



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0138774
 (43) 공개일자 2014년12월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/06 (2006.01) *C07D 405/06* (2006.01)
C07D 235/02 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7026838
- (22) 출원일자(국제) 2013년03월04일
 심사청구일자 **없음**
- (85) 번역문제출일자 2014년09월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/028796
- (87) 국제공개번호 WO 2013/134085
 국제공개일자 2013년09월12일
- (30) 우선권주장
 61/606,786 2012년03월05일 미국(US)

- (71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
비타이 파마슈티컬즈, 인코포레이티드
 미국 펜실베니아 포트 워싱턴 웨스트 오피스 센터
 드라이브 502 (우:19034)
- (72) 발명자
브크티야로브, 유리
 미국 펜실베니아 19061 부스원 벨베데레 드라이브
 1116
카카티안, 살베씨온
 미국 펜실베니아 19428 콘շ호켄 프론트 스트리트
 169
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
에스엔아이피특허법인

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **베타-세크레타아제의 억제제들**

(57) 요 약

본원 발명은 스피로사이클릭 아실구아니딘들 및 β -세크레타아제 효소 (BACE1) 활성의 억제제들로서의 이들의 용도, 이들을 포함하는 약학 조성물들, 그리고 신경 퇴행성 질병들, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매로 특성화되는 질병들 그리고 β -아밀로이드 응집체들의 생성으로 특성화되는 질환들의 치료에 있어서 치료제들로서 이들을 사용하는 방법에 관련된다.

(72) 발명자

딜라드, 로렌스, 웨인

미국 펜실베니아 19067 앤들리 킹스 로드 496

도너-시오세크, 코르넬리아

독일 52216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 특허부서

푸호스, 클라우스

독일 52216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 특허부서

지아, 란키

미국 펜실베니아 19044 호샵 비버 힐 로드 22

라라, 디팍, 에스.

미국 펜실베니아 19002 로어 귀네드 켈로그 드라이
브 1619

모레일스-레이모스, 엔젤

미국 펜실베니아 19422 블루 벨 벽아이 썬클 2310

라스트, 게오르그

독일 52216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 특허부서

리브스, 조나단

미국 코네티컷 06877-0368 리지필드 피.오.박스
368 리지베리 로드 900 베링거 잉겔하임 미국지사
내 지적재산법무팀 부사장

싱그, 수례쉬, 비.

미국 뉴저지 08824 켄탈 파크 아담스 로드 4

벤카트라만, 쉘카

미국 펜실베니아 19446 랜스데일 컨트리 레인 114
수, 젠룽

미국 펜실베니아 18914 챕톤트 리딩 코트 3224

유안, 정

미국 펜실베니아 19446 랜스데일 캔들메이커 웨이
537

짜오, 이

미국 펜실베니아 19422 블루 벨 이스트 에비뉴
1025

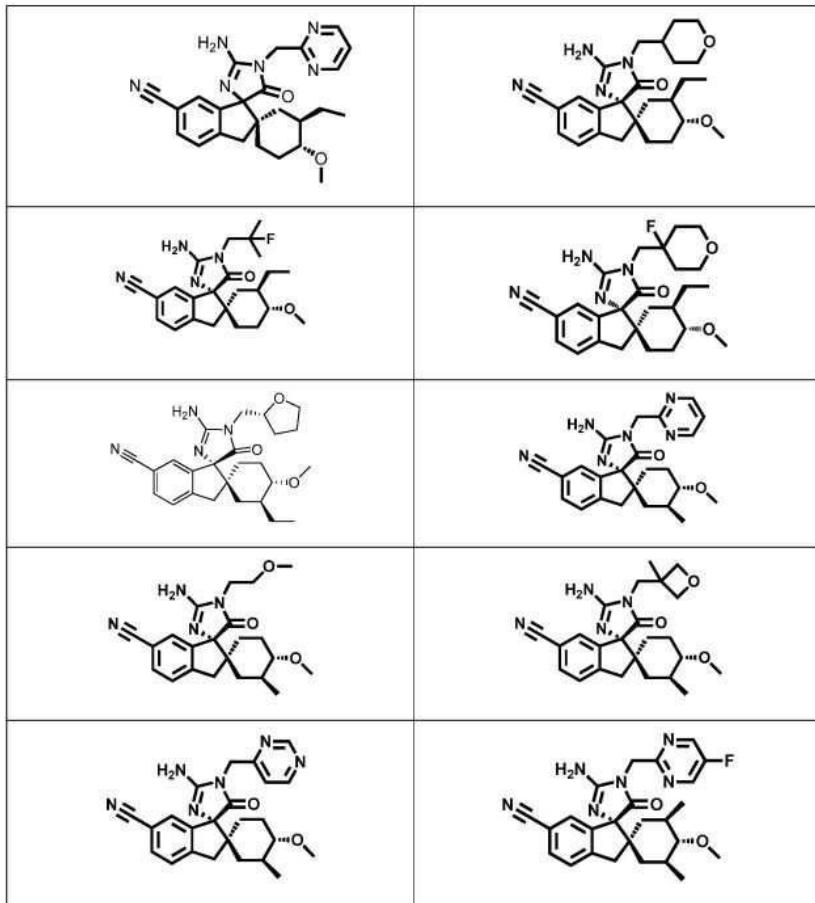
정, 야준

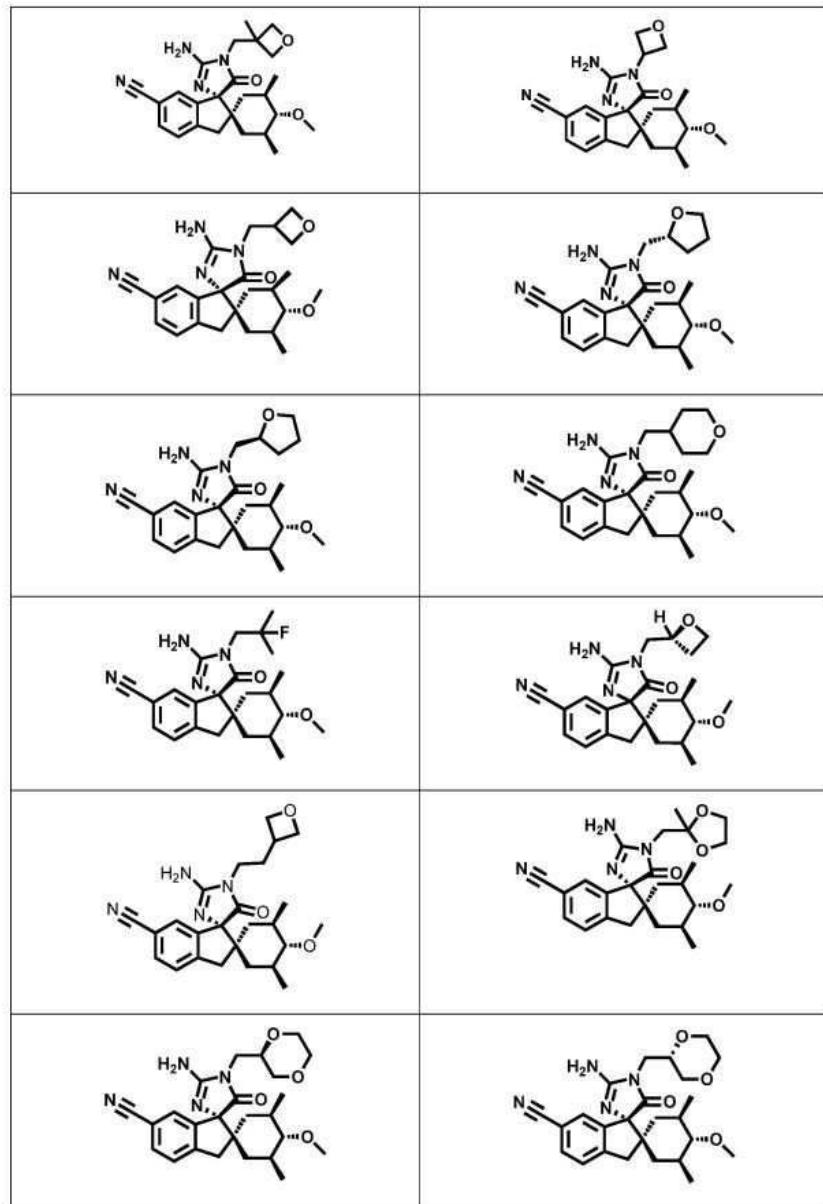
미국 엘라웨이 19707 호케썬 그리핀 코트 605

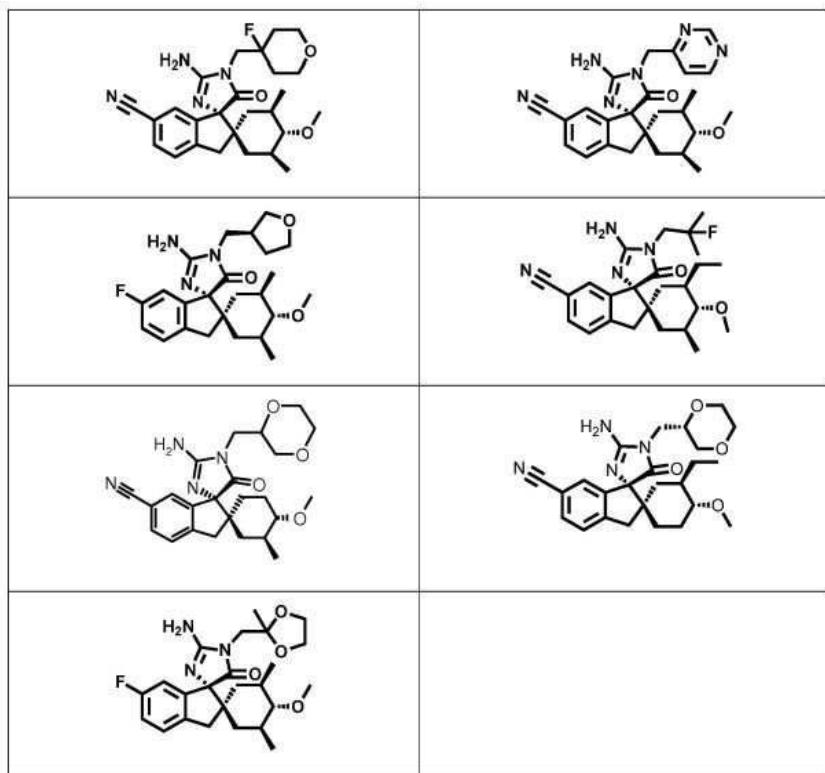
특허청구의 범위

청구항 1

이하에서 선택되는 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염:





**청구항 2**

제 1항에 있어서,

약제로서 사용되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염.

청구항 3

약학적으로 수용 가능한 보조제, 희석제 및/또는 담체와 혼합된 하나 이상의 제 1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

BACE1 매개 질병 또는 질환의 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염.

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 BACE1 매개 질병 또는 질환은 신경 퇴행성 질병, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매, 그리고 β -아밀로이드 침착 또는 신경원섬유덩굴의 생성에 의하여 특성화되는 질환으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 알츠하이머 질환, 트리소미 21 (다운 증후군), 더퀴(Dutch)-타입 아밀로이드증을 가진 유전성 뇌출혈 (HCHWA-D), 노인성 치매, 아밀로이드 뇌혈관병증, 퇴행성 치매, 혈관성 및 퇴행성 기원의 혼합 치매들, 파킨슨병 연관 치매, 진행성 핵성 마비 연관 치매, 피질기저변성 연관 치매, 알츠하이머 질환의 미만성 루이소체 타입, 건성 노인성 황반퇴행질환 (AMD), 그리고 녹내장으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 알츠하이머 질환인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염.

청구항 8

제 6항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 녹내장인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염.

청구항 9

대상에서 BACE1 매개 질병의 치료를 위한 약제의 제조에 사용되는 제 1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 용도.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 BACE1 매개 질환 또는 질병은 신경 퇴행성 질병, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매, 그리고 β -아밀로이드 침착 또는 신경원섬유덩굴의 생성에 의하여 특성화되는 질환으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 11

제 10항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 알츠하이머 질환, 트리소미 21 (다운 증후군), 더퀴(Dutch)-타입 아밀로이드증을 가진 유전성 뇌출혈 (HCHWA-D), 노인성 치매, 아밀로이드 뇌혈관병증, 퇴행성 치매, 혈관성 및 퇴행성 기원의 혼합 치매들, 파킨슨병 연관 치매, 진행성 핵성 마비 연관 치매, 괴질기저면성 연관 치매, 알츠하이머 질환의 미만성 루이소체 타입, 건성 노인성 황반퇴행질환 (AMD), 그리고 녹내장으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 12

제 11항에 있어서,

상기 질환 또는 질병은 알츠하이머 질환인 것을 특징으로 하는 용도.

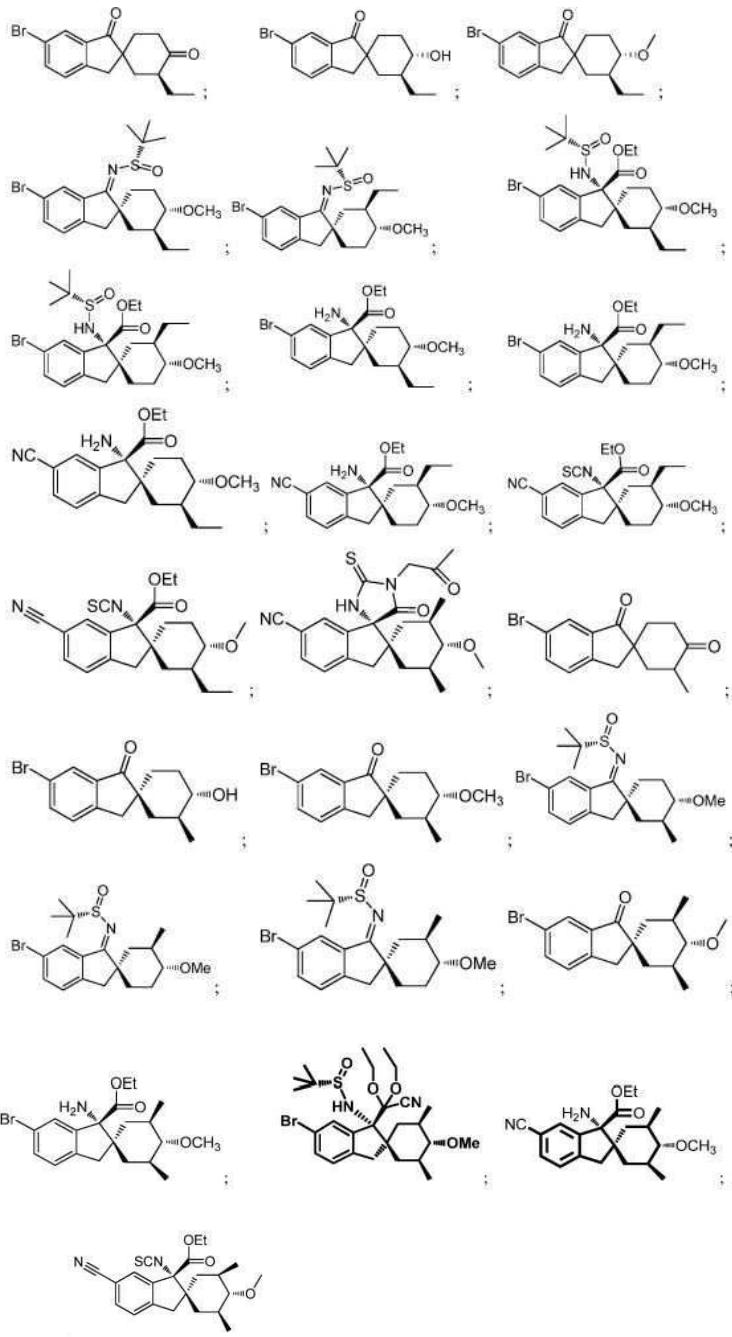
청구항 13

제 11항에 있어서,

상기 질환 또는 질병은 녹내장인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 14

다음 그룹에서 선택되는 화합물:



그리고 ; 또는 이의 염.

명세서

기술분야

[0001]

[관련 출원]

[0002]

본 출원은 2012년 3월 5일자로 출원된 미국 가출원 제 61/606786호의 우선권을 주장하며, 이의 전 개시 사항은 본 명세서에 편입된다.

[0003]

[기술 분야]

[0004]

본원 발명은 스피로사이클릭 아실구아니딘들 및 그들의 β -세크레타아제 효소 (BACE1) 활성 억제제들로서의 그들의 용도, 이들을 포함하는 약학 조성물들, 그리고 신경 퇴행성 질병들, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매

로 특성화되는 질병들 그리고 β -아밀로이드 침착(deposits) 또는 신경원섬유덩굴(neurofibrillary tangles)의 생성에 의하여 특성화되는 질환들의 치료에 이들을 사용하는 방법에 관련된다.

배경 기술

[0005] β -아밀로이드 (본 명세서에서 또한 “A베타” 또는 “ $A\beta$ ”로서 지시됨) 침착 및 신경원섬유 덩굴들은, 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), 프리세닐린 1 및 2의 돌연변이에 의한 유전학적으로 연관된 초기 발병 가족성 형태는 물론 후기 발병 산발적 알츠하이머 질환 (AD)을 포함하는, 알츠하이머 질환 (AD)과 관련된 두 가지의 중요한 병리적 특성 표시이다. 임상적으로, AD는 기억(memory), 인지(cognition), 이성(reasoning), 판단력(judgment) 및 방향(orientation)의 상실에 의하여 특성화된다. 또한, 질환의 진행에 따라, 다중 인지 기능들의 전체적 손상에 이르기까지 운동(motor), 감각(sensory) 및 언어능력(linguistic abilities)에도 영향을 미친다. 이들 인지 능력 손실은 점진적으로 일어나지만, 전형적으로는 심각한 손상 및 결국에는 4-12년 내에 사망에 이르게 된다. β -아밀로이드 침착은 대부분 A베타 웨بت아이드의 응집체.aggregate인데, 이는 순차로 APP의 단백질 분해(proteolysis)의 산물이다. 좀 더 구체적으로, $A\beta$ 웨بت아이드는 β -아밀로이드 생성 경로(amyloidogenic pathway)의 일부로서, 아스파르til 프로테아제(aspartyl protease) 및 메맵신(memapsin)2로 알려진, β -세크레타아제 (BACE1)에 의하여 N-말단에서 그리고 하나 또는 그 이상의 γ -세크레타아제들에 의하여 C-말단들에서, APP의 분열로부터 유도된다.

[0006] BACE 활성은 APP로부터 $A\beta$ 웨بت아이드의 생성에 직접적으로 연관되며, 연구 결과들은 점점 더 BACE의 억제가 $A\beta$ 웨بت아이드의 생성을 억제한다는 것을 지시한다.

[0007] 아밀로이드 생성 플라크(amyloidogenic plaques) 및 혈관 아밀로이드 맥관장애(vascular amyloid angiopathy) 또한 트리소미(Trisomy) 21 (다운 증후군), 더취(Dutch)-타입 아밀로이드증을 가진 유전성 뇌출혈(HCHWA-D), 그리고 여타 신경 퇴행성 질병들 환자들의 뇌를 특성화한다. 신경원섬유덩굴 역시 치매-유도 질병들을 포함하는 여타 신경 퇴행성 질병들에서 일어난다.

[0008] 최근, A베타는, 카스파아제(caspase)-3-매개 비정상적 아밀로이드 전구체 단백질 프로세싱, 실험적 녹내장에서 망막 신경절 세포들(RGCs)에서의 A베타의 증가된 발현 및 녹내장 환자들에서 감소된 유리체 $A\beta$ 농도(망막의 $A\beta$ 침착과 일관됨)에 의하여 입증되는, 녹내장에서 망막 신경절 세포 (RGC) 자멸사의 발생과 관련된 것으로 보고되어 왔다. 아밀로이드 침착은 또한 건성 노인성 황반 퇴행성 질환(AMD) 환자에서 그리고 AMD의 동물 모델들에서 황반 퇴행성 질환과 관련되어 왔다.

[0009] 국제 출원 제 WO 2010/021680호, 제 WO2011/106414호 및 제 WO 2010/105179호는 베타-세크레타아제의 억제제들로서 스페로사이클릭 스파울드를 갖는 스페로사이클릭 아실구아니딘들을 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] [발명의 요약]

[0011] 본원 발명은 BACE1 억제제들이며 환자에서 상승된 β -아밀로이드 침착 또는 β -아밀로이드 수준으로 특성화되는 질환 또는 질병의 치료제들로서 유용한 화합물을 제공한다. 개시되는 BACE1 억제제들은 BACE1 효소의 매우 강력한 억제제들일 뿐만 아니라 (분석 1) 또한 이하를 나타낸다:

[0012] (1) 세포 A베타 분석에서 강력한 억제 활성 (분석 2),

[0013] (2) 세포 분석에서 심장 (cardiac) hERG 채널에 대한 선택성 (분석 3), 그리고

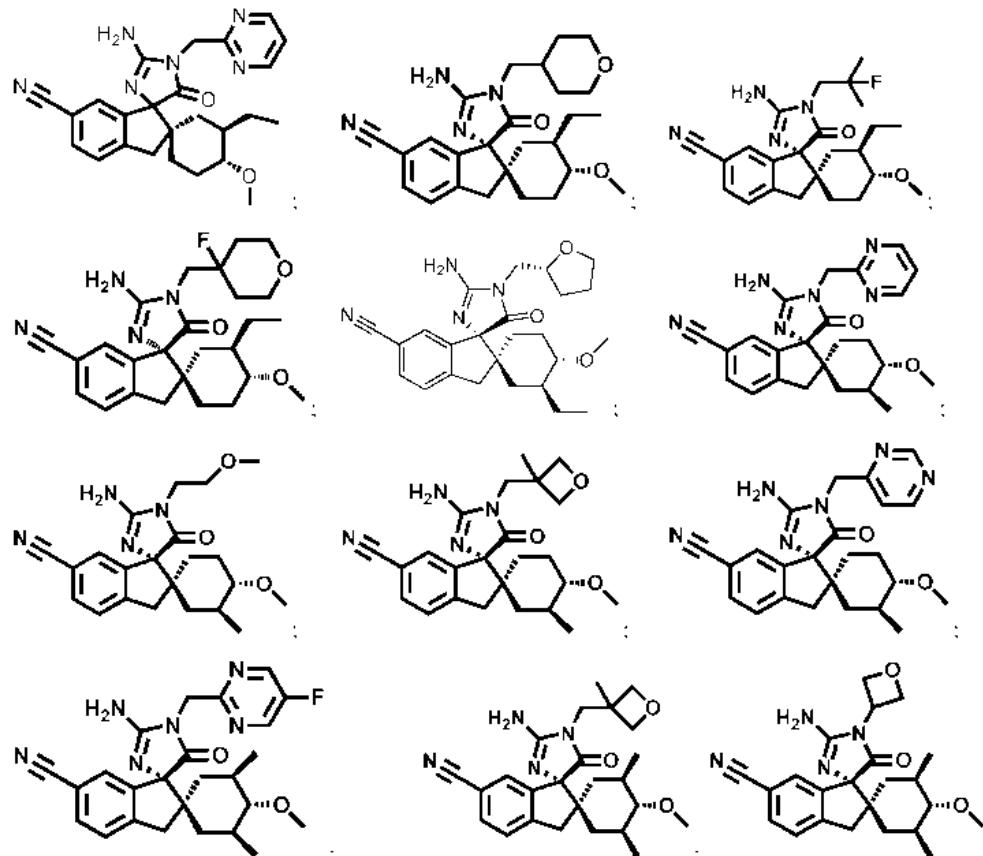
[0014] (3) 세포 인지질증(phospholipidosis) 분석에서 인지질증을 일으키는 낮은 성향 (분석 4).

