)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 상기 용매를 제거하고, 상기 잔사를 EtOAc로 세척하며 여과하고 건조시켰다. (S)-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-8-카보니트릴(44)을 백색 고체(HCl 염, 281.04mg)로서 수득하였다. MS (ESI): $m/z=203$ [M+H]⁺.

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (d, $J =$

7.6 Hz, 1H), 7.59(d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.41~5.38 (dd, $J_1= 9.6$, $J_2= 3.2$ Hz, 1H), 4.21~4.19(m, 1H), 3.94~3.91 (m, 1H), 3.60~3.55 (m, 2H), 2.98~2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 3H).

[0645]

[0646]

EtOAc(20 mL) 중의 (R)-3급-부틸 ((8-시아노이소크로만-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(0.45 g, 1.48 mmol)의 용액에 3 M HCl/EtOAc(3M, 6mL)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 용매를 제거하고, 상기 잔사를 EtOAc로 세척하고 여과시키며 건조시켰다. (R)-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-8-카보니트릴(45)을 백색 고체(HCl 염, 270.33 mg)로서 수득하였다. MS (ESI): $m/z=203$ [M+H]⁺.

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70~7.69(d, $J =$

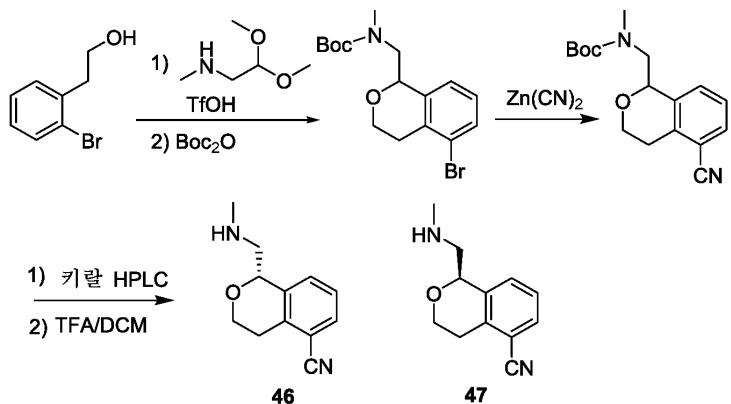
7.6 Hz, 1H), 7.60~7.58(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51~7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.41~5.38 (dd, $J_1= 9.8$, $J_2= 2.9$ Hz, 1H), 4.22~4.17(m, 1H), 3.94~3.89 (m, 1H), 3.63~3.50 (m, 2H), 2.99~2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 3H).

[0647]

일반적인 과정 F

[0649]

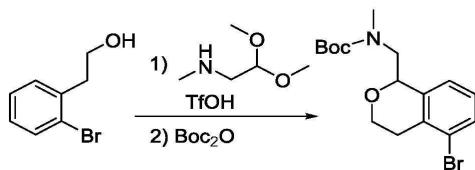
6.1 (S)-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-5-카보니트릴(46) 및 (R)-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-5-카보니트릴(47)의 제조



[0650]

[0651]

(a). 3급-부틸 ((5-브로모이)소크로만-1-일)(메틸)카바메이트



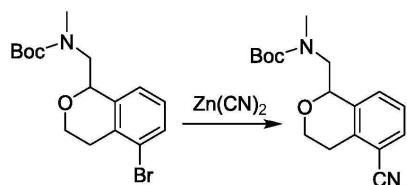
[0652]

[0653]

3급-부틸 ((5-브로모이)소크로만-1-일)(메틸)카바메이트는 2-(2-브로모페닐)에탄-1-올 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민으로 출발하여 일반적인 과정 B(실험 2.1에서 단계 a,b)를 사용하여 제조하였다.

[0654]

(b). 3급-부틸 ((5-시아노이)소크로만-1-일)(메틸)카바메이트

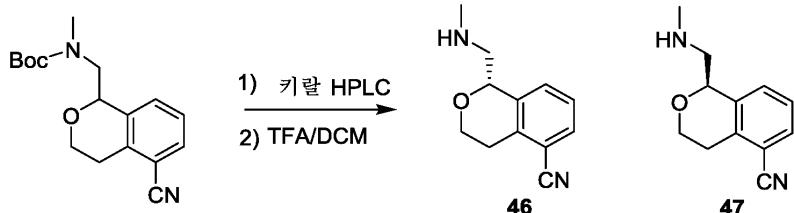


[0655]

[0656]

DMSO(20 mL) 중의 3급-부틸 ((5-브로모이)소크로만-1-일)(메틸)카바메이트(2.0 g, 5.61 mmol)의 용액에 디시아노아연(1.31 g, 11.2 mmol) 및 팔라듐-트리페닐포스판(1:4)(648 mg, 561 μmol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 120°C로 가열하고 상기 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료시, 물을 상기 혼합물에 가한 다음 여과하고, 상기 고체를 EtOAc(50 mL)로 세척하였다. 상기 합한 여과물을 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 석유 에테르(100%)/EtOAc(0%) 내지 석유 에테르(80%)/EtOAc(20%)의 등용매 용리로 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 ((5-시아노이)소크로만-1-일)(메틸)카바메이트를 무색 오일(라세믹 혼합물, 1.5 g)로서 수득하였다.

[0657]

(c). (S)-3급-부틸 ((5-시아노이)소크로만-1-일)(메틸)카바메이트(**46**) 및 (R)-3급-부틸 ((5-시아노이)소크로만-1-일)(메틸)카바메이트(**47**)

[0658]

[0659]

상기 수득한 3급-부틸 ((5-시아노이)소크로만-1-일)(메틸)카바메이트(라세믹 혼합물, 1.5 g)는 이의 에나티오머 (S)-3급-부틸 ((5-시아노이)소크로만-1-일)(메틸)카바메이트 및 (R)-3급-부틸 ((5-시아노이)소크로만-1-일)(메틸)카바메이트로 키랄 HPLC에 의해 분리하였다: {분취용-SFC; 공용매: n-헥산 (0.1%DEA)/EtOH(0.1%DEA)=90:10; 컬럼: AY-H(250*4.6mm 5 μm); 컬럼 온도: 40°C; 유량: 10 mL/min; 검출 파장:

240 nm; 주기 시간: 6.7분}.

[0660] DCM(2 mL) 중의 (S)-3급-부틸 (5-시아노이소크로만-1-일)메틸(메틸)카바메이트(550 mg)에 TFA(1 mL)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 진공 중에서 농축시켰다. 상기 잔사에 EtOAc(3 mL), 및 EtOAc(3M, 0.99 mL, 2.96 mmol) 중의 HCl을 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 상기 잔사를 EtOAc(10 mL)로 세척하여 (S)-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-5-카보니트릴(46)(305 mg HCl 염)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI): m/z=203[M+H]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD, HCl 염): 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.59~7.56 (m, 1 H), 7.49~7.44 (m, 1 H), 5.16~5.15 (m, 1 H), 4.34~4.28 (m, 1 H), 3.96~3.90 (m, 1 H), 3.67~3.65 (m, 1 H), 3.40~3.37 (m, 1 H), 3.18~3.10 (m, 1 H), 3.02~2.98 (m, 1 H), 2.80(s, 3 H).

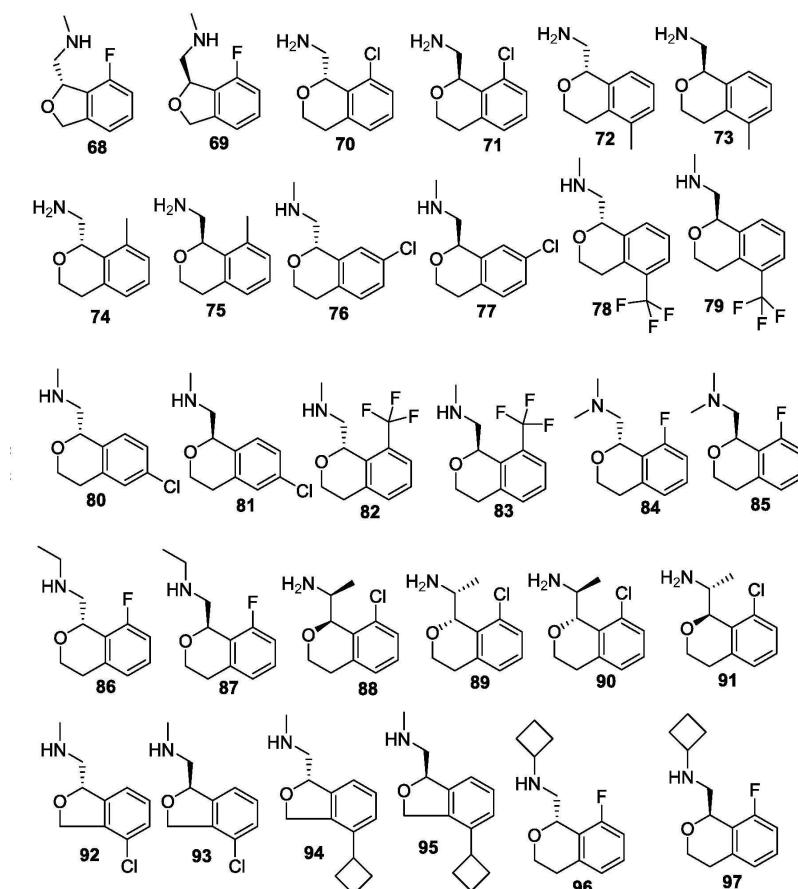
[0661]

[0662] DCM(2.75 mL) 중의 (R)-3급-부틸 (5-시아노이소크로만-1-일)메틸(메틸)카바메이트(650 mg)에 TFA(1.25 mL)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사에 EtOAc(3 mL), 및 EtOAc(3M, 1.31 mL) 중의 HCl을 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 진공 중에서 농축시켰다. 상기 잔사를 EtOAc(10 mL)로 세척하여 (R)-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-5-카보니트릴(47)(401 mg HCl 염)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI): m/z=203[M+H]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.59~7.56 (m, 1 H), 7.48~7.44 (m, 1 H), 5.16~5.14 (m, 1 H), 4.34~4.28 (m, 1 H), 3.96~3.90 (m, 1 H), 3.69~3.66 (m, 1 H), 3.40~3.37 (m, 1 H), 3.18~3.10 (m, 1 H), 3.02~2.98 (m, 1 H), 2.80(s, 3 H).

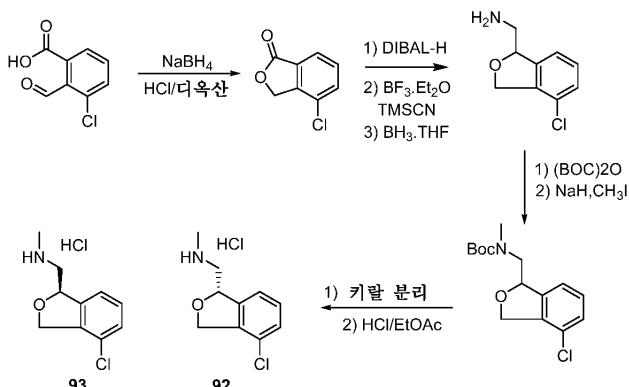
[0663]

[0664] 상술한 방법에 의해 제조될 수 있는 기타 화합물은 하기 비제한적인 예들을 포함한다:



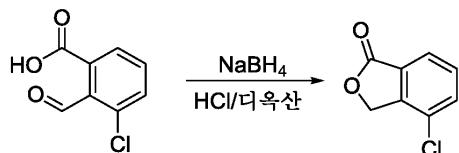
[0666] 일반적인 과정 G

[0667] 7.1 (R)-1-(4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)-N-메틸-메탄아민(93) 및 (S)-1-(4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)-N-메틸메탄아민(92)의 제조



[0668]

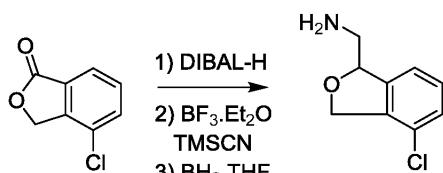
(a). 4-클로로이소벤조푸란-1(3H)-온



[0670]

[0671] 메탄올(250 mL) 중의 3-클로로-2-포밀벤조산 (24 g, 91.0 mmol)의 용액에 NaBH₄(5.14 g, 136 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축 건조시켜 3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤조산을 황색 오일로서 수득하였다. THF(80 mL) 중의 상기 오일에 디옥산(6N, 20 mL) 중의 염화수소를 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 상기 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며, 상기 여과물을 진공 중에서 농축시켰다. 상기 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 4-클로로이소벤조푸란-1(3H)-온(12 g)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 169 [M+H]⁺.

