



등록특허 10-2410989



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월17일
(11) 등록번호 10-2410989
(24) 등록일자 2022년06월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/10 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/10 (2013.01)
A61K 31/407 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7023289
- (22) 출원일자(국제) 2014년01월29일
심사청구일자 2019년01월29일
- (85) 번역문제출일자 2015년08월27일
- (65) 공개번호 10-2015-0110788
- (43) 공개일자 2015년10월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/013621
- (87) 국제공개번호 WO 2014/120784
국제공개일자 2014년08월07일
- (30) 우선권주장
61/757,920 2013년01월29일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2010033757 A1*
WO2011100585 A1*
Chemical Reviews, Vol. 96, no. 8, pp.
3147-3176(1997.01.01.) 1부.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
앱티닉스 인크.
미국 60201 일리노이 에반스톤 매이플 애비뉴
1801 스위트 4300
- (72) 발명자
로위, 존, 에이., 3세
미국 06378 코네티컷주 스토닝턴 코브 사이드 레
인 28
칸, 엠., 아민
미국 60202 일리노이주 에반스톤 #3에이 오크톤
스트리트 720
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 57 항

심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 스페로-락탐 NMDA 수용체 조절인자 및 그의 용도

(57) 요 약

NMDA 수용체 활성의 조절에서 증대된 역가를 갖는 화합물들이 개시된다. 이러한 화합물들은 우울증 및 관련된 장애 등과 같은 병태의 치료에서 사용하기 위하여 상정된다. 이들 화합물의 경구적으로 이용 가능한 제형들 및 기타 약제학적으로 허용가능한 전달 형태들, 예컨대, 정맥내 제형들이 또한 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

C07D 403/06 (2013.01)

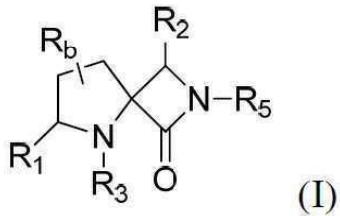
C07D 413/06 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 또는 N-옥사이드:



식 중,

R_b는 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노 또는 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며;

R₂는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R₃은 H, C₁-C₆ 알킬 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

여기서 상기 질소 보호기는 9-플루오레닐메틸옥시카보닐, tert-뷰톡시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 벤조일, 벤질, p-메톡시벤질, p-메톡시페닐, 3,4-다이메톡시벤질, 트라이페닐메틸, p-톨루엔설포닐, -C(O)OR₃₁ 및 -C(O)R₃₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서 R₃₁은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, -CH₂-C₃-C₁₀ 사이클로알킬, -CH₂-페닐, 및 -CH₂-파리딜로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이 중 C₃-C₁₀ 사이클로알킬 또는 -CH₂-C₃-C₁₀ 사이클로알킬의 사이클로알킬은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 C₁-C₃ 알킬로 치환되거나 또는 비치환되고, 이 중 페닐은 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, 나이트로, 할로, SO₂Me, 사이아노, 및 -OC(O)CH₃로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 치환되거나 또는 비치환되며;

여기서 R₃₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 페닐, 및 파리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 페닐은 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, 나이트로, 할로, SO₂Me, 사이아노, 및 -OC(O)CH₃로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 치환되거나 또는 비치환되며;

R₄는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R₅는 X 또는 -C₁-C₆ 알킬렌-X이되, X는 옥사다이아졸릴, 파리딜 및 파리미딘일로 이루어진 군으로부터 선택되며;



R₅는 비치환되거나 또는

R₆은 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노, -O-C(O)-C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁은 H인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_2 는 H인, 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R_3 은 H인, 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R_3 은 질소 보호기인, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R_3 은 식 $-C(O)OR_{31}$ 을 갖는, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R_{31} 은 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R_{31} 은 *tert*-뷰틸인, 화합물.

청구항 9

제5항에 있어서, R_3 은 식 $-C(O)R_{32}$ 을 갖는, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R_{32} 는 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R_{32} 는 $-CH_3$ 또는 *아이소-프로필*인, 화합물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, R_5 는 X인, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R_5 는 $-CH(R_4)(R_6)$ 으로 치환되는, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R_4 는 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, R_4 는 메틸인, 화합물.

청구항 16

제13항에 있어서, R_6 은 하이드록실, $-O-C(O)-C_1-C_6$ 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R_6 은 하이드록실인, 화합물.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, R_5 는 $-C_1-C_6$ 알킬렌-X인, 화합물.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, R_5 는 $-C_1-C_2$ 알킬렌-X인, 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, R_5 는 $-CH(R_4)(R_6)$ 으로 치환되는, 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, R_5 는 알킬렌 부분 상에서 $-CH(R_4)(R_6)$ 으로 치환되는, 화합물.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 있어서, R_5 는 식 $-CH(CHR_4R_6)-X$ 를 갖는, 화합물.

청구항 23

제20항에 있어서, R_4 는 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 24

제20항에 있어서, R_4 는 메틸인, 화합물.

청구항 25

제20항에 있어서, R_6 은 하이드록실, $-O-C(0)-C_1-C_6$ 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 26

제20항에 있어서, R_6 은 하이드록실인, 화합물.

청구항 27

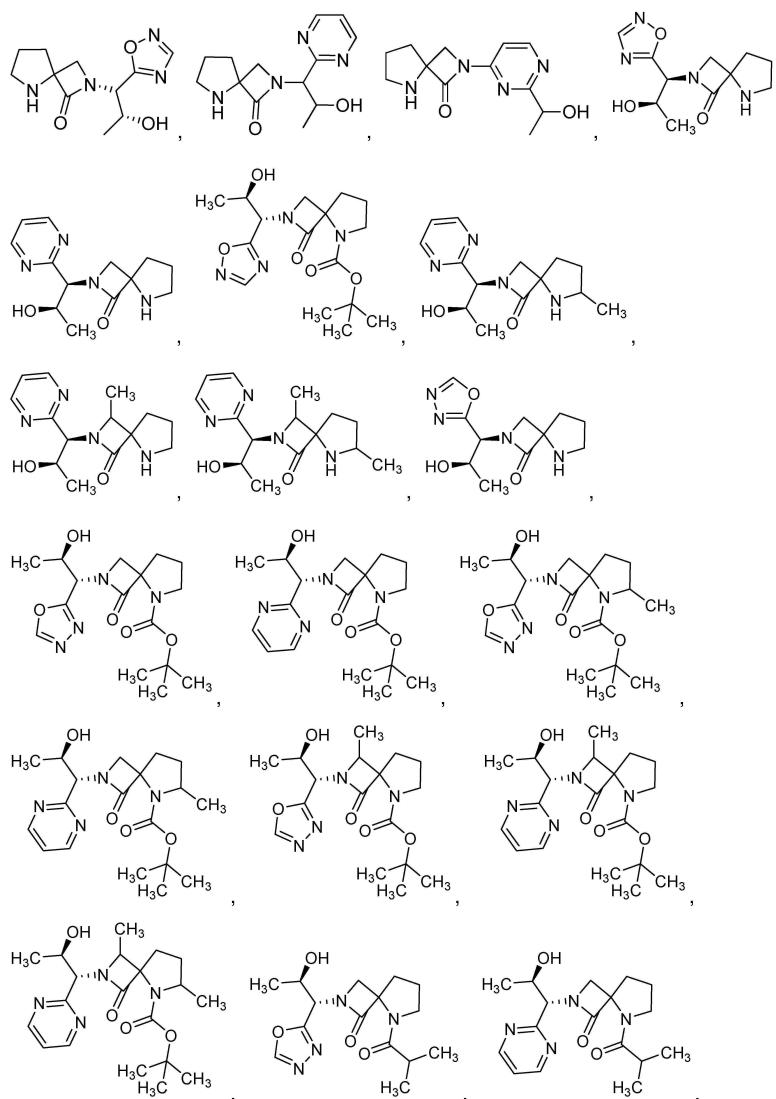
제1항 또는 제2항에 있어서, X 는 1,2,4-옥사다이아졸릴 및 1,3,4-옥사다이아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 28

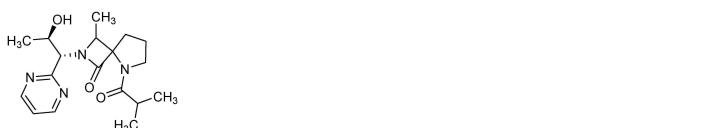
제1항 또는 제2항에 있어서, R_6 은 H인, 화합물.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 화합물은



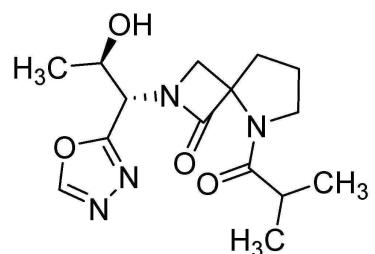
및



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서,



인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 또는 N-옥사이드.

청구항 31

제1항에 있어서,

R_b 는 H 이고;

R_1 은 H 이며;

R_2 는 H 이고;

R_3 은 $-C(O)R_{32}$ 이며, 상기 R_{32} 는 $-CH_3$ 이고;

R_4 는 메틸이며;

R_5 는 식 $-CH(CH_2R_6)-X$ 를 갖고, 상기 X 는 피리미딘일이며;

R_6 은 하이드록실

인 화합물.

청구항 32

제1항, 제2항 및 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 우울증, 알츠하이머병, 주의력 결핍 장애, 정신분열증 또는 불안을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 경구 투여에 적합한, 약제학적 조성물.

청구항 34

제32항에 있어서, 정맥내 투여에 적합한, 약제학적 조성물.

청구항 35

약제학적 유효량의 제1항, 제2항 및 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 우울증, 알츠하이머병, 주의력 결핍 장애, 정신분열증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 환자에서 우울증, 알츠하이머병, 주의력 결핍 장애, 정신분열증 또는 불안을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

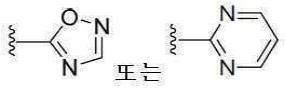
청구항 36

제1항 또는 제2항에 있어서, R_4 는 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 37

제1항 또는 제2항에 있어서, R_4 는 메틸인, 화합물.

청구항 38

제1항 또는 제2항에 있어서, R_5 는  또는 인, 화합물.

청구항 39

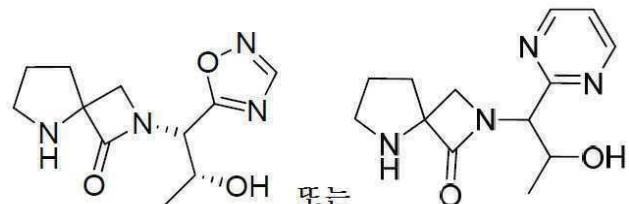
제1항 또는 제2항에 있어서, R_5 는 X 이고, X 는 비치환되거나 또는 으로 치환되는, 화합물.

청구항 40

제1항 또는 제2항에 있어서, R₆은 하이드록실인, 화합물.

청구항 41

제1항에 있어서,



인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 또는 N-옥사이드.

청구항 42

제1항에 있어서,

R_b는 H이고;

R₁은 H이며;

R₂는 H이고;

R₃은 -C(O)R₃₂이며, 상기 R₃₂는 -CH₃이고;

R₄는 메틸이며;

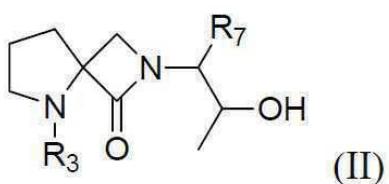
R₅는 식 -CH(CH₂R₆)-X를 갖고, 상기 X는 1,3,4-옥사다이아졸릴이며;

R₆은 하이드록실

인 화합물.

청구항 43

하기 화학식 II로 표시되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 또는 N-옥사이드:



식 중,

R₃은 H, C₁-C₆알킬 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서 상기 질소 보호기는 9-플루오레닐메틸옥시카보닐, tert-뷰톡시카보닐, 벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 벤조일, 벤질, p-메톡시벤질, p-메톡시페닐, 3,4-다이메톡시벤질, 트라이페닐메틸, p-톨루엔설포닐, -C(O)OR₃₁ 및 -C(O)R₃₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서 R₃₁은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킬일, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, -CH₂-C₃-C₁₀ 사이클로알킬, -CH₂-페닐, 및 -CH₂-파리딜로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이 중 C₃-C₁₀ 사이클로알킬 또는 -CH₂-C₃-C₁₀ 사이클로알킬의 사이클로알킬은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 C₁-C₃ 알킬로 치환되거나 또는 비치환되고, 이 중 페닐은 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, 나이트로, 할로, SO₂Me, 사이아노, 및

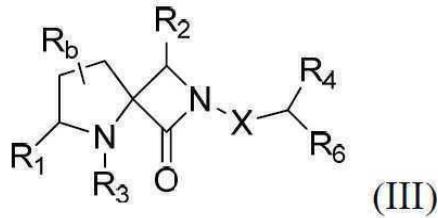
$-\text{OC(O)CH}_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 치환되거나 또는 비치환되며;

여기서 R_{32} 는 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 폐닐, 및 폐리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 폐닐은 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로알콕시, 나이트로, 할로, SO_2Me , 사이아노, 및 $-\text{OC(O)CH}_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 치환되거나 또는 비치환되며;

R_7 은 옥사다이아졸릴, 폐리딜 또는 폐리미딘일이다.

청구항 44

하기 화학식 III으로 표시되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 또는 N-옥사이드:



식 중,

R_b 는 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_1 은 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이며;

R_2 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

R_3 은 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

여기서 상기 질소 보호기는 9-플루오레닐메틸옥시카보닐, tert-뷰톡시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 벤조일, 벤질, p-메톡시벤질, p-메톡시페닐, 3,4-다이메톡시벤질, 트라이페닐메틸, p-톨루엔설포닐, $-\text{C(O)OR}_{31}$ 및 $-\text{C(O)R}_{32}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서 R_{31} 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알켄일, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알킨일, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 사이클로알킬, $-\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_{10}$ 사이클로알킬, $-\text{CH}_2\text{-페닐}$, 및 $-\text{CH}_2\text{-폐리딜}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이 중 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 사이클로알킬 또는 $-\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_{10}$ 사이클로알킬의 사이클로알킬은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로 치환되거나 또는 비치환되고, 이 중 폐닐은 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로알콕시, 나이트로, 할로, SO_2Me , 사이아노, 및 $-\text{OC(O)CH}_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 치환되거나 또는 비치환되며;

여기서 R_{32} 는 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 폐닐, 및 폐리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이 중 폐닐은 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로알콕시, 나이트로, 할로, SO_2Me , 사이아노, 및 $-\text{OC(O)CH}_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 치환되거나 또는 비치환되며;

R_4 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

X 는 옥사다이아졸릴, 폐리딜 또는 폐리미딘일이고, 은 X의 유리 탄소 상에 존재하며;

R_6 은 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노, $-\text{O-C(O)-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 45

제44항에 있어서, R_1 은 H인, 화합물.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, R₂는 H인, 화합물.

청구항 47

제44항 또는 제45항에 있어서, R₃은 H인, 화합물.

청구항 48

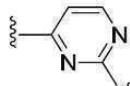
제44항 또는 제45항에 있어서, R₄는 C₁-C₆ 알킬인, 화합물.

청구항 49

제44항 또는 제45항에 있어서, R₄는 메틸인, 화합물.

청구항 50

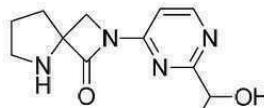
제44항 또는 제45항에 있어서, R₅는 H인, 화합물.

청구항 51

제44항 또는 제45항에 있어서, X는 인, 화합물.

청구항 52

제44항 또는 제45항에 있어서, R₆은 하이드록실인, 화합물.

청구항 53

제44항에 있어서, 인 화합물.

청구항 54

제41항 내지 제45항 및 제53항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 우울증, 알츠하이머병, 주의력 결핍 장애, 정신분열증 또는 불안을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서, 경구 투여에 적합한, 약제학적 조성물.

청구항 56

제54항에 있어서, 정맥내 투여에 적합한, 약제학적 조성물.

청구항 57

약제학적 유효량의 제41항 내지 제45항 및 제53항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 우울증, 알츠하이머병, 주의력 결핍 장애, 정신분열증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 환자에서 우울증, 알츠하이머병, 주의력 결핍 장애, 정신분열증 또는 불안을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

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

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2013년 1월 29일자로 출원된 미국 가출원 제61/757,920호의 유익을 주장하며, 이 기초출원은 그의 전문이 참고로 편입된다.

배경 기술

[0003]

N-메틸-d-아스파테이트(N-methyl-d-aspartate: NMDA) 수용체는, 그 중에서도, 흥분성 아미노산인 글루타메이트와 글라이신 및 합성 화합물 NMDA에 반응성인 시냅스 후부의 이온통로성 수용체(ionotropic receptor)이다. NMDA 수용체는 수용체 연관 통로를 통해서 시냅스 후부의 신경 세포 내로 2가 이온과 1가 이온 둘 다의 흐름을 제어한다(Foster *et al.*, *Nature* 1987, 329:395-396; Mayer *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.* 1990, 11:254-260). NMDA 수용체는 특정 뉴런 구성 및 시냅스 접속의 전개 동안 연루되어 왔고, 경험-의존적 시냅스 변형에 포함될 수 있다. 또한, NMDA 수용체는 또한 장기 강화 및 중추 신경계 장애에 연루되는 것으로 여겨진다.

[0004]

NMDA 수용체는 기억 획득, 유지 및 학습 등과 같은 많은 고도의 인지 기능의 기저를 이루는 시냅스 가소성에서 뿐만 아니라 소정의 인지 경로에서 그리고 통증의 자각에서 주된 역할을 한다(Collingridge *et al.*, *The NMDA Receptor*, Oxford University Press, 1994). 또한, NMDA 수용체의 소정의 특성들은, 이들이 의식 자체의 기저를 이루는 뇌에서의 정보-처리에 연루될 수 있는 것을 시사한다.

[0005]

NMDA 수용체는 광범위한 CNS 장애에 연루되는 것으로 보여지므로 특히 관심을 끌고 있다. 예를 들어, 뇌졸중 또는 외상성 손상에 의해 초래된 뇌 혀혈 동안, 과도한 양의 흥분성 아미노산인 글루타메이트가 손상된 혹은 산소 부족 뉴런으로부터 방출된다. 이러한 과량의 글루타메이트는 리간드-개폐식 이온 통로를 개방하는 NMDA 수용체들에 결합하고; 이어서 칼슘 유입은 단백질 분해 및 세포 사멸을 초래하는 생화학적 캐스케이드를 활성화시키는 높은 수준의 세포내 칼슘을 생성한다. 흥분독성으로 알려진 이 현상은, 또한 저혈당증 및 심장정지에서 뇌전증

에 이르는 기타 장애와 연관된 신경 손상의 원인인 것으로 여겨진다. 나아가, 헌팅تون병, 파킨슨병 및 알츠하이머병의 만성 신경퇴행에서 유사한 개선을 나타내는 예비 보고가 있다. NMDA 수용체의 활성화는 뇌졸중 후 경련의 원인인 것으로 밝혀졌고, 뇌전증의 소정의 모델에 있어서, NMDA 수용체의 활성화는 발작의 발생에 필요한 것으로 밝혀져 있었다. 동물 마취제인 PCP(펜사이클리딘)에 의한 NMDA 수용체 Ca^{++} 통로의 폐색이 정신분열증과 유사한 인간의 정신병적 상태를 일으키므로 NMDA 수용체의 신경정신병적 연루 또한 인정되어 있었다(문헌 [Johnson, K. and Jones, S., 1990]에서 검토됨). 게다가, NMDA 수용체는 또한 소정 유형의 공간적 학습에 연루되어 있었다.

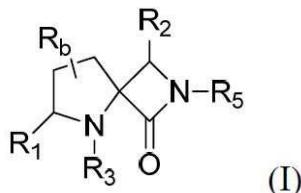
[0006] NMDA 수용체는 시냅스 후부의 막에 매립된 수개의 단백질 사슬로 구성된 것으로 여겨진다. 지금까지 발견된 처음 두 유형의 서브유닛은 다른 자리 입체성 결합 부위(allosteric binding site)들의 대부분을 포함할 가능성이 있는 커다란 세포외 영역, Ca^{++} 가 침투할 수 있는 기공 혹은 통로를 형성하기 위하여 고리화되거나 접힌 수개의 막관통 영역, 그리고 카복실 말단 영역을 형성한다. 통로의 개폐는 세포외 표면 상에 체류하는 단백질의 도메인들(다른 자리 입체성 부위들)에 대한 각종 리간드의 결합에 의해 조절된다. 리간드의 결합은, 궁극적으로 통로 개방, 부분 개방, 부분 폐쇄 혹은 폐쇄에 반영되는 단백질의 전체적인 구조의 입체구조 변화에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

[0007] NMDA 수용체 화합물은 다른 자리 입체성 부위들을 통해서 NMDA 수용체에 대한 이중(효현제/길항제) 효과를 발휘할 수 있다. 이들 화합물은 전형적으로 "부분 효현제"(partial agonist)라 지칭된다. 주요 부위 리간드의 존재 하에, 부분 효현제는 리간드의 일부를 대체할 것이고, 따라서 수용체를 통한 Ca^{++} 흐름을 감소시킬 것이다. 주요 부위 리간드의 부재 혹은 낮아진 수준에서, 부분 효현제는 수용체 통로를 통한 Ca^{++} 흐름을 증가시키는 작용을 한다.

[0008] NMDA 수용체의 글라이신 결합 부위와 결합할 수 있고 약제학적 유익을 제공하는 신규하면서도 더욱 특이적/강력한 화합물에 대한 요구가 당업계에 지속적으로 존재하고 있다. 또한, 이러한 화합물의 경구 전달 가능한 형태를 위한 의료 분야에서의 요구가 지속적으로 존재하고 있다.

발명의 내용

[0009] 본 명세서에서는, 적어도 부분적으로, NMDA 조절인자, 예를 들어, NMDA의 부분 효현제인 화합물이 제공된다. 예를 들어, 본 명세서에서는 하기 화학식으로 표시되는 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 및 N-옥사이드가 개시된다:



[0010]

식 중,

[0011]

R_b 는 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0012]

R_1 은 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이며;

[0013]

R_2 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0014]

R_3 은 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0015]

R_4 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0016]

R_5 는 X 또는 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌-X이되, 여기서 X는 폐닐, O, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가진 4- 내지 6-원 헤테로아릴 고리 또는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가진 4-



내지 6-원 헤테로사이클릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그리고 X는 $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \backslash \\ \text{---} \\ / \end{array}$ 으로 선택적으로 치환되며; 그리고

[0018] R_6 은 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0019] 또는, 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (I)에 기재된 변수들은 다음과 같이 정의된다:

[0020] R_b 는 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노 또는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] R_1 은 H 또는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬이며;

[0022] R_2 는 H 또는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬이고;

[0023] R_3 은 H, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0024] R_4 는 H 또는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬이고;

[0025] R_5 는 X 또는 $-\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬렌-X이되, 여기서 X는,

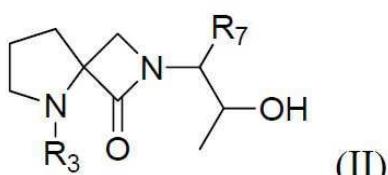
[0026] (i) 페닐;

[0027] (ii) 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서 고리 원자들 중 1, 2 또는 3개는 N, NH, N($\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬), O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨); 및

[0028] (iii) 3 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴(여기서 고리 원자들 중 1, 2 또는 3개는 독립적으로 N, NH, N($\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬), O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R_5 는 $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \backslash \\ \text{---} \\ / \end{array}$ 으로 선택적으로 치환되며; 그리고

[0029] R_6 은 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0030] 또 본 명세서에서는 하기 화학식으로 표시되는 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 및 N-옥사이드가 개시된다:



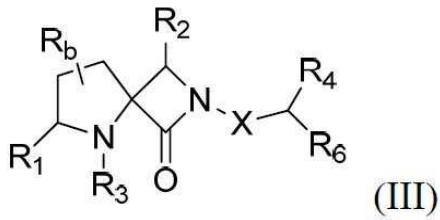
[0031]

[0032] 식 중,

[0033] R_3 은 H, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0034] R_7 은, 할로겐, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬, 하이드록실, 사이아노 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체에 의해 유리 탄소 상에서 선택적으로 치환된, O, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가진 4- 내지 6-원 헤테로아릴 고리이다.

[0035] 또한 하기 화학식으로 표시되는 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 및 N-옥사이드가 본 명세서에서 개시된다:



[0036]

식 중,

[0038]

R_b는 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노 또는 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0039]

R₁은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며;

[0040]

R₂는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0041]

R₃은 H, C₁-C₆ 알킬 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0042]

R₄는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0043]

X는 페닐, O, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가진 4- 내지 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가진 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 고리로 이루



어진 군으로부터 선택되되, 여기서 X의 유리 탄소 상에 존재하고; 그리고

[0044]

R₆은 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노, -O-C(O)-C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0045]

또, 본 명세서에서는, 개시된 화합물과, 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 조성물이 제공된다. 예를 들어, 이러한 조성물은 환자에게 경구 또는 정맥내 투여에 적합할 수 있다.

[0046]

다른 양상에 있어서, 치료를 필요로 하는 환자에서, 자폐증, 불안, 우울증, 양극성 장애, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 정신분열증, 정신병적 장애, 정신병적 정후, 사회적 위축, 강박장애, 공포증, 외상후 스트레스 증후군, 행동장애, 충동조절장애, 물질남용장애, 수면장애, 기억장애, 학습장애, 요실금, 다계통 위축증, 진행성 핵상마비, 프레드리히 운동실조, 다운 증후군, 취약 X 증후군, 결절성 경화증, 올리브 뇌교 소뇌위축증, 뇌성마비, 약물-유발성 시신경염, 허혈성 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 녹내장, 치매, AIDS 치매, 알츠하이머병, 헌팅تون 무도병, 경직, 근육간대경련, 근육경련, 투렛 증후군, 뇌전증, 뇌경색, 뇌졸중, 뇌종양, 외상성 뇌손상, 심장정지, 척수병증, 척수손상, 말초신경병증, 급성 신경병증성 통증 및 만성 신경병증으로 이루어진 군으로부터 선택된 형태를 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 약제학적으로 유효한 양의 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, N-옥사이드 및 수화물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0047]

몇몇 실시형태에 있어서, 상정되는 방법은 우울증을 치료하는 것을 포함한다. 예를 들어, 우울증은 주요 우울장애, 기분저하장애, 정신병적 우울증, 산후 우울증, 계절성 정서 장애, 양극성 장애, 기분 장애, 또는 만성의 학적 병태에 의해 초래되는 우울증의 하나 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 상정되는 방법은, 정신분열증을 치료할 수 있다. 이러한 정신분열증은, 예를 들어, 편집증형 정신분열증, 해리형 정신분열증, 긴장형 정신분열증, 미분화 유형 정신분열증, 잔재형 정신분열증, 정신분열병 후 우울증 또는 단순 정신분열증일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0048]

도 1은 화합물 Y의 존재 중에서 [³H]MK-801 결합의 강화작용(potentiation)을 나타낸 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049]

본 발명은 일반적으로 NMDA를 조절할 수 있는 화합물, 예컨대, NMDA 길항제 또는 부분 효현제, 그리고 개시된

화합물을 이용하는 조성물 및/또는 방법에 관한 것이다.

[0050] 정의

"치료하는"은 병태, 질환, 장애 등의 개선을 초래하는 임의의 효과, 예컨대, 완화, 감소, 조절 또는 제거하는 것을 포함한다.

