



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월26일

(11) 등록번호 10-1522803

(24) 등록일자 2015년05월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 215/58 (2006.01) A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7016959

(22) 출원일자(국제) 2011년11월18일

심사청구일자 2013년06월28일

(85) 번역문제출일자 2013년06월28일

(65) 공개번호 10-2013-0098421

(43) 공개일자 2013년09월04일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2011/055190

(87) 국제공개번호 WO 2012/073146

국제공개일자 2012년06월07일

(30) 우선권주장

61/418,791 2010년12월01일 미국(US)

61/419,232 2010년12월02일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

J . MED. CHEM. , 1970, vol.13, pp.549-550

WO2009064836 A1

(73) 특허권자

화이자 인코포레이티드

미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자

다우네이, 에이미 베쓰

미국 06340 코네티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

헬랄, 크리스포터 존

미국 06340 코네티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 KAT II 억제제

(57) 요약

본 발명은 화합물 3-아미노-1-히드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-카르보니트릴, 3-아미노-1-히드록시-7-(2-메톡시에톡시)-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 및 3-아미노-1-히드록시-7-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 (그의 라세미 혼합물 및 분할된 거울상이성질체 포함), 그의 제약상 허용되는 염, 및 인간을 비롯한 포유동물에서의 정신분열증과 연관된 인지 결핍, 및 다른 정신 장애, 신경변성 장애 및/또는 신경계 장애의 치료에 관한 것이다.

(72) 발명자

튜틀, 제이미슨 브라이스

미국 06340 코네티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드
화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

베르호스트, 패트릭 로버트

미국 06340 코네티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드
화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

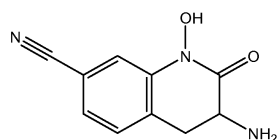
명세서

청구범위

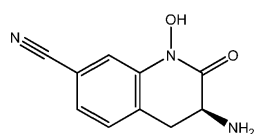
청구항 1

하기 화학식 I, IA, IB, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

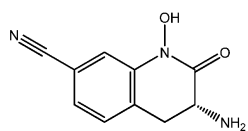
<화학식 I>



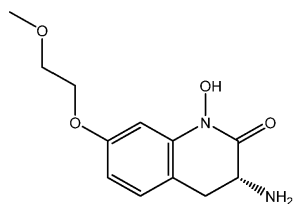
<화학식 IA>



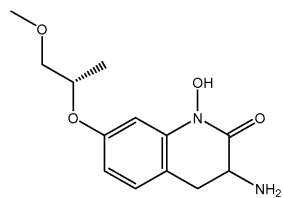
<화학식 IB>



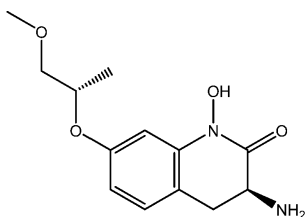
<화학식 IIB>



<화학식 III>

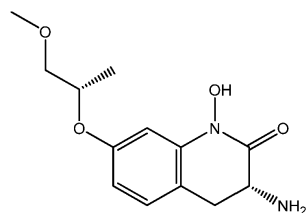


<화학식 IIIA>



또는

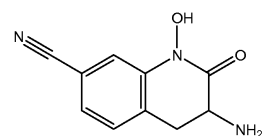
<화학식 IIIB>



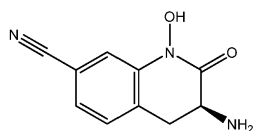
청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>

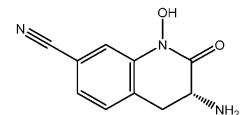


<화학식 IA>



또는

<화학식 IB>



청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 아미노-치환된 탄소에서 적어도 95% 거울상이성질체 과잉률을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

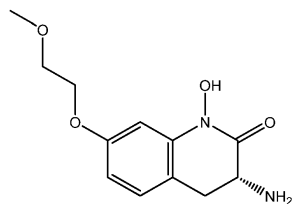
청구항 5

제3항에 있어서, 아미노-치환된 탄소에서 적어도 99% 거울상이성질체 과잉률을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

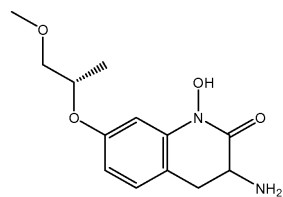
<화학식 IIB>



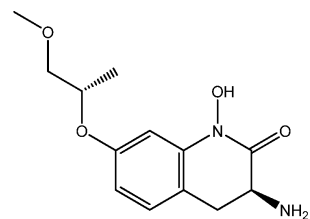
청구항 7

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 III>

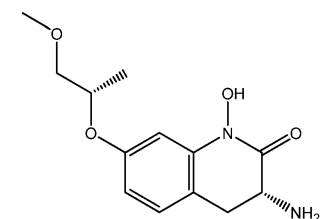


<화학식 IIIA>



또는

<화학식 IIIB>



청구항 8

제7항에 있어서, 화학식 IIIA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, 아미노-치환된 탄소에서 적어도 95% 거울상이성질체 과잉률을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제8항에 있어서, 아미노-치환된 탄소에서 적어도 99% 거울상이성질체 과잉률을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유동물에서 급성 신경계 및 정신 장애; 졸증; 뇌 허혈; 척수 외상; 인지 장애; 두부 외상; 주산기 저산소증; 심장 정지; 저혈당성 뉴런 손상; 치매; 알츠하이머병; 헌팅톤 무도병; 근위축성 측삭 경화증; 안구 손상; 망막병증; 인지 장애; 특발성 악물-유발 파킨슨병; 근육 연축, 및 근육 경직과 연관된 장애; 간질; 경련; 편두통; 요실금; 물질 내성; 물질 금단; 정신병; 정신분열증; 정신분열증과 연관된 음성 증상; 자폐증; 양극성 장애; 우울증; 우울증과 연관된 인지 장애; 암 요법과 연관된 인지 장애; 불안; 기분 장애; 염증성 장애; 패혈증; 간경변증; 면역 반응 회피와 연관된 암 또는 종양; 삼차 신경통; 청력 상실; 이명; 안구의 황반 변성; 구토; 뇌 부종; 통증; 지연성 운동이상증; 수면 장애; 주의력 결핍 및 과잉행동 장애; 주의력 결핍 장애; 증상으로로서 주의력 또는 인지의 결핍을 포함하는 장애; 및 행동 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 상태를 치료하거나 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 근육 경직과 연관된 장애가 진전(tremor)인 제약 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 3-아미노-1-히드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-카르보닐리드, 3-아미노-1-히드록시-7-(2-메톡시에톡시)-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 및 3-아미노-1-히드록시-7-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온의 화합물 (그의 라세미 혼합물 및 분할된 거울상이성질체 포함), 그의 제약상 허용되는 염, 및 인간을 비롯한 포유동물에서의 정신분열증과 연관된 인지 결핍, 및 다른 정신 장애, 신경변성 장애 및/또는 신경계 장애의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

KAT (키누레닌 아미노트랜스퍼라제) II는 KYNA (키누렌산)로의 키누레닌의 아미노전이를 촉매화하기 위한 뇌의 주요 효소이다. (문헌 [E. Okuno et al., J. Neurochem., vol. 57, 533-540, 1991]). KYNA는 N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 복합체의 글리신 조절 부위에 대한 친화도를 갖는 효과적인 흥분성 아미노산 (EAA) 수용체 길항제이다 (문헌 [M. Kessler et al., J. Neurochem., vol. 52, pp. 1319-1328, 1989]). 자연 발생 뇌 대사물인 KYNA는 아마도 뇌 글루타메이트성 기능의 음성 내인성 조절제 (문헌 [R. Schwarcz et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., vol. 648, pp. 140-153, 1992]) 및 아릴히드로카본 수용체의 활성화제 (문헌 [B. DiNatale et al., Toxicol. Sci. vol. 115, pp. 89-97, 2010])로서의 역할을 한다.

[0003]

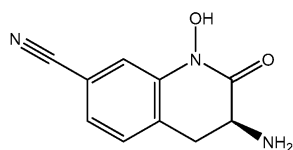
EAA 수용체 및 특히 NMDA 수용체는 포유동물 뇌의 기능에서 중추적 역할을 하는 것으로 공지되어 있다 (문헌 [J. C. Watkins and G. L. Collingridge, Eds., The NMDA Receptor, Oxford University Press, Oxford, 1989, p. 242]). 예를 들어, NMDA 수용체 활성화는 인지 과정, 예컨대 예를 들어 학습 및 기억에 필수적이다 (상기 문헌 [Watkins and Collingridge, pp. 137-151]). 따라서, 그의 합성 효소의 억제에 의해 KYNA 합성을 감소시키는 것은, 특히 NMDA 기능저하가 예상되는 질환 상태에서 EAA 신호전달을 증진시키고 인지 과정을 개선할 수 있다. 따라서, 뇌 내의 KYNA 합성을 감소시켜 인간 질환 상태에서의 인지 기능장애를 개선하는 KAT II 억제제로서 작용하는 화합물이 요구된다.

발명의 내용

[0004] 본 발명은 3-아미노-1-히드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-카르보니트릴, 3-아미노-1-히드록시-7-(2-메톡시에톡시)-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 및 3-아미노-1-히드록시-7-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 (그의 라세미 혼합물 및 분할된 거울상이성질체 포함), 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 간결성을 위해, 3(S) 거울상이성질체가 논의될 것이지만, 본 발명은 3(S) 거울상이성질체 뿐만 아니라 거울상이성질체 둘 모두 및 라세미 혼합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)에 관한 것이다.

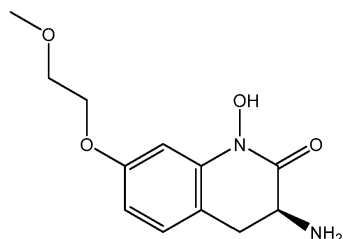
[0005] 본 발명은 (3S)-3-아미노-1-히드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-카르보니트릴의 화합물을 포함하며, 이는 화학식 IA로 나타내어진다:

[0006] <화학식 IA>



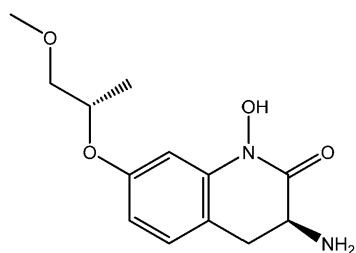
[0007] 본 발명은 (3S)-3-아미노-1-히드록시-7-(2-메톡시에톡시)-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온의 화합물을 포함하며, 이는 화학식 IIA로 나타내어진다:

[0009] <화학식 IIA>



[0010] 본 발명은 (3S)-3-아미노-1-히드록시-7-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온의 화합물을 포함하며, 이는 화학식 IIIA로 나타내어진다:

[0012] <화학식 IIIA>



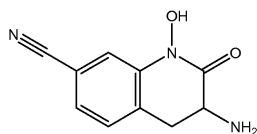
[0013] 본 발명은 또한 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 결정질 및 비-결정질 형태, 동형체, 다형체 및 대사물을 포함한다. 본 발명은 또한 이들 화합물의 모든 호변이성질체 및 입체화학 이성질체를 포함한다.

[0015] 본 발명은 또한 부분적으로 포유동물에서 KAT II 매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 장애는 정신분열증과 연관된 인지 결핍, 및 다른 신경변성 장애 및/또는 신경계 장애를 포함한다. 방법은 포유동물에게 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 상태를 치료하는데 치료상 유효한 양으로 투여하는 것을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

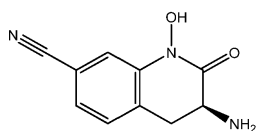
[0016] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식 I, 화학식 IA 또는 화학식 IB의 화합물이다:

[0017] <화학식 I>



[0018]

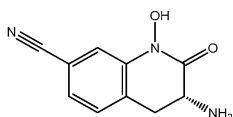
[0019] <화학식 IA>



[0020]

[0021] 또는

[0022] <화학식 IB>



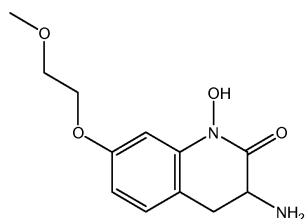
[0023]

[0024] 본원에 사용된 "본 발명의 화합물"은 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물을 포함한다. 이러한 용어는 또한 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 모든 형태 (그의 라세미 혼합물, 거울상이성질체, 수화물, 용매화물, 이성질체, 결정질 및 비-결정질 형태, 동형체, 다형체 및 대사물 포함)를 포함하는 것으로 정의된다.