(b). (4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메탄아민



[0673]

[0674] -78°C로 냉각시킨 DCM(120 mL) 중의 4-클로로이소벤조푸란-1(3H)-온(7 g, 41.5 mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(7.66 g, 53.9 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 -78°C에서 3시간 동안 교반하고, 물(2.2 mL)을 가하였다. 상기 혼합물을 0°C로 가온하고, 15 % NaOH(2.2 mL)에 이어서 H₂O(5.4 mL)를 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 여과하였다. 상기 여과물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-온(5.00 g)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0675]

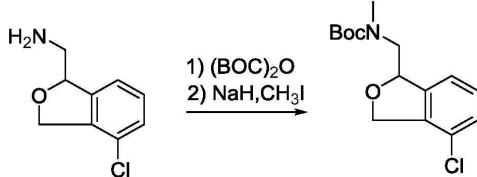
DCM(80 mL) 중의 4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-온(5 g, 29.3 mmol)의 용액에 BF₃·Et₂O(12.4 g, 87.9 mmol) 및 트리메틸실란카보니트릴(14.4 g, 146 mmol)을 -20°C에서 가하였다. 상기 반응물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반하고, NaOH(60 mL, 수성 1M)를 가하였다. 상기 생성된 2상 혼합물을 분리 깔대기에 옮겼다. 상기 수성 층을 DCM(2 x 30 mL)로 추출하였다. 상기 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 진공 중에서 농축시켜 4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-카보니트릴(5.00 g)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0676]

THF(40 mL) 중의 4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-카보니트릴(5 g, 27.8 mmol)의 용액에 BH₃·THF(7.08

g, 83.4 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 물(50 mL)을 서서히 가하여 상기 반응물을 급냉시켰다. 상기 생성된 혼합물을 EA(3 × 30 mL)로 추출하였다. 상기 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며, 상기 여과물을 농축시켜 (4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메탄아민(4.00 g)을 황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI) m/z = 184[M+H]⁺

[0677] (c). 3급-부틸 ((4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메틸)(메틸)카바메이트



[0678]

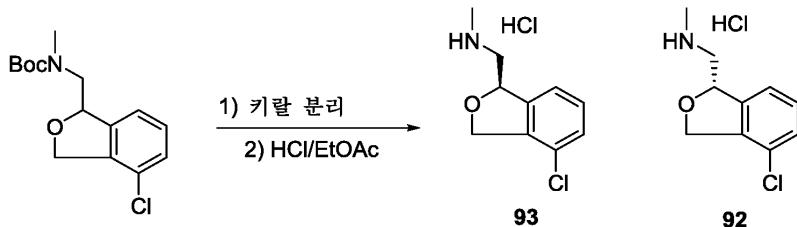
[0679] DCM(100 mL) 중의 (4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메탄아민(8 g, 43.5 mmol)의 용액에 트리에틸아민(13.1 g, 130 mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(14.2 g, 65.2 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 농축시키고 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 3급-부틸 ((4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메틸)카바메이트(10.0 g)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z = 184 [M-100+H]⁺

[0680]

DMF(30 mL) 중의 3급-부틸 ((4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메틸)카바메이트(900 mg, 3.17 mmol)의 용액에 수소화나트륨(152 mg, 6.34 mmol) 및 요오도메탄(899 mg, 6.34 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 물(100 mL)을 상기 반응 용기에 가하고, 상기 생성된 2상 혼합물을 분리 깔대기에 옮겼다. 상기 층들을 분리하고, 상기 유기 상을 EtOAc(2 × 50 mL) 및 물(2 × 60 mL)로 세척하였다. 상기 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시켜 진공 중에서 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 EtOAc(10 %) 및 석유 에테르(90 %)의 등용매 용리로 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸((4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(900 mg)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0681]

(d). (R)-1-(4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)-N-메틸-메탄아민(93) 및 (S)-1-(4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)-N-메틸-메탄아민(92)



[0682]

[0683] 상기 수득한 3급-부틸 ((4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메틸)(메틸) 카바메이트(라세믹 혼합물, 900 mg)를 이의 에난티오머로 키랄 HPLC {용매: MeOH (0.2% 암모니아); EnantioPak AD 4.6*100mm 5 μm}에 의해 분리하여 무색 오일으로서의 (R)-3급-부틸 ((4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메틸)(메틸)-카바메이트(500 mg, 100 % ee) 및 무색 오일으로서의 (S)-3급-부틸 ((4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(480 mg, 98 % ee)를 수득하였다.

[0684]

HC1/EtOAc(10 mL) 중의 (R)-3급-부틸 ((4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(500 mg, 1.67 mmol)의 용액에 HC1/EtOAc(10 mL, 3N)을 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 증발시켜 상기 미정제 생성물을 백색 고체로서 수득하고, 이를 EtOAc로 세척하여 화합물 93 하이드로클로라이드 염을 백색 고체(250 mg, 100 % ee)로서 수득하였다. MS (ESI): m/z = 198 (M+1).

¹H-NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄) δ 7.41-7.39 (m, 2 H), 7.35-7.33

(m, 1 H), 5.62-5.60 (m, 1 H), 5.30-5.26(m, 1 H) 5.19-5.15 (m, 1 H), 3.57- 3.53 (m, 1 H),

3.31-3.26 (m, 1 H), 2.79 (s, 3H).

[0685]

[0686] HCl/EtOAc (10 mL) 중의 (S)-3급-부틸 ((4-클로로-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일)메틸)(메틸)카바메이트(480 mg, 1.61 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 진공 중에서 증발시켜 상기 미정제 생성물을 수득하고, 이를 EtOAc 로 세척하여 화합물 92를 백색 분말 하이드로클로라이드 염(240 mg, 99 % ee)으로서 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 198$ ($M+1$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

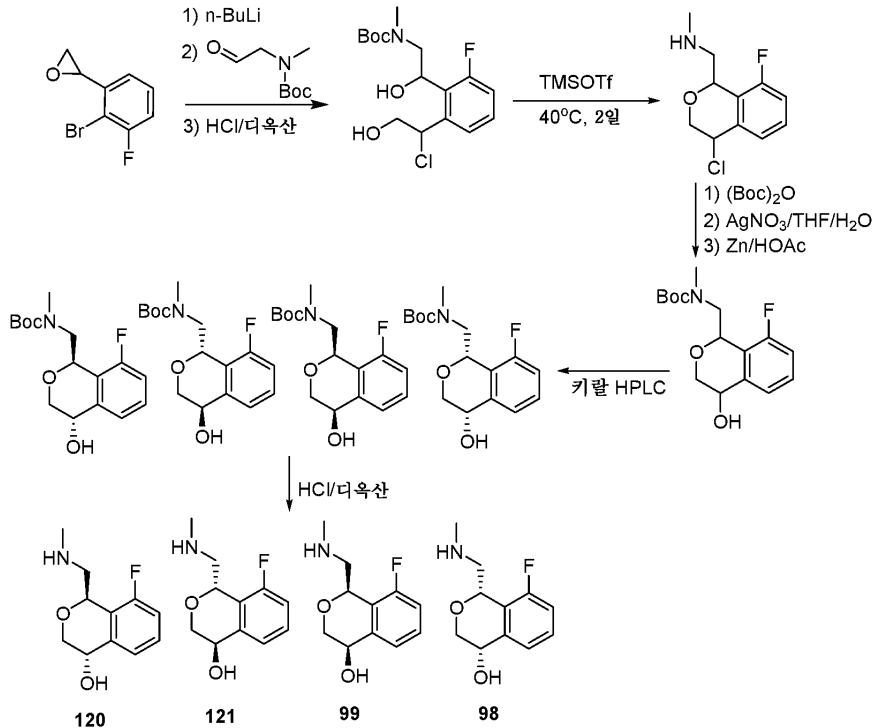
페탄올- d_4) δ 7.41-7.40 (m, 2 H), 7.34-7.33 (m, 1 H), 5.62-5.60 (m, 1 H), 5.29-5.25 (m, 1 H)

5.18-5.15 (m, 1 H), 3.57-3.53 (m, 1 H), 3.31-3.26 (m, 1 H), 2.79 (s, 3H).

[0687]

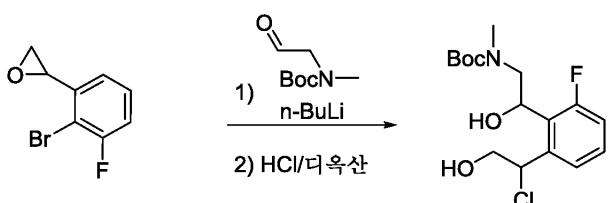
[0688] 일반적인 과정 H

[0689] 8.1 (1R,4R)-8-플루오로-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-4-올(99) 및 (1S,4S)-8-플루오로-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-4-올(98)의 제조



[0690]

[0691] (a). 3급-부틸 2-(2-플루오로-6-(옥시란-2-일)페닐)-2-하이드록시에틸 (메틸)카바메이트

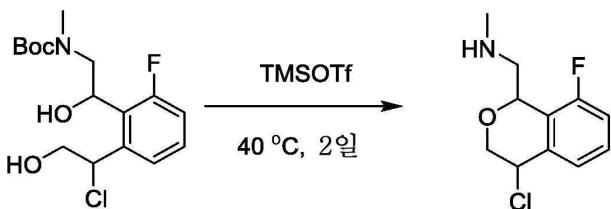


[0692]

[0693] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중의 2-(2-브로모-3-플루오로페닐)옥시란(11.7 g, 53.9 mmol)의 용액에 $n\text{-부틸리튬}$ (2.5 M)(24 mL, 59.2 mmol)을 -78°C 에서 가하였다. -78°C 에서 1시간 동안 교반한 후, THF(5 mL) 중의 3급-부틸 메틸(2-옥소에틸)카바메이트(13.9 g, 80.8 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 상기 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 디옥산(4M, 40 mL) 중의 HCl 을 가하고, 상기 생성된 혼합물을 실온으로 밤새 가온시켰다. 상기 혼합물을 여과하고, 상기 여과물을 물(2×50 mL)로 세척하고 건조시키며 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 석유 에테르(100%) 및 EtOAc (0%) 내지 석유 에테르(100%) 및 EtOAc (45%)의 등용매 용리로 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 (2-(2-(1-클로로-2-하이드록시에틸)-6-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)(메틸) 카바메이트(8.60 g)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 248[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0694]

(b). 3급-부틸 1-(4-클로로-8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민



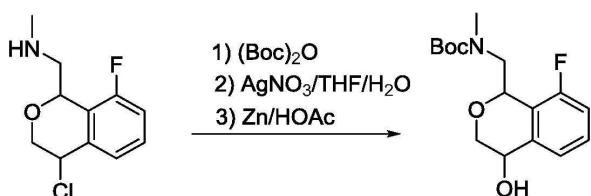
[0695]

[0696]

DCM(2 mL) 중의 3급-부틸 (2-(2-(1-클로로-2-하이드록시에틸)-6-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)(메틸)카바메이트(0.23 g)의 용액에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(14.6 g, 66.1 mmol)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 40°C로 가열하고 상기 온도에서 2일 동안 교반하였다. 완료시, 냉수를 위하여 상기 반응물을 급냉시 키고, NaOH(20% 수성) 용액을 통하여 pH를 10 내지 11로 조절하였다. 상기 생성된 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS(ESI) m/z= 230[M+H]⁺

[0697]

(c). 3급-부틸 (8-플루오로-4-하이드록시이소크로만-1-일)메틸(메틸)카바메이트



[0698]

[0699]

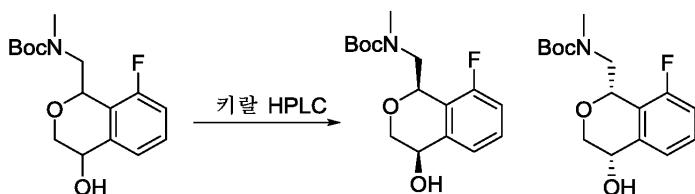
물(10 mL) 중의 1-(4-클로로-8-플루오로이소크로만-1-일)-N-메틸메탄아민(0.143 g)의 용액에 디-3급-부틸 디카보네이트(202 mg)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 혼합물을 DCM(2×50 mL)으로 추출하고 건조시키며 농축시켰다. 상기 미정제 화합물을 분취용-TLC(PE: EtOAc =20:1)에 의해 정제하여 3급-부틸 ((4-클로로-8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)(메틸) 카바메이트(130 mg)를 수득하였다. ESI: m/z=230[M-100+H]⁺.

[0700]

THF/물(1:1)(30 mL) 중의 3급-부틸 ((4-클로로-8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)(메틸) 카바메이트(130 mg)의 용액에 (니트로옥시)은(334 mg, 1.97 mmol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 60°C에서 6시간 동안 교반하였다. 완료시, 물(100 mL)을 상기 반응 용기에 가하고, 상기 생성된 2상 혼합물을 분리 깔대기에 옮겼다. 상기 층들을 분리하고, 상기 유기 상을 EtOAc(2×50 mL) 및 물(2×50 mL)로 세척하였다. 상기 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 여과시키며 진공 중에서 농축시켰다. 상기 미정제 오일을 HOAc(5 mL) 중에 용해시키고, Zn 분말을 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 물(100 mL)을 상기 반응 용기에 가하였다. 상기 생성된 2상 혼합물을 분리 깔대기에 옮겼다. 상기 층들을 분리하고, 상기 유기 상을 EtOAc(2 × 100 mL) 및 물(2×50 mL)로 세척하였다. 상기 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시켜 오일을 수득하며, 이를 분취용 HPLC에 의해 정제하여 3급-부틸 (8-플루오로-4-하이드록시이소크로만-1-일)-메틸(메틸) 카바메이트(3.6 g)를 수득하였다.