과제의 해결 수단

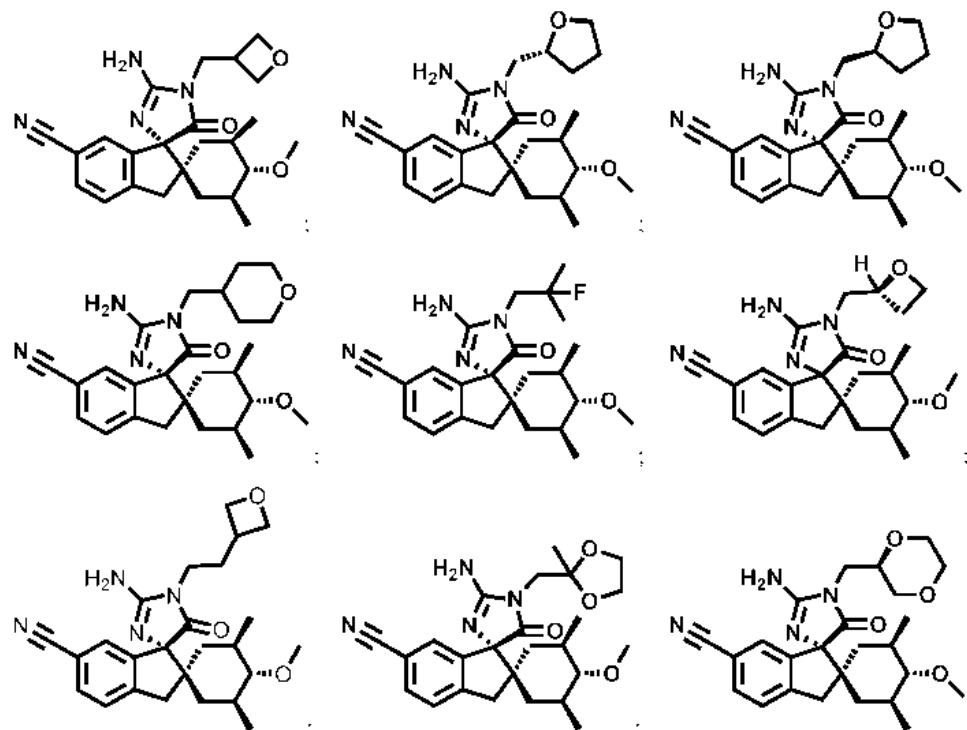
[0015] 따라서, 본원 발명은 BACE1 억제제들로서 높은 효능, 심장 hERG 채널에 대한 높은 선택성, 그리고 낮은 인지질증 활성의 조합을 나타내는 화합물을 제공한다.

[0016]

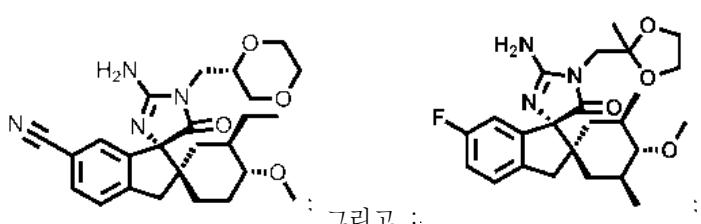
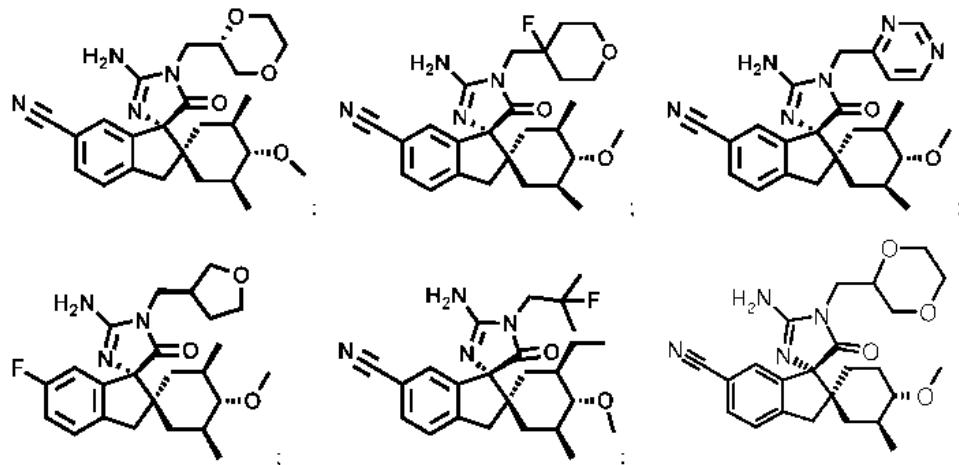
본 발명의 일 실시예는 이하에서 선택되는 구조식에 의하여 표시되는 화합물이다:



[0017]



[0018]



[0021] 또는 여하한 전술한 화합물들의 약학적으로 수용 가능한 염. 바로 위의 화합물들은 본원 명세서에서 “본원 발명의 화합물들”로서 지시된다.

[0022] 본 발명의 다른 실시예는 약제로서 사용되기 위한 본원 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염이다.

[0023] 본 발명의 다른 실시예는 약학적으로 수용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하여 본원 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물이다.

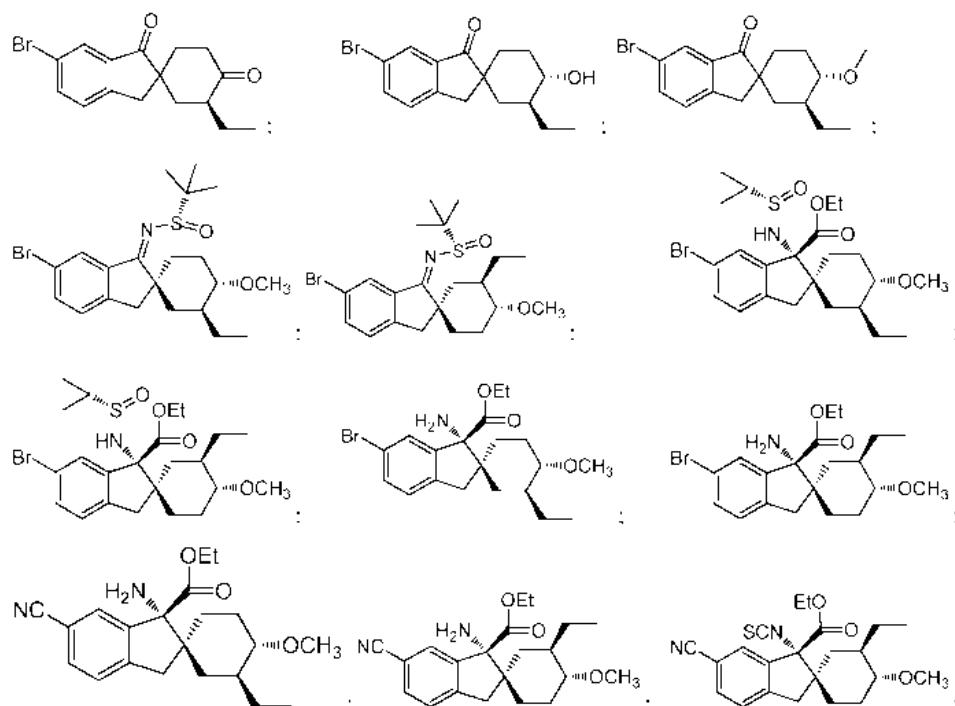
[0024] 본 발명의 다른 실시예는 대상에서 BACE1 매개 질병 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 본원 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염이다.

[0025] 본 발명의 다른 실시예는 대상에서 BACE1 매개 질병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본원 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 용도이다.

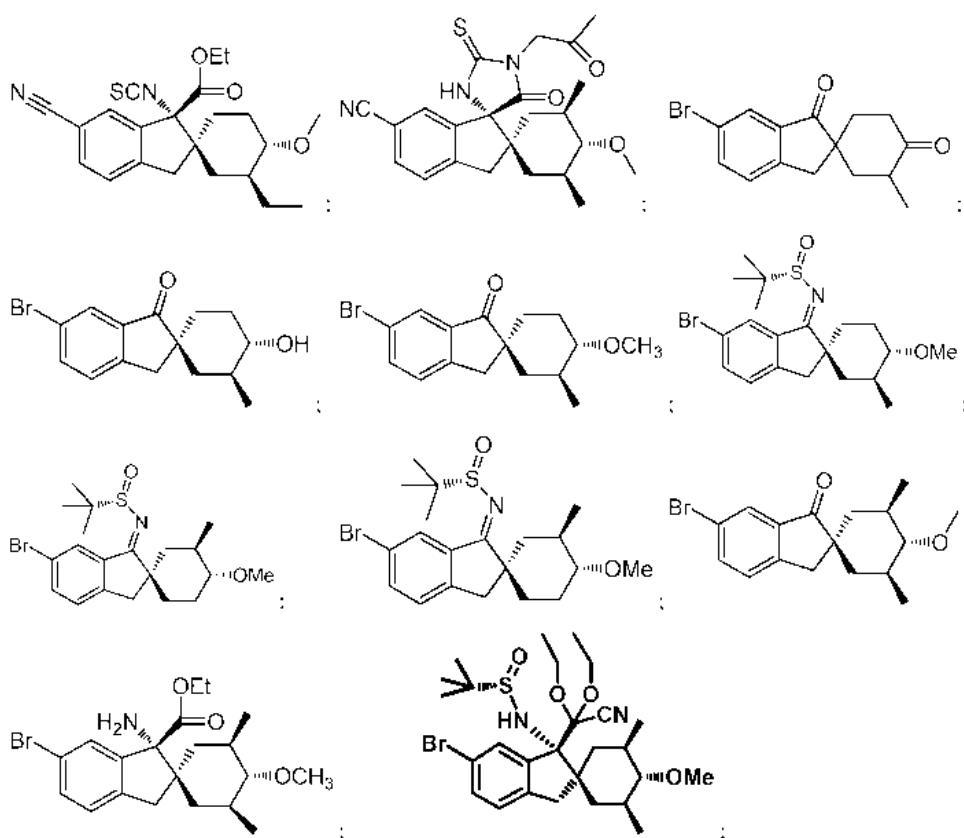
[0026] 본 발명의 다른 실시예는 본원 발명의 화합물을 포함하는 대상에서 BACE1 매개 질병 또는 질환의 치료를 위한 약학 조성물이다.

[0027] 본 발명의 다른 실시예는 본원 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 유효 용량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 BACE1 매개 질환 또는 질병을 갖는 대상의 치료 방법이다.

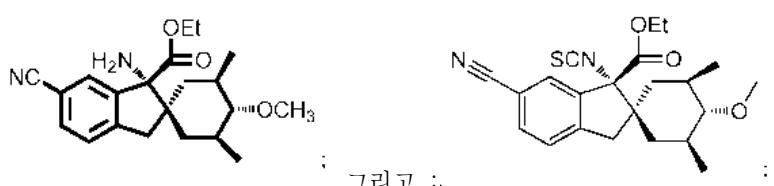
[0028] 본 발명의 또 다른 실시예는 본원 발명의 화합물의 제조에 사용되는 중간체이다. 이들 중간체들은 이하에서 선택되는 구조식으로 표시된다:



[0029]



[0030]



[0031]

그리고 ;

[0032] 또는 여하한 전술한 화합물들의 염.

[0033] [발명의 상세한 설명]

본원 발명의 화합물들은 hERG 채널에 대한 선택성과 함께 BACE1 효소 및 A베타 형성에 대한(against) 강력한 활성 그리고 인지질증을 일으키는 낮은 경향을 나타낸다. 예를 들면, 본원 발명의 화합물들은 $IC_{50} < 15 \text{ nM}$ 로 BACE1 억제, $< 2 \text{ nM}$ 의 IC_{50} 로 세포 A베타 생성 억제, $10 \mu\text{M}$ 에서 $<50\%$ 의 hERG 억제, 그리고 $> 150 \mu\text{M}$ 의 FEC(First Effect Concentration)의 인지질증을 나타낸다. 이들 조합된 특성들은 본원 발명의 화합물들이 인간의 병리적 상태의 치료, 구체적으로 알츠하이머 질환은 물론 BACE1에 의하여 매개 되는 여타 질병들 및 질환들의 치료에 유용하게 한다.

[0035] 생체 이물(xenobiotics)에 의한 hERG (human Ether-a-go-go-Related Gene) 채널의 억제 및 수반되는 지연된 심장 재분극은 Sanguinetti et al. (1995, Cell, Apr. 21, 81(2):299-307)에 의하여 수립된 바 및 수반되는 증거의 대부분(large body)과 같이, 특이적 다형 심실 빈맥성 부정맥(specific polymorphic ventricular tachyarrhythmia torsade de pointes)의 증가된 위험과 연관되어 있다. 이러한 위험을 초기에 예방하기 위하여, hERG 채널의 이종 발현을 이용한 시험관내(*in vitro*) 시스템에서의 hERG 상호작용에 대한 스크리닝이 통상적인 실무이며 이런 타입의 분석은 또한 ICH 가이드라인S7B (International Conference on Harmonization (2005): ICH Topic S 7 B The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization: (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html))에 의하여 추천되는 바와 같이 후기 전임상 후보자 프로파일링의 중요한 부분이다. 이와 같이, 본원 발명의 화합물들에 의하여 나타나는 것과 같은, 낮은 hERG 채널 억제는 치료학적으로 상당히 바람직하다.

[0036] 인지질증은 지질 저장 질병인데 여기서 과량의 인지질들이 세포 내에 축적된다. 약물-유도된 인지질증은 바람직하지 않은 약물 반응이다. 그러므로, 해로운 부작용을 피하기 위하여, 낮은 인지질증 잠재력을 갖는 화합물들은 인간의 치료적 용도에 바람직하다.

[0037] 아래의 표 1에 제공된 데이터는 본원 발명의 화합물들이 강력한 BACE1 세포 활성, 심장 hERG에 대한 선택성 및 인지질증을 일으키는 낮은 경향의 조합을 갖는다는 것을 보여준다. 국제 특허 제 WO 2010/021680 호 및 제 WO 2010/105179 호에 예시된 화합물들은 바람직한 성질들의 이러한 조합을 갖지 않는 것으로 생각된다. 추가로, 표 2는 본원 발명의 특정 화합물들이 국제 특허 제 WO 2010/105179호에 기재된 특정 비교 화합물들에 비하여 BACE1 효소 분석 및 또한 세포 A베타 분석에서 현저하게 보다 낮은 IC_{50} 억제값을 가진다는 것을 나타내는 데이터를 제공한다.

[0038] 본 명세서에서 구체적으로 정의되지 않은 용어들은 본원의 개시 및 문맥에서 당업자들이 부여할만한 의미로 사용된다. 그러나, 본원 명세서에서 사용되는 바와 같이, 달리 상반되게 구체화되지 않는 한, 이하의 용어들은 지시된 의미를 가지며 이하의 협약에 충실하도록 한다.

[0039] 본원 발명의 화합물이 모든 호변이성질체를 지시함이 없이 명칭이나 구조로 묘사되는 경우, 그 화합물 및 그의 약학적으로 수용 가능한 염들은 모든 호변이성질체들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0040] 본원 발명의 화합물이 입체화학을 지시함이 없이 명칭이나 구조로 묘사되는 경우, 그 화합물 및 그의 약학적으로 수용 가능한 염들은 모든 입체, 광학 및 기하 이성질체들(예컨대, 거울상 이성질체들, 부분입체이성질체들, E/Z 이성질체들, 등등) 그리고 이들의 라세미체들은 물론, 개별적 거울상 이성질체들의 상이한 비율의 혼합물들, 부분입체이성질체들의 혼합물들, 또는 전술한 형태들의 여하한 혼합물들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0041] 입체, 광학 또는 기하 이성질체가 명칭이나 구조로 묘사되는 경우, 지칭된 또는 묘사된 상기 입체, 광학 또는 기하 이성질체의 입체, 광학 및/또는 기하 이성질 순도는 적어도 중량으로 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 순수하다고 이해되어야 한다. 입체, 광학 및 기하 이성질 순도는 혼합물에서 모든 입체, 광학 및 기하 이성질체의 총 중량으로 혼합물에서 지칭된 또는 묘사된 입체, 광학 및 기하 이성질체의 중량을 나누어 측정된다.

[0042] 본원 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 수용 가능한 염이 지칭되거나 구조로 묘사되는 경우, 상기 화합물의 용매화물들, 수화물들 및 무수물 형태 그리고 그의 약학적으로 수용 가능한 염의 용매화물들, 수화물들 및 무수

물 형태가 본 발명에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. “용매화물들(Solvates)”은 용매 분자들이 결정화 동안에 결정 격자에 편입된 결정형 형태들을 지시한다. 용매화물은 물 또는 비수성 용매들 이를테면 에탄올, 이소프로판올, DMSO, 아세틱 애시드, 에탄올아민, 그리고 EtOAc을 포함할 수 있다. 결정 격자에 편입된 용매 분자가 물인 용매화물들은 보통 “수화물들(hydrates)”로 지시된다. 수화물들은 화학양론적 수화물들은 물론 다양한 용량의 물을 함유하는 조성물들을 포함한다. “무수 형태”는 결정 구조에 편입된 용매 또는 물이 없거나 또는 실질적으로 용매 또는 물이 없는 (예컨대, 1:10, 1:20; 1:100; 또는 1:200 미만의 용매 또는 물의 화합물에 대한 몰비)화합물을 지시한다.

[0043] 염들(Salts)

“약학적으로 수용 가능한”이라는 구절은 전전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 여타 문제 또는 합병증 없이, 그리고 합당한 이익/위험 비율의 균형으로 인간들 및 동물들의 조직들과 접촉하여 사용하는데 적합한 그러한 화합물들, 물질들, 조성물들, 및/또는 제형들을 지시한다. 본원 명세서에서 사용되는, “약학적으로 수용 가능한 염들”은 모화합물이 이의 산 또는 염기 염들을 제조함으로써 변형되는 개시된 화합물들의 유도체들을 지시한다. 약학적으로 수용 가능한 염들의 예시는, 이하로 제한되는 것은 아니나, 염기성 잔류물들 이를테면 아민들의 광물성 또는 유기산 염들; 산성 잔류물들 이를테면 카르복실릭 애시드들의 알칼리 또는 유기 염들; 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 예를 들면, 그러한 염들은 암모니아, L-아르기닌, 베타인, 베네티민, 벤자린, 칼슘 하이드록사이드, 콜린, 디아놀, 디에탄올아민(2,2'-이미노비스(에탄올)), 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 2-아미노에탄올, 에틸렌디아민, N-에틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 라이신, 마그네슘 하이드록사이드, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 포타슘 하이드록사이드, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 소듐 하이드록사이드, 트리에탄올아민(2,2',2"-니트릴로트리스(에탄올)), 트로메타민, 징크 하이드록사이드, 아세틱 애시드, 2,2-디클로로-아세틱 애시드, 아디픽 애시드, 알기닉 애시드, 아스코르비 애시드, L-아스파르틱 애시드, 벤젠설포닉 애시드, 벤조익 애시드, 2,5-디하이드록시벤조익 애시드, 4-아세타미도-벤조익 애시드, (+)-캄포익 애시드, (+)-캄포-10-설포닉 애시드, 카르보닉 애시드, 신나믹 애시드, 사이트릭 애시드, 사이클라믹 애시드, 데카노익 애시드, 도데실설피릭 애시드, 에탄-1,2-디설포닉 애시드, 에탄설포닉 애시드, 2-하이드록시-에탄설포닉 애시드, 에틸렌디아민테트라아세틱 애시드, 포르마이애시드, 퓨마릭 애시드, 갈락타릭 애시드, 젠티식 애시드, D-글루코헵토닉 애시드, D-글루코닉 애시드, D-글루쿠로닉 애시드, 글루타믹 애시드, 글루타릭 애시드, 2-옥소-글루타릭 애시드, 글리세로포스포리 애시드, 글라이신, 글라이콜릭 애시드, 헥사노익 애시드, 힙퓨릭 애시드, 하이드로브로믹 애시드, 하이드로클로릭 애시드, 이소부티릭 애시드, DL-락틱 애시드, 락토바이오닉 애시드, 라우릭 애시드, 라이신, 말레이익 애시드, (-)-L-말릭 애시드, 말로닉 애시드, DL-만델릭 애시드, 메탄설포닉 애시드, 갈락타릭 애시드, 나프탈렌-1,5-디설포닉 애시드, 나프탈렌-2-설포닉 애시드, 1-하이드록시-2-나프토익 애시드, 니코티닉 애시드, 나이트릭 애시드, 옥타노익 애시드, 올레익 애시드, 오로티ック 애시드, 옥살릭 애시드, 팔미틱 애시드, 파모익 애시드(엠보닉 애시드), 포스포리 애시드, 프로페오닉 애시드, (-)-L-파로글루타믹 애시드, 살리실릭 애시드, 4-아미노-살리실릭 애시드, 세마식 애시드, 스테아릭 애시드, 숙시닉 애시드, 설피릭 애시드, 탄닉 애시드, (+)-L-타르타릭 애시드, 치오사이아닉 애시드, p-톨루엔설포닉 애시드 및 운데실레닉 애시드로부터의 염들을 포함한다. 그 밖의 약학적으로 수용 가능한 염들은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 징크 그리고 이와 유사한 것들 같은 금속들로부터 양이온들로 형성될 수 있다. (Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19 참조).

본원 발명의 약학적으로 수용 가능한 염들은 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모화합물로부터 전통적인 화학적 방법들로 합성될 수 있다. 일반적으로, 그러한 염들은 이들 화합물들의 유리 산 또는 염기 형태들을 충분한 용량의 적절한 염기 또는 산과 물에서 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물과 같은 유기 희석제에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

예를 들면 본원 발명의 화합물들의 정제 또는 분리에 유용한, 전술한 것들 이외의 산들의 염 (예컨대, 트리플루오로 아세테이트 염들) 또한 본 발명의 일부를 포함한다.

[0047] 생물학적 데이터

[0048] BACE1 분석 (분석 1)

화합물들의 억제 활성이 BACE1 활성의 형광 소멸(fluorescence quench) 분석에 의하여 상업적으로 이용가능한

기질 HiLyte Fluor™488-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Phe-Lys-(QXL™ 520)-OH (SEQ ID NO:1) AnaSpec, San Jose, CA) 및 절단된(truncated) 인간 베타-세크레타아제, myc-his tag에 융합되고 HEK293/BACE_{ect}. 세포들로부터 OptiMEM™ (Invitrogen)로 분비된 BACE1 (아미노산들 1-454)를 이용하여 평가되었다. 기질은 DMSO 액 1 mg/ml로 용해되었다.

[0050] 상기 분석은 384 웰 플레이트 내에 50 μl의 총 분석 부피에서 BACE1의 엑토도메인(ectodomain)을 함유하는 OptiMEM (24 시간에 걸쳐 수집되고 원심분리로 세포 과편으로부터 정제된 상청액), 바람직한 2-배 농도의 테스트 화합물 및 2% DMSO를 함유하는 25 μl 물, 1 μM 기질 웨타이드, 20 mM NaOAc, pH 4.4, 그리고 0.04% 트라이톤-X100의 존재 하에 수행되었다. 일반적으로, 25 μl의 화합물 희석액이 플레이트에 제공된 후 1:10으로 물에 0.2% 트라이톤 X-100로 희석된 OptiMEM™를 함유하는 10 μl의 BACE1가 첨가되었다. 반응은 NaOAc 버퍼 내의 15 μl 기질의 첨가로 시작되었다. 반응물은 실온(암소)에서 Envision® multilabel reader (Perkin Elmer)에서 배양되었으며 기질의 분해는 60 분 동안 ex: 485 nm, em: 538 nm에서 동역학적으로 기록되었다. 효소를 함유하지 않는 블랭크 웰이 각 플레이트에 포함되었다.