[0025] 본 발명의 또 다른 실시양태는 아미노-치환된 탄소에서 적어도 95% 거울상이성질체 과잉률을 갖는 화학식 IA, 화학식 IIA 및 화학식 IIIA의 거울상이성질체적으로 순수한 화합물이다. 본 발명의 또 다른 측면은 아미노-치환된 탄소에서 적어도 99% 거울상이성질체 과잉률 (ee)을 갖는 화학식 IA, 화학식 IIA 및 화학식 IIIA의 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 포함한다.

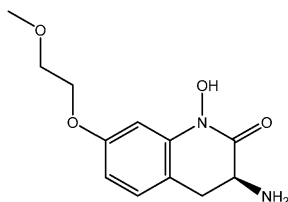
[0026] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 II, 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 화합물이다:

[0027] <화학식 II>



[0028]

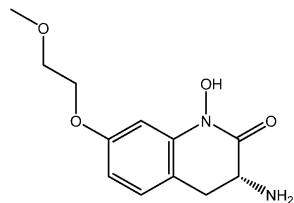
[0029] <화학식 IIA>



[0030]

[0031] 또는

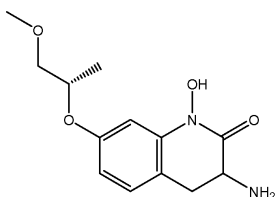
[0032] <화학식 IIB>



[0033]

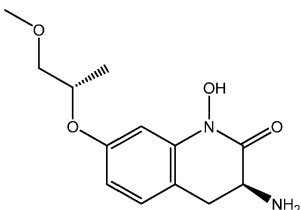
[0034] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 III, 화학식 IIIA 또는 화학식 IIB의 화합물이다:

[0035] <화학식 III>



[0036]

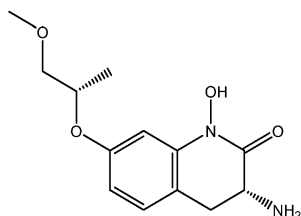
[0037] <화학식 IIIA>



[0038]

[0039] 또는

[0040] <화학식 IIB>



[0041]

[0042] 본 발명의 또 다른 실시양태는 아미노-치환된 탄소에서 적어도 95% ee를 갖거나 또한 아미노-치환된 탄소에서 적어도 99% ee를 갖는 화학식 IA, IIA 및 IIIA의 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 비롯한 본 발명의 화합물의 제조 방법이다.

[0043] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIB의 화합물로부터 선택된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 급성 신경계 및 정신 장애; 졸증; 뇌 허혈; 척수 외상; 인지 장애 (경도 인지 장애 포함); 두부 외상; 주산기 저산소증; 심장 정지; 저혈당성 뉴런 손상; 치매; 알츠하이머병; 헌팅톤 무도병; 근육축성 측삭 경화증; 안구 손상; 망막병증; 인지 장애; 특발성 약물-유발 파킨슨병; 근육 연축, 및 근육 경직과 연관된 장애 (진전 포함); 간질; 경련; 편두통; 요실금; 물질 내성; 물질 금단; 정신병; 정신분열증; 정신분열증과 연관된 음성 증상; 자폐증 (자폐증 스펙트럼 장애 포함); 양극성 장애; 우울증 (주요 우울 장애 및 치료-저항성 우울증을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 우울증과 연관된 인지 장애; 암 요법과 연관된 인지 장애; 불안; 기분 장애; 염증성 장애; 폐혈증; 간경변증; 면역 반응 회피와 연관된 암 및/또는 종양; 삼차 신경통; 청력 상실; 이명; 안구의 황반 변성; 구토; 뇌 부종; 통증; 지연성 운동이상증; 수면 장애; 주의력 결핍/과잉행동 장애; 주의력 결핍 장애; 증상으로써 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애; 및 행

동 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 상태를 치료 또는 예방하는 방법, 또는 이를 위한 의약의 제조이다.

[0044] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물로부터 선택된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 치매; 알츠하이머병의 인지 결핍 증상; 알츠하이머병의 주의력 결핍 증상; 다발경색 치매, 알콜성 치매 또는 다른 약물-관련 치매, 두개내 종양 또는 뇌 외상과 연관된 치매, 헌팅톤병 또는 파킨슨병과 연관된 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섭망; 기억상실 장애; 외상후 스트레스 장애; 정신 지체; 학습 장애 (예를 들어, 읽기 장애, 산술 장애, 쓰기 표현 장애); 주의력 결핍/과잉행동 장애; 연령-관련 인지 저하; 정신병과 연관된 인지 결핍; 또는 정신분열증과 연관된 인지 결핍으로 이루어진 군으로부터 선택된 상태를 치료 또는 예방하는 방법, 또는 이를 위한 의약의 제조이다.

[0045] 이성질체

[0046] 비대칭 중심이 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 (이후 본 발명의 화합물로 지칭됨)에 존재하는 경우에, 상기 화합물은 광학 이성질체 (거울상이성질체)의 형태로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 거울상이성질체 및 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 1개 초과와 비대칭 중심을 함유하는 본 발명의 화합물의 경우에, 본 발명은 화합물의 부분입체이성질체 형태 (개별 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물)를 포함한다.

[0047] 호변이성질체 형태

[0048] 본 발명은 본 발명의 화합물의 호변이성질체 형태를 포함한다. 구조 이성질체가 낮은 에너지 장벽을 통해 상호 전환가능한 경우에, 호변이성질체 이성질현상 ('호변이성질현상')이 발생할 수 있다. 이는, 예를 들어 이미노, 케토 또는 옥심 기를 함유하는 본 발명의 화합물에서 양성자 호변이성질현상, 또는 방향족 모이어티를 함유하는 화합물에서 소위 원자가 호변이성질현상의 형태를 취할 수 있다. 이에 따라, 단일 화합물은 1종 초과와 이성질현상을 나타낼 수 있다. 고체 및 액체 형태의 호변이성질체의 다양한 비는 분자 상의 다양한 치환기, 뿐만 아니라 화합물의 단리에 이용되는 특정한 결정화 기술에 따라 달라진다.

[0049] 염

[0050] 본 발명의 화합물은 무기 또는 유기 산으로부터 유도된 염 형태로 사용될 수 있다. 특정한 화합물에 따라, 화합물의 염은 상기 염의 물리적 특성, 예컨대 다양한 온도 및 습도에서의 증진된 제약 안정성, 또는 물 또는 오일 중에서의 바람직한 용해도 중 하나 이상으로 인해 유리할 수 있다. 일부 경우에, 화합물의 염은 또한 화합물의 단리, 정제 및/또는 분할에서 보조제로서 사용될 수 있다.

[0051] 염이 (예를 들어, 시험관내 상황에서 사용되는 것과는 대조적으로) 환자에게 투여되도록 의도되는 경우에, 상기 염은 바람직하게는 제약상 허용되는 것이다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물을 산 (그의 음이온이 일반적으로 인간 소모에 적합한 것으로 간주됨) 또는 염기 (그의 양이온이 일반적으로 인간 소모에 적합한 것으로 간주됨)와 혼합함으로써 제조된 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 모 화합물보다 큰 그의 수용해도 때문에 본 발명의 방법의 생성물로서 특히 유용하다. 의약에서 사용되는 경우에, 본 발명의 화합물의 염은 비독성 "제약상 허용되는 염"이다. 용어 "제약상 허용되는 염" 내에 포함되는 염은, 일반적으로 유리 염기를 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시킴으로써 제조되는 본 발명의 화합물의 비독성 염을 지칭한다.

[0052] 가능한 경우에 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 플루오린화수소산, 붕산, 플루오로붕산, 인산, 메타인산, 질산, 탄산, 술폰산 및 황산, 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이소티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 숙신산, 톨루엔술폰산, 타르타르산 및 트리플루오로아세트산으로부터 유래된 염을 포함한다. 일반적으로 적합한 유기 산은, 예를 들어 유기 산의 지방족, 시클로지방족, 방향족, 아르지지방족, 헤테로시클릭, 카르복실산 및 술폰산 부류를 포함한다.

[0053] 적합한 유기 산의 구체적인 예는 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포르메이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 디글루코네이트, 락테이트, 말레이트, 타르타르산, 시트레이트, 아스코르베이트, 글루쿠로네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 피루베이트, 아스파르트레이트, 글루타메이트, 벤조에이트, 안트라닐산, 메실레이트, 스테아레이트, 살리실레이트, p-히드록시벤조에이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 엠보네이트 (파모에이트), 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, 판토테네이트, 톨루엔술포네이트, 2-히드록시메탄술포네이트, 술파닐레이트, 시클로헥실아미노술포네이트, 알겐산, β -히드록시부티르산, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 아디페이트, 알기네이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실술포에이트, 글리코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 니코티네이트, 2-

나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 포함한다.

[0054] 추가로, 본 발명의 화합물이 산성 모이어티를 보유하는 경우에, 그의 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 즉 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드와 함께 형성된 염, 예를 들어 4급 암모늄 염을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 염기 염은 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 글리신, 리신, 메글루민, 에탄올아민, 트로메타민 및 아연 염을 비롯한 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다.

[0055] 유기 염은 2급, 3급 또는 4급 아민 염, 예컨대 트로메타민, 디에틸아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조될 수 있다. 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 (C_1 - C_6) 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술페이트 (즉, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트), 장쇄 할라이드 (즉, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아릴알킬 할라이드 (즉, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등과 같은 작용제에 의해 4급화될 수 있다.

[0056] 한 실시양태에서, 산 및 염기의 헤미염, 예를 들어 헤미술페이트 및 헤미칼슘 염이 또한 형성될 수 있다.

[0057] 동위원소

[0058] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물로 나타낸 것과 동일하지만, 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된, 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 2H , 3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물, 그의 전구약물, 및 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 제약상 허용되는 염은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명의 특정한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉 3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소가 제조의 용이성 및 검출감도에 있어서 특히 바람직하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 2H 에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물 및 그의 전구약물은, 동위원소 표지되지 않은 시약을 용이하게 입수가 가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체하여 하기 반응식 및/또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 일반적으로 제조할 수 있다.

[0059] 또한, 본 발명은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물의 전구약물에 관한 것이다. 따라서, 그 자체로는 약리학적 활성이 적거나 없을 수 있는 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물의 특정 유도체가, 신체 내로 또는 신체에 투여되었을 때, 예를 들어 가수분해 절단에 의해 목적 활성을 갖는 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체는 "전구약물"로서 지칭된다. 전구약물의 사용에 대한 추가의 정보는 문헌 [Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 찾아볼 수 있다.

[0060] 예를 들어 문헌 [Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)]에 기재되어 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 전구약물은 예를 들어 당업자에게 '전구-모이어티'로 공지된 특정 모이어티를 사용하여 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물에 존재하는 적절한 관능기를 대체하는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0061] 본 발명에 따른 전구약물의 일부 비제한적인 예는 다음을 포함한다:

[0062] (i) 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물 상에 적합한 대사적 불안정성 기 (에스테르, 카르바메이트 등)로 관능화되는 카르복실산 관능기를 함유하는 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물;

[0063] (ii) 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물 상에 적합한 대사적 불안정성 기 (에스

테르, 카르보네이트, 카르바메이트, 아세탈, 케탈 등)로 관능화되는 알콜 관능기를 함유하는 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물; 및

[0064] (iii) 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물 상에 적합한 대사적 불안정성 기, 예를 들어 가수분해성 기 (아미드, 카르바메이트, 우레아, 포스포네이트, 술포네이트 등)로 관능화되는 1급 또는 2급 아미노 관능기 또는 아미드를 함유하는 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물.