[0701]

(d). (1R,4R)-3급-부틸 (8-플루오로-4-하이드록시이소크로만-1-일)-메틸(메틸) 카바메이트 및 (1S,4S)-3급-부틸 (8-플루오로-4-하이드록시이소크로만-1-일)-메틸(메틸) 카바메이트



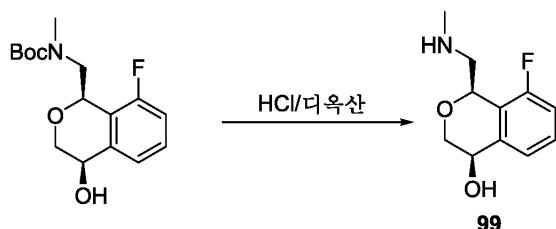
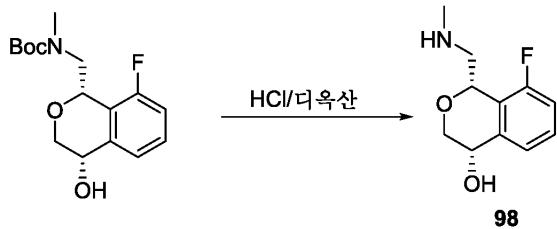
[0702]

[0703]

상기 생성된 3급-부틸 (8-플루오로-4-하이드록시이소크로만-1-일)-메틸(메틸) 카바메이트(3.6 g)를 키랄 HPLC {MeOH (0.2% 암모니아); AD-H (4.6*100*5 μm)}에 의해 정제하여 상기 2개의 에난티오머, 무색 오일로서의

(1R,4R)-3급-부틸 (8-플루오로-4-하이드록시이소크로만-1-일)메틸(메틸) 카바메이트(1.53 g, 100% ee) 및 (1S,4S)-3급-부틸 (8-플루오로-4-하이드록시이소크로만-1-일)메틸(메틸) 카바메이트(1.69 g, 97% ee)를 수득하였다.

[0704] (e). (1R,4R)-8-플루오로-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-4-올(99) 및 (1S,4S)-8-플루오로-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-4-올(98)



[0705]

[0706] DCM(25 mL) 중의 (1S,4S)-3급-부틸 (8-플루오로-4-하이드록시이소크로만-1-일)메틸-(메틸) 카바메이트(1.69 g, 5.42 mmol)의 용액에 디옥산(4M, 15 mL) 중의 HCl을 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 상기 잔사를 물(50 mL) 중에 용해시키고, 상기 혼합물을 EtOAc(2×50 mL)로 추출하였다. 상기 수성상을 동결건조시켜 (1S,4S)-8-플루오로-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-4-올(98)을 백색 고체(1.12 g, 순도: 100%, 수율: 92.5%, 98% ee)로서 수득하였다. ESI: m/z=212[M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52(brs, 1 H), 8.83 (brs, 1 H), 7.43-7.35 (m, 2 H), 7.18-7.13(m, 1 H), 5.34-5.31 (m, 1 H), 4.54(t, J= 4.4 Hz, 1 H), 4.10-4.06(m, 1 H), 3.61-3.57 (m, 1 H), 3.32- 3.24(m, 2 H), 2.59 (t, J= 4.8 Hz, 3 H).

[0707]

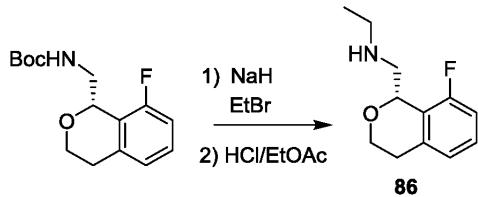
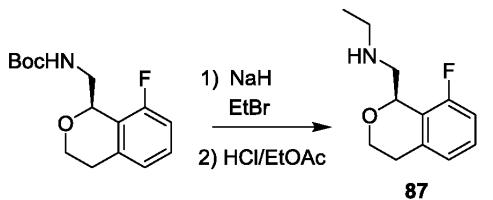
[0708] DCM(25 mL) 중의 (1R,4R)-3급-부틸 (8-플루오로-4-하이드록시이소크로만-1-일)메틸-(메틸) 카바메이트(1.53 g, 4.91 mmol)의 용액에 HCl/디옥산(4M, 15 mL)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 상기 잔사를 물(50 mL) 중에 용해시키고, 상기 혼합물을 EtOAc(2×50 mL)로 추출하였다. 상기 수성상을 동결건조시켜 (1R,4R)-8-플루오로-1-((메틸아미노)메틸)이소크로만-4-올(99)을 백색 고체(1.16 g, 순도: 100%, 수율: 95.8%, 99% ee)로서 수득하였다. ESI: m/z=212[M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (brs, 1 H), 8.83 (brs, 1 H), 7.43-7.35 (m, 2 H), 7.18-7.13(m, 1 H), 5.34-5.31 (m, 1 H), 4.54(t, J= 4.4 Hz, 1 H), 4.10-4.06(m, 1 H), 3.61-3.57 (m, 1 H), 3.32- 3.24(m, 2 H), 2.59 (t, J= 4.8 Hz, 3 H).

[0709]

[0710] 일반적인 과정 I

[0711] 9.1 (R)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)에탄아민(87) 및 (S)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)에탄아민(86)의 제조



[0712]

[0713] (a). (R)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)에탄아민(**87**)

[0714] DMF(10 mL) 중의 (R)-3급-부틸 ((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)카바메이트(0.5 g, 1.77 mmol)의 용액에 NaH (60%)(212 mg, 5.31 mmol)를 가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 브로모에탄(385 mg, 3.54 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 완료시, EtOAc(50 mL)를 가한 다음, 상기 혼합물을 염수 (5×100 mL)로 세척하고 건조시키며 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 석유 에테르(100%) 내지 석유 에테르 (92%)/EtOAc(8%)의 구배 용리로 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일을 수득하고, 이를 EtOAc(20 mL) 중에서 용해시켰다. 상기 용액에 EtOAc(3M, 6 mL) 중의 HCl을 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하고, 상기 용매를 제거하였다. 상기 잔사를 EtOAc(50 mL) 중에 용해시킨 다음, 여과하고 건조시켰다. (R)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)에탄아민(326 mg, 수율: 82.9%)을 백색 고체로서 수집하였다. (ESI) m/z: 210 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400

MHz, 메탄올 -d₄) δ 7.35-7.29 (dd, J= 8.0, 14.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.04 (t, J= 9.4 Hz, 1 H), 5.29 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 4.21-4.15 (m, 1 H), 3.91-3.85 (m, 1 H), 3.58-3.54 (dd, J= 2.0, 13.2 Hz, 1 H), 3.41-3.36 (dd, J= 10.0, 12.8 Hz, 1 H), 3.21-3.16 (m, 2 H), 3.01-2.93 (m, 1 H), 2.90-2.83 (m, 1 H), 1.39 (m, 3 H).

[0715]

[0716] (b). (S)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)에탄아민(**86**)

[0717] (S)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)에탄아민(**86**)은 (S)-3급-부틸((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)카바메이트로부터 출발하여 (R)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)에탄아민(**87**)과 유사하게 제조하였다. (ESI)m/z: 210 [M+H]⁺.

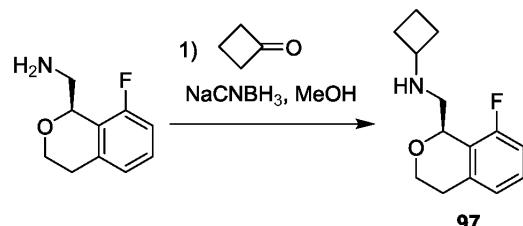
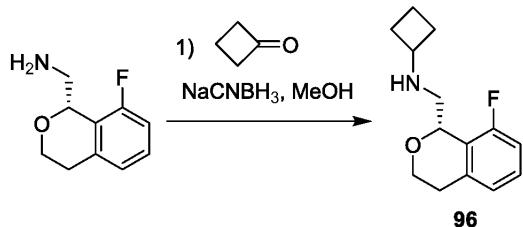
¹H-NMR (400 MHz,

메탄올 -d₄) δ 7.35-7.29 (dd, J= 8.0, 14.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.04 (t, J= 9.4 Hz, 1 H), 5.29 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 4.21-4.15 (m, 1 H), 3.91-3.85 (m, 1 H), 3.58-3.54 (dd, J= 2.0, 13.2 Hz, 1 H), 3.41-3.36 (dd, J= 10.0, 12.8 Hz, 1 H), 3.21-3.16 (m, 2 H), 3.01-2.93 (m, 1 H), 2.90-2.83 (m, 1 H), 1.39 (m, 3 H).

[0718]

일반적인 과정 J

[0720] 10.1 (S)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)사이클로부탄아민(**96**) 및 (S)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)에탄아민(**97**)의 제조



[0721]

[0722]

(a). (S)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)사이클로부탄아민(**96**)

[0723]

MeOH(30 mL) 중의 (S)-((8-플루오로이소크로만-1-일)메탄아민(0.8 g, 4.41 mmol) 및 사이클로부타논(401 mg, 5.73 mmol)의 용액에 나트륨 시아노보로하이드라이드(554 mg, 8.82 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 용매를 제거하고, 상기 잔사를 분취용-HPLC(0.01 % 수성 TFA)에 의해 정제하여 (S)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)사이클로부탄아민을 황색 오일(202 mg)로서 수득하였다. (ESI) m/z: 236 [M+H]⁺.

[0724]

EtOAc(10 mL) 중의 (S)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)사이클로부탄아민(0.202 g)의 용액에 EtOAc(3 M, 0.4 mL) 중의 HCl을 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 10분 동안 교반하였다. 상기 용매를 제거하고, 상기 잔사를 EtOAc 및 PE로 세척하며 여과하고 건조시켜 (S)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)사이클로부탄아민 하이드로클로라이드 염(154 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 236 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.35-7.29 (m, 1 H), 7.10 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.04-6.99 (dd, J= 8.8, 10.4 Hz, 1 H), 5.25-5.22 (m, 1 H), 4.20-4.14 (m, 1 H), 3.91-3.82 (m, 2 H), 3.44-3.40 (m, 1 H), 3.31-3.25 (dd, J= 10.0, 13.2 Hz, 1 H), 3.00-2.93 (m, 1 H), 2.90-2.83 (m, 1 H), 2.42-2.21 (m, 4 H), 1.99-1.90 (m, 2 H).

[0725]

(b). (R)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)사이클로부탄아민(**97**)

[0727]

(R)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)사이클로부탄아민은 (R)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)사이클로부탄아민으로부터 출발하여 (S)-N-((8-플루오로이소크로만-1-일)메틸)사이클로부탄아민과 유사하게 제조하였다. (ESI) m/z: 236 [M+H]⁺.

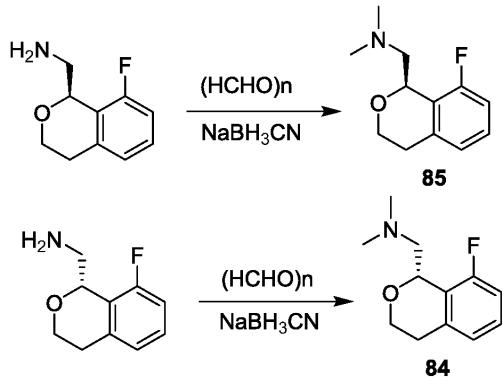
¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.35-7.29 (m, 1 H), 7.10 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.04-6.99 (dd, J= 8.8, 10.4 Hz, 1 H), 5.25-5.22 (m, 1 H), 4.20-4.14 (m, 1 H), 3.91-3.82 (m, 2 H), 3.44-3.40 (m, 1 H), 3.31-3.25 (dd, J= 10.0, 13.2 Hz, 1 H), 3.00-2.93 (m, 1 H), 2.90-2.83 (m, 1 H), 2.42-2.21 (m, 4 H), 1.99-1.90 (m, 2 H).

[0728]

일반적인 과정 K

[0730]

11.1 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N,N-디메틸메탄아민(85) 및 (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N,N-디메틸메탄아민(84)의 제조



[0731]

[0732] (a). (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N,N-디메틸메탄아민(85)

[0733] MeOH(30 mL) 중의 (R)-(8-플루오로이소크로만-1-일)메탄아민(0.8 g, 4.41 mmol)의 용액에 파라포름알데히드(396 mg, 13.2 mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드(554 mg, 8.82 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 완료시, 상기 용매를 제거하고, 상기 잔사를 분취용-HPLC(0.01% 수성 TFA)에 의해 정제하여 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N,N-디메틸메탄아민을 황색 오일(402 mg)로서 수득하였으며, 이를 EtOAc(15 mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 EtOAc(3M, 1 mL) 중의 HCl을 가하고, 상기 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 상기 잔사를 EtOAc로 세척하고 여과하여 건조시켜 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N,N-디메틸메탄아민 하이드로클로라이드 염을 백색 고체로서 수득하였다. (ESI)m/z: 210 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄) δ 7.35-7.30 (dd, J= 8.0, 14.0 Hz, 1 H), 7.11 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.05 (t, J= 9.6 Hz, 1 H), 5.44 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 4.23-4.17 (m, 1 H), 3.92-3.86 (m, 1 H), 3.69 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.98 (m, 4 H), 2.90-2.84 (m, 1 H).