[0051] 모든 384 웰들에서 반응의 속도를 도출하기 위하여 형광의 강도는 시간에 대하여 회귀분석되었다(regressed). 이들 속도들은 1% DMSO를 함유하는 억제되지 않은 대조군을 100%로 그리고 효소 없이 수행된 블랭크 대조군을 0%로 사용하여 퍼센트 대조군을 계산하는데 사용되었다. IC₅₀ 값들은 분석 익스플로러(Assay Explorer)를 이용하여 퍼센트 대조군 vs. 테스트 화합물 농도를 피팅(fitting)함으로써 계산되었다.

H4-APPwt 세포-기초 분석 (분석 2)

[0053] 본 발명의 화합물의 세포 효능이 면역분석법 이를테면 알파LISA (PerkinElmer, Cat.# AL288)을 이용하여 인간 APP를 안정적으로 발현하는 H4 신경교종(neuroglioma) 세포 라인 (ATCC, Cat. #HTB-148)에서 A베타1-x 웨타이드의 생산을 모니터링 하는 분석법에서 평가되었다. 테스트 되는 화합물들은 DMSO에 용해되었고 배양 배지 (10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 DMEM)에 분석에서 화합물들의 최종 농도의 두 배로 예비-희석되었다. 세포 혼탁액 및 테스트 되는 화합물들의 2x 용액들의 동일 부피가 96-웰 배양 플레이트에 첨가되었으며, 따라서 각 웰은 최종 200 μl의 부피에 ~10,000 세포들을 함유하였다. 분석에서 DMSO의 최종 농도는 0.2%였다. 플레이트들은 테스트 화합물들의 존재 하에 세포들이 웰들의 바닥에 부착되도록 37°C, 5% CO₂에서 5시간 동안 배양되었다. 이후 배지가 제거되었으며 동일 농도의 테스트 된 화합물을 함유하는 신선한 배지로 교체되었다. 상기 플레이트들은 37°C, 5% CO₂에서 18시간 동안 배양되었다. Ab1-x의 농도는 알파LISA immunoassay(PerkinElmer, Cat.# AL288)를 이용하여 제조자의 프로토콜에 따라 측정되었다. DMSO 또는 10 μM 베타-세크레타아제 억제제 (BACE 억제제 IV, EMD Bioscience, Cat. #565788) 중 하나를 함유하는 웰들의 A베타1-x의 농도가, 테스트 된 화합물들을 갖는 각각의 웰에 대한 퍼센트 억제값들을 계산하기 위하여, 대응하여, 억제되지 않은 백그라운드 대조군들로서 사용되었다. 이를 퍼센트 억제값들은 4-파라미터 곡선 피팅 (four-parameter curve fitting)을 이용하여 화합물 농도들에 대하여 회귀(regressed)되었으며, IC₅₀ 값들 (50%의 억제 효과가 관찰된 화합물의 농도)이 곡선의 변곡점(inflexion point)에 대응되는 화합물 농도로서 계산되었다.

hERG-채널 분석 (분석 3)

[0055] 세포들:

[0056] HEK (human embryonic kidney) 293 세포들이 안정적으로 hERG cDNA로 형질전환(transfected) 되었다.

[0057] 피펫들 및 용액들:

[0058] 세포들은 이하를 함유하는 배스(bath) 용액 (mM): NaCl (137), KCl (4.0), MgCl₂ (1.0), CaCl₂ (1.8), 글루코오스 (10), HEPES (10), NaOH로 pH 7.4, 으로 관류(superfused) 되었다. 패치 피펫들(Patch pipettes)은 수평 풀러(horizontal puller)를 사용하여 보로실리케이트 유리 튜빙으로 제조되었고 다음을 함유하는 피펫 용액으로 충진되었다 (mM): K-아스팔테이트 (130), MgCl₂ (5.0), EGTA (5.0), K₂ATP (4.0), HEPES (10.0), KOH로 pH 7.2. 마이크로전극들의 저항은 2 내지 5 MΩ 범위였다.

[0059] 자극 및 기록:

[0060] 막 전류들은 EPC-10 패치 클램프 증폭기 및 PatchMaster 소프트웨어를 이용하여 기록되었다. hERG-매개 막 전류들은 패치-클램프 테크닉의 전-세포 형상 배열(whole-cell configuration)을 이용하여 35°C에서 기록되었다. 형질전환된 HEK293 세포들은 -60 mV의 정류전위(holding potential)에서 클램프 되었고 hERG-매개 불활성화 후 미 전류들이 15 s 간격들로 반복되는 고정된 진폭을 갖는 펄스 패턴을 이용하여 도출되었다. (활성화/불활성화: 2000ms에 40 mV; 회복: 2 ms에 -120 mV; 2 ms에서 40 mV로 램프(ramp); 불활성화 후미 전류: 50 ms에 40 mV). 각각의 펄스-간 간격 동안에 0.2의 인수로 삭감된(scaled down) 4 펄스들이 P/n누출 감소(leak subtraction) 절차를 위하여 기록되었다. R_s 보상 (compensation)이 링깅(ringing)이 없는 기록을 안전하게 허용하는 수준으로 적용되었다.

[0061] 화합물 제조 및 적용:

[0062] 테스트 화합물의 상이한 농도들이 조사되는 각각의 상이한 세포들에 순차적으로 적용되었다. 기저 전류의 정상 상태 수준이 제 1 테스트 화합물 농도의 적용 전에 적어도 6 스위프들 동안 측정되었다.

[0063] 테스트 화합물은 DMSO에 용해되어 마스터 저장 용액을 산출하였으며 이는 DMSO로 보다 낮은 농도들이 요구되는 저장 용액으로 더 희석되었다. 세포외 버퍼 내의 최종 희석액은 각각의 실험 시작 전에 1:1000 희석 단계에 의하여 이를 저장액으로부터 신선하게 제조되었다.

[0064] 데이터 분석:

[0065] 피크 전류 진폭들이 램프 후 3 ms에서 +40 mV까지 측정되었다. 기저 및 각각의 농도에 대하여 다음 농도의 적용 전에 마지막 세 스위프들의 피크 전류들이 평균내어졌다. 누전 전류(Residual currents) (I/I_0)가 각각의 세포에 대하여 실제 평균 피크 전류 및 평균 기저 피크 전류의 분수(fraction)로서 계산되었다. 결과들은 10 μM 에서의 퍼센트 (%) 억제 $(1-I/I_0)*100\%$ 로서 제공되었다.

[0066] 시험관 내(*In vitro*) 인지질증 분석 (분석 4)

[0067] 테스트 화합물들의 인지질증 유발 전위(phospholipidogenic potential)가 인간 조혈 U937 세포 라인을 사용하여 분석되었다. 테스트 원리는 세포들을 형광 염료 나일 레드(Nile red)로 세포들을 염색함으로써 인지질 함유량을 분석하는 것이었다.

[0068] U937 세포들은 세포 배양 플레이트들에 10 % FBS, 1 % DMSO, 및 0.005 % 젠타마이신을 함유하는 RPMI배지 내에 0.5×10^6 세포들/mL로 씨딩 되었다. 상기 세포들은 이후 상이한 농도의 테스트 화합물들과 함께 또는 이들 없이 표준 배양 조건들 하에서 48 시간 동안 배양되었다.

[0069] 수확을 위하여 세포들은 $130 \times g$ 에서 4 분 동안 원심분리되었으며 PBS로 한번 세척되었다. 이후 $2 \times 0.5 \text{ mL}$ 세포 혼탁액이 비-고정(non-fixed) 세포 측정을 위하여 제조되었다 (프로피디움 아이오다이드 (PI) 생존력 측정을 위하여 0.5 mL 및 나일 레드 측정을 위하여 0.5 mL).

[0070] 남은 세포들은 3.7 % 포름알데하이드로 30분 동안 고정되었다. 추가적 원심분리 단계 후 세포들은 1.3 mL 나일 레드 작업 용액 ($1 \mu\text{g/mL}$)으로 재현탁되었으며 5 분 동안 실온(rt)에서 배양되었다. 상기 세포 혼탁액은 이후 3 mL PBS로 두번 세척되었고 $130 \times g$ 으로 4분 동안 원심분리되었다. 상청액은 벼려졌으며 세포들은 0.5 mL PBS으로 재현탁되었으며 유동 세포 분석법(flow cytometry) 측정을 위하여 보관되었다.

[0071] 0.5 mL 비-고정된 세포 샘플들의 나일 레드 염색을 위하여, $50 \mu\text{L}$ 의 사용 준비된 나일 레드 용액 ($10 \mu\text{g/mL}$)이 샘플 당 침가되었다. 샘플들은 얼음 위에 5분 동안 유지되었다. 그 후에, 이들은 4 mL PBS로 한번 세척되었고 (4°C , $250 \times g$ 로 8분 동안) 마지막으로 $400 \mu\text{L}$ PBS에 재현탁되고 유동 세포 분석법(flow cytometry) 측정을 위하여 보관되었다.

[0072] 생존력 측정을 위하여, $12.5 \mu\text{L}$ 의 사용 준비된 PI 용액 ($10 \mu\text{g/mL}$)이 0.5 mL 비-고정된 세포 혼탁액에 침가되었다. 얼음 상에서 15 분 동안 배양 후, 샘플들은 Coulter Epics XL/MCL 세포 유동 분석기를 사용하여 세포 유동 분석되었다.

[0073] 각각의 샘플들의 세포들의 생존력은 채널 2 (568-590 nm)에서 PI 함유량의 세포유동 분석 측정으로 측정되었다. 살아있는 그리고 죽은 세포들 사이의 형광-의존적 차이에 대한 컷-오프 게이트들(Cut-off gates)은 세포 배양

배지 대조군 샘플들의 분석에 기초하여 정의되었다.

[0074] 대조군 샘플들에 비하여 $\geq 90\%$ 의 세포 생존력을 갖는 샘플들만이 인지질증에 대하여 분석되었다. 이를 위하여, 각각의 나일 레드 샘플(비-고정된 그리고 고정된 샘플들)이 채널 1 (504-541 nm) 및 채널 4 (660-680 nm)에서 세포 유동 분석으로 측정되었다.

[0075] 각각의 채널에 대하여, 테스트 샘플의 상대적 나일 레드 형광 강도가 대조군 샘플들과 비교하여 계산되었으며 대조군 형광 강도의 백분율로서 표현되었다. 테스트 화합물의 인지질증 유발 전위(phospholipidogenic potential) 및 제 1 효과 농도 (FEC)의 평가는 비-고정된 세포들은 물론 고정된 세포들에 대하여 양쪽 모두의 괴장들에서의 형광 강도에 기초하여 수동으로 수행되었다.

랫트 뇌 A β 저하(Lowering) 분석 (분석 5)

[0076] 본 발명의 화합물들의 생체 내(*in vivo*) 효능이 랫트 뇌 A β 저하(lowering) (감소, reduction) 분석으로 입증되었으며, 데이터는 표 3에 제공된다. 5 대지 6 주령의 수컷 Sprague-Dawley 랫트들이 뇌 아밀로이드 웨타이드들 A β 1-x을 감소시키는 본 발명의 화합물들의 능력을 입증하는데 사용되었다. 화합물들은 표 3에 기시된 일회 투약량으로 1% 폴리소르베이트-80 및 0.5% Natrosol® 내에 구강 위관 영양(gavage)을 통하여 투여되었다. 동물들은 복용 3시간 후에 희생되었으며, 뇌들이 절제되었고, 소뇌 및 좌 그리고 우 대뇌로 해부 되었으며 액체 질소 내에 급속-동결되었다.

[0077] 대뇌는 4°C에서 유리 Dounce 호모게나이저를 사용하여 프로테아제 억제제들 (cOmplete, Roche Applied Science)이 보충된 20 mM 트리스-HCl, pH 8.5, 0.2% 트라이톤-X100 (중량 당 5 볼륨들)에서 균질화 되었다 (homogenized). 상기 균질화물(homogenate)은 120,000×g에서 60 분 동안 4°C로 원심분리되었으며, 상청액은 수집되었고 화학루미네센스 탐지(chemiluminescent detection) (Meso-Scale Discovery, Rockville, MD (MSD))로 면역 분석을 사용하여 Ab1-x에 대하여 분석되었다.

[0078] 스트렙타비딘 96-웰 플레이트들 (MSD)은 5% 블록커 A 용액 (MSD)으로 1시간 동안 실온에서 회전 교반기(orbital shaker) 상에서 예비-블록(pre-blocked) 되었으며 포스페이트 완충된 식염수 (PBS)로 4회 세척되었다. 상기 웰들은 비오틴화된(biotinylated) 항체 SIG-39155 (Clone M3.2, 설치류 A β 의 아미노 애시드들 10-15에 특이적) 20 ng/웰로 1시간 동안 실온에서 예비-코팅(pre-coated)되었으며 PBS로 4회 세척되었다. A β 1-x 분석을 위하여, 25 μ l의 투명화된(cleared) 뇌 용해물을 또는 아니면 A β 1-40 표준들 (8-500 pg/ml, 2 x 증가(increment)로)이 1시간 동안 실온에서 계속적인 교반과 함께 배양되었다. 상기 웰들은 PBS로 4회 세척되었으며, 25 μ l의 탐지 항체(detection antibody) (Sulfo-TAG 표지화된 항-A β 40 항체, MSD 제공)가 첨가되었고 1시간 동안 실온에서 배양되었다. PBS로 4회 세척 후, 150 μ l의 화학 루미네센스 탐지 시약 (Read 버퍼 T, MSD)이 첨가되었으며, 상기 플레이트는 MSD Sector Imager 6000 기구 상에서 판독되었다. 보정 곡선은 비-선형 4-파라미터 회귀 모델(non-linear four-parameter regression model)로 맞춤(fit) 되었으며, A β 1-x 농도들이 투명화된(cleared) 뇌 용해물을 함유하는 각각의 웰에 대하여 계산되었다. A β 저하 퍼센트는 운반체(vehicle) 만으로 처리된 동물들로부터의 뇌들에 대하여 얻어진 평균 A β 농도와의 차이에 기초하여 계산되었다. 표 1은 본원 발명의 화합물들의 이하의 성질들을 나타낸다: 분석 1에서 측정된 바와 같은 BACE1 억제 효능, 분석 2에서 측정된 바와 같은 세포 억제능, 분석 3에서 측정된 바와 같은 hERG 억제, 그리고 분석 4에서 측정된 바와 같은 인지질증의 제 1 효과 농도 (FEC).

[0080]

표 1. 본원 발명의 화합물들의 생물학적 성질들

실시예	BACE1 IC ₅₀ nM (분석 1)	H4-APPwt 세포 IC ₅₀ nM (분석 2)	hERG% 억제 @ 10 μM (분석 3)	인지질증 FEC IC ₅₀ μM (분석 4)
1	11	0.76	8	200
2	8	0.29	22	200
3	10	0.57	9	> 200
4	5	0.28	0	> 400
5	8	0.90	7	200
6	11	1.24	35	200
7	2	1.42	8	400
8	5	0.49	16	> 200
9	9	1.90	16	400
10	9	1.12	38	200
11	4	0.35	6	> 400
12	3	1.10	11	400

[0081]

실시예	BACE1 IC ₅₀ nM (분석 1)	H4-APPwt 세포 IC ₅₀ nM (분석 2)	hERG% 억제 @ 10 μM (분석 3)	인지질증 FEC IC ₅₀ μM (분석 4)		
13	9	0.92	18		200	
14	5	0.12	20	>	200	
15	11	0.11	11		200	
16	11	0.20	6		200	
17	14	0.89	12	>	200	
18	9	1.02	17	>	400	
19	6	0.40	8		400	
20	-	0.28	8	>	400	
21	5	0.48	24		400	
22	8	0.26	9	>	400	
23	12	0.18	16	>	200	
24	5	0.65	23		200	
25		0.99	10		200	
26	9	0.20	8	>	200	

[0082]

실시예	BACE1 IC ₅₀ nM (분석 1)	H4-APPwt 세포 IC ₅₀ nM (분석 2)	hERG% 억제 @ 10 μM (분석 3)	인지질증 FEC IC ₅₀ μM (분석 4)		
27	6	0.95	19	>	200	
28		0.5	9		400	
29		0.3	7		200	

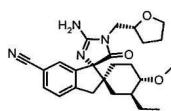
[0083]

[0084]

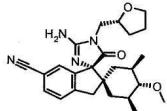
표 2는 본원 발명의 일부 화합물들이 WO 2010/105179에 개시된 일부 비교 화합물에 대하여 BACE1 효소 분석 (분석 1) 및 세포 A베타 분석 (분석 2)에서 현저하게 낮은 IC₅₀ 억제 값들을 가짐을 보여주는 데이터를 제공한다.

[0085]

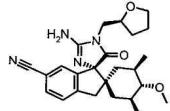
표 2.

본원 발명의 화합물들

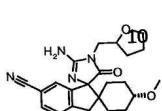
실시예 5



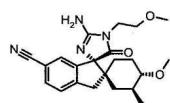
실시예 14



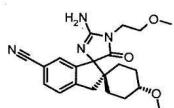
실시예 15

비교 실시예들:

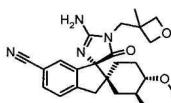
WO 2010/105179 의
실시예 281
BACE IC₅₀ (분석 1) 35 nM
H4-세포 분석 (분석 2) 7.0 nM
hERG (분석 3) 10 μM에서 16%



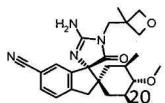
실시예 7



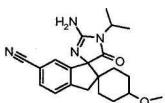
WO 2010/105179 의
실시예 259
BACE IC₅₀ (분석 1) 49 nM
H4-세포 분석 (분석 2) 16 nM



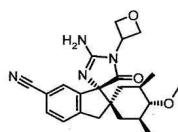
실시예 8



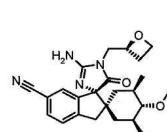
실시예 11



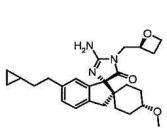
WO 2010/105179 의
실시예 121
BACE IC₅₀ (분석 1) 107 nM
H4-세포 분석 (분석 2) 16 nM



실시예 12



실시예 18



WO 2010/105179 의
실시예 320
BACE IC₅₀ (분석 1) 415 nM
H4-세포 분석 (분석 2) 16 nM

[0086]

[0087]

본 발명의 화합물들의 뇌 Aβ 를 감소시키는 능력이 랫트에서 분석 5에 기재된 바와 같이 입증되었으며, 생체 내(*in vivo*) 효능 데이터가 표 3에 제공된다.

[0088]

표 3.

실시예	복용량 (mg/kg) (Dose)	% A _β 감소 (Reduction)
2	30	42
4	25	75
6	50	60
8	25	37
9	25	37

[0089]

실시예	복용량 (mg/kg) (Dose)	% A _β 감소 (Reduction)
12	25	39
13	30	47
14	25	67
15	25	62
17	25	70
18	25	56
20	25	73
21	50	59
22	12.5	45
23	25	68
26	25	71
28	12.5	30
29	25	78

[0090]

발명의 효과

[0091]

처치 방법

[0092]

본원 발명은, 신경 퇴행성 질병들, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매로 특성화되는 질병들, 그리고 β -아밀로이드 침착 또는 신경원섬유덩굴의 생성으로 특성화되는 질환들의 치료, 개선(amelioration) 또는 예방을 포함하나 이에 한정되지 않는, 대상에서 상승된 β -아밀로이드 침착 또는 β -아밀로이드 수준들로 특성화되는 질병들 또는 질환들의 치료, 여기서 β -세크레타아제 효소 (BACE1)의 활성의 억제가 치료적 이득이 됨,에 유용한 화합물들에 관련된다.

[0093]

본원 발명의 화합물들은 알츠하이머 질환, 트리소미 21 (다운 증후군), 더취(Dutch)-타입 아밀로이드증을 가진 유전성 뇌출혈 (HCHWA-D), 노인성 치매, 아밀로이드 뇌혈관병증, 퇴행성 치매, 혈관성 및 퇴행성 기원의 혼합 치매들, 파킨슨병 연관 치매, 진행성 핵성 마비 연관 치매, 피질기저변성(cortical basal degeneration) 연관 치매, 알츠하이머 질환의 미만성 루이소체 타입, 건성 노인성 황반퇴행질환 (AMD), 그리고 녹내장의 치료에 유용하다. AMD의 “건성(dry)” 형태, “중심 지도형 위축(central geographic atrophy)”로도 알려짐, 는 감각 신경의 망막 하 망막 색소 상피층의 위축으로부터 기인하며, 이는 눈의 중앙 부분의 광 수용체들 (막대형 및 원뿔형)의 상실을 통한 시력 상실을 일으킨다. 현재 이러한 상태를 위하여 이용할 수 있는 내과적 또는 외과적 치료는 없다. 현재까지 이용 가능한 처치(예컨대, 국립 눈 연구소(National Eye Institute)에서 제안함)는 고 용량의 항산화제, 루테인(lutein) 및 지아잔틴(zeaxanthin)과 함께 비타민의 보충제들의 사용을 포함하는데, 이는 건성 황반 변성의 진행을 늦출 수 있다. 녹내장은 눈 안의 액체 압력이 증가하는 질환으로서, 시신경에 회복할

수 없는 손상 및 시력의 손실을 일으킨다. A베타는 실험적 녹내장에서 세포자멸(apoptotic) 망막 신경절 세포들과 코-로컬라이즈(cocalocalizes)하며 용량- 및 시간-의존적 방식으로 현저한 망막 신경절 세포 자멸사를 일으킨다.

[0094] 따라서, 본원 발명은 약제로서 사용하기 한 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염에 관련된다.

[0095] 더욱이, 본원 발명은 β -세크레타아제 효소 (BACE1)의 활성 억제가 치료적으로 이득이 되는 질환 및/또는 상태의 치료에 화합물을 사용하는 것에 관련된다.

[0096] 더욱이, 본원 발명은 신경 퇴행성 질병들, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매로 특성화되는 질병들, 그리고 β -아밀로이드 침착 또는 신경원섬유덩굴의 생성으로 특성화되는 질환들의 치료에 화합물을 사용하는 것에 관련된다.

[0097] 그러므로, 본원 발명은 본원 발명의 화합물을 알츠하이머 질환, 트리소미 21 (다운 증후군), 더취(Dutch)-타입 아밀로이드증을 가진 유전성 뇌출혈 (HCHWA-D), 노인성 치매, 아밀로이드 뇌혈관병증, 퇴행성 치매, 혈관성 및 퇴행성 기원의 혼합 치매들, 파킨슨병 연관 치매, 진행성 핵성 마비와 연관된 치매, 피질기저변성에 연관된 치매, 알츠하이머 질환의 미만성 루이소체 타입, 건성 AMD, 그리고 녹내장의 치료에 사용하는 것에 관련된다.

[0098] 본원 발명은 또한 치료가 필요한 환자에서 과도한 BACE1 활성을 관련되거나 연관된 질병의 치료 방법을 제공하는데, 이는 상기 환자에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 유효 용량을 투여하는 것을 포함한다. 본원 발명은 또한 처치가 필요한 대상에서 BACE1의 활성을 억제하기 위한 방법들을 제공하며, 이는 하나 이상의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 유효 용량을 대상에게 투여하거나 및/또는 이의 수용체와 첨촉시키는 것을 포함한다. 본원 발명은 또한 처치가 필요한 대상에서 β -아밀로이드 침착을 개선시키는 방법들을 제공하며, 이는 상기 대상에게 하나 이상의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 유효 용량을 투여하는 것을 포함한다.

