(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월24일
(11) 등록번호 10-2503590
(24) 등록일자 2023년02월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 205/12 (2006.01) *A61K 31/397* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 205/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 205/12 (2013.01)
A61K 31/397 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7005660
(22) 출원일자(국제) 2017년08월01일
심사청구일자 2020년07월30일
(85) 번역문제출일자 2019년02월26일
(65) 공개번호 10-2019-0033593
(43) 공개일자 2019년03월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/044813
(87) 국제공개번호 WO 2018/026763
국제공개일자 2018년02월08일
(30) 우선권주장
62/369,465 2016년08월01일 미국(US)
62/523,413 2017년06월22일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP0180398 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
앱티닉스 인크.
미국 60201 일리노이 에반스톤 데이비스 스트리트 909 스위트 600
(72) 발명자
칸, 엠, 아민
미국 60202 일리노이주 에반스톤 #3에이 오크톤 스트리트 720
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 46 항 심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 **스피로-락탐 NMDA 수용체 조정제 및 그의 용도**

(57) 요 약

NMDA 수용체 활성의 조정에서 효력을 갖는 화합물이 개시된다. 이러한 화합물은 우울증 및 관련 장애와 같은 상태의 치료에 사용될 수 있다. 본 화합물의 경구 전달 제제, 및 정맥내 제제를 포함한, 다른 제약상 허용되는 전달 형태가 또한 개시된다.

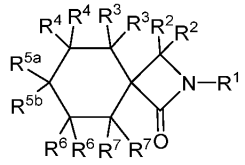
(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
C07D 205/08 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.



여기서,

R^1은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알킬-페닐, $-C(O)-R^{31}$, $-C(O)-O-R^{32}$, $-O-C_1-C_4$알킬-페닐, 페닐, 및 $-CH(R^8)-C(O)-R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 페닐은 $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^2는 각 경우에 독립적으로 H, $-C_1-C_4$알킬, 및 $-C_1-C_4$할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 각 경우에 각각 독립적으로 H, 히드록실, 할로겐, 시아노, $-C_1-C_4$알킬, 및 $-C_1-C_4$할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^3 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 인접한 탄소와 함께 3-원 카르보시클릭 고리를 형성하고 이는 할로겐, 히드록실, $-C_1-C_3$알킬, $-C_1-C_3$알콕시, $-C(O)NR^aR^b$, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{5a}는 히드록실, 할로겐, 시아노, $-O-C_1-C_4$알킬-페닐, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^a-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, 및 $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-NR^aR^b$, $-SH$, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 페닐, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 페닐은 각 경우에 독립적으로 $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$할로알킬, $-C_1-C_4$알콕시, $-NR^aR^b$, 히드록실, 시아노, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{5b}는 H, 할로겐, 시아노, $-C_1-C_4$알킬, 및 $-C_1-C_4$할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^{5a} 및 R^{5b}는 함께 옥소 기를 형성하고;

R^8 및 R^{10}은 독립적으로 H 및 $-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, $-SH$, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, $-COOH$, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^9 및 R^{11}은 독립적으로 히드록실, $-C_1-C_4$알콕시, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{31}은 수소, $-C_1-C_6$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-C_3-C_6$시클로알킬, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{32}는 수소, $-C_1-C_6$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-C_3-C_6$시클로알킬, 벤질, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^a 및 R^b는 각 경우에 각각 독립적으로 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알킬-페닐, $-C_1-C_4$알킬-C_3-C_7시클로알킬, $-C_1-C_4$알킬-헤테로시클로알킬, 및 $-C_1-C_4$알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원자를 포함하고, 페닐은 할로겐, 히드록실, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$알킬), $-C(O)N(C_1-C_4$알킬$)_2$, $-C_1-C_3$알킬 및 $-C_1-C_3$알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-6-원 헤테로시클로알킬 또는 5-8-원 헤테로아릴을 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 각 경우의 R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 3

제1항에 있어서, R^2는 각 경우에 독립적으로 H 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

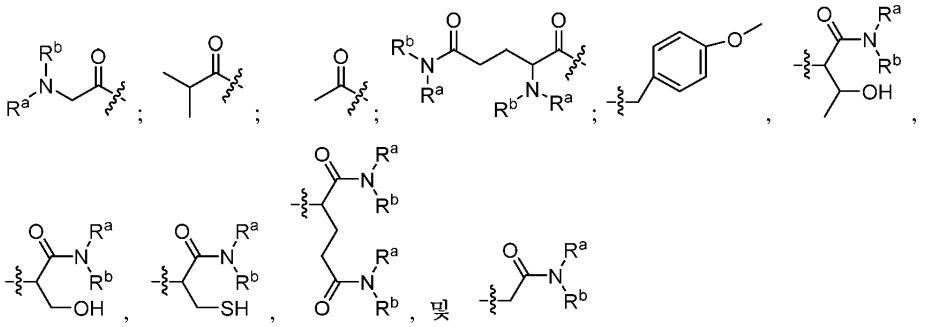
청구항 4

제1항에 있어서, 각 경우의 R^2는 H인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 5

제1항에 있어서,

R^1은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



여기서 R^a 및 R^b는 각 경우에 각각 독립적으로 수소 및 $-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 6

제1항에 있어서,

R^1은 H, 4-메톡시벤질, 및 $-CH(R^8)-C(O)-R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 H 및 C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, -COOH, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, C_1-C_4알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^9는 히드록실, C_1-C_4알콕시, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 7

제6항에 있어서, R^8은 H 및 $-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NHR^a$, $-NH-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, -COOH, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

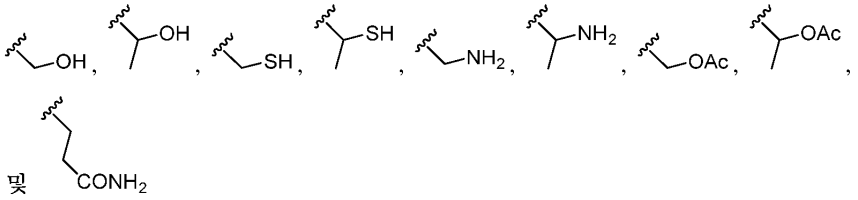
청구항 8

제6항에 있어서, R^8은 H 및 $-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NH_2$, -COOH, $-NH_2$, -SH, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 및 히드록실로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

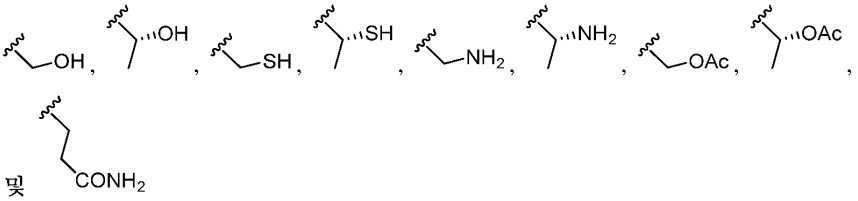
청구항 9

제6항에 있어서, R^8은, $-C(O)NH_2$, -COOH, $-NH_2$, -SH, $-OC(O)CH_3$, 및 히드록실로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_4알킬인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 10

제6항에 있어서, R^8은 H, 메틸, 
로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 11

제6항에 있어서, R^8은 H, 메틸, 
로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 12

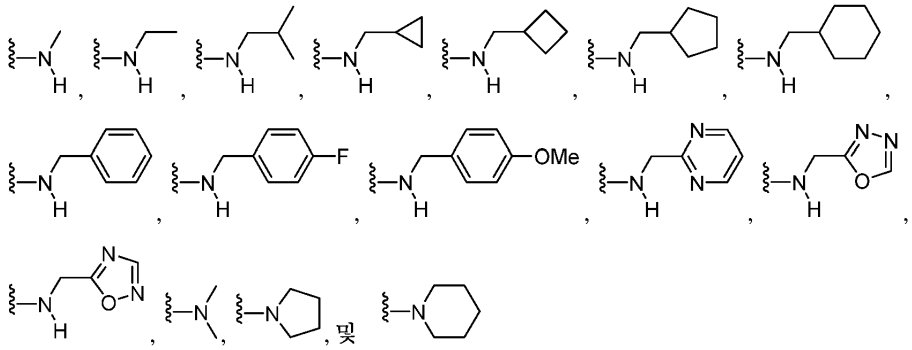
제6항에 있어서, R^8은 인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 13

제6항에 있어서, R^9는 $-NR^aR^b$인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 14

제13항에 있어서, R^9는 $-NH_2$,



로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 15

제14항에 있어서, R^9는 NH_2인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 16

제1항에 있어서, R^{5b}는 H 및 할로겐으로부터 선택된 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 17

제1항에 있어서, R^{5b}는 H 및 F로부터 선택된 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 18

제1항에 있어서, R^{5b}는 H인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 19

제1항에 있어서, R^{5a}는 히드록실, 할로겐, O-C_1-C_4알킬-페닐, $-NR^a$-C(O)-C_1-C_4알킬, $-NR^a$-C(O)-O-C_1-C_4알킬, $-NR^aR^b$, 및 $-NR^aCH(R^{10})$-C(O)-R^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NH_2$, $-NR^aR^b$, -SH, -C(O)-C_1-C_4알킬, -C(O)-O-C_1-C_4알킬, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, 히드록실, 페닐 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 페닐은 각 경우에 독립적으로 -C_1-C_4알킬, -C_1-C_4할로알킬, -C_1-C_4알콕시, 히드록실, 시아노 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 20

제1항에 있어서, R^{5a}는 히드록실, 할로겐, -O-CH_2-Ph, -NH-C(O)-C_1-C_4알킬, -NH-C(O)-O-C_1-C_4알킬, $-NHR^b$, 및 $-NR^aCH(R^{10})$-C(O)-R^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NH_2$, $-NR^aR^b$, -SH, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 21

제1항에 있어서,

R^{5a}는 히드록실, 할로겐, -O-CH_2-Ph, -NH_2, -NH-C_1-C_4알킬, -NH-C(O)-C_1-C_4알킬, -NH-C(O)-O-C_1-C_4알킬, 및 -NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 -C(O)NH_2, -NH_2, -SH, -OC(O)CH_3, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{10}은 H 및 C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^aR^b, -SH, -C(O)-C_1-C_4알킬, -C(O)-O-C_1-C_4알킬, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, -C_1-C_4알콕시, -COOH, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{11}은 히드록실, -C_1-C_4알콕시, 및 -NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

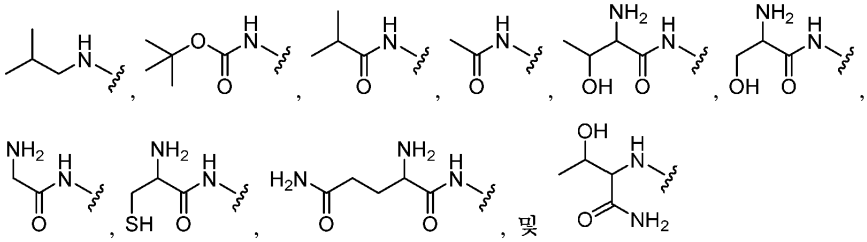
화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 22

제21항에 있어서,

R^{5b}는 H이고;

R^{5a}는 히드록실, 할로겐, -O-CH_2-Ph, -NH_2,



로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

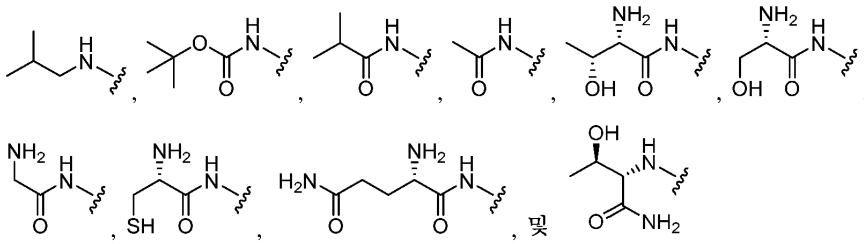
화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 23

제22항에 있어서,

R^{5b}는 H이고;

R^{5a}는 히드록실, 할로겐, -O-CH_2-Ph, -NH_2,



로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 24

제1항에 있어서,

R^{5a}는 히드록실, 할로겐, C_1-C_4알콕시-페닐, -NR^a-C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^a-C(O)-O-C_1-C_4알킬, -NR^aR^b, 및

$-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬인 각각의 R^{5a}는 $-C(O)NH_2$, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^{10}은 H 및 C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{11}은 히드록실, $-C_1-C_4$알콕시, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

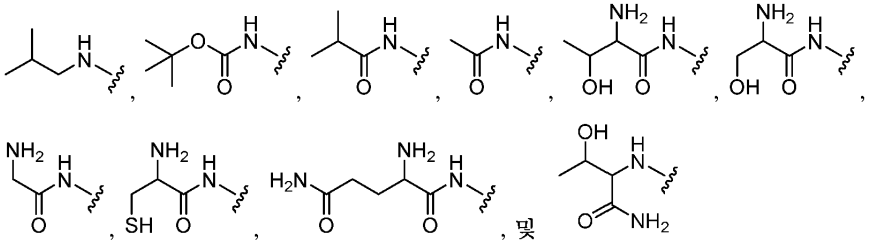
R^{5b}는 H이고;

R^1은 H인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 25

제24항에 있어서, R^{5a}는 히드록실, 할로겐, $-O-CH_2-Ph$, $-NH_2$,

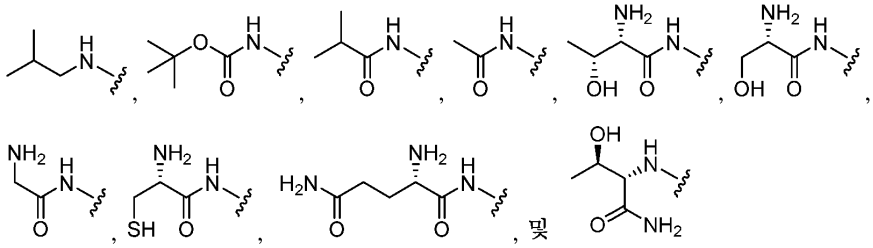


로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 26

제23항에 있어서, R^{5a}는 히드록실, 할로겐, $-O-CH_2-Ph$, $-NH_2$,

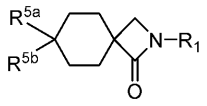


로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 27

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.



여기서,

R^1은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알킬-페닐, 및 $-CH(R^8)-C(O)-R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 페닐은 $-C_1-C_4$알킬, C_1-C_4알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{5a}는 히드록실, 할로겐, 시아노, $-O-C_1-C_4$알킬-페닐, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^a-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, 및 $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 -COOH, $-C(O)NH_2$, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 페닐은 $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$할로알킬, $-C_1-C_4$알콕시, $-NR^aR^b$, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{5b}는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, 및 $-C_1-C_4$할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^{5a} 및 R^{5b}는 함께 옥소 기를 형성하고;

R^8 및 R^{10}은 독립적으로 H 및 $-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, C_1-C_4알콕시, -COOH, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^9 및 R^{11}은 독립적으로 히드록실, C_1-C_4알콕시, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^a 및 R^b는 각 경우에 각각 독립적으로 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알킬-페닐, $-C_1-C_4$알킬-C_3-C_7시클로알킬, $-C_1-C_4$알킬-헤테로시클로알킬, 및 $-C_1-C_4$알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원자를 포함하고, 페닐은 할로겐, 히드록실, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$알킬), $-C(O)N(C_1-C_4$알킬$)_2$, $-C_1-C_3$알킬 및 $-C_1-C_3$알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-6-원 헤테로시클로알킬 또는 5-8-원 헤테로아릴을 형성한다.

청구항 28

제27항에 있어서,

R^1은 H 또는 $-CH(R^8)-C(O)-R^9$이고;

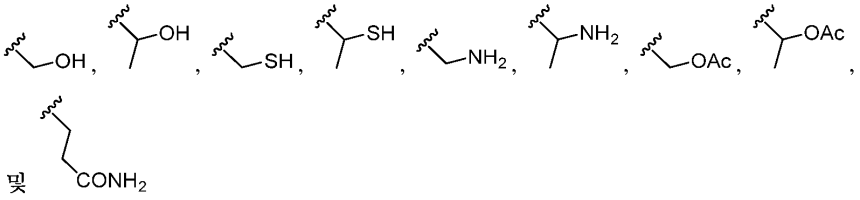
R^8은 H 및 C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 $-C_1-C_4$알킬은 $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, -SH, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, -COOH, 및 히드록실로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^9는 독립적으로 히드록실, $-C_1-C_4$알콕시, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 29

제27항에 있어서, R^8은 H, 메틸,



로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 30

제27항에 있어서, R^1은 H인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 31

제27항에 있어서,

R^{5a}는 히드록실, 할로겐, -O-CH_2-Ph, $-NH_2$, -NH-C_1-C_4알킬, -NH-C(O)-C_1-C_4알킬, -NH-C(O)-O-C_1-C_4알킬, 및 $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, -SH, $-OC(O)CH_3$, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{5b}는 H 또는 할로겐인

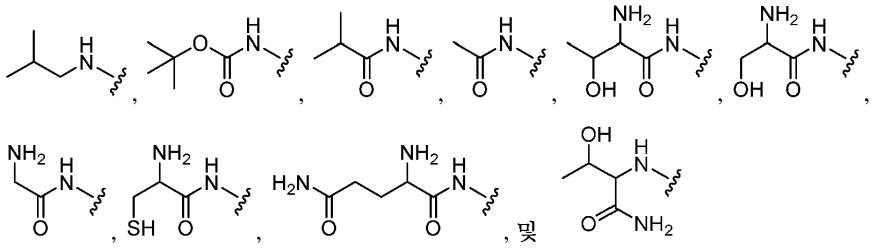
화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 32

제27항에 있어서,

R^{5b}는 H 또는 할로겐이고;

R^{5a}는 히드록실, 할로겐, -O-CH_2-Ph, $-NH_2$,



로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

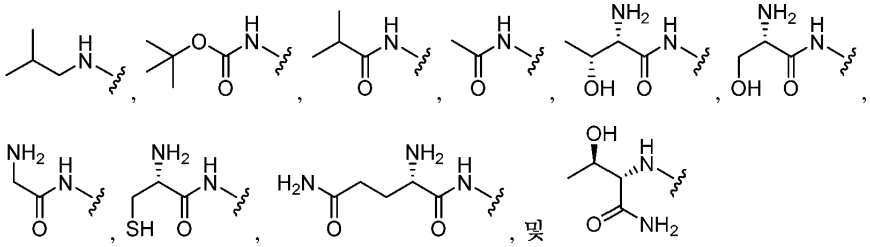
화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 33

제27항에 있어서,

R^{5b}는 H 또는 할로겐이고;

R^{5a}는 히드록실, 할로겐, -O-CH_2-Ph, $-NH_2$,



로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

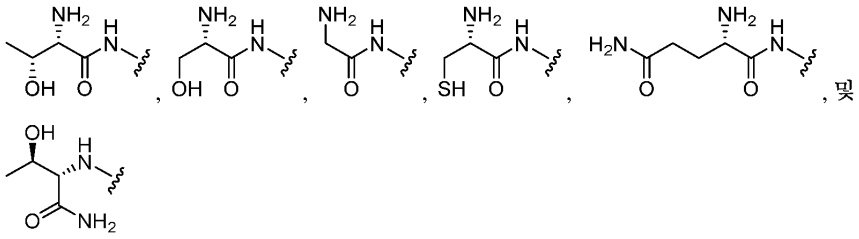
화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 34

제33항에 있어서,

R^1은 H이고;

R^{5b}는 H이고;

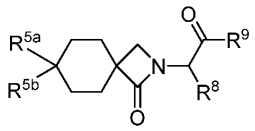


R^{5a}는 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 35

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.



여기서,

R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, $-CH_3$, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-O-CH_2-Ph$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_4$알킬, $-NH-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NH-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, 및 $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, -SH, $-OC(O)CH_3$, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{5b}는 H 또는 할로겐이고;

R^8 및 R^{10}은 독립적으로 H 및 C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, C_1-C_4알콕시, -COOH, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^9 및 R^{11}은 독립적으로 히드록실, C_1-C_4알콕시, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^a 및 R^b는 각 경우에 각각 독립적으로 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알킬-페닐, $-C_1-C_4$알킬-C_3-C_7시클로알킬, $-C_1-C_4$알킬-헤테로시클로알킬, 및 $-C_1-C_4$알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원자를 포함하고, 페닐은 할로겐, 히드록실, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$알킬), $-C(O)N(C_1-C_4$알킬$)_2$, $-C_1-C_3$알킬 및 $-C_1-C_3$알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

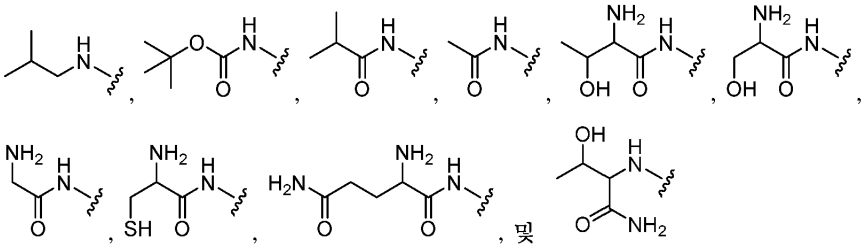
R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-6-원 헤테로시클로알킬 또는 5-8-원 헤테로아릴을 형성한다.

청구항 36

제35항에 있어서, R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 메틸, $-O-CH_2-Ph$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_4$알킬, $-NH-C(O)-C_1-C_4$알킬, 및 $-NH-C(O)-O-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-SH$, $-OC(O)CH_3$, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 37

제35항에 있어서, R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 메틸, $-O-CH_2-Ph$, $-NH_2$,



로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

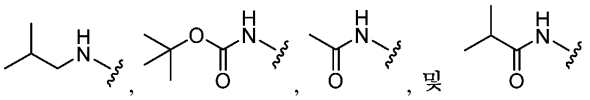
화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 38

제35항에 있어서,

R^{5b}는 H 또는 할로겐이고;

R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 메틸, $-O-CH_2-Ph$, $-NH_2$,

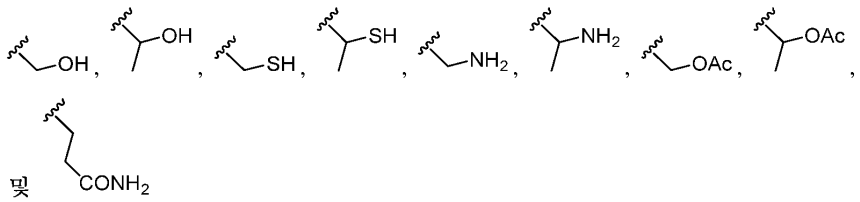


로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 39

제35항에 있어서, R^8은 H, 메틸,



로 이루어진 군으로부터 선택된

것인

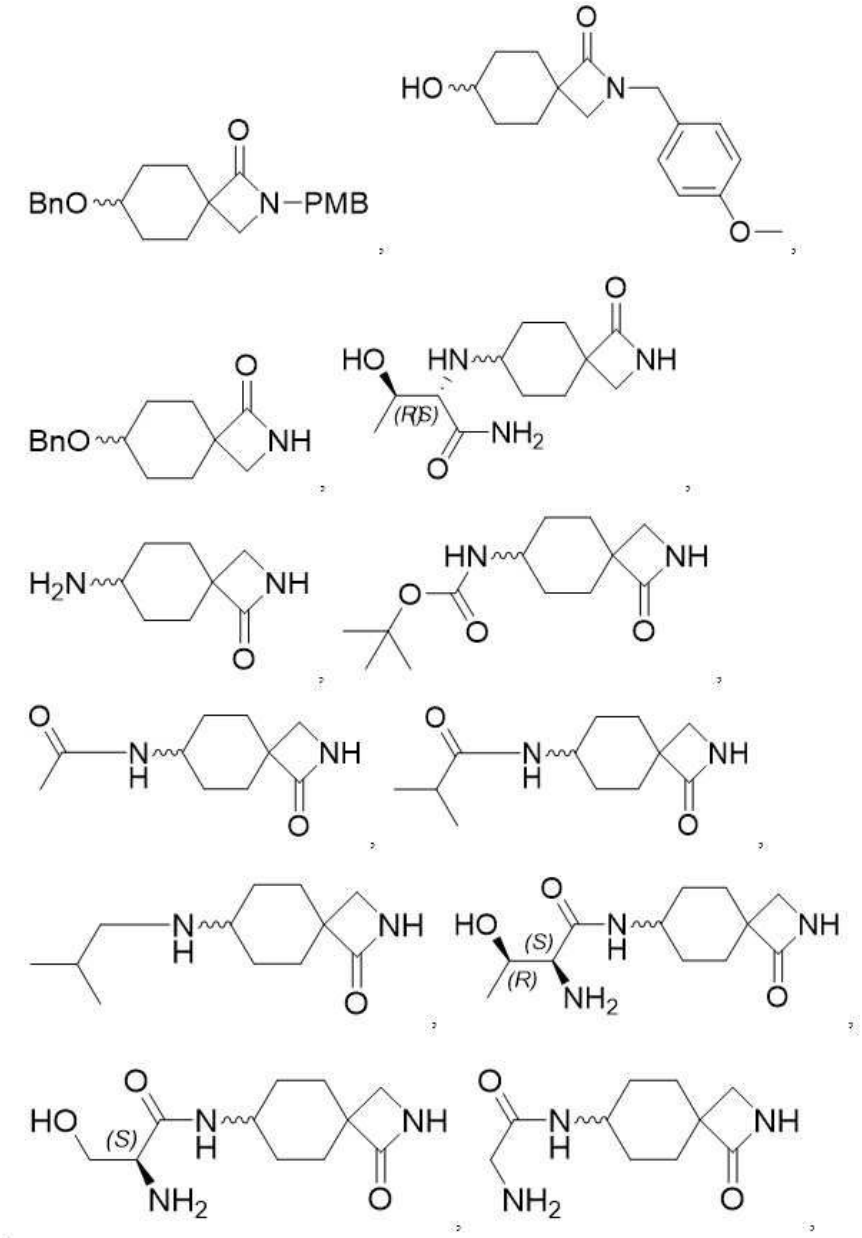
화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

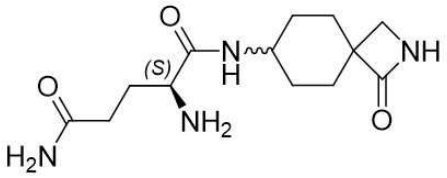
청구항 40

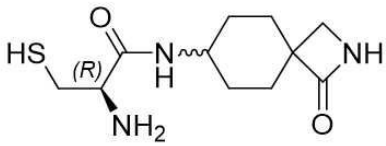
제35항에 있어서, R^9는 $-NH_2$인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

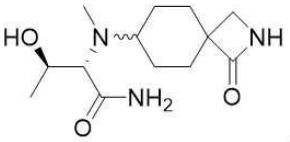
청구항 41

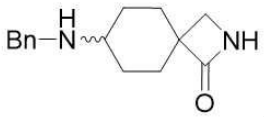
하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

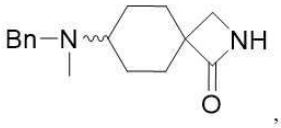


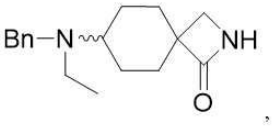

,


,

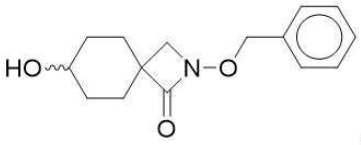

,


,


,


,

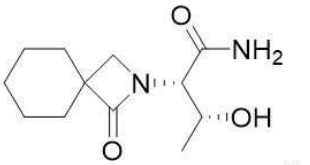
및

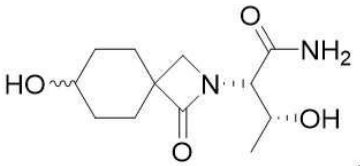

;

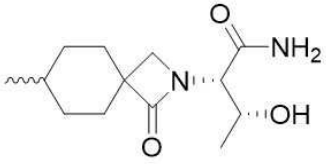
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

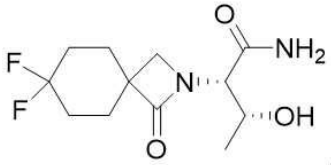
청구항 42

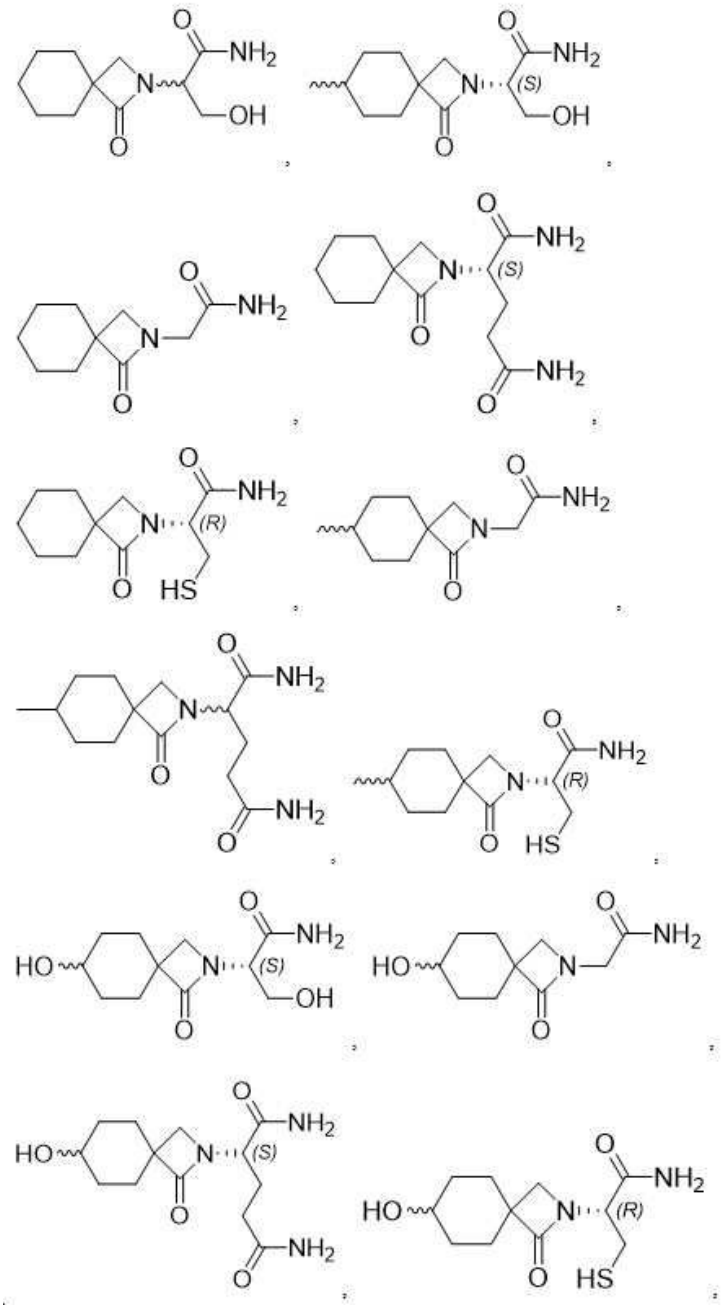
하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