[0734]

[0735] (b). (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N,N-디메틸메탄아민(84)

[0736] (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N,N-디메틸메탄아민(84)은 (S)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N,N-디메틸메탄아민으로부터 출발하여 (R)-1-(8-플루오로이소크로만-1-일)-N,N-디메틸메탄아민(85)과 유사하게 합성하였다. (ESI) m/z = 210 [M+H]⁺.

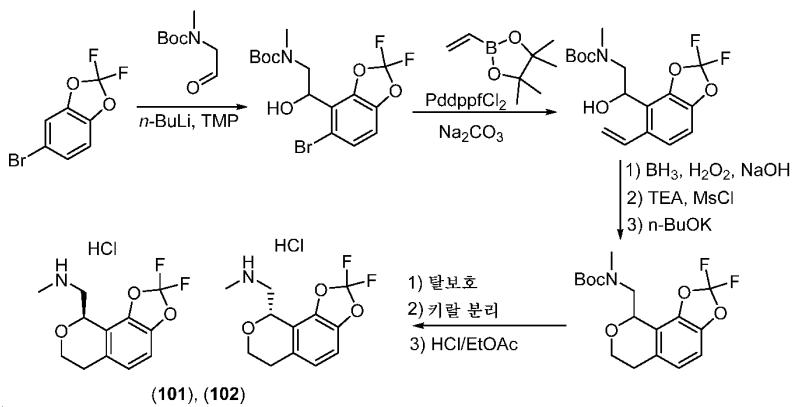
¹H-

NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄) δ 7.35-7.30 (dd, J= 8.0, 14.0 Hz, 1 H), 7.11 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.05 (t, J= 9.6 Hz, 1 H), 5.44 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 4.23-4.17 (m, 1 H), 3.92-3.86 (m, 1 H), 3.69 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.98 (m, 4 H), 2.90-2.84 (m, 1 H).

[0737]

일반적인 과정 L

[0739] 12.1 (R)-1-(2,2-디플루오로-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(101) 및 (S)-1-(2,2-디플루오로-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(102)의 제조

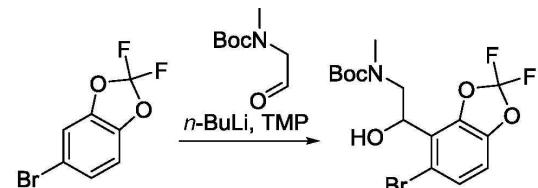


[0740]

[0741]

(a). 3급-부틸 (2-(5-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시에틸) (메틸)카바메이트

[0742]



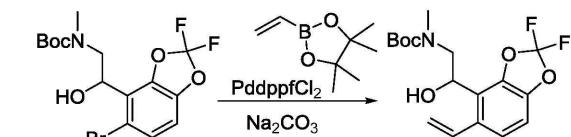
[0743]

THF(30 mL) 중의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(TMP)(2.90 g, 20.6 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(1.31 g, 20.6 mmol)을 -78°C에서 가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 THF(30 mL) 중의 5-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔(4.9 g, 20.6 mmol)의 용액에 가한 다음, 3급-부틸 (2-옥소에틸)카바메이트(3.27 g, 20.6 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 -78°C에서 상기 반응이 완료될 때까지(~3시간) 교반하였다. 포화 수성 NH4Cl을 가하고, 상기 생성된 2상 혼합물을 포화 수성 NaCl로 세척한 다음, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시켰다. 상기 생성된 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 90/10 내지 60/40)에 의해 정제하여 3급-부틸 (2-(5-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시에틸) (메틸)카바메이트(4.46 g, 10.8 mmol)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0744]

(b). 3급-부틸 (2-(2,2-디플루오로-5-비닐벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시에틸) (메틸)카바메이트

[0745]



[0746]

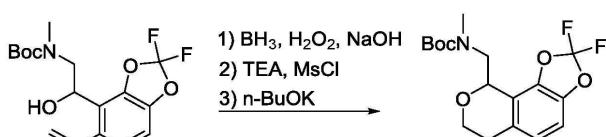
1,4-디옥산(20 mL) 및 물(2 mL) 중의 3급-부틸 (2-(5-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시에틸) (메틸)카바메이트(4.8 g, 11.7 mmol)의 용액에 Na2CO3(3.72 g, 35.1 mmol) 및 3,3,4,4-테트라메틸-1-비닐보롤란(5.26 g, 35.1 mmol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C로 가열하고, 상기 반응이 완료될 때까지(~16시간) 교반하였다. EtOAc를 가하고, 상기 생성된 혼합물을 포화 수성 NaCl로 세척하였다. 상기 합한 유기 상을 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고 여과시키며 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 95/5 내지 70/30)에 의해 정제하여 3급-부틸(2-(2,2-디플루오로-5-비닐벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시에틸) (메틸) 카바메이트(3.04 g, 8.50 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0747]

(c). 3급-부틸 ((2,2-디플루오로-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸) (메틸)카바메이트

[0748]

[0749]



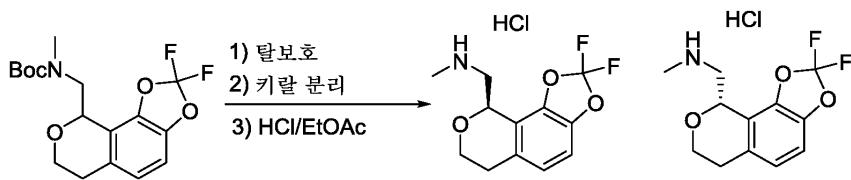
THF(15 mL) 중의 3급-부틸 (2-(2,2-디플루오로-5-비닐벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시에틸) (메틸)카바메이트

메이트(2.0 g, 5.59 mmol)의 용액에 보란(77.3 mg, 5.59 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액에 수산화나트륨(22.3 mg, 559 μmol, 10 mL 수중) 및 과산화수소(568 mg, 16.7 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반한 다음 EtOAc(250 mL)를 가하고, 이어서 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaCl로 세척하였다. 상기 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시켰다. 상기 생성된 혼탁액을 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 95/5 내지 70/30)에 의해 정제하여 3급-부틸 (2-(2,2-디플루오로-5-(2-하이드록시에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시-에틸)(메틸)카바메이트(1.04 g, 2.78 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0750] CH₂Cl₂(10 mL) 중의 3급-부틸 (2-(2,2-디플루오로-5-(2-하이드록시에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시-에틸)(메틸)카바메이트(1.0 g, 2.66 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(334 mg, 2.92 mmol) 및 TEA(806 mg, 7.98 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 상기 반응이 완료될 때까지(~16시간) 교반한 다음, 상기 반응 혼합물을 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 95/5 내지 70/30)에 의해 정제하여 2-(4-(2-(3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸 메탄설포네이트(960 mg, 2.11 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0751] THF(5 mL) 중의 2-(4-(2-(3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-하이드록시에틸)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸 메탄설포네이트(900 mg, 1.98 mmol)의 용액에 칼륨 부탄-1-올레이트(444 mg, 3.96 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 상기 반응이 완료될 때까지(~3시간) 교반한 다음, EtOAc(200 mL)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaCl로 세척하였다. 상기 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시켰다. 상기 생성된 고체를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 90/10 내지 80/20)에 의해 정제하여 3급-부틸 ((2,2-디플루오로-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트(624 mg, 1.74 mmol)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0752] (d). 탈보호, 키랄 분리, 및 염 형성.



[0753]

[0754] 3 M HCl/EtOAc(20 mL) 중의 3급-부틸 (2,2-디플루오로-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸(메틸)카바메이트(650 mg, 2.88 mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 상기 미정제 화합물을 수득하고 EtOAc(15 mL)로 세척하며 진공 중에서 건조시켜 상기 목적하는 생성물(468 mg, 수율: 100%)을 수득하였다. MS (ESI): m/z 257 [M + H]⁺.

[0755] 1-(2,2-디플루오로-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(468 mg)을 (R)-1-(2,2-디플루오로-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민 및 (S)-1-(2,2-디플루오로-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민으로 분리하며, 이 때 컬럼: AY-H (250 × 4.6 mm, 5 μm), 이동 상: n-헥산 (0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 90:10, 온도: 40°C, 주입 용적: 15 uL를 사용한다.

[0756] ee 측정용 키랄 HPLC: 컬럼 AY-H (150*4.6 mm, 5 μm; 이동 상: n-헥산 (0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 90:10; 온도 = 40°C; 유량 = 1.0 mL/min).

[0757] 화합물 101 하이드로클로라이드 염: 보유 시간 = 7.21분; 예난티오으며 순도: 100% ee. MS (ESI): m/z 258 [M + H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.67-

3.63 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.84 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H).

[0758]

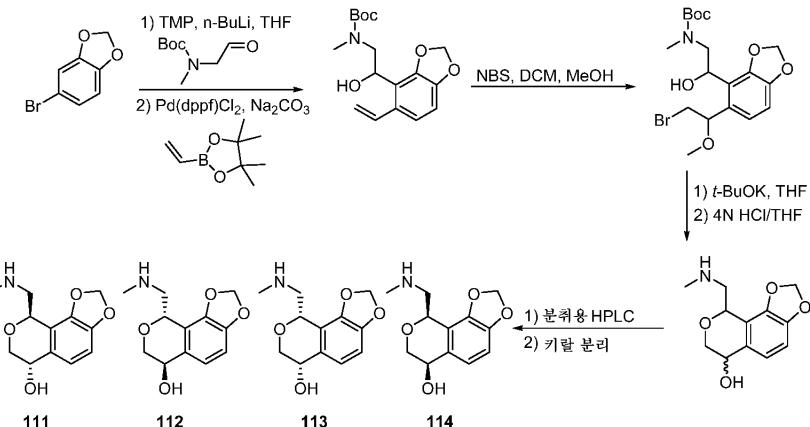
[0759] 화합물 102 하이드로클로라이드 염: 보유 시간 = 4.997분; 에난티오미 순도: 100% ee. MS(ESI): m/z 258 [M + H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄): δ 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.84 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H).

[0760]

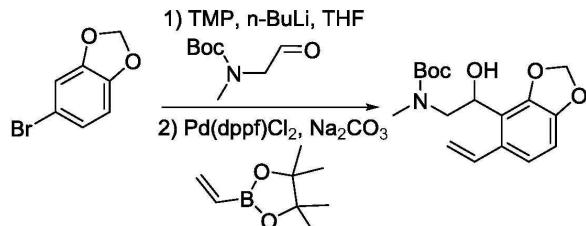
일반적인 과정 M

[0762] 13.1 (6S,9R)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-6-올(111), (6R,9S)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-6-올(112), (6S,9S)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-6-올(113) 및 (6R,9R)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-6-올(114)의 제조.



[0763]

[0764] (a). 3급-부틸 (2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(5-비닐벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)에틸)(메틸)카바메이트



[0765]

[0766] THF(50 mL) 중의 2,2,6,6-테트라메틸페페리딘(TMP)(4.60 g, 32.6 mmol)의 용액에 n-BuLi(2.5 N)(1.92 g, 30.1 mmol)을 -78°C에서 질소하에 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, THF(10 mL) 중의 5-브로모벤조[d][1,3]디옥솔(5.06 g, 25.1 mmol)의 용액을 가지고 상기 온도에서 다시 2시간 동안 교반한 다음, THF(10 mL) 중의 3급-부틸 메틸(2-옥소에틸)카바메이트(5.21 g, 30.1 mmol)의 용액을 가하였다. 상기 혼합물을 상기 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하여 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르:EtOAc 10:1)에 의해 정제하여 3급-부틸 (2-(5-브로모벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시에틸)(메틸)카바메이트를 수득하였다. MS(ESI) m/z: 300[M-56-17]⁺, 순도: 78%, 214 nm; 8.0 g 황색 오일 수득, 수율: 66.4%.

[0767]

디옥산/물 = 4/1(10 mL) 중의 3급-부틸 (2-(5-브로모벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시에틸)(메틸)카바메이트(800 mg, 2.13 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(589 mg, 3.83 mmol), Pd(dppf)Cl₂(155 mg, 213 μmol) 및 Na₂CO₃(563 mg, 5.32 mmol)을 질소하에 가하였다. 상기 혼합물을 교반하면서 밤새 105°C로 가열하였다. 상기 혼합물을 진공 중에서 증발시켜 상기 산사를 수득하고 물로 희석하여 DCM으로 추출하고 건조시키며 진공 중에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르:EtOAc = 5:1)에 의해 정제하여 3급-부틸 2-하이드록시-2-(5-비닐벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)에틸(메틸) 카바메이트(500 mg, 수율:

67%; 순도: 92%)를 담황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 248 [M-56-17]⁺.