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알켄일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 지닌 불포화 칙체형 또는 분지쇄형 탄화수소, 예컨대, 본 명세서에서 각각 C_{2-6} 알켄일 및 C_{3-4} 알켄일로 지칭되는, 2 내지 6개 또는 3 내지 4개의 탄소 원자의 칙체형 또는 분지쇄형 기를 지칭한다. 예시적인 알켄일기는, 비닐, 알릴, 뷰테닐, 펜테닐 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알콕시"는 산소에 부착된 칙체형 또는 분지쇄형 알킬기(알킬-0-)를 지칭한다. 예시적인 알콕시기는, 본 명세서에서 각각 C_{1-6} 알콕시 및 C_{2-6} 알콕시로 지칭되는, 1 내지 6개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자의 알콕시들을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예시적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 아이소프로록시 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 이용되는 용어 "알켄일옥시"는 산소에 부착된 칙체형 또는 분지쇄형 알켄일기(알켄일-0)를 지칭한다. 예시적인 알켄일옥시기는, (또한 C_{3-6} 알켄일옥시라고도 지칭되는) 3 내지 6개의 탄소 원자의 알켄일기를 지닌 기들을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예시적인 "알켄일옥시"기는 알릴옥시, 뷰테닐옥시 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 이용되는 용어 "알킨일옥시"는 산소에 부착된 칙체형 또는 분지쇄형 알킨일기(알킨일-0)를 지칭한다. 예시적인 알킨일옥시기는, C_{3-6} 알킨일옥시, 예컨대, 프로핀일옥시를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬"은 포화 칙체형 또는 분지쇄형 탄화수소, 예컨대, 본 명세서에서 각각 C_{1-C_6} 알킬, C_{1-C_4} 알킬 및 C_{1-C_3} 알킬로 지칭되는, 1 내지 6개, 1 내지 4개 또는 1 내지 3개의 탄소원자의 칙체형 또는 분지쇄형 기를 지칭한다. 예시적인 알킬기는, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-뷰틸, 3-메틸-1-뷰틸, 3-메틸-2-뷰틸, 2,2-다이메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-다이메틸-1-뷰틸, 3,3-다이메틸-1-뷰틸, 2-에틸-1-뷰틸, 뷰틸, 아이소뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "할로알킬"은, 알킬기의 1개 이상의 수소 원자가 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로겐으로 대체되어 있는, 포화 칙체 또는 분지쇄형 알킬를 지칭한다. 용어 "할로알킬"은, 알킬기의 수소 원자의 전부가 독립적으로 선택된 할로겐으로 대체되어 있는 알킬기(때때로 "퍼할로" 알킬기로도 지칭됨)를 포함한다. 예시적인 할로알킬기는 CH_2F , CH_2CH_2Cl , CF_3 , $CHFCH_2Cl$ 을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킨일"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 지니는 불포화 칙체형 또는 분지쇄형 탄화수소, 예컨대, 각각 C_{2-C_6} 알킨일 및 C_{3-C_6} 알킨일로서 본 명세서에서 지칭되는 2 내지 6, 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 칙체형 또는 분지쇄형 기를 지칭한다. 예시적인 알킨일기는 에틴일, 프로핀일, 뷰틴일, 펜틴일, 헥신일, 메틸프로핀일 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "브리지된 사이클로알킬"은 2개의 비-인접 원자가 CH_2 또는 CH_2CH_2 기에 의해 연결된 단환식의 4- 내지 7-원 사이클로알킬기로서 정의된다. "브리지된 사이클로알킬"은 1개 이상의 페닐, 부분 불포화 또는 포화 고리에 축합될 수 있다. 브리지된 탄소환식 기의 예들은 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[2.2.2]옥텐 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "카보닐"은 라디칼 $-C(=O)-$ 를 지칭한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "사이아노"는 라디칼 $-CN$ 을 지칭한다. 용어 "나이트로"는 라디칼 $-NO_2$ 를 지칭한다. 용어 "H"는 수소를 지칭한다.

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "사이클로알콕시"는 산소에 부착된 사이클로알킬기(사이클로알킬-0-)를

지칭한다.

[0061] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "사이클로알킬"은, 예컨대, 본 명세서에서 "C₃₋₆ 사이클로알킬" 또는 "C₄₋₆ 사이클로알킬"로서 지칭되고 사이클로알칸으로부터 유도된, 예를 들어 3 내지 6, 또는 4 내지 6개의 탄소의 단환식 포화 또는 부분 불포화 탄화수소기를 지칭한다. 예시적인 사이클로알킬기는, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 사이클로펜틸, 사이클로뷰틸, 사이클로프로필 또는 사이클로펜틸을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0062] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0063] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헵테로아릴"은 질소, 산소 및 황 등과 같은, 1개 이상의 헵테로원자, 예를 들어, 1 내지 3개의 헵테로원자를 함유하는 단환식의 방향족 4 내지 6원 고리계를 지칭한다. 가능한 경우, 상기 헵테로아릴 고리는 탄소 또는 질소를 통해서 인접 라디칼에 연결될 수 있다. 헵테로아릴 고리의 예는 퓨릴, 티엔일, 피롤릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 아이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴(예컨대, 1,2,4-옥사다이아졸릴 또는 1,3,4-옥사다이아졸릴), 피리딜 및 피리미딘일을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0064] 용어 "헵테로사이클릴" 또는 "헵테로사이클릭기"는, 당업계에 인지되어 있으며, 고리 구조가 질소, 산소 및 황 등과 같은 1 내지 3개의 헵테로원자를 포함하는, 포화 또는 부분 불포화 4- 내지 7-원 고리 구조를 지칭한다. 헵테로사이클은 1개 이상의 페닐, 부분 불포화 혹은 포화된 고리에 축합될 수 있다. 헵테로사이클리기의 예는 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴리노, 티오몰폴리노 및 피페라진일을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0065] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헵테로사이클릴알콕시"는 헵테로사이클릴-알킬-0-기를 지칭한다.

[0066] 용어 "헵테로사이클옥시알킬"은 헵테로사이클릴-0-알킬-기기를 지칭한다.

[0067] 용어 "헵테로사이클옥시"는 헵테로사이클릴-0-기를 지칭한다. 용어 "사이클로알킬옥시"는 사이클로알킬-0-기를 지칭한다.

[0068] 용어 "헵테로아릴옥시"는 헵테로아릴-0-기를 지칭한다.

[0069] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "하이드록시" 및 "하이드록실"은 라디칼 -OH를 지칭한다.

[0070] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "옥소"는 라디칼 =O를 지칭한다.

[0071] 용어 "질소 보호기" 또는 "아미노 보호기"는, 당해 기술분야에 인지되어 있고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 아미노(1차 혹은 2차)기의 질소 원자에 공유 결합되고 합성 단계 동안 아미노기의 반응성을 일시적으로 차단 하며 일단 합성 단계가 완료되면 선택적으로 제거되는 화학적 모이어티를 지칭한다. 질소 보호기는, 예를 들어, 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), tert-뷰톡시카보닐(Boc), 카보벤질옥시카보닐(Cbz), p-메톡시벤질옥시카보닐, 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 벤조일, 프탈이미도, 벤질(Bn), p-메톡시벤질, p-메톡시페닐, 3,4-다이메톡시벤질, 트라이페닐메틸, 벤질리덴 및 p-톨루엔설포닐(Ts)을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 질소 보호기는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 이하의 화학식: -C(O)OR₃₁ 또는 -C(O)R₃₂ 중 하나를 가질 수 있다. 소정의 실시 형태에 있어서, R₃₁은 C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 할로알킬; C₂-C₆ 알켄일; C₂-C₆ 알킨일; C₃-C₁₀ 사이클로알킬(여기서 C₃-C₁₀ 사이클로알킬은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 C₁-C₃ 알킬로 선택적으로 치환됨); -CH₂-C₃-C₁₀ 사이클로알킬(여기서 C₃-C₁₀ 사이클로알킬은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 C₁-C₃ 알킬로 선택적으로 치환됨); -CH₂-페닐(여기서 페닐은 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, 나이트로, 할로, SO₂Me, 사이아노 및 -OC(O)CH₃로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환됨); 및 -CH₂-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에 있어서, R₃₂는 H; C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 할로알킬; 페닐(여기서 페닐은 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 할로알콕시, 나이트로, 할로, SO₂Me, 사이아노 및 -OC(O)CH₃로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환됨); 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0072] 본 발명에서 이용되는 바와 같이, 용어 "부분적 NMDA 수용체 효현제"는 일반적으로 NMDA 수용체의 글라이신 결합 부위에 결합할 수 있는 화합물을 지칭하며; NMDA 수용체 효현제가 저농도에서 실질적으로 효현제로서 작용하고 고농도에서는 실질적으로 길항제로서 작용한다. 이들 농도는 "부분 효현제" 각각에 대해서 실험적으로 결정된다.

- [0073] "약제학적으로 또는 약물학적으로 허용가능한"은, 동물 또는 인간에게 필요에 따라 투여될 때 역반응, 알러지반응 또는 다른 부작용을 일으키지 않는 분자 성분 및 조성물을 포함한다. 인간에게 투여하기 위해서는, 제제가 생물학 표준의 FDA 사무국이 요구하는 바와 같은 무균도, 발열성, 일반적인 안전성 및 순도 표준을 충족시켜야 한다.
- [0074] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 약제학적 투여에 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산매질, 코팅제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 지칭한다. 약제학적으로 활성인 물질을 위해 이러한 매질 및 제제를 사용하는 것은 당 분야에 잘 알려져 있다. 본 조성물은 또한, 보충적인, 추가적인 또는 개선된 치료기능을 제공하는 기타 활성 화합물을 함유할 수도 있다.
- [0075] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "약제학적 조성물"은 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체들과 함께 조제된 본 명세서에 개시된 바와 같은 적어도 1종의 화합물을 포함하는 조성물을 지칭한다.
- [0076] "개체", "환자" 또는 "대상체"는 서로 호환가능하게 사용되며, 포유동물, 바람직하게는, 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 인간과 같은 포유동물에 투여될 수 있지만, 수의학적 치료를 받을 필요가 있는 동물, 예를 들어, 가축(예컨대, 개, 고양이 등), 농장동물(예컨대, 소, 양, 돼지, 말 등) 및 실험실 동물(예컨대, 래트, 마우스, 기니픽 등)과 같은 다른 포유동물에게도 투여될 수 있다. 본 발명의 방법으로 치료되는 포유동물은 예컨대, 통증 혹은 우울증의 치료가 요망되는 포유동물이 바람직하다. "조절"은 길항작용(예컨대, 억제), 효현작용, 부분적 길항작용 및/또는 부분적 효현작용을 포함한다.
- [0077] 본 발명의 명세서에서, 용어 "치료적으로 유효한 양"은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 추구되고 있는 조직, 계통, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발할 대상 화합물의 양을 지칭한다. 본 발명의 화합물은 질환을 치료하기 위해 치료적으로 유효한 양으로 투여된다. 대안적으로, 화합물의 치료적으로 유효한 양은, 우울증의 증상을 완화시키는 결과를 초래하는 양과 같이, 원하는 치료적 및/또는 예방적 효과를 달성하는데 요구되는 수량이다.
- [0078] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용가능한 염(들)"은 본 발명의 조성물에 사용된 화합물 내에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 지칭한다. 본래 염기성인 본 발명의 조성물 내에 포함되는 화합물은 다양한 무기 산 및 유기 산으로 광범위한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약제학적으로 허용가능한 산 부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산은, 예컨대, 말레이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 나이트레이트, 살레이트, 바이설레이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타트레이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테이트, 바이타트레이트, 아스코베이트, 숙시네이트, 말레이트, 젠티시네이트, 퓨마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌, 약물학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염 등과 같이, 비-독성 산 부가염을 형성하는 것들이다. 본래 산성인 본 발명의 조성물에 포함되는 화합물은 다양한 약리학적으로 허용가능한 양이온을 갖는 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는, 알칼리 금속 혹은 알칼리 토금속염, 특히, 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨 및 철염을 포함한다. 염기성 또는 산성 모이어티를 포함하는 본 발명의 조성물 내에 포함되는 화합물은 다양한 아미노산과 약제학적으로 허용가능한 염들을 형성할 수도 있다. 본 발명의 화합물은 산성 및 염기성 기; 예를 들어, 1개의 아미노기 및 1개의 카복실산기를 둘 다 포함할 수 있다. 이러한 경우, 화합물은 산 부가염, 양성이온 또는 염기 염으로서 존재할 수 있다.
- [0079] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 카이럴 중심 및/또는 이중 결합을 포함할 수 있으며, 따라서, 입체이성질체, 예컨대, 기하학적 이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재한다. 본 명세서에 사용될 때 용어 "입체이성질체"는 모든 기하학적 이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 구성된다. 이들 화합물은 입체이성질체 생성성(stereogenic) 탄소원자 주위의 치환기들의 입체형태에 따라서, 기호 "R" 또는 "S"로 표기될 수 있다. 본 발명은 이들 화합물 및 이들의 혼합물의 다양한 입체이성질체를 포함한다. 입체이성질체는 거울상 이성질체들 또는 부분입체 이성질체들을 포함한다. 거울상 이성질체들 또는 부분입체 이성질체들의 혼합물을 명명법에서 "(±)"로 표기되지만, 당업자라면 구조가 카이럴 중심을 함축적으로 의미하고 있음을 인지할 것이다.
- [0080] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 카이럴 중심 및/또는 이중 결합을 포함할 수 있으며, 따라서, 기하학적 이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는, 입체

이성질체 생성성 탄소원자 주위의 치환체들의 입체형태에 따라서, 기호 "(+)", "(-)", "R" 또는 "S"로 표기될 수 있지만, 당업자라면, 구조가 카이럴 중심을 함축적으로 의미할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기들의 배열 또는 사이클로알킬 혹은 헤테로사이클리 고리 주위의 치환기들의 배열로부터 기인되는 기하학적 이성질체는 본 발명의 화합물에 또한 존재할 수 있다. 기호 --- 는 본 명세서에 기재된 바와 같은 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 나타낸다. 탄소-탄소 이중결합 주위의 치환기들은 "Z" 또는 "E" 입체형태인 것으로 표기되며, 이때 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라서 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 이중결합을 표시하는 구조들은 "E" 및 "Z" 이성질체 둘 다를 포함한다. 탄소-탄소 이중결합 주위의 치환기들은 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"로서 지칭될 수 있으며, 여기서 "시스"는 이중결합의 같은 쪽 상에 있는 치환기들을 나타내고, "트랜스"는 이중결합의 반대쪽 상에 있는 치환기들을 나타낸다. 탄소환식 고리 주위의 치환기들의 배치는 또한 "시스" 또는 "트랜스"로서 지칭될 수 있다. 용어 "시스"는 고리의 평면의 같은 쪽 상에 있는 치환기들을 나타내고, 용어 "트랜스"는 고리의 평면의 반대쪽 상에 있는 치환기들을 나타낸다. 치환기들의 고리의 같은 쪽과 반대쪽 둘 다 상에 배치된 화합물들은 "시스/트랜스"로 지칭된다.

[0081] 용어 "입체이성질체"는 본 명세서에서 이용될 경우 모든 기하학적 이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 구성된다. 본 발명은 이들 화합물의 각종 입체이성질체 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0082] 본 발명의 화합물의 개별의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체는 비대칭 또는 입체이성질체 생성성 중심을 포함하는 상업적으로 입수가능한 개시물질들로부터, 또는 라세미 혼합물의 제조 후 당업자에게 충분히 공지된 재용해 방법들에 의해 제조될 수 있다. 이들 재용해 방법은 (1) 카이럴 보조물에 대한 거울상 이성질체들의 혼합물의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 부분입체 이성질체들의 얻어진 혼합물의 분리 및 보조물질로부터 광학적으로 순수한 생성물의 유리, (2) 광학적으로 활성인 분할제를 사용하는 염 형성, (3) 카이럴 액체 크로마토그래피 칼럼 상에서의 광학적 거울상 이성질체들의 혼합물의 직접적인 분리 또는 (4) 입체선택적 화학적 또는 효소적 시약을 사용한 반응속도론적 분할로 예시된다. 라세미 혼합물은 카이럴 용매 중에서 화합물을 결정화하거나, 또는 카이럴-상 기체 크로마토그래피와 같은 충분히 공지된 방법에 의해 그들의 성분 거울상 이성질체로 분할될 수도 있다. 새로운 입체 중심의 형성 동안 또는 이전부터 존재했던 입체 중심의 변환 동안 단일 반응물질이 입체이성질체의 다른 혼합물을 형성하는 입체선택적 합성법, 화학적 또는 효소적 반응은 당분야에 충분히 공지되어 있다. 입체선택적 합성법은 거울상 이성질체- 및 부분입체 선택적 변환의 둘 모두를 포함한다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌[Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009]을 참조하면 된다.

[0083] 본 명세서에 개시된 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매에 의해 용매화된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명이 용매화된 형태와 용매화되지 않은 형태의 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 일 실시형태에서, 화합물은 무정형이다. 일 실시형태에서, 화합물은 단일 다형체이다. 일 실시형태에서, 화합물은 다형체의 혼합물이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 결정성 형태로 되어 있다.

[0084] 본 발명은, 본래 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 지닌 원자에 의해 1개 이상의 원자가 치환되는 것을 제외하고, 본 명세서에서 인용된 것들과 동일한 본 발명의 동위원소 표지된 화합물도 망라한다. 본 발명의 화합물에 내포될 수 있는 동위원소의 예는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 등을 각각 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 듀테륨으로 치환된 1개 이상의 H 원자를 지닐 수 있다.

[0085] 소정의 동위원소-표지된 개시된 화합물(예컨대, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 화합물)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석법에 사용가능하다. 삼중수소화(즉, ^3H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소들은 그들의 제조용이성 및 검출가능성에 대하여 특히 바람직하다. 또한, 듀테륨(즉, ^2H)과 같은 무거운 동위원소에 의한 치환은 보다 커다란 대사 안정성으로 인해 얻어지는 소정의 치료적 이점들(예컨대, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 조건 감소)을 제공할 수 있으며, 따라서 몇몇 상황에서 바람직할 수도 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물들은, 일반적으로, 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소로 표지된 시약으로 치환함으로써, 본 명세서의 실시예에 개시된 것과 유사한 이하의 절차에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

[0086] 용어 "전구체"(prodrug)는 개시된 화합물을 생성하기 위해 생체내에서 변형되는 화합물 또는 그 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 지칭한다. 변형은 다양한 위치에서(예컨대, 장 내강 내에서,

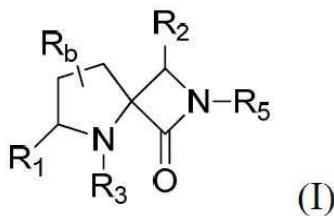
또는 창자, 혈액 또는 간의 통과 시에) 다양한 기전에 의해(예컨대, 에스터라제, 아미다제, 포스파타제, 산화적 및 또는 환원적 대사에 의해) 일어날 수 있다. 전구체는 당 분야에 잘 알려져 있다(예컨대, 문헌[Rautio, Kumpulainen, et al, *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255] 참조). 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 이 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 카복실산 작용기를 함유한다면, 전구체는, 산 기의 수소원자를, (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_{12})알카노일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소원자를 지닌 1-(알카노일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 지닌 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 지닌 알콕시카보닐옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 지닌 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 지닌 1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 지닌 N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 지닌 1-(N-(알콕시카보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-뷰티로락톤-4-일, 다이- $N,N-(C_1-C_2)$ 알킬아미노(C_2-C_3)알킬(예컨대, β -다이메틸아미노에틸), 카바모일-(C_1-C_2)알킬, N,N -다이(C_1-C_2)알킬 카바모일-(C_1-C_2)알킬 및 페페리디노-, 피롤리디노- 또는 몰폴리노(C_2-C_3)알킬 등과 같은 기로 치환함으로써 형성된 에스터를 포함할 수 있다.

[0087] 마찬가지로, 본 발명의 화합물이 알코올 작용기를 함유한다면, 전구체는, 알코올기의 수소 원자를, (C_1-C_6)알카노일옥시메틸, 1-((C_1-C_6)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C_1-C_6)알카노일옥시)에틸 (C_1-C_6)알콕시카보닐옥시메틸, $N-(C_1-C_6)$ 알콕시카보닐아미노메틸, 숙시노일, (C_1-C_6)알카노일, α -아미노(C_1-C_4)알카노일, 아릴아실 및 α -아미노아실, 또는 α -아미노아실- α -아미노아실(여기서, 각각의 α -아미노아실기는 천연 유래 L-아미노산, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)알킬)_2$ 또는 글라이코실(탄수화물의 헤마이세탈 형태의 하이드록실기를 제거하여 얻은 라디칼)로부터 독립적으로 선택됨) 등과 같은 기로 치환하여 형성될 수 있다.

[0088] 본 발명의 화합물이 아민 작용기를 포함한다면, 전구체는, 예를 들어, 아마이드 또는 카바메이트, N -아실옥시알킬 유도체, (옥소다이옥솔렌일)메틸 유도체, N -만니히(Mannich) 염기, 이민 또는 엔아민의 생성에 의해 형성될 수 있다. 또한, 2차 아민은 생활성 1차 아민을 생성하기 위해 대사적으로 분할될 수 있거나, 또는 3차 아민은 생활성 1차 또는 2차 아민을 생성하기 위해 대사적으로 분할될 수 있다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌 [Simplício, et al., *Molecules* 2008, 13, 519] 및 그의 참조문헌을 참조할 수 있다.

[0089] 화합물

[0090] 개시된 화합물들은 하기 화학식 I로 표시되는 것들 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 및 N -옥사이드를 포함한다:



[0091]

식 중,

[0093] R_b 는 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노 또는 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0094] R_1 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이며;

[0095] R_2 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0096] R_3 은 H, C_1-C_6 알킬 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0097] R_4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0098] R_5 는 X 또는 $-C_1-C_6$ 알킬렌-X이되, 여기서 X는 페닐, O, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가진 4- 내지 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가진 4-



내지 6-원 헤테로사이클릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R_5 는 R_6 으로 선택적으로 치환되며; 그리고

[0099] R_6 은 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노, $-O-C(O)-C_1-C_6$ 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0100] 또는, 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (I)에 기재된 변수들은 다음과 같이 정의된다:

[0101] R_b 는 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노 또는 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고(예컨대, H);

[0102] R_1 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이며;

[0103] R_2 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0104] R_3 은 H, C_1-C_6 알킬 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

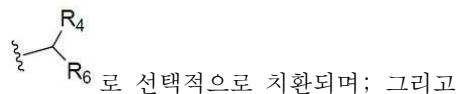
[0105] R_4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0106] R_5 는 X 또는 $-C_1-C_6$ 알킬렌-X이되, 여기서 X는,

[0107] (i) 폐닐;

[0108] (ii) 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서 고리 원자들 중 1, 2 또는 3개는 N, NH, $N(C_1-C_3$ 알킬), O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨); 및

[0109] (iii) 3 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴(여기서 1, 2 또는 3개의 고리 원자는 N, NH, $N(C_1-C_3$ 알킬), O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R_5 는



로 선택적으로 치환되며; 그리고

[0110] R_6 은 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노, $-O-C(O)-C_1-C_6$ 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0111] 소정의 실시형태에 있어서, R_1 은 H이다.

[0112] 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 H이다.

[0113] 소정의 실시형태에 있어서, R_3 은 H이다.

[0114] 다른 실시형태에 있어서, R_3 은 질소 보호기이다. 소정의 실시형태에 있어서, R_3 은 식 $-C(O)OR_{31}$ 을 갖되, 여기서 R_{31} 은 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 할로알킬; C_2-C_6 알켄일; C_2-C_6 알킨일; C_3-C_{10} 사이클로알킬(여기서 C_3-C_{10} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환됨); $-CH_2-C_3-C_{10}$ 사이클로알킬(여기서 C_3-C_{10} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환됨); $-CH_2$ -페닐(여기서 폐닐은 C_1-C_3 알킬; C_1-C_3 할로알킬; C_1-C_3 알콕시; C_1-C_3 할로알콕시; 나이트로; 할로; SO_2Me , 사이아노; 및 $-OC(O)CH_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 치환됨); 및 $-CH_2$ -페리딜로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에 있어서, R_{31} 은 C_1-C_6 알킬(예컨대, *tert*-뷰틸)이다. 다른 실시형태에 있어서, R_3 은 식 $-C(O)R_{32}$ 를 갖되, 여기서 R_{32} 는 H; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 할로알킬; 폐닐(여기서 폐닐은 C_1-C_3 알킬; C_1-C_3 할로알킬; C_1-C_3 알콕시; C_1-C_3 할로알콕시; 나이트로; 할로; SO_2Me , 사이아노; 및 $-OC(O)CH_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 치환됨); 및 폐리딜로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에 있어서, R_{32} 는 C_1-C_6 알킬(예컨대, $-CH_3$ 또는 아이소-프로필)이다.

[0115] 소정의 실시형태에 있어서, R_4 는 C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R_4 는 메틸이다.

[0116] 소정의 실시형태에 있어서, R_b 는 H이다.

[0117] 소정의 실시형태에 있어서, R_5 는 X이되, 여기서 X는 아제티딘, 피롤리딘, 피리딘, 피리미딘, 아이소옥사졸리딘, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 티아졸리딘 및 아이소티아졸리딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 5-



내지 6-원 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시형태에 있어서, R_5 는



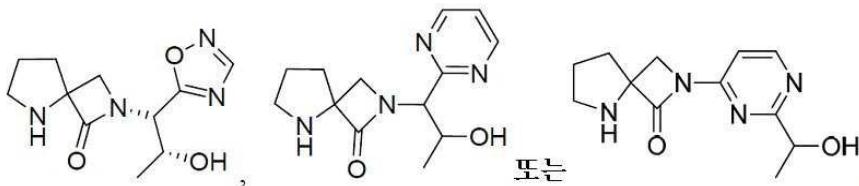
실시형태에 있어서, R_5 는 X이되, 여기서 X는 (때때로 본 명세서에서 "-CH(R_4)(R_6)"이라고도 지칭됨)으로 선택적으로 치환된다.

[0118] 몇몇 실시형태에 있어서, R_5 는 X이다. 소정의 실시형태에 있어서, X는 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 고리 원자들 중 1, 2 또는 3개는 N, NH, $N(C_1-C_3$ 알킬), O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 예를 들어, X는 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴, 피리딜 및 피리미딘일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에 있어서, R_5 (여기서, 본 명세서의 어느 곳엔가에서 정의된 바와 같은 X)는 $-CH(R_4)(R_6)$ 으로 치환된다. 소정의 실시형태에 있어서, R_4 는 C_1-C_6 알킬(예컨대, R_4 는 메틸)이다. 소정의 실시형태에 있어서, R_6 은 하이드록실, $-O-C(O)-C_1-C_6$ 알킬 및 C_1-C_6 알콕시(예컨대, R_6 은 하이드록실임)로 이루어진 군으로부터 선택된다. R_5 가 X인 실시형태들은 이하의 특징들 중 하나 이상을 포함할 수 있다: R_1 은 H 또는 메틸이고; R_2 는 H 또는 메틸이며; R_3 은 H, $-C(O)OR_{31}$, 또는 $-C(O)R_{32}$ 이고; 존재할 경우, R_4 는 C_1-C_6 알킬(예컨대, R_4 는 메틸)이며, 그리고 R_6 은 하이드록실, $-O-C(O)-C_1-C_6$ 알킬 및 C_1-C_6 알콕시(예컨대, R_6 은 하이드록실임)로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_b 는 H이다.

[0119] 몇몇 실시형태에 있어서, R_5 는 $-C_1-C_6$ 알킬렌-X(예컨대, $-C_1-C_2$ 알킬렌-X 또는 $-C_1$ 알킬렌-X)이다. 소정의 실시형태에 있어서, X는 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 고리 원자들 중 1, 2 또는 3개는 N, NH, $N(C_1-C_3$ 알킬), O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 예를 들어, X는 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴, 피리딜 및 피리미딘일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에 있어서, R_5 는 $-CH(R_4)(R_6)$ 으로 X 부분 또는 알킬렌 사슬 상에 치환된다. 이를 실시형태 중 어느 것에 있어서, R_5 는 $-CH(R_4)(R_6)$ 으로 알킬렌 부분 상에 치환되고, 그리고 R_5 는 예를 들어 식 $-CH(CHR_4R_6)-X$ 를 가질 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, R_4 는 C_1-C_6 알킬(예컨대, R_4 는 메틸)이다. 소정의 실시형태에 있어서, R_6 은 하이드록실, $-O-C(O)-C_1-C_6$ 알킬 및 C_1-C_6 알콕시(예컨대, R_6 은 하이드록실임)로 이루어진 군으로부터 선택된다. R_5 가 $-C_1-C_6$ 알킬렌-X인 실시형태들은 이하의 특징들 중 하나 이상을 포함할 수 있다: R_1 은 H 또는 메틸이고; R_2 는 H 또는 메틸이며; R_3 은 H, $-C(O)OR_{31}$ 또는 $-C(O)R_{32}$ 이고; 존재할 경우, R_4 는 C_1-C_6 알킬(예컨대, R_4 는 메틸)이고, 그리고 R_6 은 하이드록실, $-O-C(O)-C_1-C_6$ 알킬 및 C_1-C_6 알콕시(예컨대, R_6 은 하이드록실임)로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_b 는 H이다.

[0120] 소정의 실시형태에 있어서, R_6 은 하이드록실이다.

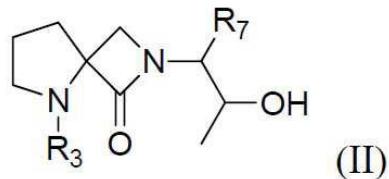
[0121] 몇몇 실시형태에 있어서, 개시된 화합물은 표 1 및/또는 실시예들에서 기술된 것들 중 어느 하나, 예컨대, 하기 화학식을 가진 것을 포함한다:



[0122]

[0123]

하기 화학식 II로 표시되는 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 및 N-옥사이드가 개시된다:



[0124]

[0125]

식 중,

[0126]

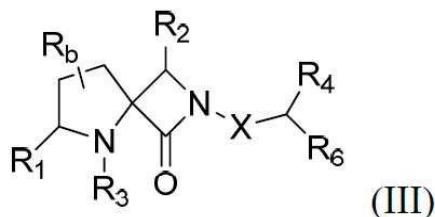
R₃은 H, C₁-C₆알킬 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0127]

R₇은, 할로겐, C₁-C₆알킬, 하이드록실, 사이아노 및 폐닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체에 의해 유리 탄소 상에서 선택적으로 치환된, 0, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 혼테로원자를 가진 4- 내지 6-원 혼테로아릴 고리이다.

