



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월23일

(11) 등록번호 10-2708250

(24) 등록일자 2024년09월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 229/12 (2006.01) A61K 31/198 (2024.01)

A61K 31/221 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 229/12 (2013.01)

A61K 31/198 (2024.01)

(21) 출원번호 10-2018-7011517

(22) 출원일자(국제) 2016년10월21일

심사청구일자 2021년10월20일

(85) 번역문제출일자 2018년04월23일

(65) 공개번호 10-2018-0072704

(43) 공개일자 2018년06월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/058188

(87) 국제공개번호 WO 2017/070518

국제공개일자 2017년04월27일

(30) 우선권주장

62/245,553 2015년10월23일 미국(US)

62/336,219 2016년05월13일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2013519728 A

JP2002528606 A

JP평성10081648 A

(73) 특허권자

나비토르 파마슈티칼스 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02138 캠브리지 스위트 410 매
사추세츠 애비뉴 1030

(72) 발명자

페탈베로 크리스티나 미셸

미국 매사추세츠주 02115 보스턴 에이퍼터. 비1
글로우세스터 스트리트 51

나라얀 스리드하르

미국 매사추세츠주 02478 벨몬트 토마스 스트리트
22

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 이진홍

(54) 발명의 명칭 세스트린-GATOR2 상호작용의 조절제 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 화합물, 이의 조성물, 및 이를 사용하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/221 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

(72) 발명자

오닐 데이비드 존

미국 매사추세츠주 02474 아블링턴 유닛 9 킬 스트리트 9

사이아 에던

미국 매사추세츠주 02446 브록클린 켄우드 스트리트 19

센굽타 쇼미트

미국 매사추세츠주 02478 벨몬트 마리온 로드 35

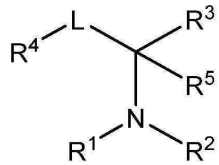
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I

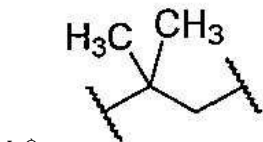


상기 화학식 I에서,

R¹은 H이고;

R²는 H이고;

R³은 -C(O)OH이고;



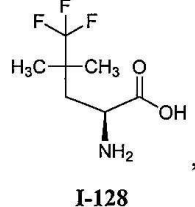
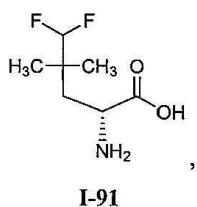
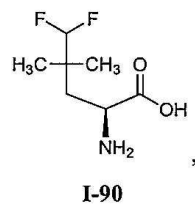
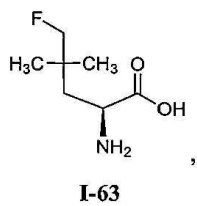
L은 이고;

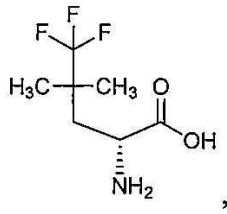
R⁴는 -CF₃, -CH₂F 또는 -CHF₂이고;

R⁵는 H이다.

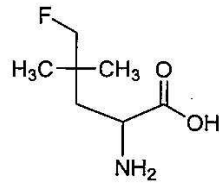
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기의 화합물로부터 선택되는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

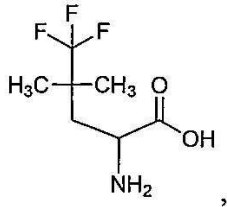




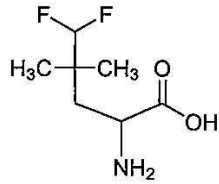
I-129



I-196



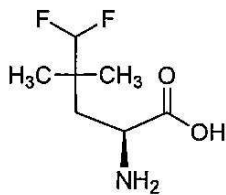
I-251



I-252

청구항 3

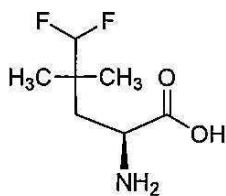
제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기의 화합물인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



I-90

청구항 4

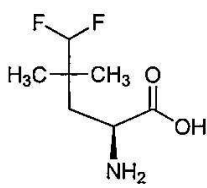
제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기의 화합물인, 화합물.



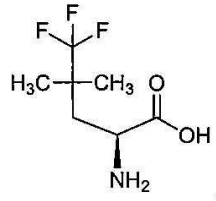
I-90

청구항 5

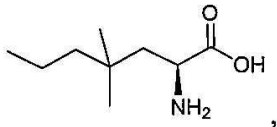
하기의 화합물로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



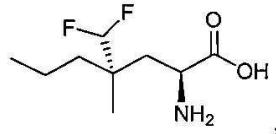
I-90



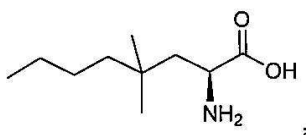
I-128



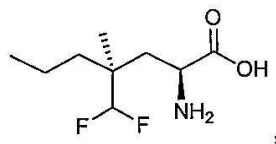
I-210



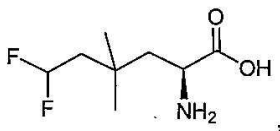
I-229



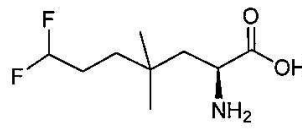
I-230



I-232



I-234



I-238

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 mTORC1에 의해 매개된 장애를 치료하기 위한 약제학적으로 허용되는 조성물로서, 상기 mTORC1에 의해 매개된 장애가

I) 백혈병, 진성적혈구증가증, 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발골수종, 중쇄 질환, 또는 고형 종양으로부터 선택되는 암으로서,

여기서, 상기 백혈병은 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수세포 백혈병, 급성 골수모구 백혈병, 급성 전골수세포 백혈병, 급성 골수단핵구 백혈병, 급성 단핵구 백혈병, 급성 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수세포 백혈병, 및 만성 림프구성 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 림프종은 호지킨 질환 또는 비-호지킨 질환으로부터 선택되며;

상기 고형 종양은 육종 또는 암종으로부터 선택되고;

상기 육종 또는 암종은 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤향막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장 암, 유방 암, 난소 암, 전립선 암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질성 암종, 기관지원성 암종, 신장 세포 암종, 간암종, 담관 암종, 용모막암종, 고환종, 배아 암종, 윌름스 종양, 자궁경부 암, 자궁 암, 고환 암, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경아교종, 별아교세포종, 속질모세포종, 두개인두종, 뇌실막종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경초종, 희소돌기아교세포종, 신경집종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 암;

II) 비만, 양성 전립선 비대증, 건선, 비정상 각화, 림프증식성 장애, 만성 류마티스 관절염, 동맥경화증, 재협착, 및 당뇨병성 망막병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증식성 질환, 또는

III) 다이아몬드-블랙판 빈혈, 5q-중후군, 슈와크만-다이아몬드 증후군, X-연관 이상각화증, 연골틸 형성저하증, 및 트레처 콜린스 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 리보솜병증(ribosomopathy), 로버츠 증후군 또는 코넬리아디란지 증후군으로부터 선택되는 코헤신병증(Cohesinopathies), 근위축증, 자가포식 또는 우울증

인, 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 추가 치료제와 병용되는, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 추가 치료제가 항증식성 화합물인, 조성물.

청구항 9

생물학적 샘플을 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 억제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 제 6항에 따른 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플에서 세스트린(Sestrin)-GATOR2 상호작용을 조절하고 이에 의해 간접적으로 mTORC1 활성을 선택 조절하는 방법.

청구항 10

제6항에 있어서, 상기 화합물이 상기 환자에서 세스트린-GATOR2 상호작용을 조절하고 이에 의해 간접적으로 mTORC1 활성을 선택적으로 조절하게 되는, 조성물.

청구항 11

제6항에 있어서, 상기 mTORC1에 의해 매개된 장애가 우울증인, 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명의 기술 분야

[0002] 본 발명은 세스트린-GATOR2 상호작용을 조절하고 이에 의해 간접적으로 mTORC1 활성을 선택 조절하는데 유용한 화합물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 다양한 장애의 치료에서 상기 조성물의 사용 방법을 제공한다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 라파마이신 복합체 1(mTORC1) 단백질 키나제의 기계론적 표적은 다양한 환경적 신호, 예를 들면, 성장 인자, 세포 스트레스, 및 영양소 및 에너지 수준을 감지하는 주요한(master) 성장 조절자이다. 활성화되는 경우, mTORC1은 동화 프로세스, 예를 들면, mRNA 번역 및 지질 합성을 가능하게 하는 기질을 인산화하고, 이화 작용,

예를 들면, 자가포식현상을 제한한다. mTORC1 조절장애는 광범위한 질환에서 일어나고, 그중에서도 당뇨병, 간질, 신경변성, 면역 반응, 억제된 골격근 성장, 및 암이 포함된다[참조: Howell et al., (2013) Biochemical Society transactions 41, 906-912; Kim et al., (2013) Molecules and cells 35, 463-473; Laplante and Sabatini, (2012) Cell 149, 274-293].

[0005] 다수의 업스트림이 입력되는데, 이는 성장 인자 및 에너지 수준, Rheb를 조절하는 TSC 복합체를 통한 mTORC1로의 신호전달, mTORC1의 본질적 활성화제인 소 GTPase를 포함한다[참조: Brugarolas et al., (2004) Genes & Development 18, 2893-2904; Garami et al., (2003) Molecular Cell 11, 1457-1466; Inoki et al., (2003) Genes & Development 17, 1829-1834; Long et al., (2005) Current Biology 15, 702-713; Sancak et al., (2008) Science (New York, NY) 320, 1496-1501; Saucedo et al., (2003) Nature cell biology 5, 566-571; Stocker et al., (2003) Nature cell biology 5, 559-565; Tee et al., (2002) Proc Natl Acad Sci U S A 99, 13571-13576]. 아미노산은 mTORC1에 TSC-Rheb 축을 통해 신호전달하지 않고 대신에 헤테로다이머 Rag GTPases를 통해 작용하고, 이는 각각 RagC 또는 RagD에 결합된 RagA 또는 RagB로 이루어진다[참조: Hirose et al., (1998) Journal of cell science 111 (Pt 1), 11-21; Kim et al., (2008) Nature cell biology 10, 935-945; Nobukuni et al., (2005) Proc Natl Acad Sci U S A 102, 14238-14243; Roccio et al., (2005) Oncogene 25, 657-664; Sancak et al., (2008) Science (New York, NY) 320, 1496-1501; Schurmann et al., (1995) The Journal of biological chemistry 270, 28982-28988; Sekiguchi et al., (2001) The Journal of biological chemistry 276, 7246-7257; Smith et al., (2005) The Journal of biological chemistry 280, 18717-18727]. Rag GTPases는 mTORC1의 서브세포 국지화를 조절하고, 아미노산은 리소솜 표면으로 이의 동원을 촉진하고, 여기서, Rheb GTPase가 또한 존재한다[참조: Buerger et al., (2006) Biochemical and Biophysical Research Communications 344, 869-880; Dibble et al., (2012) Molecular cell 47, 535-546; Saito et al., (2005) Journal of Biochemistry 137, 423-430; Sancak et al., (2008) Science (New York, NY) 320, 1496-1501]. Rag GTPases의 경로 업스트림의 수개의 양성 성분을 확인하였다. 조절자 복합체는 Rag GTPases를 리소솜 표면에 국지화하고, 액포-ATPase와 함께, RagA/B 상에서 GTP에 대한 GDP의 교환을 촉진한다[참조: Bar-Peled et al., (2012) Cell 150, 1196-1208; Sancak et al., (2010) Cell 141, 290-303; Zoncu et al., (2011) Science Signaling 334, 678-683]. 별개의 FLCN-FNIP 복합체는 RagC/D 상에서 작용하고 GTP의 GDP로의 이의 가수분해를 자극한다[참조: Tsun et al., 2013]. RagA/B가 GTP 및 RagC/D로 GDP와 함께 적재되는 경우, 헤테로다이머는 결합하고 mTORC1을 리소솜 표면에 동원하고, 여기서, 이의 활성화제 Rheb GTPase과의 접촉이 일어날 수 있다.

[0006] 최근 연구는 GATOR1 다수-단백질 복합체를 아미노산 센싱 경로의 주요 음성 조절자로서 확인하였고, 이의 손실은 아미노산 기아(starvation)에 완전히 무감각한 mTORC1 신호전달을 야기한다[참조: Bar-Peled et al., (2013) Science 340, 1100-1106; Panchaud et al., (2013) Science Signaling 6, ra42]. GATOR1은 DEPDC5, Npr12, 및 Npr13으로 이루어지고, RagA/B를 위한 GTPase 활성 단백질(GAP)이다. GATOR2 다수-단백질 복합체는, 5개의 공지된 서브단위(WDR24, WDR59, Mios, Sec13, 및 Seh1L)를 갖고, 경로의 양성 성분이고, GATOR1의 업스트림 또는 이와 평행하지만, 이의 분자 기능은, 최근까지, 알려지지 않았다[참조: Bar-Peled et al., (2013) Science 340, 1100-1106].

[0007] 최근, mTORC1 경로에 대한 추가의 정보를 GATOR2의 하나 이상의 세스트린과의 결합을 확인하고 수득한 세스트린-GATOR2 복합체가 서브세포 국지화 및 mTORC1의 활성을 조절한다는 것을 입증하여 해명하였다. 특히, 세스트린-GATOR2 복합체의 존재는 mTORC1 경로를 저해하고, mTORC1의 리소솜 막으로의 전좌를 방지하여 mTORC1 활성을 감소시킨다. GATOR2의 세스트린, 및 특히 세스트린1 및 세스트린2와의 상호작용은, 아미노산, 특히 류신 및, 더 낮은 범위로, 이소류신, 메티오닌 및 발린에 의해 길항된다. 류신의 존재하에, GATOR2는 세스트린1 또는 세스트린2와 상호작용하지 않고, mTORC1은 활성인 리소솜 막으로 이동할 수 있다. 세스트린1 및 세스트린2는 직접적으로 류신에 결합되고 그리고 더 낮은 범위로, 이소류신 및 메티오닌에 결합된다[참조: Chantranupong et al., (2014) Cell Rep.;9(1):1-8]. 세스트린1 또는 -2에 의한 류신의 결합은 GATOR2와의 이의 상호작용의 파괴 및 mTORC1의 후속적 활성화를 필요로 한다. 류신을 결합할 수 없는 세스트린2 돌연변이는 류신의 존재를 mTORC1에 신호전달할 수 없고, 세스트린2 및 이의 동족체가 고갈된 세포는 mTORC1을 류신의 부재에 대해 무감각하게 만든다[참조: Wolfson et al., (2015) Science pii: ab2674 [Epub ahead of print]].

[0008] 세스트린은 분자 기능이 부족하게 특정규명된 3개의 관련 단백질(세스트린1, -2 및 -3)이다[참조: Buckbinder et al., (1994) Proc Natl Acad Sci U S A 91, 10640-10644; Budanov et al., (2002) Cell 134, 451-460; Peeters et al., (2003) Human genetics 112, 573-580]. 세스트린2는 mTORC1 신호전달을 저해하고, TSC의 AMPK

업스트림을 활성화하고 뿐만 아니라 TSC와 상호작용하는 것이 제안되었지만[참조: Budanov and Karin, (2008) Cell 134, 451-460], 이후에 연구는 AMPK의 부재하에 세스트린2에 의한 mTORC1의 저해를 밝혀내었고[참조: Peng et al., (2014) Cell 159(1):122-33], 추가로 GATOR2 복합체가 세스트린2에 반응하여 mTORC1을 조절한다는 주요 역할을 강조한다.

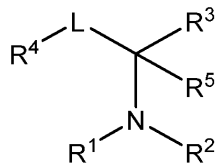
[0009] 세스트린-GATOR2 복합체의 조절은 간접적으로 mTORC1 활성을 선택 조절하기 위해 잠재적 치료학적 표적을 나타낸다.

발명의 내용

[0010] 발명의 요지

[0011] 본 발명에 이르러, 본 발명의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 이의 조성물이, 세스트린-GATOR2 조절제로서 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이러한 화합물은 화학식 I 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 갖는다:

[0012] 화학식 I



[0013]

[0014] 상기 화학식 I에서,

[0015] 각각의 변수는 본원에 정의되거나 기재된 바와 같다.

[0016] 본 발명의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 이의 조성물은, mTORC1과 관련된 다양한 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 유용하다. 이러한 질환, 장애, 또는 상태는 당뇨병, 간질, 신경변성, 면역 반응, 억제된 골격근 성장, 및 세포 증식성 장애(예를 들면, 암), 예를 들면, 본원에 기재된 것들을 포함한다.

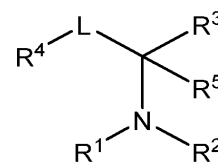
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 특정 양태의 상세한 기술

[0018] 1. 본 발명의 특정 양태의 일반적 기술:

[0019] 본 발명의 화합물, 및 이의 조성물은, 세스트린-GATOR2 조절제로서 유용하였다. 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0020] 화학식 I



[0021]

[0022] 상기 화학식 I에서,

[0023] R^1 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0024] R^2 는 R, $-(CH_2)_n$ -페닐, $-C(O)R$, $-SO_2R$, 또는 $-C(O)N(R)_2$ 이고;

[0025] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0026] 각각의 R은 독립적으로 수소, -CN이거나, 또는 포화 또는 불포화 C_{1-6} 지방족, 페닐, 4 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

- [0027] R^3 은 환 A, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_3H$, $-SO_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)$ 환 A, $-OR$ 또는 $-B(OR)_2$ 이고, 여기서, 동일한 붕소 상 2개의 OR 그룹은, 이들이 개입한(intervening) 원자와 함께 합쳐져서, 상기 붕소 및 2개의 산소 외에, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하거나, R^3 및 R^4 는 함께 합쳐져서 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 환을 형성하고;
- [0028] L은 공유결합 또는 1 내지 9개의 플루오로 그룹으로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬렌 쇠이고;
- [0029] 환 A는 페닐 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이고;
- [0030] R^4 는 R, $-CF_3$, $-OR$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, 또는 $-SR$ 이거나, R^3 및 R^4 는 함께 합쳐져서 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 환을 형성하고;
- [0031] R^5 는 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0032] 2. 화합물 및 정의:
- [0033] 본 발명의 화합물은 본원에 일반적으로 기술된 것들을 포함하고, 추가로 본원에 개시된 부류, 하위부류, 및 중으로 예시된다. 본원에 사용된 하기 정의는 달리 나타내지 않는 한, 적용된다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 주기율표에 따라서 확인된다[참조: the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed]. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌에 기술되고[참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001], 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0034] 본원에 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은, 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 포함하는, 직쇄형(즉, 비분지형) 또는 분지형, 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소 쇠, 또는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 포함하지만, 방향족이 아니며(또한 본원에 "카보사이클", "지환족" 또는 "사이클로알킬"로서 언급됨) 나머지 분자에 단일 부착 지점을 갖는 모노사이클릭 탄화수소 또는 바이사이클릭 탄화수소를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 그룹은 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 일부 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 5개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 또한 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 3개의 지방족 탄소 원자를 포함하고, 또한 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 2개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 일부 양태에서, "지환족" (또는 "카보사이클" 또는 "사이클로알킬")은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 포함하지만, 방향족이 아니며 나머지 분자에 단일 부착 지점을 갖는 모노사이클릭 C_3-C_6 탄화수소를 언급한다. 적합한 지방족 그룹은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 선형 또는 분지형, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐 그룹 및 이의 하이브리드(hybrid), 예를 들면, (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐을 포함한다.
- [0035] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소 중 하나 이상을 의미한다(질소, 황, 인, 또는 규소의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 사급화된 형태 또는; 헤테로사이클릭 환의 치환가능한 질소, 예를 들면, (3,4-다하이드로-2H-피롤에서와 같은) N, (피롤리딘에서와 같은) NH 또는 (N-치환된 피롤리딘에서와 같은) NR^+ 를 포함함).
- [0036] 본원에 사용된 용어 "불포화된"은, 모이어티(moiety)가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는다는 것을 의미한다.
- [0037] 본원에 사용된 용어 "이가(bivalent) C_{1-8} (또는 C_{1-6}) 포화 또는 불포화, 선형 또는 분지형, 탄화수소 쇠"는, 본원에 정의된 선형 또는 분지형인 이가 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 쇠를 의미한다.
- [0038] 용어 "알킬렌"은 이가 알킬 그룹을 언급한다. "알킬렌 쇠"는 폴리메틸렌 그룹, 즉, $-(CH_2)_n-$ 이고, 여기서, n은 양의 정수이고, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 쇠는 폴리메틸렌 그룹이고, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 수소 원자는 치환체로 대체된다. 적합한 치환체는 치환

된 지방족 그룹에 대해 하기 기재된 것들을 포함한다.

- [0039] 용어 "알케닐렌"은 이가 알케닐 그룹을 언급한다. 치환된 알케닐렌쇄는 적어도 하나의 이중결합을 포함하는 폴리메틸렌 그룹이고, 여기서, 하나 이상의 수소 원자는 치환체로 대체된다. 적합한 치환체는 치환된 지방족 그룹에 대해 하기 기재된 것들을 포함한다.
- [0040] 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.
- [0041] 용어 "아릴"은 단독으로 또는 "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 부분으로서 사용되어, 총 5 내지 14개의 환 원을 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환 시스템을 언급하고, 여기서, 상기 시스템에서 적어도 하나의 환은 방향족이고, 상기 시스템에서 각 환은 3 내지 7개의 환 원을 포함한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 교환가능하게 사용할 수 있다. 본 발명의 특정 양태에서, "아릴"은 방향족 환 시스템을 언급하고, 이는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하고, 하나 이상의 치환체를 갖는다. 또한 본원에 사용된 용어 "아릴"의 범위 내에 포함되는 것은 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환에 융합된 그룹이고, 예를 들면, 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로나프틸 등이다.
- [0042] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 단독으로 또는 더 큰 모이어티, 예를 들면, "헤테로아르알킬", 또는 "헤테로아르알콕시"의 부분으로서 사용되어, 5 내지 10개의 환 원자, 바람직하게는 5, 6, 또는 9개의 환 원자를 갖고; 사이클릭 배열에 공유된 6, 10, 또는 14π 전자를 갖고; 탄소 원자에 추가하여, 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 그룹을 언급한다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 또는 황을 언급하고, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 사급화된 형태를 포함한다. 헤테로아릴 그룹은, 제한없이, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는, 또한 헤테로방향족 환이 하나 이상의 아릴, 지환족 또는 헤테로사이클릭 환에 융합되어 있는 그룹을 포함하며, 여기서, 부착 라디칼 또는 부착 점은 헤테로방향족 환 상에 있다. 비제한적인 예에는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온이 포함된다. 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 환", "헤테로아릴 그룹" 또는 "헤테로방향족"과 상호교환하여 사용될 수 있으며, 이들 용어 중 어느 것은 임의로 치환되는 환을 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬 그룹을 언급하고, 여기서, 상기 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.
- [0043] 본원에서 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭 라디칼" 및 "헤테로사이클릭 환"은 상호교환하여 사용되며, 포화 또는 부분 불포화되고, 탄소 원자 이외에 상기 정의된 바와 같은 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 안정한 5원 내지 7원의 모노사이클릭 또는 7원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭 모이어티를 나타낸다. 헤테로사이클의 환 원자와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 일례로, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 환에서, 상기 질소는 (3,4-디하이드로-2H-피롤에서와 같은) N, (피롤리디닐에서와 같은) NH 또는 (N-치환된 피롤리디닐에서와 같은) ^+NR 일 수 있다.
- [0044] 헤테로사이클릭 환은 안정한 구조를 유도하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 이의 펜던트 그룹에 부착될 수 있으며, 환 원자들 중 어느 것은 임의로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 라디칼의 예에는 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜일 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐 및 퀴놀리디닐이 제한 없이 포함된다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릴 환", "헤테로사이클릭 그룹", "헤테로사이클릭 모이어티" 및 "헤테로사이클릭 라디칼"은 본원에서 상호교환하여 사용되며, 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로퀴놀리닐과 같이, 헤테로사이클릭 환이 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 지환족 환에 융합되어 있는 그룹도 포함한다. 헤테로사이클릭 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릭알킬"은 헤테로사이클릭에 의해 치환된 알킬 그룹을 나타내며, 여기서, 상기 알킬 및 헤테로사이클릭 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0045] 본원에서 사용된 용어 "부분 불포화"는 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 환 모이어티를 나타낸다. 용어 "부분 불포화"는 복수의 불포화 자리를 갖는 환을 포함하는 것으로 의도되지만, 본원에서 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0046] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "임의로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"가 앞에 붙지 않던, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체됨을 의미한다. 별도의 지시가 없는 한, "임의로 치환된" 그룹은 해당 그룹의 각각의 치환가능한 위치에서 적합한 치환체를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서, 하나 이상의 위치가, 명시된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 상기 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 예상되는 치환체의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 유도하는 것들이다. 본원에서 사용된 용어 "안정한"은, 본원에 기재된 목적 중 하나 이상을 위한 이들의 제조, 검출 및 특정 양태에서 이들의 회수, 정제 및 사용을 가능하게 하는 조건에 적용될 때 실질적으로 변하지 않는 화합물을 나타낸다.

[0047] "임의로 치환된" 그룹의 치환가능한 탄소 원자 상의 적합한 일가 치환체는, 독립적으로, 할로젠; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-CH=CHPh$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -피리딜; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$, $SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌) $O-N(R^{\circ})_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌) $C(O)O-N(R^{\circ})_2$ 이고, 여기서, R° 는 각각 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있으며, 독립적으로, 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5원 내지 6원의 헤테로아릴 환), 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환이거나, 상기 정의에도 불구하고, R° 는 2개가 독립적으로 발생(occurrences)하는 경우, 이들 사이에 개재된 원자(들)와 함께, 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 12원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

[0048] R° (또는 2개의 독립적인 발생의 R° 가 이들 사이에 개재된 원자들과 함께 형성한 환) 상의 적합한 일가 치환체는, 독립적으로, 할로젠, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(\text{할로}R^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(\text{할로}R^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌) $C(O)OR^{\bullet}$ 또는 $-SSR^{\bullet}$ 이고, 여기서, 각각의 R^{\bullet} 는 치환되지 않거나, "할로"가 앞에 붙는 경우에는 단지 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환으로부터 독립적으로 선택된다. R° 의 포화된 탄소 원자 상의 적합한 이가 치환체에는 $=O$ 및 $=S$ 가 포함된다.

- [0049] "임의로 치환된" 그룹의 포화된 탄소 원자 상의 적합한 이가 치환체에는 $=O$, $=S$, $=NNR^*$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*))_{2-3}O-$ 또는 $-S(C(R^*))_{2-3}S-$ 가 포함되고, 여기서, 각각 독립적인 발생의 R^* 은, 수소, 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환으로부터 선택된다. "임의로 치환된" 그룹의 인접한 치환가능한 탄소들에 결합되는 적합한 이가 치환체에는 $-O(C(R^*))_{2-3}O-$ 이 포함되며, 여기서, 각각 독립적인 발생의 R^* 은, 수소, 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환으로부터 선택된다.
- [0050] R^* 의 지방족 그룹 상의 적합한 치환체에는 할로젠, $-R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR_2^\bullet$ 또는 $-NO_2$ 가 포함되고, 여기서, 각각의 R^\bullet 은 치환되지 않거나, "할로"가 앞에 붙는 경우에는 단지 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, 독립적으로, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환이다.
- [0051] "임의로 치환된" 그룹의 치환가능한 질소 상의 적합한 치환체에는 $-R^+$, $-NR_2^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2NR_2^+$, $-C(S)NR_2^+$, $-C(NH)NR_2^+$ 또는 $-N(R^+)S(O)_2R^+$ 이 포함되고, 여기서, 각각의 R^+ 은 독립적으로 수소, 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 치환되지 않은 $-OPh$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환이거나, 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 발생의 R^+ 는, 이들 사이에 개재된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 3원 내지 12원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.
- [0052] R^+ 의 지방족 그룹 상의 적합한 치환체는, 독립적으로, 할로젠, $-R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR_2^\bullet$ 또는 $-NO_2$ 가 포함되고, 여기서, 각각의 R^\bullet 은 치환되지 않거나, "할로"가 앞에 붙는 경우에는 단지 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, 독립적으로, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환이다.
- [0053] 본원에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 사람 및 하위 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 유익/유해 비율에 적합한 염을 나타낸다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에서 널리 공지되어 있다. 예를 들면, 에스. 엠. 버지(S. M. Berge) 등은 문헌[참조: J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 약제학적으로 허용되는 염을 상세하게 기재하였으며, 상기 문헌은 참조로서 본원에 포함된다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 산 및 유기 산 및 무기 염기 및 유기 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기 산으로 형성되거나 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 기타 방법을 사용하여 형성된 아미노 그룹의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염에는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시

네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운테카노에이트, 발레레이트 염 등이 포함된다.

[0054] 적합한 염기로부터 유도되는 염에는 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염, 암모늄염 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염이 포함된다. 대표적인 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 적절한 경우, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 짝이온을 사용하여 형성된, 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0055] 별도의 언급이 없는 한, 본원에 나타난 구조는 해당 구조의 모든 이성체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체이성체 및 기하이성체(또는 형태이성체)) 형태; 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, Z 및 E 이중결합 이성체, 및 Z 및 E 형태이성체도 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성체 뿐만 아니라 에난티오머, 부분입체이성체 및 기하이성체(또는 형태이성체) 혼합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 별도의 언급이 없는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성체 형태가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 추가로, 별도의 언급이 없는 한, 본원에 나타난 구조는 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물들을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 치환 또는 ^{13}C -또는 ^{14}C -풍부 탄소에 의한 탄소의 치환을 포함하는 본 발명의 구조를 갖는 화합물들이 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 분석 도구로서, 생물학적 분석에서의 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "류신 미메틱"은 류신에 비하여 GATOR2에 결합된 세스트린2의 양을 25 μM 에서 적어도 약 40% 감소시키는 화합물로서 정의된다. 특정 양태에서, "류신 미메틱"은 GATOR2에 결합된 세스트린2의 양을 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 또는 적어도 약 200% 감소시킨다.

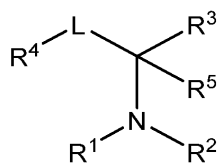
[0057] 본원에 사용된 용어 "류신 길항제"는 류신에 비하여 GATOR2에 결합된 세스트린2의 양을 25 μM 에서 적어도 약 40% 증가시키는(-40%의 류신 활성으로 나타냄) 화합물로서 정의된다. 특정 양태에서, "류신 길항제"는 GATOR2에 결합된 세스트린2의 양을 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 또는 적어도 약 200% 증가시킨다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "측정가능한 친화도" 및 "측정가능하게 저해하다"는, 본 발명의 화합물, 또는 이의 조성물, 및 세스트린2, GATOR2 및 류신을 포함하는 샘플, 및 상기 화합물, 또는 이의 조성물의 부재하에 세스트린2, GATOR2 및 류신을 포함하는 등가 샘플 사이에 GATOR2에 결합하는 세스트린2의 측정가능한 변화를 의미한다.

[0059] 3. 예시적인 양태의 기술:

[0060] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0061] 화학식 I



[0062]

[0063] 상기 화학식 I에서,

[0064] R^1 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0065] R^2 는 R, $-(\text{CH}_2)_n$ -페닐, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 이고;

[0066] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0067] 각각의 R은 독립적으로 수소, $-\text{CN}$ 이거나, 또는 포화 또는 불포화 C_{1-6} 지방족, 페닐, 4 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

- [0068] R^3 은 환 A, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_3H$, $-SO_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)$ 환 A, $-OR$ 또는 $-B(OR)_2$ 이고, 여기서, 동일한 붕소 상 2개의 OR 그룹은, 이들이 개입한 원자와 함께 합쳐져서, 상기 붕소 및 2개의 산소 외에, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하거나, R^3 및 R^4 는 함께 합쳐져서 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 환을 형성하고;
- [0069] L은 공유결합 또는 1 내지 9개의 플루오로 그룹으로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬렌 체이고;
- [0070] 환 A는 페닐 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이고;
- [0071] R^4 는 R, $-CF_3$, $-OR$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, 또는 $-SR$ 이거나, R^3 및 R^4 는 함께 합쳐져서 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 환을 형성하고;
- [0072] R^5 는 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0073] 일부 양태에서, 제공된 화학식 I의 화합물은 하기 표 2에 도시된 화합물 이외의 것이다.
- [0074] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^1 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 양태에서, R^1 은 H이다. 다른 양태에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 양태에서 R^1 은 메틸이다. 일부 양태에서 R^1 은 이소부틸이다. 일부 양태에서, R^1 은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다. 일부 양태에서, R^1 은 하기 표 2에 도시된 것들로부터 선택된다.
- [0075] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^2 는 R, $-(CH_2)_n$ -페닐, $-C(O)R$, $-SO_2R$, 또는 $-C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^2 는 R이다. 일부 양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_n$ -페닐이다. 일부 양태에서, R^2 는 $-C(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^2 는 $-SO_2R$ 이다. 일부 양태에서, R^2 는 $-C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^2 는 메틸이다. 일부 양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_n$ -페닐이다. 일부 양태에서, R^2 는 $-C(O)CH_3$ 이다. 일부 양태에서, R^2 는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다. 일부 양태에서, R^2 는 하기 표 2에 도시된 것들로부터 선택된다.
- [0076] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, n은 0, 1, 또는 2이다. 일부 양태에서, n은 0이다. 일부 양태에서, n은 1이다. 일부 양태에서, n은 2이다.
- [0077] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^3 은 환 A, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_3H$, $-SO_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)$ 환 A, $-OR$ 또는 $-B(OR)_2$ 이고, 여기서, 동일한 붕소 상 2개의 $-OR$ 그룹은, 이들이 개입한 원자와 함께 합쳐져서, 상기 붕소 및 2개의 산소 외에, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하거나, R^3 및 R^4 는 함께 합쳐져서 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 환을 형성한다.
- [0078] 일부 양태에서, R^3 은 $-C(O)OH$ 이다. 일부 양태에서, R^3 은 $-C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^3 은 $-SO_3H$ 이다. 일부 양태에서, R^3 은 $-SO_2N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^3 은 $-B(OR)_2$ 이고, 여기서, 동일한 붕소 상 2개의 $-OR$ 그룹은, 이들이 개입한 원자와 함께 합쳐져서, 상기 붕소 및 2개의 산소 외에, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원 모노사이클릭 포화, 부분 불포화, 또는 헤테로사이클릭 환을 형성한다. 일부 양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 합쳐져서 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 환을 형성한다.
- [0079] 일부 양태에서, R^3 은 환 A이다. 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 환 A는 페닐 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다. 일부 양태에서, 환 A는 임의로 치환된 페닐이다. 일부 양태에서, 환 A는 질소,

산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴 환이다. 일부 양태에서, 환 A는 이미다졸릴, 이속사졸릴, 1H-피롤릴(예를 들면, 말레이미도), 피라졸릴, 옥사졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴 및 트리아졸릴로부터 선택된 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴 환이다. 일부 양태에서, 환 A는 1 내지 2개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴 환이다. 일부 양태에서, 환 A는 피리딘 및 피리미디닐로부터 선택된 임의로 치환된 6-원 환이다. 일부 양태에서, 환 A는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0080] 일부 양태에서, R^3 은 (피나콜라토)붕소이다. 일부 양태에서, R^3 은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다. 일부 양태에서, R^3 은 하기 표 2에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0081] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, L은 공유결합 또는 1 내지 4개의 플루오로 그룹으로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬렌 쇠이다. 일부 양태에서, L은 공유결합이다. 일부 양태에서, L은 1 내지 4개의 플루오로 그룹으로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬렌 쇠이다. 일부 양태에서, L은 메틸렌이다. 일부 양태에서, L은 n-부틸레닐이다. 일부 양태에서, L은 에틸레닐이다. 일부 양태에서, L은 n-프로필레닐이다. 일부 양태에서, L은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다. 일부 양태에서, L은 하기 표 2에 도시된 것들로부터 선택된다.

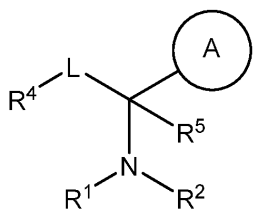
[0082] 일부 양태에서, L은 1 내지 4개의 플루오로 그룹으로 임의로 치환된 분지형 C_{1-6} 알킬렌 쇠이다. 특정 양태에서, L은 $-C(CH_3)_2-$ 이다. 다른 양태에서, L은 $-C(CH_3)(CF_3)-$ 이다.