[0099] 본 발명은 처치가 필요한 대상에서 BACE1 매개 질병의 치료 또는 개선 방법을 포함하는데, 이는 처치가 필요한 대상에게 본원 명세서에 개시된 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염 또는 이의 조성물의 유효 용량을 투여하는 것을 포함한다.

[0100] 본원 명세서에서 사용되는, “대상” 및 “환자”라는 용어는 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 처치가 필요한 포유류, 예컨대, 반려 동물들 (예컨대, 개들, 고양이들 및 이와 유사한 것들), 사육 동물들 (예컨대, 소들, 돼지들, 말들, 양들, 염소들 및 이와 유사한 것들) 그리고 실험 동물들 (예컨대, 랙트들, 마우스들, 기니 피그들 및 이와 유사한 것들)을 의미한다. 전형적으로, 상기 대상은 처치가 필요한 인간이다.

[0101] 본원 명세서에서 사용되는, “처치(treating)” 또는 ‘치료(treatment)’라는 용어는 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지시한다. 상기 효과는 예방적 (즉, 질병 또는 질환의 발생의 가능성을 감소시키는 것) 또는 부분적으로 또는 실질적으로, 하나 또는 그 이상의 이하의 결과들을 얻는 것을 포함하는 치료적인 것일 수 있다: 질환, 질병 또는 증후군의 정도는 부분적으로 또는 완전히 감소시키는 것; 질병과 연관된 임상적 징후 또는 지표를 호전 또는 개선시키는 것; 또는 질환, 질병 또는 증후군의 진행 가능성을 지연, 억제 또는 감소시키는 것.

[0102] 하루 당 적용할 수 있는 본원 발명에 따른 화합물들의 복용량 범위는 대개 0.1 내지 3000 mg, 바람직하게는 1 내지 2000 mg, 더욱 바람직하게는 10 내지 1000 mg, 가장 바람직하게는, 50 또는 500 mg이다. 각각의 투약량 단위는 편리하게 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 25 내지 250 mg를 함유할 수 있다.

[0103] 사실상의 약학적 유효 용량 또는 치료적 투약량은 물론 당해 분야의 통상의 기술자에게 알려진 요인들, 이를테면 환자의 연령 및 나이, 투여 경로 및 질환의 중증도에 의존할 것이다. 여하한 경우에서, 환자의 독특한 상태에 기초하여 약학적 유효 용량이 전달되도록 하는 방식과 투약량으로 조합이 투여될 것이다.

[0104] 약학 조성물들

[0105] 본원 발명의 화합물들의 투여를 위하여 적합한 제조물들은 당해 분야의 통상의 기술자에게 명확할 것이며 예를 들면 정제들, 환제들, 캡슐들, 좌제들, 로젠지들, 트로키들, 용액들, 시럽들, 엘리셔제들, 사체트들, 주사제들, 흡입제들 및 산제들, 등을 포함한다. 약학적 활성 화합물(들)의 함량은 전체로서 조성물의 0.1 내지 95 wt.-%, 바람직하게는 5 내지 90 wt.-%의 범위에 있을 것이다.

[0106] 적합한 정제들은 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 본 발명의 화합물을 공지된 부형제들, 예를 들면 불활성 희석제들, 담체들, 봉해제들, 보조제들, 계면활성제들, 결합제들 및/또는 유행제들과 혼합함으로써 수득될 수 있다. 정제들은 또한 몇몇의 층으로 구성될 수 있다.

[0107] 조합 요법(Combination Therapy)

[0108] 일 실시예에서, 본원 발명은 본원 명세서에 기재된 질환 또는 질병을 치료 또는 개선시키기 위한 조합 요법을 포함한다. 조합 요법은 하나 이상의 본원 발명의 화합물을 예를 들면 이하의 그룹에서 선택되는 제제와의 조합을 투여하는 것을 포함한다: 예를 들면, 감마-세크레타아제 억제제들 또는 조절제들; A베타 올리고머들 또는 A 베타 피브릴들의 형성을 차단하는 아밀로이드 응집 억제제들 (예컨대, ELND-005); 직접적으로 또는 간접적으로 작용하는 신경 보호 및/또는 질환-변경 물질들; 항-산화제들 (예컨대, 비타민 E 또는 징코라이드); 항-염증성 물질들 (예컨대, 부수적으로 또는 배타적으로 A베타 저하 성질을 갖는 Cox 억제제들, NSAID들); HMG-CoA 리덕타아제 억제제들 (스타틴들); 아세틸콜린에스테라아제 억제제들 (예컨대, 도네페질, 리바스티그민, 타크린, 갈란타민, 타크린); NMDA 수용체 길항제들 (예컨대, 메만틴); AMPA 수용체 작용제들; AMPA 수용체 양성 조절제들, AMPAKines, 모노아민 수용체 재흡수(reuptake) 억제제들, 신경전달물질들의 농도 또는 방출을 조절하는 물질들; 성장 호르몬의 분비를 유도하는 물질들 (예컨대, 이부타모伦 메실레이트 및 카프로모렐린); CB-1 수용체 길항제들 또는 역(inverse) 작용제들; 항생제들 (예컨대, 미노사이클린 또는 리팜피신); PDE2, PDE4, PDE5, PDE9, PDE10 억제제들, GABAA 수용체 역(inverse) 작용제들, GABAA 수용체 길항제들, 니코틴 수용체 작용제들 또는 부분적 작용제들 또는 양성 조절제들, 알파4베타2 니코틴 수용체 작용제들 또는 부분적 작용제들 또는 양성 조절제들, 알파7 니코틴 수용체 작용제들 또는 부분적 작용제들 또는 양성 조절제들; 히스타민 H3 길항제들, 5 HT-4 작용제들 또는 부분적 작용제들, 5HT-6 길항제들, 알파2-아드레노수용체 길항제들, 칼슘 길항제들, 무스카린 수용체 M1 작용제들 또는 부분적 작용제들 또는 양성 조절제들, 무스카린 수용체 M2 길항제들, 무스카린 수용체 M4 길항제들, 메타보트로픽(metabotropic) 글루타메이트-수용체 5 양성 조절제들, 항우울제들, 이를테면 시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 설트랄린 및 트라조돈; 불안제거제(anxiolytics), 이를테면 로라제팜 및 옥사제팜; 항정신병약들(antipsychotics), 이를테면 아리피페라졸, 클로자핀, 할로페리돌, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈 및 지프라시돈, 그리고 본 발명에 따른 화합물들의 효능 및/또는 안전성이 증가되거나 및/또는 원치 않는 부작용이 감소되는 방식으로 수용체들 또는 효소들을 조절하는 여타 물질들. 본 발명에 따른 화합물들은 또한 전술한 질환들 및 상태들의 치료를 위하여 면역 요법(예컨대, A베타 또는 이의 일부로의 활성 면역화 또는 인간화된 항-A베타 항체들 또는 나노바디로의 수동 면역화)과 조합하여 사용될 수 있다.

[0109] 조합 요법은 본 발명의 화합물과 하나 또는 그 이상의 여타 제제의 공동-투여, 상기 화합물 및 하나 또는 그 이상의 여타 제제의 순차적 투여, 화합물 및 하나 또는 그 이상의 여타 제제를 함유하는 조성물의 투여, 또는 화합물 및 하나 또는 그 이상의 여타 제제를 함유하는 개별 조성물들의 동시 투여를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0110] 실험 구역

[0111] 화합물들의 제조 방법들

[0112] 본 발명의 화합물들은 쉽게 입수할 수 있는 시약들 및 출발물질들을 이용하여 전통적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0113] 본 발명의 화합물들의 제조에 사용되는 시약들은 상업적으로 입수하거나 아니면 문헌에 개시된 표준 절차들에 의하여 제조될 수 있다.

[0114] 마이크로파 반응들이 CEM 반응기에서 discovery SP 시스템을 이용하여 수행되었다. NMR 데이터가 제공되는 경우, 스펙트럼들이 Varian-400 (400 MHz)에서 수득되었으며, 중수소화된(deuterated) 용매를 참조하여 부수적으로 지시된 커플링 상수들, 다중도들 및 양성자 수로 테트라메틸실란으로부터 다운필드로(downfield) ppm으로서 보고된다.

[0115] 화합물들은 이하에 기재된 바와 같이 기초 분취형(basic preparative) HPLC 방법에 의하여 정제되었다.

[0116] 방법 1:

[0117] 이동상 A: 0.05% 암모니아 용액과 물; 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/분; 탐지: UV 220 nm / 254 nm; 칼럼: Phenomenex Gemini C18 250*30mm*5um

[0118] 칼럼 온도: 30°C

[0119] 분 단위의 시간 %A %B

[0120] 0.0 68 32

[0121] 12.00 38 62

[0122] 12.20 0 100

[0123] 13.5 0 100

[0124] 13.7 90 10

[0125] 방법 2:

[0126] 이동상 A: 0.05% 암모니아 용액과 물; 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/분; 탐지: UV 220 nm / 254 nm; 칼럼: Durashell C18 250*30mm*5um; 칼럼 온도: 30°C

[0127] 분 단위 시간 %A1 %B

[0128] 0.0 67 33

[0129] 12.00 47 53

[0130] 12.20 0 100

[0131] 13.5 0 100

[0132] 13.7 90 10

[0133] LC-MS 데이터가 이하의 크로마토그래피 조건을 이용하여 수득 되었다:

[0134] HPLC 시스템: Waters ACQUITY; 칼럼: Waters ACQUITY CSHTM C18 1.7 μM

[0135] 가드 칼럼: Waters Assy. Frit, 0.2 μM, 2.1 mm; 칼럼 온도: 40°C

[0136] 이동상: A: TFA: 물 (1 : 1000, v:v) 이동상 B: TFA: ACN (1: 1000, v:v); 유속: 0.65 mL/min; 주입 부피: 2 μL; 획득 시간: 대략 1.5분.

[0137] 기울기 프로그램:

[0138] 시간(분) B%

[0139] 0 10

[0140] 0.8 90

[0141] 1.20 90

[0142] 1.21 10

[0143] 질량 분석계 파라미터들

[0144] 질량 분석계: Waters SQD; 이온화: ESI(Positive Electrospray Ionization); 스캔 모드 (0.2초마다 100-1400 m/z); ES 모세관 전압: 3.5 kv; ES 콘(Cone) 전압: 25 v 소스 (Source) 온도 : 120°C; 디솔베이션(Desolvation) 온도: 500°C; 디솔베이션 가스 유동: 니트로겐 셋팅 650 (L/h); 콘(Cone) 가스 유동: 니트로겐 셋팅 50 (L/h)

- [0145] 실시예 10, 단계 2, 그리고 중간체 38의 대안적 합성, 단계 1 및 2를 위하여, 이하의 크로마토그래피 조건들 및 설비가 사용되었다:
- [0146] LC-MS 데이터가 이하의 크로마토그래피 조건을 이용하여 수득 되었다:
- [0147] HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈들
- [0148] 칼럼: Zorax Eclipse XDB-C8, 2.1 x 50mm
- [0149] 칼럼 온도: 35°C
- [0150] 이동상: A: 포르믹 애시드 : 물 (1 : 1000, v:v)
- [0151] B: 포르믹 애시드 : ACN (1: 1000, v:v)
- [0152] 기울기 프로그램:
- | | | |
|--------|-------|----|
| [0153] | 시간(분) | B% |
| [0154] | 0 | 5 |
| [0155] | 3 | 95 |
| [0156] | 4.5 | 95 |
| [0157] | 5.0 | 5 |
- [0158] 유속: 0.60 mL/분
- [0159] 주입 부피: 2 μL
- [0160] 정체 시간들: 대략 1-4분
- [0161] 획득 시간: 대략 5분
- [0162] 질량 분석계 파라미터들
- [0163] 질량 분석계: Agilent 77
- [0164] 이온화 ESI(Positive Electrospray Ionization)
- [0165] 모드 Scan (0.2초 마다 100–800 m/z)
- [0166] ES 모세관 전압: 3.5 kv
- [0167] ES 콘 전압: 25 v
- [0168] 소스 온도 120°C
- [0169] 디솔베이션 온도: 500°C
- [0170] 디솔베이션 가스 유동: 질소 셋팅 650 (L/h)
- [0171] 콘 가스 유동: 질소 셋팅 50 (L/h)
- [0172] 실시예 27 에서는 다음의 크로마토그래피 조건들 및 설비가 사용되었다:
- [0173] HPLC 시스템: Waters Alliance / DA- und MS-Detector

[0174] 칼럼: Waters XBridge C18, 4.6 x 30mm, 3.5 μ m

기울기 프로그램: 시간 [분]	% Sol [H ₂ O,0.1%TFA]	% Sol [메탄올]	유동 [ml/min]	온도 [°C]
0.0	95	5	4	60
1.6	0	100	4	60
1.85	0	100	4	60
1.9	95	5	4	60

[0175]

[0176]

[0177] 화합물들의 SFC 분리 및 특성화는 다음의 방법하에서 수행되었다.

[0178] 방법 A:

[0179]

기구: Thar SFC 80; 칼럼: AD 250mm*30mm, 5 μ m; 이동상: A: 초임계 CO₂, B: IPA (0.05% DEA), A: B = 80:20 60ml/분에서; 칼럼 온도: 38°C; 노즐 압력: 100 Bar; 노즐 온도: 60°C; 증발기 온도: 20°C; 트리머 온도: 25°C; 파장: 220nm.

[0180]

방법 B:

[0181]

기구: SFC MG2; 칼럼: OJ 250mm*30mm, 5 μ m; 이동상: A: 초임계 CO₂, B: MeOH(0.05% DEA), A:B =90:10 70ml/분에서; 칼럼 온도: 38°C; 노즐 압력: 100 Bar 노즐 온도: 60°C; 증발기 온도: 20°C; 트리머 온도: 25°C; 파장: 220nm

[0182]

이하의 기술들, 용매들 및 시약들은 이하의 약어에 의하여 지시될 수 있다:

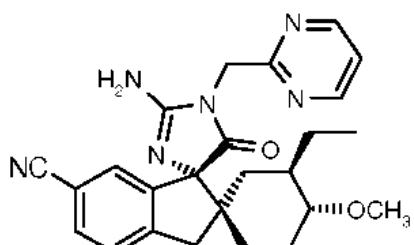
약어	의미
ACN	아세토니트릴
Boc	<i>tert</i> -부톡시 카르보닐 또는 <i>t</i> -부톡시 카르보닐
함수	포화 수성 NaCl
DCM	메틸렌 클로라이드
DIEA	디이소프로필 에틸 아민
DMF	디메틸 포름아마이드
DMSO	디메틸 셀록사이드
dppf	1,1-비스(디페닐포스피노)페로센
EDCI	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디아이미드 하이드로클로라이드
EtI	에틸 아이오다이드
Et	에틸
Et ₂ O	에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올

[0183]

약어	의미
HPLC	고 성능 액체 크로마토그래피
LDA	리튬 디이소프로필아마이드
MeOH	메탄올
MeI	메틸 아이오다이드
Me	메틸
Me ₂ S	디메틸 살파이드
MsCl	메탄 살포닐 클로라이드
NaOMe	소듐 메톡사이드
PdCl ₂ dppf	[1,1-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II)
Pd2(dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
PE	페트롤리움 에테르
rt	실온
SFC	초 임계 유체 크로마토그래피
t-BuOK	포타슘 tert 부톡사이드
t-BuLi	tert 부틸 리튬
t-BuNH ₂ -BH ₃	tert 부틸 아민-보란 복합체
t-BuOOH	tert 부틸 퍼옥사이드
TFA	트리플루오로아세틱 애시드
TFAA	트리플루오로아세틱 애시드 안하이드라이드
THF	테트라하이드로퓨란
TLC	박막 크로마토그래피
Ti(OEt) ₄	티타늄 테트라에톡사이드

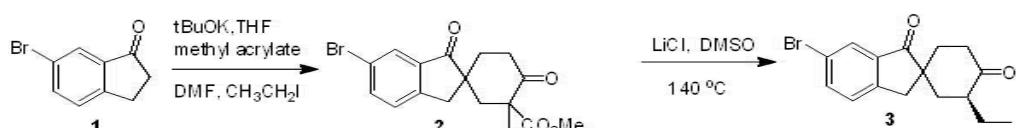
[0184]

[0185] 실시예 1



[0186]

[0187] 단계 1: 중간체 3의 합성



[0188]

[0189]

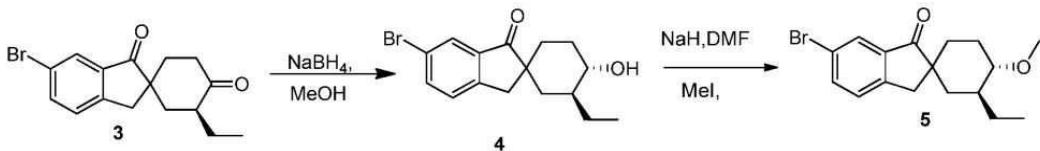
무수 THF (900 mL) 내의 메틸 아크릴레이트 (42.0 g, 472 mmol) 및 화합물 1 (50.0 g, 236 mmol)의 혼합물이 0 °C에서 예비-냉각되었고 t-BuOK (31.8 g, 284 mmol, 1.1 eq)가 동량으로 30분에 걸쳐서 첨가되었으며, 상기 혼합물은 이후 실온으로 1시간에 걸쳐 가온 되고 40분 동안 실온에서 교반 되었다. DMF (200mL) 및 EtI (74 g, 472 mmol)가 이 반응 혼합물에 첨가되었으며, 실온에서 하룻밤 동안 교반 되었다. THF는 감압 하에서 제거되었

다. 잔류물은 H_2O (300 mL)로 희석되었고 EtOAc로 추출되었으며, 미정제된 화합물 2 (120.0 g)을 얻도록 농축되었다. 이 생성물은 그대로 다음 단계에 사용되었다.

[0190] DMSO (900 mL) 내의 LiCl (130.0 g, 3100 mmol) 및 화합물 2 (120.0 g, 310 mmol)의 혼합물이 밤새도록 환류되었다. 이 혼합물은 물 (3L)로 퀸칭(quenched) 되었으며 EtOAc (3×400 mL)로 추출되었다. 분리된 유기상은 건조되었으며 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 중간체 3 (15 g, 20%)를 제공하고자 실리카 젤 (페트롤리움 에테르: EtOAc = 20:1) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다.

[0191] 1H NMR: ($CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.33-2.49 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H), 1.21-1.40 (m, 1H), 0.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

[0192] 단계 2: 중간체 5의 합성



[0193]

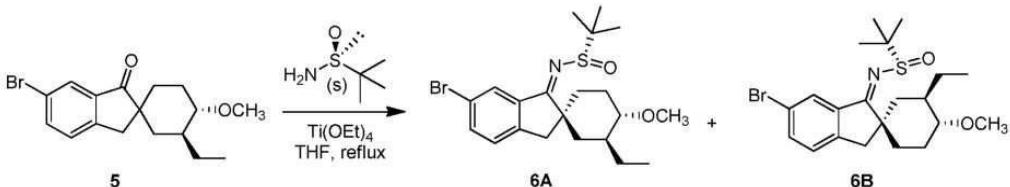
[0194] $-78^\circ C$ 에서 THF (20 mL) 및 $MeOH$ (5 mL)의 혼합물에 중간체 3 (6.0 g, 18.7 mmol), $NaBH_4$ (355 mg, 9.3 mmol) 및 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (70 mg, 0.19 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 $-78^\circ C$ 에서 20분 동안 교반 되었고, 포화된 NH_4Cl 용액 (30 mL)으로 퀸칭 되었으며, 그리고 EtOAc (400 mL X 4)로 추출되었다. EtOAc 상들은 결합되었고 농축되어 미정제된 화합물 4 (6.5 g, 미정제됨)을 얻었다.

[0195] $0^\circ C$ 에서 DMF (100 mL)내의 NaH (3.2 g, 80.0 mmol) 및 화합물 4 (6.5 g, 20.0 mmol)의 혼합물에 MeI (11.4 g, 80.0 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 실온에서 하룻밤 교반 되었다. 상기 혼합물은 H_2O 로 퀸칭 되었으며, EtOAc로 추출되었고, 미정제된 생성물을 얻도록 농축되었으며, 이는 중간체 5 (3.5 g, 56%)를 얻고자 실리카 젤 상에서 칼럼으로 정제되었다 (용리제: 페트롤리움 에테르: 에틸 아세테이트 20: 1 내지 15: 1)

[0196] LC-MS: $t_R = 1.315$ 분, MS (ESI) m/z 339.1 [$M+H$]⁺.

[0197] 1H NMR: ($CDCl_3$): δ 7.88 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.40-1.59 (m, 4H), 1.12-1.39 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

[0198] 단계 3: 중간체 6A & 6B의 합성

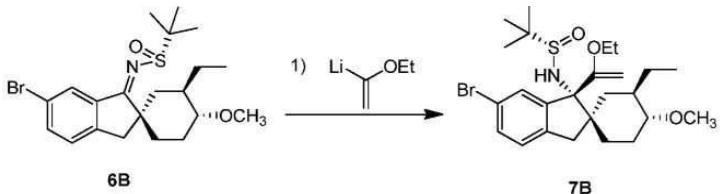


[0199]

[0200] 건조 THF (40 mL) 내의 티타늄 (IV) 에톡사이드 (23.7 g, 104 mmol) 및 중간체 5 (3.5 g, 10.4 mmol)의 혼합물이 1시간 동안 실온에서 교반 되었다. (S)-N-tert-부틸설핀아마이드 (1.6 g, 11.6 mmol)가 첨가되었으며 도출된 혼합물은 $80^\circ C$ 에서 N_2 대기하에서 밤새 교반 되었다. 상기 반응 혼합물은 이후 냉각되었으며 물 (400 mL)이 첨가되었고 여과되었다. 수성층이 EtOAc (3×400 mL)로 추출되었다. 분리된 유기상들은 결합되었고 건조되었으며 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 젤 (페트롤리움 에테르: EtOAc = 20:1) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제되었고 화합물들은 용리 되어 순서대로 중간체 6A (1.5 g, 33%) 및 6B (1.5 g, 33%)를 얻었다.

[0201]

단계 4: 중간체 7B의 합성



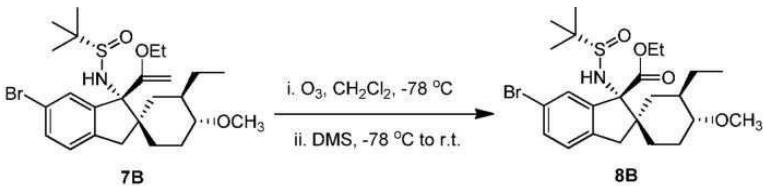
[0202]

[0203]

-78°C에서 N₂ 대기 하에, 무수 THF (20 mL)내의 에톡시-에텐 (1.3 g, 17.0 mmol)의 혼합물에, t-BuLi (13.0 mL, 17.0 mmol, 헥산 내 1.3 M)가 액적(drop wise)으로 첨가되었으며 20분 동안 교반 되었다. 도출된 혼합물은 이후 0°C에서 추가적으로 45분 동안 교반 되었다. 이 혼합물에 -78°C에서, 무수 THF (20 mL) 내의 중간체 6B (1.5 g, 3.4 mmol)가 액적으로 첨가되었으며 2.5시간 동안 교반 되었다. 이 반응은 포화 NH₄Cl (50 mL)로 끁적 (quenched) 되었으며 EtOAc (3 × 300 mL)로 추출되었다. 유기상들은 결합되었으며 잔류물을 얻도록 농축되었고 이는 실리카 젤 상에서 칼럼으로 정제되어(페트롤리움 에테르: EtOAc = 20: 1) 중간체 7B (1.2 g, 69%)를 얻었다.