[0065] 상기 예에 따른 대체 기의 추가의 예 및 다른 전구약물 유형의 예는 상기 언급된 참고문헌에서 찾아볼 수 있다.

[0066] 추가로, 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 특정 화합물은 그 자체가 다른 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA 또는 IIIB의 화합물의 전구약물로서 작용할 수도 있다.

[0067] 투여 및 투여량

[0068] 전형적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 상태를 치료하는데 효과적인 양으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로로, 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여된다. 의학적 상태의 진행을 치료하기 위해 필요한 화합물의 치료 유효 용량은 의약 업계에서 친숙한 전임상 및 임상 접근법을 이용하여 당업자에 의해 용이하게 확인된다.

[0069] 본 발명의 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관으로 들어가도록 삼키는 것을 포함할 수 있거나, 또는 화합물이 입으로부터 혈류에 직접 들어가는 협측 또는 설하 투여를 이용할 수 있다.

[0070] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 혈류로, 근육으로, 또는 내부 기관으로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 바늘 (미세바늘 포함) 주입기, 무바늘 주입기 및 주입 기술을 포함한다.

[0071] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 피부 또는 점막으로 국소적으로, 즉 피부로 또는 경피로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 비강내로 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 직장으로 또는 질로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 눈 또는 귀로 직접 투여될 수 있다.

[0072] 화합물 및/또는 화합물을 함유하는 조성물의 투여 요법은 환자의 유형, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 상태의 중증도; 투여 경로; 및 사용되는 특정한 화합물의 활성을 비롯한 다양한 인자를 기준으로 한다. 따라서, 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있다. 약 0.01 mg 내지 약 100 mg/체중 kg/일 정도의 투여량 수준이 상기 나타난 상태의 치료에 유용하다. 한 실시양태에서, (단일 또는 분할 용량으로 투여되는) 본 발명의 화합물의 총 1일 용량은 전형적으로 약 0.01 내지 약 100 mg/kg이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 총 1일 용량은 약 0.1 내지 약 50 mg/kg이고, 또 다른 실시양태에서 약 0.5 내지 약 30 mg/kg (즉, mg 본 발명의 화합물/kg 체중)이다. 한 실시양태에서, 투여량은 0.01 내지 10 mg/kg/일이다. 또 다른 실시양태에서, 투여량은 0.1 내지 1.0 mg/kg/일이다. 투여량 단위 조성물은 1일 용량을 구성하기 위해 이러한 양 또는 그의 하위 다중량을 함유할 수 있다. 많은 예에서, 화합물의 투여는 하루에 수회 (전형적으로 4회 이하) 반복될 것이다. 1일당 다중 용량은 전형적으로 원하는 경우에 총 1일 용량을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

[0073] 경구 투여의 경우에, 조성물은 환자에게로의 투여량의 대중적 조정을 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 및 500 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공될 수 있다. 의약은 전형적으로 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분, 또는 또 다른 실시양태에서 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 정맥내의 경우에, 용량은 일정한 속도의 주입 동안에 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 수 있다.

[0074] 본 발명에 따른 적합한 대상체는 포유동물 대상체를 포함한다. 본 발명에 따른 포유동물은 비제한적으로 개, 고양이, 소, 염소, 말, 양, 돼지, 설치류, 토끼류, 영장류 등을 포함하고, 자궁내 포유동물을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간이 적합한 대상체이다. 인간 대상체는 어느 한 성별을 가질 수 있고, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다.

[0075] 의약의 제조에서의 용도

[0076] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 언급된 상태의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다.

- [0077] 제약 조성물
- [0078] 본원에 언급된 상태의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 화합물 그 자체로 투여될 수 있다. 다르게는, 제약상 허용되는 염이 모 화합물에 비해 수용해도가 더 크기 때문에 의학적 적용에 적합하다.
- [0079] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약 조성물을 포함한다. 이러한 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체와 함께 제공되는 본 발명의 화합물을 포함한다. 담체는 고체, 액체 또는 이들 둘 다일 수 있고, 단위-용량 조성물로서, 예를 들어 0.05 중량% 내지 95 중량%의 활성 화합물을 함유할 수 있는 정제로서 화합물과 함께 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물은 표적화가능한 약물 담체로서 적합한 중합체와 커플링될 수 있다. 다른 약리 활성 물질이 또한 존재할 수 있다.
- [0080] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 활성 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 직장으로, 비경구로 또는 국소적으로 투여될 수 있다.
- [0081] 고체 투여 형태의 경구 투여는, 예를 들어 분리된 단위, 예컨대 경질 또는 연질 캡슐, 환제, 카세트, 로젠지 또는 정제 (각각 소정량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 함유함)로 제공될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 분말 또는 과립 형태일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여 형태는 설하, 예컨대 예를 들어 로젠지이다. 이러한 고체 투여 형태에서, 본 발명의 화합물은 통상적으로 하나 이상의 아주반트와 조합된다. 이러한 캡슐 또는 정제는 방출 제어 제제를 함유할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있거나, 또는 장용 코팅으로 제조될 수 있다.
- [0082] 또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 액체 투여 형태일 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는, 예를 들어 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제 (즉, 물)를 함유하는 제약상 허용되는 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제, 현탁화제, 향미제 (예를 들어, 감미제) 및/또는 방향제를 포함할 수 있다.
- [0083] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 비경구 투여 형태를 포함한다. "비경구 투여"는, 예를 들어 피하 주사, 정맥 내 주사, 복강내, 근육내 주사, 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 주사가능한 제제 (즉, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액)는 적합한 분산화제, 습윤제 및/또는 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 것에 따라 제제화될 수 있다.
- [0084] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 국소 투여 형태를 포함한다. "국소 투여"는, 예를 들어 경피 투여, 예컨대 경피 패치 또는 이온영동 장치, 안내 투여 또는 비강내 또는 흡입 투여를 포함한다. 국소 투여용 조성물은 또한, 예를 들어 국소 겔, 스프레이, 연고 및 크림을 포함한다. 국소 제제는 피부 또는 다른 환부를 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물이 경피 장치에 의해 투여되는 경우에, 투여는 저장소 및 다공성 막 유형의, 또는 고체 매트릭스 종류의 패치를 이용하여 달성될 것이다. 이러한 목적을 위한 전형적인 제제는 겔, 히드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 더스팅 분말, 드레싱, 폼, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 이식물, 스폰지, 섬유, 붕대 및 마이크로에멀전을 포함한다. 리포솜이 또한 이용될 수 있다. 전형적인 담체는 알콜, 물, 미네랄 오일, 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 증진제가 혼입될 수 있으며 - 예를 들어 문헌 [J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999)]을 참조한다.
- [0085] 눈으로의 국소 투여에 적합한 제제는, 예를 들어 본 발명의 화합물이 적합한 담체에 용해 또는 현탁되어 있는 점안제를 포함한다. 안구 또는 귀 투여에 적합한 전형적인 제제는 등장성의 pH-조정된 멸균 염수 중의 마이크로화 현탁액 또는 용액의 액적 형태일 수 있다. 안구 및 귀 투여에 적합한 다른 제제는 연고, 생분해성 (즉, 흡수가능한 겔 스폰지, 콜라겐) 및 비-생분해성 (즉, 실리콘) 이식물, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소포성 시스템, 예컨대 니오솜 또는 리포솜을 포함한다. 중합체, 예컨대 가교된 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 히알루론산, 셀룰로스 중합체, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 또는 메틸 셀룰로스 또는 헤테로폴리사카라이드 중합체, 예를 들어 겔란 검이 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드와 함께 혼입될 수 있다. 이러한 제제는 또한 이온영동에 의해 전달될 수 있다.
- [0086] 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명의 활성 화합물을 편리하게는 환자에 의해 가압 또는 펌핑되는 펌프 스프레이 용기로부터의 용액 또는 현탁액의 형태로, 또는 적합한 추진제의 사용에 의해 가압 용기 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이 제제로서 전달한다. 비강내 투여에 적합한 제제는 전형적으로 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와 건조 블렌드로, 또는

예를 들어 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린과 혼합된 혼합 성분 입자로서), 또는 적합한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 함유하거나 함유하지 않는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 (바람직하게는 미세 미스트를 생성하기 위해 전기 유체 역학을 이용하는 분무기) 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이로서 투여된다. 비강내 사용을 위해, 분말은 생체접착제, 예를 들어 키토산 또는 시클로덱스트린을 포함할 수 있다.

[0087] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 직장 투여 형태를 포함한다. 이러한 직장 투여 형태는, 예를 들어 좌제 형태일 수 있다. 코코아 버터는 통상적인 좌제 베이스이지만, 적절한 경우에 다양한 대안적인 베이스가 사용될 수 있다.

[0088] 제약 업계에 공지된 기타 담체 물질 및 투여 방식이 또한 이용될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 제약의 널리 공지된 임의의 기술, 예컨대 효과적인 제제 및 투여 절차에 의해 제조될 수 있다. 효과적인 제제 및 투여 절차와 관련한 상기 고찰은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 표준 참고서에 기재되어 있다. 약물의 제제는, 예를 들어 문헌 [Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999]에 논의되어 있다.

[0089] 공투여

[0090] 본 발명의 화합물은 다양한 상태 또는 질환 상태의 치료에서 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물(들) 및 다른 치료제(들)는 동시에 (동일한 투여 형태로 또는 별도의 투여 형태로) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 예시적인 치료제는, 예를 들어 대사성 글루타메이트 수용체 효능제일 수 있다.

[0091] 2종 이상의 화합물을 "조합하여" 투여하는 것은, 한 화합물의 존재가 다른 것의 생물학적 효과를 변경시키는 매우 충분한 시간 내에 2종의 화합물이 투여되는 것을 의미한다. 2종 이상의 화합물은 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 추가로, 동시 투여는 투여하기 전에 화합물을 혼합함으로써, 또는 동일한 시점에 그러나 상이한 해부학적 부위에 또는 상이한 투여 경로를 이용하여 화합물을 투여함으로써 수행될 수 있다.

[0092] 어구 "공동 투여", "공투여", "동시 투여" 및 "동시에 투여된"은 화합물이 조합되어 투여되는 것을 의미한다.

[0093] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 공지된 항정신병제, 예컨대 지프라시돈 (게오돈), 클로자핀, 몰리돈, 록사핀, 피모지드, 리스페리돈, 올란자핀, 레복시프리트, 세르틴돌, 아미술프리트, 쿠에티아핀, 프로클로르페라진, 플루페나진, 트리플루오로페라진, 티오리다진, 할로페리돌, 클로르프로마진, 플루펜틱솔 및 피포티아진과의 부속 요법으로서 투여된다.

[0094] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 CNS 작용제, 예컨대 항우울제 (예컨대, 세르트랄린), 항파킨슨병 약물 (예컨대, 데프레닐, L-도파, 레킵, 미라펙스, MAOB 억제제, 예컨대 셀레길린 및 라사길린, comT 억제제, 예컨대 타스마르, A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 효능제, 도파민 효능제 및 뉴런 산화질소 신타제의 억제제), 항알츠하이머병 약물, 예컨대 도네페질, 타크린, 알파2델타 억제제, COX-2 억제제, gaba 펜테노이드, 프로펜토필린 또는 메트리포네이트 및 항정신병제, 예컨대 PDE10 억제제, 5HT2C 효능제, 알파 7 니코틴성 수용체 효능제, CB1 길항제, 및 도파민 D2 수용체에 길항하는 활성을 갖는 화합물과 조합되어 사용될 수 있다.

[0095] 키트

[0096] 본 발명은 상기 기재된 치료 방법의 수행에 사용하기에 적합한 키트를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 제1 투여 형태 및 투여를 위한 용기를 본 발명의 방법을 수행하는데 충분한 양으로 함유한다.

[0097] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 키트는 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함한다.

[0098] 중간체

[0099] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 신규 중간체에 관한 것이다.