[0083] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^4 는 R, $-CF_3$, $-OR$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$ 또는 $-SR$ 이거나, R^3 및 R^4 는 함께 합쳐져서 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 환을 형성한다. 일부 양태에서, R^4 는 R이다. 일부 양태에서, R^4 는 $-CF_3$ 이다. 일부 양태에서, R^4 는 $-OR$ 이다. 일부 양태에서, R^4 는 $-N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^4 는 $-Si(R)_3$ 이다. 일부 양태에서, R^4 는 $-SR$ 이다. 일부 양태에서, R^4 는 이소프로필이다. 일부 양태에서, R^4 는 3급-부틸이다. 일부 양태에서, R^4 는 사이클로프로필이다. 일부 양태에서, R^4 는 사이클로부틸이다. 일부 양태에서, R^4 는 2급-부틸이다. 일부 양태에서, R^4 는 메톡시이다. 일부 양태에서, R^4 는 메틸티오일이다. 일부 양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 합쳐져서 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 환을 형성한다. 일부 양태에서, R^4 는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다. 일부 양태에서, R^4 는 하기 표 2에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0084] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^5 는 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 양태에서, R^5 는 H이다. 일부 양태에서, R^5 는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 양태에서, R^5 는 메틸이다. 일부 양태에서, R^5 는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다. 일부 양태에서, R^5 는 하기 표 2에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0085] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0086] 화학식 II



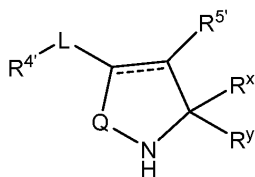
[0087]

[0088] 상기 화학식 II에서,

[0089] 각각의 변수는 단독으로 및 조합한 것 모두, 상기 정의된 바와 같고, 본원에 제공된 양태에 기재된 바와 같다.

[0090] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0091] 화학식 III



[0092]

[0093] 상기 화학식 III에서,

[0094] Q는 $-C(R')_2-$ 또는 $-NH-$ 이고;

[0095] R^x 및 R^y 각각은 수소이거나, R^x 및 R^y 는 함께 합쳐져서 =O를 형성하고;

[0096] ----- 는 이중결합 또는 단일결합이고;

[0097] 각각의 R은 독립적으로 수소, $-CN$ 이거나, 또는 C_{1-6} 지방족, 페닐, 4 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

[0098] 각각의 R'는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$ 이거나, 또는 C_{1-6} 지방족, 페닐, 4 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

[0099] L은 공유결합 또는 1 내지 9개의 플루오로 그룹으로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬렌쇄이고;

[0100] $R^{4'}$ 는 R, $-CF_3$, $-OR$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, 또는 $-SR$ 이고;

[0101] $R^{5'}$ 는 H, $-OR$, 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0102] 일부 양태에서, Q는 $-NH-$ 이다. 일부 양태에서, Q는 $-CH_2-$ 이다. 일부 양태에서, Q는 $-CHF-$ 이다.

[0103] 일부 양태에서, L은 $-CH_2-$ 이다.

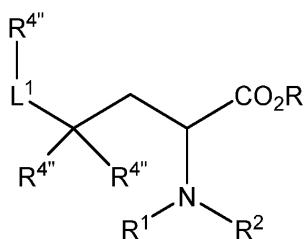
[0104] 일부 양태에서, R^x 및 R^y 각각이 수소이다. 일부 양태에서, R^x 및 R^y 는 함께 합쳐져서 =O를 형성한다.

[0105] 일부 양태에서, $R^{5'}$ 는 H이다. 일부 양태에서, $R^{5'}$ 는 $-OH$ 이다.

[0106] 일부 양태에서, ----- 는 단일결합이다. 일부 양태에서, ----- 는 이중결합이다.

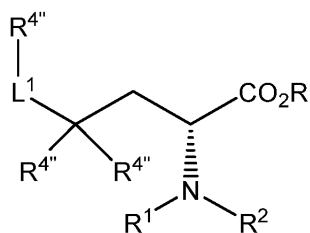
[0107] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 IV-a, IV-b, 또는 IV-c의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0108] 화학식 IV-a



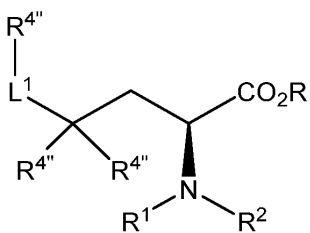
[0109]

[0110] 화학식 IV-b



[0111]

[0112] 화학식 IV-c



[0113]

[0114] 상기 화학식들에서:

[0115] R^1 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0116] R^2 는 R, $-(CH_2)_n$ -페닐, $-C(O)R$, $-SO_2R$, 또는 $-C(O)N(R)_2$ 이고;

[0117] 각각의 $R^{4''}$ 는 독립적으로 R, 할로젠, 또는 $-CF_3$ 이고;

[0118] 각각의 R은 독립적으로 수소, $-CN$ 이거나, 또는 포화 또는 불포화 C_{1-6} 지방족, 페닐, 4 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

[0119] L^1 은 공유결합 또는 1 내지 9개의 플루오로 그룹으로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬렌 쇠이다.

[0120] 일부 양태에서, R^1 은 H이다. 일부 양태에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬이다.

[0121] 일부 양태에서, R^1 은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0122] 일부 양태에서, R^2 는 R이다. 일부 양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_n$ -페닐이다. 일부 양태에서, R^2 는 $-C(O)R$ 이다.

[0123] 일부 양태에서, R^2 는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

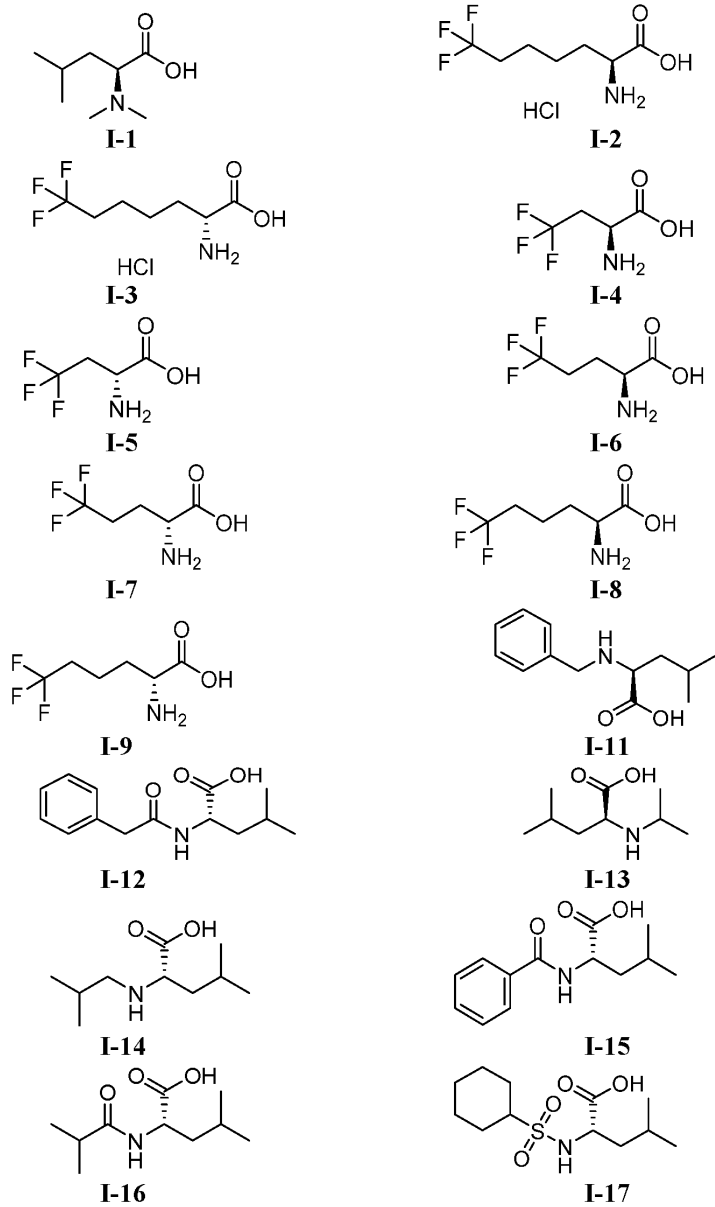
[0124] 일부 양태에서, 각각의 $R^{4''}$ 는 독립적으로 R, 할로젠, 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 양태에서, $R^{4''}$ 는 R이다. 일부 양태에서, $R^{4''}$ 는 할로젠이다. 일부 양태에서, $R^{4''}$ 는 $-CF_3$ 이다. 일부 양태에서, $R^{4''}$ 는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0125] 일부 양태에서, L^1 은 공유결합 또는 1 내지 9개의 플루오로 그룹으로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬렌 쇠이다. 일부 양태에서, L^1 은 공유결합이다. 일부 양태에서, L^1 은 1 내지 9개의 플루오로 그룹으로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬렌 쇠이다. 일부 양태에서, L^1 은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

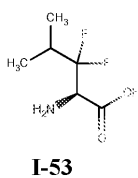
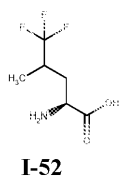
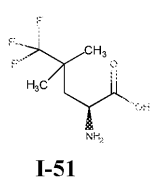
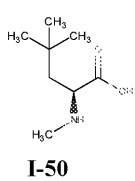
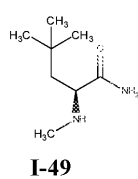
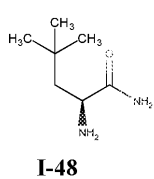
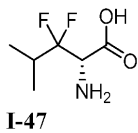
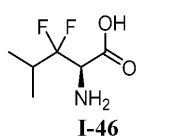
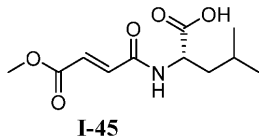
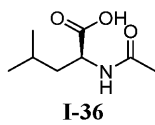
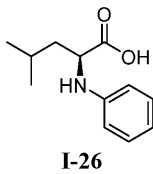
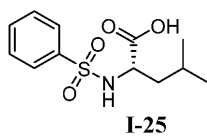
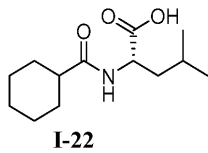
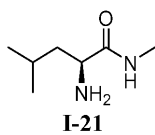
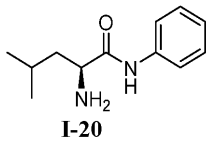
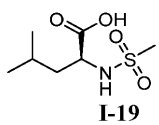
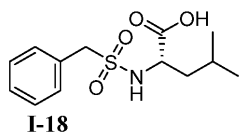
[0126] 예시적인 본 발명의 화합물은 하기 표 1에 열거되어 있다.

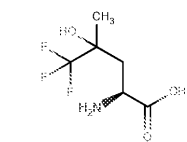
[0127]

표 1. 예시적인 화합물

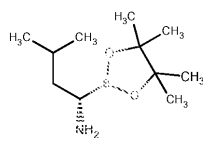


[0128]

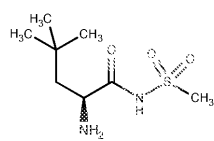




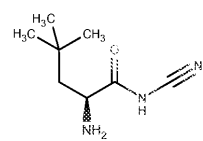
I-54



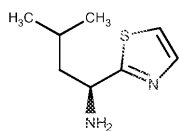
I-55



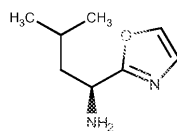
I-56



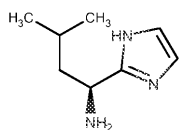
I-57



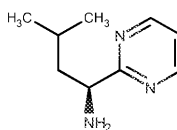
I-58



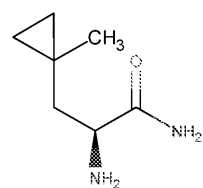
I-59



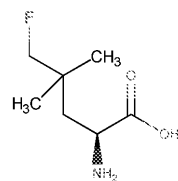
I-60



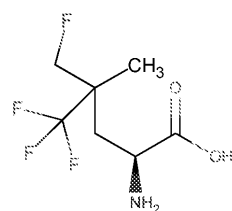
I-61



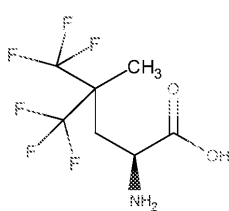
I-62



I-63

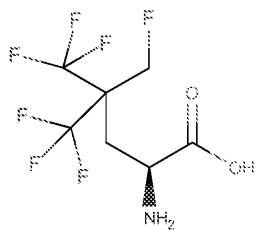


I-64

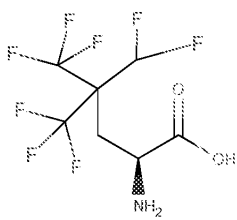


I-65

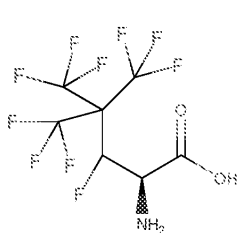
[0130]



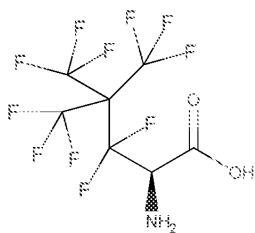
I-66



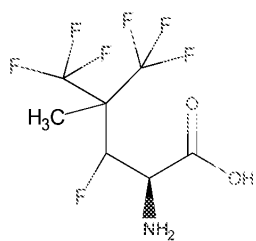
I-67



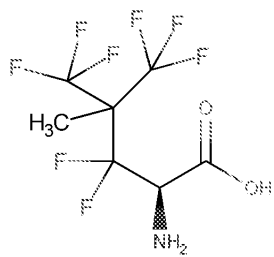
I-68



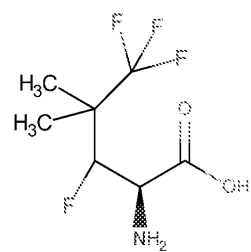
I-69



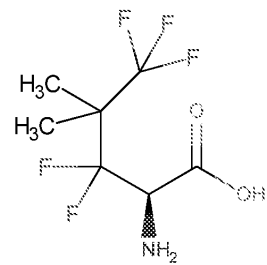
I-70



I-71

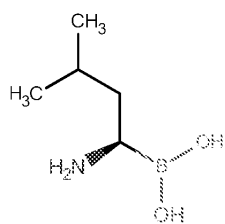


I-72

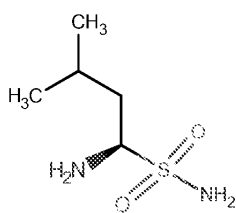


I-73

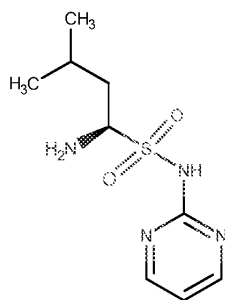
[0131]



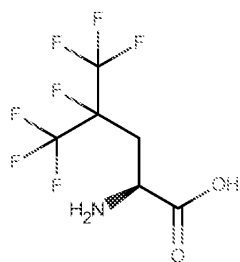
I-74



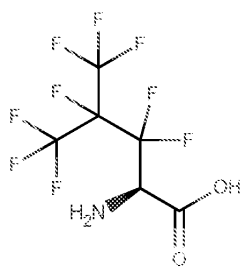
I-75



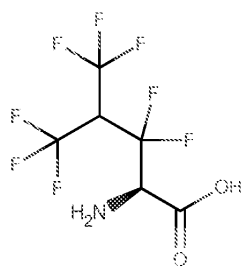
I-76



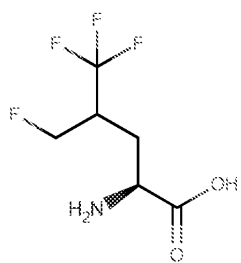
I-77



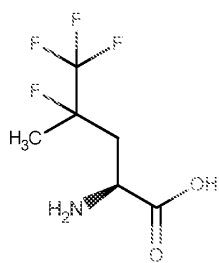
I-78



I-79

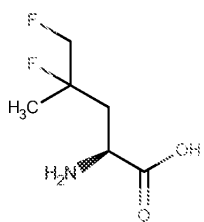


I-80

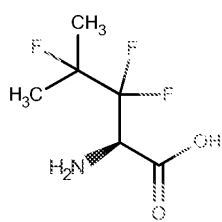


I-81

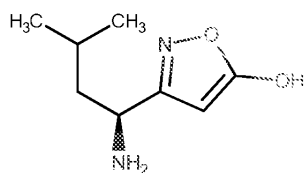
[0132]



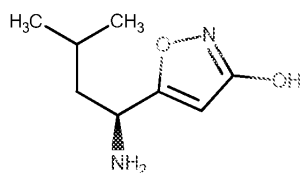
I-82



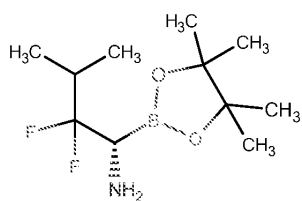
I-83



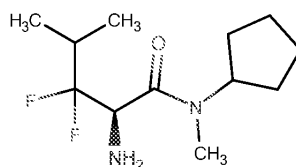
I-84



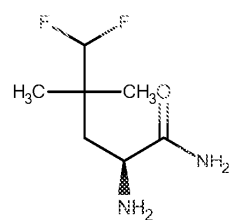
I-85



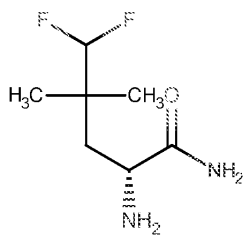
I-86



I-87

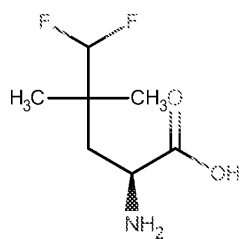


I-88

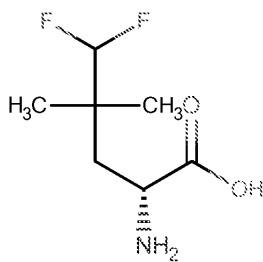


I-89

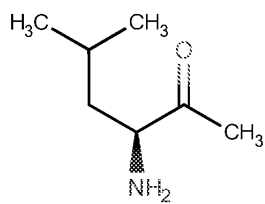
[0133]



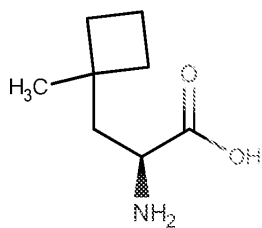
I-90



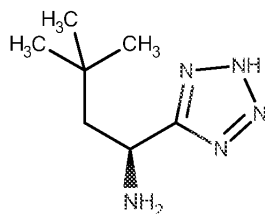
I-91



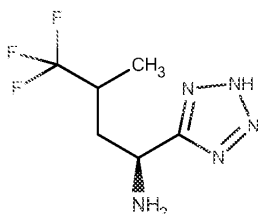
I-92



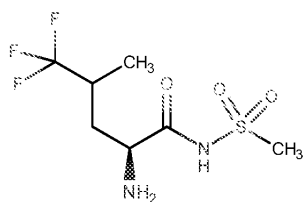
I-93



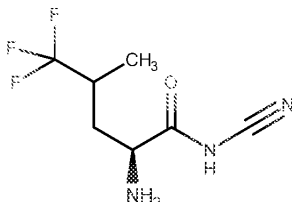
I-94



I-95

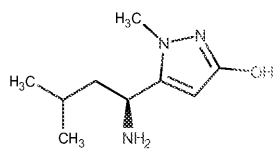


I-96

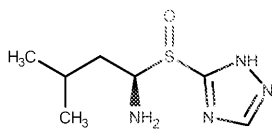


I-97

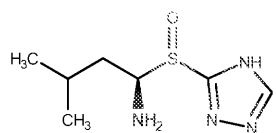
[0134]



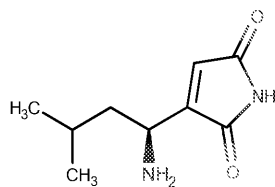
I-98



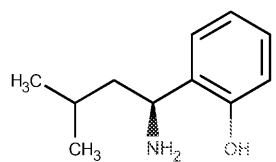
I-99



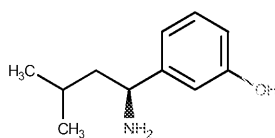
I-100



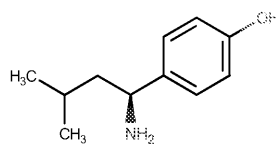
I-101



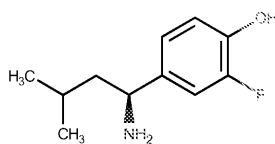
I-102



I-103

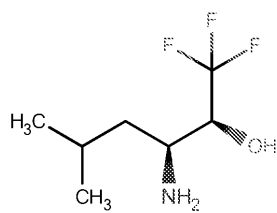


I-104

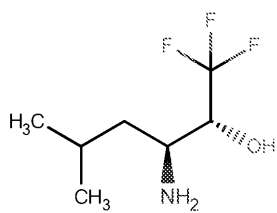


I-105

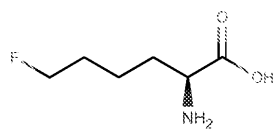
[0135]



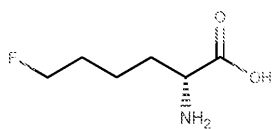
I-106



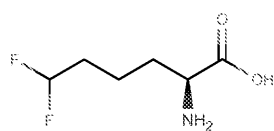
I-107



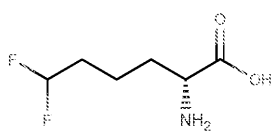
I-108



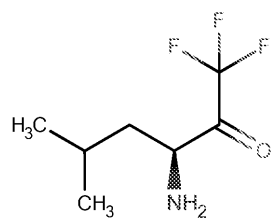
I-109



I-110

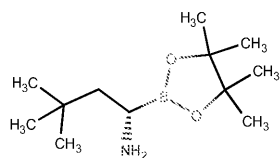


I-111

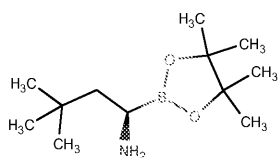


I-113

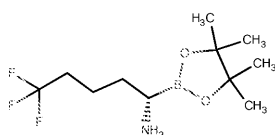
[0136]



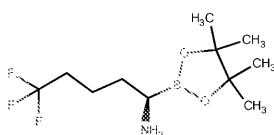
I-114



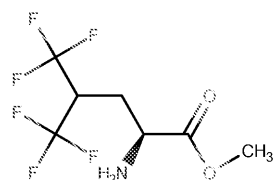
I-115



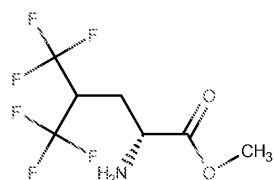
I-116



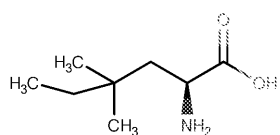
I-117



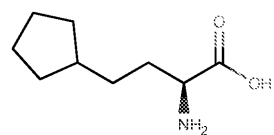
I-118



I-119

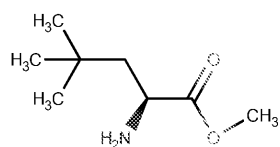


I-120

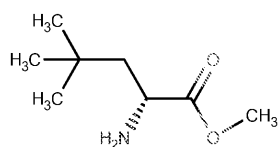


I-121

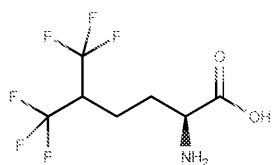
[0137]



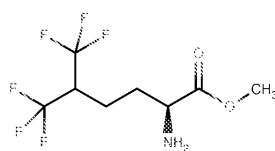
I-122



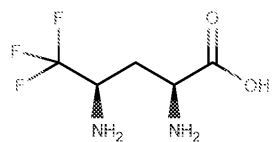
I-123



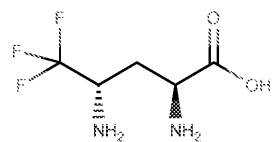
I-124



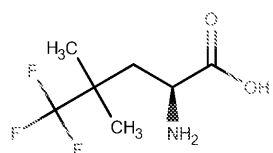
I-125



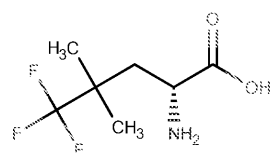
I-126



I-127

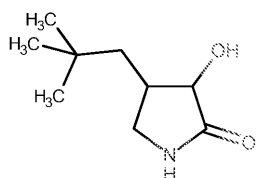


I-128

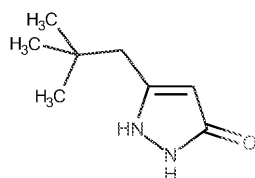


I-129

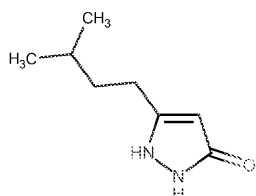
[0138]



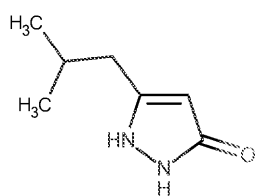
I-130



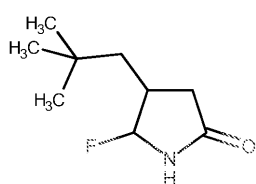
I-131



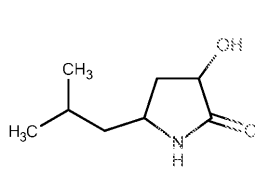
I-132



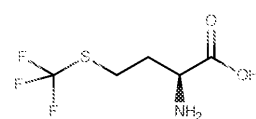
I-133



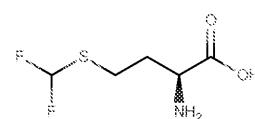
I-134



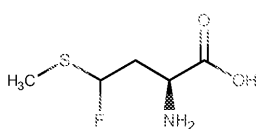
I-135



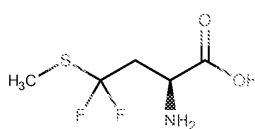
I-136



I-137

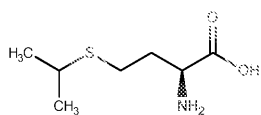


I-138

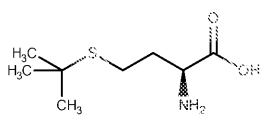


I-139

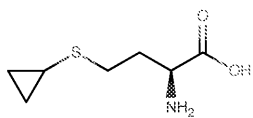
[0139]



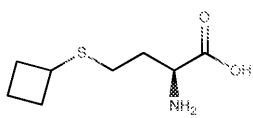
I-140



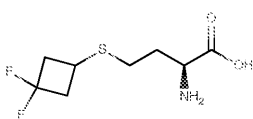
I-141



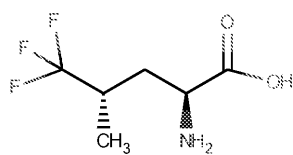
I-142



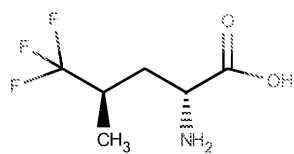
I-143



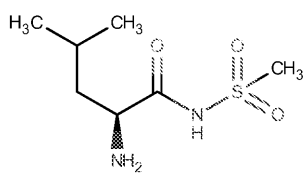
I-144



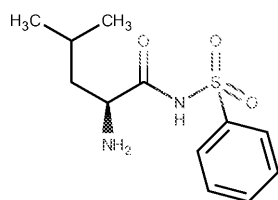
I-145



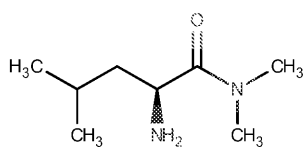
I-146



I-147

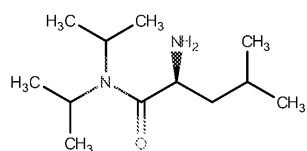


I-148

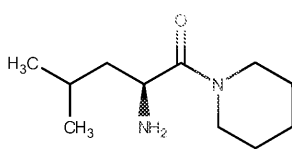


I-149

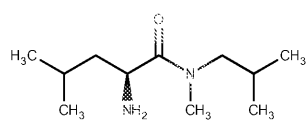
[0140]



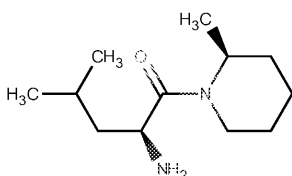
I-150



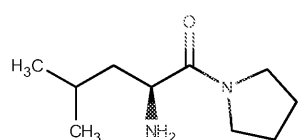
I-151



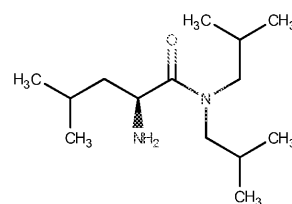
I-152



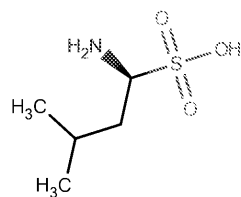
I-153



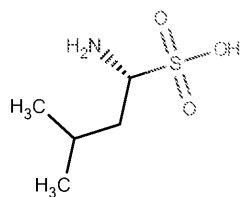
I-154



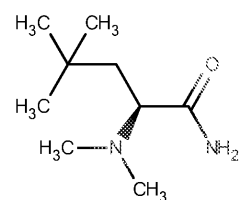
I-155



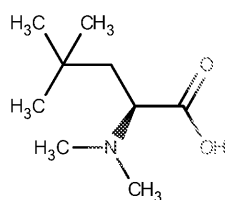
I-156



I-157

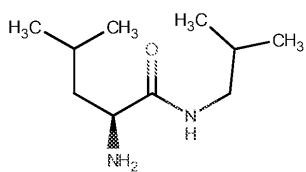


I-158

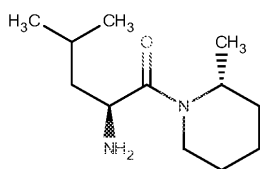


I-159

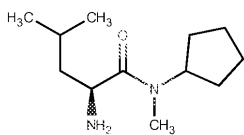
[0141]



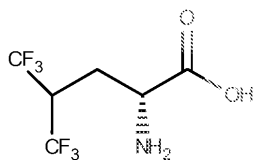
I-160



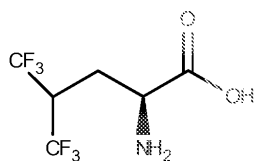
I-161



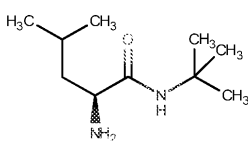
I-162



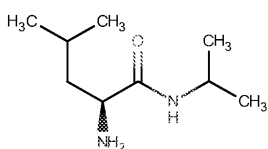
I-163



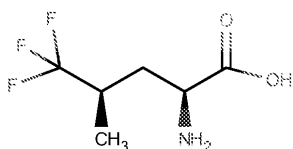
I-164



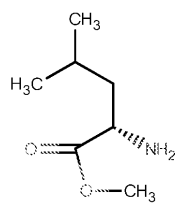
I-165



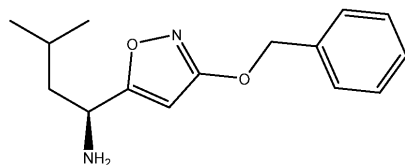
I-166



I-167

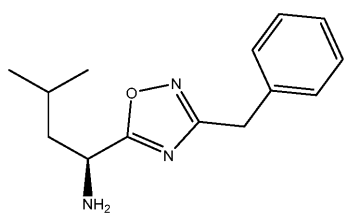


I-168

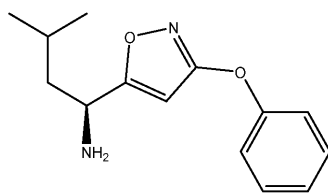


I-169

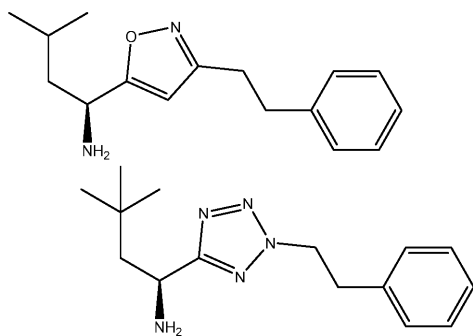
[0142]



I-170

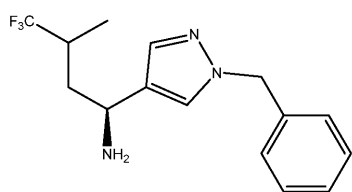


I-171

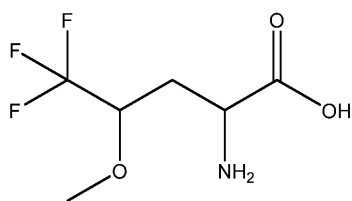


I-172

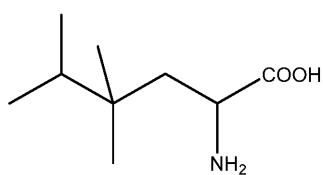
I-173



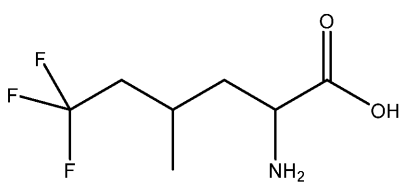
I-174



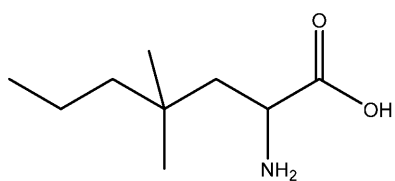
I-175



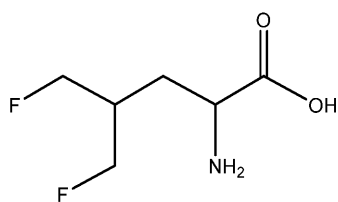
I-176



I-177

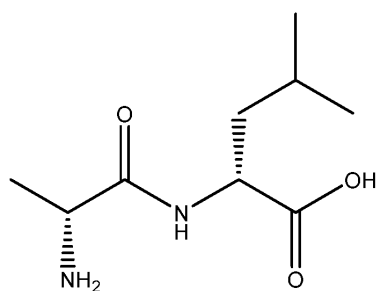


I-178

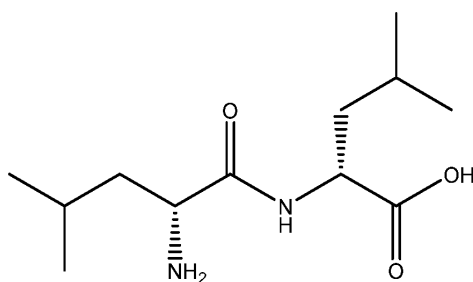


I-179

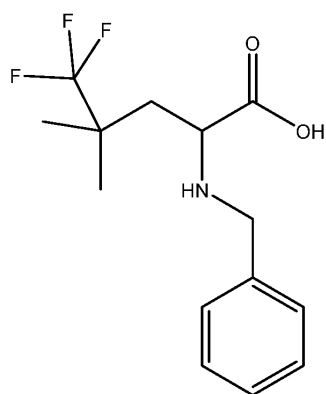
[0143]



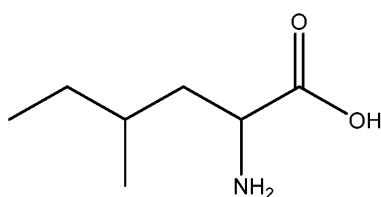
I-180



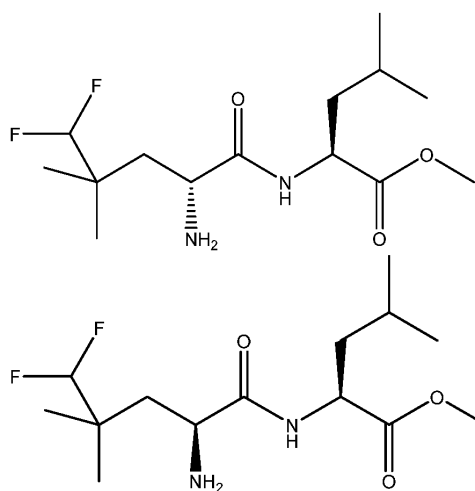
I-181



I-182



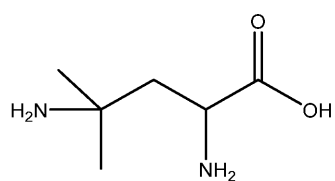
I-183



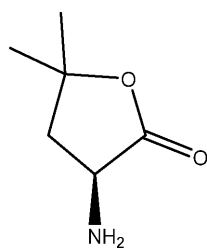
I-184

I-185

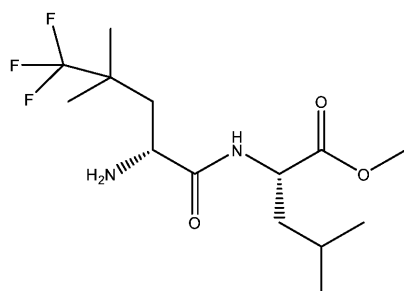
[0144]