[0128]

또한 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 및 N-옥사이드가 개시된다:



[0129]

[0130]

식 중,

[0131]

R_b은 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노 또는 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0132]

R₁은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며;

[0133]

R₂는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0134]

R₃은 H, C₁-C₆ 알킬 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0135]

R₄는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0136]

X는 폐닐, 0, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 혼테로원자를 가진 4- 내지 6-원 혼테로아릴 고리, 또는 0, S 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 혼테로원자를 가진 4- 내지 6-원 혼테로사이클릴 고리로 이루



어진 군으로부터 선택되며, 여기서 X는 X의 유리 탄소 상에 존재하며; 그리고

[0137]

R₆은 H, 할로겐, 하이드록실, 사이아노, -O-C(0)-C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0138]

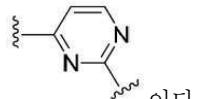
소정의 실시형태에 있어서, R₁은 H이다.

[0139] 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 H이다.

[0140] 몇몇 실시형태에 있어서, R_3 은 H이다.

[0141] 소정의 실시형태에 있어서, R_4 는 C_1-C_6 알킬이다. 다른 실시형태에 있어서, R_4 는 메틸이다.

[0142] 몇몇 실시형태에 있어서, R_5 는 H이다.



[0143] 소정의 실시형태에 있어서, X는

[0144] 몇몇 실시형태에 있어서, R_6 은 하이드록실이다.

[0145] 본 발명의 화합물 및 그의 제형은 복수개의 카이럴 중심을 가질 수 있다. 각각의 카이럴 중심은 독립적으로 R , S , 또는 R 과 S 의 임의의 혼합물일 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 카이럴 중심은 약 100:0 내지 약 50:50, 약 100:0 내지 약 75:25, 약 100:0 내지 약 85:15, 약 100:0 내지 약 90:10, 약 100:0 내지 약 95:5, 약 100:0 내지 약 98:2, 약 100:0 내지 약 99:1, 약 0:100 내지 50:50, 약 0:100 내지 약 25:75, 약 0:100 내지 약 15:85, 약 0:100 내지 약 10:90, 약 0:100 내지 약 5:95, 약 0:100 내지 약 2:98, 약 0:100 내지 약 1:99, 약 75:25 내지 25:75, 내지 약 50:50의 $R:S$ 비를 가질 수 있다. 높은 비율의 하나 이상의 이성질체 (즉, R 및/또는 S)를 포함하는 개시된 화합물의 제형은 개시된 화합물 또는 화합물들의 혼합물의 라세미 제형에 비해서 증대된 치료적 특성을 지닐 수 있다. 몇몇 경우에, 화학식은 실선의 쇄기 또는 파선의 쇄기에 더욱 부착되는 기술어 "-(R)-" 또는 "-(S)-"를 포함한다. 이러한 기술어는 표시된 R 또는 S 입체형태를 지니며 3개의 다른 치환체에 부착된 메틴 탄소(CH)를 나타내기 위하여 의도된다(예컨대, 표 1 참조).

[0146] 개시된 화합물은 NMDA 수용체에서 유효한 양이온 통로 개방을 위하여 제공될 수 있고, 예컨대 양이온 통로의 개방을 돋기 위하여 NMDA 수용체의 글루타메이트 부위와 결합 혹은 회합될 수 있다. 개시된 화합물은 효현제로서의 작용을 통해서 NMDA 수용체를 조절(온 상태로 전환 혹은 오프 상태로 전환)하는데 이용될 수 있다.

[0147] 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물은 글라이신 부위 NMDA 수용체 부분 효현제일 수 있다. 이 맥락에서 이용되는 바와 같은 부분 효현제는, 저농도에서 유사체가 효현제로서 작용하고 고농도에서 유사체가 길항제로서 작용하는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 글라이신 결합은 글루타메이트에 의해 또는 글루타메이트의 경쟁적 저해제에 의해 저해되지 않고, 또한 NMDA 수용체 상의 글루타메이트와 동일한 부위에서 결합하지 않는다. 글라이신을 위한 제2의 별도의 결합 부위는 NMDA 수용체에서 존재한다. NMDA 수용체의 리간드-개폐식 이온 통로는, 이와 같이 해서, 적어도 이들 2개의 개별의 다른 자리 입체성 부위의 제어 하에 있다. 개시된 화합물은 NMDA 수용체의 글라이신 결합 부위와 결합 혹은 회합될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 개시된 화합물은 기존의 NMDA 수용체 글라이신 부위 부분 효현제의 활성보다 10배 이상 큰 역할을 지닐 수 있다.

[0148] 개시된 화합물은 높은 치료 지수를 나타낼 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 치료 지수는, 모집단의 50%에 대한 최소 유효 용량(즉, ED_{50})에 대한 모집단의 50%에서 독성을 나타내는 용량(즉, TD_{50})의 비를 지칭한다. 따라서, 치료 지수는 $(TD_{50}):(ED_{50})$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 개시된 화합물은 적어도 약 10:1, 적어도 약 50:1, 적어도 약 100:1, 적어도 약 200:1, 적어도 약 500:1 또는 적어도 약 1000:1의 치료 지수를 지닐 수 있다.

조성물

[0150] 다른 양상들에 있어서, 개시된 화합물 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제형 및 조성물이 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 상정된 제형은 개시된 화합물들 중 1종 이상의 라세미 혼합물을 포함한다.

[0151] 상정되는 제형은 각종 사용 형태들 중 어느 하나로 제조될 수 있다. 예로서 그러나 제한 없이, 화합물은, 경구, 투여, 피하 주사, 또는 약제학적 분야에서 공지된 동물에게 활성제를 투여하는 기타 방법에 적합한 제형으로 제조될 수 있다.

[0152] 제형 내 본 명세서에 기재된 바와 같은 개시된 화합물의 양은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중 등과 같은 인자에 따라 다를 수 있다. 투약 방법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조절될 수 있다. 예를 들어, 1회 전량

이 투여될 수 있거나, 수회 분할 용량이 경시적으로 투여될 수 있거나, 또는 치료 상황의 응급성에 의해 표시되는 바와 같이 비례적으로 용량이 저감 혹은 증가될 수 있다. 용량 균일성 및 투여 용이화를 위한 단위 용량 형태로 비경구적 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 단위 용량 형태는 치료될 포유류 대상체를 위하여 단일 용량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며; 각 단위는 필요로 되는 약제학적 단체와 관련하여 소망의 치료 효과를 내도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다.

[0153] 본 발명의 단위 용량 형태를 위한 사양은, (a) 달성하고자 하는 특정 치료 효과 및 선택된 화합물의 독특한 특징들, 그리고 (b) 개체의 민감도의 치료를 위하여 이러한 활성 화합물을 배합하는 당업계에 고유한 제약들에 의해 그리고 이들에 직접 의존하여 지시된다.

[0154] 치료적 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에 안정적이면서도 멸균성이어야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 리포솜, 또는 고농도 약물에 적합한 기타 정렬된 구조로서 제형화될 수 있다. 단체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글라이세롤, 프로필렌 글라이콜 및 액체 폴리에틸렌 글라이콜 등) 및 이들의 적절한 화합물을 함유하는 용매 혹은 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴 등과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산제의 경우에 필요로 되는 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 많은 경우에, 조성물 중에 등장성 제제, 예를 들어, 당, 폴리알코올, 예컨대, 만니톨, 솔비톨 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 모노스테아레이트염 및 젤라틴을 조성물 중에 포함시킴으로써 이끌어낼 수 있다.

[0155] 화합물은, 경시적 방출 제형으로, 예를 들어, 서방성 중합체를 포함하는 조성물로 투여될 수 있다. 화합물은 이식물 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 비롯한 방출 제어형 제형 등과 같은 신속 방출에 대해서 화합물을 보호하는 단체와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글라이콜산, 콜라겐, 폴리오쏘에스터, 폴리락트산 및 폴리락트산, 폴리글라이콜산 공중합체(PLG)가 이용될 수 있다. 이러한 제형의 제조를 위한 많은 방법은 일반적으로 당업자에게 공지되어 있다.

[0156] 멸균 주사용액은 적절한 용매 중에서 필요한 양의 화합물을 필요에 따라서 위에 열거된 성분들 중 1종 혹은 조합물과 함께 혼입시키고 나서, 여과 멸균화를 행함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산제는 위에 열거된 것들로부터 필요한 기타 성분들과 염기성 분산 매질을 함유하는 멸균성 비히클 내에 활성 화합물을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조이며, 이는 그의 미리 멸균-여과된 용액으로부터 임의의 추가의 목적으로 하는 성분 + 활성 성분의 분말을 얻는다.

[0157] 본 발명의 대안적인 양상에 따르면, 화합물은 해당 화합물의 용해도를 증대시키는 1종 이상의 추가의 화합물과 함께 제형화될 수 있다.

방법

[0159] 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물을 투여함으로써 치료를 필요로 하는 환자에서 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 병태는 정신적 병태일 수 있다. 예를 들어, 정신 질환이 치료될 수 있다. 다른 양상에 있어서, 신경계 병태가 치료될 수 있다. 예를 들어, 중추신경계, 말초신경계 및/또는 안구에 영향을 미치는 병태가 치료될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 신경변성 질환이 치료될 수 있다.

[0160] 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 자폐증, 불안, 우울증, 양극성 장애, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 정신분열증, 정신병적 장애, 정신병적 정후, 사회적 위축, 강박장애(OCD), 공포증, 외상후 스트레스 증후군, 행동장애, 충동조절장애, 물질남용장애(예컨대, 금단 증상, 아편 중독, 니코틴 중독 및 에탄올 중독), 수면장애, 기억장애(예컨대, 결핍, 상실, 또는 새로운 기억을 만드는 능력의 저감), 학습장애, 요실금, 다계통 위축증, 진행성 핵상마비, 프레드리히 운동실조, 다운 증후군, 취약 X 증후군, 결절성 경화증, 올리브 뇌교 소뇌위축증, 뇌성마비, 약물-유발성 시신경염, 허혈성 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 녹내장, 치매, AIDS 치매, 알츠하이머병, 헌팅تون 무도병, 경직, 근육간대경련, 근육경련, 투렛 증후군, 뇌전증, 뇌경색, 뇌졸중, 뇌종양, 외상성 뇌손상, 심장정지, 척수병증, 척수손상, 말초신경병증, 급성 신경병증성 통증, 및 만성 신경병증 통증으로부터 고통받고 있는 환자를 치료하기 위하여 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0161] 몇몇 실시형태에 있어서, 노화 관련 기억장애, 정신분열증, 특별한 학습장애, 발작, 뇌졸중 후 경련, 뇌 허혈, 저혈당증, 심장정지, 뇌전증, 편두통, AIDS 치매, 헌팅تون 무도병, 파킨슨병, 초기 알츠하이머병 및 알츠하이머병을 치료하는 방법들이 상정된다.

[0162] 소정의 실시형태에 있어서, 정신분열증을 치료하는 방법들이 제공된다. 예를 들어, 편집증형 정신분열증, 해리

형 정신분열증(즉, 파괴성 정신분열증), 긴장형 정신분열증, 미분화 유형 정신분열증, 잔재형 정신분열증, 정신분열병 후 우울증, 및 단순 정신분열증이 본 명세서에서 상정되는 방법들 및 조성물들을 이용해서 치료될 수 있다. 분열정동장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애 및 망상 또는 환각을 갖는 정신병적 장애 등과 같은 정신병적 장애가 또한 본 명세서에서 상정되는 조성물을 이용해서 치료될 수 있다.

[0163] 편집증형 정신분열증은 망상 또는 환청이 존재하지만, 사고 장애, 행동 와해 또는 정서적 둔마(affective flattening)는 없는 것을 특징으로 할 수 있다. 망상은 피해망상 및/또는 과대망상일 수 있지만, 이들에 부가적 으로, 질투, 종교성 또는 신체화 등과 같은 기타 테마도 존재할 수 있다. 해리형 정신분열증은 사고 장애 및 정동 둔마가 함께 존재하는 것을 특징으로 한다. 긴장형 정신분열증은 환자가 거의 움직이지 않을 수 있거나 또는 불안해하는 무목적 움직임을 나타낼 수 있는 것을 특징으로 할 수 있다. 정후는 긴장성 혼미 및 납굴증을 포함 할 수 있다. 미분화 유형 정신분열증은 정신병적 정후가 존재하지만, 편집증, 혼란형 혹은 긴장형에 대한 기준에 부응하지 않았던 것을 특징으로 할 수 있다. 잔재형 정신분열증은 양성 정후들이 낮은 강도에서만 존재하는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 낮은 수준의 정신분열적 정후가 여전히 존재할 수 있는 정신분열적 질환의 후유증에서 우울증 애피소드가 일어나는 것을 특징으로 할 수 있다. 단순 정신분열증은 정신병적 애피소드의 이력을 지니지 않는 현저한 음성 정후의 서서히 점진적인 전개를 특징으로 할 수 있다.

[0164] 몇몇 실시형태에 있어서, 양극성 장애, 경계선 성격 장애, 약물 중독 및 약물-유도 정신병을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 기타 정신적 장애에서 존재할 수도 있는 정신병적 정후를 치료하는 방법들이 제공된다. 다른 실시형태에 있어서, 예를 들어, 망상 장애에서 존재할 수 있는 망상(예컨대, "비-특이"(non-bizarre))을 치료하는 방법이 제공된다.

[0165] 또한, 사회적 불안 장애, 회피성 인격장애 및 분열형 성격 장애를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 병태에서 사회적 위축을 치료하는 방법이 제공된다.

[0166] 몇몇 실시형태에 있어서, 신경성 통증을 치료하는 방법이 제공된다. 신경성 통증은 급성 혹은 만성일 수 있다. 몇몇 경우에, 신경성 통증은 포진, HIV, 외상성 신경 손상, 뇌졸중, 후-허혈, 섬유근육통, 반사성 교감신경성 이영양증, 복합부위 통증 증후군, 척수손상, 좌골신경통, 환상지통(phantom limb pain), 당뇨병성 말초신경병증 및 암 화학요법-유도 신경병증 통증 등과 같은 병태와 연관될 수 있다. 환자에게 통증 완화를 증대시키는 방법 및 무통각을 제공하는 방법이 또한 상정된다.

[0167] 또한 상정되는 방법은 치료를 필요로 하는 환자에서 자폐증 및/또는 자폐증 스펙트럼 장애를 치료하는 방법을 포함하되, 해당 방법은 환자에게 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 자폐증의 정후의 감소를 필요로 하는 환자에서 자폐증의 정후를 감소시키는 방법이 상정되며, 해당 방법은 유효량의 개시된 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 투여 시, 화합물은 눈맞춤 회피, 사회화 실패, 주의력 결핍, 나쁜 기분, 과다활동, 비정상 소리 감지, 부적절한 언어, 수면교란 및 보속증 등과 같은 자폐증의 하나 이상의 정후의 발생률을 감소시킬 수 있다. 이러한 감소된 발생률은 미치료 개체 혹은 미치료 개체(들)에서의 발생률에 비해서 측정될 수 있다.

[0168] 또한, 본 명세서에서는 세포 내에 자폐증 표적 유전자 발현을 조절하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 세포를 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 자폐증 유전자 발현은, 예를 들어, ABAT, APOE, CHRNA4, GABRA5, GFAP, GRIN2A, PDYN 및 PENK로부터 선택될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 시냅스 가소성 관련 장애로 고통받고 있는 환자에서 시냅스 가소성을 조절하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 환자에게 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0169] 다른 실시형태에 있어서, 치료를 필요로 하는 환자에서, 알츠하이머병을 치료하는 방법, 예컨대, 초기 알츠하이머병을 수반하는 기억 상실의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또한 본 명세서에서는, 시험관내 또는 생체내(예컨대 세포내)에서 알츠하이머의 아밀로이드 단백질(예컨대, 베타 아밀로이드 웹타이드, 예컨대, 아이소폼 A β ₁₋₄₂)을 조절하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 상기 단백질을 유효량의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 것이 개시된다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 아폽토틱 신경세포사멸(apoptotic neuronal cell death)뿐만 아니라 해마 절편에서의 장기 강화작용을 저해하기 위한 이러한 아밀로이드 단백질의 능력을 차단할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 개시된 화합물이 이를 필요로 하는 알츠하이머 환자에게 신경보호 특성을 제공할 수 있고, 예를 들어, 말기 알츠하이머 관련 신경세포사멸에 대한 치료 효과를 제공할 수 있다.

[0170] 추가의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 우울증을 치료하는 방법이

제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 치료는 행동 혹은 운동 협응에 영향을 미치는 일 없이 그리고 발작 활동을 유도하거나 촉진시키는 일 없이 우울증 또는 우울증의 징후를 완화시킬 수 있다. 본 발명의 이 양상에 따라 치료될 것으로 예상되는 예시적인 우울증 병태는, 무엇보다도, 주요 우울 장애, 기분저하장애, 정신병적 우울증, 산후 우울증, 월경전 증후군, 월경전 불쾌 장애, 계절성 정서 장애(SAD), 양극성 장애(또는 조울증 장애), 기분장애, 및 만성 의학적 병태, 예컨대, 암 또는 만성 통증, 화학요법, 만성 스트레스에 의해 초래된 우울증, 및 외상 후 스트레스 장애를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한, 임의 형태의 우울증으로부터 고통받고 있는 환자는 종종 불안을 경험한다. 불안과 연관된 각종 징후는 공포, 공황, 심계 항진, 숨가쁨, 피로, 구역질 및 두통을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 불안 또는 그 징후의 어느 것이라도 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 투여함으로써 치료될 수 있다.

[0171] 또한 본 명세서에서는, 치료-저항 환자, 예컨대, 적어도 1종 또는 적어도 2종의 기타 화합물 또는 치료제의 적절한 과정에 응답되지 않고/않거나 응답되지 않았던 정신 혹은 중추신경계 병태로 고통받고 있는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 예를 들어, 본 명세서에서는, a) 선택적으로 환자를 치료 저항으로서 확인하는 단계 및 b) 상기 환자에게 유효 용량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료 저항 환자의 우울증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0172] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 급성 환자 치료에 이용될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 본 명세서에서 상정되는 병태의 특정 애피소드(예컨대, 중증 애피소드)를 치료하기 위하여 환자에게 투여될 수 있다.

[0173] 또한 본 명세서에서 상정되는 것은 화합물을 1종 이상의 다른 활성제와 조합하여 포함하는 병용 요법이다. 예를 들어, 화합물은 1종 이상의 항우울제, 예컨대, 삼환식 항우울제, MAO-I, SSRI, 및 2종 및 3종 흡수 저해제 및/ 또는 항불안 약물과 조합될 수 있다. 화합물과 조합하여 이용될 수 있는 예시적인 약물은 아나프릴(Anafranil), 아다핀(Adapin), 아벤틸(Aventyl), 엘라빌(Elavil), 노르프라민(Norpramin), 패멜로르(Pamelor), 페르토프레인(Pertofrane), 시네칸(Sinequan), 수몬틸(Surmontil), 토프라닐(Tofranil), 비박틸(Vivactil), 파르네이트(Parnate), 나르딜(Nardil), 마플란(Marplan), 셀렉사(Celexa), 렉사프로(Lexapro), 루복스(Luvox), 팍실(Paxil), 프로작(Prozac), 졸로프트(Zoloft), 웰부트린(Wellbutrin), 에펙소르(Effexor), 레메론(Remeron), 심발타(Cymbalta), 데실렐(Desyrel)(트라조돈(trazodone)) 및 루디오밀(Ludiomil)을 포함한다. 다른 예에서, 화합물은 항정신병적 약제와 조합될 수 있다. 항정신병약의 비제한적인 예는 부티로페논(butyrophenones), 페노티아진(phenothiazines), 티오잔텐(thioxanthenes), 클로자핀(clozapine), 올란자핀(olanzapine), 리스페리돈(risperidone), 쿠에티아핀(quetiapine), 지프라시돈(ziprasidone), 아미술프라이드(amisulpride), 아세나핀(asenapine), 팔리페리돈(paliperidone), 일로페리돈(iloperidone), 조테핀(zotepine), 세틴돌(sertindole), 루라시돈(lurasidone) 및 아리피프라졸(aripiprazole)을 포함한다. 단, 화합물과 상기 치료제들 중 하나 이상의 조합이 임의의 적절한 병태의 치료에 이용될 수 있고 항우울제 또는 항정신병약으로서 사용하도록 제한되지 않음을 이해해야 한다.

실시예

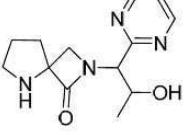
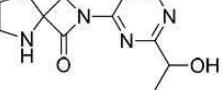
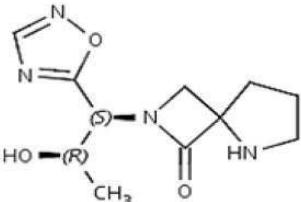
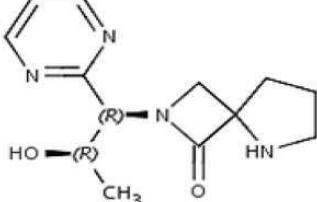
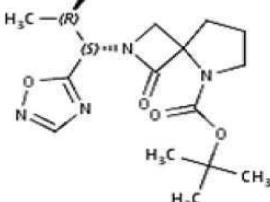
[0174] 이하의 실시예들은 단지 예시적인 목적을 위하여 제공될 뿐, 본 발명의 범위를 제한하도록 의도된 것은 아니다.

[0175] 이하의 표 1은 본 발명의 몇몇 예시적인 화합물을 나타내며 이들 화합물의 이화학적 특징들을 제공한다.

표 1

화합물	구조	분자량(Da)	cLogP	tPSA
화합물 X		252	-1.14	91.5

[0176]

화합물 Y		262	-0.57	78.35
화합물 Z		248	-0.15	78.35
C-16		252.2697	-1.1382	91.49
C-4		262.3076	-0.57075	78.35
C-15		352.3856	0.144989	109

[0178]

C-20		276.3342	-0.160256	78.35
C-36		276.3342	-0.160256	78.35
C-33		290.3608	0.250239	78.35
C-10		252.2697	-1.83479	91.49
C-9		352.3856	-0.551597	109

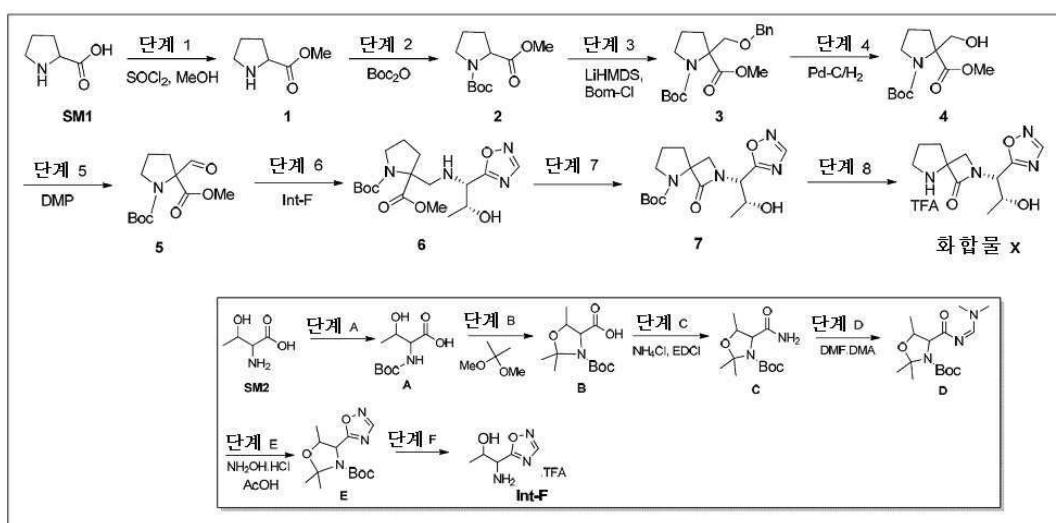
C-3		362.4234	0.672806	95.86
C-23		366.4121	-0.135022	109
C-19		376.45	1.0833	95.86
C-26		366.4121	-0.135022	109
C-29		376.45	1.0833	95.86

C-32		390.4766	1.4938	95.86
C-11		322.3596	-0.981326	99.77
C-5		332.3975	0.335914	86.63
C-37		346.424	0.746408	86.63

[0181]

[0182] 실시 예 1 - 화합물 X의 합성

[0183] 반응식 1.



[0184]

[0185] 2-((tert-부톡시카보닐) 아미노)-3-하이드록시부탄산(A)의 합성

[0186]

1,4-다이옥산/물(100ml, 1:1) 중 2-아미노-3-하이드록시부탄산(SM2)(10g, 83.9 mmol)의 교반 중인 용액에 NaHCO₃(21.1g, 0.25 mol)의 첨가에 이어서 Boc-무수물(21.9ml, 0.101 mol)을 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물

을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 세척하였다. 수성 총을 시트르산 용액(pH~3-4)을 이용해서 산성화시키고 나서, CH₂Cl₂(2 x 150mL)로 추출하였다. 분리된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 A(15g, 조질물)를 얻었다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 그대로 사용하였다.

[0187] 3-(*tert*-뷰트시카보닐)-2,2,5-트라이메틸옥사졸리딘-4-카복실산(B)의 합성

THF(150mL) 중 A(15g, 59.28 mmol)의 교반 중인 용액에 PPTS(1.47g, 5.92 mmol)의 첨가에 이어서 2,2-다이메톡시프로판(21.79mL, 0.17 mol)을 0°C에서 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 재차 6시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃ 용액으로 희석시키고, EtOAc로 세척하였다. 수성 총을 시트르산 용액(pH~2)을 이용해서 산성화시키고, CH₂Cl₂(2x 100mL)로 추출하였다. 유기 총을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서 진공 하에 농축시켜 B(18g, 조질물)를 얻었다.

[0189] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.25 (br s, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (d, 3H).

[0190] *tert*-뷰틸 4-카바모일-2,2,5-트라이메틸옥사졸리딘-3-카복실레이트(C)의 합성

CH₂Cl₂(180mL) 중 B(18g, 69.4 mmol)의 교반 중인 용액에 HOEt(14.16g, 0.104 mol), EDCI.HCl(19.88g, 0.104 mol)에 이어서 NH₄Cl(5.56g, 0.104 mol) 및 DIPEA(31.9mL, 0.173 mol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 수성 시트르산, NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 총을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 2% MeOH/CH₂Cl₂로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C(13g, 72.5%)를 얻었다.

[0192] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.51 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.71 (d, 1H), 1.51 (d, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.24 (d, 3H).

[0193] LCMS (ESI): 159.1[(M⁺+1)-Boc]

[0194] (Z)-*tert*-뷰틸 4-((다이메틸아미노) 메틸렌) 카바모일)-2,2,5-트라이메틸옥사졸리딘-3-카복실레이트(D)의 합성

DMF.DMA(130mL) 중 C(13g, 50.3 mmol)의 용액을 환류 온도에서 3시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 D(15.7g, 조질물)를 얻었다. 이 조질의 물질은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 그대로 취하였다.

[0196] *tert*-뷰틸 2,2,5-트라이메틸-4-(1,2,4-옥사다이아졸-5-일) 옥사졸리딘-3-카복실레이트(E)의 합성

에탄올(157mL) 중 D(15.7g, 50.09 mmol)의 교반 중인 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(6.96g, 0.10 mol)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 가열 환류시키고, 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물에 아세트산(28.6mL, 0.50 mol)을 이어서 16시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물로부터의 용매를 진공 하에 증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 10% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 E(4.5g, 32%)를 얻었다.

[0198] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.35 (s, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.37 (s, 2H), 1.25 (d, 3H), 1.21 (s, 6H).

[0199] LCMS (ESI): 284 [M⁺+1]

[0200] 질량 (m/z): 283 [M⁺]

[0201] 1-아미노-1-(1,2,4-옥사다이아졸-5-일) 프로판-2-올(Int-F)의 합성

물(25mL) 중 E(5g, 17.6 mmol)의 교반 중인 용액에 트라이플루오로아세트산(25mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물

을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 수성 NaHCO_3 로 중화시켰다. 이 반응 혼합물로부터의 용매를 진공 하에 증발시키고, 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4x 150mL)로 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 **Int-F**(2.5g, 조질물)를 얻었다.

[0203] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D_2O): δ 8.84 (s, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.98–3.95 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.58 (d, 1H), 1.15 (d, 3H), 1.12 (d, 3H).

[0204] LCMS (ESI): 144.1 [$\text{M}^+ + 1$]

메틸 피롤리딘-2-카복실레이트(1)의 합성

[0206] 메탄올(800mL) 중 피롤리딘-2-카복실산(**SM1**)(100g, 0.87 mol)의 교반 중인 용액에 염화티오닐(76.9mL, 1.04 mol)을 서서히 적가 방식으로 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 12시간 동안 가열 환류시켰다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 *n*-헥산으로 세척하고, 용매를 중류 제거하여 **1**(143.9g, HCl염)을 얻었다.