[0204]

단계 5: 중간체 8B의 합성



[0205]

[0206]

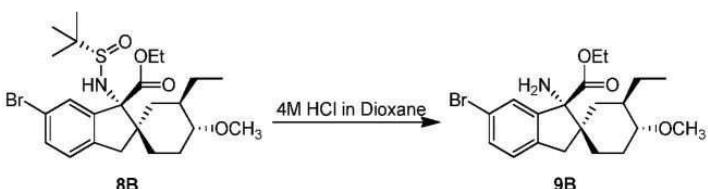
중간체 7B (1.2 g, 2.4 mmol)가 DCM: MeOH (5:1, 20 mL)에 첨가되었으며, 상기 혼합물은 -78°C로 냉각되었고 오존이 혼합물에 20분 동안 거품 주입되었다. 상기 혼합물은 이후 N₂로 퍼지(purged) 되었으며 -78°C에서 Me₂S로 처리되었다. 상기 반응은 이후 실온으로 승온 되었으며 3시간 동안 교반 되었다. 상기 용매는 진공 하에서 제거되었으며, 잔류물은 분취형(preparative) TLC (페트롤리움 에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제되어 화합물 8B (860 mg, 70%)을 제공하였다.

[0207]

LC-MS: t_R = 1.351분, MS (ESI) m/z 516.1 [M+H]⁺.

[0208]

단계 6: 중간체 9B의 합성



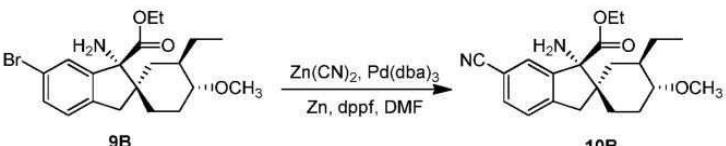
[0209]

[0210]

MeOH (10 mL) 내의 화합물 8B (860 mg, 1.7 mmol)에 디옥산(2 mL) 내의 4 M HCl 용액이 첨가되었다. 도출된 혼합물은 30분 동안 교반 되었다. 용매는 감압 하에 제거되어 미정제된 화합물 9B (800 mg)을 얻었다. 잔류물은 추가적 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0211]

단계 7: 중간체 10B의 합성



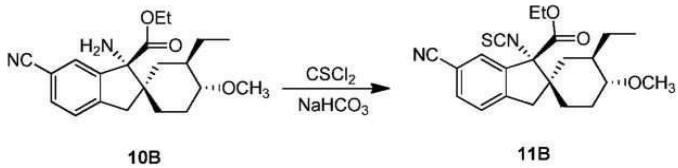
[0212]

[0213]

DMF (15 mL)내의 중간체 9B (500 mg, 1.9 mmol), Zn(CN)₂ (300 mg, 2.6 mmol), Pd₂(dba)₃ (150 mg, 0.16 mmol), dppf (160 mg, 0.32 mmol) 및 Zn 더스트 (60 mg, 0.9 mmol)의 혼탁액이 120°C 하에서 3시간 동안 CEM

마이크로파 반응기 내에서 가열되었다. 상기 혼합물은 진공 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 젤 상에서 칼럼으로 정제되어 (용리제: 페트롤리움 에테르: EtOAc 20:1 내지 8:1) 화합물 10B (150 mg, 40%)을 얻었다.

[0214] 단계 8: 중간체 11B의 합성

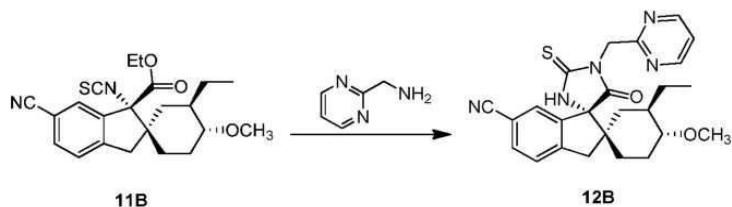


[0215]

[0216] 중간체 10B (150 mg, 0.42 mmol)가 DCM (10 mL), H₂O (10 mL) 및 NaHCO₃ (350 mg, 4.2 mmol)에 첨가되었다. 이 혼합물에 격렬한 교반 하에 티오포스젠 (100 mg, 0.84 mmol)가 첨가되었으며, 실온에서 50분 동안 교반 되었고 DCM로 추출되었다 (3×40 mL). 유기층은 함수 (2×40 mL)로 세척되었고, 건조되었으며 그리고 용매는 감압하에서 제거되어 미정제된 화합물 11B (150 g, 93%)을 제공하였다. 이는 추가적 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0217]

단계 9: 중간체 12B의 합성



[0218]

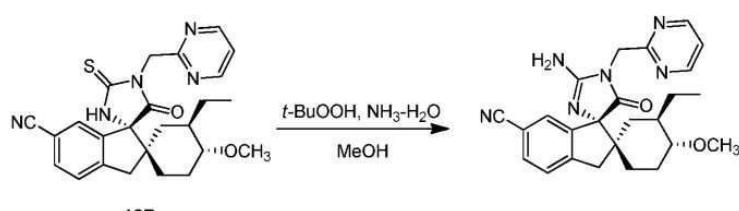
[0219] THF (5 mL) 내의 화합물 11B (150 mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 2-아미노메틸피리미딘 (67 mg, 0.78 mmol) 및 TEA (395 mg, 3.90 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 실온에서 밤새 교반 되었다. 상기 반응은 물로 회석되었고 EtOAc (30 mL)로 추출되었다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피로 정제되어 (페트롤리움 에테르: 애틸 아세테이트 = 10: 1) 12B (100 mg, 70%)를 제공하였다.

[0220]

LC-MS: $t_R = 1.204$ 분 MS (ESI) m/z 462.2 [M+H]⁺.

[0221]

단계 1: 실시예 1의 합성



[0222]

[0223] MeOH (10 mL) 및 NH₄OH (3 mL) 내의 화합물 12B (100mg, 0.22mmol)가 첨가된 후 t-BuOOH (1 mL)가 첨가되었다. 첨가 후, 상기 혼합물은 실온에서 24시간 동안 교반 되었다. 상기 혼합물에 포화 Na₂S₂O₃ (0.5 mL) 용액으로 풍칭 되었다. 잔류물은 EtOAc (20 mL)과 H₂O (10 mL) 사이에서 분배(partitioned) 되었다. 유기층이 분리되었고 함수 (10 mL)로 세척되었고, 건조되고, 여과되고 진공 하에서 농축되었다. 잔류물은 HPLC (방법 1)로 실시예 1 (14.60 mg, 15%)의 화합물을 제공하도록 정제되었다.

[0224]

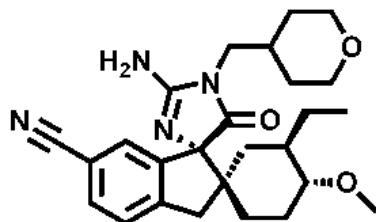
LC-MS: $t_R = 0.933$ 분, MS (ESI) m/z 445.2 [M+H]⁺.

[0225]

¹H NMR: (CD₃OD): δ 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.80–2.87 (m, 1H), 2.08–2.13 (m, 1H), 1.90–1.94 (m, 1H), 1.38–1.85 (m, 2H), 1.22–1.39 (m, 3H), 1.12–1.18 (m, 2H), 0.76 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

[0226]

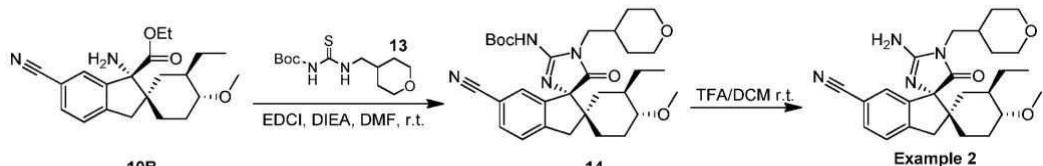
실시예 2



[0227]

[0228]

이 화합물은 이하의 도식에 나타난 바와 같이 실시예 1로부터 중간체 10B로부터 합성되었다.



[0229]

단계 1: 중간체 13의 합성

[0231]

0°C에서 아르곤 하에 THF (5.0 L) 내의 티오유레아 (23 g, 302 mmol)의 교반된 용액에 소듐 하이드라이드 (29.9 g, 755 mmol, 60% 미네랄 오일)이 첨가되었다. 5분 후, 얼음 배스가 제거되었으며, 상기 반응 혼합물은 실온에서 10분 동안 교반 되었다. 상기 혼합물은 0°C로 다시 냉각되었으며, 디-tert-부틸디카보네이트 (138 g, 635 mmol)가 첨가되었고, 얼음 배스가 그 온도에서 교반 30분 후 제거 되었다. 도출된 슬러리는 다시 실온에서 2시간 동안 교반 되었다. 이후 상기 반응은 포화 NaHCO₃ (500 mL)의 수성 용액으로 퀘칭(quenched) 되었다. 상기 반응 혼합물 물 (5.0 L)에 부어졌으며 EtOAc (3 × 2.0 L)로 추출되었다. 결합된 유기층은 건조되었고, 여과되었으며, 그리고 진공에서 농축되어 중간체 13 (80 g, 96%)을 백색 고체로서 제공하였다. 이는 추가적 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0232]

중간체 13 (4.14 g, 15.0 mmol) 및 무수 THF (300 mL)의 혼합물에 NaH (미네랄 오일 내 60%, 720 mg, 18.0 mmol)가 0°C에서 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 0°C에서 1시간 동안 교반 되었고, 이후 TFAA (3.47 g/2.33 mL, 16.5 mmol)가 첨가되었으며 그리고 교반이 추가적으로 1시간 동안 계속되었다. 이후, 무수 THF (130 mL) 내의 Et₃N (3.03 g/4.16 mL, 30.0 mmol) 및 4-(아미노메틸)테트라하이드로파란 (2.5 g, 16.5 mmol)이 첨가되었고 도출되는 반응은 밤새도록 교반 되었다. H₂O (150 mL)가 반응의 퀘칭을 위하여 첨가되었으며 혼합물은 EtOAc (3 × 200 mL)로 추출되었다. 이 조합된 유기층들은 건조되었으며, 그리고 용매는 감압 하에서 제거 되었다. 이 잔류물은 플래쉬(flash) 칼럼 크로마토그래피로 정제되어 화합물 13 (3.54 g, 86%)을 백색 고체로서 얻을 수 있었다.

[0233]

LCMS: t_R = 0.973분; MS (ESI) m/z 219 [M-t-Bu]⁺.

단계 2: 중간체 14의 합성

[0235]

DMF의 30 mL 내의 화합물 10B (2.5 g, 7.0 mmol)의 혼합물에 화합물 13 (2.3 g, 8.4 mmol), EDCI (2.5 g, 14.0 mmol) 및 DIEA (1.7 g, 14.0 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 실온에서 밤새도록 교반 되었다. 이것은 EtOAc (3 × 80 mL)로 추출되었고, 함수 (3 × 50 mL)로 세척되었고, 건조되었으며 그리고 용매는 감압 하에서 제거 되었다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피로 정제되어 (페트롤리움 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1) 14 (2.7 g, 75%)를 얻을 수 있었다.

[0236]

LC-MS: tR = 0.972분, MS (ESI) m/z 495.3 [M-t-Bu]⁺.

단계 3: 실시예 2의 합성

[0238]

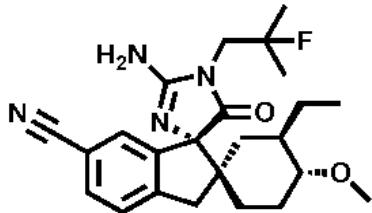
DCM (30 mL) 내의 중간체 14 (2.7 g, 4.9 mmol)의 혼합물에 TFA (6 mL)가 첨가되었다. 첨가 후, 이 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반 되었다. 이 반응 혼합물은 NaHCO₃ 용액으로 pH 8.0-9.0로 조정되었다. 이 유기층은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피로 정제되어 (페트롤리움 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:

1) 실시예 2 (1.83 g, 83%)의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다.

[0239] LC-MS: $t_R = 0.897$ 분, MS (ESI) m/z 451.2 [$M+H$]⁺.

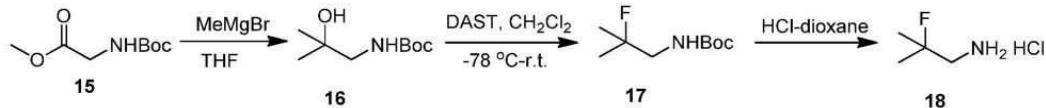
[0240] $^1\text{H-NMR}$: (CD_3OD): δ 7.66 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.92–3.98 (m, 2H), 3.37–3.43 (m, 7H), 3.20 (m, 2H), 2.78–2.83 (m, 1H), 2.16–2.20 (m, 1H), 1.87–2.03 (m, 1H), 1.71–1.77 (m, 1H), 1.58–1.62 (m, 1H), 1.51–1.54 (m, 2H), 1.28–1.37 (m, 7H), 1.09–1.10 (m, 1H), 0.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[0241] 실시예 3



[0242]

[0243] 중간체 18의 합성



[0244]

[0245] 단계 1: 중간체 16 합성

[0246] 무수 THF (20 mL) 내의 화합물 15 (2.0 g, 10.6 mmol)의 혼합물이 메틸 마그네슘 브로마이드 (14 mL, 42 mmol, Et_2O 내 3.0 M)의 용액에 -30°C 에서 질소 대기 하에 첨가되었다. 이 혼합물은 -30°C 에서 4시간 동안 교반 되었으며, 이후 0°C 에서 교반 하면서 물 (40 mL) 및 수성 HCl (50 mL, 1 M)의 첨가로 펜칭 되었다. 이 혼합물은 분리되었으며, 그리고 수성층은 EtOAc (2×50 mL)로 추출되었다. 상기 조합된 유기층들은 함수로 세척되었고 (2×50 mL), 건조되고, 여과되고 진공 하에서 농축되어 미정제된 중간체 16 (2.1 g, 100% 미정제)를 무색 오일로서 제공하였고, 이는 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0247] $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3): δ 4.97 (br, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.17 (br, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (s, 6H).

[0248] 단계 2: 중간체 17의 합성

[0249] 무수 DCM (50 mL) 내의 중간체 16 (3.0 g, 15.9 mmol, 미정제)의 혼합물에 DAST (2.3 mL, 17.4 mmol)가 -78°C 에서 질소 대기 하에 첨가되었다. 이 혼합물은 -78°C 에서 1시간 동안 교반 되었으며, 그리고 밤새 실온으로 가온 되도록 방치되었다. 이 혼합물은 이후 0°C 로 냉각되었으며, 0°C 에서 천천히 교반 하면서 포화 수성층 NaHCO_3 (30 mL)의 첨가로 펜칭 되었다. 이 혼합물은 분리되었으며, 그리고 수성층은 DCM으로 추출되었다 (2×20 mL). 상기 조합된 유기층들은 함수로 세척되었고 (2×30 mL), 건조되고, 여과되고 진공 하에서 농축되어 미정제된 중간체 17 (2.5 g, 76% 미정제)를 제공하였으며, 이는 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0250] $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3): δ 4.82 (br, 1H), 3.30–3.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.24–3.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[0251] $^{19}\text{F NMR}$: (CDCl_3 400 MHz): δ -144.93.

[0252] 단계 3: 중간체 18의 합성

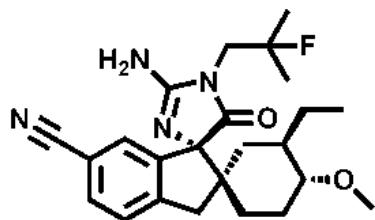
[0253] 무수 DCM (10 mL) 내의 중간체 17 (2.0 g, 10.5 mmol, 미정제된)의 혼합물에 교반하면서 HCl -디옥산 (10 mL,

40 mmol, 디옥산 내 4 M)의 혼합물이 첨가되었다. 이 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반 되었고 이 시간 후 용매가 진공 하에서 농축되었다. 이 잔류물은 DCM: 페트롤리움 에테르 (1:1) (3×10 mL)의 혼합물로 세척되었으며, 그리고 침전물이 수집되었고 진공하에서 건조되어 미정제된 화합물 18 (1.1 g)을 제공하였으며, 이는 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0254] ^1H NMR: (CD_3OD): δ 3.15–3.25 (d, $J = 20.0$ Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

[0255] ^{19}F NMR: (CDCl_3 400 MHz): δ -147.59.

[0256] 실시예 3



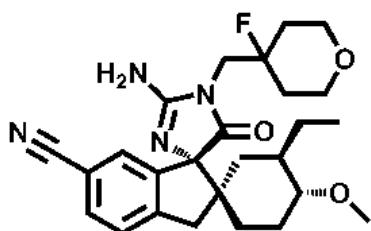
[0257]

[0258] 실시예 3이 실시예 1과 같은 절차에 의하여 그리고 실시예 1의 단계 9에서의 중간체 18을 이용하여 실시예 1로부터 중간체 11B로부터 합성되었다.

[0259] LC-MS: $t_{\text{R}} = 1.12$ 분, MS (ESI) m/z 427 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

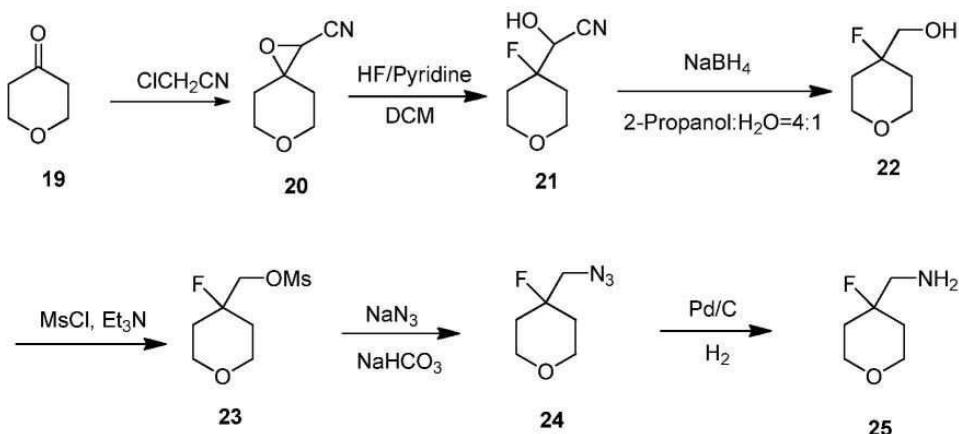
[0260] $^1\text{H-NMR}$: (CD_3OD) δ 7.65 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.31 (s, 1H), 3.72 (dd, 2H, $J = 22, 4$ Hz), 3.37 (s, 3H), 3.20 (ap q, 2H, $J = 16$ Hz), 2.82 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.79–1.70 (m, 1H), 1.52–1.22 (m, 10H), 1.21–1.09 (m, 1H), 0.77 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

[0261] 실시예 4



[0262]

[0263] 중간체 25의 합성



[0264]

단계 1: 중간체 20의 합성

[0265]

tert-부탄올 (50 mL) 내의 2-클로로아세토니트릴 (35.0 g, 350 mmol) 및 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온 (19, 50.0 g, 500 mmol)의 혼합물이 30분 동안 교반 되었다. 이 혼합물에 40분에 걸쳐 tert-부탄올 (500 mL) 내의 t-BuOK (60 g, 550 mmol)의 용액이 첨가되었다. 이 반응 혼합물은 실온에서 16 시간 동안 교반 되었다. 이것은 물로 희석되었고 10% HCl로 펜칭 되었다. 이 반응 혼합물의 최초 부피의 3분의 1로 농축되었으며, 그리고 디에틸 에테르로 4회 추출되었다. 상기 조합된 유기층들은 함수로 세척되었고, MgSO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었으며, 그리고 농축되어 중간체 20 (57 g)을 얻을 수 있었으며, 이는 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0266]

단계 2: 중간체 21의 합성

[0267]

중간체 20 (57 g)은 폴리프로필렌 병에서 디클로로메탄 (200 mL)과 혼합되었다. 이 병은 0°C로 냉각되었으며 70% 하이드로젠 플루오라이드-피리딘 (50 mL)이 천천히 첨가되었다. 이 혼합물은 하룻밤 동안 실온이 되도록 방치되었다. 이 반응 혼합물은 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석되었으며 포화 수성 NaHCO₃에 부어졌다. 추가적인 고체 NaHCO₃가 혼합물을 중화하기 위하여 조심스럽게 기포 생성이 중지될 때까지 사용되었다. 유기층이 분리되었으며, 수성층은 에틸 아세테이트 (3 × 500 mL)로 추출되었다. 상기 조합된 유기층들은 1% 수성 HCl 용액, 함수로 세척되었고, 건조되고 (MgSO₄), 여과되었으며 농축되어 미정제된 중간체 21 (54 g)를 제공할 수 있었고, 이는 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0268]

¹H NMR: (CDCl₃): δ 4.37 (m, 2H), 3.96–2.70 (m, 4H), 1.97 – 1.81 (m, 4H).

단계 3: 중간체 22의 합성

[0269]

물 (250 mL) 및 2-프로판올 (1000 mL) 내의 중간체 21 (54 g; 340 mmol)의 혼합물에 0°C에서 소듐 보로하이드라이드 (20 g, 509 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 교반 되었고 3시간에 걸쳐 실온으로 되도록 방치되었다. 이 반응은 아세톤으로 펜칭되었고, 추가적 1시간 동안 교반 되었다. 맑은 액체가 디캔팅(decanting)에 의하여 고체로부터 분리되었다. 추가적인 EtOAc가 고체의 세척을 위하여 사용되었으며, 디캔팅 되었다. 조합된 유기 용액이 농축되었다. 잔류물이 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 실리카 겔상에서 헥산 내의 5–20% EtOAc로 용리하여 정제되어 중간체 22 (22 g, 3 스텝들을 위하여 40%)를 액체로서 제공하였다.

[0270]

¹H NMR: (CDCl₃): δ 3.82?3.77 (m, 4H), 3.72–3.52 (dd, J = 20.8, 6.4 Hz, 2H), 2.69(s, 1H), 1.82–1.60 (m, 4H).

단계 4: 중간체 23의 합성

[0271]

DCM (200 mL) 내의 트리에틸아민 (22.7 g, 225 mmol) 및 중간체 22 (20 g, 150 mmol)의 혼합물에 0°C에서 MsCl (25.8 g, 225 mmol)가 혼합되었다. 이 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반 되었으며, 그 후 물이 첨가되었다. 이 수성층은 DCM로 추출되었다 (2 × 200 mL). 이 용매는 건조되고 제거되어 미정제된 중간체 23 (30 g, 100%)을 제공할 수 있었으며, 이는 추가적 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0275] ^1H NMR: (CDCl_3): δ : 4.22 (d, $J = 20.0$ Hz, 2H), 3.87–3.82 (m, 4H), 3.06(s, 3H), 1.88–1.68 (m, 4H).

단계 5: 중간체 24의 합성

[0277] DMF (150 mL)와 중간체 23 (10 g, 47 mmol)의 혼합물에 NaN_3 (16 g, 250 mmol) 및 NaHCO_3 (9.3 mg, 100 mmol) 가 120°C에서 첨가되었다. 이 혼합물은 120°C에서 20시간 동안 교반 되었고, 이 반응은 물로 끈적 되었으며, EtOAc (2×300 mL)로 추출되었다. 이 용매는 진공 하에서 건조되고 제거되어 미정제된 중간체 24 (8 g)를 얻을 수 있었으며, 이는 추가적 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

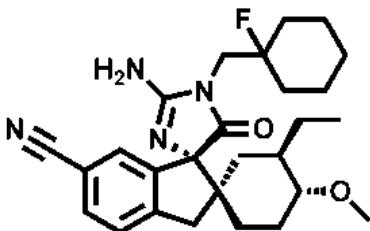
단계 6: 중간체 25의 합성

[0279] 에틸 아세테이트 (100 mL) 내의 중간체 24 (8 g, 50 mmol)의 혼합물에 Pd/C (0.8 g, 10% 함량) 질소 대기 하에서 첨가되었으며, 이 혼합물은 탈가스 되었고 3회 동안 수소와 교환되었다. 최종 혼합물은 실온에서 수소 대기 1기압 하에 24 시간 동안 교반 되었다. 촉매는 Celite®의 패드를 통하여 여과 제거되었으며 EtOAc (2×50 mL)로 세척되었다. 조합된 여액들은 감압하에서 농축되어 중간체 25 (5.3 g, 80%)를 제공하였다.