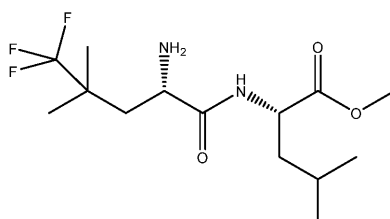
I-186



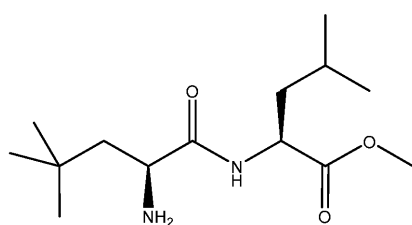
I-187



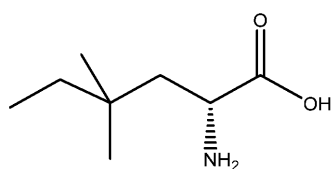
I-188



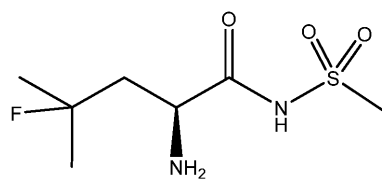
I-189



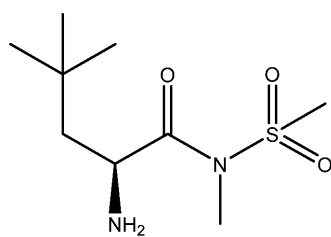
I-190



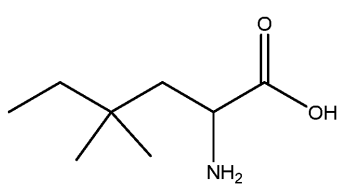
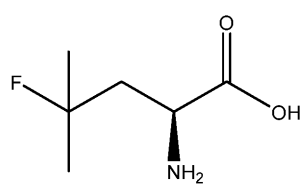
I-191



I-192

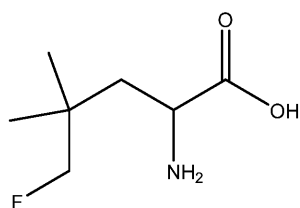


I-193

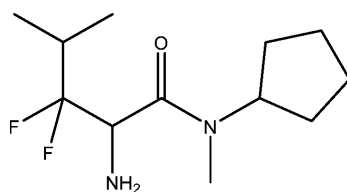


[0145]

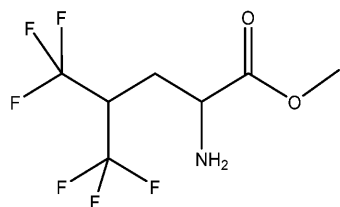
I-194



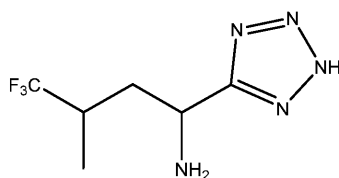
I-195



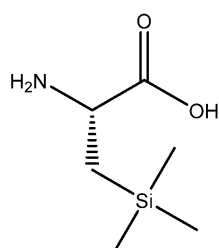
I-196



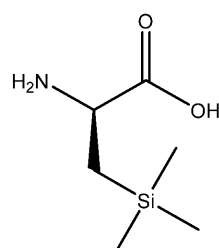
I-197



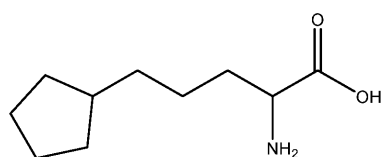
I-198



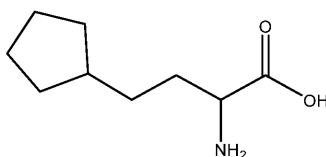
I-199



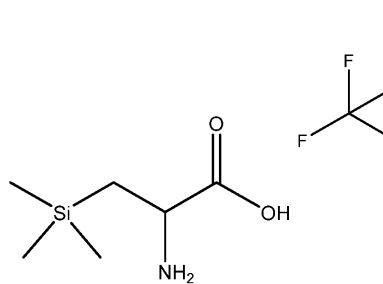
I-200



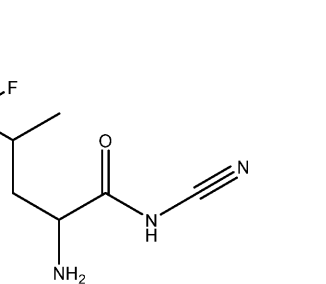
I-201



I-202



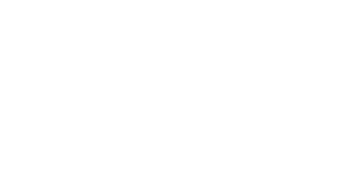
I-203



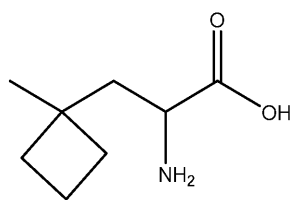
I-204



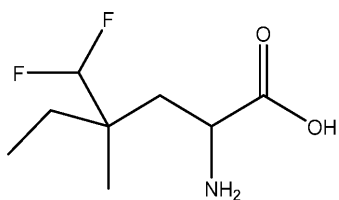
I-205



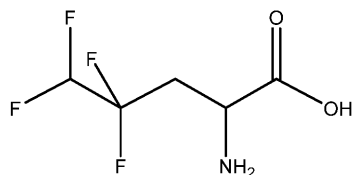
[0146]



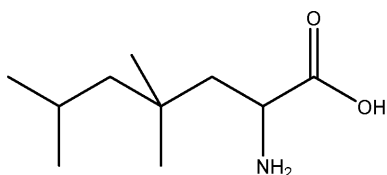
I-206



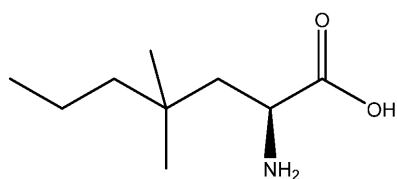
I-207



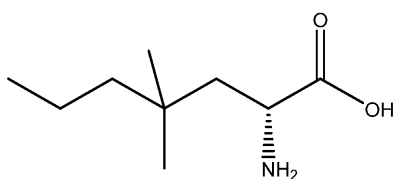
I-208



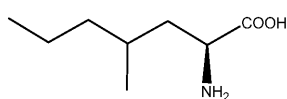
I-209



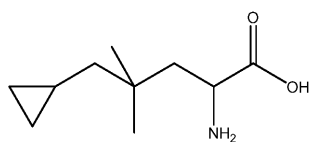
I-210



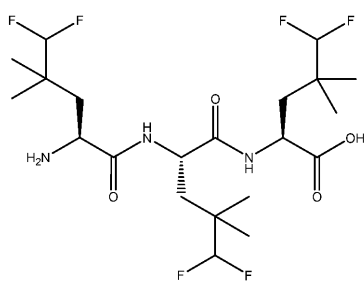
I-211



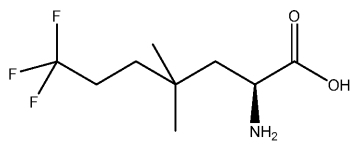
I-212



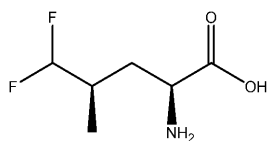
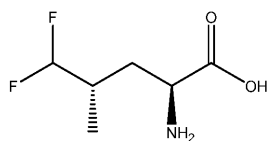
I-213



I-214

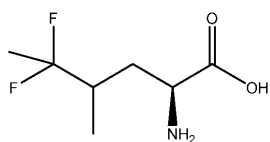


I-215

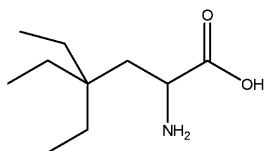


[0147]

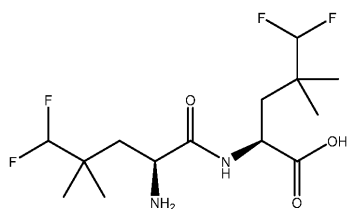
I-216



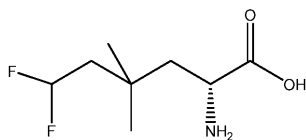
I-217



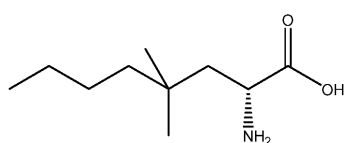
I-218



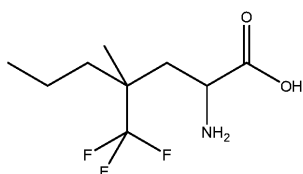
I-219



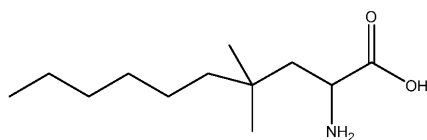
I-220



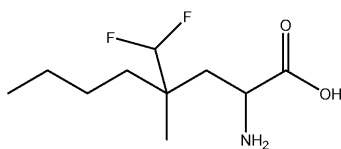
I-221



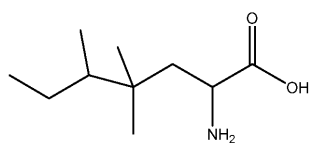
I-222



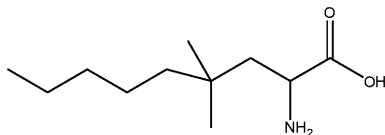
I-223



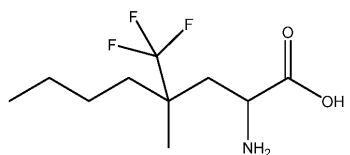
I-224



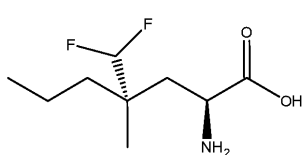
I-225



I-226



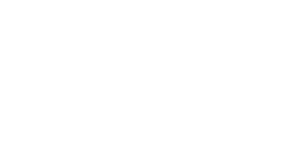
I-227



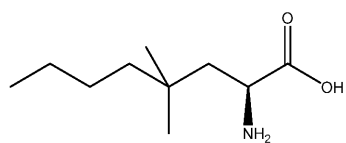
I-228



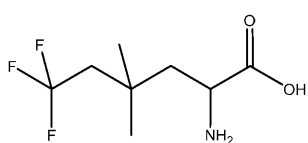
I-229



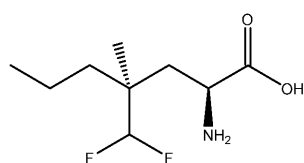
[0148]



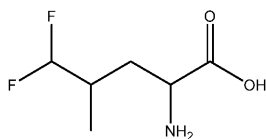
I-230



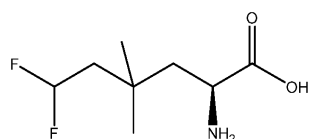
I-231



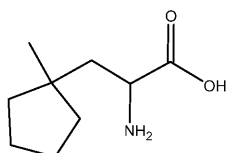
I-232



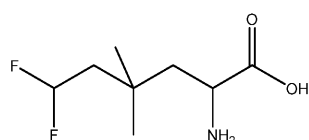
I-233



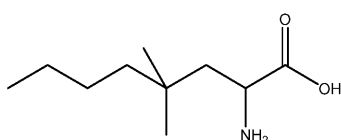
I-234



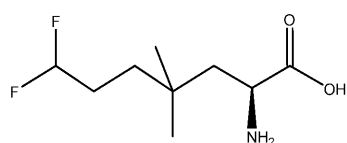
I-235



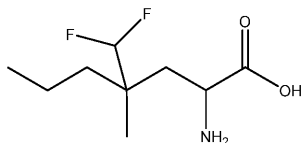
I-236



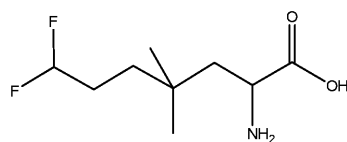
I-237



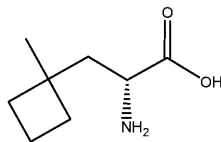
I-238



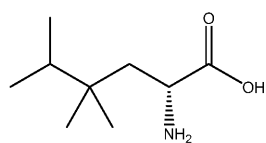
I-239



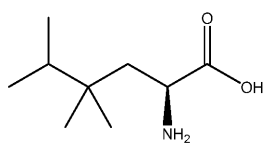
I-240



I-241

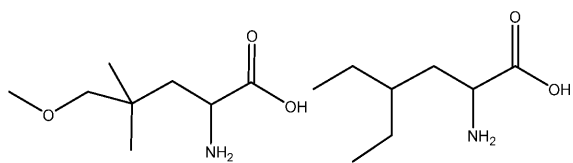


I-242



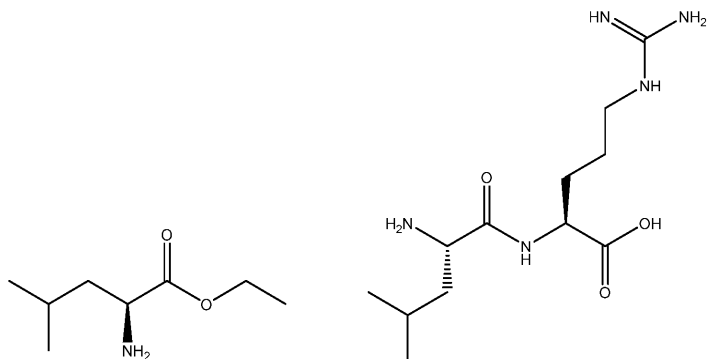
I-243

[0149]

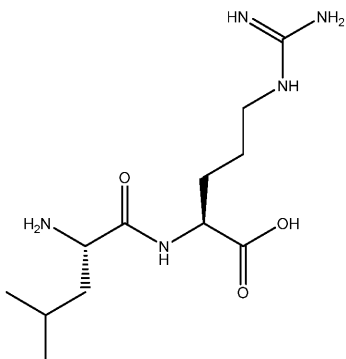


I-244

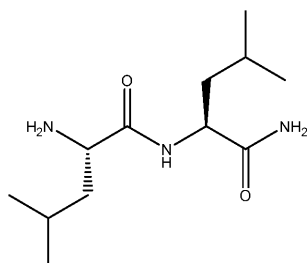
I-245



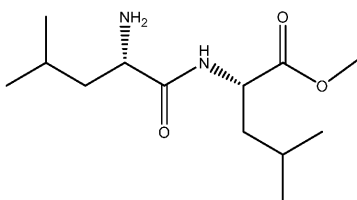
I-246



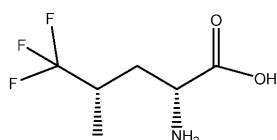
I-247



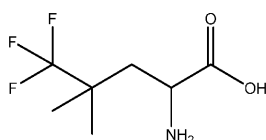
I-248



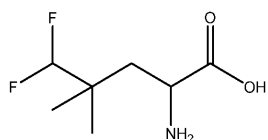
I-249



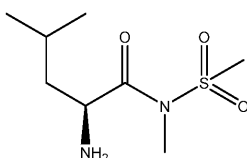
I-250



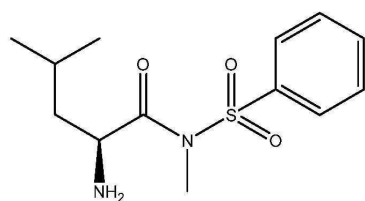
I-251



I-252



I-253



I-254

[0150]

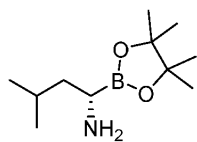
[0151]

[0152]

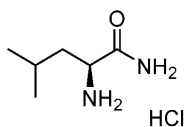
본 발명의 예시적인 화합물은 하기 표 2에 열거되어 있다.

[0153]

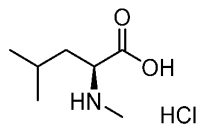
표 2. 예시적인 화합물



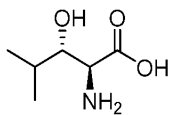
I-10



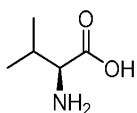
I-23



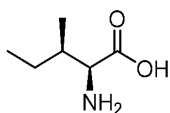
I-24



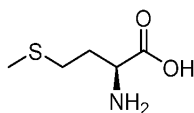
I-27



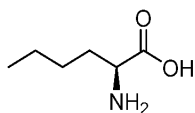
I-28



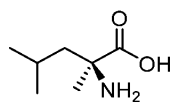
I-29



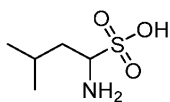
I-30



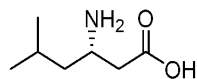
I-31



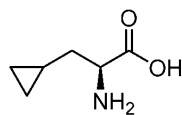
I-32



I-33

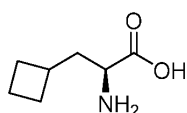


I-34

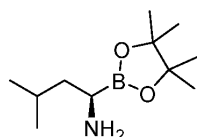


I-35

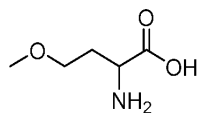
[0154]



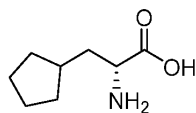
I-37



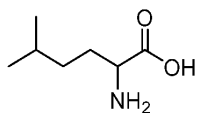
I-38



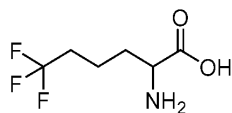
I-39



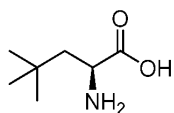
I-40



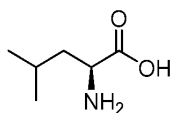
I-41



I-42



I-43



I-44

[0155]

- [0156] 일부 양태에서, 본 발명은 상기 표 1에 열거된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 상기 표 2에 열거된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.
- [0157] 5. 용도, 제형 및 투여 약제학적으로 허용되는 조성물
- [0158] 또다른 양태에 따라서, 본 발명은, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 중의 화합물의 양은 생물학적 샘플에서 또는 환자에서 세스트린-GATOR2 상호작용을 측정 가능하게 저해 또는 활성화시키기에 효과적인 양이다. 특정 양태에서, 본 발명의 조성물 중의 화합물의 양은 생물학적 샘플에서 또는 환자에서 세스트린-GATOR2 상호작용을 측정 가능하게 저해 또는 활성화시키기에 효과적인 양이다. 특정 양태에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제형화된다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여하기 위해 제형화된다.
- [0159] 본원에서 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [0160] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클"은 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 보조제 또는 비히클을 나타낸다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 이온교환제, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 사람 혈청 알부민, 완충 물질들, 예를 들면, 인산염, 글리신, 소르브산, 소르브산 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질들, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)를 포함한다.
- [0161] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장, 비내, 협측, 질내 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액제일 수 있다. 이러한 현탁액제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 기술분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액제 또는 현탁액제, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다.
- [0162] 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는, 특히 폴리옥시에틸화된 형태의, 천연의 약제학적으로 허용되는 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유와 같이, 주사용 제제에서 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로스, 또는 용액제 및 현탁액제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여형의 제형화에 흔히 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 흔히 사용되는 계면활성제, 예를 들면, 트윈(Tween), 스펀(Span), 및 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투여형의 제조에 흔히 사용되는 기타 유화제 또는 생체이용률 증진제도 또한 제형화 목적으로 사용될 수 있다.
- [0163] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 캡슐제, 정제, 수성 현탁액제 또는 용액제를 포함하는, 임의의 경구적으로 허용되는 투여형으로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 흔히 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐제 형태의 경구 투여에 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액제가 요구되는 경우에는, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 배합한다. 필요한 경우, 특정 감미제, 풍미제 또는 착색제도 첨가될 수 있다.
- [0164] 대안적으로, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여용 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 약제를 혼합시켜 제조할 수 있다. 이러한 재료에는 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.
- [0165] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한, 특히 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함하여, 치료의 표적이 국소 적용에 의해 용이하게 접근될 수 있는 부위 또는 장기를 포함하는 경우 국소 투여될 수 있다. 적합

한 국소 제형은 이러한 부위 또는 장기 각각에 대해 용이하게 제조된다.

- [0166] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장 제형으로 실시될 수 있다. 국소-경피 패치도 사용될 수 있다.
- [0167] 국소 적용을 위해, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고제로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 광물유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함한다. 대안적으로, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션제 또는 크림제로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 광물유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함한다.
- [0168] 안과 용도를 위해, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 등장성의 pH 조절된 멸균 염수 중의 미분된 현탁액 제로서, 또는 바람직하게는 벤질알코올 클로라이드와 같은 보존제를 갖거나 갖지 않는 등장성의 pH 조절된 멸균 염수 중의 용액제로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과 용도를 위해, 약제학적으로 허용되는 조성물은 바셀린과 같은 연고제로서 제형화될 수 있다.
- [0169] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 비내 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형화 기술분야에 주지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키는 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액제로서 제조될 수 있다.
- [0170] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 이러한 제형은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 음식물 없이 투여된다. 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 음식물과 함께 투여된다.
- [0171] 단일 투여형의 조성물을 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 경로에 따라 가변적일 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 이들 조성물을 제공받는 환자에게 체중 1kg당 1일 0.01 내지 100mg 용량의 억제제가 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.
- [0172] 또한, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 용법은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 병용 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 각종 인자에 좌우될 것임을 이해해야 한다. 조성물 중의 본 발명의 화합물의 양은 조성물 중의 특정 화합물에도 좌우될 것이다.
- [0173] 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도
- [0174] 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 일반적으로 세스트린-GATOR2 상호작용의 저해 또는 활성화에 유용하다. 일부 양태에서, 제공된 화합물, 또는 이의 조성물은, 세스트린-GATOR2 상호작용의 활성화제이다.
- [0175] 세스트린-GATOR2 상호작용의 저해제 또는 활성화제로서 본 발명에 사용되는 화합물의 활성은, 시험관내, 생체내 또는 세포주에서 검정될 수 있다. 시험관내 검정은 세스트린-GATOR2 상호작용의 저해 또는 활성화를 측정하는 검정을 포함한다. 교대의 시험관내 검정은 세스트린의 GATOR2로의 결합을 감소 또는 증가시키기 위한 저해제 또는 활성화제의 능력을 정량화한다. 세스트린-GATOR2 상호작용의 저해제 또는 활성화제로서 본 발명에서 사용된 화합물을 검정하기 위한 상세한 조건은, 하기 실시예에 열거되어 있다.
- [0176] 본원에서 사용된 용어 "치료", "치료한다" 및 "치료하는"은 본원에 기술된 바와 같은 질환 또는 장애 또는 이의 하나 이상의 증상을 역전하거나, 호전시키거나, 발병을 지연시키거나, 또는 진행을 억제시킴을 의미한다. 일부 양태에서, 치료제는 하나 이상의 증상이 발생한 후 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 치료제는 증상의 부재하에 투여될 수 있다. 예를 들면, 치료제는 (예컨대, 증상의 이력을 고려하여 및/또는 유전적인 또는 다른 감수성 요인들을 고려하여) 증상이 개시되기 전에 이에 취약한 개인에게 투여될 수 있다. 치료는 또한 증상이 치유된 후, 예를 들면, 상기 증상의 재발을 방지하거나 지연시키기 위해 지속될 수 있다.
- [0177] 제공된 화합물은 세스트린-GATOR2 상호작용의 저해제 또는 활성화제이고, 따라서 mTORC1의 활성화에 관련된 하나 이상의 장애를 치료하는데 유용하다. 따라서, 특정 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 mTORC1-매개된 장애의 치료 방

법을 제공한다.

- [0178] 본원에 사용된 용어 "mTORC1-매개된" 장애, 질환, 및/또는 상태는 mTORC1이 역할을 하는 것으로 공지된 임의의 질환 또는 다른 유해한 상태를 의미한다. 따라서, 본 발명의 또다른 양태는 mTORC1이 역할을 하는 것으로 공지된 하나 이상의 질환의 중증도의 치료 또는 완화에 관한 것이다.
- [0179] 본 발명에 기재된 방법은 대상자에서 암의 치료 방법을 포함한다. 본원의 문맥에 사용된 "치료하다"는 적어도 하나의 증상 또는 암의 임상적 파라미터를 개선 또는 향상시키는 것을 의미한다. 예를 들면, 치료는 종양 크기 또는 성장 속도의 감소를 야기할 수 있다. 치료는 모든 대상자에서 암을 치유하거나 당해 시점의 100% 차도를 야기하지 않아도 된다.
- [0180] 본원에 기재된, 제제, 예를 들면, 세스트린-GATOR2 상호작용을 증가시키고 이에 의해 mTORC1 활성을 감소시키는 저해성 핵산 또는 소분자의 적용은, 암 세포 증식을 감소시키고 이에 따라 대상자에서 암을 치료한다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명에 기재된 방법은 세스트린-GATOR2 상호작용을 활성화시켜 mTORC1 경로를 간접적으로 저해하는 하나 이상의 제제의 치료학적 유효 용량을 투여함을 포함한다.
- [0181] 본원에 사용된 용어 "암"은 자율 성장 능력을 갖는 세포를 언급하고, 즉, 비정상 상태 또는 급속한 증식성 세포 성장을 특징으로 하는 상태이다. 상기 용어는 모든 종류의 암성 성장 또는 종양발생 프로세스, 전이성 조직 또는 악성 변형된 세포, 조직, 또는 기관을, 조직병리학적 종류 또는 침습의 단계에 상관없이 포함함을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "종양"은 암성 세포, 예를 들면, 암 세포의 덩어리를 언급한다.
- [0182] 본 발명에 기재된 방법을 사용하여 치료 또는 진단될 수 있는 암은 다양한 기관계, 예를 들면, 폐, 유방, 갑상선, 림프구, 위장관, 및 비뇨생식기 관에 영향을 미치는 악성종양, 뿐만 아니라 악성종양을 포함하는 선암종, 예를 들면, 대부분의 결장 암, 신장-세포 암종, 전립선 암 및/또는 고환 종양, 폐의 비-소세포 암종, 소장의 암 및 식도의 암을 포함한다.
- [0183] 일부 양태에서, 본 발명에 기재된 방법은 대상자에서 암종을 치료 또는 진단하기 위해 사용된다. 용어 "암종"은 상피 또는 내분비 조직의 악성종양으로 당해 기술 분야에서 인지되고 언급되며, 호흡기계 암종, 위장계 암종, 비뇨생식계 암종, 고환 암종, 유방 암종, 전립선 암종, 내분비계 암종, 및 흑색종을 포함한다. 일부 양태에서, 암은 신장 암종 또는 흑색종이다. 예시적인 암종은 경부, 폐, 전립선, 유방, 두경부, 결장 및 난소의 조직으로부터 형성된 것을 포함한다. 상기 용어는 또한 암육종을 포함하고, 예를 들면, 암종성 및 육종성 조직으로 구성된 악성 종양을 포함한다. "선암종"은 샘 조직으로부터 유래된 암종 또는 종양 세포가 인지가능한 샘 구조를 형성하는 암종을 언급한다.
- [0184] 용어 "육종"은 중간엽 유도의 악성 종양으로 당해 기술 분야에서 인지되고 언급된다.
- [0185] 일부 양태에서, 본 발명에 기재된 방법으로 치료되는 암은 mTORC1의 증가된 수준을 갖거나 정상 조직에 비해 또는 동일한 조직의 다른 암에 비해 증가된 mTORC1의 발현 또는 활성을 갖는 암이고; 당해 기술 분야에 공지되고 본원에 기술된 방법은 이들 암을 확인하기 위해 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 방법은 암 세포를 포함하는 샘플을 수득하고, 샘플에서 mTORC1 활성을 측정하고, 본원에 기재된 치료제(예를 들면, 세스트린-GATOR2 상호작용의 조절제)를 투여함을 포함한다. 일부 양태에서, 암은 mTORC1 활성의 증가된 수준을 갖는 것으로 본원에 나타낸 것들이다.
- [0186] 일부 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 장애, 질환, 및/또는 상태의 치료 방법을 제공하고, 여기서, 장애, 질환, 또는 상태는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 세포 증식성 장애를 포함한다.
- [0187] 세포 증식성 장애
- [0188] 본 발명은 세스트린-GATOR2 상호작용을 조절하여 이에 의해 간접적으로 mTORC1 활성을 선택 조절하여, 세포 증식성 장애(예를 들면, 암)를 진단 및 예후하고 이들 장애를 치료하기 위한 방법 및 조성물을 특징으로 한다. 본원에 기재된 세포 증식성 장애는, 예를 들면, 암, 비만, 및 증식-의존성 질환을 포함한다. 이러한 장애는 당해 기술 분야에 공지된 방법을 사용하여 진단될 수 있다.
- [0189] 암
- [0190] 암은, 제한없이, 백혈병(예를 들면, 급성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수세포 백혈병, 급성 골수모구 백혈병, 급성 전골수세포 백혈병, 급성 골수단핵구 백혈병, 급성 단핵구 백혈병, 급성 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수세포 백혈병, 만성 림프성 백혈병), 진성적혈구증가증, 림프종 (예를 들면, 호지킨 질환 또는 비-호지

킨 질환), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발골수종, 중쇄 질환, 및 고형 종양, 예를 들면, 육종 및 암종(예를 들면, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관 내피육종, 윤활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장 암, 유방 암, 난소 암, 전립선 암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질성 암종, 기관지원성 암종, 신장 세포 암종, 간암, 담관 암종, 용모막암종, 고환종, 배아 암종, 윌름스 종양, 자궁경부 암, 자궁 암, 고환 암, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경아교종, 별아교세포종, 속질모세포종, 두개인두종, 뇌실막종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경초종, 희소돌기아교세포종, 신경집종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종)을 포함한다. 일부 양태에서, 암은 흑색종 또는 유방 암이다.

[0191] 다른 증식성 질환

[0192] 다른 증식성 질환은, 예를 들면, 비만, 전립선 비대증, 건선, 비정상 각화, 림프증식성 장애(예를 들면, 림프계 세포의 비정상 증식이 있는 장애), 만성 류마티스 관절염, 동맥경화증, 재협착, 및 당뇨병성 망막병증을 포함한다. 참조로서 본원에 포함된 증식성 질환은 미국 특허 번호 5,639,600 및 7,087,648에 기재된 것들을 포함한다.

[0193] 다른 장애

[0194] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 리보솜병증(ribosomopathy)(예를 들면, 다이아몬드-블랙판 빈혈, 5q-중후군, 슈와크만-다이아몬드 증후군, X-연관 이상각화증, 연골털 형성저하증, 및 트레처 콜린스 증후군)을 치료하는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Payne et al., (2012) Blood. Sep 13;120(11):2214-24; Efeyan et al., (2012) Trends Mol Med. Sep; 18(9): 524-533]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 리보솜병증의 치료 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 다이아몬드-블랙판 빈혈, 5q-중후군, 슈와크만-다이아몬드 증후군, X-연관 이상각화증, 연골털 형성저하증, 또는 트레처 콜린스 증후군으로부터 선택된 리보솜병증의 치료 방법을 제공한다.

[0195] 일부 양태에서, TORC1 활성을 활성화시키는 방법은 코헤신병증(Cohesinopathies)(예를 들면, 로버츠 증후군 및 코넬리아디란지 증후군)을 치료하는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Xu et al., (2016) BMC Genomics 17:25]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 코헤신병증(예를 들면, 로버츠 증후군 및 코넬리아디란지 증후군)의 치료 방법을 제공한다.

[0196] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 근위축증을 역전하거나 생활방식에 기인한 무기력(inactivity), 정형외과 수술에 의해 야기된 무기력, 부동화(immobilization), 또는 대상자의 연령 또는 대상자가 갖고 있거나 앓고 있는 질환 또는 상태로 인한 근위축증을 예방하는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Cuthbertson et al., (2005) FASEB J. Mar;19(3):422-4. Epub 2004 Dec 13; Rennie, (2009) Appl. Physiol. Nutr. Metab. 34: 377-381; Ham et al., (2014) Clin Nutr. Dec;33(6):937-45]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 생활방식에 기인한 무기력, 정형외과 수술에 의해 야기된 무기력, 부동화, 또는 대상자의 연령 또는 대상자가 갖고 있거나 앓고 있는 질환 또는 상태로 인한 근위축증의 역전 또는 예방 방법을 제공한다.

[0197] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 골절, 중화상, 척수 손상, 절단술, 퇴행성 질환, 대상자를 위해 장기 영양 회복이 필요한 상태, 집중치료실에 머무름, 또는 장기간 입원으로 인한 근위축증을 역전하거나 근위축증을 예방하기 위해 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Gordon et al., (2013) Int J Biochem Cell Biol. Oct;45(10):2147-57; Leger et al., (2009) Muscle Nerve. Jul;40(1):69-78]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 골절, 중화상, 척수 손상, 절단술, 퇴행성 질환, 대상자를 위해 장기 영양 회복이 필요한 상태, 집중치료실에 머무름, 또는 장기간 입원으로 인한 근위축증의 역전 또는 예방 방법을 제공한다.

[0198] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 근감소증, 근육 탈신경(muscle denervation), 근육퇴행위축, 염증성 근병증, 척수근위축증(SMA), 근위축성 측삭 경화증(ALS), 또는 중증근무력증과 같은 골격근위축증을 야기하는 질환, 상태 또는 장애를 치료하는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Kye et al., (2014) Hum Mol

Genet. Dec 1; 23(23): 6318-6331; Gurple et al., (2009) Am J Pathol. March; 174(3): 999-1008; Chauhan et al., (2013) Neurosci Res. Sep-Oct;77(1-2):102-9; Ching et al., (2013) Hum Mol Genet. Mar 15;22(6):1167-79]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 근감소증, 근육 탈신경, 근육퇴행위축, 염증성 근병증, 척수근위축증(SMA), 근위축성 측삭 경화증(ALS), 또는 중증근육무력증과 같은 골격근위축증을 야기하는 질환, 상태 또는 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0199] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 우주여행을 준비하거나 우주여행에 참여하거나 최근에 우주여행에서 귀환한 대상자에서 각각 근육손실로부터의 회복을 예방, 지속 또는 개선하는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Stein et al., (1999) Am J Physiol.;276:E1014-21]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 우주여행을 준비하거나 우주여행에 참여하거나 최근에 우주여행에서 귀환한 대상자에서 각각 근육손실로부터의 회복을 예방, 지속 또는 개선시키는 방법을 제공한다.

[0200] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 무력 분쟁 또는 군사훈련을 준비하거나 무력 분쟁 또는 군사훈련에 참여하거나 최근에 무력 분쟁 또는 군사훈련에서 귀환한 대상자에서 과도한 근육긴장 및/또는 피로로부터의 회복을 지속 또는 개선시키는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Pasiakos et al., (2011) Am J Clin Nutr. Sep;94(3):809-18]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 무력 분쟁 또는 군사훈련을 준비하거나 무력 분쟁 또는 군사훈련에 참여하거나 최근에 무력 분쟁 또는 군사훈련에서 귀환한 대상자에서 과도한 근육긴장 및/또는 피로로부터의 회복을 지속 또는 개선시키는 방법을 제공한다.

[0201] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 환자에서 자가포식현상을 예방하는데 사용된다. 일부 양태에서, 상기 환자는 자가포식현상 유도에 의존하는 방식으로 치료 저항성 암을 갖거나 앓고 있다. 문헌을 참조한다[참조: Kim and Guan, (2015) J Clin Invest. Jan;125(1):25-32]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 자가포식현상 유도에 의존하는 방식으로 치료 저항성 암을 갖거나 앓는 환자에서 자가포식현상의 예방 방법을 제공한다.

[0202] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 우울증을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Ignacio et al., (2015) Br J Clin Pharmacol. Nov 27]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 우울증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0203] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 신속한 개시(rapid onset) 항우울제 활성을 유도하는데 사용된다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 신속한 개시 항우울제 활성의 유도 방법을 제공한다.

[0204] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 이동된 일/광 주기에 반응한 가속화된 일주기 행동 재-동조(re-entrainment)를 통한 시차증을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Cao et al., (2013) Neuron. Aug 21; 79(4):712-24 10.1016]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 이동된 일/광 주기에 반응한 가속화된 일주기 행동 재-동조를 통한 시차증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0205] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 대상자에서 심근위축증을 예방 또는 역전하는데 사용된다. 일부 양태에서, 상기 대상자는 심장마비, 울혈성 심장기능상실, 심장 이식, 심장 판막 성형술, 죽상동맥경화증, 다른 주요 혈관 질환, 및 심장 바이패스 수술로부터 선택된 질환 또는 상태를 갖고 있거나 가진 적이 있다. 문헌을 참조한다[참조: Song et al., (2010) Am J Physiol Cell Physiol. Dec; 299(6): C1256-C1266]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 심장마비, 울혈성 심장기능상실, 심장 이식, 심장 판막 성형술, 죽상동맥경화증, 다른 주요 혈관 질환, 및 심장 바이패스 수술로부터 선택된 질환 또는 상태를 갖고 있거나 가진 적이 있는 대상자에서 심근위축증의 예방 또는 역전 방법을 제공한다.

[0206] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 운동 후 강도(strength)를 증가시키고 및/또는 근육량을 증가시

키기 위해 사용된다. 일부 양태에서, 상기 방법은 물리치료와 연관되어, 전체 비경구 영양의 부분으로서, 또는 기능적 전기 자극을 촉진시키기 위해 수행된다. 문헌을 참조한다[참조: Nakamura et al., (2012) *Geriatr Gerontol Int*. Jan;12(1):131-9]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 운동 후 강도를 증가시키고 및/또는 근육량을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 상기 방법은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하여, 이를 필요로 하는 대상자에서 물리치료와 연관되어, 전체 비경구 영양의 부분으로서, 또는 기능적 전기 자극을 촉진시키기 위해 수행된다.

[0207] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 식품 섭취를 감소시키는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Pedroso et al., (2015) *Nutrients*. May 22;7(5):3914-37]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 식품 섭취를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0208] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 비만을 치료하는데 사용된다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 비만의 치료 방법을 제공한다.