[0100] 실험 절차 및 작업 실시예

[0101] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 그러나, 본원에 전체적으로 기재되고 특허청구범위에 언급된 바와 같은 본

발명은 하기 실시예의 세부사항에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

[0102] 본원에서 하기 약어가 사용된다:

[0103] 염수: 포화 수성 염화나트륨 용액

[0104] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0105] min: 분

[0106] psi: 제곱 인치당 파운드

[0107] RT: 실온

[0108] 실험 절차

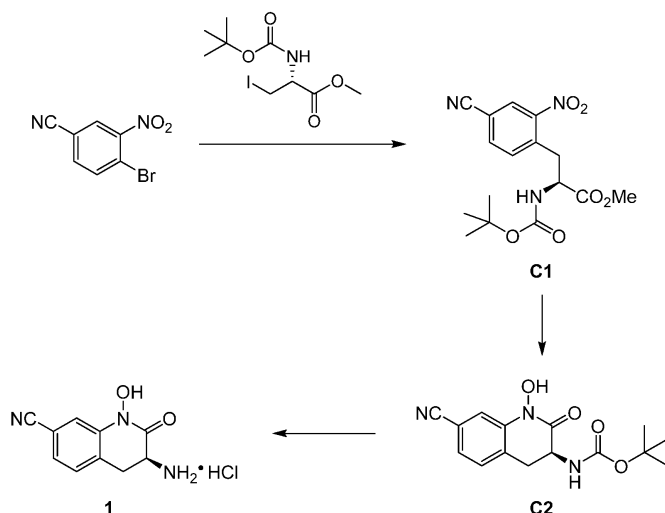
[0109] 특히 산소- 또는 수분-민감성 시약 또는 중간체가 사용되는 경우에, 실험은 일반적으로 불활성 분위기 (질소 또는 아르곤) 하에 수행하였다. 일반적으로, 상업적 용매 및 시약, 예컨대 적절한 경우에 무수 용매 (일반적으로 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Company)로부터의 슈어-실(Sure-Seal)TM 제품)를 추가의 정제 없이 사용하였다. 생성물은 일반적으로 추가로 반응시키거나 생물학적 시험에 적용하기 전에 진공 하에 건조시켰다. 질량 분광측정법 데이터는 액체크로마토그래피-질량 분광측정법 (LCMS), 대기압 화학적 이온화 (APCI) 또는 기체 크로마토그래피-질량 분광측정법 (GCMS) 기기로부터 기록된다. 핵 자기 공명 (NMR) 데이터에 대한 화학적 이동은 사용된 중수소화 용매로부터의 잔류 피크를 참조하여 백만분율 (ppm, δ)로 표시하였다.

[0110] 다른 실시예 또는 방법의 절차를 참조하여 합성하는 경우에, 반응 조건 (반응 시간 및 온도)이 달라질 수 있다. 일반적으로, 반응 후에 박층 크로마토그래피 또는 질량 분광측정법을 수행하고, 적절한 경우에 후처리에 적용하였다. 정제는 실험에 따라 달라질 수 있고, 일반적으로 용리액/구배에 사용된 용매 및 용매 비율은 적절한 R_f 또는 체류 시간을 제공하도록 선택하였다.

[0111] 실시예

[0112] 실시예 1

[0113] (3S)-3-아미노-1-히드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-카르보닐, HCl 염 (1)



[0114]

[0115] 단계 1. 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-시아노-2-니트로-L-페닐알라니네이트 (C1)의 합성. 기계식 교반기 및 온도 탐침이 구비된 3구 2-리터 둥근 바닥 플라스크에 아연 분말 (86.41 g, 1.32 mol)을 채웠다. N,N-디메틸포름아미드 (500 mL)를 첨가하고, 플라스크를 10 내지 12°C의 수조에서 냉각시켰다. 내부 온도를 20 내지 25°C에서 유지하면서 트리메틸실릴 클로라이드 (62.73 mL, 493.4 mmol)를 적가하고, 생성된 현탁액을 18 내지 22°C에서 30분 동안 교반하였다. 교반을 멈추고, 고체를 침강되도록 하고; 암황색 상청액을 캐놀라를 통해 흡인을 이용하여 제거한 다음, 폐기하였다. 고체에 N,N-디메틸포름아미드 (250 mL)를 첨가하고, 현탁액을 5분 동안 교반하였다. 교반을 멈추고, 상청액을 다시 캐놀라를 통해 제거하였다. 이 세척 과정을 동일한 조건 하에 2회 추

가로 수행하였다. N,N-디메틸포름아미드 (100 mL)를 플라스크에 첨가하여 활성화된 아연의 현탁액을 수득하였다.

[0116]

N,N-디메틸포름아미드 (500 mL) 중 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-아이오도-L-알라니네이트 (이는 문헌 [S. van Zutphen et al., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 2857-2859]에 따라 제조할 수 있음) (173.98 g, 528.59 mmol)의 용액을, 활성화된 아연 현탁액에 플라스크를 수조에서 8 내지 10℃에서 냉각시키면서 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 첨가 동안 내부 온도를 25℃ 미만으로 유지하였다. 냉각 조를 제거하고, 혼합물을 20 내지 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피 (4:1 헵탄/EtOAc)에 의한 분석은 출발 물질의 아연산염으로의 완전한 전환을 나타내었다. 교반을 멈추고, 고체가 침강된 후, 유기아연 용액을 캐놀라를 통해 질소 기체 압력을 이용하여 첨가 깔때기 내로 옮겼고, 여기서 고체 아연이 남겨졌다. N,N-디메틸포름아미드 (100 mL)를 아연 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 교반을 멈추고, 상청액을 동일한 방식을 이용하여 캐놀라를 통해 첨가 깔때기로 옮겼다.

[0117]

기계식 교반기, 첨가 깔때기 및 온도 탐침이 구비된 4구, 5-리터 둥근 바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드 (1 L) 중 4-브로모-3-니트로벤조니트릴 (100 g, 440.5 mmol)의 용액을 채웠다. 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (XPhos) (21.0 g, 44.0 mmol) 및 아세트산팔라듐 (II) (4.94 g, 22.0 mmol)을 첨가하고, 플라스크를 14 내지 16℃의 수조에서 냉각시켰다. 내부 온도를 18 내지 20℃에서 유지하면서, 첨가 깔때기로 옮긴 아연산염 용액을 작은 스트립으로서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였으며, 이 때 EtOAc (1 L)를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 EtOAc (500 mL)로 세척하고, 여과물에 EtOAc (1 L) 및 tert-부틸 메틸 에테르 (500 mL)를 첨가하였다. 유기 상을 20% 염수 (3 x 1 L)로 세척한 다음, 농축시켜 어두운 오렌지색 오일을 수득하였다. 오일을 tert-부틸 메틸 에테르 (500 mL) 중에 용해시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 tert-부틸 메틸 에테르 (2 x 100 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축 건조시켜 암갈색 오일을 수득하였으며, 이를 실리카 상에서 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 구배 용리)하여 베이지색 고체 (178 g)를 수득하였으며, 이를 헵탄 (900 mL) 중에 16시간 동안 슬러리화하였다. 고체를 여과하고, 헵탄 (2 x 100 mL)으로 세척하고, 진공 하에 30℃에서 4시간 동안 건조시켜 C1을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 94.67 g, 271.0 mmol, 62% 수율.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s,

9H), 3.25 (dd, J=13.4, 8.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, J=13.4, 5.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.63-4.72 (m, 1H), 5.24 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H).

[0118]

[0119]

단계 2. tert-부틸 [(3S)-7-시아노-1-히드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-일]카르바메이트 (C2)의 합성. 1-리터 아틀란티스(Atlantis) 압력 반응기 (바이오타지(Biotage))에 5% 탄소 상 황화백금 [Pt(S)/C] (7.00 g) 및 C1 (70 g, 200 mmol)을 채웠다. 피리딘 (700 mL)을 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 5 psi의 수소 기체 하에 수소화하였다. 2시간 후, 반응물을 여과하여 촉매를 제거하고, 여과물을 진공 하에 최소 부피로 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 (4 x 500 mL)과 공증발시켜 잔류 피리딘을 제거하였다. 생성된 고체를 20℃에서 16시간 동안 tert-부틸 메틸 에테르 (350 mL) 중에 슬러리화시키고; 슬러리를 여과하고, 고체를 tert-부틸 메틸 에테르 (2 x 50 mL)로 세척하고, 진공 하에 30℃에서 1시간 동안 건조시켜 C2를 회백색 고체 (45.75 g)로서 수득하였다. 여과물을 농축시켜 C2의 제2 수확물 (6.08 g)을 수득하였다. 총 수율: 51.83 g, 170.9 mmol, 85%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41 (s,

9H), 3.06-3.15 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 10.76 (s, 1H).

[0120]

[0121]

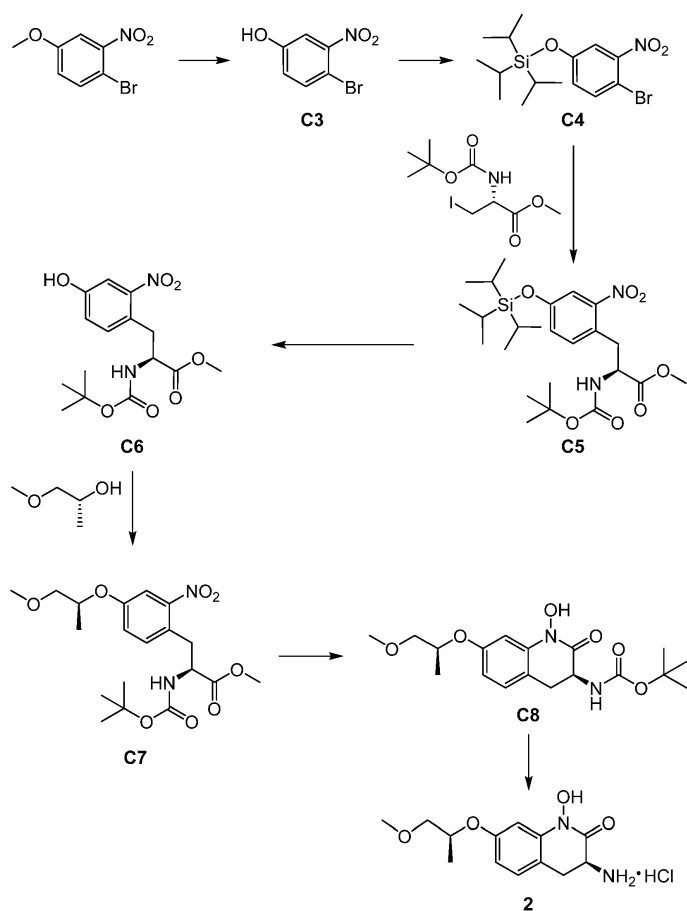
단계 3. 실시예 1의 합성. 기계식 교반기가 구비된 3구, 2-리터 둥근 바닥 플라스크에 2-프로판올 중 HCl의 용액 (5-6 M, 1.05 L)을 채웠다. 플라스크에 C2 (53.13 g, 175.2 mmol)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 교반하였다. 1.5시간 후, 농후한 현탁액을 여과하고, 고체를 2-프로판올 (100 mL) 및 디에틸 에테르 (2 x 100 mL)로 세척한 다음, 진공 하에 30℃에서 16시간 동안 건조시켜 실시예 1을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 41 g, 170 mmol, 97%.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.21 (dd, $J=15.2, 14.6$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J=15.6, 6.5$ Hz, 1H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 차폐됨), 4.47 (dd, $J=14.5, 6.5$ Hz, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.59-7.60 (m, 1H), 8.75 (br s, 3H), 11.16 (br s, 1H).

HPLC 체류 시간: 1.347분 (칼럼: 워터스(Waters) 아틀란티스 T3, 3.0 x 75 mm, 3 μm ; 이동상 A: 물 중 0.05% 트리플루오로아세트산; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.05% 트리플루오로아세트산; 구배: 10분에 걸쳐 5% \rightarrow 95% B; 유량: 1.2 mL/분).