[0768] (b). 3급-부틸-2-(5-(2-브로모-1-메톡시에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시에틸(메틸)카바메이트



[0769]

[0770] MeCN/MeOH = 1:1(20 mL) 중의 3급-부틸 (2-하이드록시-2-(5-비닐벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)에틸)(메틸)카바메이트(1.8 g, 5.6 mmol)의 용액에 NBS(1.09 g, 6.16 mmol)를 0°C에서 가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 급냉시키고 진공 중에서 농축시켜 상기 잔사를 수득하고, 이를 DCM으로 추출하고 건조시키며 감압하에 농축시켜 3급-부틸 2-(5-(2-브로모-1-메톡시에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시에틸(메틸)카바메이트(1.2 g, 수율: 42%, 순도: 86%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 300, 302 [M-31-100]⁺.

[0771]

(c). 9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-6-올



[0772]

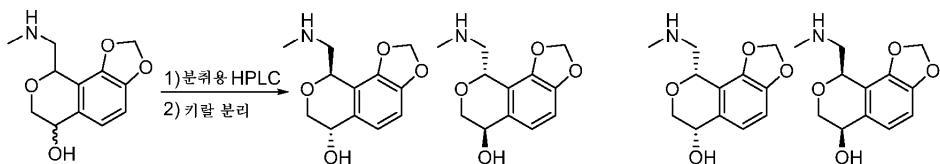
[0773] THF(15 mL) 중의 3급-부틸 (2-(5-(2-브로모-1-메톡시에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-2-하이드록시에틸)(메틸)카바메이트(1.2 g, 2.77 mmol)의 용액에 t-BuOK (620 mg, 5.54 mmol)를 0°C에서 가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 급냉시키고 진공 중에서 증발시켜 상기 잔사를 수득하고, 이를 DCM으로 추출하고 건조시키며 감압하에 농축시켰다. 실리카 젤 크로마토그래피(석유에테르:EtOAc 3:1)에 의해 정제하여 3급-부틸 (6-메톡시-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸(메틸)카바메이트(600 mg; 수율: 53%; 순도: 86%)를 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 374 [M+Na]⁺.

[0774]

THF(6 mL) 중의 3급-부틸 ((6-메톡시-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트(540 mg, 1.53 mmol)의 용액에 HCl (6.0 N 수성, 2.55 mL, 15.3 mmol)를 실온에서 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 여과시킨 다음, 상기 여과물을 2 N 수성 NaOH로 염기성화시키고 DCM/MeOH로 추출하며 건조시키고 진공 중에서 농축시켜 미정제 9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-6-올을 담갈색 오일(500 mg; 수율: 69%; 순도: 50%)로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 238 [M+H]⁺.

[0775]

(d). 트랜스 이성체 (6S,9R)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-6-올 및 (6R,9S)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-6-올(111 및 112), 시스 이성체 (6S,9S)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-6-올 및 (6R,9R)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-6-올(113 및 114).



[0776]

[0777] 4개의 이성체의 혼합물을 시스 이성체 및 트랜스 이성체의 라세믹 혼합물로 분취용-HPLC에 의해 0.01% 수성

NH_4HCO_3 중에서 분리하였다. 상기 혼합물을 개별적으로 동결건조시켜 건조시켰다. MS(ESI): m/z 238 [M+H]⁺. P1, 순도: 98%, 214 nm; 75 mg 백색 고체 수득, 수율: 14.7%. P2, 순도: 93%, 214 nm; 140 mg 백색 고체 수득, 수율: 26%.

[0778] 트랜스 이성체(**111** 및 **112**)의 라세믹 혼합물은 장치: Gilson-281, 컬럼: OZ 20 × 250, 10 μm , 이동 상: n-Hex(0.1% DEA):EtOH(0.1% DEA) = 8:2, 및 주입당 수행 시간: 10분을 사용하는 키랄 분리에 의해 정제하여 상기 2개의 이성체를 수득하였다. 상기 혼합물을 별도로 진공 중에서 증발시켜 상기 2개의 목적하는 생성물을 수득하였다. MS(ESI): m/z 238 [M+H]⁺.

[0779] 트랜스 이성체 피크 1 화합물 **111**: 보유 시간 8.70분, 순도: 99%, ee%: 99%, 90 mg 백색 고체 수득, 수율: 30%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.02 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.15 (dd, J = 2.0/11.6 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 2.75 (brs, 2H), 2.37 (s, 3H).

[0780]

[0781] 트랜스 이성체 피크 2 화합물 **112**: 보유 시간 11.03분, 순도: 100%, ee%: 100%, 70 mg 백색 고체 수득, 수율:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.15 (dd, J = 2.0/11.6 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (brs, 2H). 23%.

[0782]

시스 이성체(**113** 및 **114**)의 라세믹 혼합물은 키랄 분리에 의해 장치: Gilson-281, 컬럼: OZ 20 × 250, 10 μm , 이동 상: n-헥산 (0.1%DEA):EtOH (0.1%DEA) = 8:2 및 주입당 수행 시간: 10분을 사용하여 정제되어 상기 2개의 이성체를 제공한다. 상기 혼합물을 별도로 진공 중에서 증발시켜 상기 2개의 목적하는 생성물을 수득하였다. MS(ESI): m/z 238 [M+H]⁺.

[0783]

시스 이성체 피크 1 화합물 **113**: 보유 시간: 15.52분, 순도: 100%, ee%: 100%, 320 mg 백색 고체 수득, 수율:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.2, 11.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 4.4, 12.0 Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.13 (brs, 2H). 67%.

[0784]

시스 이성체 피크 2 화합물 **114**: 보유 시간: 21.12분, 순도: 100%, ee%: 100%, 340 mg 백색 고체 수득, 수율: 71%.

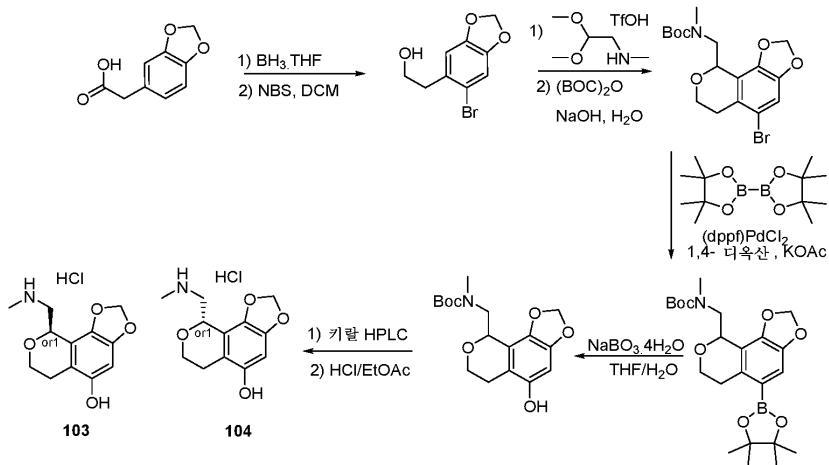
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.2, 11.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 4.4, 12.0 Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.13 (brs, 2H).

[0785]

일반적인 과정 N

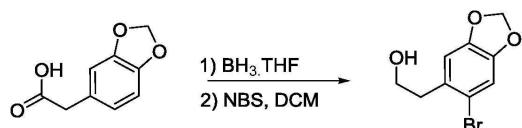
[0787]

14.1 (R)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-5-올(103) 및 (S)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-5-올(104)의 제조



[0788]

(a). 2-(6-브로모벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-올



[0790]

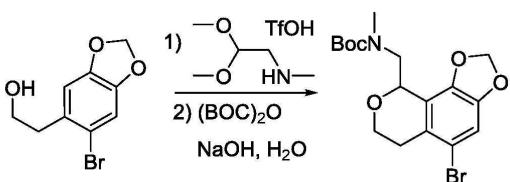
CH₃Cl₂(166 mL, 1.0 M, 166 mmol) 중의 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아세트산(20 g, 111 mmol)의 용액을 주변 온도에서 상기 반응이 완료될 때까지(~4시간) 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 빙수에 붓고 EtOAc로 추출하며 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 화합물을 실리카 젤(석유 에테르:EtOAc 20:1 내지 10:1)에 의해 정제하여 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄올(16.5 g, 수율=89.6%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 149 [M-18+1]⁺.

[0792]

CH₂Cl₂(200 mL) 중의 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄올(16.5 g, 99.2 mmol)의 용액에 NBS(19.2 g, 109 mmol)를 가하고, 상기 반응물을 주변 온도에서 상기 반응이 완료될 때까지(~4시간) 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 NaHSO₃ 용액 및 염수로 세척하고 건조시켰다. 상기 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 21g (수율: 100%). MS (ESI): m/z 227, 229 [M-18+1]⁺.

[0793]

(b). 3급-부틸 ((5-브로모-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트



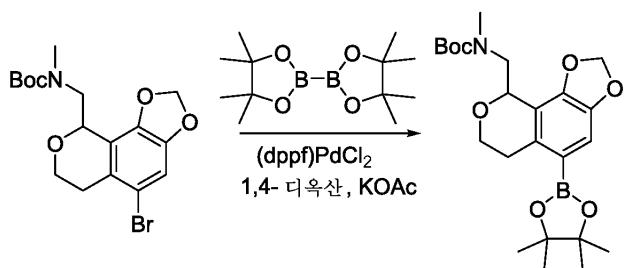
[0794]

CH₂Cl₂(100 mL) 중의 2-(6-브로모벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄올(8 g, 32.6 mmol)의 용액에 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민(7.76 g, 65.2 mmol) 및 트리플루오로메탄설휘산(14.6 g, 97.8 mmol)을 0°C에서 가하였다. 이어서, 상기 반응물을 주변 온도에서 상기 반응이 완료될 때까지(~16시간) 교반하였다. 상기 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0796]

H₂O(50 mL) 중의 1-(5-브로모-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)-N-메틸메탄아민(2 g, 6.66 mmol)의 용액에 NaOH (2.12 g, 53.2 mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(1.74 g, 7.99 mmol)를 0°C에서 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 상기 반응이 완료될 때까지(~16시간) 교반하였다. EtOAc(100 mL)를 가하고, 상기 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 세척한 다음, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 진공 중에서 농축시켰다. 상기 잔사를 석유 에테르:EtOAc 5:1로 용리시키면서 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI): m/z 300, 302 [M-100+H]⁺.

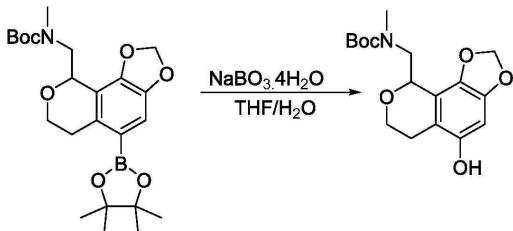
[0797] (c). 3급-부틸 메틸((5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)카바메이트



[0798]

[0799] 1,4-디옥산(150 mL) 중의 3급-부틸 ((5-브로모-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트(12 g, 29.9 mmol)의 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(7.59 g, 29.9 mmol), KOAc(5.86 g, 59.8 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(1.08 g, 1.49 mmol)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 반응이 완료될 때까지(~16시간) 100°C로 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 물 및 EtOAc를 가하였다. 상기 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시켰다. 상기 잔사를 석유 에테르:EtOAc 20:1로 용리시키면서 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 메틸((5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)카바메이트(10.0 g, 수율=75.1%)를 수득하였다. MS (ESI): m/z 348 [M-100+H]⁺.

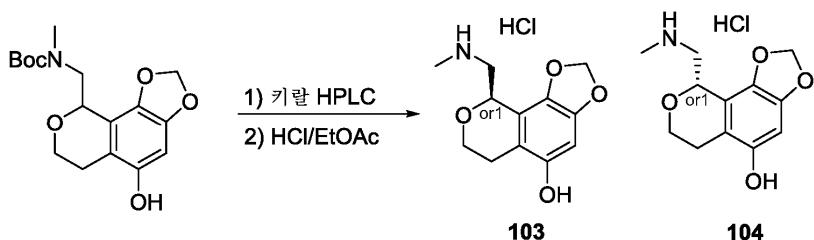
[0800] (d). 3급-부틸 ((5-하이드록시-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트



[0801]

[0802] THF/H₂O(100 mL/ 40 mL) 중의 3급-부틸 메틸((5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)카바메이트(8.0 g, 17.8 mmol)의 용액에 NaBO₃ · 4H₂O(8.22 g, 53.4 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 상기 반응이 완료될 때까지(~3시간) 교반하였다. 상기 반응물을 농축시킨 다음, 물 및 EtOAc를 가하였다. 상기 충들을 분리하고, 상기 수성 상을 EtOAc로 세척하였다. 상기 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 중에서 농축시키고 실리카 크로마토그래피(석유 에테르:EtOAc 5:1)에 의해 정제하여 3급-부틸((5-하이드록시-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트를 백색 고체(3.4 g, 수율: 57%)로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 338 [M+H]⁺.