[0209] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 생물반응기로부터 치료학적 재조합 단백질의 제조에서 생산성을 증가시키는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: McVey et al., (2016) *Biotechnol Bioeng*. Feb 16. doi:10.1002/bit.25951]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 상기 제조에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 첨가하는 단계를 포함하는, 생물반응기로부터 치료학적 재조합 단백질의 제조시 생산성을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0210] 일부 양태에서, 면역 세포에서 mTORC1을 활성화시키는 방법은 이의 항-종양 활성을 촉진 및/또는 지속시키는데 사용된다. 이는 양자전이(adoptive transfer) 전에 시험관내 면역 세포에서 mTORC1을 증가시킴, 뿐만 아니라 생체내 다른 표적화된 면역요법 전략과 함께 공-투여하는 경우 면역 세포에서 mTORC1을 증가시킴을 포함한다. 일부 양태에서, 면역 세포는 나이브(naive) T-세포, CD4+ 또는 CD8+ T-세포, Th1, Th2, T_{Reg} 및 Th17 세포, 수지상 세포, NK-세포 및 마크로파지를 포함한다. 문헌을 참조한다[참조: Yang et al., (2011) *Nat Immunol*.;12:888-897; O'Brien et al. (2011) *Eur J Immunol*.;41:3361-3370; Delgoffe et al., (2009) *Immunity*. Jun 19;30(6):832-44; Chi, (2012) *Nat Rev Immunol*. Apr 20; 12(5): 325-338; Pollizzi et al., (2015) *J Clin Invest*.;125(5):2090-2108; Ali et al., (2015) *Front Immunol*.; 6: 355; Katholnig et al., (2013) *Biochem Soc Trans*. Aug;41(4):927-33; Wang et al., (2013) *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 10;110(50):E4894-903; Yang and Chi, (2013) *J Clin Invest*. Dec;123(12):5165-78]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 이의 항-종양 활성을 촉진 및/또는 지속시키기 위해 면역 세포에서 mTORC1을 활성화시키는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 양자전이 전에 시험관내 면역 세포에서 mTORC1을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 생체내 다른 표적화된 면역요법 전략과 공-투여되는 경우 면역 세포에서 mTORC1을 증가시키는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 면역 세포는 상기 면역 세포에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 첨가하는 단계를 포함하는 나이브 T-세포, CD4+ 또는 CD8+ T-세포, Th1, Th2, T_{Reg} 및 Th17 세포, 수지상 세포, NK-세포 및 마크로파지를 포함한다.

[0211] 일부 양태에서, 망막에서 mTORC1을 활성화시키는 방법은 색소성 망막염 및 다른 형태의 안구 신경변성을 치료하는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Punzo et al., (2009) *Nat Neurosci*. Jan;12(1):44-52]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 색소성 망막염 및 다른 형태의 안구 신경변성의 치료 방법을 제공한다.

[0212] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 중추 또는 말초 축삭 재생을 증가시키는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Namiko et al., (2010) *J Biol Chem*.285:28034-28043]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 중추 또는 말초 축삭 재생을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0213] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 손상 후 또는 다발성경화증 및 파킨슨 질환과 같은 탈-수초화를 특징으로 하는 질환에서 재-수초화 및 신경세포성 활성을 촉진시키는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Tyler et al., (2009) *J Neurosci*. May 13;29(19):6367-78; Norrmen et al., (2014) *Cell Rep*. Oct 23;9(2):646-60; Love (2006). *J Clin Pathol*. Nov; 59(11): 1151-1159]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은

제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 손상 후 또는 탈-수초화를 특성으로 하는 질환에서 재-수초화 및 신경세포성 활성을 촉진시키는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 다발성경화증의 치료 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 파킨슨 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0214] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 다발성경화증을 치료하는데 사용된다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 다발성경화증 또는 이의 변형의 치료 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 발로 동심 경화증, 쉴더 질환, 급성(마르부르그 유형) 다발성경화증, 염증성 탈수초성 다발신경근병증, 또는 종괴형성(tumefactive) 다발성경화증의 치료 방법을 제공한다.

[0215] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 데빅 질환, 급성-파종뇌척수염, 급성 출혈성 백색질뇌염, 진행성 다초점 백색질뇌병증 및 니만-픽을 치료하는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Takikita et al., (2004) J Neuropathol Exp Neurol. Jun;63(6):660-73]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 데빅 질환, 급성-파종뇌척수염, 급성 출혈성 백색질뇌염, 진행성 다초점 백색질뇌병증 및 니만-픽의 치료 방법을 제공한다.

[0216] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 자폐증 형성을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Novarino et al., (2012) Science 19 Oct, 338:6105, pp. 394-397]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 자폐증 형성의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0217] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 신경퇴행 질환을 치료하는데 사용된다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 신경퇴행 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0218] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 시냅스 기능장애에 관련된 질환을 치료하는데 사용된다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 시냅스 기능장애에 관련된 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0219] 일부 양태에서, 중추신경계에서 mTORC1을 활성화시키는 방법은 알츠하이머 질환, 근위축성 측삭 경화증, 뇌졸중 및 녹내장과 같은 수지상극의 감소 및 시냅스 손실로 전조되는 신경퇴행 질환에서 수상돌기 형성 및 시냅스 형성을 증가시키는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Di Polo et al., (2015) Neural Regen Res. Apr; 10(4): 559-561]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 수지상극의 감소 및 시냅스 손실로 전조되는 신경퇴행 질환에서 수상돌기 형성 및 시냅스 형성을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 알츠하이머 질환, 근위축성 측삭 경화증, 뇌졸중 또는 녹내장의 치료 방법을 제공한다.

[0220] 일부 양태에서, mTORC1을 활성화시키는 방법은 알츠하이머 질환, 근위축성 측삭 경화증, 정신분열병, 레트 증후군, 유약(Fragile) X 증후군, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 뇌졸중 및 녹내장과 같은 질환을 치료하는데 사용된다. 문헌을 참조한다[참조: Lin et al., PLoS ONE 8(4): e62572, 2013; Lee et al., (2015) Neuron. Jan 21; 85(2): 303-315; Bowling et al., (2014) Sci Signal. Jan 14; 7(308): ra4]. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 알츠하이머 질환, 근위축성 측삭 경화증, 정신분열병, 레트 증후군, 유약 X 증후군, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 뇌졸중 및 녹내장과 같은 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0221] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료될 감염의 중증도에 따라, 사람 및 다른 동물에게, 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(산제, 연고제 또는 점적제에 의해), 협측으로, 경구 또는 비내 분무제 등

으로서 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 목적하는 치료 효과를 수득하기 위해 대상체의 체중 1kg당 1일 약 0.01mg 내지 약 50mg, 및 바람직하게는 약 1mg 내지 약 25mg의 용량 수준으로 1일 1회 이상 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.

[0222] 경구 투여용 액체 투여형은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 약제학적으로 허용되는 유액제, 미세유액제, 용액제, 현탁액제, 시럽제 및 엘릭시르제를 포함한다. 활성 화합물에 더하여, 액체 투여형은 당해 기술분야에서 흔히 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 또한 보조제, 예를 들면, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제 및 향미제를 포함할 수 있다.

[0223] 주사 가능한 제제, 예를 들면, 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한, 비경구적으로 허용되는 비독성 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액제, 현탁액제 또는 유액제, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액제로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사용 제제에 사용된다.

[0224] 주사 가능한 제형은, 예를 들면, 세균-보유 필터를 통해 여과시킴으로써 또는 사용 전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사 가능한 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0225] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해서는, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 완화시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용해도가 불량한 결정형 또는 무정형 재료의 액체 현탁액제를 사용함으로써 달성될 수 있다. 그러면 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 좌우되고, 상기 용해 속도는 결과적으로 결정 크기 및 결정 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여되는 화합물 형태의 지연된 흡수는 상기 화합물을 오일 비히클에 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다. 주사 가능한 데포(depot) 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 내에서 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 화합물의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라 화합물의 방출 속도를 조절할 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예에는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)가 포함된다. 주사 가능한 데포 제형은 또한 체조직과 상용가능한 리포솜 또는 미세유액제에 화합물을 포집시킴으로써 제조된다.

[0226] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강에서 용융하여 활성 화합물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들면 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합하여 제조할 수 있는 좌제이다.

[0227] 경구 투여용 고체 투여형에는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제가 포함된다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 시트르산나트륨 또는 인산칼슘과 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 불활성 부형제 또는 담체 및/또는 a) 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 과립과 같은 용해 지연제, f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제 및 i) 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 상기 투여형은 완충제도 포함할 수 있다.

[0228] 유사한 타입의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전형 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 코팅 및 셸, 예를 들면, 장용 코팅 및 약제학적 제형화 분야에서 주지된 기타 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 또한 임의로 지연 방식으로 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우세하게 활성 성분(들)을 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다. 유사한 타입의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유

당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전형 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0229] 활성 화합물은 또한 상기에 언급된 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 코팅 및 셀, 예를 들면, 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 약제학적 제형화 분야에서 주지된 기타 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고형 투여형에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 희석제, 예를 들면 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여형은 또한 통상의 실시예에서와 같이 불활성 희석제 이외에 추가의 물질, 예를 들면, 타정 윤활제 및 기타 타정 조제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘 및 미세결정성 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 상기 투여형은 완충제도 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 임의로 지연 방식으로 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우세하게 활성 성분(들)을 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다.

[0230] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 연고제, 페이스트, 크림제, 로션제, 젤, 산제, 용액제, 분무제, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에서 약제학적으로 허용되는 담체 및 필요할 수 있는 임의의 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제형, 점안액 및 점안액도 본 발명의 범위에 속하는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 화합물을 체내에 제어 전달하는 추가의 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여형은 화합물을 적합한 매질에 용해 또는 분배시킴으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시키기 위해 흡수 촉진제도 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어용 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0231] 하나의 양태에 따라서, 본 발명은, 상기 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플에서 세스트린-GATOR2 상호작용을 조절하고 이에 의해 간접적으로 mTORC1 활성을 선택 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0232] 본원에서 사용된 용어 "생물학적 샘플"은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 획득된 생검 재료 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 뇨, 변, 정액, 누액 또는 기타 체액 또는 이의 추출물을 포함한다.

[0233] 본 발명의 또다른 양태는, 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 세스트린-GATOR2 상호작용을 조절하고 이에 의해 간접적으로 mTORC1 활성을 선택 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0234] 또다른 양태에 따라서, 본 발명은, 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 세스트린-GATOR2 상호작용을 조절하고 이에 의해 간접적으로 mTORC1 활성을 선택 조절하는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 mTORC1에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 장애는 본원에 상세하게 기재되어 있다.

[0235] 치료될 특정 상태 또는 질환에 따라서, 당해 상태를 치료하기 위해 통상적으로 투여되는 추가 치료제가 또한 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정 질환 또는 상태를 치료하기 위해 통상적으로 투여되는 추가 치료제는 "치료될 질환 또는 상태에 적절한" 것으로 공지되어 있다.

[0236] 본 발명의 화합물은 또한 다른 항증식성 화합물과 병용하여 이점을 얻기 위해 사용될 수 있다. 이러한 항증식성 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아로마타제 저해제; 항에스트로겐; 토포이소머라제 I 저해제; 토포이소머라제 II 저해제; 미세소관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 데아세틸라제 저해제; 세포 분화 처리를 유도하는 화합물; 사이클로옥시게나제 저해제; MMP 저해제; mTOR 저해제; 항생생물 항대사물질; 백금 화합물; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화/감소시키는 화합물 및 추가의 항-혈관형성 화합물; 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물; 고나도렐린 작용제; 항-안드로겐; 메티오닌 아미노펩티다제 저해제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제; 비스포스포네이트; 생물학적 반응 개질제; 항증식성 항체; 헤파라나제 저해제; Ras 종양발생 이소형의 저해제; 텔로머라제 저해제; 프로테아좀 저해제; 혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물; Flt-3의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물; Hsp90 저해제, 예를 들면, Conforma Therapeutics로부터의 17-AAG (17-알릴아미노겔다나마이신, NSC330507), 17-DMAG (17-디메틸아미노에틸아미노-17-데메톡시-겔다나마이신, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010; 테모졸로미드(Temodal®); 키네신 스핀들 단백질 저해제, 예를 들면, GlaxoSmithKline로부터의 SB715992 또는 SB743921, 또는

CombinatoRx로부터의 펜타미딘/클로르프로마진; MEK 저해제, 예를 들면, Array BioPharma로부터의 ARRY142886, AstraZeneca로부터의 AZD6244, Pfizer로부터의 PD181461 및 류코보린을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "아로마타제 저해제"는 에스트로겐 생산을 저해하는 화합물에 관한 것이고, 예를 들어, 각각 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론의 에스트론 및 에스트라디올로의 전환. 상기 용어는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄 및, 특히, 비-스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트리로스탄, 테스토락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함한다. 엑세메스탄은 상표명 AromasinTM하에 시판된다. 포르메스탄은 상표명 LentaronTM하에 시판된다. 파드로졸은 상표명 AfemaTM하에 시판된다. 아나스트로졸은 상표명 ArimidexTM하에 시판된다. 레트로졸은 상표명 FemaraTM 또는 FemarTM하에 시판된다. 아미노글루테티미드는 상표명 OrimetenTM하에 시판된다. 아로마타제 저해제인 화학치료제를 포함하는 본 발명의 병용물은 호르몬 수용체 양성 종양, 예를 들면, 유방 종양의 치료를 위해 특히 유용하다.

[0237] 본원에 사용된 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과를 길항하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 타목시펜, 톨베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 하이드로클로라이드를 포함한다. 타목시펜은 상표명 NolvadexTM하에 시판된다. 랄록시펜 하이드로클로라이드는 상표명 EvistaTM하에 시판된다. 톨베스트란트는 상표명 FaslodexTM하에 투여될 수 있다. 항에스트로겐인 화학치료제를 포함하는 본 발명의 병용물은 에스트로겐 수용체 양성 종양, 예를 들면, 유방 종양의 치료를 위해 특히 유용하다.

[0238] 본원에 사용된 용어 "항-안드로겐"은 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 저해할 수 있는 임의의 물질을 언급하고, 이에 제한되는 것을 아니지만, 비칼루타미드(CasodexTM)를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "고나도렐린 작용제"는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함한다. 고세렐린은 상표명 ZoladexTM하에 투여될 수 있다.

[0239] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 I 저해제"는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 이의 유사체, 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 공액 PNU-166148을 포함한다. 이리노테칸은, 예를 들면, 상표명 CamptosarTM하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은 상표명 HycamtinTM하에 시판된다.

[0240] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 II 저해제"는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 안트라사이클린, 예를 들면, 독소루비신(리포솜 제형을 포함함, 예를 들면, CaelyxTM), 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미토크산트론 및 로소크산트론, 및 포도필로톡신 에토포사이드 및 테니포사이드를 포함한다. 에토포사이드는 상표명 EtopophosTM하에 시판된다. 테니포사이드는 상표명 VM 26-Bristolis하에 시판된다. 독소루비신은 상표명 AcridinTM 또는 AdriamycinTM하에 시판된다. 에피루비신은 상표명 FarmorubicinTM하에 시판된다. 이다루비신은 상표명 ZavedosTM하에 시판된다. 미토크산트론은 상표명 Novantron하에 시판된다.

[0241] 용어 "미세소관 활성제"는 미세소관 안정화, 미세소관 탈안정화 화합물 및 미세소관 중합 저해제에 관한 것이고, 이에 제한되는 것은 아니지만, 타산, 예를 들면, 파클리탁셀 및 도세탁셀; 빈카 알칼로이드, 예를 들면, 빈블라스틴 또는 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 또는 빈크리스틴 설페이트, 및 빈노렐빈; 디스코더몰라이드; 콜키친 및 에포틸론 및 이의 유도체를 포함한다. 파클리탁셀은 상표명 TaxolTM하에 시판된다. 도세탁셀은 상표명 TaxotereTM하에 시판된다. 빈블라스틴 설페이트는 상표명 Vinblastin R.P.TM하에 시판된다. 빈크리스틴 설페이트는 상표명 FarmistinTM하에 시판된다.

[0242] 본원에 사용된 용어 "알킬화제"는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소우레아(BCNU 또는 Gliadel)를 포함한다. 사이클로포스파미드는 상표명 CyclostinTM하에 시판된다. 이포스파미드는 상표명 HoloxanTM하에 시판된다.

[0243] 용어 "히스톤 데아세틸라제 저해제" 또는 "HDAC 저해제"는 히스톤 데아세틸라제를 저해하고 항증식성 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다. 이는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 수베로일아닐리드 하이드록삼산(SAHA)을 포함한다.

[0244] 용어 "항생생물 항대사물질"은, 이에 제한되는 것을 아니지만, 5-플루오로우라실 또는 5-FU, 카페시타빈, 겐시타빈, DNA 탈메틸화 화합물, 예를 들면, 5-아자시티딘 및 데시타빈, 메토티렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 엽산 길항제, 예를 들면, 페메트렉세드를 포함한다. 카페시타빈은 상표명 XelodaTM하에 시판된다. 겐시타빈은 상표명 GemzarTM하에 시판된다.

[0245] 본원에 사용된 용어 "백금 화합물"은, 이에 제한되는 것을 아니지만, 카보플라틴, 시스-플라틴, 시스플라티늄 및 옥살리플라틴을 포함한다. 카보플라틴은, 예를 들면, 상표명 Carboplat™하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 옥살리플라틴은, 예를 들면, 상표명 Eloxatin™하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다.

[0246] 본원에 사용된 용어 "단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화/감소하는 화합물; 또는 단백질 또는 지질 포스포타제 활성; 또는 추가의 항-혈관형성 화합물"은, 이에 제한되는 것을 아니지만, 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 저해제 또는 지질 키나제 저해제, 예를 들면, a) 혈소판-유도된 성장 인자-수용체(PDGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, PDGFR의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 특히 PDGF 수용체를 저해하는 화합물, 예를 들면, N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들면, 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111; b) 섬유아세포 성장 인자-수용체(FGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물; c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I(IGF-IR)의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, IGF-IR의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 특히 IGF-I 수용체의 키나제 활성을 저해하는 화합물, 또는 IGF-I 수용체 또는 이의 성장 인자의 세포의 도메인을 표적화하는 항체; d) Trk 수용체 티로신 키나제 부류의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 또는 에프린 B4 저해제; e) AxI 수용체 티로신 키나제 부류의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물; f) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물; g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, 이마티닙; h) PDGFR 부류의 부분인 C-kit 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, c-Kit 수용체 티로신 키나제 부류의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 저해하는 화합물, 예를 들면, 이마티닙; i) c-AbI 부류의 구성원, 이들 유전자-융합 생성물(예를 들면, BCR-AbI 키나제) 및 돌연변이의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, c-AbI 부류 구성원 및 이의 유전자 융합 생성물의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들면, 이마티닙 또는 닐로티닙(AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; ParkeDavis로부터의 PD173955; 또는 다사티닙(BMS-354825); j) 단백질 키나제 C(PKC)의 구성원 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 부류, MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK 및 TEC 부류의 구성원, 및/또는 스타우로스포린 유도체를 포함하는 사이클린-의존성 키나제 부류(CDK)의 구성원의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, 미도스타우린을 포함하고; 추가의 화합물의 예는 UCN-01, 사핀골, BAY 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신, 일모포신; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; 리시스 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물; FTIs; PD184352 또는 QAN697 (PI3K 저해제) 또는 AT7519 (CDK 저해제); k) 단백질-티로신 키나제 저해제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, 단백질-티로신 키나제 저해제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물은 이마티닙 메실레이트(Gleevec™) 또는 티르포스틴, 예를 들면, 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 에네티오머; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-[(2,5-다하이드록시페닐)메틸]아미노}-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴); l) 수용체 티로신 키나제의 표피 성장 인자 부류(EGFR1 ErbB2, ErbB3, ErbB4 호모- 또는 헤테로다이머로서) 및 이들의 돌연변이의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, 표피 성장 인자 수용체 부류의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물은 특히 EGF 수용체 티로신 키나제 부류의 구성원을 저해하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들면, EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4이거나, EGF 또는 EGF 관련 리간드에 결합되는 화합물, 단백질 또는 항체, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; 트라스투주맙(Herceptin™), 세특시맙(Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, C1-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체; m) c-Met 수용체의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, c-Met의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 키나제 활성을 저해하는 화합물, 또는 c-Met의 세포의 도메인을 표적화하거나 HGF에 결합되는 항체, n) 하나 이상의 JAK 부류 구성원 (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 및/또는 pan-JAK)의 키나제 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 이에 제한되는 것은 아니지만, PRT-062070, SB-1578, 바리시티닙, 파크리티닙, 모멜로티닙, VX-509, AZD-1480, TG-101348, 토파시티닙, 및 록솔리티닙을 포함함; o) PI3 키나제(PI3K)의 키나제 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 이에 제한되는 것은 아니지만, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부팔리시브, 피크트렐리시브, PF-4691502, BYL-719, 닥톨리시브, XL-147, XL-765, 및 이데랄리시브를 포함함; 및 q) 헤지호그 단백질(Hh)의 신호전달 효과 또는 평활화 수용체(SMO) 경로를 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로파민, 비스모데길, 이트라코나졸, 에리스모데길, 및 IPI-926 (사리데길)을 포함한다.

[0247] 본원에 사용된 용어 "PI3K 저해제"는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 포스포티딜이노시톨-3-키나제 부류에서 하

나 이상의 효소에 대한 저해성 활성을 갖는 화합물을 포함하고, 이에 제한되는 것은 아니지만, PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101, 및 p87을 포함한다. 본 발명에 유용한 PI3K 저해제의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부팔리시브, 피크트렐리시브, PF-4691502, BYL-719, 닥톨리시브, XL-147, XL-765, 및 이테랄리시브를 포함한다.

- [0248] 본원에 사용된 용어 "Bcl-2 저해제"는, 이에 제한되는 것을 아니지만, B-세포 림프종 2 단백질(Bcl-2)에 대해 저해성 활성을 갖는 화합물을 포함하고, 이에 제한되는 것은 아니지만, ABT-199, ABT-731, ABT-737, 아포고시폴, Ascenta의 pan-Bcl-2 저해제, 커쿠민(및 이의 유사체), 이중 Bcl-2/Bcl-xL 저해제(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), 게나센스(G3139), HA14-1(및 이의 유사체; 참조: W02008118802), 나비토클락스(및 이의 유사체, 참조: US7390799), NH-1(Shenayng Pharmaceutical University), 오바토클락스(및 이의 유사체, 참조: W02004106328), S-001(Gloria Pharmaceuticals), TW 시리즈 화합물(Univ. of Michigan), 및 베네토클락스를 포함한다. 일부 양태에서 Bcl-2 저해제는 소분자 치료제이다. 일부 양태에서 Bcl-2 저해제는 펩티도미메틱이다.
- [0249] 본원에 사용된 용어 "BTK 저해제"는, 이에 제한되는 것을 아니지만, Bruton의 티로신 키나제(BTK)에 대해 저해성 활성을 갖는 화합물을 포함하고, 이에 제한되는 것은 아니지만, AVL-292 및 이브루티닙을 포함한다.
- [0250] 본원에 사용된 용어 "SYK 저해제"는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 비장 티로신 키나제(SYK)에 대해 저해성 활성을 갖는 화합물을 포함하고, 이에 제한되는 것은 아니지만, PRT-062070, R-343, R-333, 엑셀라이르, PRT-062607, 및 포스타마티닙을 포함한다.
- [0251] BTK 저해성 화합물의 추가 예, 및 본 발명의 화합물과 병용한 이러한 화합물에 의해 치료가능한 상태는 W02008039218 및 W02011090760에서 발견할 수 있고, 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.
- [0252] SYK 저해성 화합물의 추가 예, 및 본 발명의 화합물과 병용한 이러한 화합물에 의해 치료가능한 상태는 W02003063794, W02005007623, 및 W02006078846에서 발견할 수 있고, 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.
- [0253] PI3K 저해성 화합물의 추가 예, 및 본 발명의 화합물과 병용한 이러한 화합물에 의해 치료가능한 상태는 W02004019973, W02004089925, W02007016176, US8138347, W02002088112, W02007084786, W02007129161, W02006122806, W02005113554, 및 W02007044729에서 발견할 수 있고, 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.
- [0254] JAK 저해성 화합물의 추가 예, 및 본 발명의 화합물과 병용한 이러한 화합물에 의해 치료가능한 상태는 W02009114512, W02008109943, W02007053452, W02000142246, 및 W02007070514에서 발견할 수 있고, 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.
- [0255] 추가의 항-혈관형성 화합물은 이의 활성에 대한 또다른 메커니즘을 갖고, 예를 들면, 단백질 또는 지질 키나제 저해에 관련되지 않은 화합물, 예를 들면, 탈리도미드(Thalomid™) 및 TNP-470을 포함한다.
- [0256] 본 발명의 화합물과 병용하여 사용할 수 있는 프로테아좀 저해제의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 보르테조미, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트(EGCG), 살리노스포라미드 A, 카르필조미, ONX-0912, CEP-18770, 및 MLN9708을 포함한다.
- [0257] 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물은, 예를 들면, 포스파타제 1, 포스파타제 2A, 또는 CDC25의 저해제, 예를 들면, 오카다산 또는 이의 유도체이다.
- [0258] 세포 분화 프로세스를 유도하는 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 레티노산, α - γ - 또는 δ -토코페롤 또는 α - γ - 또는 δ -토코트리엔올을 포함한다.
- [0259] 본원에 사용된 용어 사이클로옥시게나제 저해제는, 이에 제한되는 것을 아니지만, Cox-2 저해제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예를 들면, 셀레콕시브(Celebrex™), 로페콕시브(Vioxx™), 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들면, 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕시브를 포함한다.
- [0260] 본원에 사용된 용어 "비스포스포네이트"는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 에트리돈산, 클로르돈산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함한다. 에트리돈산은 상표명 Didronel™하에 시판된다. 클로르돈산은 상표명 Bonefos™하에 시판된다. 틸루드론산은 상표명 Skelid™하에 시판된다. 파미드론산은 상표명 Aredia™하에 시판된다. 알렌드론산은 상표명 Fosamax™하에 시판된다.

이반드론산은 상표명 Bondranat™하에 시판된다. 리세드론산은 상표명 Actonel™하에 시판된다. 졸레드론산은 상표명 Zometa™하에 시판된다. 용어 "mTOR 저해제"는 라파마이신의 포유동물 표적화(mTOR)를 저해하고 항증식성 활성을 갖는 화합물에 관한 것이고, 예를 들면, 시롤리무스(Rapamune®), 에베롤리무스(Certican™), CCI-779 및 ABT578이다.

[0261] 본원에 사용된 용어 "헤파라나제 저해제"는 헤파린 설페이트 분해를 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물을 언급한다. 상기 용어는, 이에 제한되는 것을 아니지만, PI-88을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "생물학적 반응 개질제"는 림포카인 또는 인터페론을 언급한다.

[0262] H-Ras, K-Ras, 또는 N-Ras와 같은, 본원에 사용된 용어 "Ras 종양발생 이소형의 저해제"는, Ras의 종양발생 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물을 언급하고; 예를 들면, "파르네실 트랜스퍼라제 저해제", 예를 들면, L-744832, DK8G557 또는 R115777 (Zarnestra™). 본원에 사용된 용어 "텔로머라제 저해제"는 텔로머라제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물을 언급한다. 텔로머라제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물은 특히 텔로머라제 수용체를 저해하는 화합물이고, 예를 들면, 텔로메스타틴이다.

[0263] 본원에 사용된 용어 "메티오닌 아미노펩티다제 저해제"는 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물을 언급한다. 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물은, 이에 제한되는 것을 아니지만, 벤가미드 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0264] 본원에 사용된 용어 "프로테아좀 저해제"는 프로테아좀의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물을 언급한다. 프로테아좀의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 보르테조미드(Velcade™) 및 MLN 341을 포함한다.

[0265] 본원에 사용된 용어 "매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제" 또는 ("MMP" 저해제)는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 콜라겐 펩티도미메틱 및 논펩티도미메틱 저해제, 테트라사이클린 유도체, 예를 들면, 하이드록사메이트 펩티도미메틱 저해제 바티마스타트 및 이의 경구 생체이용가능한 유사체 마리마스타트(BB-2516), 프리노마스타트(AG3340), 메타스타트(NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996을 포함한다.

[0266] 본원에 사용된 용어 "혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물"은, 이에 제한되는 것을 아니지만, FMS-유사 티로신 키나제 수용체(Flt-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물인 FMS-유사 티로신 키나제 저해제; 인터페론, 1-β-D-아라비노푸란실시토신(ara-c) 및 비설판; 및 퇴행성 림프종 키나제를 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물인 ALK 저해제를 포함한다.

[0267] FMS-유사 티로신 키나제 수용체(Flt-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물은 특히 Flt-3R 수용체 키나제 부류의 구성원을 저해하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들면, PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518이다.

[0268] 본원에 사용된 용어 "HSP90 저해제"는, 이에 제한되는 것을 아니지만, HSP90의 본질적 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물; HSP90 클라이언트 단백질을 유비퀴틴 프로테아좀 경로를 통해 분해, 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물을 포함한다. HSP90의 본질적 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 저해하는 화합물, 단백질 또는 항체이고, 예를 들면, 17-알릴아미노, 17-데메톡시겔다나마이신(17AAG), 겔다나마이신 유도체; 다른 겔다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 저해제이다.

[0269] 본원에 사용된 용어 "항증식성 항체"는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 트라스투주맵(Herceptin™), 트라스투주맵-DM1, 에르비투스, 베바시주맵(Avastin™), 리툭시맵(Rituxan®), PR064553(항-CD40) 및 2C4 항체를 포함한다. 항체는, 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 온전한 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 다중특이성 항체, 및 항체 단편을 의미한다.

[0270] 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료를 위해, 본 발명의 화합물을 표준 백혈병 요법과 병용하여, 특히 AML의 치료를 위해 사용되는 요법과 병용하여 사용할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 파르네실 트랜스퍼라제 저해제 및/또는 AML의 치료를 위해 유용한 다른 약물, 예를 들면, 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포사이드, 미토크산트론, 이다루비신, 카보플라티늄 및 PKC412와 병용하여 투여할 수 있다.

[0271] 다른 항-백혈병 화합물은, 예를 들면, Ara-C, 피리미딘 유사체를 포함하고, 이는 데옥시시티딘의 2'-알파-하이드록시 리보스(아라비노사이드) 유도체이다. 또한 하이포크산틴의 푸린 유사체, 6-메캅토푸린(6-MP) 및 플루다라빈 포스페이트가 포함된다. 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 저해제의 활성을 표적화, 감소 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, 나트륨 부티레이트 및 수베로일아닐리드 하이드록삼산(SAHA)은 히스톤 데아세틸라제로 공지

된 효소의 활성을 저해한다. 특이적 HDAC 저해제는 MS275, SAHA, FK228(이전에 FR901228), 트리초스타틴 A 및 이에 제한되는 것은 아니지만, N-하이드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 N-하이드록시-3-[4-[(2-하이드록시에틸){2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 특히 락테이트 염을 포함하는 US 6,552,065에 개시된 화합물을 포함한다. 본원에 사용된 소마토스타틴 수용체 길항제는 소마토스타틴 수용체를 표적화, 치료 또는 저해하는 화합물, 예를 들면, 옥트레오티드, 및 SOM230을 언급한다. 종양 세포 손상 접근법은 이온화방사선과 같은 접근법을 언급한다. 상기 및 하기에 언급되는 용어 "이온화방사선"은 전자 기선(예를 들면, X-선 및 감마선) 또는 입자(예를 들면, 알파 및 베타 입자)로 발생하는 이온화방사선을 의미한다. 이온화방사선은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 방사선 요법으로 제공되고, 당해 기술 분야에 공지되어 있다. 다음 문헌을 참조한다[참조: Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)].

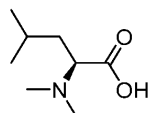
- [0272] 또한 EDG 결합제 및 리보뉴클레오티드 환원효소 저해제가 포함된다. 본원에 사용된 용어 "EDG 결합제"는 림프구 재순환을 조절하는 면역억제제의 부류를 언급하고, 예를 들면, FTY720이다. 용어 "리보뉴클레오티드 환원효소 저해제"는 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오시드 유사체를 언급하고, 이는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 플루다라빈 및/또는 시토신 아라비노사이드(ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-메캅토푸린(특히 ALL에 대하여 ara-C과 병용함) 및/또는 펜토스타틴을 포함한다. 리보뉴클레오티드 환원효소 저해제는 특히 하이드록시우레아 또는 2-하이드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체이다.
- [0273] 또한 VEGF의 특정한 이들 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체에는, 예를 들면, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 석시네이트; AngiostatinTM; EndostatinTM; 안트라닐산 아마이드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주맵; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예를 들면, rhuMAb 및 RHUFab, VEGF 애평타머, 예를 들면, 마쿠곤; FLT-4 저해제, FLT-3 저해제, VEGFR-2 IgGI 항체, 안지오자임(RPI 4610) 및 베바시주맵(AvastinTM)이 포함된다.
- [0274] 본원에 사용된 광역학 요법은 암을 치료 또는 예방하기 위해 화합물을 광감작화시키는 것으로 공지된 특정 화학물질을 사용하는 요법을 언급한다. 광역학 요법의 예는 화합물, 예를 들면, VisudyneTM 및 포르피머 나트륨으로의 치료를 포함한다.
- [0275] 본원에 사용된 혈관생성억제(Angiostatic) 스테로이드는 혈관형성을 차단 또는 저해하는 화합물을 언급하고, 예를 들면, 아네코르타브, 트리암시놀론, 하이드로코르티손, 11- α -에피하이드로코티솔, 코르텍솔론, 17 α -하이드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 데속시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 텍사메타손이다.
- [0276] 코르티코스테로이드를 포함하는 임플란트는 플루오시놀론 및 텍사메타손과 같은 화합물을 언급한다.
- [0277] 다른 화학치료 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 개질제, 바람직하게는 림포카인 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 유도체; shRNA 또는 siRNA; 또는 다양한 화합물 또는 다른 또는 미공지 작용 메카니즘과의 화합물을 포함한다.
- [0278] 코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 확인되는 활성 화합물의 구조는 표준 개요 "The Merck Index"의 실제 에디션으로부터 또는 데이터베이스, 예를 들면, Patents International(예를 들면, IMS World Publications)로부터 수집될 수 있다.
- [0279] 본 발명의 화합물은 또한 공지된 치료학적 프로세스, 예를 들면, 호르몬 또는 방사선의 투여와 병용하여 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 제공된 화합물은 특히 방사선요법에 대한 열악한 민감도를 나타내는 종양의 치료를 위해 방사선증감제로서 사용된다.
- [0280] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료학적 화합물과 병용하여 투여할 수 있고, 가능한 병용요법은 고정된 병용물 형태 또는 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료학적 화합물의 시차를 두거나 서로 독립적으로 제공된 투여, 또는 고정 병용물 및 하나 이상의 다른 치료학적 화합물의 병용 투여 형태를 갖는다. 본 발명의 화합물은 그외에 또는 추가로 특히 종양 요법을 위해 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 광요법, 수술적 개입, 또는 이들의 조합과 병용하여 투여될 수 있다. 장기간 요법은 상기에 기술된 다른 치료 전략의 맥락에서 보조제 요법으로 동일하게 가능하다. 다른 가능한 치료는, 예를 들면, 위험에 처한 환자에서 종양 회귀, 또는 심지어 화학예방 요법 후, 환자의 상태를 유지하기 위한 요법이다.