실시예 2

(3S)-3-아미노-1-히드록시-7-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온, HCl 염 (2)



단계 1. 4-브로모-3-니트로페놀 (C3)의 합성. 1-브로모-4-메톡시-2-니트로벤젠 (170 g, 0.73 mol)을 온도계, 압력-평형화 적하 깔때기 및 배기 가스 스크리버 (1 M 수성 수산화나트륨)가 구비된 5-리터, 3구 편평-바닥 플라스크에서 디클로로메탄 (1.5 L) 중에 용해시켰다. 용액을 아르곤 하에 -78°C 로 냉각시켰다. 삼브로민화붕소 (176 mL, 1.86 mol)를 차가운 디클로로메탄 (1.6 L, 0°C) 중에 용해시키고; 이것을 냉각된 반응물에 적하 깔때기를 통해 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 발열이 온도를 -55°C 로 만들었다. 첨가가 완결되었을 때, 냉각조를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 48시간 동안 교반하였다.

내부 온도를 20°C 미만으로 유지하면서, 반응 혼합물을 적하 깔때기를 통해 4시간에 걸쳐 냉수 (2.0 L, 빙/수조)에 첨가하였다. 스크리버 (1 M 수성 수산화나트륨)를 사용하여 형성된 HBr 기체의 방출을 방지하였다. 케칭한 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였으며, 이 때 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2.0 L)로 추출하고; 합한 유기 층 (디클로로메탄 및 EtOAc)을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (2 x 1.2 L; 하부 상은 유기 층이었음)에 이어서 염수 (1 L, 하부 상은 수성 층이었음)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (320 mL) 중에 현탁시키고, 밤새 슬러리화하고, 고체를 여과에 의해

수집하였다. 고체를 수성 수산화나트륨 용액 (2.0 M, 500 mL) 중에 용해시키고, 디클로로메탄 (500 mL)으로 추출하였다. 이어서, 디클로로메탄 층을 수성 수산화나트륨 용액 (250 mL)으로 추출하고, 합한 수성 층을 수성 HCl (1.0 M, 790 mL)을 사용하여 pH 2로 산성화시켰다. 침전된 페놀을 여과하고, 진공 하에 40℃에서 18시간 동안 건조시켜 C3을 고체로서 수득하였다. 수율: 125.5 g, 0.5757 mol, 79%.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.95

(dd, *J*=8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 1H).

[0129]

[0130]

단계 2. (4-브로모-3-니트로페녹시)(트리이소프로필실릴)클로라이드 (C4)의 합성. 트리이소프로필실릴 클로라이드 (182 mL, 0.850 mol)를 N,N-디메틸포름아미드 (845 mL) 중 C3 (169 g, 0.775 mol) 및 이미다졸 (105 g, 1.54 mol)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 물 (2 L)에 부었다. tert-부틸 메틸 에테르 (1 L)로 추출한 후, 유기 상을 물 (3 x 2 L), 이어서 염수 (1 L 포함)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 이것을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0% → 5% EtOAc)에 의해 정제하여 C4를 수득하였다. 수율: 279 g, 0.745 mol, 96%.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (d, *J*=7.1 Hz, 18H), 1.22-1.33 (m, 3H), 6.95 (dd, *J*=8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.7 Hz, 1H).

[0131]

[0132]

단계 3. 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로-0-(트리이소프로필실릴)-L-티로시네이트 (C5)의 합성. 하기 아연산염 형성을 이 반응 동안 관찰되는 발열로 인해 2개의 배치로 수행하였다. 건조 탈기된 N,N-디메틸포름아미드 (32 mL)를 아르곤 하에 직선-측면 용기에서 아연 (10.5 g, 0.161 mol)에 첨가하였다. 트리메틸실릴 클로라이드 (4.05 mL, 31.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 격렬히 교반하고, 이 때 교반을 멈추고, 아연을 침강되도록 하였다. 상청액을 아르곤의 흐름 하에 경사분리하고, N,N-디메틸포름아미드 (20 mL)를 아연에 첨가하였다. 혼합물을 30초 동안 교반하고, 아연을 침강되도록 하고, 상청액을 앞서와 같이 제거하였다. 이 절차를 2회 추가로 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 (55 mL) 중 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-3-아이오도-L-알라니네이트 (이는 문헌 [S. van Zutphen et al., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 2857-2859]에 따라 제조할 수 있음) (22.86 g, 69.46 mmol)의 용액을 활성화된 아연에 첨가하고, 혼합물을 격렬히 교반하였다. 발열이 진정된 후 (이는 빙조로 제어됨), 반응물을 추가로 30분 동안 교반하고, 이 때 교반을 멈추고, 아연을 침강되도록 하였다. 아연산염 형성물 둘 모두로부터의 상청액을 아르곤의 흐름 하에 깨끗한 반응 플라스크 내로 경사분리하였다. N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 C4 (40.0 g, 106.9 mmol)의 용액, 아세트산팔라듐 (II) (1.20 g, 5.34 mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (XPhos) (5.10 g, 10.70 mmol)을 아연산염에 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 18시간 동안 가열한 다음, 물 (400 mL)에 붓고; EtOAc (400 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc (2 x 100 mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (100 mL)로 추출하고; 합한 유기 층을 염수 (5 x 400 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 2% → 10% EtOAc)를 이용하여 정제함으로써 C5를 정치 시 응고되는 연한 오렌지색 오일로서 수득하였다. 수율: 44.3 g, 89.2 mmol, 83%.

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 1.10 (d, *J*=7.2 Hz, 18H), 1.23-1.31 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.19 (dd, *J*=13.5, 8.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J*=13.7, 5.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.56-4.66 (m, 1H), 5.18 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*=8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H).

[0133]

[0134]

단계 4. 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로-L-티로시네이트 (C6)의 합성. 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (테트라히드로푸란 중 1 M 용액, 228.1 mL, 228.1 mmol)를 테트라히드로푸란 (1.0 L) 중 C5 (103 g, 207 mmol)의 용액에 아르곤 하에 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, EtOAc (400 mL)와 10% 수성 시트르산 용액 (400 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% 수성 시트르산 용액 (300 mL), 이어서 물 (300 mL 포함) 및 염수 (300 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였으며, 이를 헵탄으로 연화처리하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 헵탄으로 세척하고, 진공 하에 70℃에서 건조시켜 C6을 베이지색 고체로서 수득하였다. 수율: 50.6 g, 149 mmol, 72% 수율.

LCMS m/z 339.1 (M-1). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

1.35 (s, 9H), 2.99 (dd, $J=13.7, 9.6$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J=13.7, 5.6$ Hz, 1H),
3.69 (s, 3H), 4.46-4.53 (m, 1H), 6.98-7.0 (m, 1H), 7.01 (dd, $J=8.4, 2.6$ Hz,
1H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.5$ Hz, 1H).

[0135]

[0136]

단계 5. 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-O-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에틸]-2-니트로-L-티로시네이트 (C7)의 합성. 테트라히드로푸란 (500 mL) 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (92 mL, 0.467 mol)의 용액을 C6 (108 g, 0.317 mol), 트리페닐포스핀 (123 g, 0.469 mol) 및 (2R)-1-메톡시프로판-2-올 (42.1 g, 0.467 mol)의 냉각된 (빙/수조) 용액에 30분에 걸쳐 첨가하였다. 발열이 관찰되었고, 이는 반응 온도를 0℃에서 25℃로 증가시켰다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, EtOAc (500 mL)와 물 (500 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (250 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (250 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 헵탄의 혼합물 (1:1, 750 mL) 중에 현탁시키고, 18시간 동안 정치하였다. 고체 (트리페닐포스핀 옥사이드 및 환원된 디이소프로필 아조디카르복실레이트의 혼합물)를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0% → 40% EtOAc)를 통해 정제하여 환원된 디이소프로필 아조디카르복실레이트로 오염된 C7 (144 g)을 수득하였다. 이 혼합물을 반응에 대한 어떠한 해로운 효과도 없이 하기 단계에 사용할 수 있었다.

^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 1.32 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.37 (br s, 9H), 3.17 (dd, $J=13.7, 8.2$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44 (dd, $J=13.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.51 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=10.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.58 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=10.3, 6.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.54-4.66 (m, 2H), 5.19 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H).

[0137]

[0138]

단계 6. tert-부틸 {(3S)-1-히드록시-7-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에톡시]-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-일}카바메이트 (C8)의 합성. C7 (154 g, 373 mmol)을 피리딘 (770 mL) 중에 용해시키고, 2개의 1-리터 오토클레이브 사이에 분할시켰다. 탄소 상 백금 (3%, 7.28 g, 1.13 mmol)을 물 (20 mL) 중 페이스트로서 각각의 반응물에 첨가하였다. 각각의 오토클레이브에 16 bar의 수소를 채우고, 반응물을 6시간 동안 실온에서 교반되도록 정치하였고; 발열은 온도를 27℃로 상승시켰다. 박층 크로마토그래피 (용리액: 1:1 EtOAc/헵탄)가 출발 물질의 존재를 나타내어, 오토클레이브 둘 모두에 16 bar의 수소를 다시 채우고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하고, 필터 패드를 EtOAc (250 mL)로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (1 L) 중에 용해시키고, 10% 수성 시트르산 용액 (2 x 1 L), 이어서 물 (500 mL) 및 염수 (500 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 헵탄으로 연화처리하여 C8 (88.11 g)을 수득하였다. C8의 제2 수확물을 여과물로부터 분리하였다. 합한 수율: 99.83 g, 272.5 mmol, 73%.

^1H NMR (300 MHz,

CDCl_3) δ 1.32 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.79 (br dd, $J=14, 14$ Hz, 1H), 3.26-3.38 (br m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.50 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=10.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.60 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=10.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.41-4.62 (m, 2H), 5.45 (br d, $J=5$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.79 (br s, 1H).

[0139]

[0140]

최종 여과물로부터 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0% → 50% EtOAc)에 이어서 2-프로판올/헵탄으로의 연화처리를 통해 추가의 C8을 분리할 수 있었다.

[0141]

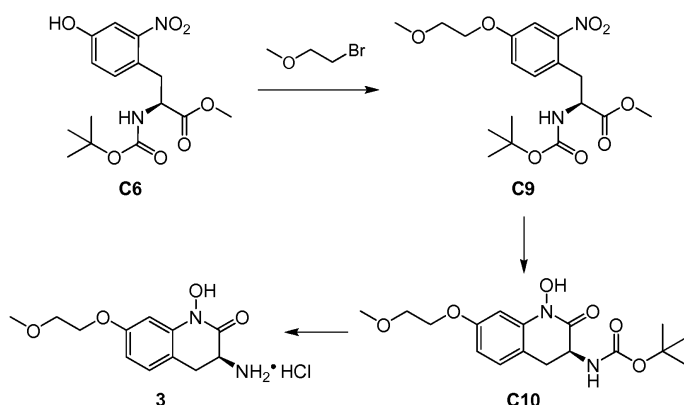
단계 7. 실시예 2의 합성. C8 (152 g, 415 mmol)을 디에틸 에테르 중 HCl의 용액 (2 M, 2.5 L, 5 mol) 중에 용해시키고, 기체 발생이 끝날 때까지 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르 (4 L) 중에 슬러리화하고, 여과한 다음, 진공 하에 50℃에서 밤새 건조시켰다. 고체를 막자사발 및 막자를 이용하여 분쇄한 다음, 50℃에서 진공 하에 18시간 동안 추가로 건조시켜 실시예 2를 수득하였다. 수율: 121.65 g, 401.8 mmol, 97%.

LCMS m/z 267.2 (M+1). ^1H

NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.21 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 3.12 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=14.5$, 14.5 Hz, 1H), 3.24 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=14.8$, 6.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.57 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=11.1$, 6.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=11.1$, 3.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, $J=14.5$, 6.6 Hz, 1H), 4.63-4.71 (m, 1H), 6.76 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H).