[0207] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) (회전이성질체들): δ 3.89 (s, 3H), 3.68–3.62 (m, 2H), 3.59–3.47 (m, 2H), 2.49–2.37 (m, 1H), 2.27–2.05 (m, 3H).

[0208] LCMS (ESI): 166 [$\text{M}^+ + 1$]

1-*tert*-뷰틸 2-메틸 피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(2)의 합성

[0210] CH_2Cl_2 (175mL) 중 **1**(35g, 0.22 mol)의 교반 중인 용액에 Et_3N (90mL, 0.65 mol)의 첨가에 이어서 Boc-무수물 (56.9 mL, 0.26 mol)을 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 물(100mL)로 희석시키고, CH_2Cl_2 (2x 100mL)로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 30% EtOAc /헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **2**(41g, 95%)를 얻었다.

[0211] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) (회전이성질체들): δ 4.25–4.21 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57–3.26 (m, 2H), 2.29–2.10 (m, 1H), 1.99–1.75 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

[0212] LCMS (ESI): 130 [$(\text{M}^+ + 1)-\text{Boc}$]

1-*tert*-뷰틸 2-메틸 2-((벤질옥시) 메틸) 피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(3)의 합성

[0214] THF(800mL) 중 **2**(100g, 0.43 mol)의 교반 중인 용액에 LiHMDS (873mL, 0.87 mol)를 -78°C 에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이것에 BOM-클로라이드 (93.2mL, 0.65 mol)를 적가 방식으로 -78°C 에서 첨가하고, 2시간 동안 -20°C 에서 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 NH_4Cl 로 0°C에서 반응 중지시켰다. 분리된 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서 농축시켜 **3**(180g, 조질물)을 얻었다. 이 물질은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 그대로 취하였다.

[0215] LCMS (ESI): 250 [$(\text{M}^+ + 1)-\text{Boc}$]

1-*tert*-뷰틸 2-메틸 2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(4)의 합성

[0217] 메탄올(740mL) 중 **3**(74g, 0.21 mol)의 교반 중인 용액에 10% Pd/C (50% 습윤품, 14.8g)를 N_2 분위기 하에 첨가하고, 6시간 동안 H_2 분위기(벌룬 압력) 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 **4**(45g, 82%)를 조질물로서 얻었다.

1-*tert*-뷰틸 2-메틸 2-폼일피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(5)의 합성

[0219] CH_2Cl_2 (100mL) 중 **4**(10g, 38.5 mmol)의 교반 중인 용액에 테스-마틴 페리오디난(Dess-martin periodinane)(19.6g, 46.27 mmol)을 0°C에서 N_2 분위기 하에 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소

비(TLC에 의해 결정됨) 후, 이 반응물을 수성 NaHCO_3 용액으로 반응 중지시키고 CH_2Cl_2 (2x 100mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 10% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5(7g, 70.5%)를 얻었다.

[0220] 1-*tert*-부틸 2-메틸 2-(((1S, 2R)-2-하이드록시-1-(1,2,4-옥사다이아졸-5-일) 프로필) 아미노) 메틸) 피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(6)의 합성

MeOH(30mℓ) 중 5(3g, 11.6 mmol)의 교반 중인 용액에 아세트산나트륨(1.91g, 23.3 mmol)의 첨가에 이어서 Int-F(3.6g, 13.9 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 실온 내지 0°C로 서서히 냉각시키고, 이것에 소듐 사이아노보로하이드라이드(1.465g, 23.3 mmol)를 첨가하고 나서, 교반을 실온에서 더욱 6시간 동안 계속하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의해 결정됨) 후, 이 반응물로부터의 메탄올을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 물로 희석시키고 나서, EtOAc (2x 50mℓ)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 40% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 6(2.5g, 56%)을 얻었다.

[0222] LCMS m/z : 385 [$\text{M}^{\dagger}+1$]

[0223] *tert*-부틸 2-((1S, 2R)-2-하이드록시-1-(1,2,4-옥사다이아졸-5-일) 프로필)-1-옥소-2,5-다이아조스페로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(7)의 합성

THF(30mℓ) 중 6(1.5g, 3.90 mmol)의 교반 중인 용액을 0°C로 냉각시키고, $t\text{-BuMgCl}$ (THF 중 1M, 15.6mℓ, 15.6 mmol)을 첨가하고 나서, 15분 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의해) 후, 이 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl 용액으로 반응 중지시키고, 물로 희석시켰다. 수성 층을 EtOAc (2x 25mℓ)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 150% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7(0.15g, 11%)을 얻었다.

[0225] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.02 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.29-2.09 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.27 (d, 3H).

[0226] LCMS (ESI) m/z : 351 [$\text{M}^{\dagger}-1$]

[0227] UPLC 순도: 96%

[0228] 2-((1S, 2R)-2-하이드록시-1-(1,2,4-옥사다이아졸-5-일) 프로필)-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-1-온(화합물 X)의 합성

CH_2Cl_2 (4mℓ) 중 7(0.4g, 1.13 mmol)의 교반 중인 용액에 TFA(0.43mℓ)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 분취용-HPLC에 의해 정제시켜 화합물 X(65mg)를 TFA염으로서 얻었다.

[0230] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.89 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.24 (d, 3H).

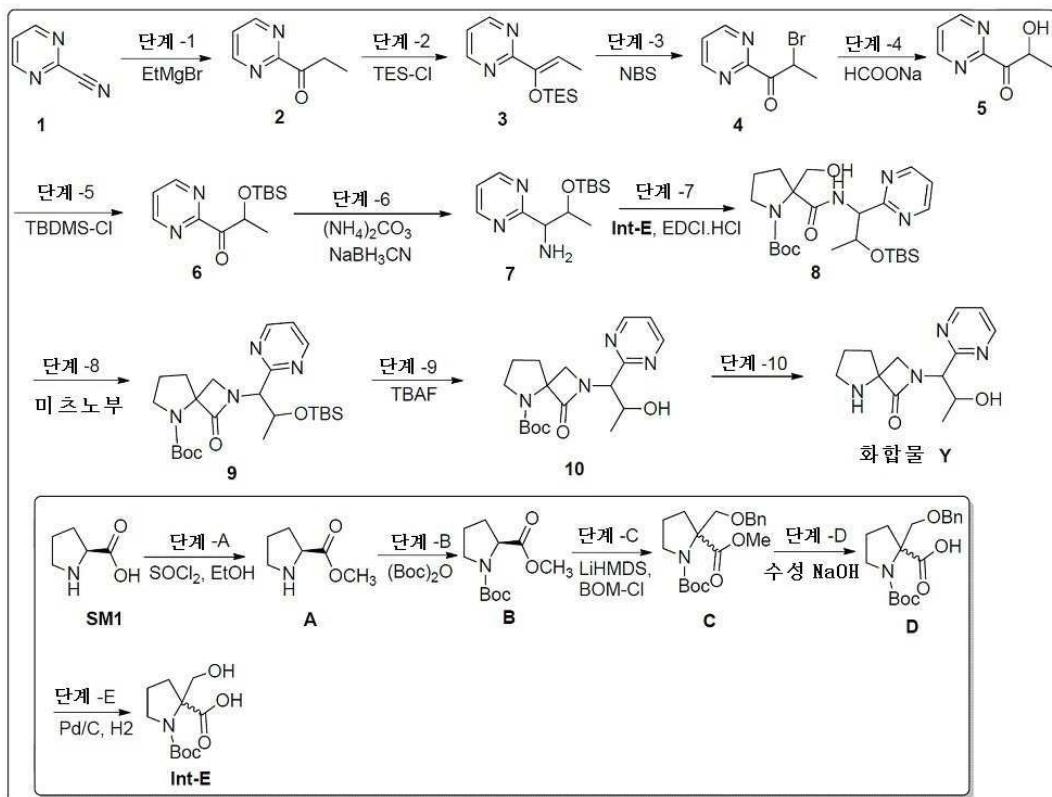
[0231] LCMS (ESI) m/z : 253.4 [$\text{M}^{\dagger}+1$]

[0232] Prep-HPLC 순도: 95%

[0233] 실시예 2 - 화합물 Y의 합성

[0234]

반응식 2.



[0235]

[0236] (S)-메틸 피롤리딘-2-카복실레이트(A)의 합성

[0237]

메탄올(800mℓ) 중 L-프롤린(SM1)(100g, 0.87 mol)의 교반 중인 용액에 염화티오닐(76.9mℓ, 1.04 mol)을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 서서히 실온까지 가온시키고, 12시간 동안 가열 환류시켰다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 감압 하에 농축시켜 A(143.9g, HCl염)를 얻었다.

[0238]

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 2H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.27-2.05 (m, 3H).

[0239]

LCMS (m/z): 166 [M⁺1]

[0240] (S)-1-tert-부틸 2-메틸 피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(B)의 합성

[0241]

CH₂Cl₂(175mℓ) 중 A(35g, 0.22 mol)의 교반 중인 용액에 Et₃N(90mℓ, 0.65 mol)의 첨가에 이어서 Boc-무수물(56.9 mℓ, 0.26 mol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 물(100mℓ)로 희석시키고, CH₂Cl₂(2x 100mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 30% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 B(41g, 95%)를 얻었다.

[0242]

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 4.25-4.21 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57-3.26 (m, 2H), 2.29-2.10 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

[0243]

LCMS (m/z): 130 [(M⁺1)-Boc]

[0244] 1-tert-부틸 2-메틸 2-(벤질옥시) 메틸 피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(C)의 합성

[0245]

THF(800mℓ) 중 B(100g, 0.43 mol)의 교반 중인 용액에 LiHMDS(873mℓ, 0.87 mol)를 -78℃에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이것에 BOM-클로라이드(93.2mℓ, 0.65 mol)를 적가 방식으로 -78℃에서 첨가하고, 2시간 동안 -20℃에서 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 포화 NH₄Cl 용액으로 0℃에서 반응 중지시

졌다. 분리된 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서 농축시켜 **C**(180g, 조질물)를 얻었다. 이 물질은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 그대로 취하였다.

[0246] LCMS (m/z): 250 [$(M+1)$ -Boc]

2-((벤질옥시) 메틸)-1-(*tert*-뷰톡시카보닐) 피롤리딘-2-카복실산(**D**)의 합성

메탄올(200mℓ) 중 **C**(100g, 0.28 mol)의 교반 중인 용액에 2N NaOH 용액(300mℓ)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시켰다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물로부터의 용매를 감압 하에 증발시키고 EtOAc(100mℓ)로 희석시켰다. 수성 층을 시트르산 용액을 이용해서 산성화시키고, CH_2Cl_2 (2x 250mℓ)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서 농축시켜 **D**(60g, 63%)를 얻었다.

[0249] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.32 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.05-3.88 (m, 2H), 3.65-3.42 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 1.95 (br s, 2H), 1.57 (s, 9H).

[0250] LCMS (m/z): 334 [$M-1$]

1-(*tert*-뷰톡시카보닐)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-카복실산(**Int-E**)의 합성

메탄올(300mℓ) 중 **D**(10g, 29.81 mmol)의 교반 중인 용액에 50% 습윤품 10% Pd/C(5g)를 실온에서 첨가하고, 24시간 동안 H_2 분위기(별론 압력) 하에 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 이 패드를 메탄올로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 **Int-E**(6g, 82%)를 얻었다.

[0253] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.55 (br m, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 1H), 1.98-1.69 (m, 3H), 1.39 (s, 9H).

1-(파리미딘-2-일)프로판-1-온(2)의 합성

[0255] THF(150mℓ) 중 **1**(15g, 0.14 mol)의 교반 중인 용액에 에틸마그네슘 브로마이드(THF 중 1M)(171.4mℓ, 0.17 mol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 15분의 기간에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 30분 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl 용액으로 반응 중지시키고 나서 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 50% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **2**(8.5g, 44%)를 얻었다.

[0256] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): δ 8.95 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 3.26 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

(*Z*)-2-(1-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)프로프-1-엔-1-일)파리미딘(3)의 합성

[0258] THF(170mℓ) 중 **2**(8.5g, 62.5 mmol)의 교반 중인 용액에 LiHMDS(THF 중 1M)(93.7mℓ, 93.7 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이것에 TES-Cl(12.5mℓ, 75 mmol)을 0℃에서 N_2 분위기 하에 첨가하고, 더욱 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 수성 NH_4Cl 용액으로 반응 중지시키고 나서 EtOAc로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 **3**(10g, 64%)를 얻었다. 얻어진 조질의 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 그대로 사용하였다.

2-브로모-1-(파리미딘-2-일) 프로판-1-온(4)의 합성

[0260] THF:H₂O(100mℓ, 4:1) 중 **3**(10g, 0.04 mol)의 교반 중인 용액에 NBS(5.6g, 0.05 mol)를 실온에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔류물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 30% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **4**(6.5g, 75.5%)를 얻었다.

[0261] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): δ 8.97 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 5.92 (q, 1H), 2.79 (s, 1H), 1.99 (d, 3H).

[0262] 2-하이드록시-1-(파리미딘-2-일) 프로판-1-온(5)의 합성

[0263] MeOH(65mℓ) 중 4(6.5g, 0.03 mol)의 교반 중인 용액에 품산나트륨(10.28g, 0.15 mol)을 첨가하고, 8시간 동안 가열 환류시켰다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 조질의 물질을 2% MeOH/CH₂Cl₂로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5(3.5g, 76%)를 얻었다.

[0264] ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 5.92 (q, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 1.55 (d, 3H).

[0265] 2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-1-(파리미딘-2-일)프로판-1-온(6)의 합성

[0266] CH₂Cl₂(70mℓ) 중 5(3.5g, 23 mmol)의 교반 중인 용액에 이미다졸(3.91g, 57 mmol)의 첨가에 이어서 DMAP(281mg, 2.30 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이것에 TBS-Cl(5.18g, 0.03 mol)을 첨가하고 나서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석시키고, 물로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻고, 이것을 20% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 6(3g, 49%)을 얻었다.

[0267] ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 5.59 (q, 1H), 1.52 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

[0268] 2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-1-(파리미딘-2-일)프로판-1-아민(7)의 합성의 합성

[0269] MeOH(60mℓ) 중 6(3.0g, 11.27 mmol)의 교반 중인 용액에 아세트산나트륨(1.84g, 22.55 mmol)의 첨가에 이어서 탄산암모늄(8.85g, 56.3 mmol) 및 아세트산(0.64mℓ, 11.27 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시키고, NaCNBH₃(1.41g, 22.5 mmol)를 첨가하고 나서, 더욱 6시간 동안 환류를 계속하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 휘발물을 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻고, 이것을 2% MeOH/CH₂Cl₂로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7(2g, 66.4%)을 얻었다.

[0270] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.91 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 5.71 (br m, 2H), 4.24 (t, 1H), 4.05 (d, 1H), 1.29 (d, 1H), 1.12 (d, 2H), 0.74 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 2H), 0.01 (s, 1H).

[0271] LCMS (m/z): 268 [M⁺1]

[0272] tert-뷰틸 2-((2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-1-(파리미딘-2-일)프로필)카바모일)-2-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-카복실레이트(8)의 합성

[0273] CH₂Cl₂(60mℓ) 중 Int-E(2g, 8.16 mmol)의 교반 중인 용액에 화합물 7(2.39g, 8.97 mmol), EDCI·HCl(2.33g, 12.2 mmol)의 첨가에 이어서 HOBT(1.66g, 12.24 mmol) 및 DIPEA(4.5mℓ, 24.4 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 수성 NaHCO₃ 용액에 이어서 수성 NH₄Cl로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻고, 이것을 70% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 8(2.3g, 57.5%)을 얻었다.

[0274] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.91 (d, 1H), 8.68 (d, 2H), 7.41 (br s, 1H), 5.74 (br t, 1H), 5.07-4.89 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 6H), 1.12 (d, 5H), 0.71 (s, 9H), 0.12 (t, 1H), 0.09 (s, 2H), 0.08 (s, 1H), 0.04 (s, 2H).

[0275] LCMS (m/z): 495.5 [M^+ 1]

[0276] 질량: 495.5 [M^+ 1]

[0277] tert-뷰틸 2-(2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-1-(파리미딘-2-일)프로필)-1-옥소-2,5-다이아조스피로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(9)의 합성

[0278] THF(23mℓ) 중 8(2.3g, 4.65 mmol)의 교반 중인 용액에 TPP(1.34g, 5.12 mmol)의 첨가에 이어서 DTAD(1.6g, 6.98 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻고, 이것을 25% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9(1.2g, 54.2%)를 얻었다.

[0279] LCMS (m/z): 477.4 [M^+ 1]

[0280] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.82 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.31 (q, 1H), 3.62 (br s, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.42 (br s, 1H), 1.25 (t, 3H), 0.92 (s, 8H), 0.75 (s, 9H), 0.02 (s, 3H).

[0281] tert-뷰틸 2-(2-하이드록시-1-(파리미딘-2-일)프로필)-1-옥소-2,5-다이아조스피로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(10)의 합성

[0282] THF(20mℓ) 중 9(1.0g, 2.10 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(THF 중 1M)(6.3mℓ, 6.30 mmol)를 0℃에서 N₂ 분위기 하에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고 EtOAc로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 5% MeOH/CH₂Cl₂로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 10(0.35g, 46%)을 얻었다.

[0283] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.19 (d, 3H), 0.97 (s, 9H).

[0284] LCMS (m/z): 363.3 [M^+ 1]

[0285] 2-(2-하이드록시-1-(파리미딘-2-일)프로필)-2,5-다이아조스피로[3.4]옥탄-1-온(화합물 Y)의 합성

[0286] CH₂Cl₂(6mℓ) 중 10(0.3g, 0.82 mmol)의 교반 중인 용액에 분자체(0.3g)의 첨가에 이어서 BF₃-에터레이트(0.31mℓ, 2.48 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 얻어진 잔류물을 MeOH에 용해시키고 나서, CH₂Cl₂로 세척하였다. 휘발물을 감압 하에 증발시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 8% MeOH/CH₂Cl₂로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 Y(0.12g, 55%)를 얻었다.

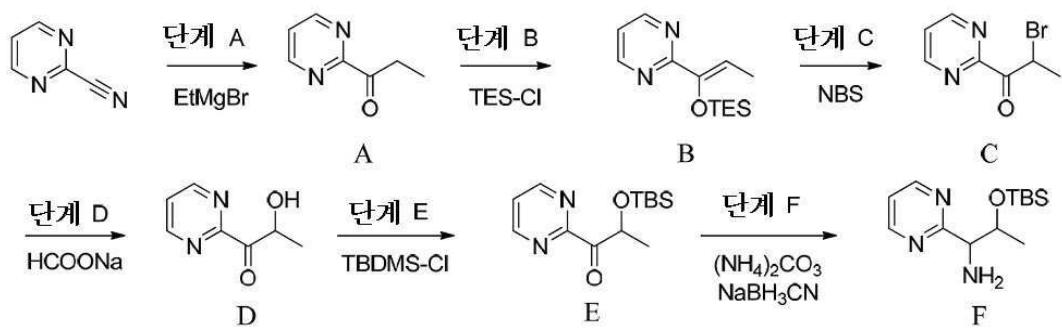
[0287] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

[0288] LCMS (m/z): 263.1 [M^+ 1]

[0289] 주된 중간생성물의 제조, 반응식 I-1 내지 I-7:

[0290]

반응식 I-1



[0291]

1-(파리미딘-2-일) 프로판-1-온, A의 합성:

[0293]

반응식 I-1을 참조하면, THF(180mℓ) 중 파리미딘-2-카보나이트릴(25g, 238 mmol)의 교반 중인 용액에 에틸 마그네슘 브로마이드(THF 중 1M, 37.9g, 285 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완결 후(TLC에 의함), 이 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 및 EtOAc(150mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 염수 용액(2 x 100mℓ)으로 세척하였다. 추출된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 30% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 A(18.3g, 57%)를 회백색 고체로서 얻었다.

[0294]

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.20–3.15 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0295]

LCMS m/z : 137 [$\text{M}^+ + 1$].

[0296]

(2-((트라이에틸실릴) 옥시) 프로프-1-엔-1-일) 파리미딘(B)의 합성:

[0297]

건조 THF(140mℓ) 중 A(14g, 103 mmol)의 교반 중인 용액에 LiHMDS(THF 중 1M, 206mℓ, 206 mmol)를 서서히 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. THF(50mℓ) 중 클로로 트라이에틸실란(24.8g, 165 mmol)을 적가 방식으로 0℃에서 첨가 후, 1시간 교반하였다. 출발 물질의 완결 후(TLC에 의함), 이 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(100mℓ) 및 EtOAc(150mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 염수 용액(2 x 100mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 20% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 B(23g, 89.4%)를 황색의 결죽한 시럽으로서 얻었다.

[0298]

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.36–6.31 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.95–0.87 (m, 9H), 0.71–0.65 (m, 6H).

[0299]

2-브로모-1-(파리미딘-2-일) 프로판-1-온(C)의 합성:

[0300]

THF/ H_2O (184mℓ/46mℓ) 중 B(23g, 92 mmol)의 교반 중인 용액에 N-브로모모숙신아마이드(18g, 101 mmol)를 서서히 0℃에서 첨가하고, 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 출발 물질의 완결 후(TLC에 의함), 이 반응 혼합물을 H_2O 및 EtOAc(100mℓ/150mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 하이포 용액(hypo solution)(2 x 100mℓ)에 이어서 염수 용액(2 x 100mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 15% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C(11.5g, 58%)를 황색의 결죽한 시럽으로서 얻었다.

[0301]

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.97–5.92 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[0302]

2-하이드록시-1-(파리미딘-2-일) 프로판-1-온(D)의 합성:

[0303]

MeOH(80mℓ) 중 C(11.5g, 53.4 mmol)의 교반 중인 용액에 품산나트륨(14.5g, 214 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 완료(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 50% EtOAc/ n -헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 D(5.0g, 61.6

%)를 무색 액체로서 얻었다.

[0304] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.28–5.26 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

(2-((tert-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(파리미딘-2-일) 프로판-1-온(E)의 합성:

DCM(50mℓ) 중 D(5g, 32.8 mmol)의 교반 중인 용액에 이미다졸(5.5g, 82.2 mmol), DMAP(800mg, 0.65 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. TBDMS-Cl(7.38g, 49.2 mmol)을 0℃에서 첨가한 후, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완결 후(TLC에 의함), 반응물을 H₂O(50mℓ)로 회색시켰다. 분리된 유기 층을 염수 용액(2 x 50mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 20% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 E(6g, 68.8%)를 회백색 고체로서 얻었다.

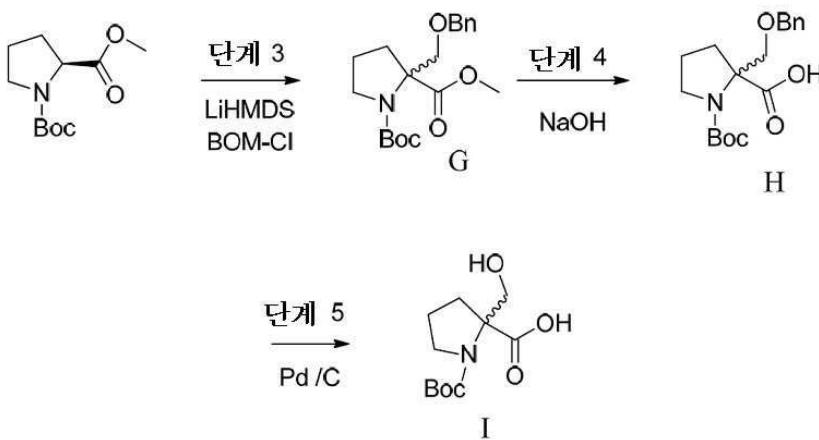
[0307] ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.47–5.42 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(2-((tert-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(파리미딘-2-일) 프로판-1-아민(F)의 합성:

MeOH(50mℓ) 중 E(6g, 22.5 mmol)의 교반 중인 용액에 아세트산나트륨(3.69g, 45.1 mmol), 탄산암모늄(21g, 135 mmol), AcOH(1.28mℓ, 22.5 mmol)를 실온에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 온도를 실온까지 냉각시키고, 소듐 사이아노보로하이드라이드(2.84g, 45.1 mmol)를 서서히 첨가하고 나서, 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 완료(TLC에 의함) 후, MeOH를 감압 하에 증발시켰다. 조질의 잔류물을 물(20 mℓ)로 회색시키고, DCM(2 x 50mℓ)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 5% MeOH/DCM으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 F(4.2g, 69.6%)를 반고체로서 얻었다.

[0310] ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

반응식 I-2



[0312]

1-tert-부틸 2-메틸 2-((벤질옥시) 메틸) 피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(G)의 합성:

THF(250mℓ) 중 t-BOC 프롤린 메틸 에스터(25g, 109 mmol)의 교반 중인 용액에 LiHMDS(240mℓ, 240 mmol)를 -20℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이것에 BOM-클로라이드(23mℓ, 163 mmol)를 적가 방식으로 -30℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 수성 NH₄Cl 용액(100mℓ)으로 반응 중지시키고, EtOAc(2 x 200mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 물(2 x 150mℓ)에 이어서 염수 용액(2 x 100mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 10% EtOAc/n-헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 G(30g, 79%)를 결죽한 시럽

으로서 얻었다.

¹**H-NMR:** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.36–7.22 (m, 5H), 4.59–4.48 (m, 2H), 4.02–3.88 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49–3.35 (m, 2H), 3.34–3.30 (m, 1H), 2.31–2.23 (m, 1H), 2.04–1.89 (m, 2H), 1.82–1.78 (m, 1H).

LCMS (*m/z*): 249.4 [(M⁺+1)-Boc].

2-((벤질옥시) 메틸)-1-(tert-뷰톡시카보닐) 피롤리딘-2-카복실산(H)의 합성:

메탄올(70ml) 중 화합물 **G**(30g, 86 mmol)의 교반 중인 용액에 NaOH 용액(H₂O 70ml 중 6.88g)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 70°C로 16시간 동안 가열시켰다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물로부터의 용매를 감압 하에 증발시키고, EtOAc(2 x 200ml)로 희석시켰다. 분리된 수성 층을 시트르산 용액(pH~3)을 이용해서 산성화시키고, EtOAc(2 x 250ml)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 n-헥산과 함께 분쇄하여 화합물 **H**(25g, 86.8%)를 회백색 고체로서 얻었다.

¹**H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.35 (br s, 1H), 7.37–7.29 (m, 5H), 4.56–4.48 (m, 2H), 4.06–4.00 (m, 1H), 3.92–3.89 (m, 1H), 3.66–3.45 (m, 1H), 3.37–3.28 (m, 1H), 2.31–2.20 (m, 1H), 2.05–1.97 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

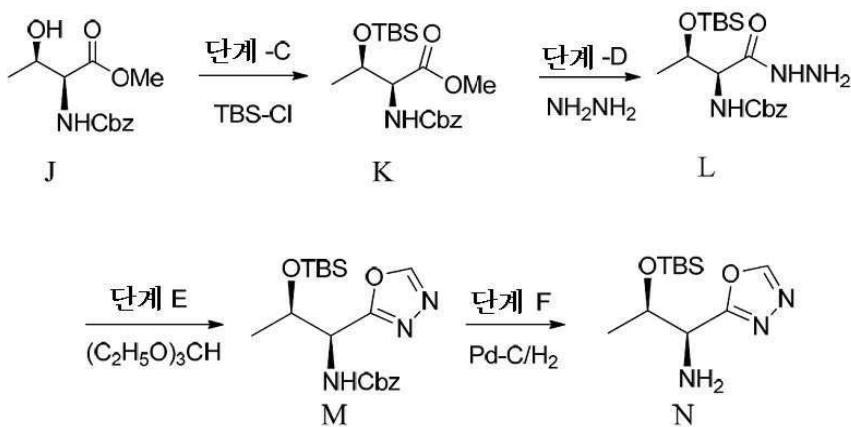
LCMS (m/z): 335.3 [$M^+ + 1$].

1-(tert-뷰톡시카보닐)-2-(하이드록시메틸) 피롤리딘-2-카복실산(I)의 합성:

메탄올(150mL) 중 화합물 H(25g, 74 mmol)의 교반 중인 용액에 50% 습윤품 10% Pd/C(7g)를 실온에서 첨가하고, 10시간 동안 H₂ 분위기 하에 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 이 패드를 메탄올(100mL)로 세척하였다. 얻어진 여과액을 감압 하에 농축시켜 화합물 I(15g, 82.8%)를 백색 고체로서 얻었다.

¹**H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.66 (br s, 1H), 3.96–3.83 (m, 1H), 3.63–3.59 (m, 1H), 3.49–3.41 (m, 1H), 3.34–3.25 (m, 1H), 2.30–2.17 (m, 1H), 1.95–1.72 (m, 3H), 1.38 (s, 9H).