[0803] (e). (R)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-5-올(103) 및 (S)-9-((메틸아미노)메틸)-6,9-디하이드로-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-5-올(104)



[0804]

[0805] 3급-부틸((5-하이드록시-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트(1.5

g, 4.44 mmol)를 이의 에난티오머 (R)-3급-부틸 ((5-하이드록시-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트 및 (S)-3급-부틸 ((5-하이드록시-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트로 Gilson-281에 의해 분리하며, 이때 AY 20*250, 10 μm 및 이동 상 핵산(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)=95:5를 사용한다. 유량 = 50 mL/min. (R)-3급-부틸 ((5-하이드록시-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트(0.6 g, 수율=40.2%)는 백색 고체로서 수득되었고, (S)-3급-부틸 ((5-하이드록시-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트(0.6 g, 수율=40.2%)는 백색 고체로서 수득되었다.

[0806] EtOAc(10 mL) 중의 (R)-3급-부틸 ((5-하이드록시-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트(0.32 g, 948 μmol)의 용액에 HCl/EtOAc(1.5 mL, 3.0 M, 4.73 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 여과하여 화합물 103 하이드로클로라이드 염을 백색 고체(0.18 g, 수율: 78.5%)로서 수득하였다. 키랄 HPLC: 컬럼 AY-H (250*4.6 mm, 5 μm; 이동 상: n-헥산 (0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 80:20; 온도 = 40°C; 유량 = 1.0 mL/min; 보유 시간 = 5.39분; 에난티오머 순도: 100% ee. MS (ESI): m/z 238 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, 메탄올 -

*d*₄): δ 6.4 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.07- 5.04 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (t, 2H).

[0807] EtOAc(5 mL) 중의 (S)-3급-부틸 ((5-하이드록시-7,9-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-h]이소크로멘-9-일)메틸)(메틸)카바메이트(0.35 g, 1.03 mmol)의 용액에 HCl/EtOAc(1.7 mL, 3.0 M, 5.15 mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 여과하여 화합물 104 하이드로클로라이드 염을 백색 고체(0.19 g; 수율: 76.2%)로서 수득하였다. 키랄 HPLC: 컬럼 AY-H (250*4.6 mm, 5 μm; 이동 상: n-헥산 (0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 80:20; 온도 = 40°C; 유량 = 1.0 mL/min; 보유 시간 = 6.05분; 에난티오머 순도: 100% ee. MS (ESI): m/z 238 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, 메탄올 -

*d*₄): δ 6.4 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.07- 5.04 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (t, 2H).

[0808]

실시예 115

[0810] 생물학적 검정

[0811] 신경약리학적 검정(SmartCube™)

[0812] 신경과 및 정신과 질환 및 장애를 치료하기 위한 상기 제공된 화합물들의 유용성을 나타내기 위해, 예시되는 화합물들은 문헌에 기술된 신경약리학적 스크린을 사용하여 평가하였다[참조: S.L. Roberds *et al.*, *Front. Neurosci.* 2011 Sep 9;5:103 (doi: 10.3389/fnins.2011.00103) ("Roberds")]. 상기 문헌(Roberds)에 보고된 바와 같이, 정신과 질환은 일반적으로 세포-세포 소통, 회로의 장애로부터 야기되기 때문에, 비손상(intact) 시스템은 질환-관련 종료점에서의 개선을 검증하는 데 있어서 유용하다. 이들 종료점은 전형적으로 본질상 행동에 관한 것이어서, 종종 사람 관찰 및 해석을 요구한다. 정신과 질환과 관련된 행동에 관한 효과에 대한 다수의 화합물의 시험을 용이하게 하기 위해, 미국 뉴욕 태리타운 소재의 사이코제닉스 인코포레이티드(PsychoGenics, Inc.; "PGI")는 SmartCube™를 개발하였는데, 이는 화합물-치료된 마우스의 행동을 디지털 비디오로 캡쳐하여 컴퓨터 알고리즘으로 분석하는 자동화 시스템이다(D. Brunner *et al.*, *Drug Discov. Today* 2002, 7:S107-S112). PGI 분석 시스템은 SmartCube™로부터의 데이터를 사용하여, 시험 화합물의 행동에 관한 신호를, 다양한 기준 화합물의 대형 세트를 사용하여 수득한 행동에 관한 신호의 데이터베이스와 비교한다. (상기 데이터베이스의 조성 뿐만 아니라 상기 방법의 유효성 확인은 Roberds에 추가로 기술되어 있다). 이러한 방식으로, 시험 화합물의 신경약리학적 효과는 항정신병약, 불안해소제 및 항우울제와 같은 주요 부류의 화합물에 대한 유사성에 의해 예측될 수 있다.

[0813] 상기 SmartCube™ 시스템은 상기 투여된 용량에서 상기 시험 화합물의 활성이 소정 부류의 신경약리학적 제제와 일치할 가능성을 지시하는 활성 신호를 생성한다. (예를 들면, Roberds, 도 2 및 3을 참조한다). 상기 시험 화

합물은 동시에 여러 부류의 제제에 대해 비교되며; 따라서 측정된 각각의 행동에 관한 효과(예를 들면, 불안해 소 활성, 진통 활성 등)에 대한 별도의 가능성성이 생성된다. 하기 표에서, 이들 가능성은 다음과 같이 측정되는 각각의 행동에 관한 효과에 대해 보고되었다:

LOQ ≤	+	< 5%
5% ≤	++	< 25 %
25% ≤	+++	< 50 %
50% ≤	++++	

[0814]

위의 표에서, LOQ는 정량화 한계치이다.

[0815]

제공된 화합물들을 Pharmasolve™(N-메틸-2-페롤리돈), 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜의 혼합물 중에 용해시키고, 15분 동안 복강내 주사한 후 상기 행동에 관한 시험을 하였다. 각각의 화합물에 대해, 주사액은 3 가지 상이한 용량으로 투여하였다. 측정된 각각의 행동에 관한 효과의 경우, 가장 효과적인 투여 용량(들)에 대한 결과가 제시되었다. 하기 표에서, DP: 항우울제; AX: 불안해소제; SD: 진정 죄면제; PS: 항정신병제; MS: 기분 안정제; AD: ADHD; CE: 인지 증진제; AG: 진통제; UN: 미확인 CNS 활성이다.

[0816]

하기 표에서 상기 화합물들 중의 다수의 효능이 또한 상기 SmartCube™ 시스템에서 측정되었다. 시험 화합물은 0.3, 1, 3, 10 및 30 mg/kg(mpk)의 투여 용량 농도에서 규칙적으로 조사되었지만, 상기 용량 범위는 전체 용량 반응 곡선을 수득하기 위해 필요에 따라 증가 또는 감소되었다. 화합물의 최소 유효 용량(MED)은 상기 화합물 효능의 척도이다. 상기 MED는 SmartCube에서 50% 이상의 총 활성을 갖는 용량(mpk 단위)으로서 정의되었다. 상기 화합물들의 효능은 하기 표에 제시되며, mpk 단위의 효능 값은 다음 방식으로 분류되었다:

실험	MED mpk 범위		분류							
	≤3 mpk	>3 to 10 mpk	A		B		C		D	
1	++++	++	++	++	+	+	+	+	+	A
2	+++	++	+	++	++	+	++	++	+++	A
3	+++	++	+	+	+	++	+	++	+	C
4	++++	+	+	+	+	+	+	++	+	B
5	+	++	+	+	+	+	+	++	+	D
6	+	++	+	++	++	+	+	+	++++	C
7	++	+++	+	++	++	++	++	++	++	A
8	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
9	+++	++	++	++	++	+	+	++	+++	B
10	++	++	+	++	+	+	++	+	+++	C
11	++++	+	+	+	+	++	+	+	+	B
12	++++	+	++	++	+	+	+	++	++	B
13	++	++	++	+	+	+	+	++	+++	C
14	++++	++	++	++	++	+	++	++	+++	A
15	++	++	++	+++	++	+	++	++	+++	A
16	++	++	++	+++	+	+	+	++	+	C
17	++	++	+	+++	+	+	++	++	++	A
18	++	++	+	+	+	+	++	++	++	C
19	++	++	+	++	++	+	++	++	++	B
20	++	++	++	++++	+	+	++	+	++++	A
21	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
22	+++	++	++	+++	++	+	++	++	+	A
23	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	B
24	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	A
25	+++	+	++	++	+	+	++	++	+	B
26	++++	++	++	++	+	+	++	++	+++	A
27	++	++	+	+	+	+	++	++	+++	C
28	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	A
29	++++	++	+	+	+	+	++	++	++	B
30	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
31	++++	++	+	+	+	+	++	++	+	A
32	++	++	+	++	+	+	++	+	+	C

[0817]

실시예	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	효능
33	++++	++	++	+	+	++	++	++	+++	A
34	++	++	+	+++	++	+	++	++	+++	A
35	++++	++	++	++	+	++	++	++	++++	A
36	+	++	+	++	+	+	++	+	+++	B
37	++	+	+	++	+	+	++	+	+++	A
38	++	++	++	++	+	+	+	++	+++	A
39	++++	++	+	++	+	+	++	+	+++	A
40	++	+++	++	++	+	+	+	+	+++	A
41	++	++	++	++++	+	+	++	++	++++	A
42	++	+	+	+	+	+	++	++	++	C
43	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	C
44	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
45	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
46	++	++	++	++	+	+	++	+	+++	B
47	++++	++	++	++	+	+	+	+	++	B
48	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
49	++	++++	+	++	+	+	++	++	+++	A
50	+	++	+	+	+	+	+	++	++++	C
51	+	+++	+	++	+	+	++	++	+++	B
52	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	B
53	++++	++	+	+	+	++	++	+	+	A
54	+	++	++	++	+	+	++	+	++++	B
55	++	++	+	+	+	+	+	++	++++	C
56	+	++	++	++	+	+	++	++	++++	A-B
57	+	++	+	+	+	+	++	++	+++	D
60	++	++	++++	++	+	+	+	+	+++	B
61	+	++	+	++++	+	+	+	+	+++	B
62	+	++++	+	+	+	+	+	++	++	C
63	++++	++	++	+	+	++	+	+	++++	A-B
64	+	+++	++	++	+	+	++	++	++++	A-B
65	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	A-B
66	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	A-B
67	++++	++	+	++	+	+	+	+	+	A-B
93	++	+++	++	+	+	++	++	++	++++	A
92	++	++	++	+	+	+	++	++	+++	C
74	+	++	++	+	+	+	+	+	+++	C
75	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
71	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
70	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
88	++	++	++	++	+	+	++	++	++	B
89	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
79	++++	+	++	+	+	++	+	+	+	A
78	++	++	+	+	+	+	+	++	++++	C
98	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
99	+	++	++	++	+	+	+	+	+++	C
86	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	C
87	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
90	++	++	+++	++	+	+	++	++	+++	A
91	+	+	+	++	+	+	++	++	++++	C
96	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	C
97	+++	++	+	++	+	++	+	+	+++	B
85	++	+++	++	++	+	+	++	+	+++	A
84	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	A
69	++	++	+	++	++	++	+	++	++++	A
68	++	++	+++	++	+	++	++	++	++	B
81	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	A
80	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	C
72	++	++	+	+	+	+	+	+	++	B
73	+++	++	++	+	+	+	++	+	++++	A
101	+	++	+	++	+	+	++	++	+	B
102	++	++	+	+	+	+	+	++	++	C
103	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
104	++++	+++	++	+	+	++	+	+	++	A
105	++	++	+++	++	+	+	+	+	+	A
106	++	++	++	++	+	+	++	+	+	C
107	++	++	++	++	+	+	+	+	++	B
108	++	+	+	++	+	+	+	+	++	B
109	++	++	++	++	+	+	+	+	++	B
110	++	++	++	++	+	+	++	+	+	B

[0819]

실시예	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	효능
111	++++	++	+	++	+	+	+	+	+	C
112	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
113	+	++	+	+	+	+	+	+	+	D
114	+	++	+	++	+	+	+	+	++	C

[0820]

[0821] 실시예 116

[0822] 추가의 설치류 시험

[0823] 강제 수영 시험 과정

상기 강제 수영 시험(FST)은 시험 화합물의 항우울형 활성의 지표이다. 수컷 Balb/cJ 마우스(26-31g)는 비히를 (멸균수), 설트랄린 대조용 또는 시험 화합물로 30분 전처리되었다. 상기 FST는 23 ± 2°C의 온도에서 물을 함유하는 개별 불투명한 실린더에서 강제 수영의 1회 6분 기간으로 이루어진다. 상기 마우스는 "포기하기" 전에는 수영할 것이고 이후 부동상태가 될 것이며, 부동 상태로 보낸 시간은 상기 6분 시험에 대해 기록하였다. 항

우울형 활성을 갖는 화합물은 상기 6분 시험에 대해 상기 마우스의 부동 시간을 감소시킬 것이다. 데이터는 분산분석(ANOVA)에 이어서 필요한 경우 피셔 시험과의 사후-검정 비교에 의해 분석되었다. 데이터는 도 1a 및 도 1b에 제시된다.