실시예 3

(3S)-3-아미노-1-히드록시-7-(2-메톡시에톡시)-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온, HCl 염 (3)



단계 1. 메틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-O-(2-메톡시에틸)-2-니트로-L-티로시네이트 (C9)의 합성. 1-브로모-2-메톡시에탄 (29 g, 209 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (240 mL) 중 C6 (48 g, 141 mmol) 및 탄산세슘 (115 g, 353 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 40°C로 5시간 동안 가열하고, 실온에서 18시간 동안 교반하고, 물 (300 mL)로 희석하였다. tert-부틸 메틸 에테르 (150 mL)로 추출한 후, 유기 층을 물 (3 x 300 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 정치 시 응고되는 오렌지색 오일을 수득하였다. 헵탄 (100 mL) 및 EtOAc (5 mL)로 연화처리하여 C9를 고체로서 수득하였다. C9의 제2 수확물을 여과물로부터 분리하였다. 모액을 감압 하에 농축시키고, 2-프로판올/헵탄으로 연화처리하여 C9의 제3 수확물을 수득하였다. 총 수율: 41.5 g, 104 mmol, 74%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (s, 9H), 3.20 (dd, $J=13.7$, 8.2 Hz, 1H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.76-3.79 (m, 2H), 4.15-4.19 (m, 2H), 4.58-4.67 (m, 1H), 5.17 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.6$, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H).

단계 2. tert-부틸 [(3S)-1-히드록시-7-(2-메톡시에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-일]카르바메이트 (C10)의 합성. 물 중 탄소 상 백금 (5%, 4.50 g, 1.15 mmol)의 페이스트를 피리딘 (225 mL) 중 C9 (45 g, 113 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 150 psi에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하고, 필터 패드를 EtOAc (250 mL)로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 헵탄 (3 x 200 mL)을 첨가하고, 이어서 용매를 감압 하에 제거하여 남아있는 피리딘을 제거하였다. 생성된 고체를 헵탄 중 5% 2-프로판올의 용액으로 연화처리하고; 여과하여 C10을 회백색 고체로서 수득하였다. 여과물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 10% 수성 시트르산 용액 (50 mL), 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 연갈색 고체를 수득하였다. EtOAc/헵탄으로부터 연화처리하여 C10의 또 다른 수확물을 수득하였다. 총 수율: 27.52 g, 78.10 mmol, 69%.

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 2.79 (br dd, *J*=14, 14 Hz, 1H), 3.25-3.36 (br m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.74-3.78 (m, 2H), 4.11-4.16 (m, 2H), 4.41-4.51 (br m, 1H), 5.48 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J*=8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 9.10 (br s, 1H).

[0149]

[0150]

단계 3. 실시예 3의 합성. C10 (29 g, 82 mmol)을 1,4-디옥산 중 HCl의 용액 (4 M, 310 mL, 1.24 mol)과 합하고, 미세 침전물이 형성되고 기체 발생이 끝날 때까지 교반하였다 (대략 3시간). 고체를 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르 (150 mL) 중에 슬러리화하고, 여과하고, 18시간 동안 50℃에서 진공 하에 건조시켰다. 생성된 고체를 환류하는 메탄올 (300 mL) 중에 1시간 동안 슬러리화하고, 여과하고, 필터 케이크를 디에틸 에테르로 세척하였다. 고체를 50℃에서 진공 하에 18시간 동안 건조시켜 실시예 3을 수득하였다. 수율: 23.3 g, 80.7 mmol, 98%.

LCMS *m/z* 253.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.10 (br dd, ABX 패턴의 절반, *J*=14.7, 14.7 Hz, 1H), 3.22 (br dd, ABX 패턴의 절반, *J*=15, 6.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.74-3.79 (m, 2H), 4.13-4.18 (m, 2H), 4.31-4.38 (m, 1H), 6.73 (dd, *J*=8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H).

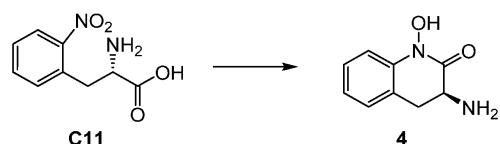
[0151]

[0152]

실시예 4

[0153]

(3S)-3-아미노-1-히드록시-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 (4)



[0154]

[0155]

L-2-니트로페닐알라닌 (C11) (419.6 mg, 2.0 mmol)을 메탄올 (23.8 mL) 및 물 (240 μL) 중에 용해시켰다. 진한 수성 HCl (2-4 방울)을 첨가하여 용해도에 도움을 주었다. 탄소 상 백금 (42 mg)을 첨가하고, 반응물을 파르(Parr) 진탕기 상에서 10 psi에서 1시간 동안 수소화한 후, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 촉매를 메탄올 중 수산화암모늄의 1 N 용액, 이어서 메탄올로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 후속적으로 물질을 용해시키기 위해 메탄올/디클로로메탄 용액을 사용하여 최소량의 실리카로 건식 패킹하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 디클로로메탄 중 0% → 20% 메탄올 (1% 수산화암모늄 함유))를 이용하여 정제함으로써 실시예 4를 고체 (207 mg, 58%)로서 수득하였다.

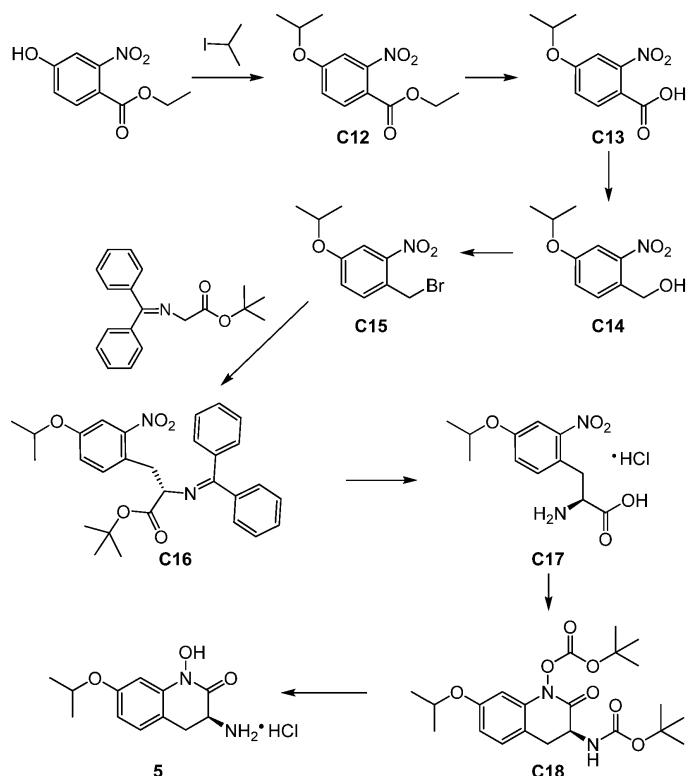
APCI *m/z* 179.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.88 (dd, *J*=14, 15 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J*=15.3, 6.2 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J*=13.6, 6.1 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J*=7.2, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H).

[0156]

[0157]

실시예 5

[0158] (3S)-3-아미노-1-히드록시-7-이소프로폭시-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온, HCl 염 (5)



[0159]

[0160]

단계 1. 에틸 4-이소프로폭시-2-니트로벤조에이트 (C12)의 합성. N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 에틸 4-히드록시-2-니트로벤조에이트 (1.02 g, 4.83 mmol) 및 탄산칼륨 (1.3 g, 9.4 mmol)의 혼합물을 2-아이오도프로판 (0.54 mL, 5.4 mmol)으로 처리하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 물에 붓고, 1 N 수성 HCl로 산성화시켰다. EtOAc로 추출한 후, 합한 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C12를 오일로서 수득하였다. 수율: 1.17 g, 4.62 mmol, 96%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 4.34 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.64 (철중선, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.7$ Hz, 1H).

[0161]

[0162]

단계 2. 4-이소프로폭시-2-니트로벤조산 (C13)의 합성. 수성 수산화리튬 용액 (1 M, 6.93 mL, 6.93 mmol)을 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중 C12 (1.17 g, 4.62 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 1 N 수성 HCl에 붓고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C13을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 수율: 847 mg, 3.76 mmol, 81%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 4.67 (철중선, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H).

[0163]

[0164]

단계 3. (4-이소프로폭시-2-니트로페닐)메탄올 (C14)의 합성. 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 C13 (845 mg, 3.75 mmol)의 용액에 보란-테트라히드로푸란 착체 (테트라히드로푸란 중 1 M 용액, 15.0 mL, 15.0 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (75 mL)에 천천히 첨가한 다음, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 0.5 N 수성 HCl, 물 및 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. C14를 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 550 mg, 2.60 mmol, 69%.

LCMS m/z 210.1 (M-1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 2.59 (br t, $J=6$ Hz, 1H), 4.63 (꺾중선, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.85 (br d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J=8.5$, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

[0165]

단계 4. 1-(브로모메틸)-4-이소프로폭시-2-니트로벤젠 (C15)의 합성. 디에틸 에테르 (50 mL) 중 C14 (550 mg, 2.60 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 삼브로민화인 (0.245 mL, 2.61 mmol)으로 적가 처리하였다. 반응물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상청액을 플라스크의 바닥에 있는 불용성 오일로부터 경사분리하고, 상청액을 추가의 디에틸 에테르로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 10% → 20% EtOAc)를 통해 정제하여 C15를 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 245 mg, 0.894 mmol, 34%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 4.62 (꺾중선, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 7.09 (dd, $J=8.5$, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

[0167]

단계 5. tert-부틸 N-(디페닐메틸렌)-O-이소프로필-2-니트로-L-티로시네이트 (C16)의 합성. C15 (245 mg, 0.894 mmol), tert-부틸 N-(디페닐메틸렌)글리시네이트 (290 mg, 0.982 mmol) 및 O-알릴-N-(9-안트라세닐메틸)신코니딘 브로마이드 (53.9 mg, 0.089 mmol)를 디클로로메탄 (5 mL) 중에서 합하고, -30℃로 냉각시켰다 (문헌 [E.J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12414-12415] 참조). 수산화세슘 (225 mg, 1.34 mmol)을 첨가하고, 반응물을 -30℃에서 18시간 동안 교반되도록 하였으며, 이 때 이것을 포화 수성 염화암모늄 용액으로 꺾청하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 유기 용액을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 10% → 20% EtOAc)에 의해 정제하여 C16을 연황색 오일로서 수득하였다. 수율: 252 mg, 0.516 mmol, 58%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 3.32 (dd, $J=13.5$, 9.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, $J=13.6$, 4.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=9.2$, 4.1 Hz, 1H), 4.55 (꺾중선, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.67 (br d, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.96 (dd, $J=8.5$, 2.7 Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 8H), 7.57-7.60 (m, 2H).

[0169]

단계 6. O-이소프로필-2-니트로-L-티로신, HCl 염 (C17)의 합성. 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 C16 (252 mg, 0.516 mmol)의 용액을 수성 HCl (6 M, 1.83 mL, 11.0 mmol)로 처리하였다. 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 슬러리화하고, 여과하여 C17을 무색 고체로서 수득하였다. 수율: 150 mg, 0.492 mmol, 95%.

LCMS m/z 269.2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), 특징적인 피크 : δ 1.35 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 3.57 (dd, $J=14.1$, 7.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=7.8$, 7.1 Hz, 1H), 4.71 (꺾중선, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=8.5$, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

[0171]

단계 7. tert-부틸 {(3S)-1-[(tert-부톡시카르보닐)옥시]-7-이소프로폭시-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-일}카르바메이트 (C18)의 합성. C17 (150 mg, 0.492 mmol)을 THF (10 mL) 및 MeOH (10 mL)와 혼합하고, 생성된 용액을 0℃로 냉각시켰다. 여기에 염화주석 (II) (97%, 494 mg, 2.53 mmol) 및 아세트산나트륨 3수화물 (99%, 694 mg, 5.05 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0℃에서 5시간 동안 교반되도록 하였다. 이 때, 트리에틸아민 (0.704 mL, 5.05 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (220 mg, 1.01 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc로 슬러리화하였다. 혼합물을 여과하고, 불용성 고체를 EtOAc로 세척하였다. 합한 여과물을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 10% → 30% EtOAc (1% 트리에틸아민이 첨가됨))를 이용하여 정제함으로써 C18을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 92 mg, 0.21 mmol, 43%.