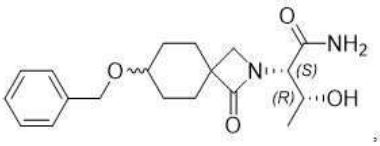

,

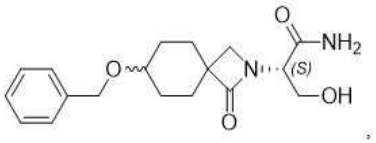

,

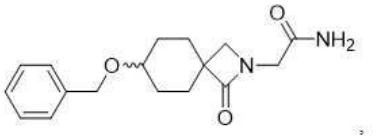

,

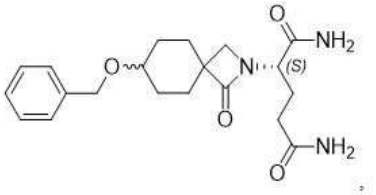

,

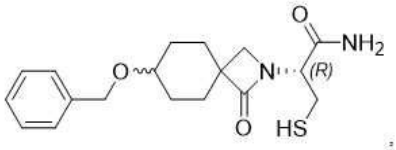


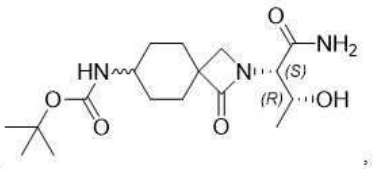


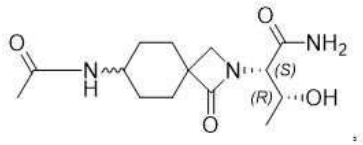


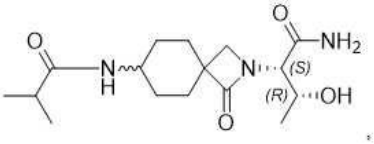


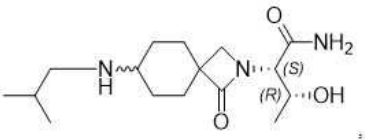


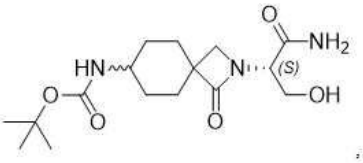


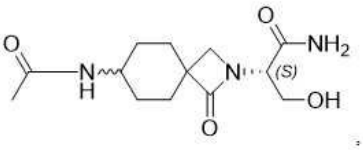


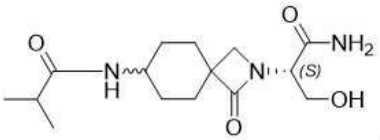


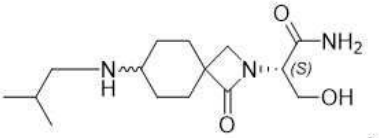


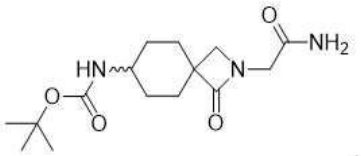


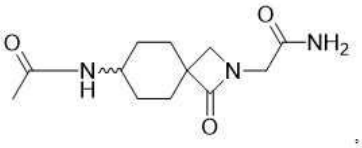


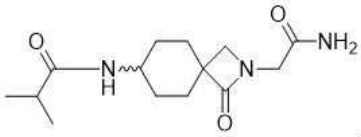


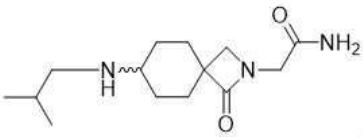


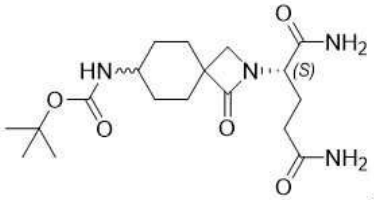


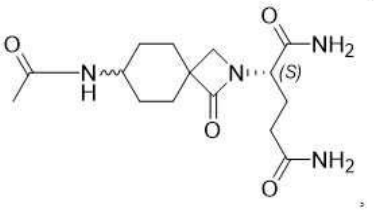


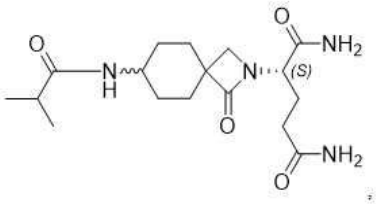


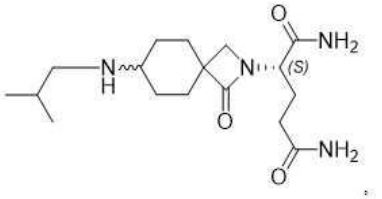


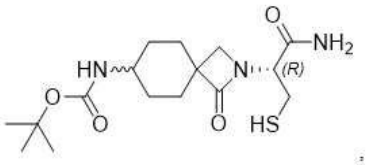


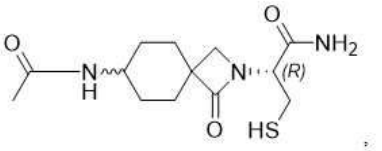


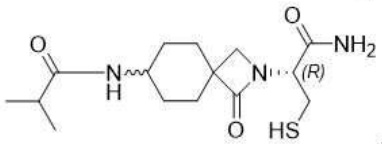


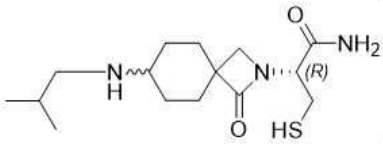


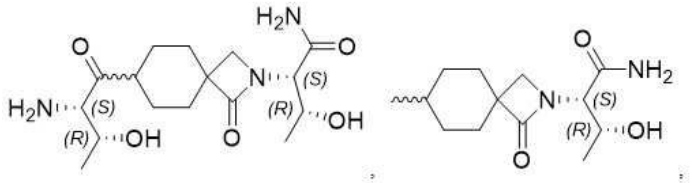


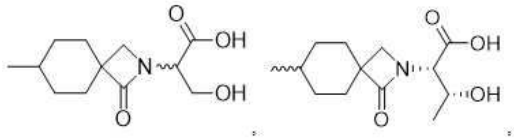


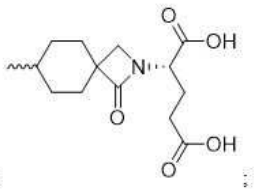












및

또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 43

유효량의 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 우울증, 알츠하이머병, 주의력 결핍 장애, 정신분열증 또는 불안의 치료를 필요로 하는 환자에서 우울증, 알츠하이머병, 주의력 결핍 장애, 정신분열증 또는

불안을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 44

유효량의 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 편두통의 치료를 필요로 하는 환자에서 편두통을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 45

유효량의 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 신경병증성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에서 신경병증성 통증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 46

치료 유효량의 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 시냅스 기능장애에 관련된 신경발달 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 시냅스 기능장애에 관련된 신경발달 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 6월 22일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/523,413 및 2016년 8월 1일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/369,465에 대한 우선권 및 그의 이익을 주장하며; 그들의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] N-메틸-d-아스파르테이트 ("NMDA") 수용체는, 특히 흥분성 아미노산인 글루타메이트 및 글리신 및 합성 화합물 NMDA에 반응성인 시냅스후 이온성 수용체이다. NMDA 수용체는 수용체 연관 채널을 통해 시냅스후 신경 세포 내로의 2가 및 1가 이온 둘 다의 흐름을 제어한다 (Foster *et al.*, Nature 1987, 329:395-396; Mayer *et al.*, Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260). NMDA 수용체는 발달 동안 뉴런 아키텍처 및 시냅스 연결성을 구체화하는데 관련되었으며, 경험-의존성 시냅스 변형에 관여할 수도 있다. 또한, NMDA 수용체는 장기 강화 작용 및 중추 신경계 장애에도 관여하는 것으로 여겨진다.

[0004] NMDA 수용체는 기억 습득, 유지 및 학습과 같은 다수의 고등 인지 기능의 근본을 이루는 시냅스 가소성에서, 뿐만 아니라 특정 인지 경로에서 및 통증의 지각에서 주요한 역할을 한다 (Collingridge *et al.*, The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994). 또한, NMDA 수용체의 특정 특성은 이들이 의식 자체의 근본을 이루는 뇌에서의 정보 처리에 관여할 수도 있다는 것을 시사한다.

[0005] NMDA 수용체는 광범위한 CNS 장애에 관여하는 것으로 보여 특별한 관심을 받아왔다. 예를 들어, 졸중 또는 외상성 손상에 의해 유발된 뇌 허혈 동안, 손상되거나 또는 산소 고갈된 뉴런으로부터 흥분성 아미노산 글루타메이트가 과량으로 방출된다. 이러한 과잉 글루타메이트는 NMDA 수용체에 결합하여 그의 리간드-게이팅 이온 채널을 개방시키고, 결과적으로 칼슘 유입은 높은 수준의 세포내 칼슘을 생성하여 단백질 분해 및 세포 사멸을 일으키는 생화학적 캐스케이드를 활성화시킨다. 흥분독성으로 공지된 이 현상은 또한 저혈당증 및 심정지에서부터 간질에 이르는 다른 장애와 연관된 신경학적 손상의 원인이 되는 것으로 여겨진다. 추가로, 헌팅톤병, 파킨슨병 및 파킨슨병 관련 상태, 예컨대, 이상운동증 및 L-도파 유발 이상운동증 및 알츠하이머병의 만성 신경퇴행에도 유사하게 관여한다고 나타낸 예비 보고가 있다. NMDA 수용체의 활성화는 졸중후 경련의 원인인 것으로 밝혀졌으며, 특정 간질 모델에서, NMDA 수용체의 활성화는 발작의 발생에 필수적인 것으로 밝혀졌다. NMDA 수용

체가 신경정신병에 관여하는 것은 또한, 동물 마취제 PCP (펜시클리딘)에 의한 NMDA 수용체 Ca^{++} 채널의 차단이 인간에서 정신분열증과 유사한 정신병 상태를 일으키기 때문에 인식되었다 (문헌 [Johnson, K. and Jones, S., 1990]에서 검토됨). 추가로, NMDA 수용체는 또한 특정 유형의 공간적 학습에 관련되었다.

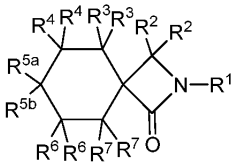
[0006] NMDA 수용체는 시냅스후 막에 매립된 여러 개의 단백질 쇄로 이루어진 것으로 여겨진다. 지금까지 발견된 서브유닛의 처음 2가지 유형은, 대부분의 알로스테릭 결합 부위, Ca^{++}에 투과성인 기공 또는 채널을 형성하도록 루프를 형성하고 폴딩된 여러 개의 막횡단 영역, 및 카르복실 말단 영역을 함유하는 것으로 추정되는 커다란 세포외 영역을 형성한다. 이 채널의 개방 또는 폐쇄는 세포외 표면 상에 존재하는 단백질의 도메인 (알로스테릭 부위)으로의 다양한 리간드의 결합에 의해 조절된다. 이들 리간드의 결합은, 궁극적으로는 채널의 개방, 부분적 개방, 부분적 폐쇄 또는 폐쇄에 반영되는 단백질 전체 구조의 입체형태적 변화에 영향을 미치는 것으로 여겨진다.

[0007] NMDA 수용체를 조정할 수 있으면서 제약적 이익을 제공하는 신규하며 보다 특이적이고/거나 강력한 화합물에 대한 필요가 관련 기술분야에 계속적으로 존재한다. 추가로, 이러한 화합물의 경구로 전달가능한 형태에 대한 필요가 의학 기술분야에 계속적으로 존재한다.

발명의 내용

[0008] 개요

[0009] 본 개시내용은 NMDA 조정제일 수 있는 화합물을 포함한다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0010] 

[0011] 여기서,

[0012] R^1은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알킬-페닐, $-C(O)-R^{31}$, $-C(O)-O-R^{32}$, 페닐, 및 $-CH(R^8)-C(O)-R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 페닐은 $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0013] R^2는 각 경우에 독립적으로 H, $-C_1-C_4$알킬, 및 $-C_1-C_4$할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0014] R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 각 경우에 각각 독립적으로 H, 히드록실, 할로겐, 시아노, $-C_1-C_4$알킬, 및 $-C_1-C_4$할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^3 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 인접한 탄소와 함께 3-원 카르보시클릭 고리를 형성하고 이는 할로겐, 히드록실, $-C_1-C_3$알킬, $-C_1-C_3$알콕시, $-C(O)NR^aR^b$, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0015] R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 시아노, $-C_1-C_4$알콕시, $-O-C_1-C_4$알킬-페닐, $-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^a-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, 및 $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-NR^aR^b$, $-SH$, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 페닐, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 페닐은 각 경우에 독립적으로 $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$할로알킬, $-C_1-C_4$알콕시, $-NR^aR^b$, 히드록실, 시아노, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0016] R^{5b}는 H, 할로겐, 시아노, $-C_1-C_4$알킬, 및 $-C_1-C_4$할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0017] R^{5a} 및 R^{5b}는 함께 옥소 기를 형성하고;

[0018] R^{8} 및 R^{10}은 독립적으로 H 및 -C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^aR^b, -SH, -C(O)-C_1-C_4알킬, -C(O)-O-C_1-C_4알킬, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, -C_1-C_4알콕시, -COOH, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0019] R^{9} 및 R^{11}은 독립적으로 히드록실, -C_1-C_4알콕시, 및 -NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고;

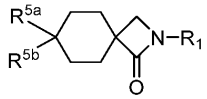
[0020] R^{31}은 수소, -C_1-C_6알킬, -C_1-C_6할로알킬, -C_3-C_6시클로알킬, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] R^{32}는 수소, -C_1-C_6알킬, -C_1-C_6할로알킬, -C_3-C_6시클로알킬, 벤질, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] R^a 및 R^b는 각 경우에 각각 독립적으로 H, -C_1-C_4알킬, -C_1-C_4알킬-페닐, -C_1-C_4알킬-C_3-C_7시클로알킬, -C_1-C_4알킬-헤테로시클로알킬, 및 -C_1-C_4알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원자를 포함하고, 페닐은 할로겐, 히드록실, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4알킬), -C(O)N(C_1-C_4알킬)$_2$, -C_1-C_3알킬 및 -C_1-C_3알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0023] R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-6-원 헤테로시클로알킬 또는 5-8-원 헤테로아릴을 형성한다.

[0024] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0025] 

[0026] 여기서,

[0027] R^1은 H, -C_1-C_4알킬, -C_1-C_4알킬-페닐, 및 -CH(R^8)-C(O)-R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 페닐은 -C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0028] R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 시아노, -C_1-C_4알콕시, -O-C_1-C_4알킬-페닐, -C_1-C_4알킬, -C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^a-C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^a-C(O)-O-C_1-C_4알킬, -NR^aR^b, 및 -NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 -COOH, -C(O)NH_2, -NR^aR^b, -SH, -C(O)-C_1-C_4알킬, -C(O)-O-C_1-C_4알킬, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, -C_1-C_4알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 페닐은 -C_1-C_4알킬, -C_1-C_4할로알킬, -C_1-C_4알콕시, -NR^aR^b, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0029] R^{5b}는 H, 할로겐, -C_1-C_4알킬, 및 -C_1-C_4할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0030] R^{5a} 및 R^{5b}는 함께 옥소 기를 형성하고;

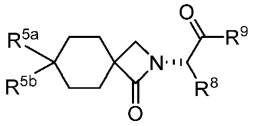
[0031] R^{8} 및 R^{10}은 독립적으로 H 및 -C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^aR^b, -SH, -C(O)-C_1-C_4알킬, -C(O)-O-C_1-C_4알킬, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, -COOH, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0032] R^9 및 R^{11}은 독립적으로 히드록실, C_1-C_4알콕시, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0033] R^a 및 R^b는 각 경우에 각각 독립적으로 H, $-C_1$-C_4알킬, $-C_1$-C_4알킬-페닐, $-C_1$-C_4알킬-C_3-C_7시클로알킬, $-C_1$-C_4알킬-헤테로시클로알킬, 및 $-C_1$-C_4알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원자를 포함하고, 페닐은 할로겐, 히드록실, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_4알킬), $-C(O)N(C_1$-C_4알킬$)_2$, $-C_1$-C_3알킬 및 $-C_1$-C_3알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0034] R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-6-원 헤테로시클로알킬 또는 5-8-원 헤테로아릴을 형성한다.

[0035] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0036] 

[0037] 여기서,

[0038] R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, $-CH_3$, $-C(O)$-C_1-C_4알킬, $-O-CH_2$-Ph, $-NH_2$, $-NH$-C_1-C_4알킬, $-NH-C(O)$-C_1-C_4알킬, $-NH-C(O)-O$-C_1-C_4알킬, 및 $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-SH$, $-OC(O)CH_3$, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0039] R^{5b}는 H 또는 할로겐이고;

[0040] R^8 및 R^{10}은 독립적으로 H 및 C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)$-C_1-C_4알킬, $-NR^aR^b$, $-SH$, $-C(O)$-C_1-C_4알킬, $-C(O)-O$-C_1-C_4알킬, $-O-C(O)$-C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, $-COOH$, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0041] R^9 및 R^{11}은 독립적으로 히드록실, C_1-C_4알콕시, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0042] R^a 및 R^b는 각 경우에 각각 독립적으로 H, $-C_1$-C_4알킬, $-C_1$-C_4알킬-페닐, $-C_1$-C_4알킬-C_3-C_7시클로알킬, $-C_1$-C_4알킬-헤테로시클로알킬, 및 $-C_1$-C_4알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원자를 포함하고, 페닐은 할로겐, 히드록실, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_4알킬), $-C(O)N(C_1$-C_4알킬$)_2$, $-C_1$-C_3알킬 및 $-C_1$-C_3알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0043] R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-6-원 헤테로시클로알킬 또는 5-8-원 헤테로아릴을 형성한다.

[0044] 또한 개시된 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 이러한 조성물은 환자에게 경구로, 비경구로, 국소로, 질내로, 직장내로, 설하로, 안구로, 경피로 또는 비강으로 투여하기에 적합할 수 있다.

[0045] 다양한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 특정 NR2 하위유형을 발현하는 NMDA 수용체에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하나의 NR2 하위유형에 결합하고 또 다른 것에는 그러하지 않는다. 개시된 화합물이 또 다른 단백질 표적 및/또는 또 다른 NMDA 수용체 유형에 결합할 수 있는 것으로 인지된다.

[0046] 또 다른 측면에서, 자폐증, 불안, 우울증, 양극성 장애, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD), 정신분열증, 정신병적 장애, 정신병적 증상, 사회적 위축, 강박 장애, 공포증, 외상후 스트레스 증후군, 행동

장애, 충동 조절 장애, 물질 남용 장애, 수면 장애, 기억 장애, 학습 장애, 요실금, 다계통 위축, 진행성 핵상 마비, 프리드리히 운동실조, 다운 증후군, 유약 X 증후군, 결절성 경화증, 올리브교뇌소뇌 위축, 레트 증후군, 뇌성 마비, 약물-유발 시신경염, 허혈성 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 녹내장, 치매, AIDS 치매, 알츠하이머병, 헌팅톤 무도병, 경직, 근간대성경련, 근육 연축, 투렛 증후군, 간질, 영아 연축, 뇌 허혈, 졸중, 뇌 종양, 외상성 뇌 손상, 심장 정지, 척수병증, 척수 손상, 말초 신경병증, 섬유근육통, 급성 신경병증성 통증, 및 만성 신경병증성 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 상태를 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 제약 유효량의 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, N-옥시드, 및 수화물을 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0047] 일부 실시양태에서, 개시된 방법은 신경병증성 통증을 치료하는 것을 포함하며, 여기서 신경병증성 통증은 포진, HIV, 외상성 신경 손상, 졸중, 허혈후, 만성 요통, 포진후 신경통, 섬유근육통, 반사 교감신경 이영양증, 복합 부위 통증 증후군, 척수 손상, 좌골신경통, 환상지통, 당뇨병성 신경병증, 및 암 화학요법제-유발 신경병증성 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0048] 일부 실시양태에서, 개시된 방법은 우울증을 치료하는 것을 포함한다. 예를 들어, 우울증은 주요 우울 장애, 기분저하 장애, 정신병적 우울증, 산후 우울증, 계절성 정동 장애, 양극성 장애, 기분 장애, 또는 만성 의학적 상태에 의해 유발된 우울증 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 개시된 방법은 정신분열증을 치료할 수 있다. 이러한 정신분열증은 예를 들어 편집형 정신분열증, 붕괴형 정신분열증, 긴장형 정신분열증, 미분화형 정신분열증, 잔재형 정신분열증, 정신분열후 우울증 또는 단순형 정신분열증일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 상세한 설명

[0050] 본 개시내용은 일반적으로 NMDA 수용체를 조정할 수 있는 화합물, 예를 들어, NMDA 수용체 길항제, 효능제 또는 부분 효능제, 및 상기 개시된 화합물을 사용하는 조성물 및/또는 방법에 관한 것이다. 개시된 화합물은 다른 단백질 표적 및/또는 특정 NMDA 수용체 하위유형을 조정할 수 있다는 것이 인지되어야 한다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 포화 직쇄 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 본원에서 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_3 알킬로서 지칭되는, 1-6, 1-4 또는 1-3개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지형 기를 지칭한다. 예를 들어, "C_1-C_6 알킬"은 1-6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소를 지칭한다. C_1-C_6 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 및 네오펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 예에서, "C_1-C_4 알킬"은 1-4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소를 지칭한다. C_1-C_4 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 3-메틸-2-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자에 부착된 알킬 기 (알킬-O-)를 지칭한다. 알콕시 기는 1-6 또는 2-6개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 본원에서 각각 C_1-C_6 알콕시 및 C_2-C_6 알콕시로 지칭된다. 예시적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 이소프로폭시 및 tert-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 알킬 기의 1개 이상의 수소 원자가 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로겐으로 대체된, 알킬 기를 지칭한다. 할로알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C_1-C_{10} 할로알킬 기), 예를 들어, 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_1-C_6 할로알킬 기)를 가질 수 있다. 할로알킬 기의 예는 $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CHFCH_2Cl$ 및 $-C_2Cl_5$를 포함한다. 퍼할로알킬 기 즉, 모든 수소 원자가 할로겐 원자로 대체된 알킬 기 (예를 들어, $-CF_3$ 및 $-C_2F_5$)가 "할로알킬"의 정의 내에 포함된다.

[0054] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 라디칼 -C(O)- 또는 C=O를 지칭한다.

[0055] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 라디칼 -CN을 지칭한다.

[0056] 본원에 사용된 어구 "카르보시클릭 고리"는 모든 고리 원자가 탄소인 탄화수소 고리계를 지칭한다. 예시적인 카르보시클릭 고리는 시클로알킬 및 페닐을 포함한다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 예를 들어, 각각의 고리가 완전히 포화되거나 1개 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 어떤 고리도 방향족이 아닌, 모노시클릭 포화 또는 부분 불포화 탄화수소 고리 (카르보시클릭) 계를 지칭한다. 시클로알킬은 그의 고리계에 3-6 또는 4-6개의 탄소 원자를 갖고 본원에서 각각 C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_4-C_6 시클로알킬로 지칭될 수 있다. 예시적인 시클로알킬 기는 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로부틸 및 시클로프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br) 및/또는 아이오도 (I)를 지칭한다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 외의 임의의 성분의 원자를 지칭하고, 예를 들어 질소 (N), 산소 (O), 규소 (Si), 황 (S), 인 (P) 및 셀레늄 (Se)을 포함한다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은 관련 기술분야에서 인식되며, 고리계가 1, 2 또는 3개의 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소 및/또는 황을 포함하는, 포화 또는 부분 불포화 3 내지 8원 고리 구조를 지칭한다. 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 페닐, 부분 불포화 또는 포화 고리에 융합될 수 있다. 헤테로시클로알킬의 예는 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 피페라지닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 1개 이상의 헤테로원자, 예를 들어, 1 내지 3개의 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소 및 황을 함유하는 모노시클릭 방향족 5 내지 8원 고리계를 지칭한다. 가능한 경우에, 헤테로아릴은 탄소 또는 질소를 통해 인접한 라디칼에 연결될 수 있다. 헤테로아릴의 예는 푸란, 티오펜, 피롤, 티아졸, 옥사졸, 이소티아졸, 이속사졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피리딘 및 피리미딘을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0062] 본원에 사용된 용어 "히드록시" 및 "히드록실"은 라디칼 -OH를 지칭한다.

[0063] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 라디칼 =O (이중 결합된 산소)를 지칭한다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "아미노산"은 하기 알파 아미노산 중 임의의 하나를 포함한다: 이소류신, 알라닌, 류신, 아스파라긴, 리신, 아스파르테이트, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 글루타메이트, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 글리신, 발린, 프롤린, 아르기닌, 세린, 히스티딘, 및 티로신. 또한, 아미노산은 다른 관련 기술분야에서 인식되는 아미노산, 예컨대 베타 아미노산을 포함할 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 발명의 설명의 문맥으로부터 달리 이해되거나, 또는 한 특정 형태의 화합물, 즉, 화합물 그 자체, 그의 특정 입체이성질체 및/또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 제약상 허용되는 염, 수화물, 에스테르, 또는 N-옥시드로 명백하게 제한되지 않는 한, 화합물 그 자체, 및 그의 다양한 입체이성질체 및 그의 동위원소 표지된 형태를 포함한, 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 에스테르 및 N-옥시드를 지칭한다. 화합물은 화합물의 입체이성질체 및/또는 동위원소 표지된 화합물의 제약상 허용되는 염, 또는 수화물, 에스테르 또는 N-옥시드를 지칭할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0066] 본원에 사용된 용어 "모이어티"는 화합물 또는 분자의 일부분을 지칭한다.

[0067] 본 개시내용의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있으며, 따라서, 입체이성질체, 예컨대 기하 이성질체, 및 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용될 때, 용어 "입체이성질체"는 화합물의 모든 기하 이성질체, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 이루어진다. 예를 들어, 화합물이 특정 키랄 중심(들)과 함께 제시될 때, 화합물의 상기 키랄 중심 및 다른 키랄 중심에 이러한 키랄성 없이 도시된 화합물, 즉, 3차원보다는 오히려 2차원으로 "플랫" 또는 "직쇄" 결합으로, 예를 들어, 쐐기형 실선 또는 파선 결합으로 도시된 화합물도 본 개시내용의 범주 내에 포함된다. 입체특이적 화합물은 입체생성 탄소 원자 주위의 치환기들의 배위에 따라, 기호 "R" 또는 "S"로 지정될 수 있다. 본 개시내용은 이들 화합물의 모든 다양한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포괄한다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물은 명명법에서 "(±)"로 지정될 수 있지만, 통상의 기술자는 구조가 키랄 중심을 함축적으로 의미할 수 있음을 인식할 것이다. 화학 구조, 예를 들어, 일반적 화학 구조의 그래프 도시는 달리 나타내지 않는 한 명시된 화합물의 모든 입체이성질체 형태를 포괄하는 것으로 이해된다.

[0068] 본 개시내용의 화합물의 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 비대칭 또는 입체생성 중심을 함유하는 상

업적으로 입수가능한 출발 물질로부터 합성에 의해, 또는 라세미 혼합물 제조에 이어 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 분할 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 분할 방법은 (1) 거울상이성질체의 혼합물의 키랄 보조제에의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 부분입체이성질체의 생성된 혼합물의 분리 및 상기 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물의 유리, (2) 광학 활성 분할제를 사용하는 염 형성, (3) 키랄 액체 크로마토그래피 칼럼 상에서의 광학 거울상이성질체의 혼합물의 직접 분리, 또는 (4) 입체선택적 화학적 또는 효소적 시약을 사용한 동역학적 분할로 예시된다. 또한, 라세미 혼합물은 널리 공지된 방법에 의해, 예컨대, 키랄-상 기체 크로마토그래피에 의해, 또는 키랄 용매 중에서 화합물을 결정화함으로써 그의 성분 거울상이성질체로 분할될 수 있다. 단일 반응물이 새로운 입체중심의 생성 동안 또는 기존의 것의 변환 동안에 입체이성질체의 불균등한 혼합물을 형성하는 화학적 또는 효소적 반응인 입체선택적 합성이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 입체선택적 합성은 거울상- 및 부분입체선택적 변환 둘 다를 포괄한다. 예를 들어, 문헌 [Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009]을 참조한다.

[0069] 또한, 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기의 배열 또는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 주위의 치환기의 배열로부터 생성되는 기하 이성질체가 본 개시내용의 화합물로 존재할 수 있다. 기호 $\overset{\cdots\cdots}{=}$는 본원에 기재된 바와 같은 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 나타낸다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 "Z" 또는 "E" 배위인 것으로 지정되며, 여기서 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 이중 결합을 도시하는 구조는 "E" 및 "Z" 이성질체 둘 다를 포괄한다.

[0070] 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"로 지칭될 수 있으며, 여기서 "시스"는 이중 결합의 동일 측면 상에 있는 치환기를 나타내고 "트랜스"는 이중 결합의 반대 측면 상에 있는 치환기를 나타낸다. 또한, 카르보시클릭 고리 주위의 치환기의 배열은 "시스" 또는 "트랜스"로 지정될 수 있다. 용어 "시스"는 고리면의 동일한 측면 상에 있는 치환기를 나타내고, 용어 "트랜스"는 고리면의 반대 측면 상에 있는 치환기를 나타낸다. 치환기가 고리면의 동일 및 반대 측면 둘 다에 배치된 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 지정된다.

[0071] 본 개시내용은 또한, 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고 본원에 언급된 화합물과 동일한 동위원소로 표지된 화합물을 포함한다. 본원에 기재된 화합물 내로 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대, 각각 ^{2}H ("D"), ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 중수소로 대체된 1개 이상의 H 원자를 가질 수 있다.

[0072] 특정의 동위원소 표지된 화합물 (예를 들어, ^{3}H 및 ^{14}C로 표지된 화합물)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용할 수 있다. 삼중수소화 (즉, ^{3}H) 및 탄소-14 (즉, ^{14}C) 동위원소는 그의 제조의 용이성 및 검출감도에 있어 특히 바람직할 수 있다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^{2}H)에 의한 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특정의 치료 이점 (예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건 감소)을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서는 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 예를 들어, 실시예 섹션에서와 같이 본원에 개시된 것과 유사한 하기 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0073] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는" 및 "약리학상 허용되는"은 화합물, 분자 엔티티, 조성물, 물질 및/또는 투여 형태가 적절하게 동물 또는 인간에게 투여되었을 때, 유해 반응, 알레르기 반응 또는 다른 불리한 반응을 일으키지 않는 것을 지칭한다. 인간에게 투여하기 위해서는, 제제는 FDA 사무국의 생물제제 표준(Biologics standards)이 요구하는 바와 같은 무균도, 발열성, 일반적인 안전성 및 순도 표준을 충족시켜야 한다.

[0074] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 담체" 및 "제약상 허용되는 부형제"는 제약 투여와 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 포스페이트 완충 염수 용액, 물, 에멀젼 (예를 들어, 예컨대 유/수 또는 수/유 에멀젼), 및 다양한 유형의 습윤제를 포함할 수 있다. 조성물은 또한 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0075] 본원에 사용된 어구 "제약 조성물"은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된 본원에 개시된 바와 같은 적어도 1종의 화합물을 포함하는 조성물을 지칭한다. 제약 조성물은 또한 보충적인, 추가적인, 또는 증진된 치료 작용을 제공하는 다른 활성 화합물을 또한 함유할 수 있다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "개체", "환자" 및 "대상체"는 상호교환가능하게 사용되며, 포유동물, 바람직하게는, 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 및 보다 바람직하게는 인간을 포함한, 임의의 동물을 포함한다. 본 개시내용에 기재된 화합물은 포유동물, 예컨대 인간에게 투여될 수 있지만, 다른 포유동물, 예컨대 수의학적 치료를 필요로 하는 동물, 예를 들어, 가축 (예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물 (예를 들어, 소, 양, 돼지, 말 등) 및 실험실 동물 (예를 들어, 래트, 마우스, 기니 피그 등)에게도 투여될 수 있다. 본 개시내용에 기재된 방법으로 치료되는 포유동물은 바람직하게는, 예를 들어, 통증 또는 우울증의 치료가 요망되는 포유동물이다.

[0077] 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 상태, 질환, 장애 등 (그의 1종 이상의 증상 포함)을 개선시키는 임의의 효과, 예를 들어, 완화, 감소, 조정, 호전 또는 제거하는 것을 포함한다. 치료하는 것은 장애를 치유하거나, 개선하거나, 또는 적어도 부분적으로 호전시키는 것일 수 있다.

[0078] 용어 "장애"는 달리 나타내지 않는 한, 용어 "질환", "상태" 또는 "질병"을 지칭하며, 이들과 상호교환가능하게 사용된다.

[0079] 본원에 사용된 용어 "조정"은 길항작용 (예를 들어, 억제), 효능작용, 부분 길항작용 및/또는 부분 효능작용을 지칭하고, 이를 포함한다.

[0080] 본원에 사용된 어구 "치료 유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 추구되고 있는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 화합물 (예를 들어, 개시된 화합물)의 양을 지칭한다. 본 개시내용에 기재된 화합물은 질환을 치료하기 위한 치료 유효량으로 투여될 수 있다. 화합물의 치료 유효량은 질환, 예컨대 우울증의 증상을 완화시키는 양과 같이, 목적하는 치료적 및/또는 예방적 효과를 달성하는 데 요구되는 양일 수 있다.

[0081] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 염(들)"은 본 개시내용의 화합물에 존재할 수 있고/거나, 본 개시내용의 조성물에서 사용될 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염(들)을 지칭한다. 본 개시내용의 화합물의 제약상 허용되는 염 (예컨대, 산 또는 염기)은 환자에게 투여되었을 때, 본 발명의 화합물 또는 그의 활성 대사물 또는 잔류물을 제공할 수 있다.

[0082] 성질상 염기성인 본 발명의 조성물 중에 포함되는 화합물은, 다양한 무기 및 유기 산과 함께 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산은, 비-독성 산 부가염, 즉 말레이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 약리학상 허용되는 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것들이다.

[0083] 성질상 산성인 본 발명의 조성물 중에 포함되는 화합물은, 다양한 약리학상 허용되는 양이온과 함께 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 및 특히 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨 및 철 염을 포함한다.

[0084] 염기성 또는 산성 모이어티를 포함하는 본 발명의 조성물 중에 포함되는 화합물은 또한, 다양한 아미노산과 함께 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 산성 및 염기성 기; 예를 들어, 1개의 아미노 및 1개의 카르복실산 기 둘 다를 함유할 수 있다. 이러한 경우에, 화합물은 산 부가염, 쯔비터이온, 또는 염기 염으로서 존재할 수 있다.

[0085] 본원에 개시된 화합물은 제약상 허용되는 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태뿐만 아니라, 비용매화 형태로 존재할 수 있으며, 본 개시내용은 용매화된 형태 및 비용매화 형태, 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 무정형이다. 특정 실시양태에서, 화합물은 단일 다형체이다. 다양한 실시양태에서, 화합물은 다형체의 혼합물이다. 특정 실시양태에서, 화합물은 결정질 형태이다.

[0086] 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 개시된 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 생성하기 위해 생체내에서 변환되는 화합물을 지칭한다. 변환은 다양한 위치에서 (예컨대, 장 내강 내에서, 또는 장, 혈액 또는 간으로의 통과시에) 다양한 메카니즘에 의해 (예컨대, 에스테라제, 아미다제, 포스파타

제, 산화적 및 또는 환원적 대사에 의해) 일어날 수 있다. 전구약물은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Rautio, Kumpulainen *et al.*, Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255] 참조). 예를 들어, 본원에 기재된 화합물 또는 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 카르복실산 관능기를 함유하는 경우에, 전구약물은 카르복실산 기의 수소 원자를 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_{12})알카노일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알카노일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-(C_1-C_2)알킬아미노(C_2-C_3)알킬 (예컨대, β-디메틸아미노에틸), 카르바모일-(C_1-C_2)알킬, N,N-디(C_1-C_2)알킬카르바모일-(C_1-C_2)알킬, 피페리디노-(C_2-C_3)알킬, 피롤리디노-(C_2-C_3)알킬 또는 모르폴리노(C_2-C_3)알킬과 같은 기로 대체함으로써 형성되는 에스테르일 수 있다.