[0825] 펜사이클리딘(PCP)-유도된 과다행동

상기 PCP-유도된 과다행동 검정은 항정신병형 활성의 지표이다. 수컷 C57B1/6J 마우스(20-26g)에 비히클 또는 시험 화합물을 투여하고 이들을 홀딩 케이지(holding cage) 안에 30분 동안 둔 후, 이들을 기준치 캡처의 30분 동안 행동 활성 챔버에 두었다. 상기 시험 챔버는 2개의 강철 프레임(9.5 x 18 inches) 내부에 꼭 맞고 수평 및 수직 행동 활성을 모니터하기 위해 2차원 4 x 8 밤 그리드가 장착된 플렉시글라스 직사각형 챔버(24 x 45 cm)이다. 총 이동 거리는 상기 동물이 이동함에 따라 수평형 밤 깨짐(beam break)으로부터 측정되었다. 상기 30분 기준치 기간 이후, 모든 래트에 염수 또는 PCP(2.5 mg/kg, 피하)가 주사되고 60분 시험 기간 동안 행동 활성 챔버로 되돌아갔다. 항정신병형 활성을 갖는 화합물은 PCP의 투여 후 이동 거리를 감소시킬 것이다. 데이터는 분산분석(ANOVA)에 이어서 필요한 경우 피셔 시험과의 사후-검정 비교에 의해 분석되었다. 데이터는 도 2a 및 도 2b에 제시된다.

[0827] 암페타민-유도된 과다행동 검정

암페타민(AMPH)은 조증형 상태를 유도하거나 모방하기 위해 종종 사용된다. 시험 화합물의 항조증형 효과는 수컷 C57B1/6J 마우스에서 평가하였다. 마우스는 시험 전에 적어도 1시간 동안 실험실에 익숙하게 하였다. 상기 마우스(그룹당 n=10)에 비히클 또는 시험 화합물을 투여하고 기준치 활성 측정의 30분 동안 실외(open field: OF) 챔버 내에 두었다. 이어서, 상기 마우스에 물 또는 AMPH(4 mg/kg, 복강내)를 주사하고 60분 시험 기간 동안 상기 OF 챔버에 다시 넣고, 그 동안 자극제-유도된 과다활성 행동(총 이동 거리, 뒷발로 서기 및 상동증)에 대한 시험 화합물의 효과가 측정되었다. 데이터는 분산분석(ANOVA)에 이어서 필요한 경우 피셔 시험과의 사후-검정 비교에 의해 분석되었다. 데이터는 도 3a 내지 도 3c에 제시된다.

[0829] 꼬리 현수 시험

상기 꼬리 현수 시험(TST)은 잠재적 (사람) 항우울성 약물에 대한 설치류 선별 시험이다. 이는 동물이 혐오(스트레스성) 자극을 회피하기 위해 능동적으로 시도할 것이라는 가정을 토대로 한다. 회피가 불가능하다면, 상기 동물은 궁극적으로 시도를 중지할 것이다("포기하기"). 상기 TST에서, 마우스는 꼬리가 현수되어 이의 몸체가 공중에 매달리고 머리는 아래를 향한다. 마우스는 초기에는 위를 향하려고 분투하며 단단한 표면으로 기어오르려 한다. 상기 동물이 분투를 멈추고 부동 상태로 매달리면, 이는 "포기하기"로 간주된다. 부동 기간이 더 짧은 것이 항우울형 활성의 특징이다. 따라서, 부동 기간이 더 긴 것은 우울형 상태의 지표로 간주된다. 항우울성 약물 치료가 상기 동물이 부동 상태로 보내는 시간을 감소시킨다는 것을 알 수 있다. 일반적으로 문헌[L. Steru et al., *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;85(3):367-70; B. Thierry et al., *Psychopharmacology* 1986;90:284-85]을 참조한다.

과정. 잭슨 래보러토리즈(Jackson Laboratories)로부터의 성숙한 수컷 AJ 마우스에 비히클(멸균수) 또는 시험 화합물을 위관삽입에 의해 경구 투여하거나 양성 대조용 테시프라민(20 mg/kg, 복강내)을 10 mL/kg 주사액 용적으로 투여한 지 30분 후에 상기 꼬리 현수 시험을 수행하였다. 이러한 시험에서, 마우스는 투명 (Scotch[®]) 테이프에 의해 꼬리가 중간 꼬리로부터 약 2cm의 테이프가 상기 꼬리 끝을 지나도록 부착된 상태로 꼬리 현수 챔버(33 x 33 x 31.75 cm 크기의 백색 폴리비닐클로라이드 큐비클, 제조원: 메드 어소시에이츠 인코포레이티드 (Med Associates, Inc.), 미국 베먼트주 세인트 알반스 소재) 내에 10분 동안 있으며, 그 동안 부동 상태로 보내는 시간을 측정한다. 비히클 조건에 대한 총 부동 시간의 감소는 항우울성 약물형 반응을 나타낸다. 데이터는 도 4a 내지 도 4c에 제시된다.

[0832] 실시예 116에서의 시험들에 대한 추가의 데이터를 하기에 나타낸다:

추가의 설치류 시험에 대한 데이터

화합물 실시예 번호	PCP	AMPH	TST	FST
2	+++	NE	ND	+++
14	ND	+	+	ND
17	ND	++	NE	ND
26	+++	+	NE	+++

유효 투여량: +++ = <1.0 mg/kg, ++ = 1-10 mg/kg, + = 10-30 mg/kg,

ND = 측정되지 않음, NE = 효과 없음

[0833]

[0834] 약제학적 조성물 및 화학적 화합물에 대한 청구범위로부터 현재 배제되지 않은 추가의 종 및 속이 본원의 발명자들에게 특허를 허여할만 하지 않다는 것이 심사시 발견될 수 있다. 이 경우, 출원인의 청구범위에서 종 및 속의 후속적인 배제는 특허 추진 작업으로서 간주되어야 하며 발명자들의 개념 또는 이들 발명의 설명을 반영하는 것은 아니다. 본 발명은, 조성물 양태에서, 공공의 소유인 것들을 제외하고는 화학식 I의 모든 화합물이다.

[0835]

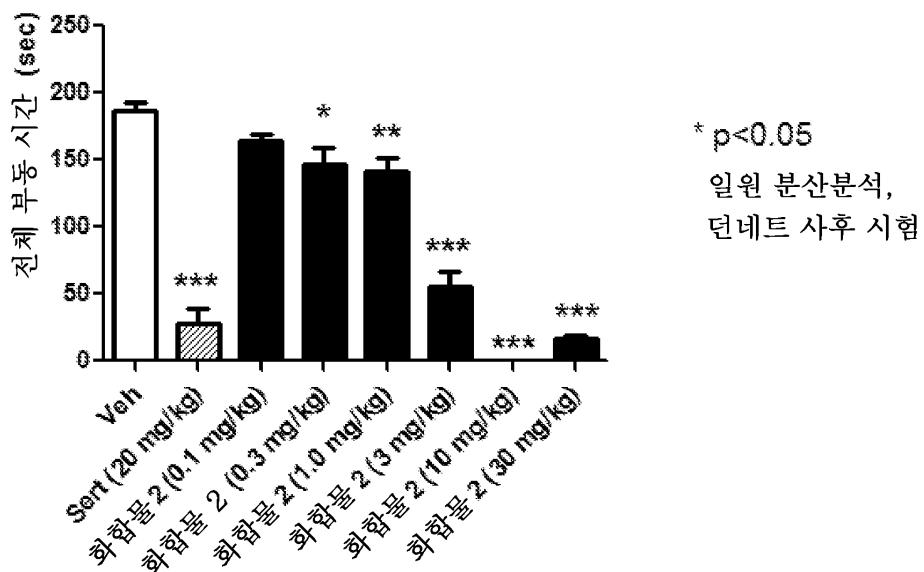
특정 실시양태의 변형태가 이루어질 수 있고 이들이 첨부된 청구범위 내에 여전히 속하므로 본 발명이 상술한 본 발명의 특정 실시양태에 제한되지 않음을 이해해야 한다.