[0280] ^1H NMR: (CD_3OD): δ 3.83–3.79 (m, 4H), 2.76–2.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.83–1.65 (m, 4H).

[0281] ^{19}F NMR: (CD_3OD , 400 MHz) δ : -169.66.

실시예 4



[0283]

[0284] 실시예 4는 중간체 11B로부터 실시예 1에 기재된 것과 동일한 절차에 따라 단계 9에서 2-페리미딜메탄아민 대신 중간체 25를 이용하여 합성되었다.

[0285]

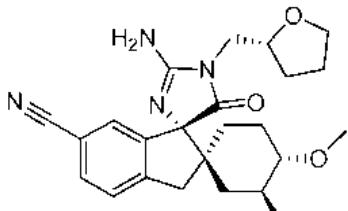
LC-MS: $t_{\text{R}} = 0.98$ 분, MS (ESI) m/z 469 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0286]

$^1\text{H-NMR}$: (CD_3OD) δ 7.64 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.31 (s, 1H), 3.84–3.65 (m, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (ap q, 2H, $J = 16$ Hz), 2.81 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.89–1.66 (m, 6H), 1.50–1.37 (m, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.20–1.11 (m, 1H), 0.76 (t, 3H, $J = 8$ Hz).

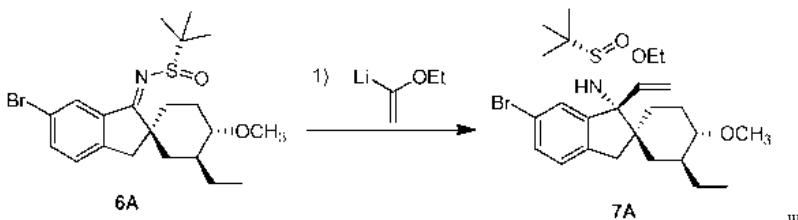
[0287]

실시예 5



[0288]

단계 4: 중간체 7A의 합성

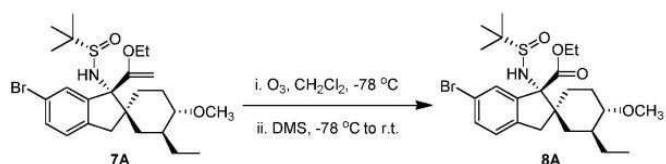


[0290]

[0291] 무수 THF (20 mL) 내의 에톡시에텐 (1.3 g, 17.0 mmol)의 혼합물에 -78°C에서 N₂ 대기 하에 액적으로 t-BuLi (13.0 mL, 17.0 mmol, 헥산 내 1.3 M)가 첨가되었으며 이 혼합물은 20분 동안 교반 되었다. 도출된 혼합물은 이후 0°C에서 추가로 45분 동안 교반 되었으며 무수 THF (20 mL) 내의 화합물 6A (1.5 g, 3.4 mmol)가 첨가되었고 2.5시간 동안 교반 되었다. 이 반응은 포화 NH₄Cl (50 mL)로 훈청 되었고 EtOAc (3 × 300 mL)로 추출되었다. 유기상들은 결합 되었고 농축되어 미정제된 생성물을 제공하였다. 이것은 실리카 젤 상에서 칼럼으로 정제되어 (페트롤리움 에테르: EtOAc = 20: 1) 화합물 7A (1.2 g, 69%)을 제공할 수 있었으며 이는 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

[0292]

단계 5: 중간체 8A의 합성

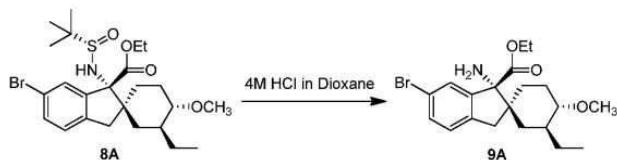


[0293]

[0294] DCM: MeOH = 5:1 (20 mL) 내의 화합물 7A (1.2 g, 2.4 mmol)의 혼합물이 -78°C로 냉각되었으며 오존이 이 혼합물 내로 20분 동안 거품 주입(bubbled) 되었다. 이 혼합물은 N₂로 퍼지(purged) 되었으며 Me₂S (5 mL)로 -78°C에서 처리되었고, 이후 실온으로 가온 되도록 방치되었으며 3시간 동안 교반 되었다. 용매는 진공 하에서 제거되었고, 잔류물은 분취형 TLC (페트롤리움 에테르: EtOAc = 3: 1)에 의하여 정제되어 화합물 8A (860 mg, 70%)를 제공하였다. LC-MS: t_R = 1.333분; MS (ESI) m/z 516.1 [M+H]⁺.

[0295]

단계 6: 중간체 9A의 합성



[0296]

[0297] MeOH (10 mL)내의 화합물 8A (860 mg, 1.7 mmol)의 혼합물에 디옥산 (2 mL) 내의 4 M HCl 용액이 첨가되었다. 도출된 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반 되었다. 용매 감압 하에서 제거되어 미정제된 화합물 9A (800 mg)을 제공하였으며 이는 추가적 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LC-MS: t_R = 0.976분; MS (ESI) m/z 361.1 [M+H]⁺.

[0298]

단계 7: 중간체 10A의 합성

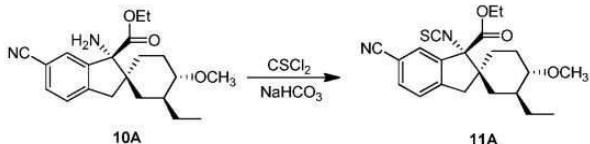


[0299]

[0300] DMF (15 mL) 내의 화합물 9A (500 mg, 1.9 mmol), Zn(CN)₂ (300 mg, 2.6 mmol), Pd₂(dba)₃ (150 mg, 0.16 mmol), dppf (160 mg, 0.32 mmol) 및 Zn 더스트 (60 mg, 0.9 mmol)의 혼합물이 3시간 동안 CEM 마이크로파 반응기 내에서 120°C로 가열되었다. 이 혼합물은 진공 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 젤 상에서 칼럼으로 정제되어 (페트롤리움 에테르: EtOAc = 20: 1) 화합물 10A (360 mg, 72%)를 제공하였다. LC-MS: t_R = 1.055분; MS (ESI) m/z 362.1 [M+H]⁺.

제되어 (용리제: 페트롤리움 에테르: EtOAc는 20:1에서 8:1) 화합물 10A (300 mg, 40%)을 제공할 수 있었다. LC-MS: $t_R = 0.880$; MS (ESI) m/z 308.1 [M+H]⁺.

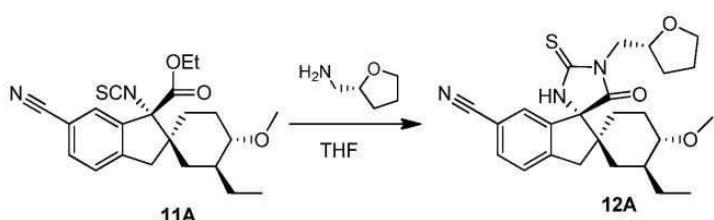
[0301] 단계 8: 중간체 11A의 합성



[0302]

[0303] DCM (10 mL) 내의 10A (300 mg, 0.84 mmol), H₂O (10 mL) 및 NaHCO₃ (655 mg, 8.4 mmol)의 혼합물에 티오포스젠 (180 mg, 1.68 mmol)이 첨가되었다. 이 혼합물은 50분 동안 교반 되었고, 이후 DCM로 추출되었으며 (3 × 40 mL), 합수 (2 × 40 mL)로 세척되고, 건조되었으며 그리고 용매는 감압 하에서 제거되어 미정제된 화합물 11A (300 g,)을 제공할 수 있었으며, 이는 추가적 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

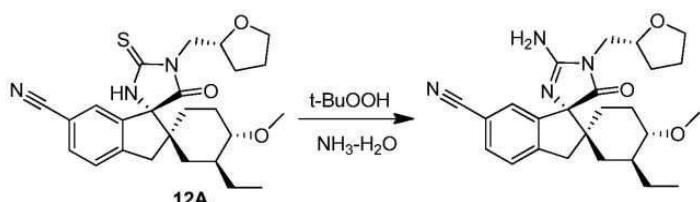
[0304] 단계 9: 중간체 12A의 합성



[0305]

[0306] THF (10 mL) 내의 화합물 11A (200 mg, 0.50 mmol)에 R-(2-아미노메틸)테트라하이드로퓨란 (61mg, 0.6 mmol) 및 트리에틸아민 (2 mL, 5.0 mmol)가 첨가 되었다. 이 혼합물은 실온에서 하룻밤 동안 교반 되었다. 이 반응은 물로 희석되었고 EtOAc (30 mL)로 추출되었다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피로 정제되어 (페트롤리움 에테르: EtOAc= 10: 1) 12A (180 mg, 79%)를 제공할 수 있었다.

[0307] 단계 10: 실시예 5의 합성



[0308]

[0309] MeOH (10 mL) 내의 중간체 12A (250 mg, 0.54 mmol) 및 NH₄OH (3 mL)의 혼합물이 t-BuOOH (1 mL, 헥산 내 9M)의 용액에 첨가되었으며 실온에서 24시간 동안 교반 되었다. 이 반응은 포화 Na₂S₂O₃ (0.5 mL)에 의하여 끝장되었다. 잔류물은 EtOAc (20 mL)과 H₂O (10 mL) 사이에서 분배(partitioned) 되었다. 유기층이 분리되었고 합수 (10 mL)로 세척되었으며, 건조되고, 여과되고 진공 하에서 농축되었다. 이 잔류물은 HPLC (방법 1)에 의하여 정제되어 실시예 5 (89.10 mg, 52%)를 제공하였다.

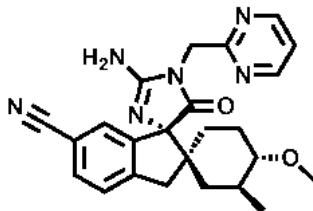
[0310] LC-MS: $t_R = 0.971$ 분, MS (ESI) m/z 437.2 [M+H]⁺.

[0311]

¹H NMR: (CD₃OD): δ 7.60 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.08–4.01 (m, 1H), 3.63–3.90 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.09–3.20 (m, 2H), 2.74–2.79 (m, 1H), 1.80–2.06 (m, 5H), 1.65–1.78 (m, 1H), 1.55–1.64 (m, 2H), 1.29–1.35 (m, 3H), 1.07–1.29 (m, 1H), 0.89–0.96 (m, 1H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

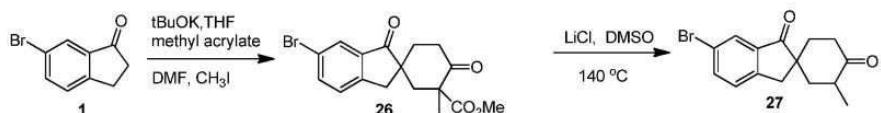
[0312]

실시예 6



[0313]

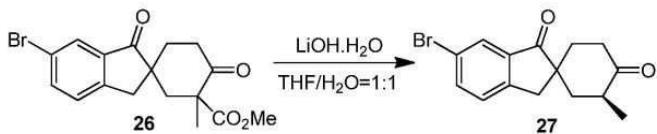
단계 1: 중간체 27의 합성



[0315]

[0316]

오븐 건조된 3 L 플라스크를 6-브로모-1-인다논 (100 g, 473.8 mmol), 메틸 아크릴레이트 (86.4 g, 90 mL, 995 mmol, 2.1 eq) 및 무수 THF (800 mL)로 채우고, 이 플라스크를 얼음-물 냉각 바스에 담그고 교반 하였다. 처음에, tBuOK (0.5 g)가 조심스럽게 첨가되었고, 2분 후, 두 번째 분량의 tBuOK (0.5 g)가 첨가되었다. 냉각 바스는 제거되었고 나머지 tBuOK (63 g)가 20 분에 걸쳐서 균등한 양으로 (total 64 g, 568.6 mmol, 1.2 eq) 첨가되었다. 이 혼합물을 추가적으로 2시간 동안 실온에서 교반 되었다. DMF (240mL)가 이 반응 혼합물에 첨가된 후, MeI (134.6 g, 60 mL, 947.6 mmol, 2.0 eq)의 첨가가 수반되었고 이 혼합물을 추가 2시간 동안 교반 되었다. 이 반응은 10% 사이트릭 애시드 용액으로 펜칭 되었다. 이후 이 반응 혼합물은 여과되기 전에 대부분의 용매를 제거하기 위하여 감압 하에서 농축되었다. 케이크는 물로 세척되고 나서 MeOH로 세척되어 미정제된 중간체 26 (200 g)를 제공하였으며 이는 직접 다음 단계에서 사용되었다.



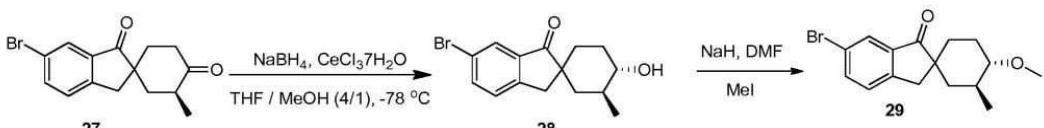
[0317]

[0318]

THF/H₂O (1.8 L/1.8 L) 내의 화합물 26 (200 g, 547.6 mmol, 미정제된)의 혼합물에 LiOH·H₂O (92 g, 2190 mmol, 4.0 eq)가 첨가되었다. 이 혼합물은 16시간 동안 실온에서 교반 되었고 이후 70°C에서 12시간 동안 교반 되었다. 이 반응 혼합물은 환원된(reduced) 절차에서 THF를 제거하기 위하여 농축되었으며 여과되었다. 케이크는 H₂O로 세척되었고, 이후 이것은 MeOH (50 mL)로 몇 분간 교반 되었으며 다시 여과되었고, 추가적 용량의 MeOH (50 mL)로 세척되었다. 고체가 수집되어 중간체 27 (75 g, 51.7%)를 제공하였다.

[0319]

단계 2: 중간체 29의 합성



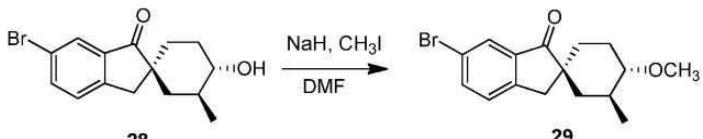
[0320]

[0321]

쓰리 넥(three neck) 플라스크를 질소 대기 하에서 CeCl₃·7H₂O (1.2 g, 3.3 mmol) 및 무수 MeOH (60 mL)로 충전하였으며 맑은 용액이 산출되도록 교반 하였다. 화합물 27 (10.0 g, 32.6 mmol) 및 무수 THF (240 mL)는 질소 대기 하에서 첨가되었으며, 이 혼합물은 -78°C로 냉각되었다. NaBH₄ (0.4 g, 13.0 mmol)가 격렬한 교반과 함께 질소 대기 하에서 -78°C에서 첨가되었다. 이 혼합물은 -78°C에서 20분 동안 교반 되었다. 이 반응 혼합물은 교반과 함께 -78°C에서 포화 수성 NH₄Cl (100 mL) 및 H₂O (200 mL)의 추가에 의하여 펜칭 되었다. 이 혼합물은 서서히 주위 온도로 가온 되도록 방치되었다. 이 혼합물은 EtOAc (3 × 150 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H₂O (2 × 200 mL), 함수 (2 × 200 mL)로 세척되었고, 건조되고, 여과되고 진공 하에서 농축되었으며,

잔류물은 칼럼 크로마토그래피로 실리카 겔상에서 페트롤리움 에테르: EtOAc (20: 1에서 3: 1)로 용출하여 정제되어 중간체 28 (7.5 g, 75%)를 제공하였다. LC-MS: $t_R = 3.195$ 분: MS (ESI) m/z 311.0 [$M+H$]⁺.

[0322] ^1H NMR: (CDCl_3): δ 7.59 (s, 1H), 7.22–7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.88–6.91 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.80–6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.31–4.36 (m, 2H), 3.50–3.55 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.09–3.14 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.00–3.06 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 1.90–2.10 (m, 3H), 1.25–1.50 (m, 5H), 1.15–1.25 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H).

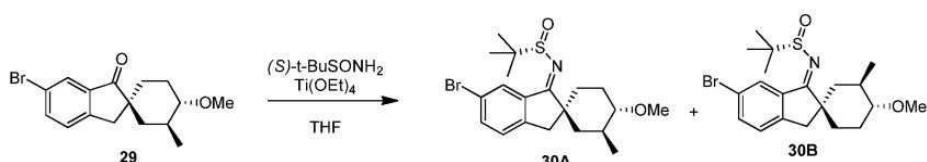


[0323]

[0324] DMF (20 mL) 내의 화합물 28 (6.18 g, 20 mmol)의 혼합물에 NaH (미네랄 오일 내 60%, 0.96 g, 40 mmol)가 0°C에서 첨가되었다. 이후 이 혼합물은 0°C에서 2시간 동안 교반 되었고, 이후 MeI (3.5 mL)가 이 혼합물에 첨가되었으며 밤새 교반 되었다. 이 혼합물은 EtOAc (40 mL) 및 H_2O (40 mL)로 헤석되었고, EtOAc (2×60 mL)로 추출되었다. 결합된 유기상들은 건조되었고 용매가 제거되어 중간체 29 (5.0 g)를 제공하였다.

[0325]

단계 2: 중간체 30A & 30B의 합성

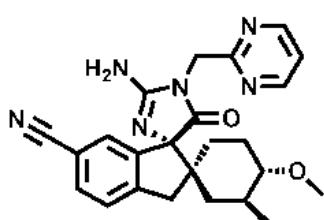


[0326]

[0327] THF (100 mL) 내의 중간체 29 (5.0 g, 15.3 mmol)의 용액에 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (35.0 g, 153 mmol)가 첨가되었다. 실온에서 1시간 동안 교반된 후, (S)-N-tert-부틸설핀아마이드 (7.4 g, 61.2 mmol)가 첨가되었다. 이 반응 혼합물은 환류에서 밤새 교반 되었고 이 혼합물은 H_2O (80 mL) 및 EtOAc (80 mL) 사이에서 분배되었다. 이 혼합물은 여과되었고 여과액은 EtOAc (3×80 mL)로 추출되었다. 상기 조합된 유기층들은 함수로 세척되었고 (50 mL), 건조되었으며 잔류물로 농축되었다. 이 잔류물은 칼럼 크로마토그래피로 실리카 겔 (페트롤리움 에테르: EtOAc = 20:1) 상에서 용출되어 정제되어 순서대로 중간체 30A (1.6 g, 35%) 및 30B (1.4 g, 33%)를 제공하였다.

[0328]

실시예 6의 합성



[0329]

[0330] 중간체 30A가 실시예 5의 단계 4 내지 10에 설명된 대로 추가로 만들어졌다. 단계 9에서, 2-아미노메틸피리미딘이 R-(2-아미노메틸)테트라하이드로퓨란 대신 사용되었다.

[0331]

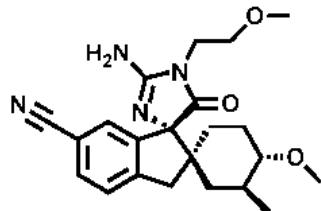
LC-MS: $t_R = 1.05$ MS (ESI) m/z 431.4 [$M+H$]⁺.

[0332]

^1H NMR: (CD_3OD): δ 8.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, J

= 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.16 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.39–1.57 (m, 4H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0333] 실시예 7



[0334]

이것은 실시예 6에 개시된 것과 유사한 절차에 의하여 합성되었다. 중간체 30A가 실시예 1에서 단계 4-10에 기재된 바와 같이 추가로 만들어졌다. (2-메톡시) 에틸아민이 단계 9에서 사용되었으며 이후 단계 10에 기재된 바와 같은 산화가 수반되어 실시예 7을 산출하였다.

[0336]

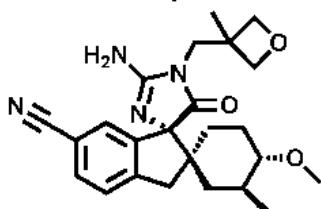
LC-MS: $t_R = 1.08$ 분, MS (ESI) m/z 397 [M+H]⁺.

[0337]

¹H NMR: (CD₃OD) δ 7.74 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.02–3.95 (m, 1H), 3.89–3.83 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (ap q, 2H, J = 16 Hz), 2.75 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.79 (dt, 1H, J = 13, 2 Hz), 1.56 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 1.14 (t, 1H, J = 13 Hz), 1.01 (d, 3H, J = 6 Hz).

[0338]

실시예 8



[0339]

이것은 실시예 6에 개시된 것과 유사한 절차에 의하여 합성되었다. (3-메틸옥세탄-3-일)메탄아민이 실시예 1의 단계 9에 개시된 바와 같이 사용되었으며 단계 10에 개시된 바와 같이 산화가 수반되어 실시예 8을 산출하였다.

[0341]

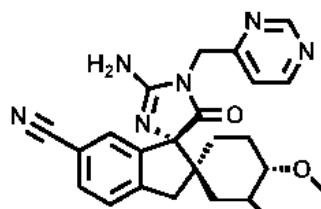
LC-MS: $t_R = 0.930$ 분, MS (ESI) m/z 423.0 [M+H]⁺.

[0342]

¹H NMR: (CD₃OD): δ 7.66–7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51–7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.72–4.67 (m, 2H), 4.29–4.25 (m, 2H), 3.74–3.59 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.25–3.14 (m, 2H), 2.74–2.67 (m, 1H), 2.08–2.03 (m, 1H), 1.80–1.53 (m, 3H), 1.30 (m, 5H), 1.08 (m, 1H), 0.90 (m, 3H).

[0343]

실시예 9



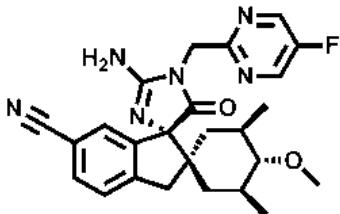
[0344]

이것은 실시예 6에 개시된 것과 유사한 절차에 의하여 합성되었다. 4-(아미노메틸)페리미딘이 실시예 1에서 단계 9에 개시된 바와 같이 사용되었고, 실시예 6의 단계 10에 개시된 바와 같이 산화가 수반되어 실시예 9를 산출하였다.

[0346] LCMS: $t_R = 0.88$ 분, MS (ESI) m/z 431.2 [M+H]⁺.