[0087] 유사하게, 본원에 기재된 화합물이 알콜 관능기를 함유하는 경우에, 전구약물은 알콜 기의 수소 원자를 (C_1-C_6)알카노일옥시메틸, 1-((C_1-C_6)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C_1-C_6)알카노일옥시)에틸 (C_1-C_6)알콕시카르보닐옥시메틸, N-(C_1-C_6)알콕시카르보닐아미노메틸, 숙시노일, (C_1-C_6)알카노일, α-아미노(C_1-C_4)알카노일, 아릴아실 및 α-아미노아실, 또는 α-아미노아실-α-아미노아실 (여기서, 각각의 α-아미노아실 기는 천연 발생 L-아미노산, P(O)(OH)$_2$, -P(O)(O(C_1-C_6)알킬)$_2$ 또는 글리코실 (탄수화물의 헤미아세탈 형태의 히드록실 기의 제거로부터 생성되는 라디칼)로부터 독립적으로 선택됨)과 같은 기로 대체함으로써 형성될 수 있다.

[0088] 본원에 기재된 화합물에 아민 관능기가 혼입되는 경우에, 전구약물은, 예를 들어, 아미드 또는 카르바메이트, N-아실옥시알킬 유도체, (옥소디옥솔레닐) 메틸 유도체, N-만니히 염기, 이민 또는 엔아민의 생성에 의해 형성될 수 있다. 또한, 2급 아민은 대사적으로 절단되어 생물활성 1급 아민을 생성할 수 있거나, 또는 3급 아민은 대사적으로 절단되어 생물활성 1급 또는 2급 아민을 생성할 수 있다. 예를 들어 문헌 [Simplicio, *et al.*, *Molecules* 2008, *13,* 519] 및 그의 참고문헌을 참조한다.

[0089] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용에 관한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0090] 발명의 설명 전반에 걸쳐, 조성물 및 키트가 특정 성분을 갖거나, 포함하거나(including), 또는 포함하는(comprising) 것으로 기재되는 경우, 또는 공정 및 방법이 특정 단계를 갖거나, 포함하거나, 또는 포함하는 것으로 기재되는 경우, 추가로, 본 개시내용의 조성물 및 키트는 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어지고, 본 개시내용에 따른 공정 및 방법은 언급된 처리 단계로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어지는 것으로 고려된다.

[0091] 본 출원에서, 요소 또는 성분이 언급된 요소 또는 성분의 목록에 포함되고/되거나 그로부터 선택되는 것으로 언급되는 경우에, 상기 요소 또는 성분은 언급된 요소 또는 성분 중 어느 하나일 수 있거나, 또는 상기 요소 또는 성분은 언급된 요소 또는 성분 중 둘 이상으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0092] 추가로, 본원에 기재된 조성물 또는 방법의 요소 및/또는 특색은 본원에 명백한지 또는 내포되어 있는지와는 상관없이, 본 개시내용의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 방식으로 조합될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 예를 들어, 특정한 화합물이 언급되는 경우, 문맥상 달리 이해되지 않는 한, 상기 화합물은 본 개시내용의 조성물 및/또는 본 개시내용의 방법의 다양한 실시양태에서 사용될 수 있다. 다시 말해서, 본 출원 내에서 실시양태는 명확하고 간결한 출원이 기재 및 도면 작성될 수 있도록 하는 방식으로 기재되고 도시되지만, 실시양태는 본 교시 및 개시내용(들)으로부터 벗어나지 않으면서 다양하게 조합 또는 분리될 수 있는 것으로 의도되고, 인지될 것이다. 예를 들어, 본원에 기재되고 도시된 모든 특색들은 본원에 기재되고 도시된 본 개시내용(들)의 모든 측면에 적용가능할 것이라는 것이 인지될 것이다.

[0093] 본 개시내용에서 단수형태는 문맥상 부적절하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과의 (즉, 적어도 하나의) 단수형태의 문법상 객체를 지칭하기 위해 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0094] 용어 "및/또는"은 본 개시내용에서 달리 나타내지 않는 한 "및" 또는 "또는"을 의미하기 위해 사용된다.

[0095] 표현 "중 적어도 하나"는 문맥상 및 사용으로부터 달리 이해되지 않는 한, 상기 표현 다음에 오는 언급된 객체들 및 언급된 객체들 중 둘 이상의 것의 다양한 조합을 각각 개별적으로 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 셋

이상의 언급된 객체와 함께 연결된 표현 "및/또는"은 문맥상 달리 이해되지 않는 한, 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다.

[0096] 용어 "포함하다", "포함한다", "포함하는", "갖다", "갖는다", "갖는", "함유하다", "함유한다" 또는 "함유하는" (그의 문법적 등가물 포함)의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 또는 문맥상 달리 이해되지 않는 한, 일반적으로 개방형이고 비제한적인 것으로, 예를 들어, 언급되지 않은 추가의 요소 또는 단계를 배제시키지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0097] 정량 값 앞에 용어 "약"이 사용되는 경우, 본 개시내용은 또한 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 특정의 정량 값 그 자체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "약"은 달리 나타내거나 암시되지 않는 한, 공칭 값으로부터의 ±10% 편차를 지칭한다.

[0098] 조성물 중의 성분 또는 물질의 양과 관련하여 백분율로 제공되는 경우, 백분율은 달리 언급되지 않는 한, 또는 문맥상 달리 이해되지 않는 한, 중량 기준 백분율인 것으로 이해되어야 한다.

[0099] 예를 들어, 중합체의, 절대값이 아닌, 분자량이 제공되는 경우, 이때 분자량은 달리 언급되지 않는 한, 또는 문맥상 달리 이해되지 않는 한, 평균 분자량인 것으로 이해되어야 한다.

[0100] 본 개시내용이 작동가능하게 유지되는 한, 단계 순서 또는 특정 작업을 수행하는 순서는 중요하지 않은 것으로 이해되어야 한다. 더욱이, 2개 이상의 단계 또는 작용은 동시에 수행될 수 있다.

[0101] 본 명세서의 다양한 부분에서, 치환기가 군으로 또는 범위로 개시된다. 구체적으로 그 기재는 이러한 군 및 범위의 구성원의 각각의 및 모든 개별 하위조합을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "C_{1-6} 알킬"은 구체적으로 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5 및 C_5-C_6 알킬을 개별적으로 개시하는 것으로 의도된다. 다른 예로서, 0 내지 40 범위의 정수는 구체적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 및 40을 개별적으로 개시하는 것으로 의도되고, 1 내지 20 범위의 정수는 구체적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 및 20을 개별적으로 개시하는 것으로 의도된다. 추가의 예는 어구 "1-5개의 치환기로 임의로 치환된"이 구체적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 0-5, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-5, 2-4, 2-3, 3-5, 3-4 및 4-5개의 치환기를 포함할 수 있는 화학적 기를 개별적으로 개시하는 것으로 의도되는 것을 포함한다.

[0102] 본원의 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 어휘, 예를 들어, "예컨대" 또는 "포함한"의 사용은 단지 본 개시내용을 보다 잘 예시하기 위한 것으로 의도되며, 청구되지 않는 한, 본 개시내용의 범주를 제한하는 것이 아니다. 본 명세서의 어떠한 어휘도 본 개시내용의 실시에 필수적인 임의의 미청구 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

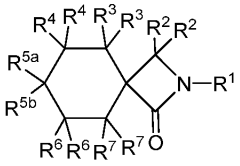
[0103] 추가로, 변수에 정의가 수반되지 않는 경우, 이때 변수는 문맥상 상이한 것으로 이해되지 않는 한, 본 개시내용의 다른 부분에서 발견되는 바와 같이 정의된다. 추가로, 각각의 변수 및/또는 치환기, 예를 들어 C_1-C_6 알킬, R^2, R^b, w 등이 임의의 구조 또는 화합물에 1회 초과로 나타날 때, 그의 정의는 동일 구조 또는 화합물 내 다른 부분에서의 그의 정의와는 독립적일 수 있다.

[0104] 본원의 화학식 및/또는 화합물 내 변수 및/또는 치환기의 정의는 다중의 화학적 기를 포괄한다. 본 개시내용은 예를 들어, i) 변수 및/또는 치환기의 정의가 본원에 제시된 상기 화학적 기로부터 선택되는 단일의 화학적 기인 실시양태, ii) 상기 정의가 본원에 제시된 것으로부터 선택되는 2개 이상의 화학적 기의 집합인 실시양태, 및 iii) 화합물이 변수 및/또는 치환기의 조합에 의해 정의되고, 여기서 변수 및/또는 치환기는 (i) 또는 (ii)에 의해 정의되는 것인 실시양태를 포함한다.

[0105] 본 개시내용의 다양한 측면은 본원에서 명확성을 위해 표제 하에 및/또는 섹션에 제시되어 있지만; 하나의 특정한 섹션에 기재되어 있는 본 개시내용의 모든 측면, 실시양태, 또는 특색은 상기 특정한 섹션으로 제한되는 것이 아니며, 오히려 본 개시내용의 임의의 측면, 실시양태, 또는 특색에 적용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0106] 화합물

[0107] 개시된 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0108] 

[0109] 여기서,

[0110] R^1은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알킬-페닐, $-C(O)-R^{31}$, $-C(O)-O-R^{32}$, 페닐, 및 $-CH(R^8)-C(O)-R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 페닐은 $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0111] R^2는 각 경우에 독립적으로 H, $-C_1-C_4$알킬, 및 $-C_1-C_4$할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0112] R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 각 경우에 각각 독립적으로 H, 히드록실, 할로겐, 시아노, $-C_1-C_4$알킬, 및 $-C_1-C_4$할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^3 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 인접한 탄소와 함께 3-원 카르보시클릭 고리를 형성하고 이는 할로겐, 히드록실, $-C_1-C_3$알킬, $-C_1-C_3$알콕시, $-C(O)NR^aR^b$, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0113] R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 시아노, $-C_1-C_4$알콕시, $-O-C_1-C_4$ 알킬-페닐, $-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^a-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, 및 $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 -COOH, $-C(O)NH_2$, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 페닐, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 페닐은 각 경우에 독립적으로 $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$할로알킬, $-C_1-C_4$알콕시, $-NR^aR^b$, 히드록실, 시아노, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0114] R^{5b}는 H, 할로겐, 시아노, $-C_1-C_4$알킬, 및 $-C_1-C_4$할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0115] R^{5a} 및 R^{5b}는 함께 옥소 기를 형성하고;

[0116] R^8 및 R^{10}은 독립적으로 H 및 $-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, -COOH, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0117] R^9 및 R^{11}은 독립적으로 히드록실, $-C_1-C_4$알콕시, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0118] R^{31}은 수소, $-C_1-C_6$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-C_3-C_6$시클로알킬, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0119] R^{32}는 수소, $-C_1-C_6$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-C_3-C_6$시클로알킬, 벤질, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0120] R^a 및 R^b는 각 경우에 각각 독립적으로 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알킬-페닐, $-C_1-C_4$알킬-C_3-C_7시클로알킬, $-C_1-C_4$알킬-헤테로시클로알킬, 및 $-C_1-C_4$알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원자를 포함하고, 페닐은 할로겐, 히드록실, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$알킬), $-C(O)N(C_1-C_4$알킬$)_2$, $-C_1-C_3$알킬 및 $-C_1-C_3$알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개

의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

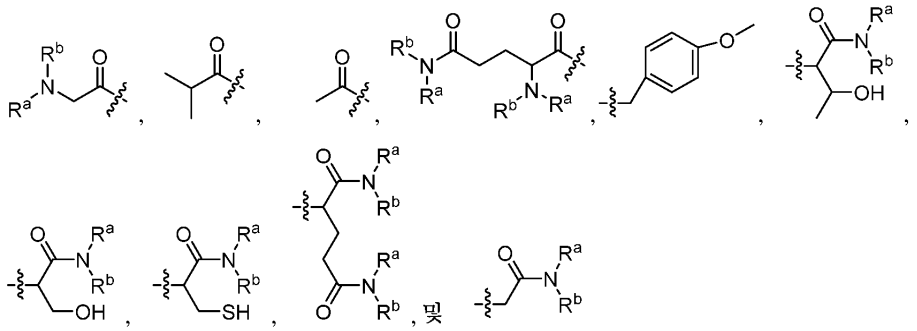
[0121] R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-6-원 헤테로시클로알킬 또는 5-8-원 헤테로아릴을 형성한다.

[0122] 특정 실시양태에서, 각각의 R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0123] 특정 실시양태에서, R^2는 각 경우에 독립적으로 H 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0124] 일부 실시양태에서, R^2는 H이다.

[0125] 특정 실시양태에서, R^1은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0126] , 여기서 R^a 및 R^b는 각 경우에 각각 독립적으로 수소 및 $-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

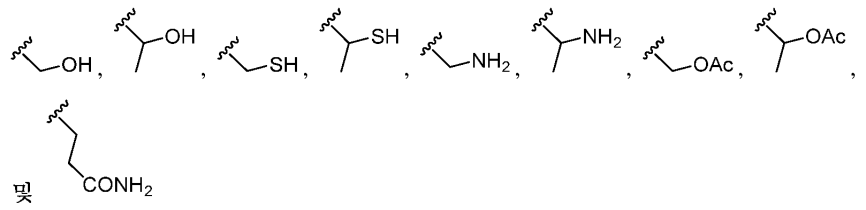
[0127] 일부 실시양태에서, R^1은 H, 4-메톡시벤질, 및 $-CH(R^8)-C(O)-R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R^8은 H 및 C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, -COOH, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; R^9는 히드록실, $-C_1-C_4$알콕시, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0128] 다양한 실시양태에서, R^8은 H 및 $-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NHR^a$, $-NH-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, -COOH, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0129] 일부 실시양태에서, R^8은 H 및 $-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NH_2$, -COOH, $-NH_2$, -SH, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 및 히드록실로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

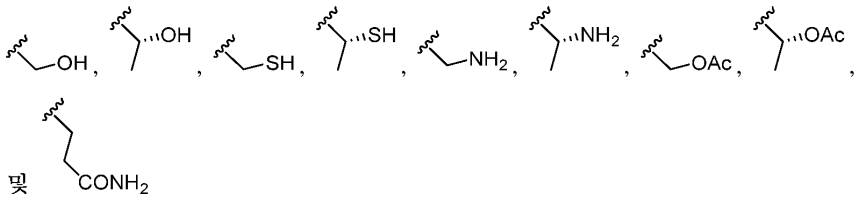
[0130] 특정 실시양태에서, R^8은 $-C_1-C_4$알킬이고, 이는 $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, -SH, $-OC(O)CH_3$, 및 히드록실로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0131] 특정 실시양태에서, R^8은 H, 메틸,



로 이루어진 군으로부터 선택된

다.

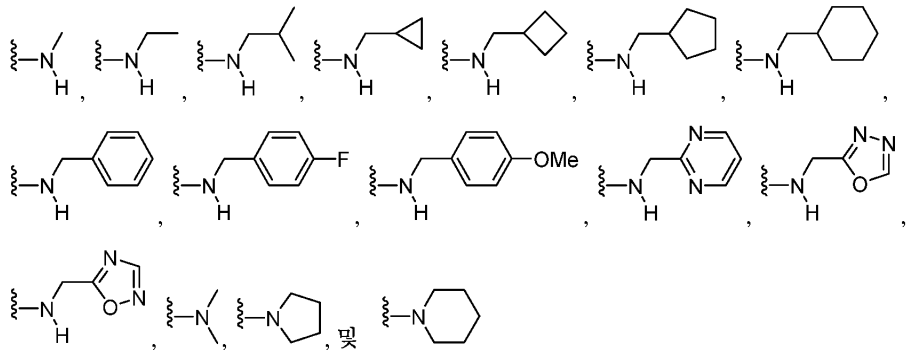
[0132] 일부 실시양태에서, R^8은 H, 메틸, 

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0133] 특정한 실시양태에서, R^8은

이다.

[0134] 일부 실시양태에서, R^9는 $-NR^aR^b$이다.

[0135] 특정 실시양태에서, R^9는 NH_2, 

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0136] 다양한 실시양태에서, R^9는 NH_2이다.

[0137] 일부 실시양태에서, R^{5b}는 H 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0138] 특정 실시양태에서, R^{5b}는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택된다.

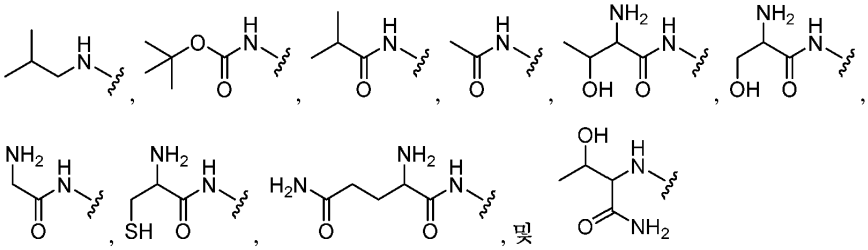
[0139] 특정한 실시양태에서, R^{5b}는 H이다.

[0140] 일부 실시양태에서, R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, C_1-C_4알콕시-페닐, $-C_1$-C_4알킬, $-NR^a$-C(O)-C_1-C_4알킬, $-NR^a$-C(O)-O-C_1-C_4알킬, $-NR^aR^b$, 및 $-NR^aCH(R^{10})$-C(O)-R^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NH_2$, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)$-C_1-C_4알킬, $-C(O)$-O-C_1-C_4알킬, $-O$-C(O)-C_1-C_4알킬, 히드록실, 페닐 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 페닐은 각 경우에 독립적으로 $-C_1$-C_4알킬, $-C_1$-C_4할로알킬, $-C_1$-C_4알콕시, 히드록실, 시아노 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0141] 일부 실시양태에서, R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, $-C_1$-C_4알킬, $-O$-CH_2-Ph, -NH-C(O)-C_1-C_4알킬, -NH-C(O)-O-C_1-C_4알킬, $-NHR^b$, 및 $-NR^aCH(R^{10})$-C(O)-R^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NH_2$, $-NR^aR^b$, -SH, $-O$-C(O)-C_1-C_4알킬, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

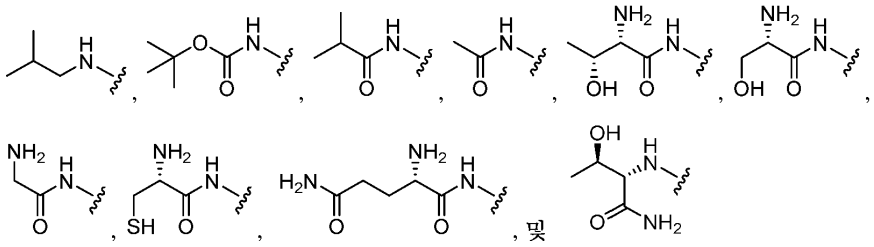
[0142] 일부 실시양태에서, R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 메틸, -O-CH_2-Ph, -NH_2, -NH-C_1-C_4알킬, -NH-C(O)-C_1-C_4알킬, -NH-C(O)-O-C_1-C_4알킬, 및 -$NR^aCH(R^{10})$-C(O)-R^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 -C(O)NH_2, -NH_2, -SH, -$OC(O)CH_3$, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; R^{10}은 H 및 C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^aR^b, -SH, -C(O)-C_1-C_4알킬, -C(O)-O-C_1-C_4알킬, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, -C_1-C_4알콕시, -COOH, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; R^{11}은 히드록실, -C_1-C_4알콕시, 및 -NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0143] 일부 실시양태에서, R^{5b}는 H이고; R^{5a}는 히드록실, 할로겐, 메틸, -O-CH_2-Ph, -NH_2,



로 이루어진 군으로부터 선택된다.

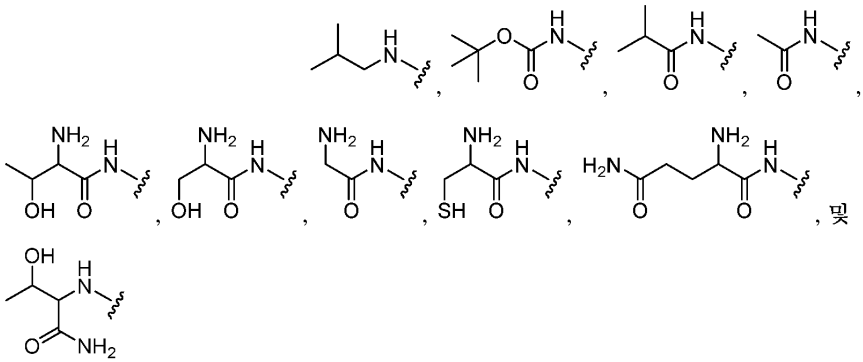
[0144] 일부 실시양태에서, R^{5b}는 H이고; R^{5a}는 히드록실, 할로겐, 메틸, -O-CH_2-Ph, -NH_2,



로 이루어진 군으로부터 선택된다.

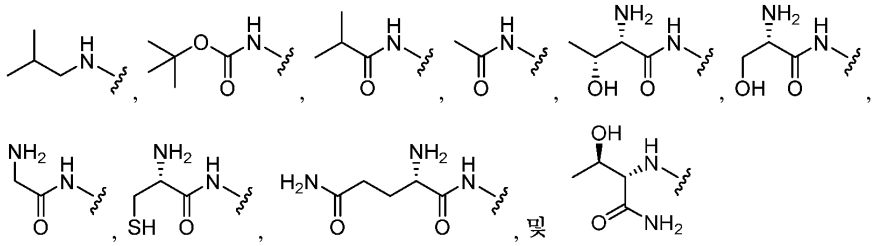
[0145] 일부 실시양태에서, R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, -C_1-C_4알콕시-페닐, -C_1-C_4알킬, -NR^a-C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^a-C(O)-O-C_1-C_4알킬, -NR^aR^b, 및 -$NR^aCH(R^{10})$-C(O)-R^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 -C(O)NH_2, -NR^aR^b, -SH, -C(O)-C_1-C_4알킬, -C(O)-O-C_1-C_4알킬, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; R^{10}은 H 및 C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^aR^b, -SH, -C(O)-C_1-C_4알킬, -C(O)-O-C_1-C_4알킬, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, -C_1-C_4알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; R^{11}은 히드록실, -C_1-C_4알콕시, 및 -NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{5b}는 H이고; R^1은 H이다.

[0146] 일부 실시양태에서, R^{5a}는 히드록실, 할로겐, 메틸, -O-CH_2-Ph, NH_2,



로 이루어진 군으로부터 선택된다.

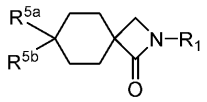
[0147] 일부 실시양태에서, R^{5a}는 히드록실, 할로겐, 메틸, -O-CH_2-Ph, NH_2,



로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0148] 특정 실시양태에서, R^1 및/또는 R^{5a}는 독립적으로 아미노산 또는 아미노산의 유도체, 예를 들어, H_2N-CH(아미노산 측쇄)-C(O)NH_2에 의해 나타내어지는 알파 "아미노 아미드"일 수 있다. 특정 실시양태에서, 아미노산 또는 아미노산 유도체의 아미노 기의 질소 원자는 본원에 기재된 화학식 내의 고리 질소이다. 이러한 실시양태에서, 아미노산의 카르복실산 또는 아미노 아미드 (아미노 산 유도체)의 아미드 기는 고리 구조 내에 속하지 않고, 즉 고리 원자가 아니다. 특정 실시양태에서, 아미노산 또는 아미노 산 유도체의 카르복실산 기는 본원에 개시된 화학식 내 고리 질소와 아미드 결합을 형성하여, 이로써 아미노 아미드를 제공하고, 여기서 아미노 아미드의 아미노 기는 고리 구조 내에 속하지 않고, 즉 고리 원자가 아니다. 다양한 실시양태에서, 아미노산 또는 아미노산의 유도체는 적절하게 및 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 그의 아미노 기, 아미드 기, 카르복실산 기, 또는 그의 메틸렌 또는 고차 알킬렌 기를 통해 고리 탄소에 결합될 수 있다. 특정 실시양태에서, R^1 및/또는 R^{5a}는 독립적으로 알파 아미노산, 알파 아미노산 유도체, 및/또는 또 다른 아미노산 또는 아미노산 유도체, 예컨대 베타 아미노산 또는 베타 아미노산 유도체, 예를 들어, 베타 아미노 아미드일 수 있다.

[0149] 개시된 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다:

[0150] 

[0151] 여기서,

[0152] R^1은 H, -C_1-C_4알킬, -C_1-C_4알킬-페닐, 및 -CH(R^8)-C(O)-R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 페닐은 -C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0153] R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 시아노, -C_1-C_4알콕시, -O-C_1-C_4 알킬-페닐, -C_1-C_4알킬, -C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^a-C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^a-C(O)-O-C_1-C_4알킬, -NR^aR^b, 및 -NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기

서 C_1-C_4알킬은 -COOH, -C(O)NH_2, -NR^aR^b, -SH, -C(O)-C_1-C_4알킬, -C(O)-O-C_1-C_4알킬, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, -C_1-C_4알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 페닐은 -C_1-C_4알킬, -C_1-C_4할로알킬, -C_1-C_4알콕시, -NR^aR^b, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0154] R^{5b}는 H, 할로겐, -C_1-C_4알킬, 및 -C_1-C_4할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0155] R^{5a} 및 R^{5b}는 함께 옥소 기를 형성하고;

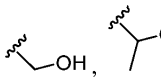
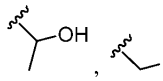
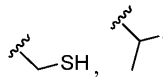
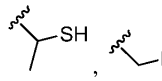
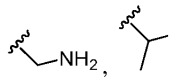
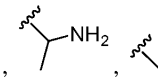
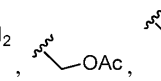
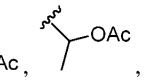
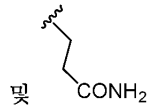
[0156] R^8 및 R^{10}은 독립적으로 H 및 -C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-C_1-C_4알킬, -NR^aR^b, -SH, -C(O)-C_1-C_4알킬, -C(O)-O-C_1-C_4알킬, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, -COOH, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0157] R^9 및 R^{11}은 독립적으로 히드록실, C_1-C_4알콕시, 및 -NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0158] R^a 및 R^b는 각 경우에 각각 독립적으로 H, -C_1-C_4알킬, -C_1-C_4알킬-페닐, -C_1-C_4알킬-C_3-C_7시클로알킬, -C_1-C_4알킬-헤테로시클로알킬, 및 -C_1-C_4알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원자를 포함하고, 페닐은 할로겐, 히드록실, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4알킬), -C(O)N(C_1-C_4알킬)$_2$, -C_1-C_3알킬 및 -C_1-C_3알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0159] R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-6-원 헤테로시클로알킬 또는 5-8-원 헤테로아릴을 형성한다.

[0160] 일부 실시양태에서, R^1은 H 또는 -CH(R^8)-C(O)-R^9이고; R^8은 H 및 -C_1-C_4알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 -C(O)NH_2, -NH_2, -SH, -O-C(O)-C_1-C_4알킬, -C_1-C_4알콕시, 및 히드록실로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; R^9는 독립적으로 히드록실, -C_1-C_4알콕시, 및 -NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택된다.

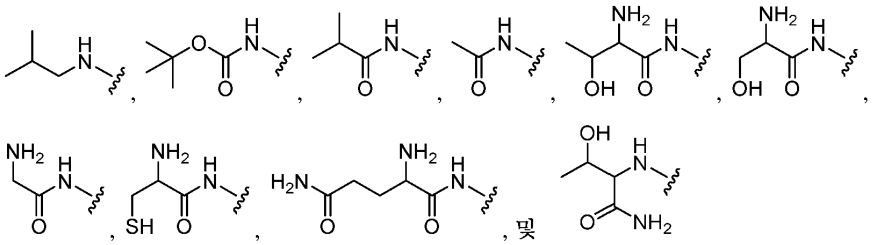
[0161] 일부 실시양태에서, R^8은 H, 메틸,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0162] 일부 실시양태에서, R^1은 H이다.

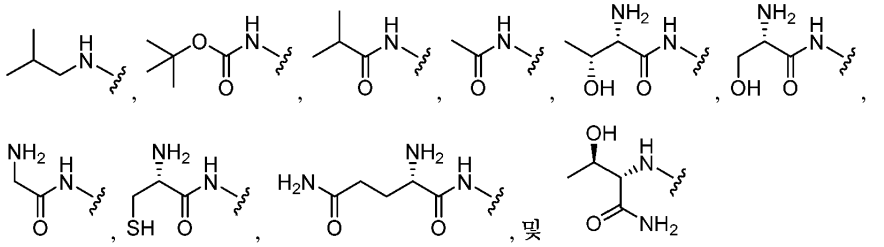
[0163] 일부 실시양태에서, R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 메틸, -O-CH_2-Ph, -NH_2, -NH-C_1-C_4알킬, -NH-C(O)-C_1-C_4알킬, -NH-C(O)-O-C_1-C_4알킬, 및 -NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 -C(O)NH_2, -NH_2, -SH, -OC(O)CH_3, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; R^{5b}는 H 또는 할로겐이다.

[0164] 일부 실시양태에서, R^{5b}는 H 또는 할로겐이고; R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 메틸, -O-CH_2-Ph, -NH_2,



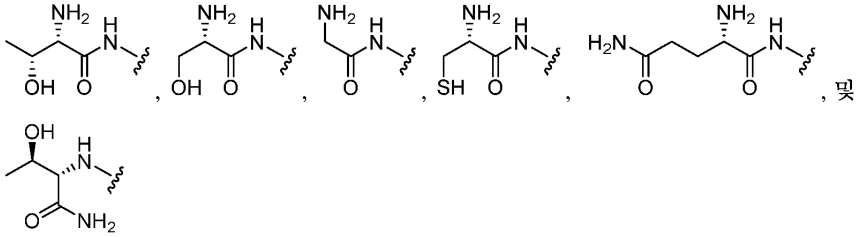
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0165] 일부 실시양태에서, R^{5b}는 H 또는 할로겐이고; R^{5a}는 히드록실, 할로겐, 메틸, $-O-CH_2-Ph$, $-NH_2$,



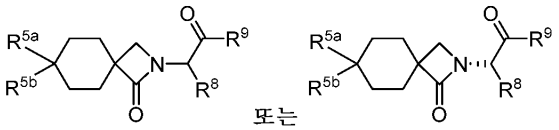
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0166] 일부 실시양태에서, R^1은 H이고; R^{5b}는 H이고; R^{5a}는



로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0167] 개시된 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다:

[0168] 

[0169] 여기서,

[0170] R^1은 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알킬-페닐, 및 $-CH(R^8)-C(O)-R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 페닐은 $-C_1-C_4$알킬, C_1-C_4알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0171] R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 시아노, $-C_1-C_4$알콕시, $-O-C_1-C_4$ 알킬-페닐, $-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^a-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, 및 $-NR^aCH(R^{10})-C(O)-R^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 -COOH, $-C(O)NH_2$, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알콕시, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 페닐은 $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$할로알킬, $-C_1-C_4$알콕시, $-NR^aR^b$, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선

택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0172] R^{5b}는 H, 할로겐, $-C_1-C_4$알킬, 및 $-C_1-C_4$할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0173] R^{5a} 및 R^{5b}는 함께 옥소 기를 형성하고;

[0174] R^8 및 R^{10}은 독립적으로 H 및 $-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-NR^aR^b$, -SH, $-C(O)-C_1-C_4$알킬, $-C(O)-O-C_1-C_4$알킬, $-O-C(O)-C_1-C_4$알킬, C_1-C_4알콕시, -COOH, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

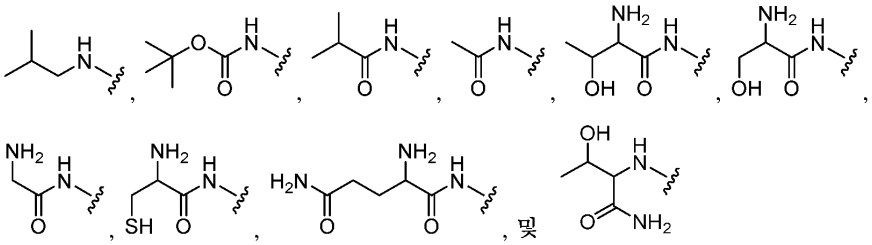
[0175] R^9 및 R^{11}은 독립적으로 히드록실, C_1-C_4알콕시, 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0176] R^a 및 R^b는 각 경우에 각각 독립적으로 H, $-C_1-C_4$알킬, $-C_1-C_4$알킬-페닐, $-C_1-C_4$알킬-C_3-C_7시클로알킬, $-C_1-C_4$알킬-헤테로시클로알킬, 및 $-C_1-C_4$알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원자를 포함하고, 페닐은 할로겐, 히드록실, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$알킬), $-C(O)N(C_1-C_4$알킬$)_2$, $-C_1-C_3$알킬 및 $-C_1-C_3$알콕시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

[0177] R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-6-원 헤테로시클로알킬 또는 5-8-원 헤테로아릴을 형성한다.