- [0281] 이들 추가의 제제는 다중 용량 용법의 일부로서 본 발명의 화합물-함유 조성물과는 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 제제는 본 발명의 화합물과 함께 단일 조성물 내에 혼합된 단일 투여형의 일부일 수 있다. 다중 용량 용법의 부분으로서 투여되는 경우, 2개의 활성제는 동시에, 순차적으로, 또는 일정 시간의 간격을 두고, 통상적으로는 5시간의 간격을 두고 제공될 수 있다.
- [0282] 본원에서 사용된 용어 "조합", "조합되는" 및 관련 용어들은 본 발명에 따른 치료제들의 동시적 또는 순차적 투여를 나타낸다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 함께 별개의 단위 투여형들로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있거나 단일 단위 투여형으로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 추가의 치료제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여형을 제공한다.
- [0283] 담체 재료와 조합되어 단일 투여형을 제공할 수 있는 (상술된 바와 같은 추가의 치료제를 포함하는 조성물 중의) 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제 둘 다의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 가변적일 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물이 체중 1kg당 1일 0.01 내지 100mg의 용량으로 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.
- [0284] 추가의 치료제를 포함하는 이들 조성물에서, 상기 추가의 치료제 및 본 발명의 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물 중의 추가의 치료제의 양은 상기 치료제만을 사용하는 단일요법에서 요구되는 양보다 적을 것이다. 이러한 조성물에서, 상기 추가의 치료제는 체중 1kg당 1일 0.01 내지 1000 μ g의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0285] 본 발명의 조성물 내에 존재하는 추가의 치료제의 양은 상기 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에서 통상적으로 투여되는 양을 초과하지 않을 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 기재된 조성물 중의 추가의 치료제의 양은 상기 치료제를 유일한 치료학적 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.
- [0286] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적 조성물은, 또한 이식가능한 의학 장치, 예를 들면, 보철, 인공판막, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터를 코팅하기 위한 조성물 내로 도입될 수 있다. 혈관 스텐트는, 예를 들면, 재협착(손상 후 혈관 벽의 재-협소화)을 극복하기 위해 사용되었다. 그러나, 스텐트 또는 다른 이식가능한 장치를 사용하는 환자는 응혈 형성 또는 혈소관 활성화 위험에 처한다. 이들 원치않는 효과는 장치를 키나제 저해제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물로 미리-코팅하여 예방하거나 완화시킬 수 있다. 본 발명의 화합물로 코팅된 이식가능한 장치는 본 발명의 또다른 양태이다.
- [0287] 예시
- [0288] 하기 실시예에 도시된 바와 같이, 특정 예시적인 양태에서, 화합물은 하기 일반적 절차에 따라서 제조한다. 당해 일반적 방법이 본 발명의 특정 화합물의 합성을 도시하지만, 하기 일반적 방법 및 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 다른 일반적 방법이 본원에 기술된 모든 화합물 및 이들 화합물 각각의 하위부류 및 종에 적용된다는 것을 인지할 수 있다.
- [0289] 실험 섹션에서 사용된 약어의 목록.
- [0290] 4A MS: 4Å 분자 체
- [0291] AcOH: 아세트산
- [0292] ACN: 아세토니트릴
- [0293] Anhyd: 무수
- [0294] Aq: 수성
- [0295] Bn: 벤질
- [0296] Boc: 3급-부톡시카보닐
- [0297] CbzCl: 벤질 클로로포메이트
- [0298] Cbz-OSU: N-(벤질옥시카보닐옥시)석신이미드
- [0299] Cu(OAc)₂: 구리(II) 아세테이트

[0300]	d: 일
[0301]	DAST: 디에틸아미노황 트리플루오라이드
[0302]	DBU: 1,8-디아조바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔
[0303]	DCE: 1,2-디클로로에탄
[0304]	DCM: 디클로로메탄
[0305]	DEA: 디에틸아민
[0306]	DIBAL-H: 디이소부틸알루미늄 하이드라이드
[0307]	DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민
[0308]	DMA: N,N-디메틸아세트아미드
[0309]	DMAP: 4-디메틸아미노피리딘
[0310]	DMF: N,N-디메틸포름아미드
[0311]	DMSO-디메틸 설펍사이드
[0312]	DPPA: 디페닐포스포릴 아지드
[0313]	EDC: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드
[0314]	ee: 에네티오머적 과량
[0315]	ESI: 전자분무 이온화
[0316]	Et ₃ N: 트리에틸아민
[0317]	Et ₂ O: 디에틸 에테르
[0318]	EtOAc: 에틸 아세테이트
[0319]	EtOH: 에탄올
[0320]	Fmoc: 플루오레닐메틸옥시카보닐
[0321]	Fmoc-OSu: N-(9-플루오레닐메톡시카보닐옥시)석신이미드
[0322]	h: 시간
[0323]	HATU: 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
[0324]	HCOONH ₄ : 암모늄 포메이트
[0325]	HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
[0326]	IBX: 2-요오드옥시벤조산
[0327]	IPA: 이소프로필 알코올
[0328]	KOAc: 칼륨 아세테이트
[0329]	M: 몰(molar)
[0330]	Me: 메틸
[0331]	MeOH: 메탄올
[0332]	mins: 분
[0333]	mL: 밀리리터
[0334]	mM: 밀리몰(millimolar)

[0335]	mmol: 밀리몰(millimoles)
[0336]	MTBE: 메틸 3급-부틸 에테르
[0337]	NaBH ₃ CN: 나트륨 시아노보로하이드라이드
[0338]	Na ₂ CO ₃ : 탄산나트륨
[0339]	NaHCO ₃ : 중탄산나트륨
[0340]	NMP: N-메틸피롤리딘
[0341]	NMR: 핵자기 공명
[0342]	°C: 섭씨 온도
[0343]	PBS: 포스페이트 완충된 염수
[0344]	Pd/C: 탄소 상 팔라듐
[0345]	Pd(OH) ₂ /C: 펄맨(Pearlman) 촉매
[0346]	PE: 페트롤리움 에테르
[0347]	PhNH ₂ : 아닐린
[0348]	PPH ₃ : 트리페닐포스핀
[0349]	Rel: 상대
[0350]	rt: 실온
[0351]	sat: 포화된
[0352]	SFC: 초임계 유체 크로마토그래피
[0353]	SOCl ₂ : 티오닐 클로라이드
[0354]	TBAB: 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드
[0355]	tBuOK: 칼륨 3급-부톡사이드
[0356]	TEA: 트리에틸아민
[0357]	Tf: 트리플루오로메탄설포네이트
[0358]	TfAA: 트리플루오로메탄설포산 무수물
[0359]	TFA: 트리플루오르아세트산
[0360]	TIPS: 트라이소프로필실릴
[0361]	THF: 테트라하이드로푸란
[0362]	TMSCN: 트리메틸실릴 시아나이드
[0363]	pTSA: 파라-톨루엔설포산
[0364]	TsOH: p-톨루엔설포산
[0365]	제공된 화합물의 대표적인 비-제한적 예의 제조는 하기에 기술된다.

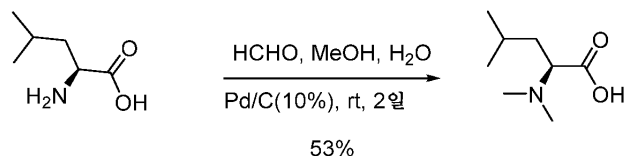
[0366] 실시예 1: (S)-2-(디메틸아미노)-4-메틸펜탄산[I-1].



I-1

[0367]

[0368] 합성 반응식:



[0369]

[0370] 절차 및 특성:

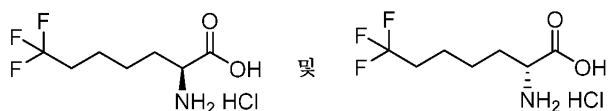
[0371] 단계 1: (S)-2-(디메틸아미노)-4-메틸펜탄산:

[0372] 포름알데히드(38%, 24.0 g) 및 Pd/C(10%, 500 mg)를 (S)-2-아미노-4-메틸펜탄산(2.0 g, 15.24 mmol)의 용액에 첨가하고, 수득한 용액을 여과하였다(60 mL). 혼합물을 실온에서 2일 동안 수소첨가하고, 여과하여 촉매를 제거하였다. 여과물을 농축하여 건조시키고, EtOH(30 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 (S)-2-(디메틸아미노)-4-메틸펜탄산(1.3 g, 8.16 mmol, 53%)을 백색 분말로서 수득하였다.

ESI-MS (EI^+ , m/z): 160.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): δ 3.47 (dd, $J = 4.4$ Hz, 10.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.00 (dd, $J = 2.8$ Hz, 6.8 Hz, 6H).

[0373]

[0374] 실시예 2 및 3: (S)-2-아미노-7,7,7-트리플루오로헵탄산 하이드로클로라이드[I-2] 및 (R)-2-아미노-7,7,7-트리플루오로헵탄산 하이드로클로라이드[I-3].

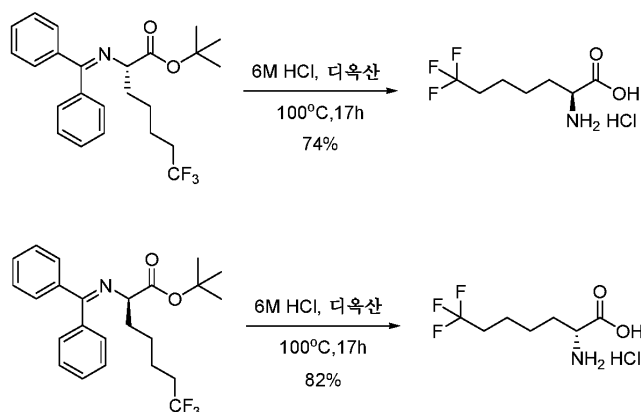
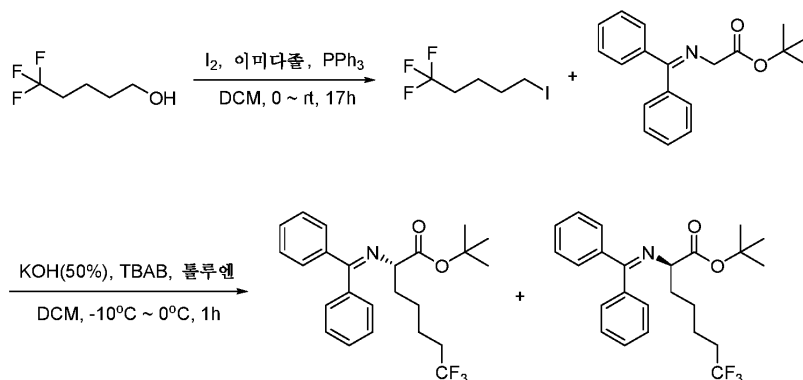


I-2

I-3

[0375]

[0376] 합성 반응식:



[0377]

[0378] 절차 및 특성:

[0379] 단계 1: 1,1,1-트리플루오로-5-요오도펜탄:

[0380] 5,5,5-트리플루오로펜탄-1-올(2.0 g, 14.0 mmol), 이미다졸(1.48 g, 21.7 mmol) 및 PPh₃(5.5 g, 21.0 mmol)의 DCM(40 mL) 중 용액에 I₂(4.45 g, 17.5 mmol)를 빙-욕(ice-bath)하에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 Et₂O(50 mL)를 첨가하고, 이어서, 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 65°C에서 증발시켜 용매를 대기압하에 제거하고, 잔류물을 Et₂O(30 mL)로 희석하고, 혼합물을 여과하고, 여과물을 다음 단계에서 사용하였다.

[0381] 단계 2: (S)-3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-7,7,7-트리플루오로헵타노에이트 및 (R)-3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-7,7,7-트리플루오로헵타노에이트:

[0382] 3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)아세테이트(2.0 g, 6.78 mmol) 및 TBAB(109 mg, 0.339 mmol)의 톨루엔(35 mL) 및 DCM(15 mL) 중 용액에 KOH(50%, 20 mL)를 -10°C에서 첨가하고, 5분 후, 1,1,1-트리플루오로-5-요오도펜탄의 Et₂O(30 mL) 중 상기 용액을 5분 동안 적가하고, 수득한 혼합물을 -10°C에서 0°C로 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물(200 mL)로 희석하고, EA(100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/헥스란올 에테르 =1/10) 및 이어서, 키랄-prep-HPLC[컬럼, R, R-wheel-ol 4.6*250mm 5um; 용매, MeOH(0.2% 메탄올 암모니아)]로 정제하여 (S)-3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-7,7,7-트리플루오로헵타노에이트(200 mg, 0.48 mmol, 7.1%) 및 (R)-3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-7,7,7-트리플루오로헵타노에이트(200 mg, 0.48 mmol, 7.1%)를 수득하였다.

[0383] (S)-3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-7,7,7-트리플루오로헵타노에이트(200 mg, 0.48 mmol, 7.1%).

ESI-MS (EI+, m/z): 243.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 5.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 2.00-2.05 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.31-1.52 (m, 13H).

[0384]

[0385] (R)-3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-7,7,7-트리플루오로헵타노에이트(200 mg, 0.48 mmol, 7.1%).

ESI-MS (EI+, m/z): 243.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 5.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 2.00-2.05 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.31-1.52 (m, 13H).

[0386]

[0387] 단계 3: (S)-2-아미노-7,7,7-트리플루오로헵탄산 하이드로클로라이드[I-2]:

[0388] (S)-3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-7,7,7-트리플루오로헵타노에이트(200 mg, 0.48 mmol)의 6 M HCl(10 mL) 및 디옥산(5 mL) 중 용액을 100℃로 17시간 동안 가열하였다. 용액을 Et₂O(10 mL x 2)로 추출하고, 수성 상을 농축하여 건조시켜 (S)-2-아미노-7,7,7-트리플루오로헵탄산 하이드로클로라이드(I-2)를 백색 고체로서 수득하였다(82.7 mg, 0.35 mmol, 74%).

ESI-MS (EI+, m/z): 200.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 3.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.40-1.56 (m, 4H).

[0389]

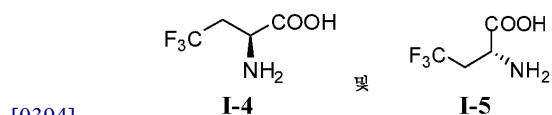
[0390] 단계 4: (R)-2-아미노-7,7,7-트리플루오로헵탄산 하이드로클로라이드[I-3]:

[0391] (R)-3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-7,7,7-트리플루오로헵타노에이트(200 mg, 0.48 mmol)의 6 M HCl(10 mL) 및 디옥산(5 mL) 중 용액을 100℃로 17시간 동안 가열하였다. 용액을 Et₂O(10 mL x 2)로 추출하고, 수성 상을 농축하여 건조시켜 (R)-2-아미노-7,7,7-트리플루오로헵탄산 하이드로클로라이드(I-3)를 백색 고체로서 수득하였다(91.6 mg, 0.39 mmol, 82%).

ESI-MS (EI+, m/z): 200.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.09 – 2.14 (m, 2H), 1.82 – 1.89 (m, 2H), 1.39 – 1.55 (m, 4H).

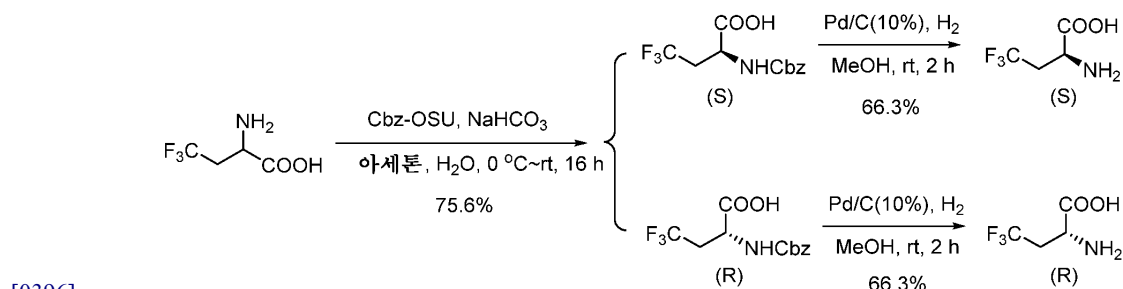
[0392]

[0393] 실시예 4 및 5: (S)-2-아미노-4,4,4-트리플루오로부탄산[I-4] 및 (R)-2-아미노-4,4,4-트리플루오로 부탄산[I-5].



[0394]

[0395] 합성 반응식:



절차 및 특성:

[0397]

[0398] 단계 1: (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4,4,4-트리플루오로부탄산 및 (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4,4,4-트리플루오로부탄산

[0399] N-(벤질옥시카보닐옥시)석신이미드(1.75 g, 7.01 mmol)를 2-아미노-4,4,4-트리플루오로부탄산(1.0 g, 6.36 mmol) 및 NaHCO_3 (589mg, 7.01 mmol)의 아세톤(60 mL) 중 용액에 서서히 첨가하고, 수득한 용액을 0℃에서 여과 하였다(60 mL). 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (2 x 100 mL)로 추출하고, 수성 층을 HCl (3 M)로 약 pH 4로 산성화하고, 이어서, EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 에서 건조시키고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 수득한 조 생성물을 키랄-prep-HPLC(컬럼, AY-H 4.6*250 mm 5um; 용매, EtOH)로 정제하여 (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4,4,4-트리플루오로 부탄산(700 mg, 2.40 mmol, 37.8%) 및 (R)-2-(벤질옥시 카보닐아미노)-4,4,4-트리플루오로부탄산(700 mg, 2.40 mmol, 37.8%)을 백색 고체로서 수 득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 314.0[M+Na] $^+$.

[0400] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4,4,4-트리플루오로부탄산.

$^1\text{H-NMR}$ (500

MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.20 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 2.85-2.58 (m, 2H).

[0401] (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4,4,4-트리플루오로부탄산.

$^1\text{H-NMR}$ (500

MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.21 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 2.83-2.59 (m, 2H).

[0403] 단계 2: (S)-2-아미노-4,4,4-트리플루오로부탄산[I-4].

[0405] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4,4,4-트리플루오로부탄산(700 mg, 2.40 mmol) 및 Pd/C (10%)(200 mg)의 MeOH (50 mL) 중 혼합물을 실온에서 2시간 동안 수소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (S)-2-아미노-4,4,4-트리플루오로부탄산(I-4), (250 mg, 1.59 mmol, 66.3%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI^+ , m/z): 158.1 [M+H] $^+$. $^1\text{H-}$

NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ + 1 액적 TFA + 1 액적 D_2O): δ 4.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.03-2.82 (m, 2H).

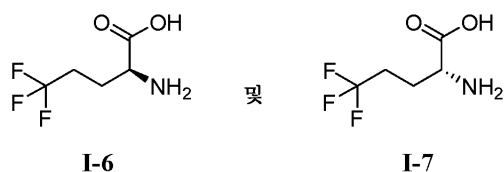
[0406] 단계 3: (R)-2-아미노-4,4,4-트리플루오로부탄산[I-5].

[0408] (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4,4,4-트리플루오로부탄산(700 mg, 2.40 mmol) 및 Pd/C (10%)(200 mg)의 MeOH (50 mL) 중 혼합물을 실온에서 2시간 동안 수소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (R)-2-아미노-4,4,4-트리플루오로부탄산(I-5), (250 mg, 1.59 mmol, 66.3%)을 백색 고체로서 수득하였다.

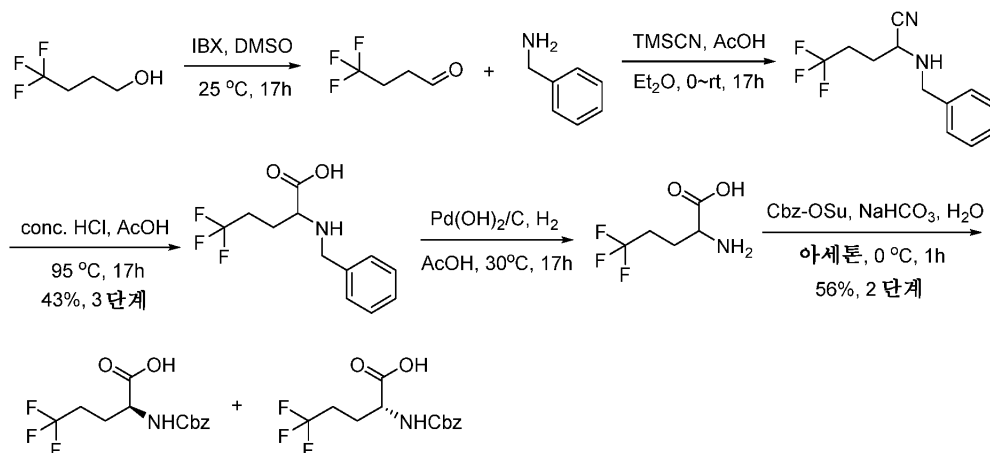
ESI-MS (EI^+ , m/z): 158.1 [M+H] $^+$. $^1\text{H-}$

NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ + 1 액적 TFA + 1 액적 D_2O): δ 4.31 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.03-2.83 (m, 2H).

[0409] 실시예 6 및 7: (S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로펜탄산[I-6] 및 (R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로펜탄산[I-7].



[0412] 합성 반응식:



[0413]

[0414] 절차 및 특성:

[0415] 단계 1: 4,4,4-트리플루오로부탄알:

[0416] 4,4,4-트리플루오로부탄-1-올(4.0 g, 31.3 mmol)의 DMSO(80 mL) 중 용액에 IBX(13.0 g, 46.9 mmol)를 빙-육하에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, Et₂O(100 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL x 3), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 상기 용액을 다음 단계에서 사용하였다.

[0417] 단계 2: 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄니트릴:

[0418] 상기 4,4,4-트리플루오로부탄알의 Et₂O(200 mL) 중 용액에 벤질아민(4 mL), AcOH(3.0 mL) 및 이어서, TMSCN(3.5 mL)을 빙-육하에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 용액을 물(200 mL)로 희석하고, EtOAc(100 mL)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켜 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄니트릴(6.7 g, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 사용하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 243.1 [M+H]⁺.

[0419] 단계 3: 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄산:

[0420] 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄니트릴(6.7 g, 조 물질)의 진한 HCl(80 mL) 및 AcOH(30 mL) 중 용액을 95°C로 17시간 동안 가열하였다. 용액을 농축하여 건조시키고, 수득한 용액을 여과하고(100 mL) ACN(50 mL)로 희석하고, pH를 포화 NaHCO₃ 용액으로 3 내지 4로 조정하고, 혼합물을 여과하고, 건조시켜 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄산(3.5 g, 13.4 mmol, 43% 3 단계 동안)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 262.1 [M+H]⁺.

[0421] 단계 4: 2-아미노-5,5,5-트리플루오로펜탄산:

[0422] 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄산(3.3 g, 12.6 mmol) 및 Pd(OH)₂/C (20%, 400 mg)의 AcOH(60 mL) 중 혼합물을 30°C에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하여 건조시켜 2-아미노-5,5,5-

트리플루오로펜탄산(3.0 g, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 172.2 $[M+H]^+$.

[0423] 단계 5: (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄산 및 (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄산:

[0424] 2-아미노-5,5,5-트리플루오로펜탄산(3.0 g, 조 물질)의 포화 $NaHCO_3$ 용액(100 mL) 및 아세톤(100 mL) 중 용액에 Cbz-OSu(3.45 g, 13.9 mmol)를 빙-육하에 첨가하고, 2시간 후, 혼합물을 pH 3으로 6 M HCl로 조정하고, EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 물(50 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 =1/2) 및 이어서, 키랄-prep-HPLC[컬럼, AY-H 4.6*250mm 5 μ m; 용매, MeOH(0.5% NH_4OH)]로 정제하여 (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄산(1.50 g, 4.92 mmol, 28%, 2 단계) 및 (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄산(1.50 g, 4.92 mmol, 28%, 2 단계 동안)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0425] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄산(1.50 g, 4.92 mmol, 28% 2 단계 동안).

ESI-MS (EI^+ , m/z): 328.0 $[M+Na]^+$. 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.86 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 2H).

[0426] (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄산(1.50 g, 4.92 mmol, 28%, 2 단계)

ESI-MS (EI^+ , m/z): 328.0 $[M+Na]^+$. 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.85 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 2H).

[0428] 단계 6: (S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로펜탄산[I-6]:

[0430] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄산(500 mg, 1.64 mmol) 및 Pd/C(10%)(50 mg)의 MeOH(20 mL) 중 혼합물을 실온에서 2시간 동안 수소하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(20 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로펜탄산(I-6), (200 mg, 1.17 mmol, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다.

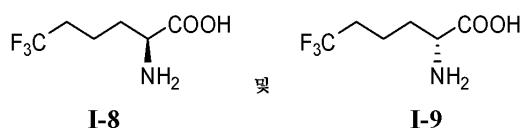
ESI-MS (EI^+ , m/z): 172.1 $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.38 (s, 3H), 4.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.34-2.55 (m, 2H), 1.95-20.9 (m, 2H).

[0431] 단계 7: (R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로펜탄산[I-7]:

[0433] (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로펜탄산(500 mg, 1.64 mmol) 및 Pd/C(10%)(50 mg)의 MeOH(20 mL) 중 혼합물을 실온에서 2시간 동안 수소하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(20 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로펜탄산(I-7), (160 mg, 0.94 mmol, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다.

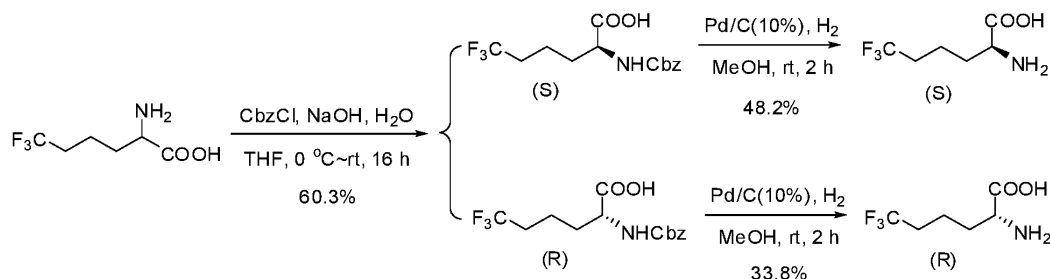
ESI-MS (EI^+ , m/z): 172.1 $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.38 (s, 3H), 4.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.34-2.55 (m, 2H), 1.95-20.9 (m, 2H).

[0434] 실시예 8 및 9: (S)-2-아미노-6,6,6-트리플루오로헥산산[I-8] 및 (R)-2-아미노-6,6,6-트리플루오로헥산산[I-9].



[0436]

[0437] 합성 반응식:



[0438]

[0439] 절차 및 특성:

[0440] 단계 1: (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-6,6,6-트리플루오로헥산산 및 (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-6,6,6-트리플루오로헥산산

[0441] 벤질 카보노클로리데이트(554 mg, 3.25 mmol)를 2-아미노-6,6,6-트리플루오로헥산산(556 mg, 2.5 mmol) 및 1 M NaOH(25 mL, 25 mmol)의 THF(25 mL) 중 용액에 0°C에서 서서히 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(2 x 100 mL)로 추출하고, 수성 층을 HCl(3 M)로 약 pH 4로 산성화시키고, 이어서, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄에서 건조시키고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 수득한 조 생성물을 키랄-prep-HPLC(컬럼 :AY-H (250*4.6mm 5um); 이동상 : n-헥산(0.1% DEA) : EtOH(0.1% DEA) = 90 : 10)로 정제하여 (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-6,6,6-트리플루오로헥산산(232 mg, 0.73 mmol, 29%) 및 (R)-2-(벤질옥시카보닐 아미노)-6,6,6-트리플루오로헥산산(250 mg, 0.78 mmol, 31.3%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 342.0 [M+Na]⁺.

[0442] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-6,6,6-트리플루오로헥산산,

¹H-NMR (500

MHz, DMSO-d₆): δ 12.68 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 4H).

[0443]

[0444] (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-6,6,6-트리플루오로헥산산,

¹H-NMR (500

MHz, DMSO-d₆): δ 12.68 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 2H), 1.82-1.51 (m, 4H).

[0445]

[0446] 단계 2: (S)-2-아미노-6,6,6-트리플루오로헥산산[I-8].

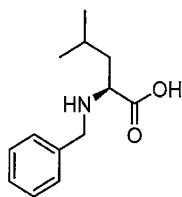
[0447] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-6,6,6-트리플루오로헥산산(200 mg, 0.63 mmol) 및 Pd/C(10%)(50 mg)의 MeOH(20 mL) 중 혼합물을 실온에서 2시간 동안 수소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(20 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (S)-2-아미노-6,6,6-트리플루오로헥산산(I-8), (56.2 mg, 0.30 mmol, 48.2%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 186.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆ + 1 액적 TFA + 1 액적 D₂O): δ 3.99 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.32-2.30 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H).

[0448] 단계 3: (R)-2-아미노-6,6,6-트리플루오로헥산산[I-9].

[0449] (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-6,6,6-트리플루오로헥산산(250 mg, 0.78 mmol) 및 Pd/C(10%)(50 mg)의 MeOH(20 mL) 중 혼합물을 실온에서 2시간 동안 수소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(20 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (R)-2-아미노-6,6,6-트리플루오로헥산산(I-9), (48.8 mg, 0.26 mmol, 33.8%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 186.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆ + 1 액적 TFA + 1 액적 D₂O): δ 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.33-2.28 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.71-1.54

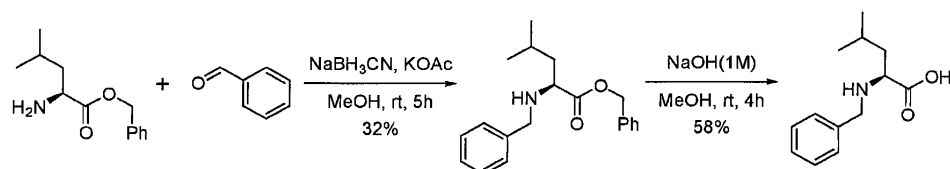
(m, 2H).

[0450] 실시예 11: (S)-2-(벤질아미노)-4-메틸펜탄산[I-11].



[0451]

[0452] 합성 반응식:



[0453]

[0454] 절차 및 특성:

[0455] 단계 1: (S)-벤질 2-(벤질아미노)-4-메틸펜타노에이트:

[0456] L-류신 벤질 에스테르 p-톨루엔설포네이트(800 mg, 2.0 mmol)의 MeOH(30 mL) 중 교반된 용액에 벤즈알데히드(0.26 g, 2.4 mmol) 및 칼륨 아세테이트(0.4 g, 4.1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.2 g, 3.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 또다른 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 수득한 용액을 여과하고(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 농축하고, prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-벤질 2-(벤질아미노)-4-메틸펜타노에이트(200 mg, 0.64 mmol, 32%)를 무색 오일로서 수득하였다.

MS (EI⁺, m/z): 312.3 [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 7.41~7.49 (m, 10H), 5.34 (dd, J = 12.0 Hz, 45.0 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 4.07~4.09 (m, 3H), 1.68~1.85 (m, 3H), 0.94 (dd, J = 8.5 Hz, 20.5 Hz, 6H).

[0457]

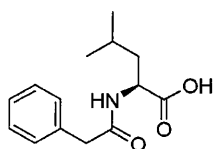
[0458] 단계 2: (S)-2-(벤질아미노)-4-메틸펜탄산[I-11]:

[0459] (S)-벤질 2-(벤질아미노)-4-메틸펜타노에이트(50 mg, 0.16 mmol)의 MeOH(5 mL) 중 교반된 용액에 1 M NaOH(0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득한 용액을 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-2-(벤질아미노)-4-메틸펜탄산(I-11), (21 mg, 0.095 mmol, 58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (EI⁺, m/z): 222.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.32 (s, 1H), 7.43~7.50 (m, 5H), 4.17 (dd, J = 13.0 Hz, 44.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.68~1.76 (m, 3H), 0.85~0.90 (m, 6H).

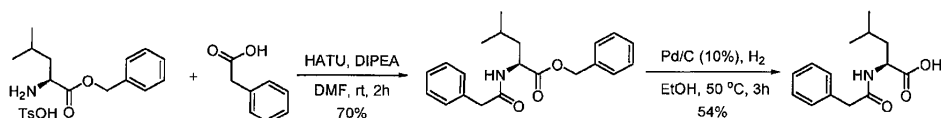
[0460]

[0461] 실시예 12: (S)-4-메틸-2-(2-페닐아세트아미도)펜탄산[I-12]:



[0462]

[0463] 합성 반응식:



절차 및 특성:

단계 1: (S)-벤질 4-메틸-2-(2-페닐아세트아미도)펜타노에이트:

L-류신 벤질 에스테르 p-톨루엔설포네이트(500 mg, 1.27 mmol), 2-페닐아세트산(260 mg, 1.91 mmol) 및 HATU(726 mg, 1.91 mmol)의 DMF(10 mL) 중 용액에 DIPEA(410 mg, 3.18mmol)를 첨가하고, 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μ m, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-벤질 4-메틸-2-(2-페닐아세트아미도)펜타노에이트(300 mg, 0.88 mmol, 70%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI^+ , m/z): 340.2 $[M+H]^+$.

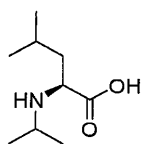
단계 2: (S)-4-메틸-2-(2-페닐아세트아미도)펜탄산[I-12]:

(S)-벤질 4-메틸-2-(2-페닐아세트아미도)펜타노에이트(250 mg, 0.74 mmol)의 EtOH(10 mL) 중 교반된 용액에 촉매적 양의 Pd/C(10%, 20 mg)를 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기하에 3시간 동안 50°C에서 교반하였다. 수득한 용액을 여과하고, 농축하여 (S)-4-메틸-2-(2-페닐아세트아미도)펜탄산(I-12), (100 mg, 0.40 mmol, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

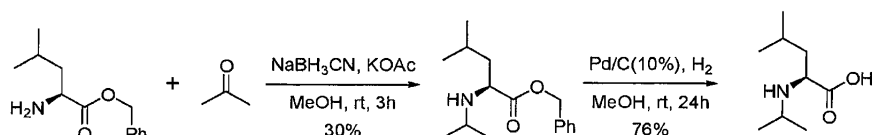
MS (EI^+ , m/z): 250.2 $[M+H]^+$. 1H -NMR

(500 MHz, MeOD): δ 7.24-7.32 (m, 5H), 4.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.64-1.68 (m, 3H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

실시예 13: (S)-2-(이소프로필아미노)-4-메틸펜탄산[I-13]:



합성 반응식:



절차 및 특성:

단계 1: (S)-벤질 2-(이소프로필아미노)-4-메틸펜타노에이트:

L-류신 벤질 에스테르 p-톨루엔설포네이트(1.0 g, 2.53 mmol)의 MeOH(30 mL) 중 교반된 용액에 아세톤(177 mg, 3.05 mmol) 및 칼륨 아세테이트(0.5 g, 5.08 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.24 g, 3.81 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 또다른 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액(50 mL)으로 키텅하고, EtOAc(50 mLx2)로 추출하고, 수득한 용액을 여과하고(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 농축하고, prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μ m, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-벤질 2-(이소프로필아미노)-4-메틸펜타노에이트(200 mg, 0.76 mmol, 30%)를 무색 오일로서 수득하였다.

MS (EI+, m/z): 264.3

[M+H]⁺. 1H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 7.22~7.29 (m, 5H), 5.07 (dd, J = 11.5 Hz, 17.0 Hz, 2H), 3.33(dd, J = 6.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 2.54~2.59 (m, 1H), 1.30~1.48 (m, 3H), 0.72~0.94 (m, 12H).

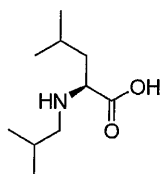
단계 2: (S)-2-(이소프로필아미노)-4-메틸펜탄산[I-13]:

(S)-벤질 2-(이소프로필아미노)-4-메틸펜타노에이트(200 mg, 0.76 mmol)의 교반된 MeOH(10 mL) 중 용액에, 촉매적 양의 Pd/C(10%, 50 mg) 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기하에 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득한 용액을 여과하고, 여과물을 농축하여 (S)-2-(이소프로필아미노)-4-메틸펜탄산(I-13), (100 mg, 0.57 mmol, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다.

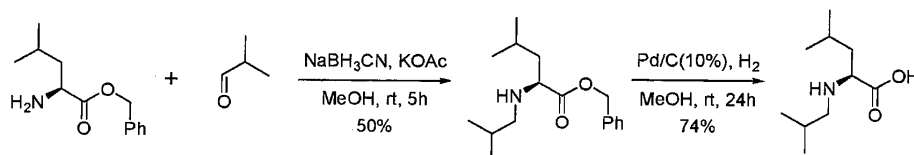
MS (EI+, m/z):

174.3 [M+H]⁺. 1H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 3.56 (dd, J = 6.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 3.33~3.40 (m, 1H), 1.75~1.86 (m, 2H), 1.53~1.58 (m, 1H), 1.31~1.36 (m, 6H), 0.96~1.02 (m, 6H), 3.85 (dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 7.5 Hz, 12.0 Hz, 1H), 1.92~1.99 (m, 1H), 1.65~1.78 (m, 3H), 0.88~0.96 (m, 12H).

실시예 14: (S)-2-(이소부틸아미노)-4-메틸펜탄산[I-14]:



합성 반응식:



절차 및 특성:

단계 1: (S)-벤질 2-(이소부틸아미노)-4-메틸펜타노에이트:

L-류신 벤질 에스테르 p-톨루엔설포네이트(1.0 g, 2.53 mmol)의 MeOH(30 mL) 중 교반된 용액에 이소부티르알데히드(0.22 g, 3.05 mmol) 및 칼륨 아세테이트(0.5 g, 5.08 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.24 g, 3.81 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 또다른 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(50 mL)으로 킨칭하고, EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 수득한 용액을 여과하고(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 농축하고, prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μ m, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-벤질 2-(이소부틸아미노)-4-메틸펜타노에이트(300 mg, 1.08 mmol, 50%)를 무색 오일로서 수득하였다.

MS (EI+, m/z): 278.2

[M+H]⁺. 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 9.14 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 7.42~7.43 (m, 5H), 5.28 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 4.08~4.09 (m, 1H), 2.87~2.89 (m, 1H), 2.65~2.66 (m, 1H), 1.91~1.95 (m, 1H), 1.62~1.71 (m, 3H), 0.88~0.94 (m, 12H).