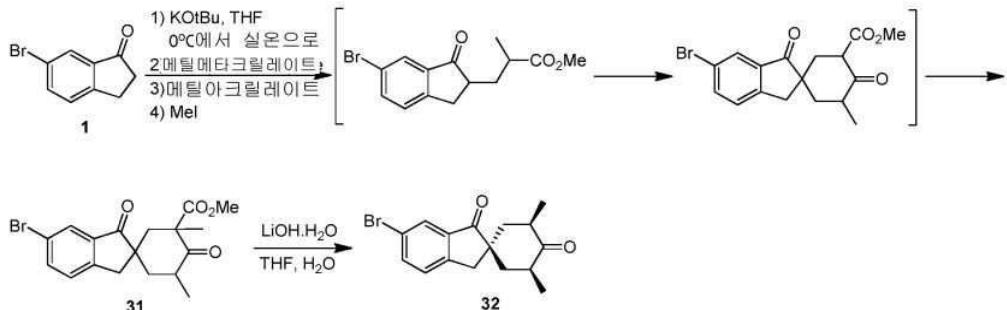
[0347] ^1H NMR: (CD₃OD): δ 9.05 (s, 1H), 8.70–8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60–7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44–7.47 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.10–3.20 (q, 2H), 2.70–2.71 (m, 1H), 2.04–2.06 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.491 (m, 1H), 1.30–1.33 (m, 2H), 1.15–1.18 (m, 1H), 0.95–0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0348] 실시예 10



[0349]

[0350] 단계 1: 중간체 32의 합성

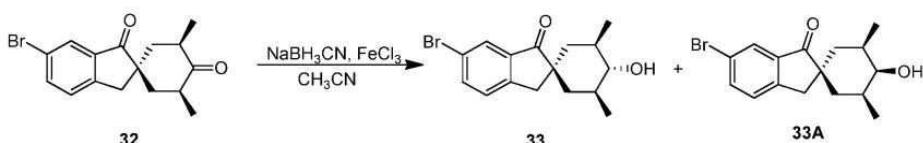


[0351]

[0352] 무수 THF (1 L) 내의 6-브로모-인단-1-온 (100.00 g, 473.8 mmol)의 혼합물에 t-BuOK (58.5 g, 521.2 mmol, 1.1 eq)가 0°C에서 첨가되었고, 2 분 후 이 혼합물은 실온으로 가온 되었고 메틸 메타크릴레이트 (49.8 g, 53.2 mL, 497.5 mmol, 1.05 eq)가 일 분량으로 첨가되기 전에 추가적으로 10분 동안 교반 되었다. 2시간 후, 메틸 아크릴레이트 (49.0 g, 51.2 mL, 568.6 mmol, 1.2 eq)가 이 반응 혼합물에 첨가되었다. 3시간 후 실온에서, MeI (101 g, 44.3 mL, 710.7 mmol, 1.5 eq)가 이 반응 혼합물 첨가되었고 이것은 16시간 동안 교반 되었다. H₂O (1 L) 첨가된 후 LiOH·H₂O (79.5 g, 1895.2 mmol, 4.0 eq)가 첨가되었으며, 이 혼합물은 실온에서 28시간 동안 교반 되었다. THF가 감압 하에서 제거되었다. 이 잔류물은 H₂O (1 L)로 희석되었고, 여과되었으며, 여과액이 중성이 될 때까지 H₂O로 세척되었다. 생성물은 MeOH로 희석되어 50 g의 중간체 32를 제공하였다.

[0353]

단계 2: 중간체 33의 합성



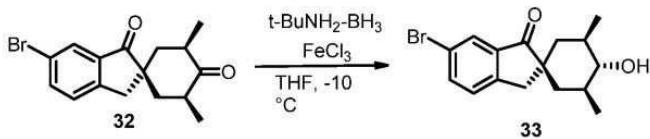
[0354]

[0355] THF (600 mL) 내의 중간체 32 (60.0 g, 186.9 mmol) 및 FeCl₃ (33.0 g, 205.5 mmol, 1.1 eq)의 혼합물에 NaBH₃CN (29.4 g, 367.1 mmol, 2.5 eq)가 0°C에서 첨가되었다. 이 혼합물은 실온으로 가온되도록 방치되었고 실온에서 1시간 동안 교반 되었다. 이 반응은 물의 첨가에 의하여 끈적되었다고 THF는 진공 하에서 제거되었다. 이것은 DCM으로 추출되었다 (3 x 200 mL). 결합된 유기상들은 H₂O 및 합수로 세척되었고, 건조되었고, 진공 하에서 농축되어 미정제된 생성물을 제공하였으며, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의하여 실리카 겔 상에서 정제되어 화합물 33 (25.2 g, 42%) 및 33A (12.0 g)을 생성하였다.

[0356] LC-MS: $t_R = 1.239$ 분, MS (ESI) m/z 323.1 $[M+H]^+$.

[0357] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ : 7.889–7.894 (s, 1H), 7.671–7.696 (d, 1H), 7.311–7.332 (d, 1H), 3.605 (s, 1H), 2.981 (s, 2H), 1.769–1.797 (m, 4H), 1.072–1.082 (m, 2H), 1.019–1.056 (m, 6H).

단계 2: 중간체 33의 대안적 합성

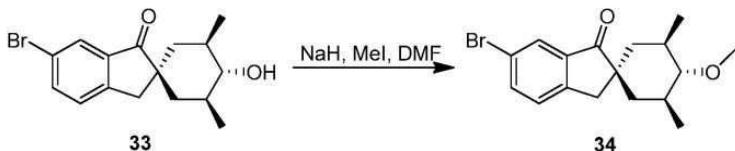


[0359]

[0360] FeCl_3 (6.0 g, 37.0 mmol)과 틀루엔 (60 mL)의 혼합물이 0°C로 냉각되었다. THF (48 mL) 내의 화합물 32 (11.9 g, 37.0 mmol)의 혼합물이 이후 이 혼합물에 첨가되었다. 이 혼합물은 5 분 동안 0°C에서 교반 되었고 이후 -10°C로 냉각되었다. THF (12 mL) 내의 t-BuNH₂-BH₃ (3.5 g, 40.7 mmol)의 용액이 -10°C에서 이 반응 혼합물에 액적으로 첨가되었다. 이 반응 혼합물은 약 -10 °C에서 30분 동안 교반 되었고, 6N aq HCl 용액 (10 mL)으로 퀘칭 되었으며, 약 0°C에서 30분 동안 교반되었고, 이후 실온으로 가온 되도록 방치되었다. 이 혼합물은 THF가 제거되도록 농축되었고, 틀루엔 (60 mL)이 첨가되었다. 수성층이 제거되었고, 유기상은 물 (3 x 60 mL)로 세척되었다. 유기상은 ½ 부피로 농축되었고, 50°C로 가열되어 용액을 얻었으며, 이후 1시간에 걸쳐 0°C로 냉각되었으며 0°C에서 1시간 동안 유지되었다. 고체가 여과되었고 차가운 (0°C) 틀루엔 (12 mL)으로 세척되었으며, 진공 하에서 건조되어 화합물 33 (9.93 g, 83%)을 제공하였다.

[0361] LC-MS: $t_R = 2.36$ 분, MS (ESI) m/z 323.0/325.0 $[M+H]^+$

단계 3: 중간체 34의 합성

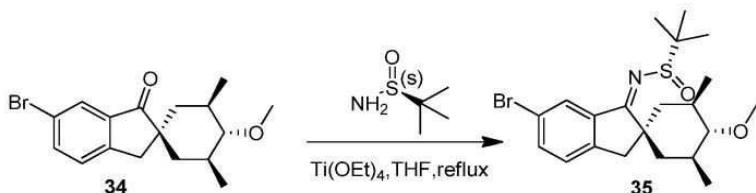


[0363]

[0364] DMF (200 mL)과의 화합물 33 (20.0 g, 61.9 mmol)의 혼합물에 NaH (5.0 g, 123.8 mmol, 2.0 eq)가 0°C에서 첨가되었다. 이후 이것은 15분 동안 0°C에서 교반 되었고 MeI (17.6 g, 123.8 mmol, 2.0 eq)가 0°C에서 첨가되었다. 이후 이것은 실온으로 가온 되었으며 실온에서 1.5시간 동안 교반되었다. 이 혼합물은 H_2O 로 퀘칭 되었고 EtOAc로 추출되었다. 결합된 유기상들은 H_2O 및 함수로 세척되었고, 건조되었으며, 농축되어 미정제된 생성물을 제공할 수 있었으며, 이것은 실리카 겔 상에서 칼럼으로 정제되어(용리제: 페트롤리움 에테르: EtOAc로 100/1 내지 5/1) 중간체 34 (20 g, 96.2%)를 제공할 수 있었다.

[0365]

단계 4: 중간체 35의 합성

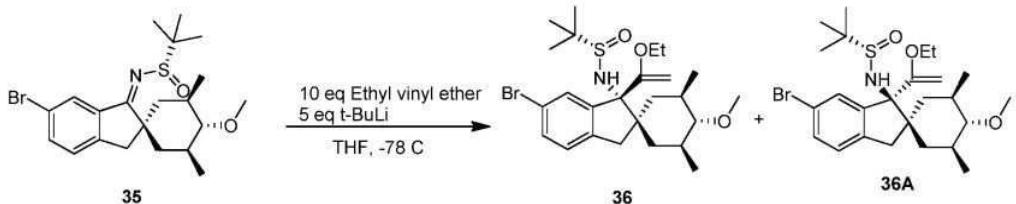


[0366]

[0367] 건조 THF (200 mL) 내의 화합물 34 (20.0 g, 59.3 mmol) 및 티타늄 (IV) 에톡사이드 (108.2 g, 474.4 mmol)의 혼합물이 실온에서 1시간 동안 교반 되었다. (S)-N-tert-부틸설핀아마이드 (29 g, 237.2 mmol)가 첨가되었다. 도출된 혼합물은 80°C에서 N_2 대기 하에서 밤새도록 교반 되었다. 이 반응 혼합물은 이후 냉각되었고 물 (400 mL)이 첨가되었다. 이 혼합물은 여과되었고 수성층은 EtOAc (3 x 400 mL)로 추출되었다. 분리된 유기상은 건조

되었고 감압 하에서 농축되어 미정제된 생성물을 제공하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피로 실리카 겔 상에서 (페트롤리움 에테르: EtOAc= 20:1) 정제되어 중간체 35 (18.4 g, 70.5%)를 제공하였다.

단계 5: 중간체 36의 합성



[0369]

[0370]

t-BuLi (131 mL, 170.3 mmol, 1.3 M in 헥산)가 무수 THF (100 mL) 내의 에틸 비닐 에테르 (12.3 g, 170.3 mmol, 5.0 eq)의 용액에 -78°C에서 N₂ 하에 액적으로 첨가되었고 20분 동안 교반 되었다. 도출된 혼합물은 이후 0°C에서 추가적으로 45분 동안 교반 되었다. 이 용액은 -78°C로 재-냉각 되었으며 무수 THF (50 mL) 내의 화합물 35 (15.0 g, 34.1 mmol)가 액적으로 첨가되었고 이 혼합물은 2시간 동안 -78°C에서 교반 되었다. 이 반응 혼합물은 sat. NH₄Cl (50 mL)로 퀘칭 되었고 EtOAc (3 × 300 mL)로 추출되었다. 이 유기상은 농축되어 잔류물을 제공하였고, 이것은 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제되어 중간체 36 (11 g, 64.7%) 및 36A (1.441 g, 100% 순도)을 제공하였다.

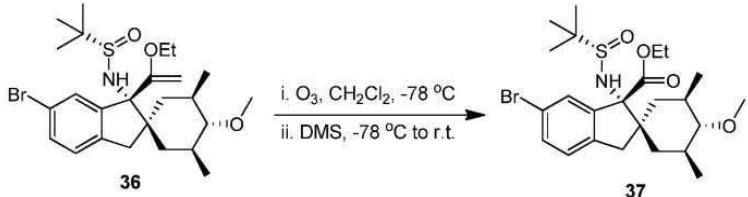
[0371]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.7, 5.43 (s, -CH=), 7.454, 7.472

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.546 (s, 1H), 7.454–7.479 (d, 1H), 7.208–7.228 (d, 1H), 4.620–4.755 (d, 1H), 4.373–4.381 (m, 1H), 4.048–4.055 (m, 1H), 3.844–3.903 (m, 2H), 3.458–3.474 (s, 3H), 2.986–3.000 (m, 2H), 2.326–2.377 (m, 1H), 1.969–2.001 (m, 1H), 1.671 (s, 1H), 1.457–1.520 (t, J = 12 Hz, 3H), 1.373–1.408 (m, 2H), 1.328 (s, 9H), 1.169–1.278 (m, 5H), 1.073–1.106 (d, 3H).

[0373]

단계 5: 중간체 37의 합성



[0374]

[0375]

DCM:MeOH = 5:1 (40 mL) 내의 중간체 36 (4.8 g, 9.37 mmol)의 혼합물이 -78°C로 냉각되었고 오존이 이 혼합물 내로 20분 동안 거품 주입 되었다. 이 혼합물은 이후 N₂로 페지되었고 Me₂S (10 mL)로 -78°C에서 처리되었으며, 이후 실온으로 가온되도록 방치되었으며 3시간 동안 교반 되었다. 용매는 전공 하에서 제거되었고, 잔류물은 칼럼 크로마토그래피로 실리카 젤 상에서 (페트롤리움 에테르: EtOAc= 20:1 내지 8:1) 정제되어 중간체 37 (3.5 g, 72.9%)를 제공하였다.

[0376]

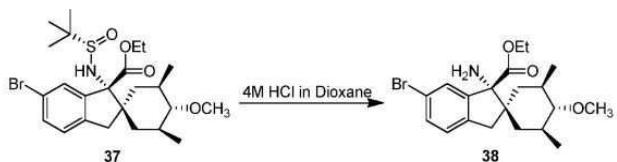
LC-MS tR = 1.297분; MS (ESI) m/z 516.1 [M+H]+.

[0377]

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.84 (s, 1H), 7.42–7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09–7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.26–4.39 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.93–2.97 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.70–2.74 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.22–2.30 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.75–1.79 (m, 1H), 1.61–1.66 (m, 1H), 1.54–1.57 (m, 2H), 1.32–1.38 (m, 4H), 1.14 (s, 9H), 1.06–1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.89–0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.67–0.74 (m, 1H).

[0378]

단계 6: 중간체 38의 합성



[0379]

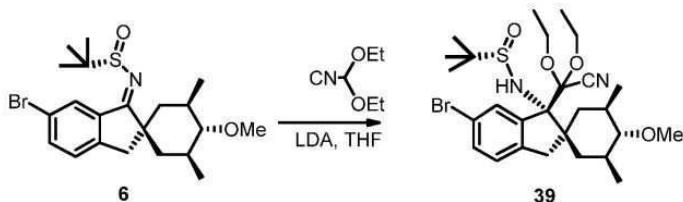
[0380] MeOH (10 mL) 내의 화합물 37 (860 mg, 1.7 mmol)에 디옥산 (2 mL) 내의 4 M HCl 용액이 첨가되었다. 도출된 혼합물은 30분 동안 교반 되었다. 용매는 감압 하에서 제거되어 미정제된 중간체 38 (800 mg)을 제공할 수 있었다. 잔류물은 추가적 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용되었다.

[0381]

중간체 38의 대안적 합성

[0382]

단계 1: 중간체 39의 합성



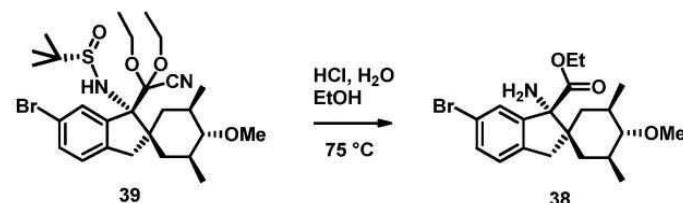
[0383]

[0384] 중간체 6 (5.00 g, 11.4 mmol), 디에톡시아세토니트릴 (3.5 mL, 24.4 mmol) 그리고 THF (50 mL)의 혼합물이 -7 °C로 냉각되었으며 LDA (25.0 mL, 45.0 mmol, THF/헵탄/에틸벤젠 내 1.8M)으로 액적으로 처리되었다. 이 혼합물은 -7 내지 -2°C에서 2시간 동안 교반 되었으며, 이후 물 (50 mL) 및 포화 수성 NH₄Cl (25 mL)로 퀸 칭 되었다. 헥산들 (100 mL) 첨가되었으며, 층들이 분리되었다. 유기층은 물, 함수로 세척되었고, 농축되어 미정제된 중간체 39 (9.00 g, 139%)를 제공하였다. 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0385] LC-MS: tR = 3.74분, MS (ESI) m/z 523.2/525.2 [M-OEt+H]+

[0386]

단계 2: 중간체 38의 합성

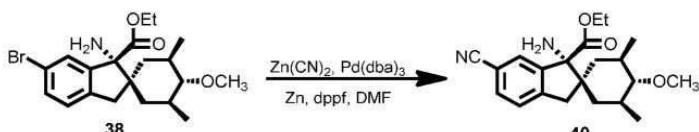


[0387]

[0388] EtOH (30 mL) 내의 상기 중간체 39 (9.00 g, 11.4 mmol)의 혼합물이 6N 수성 HCl (20 mL)로 쳐치되었다. 이 반응 혼합물은 75 °C에서 24시간 동안 가열되었으며 실온으로 냉각되었다. 이 반응은 톨루엔 (50 mL)으로 추출되었고, 수성 상은 이후 2N 수성 NaOH (~60 mL)으로 pH = 8로 염기성화 되었다. 톨루엔 (100 mL)이 첨가되었고, 층들이 교반 되고 분리되었다. 유기층은 수성 NaHCO₃ 및 함수로 세척되었고 농축되었다. 헥산들이 첨가되었고 이 용액은 다시 농축되어 미정제된 중간체 38 (3.47 g, 74%)를 제공하였으며 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. LC-MS: tR = 0.86분, MS (ESI) m/z 410.2/412.2 [M+H]⁺

[0389]

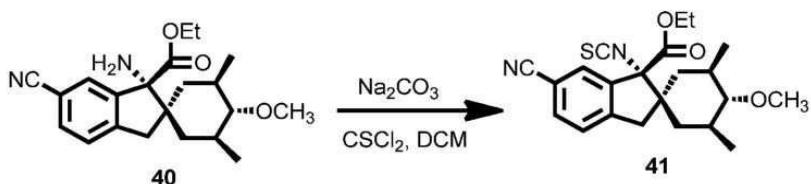
단계 7: 중간체 40의 합성



[0390]

사용되었다.

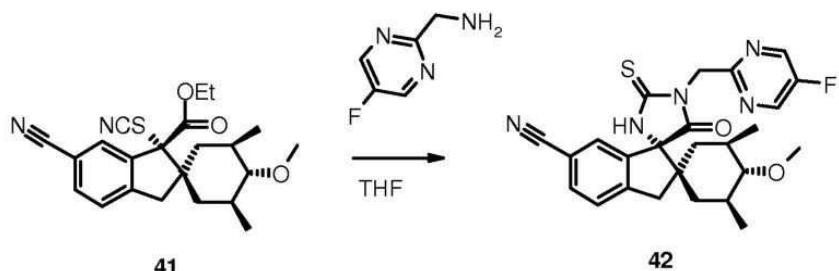
[0392] 단계 8: 중간체 41의 합성



[0393]

[0394] 중간체 41은 중간체 11A의 단계 8에 기재된 바와 같은 유사한 방식으로 합성되었다. 이 미정제된 중간체 41은 다음 단계에서 직접 사용되었다.

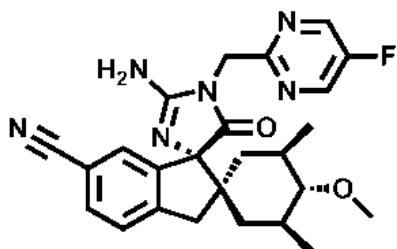
[0395] 단계 9: 중간체 42의 합성



[0396]

[0397] 중간체 42는 중간체 12A의 단계 9에 기재된 바와 같은 유사한 방식으로 합성되었다. 이 미정제된 중간체 42는 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0398] 단계 10: 실시예 10의 합성



[0399]

[0400] EtOH (8 mL)내의 중간체 42 (400 mg, 0.8 mmol)의 용액에 NH₃-H₂O (1 mL) 및 tert-부틸 하이드로페온사이드 (1 mL)가 첨가되었다. 첨가 후, 이 혼합물은 실온에서 12시간 동안 교반 되었다. 용매는 진공 하에서 증발에 의하여 제거되었다. 이 잔류물은 분취형 HPLC 방법 1에 의하여 정제되어 실시예 6 (65.0 mg, 20% 산출률)를 제공하였다.

[0401]

LC-Ms: $t_R = 0.945$ 분, MS (ESI) $m/z 463.2 [M+H]^+$.

[0402]

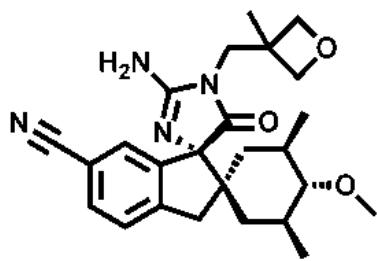
¹H NMR: (CD₃OD) δ 8.65–8.70 (s, 2H), 7.60–7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.45–7.55 (m, 2H), 4.95–5.00 (s, 2H), 3.40–3.45 (s, 3H), 3.10–3.20 (m, 2H), 2.30–2.40 (m, 1H), 1.70–1.80 (m, 3H), 1.45–1.55 (m, 1H), 1.25–1.35 (m, 2H), 0.90–1.00 (m, 6H).

[0403]

¹⁹F NMR (400 MHz, MeOD): -141.57

[0404]

실시예 11



[0405]

[0406]

실시예 11은 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, (3-메틸옥세탄-3-일) 메탄아민이 실시예 11을 산출하기 위하여 (5-플루오로파리미딘)-2-메틸아민 대신 사용되었다.

[0407]

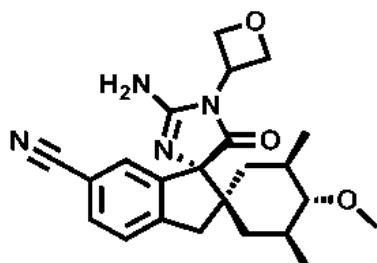
LC-MS: $t_R = 0.96$ 분, MS (ESI) $m/z 437 [M+H]^+$.

[0408]

^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.75 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.32 (dd, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.44 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[0409]

실시예 12



[0410]

[0411]

실시예 12는 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, 2-아미노옥세탄이 실시예 12를 산출하기 위하여 (5-플루오로파리미딘)-2-메틸아민 대신 사용되었다.

[0412]

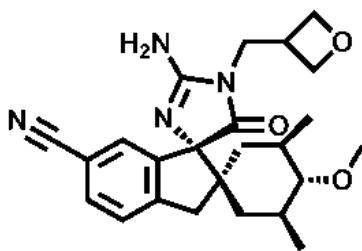
LC-MS: $t_R = 0.91$ 분, MS (ESI) $m/z 409 [M+H]^+$.

[0413]

^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.75 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 2H), 4.87 (dd, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.35-1.18 (m, 3H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[0414]

실시예 13



[0415]

[0416] 실시예 13이 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, 옥세탄-3-일메탄아민이 실시예 13을 산출하기 위하여 (5-플루오로파리미딘)-2메틸아민 대신 사용되었다.

[0417]

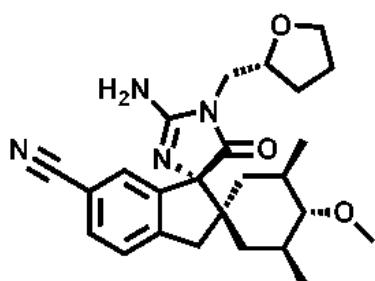
LC-MS: $t_R = 0.904$ 분; MS (ESI) $m/z 423.3 [M+H]^+$.

[0418]

^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.60–7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45–7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.69–4.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.44–4.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85–3.91 (m, 1H), 3.74–3.80 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.34–3.38 (m, 1H), 3.08–3.22 (m, 2H), 2.32–2.37 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.61–1.71 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.19–1.23 (m, 1H), 0.92–0.99 (m, 7H).