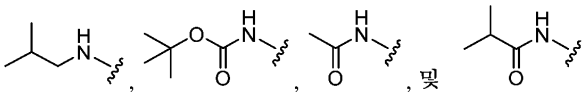
[0178] 일부 실시양태에서, R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 메틸, $-O-CH_2-Ph$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_4$알킬, $-NH-C(O)-C_1-C_4$알킬, 및 $-NH-C(O)-O-C_1-C_4$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_1-C_4알킬은 $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, -SH, $-OC(O)CH_3$, 히드록실, 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0179] 일부 실시양태에서, R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 메틸, $-O-CH_2-Ph$, $-NH_2$,



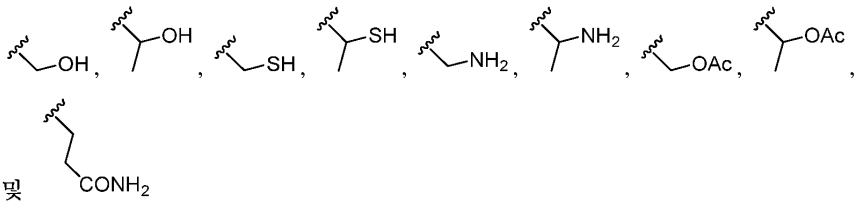
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0180] 일부 실시양태에서, R^{5b}는 H 또는 할로겐이고; R^{5a}는 H, 히드록실, 할로겐, 메틸, $-O-CH_2-Ph$, $-NH_2$,



로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0181] 일부 실시양태에서, R^8은 H, 메틸,

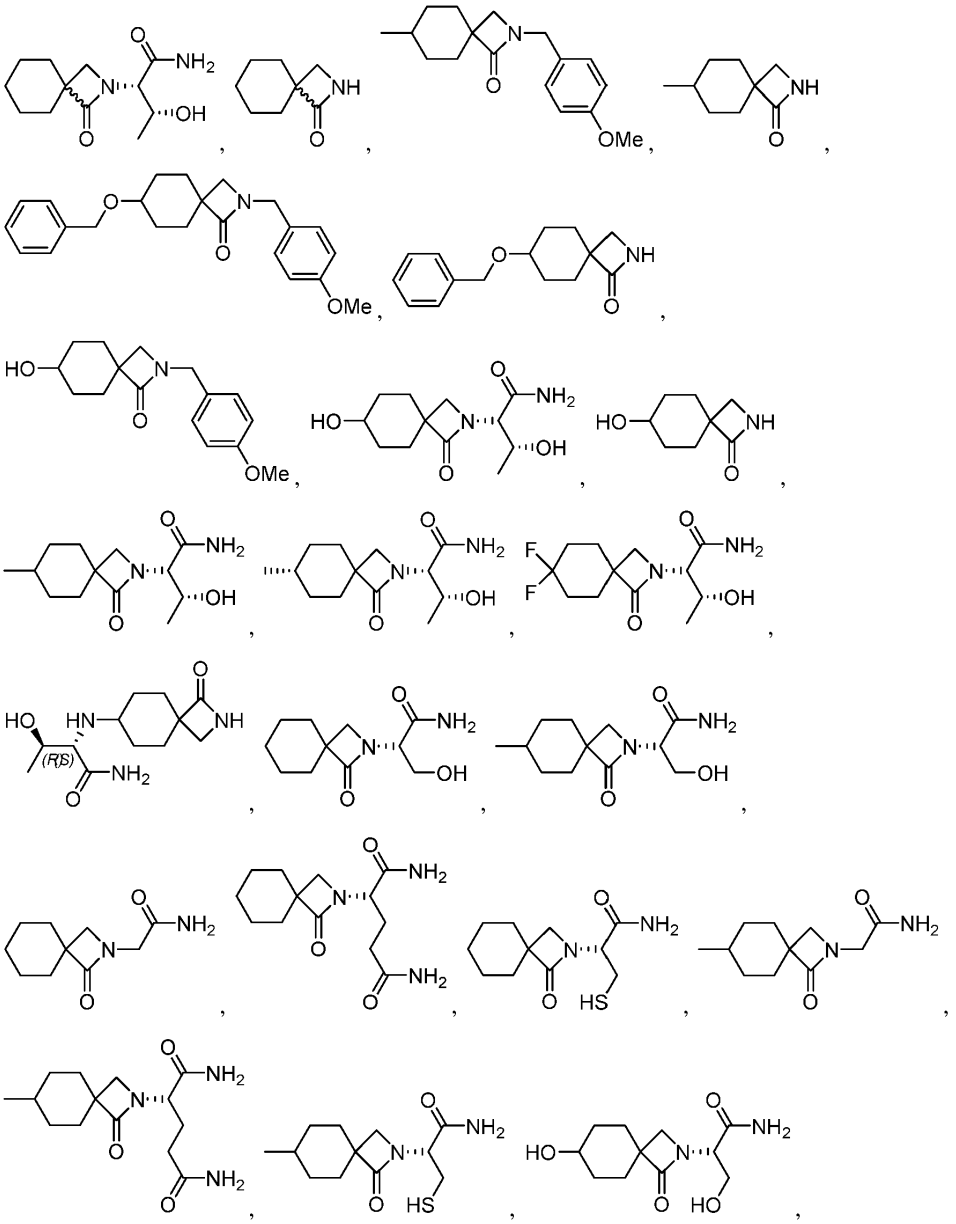


로 이루어진 군으로부터 선택된다.

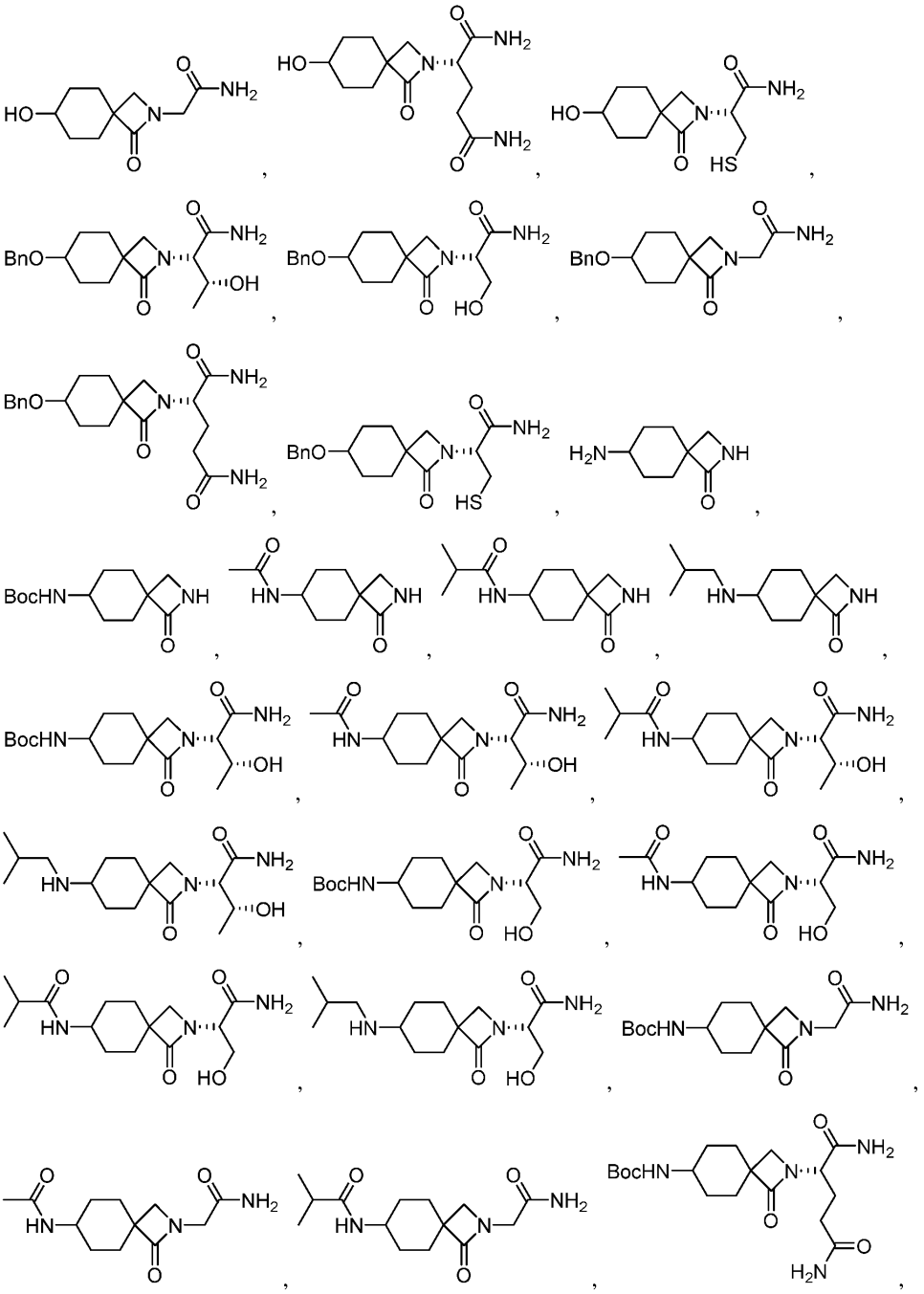
[0182] 일부 실시양태에서, R^9는 $-NH_2$이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 실시예 또는 표 1에 서술된 화합물로부터 선택되고, 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 입체이성질체를 포함한다.

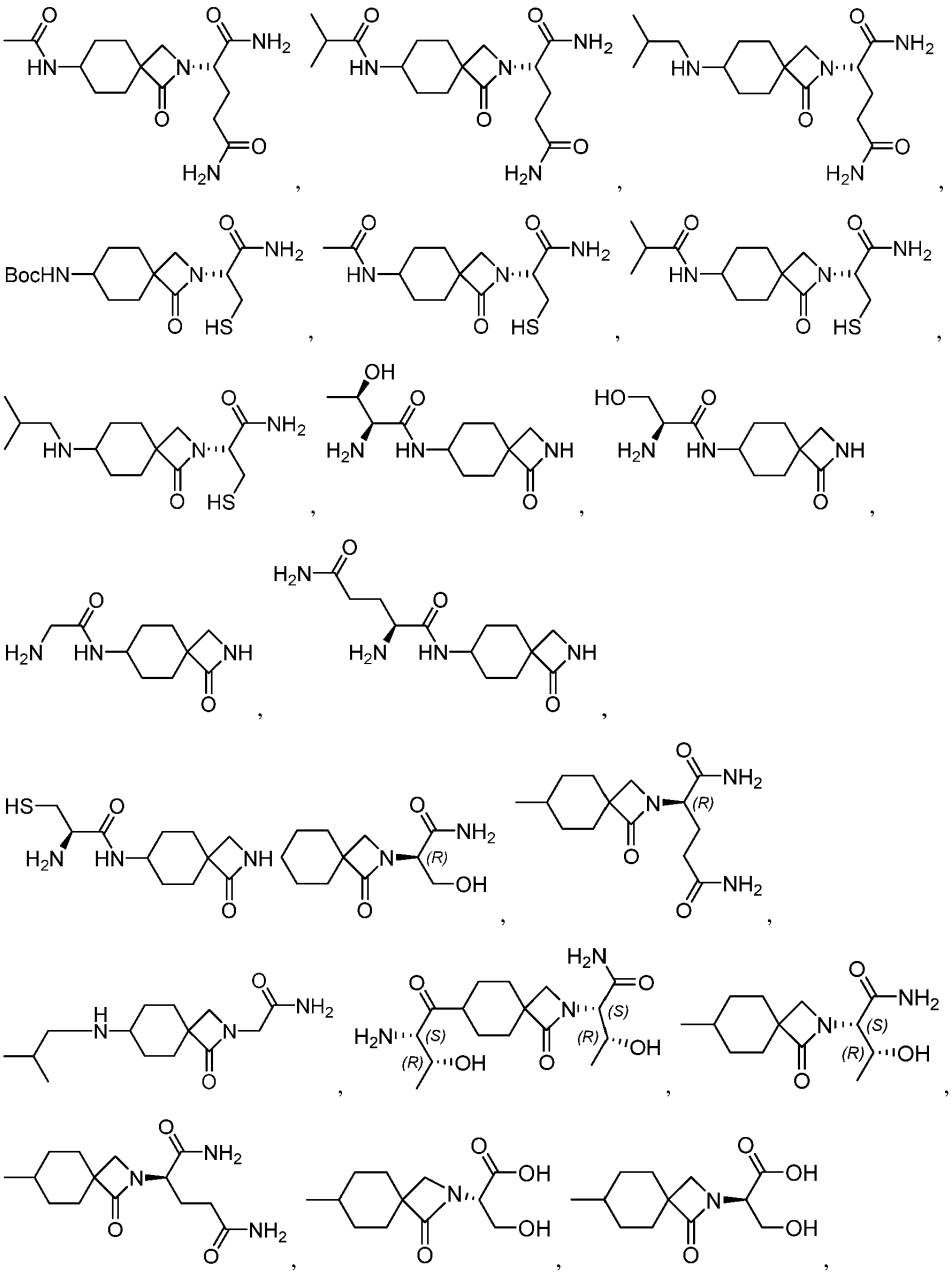
[0184] 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



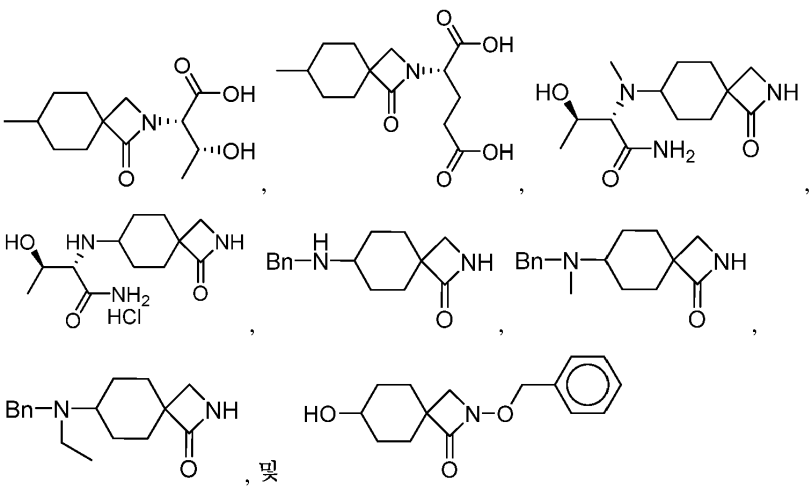
[0185]



[0186]



[0187]



[0188] , 또는 그의 입체이성질체 및/또는 제약상 허용되는 염.

[0189] 본 개시내용의 화합물 및 그의 제제는 복수의 키랄 중심을 가질 수 있다. 각 키랄 중심은 독립적으로 R, S, 또는 R 및 S의 임의의 혼합물일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 키랄 중심은 약 100:0 내지 약 50:50 ("라세미체"), 약 100:0 내지 약 75:25, 약 100:0 내지 약 85:15, 약 100:0 내지 약 90:10, 약 100:0 내지 약 95:5, 약 100:0 내지 약 98:2, 약 100:0 내지 약 99:1, 약 0:100 내지 50:50, 약 0:100 내지 약 25:75, 약 0:100 내지 약 15:85, 약 0:100 내지 약 10:90, 약 0:100 내지 약 5:95, 약 0:100 내지 약 2:98, 약 0:100 내지 약 1:99, 약 75:25 및 25:75, 또는 약 50:50의 R:S 비를 가질 수 있다. 보다 큰 비의 하나 이상의 이성질체 (즉, R 및/또는 S)를 포함하는 개시된 화합물의 제제는 개시된 화합물 또는 화합물의 혼합물의 라세미 제제에 비해 증진된 치료 특징을 보유할 수 있다. 일부 경우에, 화학식은 쐐기형 실선 또는 쐐기형 파선에 추가로 부착된 기재어 "-(R)-" 또는 "-(S)-"를 함유한다. 이러한 기재어는 3개의 다른 치환기에 부착되어 표시된 R 또는 S 배위를 갖는 메틴 탄소 (CH)를 보여주는 것으로 의도된다.

[0190] 개시된 화합물은 NMDA 수용체에서 효율적 양이온 채널 개방을 제공할 수 있고, 예를 들어 NMDA 수용체의 글루타메이트 부위 또는 글리신 부위 또는 다른 조정 부위에 결합하거나 또는 이와 회합하여 양이온 채널 개방에 도움을 줄 수 있다. 개시된 화합물은 효능제 또는 길항제로서의 작용을 통해 NMDA 수용체를 조절 (켜거나 또는 끔)하기 위해 사용될 수 있다.

[0191] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 특이적 NMDA 수용체 하위유형에 결합할 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물은 1종의 NMDA 하위유형에는 결합하지만, 또 다른 하위유형에는 결합하지 않을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물은 1종 또는 1종 초과의 NMDA 하위유형에 결합할 수 있고/거나, 특정의 다른 NMDA 하위유형에 대해 실질적으로 보다 적은 결합 활성을 가질 수 있다 (또는 실질적으로 어떠한 결합 활성도 가지지 않을 수 있다).

[0192] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 NMDA 수용체에 결합할 수 있다. 개시된 화합물은 특정의 투여 범위에 대해서는 NMDA 수용체에 결합하여 효능제-유사 활성 (촉진)을 생성할 수 있고/거나, 특정의 투여 범위에 대해서는 NMDA 수용체에 결합하여 길항제-유사 활성 (억제)을 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 기존 NMDA 수용체 조정제의 활성보다 10배 이상의 효력을 보유할 수 있다.

[0193] 개시된 화합물은 높은 치료 지수를 나타낼 수 있다. 본원에 사용된 치료 지수는 집단의 50%에서 독성을 일으키는 용량 (즉, TD_{50}) 대 집단의 50%에 대한 최소 유효 용량 (즉, ED_{50})의 비를 지칭한다. 따라서, 치료 지수 = (TD_{50}):(ED_{50})이다. 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 적어도 약 10:1, 적어도 약 50:1, 적어도 약 100:1, 적어도 약 200:1, 적어도 약 500:1, 또는 적어도 약 1000:1의 치료 지수를 가질 수 있다.

[0194] 조성물

[0195] 다른 측면에서, 개시된 화합물 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 제제 또는 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 1종 이상의 개시된 화합물의 라세미 혼합물 또는 다양한 입체이성질체 혼합물을 포함한다.

[0196] 제약 기술분야에 공지된 바와 같이, 제제는 이를 필요로 할 수 있는 환자에게 활성제를 투여하는 것과 같은 사용을 위한 임의의 다양한 형태로 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 제약 조성물은 하기에 적합한 것들을 포함한, 고체 또는 액체 형태로의 투여를 위해 제제화될 수 있다: (1) 경구 투여, 예를 들어, 드렌치 (drench) (수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제 (예를 들어, 협측, 설하 및/또는 전신 흡수를 표적으로 하는 정제), 볼루스, 분말, 과립, 및 혀에 적용하기 위한 페이스트; (2) 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액 또는 지속-방출 제제로서, 예를 들어 피하, 근육내, 복강내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여; (3) 예를 들어 피부에 적용되는 크림, 연고, 또는 제어-방출 패치 또는 스프레이로서의 국소 적용; (4) 예를 들어 페사리, 크림 또는 폼으로서의 질내 또는 직장내 투여; (5) 설하 투여; (6) 안구 투여; (7) 경피 투여; 또는 (8) 비강 투여.

[0197] 예를 들어, 본 개시내용의 제약 조성물은 눈으로, 즉, 안구로의 전달에 적합할 수 있다. 관련된 방법은 제약 유효량의, 개시된 화합물 또는 개시된 화합물을 포함하는 제약 조성물을 그를 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 환자의 눈에 투여하는 것을 포함할 수 있고, 여기서, 투여는 국소적으로, 결막하로, 테논낭하로, 유리체내로, 안구후부로, 안구주위로, 전방내로, 및/또는 전신으로 이루어질 수 있다.

[0198] 제제 중 본원에 기재된 바와 같은 개시된 화합물의 양은 인자, 예컨대 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중에 따라 달라질 수 있다. 투여 요법을 조정하여 최적의 치료 반응을 제공할 수 있다. 예를 들어, 단일 볼루스를

투여할 수 있거나, 여러 분할 용량을 시간 경과에 따라 투여할 수 있거나 또는 용량은 치료 상황의 위급성에 의해 지시되는 바에 따라 비례하여 감소 또는 증가될 수 있다. 비경구 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여량 단위 형태는 치료될 포유동물 대상체를 위한 단일 투여량으로 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 계산된 활성 화합물을 미리 결정된 양으로 함유하여 요구되는 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성한다.

[0199] 투여 단위 형태에 대한 사양은 (a) 선택된 화합물의 특유한 특징 및 달성할 특정한 치료 효과, 및 (b) 개체에서의 감수성 치료를 위하여 이러한 활성 화합물을 배합하는 분야에서 고유한 한계에 의해 좌우되고, 그에 직접적으로 의존한다.

[0200] 치료 조성물은 전형적으로, 제조 및 저장 조건 하에 무균이고 안정하여야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀젼, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 질서있는 구조로서 제제화될 수 있다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴을 사용하고, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 다수의 경우에서, 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물 내에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로서 야기될 수 있다.

[0201] 화합물은 시한 방출 제제, 예를 들어 느린 방출 중합체를 포함하는 조성물로 투여될 수 있다. 화합물은, 화합물이 급속 방출하는 것을 막는 담체와 함께, 예컨대 임플란트 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한 제어 방출 제제로 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 폴리락트산, 및 폴리락트산, 폴리글리콜산 공중합체 (PLG)가 사용될 수 있다. 이러한 제제를 제조하기 위한 많은 방법은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[0202] 멸균 주사가능한 용액은 적절한 용매 중 필요한 양의 화합물을 상기 열거된 성분들 중 하나 또는 그의 조합과 함께 혼입시킨 후, 필요에 따라, 여과 멸균시킴으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성 성분 및 그의 이전에 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다.

[0203] 대안적 측면에 따라, 화합물은 화합물의 용해도를 증진시키는 1종 이상의 추가 화합물과 함께 제제화될 수 있다.

[0204] 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 치료 유효 용량의 본원에 기재된 화합물을 투여함으로써 상태를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상태는 정신 상태일 수 있다. 예를 들어, 정신병이 치료될 수 있다. 또 다른 측면에서, 신경계 상태가 치료될 수 있다. 예를 들어, 중추신경계, 말초신경계 및/또는 눈에 영향을 미치는 상태가 치료될 수 있다. 일부 실시양태에서, 신경변성 질환이 치료될 수 있다.

[0205] 일부 실시양태에서, 본 방법은 자폐증, 불안, 우울증, 양극성 장애, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD), 정신분열증, 정신병적 장애, 정신병적 증상, 사회적 위축, 강박 장애 (OCD), 공포증, 외상후 스트레스 증후군, 행동 장애, 충동 조절 장애, 물질 남용 장애 (예를 들어, 금단 증상, 오피에이트 중독, 니코틴 중독, 및 에탄올 중독), 수면 장애, 기억 장애 (예를 들어, 새로운 기억을 만드는 능력의 결핍, 상실 또는 감소), 학습 장애, 요실금, 다계통 위축, 진행성 핵상마비, 프리드리히 운동실조, 다운 증후군, 유약 X 증후군, 결절성 경화증, 올리브교소뇌위축, 뇌성 마비, 약물-유발 시신경염, 허혈성 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 녹내장, 치매, AIDS 치매, 알츠하이머병, 헌팅톤 무도병, 경직, 근간대성경련, 근육 연축, 영아 연축, 투렛 증후군, 간질, 뇌 허혈, 졸중, 뇌 종양, 외상성 뇌 손상, 심장 정지, 척수병증, 척수 손상, 말초 신경병증, 급성 신경병증성 통증, 및 만성 신경병증성 통증을 앓고 있는 환자를 치료하기 위하여 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0206] 일부 실시양태에서, 노화 연관 기억 장애, 정신분열증, 특수 학습 장애, 발작, 졸중 후 경련, 뇌 허혈, 저혈당증, 심장 정지, 간질, 루이 소체 치매, 편두통, AIDS 치매, 헌팅톤 무도병, 파킨슨병, 초기 알츠하이머병, 및 알츠하이머병을 치료하는 방법이 제공된다.

[0207] 특정 실시양태에서, 정신분열증을 치료하는 방법이 제공된다. 예를 들어, 편집형 정신분열증, 붕괴형 정신분열

증 (즉, 파과형 정신분열증), 긴장형 정신분열증, 미분화형 정신분열증, 잔재형 정신분열증, 정신분열후 우울증, 및 단순형 정신분열증은 본원에 개시된 방법 및 조성물을 사용하여 치료될 수 있다. 또한, 정신병적 장애, 예컨대, 분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 및 망상 또는 환각을 갖는 정신병적 장애가 본원에 개시된 화합물 및 조성물을 사용하여 치료될 수 있다.

[0208] 편집형 정신분열증은 망상 또는 환청이 존재하지만, 사고 장애, 행동 와해 또는 정동 둔마는 없는 것을 특징으로 할 수 있다. 망상은 피해망상 및/또는 과대망상일 수 있지만, 이들에 부가적으로, 질투, 광적 신앙 또는 신체화와 같은 다른 테마도 또한 존재할 수 있다. 붕괴형 정신분열증은 사고 장애 및 둔마 정동이 함께 존재하는 것을 특징으로 할 수 있다. 긴장형 정신분열증은 환자가 거의 움직이지 못할 수 있거나, 또는 불안해하는 무목적 움직임을 나타낼 수 있는 것을 특징으로 할 수 있다. 증상은 긴장성 혼미 및 납굴증을 포함할 수 있다. 미분화형 정신분열증은 정신병적 증상이 존재하지만, 편집형, 붕괴형 또는 긴장형에 대한 기준이 충족되지 않았던 것을 특징으로 할 수 있다. 잔재형 정신분열증은 양성 증상들이 낮은 강도로만 존재하는 것을 특징으로 할 수 있다. 정신분열후 우울증은 일부 낮은 수준의 정신분열 증상이 여전히 존재할 수 있는 정신분열적 질병의 후유증에서 우울증 에피소드가 일어나는 것을 특징으로 할 수 있다. 단순형 정신분열증은 정신병 에피소드의 이력이 없이, 뚜렷한 음성 증상의 잠행성 및 점진적 발생을 특징으로 할 수 있다.

[0209] 일부 실시양태에서, 양극성 장애, 경계성 인격 장애, 약물 중독 및 약물-유발 정신병을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 다른 정신 장애에서 존재할 수 있는 정신병적 증상을 치료하는 방법이 제공된다. 다양한 실시양태에서, 예를 들어, 망상 장애에서 존재할 수 있는 망상 (예컨대, "기이하지 않은")을 치료하는 방법이 제공된다.

[0210] 다양한 실시양태에서, 사회 불안 장애, 회피성 인격 장애 및 분열형 인격 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 상태에서 사회적 위축을 치료하는 방법이 제공된다.

[0211] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 일반적으로 시냅스 기능장애와 관련된 신경발달 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의, 개시된 화합물, 또는 개시된 화합물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 시냅스 기능장애와 관련된 신경발달 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 시냅스 기능장애와 관련된 신경발달 장애는 대뇌 위축성 고암모니아혈증으로도 또한 공지되어 있는 레트 증후군, MECP2 중복 증후군 (예를 들어, MECP2 장애), CDKL5 증후군, 유약 X 증후군 (예를 들어, FMR1 장애), 결절성 경화증 (예를 들어, TSC1 장애 및/또는 TSC2 장애), 신경섬유종증 (예를 들어, NF1 장애), 엔젤만 증후군(Angelman syndrome) (예를 들어, UBE3A 장애), PTEN 과오종 증후군, 펠란-맥더미드 증후군(Phelan-McDermid syndrome) (예를 들어, SHANK3 장애), 또는 영아 연축일 수 있다. 특정 실시양태에서, 신경발달 장애는 뉴로리긴 (예를 들어, NLGN3 장애 및/또는 NLGN2 장애) 및/또는 뉴렉신 (예를 들어, NRXN1 장애)에서의 돌연변이에 의해 유발될 수 있다.

[0212] 일부 실시양태에서, 신경병증성 통증을 치료하는 방법이 제공된다. 신경병증성 통증은 급성 또는 만성일 수 있다. 일부 경우에, 신경병증성 통증은 예컨대, 포진, HIV, 외상성 신경 손상, 졸중, 허혈후, 만성 요통, 포진후 신경통, 섬유근육통, 반사 교감신경 이영양증, 복합 부위 통증 증후군, 척수 손상, 좌골신경통, 환상지통, 당뇨병성 신경병증, 예컨대, 당뇨병성 말초 신경병증 ("DPN"), 및 암 화학요법-유발 신경병증성 통증과 같은 상태와 연관될 수 있다. 특정 실시양태에서, 통증 완화를 증진시키는 방법 및 환자에게 무통각을 제공하는 방법이 또한 제공된다.

[0213] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 자폐증 및/또는 자폐증 스펙트럼 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 자폐증 및/또는 자폐증 스펙트럼 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 자폐증 증상 감소를 필요로 하는 환자에게 유효량의 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 자폐증 증상을 감소시키는 방법이 제공된다. 예를 들어, 투여 시, 상기 화합물은 자폐증의 1종 이상의 증상, 예컨대 눈 마주침 회피, 사회화의 실패, 주의력 결핍, 나쁜 기분, 과다활동, 비정상적인 소리 감수성, 부적절한 발어, 수면 장애, 및 보속증의 발생을 감소시킬 수 있다. 이러한 감소된 발생은 비치료된 개체 또는 비치료된 개체(들)에서의 발생에 대해 측정될 수 있다.

[0214] 또한 세포를 유효량의 본원에 기재된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 자폐증 표적 유전자 발현을 조정하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 자폐증 유전자 발현은 예를 들어, ABAT, APOE, CHRNA4, GABRA5, GFAP, GRIN2A, PDYN 및 PENK로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 시냅스 가소성 관련 장애를 앓는 환자에게 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 시냅스 가소성을 조정하는 방법이 제공된다.

[0215] 일부 실시양태에서, 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 알츠하이머병을 치료하는

방법, 또는 예를 들어, 초기 알츠하이머병에 동반되는 기억 상실의 치료 방법이 제공된다. 또한 알츠하이머의 아밀로이드 단백질을 유효량의 개시된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내에서 또는 생체내에서 (예를 들어, 세포내에서) 알츠하이머의 아밀로이드 단백질 (예를 들어, 베타 아밀로이드 펩티드, 예를 들어, 이소형 $A\beta_{1-42}$)을 조정하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화합물은 아폽토시스 신경 세포 사멸뿐만 아니라 해마 슬라이스에서의 장기 강화를 억제할 수 있는 상기 아밀로이드 단백질의 능력을 차단할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 신경보호 특성을 필요로 하는 알츠하이머 환자에게 신경보호 특성을 제공할 수 있고, 예를 들어 후기 알츠하이머 연관 뉴런 세포 사멸에 대한 치료 효과를 제공할 수 있다.

[0216] 특정 실시양태에서, 개시된 방법은 또 다른 상태, 예컨대, 졸중, 근위축성 측삭 경화증 (ALS 또는 루게릭병), 다발성 경화증, 외상성 뇌 손상, 알츠하이머병, 치매, 및/또는 파킨슨병에 의해 유발되는 정신병 또는 가성 감정표현 ("PBA")을 치료하는 것을 포함한다. 이러한 방법은 본 개시내용의 다른 방법과 같이, 그를 필요로 하는 환자에게 제약 유효량의 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0217] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는 우울증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료는 행동 혹은 운동 협응에 영향을 미치지 않으면서, 및 발작 활동을 유도하거나 촉진시키지 않으면서, 우울증 또는 우울증 증상을 완화시킬 수 있다. 이러한 측면에 따라 치료될 것으로 기대되는 예시적인 우울증 상태는 주요 우울 장애, 기분저하 장애, 정신병적 우울증, 산후 우울증, 월경전 증후군, 월경전 불쾌 장애, 계절성 정동 장애 (SAD), 양극성 장애 (또는 조울 장애), 기분 장애, 및 만성 의학적 상태, 예컨대, 암 또는 만성 통증, 화학요법, 만성 스트레스에 의해 유발되는 우울증, 및 외상 후 스트레스 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가로, 임의 형태의 우울증을 앓는 환자는 종종 불안을 경험한다. 불안과 연관된 다양한 증상은 특히 공포, 공황, 심계 항진, 숨가쁨, 피로, 오심 및 두통을 포함한다. 불안 또는 그의 증상들 중 임의의 것은 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 투여함으로써 치료될 수 있다.

[0218] 또한 치료-저항성 환자, 예를 들어 적어도 1종 또는 적어도 2종의 다른 화합물 또는 치료제의 적절한 과정에 반응하지 않고/거나, 반응하지 않았던 정신 상태 또는 중추신경계 상태를 앓는 환자에서 상태를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, a) 임의로 환자를 치료 저항성인 것으로 확인하고, b) 상기 환자에게 유효 용량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 치료 저항성 환자에서 우울증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0219] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 급성 환자 관리에 사용될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 본원에 개시된 상태의 특정 에피소드 (예를 들어, 중증 에피소드)를 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0220] 화합물을 1종 이상의 다른 활성제와 조합하여 포함하는 조합 요법이 또한 본원에 제공된다. 예를 들어, 화합물은 1종 이상의 항우울제, 예컨대, 삼환계 항우울제, MAO-I, SSRI, 및 2중 및 3중 흡수 억제제 및/또는 불안완화제 약물과 조합될 수 있다. 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 예시적인 약물은 아나프라닐(Anafranil), 아다핀(Adapin), 아벤틸(Aventyl), 엘라빌(Elavil), 노르프라민(Norpramin), 파멜로르(Pamelor), 페르토프레인(Pertofrane), 시네콴(Sinequan), 수르몬틸(Surmontil), 토프라닐(Tofranil), 비박틸(Vivactil), 파르네이트(Parnate), 나르딜(Nardil), 마르플란(Marplan), 셀렉사(Celexa), 렉사프로(Lexapro), 루복스(Luvox), 팍실(Paxil), 프로작(Prozac), 졸로프트(Zoloft), 웰부트린(Wellbutrin), 에펙소르(Effexor), 레메론(Remeron), 심발타(Cymbalta), 데시렐(Desyrel) (트라조돈) 및 루디오밀(Ludiomill)을 포함한다. 다른 예에서, 화합물은 항정신병 의약과 조합될 수 있다. 항정신병제의 비제한적 예는 부티로페논, 페노티아진, 티오크산텐, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 퀘티아핀, 지프라시돈, 아미술프리드, 아세나핀, 팔리페리돈, 일로페리돈, 조테핀, 세르틴돌, 루라시돈 및 아리피프라졸을 포함한다. 화합물 및 상기 치료제들 중 하나 이상의 조합이 임의의 적합한 상태의 치료에 사용될 수 있고, 항우울제 또는 항정신병제로서 사용하도록 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

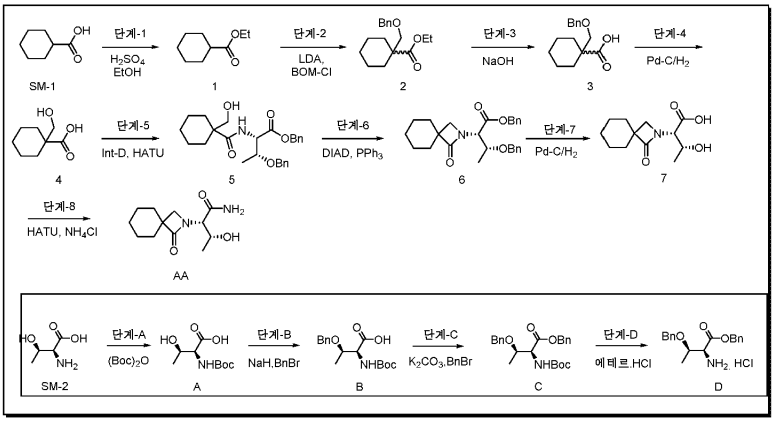
[0221] 실시예

[0222] 하기 실시예는 단지 예시적 목적을 위하여 제공되며 본 개시내용의 범주를 제한하려는 의도는 아니다.