반응식 I-3



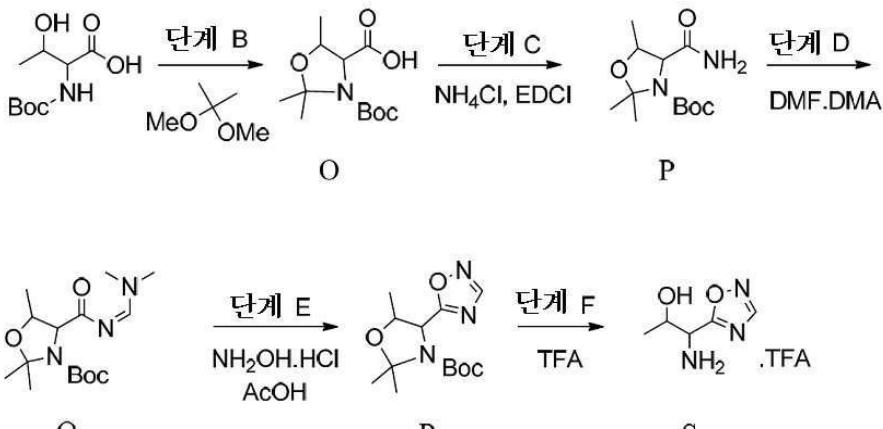
(2S, 3R)-메틸 2-(((베질옥시) 카보닐) 아미노)-3-((tert-부틸다이메틸실리) 옥시) 블루노에이트(K)의 학성:

반응식 I-3을 참조하면, DMF(400mL) 중 J(50g, 187 mmol)의 교반 중인 용액에 DIPEA(86mL, 468 mmol), TBDMS-Cl(33.66mL, 224 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완결 후(TLC에 의함), 반응물을 EtOAc(500mL)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 물(2x200mL)에 이어서 염수 용액(2x100mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 10% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 K(50g, 70.1%)를 무색 시럽으로서 얻었다.

- [0328] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39–7.32 (m, 5H), 5.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.45–4.43 (m, 1H), 4.29–4.26 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).
- [0329] LCMS m/z : 382.2 [$\text{M}^+ + 1$].
- [0330] 벤질 ((2S, 3R)-3-((tert-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-하이드라진일-1-옥소부탄-2-일) 카바메이트(L)의 합성:
- [0331] EtOH(400mℓ) 중 K(50g, 131 mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(32.8g, 656 mmol)을 실온에서 첨가하고, 그 후 90 ℃에서 24시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완결 후(TLC에 의함), 메탄올을 감압 하에 증발시켰다. 조질의 잔류물을 물(100mℓ) 및 EtOAc(500mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 물(2x100mℓ)에 이어서 염수 용액(1x100mℓ)으로 세척하였다. 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 20% EtOAc/헥산으로 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 L(25g, 50%)을 무색의 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.
- [0332] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.10 (s, 1H), 7.36–7.30 (m, 5H), 6.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.05–4.02 (m, 1H), 3.97–3.93 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).
- [0333] 벤질 ((1S, 2R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필) 카바메이트(M)의 합성:
- [0334] 트라이에틸 오쏘폼에이트(250mℓ) 중 L(25g, 65.6 mmol)의 용액에 *p*-TSA(촉매, 250mg)를 실온에서 첨가하고, 그 후 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완결 후(TLC에 의함), 트라이에틸 오쏘폼에이트를 감압 하에 증발시켰다. 조질의 잔류물을 10% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 M(15g, 58%)을 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.
- [0335] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36–7.31 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.96–4.93 (m, 1H), 4.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).
- [0336] LCMS m/z : 392.4 [$\text{M}^+ + 1$].
- [0337] (1S, 2R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로판-1-아민(N)의 합성:
- [0338] 메탄올(200mℓ) 중 M(15g, 38.3 mmol)의 교반 중인 용액에 50% 습윤품 10% Pd/C(5g)를 첨가하고, H_2 분위기(밸룬 압력) 하에 4시간 동안 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 메탄올(100 mℓ)과 함께 분쇄하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 N(10g, 조질물)을 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.
- [0339] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.15 (s, 1H), 4.11 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.05 (br s, 2H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.76 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).
- [0340] LCMS m/z : 258.3 [$\text{M}^+ + 1$].

[0341]

반응식 I-4



[0342]

3-(*tert*-부록시카보닐)-2,2,5-트라이메틸옥사졸리딘-4-카복실산(0)의 합성

[0343]

THF(150mℓ) 중 N-BOC 트레오닌(15g, 59.28 mmol)의 교반 중인 용액에 PPTS(1.47g, 5.92 mmol)의 첨가에 이어서 2,2-다이메톡시 프로판(21.79mℓ, 0.17 mol)을 0℃에서 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 재차 6시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃ 용액로 희석시키고, EtOAc(1x100mℓ)로 세척하였다. 수성 층을 시트르산 용액(pH-2)을 이용해서 산성화시키고, CH₂Cl₂(2x100mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서 진공 하에 농축시켜 화합물 O(18g, 조질물)를 얻었다.

[0344]

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.25 (br s, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (d, 3H).

[0345]

tert-부틸 4-카바모일-2,2,5-트라이메틸옥사졸리딘-3-카복실레이트(P)의 합성:

[0346]

CH₂Cl₂(180mℓ) 중 화합물 O(18g, 69.4 mmol)의 교반 중인 용액에 HOBr(14.16g, 0.104 mol), EDCI.HCl(19.88g, 0.104 mol)에 이어서 NH₄Cl(5.56g, 0.104 mol) 및 DIPEA(31.9mℓ, 0.173 mol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 수성 시트르산, NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 2% MeOH/CH₂Cl₂로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 P(13g, 72.5%)를 얻었다.

[0347]

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.51 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.71 (d, 1H), 1.51 (d, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.24 (d, 3H).

[0348]

LCMS (ESI): 159.1[(M⁺+1)-Boc]

[0349]

(Z)-*tert*-부틸 4-(((다이메틸아미노) 메틸렌) 카바모일)-2,2,5-트라이메틸옥사졸리딘-3-카복실레이트(Q)의 합성:

[0350]

DMF.DMA(130mℓ) 중 화합물 P(13g, 50.3 mmol)의 용액을 환류 온도에서 3시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 Q(15.7g, 조질물)를 얻었다. 이 조질의 물질은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 그대로 취하였다.

[0351]

tert-부틸 2,2,5-트라이메틸-4-(1,2,4-옥사다이아졸-5-일) 옥사졸리딘-3-카복실레이트(R)의 합성:

[0352]

에탄올(157mℓ) 중 화합물 Q(15.7g, 50.09 mmol)의 교반 중인 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(6.96g, 0.10 mol)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 가열 환류시키고, 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 아세트산(28.6mℓ, 0.50 mol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 16시간 동안 환류시

겼다. 이 반응 혼합물로부터의 용매를 진공 하에 증발시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 10% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 R(4.5g, 32%)을 얻었다.

[0354] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.35 (s, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.22–4.15 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.37 (s, 2H), 1.25 (d, 3H), 1.21 (s, 6H).

[0355] LCMS (ESI): 284 [$M^+ + 1$]

[0356] 질량 (m/z): 283 [M^+]

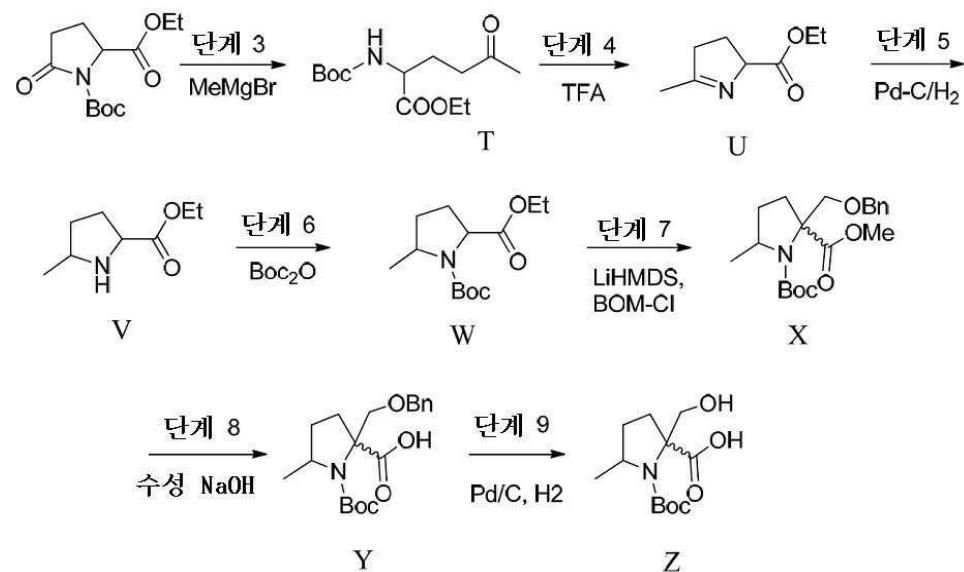
1-아미노-1-(1,2,4-옥사다이아졸-5-일) 프로판-2-올(S)의 합성:

물(25mℓ) 중 화합물 R(5g, 17.6 mmol)의 교반 중인 용액에 트라이플루오로아세트산(25mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 수성 NaHCO₃로 중화시켰다. 이 반응 혼합물로부터의 용매를 진공 하에 증발시키고, 5% MeOH/CH₂Cl₂(3x 100mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 화합물 S(2.5g, 조질물)를 얻었다.

[0359] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D₂O): δ 8.84 (s, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.98–3.95 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.58 (d, 1H), 1.15 (d, 3H), 1.12 (d, 3H).

[0360] LCMS (ESI): 144.1 [$M^+ + 1$]

반응식 I-5



에틸 2-((tert-뷰톡시카보닐) 아미노)-5-옥소헥사노에이트(T)의 합성:

비활성 분위기 하에 THF(120mℓ) 중 1-tert-뷰틸 2-에틸 5-옥소페롤리딘-1,2-다이카복실레이트(12g, 46.6 mmol)의 교반 중인 용액에 MeMgBr(에터 중 3M)(20.2mℓ, 60.6 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl 용액으로 반응 중지시키고 나서 수성 층을 EtOAc(2 x 200mℓ)로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 잔류물을 20% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 T(10g, 79%)를 얻었다.

[0365] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl₃): δ 5.14 (br s, 1H), 4.23 (q, 2H), 2.62–2.47 (m, 2H), 2.17 (s, 4H), 1.91–1.82 (m, 1H), 1.45 (s, 10H), 1.26 (t, 3H).

에틸 5-메틸피롤리딘-2-카복실레이트(V)의 합성:

CH₂Cl₂(50mℓ) 중 화합물 T(10g, 36.7 mmol)의 교반 중인 용액에 TFA(14.89mℓ, 194.6 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 2시간 동안 실온에서 교반 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 U를 얻었다. 얻어진 물질을 에탄올(100mℓ)에 용해시키고, 10% Pd/C(50% 습윤품, 3g)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 H₂ 분위기(별분 압력) 하에 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 화합물 V(15g, 조질물)를 얻었다. 이 물질은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 그대로 취하였다.

[0368] ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): 4.4 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.3 (d, 3H), 1.2 (t, 3H).

[0369] LCMS m/z: 158.1 [M⁺1].

1-tert-뷰틸 2-에틸 5-메틸피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(W)의 합성:

CH₂Cl₂(150mℓ) 중 화합물 V(30g, 191 mmol)의 교반 중인 용액에 DMAP(23.3g, 191 mmol)의 첨가에 이어서 Et₃N(79.8mℓ, 573 mmol) 및 Boc-무수물(104mℓ, 477 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(50mℓ)로 희석시키고, 물(2x150mℓ)에 이어서 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 6% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 W(12g, 82%)를 담황색 액체로서 얻었다.

[0372] ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 4.13–3.86 (m, 4H), 2.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.99–1.82 (m, 2H), 1.52 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.24 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

[0373] LCMS (m/z): 258 [(M⁺1)].

1-tert-뷰틸 2-에틸 2-((벤질옥시) 메틸)-5-메틸피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(X)의 합성:

THF(70mℓ) 중 화합물 W(8.0g, 31.12 mmol)의 교반 중인 용액에 LiHMDS(59mℓ, 41.72 mmol)를 -78℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이것에 BOM-클로라이드(6.56mℓ, 41.72 mmol)를 적가 방식으로 첨가하고, 2시간 동안 -30℃에서 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 수성 NH₄Cl 용액(20mℓ)으로 반응 중지시키고 나서 DCM(30mℓ)으로 추출하였다. 분리된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 10% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 X(11g, 94.2%)를 담황색 액체로서 얻었다.

[0376] ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33–7.25 (m, 5H), 4.38 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.08–3.98 (m, 1H), 3.88 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.20–2.08 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.37–1.29 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.14–1.10 (m, 3H).

[0377] LCMS (m/z): 378 (M⁺1).

2-((벤질옥시) 메틸)-1-(tert-뷰트리카보닐)-5-메틸피롤리딘-2-카복실산(Y)의 합성:

CH₃OH/THF(22mℓ/20mℓ) 중 화합물 X(11g, 29.17 mmol)의 교반 중인 용액에 2N NaOH 용액(33mℓ)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 65℃로 8시간 동안 가열하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물로부터의 용매를 감압 하에 증발시키고, EtOAc(50mℓ)로 희석시켰다. 수성 층을 시트르산 용액을 이용해서 산성화시키고, CH₂Cl₂(2 x 100mℓ)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물(1 x 50mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 화합물 Y(8g, 80%)를 얻었다.

[0380] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.58 (s, 1H), 7.34–7.28 (m, 5H), 4.54–4.47 (m, 2H), 4.05–3.87 (m, 2H), 3.70–3.62 (m, 1H), 2.28–2.08 (m, 3H), 1.46–1.37 (m, 1H), 1.28 (s, 9H).

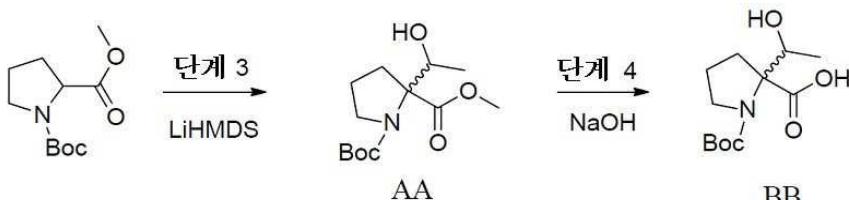
[0381] LCMS (*m/z*): 350 [M^+].

[0382] 1-(*tert*-부톡시카보닐)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸파롤리딘-2-카복실산(Z)의 합성:

메탄올(40mL) 중 화합물 Y(8g, 1.45 mmol)의 교반 중인 용액에 50% 습윤품 Pd/C(4g)를 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 H_2 분위기(별분 압력) 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 이 패드를 메탄올로 세척하였다. 얻어진 여과액을 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 *n*-펜タン과 함께 분쇄시켜 화합물 Z(4.5g, 75.2%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0384] 1H -NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.37 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 3.95-3.85 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.44-1.41 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); LCMS (ESI): 260 [M^+]

[0385] 반응식 I-6



[0386]

[0387] 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 2-(1-하이드록시에틸) 파롤리딘-1,2-다이카복실레이트(AA)의 합성:

THF(100mL) 중 N-BOC 브롤린 메틸 에스터(30g, 131 mmol)의 교반 중인 용액에 LiHMDS(323mL, 327 mmol)를 -20°C에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이것에 아세트알데하이드(12.3mL, 196 mmol)를 적가 방식으로 -20°C에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 수성 NH_4Cl 용액(100mL)으로 반응 중지시키고 나서 EtOAc(2 x 200mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수 용액(2 x 150mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 10% EtOAc/*n*-헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 AA(30g, 83.8%)를 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.

[0389] 1H -NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 5.82 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.71-4.11 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.20-1.11 (m, 3H).

[0390] LCMS (*m/z*): 274.3 [M^+].

[0391] 1-(*tert*-부톡시카보닐)-2-(1-하이드록시에틸) 파롤리딘-2-카복실산(BB)의 합성:

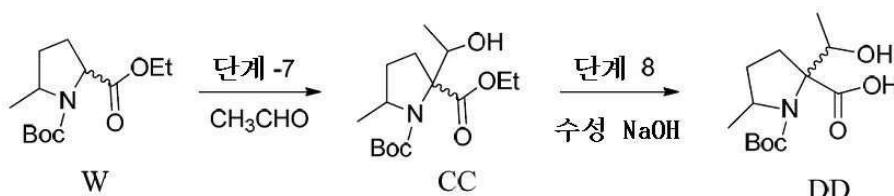
메탄올(50mL) 중 화합물 AA(30g, 109 mmol)의 교반 중인 용액에 NaOH 용액(H₂O 10mL 중 8.72g, 218 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 70°C로 12시간 동안 가열하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물로부터의 용매를 감압 하에 증발시키고, DCM(200mL)로 희석시켰다. 분리된 수성 층을 시트르산 용액(pH~3)을 이용해서 산성화시키고, DCM(2 x 250mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수 용액(1 x 100mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 화합물 BB(9.5g, 33.6%)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0393] 1H -NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.53-4.45 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.33-2.16 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0394] LCMS (*m/z*): 258.2 [M^-].

[0395]

반응식 I-7



[0396]

1-*tert*-부틸 2-에틸 2-(1-하이드록시에틸)-5-메틸파롤리딘-1,2-다이카복실레이트(CC)의 합성:

[0398]

THF(200mL) 중 화합물 W(18.0g, 70 mmol)의 교반 중인 용액에 LiHMDS(84mL, 84 mmol)를 적가 방식으로 -20°C에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이것에 아세트알데하이드(4.2mL, 77 mmol)를 적가 방식으로 첨가하고, 45분 동안 -20°C에서 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 수성 NH₄Cl 용액(100mL)으로 반응 중지시키고 나서 EtOAc(2 x 150mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 30% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 CC(15g, 71.4%)를 무색 시럽으로서 얻었다.

[0399]

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.33-7.25 (m, 5H), 4.38 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.37-1.29 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.14-1.10 (m, 3H);

[0400]

LCMS (*m/z*): 378 (M⁺+1)

[0401]

1-(*tert*-부록시카보닐)-2-(1-하이드록시에틸)-5-메틸파롤리딘-2-카복실산(DD)의 합성:

[0402]

CH₃OH/THF(10mL/40mL) 중 화합물 CC(15g, 49 mmol)의 교반 중인 용액에 물(10mL) 중 NaOH(3.98g, 99 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 70°C로 16시간 동안 가열시켰다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물로부터의 용매를 감압 하에 증발시키고, 시트르산(pH~4)을 이용해서 산성화시켰다. 수성 층을 EtOAc(2 x 200mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 40% EtOAc로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 DD(4g, 29.4%)를 갈색 시럽으로서 얻었다.

[0403]

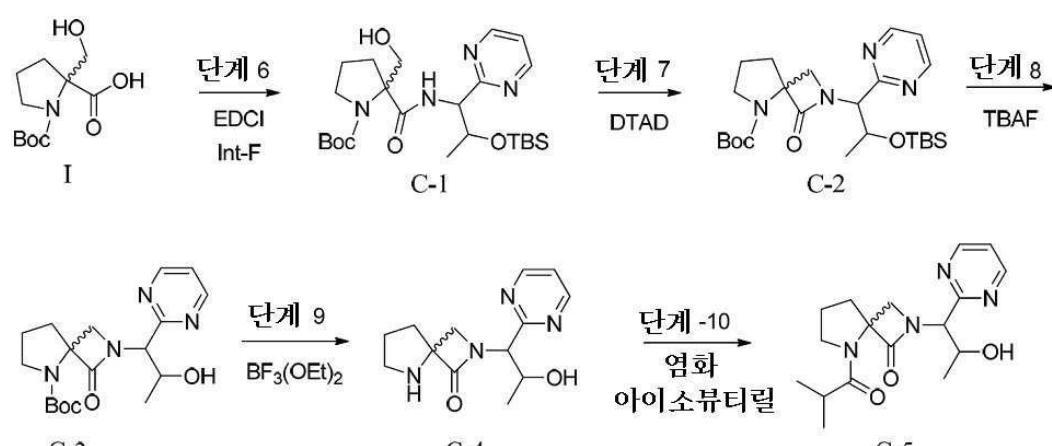
¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.15 (br s, 2H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 2.17-1.77 (m, 3H), 1.41(s, 9H), 1.39-1.09 (m, 3H), 0.99-0.94 (m, 3H).

[0404]

LCMS (*m/z*): 272.4 [M⁺-1].

[0405]

반응식 1



[0406]

tert-부틸 2-((2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-(파리미딘-2-일)프로필) 카바모일)-2-(하이드록시메틸) 파롤리

[0407]

리딘-1-카복실레이트(C-1)의 합성:

[0408] 반응식 1을 참조하면, CH_2Cl_2 (60mL) 중 I(2g, 8.16 mmol)의 교반 중인 용액에 중간생성물 F(2.39g, 8.97 mmol), EDCI, HCl(2.33g, 12.2 mmol)의 첨가에 이어서 HOt(1.66g, 12.24 mmol) 및 DIPEA(4.5mL, 24.4 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 수성 NaHCO_3 용액에 이어서 수성 NH_4Cl 로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 70% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-1(2.3g, 57.5%)을 얻었다.

[0409] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 (d, 1H), 8.68 (d, 2H), 7.41 (br s, 1H), 5.74 (br t, 1H), 5.07-4.89 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 6H), 1.12 (d, 5H), 0.71 (s, 9H), 0.12 (t, 1H), 0.09 (s, 2H), 0.08 (s, 1H), 0.04 (s, 2H).

[0410] LCMS (m/z): 495.5 [$\text{M}^+ + 1$].

tert-뷰틸 2-(2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-1-(파리미딘-2-일)프로필)-1-옥소-2,5-다이아조스피로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(C-2)의 합성:

[0412] THF(23mL) 중 화합물 C-1(2.3g, 4.65mmol)의 교반 중인 용액에 TPP(1.34g, 5.12 mmol)의 첨가에 이어서 DTAD(1.6g, 6.98 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 25% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-2(1.2g, 54.2%)를 얻었다.

[0413] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.82 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.31 (q, 1H), 3.62 (br s, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.42 (br s, 1H), 1.25 (t, 3H), 0.92 (s, 8H), 0.75 (s, 9H), 0.02 (s, 3H).

[0414] LCMS (m/z): 477.4 [$\text{M}^+ + 1$].

tert-뷰틸 2-(2-하이드록시-1-(파리미딘-2-일)프로필)-1-옥소-2,5-다이아조스피로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(C-3)의 합성:

[0416] THF(20mL) 중 화합물 C-2(1.0g, 2.10 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(THF 중 1M)(6.3mL, 6.30 mmol)를 0°C에서 N_2 분위기 하에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 방수로 반응 중지시키고 EtOAc로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 5% MeOH/ CH_2Cl_2 로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-3(0.35g, 46%)을 얻었다.

[0417] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.81 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.19 (d, 3H), 0.97 (s, 9H).

[0418] LCMS (m/z): 363.3 [$\text{M}^+ + 1$].

tert-뷰틸 2-(2-하이드록시-1-(파리미딘-2-일)프로필)-1-옥소-2,5-다이아조스피로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(C-4)의 합성:

[0420] THF(5mL) 중 화합물 C-3(200mg, 0.42 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(THF 중 1M)(0.84mL, 0.84 mmol)를 0°C에서 N_2 분위기 하에 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 2% MeOH/ CH_2Cl_2 로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에

의해 정제시켜 C-4(125mg, 82.2%)를 얻었다.

[0421] ¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): 8.78 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.79-4.56 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.33-3.97 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.31-2.12 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.32-1.28 (m, 3H);

[0422] LCMS (*m/z*): 363.3 [M⁺1].

[0423] HPLC: 94.5%.

[0424] 2-(2-하이드록시-1-(피리미딘-2-일)프로필)-2,5-다이아조스페로[3.4]옥탄-1-온(C-5)의 합성:

[0425] CH₂Cl₂(6mℓ) 중 화합물 C-4(0.3g, 0.82 mmol)의 교반 중인 용액에 분자체(0.3g)에 이어서 BF₃-에터레이트(0.31mℓ, 2.48 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 얻어진 잔류물을 MeOH에 용해시키고 나서, CH₂Cl₂로 세척하였다. 휘발물을 감압 하에 증발시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 8% MeOH/CH₂Cl₂로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-5(0.12g, 55%)를 얻었다.

[0426] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

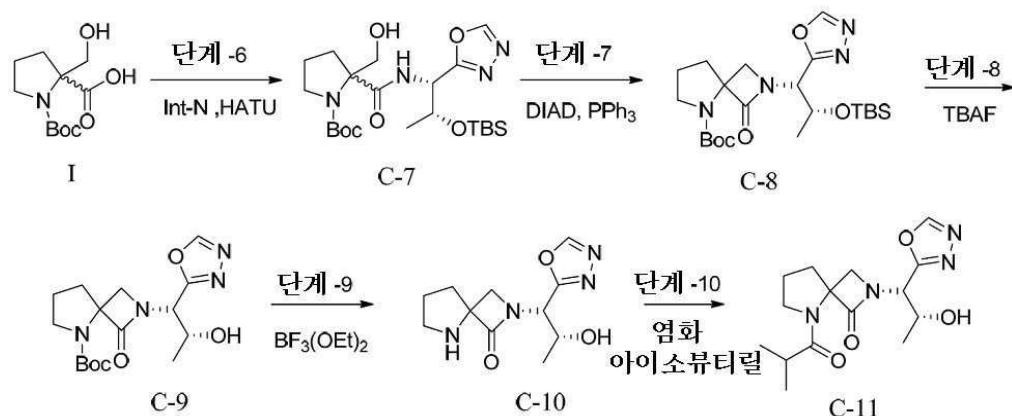
[0427] LCMS (*m/z*): 263.1 [M⁺1].

[0428] 2-(2-하이드록시-1-(피리미딘-2-일)프로필)-5-아이소뷰티릴-2,5-다이아조스페로[3.4]옥탄-1-온(C-6)의 합성:

[0429] DCM(10mℓ) 중 화합물 C-5(500mg, 1.9 mmol)의 교반 중인 용액에 TEA(0.79mℓ, 5.72 mmol)의 첨가에 이어서 염화아이소뷰티릴(241mg, 2.28 mmol)을 0℃에서 N₂ 분위기 하에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(10mℓ)로 희석시키고, CH₂Cl₂(2 x 15mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 시트르산 용액(1 x 20mℓ)으로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 2% MeOH/DCM으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-6(85mg, 13.4%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0430] ¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ 4.91-4.75 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 3H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 3H), 1.16-1.10 (m, 3H), 1.06-1.01 (m, 3H).