[0172]

LCMS m/z 437.2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (d, $J=6$ Hz, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 2.81-2.95 (m, 1H), 3.32-3.44 (m, 1H), 4.46-4.57 (m, 2H), 5.55 (br s, 1H), 6.60 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H).

[0173]

[0174]

단계 8. 실시예 5의 합성. 메탄올 (5 mL) 중 C18 (92 mg, 0.21 mmol)의 용액을 진한 수성 HCl (12 M, 0.158 mL, 1.90 mmol)로 처리하고, 50℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 고체를 디에틸 에테르 중에 슬러리화한 다음, 여과를 통해 수집하였다. 고체를 디에틸 에테르로 세척하여 실시예 5를 수득하였다. 수율: 49 mg, 0.18 mmol, 86%.

LCMS m/z 237.2

(M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.32 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 3.06 (ddd, *J*=14.6, 14.6, 1.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J*=14.6, 6.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J*=14.6, 6.5 Hz, 1H), 4.61 (궑중궑, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J*=8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.18 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H).

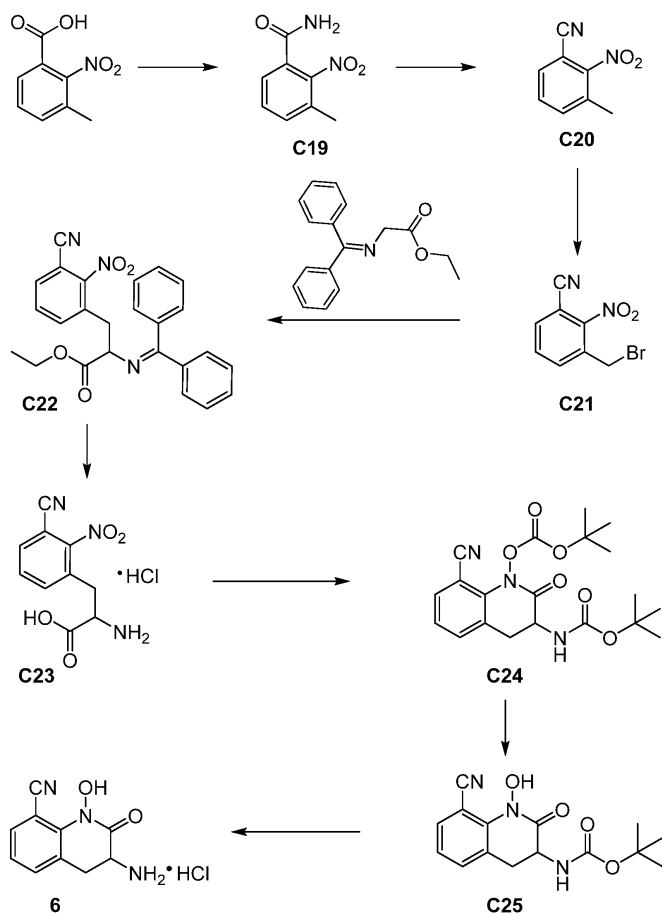
[0175]

[0176]

실시예 6

[0177]

3-아미노-1-히드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-카르보닐트릴, HCl 염 (6)



[0178]

[0179]

단계 1. 3-메틸-2-니트로벤조아미드 (C19)의 합성. 디클로로메탄 (500 mL) 및 트리에틸아민 (41.83 g, 414 mmol) 중 3-메틸-2-니트로벤조산 (50.00 g, 276 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 이소프로필 클로로포르메이트 (50.74 g, 414 mmol)를 적가하고, 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 진한 수성 수산화암모늄 (300 mL)을 반응물에 첨가하였으며, 이를 0°C에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 여과하여 C19를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 41.6 g, 231 mmol, 84%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.28 (s, 3H), 7.53-7.61 (m, 3H), 7.71 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H).

[0180]

단계 2. 3-메틸-2-니트로벤조니트릴 (C20)의 합성. 디클로로메탄 (400 mL) 중 C19 (41.60 g, 231 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 무수물 (96.6 g, 460 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 물 (400 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 8:1, 이어서 4:1 석유 에테르 / 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 C20을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 25 g, 150 mmol, 65%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H).

[0182]

단계 3. 3-(브로모메틸)-2-니트로벤조니트릴 (C21)의 합성. 사염화탄소 중 C20 (15.00 g, 92.51 mmol), N-브로모숙신이미드 (32.93 g, 185.0 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드 (3.36 g, 13.9 mmol)의 혼합물 (200 mL)을 환류 하에 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 세척하고, 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 실리카 겔 칼럼 상에서 정제 (용리액: 2:1 → 1:1 석유 에테르 / 디클로로메탄)하여 C21을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 6.26 g, 26.0 mmol, 28%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (s, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H).

[0184]

단계 4. 에틸 3-시아노-N-(디페닐메틸렌)-2-니트로페닐알라니네이트 (C22)의 합성. 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 에틸 N-(디페닐메틸렌)글리시네이트 (5.00 g, 18.7 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (오일 중 60%, 900 mg, 22.4 mmol)을 조심스럽게 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. C21 (4.51 g, 18.7 mmol)을 차가운 혼합물에 한 번에 첨가하고, 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 6:1 → 4:1 석유 에테르 / 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 C22를 갈색 오일로서 수득하였다. 수율: 4.5 g, 10.5 mmol, 56%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16-1.20 (t, 3H), 3.24-3.44 (m, 2H), 4.02-4.19 (m, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 6.59-6.69 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 6H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.49-7.51 (d, 2H), 7.56-7.71 (m, 2H).

[0186]

단계 5. 3-시아노-2-니트로페닐알라닌, HCl 염 (C23)의 합성. C22 (2.00 g, 4.68 mmol)에 실온에서 진한 수성 HCl (20 mL)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 42시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 세척하고, 여과하여 C23을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.08 g, 3.98 mmol, 85%.

[0187]

단계 6. tert-부틸 {1-[(tert-부톡시카르보닐)옥시]-8-시아노-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-일}카르바메이트 (C24)의 합성. 실시예 5에서의 C17의 C18로의 변환에 대한 일반적 절차에 따라 화합물 C23을 C24로 전환시켰다. C24를 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 300 mg, 0.744 mmol, 19%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39-1.40 (m, 9H), 1.49-1.55 (m, 9H), 2.87-2.98 (br m, 1H), 3.30-3.51 (br m, 1H), 4.40-4.60 (br m, 1H), 5.55 (br m, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.52-7.54 (d, 1H).

[0189]

단계 7. tert-부틸 (8-시아노-1-히드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-일)카르바메이트 (C25)의 합성. 아세트산 (0.2 mL)을 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 C24 (210 mg, 0.52 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시킨 후, 수성 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 정제용 박층 크로마토그래피에 의해 정제하여 C25를 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 140 mg, 0.46 mmol, 88%.

[0190]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (s, 9H), 2.82-2.89 (m, 1H), 3.30-3.38 (br m, 1H), 4.44-4.47 (br m, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.34-7.36 (d, 1H), 7.54-7.56 (d, 1H).

단계 8. 실시예 6의 합성. C25 (140 mg, 0.46 mmol)를 1,4-디옥산 중 HCl의 용액 (6 N, 15 mL)으로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르 (30 mL)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 1시간 동안 정치하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 실시예 6을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 48 mg, 0.20 mmol, 43%.

LCMS m/z 204.4 ($M+1$). ^1H

NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.16 (dd, $J=15$, 15 Hz, 1H), 3.27 (dd, $J=15$, 6 Hz, 1H), 4.47 (dd, $J=14.6$, 6.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.76 (br s, 3H), 11.5 (v br s, 1H).

인간 KAT II 억제 스펙트럼 검정

키누렌산 (KYNA)의 형성을 L-키누레닌 (KYN) 기질이 인간 KAT II (hKAT II) 효소에 의해 KYNA로 전환됨에 따른 370 nm에서의 흡광도 (OD370)의 감소에 의해 간접적으로 평가하였다. 따라서 억제제는 OD370의 감소를 억제할 것이다.

프로토콜은 하기 시약을 코스타(Costar) 384 웰 흑색 플레이트에 넣음으로써 (30 μL 총 검정 부피/웰) 수행하였다:

■ 10 μL 의 3x 농축 화합물;

■ 10 μL 의 3x 농축 기질 믹스 (BGG (시그마(Sigma) G-5009); 150 mM 트리스 아세테이트 중 3 mM L-키누레닌 (시그마 K3750); 150 mM 트리스 아세테이트 중 3 mM α -케토글루타르산 (시그마 K2010); 및 150 mM 트리스 아세테이트 중 210 μM 피리독살 5-포스페이트 (PLP) (시그마 9255)); 및

■ 10 μL 의 3x 농축 효소 (0.3% 소 혈청을 함유하는 150 mM 트리스 아세테이트 중 15 nM 효소).

플레이트를 밀봉하고, 37°C에서 15-20시간 동안 인큐베이션한 후, 스펙트라맥스 플러스(SpectraMax Plus) 플레이트 판독기 상에서 OD370을 판독하였다. 농축 화합물 대신에 첨가된 DMSO를 함유하는 검정 웰에 비해 OD370 값의 감소를 억제하는 농도 범위에 걸친 화합물의 효능을 비교함으로써 IC_{50} 을 생성하였다. 실시예에 대한 생물학적 데이터는 표 1 및 2에서 찾아볼 수 있다.

본 발명의 화합물은 KATII의 비가역적 억제제이다. 비가역적 억제제의 효능은 kinact/KI 에 의해 가장 잘 특성화된다 (문헌 [Copeland, R. A.; "Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery," Wiley, 2005] 참조).

KATII 동역학적 검정

시험 화합물을 100% DMSO 중에 용해시키고, 100% DMSO 중에 필요한 농도로 희석하였다. 3x 최종 농도에서의 화합물이 검정 특이적 완충제 중 1.0% DMSO이도록 추가의 수성 희석을 수행하였다. 화합물을 11개 농도에서 시험하였다. 검정 플레이트에서의 최종 DMSO 농도는 0.33%였다.

검정 방법론

370 nm의 흡광도 파장에서 L-KYN 기질의 흡광도의 손실을 측정함으로써 KATII 효소 활성을 결정하였다. KATII 검정을 384 웰 포맷에서 30 μL 의 최종 부피로 150 mM 트리스 아세테이트 완충제 (pH7.0), 1 mM L-KYN, 1 mM α -케토글루타르산, 70 μM PLP, 0.1% BGG, 및 30 nM 인간 KATII 효소 또는 5 nM 래트 KATII 효소를 사용하여 실행하였다. 화합물을 100% DMSO 중에 희석하고, 다른 시약의 첨가 전에 스폿팅하였다. 효소는 항상 마지막에 첨가하였다. 검정 플레이트를 테이프로 모서리 주위를 밀봉하고, 즉시 스펙트라맥스 플레이트 판독기 상에서 370 nm의 흡광도 파장에서 판독하였다. 스펙트라맥스 플레이트 판독기는 16시간 동안 매 5분마다 판독하도록 셋업하였다.

동역학적 판독 데이터의 지속적 생성을 보증하기 위해 하기 단계를 수행하였다:

1. 화합물 희석물의 10 μL 분취량 (상기 화합물 제조예에 기재됨)을 검정 플레이트에 손으로 첨가하고, 이어서

화합물이 웰의 바닥에 수집되는 것을 보장하기 위해 빠르게 회전시켰다.

[0208] 2. 이어서, L-KYN, α-케토글루타르산 및 PLP를 함유하는 기질 믹스의 10 μL 분취량을 검정 플레이트에 멀티드롭(Multidrop) 기기를 통해 첨가하였다.

[0209] 3. 최종적으로, 3x 농도의 효소 원액의 10 μL 분취량을 멀티드롭 기기를 통해 마지막에 첨가하여 반응을 개시하였다.