[0223] 하기 약어가 본원에 사용될 수 있고 나타낸 정의를 갖는다: Ac는 아세틸 ($-C(O)CH_3$)이고, AIDS는 후천성 면역결핍 증후군이고, Boc 및 BOC는 tert-부톡시카르보닐이고, Boc_2O는 디-tert-부틸 디카르보네이트이고, Bn은 벤질이고, BOM-Cl은 벤질옥시메틸 클로라이드이고, CAN은 질산세륨암모늄이고, Cbz는 카르복시벤질이고, DCM은 디클로로메탄이고, DIAD는 디이소프로필 아조디카르복실레이트이고, DIPEA는 N,N-디이소프로필에틸아민이고, DMAP는 4-디메틸아미노피리딘이고, DMF는 N,N-디메틸포름아미드이고, DMSO는 디메틸 술폭시드이고, EDC 및 EDCI는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드이고, ESI는 전기분무 이온화이고, EtOAc는

에틸 아세테이트이고, Gly는 글리신이고, h는 시간이고, HATU는 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트이고, HIV는 인간 면역결핍 바이러스이고, HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이고, LCMS는 액체 크로마토그래피/질량 분광측정법이고, LiHMDS는 리튬 헥사메틸디실라잔이고, MTBE는 메틸 tert-부틸 에테르이고, NMDAR는 N-메틸-d-아스파르테이트 수용체이고, NMP는 N-메틸-2-피롤리돈이고, NMR는 핵 자기 공명이고, Pd/C는 탄소 상 팔라듐이고, PMB은 파라-메톡시벤질이고, RT는 실온 (예를 들어, 약 20℃ 내지 약 25℃)이고, TBS 및 TBDMS는 tert-부틸디메틸실릴이고, TEA는 트리에틸아민이고, TLC는 박층 크로마토그래피이고, TFA는 트리플루오로아세트산이고, THF는 테트라히드로푸란이고, TMS는 트리메틸실릴이고, TMSCN은 트리메틸실릴 시아나이드이며, TPP는 트리페닐포스핀이다.

[0224] 실시예 1: 화합물 AA의 합성



[0225]

[0226] 에틸 시클로헥산카르복실레이트 (1)의 합성:

[0227] 에탄올 (200 mL) 중 시클로헥산카르복실산 (SM-1) (20 g, 156.2 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 황산 (8.5 mL, 156.2 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 감압 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 물 (20 mL), $NaHCO_3$ 용액 (20 mL) 및 염수 용액 (20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 1 (15 g, 61%)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0228] ^1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 3H), 1.37-1.16 (m, 8H).

[0229] LCMS (ESI): *m/z* 157.3 [M^+]

[0230] 에틸 1-((벤질옥시)메틸)시클로헥산-1-카르복실레이트 (2)의 합성:

[0231] THF (50 mL) 중 디이소프로필 아민 (6.7 mL, 47.4 mmol)의 교반 용액에 n-BuLi (THF 중 1.6 M 용액, 30 mL, 48.1 mmol)을 -70℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -20℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 다시 -70℃로 냉각시키고, 화합물 1 (5 g, 32.1 mmol)을 첨가하고, -50℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 여기에 BOM-클로라이드 (8.4 mL, 63.6 mmol)를 -70℃에서 첨가하고, -50℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 수성 NH_4Cl 용액 (50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2 x 50 mL)에 이어서 염수 용액 (2 x 50 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 2 (7 g, 조 물질)를 담황색 시럽으로서 수득하였다.

[0232] ^1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.37-7.24 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.30-1.12 (m, 9H).

[0233] LCMS (ESI): *m/z* 277.4 [(M^++1)]

[0234] 1-((벤질옥시)메틸)시클로헥산-1-카르복실산 (3)의 합성:

[0235] EtOH:THF (40 mL, 1:1) 중 화합물 2 (7 g, 25.3 mmol)의 교반 용액에 실온에서 NaOH 용액 (20 mL H_2O 중 10 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 물 (100 mL)로 희석하고, Et_2O (2 x 100 mL)로 추출하였다. 분리된 수성 층을 2 N HCl 용액을 사용하여 산성화시키고 (pH~2-3), EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 3 (2.5 g, 40%)을 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0236] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.08 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 3H), 1.35-1.23 (m, 5H).

[0237] LCMS (ESI): *m/z* 247.2 [M^+-1]

[0238] 1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-카르복실산 (4)의 합성:

[0239] 메탄올 (50 mL) 중 화합물 3 (2.5 g, 1.01 mmol)의 교반 용액에 50% 습윤 10% Pd/C (1 g)를 실온에서 첨가하고, H_2 분위기 (풍선 압력) 하에 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc (50 mL)로 세척하였다. 수득된 여과물을 감압 하에 농축시켜 화합물 4 (1.3 g, 81%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0240] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.04 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 3H), 1.32-1.15 (m, 5H).

[0241] LCMS (ESI): *m/z* 157.0 [M^+-1]

[0242] 벤질 O-벤질-N-(1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-카르보닐)-L-트레오니네이트 (5)의 합성:

[0243] DCM (20 mL) 중 화합물 4 (1 g, 6.3 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 DIPEA (3.2 mL, 7.5 mmol), HATU (3.6 g, 9.4 mmol) 및 Int-D (2.5 g, 7.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액, 2 N HCl 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 5 (1 g, 47%)를 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0244] ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 10H), 5.16 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.41 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.40-1.23 (m, 10H), 1.18-1.13 (m, 3H).

[0245] LCMS (*m/z*): 440.5 [M^++1]

[0246] 벤질 (2S,3R)-3-(벤질옥시)-2-(1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)부타노에이트 (6)의 합성:

[0247] THF (20 mL) 중 TPP (864 mg, 3.3 mmol)의 용액에 DIAD (690 mg, 3.4 mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, THF (10 mL) 중 화합물 5 (1 g, 2.2 mmol)를 첨가하고, 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 휘발성 물질을 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 화합물 6 (1.4 g, 조 물질)을 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0248] ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.31-7.21 (m, 10H), 5.12 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 2H), 1.36-1.12 (m, 13H).

[0249] LCMS (ESI): *m/z* 422.4 [(M^++1)]

[0250] (2S,3R)-3-히드록시-2-(1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)부탄산 (7)의 합성:

[0251] 메탄올 (30 mL) 중 화합물 6 (1.4 g, 3.3 mmol)의 교반 용액에 50% 습윤 10% Pd/C (600 mg)를 실온에서 첨가하고, H_2 분위기 (풍선 압력) 하에 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 메탄올 (50 mL)로 세척하였다. 수득된 여과물을 감압 하에 농축시켜 화합물 7 (700 g, 조 물질)을 점착성 시럽으로서 수득하였다.

[0252] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.89-4.73 (m, 2H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 1.23-1.08 (m, 13H).

[0253] LCMS (*m/z*): 242.2 [M^++1]

[0254] (2S,3R)-3-히드록시-2-(1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)부탄아미드 (AA)의 합성:

[0255] DMF (5 mL) 중 화합물 7 (700 mg, 2.9 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 DIPEA (1.5 mL, 8.7 mmol), NH_4Cl (388 mg, 7.2 mmol) 및 HATU (1.65 g, 4.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 빙냉-물 (30 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용리시키면서 정제하고, 정제용 HPLC에 의해 추가로 정제하여 AA (80 mg, 11.4%)를 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0256] ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.45 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.31-3.23 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 6H), 1.47 (br s, 1H), 1.37-1.23 (m, 3H), 1.06 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

[0257] LCMS (ESI): *m/z* 241.1 [M^++1]

[0258] HPLC: 98.89%

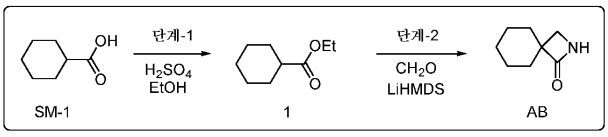
[0259] (2S,3R)-벤질 2-아미노-3-(벤질옥시)부타노에이트 (중간체 D)의 합성:

[0260] 디에틸 에테르 (500 mL) 중 화합물 C (290 g, 0.74 mol)의 교반 용액에 디에틸 에테르 중 2 M HCl (1 L)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 디에틸 에테르/n-펜탄 (100 mL/100 mL)으로 연화처리하고, 감압 하에 건조시켜 화합물 D (187 g, 86%)를 백색 고체 (HCl 염)로서 수득하였다.

[0261] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59 (s, 2H), 7.50-7.25 (m, 10H), 5.23 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

[0262] 질량 (ESI): *m/z* 299.4 [M^++1]

[0263] 실시예 2: 화합물 AB의 합성

[0264] 

[0265] 에틸 시클로헥산카르복실레이트 (1)의 합성:

[0266] 에탄올 (100 mL) 중 시클로헥산카르복실산 (SM-1) (10 g, 78.1 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 황산 (4.2 mL, 78.1 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반한 다음, 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 감압 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 물 (10 mL), $NaHCO_3$ 용액 (10 mL) 및 염수 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 1 (7 g, 61%)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0267] ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.67-

1.56 (m, 3H), 1.37-1.16 (m, 8H).

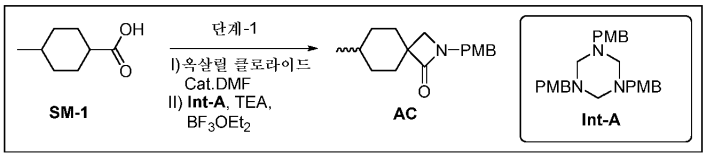
[0268] 2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (AB)의 합성:

[0269] THF (20 mL) 중 화합물 1 (2 g, 12.8 mmol)의 용액에 파라 포름알데히드 (460 mg, 15.3 mmol)를 실온에서 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -70℃로 냉각시키고, LiHMDS (THF 중 1M 용액) (38.4 mL, 38.4 mmol)을 첨가하고, 실온으로 가온하고, 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 물 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (10 mL)에 이어서 염수 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 30% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하고, 추가로 정제용 HPLC에 의해 정제하여 AB (200 mg, 11%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0270] ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (s, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.67-1.54 (m, 6H), 1.48-4.46 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 3H).

[0271] LCMS (ESI): *m/z* 140.0 [(M^++1)]

[0272] 실시예 3 - 화합물 AC의 합성

[0273] 

[0274] 2-(4-메톡시벤질)-7-메틸-2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (AC)의 합성:

[0275] CH_2Cl_2 (3 mL) 중 4-메틸시클로헥산-1-카르복실산 (SM-1) (500 mg, 3.52 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 옥살릴 클로라이드 (0.6 mL, 69.9 mmol) 및 촉매량의 DMF를 첨가하고, 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 휘발성 물질을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 물질을 CH_2Cl_2 (3 mL) 중에 용해시키고, Et_3N (2.2 mL, 17.6 mmol)을 -40℃에서 천천히 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 또 다른 플라스크에서, CH_2Cl_2 (3 mL) 중 Int-A (620 mg, 1.41 mmol)의 용액에 실온에서 $BF_3.OEt_2$ (0.46 mL, 3.52 mmol)를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 -40℃에서 조 물질-Et_3N 혼합물에 첨가하고, 온도를 실온으로 서서히 상승시키고, 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 AC (600 mg, 66%)를 농후한 시럽으로서 수득하였다.

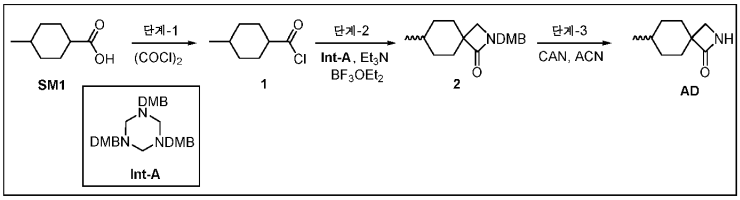
[0276] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.17-7.12 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 3H), 0.88 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

[0277] LCMS (ESI): *m/z* 274.38 [(M^++1]

[0278] HPLC: 99.10%

[0279] 키랄 HPLC: 100.00%

[0280] 실시예 4 - 화합물 AD의 합성

[0281] 

[0282] 4-메틸시클로헥산-1-카르보닐 클로라이드 (1)의 합성:

[0283] CH_2Cl_2 (20 mL) 중 4-메틸시클로헥산-1-카르복실산 (SM1) (2 g, 14.1 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 옥살릴 클로라이드 (2.48 mL, 28.1 mmol) 및 촉매량의 DMF (0.2 mL)를 첨가하고; 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 휘발성 물질을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 1 (2 g)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0284] 2-(3,4-디메틸벤질)-7-메틸-2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (2)의 합성:

[0285] CH_2Cl_2 (15 mL) 중 조 화합물 1 (2 g, 12.5 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (7.2 mL, 50.0 mmol)를 -40℃에서 천천히 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 또 다른 플라스크에서, CH_2Cl_2 (15 mL) 중 Int-A (2.21 g, 4.12 mmol)의 용액에 실온에서 $BF_3.OEt_2$ (3.5mL, 25.0 mmol)를 적가하고, 15분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 -40℃에서 화합물 1 혼합물에 첨가하고, 서서히 온도를 실온으로 상승시키고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 물 (50 mL)로 희석하고, CH_2Cl_2 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1N HCl 용액 (30 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 2 (1 g, 26%)를 무색 시럽으로서 수득하였다.

[0286] LCMS (ESI): *m/z* 304.3 [(M^++1)]

[0287] 7-메틸-2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (AD)의 합성:

[0288] ACN:H_2O (16 mL, 1:1) 중 화합물 2 (500 mg, 1.65 mmol)의 교반 용액에 ACN:H_2O (4 mL, 1:1) 중 CAN (1.8 g, 3.30 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 라세미 화합물 AD (45 mg, 18%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0289] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.52 (br s, 1H), 2.86 (s, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 4H), 1.47-1.36 (m, 3H), 0.88 (d, J = 5.9 Hz, 3H)

[0290] LCMS (ESI): *m/z* 154.3 [M^++1]

[0291] HPLC: 94.17%

[0292] Int-A의 제조

[0293] 1,3,5-트리스(3,4-디메틸벤질)-1,3,5-트리아지난 (Int-A)의 합성:

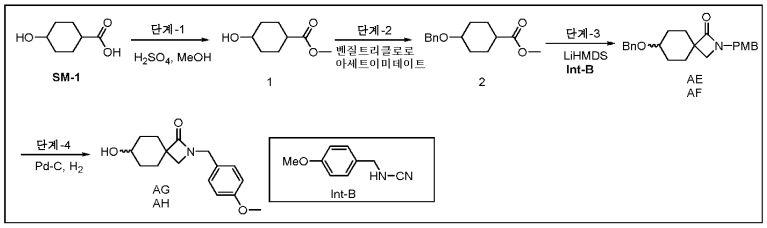
[0294] 에탄올 (100 mL) 중 (2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (10 g, 59.8 mmol)의 교반 용액에 포르말린 용액 (6 mL)을 실온에서 첨가하고, 계속해서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 휘발성 물질을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 물질을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (2x 50 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 EtOH:n-헥산 (1:1)으로 연화처리하고, 건조시켜 Int-A (10 g, 93%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0295] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.44-6.37 (m, 6H), 3.80 (s, 9H), 3.77 (s, 9H), 3.70-3.60 (m, 6H), 3.48 (br s, 3H).

[0296] LCMS (ESI): *m/z* 537.66 [M^++1]

[0297] HPLC: 93.4%.

[0298] 실시예 5 - 화합물 AE, AF, AG 및 AH의 합성

[0299] 

[0300] 메틸 4-히드록시시클로헥산-1-카르복실레이트 (1)의 합성:

[0301] 메탄올 (30 mL) 중 4-히드록시시클로헥산-1-카르복실산 (SM-1) (15 g, 104.1 mmol)의 교반 현탁액에 질소 분위기 하에 실온에서 황산 (0.9 mL, 15.6 mmol)을 적가하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 1 (13.5 g, 82%)을 액체로서 수득하였다.

[0302] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 4.38 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.65 (br d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 1H).

[0303] LCMS (*m/z*): 159.1 [M^++1]

[0304] 메틸 4-(벤질옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트 (2)의 합성:

[0305] 헥산:클로로포름 (45 mL, 2:1) 중 화합물 1 (6 g, 37.9 mmol)의 교반 용액에 벤질트리클로로 아세트이미데이트 (11.04 mL, 56.9 mmol)를 첨가하고, 이어서 0℃에서 트리플산 (0.5 mL, 5.69 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 24시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 2 (6.5 g, 69%)를 액체로서 수득하였다.

[0306] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.39-7.21 (m, 5H), 4.51-4.44 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 4H), 2.4 -2.37 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 3H), 1.65-1.48 (m, 3H), 1.43-1.18 (m, 1H).

[0307] LCMS (ESI): *m/z* 249.1 [(M^++1)

[0308] 7-(벤질옥시)-2-(4-메톡시벤질)-2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (AE, AF)의 합성:

[0309] 건조 THF (15 mL) 중 화합물 2 (2 g, 8.06 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 -50℃에서 LiHMDS (THF 중 1.0M) (16 mL, 16.1 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, Int-A (1.4 g, 8.06 mmol)를 -50℃에서 첨가하고, 실온으로 가온하고, 6시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 빙수 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (2 x 10 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 AE (이성질체 혼합물 1 g)를 수득하고, 30% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 AF (이성질체 혼합물 500 mg)를 회백색 고체로서 수득하고, (500 mg, 이성질체 혼합물)을 정상 HPLC 정제에 의해 추가로 정제하여 AE 160 mg 및 AF 250 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0310] AE:

[0311] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.36-7.22 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H)

[0312] LCMS (ESI): *m/z* 366.1 [M^++1];

[0313] HPLC: 92.30%

[0314] 키랄 HPLC: 91.20%

[0315] AF:

[0316] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.38-7.30 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 1.93-1.75 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H)

[0317] LCMS (ESI): *m/z* 366.1 [M^++1];

[0318] HPLC: 95.72%

[0319] 키랄 HPLC: 98.27%

[0320] 7-히드록시-2-(4-메톡시벤질)-2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (AH)의 합성:

[0321] MeOH (10 mL) 중 AF (100 mg, 0.27 mmol)의 교반 용액에 N_2 분위기 하에 실온에서 10% Pd/C (50 mg)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 AH (60 mg, 79%)를 농후한 시럽으로서 수득하였다.

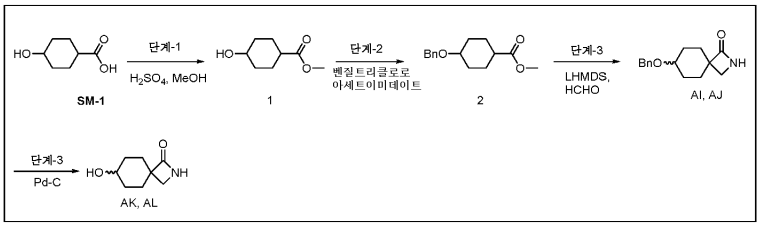
[0322] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 4H), 1.49-1.44 (m, 2H)

[0323] LCMS (ESI): *m/z* 275.9 [M^++1];

[0324] HPLC: 99.41%

[0325] 키랄 HPLC: 99.31%

[0326] 실시예 6 - 화합물 AI, AJ, AK 및 AL의 합성

[0327] 

[0328] 메틸 4-히드록시시클로헥산-1-카르복실레이트 (1)의 합성:

[0329] 메탄올 (30 mL) 중 4-히드록시시클로헥산-1-카르복실산 (SM-1) (15 g, 104.1 mmol)의 교반 현탁액에 황산 (0.9 mL, 15.6 mmol)을 실온에서 적가하고, 5시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 1 (13.5 g, 82%)을 액체로서 수득하였다.

[0330] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 4.38 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.65 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 1H).

[0331] LCMS (*m/z*): 159.2 [M^++1]

[0332] 메틸 4-(벤질옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트 (2)의 합성:

[0333] 헥산:클로로포름 (45 mL, 2:1) 중 화합물 1 (6 g, 37.9 mmol)의 교반 용액에 벤질트리클로로 아세트이미데이트 (11.04 mL, 56.9 mmol)를 첨가하고, 이어서 0℃에서 트리플산 (0.5 mL, 5.69 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 24시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 2 (6.5 g, 69%)를 액체로서 수득하였다.

[0334] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.39-7.21 (m, 5H), 4.51-4.44 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 4H), 2.4 -2.37 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 3H), 1.65-1.48 (m, 3H), 1.43-1.18 (m, 1H).

[0335] LCMS (ESI): *m/z* 249.1 [(M^++1)

[0336] 7-(벤질옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (AI 및 AJ)의 합성:

[0337] 건조 THF (50 mL) 중 화합물 2 (5 g, 20.1 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 -50℃에서 파라포름알데히드 (665 g, 22.1 mmol) 및 LiHMDS (THF 중 1.0M) (60 mL, 60.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 6시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 빙수 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (2 x 10 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 30% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 라세미 AI, AJ (600 mg, 12%)를 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 정상 HPLC 정제에 의해 분리하여 AI 120 mg 및 AJ 222 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0338] AI:

[0339] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 (br s, 1H), 7.37-7.23 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H).

[0340] LCMS (ESI): *m/z* 246.0 [M^++1];

[0341] HPLC: 96.16%

[0342] AJ:

[0343] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 (br s, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 1.93-1.76 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H)

[0344] LCMS (ESI): *m/z* 246.0 [M^++1];

[0345] HPLC: 98.09%

[0346] 키랄 HPLC: 97.15%

[0347] 7-히드록시-2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (AK)의 합성:

[0348] 메탄올 (10 mL) 중 AI (55 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 N_2 분위기 하에 실온에서 10% Pd/C (20 mg)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H_2 분위기 (풍선 압력) 하에 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/CH_2Cl_2로 용리시켜 정제하여 화합물 AK (28 mg, 80%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0349] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (br s, 1H), 4.53 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.74-168 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 2H).

[0350] LCMS (ESI): *m/z* 156.3 [M^++1];

[0351] HPLC: 94.53%

[0352] 7-히드록시-2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (AL)의 합성:

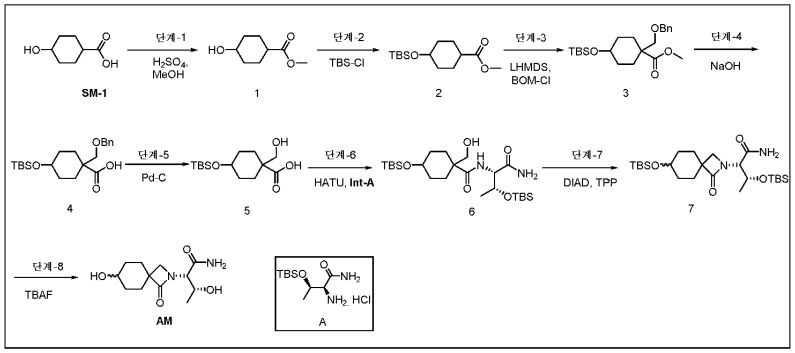
[0353] 메탄올 (20 mL) 중 AJ (140 mg, 0.57 mmol)의 교반 용액에 N_2 분위기 하에 실온에서 10% Pd/C (75 mg)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H_2 분위기 (풍선 압력) 하에 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용리시켜 정제하여 AL (38 mg, 43%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0354] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (br s, 1H), 4.43 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.51-1.43 (m, 2H)

[0355] LCMS (ESI): *m/z* 156.2 [M^++1];

[0356] HPLC: 99.63%

[0357] 실시예 7 - 화합물 AM의 합성

[0358] 

[0359] 메틸 4-히드록시시클로헥산-1-카르복실레이트 (1)의 합성:

[0360] 메탄올 (100 mL) 중 4-히드록시시클로헥산-1-카르복실산 (SM-1) (25 g, 173.6 mmol)의 교반 용액에 실온에서 촉매량의 황산 (1.5 mL, 26.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc (2x100 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, n-펜탄으로 연화처리하여 화합물 1 (22.5 g, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0361] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 4.38 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.65 (br d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 1H).

[0362] 메틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트 (2)의 합성:

[0363] DMF (50 mL) 중 화합물 1 (10 g, 63.2 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 이미다졸 (10.7 g, 158 mmol) 및 TBDMS-Cl (10.6 g, 70.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 빙수 (50 mL)로 켄칭하고, 디에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 시트르산 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 2 (12 g, 69%)를 유성 액체로서 수득하였다.

[0364] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 3.61 (s, 3H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 3H), 1.60-1.46 (m, 5H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[0365] 메틸 1-((벤질옥시)메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트 (3)의 합성:

[0366] 건조 THF (60 mL) 중 화합물 2 (11 g, 40.4 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 -50℃에서 LiHMDS (THF 중

1.0 M) (80 mL, 80.8 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, BOM-클로라이드 (8.3 mL, 60.6 mmol)를 -50℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 빙수 (10 mL)로 켄칭하고, 디에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 3 (14 g, 88%)을 액체로서 수득하였다.

[0367] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7.36-7.24 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

[0368] 1-((벤질옥시)메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥산-1-카르복실산 (4)의 합성:

[0369] THF:H_2O (30 mL, 2:1) 중 화합물 3 (6.5 g, 16.5 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 NaOH 용액 (6.6 g, 165.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 물 (20 mL) 및 염수 용액으로 희석하였다. 수성 층 pH를 시트르산 용액을 사용하여 4로 조정하고, 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 4 (5 g, 88%)를 액체로서 수득하였다.

[0370] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7.36-7.21 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 4H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[0371] 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-카르복실산 (5)의 합성:

[0372] 메탄올 (50 mL) 중 화합물 4 (5 g, 13.2 mmol)의 교반 용액에 50% 습윤 10% Pd/C (2.5 g)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하고, 이어서 H_2 분위기 (풍선 압력) 하에 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc (50 mL)로 세척하였다. 수득된 여과물을 감압 하에 농축시켜 화합물 5 (1.3 g, 34%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0373] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.82 (br s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 3.36-3.27 (m, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.23-1.07 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

[0374] N-((2S,3R)-1-아미노-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-옥소부탄-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-카르복스아미드 (6)의 합성:

[0375] CH_2Cl_2 (15 mL) 중 화합물 5 (1.3 g, 4.51 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 Int A (1.04 g, 4.51 mmol), HATU (2.05 g, 5.41 mmol) 및 DIPEA (1.6 mL, 9.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 40% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 6 (800 mg, 35%)을 액체로서 수득하였다.

[0376] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.30 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.46-3.33 (m, 1H), 3.28 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.84-1.19 (m, 6H), 1.10 (br d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.820 (s, 9H), 0.04 (s, 6H), -0.01 (s, 6H).

[0377] (2S,3R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)부탄아미드 (7)의 합성:

[0378] THF (20 mL) 중 DIAD (1.65 mL, 8.34 mmol)의 교반 용액에 TPP (2.2 mg, 8.34 mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, THF (5 mL) 중 화합물 6 (2.8 g, 5.53 mmol)을 실온에서 첨가하고, 6시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 물 (2 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 50% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 화합물 7 (1.2 g, 44%)을 고체로서 수득하였다.

[0379] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.69-1.45 (m, 6H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.03 (s, 6H), 0.00 (s, 6H).

[0380] (2S,3R)-3-히드록시-2-(7-히드록시-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)부탄아미드 (AM)의 합성

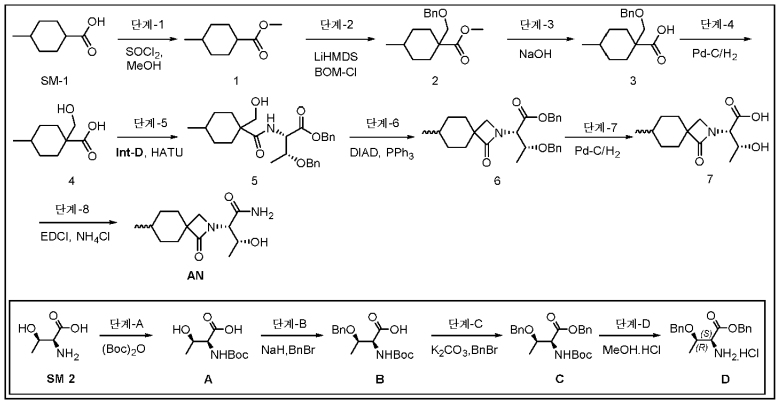
[0381] 메탄올 (10 mL) 중 화합물 7 (600 mg, 1.23 mmol)의 교반 용액에 NIS (140 mg, 0.62 mmol)를 실온에서 첨가하고, 3일 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 혼합물을 EtOAc/에테르로 연화처리하여 AM (120 mg, 37%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0382] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7.44 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.87 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.54 (br s, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.66-1.39 (m, 6H), 1.05 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

[0383] LCMS (ESI): *m/z* 257.2 [M^++1];

[0384] HPLC: 95.92%

[0385] 실시예 8 - 화합물 AN의 합성



[0386]

[0387] 메틸 4-메틸시클로헥산-1-카르복실레이트 (1)의 합성:

[0388] 메탄올 (25 mL) 중 4-메틸시클로헥산-1-카르복실산 (SM-1) (5 g, 35.1 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (5.1 mL, 70.3 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 조 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 물 (20 mL), 포화 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL) 및 염수 용액 (20 mL)으로 세척하였다. 분리된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 1 (4.5 g, 83%)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0389] ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6): δ 3.57 (s, 3H), 2.24-2.18 (tt, J = 3.6, 12.2 Hz, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 3H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0390] LCMS (*m/z*): 157.12 [M^++1]

[0391] 메틸 1-((벤질옥시)메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르복실레이트 (2)의 합성:

[0392] THF (25 mL) 중 디이소프로필 아민 (4.7 mL, 34.6 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 -78℃에서 n-BuLi (THF 중 1.6 M, 21 mL, 34.6 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -40℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 다시 -78℃로 냉각시키고, 화합물 1 (4.5 g, 28.8 mmol)을 첨가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, BOM-클로라이드 (5.1 mL, 37.4 mmol)를 -78℃에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 수성 NH_4Cl 용액 (50 mL)으로 켄칭하고, Et_2O (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2 x 50 mL)에 이어서 염수 용액 (2 x 50 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제

하여 화합물 2 (6.3 g, 79%)를 시럽으로서 수득하였다.

[0393] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.37-7.31 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.09 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.19 (dt, J = 3.6, 13.3 Hz, 2H), 0.97-0.85 (m, 2H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0394] LCMS (ESI): *m/z* 277.0 [M^++1]

[0395] 1-((벤질옥시)메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르복실산 (3)의 합성:

[0396] MeOH:THF (40 mL, 1:1) 중 화합물 2 (6.3 g, 22.8 mmol)의 교반 용액에 실온에서 NaOH 용액 (20 mL H_2O 중 2.7 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 물 (50 mL)로 희석하고, Et_2O (2 x 50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 6 N HCl 용액을 사용하여 산성화시키고 (pH~2-3), CH_2CL_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 3 (4.1 g, 69%)을 시럽으로서 수득하였다.

[0397] LCMS (ESI): *m/z* 261.16 [M^+-1]

[0398] 1-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르복실산 (4)의 합성:

[0399] 메탄올 (50 mL) 중 화합물 3 (5 g, 19.06 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 실온에서 50% 습윤 10% Pd/C (2.5 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 메탄올 (20 mL)로 세척하였다. 수득된 여과물을 감압 하에 농축시켜 화합물 4 (3 g, 91%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0400] ^{1}H NMR: (500MHz, DMSO-d_6): δ 12.15 (br s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.98 (br d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.52 (br d, J =10.7 Hz, 2H), 1.25 (ddd, J = 3.8, 7.2, 10.7 Hz, 1H), 1.09 (dt, J = 3.2, 13.2 Hz, 2H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0401] LCMS (ESI): *m/z* 173.22 [M^++1]

[0402] 벤질 O-벤질-N-(1-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르보닐)-L-트레오니네이트 (5)의 합성:

[0403] CH_2CL_2 (30 mL) 중 화합물 4 (3 g, 17.4 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 DIPEA (6.2 mL, 34.8 mmol), HATU (7.9 g, 20.8 mmol) 및 Int D (5.2 g, 17.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, CH_2CL_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 2N HCl 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/n-헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 5 (4.3 g, 54%)를 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0404] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7.34-7.17 (m, 10H), 5.10 (s, 2H), 5.01 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 4.32 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 1H), 1.19-1.07 (m, 7H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0405] LCMS (*m/z*): 454.58 [M^++1]

[0406] 벤질 (2S,3R)-3-(벤질옥시)-2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)부타노에이트 (6)의 합성:

[0407] THF (30 mL) 중 TPP (3.2 g, 12.3 mmol)의 용액에 DIAD (2.4 g, 12.3 mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 실온에서 THF (10 mL) 중 화합물 5 (4.3 g, 9.48 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 얼음으로 켄칭하고, 휘발성 물질을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 화합물 6 (1.6 g, 39%)을 무색 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0408] ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.34-7.29 (m, 6H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.15 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 4.58-4.51 (m, 2H), 4.27 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 3.3, 6.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 4H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 4.6 Hz, 3H).