[0431] 반응식 2



[0432]

[0433] tert-뷰틸 2-(((1*R*, 2*S*)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-2-(하이드록시메틸) 피롤리딘-1-카복실레이트(C-7)의 합성:

- [0434] CH_2Cl_2 (20mℓ) 중 화합물 I(2.1g, 8.57 mmol)의 교반 중인 용액에 DIPEA(3.81mℓ, 21.4 mmol), 중간생성물 F(2.64g, 10.28 mmol), HATU(3.90g, 10.28 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온까지 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(30mℓ)로 희석시켰다. 유기 층을 시트르산(1 x 50mℓ)에 이어서 염수 용액(1 x 50mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 50% $\text{EtOAc}/n\text{-헥산}$ 으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-7(3.5g, 85.15%)을 황색의 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.
- [0435] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.82–5.54 (m, 1H), 4.36–4.28 (m, 1H), 4.12–4.00 (m, 1H), 3.93–3.66 (m, 1H), 3.43–3.39 (m, 1H), 2.69–2.66 (m, 2H), 2.02–1.94 (m, 2H), 1.78–1.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.23–1.15 (m, 3H), 0.75 (s, 9H), -0.08 (s, 6H);
- [0436] 질량 (ESI): m/z 484.7 [$\text{M}^+ + 1$]
- [0437] tert-뷰틸 2-(((1R, 2S)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필) 카바모일)-2-(하이드록시메틸) 피롤리딘-1-카복실레이트(C-8)의 합성:
- [0438] THF(30mℓ) 중 트라이페닐포스핀(4.05g, 15.4 mmol)의 교반 중인 용액에 DIAD(3.03g, 15.4 mmol)를 실온에서 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. THF(20mℓ) 중 화합물 C-7(3g, 6.19 mmol)을 서서히 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 30% 에터/ $n\text{-헥산}$ (2 x 50mℓ)과 함께 분쇄하였다. 여과된 유기 용매를 농축시키고, 조질의 잔류물을 30% $\text{EtOAc}/n\text{-헥산}$ 을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-8(2g, 69.4%)을 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.
- [0439] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.28 (s, 1H), 5.30–5.21 (m, 1H), 4.84–4.81 (m, 1H), 4.49–4.29 (m, 1H), 4.05–3.91 (m, 1H), 3.65–3.61 (m, 1H), 3.39–3.24 (m, 1H), 2.23–2.12 (m, 2H), 1.81–1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.20–1.14 (m, 3H), 0.75 (s, 9H), -0.22 (s, 6H);
- [0440] 질량 (ESI): m/z 467.6 [$\text{M}^+ + 1$]
- [0441] tert-뷰틸 2-((1R, 2S)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-1-옥소-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-9)의 합성:
- [0442] THF(20mℓ) 중 화합물 C-8(2g, 4.29 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(4.3mℓ, 6.43 mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완료(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 조질의 잔류물을 70% $\text{EtOAc}/n\text{-헥산}$ 을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-9(400mg, 26.5%)를 백색 고체로서 얻었다.
- [0443] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.29 (s, 1H), 5.30–5.21 (m, 1H), 5.08–4.95 (m, 1H), 4.08–4.03 (m, 1H), 3.91–3.71 (m, 1H), 3.75–3.71 (m, 1H), 3.65–3.52 (m, 1H), 3.36–3.22 (m, 1H), 2.22–2.09 (m, 2H), 1.83–1.77 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.10–1.04 (m, 3H);
- [0444] LCMS: 353.4;
- [0445] HPLC: 99.82%.
- [0446] 2-((1R, 2S)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로필)-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-1-온(C-10)의 합성:
- [0447] DCM(5mℓ) 중 화합물 C-9(500mg, 1.07 mmol)의 교반 중인 용액에 $\text{BF}_3(\text{OEt})_2$ (0.26mℓ, 2.14 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완료(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 조질의 잔류물을 다이에틸에터/ $n\text{-펜tan}$ (5mℓ/5mℓ)과 함께 분쇄하여 교체 C-10을 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 취하였다.
- [0448] 2-((1R, 2S)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-5-아이소뷰티릴-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-1-온(C-11)의 합성:

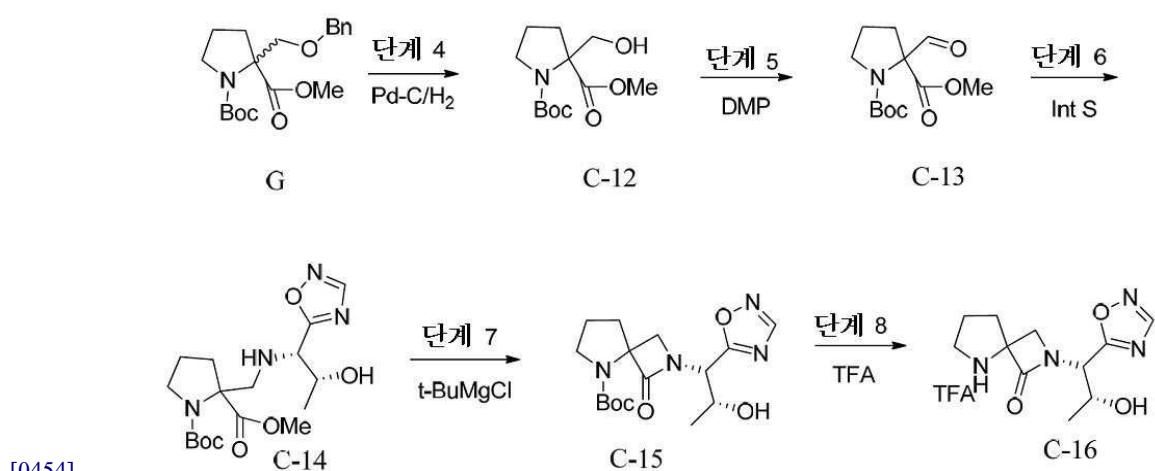
[0449] DCM(10mℓ) 중 화합물 C-10(700mg, 2.77 mmol)의 교반 중인 용액에 TEA(0.94mℓ, 6.92 mmol), SM-3(440mg, 4.15 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온까지 RT 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료(TLC에 의함) 후, 물(20mℓ)로 희석시켰다. 유기 층을 염수 용액(1 x 50mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제에 이어서 분취용 HPLC 정제를 실시하여 C-11(150mg, 16.8%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0450] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.26 (s, 1H), 5.24-5.04 (m, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.27-3.91 (m, 1H), 3.90-3.64 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 3H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.25-1.07 (m, 3H), 0.95-0.93 (m, 6H).

[0451] LCMS m/z : 323.3.

[0452] HPLC: 97.89%.

[0453] 반응식 3



[0454]

1-tert-부틸 2-메틸 2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(C-12)의 합성:

[0455] 메탄올(740mℓ) 중 화합물 G(74g, 0.21 mol)의 교반 중인 용액에 10% Pd/C(50% 습윤품, 14.8g)를 N_2 분위기 하에 첨가하고 6시간 동안 H_2 분위기(별분 압력) 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시 키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 C-12(45g, 82%)를 조질물로서 얻었다.

[0456]

1-tert-부틸 2-메틸 2-폼일피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(C-13)의 합성:

[0457] CH_2Cl_2 (100mℓ) 중 화합물 C-12(10g, 38.5 mmol)의 교반 중인 용액에 데스-마틴 페리오디난(19.6g, 46.27 mmol)을 0℃에서 N_2 분위기 하에 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 수성 NaHCO_3 용액으로 반응 중지시키고 CH_2Cl_2 (2x 100mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조질물을 10% EtOAc /헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-13(7g, 70.5%)을 얻었다.

[0458]

1-tert-부틸 2-메틸 2-(((1S,2R)-2-하이드록시-1-(1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로필)아미노)메틸)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(C-14)의 합성:

[0459]

[0460] MeOH (30mℓ) 중 화합물 C-13(3g, 11.6 mmol)의 교반 중인 용액에 아세트산나트륨(1.91g, 23.3 mmol)의 첨가에 이어서 중간생성물 S(3.6g, 13.9 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 실온 내지 0℃로 서서히 냉각시키고, 이것에 소듐 사이아노보로하이드라이드(1.465g, 23.3 mmol) 및 교반을 실온에서 더욱 6시간 동안 계속하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물로부터의 메탄올을 감압 하에 증발시키고 잔류물을 물로 희석시키고, EtOAc (2x 50mℓ)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 40% EtOAc /헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-14(2.5g, 56%)를 얻었다.

[0461] LCMS m/z : 385 [M⁺1].

[0462] tert-부틸 2-((1S,2R)-2-하이드록시-1-(1,2,4-옥사다이아졸-5-일) 프로필)-1-옥소-2,5-다이아조스피로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-15)의 합성:

THF(30mℓ) 중 화합물 C-14(1.5g, 3.90 mmol)의 교반 중인 용액에 0℃로 냉각시키고, *t*-BuMgCl(THF 중 1M, 15.6 mℓ, 15.6 mmol)을 첨가하고 나서, 15분 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl 용액으로 반응 중지시키고 나서 물로 희석시켰다. 수성 층을 EtOAc(2x 25mℓ)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 150% EtOAc/CH₂Cl₂로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-15(0.15g, 11%)를 얻었다.

[0464] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.02 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.29-2.09 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.27 (d, 3H).

[0465] LCMS (ESI) m/z : 351 [M⁺1].

[0466] HPLC 순도: 96%.

[0467] 2-((1S,2R)-2-하이드록시-1-(1,2,4-옥사다이아졸-5-일)프로필)-2,5-다이아조스피로 [3.4]옥탄-1-온(C-16)의 합성:

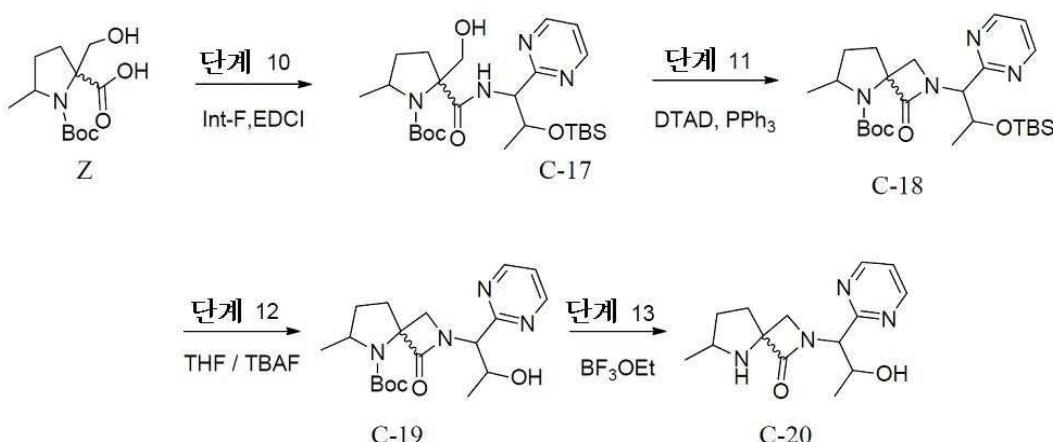
CH₂Cl₂(4mℓ) 중 C-15(0.4g, 1.13 mmol)의 교반 중인 용액에 TFA(0.43mℓ)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 분취용-HPLC에 의해 정제시켜 C-16(65mg)을 TFA염으로서 얻었다.

[0469] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.89 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.24 (d, 3H).

[0470] LCMS (ESI) m/z : 253.4 [M⁺1].

[0471] HPLC 순도: 95%.

[0472] 반응식 4



[0473]

[0474] tert-부틸 2-((2-((tert-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(파리미딘-2-일) 프로필) 카바모일)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸파리미딘-1-카복실레이트(C-17)의 합성:

DCM(10mℓ) 중 화합물 Z(500mg, 1.93 mmol)의 교반 중인 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(1.0mℓ, 5.79 mmol), 중간생성물 F(566mg, 2.12mmol)의 첨가에 이어서, EDCI(737mg, 3.86 mmol), HOBT(521mg, 3.86mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(20mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 포화 염수 용액(1x30mℓ)으로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상

에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-17(300mg, 30.6%)을 담황색 액체로서 얻었다.

[0476] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ 8.73–8.68 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.40–4.15 (m, 1H), 3.76–3.61 (m, 1H), 3.18–3.13 (m, 1H), 2.18–2.13 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.74 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 0.12 (s, 6H)

[0477] tert-뷰틸 2-(2-((tert-뷰틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(피리미딘-2-일) 프로필)-6-메틸-1-옥소-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-18)의 합성:

[0478] 건조 THF(10mℓ) 중 트라이페닐포스핀(380mg, 1.47 mmol)의 교반 중인 용액에 DTAD(339mg, 1.47 mmol)를 실온에서 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 화합물 C-17(300mg, 0.59 mmol)을 첨가한 후, 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 30% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-18(80mg, 27.5%)을 황색 액체로서 얻었다.

[0479] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73–7.64 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 4.4 Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.17–4.12 (m, 1H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.32–2.28 (m, 2H), 2.05–2.00 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

[0480] tert-뷰틸 2-(2-하이드록시-1-(피리미딘-2-일) 프로필)-6-메틸-1-옥소-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-19)의 합성:

[0481] 건조 THF(10mℓ) 중 화합물 C-18(700mg, 1.42 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(744mg, 2.85mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 80% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-19(0.16g, 30%)를 황색의 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.

[0482] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.77 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.42(t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.76–4.63 (m, 2H), 4.14–4.11 (m, 1H), 3.85–3.83 (m, 1H), 3.54–3.34 (m, 1H), 2.25–2.21 (m, 2H), 2.08–1.93 (m, 1H), 1.53–1.47 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.15(d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.03–0.80 (m, 4H).

[0483] LCMS (ESI): 377.4 [$\text{M}^+ + \text{H}_2\text{O}$].

[0484] HPLC: 94.6% (두 이성질체).

[0485] 2-(2-하이드록시-1-(피리미딘-2-일) 프로필)-6-메틸-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-1-온(C-20)의 합성:

[0486] DCM(10mℓ) 중 화합물 C-19(260mg, 0.69 mmol)의 교반 중인 용액에 4A 분자체(70mg), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.08mℓ)를 0°C에서 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 분취용 HPLC법에 의해 정제시켜 C-20(65mg, 34%)을 백색 고체로서 얻었다.

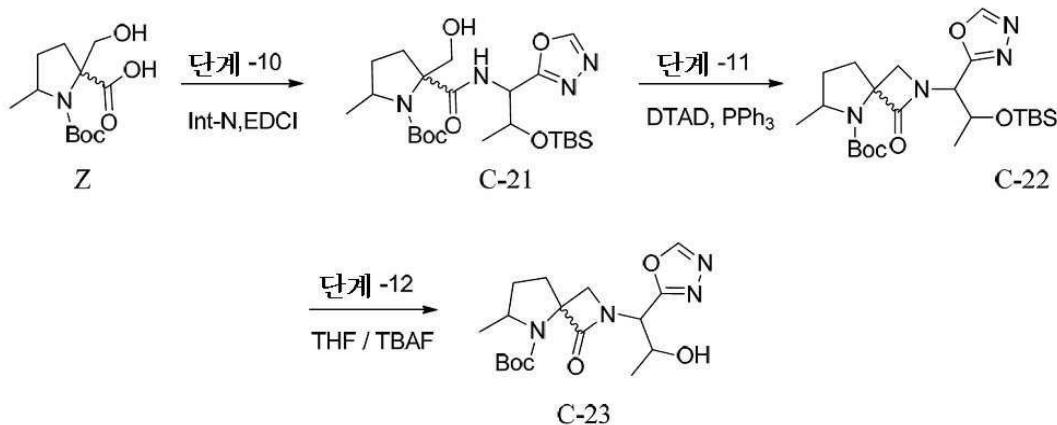
[0487] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D_2O): δ 8.88–8.86 (m, 2H), 7.63–7.57 (m, 1H), 4.92–4.89 (m, 1H), 4.61–4.56 (m, 1H), 4.03–3.91 (m, 3H), 2.61–2.41 (m, 3H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 4.8 Hz, 3H);

[0488] LCMS (ESI): 295.3 [$\text{M}^+ + \text{H}_2\text{O}$].

[0489] HPLC: 91.2%(두 거울상이성질체).

[0490]

반응식 5



[0491]

[0492]

tert-부틸 2-((2-((tert-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로필)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(C-21)의 합성:

[0493]

DCM(30mℓ) 중 화합물 Z(4g, 15.4 mmol)의 교반 중인 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(8mℓ, 46.33mmol), 중간 생성물 N(4.74g, 18.48 mmol)의 첨가에 이어서 HATU(7g, 18.48 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(20mℓ)로 회색시켰다. 분리된 유기 층을 10% 시트르산 용액(1 x 50mℓ)에 이어서 염수 용액(1x50mℓ)으로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 30% EtOAc/n-헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-21(5.5g, 71.8%)을 담황색 액체로서 얻었다.

[0494]

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.25 (s, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 5.19-5.06 (m, 2H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 3H), 2.69-1.98 (m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.37-1.26 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 6H), 0.76 (s, 9H), -0.01 (s, 6H).

[0495]

tert-부틸 2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로필)-6-메틸-1-옥소-2,5-다이아조스파로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(C-22)의 합성:

[0496]

THF(55mℓ) 중 트라이페닐포스핀(5.5g, 11.04 mmol)의 교반 중인 용액에 DTAD(5.07g, 22.05 mmol)를 실온에서 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 화합물 C-21(5.5g, 11.04mmol)을 첨가한 후, 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 30% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-22(4g, 75.4 %)를 황색 액체로서 얻었다.

[0497]

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.36 (s, 1H), 5.30-4.48 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.62-3.58(m, 1H), 2.38-1.98 (m, 3H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.38-1.15 (m, 6H), 0.69 (s, 9H), -0.01 (s, 6H).

[0498]

합성 tert-부틸 2-(2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로필)-6-메틸-1-옥소-2,5-다이아조스파로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(C-23):

[0499]

THF(35mℓ) 중 화합물 C-22(3.5g, 7.29 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(1M THF)(14.5mℓ, 14.58 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 60% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-23(800mg, 30.7%)을 회백색 고체로서 얻었다.

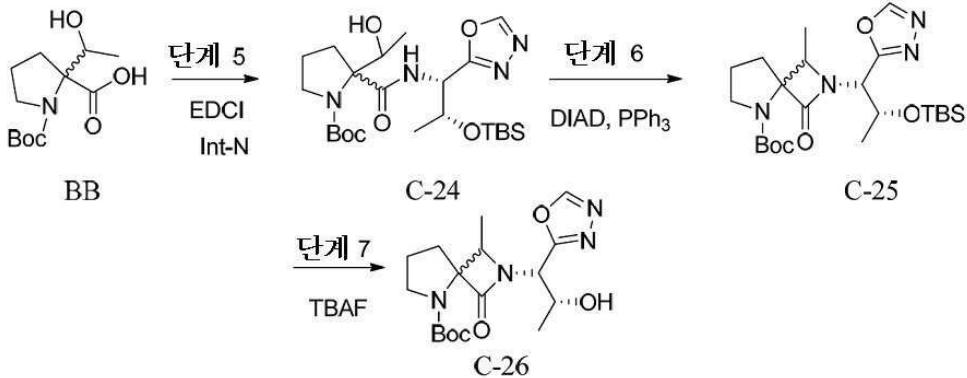
[0500]

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1H), 5.30-5.21(m, 1H), 5.13-5.02 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25-1.14(m, 6H).

[0501] LCMS (ESI) (m/z): 377.4 [$M^+ + 1$].

[0502] HPLC: 95.38%.

[0503] 반응식 6



[0504]

tert-뷰틸 2-(((1R, 2S)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-2-(1-하이드록시에틸) 피롤리딘-1-카복실레이트(C-24)의 합성:

[0506] CH_2Cl_2 (30m ℓ) 중 화합물 BB(3g, 11.5 mmol)의 교반 중인 용액에 DIPEA(6m ℓ , 34.5 mmol), 중간생성물 N(2.95g, 11.5 mmol), HATU(5.24g, 13.8 mmol)를 0°C에서 첨가하고 실온까지 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(30m ℓ)로 희석시키고, CH_2Cl_2 (50m ℓ)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 시트르산(1 x 50m ℓ)에 이어서 염수 용액(1 x 50m ℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 35% EtOAc/ n -헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-24(3.6g, 62.5%)를 황색의 결죽한 시럽으로서 얻었다.

[0507] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.26 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.30-5.12 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.68-1.98 (m, 2H), 1.97-1.69 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.19-1.00 (m, 6H), 0.85 (s, 6H), -0.25 (s, 9H).

[0508] 질량 (ESI): m/z 497.6 [$M^- + 1$].

tert-뷰틸 2-(((1R, 2S)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-1-메틸-3-옥소-2,5-다이아조스피로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-25)의 합성:

[0510] THF(20m ℓ) 중 트라이페닐포스핀(3.6g, 14.05 mmol)의 교반 중인 용액에 DIAD(2.8g, 14.05 mmol)를 실온에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. THF(15m ℓ) 중 화합물 C-24(3.5g, 7.02 mmol)를 서서히 첨가한 후 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 30% EtOAc/ n -헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-25(3g, 89.2%)를 결죽한 시럽으로서 얻었다.

[0511] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.33 (s, 1H), 5.33-5.29 (m, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.24-1.15 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), -0.08 (s, 6H).

[0512] 질량 (ESI): m/z 319.3 [$M^+ + 1$].

tert-뷰틸 2-(((1R, 2S)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-1-메틸-3-옥소-2,5-다이아조스피로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-26)의 합성:

[0514] THF(25m ℓ) 중 화합물 C-25(3g, 6.25 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(12.5m ℓ , 12.5 mmol)를 0°C에서 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 60% EtOAc/ n -헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 C-26(0.8g, 35%)을 백색 고

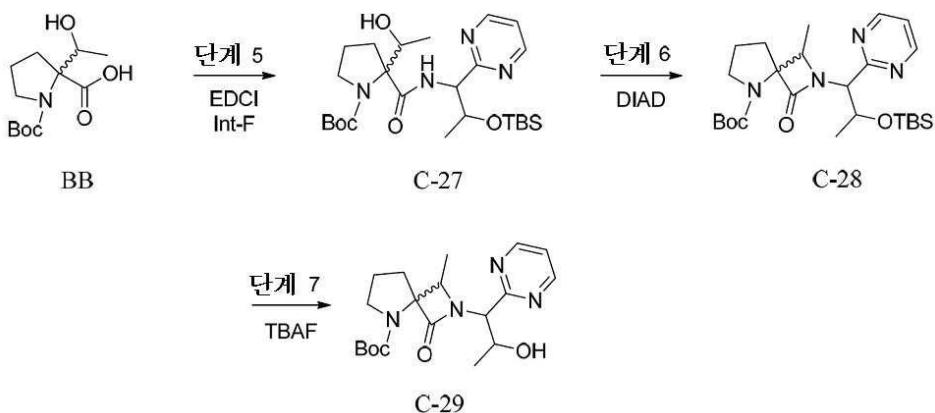
체로서 얻었다.

[0515] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.29 (s, 1H), 5.28-5.15 (m, 1H), 5.08-4.89 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.97-3.79 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.18-1.04 (m, 6H);

[0516] 질량 (ESI): m/z 367.4 [M^+ 1].

[0517] HPLC: 95.85% (두 이성질체).

[0518] 반응식 7



[0519]

tert-뷰틸 2-((2-((tert-뷰틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(피리미딘-2-일) 프로필)-2-(1-하이드록시에틸) 피롤리딘-1-카복실레이트(C-27)의 합성:

[0521]

CH_2Cl_2 (20m ℓ) 중 화합물 BB(200mg, 0.77 mmol)의 교반 중인 용액에 DIPEA(298mg, 2.31 mmol), EDCI(221mg, 1.15 mmol), HOBT(177mg, 1.15 mmol)의 첨가에 이어서 중간생성물 F(206mg, 0.77 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 4% MeOH/DCM으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-27(210mg, 53.6%)을 담황색의 점착성 시럽으로서 얻었다.

[0522]

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.77 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.95-4.92 (m, 2H), 4.21-4.05 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 1.81-1.63 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.12-1.06 (m, 3H), 0.99-0.85 (m, 3H), 0.70 (s, 9H), -0.06 (s, 6H);

[0523]

LCMS (m/z): 509.4 [M^+ 1]

[0524]

tert-뷰틸 2-((tert-뷰틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(피리미딘-2-일) 프로필)-1-메틸-3-옥소-2,5-다이아조스피로[3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-28)의 합성:

[0525]

THF(6m ℓ) 중 트라이페닐포스핀(206mg, 0.78 mmol)의 교반 중인 용액에 DIAD(179mg, 0.78 mmol)를 실온에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이것에 THF(5m ℓ) 중 화합물 C-27(200mg, 0.39 mmol)을 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 다이에틸에тер/n-펜탄(10m ℓ /10m ℓ)과 함께 분쇄하였다. 여과된 용매를 농축시키고, 30% EtOAc/n -헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-28(80mg, 41.8%)을 담황색 액체로서 얻었다.

[0526]

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.81-8.77 (m, 2H), 7.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.92-4.80 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 2H), 4.46-4.20 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 2H), 1.64-1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.20-1.01 (m, 3H), 0.92-0.85 (m, 3H), 0.74 (s, 9H), -0.06 (s, 6H);

[0527]

LCMS (m/z): 491.4 [M^+ 1].

[0528] tert-뷰틸 2-(2-하이드록시-1-(피리미딘-2-일) 프로필)-1-메틸-3-옥소-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-29)의 합성:

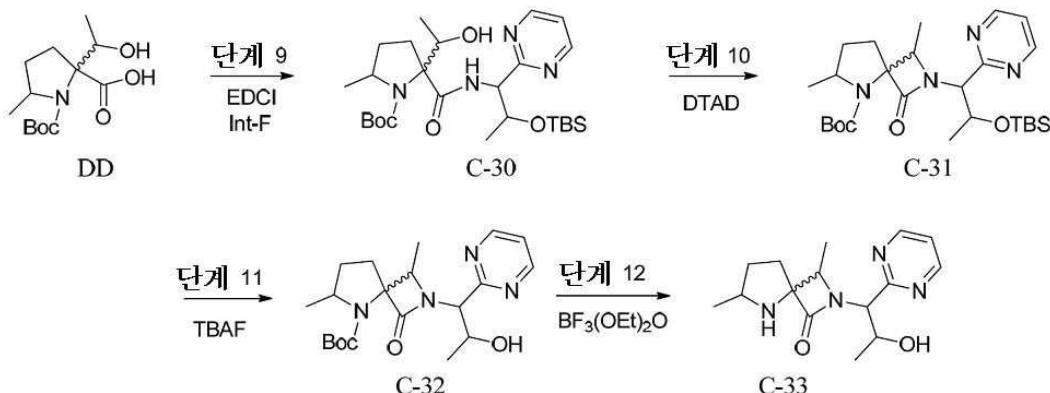
THF(10mℓ) 중 화합물 C-28(450mg, 0.91 mmol)의 교반 중인 용액에 THF 5mℓ 중 TBAF(1.8mℓ, 1.83 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온까지 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 2% MeOH/DCM로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 나서 분취용 HPLC 정제를 실시하여 C-29(100mg, 29%)를 반고체로서 얻었다.

[0530] ¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ 8.82-8.79 (m, 2H), 8.78-7.43 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.63-4.44 (m, 1H), 3.99-3.73 (m, 1H), 3.56-3.36 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.99-1.73 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.24-1.20 (m, 3H), 1.13-1.05 (m, 3H).

[0531] LCMS(*m/z*): 377.5 [M⁺1].

[0532] HPLC: 94.4%(두 이성질체).

[0533] 반응식 9



[0534]

[0535] tert-뷰틸 2-((2-((tert-뷰틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(피리미딘-2-일) 프로필) 카바모일)-2-(1-하이드록시에틸)-5-메틸파롤리딘-1-카복실레이트(C-30)의 합성:

DCM(10mℓ) 중 화합물 DD(500mg, 1.83 mmol)의 교반 중인 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.84mℓ, 4.57 mmol), 중간생성물 F(586mg, 2.19 mmol)의 첨가에 이어서, EDCI(296mg, 2.19 mmol), HOBT(338mg, 2.19 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(20mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 염수 용액(1 x 20mℓ)으로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 2% MeOH/DCM을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-30(800mg, 83.6%)을 담황색 액체로서 얻었다.

[0537] ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.78-8.75 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.44-1.31 (m, 7H), 1.29-1.11 (m, 10H), 1.02-0.96 (m, 4H), 0.70-0.63 (m, 9H), -0.25 (s, 3H), -0.32 (s, 3H).

[0538] LCMS (ESI) : 523.6 [M⁺1].

[0539] tert-뷰틸 2-((2-((tert-뷰틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(피리미딘-2-일) 프로필)-1,6-다이메틸-3-옥소-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-31)의 합성:

건조 THF(10mℓ) 중 트라이페닐포스핀(1.23g, 4.87 mmol)의 교반 중인 용액에 DTAD(1.09g, 4.77 mmol)를 조금씩 첨가하고, 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이 석출된 용액에, 건조 THF(10mℓ) 중 화합물 C-30(1.0g, 1.91 mmol)을 서서히 실온에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 *n*-펜탄(20mℓ)과 함께 분쇄하고 고체(TPPO)를 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 30% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-31(400mg, 41.4%)을 황색 액체로서 얻었다.

[0541] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.82–8.79 (m, 2H), 7.44–7.42 (m, 1H), 3.88–3.70 (m, 2H), 1.82–1.78 (m, 2H), 1.49–1.41 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.21–1.08 (m, 9H), 0.57 (s, 6H), -0.05 (s, 9H); LCMS (ESI): 505.5 [M⁺ + 1].

[0542] tert-뷰틸 2-(2-하이드록시-1-(파리미딘-2-일) 프로필)-1,6-다이메틸-3-옥소-2,5-다이아조스피로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-32)의 합성:

[0543] 건조 THF(3mℓ) 중 화합물 C-31(220mg, 0.43 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(227mg)를 0°C에서 서서히 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 80% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-32(150mg, 88.2%)를 황색 액체로서 얻었다.

[0544] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.81–8.79 (m, 2H), 7.43–7.41 (m, 1H), 4.36–4.33 (m, 1H), 4.27–4.24 (m, 1H), 3.86–3.80 (m, 2H), 2.15–1.86 (m, 4H), 1.53–1.50 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.19–1.03 (m, 9H).

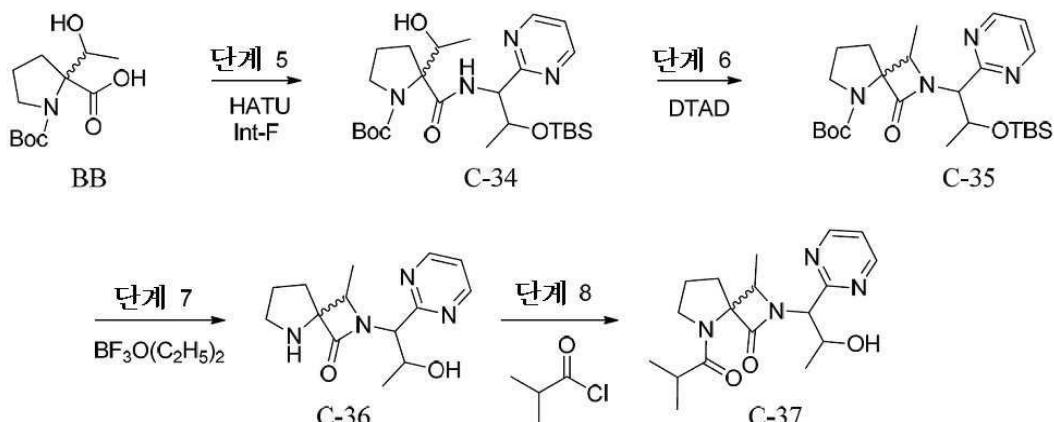
[0545] 2-(2-하이드록시-1-(파리미딘-2-일) 프로필)-3, 6-다이메틸-2,5-다이아조스피로 [3.4] 옥탄-1-온(C-33)의 합성:

[0546] DCM(10mℓ) 중 화합물 C-32(120mg, 0.25 mmol)의 교반 중인 용액에 분자체(100mg), $\text{BF}_3(\text{OEt})_2$ (72mg, 0.51 mmol)를 0°C에서 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 얻어진 석출물을 *n*-펜тан/다이에틸에터(5mℓ/5mℓ)와 함께 분쇄하고, 여과된 고체를 진공에서 건조시켜 C-33(80mg, 89.8%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0547] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D_2O): δ 8.90 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.64–7.60 (m, 1H), 4.72–4.62 (m, 2H), 4.24–4.15 (m, 1H), 4.08–4.00 (m, 1H), 2.60–2.32 (m, 3H), 2.02–1.91 (m, 1H), 1.55–1.51 (m, 3H), 1.48–1.45 (m, 3H), 1.39–1.25 (m, 3H).