단계 2: (S)-2-(이소부틸아미노)-4-메틸펜탄산[I-14]:

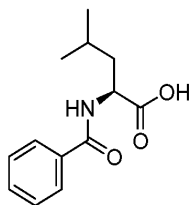
(S)-벤질 2-(이소부틸아미노)-4-메틸펜타노에이트(300 mg, 1.08 mmol)의 MeOH(10 mL) 중 교반된 용액에, 촉매적 양의 Pd/C(10%, 50 mg)를 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기하에 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득

한 용액을 여과하고, 여과물을 농축하여 (S)-2-(이소부틸아미노)-4-메틸펜탄산(I-14), (150 mg, 0.8 mmol, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (EI⁺, m/z): 188.3 [M+H]⁺. ¹H-

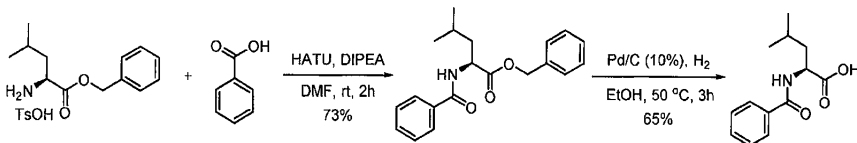
NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.82 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 7.5 Hz, 12.0 Hz, 1H), 1.92~1.99 (m, 1H), 1.65~1.78 (m, 3H), 0.88~0.96 (m, 12H).

실시예 15: (S)-2-벤즈아미도-4-메틸펜탄산[I-15]:



I-15

합성 반응식:



절차 및 특성:

단계 1: (S)-벤질 2-벤즈아미도-4-메틸펜타노에이트:

L-류신 벤질 에스테르 p-톨루엔설포네이트(500 mg, 1.27 mmol), 벤조산(223 mg, 1.91 mmol) 및 HATU(726 mg, 1.91 mmol)의 DMF(10 mL) 중 용액에 DIPEA(410 mg, 3.18mmol)를 첨가하고, 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-벤질 2-벤즈아미도-4-메틸펜타노에이트(300 mg, 0.92 mmol, 73%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI⁺, m/z): 326.2 [M+H]⁺.

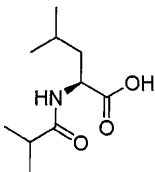
단계 2: (S)-2-벤즈아미도-4-메틸펜탄산[I-15]:

(S)-벤질 2-벤즈아미도-4-메틸펜타노에이트(100 mg, 0.46 mmol)의 EtOH(10 mL) 중 교반된 용액에 촉매적 양의 Pd/C(10%, 20 mg)를 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기하에 3시간 동안 50°C에서 교반하였다. 수득한 용액을 여과하고, 농축하여 (S)-2-벤즈아미도-4-메틸펜탄산(I-15), (100 mg, 0.42 mmol, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (EI⁺, m/z): 236.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz,

MeOD): δ 7.87 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 4.69 (dd, J = 4.0 Hz, 11.0 Hz, 1H), 1.75-1.84 (m, 3H), 1.01 (dd, J = 6.5 Hz, 10.5 Hz, 6H).

실시예 16: (S)-2-이소부티르아미도-4-메틸펜탄산[I-16]:



ESI-MS (EI⁺, m/z): 368.3

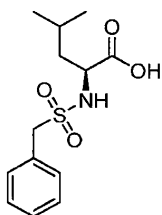
[M+H]⁺. ¹H -NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 5.14 (q, J = 12.5 Hz, 2H), 3.91 (td, J = 5.0 Hz, 9.5 Hz, 1H), 2.69 – 2.74 (m, 1H), 2.05 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.74 – 1.67 (m, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 2H), 1.50 – 1.44 (m, 1H), 1.36 – 0.99 (m, 5H), 0.87 (dt, J = 10.5 Hz, J = 20.5 Hz, 6H).

단계 2: (S)-2-(사이클로헥산설포아미도)-4-메틸펜탄산[I-17]:

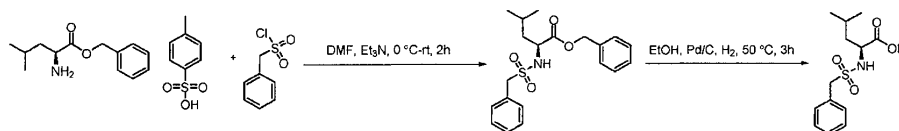
(S)-벤질 2-(사이클로헥산설포아미도)-4-메틸펜타노에이트(192 mg, 0.552 mmol)의 EtOH(3 mL) 중 용액에, Pd/C(20mg, 10%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 수소하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (S)-2-(사이클로헥산설포아미도)-4-메틸펜탄산(I-17), (23.3 mg, 0.084mmol, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI⁺, m/z): 300.2 [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.76 (td, J = 5.0 Hz, 9.5 Hz, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.18 – 1.97 (m, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 3H), 1.61 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.54 – 1.40 (m, 2H), 1.39 – 1.07 (m, 5H), 0.95 – 0.80 (m, 6H).

실시예 18: (S)-4-메틸-2-(페닐메틸설포아미도)펜탄산[I-18]:



합성 반응식:



절차 및 특성:

단계 1: (S)-벤질 4-메틸-2-(페닐메틸설포아미도)펜타노에이트:

(S)-벤질 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 4-메틸벤질설포네이트(500 mg, 1.27 mmol) 및 Et₃N(642.89 mg, 6.35 mmol)의 DMF(3 mL) 중 빙-육으로 냉각된 용액에, 페닐메탄설포닐 클로라이드(290.71 mg, 1.52 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고, 수득한 용액을 여과하고(10 mL x 3), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-벤질 4-메틸-2-(페닐메틸설포아미도)펜타노에이트(149 mg, 0.396 mmol, 90%)를 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS

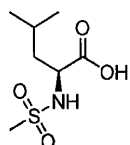
(EI⁺, m/z): 398.0 [M+Na]⁺. ¹H -NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.18 (m, 9H), 5.15 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 13.5 Hz, 44.5 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 8.0 Hz, 15.0 Hz, 1H), 1.57 – 1.15 (m, 4H), 0.82 (dd, J = 4.5 Hz, 6.0 Hz, 6H).

단계 2: (S)-4-메틸-2-(페닐메틸설포아미도)펜탄산[I-18]:

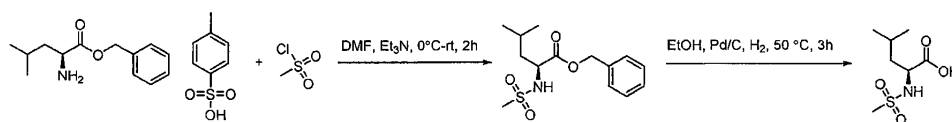
[0533] (S)-벤질 4-메틸-2-(페닐메틸설포아미도)펜타노에이트(121 mg, 0.322 mmol)의 EtOH(3 mL) 중 용액에, Pd/C(20mg, 10%)를 첨가하였다. 이러한 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 수소하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (S)-4-메틸-2-(페닐메틸설포아미도)펜탄산(I-18), (41.2 mg, 0.144 mmol, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI⁺, m/z): 308.0 [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.25 (m, 5H), 4.30 (dd, J = 13.5 Hz, 37.0 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 7.5 Hz, 15.5 Hz, 1H), 1.65 (dt, J = 6.5 Hz, 13.5 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.85 (dd, J = 1.5 Hz, 6.5 Hz, 6H).

[0534]
[0535] 실시예 19: (S)-4-메틸-2-(메틸설포아미도)펜탄산[I-19]:



[0536]
[0537] 합성 반응식:



[0538]
[0539] 절차 및 특성:

[0540] 단계 1: (S)-벤질 4-메틸-2-(메틸설포아미도)펜타노에이트:

[0541] (S)-벤질 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 4-메틸벤젠설포네이트(500 mg, 1.27 mmol) 및 Et₃N(642.89 mg, 6.35 mmol)의 DMF(3 mL) 중 빙-육으로 냉각된 용액에, 메탄설포닐 클로라이드(290.71 mg, 1.52 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고, 수득한 용액을 여과하고(10 mL x 3), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-벤질 4-메틸-2-(메틸설포아미도)펜타노에이트(192 mg, 0.641 mmol, 98%)를 백색 고체로서 수득하였다.

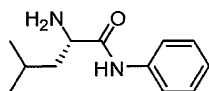
ESI-MS (EI⁺, m/z): 323.0 [M+Na]⁺. ¹H -NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.97 (td, J = 6.0 Hz, 9.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.68 (dq, J = 6.5 Hz, 13.0 Hz, 1H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 0.91 – 0.82 (m, 6H).

[0542]
[0543] 단계 2: (S)-4-메틸-2-(메틸설포아미도)펜탄산[I-19]:

[0544] (S)-벤질 4-메틸-2-(메틸설포아미도)펜타노에이트(149 mg, 0.497 mmol)의 EtOH(3 mL) 중 용액에 Pd/C(20mg, 10%)를 첨가하였다. 이러한 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 수소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (S)-4-메틸-2-(메틸설포아미도)펜탄산(I-19), (31.4 mg, 0.150 mmol, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

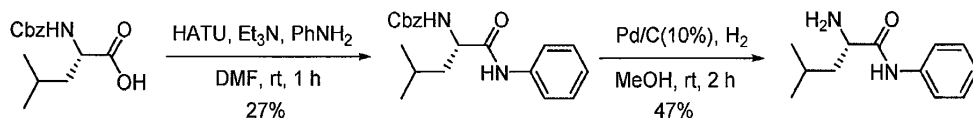
ESI-MS (EI⁺, m/z): 232.1 [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 8.0 Hz, 15.5 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.72 (dt, J = 6.5 Hz, 13.0 Hz, 1H), 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

[0546] 실시예 20: (S)-2-아미노-4-메틸-N-페닐펜탄아미드[I-20]:



[0547]

[0548] 합성 반응식:



[0549]

[0550] 절차 및 특성:

[0551] 단계 1: (S)-벤질 4-메틸-1-옥소-1-(페닐아미노)펜탄-2-일카바메이트:

[0552] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-메틸펜탄산(1.0 g, 3.77 mmol)의 DMF(20 mL) 중 용액에 아닐린(702 mg, 7.55 mmol), HATU(1.72 g, 4.52 mmol) 및 Et₃N(1.14 g, 11.31 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 2시간 후, 용액을 EtOAc(80 mL)로 희석하고, 수득한 용액을 여과하고(80 mL x 3), 염수(80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르=1/3)로 정제하여 (S)-벤질 4-메틸-1-옥소-1-(페닐아미노)펜탄-2-일카바메이트(350 mg, 1.03 mmol, 27%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 341.1 [M+H]⁺.

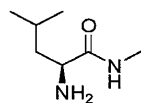
[0553] 단계 2: (S)-2-아미노-4-메틸-N-페닐펜탄아미드[I-20]:

[0554] (S)-벤질 4-메틸-1-옥소-1-(페닐아미노)펜탄-2-일카바메이트(350 mg, 1.03 mmol) 및 Pd/C(10%, 50 mg)의 MeOH(10 mL) 중 혼합물을 실온에서 2시간 동안 수소하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (S)-2-아미노-4-메틸-N-페닐펜탄아미드(I-20), (100 mg, 0.49 mmol, 47%)를 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI⁺, m/z): 207.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.86 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 1.0 Hz, 8.5 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 5.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 1H), 0.90 (dd, J = 6.5 Hz, 14.0 Hz, 6H).

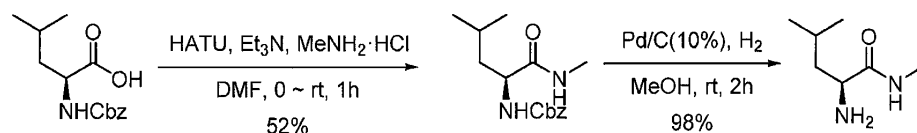
[0555]

[0556] 실시예 21: (S)-2-아미노-N,4-디메틸펜탄아미드[I-21]:



[0557]

[0558] 합성 반응식:



[0559]

[0560] 절차 및 특성:

[0561] 단계 1: (S)-벤질 4-메틸-1-(메틸아미노)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트:

[0562] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-메틸펜탄산(1.0 g, 3.77 mmol)의 DMF(20 mL) 중 용액에 MeNH₂·HCl(509 mg, 7.54 mmol), HATU(1.72 g, 4.52 mmol) 및 Et₃N(1.14 g, 11.31 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 2시간 후, 용액을 EtOAc(80 mL)로 희석하고, 수득한 용액을 여과하고(80 mL x 3), 염수(80 mL)로 세척하고, 건조시키고

(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 =1/3)로 정제하여 (S)-벤질 4-메틸-1-(메틸아미노)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(550 mg, 1.98 mmol, 52%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 279.2 [M+H]⁺.

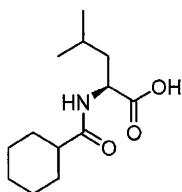
[0563] 단계 2: (S)-2-아미노-N,4-디메틸펜탄아미드[I-21]:

[0564] (S)-벤질 4-메틸-1-(메틸아미노)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(300 mg, 1.08 mmol) 및 Pd/C(10%)(50 mg)의 MeOH(10 mL) 중 혼합물을 실온에서 2시간 동안 수소하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (S)-2-아미노-N,4-디메틸펜탄아미드(I-21), (152mg, 1.05 mmol, 98%)를 무색 오일로서 수득하였다.

ESI-MS (EI⁺, m/z): 145.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.80 (s, 1H), 3.10 (dd, *J* = 5.0 Hz, 9.0 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 3.0 Hz, 5.0 Hz, 3H), 1.81 (s, 2H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.34-1.39 (m, 1H), 1.16-1.22 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 6H).

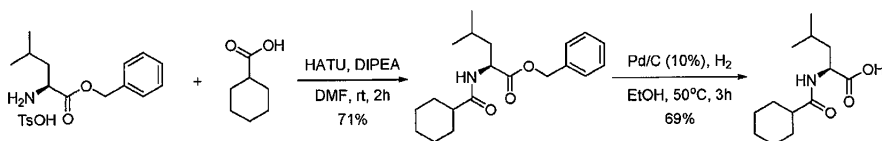
[0565]

[0566] 실시예 22: (S)-4-메틸-2-(페닐아미노)펜탄산[I-22]:



[0567]

[0568] 합성 반응식:



[0569]

[0570] 절차 및 특성:

[0571] 단계 1: (S)-벤질 2-(사이클로헥산카복사미도)-4-메틸펜타노에이트:

[0572] L-류신 벤질 에스테르 p-톨루엔설포네이트(500 mg, 1.27 mmol), 사이클로헥산카복실산(244 mg, 1.91 mmol) 및 HATU(726 mg, 1.91 mmol)의 DMF(10 mL) 중 용액에 DIPEA(410 mg, 3.18mmol)를 첨가하고, 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-벤질 2-(사이클로헥산카복사미도)-4-메틸펜타노에이트(300 mg, 0.91 mmol, 71%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI⁺, m/z): 332.3 [M+H]⁺.

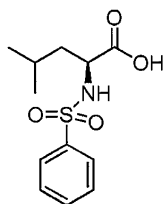
[0573] 단계 2: (S)-2-(사이클로헥산카복사미도)-4-메틸펜탄산[I-22]:

[0574] (S)-벤질 2-(사이클로헥산카복사미도)-4-메틸펜타노에이트(200 mg, 0.60 mmol)의 EtOH(10 mL) 중 교반된 용액에 촉매적 양의 Pd/C(10%, 20 mg)를 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기하에 3시간 동안 50°C에서 교반하였다. 수득한 용액을 여과하고, 농축하여 (S)-2-(사이클로헥산카복사미도)-4-메틸펜탄산(I-22), (100 mg, 0.41 mmol, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (EI⁺, m/z): 242.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 4.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.29 (td, *J* = 8.0 Hz, 11.0 Hz, 1H), 1.74-1.85 (m, 4H), 1.63-1.72 (m, 4H), 1.43-1.49 (m, 2H), 1.26-1.36 (m, 3H), 0.96 (dd, *J* = 6.0 Hz, 20.5 Hz, 6H).

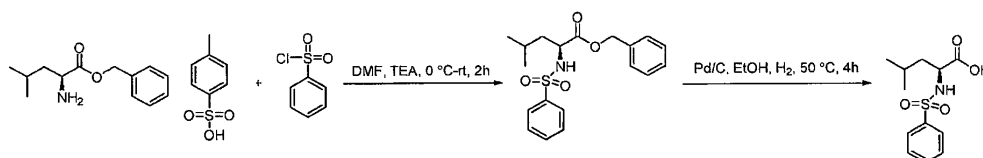
[0575]

[0576] 실시예 25: (S)-4-메틸-2-(페닐설폰아미도)펜탄산[I-25]:



[0577]

[0578] 합성 반응식:



[0579]

[0580] 절차 및 특성:

[0581] 단계 1: (S)-벤질 4-메틸-2-(페닐설폰아미도)펜타노에이트:

[0582] (S)-벤질 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 4-메틸벤젠설포네이트(300 mg, 0.762 mmol) 및 Et₃N(385.73 mg, 3.81 mmol)의 DMF(3 mL) 중 빙-육으로 냉각된 용액에, 벤젠설포닐 클로라이드(148.12 mg, 0.838 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고, 수득한 용액을 여과하고(10 mL x 3), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물(280 mg, 순도: 85%, 수율: 74%) 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 384.1 [M+Na]⁺.

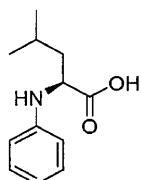
[0583] 단계 2: (S)-4-메틸-2-(페닐설폰아미도)펜탄산[I-25]:

[0584] (S)-벤질 4-메틸-2-(페닐설폰아미도)펜타노에이트(200 mg, 0.553 mmol)의 EtOH(3 mL) 중 용액에, Pd/C(20 mg, 10%)를 첨가하였다. 이러한 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 수소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 (S)-4-메틸-2-(페닐설폰아미도)펜탄산 (I-25), (63.7 mg, 0.234 mmol, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI⁺, m/z): 294.0 [M+Na]⁺. ¹H- NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.61 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.63 (dd, *J* = 8.5 Hz, 14.5 Hz, 1H), 1.53 (td, *J* = 6.5 Hz, 13.5Hz, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

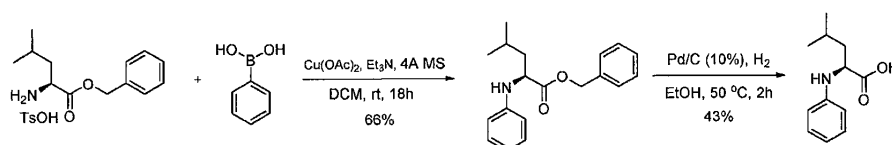
[0585]

[0586] 실시예 26: (S)-4-메틸-2-(페닐아미노)펜탄산[I-26]:



[0587]

[0588] 합성 반응식:



[0589]

[0590] 절차 및 특성:

[0591] 단계 1: (S)-벤질 4-메틸-2-(페닐아미노)펜타노에이트:

[0592] L-류신 벤질 에스테르 p-톨루엔설포네이트(200 mg, 0.51 mmol), 페닐붕소산(186 mg, 1.52 mmol) 및 Cu(OAc)₂ (462 mg, 2.54 mmol)의 DCM(10 mL) 중 혼합물에 4A MS(1.0 g) 및 Et₃N(155 mg, 1.52 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 케칭하고, 수득한 용액을 여과하고(50 mL), EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 수득한 용액을 여과하고(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 농축하고, 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/헥스플리움 에테르 =1/20)로 정제하여 (S)-벤질 4-메틸-2-(페닐아미노)펜타노에이트(100 mg, 0.34 mmol, 66%)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (EI⁺, m/z): 298.2 [M+H]⁺.

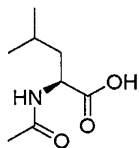
[0593] 단계 2: (S)-4-메틸-2-(페닐아미노)펜탄산[I-26]:

[0594] (S)-벤질 4-메틸-2-(페닐아미노)펜타노에이트(100 mg, 0.34 mmol)의 EtOH(10 mL) 중 교반된 용액에 촉매적 양의 Pd/C(10%, 20 mg)를 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기하에 2시간 동안 50℃에서 교반하였다. 수득한 용액을 여과하고, 농축하여 (S)-4-메틸-2-(페닐아미노)펜탄산(I-26), (30 mg, 0.15 mmol, 43%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (EI⁺, m/z): 208.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 1.72~1.86 (m, 2H), 1.62~1.68 (m, 1H), 0.85~1.03 (m, 6H).

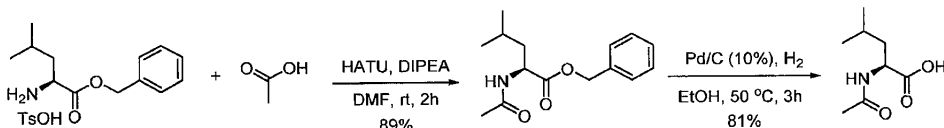
[0595]

[0596] 실시예 36: (S)-2-아세트아미도-4-메틸펜탄산[I-36]:



[0597]

[0598] 합성 반응식:



[0599]

[0600] 절차 및 특성:

[0601] 단계 1: (S)-벤질 2-아세트아미도-4-메틸펜타노에이트:

[0602] L-류신 벤질 에스테르 p-톨루엔설포네이트(500 mg, 1.27 mmol), 아세트산(114 mg, 1.91 mmol) 및 HATU(726 mg, 1.91 mmol)의 DMF(10 mL) 중 용액에 DIPEA(410 mg, 3.18mmol)를 첨가하고, 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-벤질 2-아세트아미도-4-메틸펜타노에이트(300 mg, 1.14 mmol, 89%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI⁺, m/z): 264.2 [M+H]⁺.

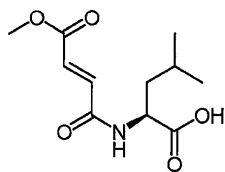
[0603] 단계 2: (S)-2-아세트아미도-4-메틸펜탄산[I-36]:

[0604] (S)-벤질 2-아세트아미도-4-메틸펜타노에이트(250 mg, 0.74 mmol)의 EtOH(10 mL) 중 교반된 용액에 촉매적 양의 Pd/C(10%, 20 mg)를 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기하에 3시간 동안 50℃에서 교반하였다. 수득한 용액을 여과하고, 농축하여 (S)-2-아세트아미도-4-메틸펜탄산(I-36), (100 mg, 0.57 mmol, 81%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (EI⁺, m/z): 174.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 4.43 (dd, J = 6.0 Hz, 9.5 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.61-1.73 (m, 3H), 0.97 (dd, J = 6.0 Hz, 17.5 Hz, 6H).

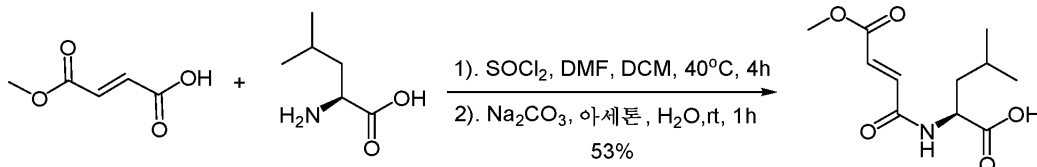
[0605]

[0606] 실시예 45: (S,E)-2-(4-메톡시-4-옥소부트-2-엔아미도)-4-메틸펜탄산[I-45]:



[0607]

[0608] 합성 반응식:



[0609]

[0610] 절차 및 특성:

[0611] 단계 1: (S,E)-2-(4-메톡시-4-옥소부트-2-엔아미도)-4-메틸펜탄산[I-45]:

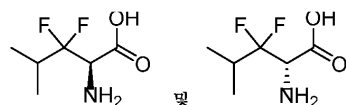
[0612] (E)-4-메톡시-4-옥소부트-2-엔산(1.0 g, 7.69 mmol)의 DCM(30 mL) 중 용액에 SOCl_2 (1.83 g, 15.38 mmol), 및 이어서, DMF(0.1 mL)를 첨가하였다. 용액을 40℃로 4시간 동안 가열하였다. 용액을 농축하여 건조시켜 오일로 서 수득하였다. 오일을 DCM(10 mL)으로 희석하였다. (S)-2-아미노-4-메틸펜탄산(1.0 g, 7.62 mmol)의 아세톤 (20 mL) 및 포화 Na_2CO_3 (20 mL) 중 빙-욕으로 냉각시킨 용액을 적가하였다. 1시간 후, 용액을 6 M HCl 용액으 로 pH 2로 조정하고, EtOAc(40 x 2)로 추출하고, 수득한 용액을 여과하고(80 mL x 3), 염수(80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카, MeOH/DCM =1/20)로 정제하여 (S,E)-2-(4-메톡시-4-옥소부트-2-엔아미도)-4-메틸펜탄산(I-45), (1.0 g, 4.11 mmol, 53%) 를 황색 오일로서 수득하였다.

ESI-MS

(EI^+ , m/z): 244.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.30-7.46 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 1.63-1.78 (m, 3H), 0.97 (d, J = 4.8 Hz, 6H).

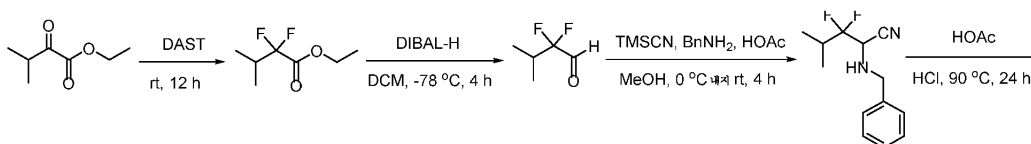
[0613]

[0614] 실시예 46 및 47: (R)-2-아미노-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산[I-46] 및 (S)-2-아미노-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산[I-47]:

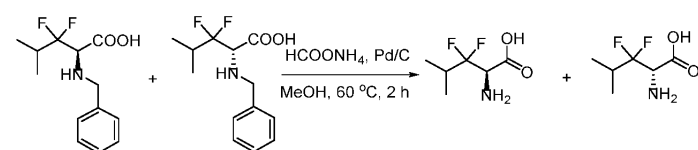


[0615]

[0616] 합성 반응식:



[0617]

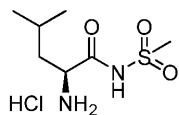


[0618]

[0619] 절차 및 특성:

- [0620] 단계 1: 에틸 2,2-디플루오로-3-메틸부타노에이트:
- [0621] 에틸 3-메틸-2-옥소부타노에이트(10 g, 0.069 mol) 및 DAST(16.8 g, 0.10 mol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. TLC로 점검한 후, 반응 혼합물을 냉각된 포화된 수성 중탄산나트륨 용액에 서서히 적가하였다. 혼합물을 Et₂O(300 mL × 2)로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 조 에틸 2,2-디플루오로-3-메틸부타노에이트(8.3 g)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.
- [0622] 단계 2: 2,2-디플루오로-3-메틸부탄알:
- [0623] 조 에틸 2,2-디플루오로-3-메틸부타노에이트(8.3 g)의 CH₂Cl₂(200 mL) 중 용액에 DIBAL-H의 헥산 중 용액(1.0 M, 69 mL, 69.0 mmol)을 -78℃에서 아르곤하에 적가하고, 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반하였다. TLC로 점검한 후, 반응물을 포화된 시트르산으로 키텅하고, Et₂O로 추출하였다. 추출물을 포화된 시트르산, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 유성 알데히드 2,2-디플루오로-3-메틸부탄알(4.2 g)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제 없이 즉시 사용하였다.
- [0624] 단계 3: 2-(벤질아미노)-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄니트릴:
- [0625] 조 2,2-디플루오로-3-메틸부탄알(4.2 g)의 50 mL의 MeOH 중 용액을 0℃로 냉각하였다. 아세트산(빙초산, 2.1 mL)을 적가하고, 온도를 0℃ 정도로 유지하고, 이어서, 트리메틸실릴 시아나이드(4.2 mL)를 15분의 기간 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃로 가온하고, 밤새 교반하였다. 냉각한 수득한 용액을 여과하고(200 mL) 반응 혼합물 내로 채우고, 반응 혼합물을 디클로로메탄(2×200 mL)으로 추출하였다. 디클로로메탄 층을, 수득한 용액을 여과하고(2×100 mL), 이어서, 염수(2×50 mL)로 세척하였다. 디클로로메탄 층을 무수 나트륨 설레이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 조 2-(벤질아미노)-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄니트릴(2.8 g)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제 없이 즉시 사용하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 238.2 [M+H]⁺.
- [0626] 단계 4: 2-(벤질아미노)-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산:
- [0627] 조 2-(벤질아미노)-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄니트릴(2.8 g)의 50 mL의 진한 하이드로클로르산 및 10 mL의 HOAc 중 용액을 90℃에서 24시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 2-(벤질아미노)-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산(513 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. 순수한 생성물을 키랄-HPLC로 정제하여 (R)-2-(벤질아미노)-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산(80 mg) 및 (S)-2-(벤질아미노)-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산(63 mg)을 수득하고, 이들 둘 다는 백색 고체였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 258.2 [M+H]⁺.
- [0628] 단계 5-A: (R)-2-아미노-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산[I-46]:
- [0629] (R)-2-(벤질아미노)-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산(80 mg, 0.31 mmol)의 20 mL의 MeOH 중 용액에 HCOONH₄(98 mg, 1.56 mmol) 및 Pd/C(100 mg)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 (R)-2-아미노-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산(I-46), (23 mg, 44%)을 백색 고체로서 수득하고;
- 1H-NMR (500 MHz, D₂O): δ 4.27 (dd, J = 24.0, 3.5 Hz, 1 H), 2.55-2.42 (m, 1 H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.993 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).
- [0630]
- [0631] 단계 5-B: (S)-2-아미노-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산[I-47]:
- [0632] (S)-2-(벤질아미노)-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산(63 mg, 0.24 mmol)의 15 mL의 MeOH 중 용액에 HCOONH₄(77 mg, 1.22 mmol) 및 Pd/C(100 mg)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 (S)-2-아미노-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산(I-47), (14 mg, 34%)을 백색 고체로서 수득하고;
- 1H-NMR (500 MHz, D₂O): δ 4.27 (dd, J = 24.0, 3.5 Hz, 1 H), 2.55-2.42 (m, 1 H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.993 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).
- [0633]

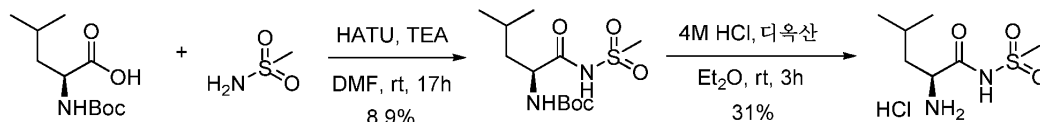
[0634] 실시예 147: (S)-2-아미노-4-메틸-N-(메틸설포닐)펜탄아미드 하이드로클로라이드[I-147].



I-147

[0635]

[0636] 합성 반응식:



[0637]

[0638] 절차 및 특성:

[0639] 단계 1: (S)-3급-부틸 4-메틸-1-(메틸설포나미도)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트:

[0640] (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-메틸펜탄산(1.0 g, 4.32 mmol), 메탄설포나미드(452 mg, 4.75 mmol) 및 HATU(1.8 g, 4.75 mmol)의 DMF(30 mL) 중 용액에 TEA(1.3 g, 12.9 mmol)를 첨가하고, 용액을 17시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-3급-부틸 4-메틸-1-(메틸설포나미도)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(130 mg, 0.42 mmol, 8.9%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI-, m/z): 307.0 [M-H]⁻.

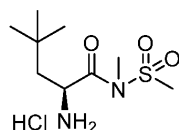
[0641] 단계 2: (S)-2-아미노-4-메틸-N-(메틸설포닐)펜탄아미드 하이드로클로라이드[I-147]:

[0642] (S)-3급-부틸 4-메틸-1-(메틸설포나미도)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(130 mg, 0.42 mmol)의 Et₂O(15 mL) 중 용액을 4 M HCl/디옥산(5 mL)을 첨가하고, 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 (S)-2-아미노-4-메틸-N-(메틸설포닐)펜탄아미드 하이드로클로라이드[I-147]를 백색 고체로서 수득하였다(32 mg, 0.13 mmol, 31%).

ESI-MS (EI+, m/z): 209.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3.96 (t, J = 3.0

[0643] Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.74-1.79 (m, 3H), 1.02-1.05 (m, 6H).

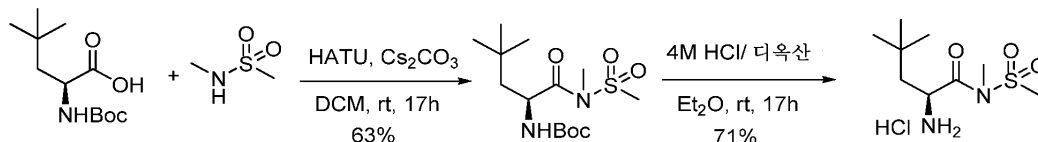
[0644] 실시예 193: (S)-2-아미노-N,4,4-트리메틸-N-(메틸설포닐)펜탄아미드 하이드로클로라이드[I-193].



I-193

[0645]

[0646] 합성 반응식:



[0647]

[0648] 절차 및 특성:

[0649] 단계 1: (S)-3급-부틸 4,4-디메틸-1-(N-메틸메탄설포나미도)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트:

[0650] (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4,4-디메틸펜탄산(500 mg, 1.97 mmol)의 DCM(60 mL) 중 용액에 HATU(900 mg, 2.36 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, Cs₂CO₃(1.92 g, 5.91 mmol), N-메틸메탄설포나미드(322 mg, 2.95 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 용액을 물(200 mL)로 희석하고, DCM(100 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고

(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 =1/5)로 정제하여 (S)-3급-부틸 4,4-디메틸-1-(N-메틸메틸설포나미도)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(420 mg, 1.25 mmol, 63%)를 황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 359.1 [M+Na]⁺.

[0651] 단계 2: (S)-2-아미노-N,4,4-트리메틸-N-(메틸설포닐)펜탄아미드하이드로클로라이드[I-193]:

[0652] (S)-3급-부틸 4,4-디메틸-1-(N-메틸메틸설포나미도)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(420 mg, 1.25 mmol)의 Et₂O(20 mL) 중 용액을 4 M HCl/디옥산(10 mL)을 첨가하고, 17시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 (S)-2-아미노-N,4,4-트리메틸-N-(메틸설포닐)펜탄아미드하이드로클로라이드[I-193]를 백색 고체로서 수득하였다(250 mg, 0.13 mmol, 71%).

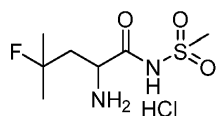
ESI-MS (EI⁺, m/z): 237.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ

8.55 (s, 3H), 4.59 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.63-1.67 (m, 1H),

0.95 (s, 9H).

[0653]

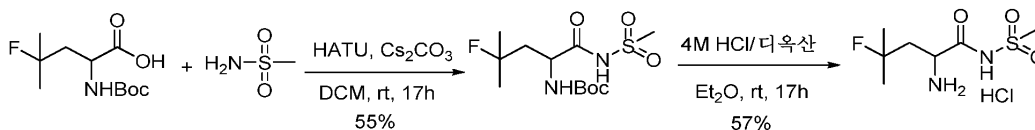
[0654] 실시예 192: 2-아미노-4-플루오로-4-메틸-N-(메틸설포닐)펜탄아미드 하이드로클로라이드[I-192].



I-192

[0655]

[0656] 합성 반응식:



[0657]

[0658] 절차 및 특성:

[0659] 단계 1: 3급-부틸 4-플루오로-4-메틸-1-(메틸설포나미도)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트:

[0660] 3급-부틸 4-플루오로-4-메틸-1-(메틸설포나미도)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(270 mg, 1.08 mmol)의 DCM(50 mL) 중 용액에 HATU(451 mg, 1.19 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, Cs₂CO₃(1.06 g, 3.24 mmol), 메탄설포나미드(206 mg, 2.17 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 용액을 물(200 mL)로 희석하고, DCM(100 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 =1/5)로 정제하여 (S)-3급-부틸 4,4-디메틸-1-(N-메틸메틸설포나미도)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(200 mg, 0.6 mmol, 55%)를 황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 344.1 [M+NH₄]⁺.

[0661] 단계 2: 2-아미노-4-플루오로-4-메틸-N-(메틸설포닐)펜탄아미드 하이드로클로라이드[I-192].

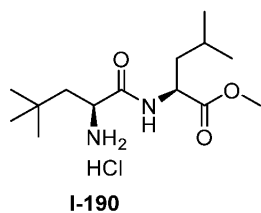
[0662] (S)-3급-부틸 4,4-디메틸-1-(N-메틸메틸설포나미도)-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(200 mg, 0.6 mmol)의 Et₂O(20 mL) 중 용액에 4 M HCl/디옥산(10 mL)을 첨가하고, 17시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 2-아미노-4-플루오로-4-메틸-N-(메틸설포닐)펜탄아미드 하이드로클로라이드[I-192]를 백색 고체로서 수득하였다(89.8 mg, 0.34 mmol, 57%).