[0409] LCMS (ESI): *m/z* 436.5 (M^++1]

[0410] (2S,3R)-3-히드록시-2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)부탄산 (7)의 합성:

[0411] 메탄올 (50 mL) 중 화합물 6 (1.6 g, 3.67 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 실온에서 50% 습윤 10% Pd/C (800 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 (풍선 분위기) 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 메탄올 (50 mL)로 세척하였다. 수득된 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 7 (800 g, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0412] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 4.21-4.15 (m, 1H), 4.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 4H), 1.38 (br s, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 4.6 Hz, 3H).

[0413] LCMS (*m/z*): 256.15 [M^++1]

[0414] (2S,3R)-3-히드록시-2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)부탄아미드 (AN)의 합성:

[0415] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 화합물 7 (500 mg, 1.96 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 DIPEA (0.8 mL, 4.90 mmol), NH_4Cl (209 mg, 3.92 mmol) 및 HATU (894 mg, 2.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/CH_2CL_2로 용리시키면서 정제하여 라세미 화합물 AN (180 mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0416] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7.46 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 4.87 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 4.9 Hz, 3H).

[0417] LCMS (ESI): *m/z* 255.16 [M^++1];

[0418] HPLC: 98.80%

[0419] 중간체 합성

[0420] (2S,3R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-히드록시부탄산 (A)의 합성:

[0421] 물 (2 L) 중 SM-2 (300 g, 2.52 mol)의 교반 용액에 $NaHCO_3$ (801 g, 3.78 mol)을 실온에서 조금씩 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1,4-디옥산 (1 L)을 첨가하고, 0℃로 냉각시켰다. Boc-무수물 (867 mL, 3.78 mol)을 반응 혼합물에 적가하고, 교반을 실온에서 16시간 동안 계속하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 물 (200 mL)로 희석하고, 4 N HCl을 사용하여 산성화시켰다 (pH~2). 수성 층을 EtOAc (2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1 x 200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 A (480 g, 86%)를 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0422] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.5 (br s, 1H), 6.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H);

[0423] LCMS (*m/z*): 218.1 [M^+-1]

[0424] (2S,3R)-3-(벤질옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산 (B)의 합성:

[0425] DMF (1 L) 중 화합물 A (250 g, 1.44 mol)의 교반 용액에 N_2 분위기 하에 -20℃에서 60% NaH (68 g, 2.85 mol)을 조금씩 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 여기에 벤질 브로마이드 (167 mL, 1.36 mol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 빙냉수로 켄칭하고, 디에틸 에테르 (2 x 250 mL)로 세척하였다. 분리된 수성 층을 시트르산 용액을 사용하여 산성화시키고 (pH~2), EtOAc (2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 B (320 g, 90%)를 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0426] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.64 (br s, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 6.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3H);

[0427] (2S,3R)-벤질 3-(벤질옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노에이트 (C)의 합성:

[0428] DMF (1.4 L) 중 화합물 B (290 g, 0.93 mol)의 교반 용액에 N_2 분위기 하에 0℃에서 K_2CO_3 (388 g, 2.81 mol)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 여기에 벤질 브로마이드 (138 mL, 1.12 mol)를 0℃에서 적가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수로 켄칭하고, 디에틸 에테르 (2 x 250 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/n-헥산으로 용리시키면서 정제하여 화합물 C (319 g, 85%)를 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0429] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.37-7.18 (m, 10H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0430] 질량 (ESI): *m/z* 399.4 [M^+];

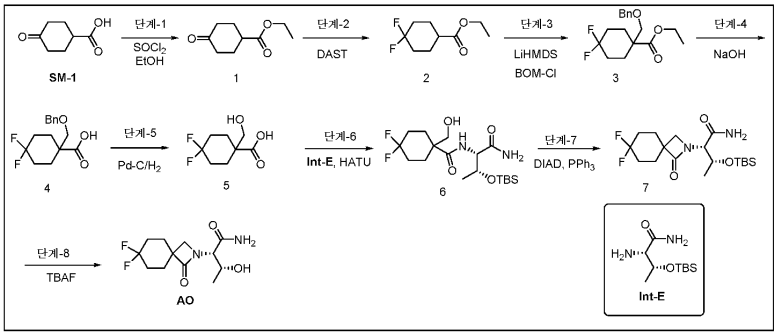
[0431] (2S,3R)-벤질 2-아미노-3-(벤질옥시)부타노에이트 (D)의 합성:

[0432] 디에틸 에테르 (500 mL) 중 화합물 C (290 g, 0.74 mol)의 교반 용액에 2 M 디에틸 에테르.HCl (1 L)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 디에틸 에테르/n-펜탄 (100 mL/100 mL)으로 연화처리하고, 감압 하에 건조시켜 화합물 D (187 g, 86%)를 백색 고체 (HCl 염)로서 수득하였다.

[0433] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59 (s, 2H), 7.50-7.25 (m, 10H), 5.23 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0434] 질량 (ESI): *m/z* 336.14 [M^++1];

[0435] 실시예 9 - 화합물 AO의 합성

[0436] 

[0437] 에틸 4-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트 (1)의 합성:

[0438] 에탄올 (10 mL) 중 4-옥소시클로헥산-1-카르복실산 (SM-1) (1 g, 6.41 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (0.56 mL, 7.69 mmol)를 0℃에서 적가하고; 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 EtOAc (20 mL) 중에 용해시키고, 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 1 (1 g, 84%)을 갈색 액체로서 수득하였다.

[0439] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0440] LCMS (*m/z*): 171.3 [M^++1]

[0441] 에틸 4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복실레이트 (2)의 합성:

[0442] 사염화탄소 (45 mL) 중 화합물 1 (3 g, 17.6 mmol)의 용액에 DAST (4.6 mL, 35.2 mmol)를 0℃에서 적가한 다음, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 0℃에서 빙수로 켄칭하고, Et_2O (2x50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 2 (2.8 g, 조 물질)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0443] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.44-2.19 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.92-1.71 (m, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0444] LCMS (*m/z*): 192.1 [M^++1]

[0445] 에틸 1-((벤질옥시)메틸)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복실레이트 (3)의 합성:

[0446] THF (50 mL) 중 조 화합물 2 (2.8 g, 14.5 mmol)의 교반 용액에 LiHMDS (THF 중 1 M) (21.8 mL, 21.8 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 여기에 BOM-클로라이드 (2.42 mL, 17.4 mmol)를 -78℃에서 적가하고; 실온으로 가온하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 NH_4Cl 용액 (50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 3 (2.5 g, 55%)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0447] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.21 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.19-1.93 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0448] LCMS (*m/z*): 313.2 [M^++1]

[0449] 1-((벤질옥시)메틸)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복실산 (4)의 합성:

[0450] MeOH:THF:H_2O (13 mL, 5:3:5) 중 화합물 3 (2.5 g, 8.01 mmol)의 용액에 NaOH (1.6 g, 40.06 mmol)를 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 70℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 휘발성 물질을 증발시켰다. 조 물질을 물 (20 mL)로 희석하고, Et_2O (2 x 50 mL)로 추출하였다. 분리된 수성 층을 1N HCl 용액을 사용하여 산성화시키고 (pH~3), EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 4 (2 g, 88%)를 무색 액체로서 수득하였다.

[0451] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 12.58 (br s, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.23-2.09 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 1H).

[0452] LCMS (ESI): *m/z* 284.1 [(M^++1)

[0453] 4,4-디플루오로-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-카르복실산 (5)의 합성:

[0454] 메탄올 (80 mL) 중 화합물 4 (2 g, 7.04 mmol)의 교반 용액에 50% 습윤 10% Pd-C (600 mg)를 실온에서 첨가하고, H_2 분위기 (풍선 압력) 하에 5시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 CH_3OH (25 mL)로 세척하였다. 수득된 여과물을 감압 하에 농축시켜 화합물 5 (1.2 g, 88%)를 무색 액체로서 수득하였다.

[0455] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6-D_2O Exc): δ 3.42-3.30 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 3H), 1.87-1.65 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 1H).

[0456] N-((2S,3R)-1-아미노-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-옥소부탄-2-일)-4,4-디플루오로-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-카르복스아미드 (6)의 합성:

[0457] CH_2CL_2 (60 mL) 중 화합물 5 (1.2 g, 6.18 mmol) 및 Int-E (1.7 g, 7.42 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 디이소프로필에틸아민 (3.4 mL, 18.5 mmol) 및 HATU (3.5 g, 9.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, CH_2Cl_2 (2x40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 5% 시트르산 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% MeOH/CH_2CL_2로 용리시켜 정제하여 화합물 6 (1.8 g, 72%) 회백색 고체를 수득하였다.

[0458] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7.29-7.09 (m, 3H), 5.52 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 1.7, 6.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 1.7, 8.7 Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.06-1.75 (m, 6H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

[0459] LCMS (*m/z*): 409.4 [M^++1]

[0460] (2S,3R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(7,7-디플루오로-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)부탄아미드 (7)의 합성:

[0461] THF (50 mL) 중 트리페닐포스핀 (1.7 g, 6.61 mmol)의 용액에 DIAD (1.3 mL, 6.61 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 적가하고, 5분 동안 교반하였다. 여기에, THF (20 mL) 중 화합물 6 (1.8 g, 4.41 mmol) 용액을 적가하고, 4시간 동안 실온에서 교반되도록 하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 70% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 화합물 7 (1.2 g, 70%) 회백색 고체를 수득하였다.

[0462] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.36 (br dd, J = 3.5, 6.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.17-1.79 (m, 8H), 1.26-1.07 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

[0463] LCMS (ESI): *m/z* 391 [M^++1]

[0464] (2S,3R)-2-(7,7-디플루오로-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-3-히드록시부탄아미드 (AO)의 합성:

[0465] THF (5 mL) 중 화합물 7 (500 mg, 1.28 mmol) 및 CsF (195 mg, 1.28 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 실온에서 TBAF (THF 중 1 M) (0.12 mL, 0.128 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용리시키면서 정제하고, 이어서 정제용 HPLC 정제에 의해 정제하여 AO (70 mg, 20%)를 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0466] ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD): δ 4.18-4.07 (m, 2H), 4.45-4.39 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.03-1.87 (m, 6H), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0467] LCMS (*M/Z*) *m/z*: 277.13 [M^++1]

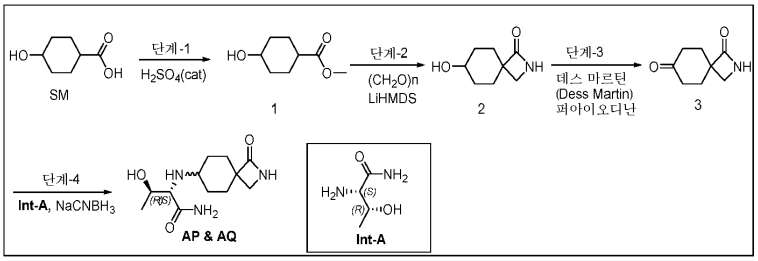
[0468] HPLC: 99.0%

[0469] (2S,3R)-2-아미노-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄아미드 (Int-E)의 합성:

[0470] NMP (70 mL) 중 (2S,3R)-2-아미노-3-히드록시부탄아미드 (7 g, 0.593 mmol)의 교반 용액에 TEA (12 g, 0.118 mmol) 및 TBS-Cl (13.34 g, 0.0889 mol)을 0℃에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, RM을 감압 하에 증발시켰으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 30% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 Int-E (5.9 g, 42.8%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0471] 질량 (ESI): *m/z* 234.2 [M^++1]

[0472] 실시예 10 - 화합물 AP 및 AQ의 합성

[0473] 

[0474] 메틸 4-히드록시시클로헥산-1-카르복실레이트 (1)의 합성:

[0475] 메탄올 (100 mL) 중 4-히드록시시클로헥산-1-카르복실산 (SM) (25 g, 0.173 mol)의 교반 현탁액에 황산 (1.5 mL, 0.26 mol)을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 1 (20 g, 73%)을 액체로서 수득하였다.

[0476] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 4.38 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.65 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 1H).

[0477] LCMS (*m/z*): 159.20 [M^++1]

[0478] 7-히드록시-2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (2)의 합성:

[0479] 건조 THF (100 mL) 중 화합물 1 (10 g, 0.063 mol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 -50℃에서 파라포름알데히드 (2 g, 0.063 mol) 및 LiHMDS (THF 중 1.0 M) (190 mL, 0.189 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 빙수 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (2 x 10 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용리시켜 정제하고, 이어서 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2 (3.7 g, 37%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0480] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (br s, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 1.69-1.42 (m, 8H).

[0481] LCMS (ESI): *m/z* 156.20 [M^++1];

[0482] 2-아자스피로[3.5]노난-1,7-디온 (3)의 합성:

[0483] CH_2CL_2 (100 mL) 중 화합물 2 (3.7 g, 0.023 mol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 데스-마르틴 퍼아이오디난 (12.14 g, 0.028 mol)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, CH_2CL_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL) 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키

고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/CH_2CL_2로 용리시켜 정제하고, 이어서 콤비플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 3 (1.2 g, 33%)을 액체로서 수득하였다.

[0484] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.85 (br s, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.45-2.31 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 4H).

[0485] LCMS (ESI): *m/z* 153.38 [M^++1];

[0486] (2S,3R)-3-히드록시-2-((1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)아미노)부탄아미드 (AP 및 AQ)의 합성:

[0487] 메탄올 (20 mL) 중 화합물 3 (700 mg, 4.57 mmol) 및 Int-A (650 mg, 5.49 mmol)의 교반 혼합물에 질소 분위기 하에 0℃에서 $NaCNBH_3$ (574 mg, 9.15 mmol) 및 AcOH (촉매량) (0.01 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 이어서 키랄 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 AP (134 mg, 11%) 및 AQ (115 mg, 10%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0488] AP:

[0489] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (s, 1H), 7.27 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.83 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 3H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.16-0.93 (m, 5H).

[0490] LCMS (ESI): *m/z* 256.2 [M^++1];

[0491] HPLC: 96.93%

[0492] 키랄 HPLC: 99.02%

[0493] AQ:

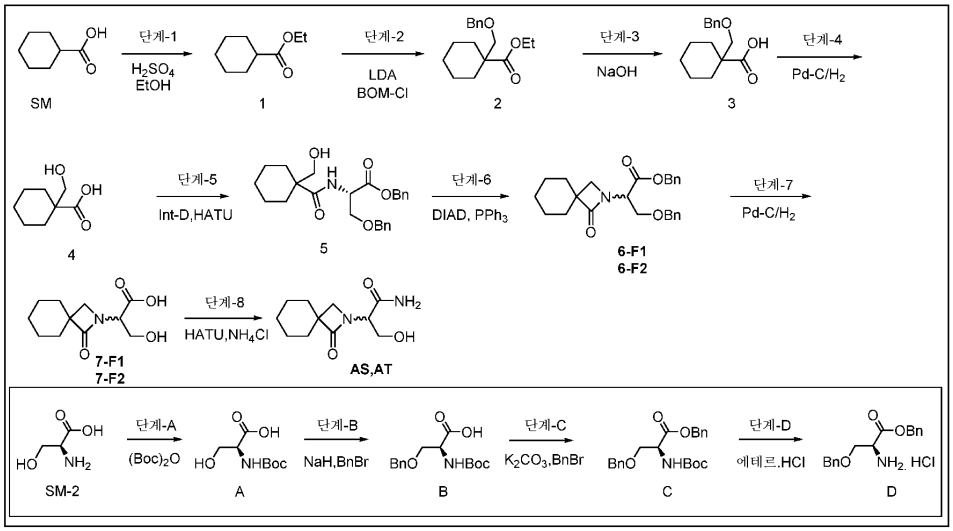
[0494] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 3.61 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.81 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.68-1.44 (m, 6H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0495] LCMS (ESI): *m/z* 256.2 [M^++1];

[0496] HPLC: 91.06%

[0497] 키랄 HPLC: 98.18%.

[0498] 실시예 11 - 화합물 AS 및 AT의 합성:

[0499] 

[0500] 에틸 시클로헥산카르복실레이트 (1)의 합성:

[0501] 에탄올 (500 mL) 중 시클로헥산카르복실산 (SM, 50 g, 390.6 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 황산 (38 g, 390.6 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 실온이 되도록 하고, 휘발성 물질을 감압 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 물 (2 x 500 mL), 수성 $NaHCO_3$ 용액 (200 mL) 및 염수 용액 (200 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 1 (41 g, 67%)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0502] ^1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 3H), 1.37-1.16 (m, 8H).

[0503] LCMS (ESI): *m/z* 198.0 [(M^++1+ACN)]

[0504] 에틸 1-((벤질옥시)메틸)시클로헥산-1-카르복실레이트 (2)의 합성:

[0505] THF (200 mL) 중 디이소프로필 아민 (53.9 mL, 394.2 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 -78℃에서 n-BuLi (THF 중 1M, 394 mL, 394.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -50℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 다시 -78℃로 냉각시키고, THF (210 mL) 중 화합물 1 (41 g, 262.8 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, BOM-클로라이드 (54.8 mL, 394.2 mmol)를 첨가하고, -50℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응물을 수성 NH_4Cl (200 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL)에 이어서 염수 용액 (200 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/n-헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 2 (70 g, 조 물질)를 갈색 시럽으로서 수득하였다.

[0506] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.37-7.24 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.30-1.12 (m, 9H).

[0507] LCMS (ESI): *m/z* 277.4 [M^++1]

[0508] 1-((벤질옥시)메틸)시클로헥산-1-카르복실산 (3)의 합성:

[0509] EtOH (70 mL):THF (240 mL) 중 조 화합물 2 (70 g, 253.6 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 H_2O (70 mL) 중 NaOH 용액 (50.7 g, 1268.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 물 (500 mL)로 희석하고, Et_2O (2 x 200 mL)로 세척하였다. 수성 층을 2N HCl 용액을 사용하여 산성화시키고 (pH~2-3), EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 3 (92 g, 조 물질)을 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0510] ^1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.09 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.31-1.17 (m, 5H).

[0511] LCMS (ESI): *m/z* 247.0 [M^+-1]

[0512] 1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-카르복실산 (4)의 합성:

[0513] MeOH (240 mL) 중 조 화합물 3 (12 g, 48.3 mmol)의 교반 용액에 10% Pd/C (50% 습윤, 6 g)를 실온에서 첨가하고, H_2 분위기 하에 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 MeOH (100 mL)로 세척하였다. 수득된 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 펜탄으로 연화처리하여 화합물 4 (6 g, 78%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0514] ^1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.93 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 3H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 3H).

[0515] LCMS (ESI): *m/z* 157.0 [M^+-1]

[0516] 벤질 O-벤질-N-(1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-카르보닐)-L-세리네이트 (5)의 합성:

[0517] DCM (200 mL) 중 화합물 4 (10 g, 63.2 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 DIPEA (16.5 mL, 94.9 mmol), HATU (36 g, 94.9 mmol) 및 벤질 O-벤질-L-세리네이트 히드로클로라이드 (D, 20 g, 63.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 40% EtOAc/n-헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 5 (19 g, 70%)를 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0518] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.81-7.76 (m, 1H), 7.34-7.5.23 (m, 10H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 8H).

[0519] LCMS (*m/z*): 424.5 [M^+-1]

[0520] 벤질 3-(벤질옥시)-2-(1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)프로파노에이트 (6-F1 및 6-F2)의 합성:

[0521] THF (150 mL) 중 Ph_3P (17.1 g, 65.2 mmol)의 용액에 DIAD (12.82 mL, 65.2 mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, THF (30 mL) 중 화합물 5 (18.5 g, 43.5 mmol)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시켜 정제하여 화합물 6-F1 및 6-F2를 혼합물 (15 g, 84%)로서 농후한 시럽으로서 수득하였다.

[0522] ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.36-7.5.22 (m, 10H), 5.18 (s, 2H), 4.67-4.62 (m, 1H), 4.56-4.42 (m, 2H), 3.87-4.76 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 6H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.29-1.07 (m, 3H).

[0523] LCMS (ESI): *m/z* 430.1 [M^++Na]

[0524] 3-히드록시-2-(1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)프로판산 (7-F1 및 7-F2)의 합성:

[0525] MeOH (150 mL) 중 화합물 6-F1 및 6-F2 (15 g, 36.8 mmol)의 교반 용액에 10% Pd/C (50% 습윤, 7.5 g)를 실온에서 첨가하고, H_2 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 MeOH (500 mL)로 세척하였다. 수득된 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 펜탄으로 연화처리하여 화합물 7-F1 및 7-F2 (9 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0526] ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.83 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 1.77-1.64 (m, 6H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 3H).

[0527] LCMS: (*m/z*) 228.2 [M^++1]

[0528] 3-히드록시-2-(1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)프로판아미드 (AS 및 AT)의 합성:

[0529] DMF (25 mL) 중 조 화합물 7-F1 및 7-F2 (5 g, 22.0 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 HATU (12.5 g, 33.0 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, DIPEA (11.5 mL, 66.0 mmol) 및 NH_4Cl (2.94 g, 55.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 빙수 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/DCM을 사용하여 정제하여 라세미 AS 및 AT (2 g)를 갈색 시럽으로서 수득하였으며, 이를 역상 정제에 의해 먼저 정제하고, 이어서 키랄 정제용 HPLC 정제에 의해 정제하여 AS (210 mg) 및 AT (190 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0530] AS

[0531] ^{1}H NMR:

[0532] (400 MHz, D_2O): δ 4.34-4.26 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 1.68-1.55 (m, 6H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 3H).

[0533] LCMS (ESI): *m/z* 227.0 [M^++1]

[0534] HPLC: 99.03%

[0535] 키랄 HPLC: >99%

[0536] SOR: -8.25 (C = MeOH 중 0.5%)

[0537] AT

[0538] ^{1}H NMR:

[0539] (400 MHz, D_2O): δ 4.45-4.36 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.78-1.67 (m, 6H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.43-1.26 (m, 3H).

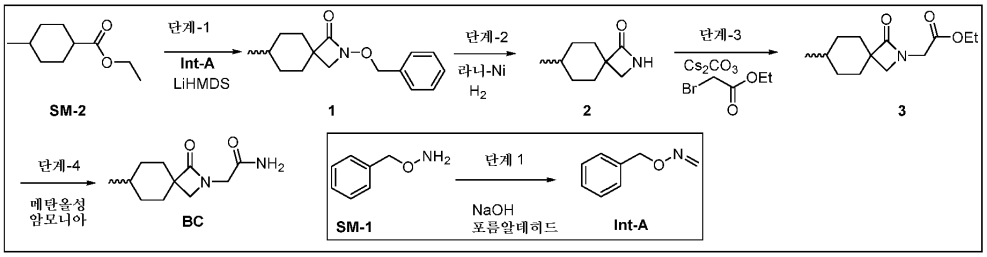
[0540] LCMS (ESI): *m/z* 227.0 [M^++1]

[0541] HPLC: 99.15%

[0542] 키랄 HPLC: 97.39%

[0543] SOR: +12.96 (c = MeOH 중 0.5%).

[0544] 실시예 12 - 화합물 BC의 합성:

[0545] 

[0546] 포름알데히드 O-벤질 옥심 (Int-A)의 합성

[0547] H_2O (150 mL) 중 SM-1 (15.0 g, 94.0 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (5.2 g, 180 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 Int-A (12.0 g, 75%)를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[0548] 2-(벤질옥시)-7-메틸-2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (1)의 합성:

[0549] THF (50 mL) 중 SM-2 (5.0 g, 32.0 mmol)의 교반 용액에 LiHMDS (THF 중 1M 용액, 50 mL, 48.0 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하였다. Int-A (4.75 g, 35.0 mmol)를 반응 혼합물에 -50℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 (150 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 1 (2.2 g, 30%)을 수득하였다. 조 물질을 직접 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[0550] LCMS (ESI): *m/z* 260 [M^++1]

[0551] 7-메틸-2-아자스피로[3.5]노난-1-온 (2)의 합성:

[0552] MeOH (15 mL) 중 1 (0.6 g, 2.30 mmol)의 교반 용액에 라니 Ni (0.7 g, 9.20 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 30% EtOAc/헥산을 사용하여 정제하여 2 (0.4 g, 42%)를 수득하였다.

[0553] LCMS (ESI): *m/z* 154 [M^++1]

[0554] 에틸 2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)아세테이트 (3)의 합성:

[0555] 아세토니트릴 (10 mL) 중 2 (1.5 g, 9.40 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (3.8 g, 11.6 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 에틸 2-브로모아세테이트 (1.78 g, 10.7 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물 온도를 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 3 (2.0 g, 조 물질)을 시럽으로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[0556] 2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)아세트아미드 (BC)의 합성:

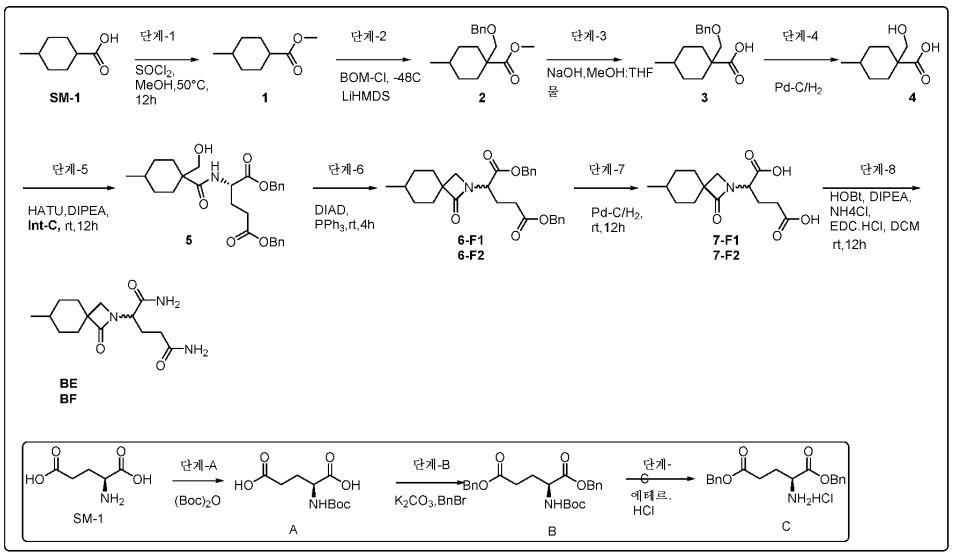
[0557] MeOH (5 mL) 중 화합물 3 (2.0 g, 8.0 mmol)의 교반 용액에, 암모니아 기체를 0℃에서 약 20분 동안 포화될 때까지 그 내부로 퍼징하고, 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 BC (0.3 g, 17.8%)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0558] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.91 (d, J =11.2, Hz, 2H), 1.55 - 1.53 (m, 4H), 1.37 - 1.35 (m, 3H), 0.85 (d, J =4.4, Hz, 3H).

[0559] LCMS (ESI): *m/z* 211 [M^++1]

[0560] HPLC: 98.2%

[0561] 실시예 13 - 화합물 BE 및 BF의 합성:

[0562] 

[0563] (tert-부톡시카르보닐)-L-글루탐산 (A)의 합성:

[0564] 1,4 디옥산/H_2O (400 mL/300 mL) 중 SM-1 (100 g, 680 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 NaOH (81.6 g, 2.04 mol), Boc_2O (178 g, 816 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 2N HCl을 사용하여 산성화시키고 (pH~4), EtOAc (5 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 Int A (75 g, 44.6%)를 황색 시럽으로

서 수득하였다.

[0565] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5.34-5.29 (m, 1H), 4.43-4.17 (m, 1H), 2.51 (td, J = 2.4, 7.1 Hz, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[0566] LCMS (ESI): (*m/z*) 246.0 $[M-1]^-$

[0567] 디벤질 (tert-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트 (B)의 합성:

[0568] DMF (500 mL) 중 Int A (75.0 g, 303 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (125 g, 910 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 벤질 브로마이드 (114 g, 668 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물 온도를 실온으로 가온하고, 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 냉각수 (200 mL)에 붓고, 디에틸에테르 (3 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3 x 250 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 Int B (60 g, 46%)를 갈색 시럽으로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[0569] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.30 (m, 10H), 5.16 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.21 (dd, J = 6.2, 12.9 Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

[0570] 디벤질 L-글루타메이트 히드로클로라이드 (Int-C)의 합성:

[0571] 에테르.HCl (250 mL) 중 Int B (60.0 g, 140 mmol)의 교반 용액을 0℃에서 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득된 침전물을 여과하고, 디에틸 에테르 (3 x100 mL) 및 헥산 (3 x 200 mL)으로 연화처리하였다. 여과된 화합물을 진공 하에 건조시켜 Int-C (30 g, 58.8%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0572] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.66 (s, 2H), 7.41-7.30 (m, 10H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.64- 2.48 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H).

[0573] 메틸 4-메틸시클로헥산-1-카르복실레이트 (1)의 합성:

[0574] MeOH (500 mL) 중 4-메틸시클로헥산-1-카르복실산 (50.0 g, 352 mmol)의 교반 용액에 티오닐 클로라이드 (50.6 mL, 704 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 60℃에서 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1 (52 g, 조 물질)을 농후한 오일로서 수득하였다.

[0575] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (s, 3H), 2.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.0 - 1.96 (m, 4H), 1.23 - 1.20 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.4, Hz, 3H).

[0576] 메틸 1-((벤질옥시)메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르복실레이트 (2)의 합성:

[0577] 건조 THF (50 mL) 중 1 (5.0 g, 32.05 mmol)의 교반 용액에 LiHMDS (THF 중 1M 용액, 70.5 mL, 70.5 mmol)을 -45℃에서 첨가하고, 2시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 벤질옥시메틸 클로라이드 (7.5 g, 48.0 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 (300 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2 (7.0 g, 79%)를 농후한 오일로서 수득하였다.

[0578] LCMS (ESI): *m/z* 277.15 $[M^+ +1]$

[0579] 1-((벤질옥시)메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르복실산 (3)의 합성:

[0580] THF 및 MeOH (5:1, 30 mL) 중 2 (7.0 g, 25.3 mmol)의 교반 용액에 물 (5 mL) 중 NaOH (3.1 g, 77.5)를 첨가하고, 16시간 동안 80℃에서 가열하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액을 사용하여 pH- 4-5로 산성화시키고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 3 (5.25 g, 조 물질)을 농후한 오일로서 수득하였다.

[0581] LCMS (ESI): *m/z* 261 $[M-1]^-$.

[0582] 4-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산 (4)의 합성:

[0583] MeOH (60 mL) 중 3 (5.2 g, 19.8 mmol)의 교반 용액에 10% Pd/C (50% 습윤, 1.0 g)를 실온에서 첨가하고, H_2 분위기 (풍선) 하에 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, MeOH (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 n-펜탄을 사용하여 연화처리에 의해 정제하여 4 (3.2 g, 조 물질)를 무색 고체로서 수득하였다.

[0584] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.2 (s, 1H), 4.70 (t, J = 8Hz, 1H), 3.32 - 3.31 (m, 1H), 1.96 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 1H), 1.02- 0.98 (m, 2H), 0.96 - 0.81 (m, 5H).

[0585] 디벤질 (1-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르보닐)-L-글루타메이트 (5)의 합성:

[0586] DMF (25 mL) 중 4 (1.5 g, 8.72 mmol)의 교반 용액에 Int-C (3.3 g, 9.15 mmol), HATU (4.4 g, 13.0 mmol) 및 DIPEA (4.6 mL, 26.1 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5 (2.3 g, 55%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0587] LCMS (ESI): *m/z* 482 $[M^+ +1]$

[0588] 디벤질 2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)펜탄디오에이트 (6-F1 및 6-F2)의 합성:

[0589] THF (15 mL) 중 트리페닐포스핀 (0.92 g, 3.51 mmol)의 교반 용액에 DIAD (0.7 mL, 3.51 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하고, 15분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물에 THF (10 mL) 중 5 (1.3 g, 2.70 mmol)의 용액을 적가하고, 실온에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (150 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-F1 및 6-F2 (1.0 g, 84%)를 농후한 오일로서 수득하였다.

[0590] LCMS (ESI): *m/z* 464 $[M^+ +1]$

[0591] 2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)펜탄디오산 (7-F1 및 7-F2)의 합성:

[0592] EtOAc (30 mL) 중 6-F1 및 6-F2 (0.9 g, 1.94 mmol)의 교반 용액에 10% Pd/C (50% 습윤, 0.4 g)를 실온에서 첨가하고, H_2 분위기 (풍선) 하에 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, MeOH (10 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 n-펜탄을 사용하여 연화처리에 의해 정제하여 7-F1 및 7-F2 (0.63 g, 조 고체)를 수득하였다.

[0593] LCMS (ESI): *m/z* 284 $[M^+ +1]$

[0594] 2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)펜탄디아미드 (BE 및 BF)의 합성:

[0595] DCM (6 mL) 중 7-F1 및 7-F2 (0.62 g, 2.18 mmol)의 교반 용액에 HOBt (0.89 g, 6.56 mmol), EDC.HCl (1.2 g, 6.56 mmol), NH_4Cl (0.7 g, 13.1 mmol) 및 DIPEA (2.2 mL, 13.1 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 (BE 및 BF)의 혼합물 (0.4 g)을 무색 고체로서 수득하였다. 혼합물을 정제용 HPLC에 이어서 키랄 HPLC에 의해 정제하여 BE (82 mg) 및 BF (190 mg)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0596] BE:

[0597] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 9.6,

5.4 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.70 (m, 4H), 1.54 (t, J = 9.8 Hz, 4H), 1.37 (s, 3H), 0.88 (d, J = 4.7 Hz, 3H).