[0548] LCMS (ESI): 581.3 [2M⁺ + 1].

[0549] 반응식 10



[0550]

[0551] tert-뷰틸 2-((2-((tert-뷰틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(파리미딘-2-일) 프로필) 카바모일)-2-(1-하이드록시에틸) 파리미딘-1-카복실레이트(C-34)의 합성:

[0552] CH_2Cl_2 (25mℓ) 중 화합물 BB(2.5g, 9.65 mmol)의 교반 중인 용액에 DIPEA(5mℓ, 28.95 mmol), 중간생성물 F(2.57g, 9.65 mmol)의 첨가에 이어서 HATU(4.4g, 11.58 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(20mℓ)로 희석하였다. 분리된 유기 층을 시트르산 용액(1 x 50mℓ)에 이어서 염수 용액(1 x 50mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 50% EtOAc/*n*-헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-34(3.1g, 63.2%)를 회백색 고체로서 얻었다.

[0553] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.76 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.60-4.41 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 2.37-1.62 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.28-1.19 (m, 3H), 1.18-1.15 (m, 3H), 1.09 (s, 9H), -0.04 (s, 6H);

[0554] LCMS (ESI): m/z 509.7 [M⁺1]

[0555] tert-뷰틸 2-(2-((tert-뷰틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(피리미딘-2-일) 프로필)-1-메틸-3-옥소-2,5-다이아조스피로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-35)의 합성:

[0556] THF(15mℓ) 중 트라이페닐포스핀(1.6g, 6.29 mmol)의 교반 중인 용액에 DIAD(1.44g, 6.29 mmol)를 실온에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이것에 THF(5mℓ) 중 화합물 C-34(1.6g, 3.14 mmol)를 서서히 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 다이에틸 에터/*n*-펜탄(10mℓ/10mℓ)과 함께 분쇄하였다. 여과된 용매를 농축시키고, 20% EtOAc/*n*-헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 C-35(1g, 65.3%)를 담황색 액체로서 얻었다.

[0557] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.80 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.72-4.46 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 3H), 2.06-1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.35-1.23 (m, 3H), 1.16-1.12 (m, 3H), 1.00 (s, 9H), -0.01 (s, 6H);

[0558] LCMS (ESI): m/z 491.4 [M⁺1]

[0559] 2-(2-하이드록시-1-(피리미딘-2-일) 프로필)-3-메틸-2,5-다이아조스피로 [3.4] 옥탄-1-온(C-36)의 합성:

[0560] DCM(5mℓ) 중 화합물 C-35(1g, 2.04 mmol)의 교반 중인 용액에 $\text{BF}_3(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (0.05mℓ, 4.08 mmol)의 첨가에 이어서 분자체(50mg)를 0℃에서 첨가하고 실온까지 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 *n*-펜탄으로 희석시키고, 얻어진 고체를 여과시켰다. 여과된 고체를 5% MeOH/DCM 혼합으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-36(180mg, 32%)을 회백색 고체로서 얻었다.

[0561] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D₂O): δ 8.89 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.85-4.73 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.31-2.12 (m, 3H), 1.43-1.37 (m, 6H)

[0562] LCMS (ESI): m/z 277.3 [M⁺1];

[0563] HPLC: 98.85%.

[0564] 2-(2-하이드록시-1-(피리미딘-2-일) 프로필)-5-아이소뷰티릴-3-메틸-2,5-다이아조스피로 [3.4] 옥탄-1-온(C-37)의 합성:

[0565] CH_2Cl_2 (10mℓ) 중 화합물 C-36(600mg, 2.17 mmol)의 교반 중인 용액에 TEA(1.05mℓ, 7.59 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 염화아이소뷰티릴(253mg, 2.39 mmol)을 서서히 첨가한 후, 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(10mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 염수 용액(1 x 50mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 3% MeOH/DCM 혼합으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 나서 분취용 HPLC 정제를 실시하여 C-37(120mg, 16%)을 회백색 고체로서 얻었다.

[0566] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.05-4.34 (m, 2H), 3.64-3.44 (m, 3H), 2.01-1.81 (m, 5H), 1.35-1.13 (m, 6H), 1.10-1.04 (m, 6H);

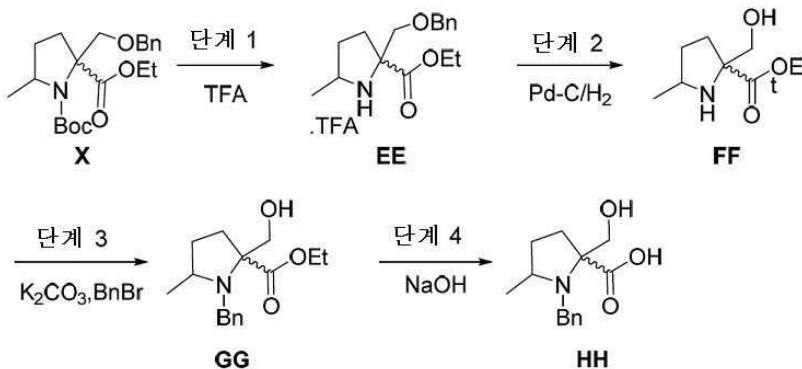
[0567] LCMS (ESI): m/z 347.4 [M⁺1]

[0568] HPLC: 91.1%

[0569] 주된 중간생성물의 제조, 반응식 I-8 내지 I-10:

[0570]

반응식 I-8



[0571]

[0572]

에틸 2-((벤질옥시)메틸)-5-메틸피롤리딘-2-카복실레이트(EE)의 합성:

[0573]

DCM(50mℓ) 중 X(8.5g, 22.51 mmol)의 교반 중인 용액에 TFA(8.6mℓ, 112.58 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 EE(14g, 조질물)를 분홍색 액체(TFA염)로서 얻었다.

[0574]

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (br s, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.90-3.73 (m, 3H), 2.26-2.08 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.22-1.18 (m, 3H);

[0575]

LCMS (ESI): m/z 278.36 [M⁺+1]

[0576]

에틸 2-((하이드록시메틸)-5-메틸피롤리딘-2-카복실레이트(FF)의 합성:

[0577]

메탄올(100mℓ) 중 EE(14g(조질물), 35.80 mmol)의 교반 중인 용액에 (50% 습윤품) 10% Pd/C(5g)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 H₂ 분위기(별분 압력) 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 이 패드를 메탄올(100mℓ)로 세척하였다. 얻어진 여과액을 감압 하에 농축시켜 FF(8g, 조질물)를 황색 시럽으로서 얻었다.

[0578]

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.52 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.94-3.69 (m, 3H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.13-1.92 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 6H);

[0579]

LCMS (ESI): m/z 188.24 [M⁺+1]

[0580]

에틸 1-벤질-2-((하이드록시메틸)-5-메틸피롤리딘-2-카복실레이트(GG)의 합성:

[0581]

CH₃CN(50mℓ) 중 FF(8g, 26.57 mmol)의 교반 중인 용액에 K₂CO₃(11.02g, 79.73 mmol)의 첨가에 이어서 벤질 브로마이드(3.78mℓ, 31.89 mmol)를 실온에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비 후, 반응물을 셀라이트층을 통해서 여과시키고 여과액을 EtOAc(250mℓ)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 조질물을 얻었다. 얻어진 조질의 물질을 10% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 GG(5g, 68%)를 갈색 시럽으로서 얻었다.

[0582]

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33-7.15 (m, 5H), 5.17 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14-3.93 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.81-3.60 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

[0583]

LCMS (ESI): m/z 278.36 [M⁺+1]

[0584]

1-벤질-2-((하이드록시메틸)-5-메틸피롤리딘-2-카복실산(HH)의 합성:

[0585]

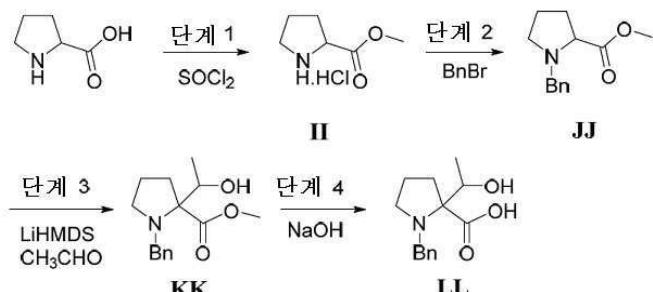
EtOH/H₂O(25mℓ/25mℓ) 중 GG(5g, 18.05 mmol)의 교반 중인 용액에 NaOH(1.44g, 36.1mg)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물로부터의 용매

를 감압 하에 증발시키고, 다이에틸에터(2 x 75mℓ)로 추출하였다. 수성 층을 1N HCl을 이용해서 산성화시키고 20% MeOH/CH₂Cl₂(2 x 100mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 HH(3.5g, 78%)를 갈색 시럽으로서 얻었다.

[0586] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.17 (s, 1H), 7.49–7.27 (m, 5H), 4.55 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.51–3.41 (m, 2H), 2.18–1.90 (m, 3H), 1.45–1.39 (m, 1H), 0.61–0.45 (m, 3H)

[0587] LCMS (ESI): *m/z* 250.13 [M⁺1]

[0588] 반응식 I-9



[0589]

메틸 피롤리딘-2-카복실레이트(II)의 합성:

메탄을 중 L-프롤린(50g, 434 mmol)의 교반 중인 용액에 염화티오닐(37.5mℓ, 521 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 70℃로 16시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 만들고, 진공 하에 농축시켜 II(70g, 99%)를 걸쭉한 시럽(염산염)으로서 얻었다.

[0592] ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.15–4.13 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.35–3.30 (m, 2H), 2.23–2.15 (m, 1H), 1.86–1.78 (m, 3H), 1.41 (s, 9H)

[0593] LCMS (ESI): *m/z* 129 [M⁺1]

메틸 벤질프롤리네이트(JJ)의 합성:

DCM(200mℓ) 중 화합물 II(18g, 108 mmol)의 교반 중인 용액에 TEA(45.35mℓ, 326 mmol)의 첨가에 이어서 벤질 브로마이드(15.5mℓ, 130 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. (TLC에 의해) 반응의 완결 후, 물(75mℓ) 및 EtOAc(500mℓ)로 회색시켰다. 유기 층을 물(2 x 100mℓ), 염수 용액(2 x 50mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 10% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 JJ(5g, 21%)를 유성 액체로서 얻었다.

[0596] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.32–7.22 (m, 5H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48–3.24 (m, 2H), 2.85–2.80 (m, 1H), 2.38–2.32 (m, 1H), 2.10–1.98 (m, 1H), 1.85–1.69 (m, 3H)

[0597] LCMS (ESI): *m/z* 220.28 [M⁺1]

메틸 1-벤질-2-(1-하이드록시에틸) 피롤리딘-2-카복실레이트(KK)의 합성:

THF(50mℓ) 중 JJ(5g, 22.80 mmol)의 교반 중인 용액에 LiHMDS(46mℓ, 45.60 mmol)를 적가 방식으로 -20℃에서 첨가하고 45분 동안 교반하였다. 이것에 아세트알데하이드(2.33mℓ, 45.60 mmol)를 적가 방식으로 첨가하고, 3시간 동안 -20℃에서 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 수성 NH₄Cl 용액(100mℓ)으로 반응 중지시키고 나서 EtOAc(2 x 150mℓ)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물(200mℓ) 및 염수 용액(200mℓ)으로 세척하였다. 분리된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 10% EtOAc/헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 KK(3.5g, 58%)를 황색 시럽으로서 얻었다.

[0600] LCMS (ESI): m/z 264.3 [$M^+ + 1$]

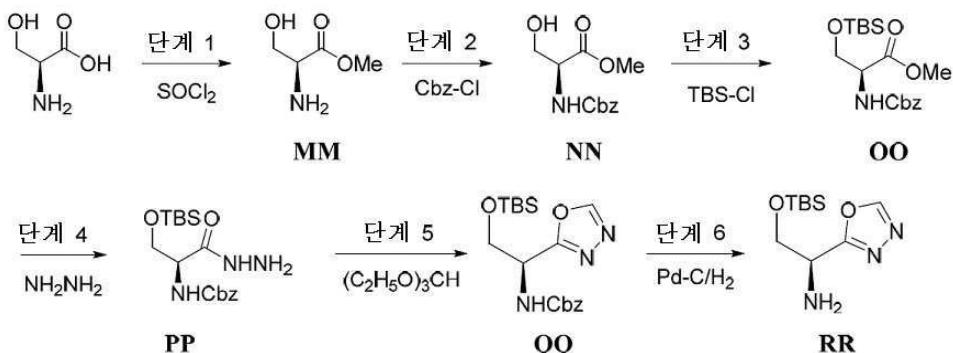
1-벤질-2-(1-하이드록시에틸) 피롤리딘-2-카복실산(LL)의 합성:

[0602] MeOH/THF/H₂O(10mL/10mL/10mL) 중 KK(4.5g, 17.11 mmol)의 교반 중인 용액에 NaOH(1.02g, 25.66 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 95°C로 1시간 동안 가열하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 수성 층을 EtOAc(100mL)로 세척하였다. 분리된 수성 층을 1N HCl(pH~3)을 이용해서 산성화시켰다. 수성 층을 20% MeOH/DCM(2 x 100mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 LL(2.7g, 63%)을 회백색 고체로서 얻었다.

[0603] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.31-7.13 (m, 5H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H);

[0604] LCMS (ESI): m/z 250.4 [$M^+ - 1$]

반응식 I-10



[0605]

메틸 L-세리네이트(MM)의 합성:

[0606] CH₃OH(100mL) 중 L-세린(12g, 114 mmol)의 교반 중인 용액에 염화티오닐(10mL, 137 mmol)을 0°C에서 첨가하고 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완결 후(TLC에 의함), 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MM(16g, 조질물, HCl염)을 백색 고체로서 얻었다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 그대로 사용하였다.

[0607] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.61 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H)

메틸 ((벤질옥시)카보닐)-L-세리네이트(NN)의 합성:

[0608] 물/1,4-다이옥산(130mL/65mL) 중 MM(16g, 103 mmol)의 교반 중인 용액에 Na₂CO₃(27.3g, 257 mmol)를 실온에서 첨가하였다. Cbz-Cl(17.6mL, 123 mmol)을 0°C에서 적가 방식으로 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완결 후(TLC에 의함), 반응물을 EtOAc(300mL)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 NN(23g, 88%)을 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.

[0609] ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.56 (m, 2H).

[0610] LCMS (ESI): m/z 254.2 [$M^+ + 1$]

메틸 N-((벤질옥시)카보닐)-O-(tert-뷰틸다이메틸실릴)-L-세리네이트(00)의 합성:

[0611] DCM(700mL) 중 NN(23g, 91 mmol)의 교반 중인 용액에 이미다졸(12.37g, 182 mmol), DMAP(2.22g, 18.2 mmol)의 첨가에 이어서 TBDMS-Cl(20.4g, 136 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완

결 후(TLC에 의함), 반응물을 물(200mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 염수 용액(2 x 200mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 20% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 00(32g, 97%)를 결쪽한 시럽으로서 얻었다.

[0616] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.04 (s, 6H)

[0617] LCMS (ESI): m/z 368.5 [$\text{M}^+ + 1$]

[0618] 벤질 (S)-(3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-하이드라진일-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(PP)의 합성:

[0619] 메탄올(120mℓ) 중 00(20g, 54.5 mmol)의 교반 용액에 하이드라진 수화물(27g, 545 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 그 후 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완결 후(TLC에 의함), 에탄올을 감압 하에 증발시켰다. 조질의 잔류물을 n -펜탄(100mℓ)과 함께 분쇄하여 PP(17g, 85%)를 회백색 고체로서 얻었다.

[0620] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.17 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.35-7.14 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.73-3.58 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), -0.04 (s, 6H).

[0621] 벤질 ((1S, 2R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로필) 카바메이트(QQ)의 합성:

[0622] 트라이에틸오쏘폼에이트(68.5g, 463 mmol) 중 PP(17g, 46.3 mmol)의 용액에 p -TSA(8.8g, 4.63 mmol)를 실온에서 첨가하고, 그 후 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완결 후(TLC에 의함), 트라이에틸오쏘폼에이트를 감압 하에 증발시켰다. 조질의 잔류물을 10% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 QQ(5g, 29%)를 결쪽한 시럽으로서 얻었다.

[0623] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.22 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 6H);

[0624] LCMS (ESI): m/z 378.5 [$\text{M}^+ + 1$]

[0625] (S)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)에탄-1-아민(RR)의 합성:

[0626] 메탄올(30mℓ) 중 QQ(5g, 13.2 mmol)의 교반 중인 용액에 50% 습윤품 10% Pd/C (1.2g)를 첨가하고, H_2 분위기(별론 압력) 하에 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완결 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 메탄올(20mℓ)과 함께 분쇄하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 RR(2g, 63%)을 결쪽한 시럽으로서 얻었다.

[0627] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.16 (s, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 2.11 (s, 2H), 0.77 (s, 9H), -0.04 (s, 6H)

[0628] LCMS (ESI): m/z 244.3 [$\text{M}^+ + 1$]

[0629] 반응식 11



[0630]

[0631] 2-(2-하이드록시-1-(피리미딘-2-일)프로필)-5-아이소뷰티릴-6-메틸-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-1-온(C-38)의 합성:

[0632]

DCM(10mℓ) 중 C-20(500mg, 1.81 mmol)의 교반 중인 용액에 DIPEA(0.94mℓ, 5.43 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 뷰

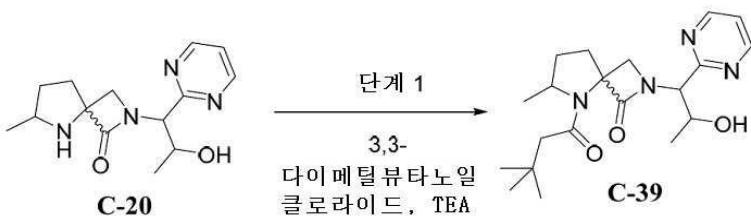
티릴클로라이드(578mg, 5.43 mmol)를 0°C에서 첨가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(10mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 2% MeOH/DCM 을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-38(150mg, 24%)을 담황색 고체로서 얻었다.

[0633] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD_3OD): δ 8.82–8.77 (m, 2H), 7.39 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47–4.44 (m, 1H), 4.20–4.14 (m, 1H), 3.82–3.74 (m, 1H), 3.51–3.40 (m, 1H), 2.78–2.72 (m, 1H), 2.46–2.37 (m, 1H), 2.18–2.12 (m, 2H), 1.77–1.72 (m, 1H), 1.34–1.29 (m, 3H), 1.26–1.22 (m, 3H), 1.06–1.02 (m, 6H)

[0634] LCMS (ESI): m/z 347.2 [$\text{M}^+ + 1$];

[0635] HPLC: 99.7%

[0636] 반응식 12



[0637]

[0638] 5-(3,3-다이메틸부타노일)-2-(2-하이드록시-1-(파리미딘-2-일)프로필)-6-메틸-2,5-다이아조스페로[3.4]옥탄-1-온(C-39)의 합성:

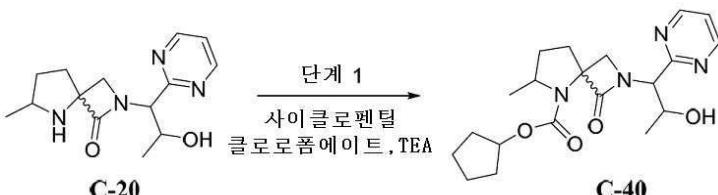
[0639] DCM(10mℓ) 중 C-20(150mg, 0.54 mmol)의 교반 중인 용액에 TEA(137mg, 1.35 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 3,3-다이메틸부타노일 클로라이드(87mg, 0.65 mmol)를 0°C에서 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(10mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 2% MeOH/DCM 을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-39(150mg, 24%)를 점착성 고체로서 얻었다.

[0640] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.80–8.75 (m, 2H), 7.43–7.37 (m, 1H), 4.73–4.65 (m, 2H), 4.24–4.17 (m, 2H), 3.78–3.59 (m, 1H), 3.23–3.16 (m, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.32–2.08 (m, 3H), 1.58–1.50 (m, 1H), 1.20–1.08 (m, 6H), 0.86 (s, 9H)

[0641] LCMS (ESI): m/z 375.49 [$\text{M}^+ + 1$];

[0642] HPLC: 96.9%

[0643] 반응식 13



[0644]

[0645] 사이클로펜틸 2-(2-하이드록시-1-(파리미딘-2-일) 프로필)-6-메틸-1-옥소-2,5-다이아조스페로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(C-40)의 합성:

[0646] DCM(5mℓ) 중 C-20(150mg, 0.54 mmol)의 교반 중인 용액에 TEA(0.23mℓ, 1.63 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 사이클로펜틸 클로로폼에이트(88mg, 0.59 mmol)를 0°C에서 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(10mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 포화 염수 용액(20mℓ)으로

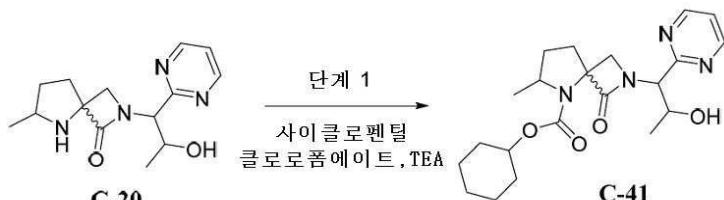
세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 갑암 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 3% MeOH/DCM을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **C-40**(110mg, 52%)을 점착성 고체로서 얻었다.

¹**H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.81–8.76 (m, 2H), 7.45–7.42 (m, 1H), 5.20–4.91 (m, 1H), 4.77–4.64 (m, 2H), 4.30–3.63 (m, 1H), 3.57–3.31 (m, 3H), 2.16–1.86 (m, 4H), 1.77–1.32 (m, 8H), 1.18–1.08 (m, 6H)

LCMS (ESI): *m/z* 389.4 [M⁺1];

UPLC: 97.6%

반응식 14



사이클로헥실 2-(2-하이드록시-1-(페리미딘-2-일) 프로필)-6-메틸-1-옥소-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-41)의 합성:

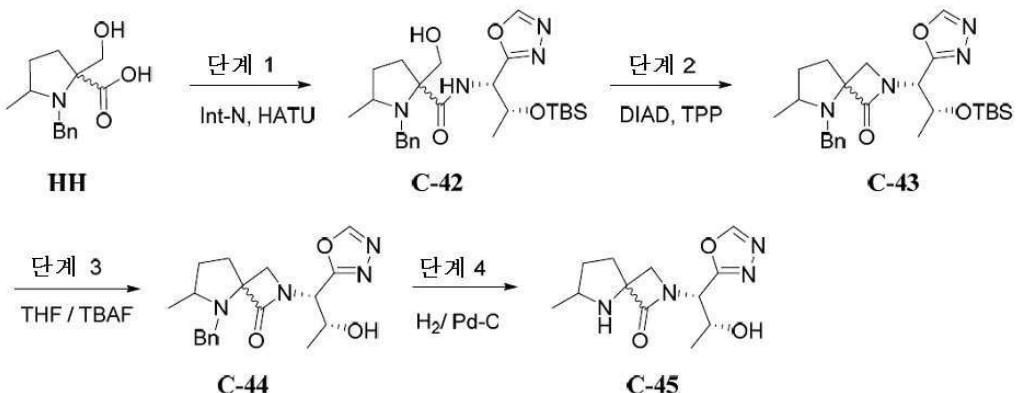
DCM(5mL) 중 **C-20**(150mg, 0.54 mmol)의 교반 중인 용액에 TEA(0.2mL, 1.35 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 사이클로헥실 클로로포에이트(105mg, 0.65 mmol)를 0°C에서 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 시트르산 용액(20mL), 포화염수 용액(20mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조절의 화합물을 얻었으며, 이것을 2% MeOH/DCM을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **C-41**(90mg, 41%)을 접착성 고체로서 얻었다.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.82–8.78 (m, 2H), 7.48–7.41 (m, 1H), 4.78–4.61 (m, 2H), 4.24–4.13 (m, 2H), 3.94–3.87 (m, 1H), 3.76–3.53 (m, 2H), 2.27–1.99 (m, 3H), 1.97–1.92 (m, 1H), 1.56–1.32 (m, 10H), 1.29–1.10 (m, 2H)

LCMS (ESI): *m/z* 403.5 [M⁺1];

UPLC: 98.06%

반응식 15



1-벤질- N -($(1S, 2R)$ -2-((*tert*-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(디) 5-페타코르디오 2-페보스이리신드(2,4S)-인 헥사

Int N(2.58g, 10.04 mmol)의 첨가에 이어서 HATU(4.57g, 12.04 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(100mℓ) 및 EtOAc(100mℓ)로 희석시켰다. 유기 층을 물(100mℓ), 포화 중탄산나트륨 용액(50mℓ)에 이어서 염수 용액(50mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 20% EtOAc/n-헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-42(3.2g, 65%)를 갈색 시럽으로서 얻었다.

[0661] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.26 (s, 1H), 8.78 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.30–7.21 (m, 5H), 5.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.05–4.02 (m, 2H), 3.87–3.72 (m, 1H), 3.15–3.10 (m, 1H), 2.81–2.65 (m, 1H), 1.39–1.26 (m, 4H), 1.25–1.16 (m, 6H), 0.05 (s, 6H)

[0662] LCMS (ESI): m/z 489.70 [$\text{M}^+ + 1$]

[0663] 5-벤질-2-((1S, 2R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-6-메틸-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-1-온(C-43)의 합성:

건조 THF(30mℓ) 중 트라이페닐포스핀(4.02g, 15.36 mmol)의 교반 중인 용액에 DIAD(2.48g, 12.29 mmol)를 실온에서 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. THF(30mℓ) 중 C-42(3g, 6.14 mmol)를 적가 방식으로 첨가한 후, 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 20% EtOAc/n-헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-43(1.3g, 45%)을 담록색 시럽으로서 얻었다.

[0665] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.28 (s, 1H), 7.33–7.19 (m, 5H), 5.24–5.19 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.47–4.41 (m, 1H), 4.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.49–2.28 (m, 1H), 2.27–2.10 (m, 1H), 1.98–1.94 (m, 1H), 1.47–1.40 (m, 1H), 1.23–1.15 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)

[0666] LCMS (ESI): m/z 491.6 [$\text{M}^+ + 1$]

[0667] 5-벤질-2-((1S, 2R)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-6-메틸-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-1-온(C-44)의 합성:

건조 THF(30mℓ) 중 C-43(1.3g, 2.76 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(THF 중 1M)(4.13mℓ, 4.14 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 물(100mℓ) 및 EtOAc(100mℓ)로 희석시켰다. 유기 층을 물(100mℓ), 염수 용액(50mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 2% MeOH/CH₂Cl₂를 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-44(350mg, 35%)를 결쪽한 시럽으로서 얻었다.

[0669] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.18 (s, 1H), 7.34–7.16 (m, 5H), 5.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.01–4.83 (m, 1H), 4.22–4.18 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.84–3.67 (m, 1H), 3.54–3.35 (m, 1H), 2.98–2.89 (m, 1H), 2.31–1.89 (m, 3H), 1.45–1.41 (m, 1H), 1.39–1.14 (m, 3H), 0.90–0.81 (s, 3H)

[0670] LCMS (ESI): m/z 357.43 [$\text{M}^+ + 1$]

[0671] HPLC: 92.46%

[0672] 5-벤질-2-((1S, 2R)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-6-메틸-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-1-온(C-45)의 합성:

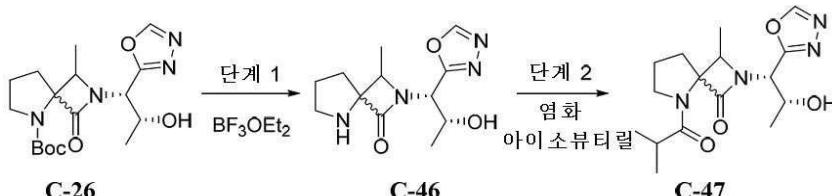
건조 THF(30mℓ) 중 C-44(1.3g, 2.76 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(THF 중 1M)(4.13mℓ, 4.14 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 물(100mℓ) 및 EtOAc(100mℓ)로 희석시켰다. 유기 층을 물(100mℓ), 염수 용액(50mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 2% MeOH/CH₂Cl₂를 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-45(350mg, 35%)를 결쪽한 시럽으로서 얻었다.