ESI-MS (EI⁺, m/z): 227.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 3H), 4.02

(s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

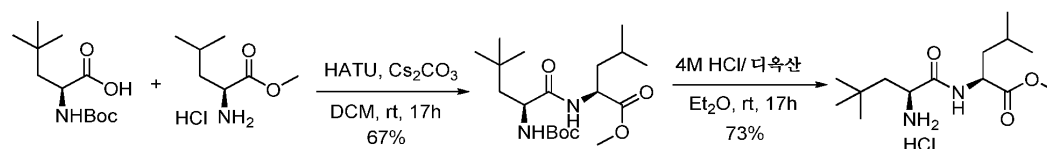
[0663]

[0664] 실시예 190: (S)-메틸 2-((S)-2-아미노-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드 [I-190].



[0665]

[0666] 합성 반응식:



[0667]

[0668] 절차 및 특성:

[0669] 단계 1: (S)-메틸 2-((S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트:

[0670] (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4,4-디메틸펜탄산(500 mg, 2.0 mmol)의 DCM(80 mL) 중 용액에 HATU(900 mg, 2.3 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, Cs₂CO₃(1.95 g, 6.0 mmol), (S)-메틸 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드(555 mg, 3.0 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 용액을 물(200 mL)로 희석하고, DCM(100 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세이트/페트롤리움 에테르 =1/5)로 정제하여 (S)-메틸 2-((S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트(500 mg, 1.34 mmol, 67%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 317.2 [M-56]⁺.

[0671] 단계 2: (S)-메틸 2-((S)-2-아미노-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드 [I-190].

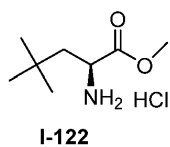
[0672] (S)-메틸 2-((S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트(500 mg, 1.34 mmol)의 Et₂O(20 mL) 중 용액을 4 M HCl/디옥산(10 mL)을 첨가하고, 17시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 (S)-메틸 2-((S)-2-아미노-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드 [I-190]를 백색 고체로서 수득하였다(300 mg, 0.97 mmol, 73%).

ESI-MS (EI⁺, m/z): 273.2 [M+H]⁺. 1H NMR

(500 MHz, DMSO) δ 9.07-9.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 3H), 4.29-4.34 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.50-1.62 (m, 3H), 0.86-0.91 (m, 15H).

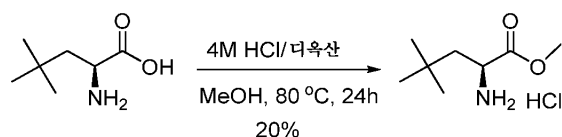
[0673]

[0674] 실시예 122: (S)-메틸 2-아미노-4,4-디메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드 [I-122].



[0675]

[0676] 합성 반응식:



[0677]

[0678] 절차 및 특성:

[0679] 단계 1: (S)-메틸 2-아미노-4,4-디메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드[I-122]:

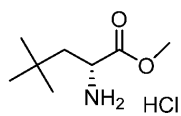
[0680] (S)-2-아미노-4,4-디메틸펜탄산(100 mg, 0.69 mmol)의 MeOH(10 mL) 중 용액을 4 M HCl/디옥산(10 mL)에 첨가하고, 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 Et₂O로 비팅(beat)하고, (S)-메틸 2-아미노-4,4-디메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드[I-122]를 백색 고체로서 수득하였다(23.6 mg, 0.12 mmol, 20%).

ESI-

MS (EI⁺, m/z): 160.1 [M+H]⁺. 1H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 4.02-4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.64-1.68 (m, 1H), 1.03-1.05 (d, 9H),.

[0681]

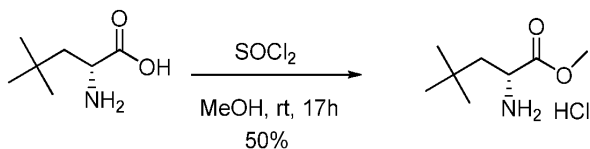
[0682] 실시예 123: (R)-메틸 2-아미노-4,4-디메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드[I-123].



I-123

[0683]

[0684] 합성 반응식:



[0685]

[0686] 절차 및 특성:

[0687] 단계 1: (R)-메틸 2-아미노-4,4-디메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드[I-123]:

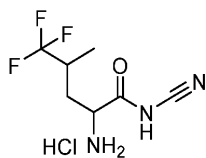
[0688] (R)-2-아미노-4,4-디메틸펜탄산(50 mg, 0.34 mmol)의 무수 MeOH(10 mL) 중 혼합물에 SOCl₂(0.5 mL)을 첨가하고, 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 Et₂O로 비팅하여 (R)-메틸 2-아미노-4,4-디메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드[I-123]를 백색 고체로서 수득하였다(34.2 mg, 0.17 mmol, 50%).

ESI-MS (EI⁺, m/z):

160.1 [M+H]⁺. 1H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 4.02-4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.64-1.68 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).

[0689]

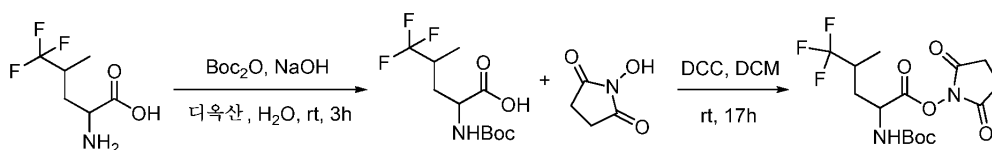
[0690] 실시예 205: 2-아미노-N-시아노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄아미드 하이드로클로라이드[I-205].



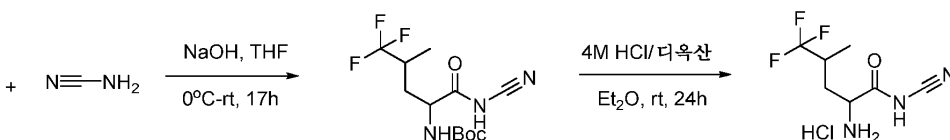
I-205

[0691]

[0692] 합성 반응식:



[0693]



[0694]

[0695] 절차 및 특성:

[0696] 단계 1: 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산:

[0697] 2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(250 mg, 1.35 mmol), Boc₂O(353 mg, 1.62 mmol), NaOH(80 mg, 2.0 mmol)의 혼합물을 디옥산(10 mL) 및 H₂O(2 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 물(200 mL)로 희석하고, DCM(50 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 물(20 mL x 2), 및 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 조 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(385 mg)을 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 307.9 [M+Na]⁺.

[0698] 단계 2: 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜타노에이트:

[0699] 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(385 mg, 1.35 mmol), 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온(197 mg, 1.71 mmol), DCC(353 mg, 1.71 mmol)의 혼합물을 DCM(15 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 여과하고, 여과물을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 조 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜타노에이트(400 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 282.9 [M-100]⁺.

[0700] 단계 3: 3급-부틸 1-시아나미도-5,5,5-트리플루오로-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일카바메이트:

[0701] 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜타노에이트(300 mg, 0.78 mmol), 시안아미드(66 mg, 1.57 mmol), NaOH(156 mg, 3.9 mmol)의 혼합물을 THF(16 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 및 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 용액을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 3급-부틸 1-시아나미도-5,5,5-트리플루오로-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(45 mg, 0.14 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI⁺, m/z): 310.3 [M+H]⁺.

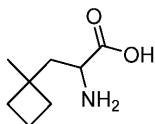
[0702] 단계 4: 2-아미노-N-시아노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄아미드 하이드로클로라이드[I-205]:

[0703] 3급-부틸 1-시아나미도-5,5,5-트리플루오로-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(45 mg, 0.14 mmol)의 Et₂O(20 mL) 중 용액에 4 M HCl/디옥산(10 mL)을 첨가하고, 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 2-아미노-N-시아노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄아미드 하이드로클로라이드[I-205](12.3 mg, 0.05 mmol, 27%)를 백색 고체로서 수득하였다.

MS (EI⁺, m/z): 210.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 4.06-4.09 (m, 1H), 2.43-2.65 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 2H), 1.18-1.22 (m, 3H).

[0704]

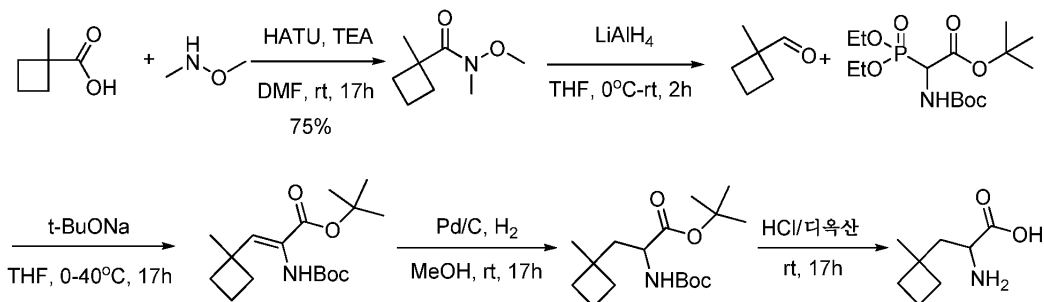
[0705] 실시예 206: 2-아미노-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산[I-206].



I-206

[0706]

[0707] 합성 반응식:



[0708]

[0709]

[0710] 절차 및 특성:

[0711] 단계 1: N-메톡시-N,1-디메틸사이클로부탄카복스아미드:

[0712] 1-메틸사이클로부탄카복실산(11.6 g, 0.1 mol), N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(19.5 g, 0.2 mol) 및 HATU(42 g, 0.11 mol)의 DMF(300 mL) 중 용액에 TEA(30.3 g, 0.3 mol)를 첨가하고, 용액을 17시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 물(600 mL)로 희석하고, EtOAc(400 mL x 2)로 추출하였다. 유기 상을 1 N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켜 N-메톡시-N,1-디메틸사이클로부탄카복스아미드(12.2 g, 0.07 mol, 75%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 158.2 [M+H]⁺.

[0713] 단계 2: 1-메틸사이클로부탄카르보알데히드:

[0714] N-메톡시-N,1-디메틸사이클로부탄카복스아미드(2.0 g, 12.7 mmol)의 무수 THF(20 mL) 중 용액에 1 M LiAlH₄(19 mL, 19 mmol)를 0°C에서 N₂하에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 세네트(seignette) 염으로 서서히 켄칭하고, Et₂O(100 mL)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 다음 단계에서 사용하였다.

[0715] 단계 3: (Z)-3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)아크릴레이트:

[0716] 위티그 시약(2.15 g, 5.86 mmol)의 무수 THF(80 mL) 중 용액에 t-BuONa(844 mg, 8.79 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 1-메틸사이클로부탄카르보알데히드의 용액을 첨가하고, 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc(100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 =1/30)로 정제하여 (Z)-3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)아크릴레이트(700 mg, 2.2 mmol)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 200.2 [M-56*2]⁺.

[0717] 단계 4: 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)프로파노에이트:

[0718] (Z)-3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)아크릴레이트(700 mg, 2.2 mmol) 및 Pd/C(10%, 100 mg)의 MeOH(100 mL) 중 혼합물을 30°C에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하여 건조시켜 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)프로파노에이트(600 mg, 조 물질)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 158.2 [M-156]⁺.

[0719] 단계 5: 2-아미노-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산[I-206]:

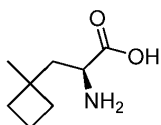
[0720] 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)프로파노에이트(600 mg, 조 물질)의 Et₂O(20 mL) 중 용액에 4 M HCl/디옥산(10 mL)을 첨가하고, 17시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 농축하여 2-아미노-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산을 수득하였다.

MS (EI⁺, m/z): 158.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 3.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.88-1.64 (m, 7H), 1.15 (s, 3H).

[0721]

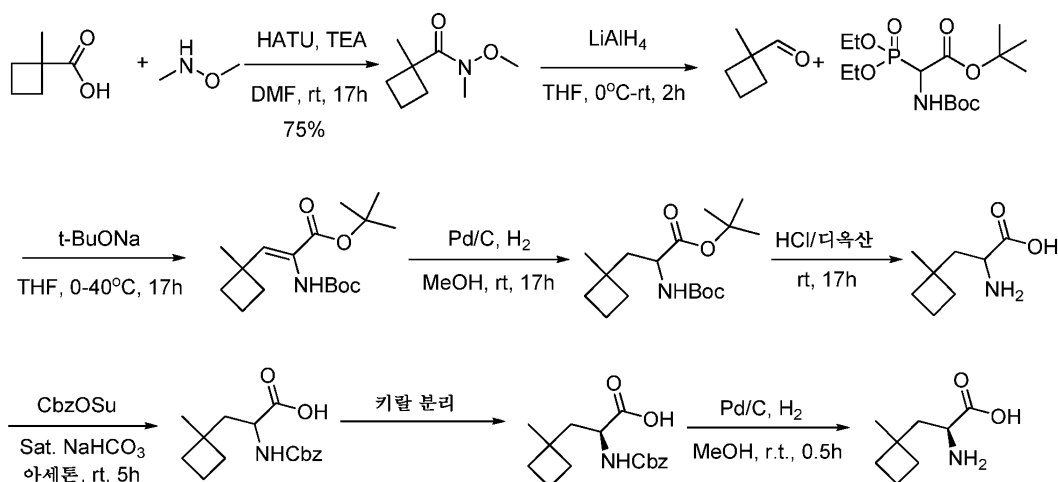
[0722] 실시예 93: S-2-아미노-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산[I-93].



I-93

[0723]

[0724] 합성 반응식:



[0725]

[0726]

[0727]

[0728] 절차 및 특성:

[0729] 2-아미노-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산에 대한 과정은 실시예 8에서와 동일하다.

[0730] 단계 6: 2-(벤질옥시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산:

[0731] 2-아미노-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산(300 mg, 조 물질), CbzOSu(714 mg, 2.8 mmol)의 아세톤(10 mL) 및 포화 NaHCO₃(3 mL) 중 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용액을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 2-(벤질옥시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산(160 mg, 0.54 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI⁺, m/z): 292.0[M+H]⁺.

[0732] 단계 7: (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산:

[0733] 2-(벤질옥시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산(160 mg, 0.54 mmol)을 키랄-HPLC로 정제하여 (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산(50 mg, 0.17 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI⁺, m/z): 292.0[M+H]⁺.

[0734] 단계 8: (S)-2-아미노-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산[I-93]:

[0735] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산(50 mg, 0.17 mmol) 및 Pd/C(10%, 10 mg)의 MeOH(10 mL) 중 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-2-아미노-3-(1-메틸사이클로부틸)프로판산[I-93](2 mg, 0.01 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

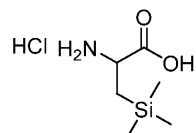
MS (EI⁺, m/z):

292.0[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 3.76-3.79 (t, 1H), 1.96-2.00 (m, 1H), 1.61-1.86 (m, 7H), 1.11 (s, 3H).

[0736]

[0737]

실시예 204: 2-아미노-3-(트리메틸실릴)프로판산 하이드로클로라이드 [I-204]

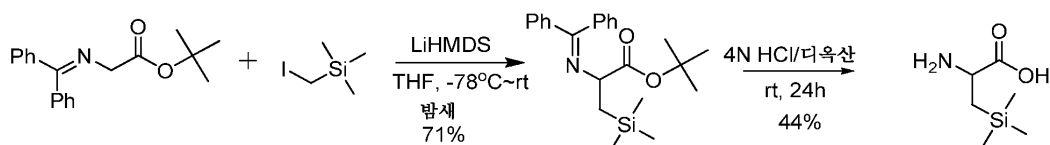


I-204

[0738]

[0739]

합성 반응식:



[0740]

[0741]

절차 및 특성:

[0742]

단계 1: 3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-3-(트리메틸실릴)프로파노에이트:

[0743]

3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)아세테이트(2.5 g, 8.47 mmol)의 THF(20 mL) 중 용액을 -78°C로 냉각하고, 이어서, LiHMDS(8.47 mL, 8.47mmol)를 N₂하에 적가하였다. 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. (요오도메틸)트리메틸실란(1.8 g, 8.47 mmol)을 적가하였다. 용액을 -78°C에서 대략 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 염수(25 mL *2)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축하고, 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/헥스메틸 에테르 =1/30)로 정제하여 3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-3-(트리메틸실릴)프로파노에이트(2.3 g, 6.04 mmol, 71%)를 황색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 382.3 [M+H]⁺.

[0744]

단계 2: 2-아미노-3-(트리메틸실릴)프로판산 하이드로클로라이드 [I-204]:

[0745]

3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-3-(트리메틸실릴)프로파노에이트(500 mg, 1.31 mmol)의 4 M HCl/디옥산(6 mL) 중 용액을 17시간 동안 실온에서 교반하였다. DCM(80 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과하여 2-아미노-3-(트리메틸실릴)프로판산 하이드로클로라이드 [I-204]를 백색 고체로서 수득하였다(113 mg, 0.57 mmol, 44%).

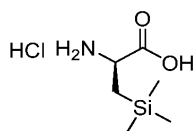
ESI-MS (EI⁺, m/z): 162.2

[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 13.78 (br, 1H), 8.33 (br, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.00-1.14 (m, 2H), 0.06 (s, 9H).

[0746]

[0747]

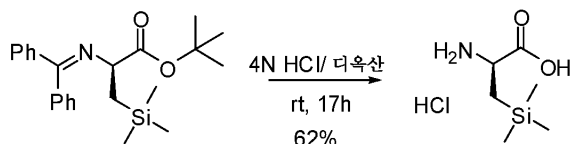
실시예 201: (S)-2-아미노-3-(트리메틸실릴)프로판산 하이드로클로라이드 [I-201].



I-201

[0748]

[0749] 합성 반응식:



[0750]

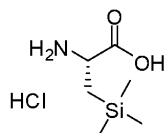
[0751] 절차 및 특성:

[0752] 단계 1: (S)-2-아미노-3-(트리메틸실릴)프로판산 하이드로클로라이드 [I-201]:

[0753] (S)-3-급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-3-(트리메틸실릴)프로파노에이트(300 mg, 0.79 mmol)의 4 M HCl/디옥산 (3 mL) 중 용액을 17시간 동안 실온에서 교반하였다. DCM(40 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과하여 (S)-2-아미노-3-(트리메틸실릴)프로판산 하이드로클로라이드 [I-201]를 백색 고체로서 수득하였다(92 mg, 0.47 mmol, 62%).

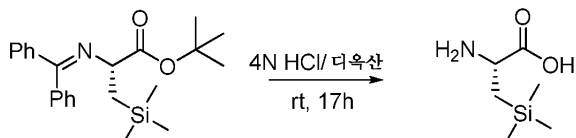
[0754] ESI-MS (EI⁺, m/z): 162.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 13.76 (br, 1H), 8.38 (br, 1H), 3.76 (m, 1H), 1.02-1.16 (m, 2H), 0.06 (s, 9H).

[0755] 실시예 200: (R)-2-아미노-3-(트리메틸실릴)프로판산 하이드로클로라이드 [I-200].



[0756] **I-200**

[0757] 합성 반응식:



[0758]

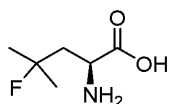
[0759] 절차 및 특성:

[0760] 단계 1: (R)-2-아미노-3-(트리메틸실릴)프로판산 하이드로클로라이드 [I-200]:

[0761] (R)-3-급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-3-(트리메틸실릴)프로파노에이트(300 mg, 0.79 mmol)의 4 M HCl/디옥산 (3 mL) 중 용액을 17시간 동안 실온에서 교반하였다. DCM(40 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과하여 (R)-2-아미노-3-(트리메틸실릴)프로판산 하이드로클로라이드 [I-200]를 백색 고체로서 수득하였다(80 mg, 0.41 mmol, 52%).

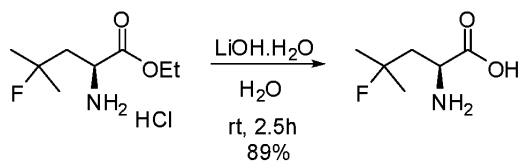
[0762] ESI-MS (EI⁺, m/z): 162.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 13.77 (br, 1H), 8.33 (br, 1H), 3.76 (m, 1H), 1.02-1.14 (m, 2H), 0.06 (s, 9H).

[0763] 실시예 194: (S)-2-아미노-4-플루오로-4-메틸펜탄산 [I-194].



[0764] **I-194**

[0765] 합성 반응식:



[0766]

[0767] 절차 및 특성:

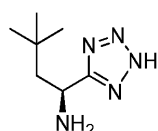
[0768] 단계 1: (S)-2-아미노-4-플루오로-4-메틸펜탄산[I-194]:

[0769] (S)-에틸 2-아미노-4-플루오로-4-메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드(65 mg, 0.31 mmol), LiOH.H₂O(29 mg, 0.69 mmol)의 H₂O(2 mL) 중 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고, 이어서, 1N HCl을 첨가하여 pH=3으로 조정하였다. 혼합물을 직접적으로 역-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 (S)-2-아미노-4-플루오로-4-메틸펜탄산[I-194](40 mg, 0.27 mmol, 87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (EI⁺, m/z): 150.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (br, 2H), 3.79 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.42 (d, Jz=3.5 Hz, 3H), 1.37 (d, Jz=4.0 Hz, 3H).

[0770]

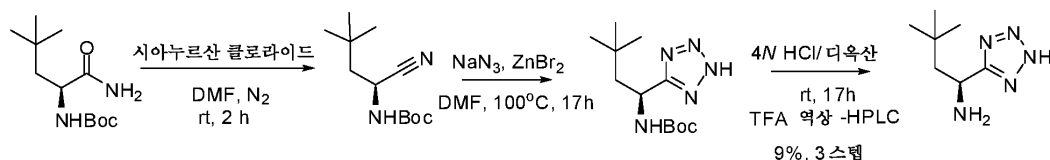
[0771] 실시예 94: (S)-3,3-디메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부탄-1-아민 [I-94].



I-94

[0772]

[0773] 합성 반응식:



[0774]

[0775] 절차 및 특성:

[0776] 단계 1: (S)-3급-부틸 1-시아노-3,3-디메틸부틸카바메이트:

[0777] (S)-3급-부틸 1-아미노-4,4-디메틸-1-옥소펜탄-2-일카바메이트(500 mg, 2.1 mmol)의 DMF(10 mL) 중 용액에 시아누르산 클로라이드(450 mg, 2.5 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 염수(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축하여 조 (S)-3급-부틸 1-시아노-3,3-디메틸부틸카바메이트(500mg)를 황색 도프(dope)로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 249.2 [M+Na]⁺.

[0778] 단계 2: (S)-3급-부틸 3,3-디메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부틸카바메이트:

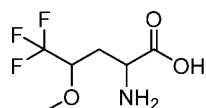
[0779] (S)-3급-부틸 1-시아노-3,3-디메틸부틸카바메이트(조물질 500 mg), ZnBr₂(900 mg, 4.0 mmol), NaN₃(260 mg, 4.0 mmol)의 DMF(20 mL) 중 혼합물을 17시간 동안 100°C에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 염수(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(60 mL)로 추출하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축하여 조 (S)-3급-부틸 3,3-디메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부틸카바메이트(400mg)를 황색 도프로 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 214.3 [M+H-56]⁺.

[0780] 단계 3: ((S)-3,3-디메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부탄-1-아민 [I-94]:

[0781] (S)-3급-부틸 3,3-디메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부틸카바메이트(조물질 300 mg)의 4 M HCl/디옥산(3.5 mL) 중 용액을 17시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 용액을 농축하고, 직접적으로 역상-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μ m, 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세트니트릴)로 정제하여 (S)-3,3-디메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부탄-1-아민 2,2,2-트리플루오로아세트산 염[I-94](30 mg, 0.11 mmol, 9% 3단계 동안)을 백색 고체로서 수득하였다.

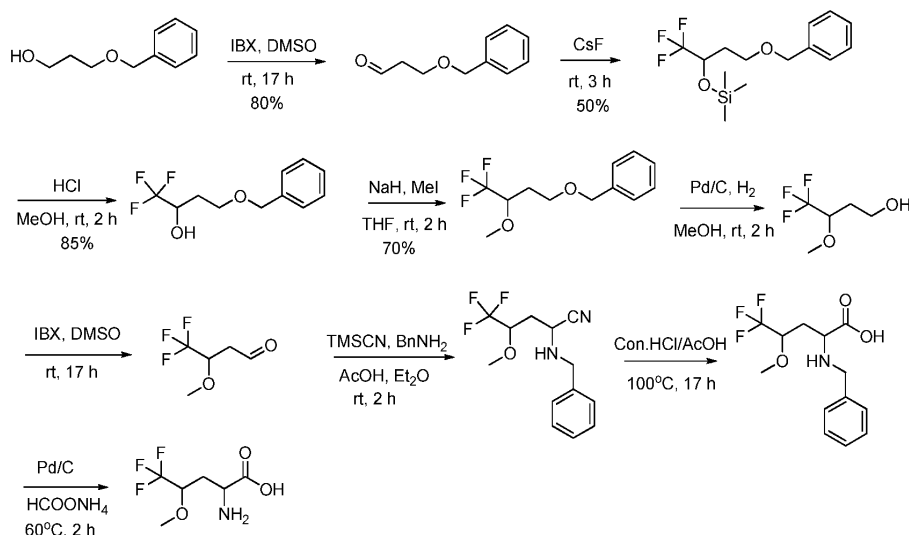
[0782] MS (EI⁺, m/z): 170.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (br, 3H), 4.48 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.73 (dd, J_z=3.5, 16.5 Hz 1H), 0.72 (s, 9H).

[0783] 실시예 175: 2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메톡시펜탄산[I-175]의 합성:



I-175

[0785] 합성 반응식:



[0787] 절차 및 특성:

[0788] 단계 1: (S)-벤질 4-메틸-2-(페닐메틸설폰아미도)펜타노에이트:

[0789] 3-(벤질옥시) 프로판-1-올(10.0 g, 60.24 mmol)의 DMSO(100 mL) 중 용액에 IBX(20.2 g, 72.29 mmol)를 빙-육하에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 이러한 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(300 mL)에 붓고, EA(200 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 물(200 mL x 3), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용액을 농축하고, 조 물질을 SGC로 정제하여 밝은 황색 액체를 수득하였다(8.0 g, 81%).

[0790] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 4.53 (s, 2 H), 3.8-3.83 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H).

[0791] 단계 2: (4-(벤질옥시)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일옥시)트리메틸실란:

[0792] 3-(벤질옥시)프로판알(4.0 g, 24.4 mmol)의 THF(50 mL) 중 용액에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란(10.4 g, 73.2 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이어서, CsF(0.37 g, 2.44 mmol)를 첨가하였다. 수득한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 물(100 mL)로 켄칭하고, EA(100 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 ISCO 바이오타지(biotage)로 정제하여 (4-(벤질옥시)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일옥시)트리메틸실란을 무색 액체로서 수득하였

다. (4.5 g, 60%)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (m, 5H), 4.51 (t, J= 12 Hz, 2 H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 0.13 (s, 9H).

단계 3: 4-(벤질옥시)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올:

4-(벤질옥시)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올(4.5 g, 14.7 mmol)의 HCl 용액(MeOH 중 3 M, 50 ml) 중 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 농축하고, ISCO 바이오타지로 정제하여 4-(벤질옥시)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올(2.75 g, 80%)을 무색 액체로서 수득하였다.

단계 4: ((4,4,4-트리플루오로-3-메톡시부톡시)메틸)벤젠:

4-(벤질옥시)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올(2.75 g, 11.75 mmol)의 THF(100 ml) 중 용액에 t-BuOK(1.58 g, 14.1 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이러한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, MeI(2.17 g, 15.28 mmol)를 첨가하고, 실온에서 또다른 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(100 ml)로 켄칭하고, EA(100 ml x 2)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 ISCO 바이오타지로 정제하여 ((4,4,4-트리플루오로-3-메톡시부톡시) 메틸) 벤젠(2.04 g, 70%)을 무색 액체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (m, 5H), 4.53 (t, J= 12 Hz, 2 H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 1H).

단계 5: 4,4,4-트리플루오로-3-메톡시부탄-1-올:

((4,4,4-트리플루오로-3-메톡시부톡시)메틸)벤젠(2.04 g, 8.23 mmol) 및 Pd/C(0.5 g)의 MeOH(30 mL) 중 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 여과하고, 농축하여 4,4,4-트리플루오로-3-메톡시부탄-1-올을 무색 액체로서 수득하였다. 이러한 조 물질을 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

단계 6: 4,4,4-트리플루오로-3-메톡시부탄알:

4,4,4-트리플루오로-3-메톡시부탄-1-올(마지막 단계로부터의 조 물질 1.3 g)의 DMSO(20 mL) 중 용액에 IBX(2.76 g, 9.88 mmol)를 빙-육하에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 이러한 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(80 mL)에 붓고, Et₂O(80 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 물(80 mL x 3), 및 염수(80 mL)로 세척하고, 용액을 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

단계 7: 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메톡시펜탄니트릴:

상기 4,4,4-트리플루오로-3-메톡시부탄알의 Et₂O(160 mL) 중 용액에 벤질아민(2 mL), AcOH(2.0 mL) 및 이어서, TMSCN(3 mL)을 빙-육하에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 이러한 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 용액을 물(200 mL)로 희석하고, EA(100 mL)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켜 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메톡시펜탄니트릴(2.0 g, 조 물질)을 갈색 농후한 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 사용하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z):

단계 8: 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메톡시펜탄산:

2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메톡시펜탄니트릴(2.0 g, 조 물질)의 진한 HCl(30 mL) 및 AcOH(10 mL) 중 용액을 100℃로 17시간 동안 가열하였다. 용액을 농축하여 건조시키고, H₂O(100 mL) 및 ACN(50 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 pH 3 내지 4로 조정하고, 혼합물을 여과하고, 건조시켜 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메톡시펜탄산(0.8 g, 35% 4 단계 동안)을 갈색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): [M+H]⁺.

단계 9: 2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메톡시펜탄산[I-175]:

2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메톡시펜탄산(300 mg, 1.03 mmol) 및 HCOONH₄(650 mg, 10.3 mmol)의 MeOH(10 ml) 중 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 역상 바이오타지로 정제하여 2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메톡시펜탄산[I-175]을 백색 고체로서 수득하였다.

[0810]

[0811]



[0814]

[0815]

[0816]

[0817]

[0818]

[0819]

[0820]

탄산(1.4 g, 10.0 mmol, 95%)을 황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 143.2 [M-H]⁺.

[0821] 단계 4: N-메톡시-N,3,3,4-테트라메틸펜탄아미드:

[0822] 3,3,4-트리메틸펜탄산(1.4 g, 10.0 mmol)의 30 mL의 DMF 중 용액에 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.2 g, 12.0 mmol)를 20℃에서 첨가하고, 이어서, DIEA(3.8 g, 30.0 mmol)를 첨가하였다. 이어서, HATU(5.8 g, 15.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 교반하면서 25℃로 가열하고, 18시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 물, 이어서, 메틸 3급-부틸 에테르(50 mL*2)로 켄칭하였다. 상 분리하고, 유기 층을 염수(80 mL*3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 N-메톡시-N,3,3,4-테트라메틸펜탄아미드(1.5 g, 90%)를 갈색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 188.2 [M+H]⁺.

[0823] 단계 4: 3,3,4-트리메틸펜탄알:

[0824] N-메톡시-N,3,3,4-테트라메틸펜탄아미드(1.9 g, 0.01 mol)의 30 mL의 THF의 용액에 LiAlH₄(1 g, 0.03 mol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물, 이어서, 메틸 3급-부틸 에테르(50 mL*2)로 켄칭하였다. 상 분리하고, 유기 층을 염수(80 mL*3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물은 3,3,4-트리메틸펜탄알(1.3 g, 95%)을 무색 용액으로서 포함하고, 이를 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[0825] 단계 5: 2-(벤질아미노)-4,4,5-트리메틸헥산니트릴:

[0826] 상기 3,3,4-트리메틸펜탄알의 메틸 3급-부틸 에테르(120 mL) 중 용액에 벤질아민(1.6 mL), AcOH(1.0 mL) 및 이어서, TMSN(1.8 mL)를 빙-육하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃로 가온하고, 밤새 교반하였다. 용액을 물(60 mL)로 희석하고, EtOAc(30 mL)로 추출하고, 유기 상을 물(50 mL x 2), 및 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켜 2-(벤질아미노)-4,4,5-트리메틸헥산니트릴(2 g, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 사용하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 245.4 [M+H]⁺.

[0827] 단계 6: 2-(벤질아미노)-4,4,5-트리메틸헥산산:

[0828] 2-(벤질아미노)-4,4,5-트리메틸헥산니트릴(2 g, 조 물질)의 진한 HCl(60 mL) 및 AcOH(10 mL) 중 용액을 18시간 동안 95℃로 가열하였다. 용액을 15℃로 냉각하고, pH를 3 내지 4로 포화 NaHCO₃ 용액으로 조정하고, 혼합물을 여과하고, 건조시켜 2-(벤질아미노)-4,4,5-트리메틸헥산산(0.6 g, 2.3 mmol, 30% 3 단계 동안)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 264.4 [M+H]⁺.

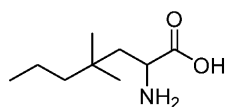
[0829] 2-아미노-4,4,5-트리메틸헥산산[I-176]:

[0830] 2-(벤질아미노)-4,4,5-트리메틸헥산산(78 mg, 0.3 mmol)의 8 mL의 MeOH 중 용액에 HCOONH₄(0.13 g, 2.0 mmol) 및 Pd/C(30 mg)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-6,6,6-트리플루오로-4-메틸헥산산[I-176](40 mg, 90%)을 백색 고체로서 수득하고;

ESI-MS (EI⁺, m/z): 174.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 3.56 (dd, J = 7.2, 4.9 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 14.7, 4.9 Hz, 1H), 1.66 – 1.51 (m, 2H), 0.97 (d, J = 14.9 Hz, 6H), 0.92 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 6H).

[0831]

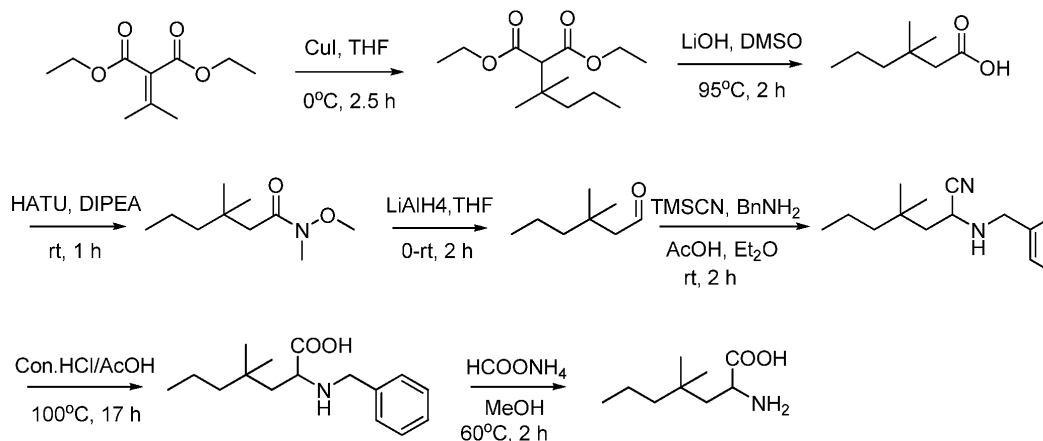
[0832] 실시예 178: 2-아미노-4,4-디메틸헥탄산[I-178]



I-178

[0833]

[0834] 합성 반응식:



[0835]

[0836] 절차 및 특성:

[0837] 절차는 실시예 176에서 사용된 것과 동일하였다.

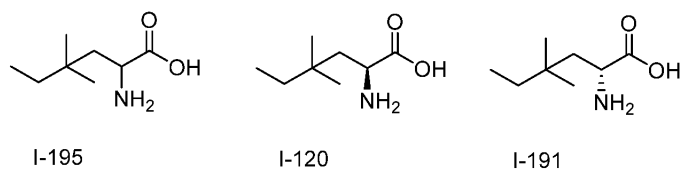
[0838] 2-아미노-4,4-디메틸헥탄산[I-178]:

^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ

3.77 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.6-1.56 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 4H), 1.01-0.92 (m, 9 H).