[0598] LCMS (ESI): *m/z* 282 [M^++1]

[0599] HPLC: 99.7%

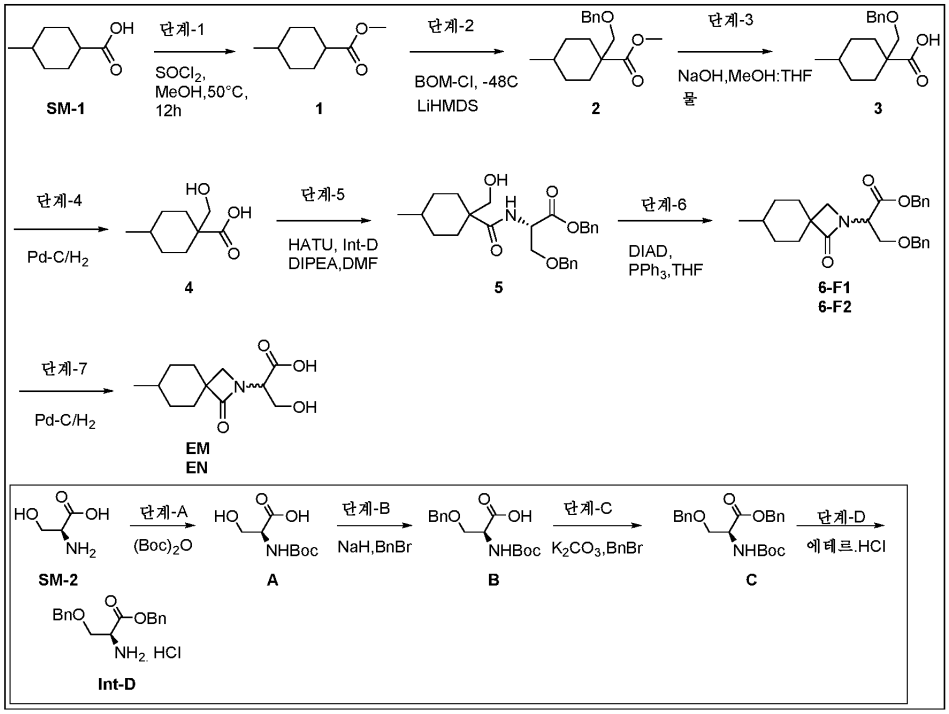
[0600] BF:

[0601] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.70 (m, 4H), 1.54 (t, J = 9.8 Hz, 4H), 1.37 (s, 3H), 0.88 (d, J = 4.7 Hz, 3H).

[0602] LCMS (ESI): *m/z* 282 [M^++1]

[0603] HPLC: 99.9%

[0604] 실시예 14 - 화합물 EM 및 EN의 합성:



[0605]

[0606] (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-히드록시프로판산 (A)의 합성:

[0607] 1,4 디옥산/H_2O (350 mL/300 mL) 중 SM-2 (76 g, 723 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 NaOH (61 g, 1.51 mmol), Boc_2O (190 mL, 868 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 2N HCl을 사용하여 산성화시키고 (pH~4), EtOAc (5 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 Int A (100 g, 67.5%)를 황색 시럽으로서 수득하였다.

[0608] ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.54 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.35-4.04 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0609] (S)-3-(벤질옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (B)의 합성:

[0610] DMF (650 mL) 중 Int A (50 g, 245 mmol)의 교반 용액에 NaH (60%) (23 g, 563 mmol)을 -15℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 벤질 브로마이드 (32.8 mL, 269 mmol)를 천천히 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 냉각수 (200 mL)에 붓고,

디에틸에테르 (2x 250 mL)로 추출하였다. 수성 층을 시트르산을 사용하여 산성화시키고 (pH~4), EtOAc (2x500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3 x 250 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 Int B (54 g, 75%)를 갈색 시럽으로서 수득하였다.

[0611] ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.26 (m, 5H), 5.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.70-4.46 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.13-3.91 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)

[0612] (S)-벤질 3-(벤질옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트 (C)의 합성:

[0613] DMF (250 mL) 중 Int B (36 g, 122 mmol)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (20 g, 183 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 벤질 브로마이드 (18 mL, 146 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물 온도를 실온으로 가온하고, 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 냉각수 (200 mL)에 붓고, 디에틸에테르 (2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3 x 250 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 Int C (42 g, 91%)를 갈색 시럽으로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[0614] (S)-벤질 2-아미노-3-(벤질옥시)프로파노에이트 히드로클로라이드 (D)의 합성:

[0615] 에테르.HCl (50 mL) 중 Int C (10 g, 25.9 mmol)의 교반 용액을 0℃에서 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득된 침전물을 여과하고, 디에틸에테르 (2x100 mL)로 연화처리하였다. 여과된 화합물을 진공 하에 건조시켜 Int D (5 g, 60%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0616] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.66 (s, 2H), 7.38-7.27 (m, 10H), 5.29-5.22 (m, 2H), 4.57-4.44 (m, 3H), 3.91-3.81 (m, 2H).

[0617] 메틸 4-메틸시클로헥산-1-카르복실레이트 (1)의 합성:

[0618] MeOH (500 mL) 중 4-메틸시클로헥산-1-카르복실산 (50.0 g, 352 mmol)의 교반 용액에 티오닐 클로라이드 (50.6 mL, 704 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 60℃에서 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1 (52 g, 조 물질)을 농후한 오일로서 수득하였다.

[0619] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (s, 3H), 2.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.0 - 1.96 (m, 4H), 1.23 - 1.20 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.4, Hz, 3H).

[0620] 메틸 1-((벤질옥시)메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르복실레이트 (2)의 합성:

[0621] 건조 THF (50 mL) 중 1 (5.0 g, 32.05 mmol)의 교반 용액에 LiHMDS (THF 중 1M 용액, 70.5 mL, 70.5 mmol)을 -45℃에서 첨가하고, 2시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 벤질옥시메틸 클로라이드 (7.5 g, 48.0 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 (300 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2 (7.0 g, 79%)를 농후한 오일로서 수득하였다.

[0622] LCMS (ESI): *m/z* 277.15 [M^++1]

[0623] 1-((벤질옥시)메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르복실산 (3)의 합성:

[0624] THF 및 MeOH (5:1, 30 mL) 중 2 (7.0 g, 25.3 mmol)의 교반 용액에 물 (5 mL) 중 NaOH (3.1 g, 77.5)를 첨가하고, 16시간 동안 80℃에서 가열하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액을 사용하여 pH- 4-5로 산성화시키고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 3 (5.25 g, 조 물질)을 농후한 오일로서 수득하였다.

[0625] LCMS (ESI): *m/z* 261 [M^+-1]

[0626] 4-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산 (4)의 합성:

[0627] MeOH (60 mL) 중 3 (5.2 g, 19.8 mmol)의 교반 용액에 10% Pd/C (50% 습윤, 1.0 g)를 실온에서 첨가하고, H_2 분위기 (풍선) 하에 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, MeOH (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 n-펜탄을 사용하여 연화처리에 의해 정제하여 4 (3.2 g, 조 물질)를 무색 고체로서 수득하였다.

[0628] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.2 (s, 1H), 4.70 (t, J = 8Hz, 1H), 3.32 - 3.31 (m, 1H), 1.96 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 1H), 1.02- 0.98 (m, 2H), 0.96 - 0.81 (m, 5H).

[0629] 벤질 O-벤질-N-(1-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르보닐)-L-세리네이트 (5)의 합성:

[0630] DMF (25 mL) 중 4 (1.6 g, 9.3 mmol)의 교반 용액에 Int D (3.3 g, 10.2 mmol), HATU (4.6 g, 12.0 mmol) 및 DIPEA (4.8 mL, 27.9 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5 (3.0 g, 75%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0631] LCMS (ESI): *m/z* 440 [M^++1]

[0632] 벤질 (S)-3-(벤질옥시)-2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)프로파노에이트 (6-F1 및 6-F2)의 합성:

[0633] THF (35 mL) 중 트리페닐포스핀 (2.12 g, 8.09 mmol)의 교반 용액에 DIAD (1.6 mL, 8.09 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 적가하고, 15분 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 5 (3.0 g, 6.23 mmol)의 용액을 적가하고, 실온에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (150 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-F1 및 6-F2 혼합물 (2.63 g, 91%)을 농후한 오일로서 수득하였다.

[0634] LCMS (ESI): *m/z* 422[M^++1]

[0635] 3-히드록시-2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)프로판산 (EM 및 EN)의 합성:

[0636] EtOAc (50 mL) 중 6-F1 및 6-F2 (2.6 g, 6.16 mmol)의 교반 용액에 10% Pd/C (50% 습윤, 520 mg)를 실온에서 첨가하고, H_2 분위기 (풍선) 하에 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, MeOH (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 EM 및 EN의 혼합물 (1.43 g)을 무색 고체로서 수득하였다. 혼합물을 정제용 HPLC에 이어서 키랄 HPLC에 의해 정제하여 EM (307 mg) 및 EN (200 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0637] EM:

[0638] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 4.20 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 5.4, 2.3 Hz, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.56-1.55 (m, 4H), 1.46 - 1.31 (m, 3H), 0.88 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

[0639] LCMS (ESI): *m/z* 242 [M^++1]

[0640] HPLC: 97.1%

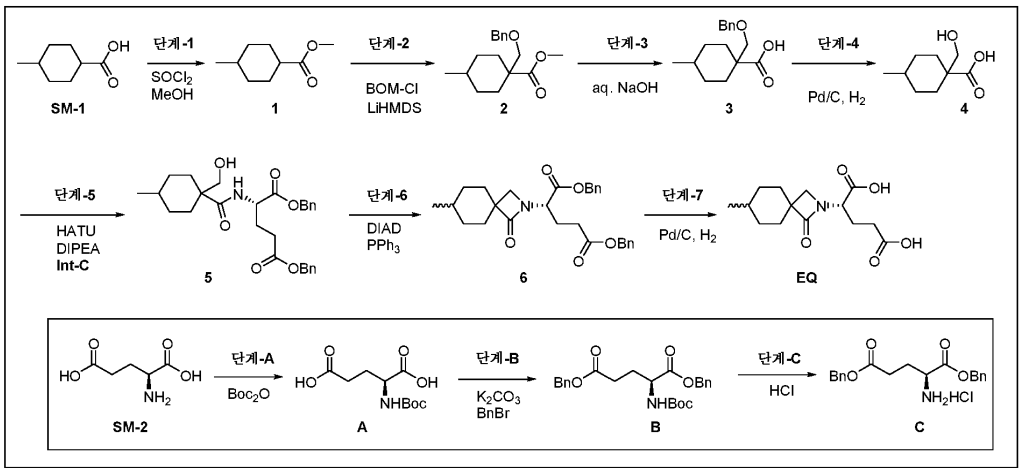
[0641] EN:

[0642] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 4.20 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 5.4, 2.3 Hz, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.56-1.55 (m, 4H), 1.46 - 1.31 (m, 3H), 0.88 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

[0643] LCMS (ESI): *m/z* 242 [M^++1]

[0644] HPLC: 93.7%

[0645] 실시예 15 - 화합물 EQ의 합성:



[0646]

[0647] (tert-부톡시카르보닐)-L-글루탐산 (A)의 합성:

[0648] 1,4-디옥산 (400 mL) 및 H_2O (300 mL) 중 SM-2 (100 g, 680 mmol)의 용액에 0℃에서 NaOH (81.6 g, 2.04 mol), Boc_2O (178 g, 816 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 수성 2N HCl을 사용하여 산성화시키고 (pH~4), EtOAc (5 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 Int A (75 g, 44.6%)를 황색 시럽으로서 수득하였다.

[0649] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.34-5.29 (m, 1H), 4.43-4.17 (m, 1H), 2.51 (td, J = 2.4, 7.1 Hz, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[0650] LCMS (ESI): (*m/z*) 246.0 [M^+-1]$^-$

[0651] 디벤질 (tert-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트 (B)의 합성:

[0652] DMF (500 mL) 중 Int A (75.0 g, 303 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (125 g, 910 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 벤질 브로마이드 (114 g, 668 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물 온도를 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 냉각수 (200 mL)에 붓고, 디에틸에테르 (3 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3 x 250 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 Int B (60 g, 46%)를 갈색 시럽으로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계로 어떠한 정제도 없이 진행시켰다.

[0653] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.30 (m, 10H), 5.16 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.21 (dd, J = 6.2, 12.9 Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

[0654] 디벤질 L-글루타메이트 히드로클로라이드 (C)의 합성:

[0655] 에테르 중 HCl (250 mL) 중 Int B (60.0 g, 140 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득된 침전물을 여과하고, 디에틸 에테르 (3 x 100 mL) 및 헥산 (3 x 200 mL)으로 연화처리하였다. 잔류물을 감압 하에 건조시켜 C (30 g, 58.8%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0656] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 2H), 7.41-7.30 (m, 10H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.64- 2.48 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H).

[0657] 메틸 4-메틸시클로헥산-1-카르복실레이트 (1)의 합성:

[0658] MeOH (500 mL) 중 4-메틸시클로헥산-1-카르복실산 (50.0 g, 352 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (50.6 mL, 704 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 60℃에서 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1 (52 g, 조 물질)을 농후한 오일로서 수득하였다.

[0659] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (s, 3H), 2.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.0-1.96 (m, 4H), 1.23-1.20 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.4, Hz, 3H).

[0660] 메틸 1-((벤질옥시)메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르복실레이트 (2)의 합성:

[0661] 건조 THF (50 mL) 중 1 (5.0 g, 32.05 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1M 용액, 70.5 mL, 70.5 mmol)을 -45℃에서 첨가하고, 2시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 벤질옥시메틸 클로라이드 (7.5 g, 48.0 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (300 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2 (7.0 g, 79%)를 농후한 오일로서 수득하였다.

[0662] LCMS (ESI): *m/z* 277.15 [M^++1]

[0663] 1-((벤질옥시)메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르복실산 (3)의 합성:

[0664] THF 및 MeOH (5:1, 30 mL) 중 2 (7.0 g, 25.3 mmol)의 용액에 물 (5 mL) 중 NaOH (3.1 g, 77.5)를 첨가하고, 16시간 동안 80℃에서 가열하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액을 사용하여 pH- 4-5로 산성화시키고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 3 (5.25 g, 조 물질)을 농후한 오일로서 수득하였다.

[0665] LCMS (ESI): *m/z* 261 [M-1]$^-$.

[0666] 4-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산 (4)의 합성:

[0667] MeOH (60 mL) 중 3 (5.2 g, 19.8 mmol)의 용액에 10% Pd/C (50% 습윤, 1.0 g)를 실온에서 첨가하고, H_2 분위기 (풍선) 하에 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, MeOH (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 n-펜탄을 사용하여 연화처리에 의해 정제하여 4 (3.2 g, 조 물질)를 무색 고체로서 수득하였다.

[0668] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.2 (s, 1H), 4.70 (t, J = 8Hz, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 1.96 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.12-1.06 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.96-0.81 (m, 5H).

[0669] 디벤질 (1-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산-1-카르보닐)-L-글루타메이트 (5)의 합성:

[0670] DMF (25 mL) 중 4 (1.5 g, 8.72 mmol)의 용액에 Int-C (3.3 g, 9.15 mmol), HATU (4.4 g, 13.0 mmol) 및 DIPEA (4.6 mL, 26.1 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5 (2.3 g, 55%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0671] LCMS (ESI): *m/z* 482 [M^++1]

[0672] 디벤질 (S)-2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)펜탄디오에이트 (6)의 합성:

[0673] THF (15 mL) 중 트리페닐포스핀 (0.92 g, 3.51 mmol)의 용액에 DIAD (0.7 mL, 3.51 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하고, 15분 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 5 (1.3 g, 2.70 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 물 (150 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시

키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6 (1.0 g, 84%)을 농후한 오일로서 수득하였다.

[0674] LCMS (ESI): *m/z* 464 [M^++1]

[0675] (S)-2-(7-메틸-1-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)펜탄디오산 (EQ)의 합성:

[0676] EtOAc (20 mL) 중 6 (0.8 g, 1.72 mmol)의 용액에 10% Pd/C (50% 습윤, 0.1 g)를 실온에서 첨가하고, H_2 분위기 (풍선) 하에 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 (TLC에 의함) 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, MeOH (10 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 n-펜탄을 사용하여 연화처리에 의해 정제하여 EQ (0.46 g, 94.2%)를 수득하였다.

[0677] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.60-12.40 (m, 2H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 3H), 1.53-1.51 (m, 4H), 1.31-1.29 (m, 3H), 1.15 - 1.01 (m, 2H).

[0678] LCMS (ESI): *m/z* 283.95 [M^++1]

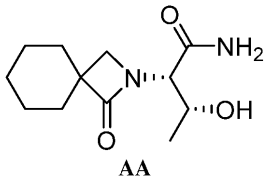
[0679] HPLC: 97.01%

[0680] 실시예 16

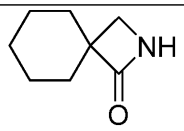
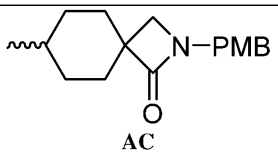
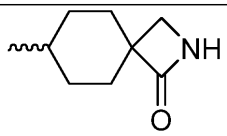
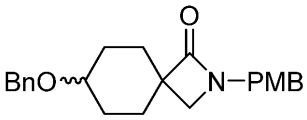
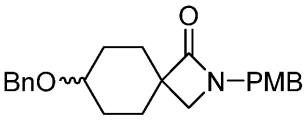
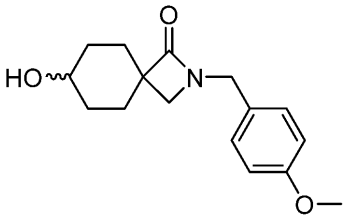
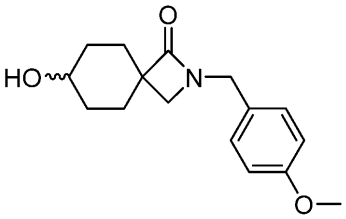
[0681] 상기 절차에 따라, 하기 화합물은 제조되었거나 또는 제조된다. 제1 칼럼의 화합물은 제2 칼럼의 화합물과 상이한 입체이성질체, 예를 들어, 상이한 거울상이성질체 및/또는 상이한 부분입체이성질체인 것으로 인지되어야 한다.

[0682] 표 1

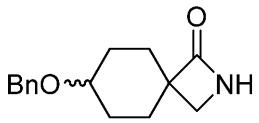
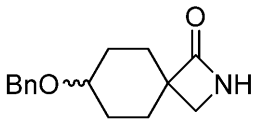
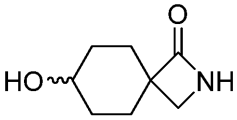
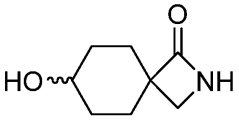
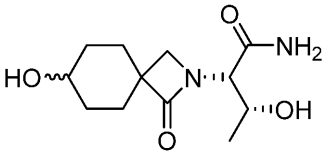
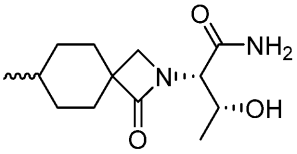
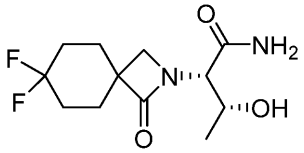
[0683]

구조 및 화합물	구조 및 화합물
 AA	

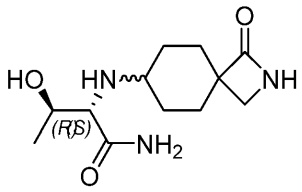
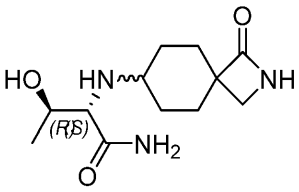
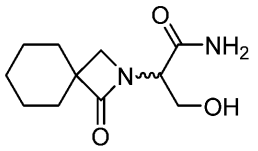
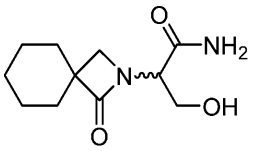
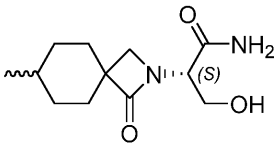
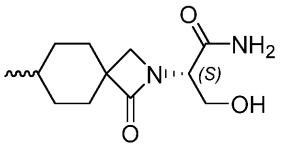
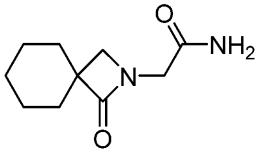
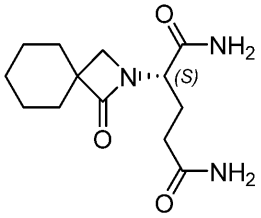
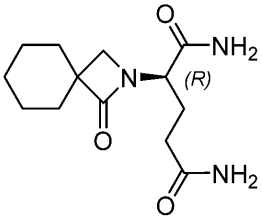
[0684]

 AB	
 AC	
 AD	
 AE	 AF
 AG	 AH

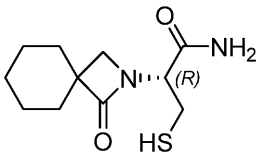
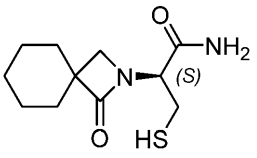
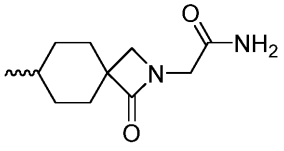
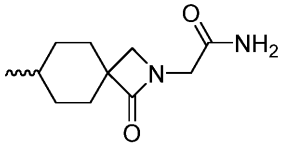
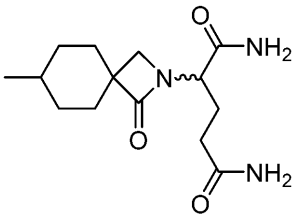
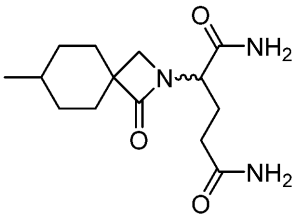
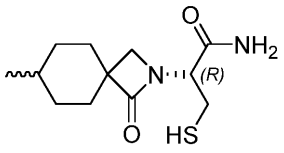
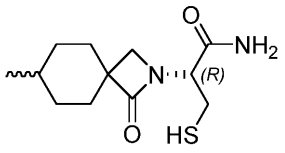
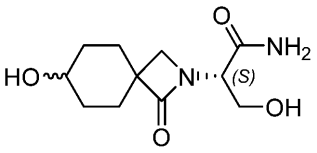
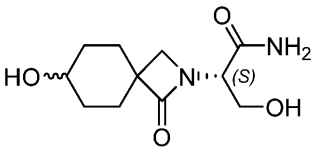
[0685]

 AI	 AJ
 AK	 AL
 AM	
 AN	
 AO	

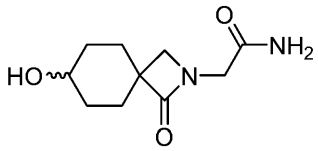
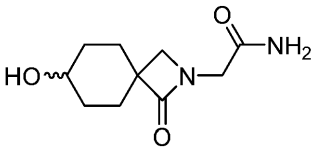
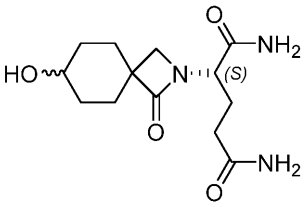
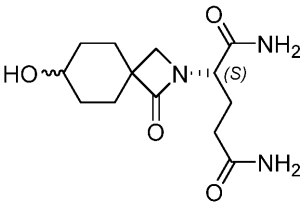
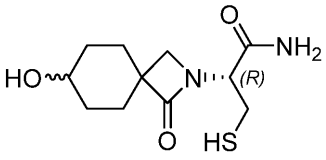
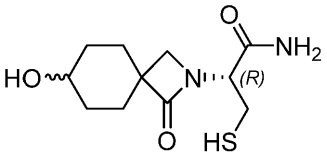
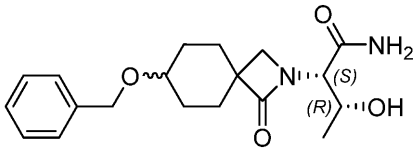
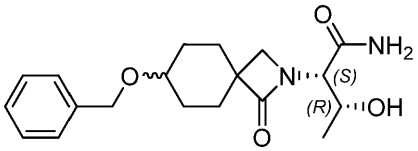
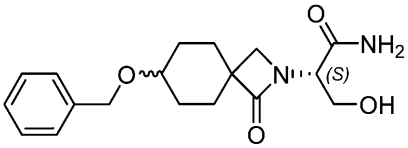
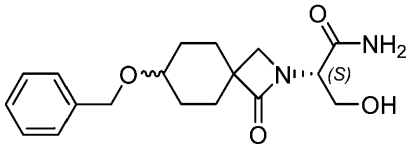
[0686]

 AP	 AQ
 AS	 AT
 AU	 AV
 AW	
 AY	 AZ

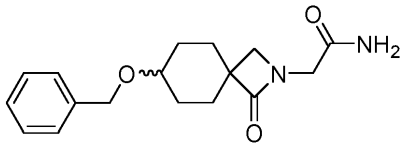
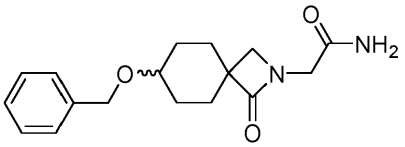
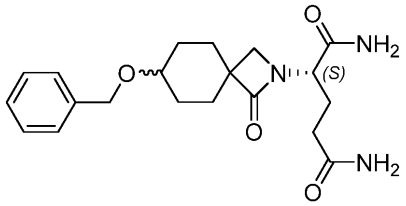
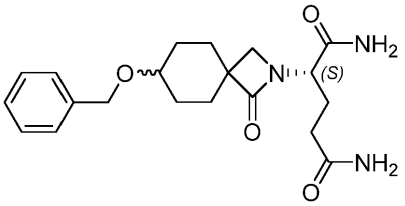
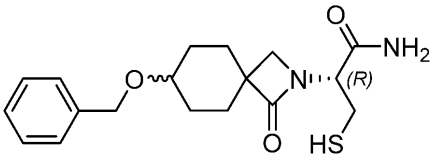
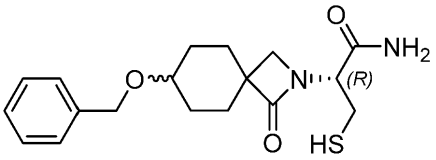
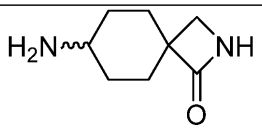
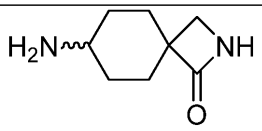
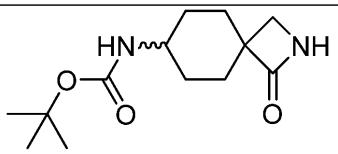
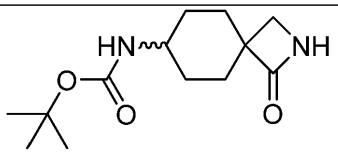
[0687]

 BA	 BB
 BC	 BD
 BE	 BF
 BG	 BH
 BI	 BJ

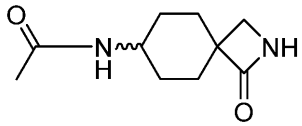
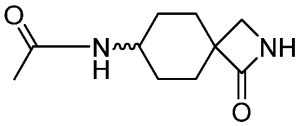
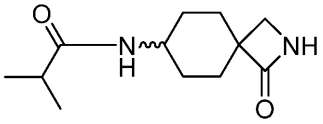
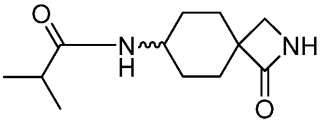
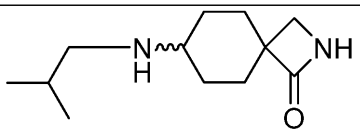
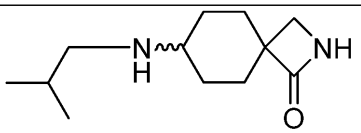
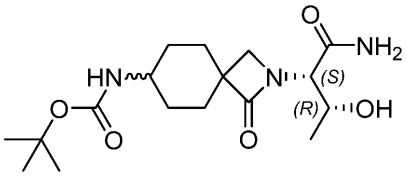
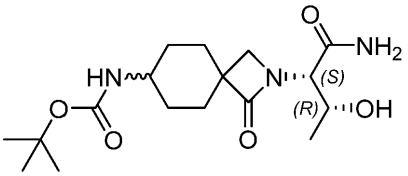
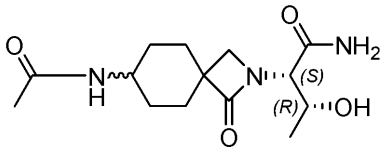
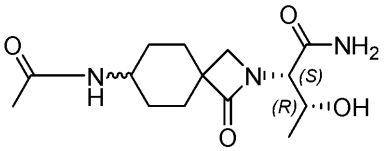
[0688]

 BK	 BL
 BM	 BN
 BO	 BP
 BQ	 BR
 BS	 BT

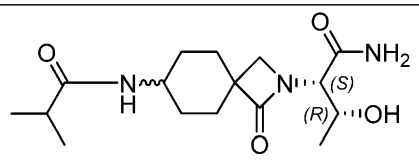
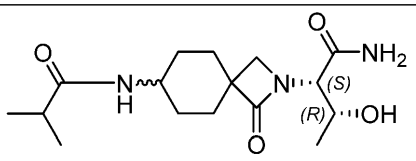
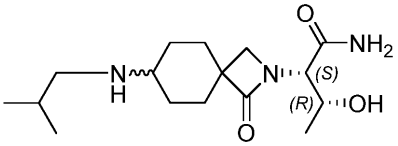
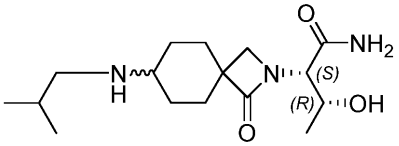
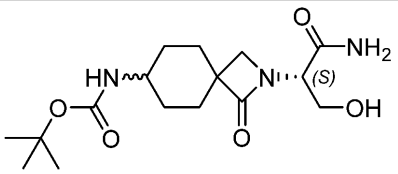
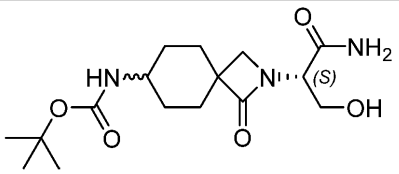
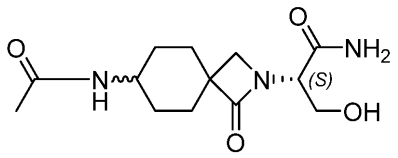
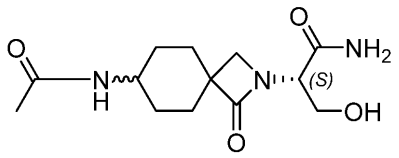
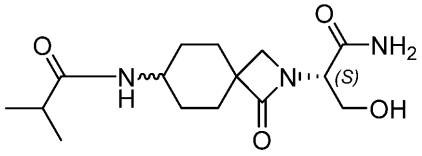
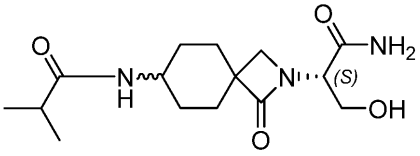
[0689]

 BU	 BV
 BW	 BX
 BY	 BZ
 CA	 CB
 CC	 CD

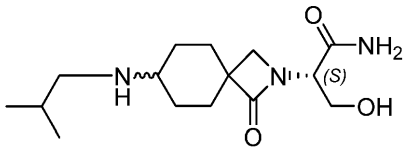
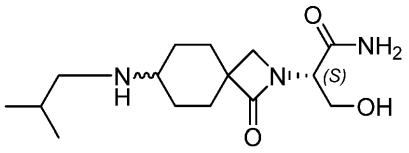
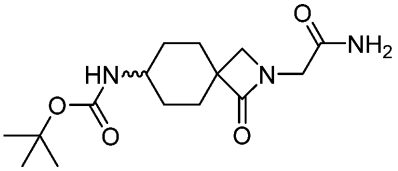
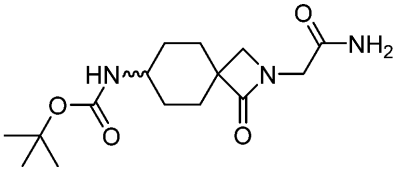
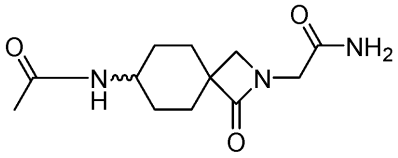
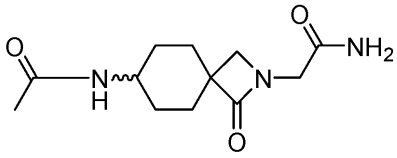
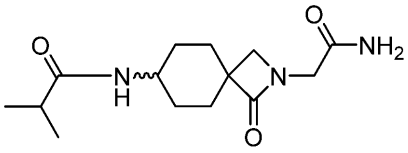
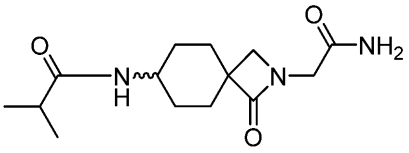
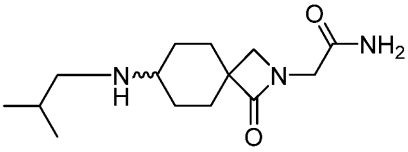
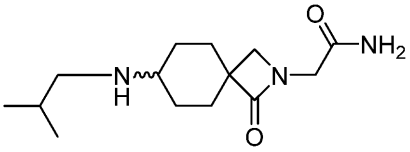
[0690]