[0674] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.18 (s, 1H), 7.34-7.16 (m, 5H), 5.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.01-4.83 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.84-3.67 (m, 1H), 3.54-3.35 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.31-1.89 (m, 3H), 1.45-1.41 (m, 1H), 1.39-1.14 (m, 3H), 0.90-0.81 (s, 3H)

[0675] LCMS (ESI): m/z 357.43 [M^+]

[0676] HPLC: 92.46%

[0677] 반응식 16



[0678]

[0679] 2-((1*S*,2*R*)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로필)-3-메틸-2,5-다이아조스피로[3.4]옥坦-1-온(C-46)의 합성:

[0680] DCM(10mℓ) 중 C-26(800mg, 2.18 mmol)의 교반 중인 용액에 BF_3OEt_2 (620mg, 4.37 mmol), 분자체(150mg)를 0℃에서 첨가하고, 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 *n*-펜탄(5mℓ)으로 희석시켰다. 석출된 고체를 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 3% MeOH/DCM으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-46(700mg, 조질물)을 황색 액체로서 얻었다.

[0681] 질량 (ESI): m/z 267.3 [M^+]

[0682] 2-((1*S*,2*R*)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로필)-5-아이소뷰티릴-3-메틸-2,5-다이아조스피로[3.4]옥坦-1-온(C-47)의 합성:

[0683] DCM(10mℓ) 중 C-46(700mg(조질물), 2.63 mmol)의 교반 중인 용액에 TEA(0.53mℓ, 3.94 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 10분 후 염화아이소뷰티릴(0.41mℓ, 3.94 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(5mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 3% MeOH/DCM으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 나서 분취용 HPLC 정제를 실시하여 C-47(150mg, 17%)을 결죽한 시럽으로서 얻었다.

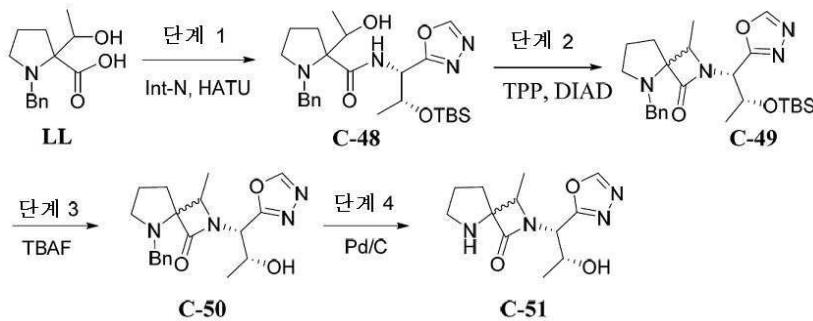
[0684] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.27 (s, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.01-1.79 (m, 3H), 1.37-1.19 (m, 3H), 1.10-0.94 (m, 9H)

[0685] 질량 (ESI): m/z 337.4 [M^+]

[0686] HPLC: 99.5%

[0687]

반응식 17



[0688]

1-벤질-*N*-(*(1S, 2R*)-2-((*tert*-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-2-(1-하이드록시에틸) 피롤리딘-2-카복스아마이드(C-48)의 합성:

[0690]

DMF(10mℓ) 중 LL(3.9g, 15.66 mmol)의 교반 중인 용액에 *N*, *N*-다이아이소프로필에틸아민(8.16mℓ, 46.98 mmol), Int-N(4.03g, 15.66 mmol)의 첨가에 이어서 HATU(7.14g, 18.79 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(100mℓ) 및 EtOAc(150mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 물(100mℓ)에 이어서 염수 용액(100mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 30% EtOAc/*n*-헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-48(1.8g, 24%)을 황색 시럽으로서 얻었다.

[0691]

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.25 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 5.47-5.27 (m, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 6H), 0.72 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H);

[0692]

LCMS (ESI): *m/z* 489.6 [M⁺1]

[0693]

5-벤질-2-((*1S, 2R*)-2-((*tert*-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-3-메틸-2,5-다이아조스피로 [3.4] 옥탄-1-온(C-49)의 합성:

[0694]

건조 THF(20mℓ) 중 트라이페닐포스핀(2.41g, 9.22 mmol)의 교반 중인 용액에 DIAD(1.49g, 7.37 mmol)를 조금씩 첨가하고, 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이 석출된 용액에 건조 THF(15mℓ) 중 C-48(1.8g, 3.68 mmol)을 적가방식으로 실온에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 20% 다이에틸에тер/*n*-헥산(2 x 100mℓ)과 함께 분쇄하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 20% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-49(400mg, 조질물)를 담록색 시럽으로서 얻었다.

[0695]

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.30 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 5H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 3H), 2.26-2.11 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.25-1.15 (m, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.02 (s, 6H);

[0696]

LCMS (ESI): *m/z* 471.6 [M⁺1]

[0697]

5-벤질-2-((*1S, 2R*)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-3-메틸-2,5-다이아조스피로 [3.4] 옥탄-1-온(C-50)의 합성:

[0698]

건조 THF(30mℓ) 중 C-49(1.5g, 3.19 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(THF 중 1M)(4.78mℓ, 1.5 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 물(75mℓ) 및 EtOAc(100mℓ)로 희석시켰다. 유기 층을 물(2 x 50mℓ), 염수 용액(2 x 50mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 30% EtOAc/*n*-헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-50(500mg, 44%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0699] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.26 (s, 1H), 7.37-7.22 (m, 5H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.96-4.75 (m, 1H), 4.33-4.02 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H);

[0700] LCMS (ESI): m/z 357.43 [M^+]

[0701] HPLC: 99.61%

[0702] 2-((1S,2R)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)프로필)-3-메틸-2,5-다이아조스피로[3.4]옥탄-1-온(C-51)의 합성:

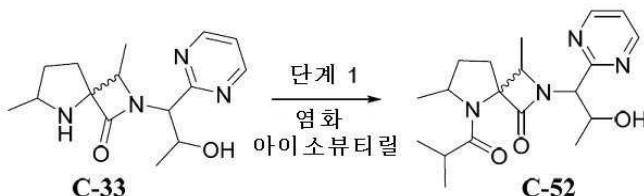
[0703] 메탄올(10mL) 중 화합물 C-50(420mg, 1.17 mmol)의 교반 중인 용액에 10% Pd/C(400mg)를 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 이 패드를 메탄올(10mL)로 세척하였다. 얻어진 여과액을 감압 하에 농축시켜 C-51(220mg, 70%)을 회백색 고체로서 얻었다.

[0704] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.26 (s, 1H), 5.25-5.17 (m, 1H), 4.89-4.69 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.84-3.56 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 2H), 1.24-1.10 (m, 6H);

[0705] LCMS (ESI): m/z 260 [M^+]

[0706] HPLC: 97.94%

[0707] 반응식 18



[0708] 2-(2-하이드록시-1-(피리미딘-2-일)프로필)-3, 6-다이메틸-2,5-다이아조스피로[3.4]옥탄-1-온(C-52)의 합성:

[0710] 건조 DCM(10mL) 중 C-33(500mg, 1.72 mmol)의 교반 중인 용액에 DIPEA(556mg, 4.31 mmol)의 첨가에 이어서 염화 아이소부티릴(273mg, 2.58 mmol)을 서서히 0°C에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔류물을 물(10mL)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 염수 용액(20mL)으로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 1% MeOH/DCM을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-52(90mg, 14.5%)를 담갈색 시럽으로서 얻었다.

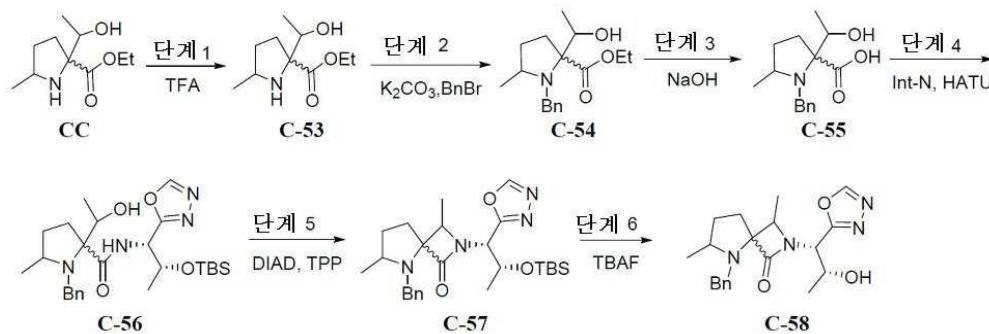
[0711] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD_3OD): δ 8.81-8.77 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 2H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 3H), 1.28-1.20 (m, 3H), 1.15-1.02 (m, 9H);

[0712] LCMS (ESI): m/z 361.3 [M^+];

[0713] HPLC: 94.85%

[0714]

반응식 19



[0715]

에틸 2-(1-하이드록시에틸)-5-메틸피롤리딘-2-카복실레이트(C-53)의 합성:

[0717]

CH_2Cl_2 (50m ℓ) 중 **CC**(5g, 16.61 mmol)의 교반 중인 용액에 TFA(6.34m ℓ , 83.05 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 n-펜탄(50m ℓ)과 함께 분쇄하여 **C-53**(5g, 조질물)을 흑색 시럽으로서 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 그대로 취하였다.

[0718]

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.71 (br s, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 3H), 4.14-4.03 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 4H), 1.36-1.18 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 3H)

[0719]

LCMS (ESI): m/z 202.38 [$\text{M}^+ + 1$]

[0720]

에틸 1-벤질-2-(1-하이드록시에틸)-5-메틸피롤리딘-2-카복실레이트(C-54: C-54-A 및 C-54-B)의 합성:

[0721]

아세토나이트릴(50m ℓ) 중 **C-53**(5g(조질물), 15.87 mmol)의 교반 중인 용액에 K_2CO_3 (6.57g, 47.61 mmol)의 첨가에 이어서 벤질 브로마이드(2.82m ℓ , 23.80 mmol)를 실온에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 이 반응 혼합물을 EtOAc (150m ℓ) 및 물(75m ℓ)로 희석시켰다. 유기 층을 염수 용액(2 x 150m ℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 10% EtOAc /헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **C-54-A** 1g 및 **C-54-B** 1.2g(**C-54**의 분리된 이성질체들)(48%)을 황색 시럽으로서 얻었다.

[0722]

$^1\text{H-NMR}$ (**C-54-A** 이성질체): (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.35-7.14 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 2.14-1.99 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.25-1.18 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 3H), 0.75 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

[0723]

LCMS (ESI): m/z 292.3 [$\text{M}^+ + 1$]

[0724]

$^1\text{H-NMR}$ (**C-54-B** 이성질체): (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.34-7.18 (m, 5H), 5.15 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.63-4.49 (m, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 3H), 1.42-1.39 (m, 3H), 1.20-1.13 (m, 3H), 0.76 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

[0725]

LCMS (ESI): m/z 292.3 [$\text{M}^+ + 1$]

[0726]

1-벤질-2-(1-하이드록시에틸)-5-메틸피롤리딘-2-카복실산(C-55-A)의 합성의 합성:

[0727]

$\text{MeOH/THF/H}_2\text{O}$ (5m ℓ /5m ℓ /5m ℓ) 중 **C-54-A**(1g, 3.43 mmol)의 교반 중인 용액에 NaOH (206mg, 5.14 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90°C로 6시간 동안 가열하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 수성 층을 다이에틸에테(50m ℓ)로 세척하였다. 분리된 수성 층을 2N HCl (pH~3)을 이용해서 산화시켰다. 수성 층을 10% MeOH/DCM (2 x 100m ℓ)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 화합물 **C-55-A**(1g, 조질물)를 황색 고체로서 얻었다.

- [0728] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.50–7.30 (m, 3H), 5.12 (br s, 1H), 4.48–4.35 (m, 2H), 4.09–3.81 (m, 1H), 2.39–2.22 (m, 2H), 2.16–2.08 (m, 2H), 1.66–1.57 (m, 1H), 1.16–0.86 (m, 6H);
- [0729] LCMS (ESI): m/z 264.3 [M^+]
- [0730] 1-벤질-2-(1-하이드록시에틸)-5-메틸파롤리딘-2-카복실산(C-55-B)의 합성의 합성:
- [0731] MeOH/THF/H₂O(5mL/5mL/5mL) 중 C-54-B(1.2g, 4.12 mmol)의 교반 중인 용액에 NaOH(206mg, 5.14 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90°C로 6시간 동안 가열하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 수성 층을 에틸에터(50mL)로 세척하였다. 분리된 수성 층을 2N HCl(pH~3)을 이용해서 산성화 시켰다. 수성 층을 10% MeOH/DCM(2 x 100mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 화합물 C-55-B(780mg)를 황색 고체로서 얻었다.
- [0732] $^1\text{H-NMR}$ (C-55-B 이성질체): (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.14 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.49–7.44 (m, 3H), 4.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45–4.41 (m, 1H), 3.98–3.93 (m, 1H), 2.32–2.13 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H);
- [0733] LCMS (ESI): m/z 272.4 [M^+]
- [0734] 1-벤질-N-((1S, 2R)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-2-(1-하이드록시에틸)-5-메틸파롤리딘-2-카복스아마이드(C-56)의 합성:
- [0735] DMF(10mL) 중 C-55(1.78g, 6.75 mmol)(두 이성질체 C-55-A 및 C-55-B의 혼합물)의 교반 중인 용액에 N, N-다이아이소프로필에틸아민(3.51mL, 20.27 mmol), Int N(1.74g, 6.75 mmol)의 첨가에 이어서 HATU(3.08g, 8.11 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(100mL) 및 EtOAc(150mL)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 물(100mL)에 이어서 염수 용액(100mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 30% EtOAc/n-헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-56(1.2g, 35%)을 갈색 시럽으로서 얻었다.
- [0736] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.31 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.44–7.19 (m, 5H), 5.26–4.95 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.33–4.18 (m, 2H), 4.09–3.94 (m, 1H), 2.32–2.22 (m, 1H), 2.15–1.86 (m, 4H), 1.37–1.05 (m, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H);
- [0737] LCMS (ESI): m/z 503.7 [M^+]
- [0738] 1-벤질-N-((1S, 2R)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-2-(1-하이드록시에틸)-5-메틸파롤리딘-2-카복스아마이드(C-57)의 합성:
- [0739] 건조 THF(15mL) 중 트라이페닐포스핀(1.56g, 5.97 mmol)의 교반 중인 용액에 DIAD(967mg, 4.78 mmol)를 조금씩 첨가하고, 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이 석출된 용액에 건조 THF(15mL) 중 C-56(1.2g, 2.39 mmol)을 실온에서 서서히 첨가하고, 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 20% 다이에틸에터/n-헥산(2 x 100mL)과 함께 분쇄하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 20% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-57(400mg, 조질물)을 갈색의 결정한 시럽으로서 얻었다.
- [0740] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.27 (s, 1H), 7.43–7.18 (m, 5H), 4.91–4.73 (m, 2H), 4.42–4.02 (m, 2H), 3.96–3.75 (m, 2H), 2.11–1.84 (m, 3H), 1.42–1.37 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23–1.11 (m, 6H), 0.70 (s, 9H), 0.02 (s, 6H);
- [0741] LCMS (ESI): m/z 485.7 [M^+]
- [0742] 5-벤질-2-((1S, 2R)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 프로필)-3, 6-다이메틸-2,5-다이아조스피로

[3.4] 옥탄-1-온(C-58)의 합성:

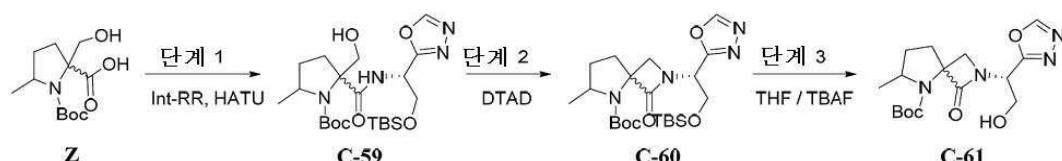
[0743] 건조 THF(5mℓ) 중 C-57(400mg, 0.82 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(THF 중 1M)(1.23mℓ, 1.5 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 물(30mℓ) 및 EtOAc(50mℓ)로 희석시켰다. 유기 층을 물(2 x 20mℓ), 염수 용액(2 x 20mℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 30% EtOAc/n-헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-58(90mg, 29%)을 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.

[0744] ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.25 (s, 1H), 7.41-7.18 (m, 5H), 5.28-5.17 (m, 1H), 4.97-4.62 (m, 1H), 4.43-4.20 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.20-3.01 (m, 1H), 2.09-1.80 (m, 3H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 4H), 1.19-1.06 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 3H)

[0745] LCMS (ESI): m/z 371.45 [M⁺ + 1]

[0746] HPLC: 94.53%

[0747] 반응식 20



[0748]

tert-뷰틸 2-((S)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)에틸)카바모일)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(C-59)의 합성:

[0750] DCM(25mℓ) 중 Z(2g, 7.72 mmol)의 교반 중인 용액에 N, N-다이아이소프로필에틸아민(4mℓ, 23.16 mmol), Int RR(2.06g, 8.49 mmol)의 첨가에 이어서, HATU(3.52g, 9.26 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(50mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 시트르산 용액(1 x 50mℓ), 포화 염수 용액(1 x 50mℓ)으로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 50% EtOAc/n-헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-59(2.5g, 67%)를 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.

[0751] ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.25 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.29-5.26 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 2.28-1.91 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.01 (s, 6H)

tert-뷰틸 2-((S)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)에틸)-6-메틸-1-옥소-2,5-다이아조스페로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(C-60)의 합성:

[0753] 건조 THF(20mℓ) 중 트라이페닐포스핀(2.7g, 10.33 mmol)의 교반 중인 용액에 DTAD(2.37g, 10.33 mmol)를 실온에서 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. C-59(2.5g, 5.16 mmol)를 첨가한 후, 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 다이에틸에터/n-펜탄과 함께 분쇄하고 얻어진 고체를 여과시켰다. 여과액을 증발시키고, 30% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-60(2.1g, 87.5%)을 황색 액체로서 얻었다.

[0754] ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.32 (s, 1H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.12-3.87 (m, 3H), 3.58-3.45 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.38-1.20 (m, 1H), 1.18-1.12 (m, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)

tert-뷰틸 2-(2-하이드록시-1-(파리미딘-2-일)프로필)-6-메틸-1-옥소-2,5-다이아조스페로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(C-61)의 합성:

[0756] 건조 THF(10mℓ) 중 C-60(2.1g, 4.5 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(2.34g, 9 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에

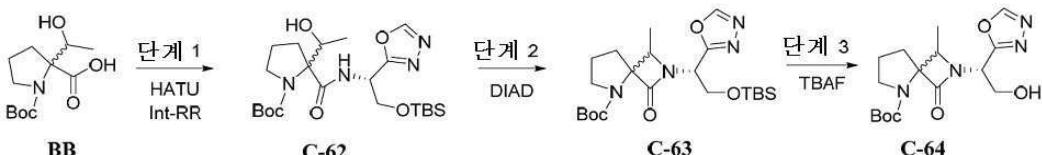
농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 2% MeOH/DCM으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-61(800mg, 51%)을 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.

[0757] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.25 (s, 1H), 5.33-5.08 (m, 2H), 3.94-3.75 (m, 3H), 3.67-3.51 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.13-1.93 (m, 3H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.15-1.08 (m, 3H),

[0758] LCMS (ESI): m/z 353.3 [M^+ +1];

[0759] HPLC: 96.6%

[0760] 반응식 21



[0761]

tert-부틸 2-(((S)-2-((tert-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 에틸) 카바모일)-2-(1-하이드록시에틸) 피롤리딘-1-카복실레이트(C-62)의 합성:

[0763] CH_2Cl_2 (40m ℓ) 중 BB(3.5g, 13.51 mmol)의 교반 중인 용액에 DIPEA(7.0m ℓ , 40.53 mmol), RR(3.2g, 13.51 mmol), HATU(5.6g, 14.85 mmol)를 0°C에서 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(30m ℓ)로 희석시키고, CH_2Cl_2 (2 x 100m ℓ)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 C-62(3.5g, 조질물)를 무색 액체로서 얻었다.

[0764] 질량 (ESI): m/z 485.67 [M^+ +1]

tert-부틸 2-((S)-2-((tert-부틸다이메틸실릴) 옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 에틸)-1-메틸-3-옥소-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-63)의 합성:

[0766] THF(25m ℓ) 중 트라이페닐포스핀(2.03g, 7.75 mmol)의 교반 중인 용액에 DIAD(1.59g, 7.75 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. THF(10m ℓ) 중 C-62(1.5g, 3.10 mmol)를 적가 방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 30% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-63(600mg, 43%)을 담황색 액체로서 얻었다.

[0767] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.24 (s, 1H), 5.93-4.75 (m, 2H), 4.16-3.91 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44-3.34 (m, 4H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.85-1.68 (m, 6H), 2.11-1.68 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.38-1.18 (m, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.02 (s, 6H).

[0768] 질량 (ESI): m/z 467.6 [M^+ +1]

tert-부틸 2-((S)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일) 에틸)-1-메틸-3-옥소-2,5-다이아조스페로 [3.4] 옥탄-5-카복실레이트(C-64)의 합성:

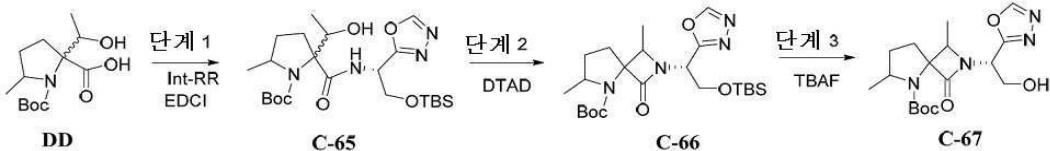
[0770] 건조 THF(10m ℓ) 중 C-63(0.5g, 1.07 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(THF 중 1M)(1.07m ℓ , 1.91 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 물(15m ℓ) 및 EtOAc(30m ℓ)로 희석시켰다. 유기 층을 물(2 x 15m ℓ), 염수 용액(2 x 10m ℓ)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 70% EtOAc/n-헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-64(95mg, 25%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0771] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.26 (s, 1H), 5.32-5.04 (m, 2H), 3.98-3.72 (m, 4H), 2.14-1.66 (m, 4H), 1.39 (s, 1H), 1.37-1.09 (m, 3H)

[0772] LCMS (ESI): m/z 353.3 [M^+ 1]

[0773] HPLC: 88.9%

[0774] 반응식 22



[0775]

tert-뷰틸 2-((S)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)에틸)카바모일)-2-(1-하이드록시에틸)-5-메틸페롤리딘-1-카복실레이트(C-65)의 합성:

[0777] DCM(20mℓ) 중 DD(1g, 3.66 mmol)의 교반 중인 용액에 *N*, *N*-다이아이소프로필에틸아민(1.9mℓ, 10.98 mmol), Int RR(978mg, 4.02 mmol), EDCI(1.04g, 5.49 mmol)의 첨가에 이어서 HOBT(741mg, 5.49 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 물(20mℓ)로 희석시켰다. 분리된 유기 층을 염수 용액(30mℓ)으로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 40% EtOAc/n-헥산을 용리시키는 것에 의한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-65(700mg, 38.4%)를 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.

[0778] $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.26 (s, 1H), 5.22-5.18 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 2H), 4.04-3.92 (m, 3H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.29-1.16 (m, 6H), 1.14-1.11 (m, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.02 (s, 6H);

[0779] LCMS (ESI): m/z 523.6 [M^+ 1]

tert-뷰틸 2-((S)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)에틸)-1,6-다이메틸-3-옥소-2,5-다이아조스피로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(C-66)의 합성:

[0781] 건조 THF(10mℓ) 중 트라이페닐포스핀(736mg, 2.81 mmol)의 교반 중인 용액에 DTAD(646mg, 2.81 mmol)를 조금씩 첨가하고, 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이 석출된 용액에 건조 THF(15mℓ) 중 C-65(700mg, 1.4 mmol)를 실온에서 서서히 첨가하고, 6시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 *n*-펜탄(20mℓ)/다이에틸에тер(20mℓ)와 함께 분쇄하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 25% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-66(430mg, 64%)을 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.

[0782] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.25 (s, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.16-4.00 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26-1.07 (m, 8H), 0.82 (s, 9H), -0.02 (s, 6H);

[0783] LCMS (ESI): m/z 505.5 [M^+ 1]

tert-뷰틸 2-((S)-2-하이드록시-1-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)에틸)-1,6-다이메틸-3-옥소-2,5-다이아조스피로[3.4]옥탄-5-카복실레이트(C-67)의 합성:

[0785] 건조 THF(10mℓ) 중 C-66(430mg, 0.89 mmol)의 교반 중인 용액에 TBAF(1.8mℓ, 1.79 mmol)를 서서히 0℃에서 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의함) 후, 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔류물을 90% EtOAc/n-헥산으로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 C-67(80mg, 24.5%)을 걸쭉한 시럽으로서 얻었다.

[0786] $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.25 (s, 1H), 5.20-5.03 (m, 2H), 3.98-3.72 (m, 3H), 2.50-1.85 (m, 3H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.27-1.11 (m, 6H)

[0787] LCMS (ESI): m/z 291.3 [M^+ 1];

[0788] HPLC: 91.4%

[0789] 실시예 3 - [³H] MK-801 결합 검정

[0790] 방법

[0791] 검정은 Moskal 등(Moskal, J.R., Kuo, A.G., Weiss, C., Wood, P.L., O'Connor Hanson, A., Kelso, S., Harris, R.B., Disterhoft, J.F., 2005. GLYX-13: a monoclonal antibody-derived peptide that acts as an N-methyl-D-aspartate receptor modulator. *Neuropharmacology*. 49, 1077-87)에 기재된 바와 같이 행하였다. 잘 세척된 래트 피질막(200 μ g)에 대한 [³H]MK-801 결합(5nM; 22.5 Ci/mmol)의 강화작용을 50 μ M 글루타메이트 및 증가된 농도의 시험 화합물의 존재 하에 비평형 조건(25°C에서 15분) 하에 측정하였다. 제로 수준은 30 μ M 5,7 DCKA의 존재 하에 그리고 임의의 글라이신 리간드의 부재 하에 결정하였다. 최대 자극은 1mM 글라이신의 존재 하에 측정하였고, 50 μ M 글루타메이트는 모든 샘플에 존재하였다. 시험 화합물에 의한 [³H]MK-801 결합의 촉진 능(facilitation)은 3 파라미터 대수 효현제 대 반응 방정식(그라프 패드 프리즘(Graph pad Prism), 미국)을 이용해서 계산하고, 역가(EC₅₀, pM로 표현됨) 및 최대 활성(최대 자극 %)은 시험 화합물에 대해서 계산하였다.

[0792] 결과

[0793] 화합물 Y에 대한 역가 및 최대 활성은 288 pM, 14%였다.

표 2

부가적인 생물학적 데이터

화합물	통합된 활성 데이터: LTP 증가율(%)	통합된 활성 데이터: LTP 농도 (μ M)	통합된 활성 데이터: 유의성(S) 또는 무의미(NS)	통합된 활성 데이터: 포솔트 부유 시간 저해(%)	통합된 활성 데이터: 포솔트 용량 (mg/kg)	통합된 활성 데이터: 포솔트 투약 용량, 경로	통합된 활성 데이터: 포솔트 투약 후 시간(hr)	MK-801 글라이신 부위 결합검정: 래트 피질 EC50 (M)
C-4	140	1	S	92	3	IV	1	2.879E-10
C-15	120	1	S	86	1	PO	1	

표 3

부가적인 생물학적 데이터

화합물	MK-801 글라이신 부위 결합 검정: 래트 피질 EC50 (M)	LTP: LTP 증가율 (%)	LTP: LTP 농도 (μ M)	LTP: LTP 유의성, S 또는 NS
C-33	7.129E-12	30	1	NS
C-19	1.096E-10	110	1	S
C-26	7.23E-13	65	1	NS
C-29	1.353E-10	125	1	S

등가물

[0797] 당업자라면, 본 명세서에 기재된 발명의 구체적인 실시형태에 대한 많은 등가물을 고작 통상의 실험을 이용해서 확인하는 것이 가능하거나 인지할 것이다. 이러한 등가물은 이하의 청구범위에 의해 포괄되도록 의도된다.

참고에 의한 편입

[0799] 본 명세서에서 이용된 모든 특허, 간행된 특허 출원, 웹사이트 및 기타 인용문헌의 전체 내용은 참고로 그들의 전문이 본 명세서에 명확하게 편입된다.

도면

도면1