[0419]

실시예 14



[0420]

[0421]

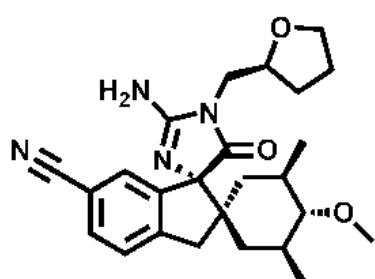
실시예 14가 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, (S)-2-(아미노메틸)-테트라하이드로퓨란이 실시예 14를 산출하기 위하여 (5-플루오로파리미딘)-2-메틸아민 대신 사용되었다. LC-MS: $t_R = 1.02$ 분, MS (ESI) $m/z 437 [M+H]^+$.

[0422]

^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.08–1.95 (m, 3H), 1.88–1.163 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.40–1.30 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[0423]

실시예 15

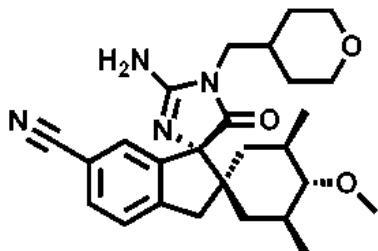


[0424]

[0425] 실시예 15는 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, (R)-2-(아미노메틸)-테트라하이드로퓨란이 실시예 15를 산출하기 위하여 (5-플루오로피리미딘)-2-메틸아민 대신 사용되었다. LC-MS: $t_R = 1.02$ 분, MS (ESI) m/z 437 [M+H]⁺.

[0426] ^1H NMR: (CD₃OD): δ 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.07 (m 1H), 3.88 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 14.8, 3.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 14.8, 6.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.23 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.10 (d, 16.0 Hz, 1H), 2.35 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.76-1.50 (m, 4H), 1.44 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.03 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

[0427] 실시예 16



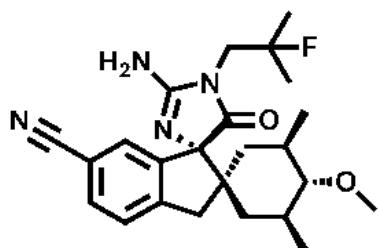
[0428]

[0429] 실시예 16은 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, 2-(아미노메틸)-테트라하이드로퓨란이 실시예 16을 산출하기 위하여 (5-플루오로피리미딘)-2-메틸아민 대신 사용되었다.

[0430] LC-MS: $t_R = 0.958$ 분, MS (ESI) m/z 451.3 [M+H]⁺.

[0431] ^1H NMR (CD₃OD): δ 7.62-7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 7H), 3.23-3.27 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.11-3.15 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.35-2.40 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 1.53-1.80 (m, 5H), 1.23-1.46 (m, 4H), 0.92-1.08 (m, 7H).

[0432] 실시예 17



[0433]

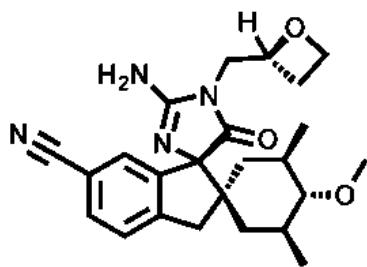
[0434] 실시예 17은 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, 중간체 18가 실시예 17을 산출하기 위하여 (5-플루오로피리미딘)-2-메틸아민 대신 사용되었다.

[0435] LC-MS: $t_R = 0.969$ 분, MS (ESI) m/z 427.2 [M+H]⁺.

[0436] ^1H NMR: (CD₃OD): δ 7.63-7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.13-3.28 (m, 2H), 2.36-2.41 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.65-1.84 (m, 3H), 1.48-1.51 (m, 1H), 1.37-1.42 (m, 6H), 1.26-1.33 (m, 1H), 1.02-1.09 (m, 1H), 0.92-1.00 (m, 6H). ^{19}F NMR: (CD₃OD): δ -139.58.

[0437]

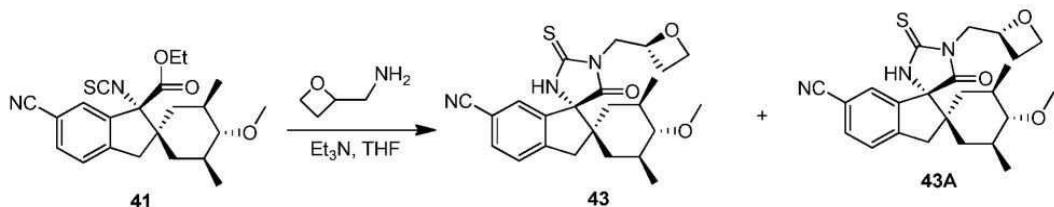
실시예 18



[0438]

[0439]

단계 9: 중간체 43의 합성



[0440]

[0441]

THF (25 mL) 내의 화합물 41 (1 g, 2.51 mmol)의 용액에 화합물 2-(2-아미노메틸)옥세탄 (262 mg, 3.01 mmol) 및 트리에틸아민 (760 mg, 7.53 mmol)이 첨가되었다. 이 혼합물은 실온에서 밤새도록 교반 되었다. 이 반응 혼합물은 EtOAc (45 mL)로, 이후 포화 수성 NaHCO₃ (2 × 35 mL) 및 함수 (2 × 35 mL)로 희석되었다. 용매는 건조 후 제거되어 미정제된 화합물 43 및 43A를 제공하였고 이는 SFC-방법 A 하에 정제되었다. 부분입체이성질체들(diastereomers)이 SFC-방법 B에 의하여 분리되었다. 희망했던 부분입체이성질체 43은 이 조건들 하에서 제 2 피크로서 분리되었다. 이것은 실시예 18을 산출하기 위하여 실시예 10의 단계 10에서 개시된 바와 같이 더욱 제조되었다.

[0442]

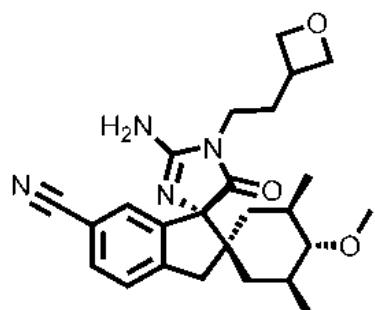
LC-MS: $t_R = 0.863$ 분, MS (ESI) m/z 423.1 [$M+H$]⁺.

[0443]

¹H NMR: (CD_3OD): δ 7.61–7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47–7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.95–5.01 (m, 1H), 4.65–4.70 (m, 1H), 4.52–4.58 (m, 1H), 3.73–3.85 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.22–3.26 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.10–3.14 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.64–2.72 (m, 1H), 2.33–2.45 (m, 2H), 1.59–1.76 (m, 3H), 1.40–1.49 (m, 1H), 1.22–1.27 (m, 1H), 0.93–1.07 (m, 7H).

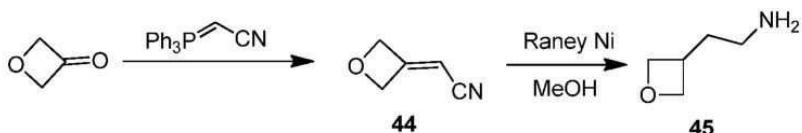
[0444]

실시예 19



[0445]

[0446] 3-((2-아미노)에틸)옥세탄의 합성



[0447]

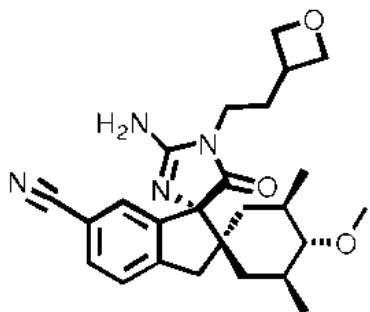
[0448] 단계 1: 중간체 44의 합성

[0449] DCM (20 mL) 내의 3-옥사논 (0.42 g, 6 mmol)에 2-(트리페닐포스포아닐리덴) 아세토니트릴 (1.8 g, 6 mmol)이 첨가되었고 밤새도록 실온에서 교반 되었다. 이 시간 후, 용매는 감압 하에서 제거되어 미정제된 생성물 (260 mg, 미정제)을 제공할 수 있었으며, 이것은 크로마토그래피에 의하여 실리카 젤 상에서 (페트롤리움: EtOAc, 3:1) 정제되어 중간체 44 (260 mg, 산출률 46%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0450] 단계 2: 중간체 45의 합성

[0451] MeOH (10 mL) 내의 중간체 44 (260 mg, 2.74 mmol)의 혼합물에 레이니-Ni (100 mg)이 첨가되었고 실온에서 수소 대기 하에서 12시간 동안 교반 되었다. 이 혼합물은 이 후 Celite®의 패드를 통하여 여과되었다. 이 여과액은 농축되어 중간체 45 (200 mg, 미정제)를 제공하였다.

[0452] 실시예 19



[0453]

[0454] 실시예 19는 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, 중간체 45가 실시예 19를 산출하기 위하여 사용되었다.

[0455]

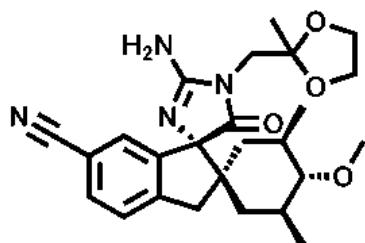
LCMS: tR = 2.358분, MS (ESI) m/z 437.3 [M+H]⁺.

[0456]

¹H NMR: (CD₃OD): δ 7.64–7.66 (d, 1H), 7.49–7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.74–4.79 (d, 2H), 4.40–4.43 (d, 2H), 3.49–3.52 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.95–3.27 (m, 3H), 2.36–2.41 (m, 1H), 1.97–2.05 (m, 2H), 1.21–1.80 (m, 5H), 1.01–1.09 (m, 4H), 0.92–0.99 (m, 3H).

[0457]

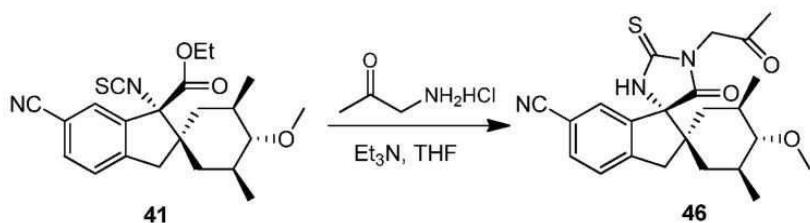
실시예 20



[0458]

[0459]

단계 1: 중간체 46의 합성



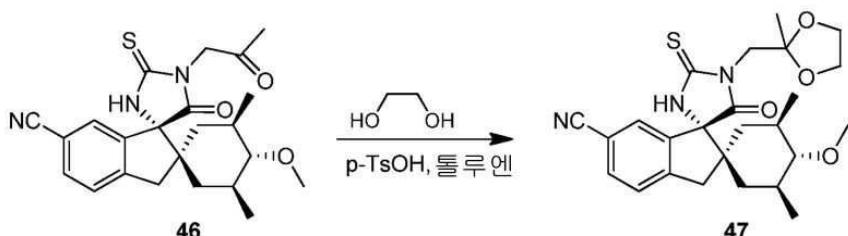
[0460]

[0461]

건조 THF (3 mL) 내의 화합물 41 (100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 2-아미노아세톤 하이드로클로라이드 (41 mg, 0.377 mmol) 및 트리에틸아민 (76 mg, 0.754 mmol)이 첨가되었다. 이 혼합물은 밤새도록 실온에서 교반 되었다. 이 반응은 물 (3 mL)의 첨가에 의하여 펜칭 되었고 EtOAc (2×5 mL)으로 추출되었다. 이 조합된 유기층들은은 건조되었고 진공 하에서 증발되었다. 이 미정제된 물질은 분취형(prep)-TLC에 의하여 정제되어 화합물 46 (50 mg, 24%)을 제공할 수 있었다.

[0462]

단계 2: 중간체 47의 합성



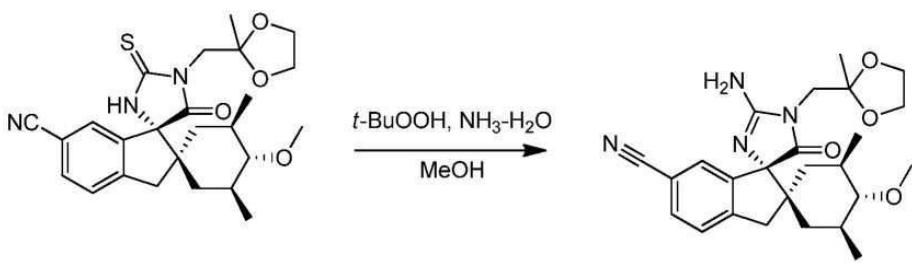
[0463]

[0464]

톨루엔 (3 mL) 내의 화합물 46 (50 mg, 0.118 mmol)의 용액에 에틸렌 글리콜 (0.03 mL) 및 p-톨루엔 설포닉 애시드 (1.1 mg, 0.0068 mmol)가 첨가되었다. 이 용액은 2일 동안 환류하기 위하여 가열되었다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각되었고 함수 (3 mL)가 첨가되었다. 이 혼합물은 EtOAc (2×5 mL)로 추출되었다. 상기 조합된 유기층들은 건조되고 진공 하에서 증발되었다. 이 미정제된 물질은 분취형(prep)-TLC에 의하여 정제되어 화합물 47 (51 mg, %)을 제공할 수 있었다.

[0465]

단계 3: 실시예 20의 합성



[0466]

[0467]

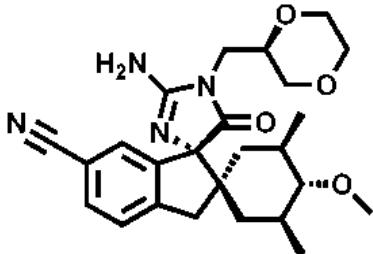
MeOH (2.5 mL) 내의 화합물 47 (51 mg, 0.113 mmol)의 혼합물에 수성 암모니아 (0.8 mL), t-BuOOH (2.5 mL)가 첨가되었다. 이 혼합물은 밤새도록 실온에서 교반 되었다. 이후 sat. Na₂S₂O₃ (2.5 mL)가 반응을 끝내기 위해 첨가되었다. 이 혼합물은 EtOAc (2 × 5 mL)로 추출되었다. 상기 조합된 유기층들은 건조되고 진공 하에서 증발되었다. 이 미정제된 물질은 기본적 분취형-HPLC(basic prep-HPLC)에 의하여 정제되어 실시에 20 (12.8 mg, 25%)를 백색 고체로서 제공할 수 있었다.

[0468]

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.86-4.01 (m, 4H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.03-3.23 (m, 2H), 2.34 (t, 1H), 1.61-1.84 (m, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.20-1.37 (m, 4H), 0.89-1.08 (m, 7H).

[0469] LC-MS $t_R = 0.891$ 분, MS (ESI) $m/z 453.3 [M+H]^+$

[0470] 실시예 21



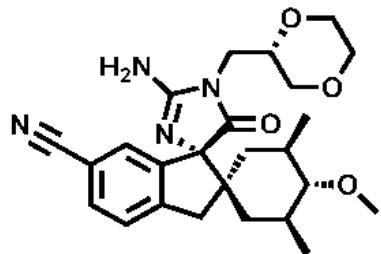
[0471]

[0472] 실시예 21은 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, (R)-(1,4-디옥산-2-일)메탄아민이 실시예 21을 산출하기 위하여 사용되었다.

[0473] LC-MS: $t_R = 0.928$ 분, MS (ESI) $m/z 453.3 [M+H]^+$.

[0474] ^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.63–7.61 (dd, $J = 1.6$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 3.6–3.8 (m, 6H), 3.6–3.5 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.3–3.1 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 1.8–1.6 (m, 3H), 1.6–1.4 (m, 1H), 1.3–1.2 (m, 1H), 1.1 (m, 1H), 0.9–1.01 (m, 6H).

[0475] 실시예 22



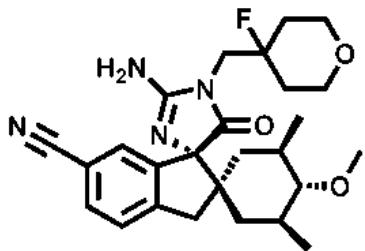
[0476]

[0477] 실시예 22는 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, (S)-(1,4-디옥산-2-일)메탄아민이 실시예 22를 산출하기 위하여 (5-플루오로페리미딘)-2-메틸아민 대신 사용되었다.

[0478] LC-MS: $t_R = 0.928$ 분, MS (ESI) $m/z 453.3 [M+H]^+$.

[0479] ^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.63–7.61 (dd, $J = 1.6$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 3.6–3.8 (m, 6H), 3.6–3.5 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.3–3.1 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 1.8–1.6 (m, 3H), 1.6–1.4 (m, 1H), 1.3–1.2 (m, 1H), 1.1 (m, 1H), 0.9–1.01 (m, 6H).

[0480] 실시예 23



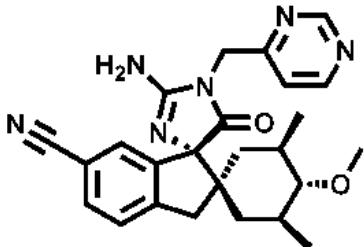
[0481]

[0482] 실시예 23은 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, 중간체 25가 실시예 23을 산출하기 위하여 사용되었다.

[0483] LC-MS: $t_R = 0.918$ 분, MS (ESI) $m/z 469.2[M+H]^+$.

[0484] ^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.88–3.79 (m, 3H), 3.73–3.62 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.25–3.09 (m, 2H), 2.36 (t, 1H), 1.81–1.60 (m, 7H), 1.46 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.99–0.92 (m, 6H). ^{19}F NMR: (CD_3OD 400 MHz): δ -160.19.

[0485] 실시예 24



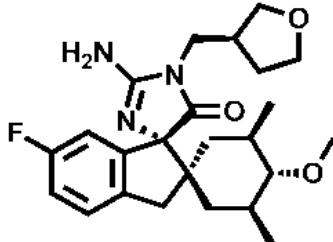
[0486]

[0487] 실시예 24는 실시예 10에 개시된 절차에 따라 합성되었다. 단계 9에서, 3-파리미딜-메탄아민이 실시예 24를 산출하기 위하여 (5-플루오로파리미딘)-2-메틸아민 대신 사용되었다.

[0488] LC-MS: $t_R = 0.867$ 분, MS (ESI) $m/z 445.1 [M+H]^+$.

[0489] ^1H NMR: (CD_3OD): δ 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.12–3.24 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.63–1.75 (m, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[0490] 실시예 25



[0491]

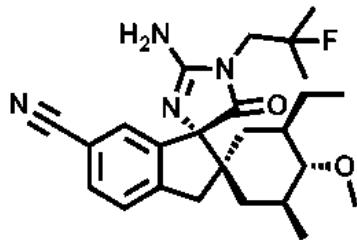
[0492] 실시예 25가 실시예 18과 유사한 방법으로 합성되었다. 단계 9에서, (테트라하이드로퓨란-3-일)메탄아민이 사용되었으며 두 부분입체이성질체들은 SFC-방법 B에 의하여 분리되었다. SFC-방법 B으로부터의 제 2 피크로부터 나타난 중간체의 추가적 변성(elaboration)은 실시예 26을 산출하였다.

[0493] LCMS: $t_R = 0.845$ 분; $m/z 430.3[M+H]^+$.

[0494] ^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.63–7.66 (m, 1H), 7.49–7.51 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.84–3.93 (m, 1H), 3.71–3.81 (m, 2H), 3.48–3.63 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.11–3.31 (m, 2H), 2.51–2.78 (m, 2H), 1.22–2.09 (m, 7H), 1.00–1.06 (m, 4H), 0.93–0.99 (m, 3H).

[0495]

실시예 26



[0496]

[0497]

실시예 26은 실시예 1과 유사한 방법으로 합성되었다. 실시예 28의 합성에는, 실시예 1의 단계 1에서, 메틸 메타크릴레이트가 메틸 아크릴레이트 대신 사용되었다. 단계 3에서, 대응되는 극성 이성질체 6B가 분리되었으며 실시예 1에 개시된 바와 같이 추가적으로 변성되었다. 단계 9에서, 중간체 17가 실시예 28을 산출하기 위하여 사용되었다.

[0498]

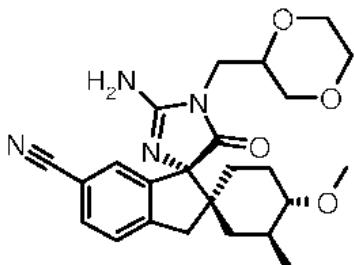
LC-MS: $t_R = 1.16$ 분, MS (ESI) $m/z 441 [M+H]^+$.

[0499]

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.64 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.30 (s, 1H), 3.73 (dd, 2H, $J = 22, 4$ Hz), 3.44 (s, 3H), 3.19 (ap q, 2H, $J = 16$ Hz), 2.49 (t, 1H, $J = 10$ Hz), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 8H), 1.22-1.12 (m, 1H), 1.08 (t, 1H, $J = 13$ Hz), 1.01 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 0.79 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

[0500]

실시예 27



[0501]

[0502]

실시예 27이] 실시예 6에 개시된 것과 같은 방법에 의하여 합성되었다. (1,4-디옥산-2-일)메탄아민이 단계 9에서 사용되었으며 실시예 27을 산출하기 위하여 단계 10에 개시된 바와 같이 산화가 수반되었다.

[0503]

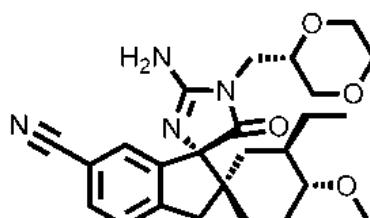
LC-MS: $t_R = 0.68$ 분, MS (ESI) $m/z 439 [M+H]^+$

[0504]

^1H NMR: (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.67 (해상되지 않음(not resolved), 1H), 7.48 (d, 1H), 7.20 (해상되지 않음(not resolved), 1H), 6.66 (s, 2H), 3.78 - 2.97 (m, 14H), 2.59 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.28 - 1.03 (m, 2H), 0.89 (d, 3H), 0.88 (m, 1H)

[0505]

실시예 28



[0506]

[0507]

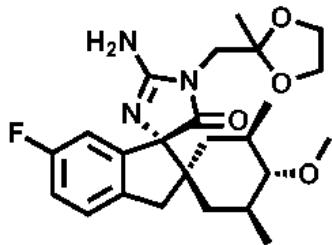
실시예 28가 실시예 1과 같은 동일한 절차에 따라 실시예 1로부터의 중간체 11B로부터 그리고 실시예 1의 단계

9에서 S-2-(아미노메틸) 디옥산을 이용하여 합성되었다.

[0508] LC-MS: tR = 0.894분, MS (ESI) m/z 453.2 [M+H]⁺

[0509] ¹H NMR: (CD₃OD): δ 7.63 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.61–3.85 (m, 8H), 3.58 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.77–2.82 (m, 1H), 2.10 –2.17 (m, 1H), 1.85–1.88 (m, 1H), 1.69–1.75 (m, 1H), 1.37–1.45 (m, 3H), 1.24–1.34 (m, 2H), 1.09–1.15 (m, 1H), 0.75 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0510] 실시예 29



[0511]

6-플루오로-3-인다논으로 출발하여, 실시예 29가 실시예 20과 유사한 방법에서 합성되었다.

[0513] LC-MS tR = 1.02분; MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

[0514] ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.26 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz , 1H), 4.02–3.89 (m, 4H), 3.70 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.12 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.79–1.60 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

VITAE PHARMACEUTICALS, INC.

<120> INHIBITORS OF BETA-SECRETASE

<130> 120573-00420

<140> PCT/US2013/028796

<141> 2013-03-04

<150> 61/606,786

<151> 2012-03-05

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> HiLyte FluorTM488-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Lys-(QXLTM520)-OH

<400> 1

Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Lys

1

5