도면

도면 1a

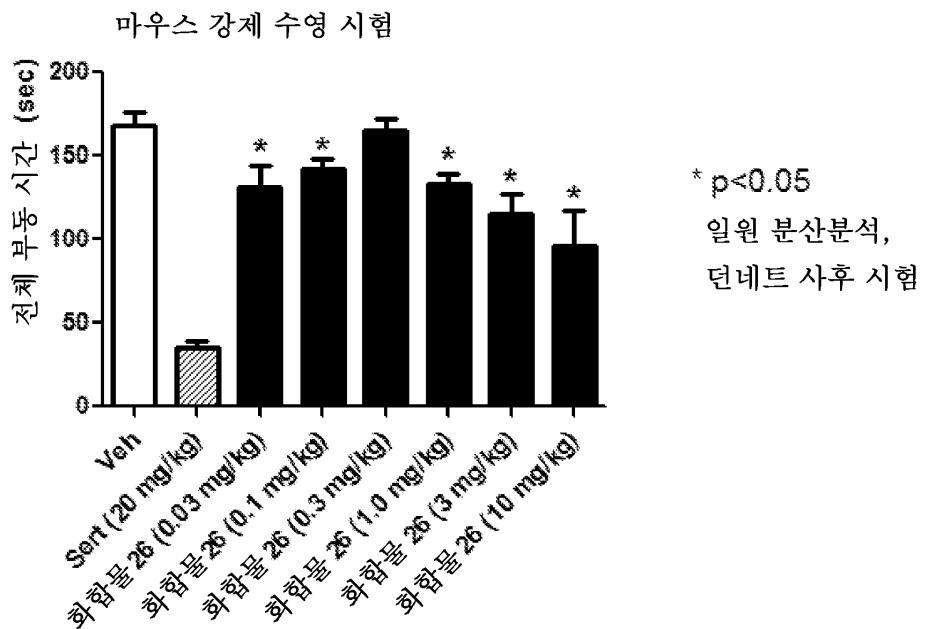
실시예 2의 화합물

마우스 강제 수영 시험



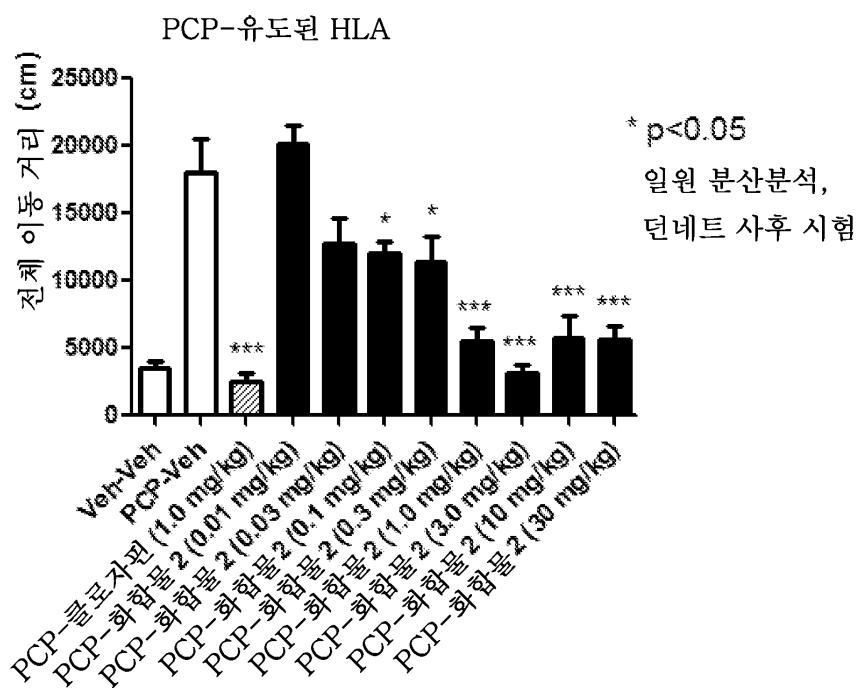
도면1b

실시예 26의 화합물



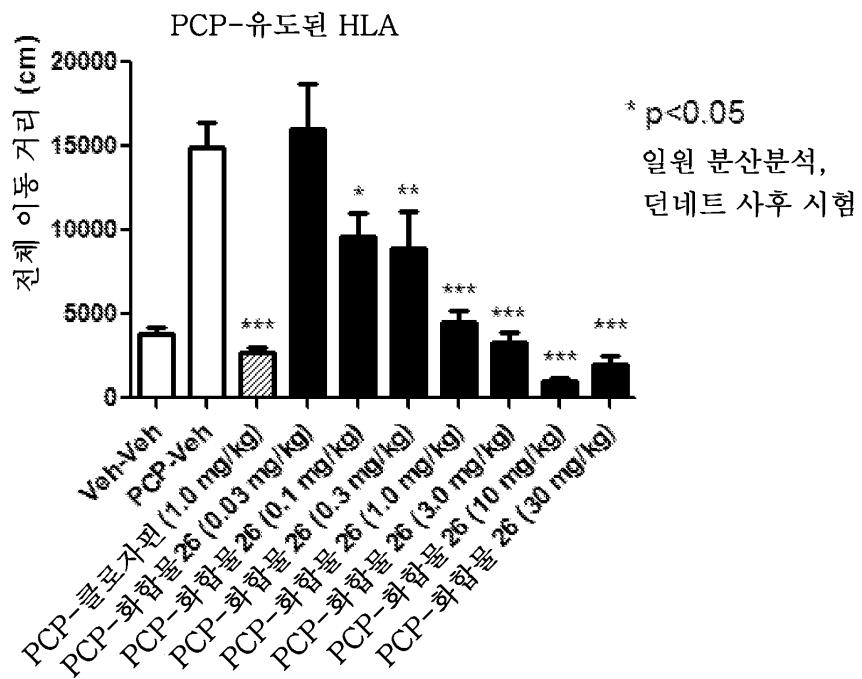
도면2a

실시예 2의 화합물



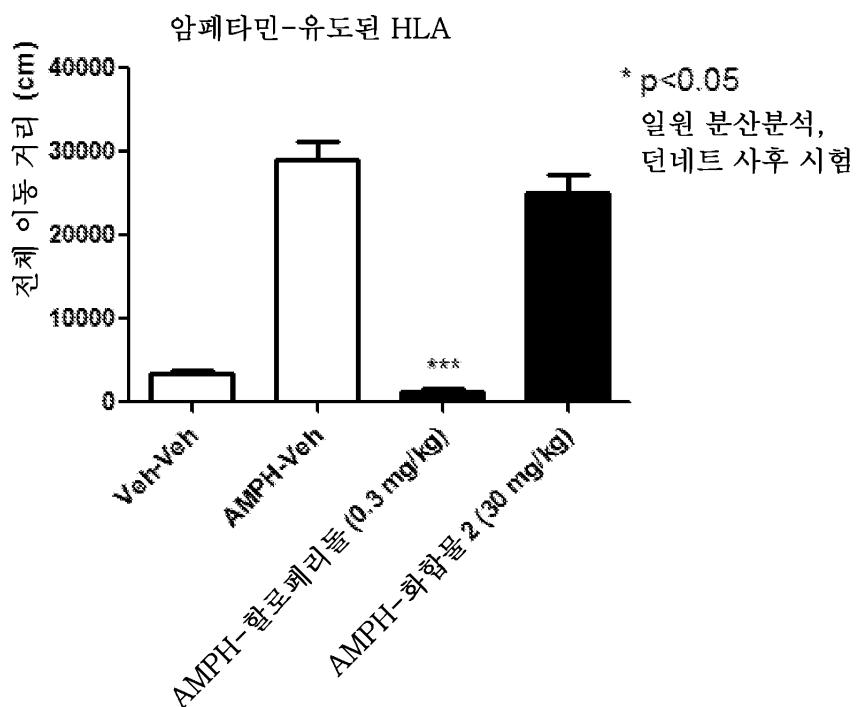
도면2b

실시예 26의 화합물



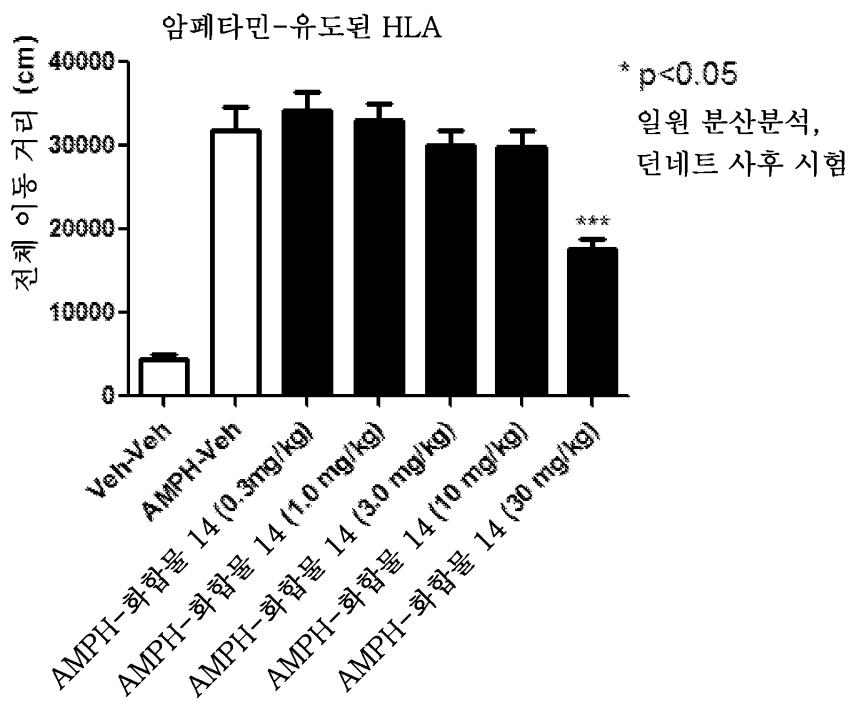
도면3a

실시예 2의 화합물



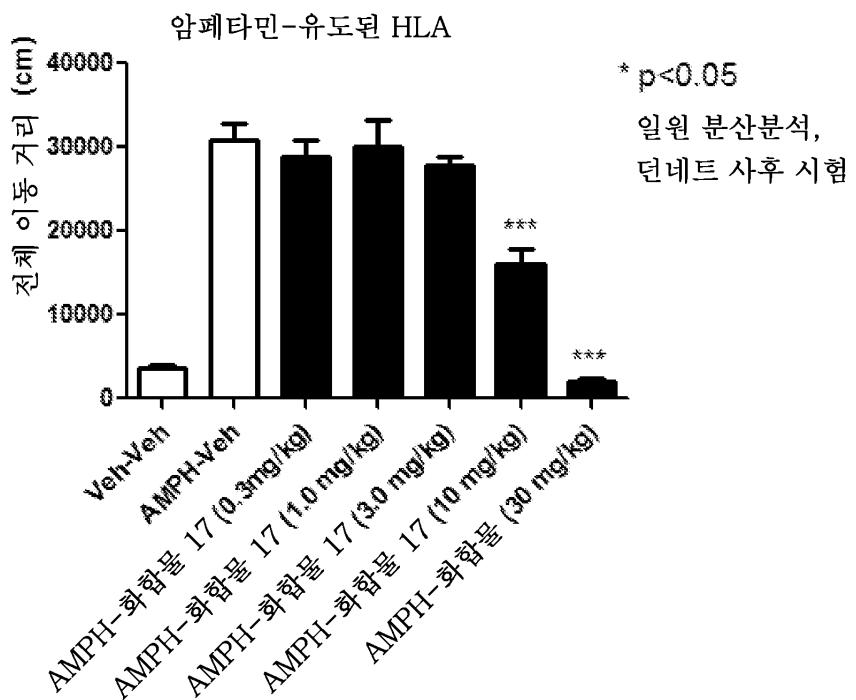
도면3b

실시예 14의 화합물



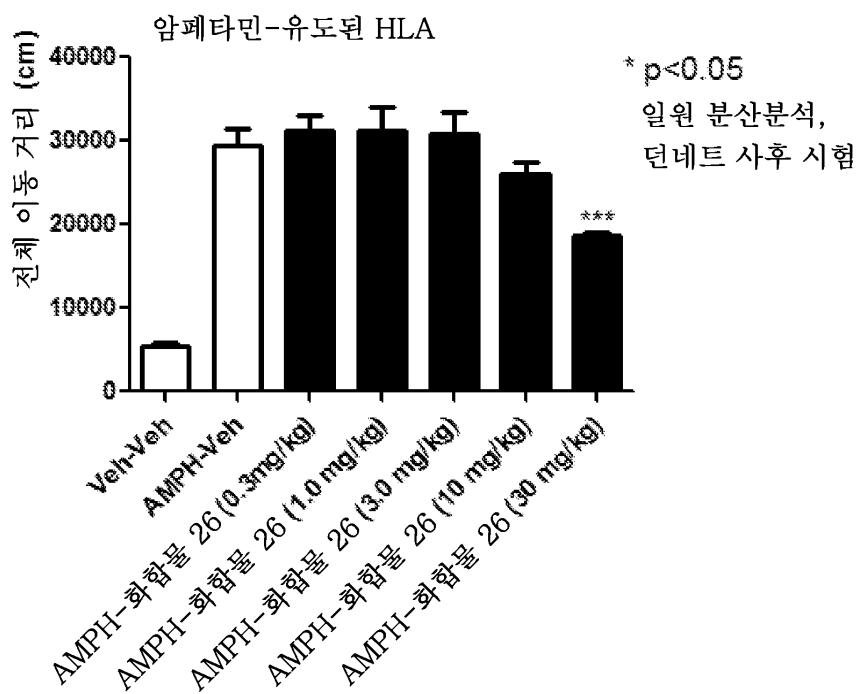
도면3c

실시예 17의 화합물



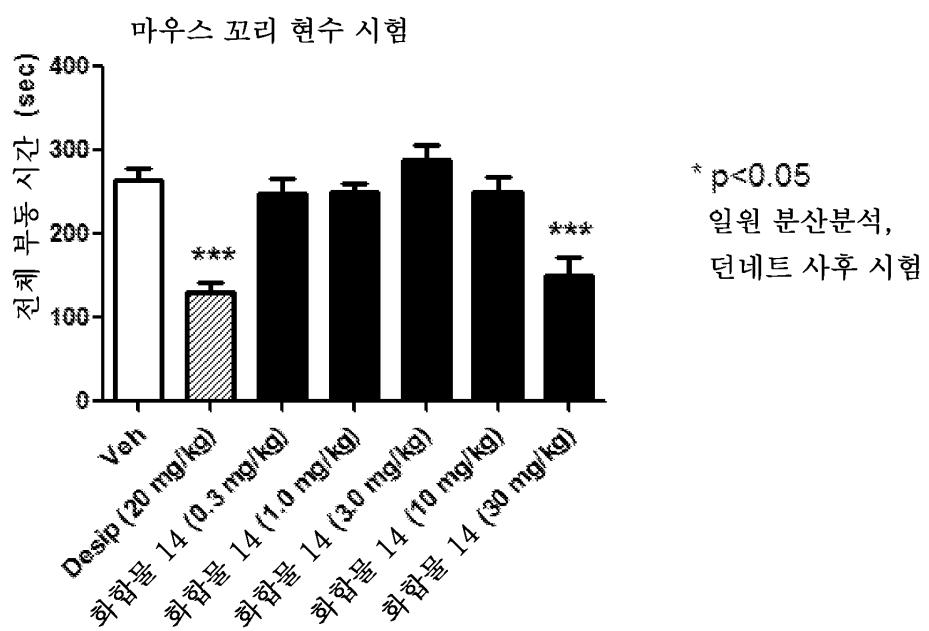
도면3d

실시예 26의 화합물

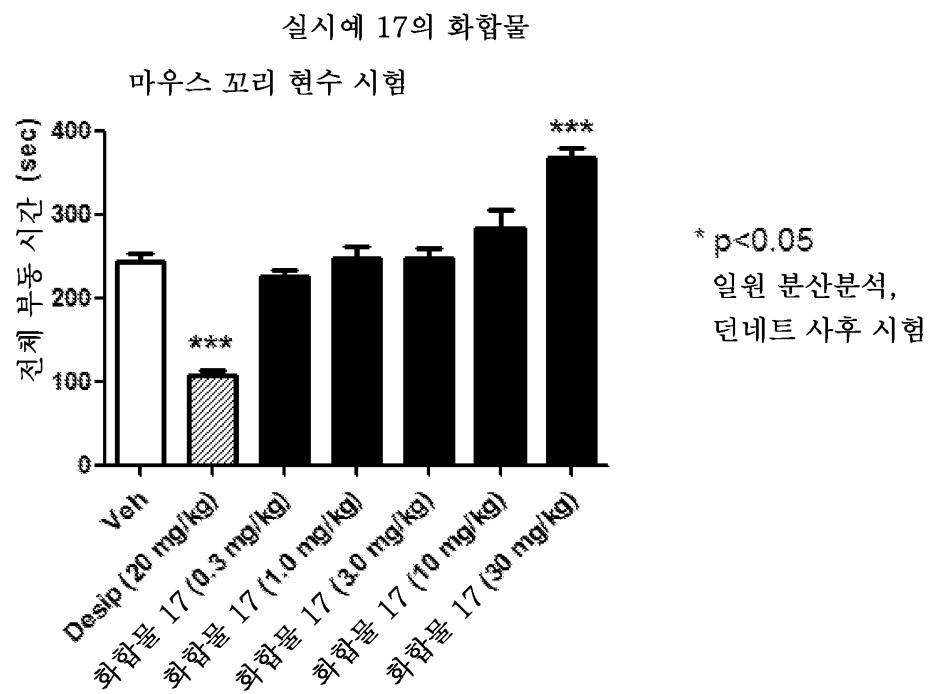


도면4a

실시예 14의 화합물



도면4b



도면4c