 CE	 CF
 CG	 CH
 CI	 CJ
 CK	 CL
 CM	 CN

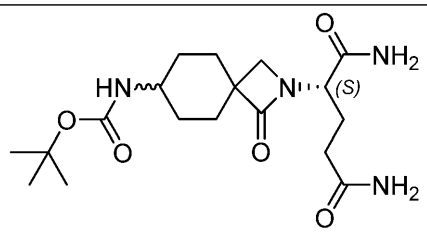
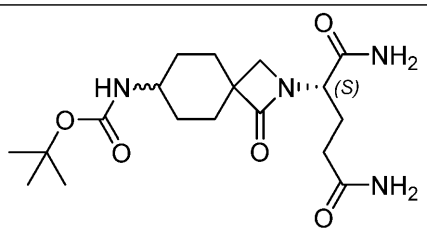
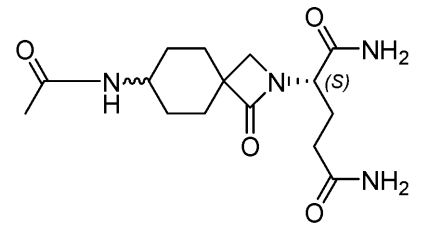
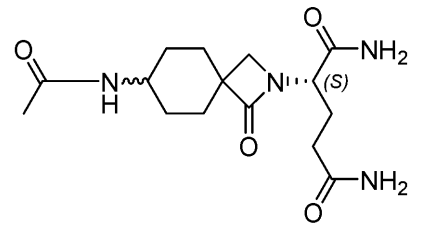
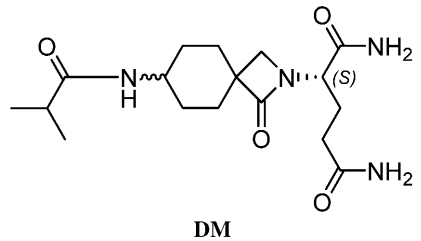
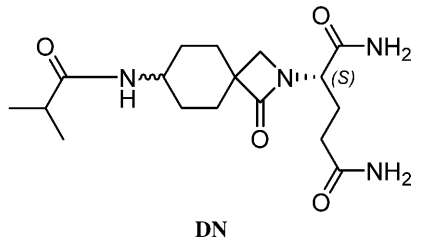
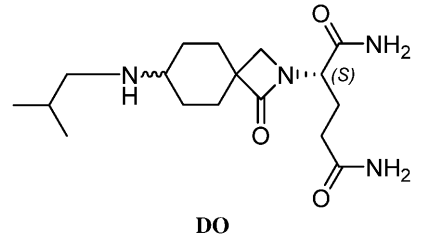
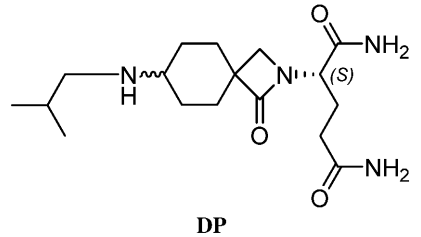
[0691]

 CO	 CP
 CQ	 CR
 CS	 CT
 CU	 CV
 CW	 CX

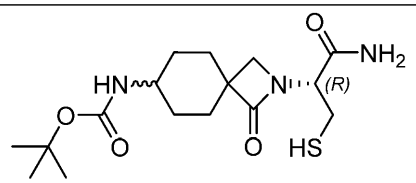
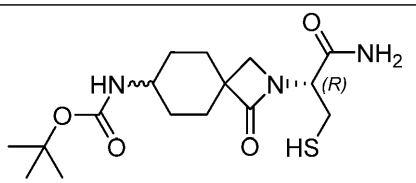
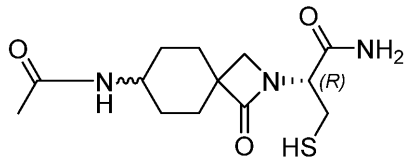
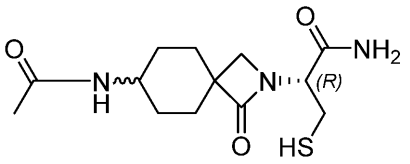
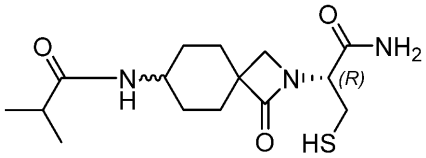
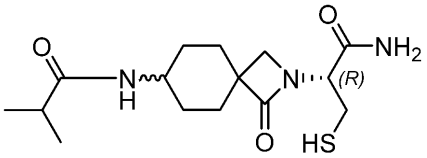
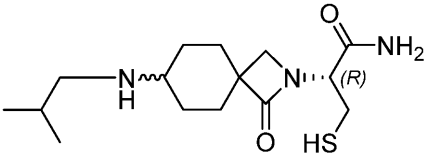
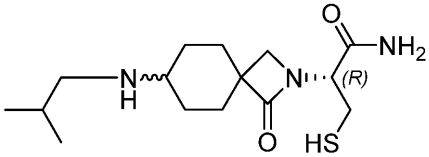
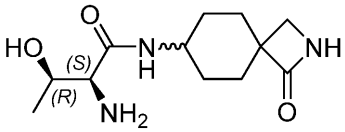
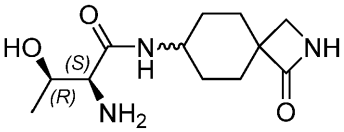
[0692]

 CY	 CZ
 DA	 DB
 DC	 DD
 DE	 DF
 DG	 DH

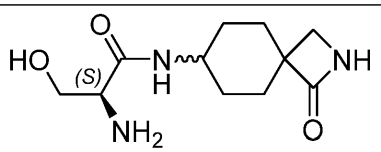
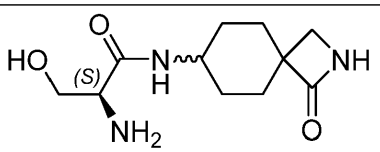
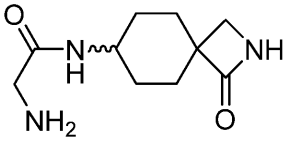
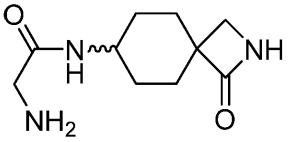
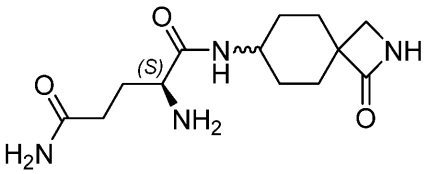
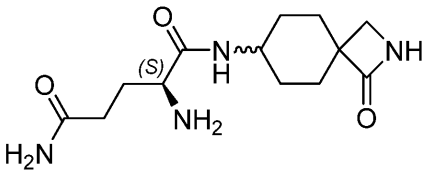
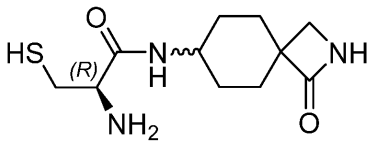
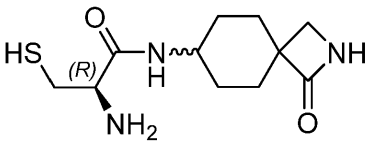
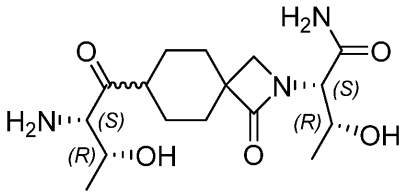
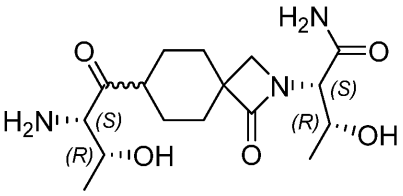
[0693]

 **DI**	 **DJ**
 **DK**	 **DL**
 **DM**	 **DN**
 **DO**	 **DP**

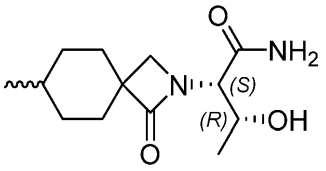
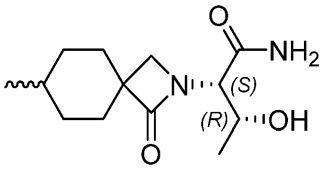
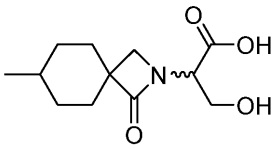
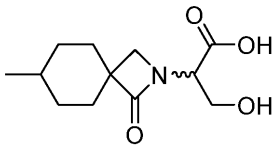
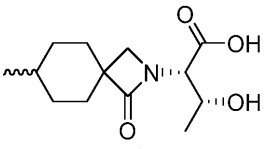
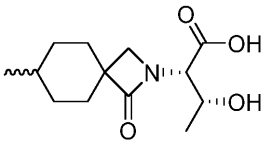
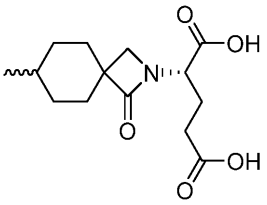
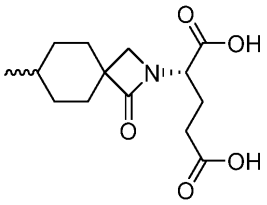
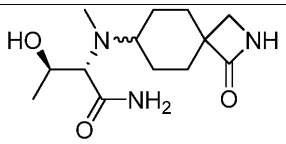
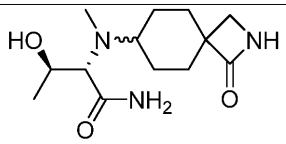
[0694]

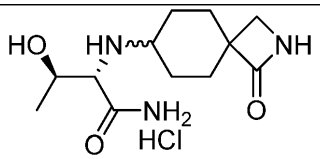
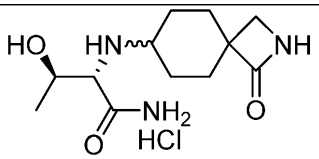
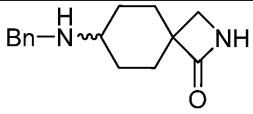
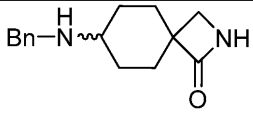
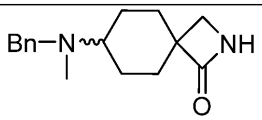
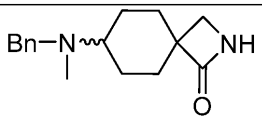
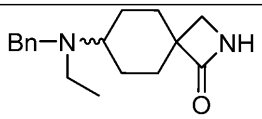
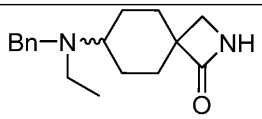
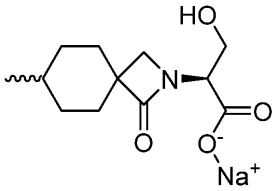
 DQ	 DR
 DS	 DT
 DU	 DV
 DW	 DX
 DY	 DZ

[0695]

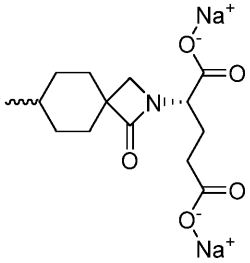
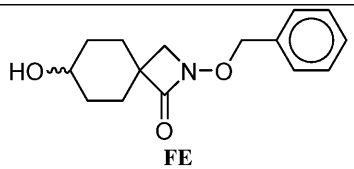
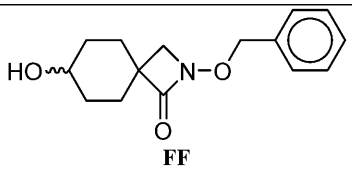
 EA	 EB
 EC	 ED
 EE	 EF
 EG	 EH
 EI	 EJ

[0696]

 EK	 EL
 EM	 EN
 EO	 EP
 EQ	 ER
 ES	 ET

 EU	 EV
 EW	 EX
 EY	 EZ
 FA	 FB
 FC	

[0697]

 FD	
 FE	 FF

[0698]

[0699] 실시예 17

[0700] 본 실시예는 긍정적 정서 학습 (PEL) 시험을 입증한다. 문헌 [Burgdorf et al., "The effect of selective breeding for differential rates of 50-kHz ultrasonic vocalizations on emotional behavior in rats," Devel. Psychobiol., 51:34-46 (2009)]에 기재된 바와 같이 실험을 수행하였다. 래트의 50-kHz 초음파 발성

(쾌락적(hedonic) USV)은 긍정적 정동 상태의 연구를 위한 입증된 모델이고, 거친 신체 놀이(rough-and-tumble play)에 의해 가장 잘 도출된다. 50-kHz 초음파 발성은 이전에 래트에서 보상 및 욕구 사회적 행동과 양의 상관관계가 있고, 긍정적 정동 상태를 반영하는 것으로 밝혀졌다.

[0701] PEL 검정은 이종특이적 거친 신체 놀이 자극인 사회적 자극에 대한 긍정적 (쾌락적) 50-kHz 초음파 발성 (USV) 획득을 측정한다. 이종특이적 거친 신체 놀이 자극을 실험자의 오른손으로 가하였다. 시험 화합물 또는 비히클 음성 대조군 (0.95 멸균 염수 중 0.5% 소듐 카르복시메틸 셀룰로스)의 투여 1시간 후에, 동물은 15초 블록의 이종특이적 놀이 및 15초의 무자극이 교대하는 것으로 이루어진, 3분의 이종특이적 거친 신체 놀이를 받았다. 이전에 문헌 [Burgdorf et al., "Positive emotional learning is regulated in the medial prefrontal cortex by GluN2B-containing NMDA receptors," Neuroscience, 192:515-523 (2011)]에 의해 기재된 바와 같이, 고주파 초음파 발성 (USV)을 기록하고, 아바소프트 SAS랩 프로(Avasoft SASlab Pro) (독일)를 사용하여 소노그램에 의해 분석하였다. 각각의 무자극 기간 동안 발생된 주파수 변조 50-kHz USV를 정량화하여 PEL을 측정하였다. 동물은 시험 이전에는 놀이 자극에 익숙하지 않았다. 간지럽힘 무조건 자극 (UCS) 시험에 선행하여 수행된 조건 자극 (CS) 시험 동안 긍정적 정서 학습을 측정하였다. 동물은 각각 6회의 CS 시험 및 6회의 UCS 시험으로 이루어진 15초 시험 (총 3분)을 받았다.

[0702] 하기 표는 결과를 요약한다. 각각의 실험이 그 자체의 비히클 군을 포함하기 때문에, 예시 (전형적) 비히클 점수가 제시된다. 최대 효과 (15초당 50 kHz USV의 평균수)를 ^: <6.0; *: 6-10.9; **: 11-16.9; ***: 17-22로서 보고한다.

화합물	경로	용량 (mg/kg)	최대 효과
비히클	PO	N/A	^
AL	PO	.001-1	**
AG	PO	.001-1	**
AI	PO	.001-1	**
AD	PO	.001-1	***
AO	PO	.1	*
AP	PO	.1	**
AQ	PO	.1	**

[0703]

[0704] 실시예 18

[0705] 문헌 [Moskal et al., "GLYX-13: a monoclonal antibody-derived peptide that acts as an N-methyl-D-aspartate receptor modulator," Neuropharmacology, 49, 1077-87, 2005]에 의해 기재된 바와 같이 검정을 수행하였다. 시험 화합물이 [^{3}H]MK-801 결합의 증가에 의해 측정된 바와 같은 NMDAR2A, NMDAR2B, NMDAR2C 또는 NMDAR2D 발현 HEK 세포 막에서의 NMDAR 활성화를 용이하게 하도록 작용하는지 여부를 결정하기 위해 이들 연구를 설계하였다.

[0706] 검정에서, NMDAR 발현 HEK 세포 막 추출물 단백질 300 μg을 포화 농도의 글루타메이트 (50 μM) 및 가변 농도의 시험 화합물 ($1x10^{-15}$M - $1x10^{-7}$M), 또는 1 mM 글리신의 존재 하에 25℃에 15분 동안 사전인큐베이션하였다. 0.3 μCi의 [^{3}H]MK-801 (22.5 Ci/mmol)을 첨가한 후, 반응물을 다시 25℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다 (비평형 상태). 결합된 [^{3}H]MK-801과 유리된 [^{3}H]MK-801을 브란델(Brandel) 장치를 사용하여 빠른 여과를 통해 분리하였다.

[0707] 데이터 분석 시에, 각 농도의 시험 화합물에 대해 또는 1 mM 글리신에 대해 필터 상에 남아 있는 [^{3}H]MK-801의 DPM (분당 붕괴수)을 측정하였다. 각 농도의 리간드에 대한 DPM 값 (N=2)을 평균하였다. 그래프패드 (GraphPad) 프로그램을 사용하여 모델링된 DPM 값의 최적 맞춤 곡선으로부터 기준선 값을 결정하였고, 이어서 로그(효능제) 대 반응(3개 파라미터) 알고리즘을 데이터세트의 모든 점으로부터 제했다. 이어서, % 최대 [^{3}H]MK-801 결합을 1 mM 글리신의 결합에 비해 계산하였다: 모든 기준선을 제한 DPM 값을 1 mM 글리신에 대한

평균값으로 나누었다. 이어서, EC_{50} 및 % 최대 활성을 그래프패드 프로그램을 사용하여 모델링된 % 최대 [^{3}H]MK-801 결합 데이터의 최적 맞춤 곡선 및 로그(효능제) 대 반응(3개 파라미터) 알고리즘으로부터 수득하였다.

[0708] 하기 표는 야생형 NMDAR 효능제 NMDAR2A, NMDAR2B, NMDAR2C 및 NMDAR2D에 대해 및 화합물이 효능제가 아닌지 (-), 효능제인지 (+), 또는 강한 효능제인지 (++)에 대한 결과를 요약하며, 여기서 칼럼 A는 1 mM 글리신에 비한 % 최대 [^{3}H]MK-801 결합에 기초한 것이고 (- = 0; < 100% = + 및; > 100% = ++); 칼럼 B는 로그 EC_{50} 값에 기초한 것이다 (0 = -; ≥ $1x10^{-9}$ M (예를 들어, -8) = +; 및 < $1x10^{-9}$ M (예를 들어, -10) = ++).

화합물	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
AA	-	-	+	++
AK	-	-	-	-
AL	-	-	+	++
AG	+	+	+	++
AI	+	++	+	++
AJ	-	-	-	-
AE	+	++	-	-
AF	-	-	+	++
AD	-	-	+	+
AC	-	-	-	-
AM	-	-	-	-
AO	-	-	+	++
AN	+	++	-	-
AP	+	++	+	++
AQ	+	+	+	++
AB	+	+	+	++
BC	+	++	-	-
AS	+	++	+	++
AT	+	++	+	++
BE	-	-	+	++
BF	+	++	+	++
EM	+	++	-	-
EN	+	++	+	++

[0709]

화합물	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
EQ	+	++	-	-
FC	+	++	++	++
FE	+	++	-	-
FF	-	-	-	-
EX	+	++	++	++
EY	-	-	+	++
EZ	+	++	+	++
FA	-	-	-	-
FB	+	++	+	++

[0710]

화합물	NMDAR2C		NMDAR2D	
	A	B	A	B
AL	+	++	+	++
AG	+	++	+	+
AI	+	++	+	++
AD	+	++	+	++
AJ	-	-	-	-
AC	+	++	+	++
AP	-	-	++	++
AQ	++	++	++	++
AS	+	++	++	+
AT	-	-	-	-
BE	+	++	+	++
BF	++	++	-	-
AK	N/A	N/A	+	++
AM	N/A	N/A	-	-
AN	N/A	N/A	+	++

[0711]

[0712] 실시예 19

[0713] 하기 표에서 확인된 화합물 2 mg/kg을 함유하는 생리 염수 제제를 사용하여 스프라그 돌리 래트에게 정맥내로 투여하였다 (5 % NMP, 5% 솔루톨(Solutol)® HS 및 90 % 생리 염수 제제로 전달된 별표 ("*") 표시된 화합물은 제외함). 하기 표는 IV 약동학의 결과를 요약한다.

화합물	C_0 (ng/mL)	AUC_{last} (hr*ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	Cl (mL/분/kg)	V_{ss} (L/kg)
AB	2050.63	2646.67	3.42	16.1	1.13
AA	607.62	397.46	0.59	84.91	2.23
AL	3993.27	6223.5	3.73	5.4	0.83
AG	2647.4	649.6	0.4	51.36	0.7
AI*	4325.4	1259.3	1.37	26.19	0.75
AD*	2056.1	1359.7	0.79	24.57	0.97
AP	6420.4	2941	2.77	11.21	0.92
AQ	3986	2287	3.84	14.64	1.22
BC	658	233	0.22	145.13	2.67
AT	2755	2090	2.38	15.94	1.14
BF	2225	973	1.51	34.13	1.52
EN	9443	1756	7.33	19.38	1.16
AN	3096.31	1466.64	0.32	22.44	0.59
EX	1338.03	658.87	1.18	50.52	2.71
EY	2096.85	1209.29	0.56	27.44	1.09
FB	981.37	782.27	0.75	41.98	2.33

[0714]

[0715] 또 다른 실험에서, 하기 표에서 확인된 화합물 10 mg/kg을 함유하는 생리 염수 제제를 사용하여 스프라그 돌리 래트에게 경구로 투여하였다 (5 % NMP, 5% 솔루톨® HS 및 90 % 생리 염수 제제로 전달된 별표 ("*") 표시된 화합물은 제외함). 혈장, 뇌, 및 CSF 샘플을 24시간 기간에 걸쳐 다양한 시점에 분석하였다. 하기 표는 경구 약동학의 결과를 요약한다.

화합물	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (hr*ng/mL)	CSF C_{max} (ng/mL)	뇌 C_{max} (ng/mL)	%F
AB	0.42	7685.76	11615.52	N/A	N/A	88
AA	0.33	1232.54	1543.78	N/A	N/A	78
AL	1	9481	19303	7532	3672	97
AG	0.25	1928.16	1326.62	217.3	307.49	41
AI*	0.5	3967.6	5898.2	269.17	1087.9	94
AD*	0.42	2027.3	4581.3	1009.2	1832.2	67
AO	1	7310.4	N/A	1676.3	N/A	N/A
AP	2	624.6	2054.6	80.46	0	15
AQ	1	499.27	1805.63	65.84	29.91	16
BC	0.25	868.8	611.9	1362	2321	52
AT	0.25	6519	8337	1758	120	80
BF	0.5	3025	5293	56.6	61.2	100
EN	0.25	1486	2207	22	61	25
AN	0.25	4327.98	4845.33	1384.82	1501.76	66
EX	2	3188.21	7382.3	459.46	2799.98	100
EY	0.5	1129.52	2921.86	539.09	1833.34	48
FB	0.5	1588.83	3405.16	981.8	3632.82	87

[0716]

[0717] 실시예 20

[0718] 기계적 무통각의 베넷(Bennett) 모델을 발 회피 역치에 의해 측정된 바와 같은 화합물의 진통 효과를 평가하기 위해 사용한다. 문헌 [Bennett GJ, Xie YK, "A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man," Pain 33:87-107, 1988]. 동물에서 좌골 신경 만성 압박 신경 손상 수술을 수행하고, 여기서, 동물이 수술에서 회복되었으나 폰 프라이(von Frey) 필라멘트 적용 후에 여전히 낮은 발 회피 역치를 나타낼 때, 진통 반응에 대해 시험한다. 비히클 동물은 수술을 받은 후, 시험 화합물보다

는 비히클을 제공받는다. 동물을 시험 화합물 또는 비히클 투여 1시간, 24시간 및 1주 후에 시험하였다.

[0719] 2-3개월령의 수컷 스프라그 돌리 래트를 사용하였다. 하를란(Harlan)이 모든 연구에 대한 공급업체였다. 연구의 전체 기간 동안 래트를 포플러 우드칩 베딩이 있는 루사이트(Lucite) 케이지에 수용하고, 12:12 명:암 사이클 (5 AM에 점등)로 유지시키고, 퓨리나(Purina) 실험실용 사료 (미국) 및 수돗물에 자유롭게 접근하도록 하였다.

[0720] 래트를 흡입형 이소플루란 (2.5%)을 사용하여 마취시켰다. 이전에 기재된 바와 같이 좌골 신경 만성 압박 신경손상 수술을 수행하였다 (문헌[Bennett 및 Xie, 1988]). 스칼펠 블레이드를 사용하여, 대퇴골에 평행하면서 그 후부에 있는 우측 뒷다리 상의 피부를 통해 배측으로 절개하였다 (길이 ~1.5 cm). 작고 뾰족한 지혈기를 사용하여 대퇴이두근 및 천둔근을 분리하였다. 곡선형의 뭉툭한 겸자를 사용하여, 총 좌골 신경을 단리하고, 노출시켰다. 기계적 무통각 연구를 위해, 전체 좌골 신경을 결찰시켰다. 지혈기/겸자 및 크로믹 거트(chromic gut) (5-0)를 사용하여, 신경을 스퀘어 노트로 느슨하게 결찰시키고; 신경 상에 1 mm 간격을 두고 3개의 봉합사를 배치하였다. 봉합부가 신경 위로 또는 아래로 미끄러지지 않을 정도로 봉합사를 조였다. 이 프로토콜은 신경의 부분적인 기능 상실을 발생시켰다. 대략 수술 2주 후에 시험을 수행하였다.

[0721] 시험 동안, 래트를 현수 와이어 메쉬 그리드 (1 cm X 1 cm, 와이어 직경 0.3 cm)의 표면에 15-20분 동안 순응시켰다. 가장 작은 것에서부터 시작하여, 약간 굽힐 때까지 이환된 (동측) 뒷발의 족저 표면에 수직으로 각 폰 프라이 필라멘트를 프레싱한 후, 6초 동안 유지시켰다. 필라멘트 회수 직후 명백한 뒷발 회피 또는 움찔하기 행동이 관찰되지 않았다면, 그 다음으로 더 큰 필라멘트를 동일한 방식으로 사용하였다. 반응을 보인 경우에는 더 작은 필라멘트를 사용하였다. 6개 반응을 수집할 때까지 이를 반복하였다.

[0722] 모든 연구에 대해, 이질통을 시험하는 연구 시작 전에 동물을 기준선화하였다 (5 아래의 발 회피 역치로 정의됨). 동물의 하위세트를 적어도 50%의 무통각을 보장하기 위해 가바펜틴 (150 mg/kg, PO)을 사용하여 시험하였다. 이를 확인하면, 동물을 연구 개시를 위해 준비시키고, 동물을 군들에 걸쳐 균형을 맞추었다. 모든 연구 조사자는 치료 조건을 알지 못했다. 동물에게 경구 위관영양 (PO)을 통해 0.1, 1 또는 10 mg/kg의 시험 화합물을 투여하였고, 동물의 대조군 세트에게 가바펜틴 (150 mg/kg, PO) 또는 비히클 (0.9% 멸균 염수 중 0.5% Na-CMC, PO)을 투여하였다. 시험을 동물에게의 투여 1시간 후에 수행하고, 투여 24시간 및 1주 후에 재시험하였다. 각 동물에 대한 퍼센트 무통각 계산을 하기 방정식을 사용하여 수행하였다: % 무통각 = [(log(x) - y) / ((log (z) - y)] * 100, 여기서 x = 약물-치료된 동물에 대한 그램 (g) 발 회피 역치, y = 비히클 치료군에 대한 log(x) 값의 평균, 및 z = 나이브 동물에 대한 그램 (g) 발 회피 역치 (이력 값 15를 사용함)임.

[0723] 무통각의 백분율을 화합물 투여 1시간, 24시간 및 1주 후에 측정한 결과가 하기 표에 제시된다. 각각의 연구가 그 자체의 가바펜틴 대조군을 가졌기 때문에, 예시 가바펜틴 대조군 값이 제시된다. 모든 연구에 대해, 가바펜틴은 유효한 것으로 확인되었다 (투여 1시간 후에 적어도 50%의 무통각을 입증함). 가바펜틴은 투여 24시간 및 1주 후에 비히클과 상이하지 않았고 어떠한 무통각도 발생시키지 않았다 (<5%).

[0724]

화합물	150 mg/kg		
	1 h	24 h	1 wk
가바펜틴	72%	16%	0%

[0725]

화합물	0.1 mg/kg			1 mg/kg			10 mg/kg		
	1 h	24 h	1 wk	1 h	24 h	1 wk	1 h	24 h	1 wk
AL	20.9%	10.8%	3.1%	52.7%	14.4%	6.6%	61.9%	13.8%	1.1%
AG	26.7%	14.8%	1.7%	41.5%	23.7%	0%	56.9%	26.7%	0%
AI	5.3%	7.7%	7.7%	40.4%	23.4%	10.2%	50.0%	33.2%	22.0%
AD	18.4%	4.7%	0%	15.4%	13.8%	17.9%	15.3%	7.6%	15.5%
AO	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	23.7%	7.5%	18.2%
AP	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	28.0%	0%	0%

[0726] 실시예 21

[0727] 항우울제-유사 효과를 측정하기 위해 비-임상적 생체내 약리학적 연구 (포솔트(Porsolt) 검정)를 수행하였다. 음성 대조군 (0.9% 멸균 염수 비히클 중 0.5% 소듐 카르복시메틸 셀룰로스) 및 양성 대조군 (플루옥세틴)이 시험 화합물에 대한 비교를 위해 제시된다. 본 연구는 5분 수영 시험 동안 래트의 반응 (부유 시간 감소)에 의해

평가되는, 각 화합물이 포솔트 강제 수영 시험에 미치는 효과를 평가하도록 하였다.

[0728] 2-3개월령의 수컷 스프라그 돌리 래트를 사용하였다 (하를란, 인디애나주 인디애나폴리스). 연구의 전체 기간 동안 래트를 포플러 우드칩 베딩이 있는 루사이트 케이지에 수용하고, 12:12 명:암 사이클 (5 AM에 점등)로 유지시키고, 퓨리나 실험실용 사료 (미국) 및 수돗물에 자유롭게 접근하도록 하였다.

[0729] 래트에 사용하도록 적합화된 포솔트 강제 수영 시험을 문헌 [Burgdorf et al., (The long-lasting antidepressant effects of rapastinel (GLYX-13) are associated with a metaplasticity process in the medial prefrontal cortex and hippocampus. Neuroscience 308:202-211, 2015)]에 의해 기재된 바와 같이 수행하였다. 수돗물 (23 ± 1℃)로 30 cm까지 충전된, 높이 46 cm X 직경 20 cm 투명 유리관에 동물을 제1일 (습관화)에는 15분 동안, 및 후속 시험일에는 5분 동안 두었다. 양성 대조군 플루옥세틴을 시험 전 (24시간, 5시간 및 1시간)에 3회 투여하였다. 동물을 시험 화합물 또는 비히클의 투여 1시간 또는 24시간 후에 시험하였다. 동물은 상기 5분 시험 1일 전에 15분 습관화 세션을 받았다. 투여 1시간 후에 시험된 하위세트의 화합물을 동일한 세트의 동물에서 투여 1주 후에 재시험하였다. 다른 동물마다 수행 후에는 물을 교체하였다. 동물을 비디오테이프에 녹화하고, 동물이 머리를 물 위로 유지시키는 데 요구되는 최소의 노력량으로서 정의되는 부유 시간을 평가자 간의 신뢰도가 높은 (피어슨(Pearson) r >.9) 맹검 실험자에 의해 오프라인으로 점수화하였다.

[0730] 시험 화합물에 대한 결과가 하기 표에 제시된다. 각 화합물을 제시된 용량 수준에서 시험하였다. 각각의 실험에 대한 비히클 군 대비 유의성이 표시된다. "있음"으로 표시된 화합물은 제시된 용량 수준에서 비히클로부터 통계적으로 유의한 것 (p <= 0.05)으로 발견되었다. "없음"으로 표시된 화합물은 비히클로부터 통계적으로 유의하지 않았다. 데이터를 시험 화합물 및 비히클 군에 대해 평균화하였고 (N 군당 대략 8), 비히클로 치료된 군에 비해 시험 화합물로 치료된 군의 부유에서의 퍼센트 감소를 나타내었다.

[0731]

화합물	투여 1 h 후			투여 24 h 후			투여 1 wk 후		
	용량 (mg/kg)	비히클 대비 유의성	부유 시간 % 감소	용량 (0.1 mg/kg)	비히클 대비 유의성	부유 시간 % 감소	용량 (0.1 mg/kg)	비히클 대비 유의성	부유 시간 % 감소
플루옥세틴	20	있음	54%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
AB	0.1	있음	73.2%	0.1	있음	79.90%	NR	NR	NR
AA	0.1	있음	42.0%	0.1	있음	48.60%	NR	NR	NR
AS	0.1	있음	82.3%	NR	NR	NR	0.1	없음	32.0%
AT	0.1	있음	63.4%	NR	NR	NR	0.1	있음	55.6%
BF	0.1	있음	84.4%	NR	NR	NR	NR	NR	NR

[0732] 등가물

[0733] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험만을 사용하여, 본원에 기재된 본 발명의 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

[0734] 참조로 포함

[0735] 본원에 인용된 모든 특허, 공개 특허 출원, 웹사이트 및 다른 인용된 참고문헌은 그의 전체 내용이 본원에 명백하게 참조로 포함된다.