[0210] 4. 마이크로플레이트 덮개를 검정 플레이트 상에 위치시키고, 습윤상태에서 테이핑하여 밀봉하고, 검정 플레이트를 스펙트라맥스 판독기 내에 두었다. 혼합을 보장하기 위해 플레이트 플랫폼 상의 빠른 진동을 수행하고, 흡광도를 실온에서 16시간에 걸쳐 매 5분마다 판독하였다 (370 nm의 파장).

[0211] 효능 (k_{inact}/K_I 값)의 결정

[0212] 상기 기재된 직접 기질 흡광도 손실 검정을 효능 (k_{inact}/K_I 값)의 결정을 위해 수행하였다.

[0213] 전반적 효능인 k_{inact}/K_I 값을 문헌 [M. Mileni et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008, 105 12820-12824 및 K. Ahn et al. Chem. Biol. 2009, 16 ,411-420]에 의해 기재된 일반적 접근법을 이용하여 결정하였다. 반응 진행 곡선 (시간이 지남에 따른 A370 nm에서의 감소)을 11개 농도 (1 mM의 최고 용량으로 1 nM까지 2배로 희석함)의 억제제의 존재 하에 획득하였다. 널(null) 억제제 대조군을 항상 포함시켰다. 흡광도 판독 데이터를 5분 간격으로 16시간 동안 수집하였다. 데이터 분석을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 버전 5.01 윈도우즈용 (그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software), 미국 캘리포니아주 샌디에고)을 이용하여 수행하였다. 각각의 진행 곡선을 1상 지수형 감쇠 모델 (식 1)에 적합시켜 각각의 억제제 농도에서의 $k_{observed}$ (k_{obs}) 값을 결정하였다 (여기서, A_t 는 시간 t 에서의 흡광도이고, A_0 은 $t = \infty$ 에서의 흡광도이고, A_1 은 총 흡광도 변화 ($t = 0$ 및 $t = \infty$ 사이의 흡광도 편차)이고, k_{obs} 는 효소 불활성화에 대한 1차 속도 상수임). 인간 KATII 효소에 대해, 6시간의 시간 윈도우 (5분에서 360분까지)를 이용하여 모든 억제제 농도에 걸쳐 k_{obs} 값을 유도하였다. 이어서, 억제제 해리 상수 (K_I) 및 무한대의 억제제 농도에서의 효소 불활성화의 1차 속도 상수 (k_{inact})를 k_{obs} 대 $[I]$ 곡선을 식 2에 적합시킴으로써 얻었다. $[I] \ll K_I$ 인 경우에, 식 2는 식 3으로 단순화된다 (여기서, k_{inact}/K_I 는 기율기 $kinact/[K_I(1 + [S]/K_m)]$ 으로부터 계산되며, 이는 k_{obs} 대 $[I]$ 선형 회귀 적합으로부터 얻어짐).

[0214] <식 1>

[0215]
$$A_t = A_0 + A_1 e^{-k_{obs}t}$$

[0216] <식 2>

[0217]
$$k_{obs} = \frac{k_{inact}[I]}{[I] + K_I \left(1 + \frac{[S]}{K_m}\right)}$$

[0218] <식 3>

[0219]
$$k_{obs} = \frac{k_{inact}}{K_I \left(1 + \frac{[S]}{K_m}\right)} [I]$$

[0220] 반응성 대사물 검정 프로토콜

[0221] 표 2에서의 대사물 활성을 반응성 대사물 검정 프로토콜에 기재된 바와 같은 반응성 대사물 검정 프로토콜을 이용하여 측정하였다: 문헌 [J. R. Soglia et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 2004, 36, 105-116]을 참조한다.

[0222] 인간 간세포 검정 (HHEP)

[0223] 인간 간세포 검정 (HHEP)은, 이들 무손상 세포가 단계 I 효소 (예컨대, CYP, 알데히드 옥시다제 및 MAO) 및 단계 II 효소 (예컨대, UDP-글루쿠로닐트랜스퍼라제 및 술포트랜스퍼라제)를 비롯한 생체내에서 발견되는 모든 간

효소를 함유하기 때문에 간 대사를 모니터링하는데 사용되는 시험관내 시스템이다. 본 검정의 목적은 겔보기 시험관내 고유 클리어런스 ($CL_{int, app}$)에 기반하여 화합물의 순위를 매기는 것이다.

[0224] 프로토콜을 하기 배지 중 어느 하나를 사용하여 수행하였다:

[0225] a. 페놀 레드 없이 292 mg/mL L-글루타민으로 보충된 인비트로젠(Invitrogen) 주문형 분말. 2.2 g/L의 $NaHCO_3$ 을 사용 전에 첨가해야 했다. 배지를 95/5 O_2/CO_2 (또는 공기/ CO_2)로 20-30분 동안 기체공급하였다. pH를 7.4 로 조정하고, 37°C로 가온하였다. 다르게는, 인큐베이션을 CO_2 인큐베이터에서 수행하지 않을 경우에는, 배지의 기체공급을 생략하고, HEPES를 37°C 배지 중에 50 mM의 최종 농도로 첨가하고, pH를 7.4로 조정하였다. 이어서, 배지를 멸균 여과하였다.

[0226] b. 페놀 레드 없이 24 mM $NaHCO_3$ 및 50 mM HEPES로 보충된 인비트로젠 주문형 1x 액체. 292 mg/mL L-글루타민 을 사용 전에 첨가해야 했다. 배지를 37°C로 가온하였다.

[0227] c. 페놀 레드 없이 24 mM $NaHCO_3$ 으로 보충된 인비트로젠 주문형 1x 액체. 292 mg/mL L-글루타민을 사용 전에 첨가해야 했다. 배지를 95/5 O_2/CO_2 (또는 공기/ CO_2)로 20-30분 동안 기체공급하고, pH를 7.4로 조정하였다. 배지를 37°C로 가온하였다.

[0228] CO_2 인큐베이터 셋팅을 95/5 공기/ CO_2 , 37°C 및 95% 습도로 설정하였다. 인큐베이션을 96-웰 또는 384-웰 편평 바닥 플레이트에서 수행하였다.

[0229] a. 시험 화합물 (기질)의 제조

[0230] 시험 화합물 원액을 간세포 인큐베이션에서의 최종 DMSO 농도가 $\leq 0.1\%$ 이도록 DMSO 중에 희석하였다. 최종 시험 화합물 농도는 1 μM 였다. 3개의 필요한 양성 대조군에 대한 인큐베이션 농도 (처음에 DMSO 중에 용해됨): 0.1 μM 프로프라놀롤, 1.0 μM 미다졸람, 1.0 μM 날록손.

[0231] b. IVT 초저온보존된 간세포에 대한 해동 절차

[0232] 초저온보존된 간세포를 5명 공여자의 배수로 제조하였다. 바이알을 얼음이 거의 모두 녹을 때까지 75-90초 동안 37-40°C 수조에서 해동시켰다. 바이알 내용물을 원추형 튜브 또는 플라스크 내로 비웠다. 세포를 완만한 반전에 의해 재현탁시켰다. 세포를 50-90 g에서 5분 동안 실온에서 원심분리하였다. 상청액을 폐기하였다. WEM을 첨가하고, 튜브를 완만하게 뒤집어서 간세포를 재현탁시켰다. 총 세포 카운트 및 생존 세포의 개수를 트리판 블루(Trypan Blue) 배제 방법을 이용하여 결정하였다. 세포를 플레이트 내로 분배하기 전에 세포 펠렛을 WEM 중에 재현탁시켜 목적 세포 밀도를 달성하였다.

[0233] c. 인큐베이션 조건

[0234] 96 또는 384 웰 플레이트를 사용하였다. 온도를 37°C로 설정하고, CO_2 인큐베이터를 95/5 공기: CO_2 , 95% 습도 로 설정하였다. 간세포 밀도는 0.5백만개 생존 세포/mL였다. 최소 초기 간세포 생존율 (TBE에 기반함)은 70% 였다. 초기 생존율은 원하는 경우에 퍼콜(Percol1) 원심분리에 의해 증가시킬 수 있었다. 최종 인큐베이션 부 피는 96-웰 플레이트의 경우에 50 μL 이하, 384-웰 플레이트의 경우에 20 μL 이하였다. 인큐베이션에서의 최 중 DMSO 농도는 0.1%를 초과할 수 없었다.

[0235] d. 검정 기준 및 계산

[0236] 30, 60, 90 및 120분을 포함하지만, 240분을 초과해서는 안 되는 5개 이상의 샘플링 시점을 취하였다. 기록가 능한 데이터에 대한 기준은 회귀 직선이 시험관내 CL_{int} 를 기록하기 위해 0.85 이상의 r^2 을 가져야 한다는 것이었 다.

[0237] e. 식

[0238] a. $CL_{int, app} = [-\text{기울기} / 0.5 \text{ M 세포/mL}] \cdot 1000 \text{ } \mu L/mL = \mu L/\text{분}/M \text{ 세포}$

[0239] 결과는 하기 표 1 및 2에 제공된다.

[0240] <표 1>

실시에 번호	hKATII IC ₅₀ (nM)	hKATII k _{inact} /K _i (M ⁻¹ s ⁻¹)	HHEP CL _{int, app} (μL/분/백만)
1	19	46,200 (n = 8)	24.8
4	27	21,500 (n = 10)	39.6
6	30	--	--

[0241]

[0242] <표 2>

실시에 번호	hKATII IC ₅₀ (nM)	hKATII k _{inact} /K _i (M ⁻¹ s ⁻¹)	반응성 대사물 형성	HHEP CL _{int, app} (μL/분/백만)
3	22	22,300 (n = 4)	아니오	30.1
2	18	25,100 (n = 4)	아니오	19.8
5	32	17,100 (n = 2)	예	44.7

[0243]

[0244] 개에서의 약동학 연구

[0245] 시험 물질 (실시에 2-3)을 2마리의 개의 군에 경구 위관영양 또는 IV 투여에 의해 투여하였다. 2마리의 수컷 개는 마샬 팜스(Marshall Farms)로부터 입수한 비글이었고, 처리 시작 시에 약 9 내지 약 12 kg의 체중이었고, 대략 4 내지 대략 6살의 연령 범위였다.

[0246] 혈액 샘플을 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7 및 24시간의 시점에 취하고, LC-MS-MS 검정을 이용한 약물 물질에 대한 분석에 적용하였다. 혈장 분석 데이터로부터 유도된 약동학 파라미터는 왓슨(Watson) 7.2.003을 이용하여 결정하였다. 결과는 하기 표 3 및 표 4에 제공된다.

[0247] <표 3> 경구 투여 후의 개에서의 실시에 2, 3 및 5의 약동학

실시에 번호	용량 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (시간)	AUC (ng*시간/mL)	AUC/용량	C _{max} /용량
3	5	198	1.05	156	31.2	39.6
2	5	229	2.28	195	39	46
5	2	19.6	0.46	18.6	9.3	9.8

[0248]

[0249] <표 4> IV 투여 후의 개에서의 화합물 2 및 3 및 실시에 5의 약동학 (용량= 0.5 mg/kg)

실시에 번호	C ₀ (ng/mL)	T _{1/2} (시간)	AUC (ng*시간/mL)	AUC/용량	CL (mL/분/kg)
3	446	0.9	194	388	43.4
2	352	0.5	185	370	44.9
5	265	0.6	218	436	38.7

[0250]

[0251] 본 발명의 요소 또는 그의 예시적 실시양태(들)를 도입할 때, 단수 표현 및 "상기"는 하나 이상의 요소가 존재함을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "포함하는", "비롯한" 및 "갖는"은 포괄적인 것으로서, 열거된 요소 이

외의 추가의 요소가 있을 수 있음을 의미하는 것으로 의도된다. 본 발명이 구체적 실시양태에 관하여 기재되었을지라도, 이들 실시양태의 세부사항은 본 발명에 대한 제한으로 해석되어서는 안 되며, 그의 범주는 첨부된 특허청구범위에 의해 한정된다.