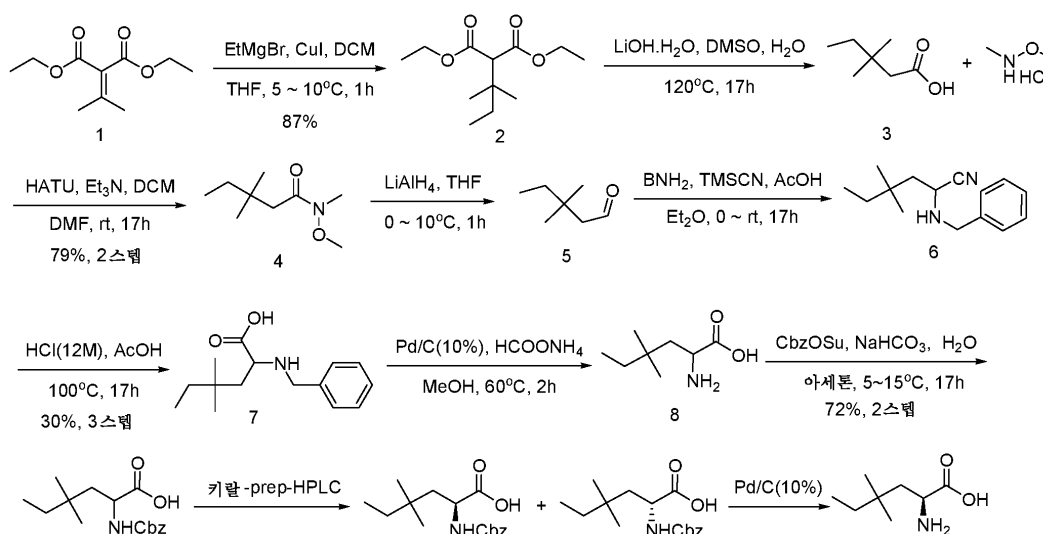
[0839]

[0840] 실시예 195: 2-아미노-4,4-디메틸헥탄산[I-195], (S)-2-아미노-4,4-디메틸헥탄산[I-120], (R)-2-아미노-4,4-디메틸헥탄산[I-191].



[0841]

[0842] 합성 반응식:



[0843]

[0844] 절차 및 특성:

[0845] 절차는 실시예 176에서 사용된 것과 동일하였다.

[0846] 2-아미노-4,4-디메틸헥산산[I-195]:

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 3.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.93 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.57 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.22-1.26 (m, 2H), 0.86 (d, (dd, $J = 2.0$ Hz, 6H), 0.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[0847]

[0848] (S)-2-아미노-4,4-디메틸헥산산[I-120]:

^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 3.43 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.42 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.23-1.28 (m, 2H), 0.87 (d, (dd, $J = 4.5$ Hz, 6H), 0.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

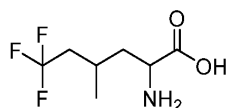
[0849]

[0850] (R)-2-아미노-4,4-디메틸헥산산[I-191]:

^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 3.43 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.42 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.23-1.28 (m, 2H), 0.87 (d, (dd, $J = 4.5$ Hz, 6H), 0.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[0851]

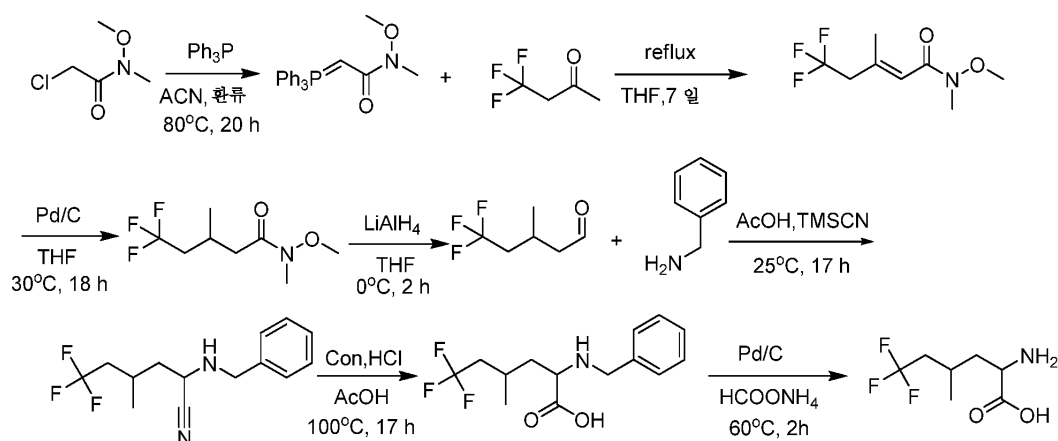
[0852] 실시예 177: 2-아미노-6,6,6-트리플루오로-4-메틸헥산산[I-177]:



I-177

[0853]

[0854] 합성 반응식:



[0855]

[0856] 절차 및 특성:

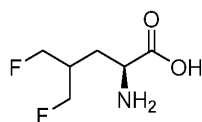
[0857]

[0858] 단계 1: N-메톡시-N-메틸-2-(트리페닐-15-포스파닐리덴)아세트아미드:

(2-클로로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드(13.7 g, 0.1 mol) 및 트리페닐포스판(26.2 g, 0.1 mol)의 아세트오니트릴(200 mL) 중 혼합물을 80°C로 가열하고, 20시간 동안 유지하였다. 혼합물을 냉각하고, 농축하여 용매를 40°C 이하에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(200 mL), 이어서, 2 N KOH(100 mL)에 용해시켰다. 수득한 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상 분리하고, 유기 층을 염수(200 mL*3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켜 N-메톡시-N-메틸-2-(트리페닐-15-포스파닐리덴) 아세트아미드(36 g, 0.1 mol, 98%)를 황색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 364.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- [0859] 단계 2: (E)-5,5,5-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸펜트-2-엔아미드:
- [0860] N-메톡시-N-메틸-2-(트리페닐-15-포스파닐리덴) 아세트아미드(36.3 g, 0.1 mol) 및 4,4,4-트리플루오로부탄-2-온(25.2 g, 0.2 mol)의 테트라하이드로푸란(500 mL) 중 혼합물을 70℃로 가열하고, 7일 동안 유지하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축하여 용매를 40℃ 이하에서 진공하에 제거하였다. 잔류물을 0 내지 35%의 페트롤리움 에테르 중 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼(200 g, 200 ~ 300 메쉬, UV 254 nm)으로 정제하여 (E)-5,5,5-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸펜트-2-엔아미드(6 g, 0.03 mol, 28%)를 황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 212.2 $[M+H]^+$.
- [0861] 단계 3: 5,5,5-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸펜탄아미드:
- [0862] (E)-5,5,5-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸펜트-2-엔아미드(6 g, 0.03 mol) 및 Pd/C(10%, 400 mg)의 THF(100 mL) 중 혼합물을 30℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공하에 농축하여 건조시켜 5,5,5-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸펜탄아미드(6 g, 0.03 mol, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 214.2 $[M+H]^+$.
- [0863] 단계 4: 5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄알:
- [0864] 5,5,5-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸펜탄아미드(6 g, 0.03 mol)의 100 mL의 THF 중 용액에 $LiAlH_4$ (1 g, 0.03 mol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물, 이어서, 메틸 3급-부틸 에테르(60 mL*2)로 켄칭하였다. 상 분리하고, 유기 층을 염수(80 mL*3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 포함하여 5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄알(4.5 g, 95%)을 무색 용액으로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.
- [0865] 단계 5: 2-(벤질아미노)-6,6,6-트리플루오로-4-메틸헥산니트릴:
- [0866] 상기 5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄알의 메틸 3급-부틸 에테르(200 mL) 중 용액에 벤질아민(5 mL), AcOH(4.0 mL) 및 이어서, TMSN(5 mL)을 빙-육하에 첨가하였다. 혼합물을 20℃로 가온하고, 밤새 교반하였다. 용액을 물(100 mL)로 희석하고, EtOAc(100 mL)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켜 2-(벤질아미노)-6,6,6-트리플루오로-4-메틸헥산니트릴(6 g, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 사용하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 271.3 $[M+H]^+$.
- [0867] 단계 6: 2-(벤질아미노)-6,6,6-트리플루오로-4-메틸헥산산:
- [0868] 2-(벤질아미노)-6,6,6-트리플루오로-4-메틸헥산니트릴(3 g, 조 물질)의 진한 HCl(100 mL) 및 AcOH(20 mL) 중 용액을 100℃로 17시간 동안 가열하였다. 용액을 15℃로 냉각하고, pH를 3 내지 4로 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 조정하고, 혼합물을 여과하고, 건조시켜 2-(벤질아미노)-6,6,6-트리플루오로-4-메틸헥산산(1 g, 13.4 mmol, 33% 3 단계 동안)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 290.3 $[M+H]^+$.
- [0869] 2-아미노-6,6,6-트리플루오로-4-메틸헥산산[I-177]:
- [0870] 2-(벤질아미노)-6,6,6-트리플루오로-4-메틸헥산산(88 mg, 0.31 mmol)의 8 mL의 MeOH 중 용액에 $HCOONH_4$ (0.13 g, 2.0 mmol) 및 Pd/C(30 mg)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-6,6,6-트리플루오로-4-메틸헥산산[I-177](45 mg, 84%)을 백색 고체로서 수득하고;
- ESI-MS (EI^+ , m/z): 200.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 3.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 1H), 2.19 – 1.96 (m, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 1H), 1.63 – 1.35 (m, 1H), 0.98 (dd, J = 16.5, 6.2 Hz, 3H).
- [0871]

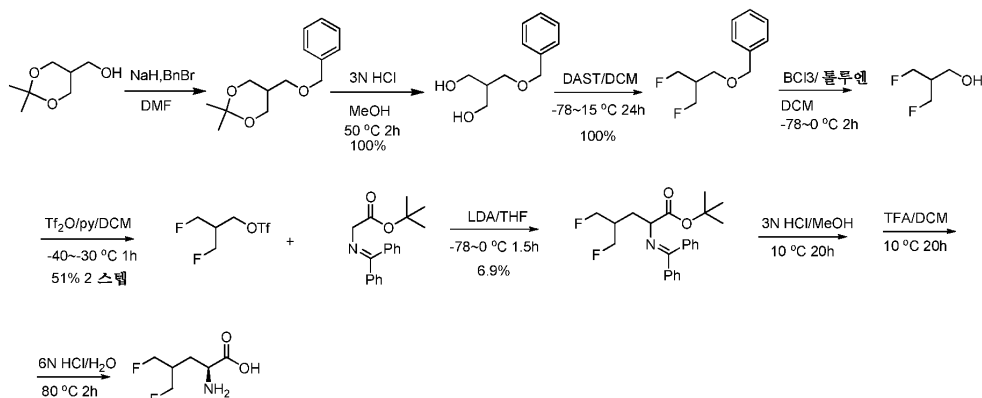
[0872] 실시예 179: (S)-2-아미노-5-플루오로-4-(플루오로메틸)펜탄산[I-179]



I-179

[0873]

[0874] 합성 반응식:



[0875]

[0876] 절차 및 특성:

[0877] 단계 1: 5-(벤질옥시메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산:

[0878] (2,2-디메틸-1,3-디옥산-5-일)메탄올(0.29 g, 2.0 mmol)의 DMF(10 mL) 중 용액에 NaH(오일 중 60%, 0.12 g, 3.0 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.2시간 동안 교반하였다. 이어서, (브로모메틸) 벤젠(0.45 g, 2.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10℃로 3시간 동안 가온하고, 18시간 동안 정치하였다. 반응 혼합물을 빙수, 이어서, EtOAc(60 mL)로 켄칭하였다. 상 분리하고, 유기 층을 염수(60 mL*3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼(20 g, 10% 내지 50%의 PE 중 EtOAc로 용리하는 UV 254 nm)으로 정제하여 5-(벤질옥시메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산(1), (0.46 g, 0.2 mol, 95%)을 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 237.3 [M+H]⁺.

[0879] 단계 2: 2-(벤질옥시메틸)프로판-1,3-디올:

[0880] 5-(벤질옥시메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산(930 mg, 3.94 mmol)의 MeOH(20 mL) 중 용액에 3N 수성 HCl(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DCM(20 mL)으로 희석하고, 염수(15 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 조악한 무색 오일을 수득하였다(780 mg, 100%). ESI-MS (EI⁺, m/z): 197 [M+H]⁺.

[0881] 단계 3: ((3-플루오로-2-(플루오로메틸)프로폭시)메틸)벤젠:

[0882] 2-(벤질옥시메틸)프로판-1,3-디올(780 mg, 3.94 mmol)의 DCM(20 mL) 중 미리 냉각된 용액에 DAST(1.9 g, 11.8 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(10 mL)로 -78℃에서 켄칭하였다. DCM 상을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 단 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, 이어서, 농축하여 조악한 무색 오일로서 수득하였다(800 mg, 100%).

ESI-MS (EI⁺, m/z): 223 [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ 7.37 – 7.28 (m, 5H), 4.65 – 4.57 (m, 2H), 4.55 – 4.48 (m, 4H), 3.57 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.50 – 2.34 (m, 1H).

[0883]

[0884] 단계 4: 3-플루오로-2-(플루오로메틸)프로판-1-올:

[0885] ((3-플루오로-2-(플루오로메틸)프로폭시)메틸)벤젠(800 mg, 3.94 mmol)의 DCM(20 mL) 중 미리 냉각된 용액에

BCl_3 /톨루엔(1M, 6 mL, 6.0 mmol)을 -78°C 에서 적가하였다. 혼합물을 -78 내지 0°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (0.5 mL)로 -78°C 에서 켄칭하였다. DCM 상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 용액(약 20 mL)을 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[0886] 단계 5: 3-플루오로-2-(플루오로메틸)프로필 트리플루오로메탄설포네이트:

[0887] 3-플루오로-2-(플루오로메틸)프로판-1-올(단계 4로부터의 용액 8 mL, 1.6 mmol)의 미리 냉각된 용액에 py(380 mg, 4.8 mmol), 이어서, Tf_2O (1.36 g, 4.8 mmol)를 -40°C 에서 적가하였다. 혼합물을 -30°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수(20 mL)로 -40°C 에서 켄칭하였다. DCM 상을 분리하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 이어서, 농축하여 조악한 황갈색 오일(200 mg, 51%)로서 수득하고, 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다..

[0888] 단계 6: 3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-5-플루오로-4-(플루오로메틸)펜타노에이트:

[0889] 3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)아세테이트(944 mg, 3.2 mmol)의 THF(20 mL) 중 미리 냉각된 용액에 LDA(2.5M THF/톨루엔/헥산 중, 1.28 mL, 3.2 mmol)를 -78°C 에서 25분 내에 첨가하였다. 혼합물을 이러한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 3-플루오로-2-(플루오로메틸)프로필 트리플루오로메탄설포네이트(200 mg, 0.82 mmol)의 THF(2 mL) 중 용액을 -78°C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 냉각 욕(cooling bath) 바로 위에 위치시키고, 또 다른 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (20 mL)로 세척하고, MTBE(30 mL*2)로 추출하고, H_2O , 염수(각각 50 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 조 물질을 수득하고, 이를 크로마토그래피(실리카 겔, PE 내지 5%EA/PE)로 2회 정제하여 목적하는 생성물(22 mg, 6.9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI^+ , m/z):

388 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.56 – 7.45 (m, 6H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.50 – 4.17 (m, 4H), 3.91 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 1H), 1.87 (dd, $J = 12.7, 5.5$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

[0890]

[0891] 단계 7: (S)-2-아미노-5-플루오로-4-(플루오로메틸)펜탄산 하이드로클로라이드:

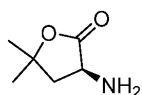
[0892] 3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-5-플루오로-4-(플루오로메틸)펜타노에이트(55 mg, 0.14 mmol)의 3N HCl/MeOH(2 mL) 중 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, Et_2O 로 세척하여 조악한 고체를 수득하고, 이를 DCM/TFA(1:1, 2 mL)에 용해시키고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, Et_2O 로 세척하여 조악한 고체를 수득하고, 이를 6N HCl(1 mL)에 용해시키고, 80°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 동결건조시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 3mM HCl/ H_2O 를 사용하는 RP-바이오타지로 정제하여 목적하는 생성물(8.3 mg, 29%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-

MS (EI^+ , m/z): 168 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.85 (bs, 3H), 4.48 (dd, $J = 48.3, 14.2$ Hz, 4H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 2.47 – 2.26 (m, 1H), 1.78 (dt, $J = 14.3, 7.3$ Hz, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 1H).

[0893]

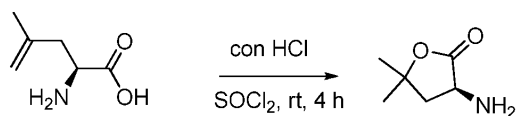
[0894] 실시예 187: (S)-3-아미노-5,5-디메틸-다하이드로푸란-2(3H)-온 [I-187]:



I-187

[0895]

[0896] 합성 반응식:



[0897]

[0898] 절차 및 특성:

[0899] 단계 1: (S)-3-아미노-5,5-디메틸-다하이드로푸란-2(3H)-온 [I-187]:

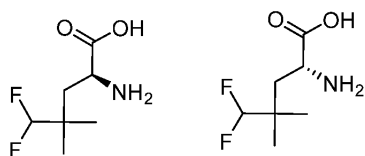
[0900] (S)-2-아미노-4-메틸펜트-4-엔산(100 mg)을 포함하는 환저 플라스크에 진한 HCl(1 mL) 및 SOCl₂(0.2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, Et₂O로 세척하여 조악한 고체를 수득하고, 이를 0.025% TFA/H₂O/MeCN을 사용하는 RP-바이오타지로 정제하여 목적하는 생성물(20.2 mg, 11.4%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI⁺, m/z): 130.1 [M+H]⁺. ¹H NMR

(500 MHz, DMSO) δ 8.80 (bs, 3H), 4.58 (dd, *J* = 11.2, 9.3 Hz, 1H), 2.53 – 2.48 (m, 1H), 2.13 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

[0901]

[0902] 실시예 90: (S)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산[I-90]의 합성:

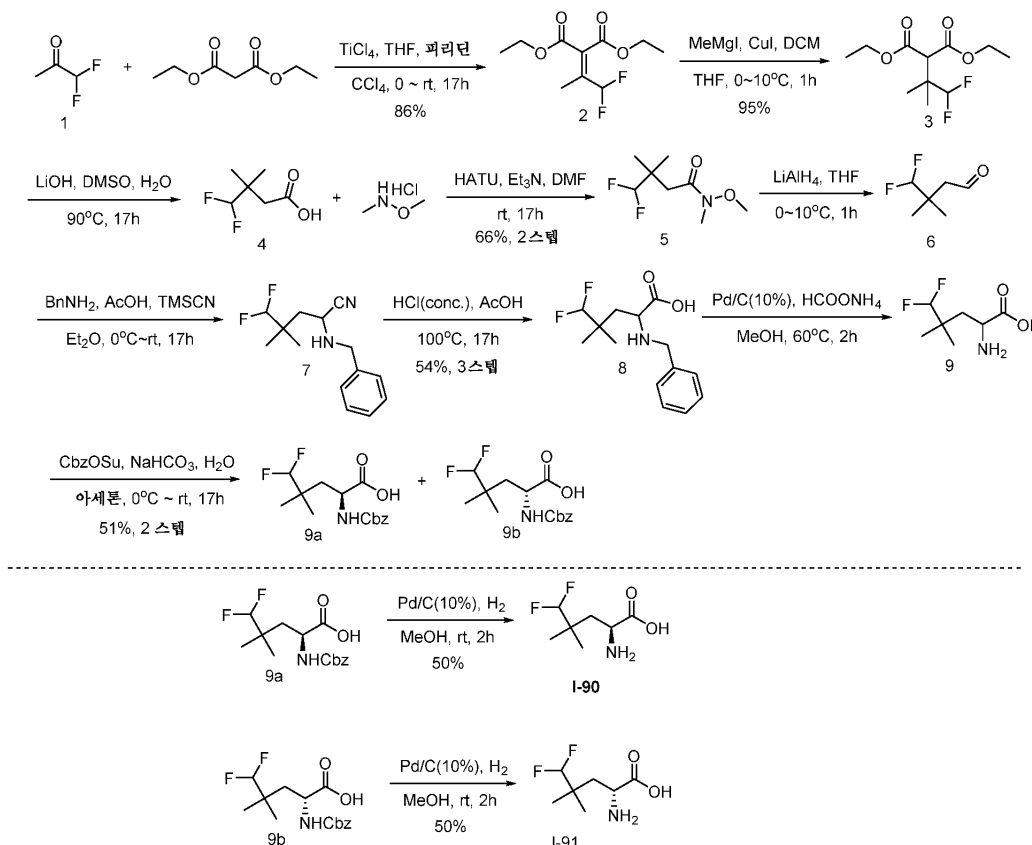


I-90

I-91

[0903]

[0904] 합성 반응식:



[0905]

[0906] 절차 및 특성:

[0907] 단계 1: 디에틸 2-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일리덴)말로네이트:

[0908] TiCl_4 (65.8 mL, 600 mmol)를 THF (1 L)로 빙-육하에 20분 동안 적가하고, CCl_4 (30 mL)를 첨가하였다. 혼합물에 디에틸 말로네이트 (48.0 g, 300 mmol) 및 1,1-디플루오로프로판-2-온 (56.4 g, 600 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 피리딘 (200 mL)을 20분 동안 빙-육하에 적가하고, 반응 혼합물을 물 (2 L)에 붓고, 여과하고, 여과물을 EtOAc (500 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 물 (600 mL), 1 M HCl (600 mL x 2), 물 (600 mL), 포화 NaHCO_3 (600 mL) 및 염수 (600 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축하고, 크로마토그래피 (실리카, 0% 내지 5%의 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르)로 정제하여 디에틸 2-(1,1-디플루오로프로판-2-일리덴)말로네이트 (60.9 g, 258 mmol, 86%)를 무색 액체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI^+ , m/z): 237.0

$[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 6.97 (t, $J = 55.5$ Hz, 1H), 4.25-4.33 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.29-1.34 (m, 6H).

[0909]

[0910] 단계 2: 디에틸 2-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)말로네이트:

[0911] 디에틸 2-(1,1-디플루오로프로판-2-일리덴)말로네이트 (10.0 g, 42.3 mmol) 및 CuI (12.1 g, 63.5 mmol)의 DCM (100 mL) 및 THF (25 mL) 중 혼합물에 MeMgI (42.3 mL, 130.5 mmol)를 -20°C 에서 1시간 동안 적가하였다. 용액을 빙수 (200 mL)에 붓고, 포화 NH_4Cl 용액 (100 mL)으로 처리하고, 혼합물을 30분 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 DCM (100 mL)으로 추출하고, 유기 상을 물 (100 mL x 2), 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켜 디에틸 2-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)말로네이트 (10.1 g, 40.2 mmol, 95%)를 갈색 액체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 사용하였다.

ESI-MS (EI^+ , m/z):

253.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 6.05 (t, $J = 57.5$ Hz, 1H), 4.17-4.23 (m, 4H), 3.49 (s, 1H), 1.22-1.28 (m, 6H), 1.20 (s, 6H).

[0912]

단계 3: 4,4-디플루오로-3,3-디메틸부탄산:

[0913]

디에틸 2-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)말로네이트(6.1 g, 24.2 mmol) 및 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5.1g, 121 mmol)의 DMSO (50 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 혼합물을 90°C로 17시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, DCM (100 mL)으로 추출하고, 수성 상을 pH 3 내지 4로 6 M HCl 용액으로 조정하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켜 4,4-디플루오로-3,3-디메틸부탄산(3.6 g, 조 물질)을 갈색 액체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 151.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0914]

단계 4: 4,4-디플루오로-N-메톡시-N,3,3-트리메틸부탄아미드:

[0915]

4,4-디플루오로-3,3-디메틸부탄산(3.6 g, 조 물질), N,0-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(4.6 g, 47.4 mmol) 및 HATU(10.8 g, 28.4 mmol)의 DMF (50 mL) 중 용액에 Et_3N (7.18 g, 71.1 mmol)을, 실온에서 17시간 동안 교반한 후 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 물(200 mL)로 희석하고, Et_2O (100 mL x 2)로 추출하고, 물(100 mL), 1 M HCl (100 mL), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켜 4,4-디플루오로-N-메톡시-N,3,3-트리메틸부탄아미드(3.1 g, 15.9 mmol, 66%, 2 단계)를 갈색 액체로서 수득하였다.

[0916]

ESI-MS (EI^+ , m/z):

196.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.95 (t, $J = 57.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 1.12 (s, 6H).

[0917]

단계 5: 4,4-디플루오로-3,3-디메틸부탄알:

[0918]

4,4-디플루오로-N-메톡시-N,3,3-트리메틸부탄아미드(3.1 g, 15.9 mmol)의 THF (80 mL) 중 용액에 LiAlH_4 (24 mL, 24 mmol)를 빙-육하에 적가하였다. 1시간 후, 혼합물을 시트르산 용액(100 mL)으로 켄칭하고, 용액을 Et_2O (100 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 상기 용액을 다음 단계에서 사용하였다.

[0919]

단계 6: 2-(벤질아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄니트릴:

[0920]

4,4-디플루오로-3,3-디메틸부탄알의 Et_2O (200 mL) 중 상기 용액에 벤질아민(3 mL), AcOH (3 mL) 및 이어서, TMSCN (3 mL)을 빙-육하에 첨가하고, 용액을 0 내지 실온에서 17시간 동안 교반하고, 이어서, EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 용액을 H_2O (100 mL x 2)로 세척하고, 이어서, 농축하여 2-(벤질아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄니트릴(3.2 g, 조 물질)을 갈색 액체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 253.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0921]

단계 7: 2-(벤질아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산:

[0922]

2-(벤질아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄니트릴(1.8 g, 조 물질)의 진한 HCl (50 mL) 및 AcOH (10 mL) 중 용액을 100°C로 64시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하고, pH 12로 1 M NaOH 용액으로 조정하고, PE (100 mL)로 추출하고, 수성 상을 pH 5 내지 6으로 6 M HCl 로 조정하였다. 백색 고체를 형성하고, 여과하고, 필터 케이크를 물(50 mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 2-(벤질아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산(1.3 g, 4.80 mmol, 54%, 3 단계)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 272.0

[0923]

단계 8: 2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산:

[0924]

2-(벤질아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산(1.3 g, 4.80 mmol), HCOONH_4 (1.51 g, 24 mmol) 및 Pd/C (10%, 200 mg)의 MeOH (50 mL) 중 혼합물을 1시간 동안 60°C로 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산(1.0 g, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z):

[0925]

182.0

[0926] 단계 9: 2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산

[0927] 2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산(1.0 g, 조 물질) 및 NaHCO_3 (1.27 g, 14.4 mmol)의 아세톤(30 mL) 및 H_2O (30 mL) 중 용액에 CbzOSu (2.39 g, 9.6 mmol)를 빙-육하에 첨가하였다. 17시간 동안 교반한 후, 혼합물을 pH 3 내지 4로 1M HCl 용액으로 조정하고, 용액을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 역상 실리카-겔 크로마토그래피 및 이어서, 키랄-prep-HPLC[컬럼, CC4 4.6*250mm 5 μm ; 용매, MeOH(0.2% 메탄올 암모니아)]로 정제하여 (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산(400 mg, 1.27 mmol, 26%, 2 단계) 및 (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산(380 mg, 1.21mmol, 25%, 2 단계)을 2가지 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 316.0

[0928] 단계 10: (S)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산:

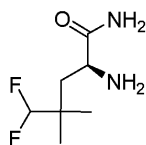
[0929] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산(400 mg, 1.27 mmol) 및 Pd/C(10%, 50 mg)의 MeOH(30 mL) 중 용액에 실온에서 2시간 동안 수소하에 교반하고, 혼합물을 여과하고, 진공하에 농축하고, 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 (S)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산(115.7 mg, 0.64 mmol, 50%)을 수득하였다.

ESI-MS (EI^+ , m/z): 182.0 $^1\text{H-NMR}$

(500 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): δ 5.60 (t, $J = 56.5$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.77 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J = 9.5$ Hz, 6H).

[0930]

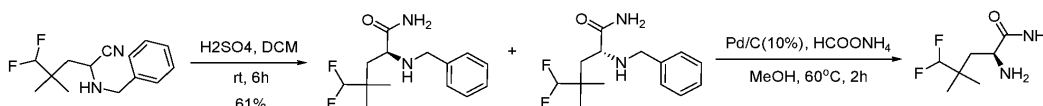
[0931] 실시예 88: (S)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산[I-88]의 합성:



I-88

[0932]

[0933] 합성 반응식:



[0934]

[0935] 절차 및 특성:

[0936] 단계 1: (S)-2-(벤질아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미드:

[0937] 2-(벤질아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄니트릴(1.2 g, 4.76 mmol)의 DCM(20 mL) 중 용액에 진한 H_2SO_4 (10 mL)에 빙-육하에 5분 동안 적가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수(100 mL)에 붓고, 용액을 PH 8 내지 9로 10% NaOH 용액으로 조정하고, 이어서, EtOAc(100 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축하고, 크로마토그래피(0% 내지 5%의 MeOH/DCM) 및 이어서, 키랄-prep-HPLC[컬럼, CC4 4.6*250mm 5 μm ; 용매, MeOH(0.2% 메탄올 암모니아)]로 정제하여 (S)-2-(벤질아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미드(400 mg, 1.48 mmol, 31%) 및 (R)-2-(벤질아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미드(380 mg, 1.41 mmol, 30%)를 2가지 무색 액체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 253.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0938] 단계 2: (S)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미드:

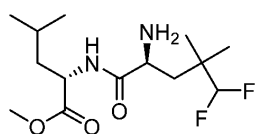
[0939] (S)-2-(벤질아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미드(200 mg, 0.74 mmol), HCOONH_4 (233 mg, 3.7 mmol) 및 Pd/C(10%, 40 mg)의 MeOH(15 mL) 중 혼합물을 1시간 동안 60°C로 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농

축시키고, 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 (S)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미드 트리플루오르아세트산(128 mg, 0.44 mmol, 59%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS

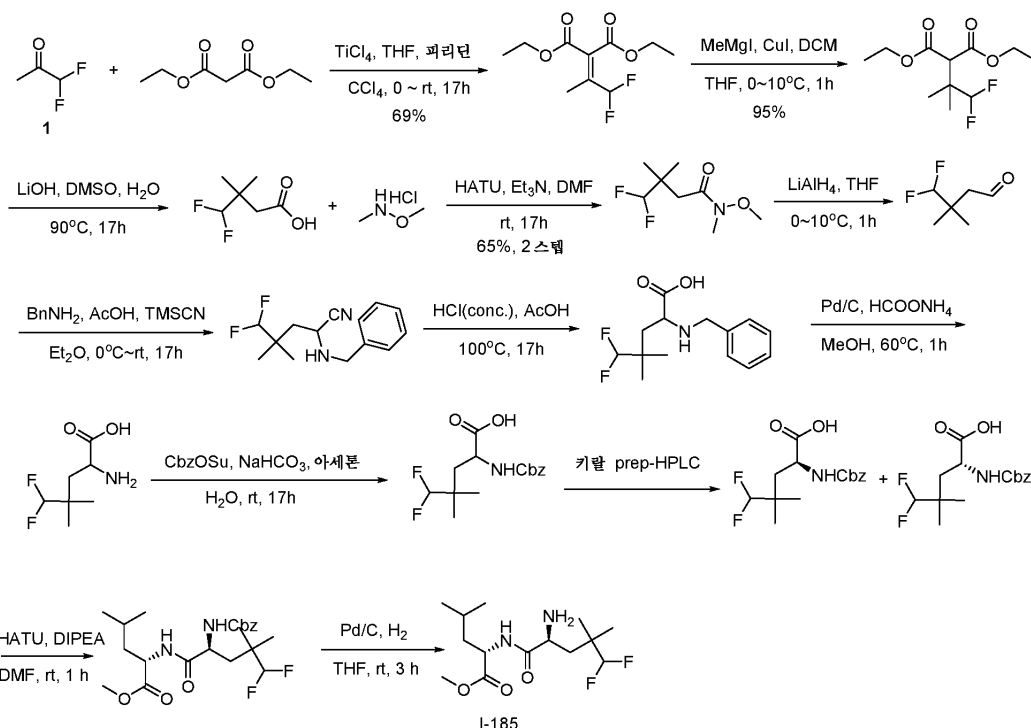
(EI⁺, m/z): 181.0 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*4): δ 5.66 (t, *J* = 56.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 15.0 Hz, 6H).

실시예 185: (S)-메틸 2-((S)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트[I-185]의 합성:



I-185

합성 반응식:



절차 및 특성:

2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산에 대한 절차는 실시예 90와 동일하였다.

단계 1: (S)-메틸 2-((S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트:

(S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산(150 mg, 0.476 mmol), HATU(199 mg, 0.524 mmol), (S)-메틸 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드(104 mg, 0.571 mmol) 및 DIPEA(123 mg, 0.952 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 빙수(20 ml)로 쿨링하고, EA(2x30ml)로 추출하고, 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 역상 실리카-겔 크로마토그래피 바이오타지로 정제하여 (S)-메틸 2-((S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트(95 mg, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 443.0

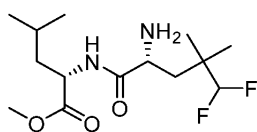
단계 2: (S)-메틸 2-((S)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트:

[0950] (S)-메틸 2-((S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트(95 mg, 0.215 mmol) 및 Pd/C(30 mg)의 THF(5 ml) 중 의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 역상 실리카-겔 크로마토그래피 바이오타지로 정제하여 (S)-메틸 2-((S)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트(45 mg, 69%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 309.0

1H -NMR (500 MHz, DMSO-*d*6): 9.11 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.41 (s, 3H), 5.81 (t, $J = 56.5$ Hz, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H), 0.93-0.81 (m, 12H).

[0951]

[0952] 실시예 184: (S)-메틸 2-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트[I-184]의 합성:



I-184

[0953]

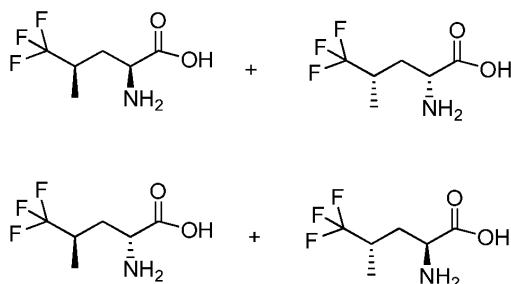
[0954] 절차는 실시예 90, 185에서와 동일하였다.

[0955] (S)-메틸 2-((R)-2-아미노-5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트: ESI-MS (EI^+ , m/z): 309.0

1H -NMR (500 MHz, DMSO-*d*6): 9.18 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 5.79 (t, $J = 56.5$ Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 3H), 0.94-0.82 (m, 12H).

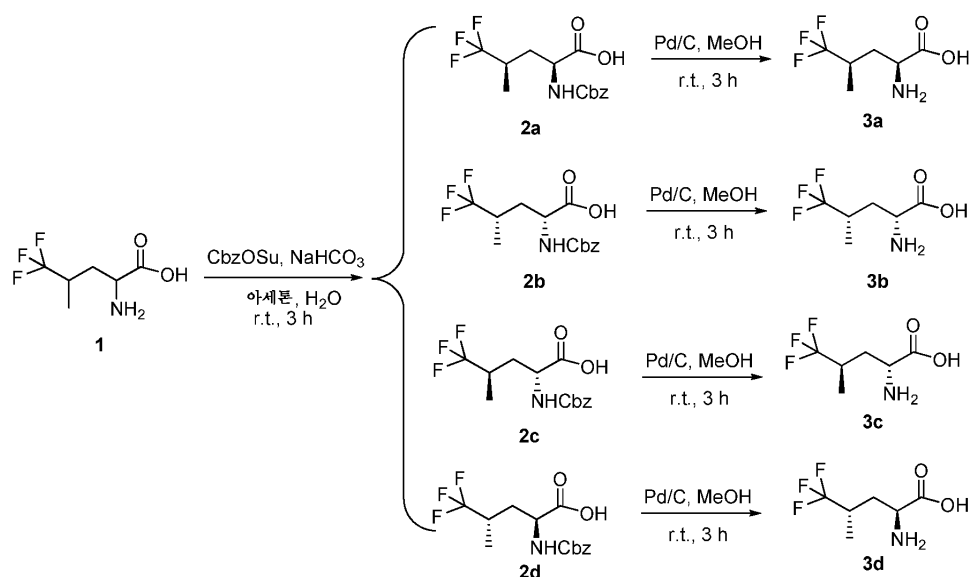
[0956]

[0957] 실시예 145: (2S,4R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산, (2R,4S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산, (2R,4R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산 및 (2S,4S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산: [3d; I-145]; [3c; I-146]; [3a; I-167]; [3b; I-250]의 합성



[0958]

[0959] 합성 반응식:



[0960]

[0961] 절차 및 특성:

[0962] 단계 1: (2S,4R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산, (2R,4S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산, (2R,4R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산 및 (2S,4S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산의 합성:

[0963] 2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(600 mg, 3.2 mmol)의 아세톤(10 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃(10 mL) 중 용액에 CbzOSu(970 mg, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, EtOAc(20 mL) 및 H₂O(20 mL)를 첨가하고, 수성 상을 분리하고, 추가로 EtOAc(2 *20 mL)로 추출하고, 추출물을 합하고, 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 잔류물을 pre-HPLC로 정제하여 2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(750 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. 순수한 생성물을 키랄-HPLC로 정제하여 4가지 이성체를 수득하였다: (2S,4R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(150 mg, 15%), (2R,4S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(40 mg, 3.9%), (2R,4R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(50 mg, 4.9%) 및 (2S,4S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(80 mg, 7.8%), 이들 둘 다는 백색 고체였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 342.0 [M+Na]⁺.

[0964] 단계 2-A: (2S,4R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산의 합성:

[0965] (2S,4R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(150 mg, 0.47 mmol) 및 Pd/C(75 mg)의 MeOH(15 mL) 중 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 (2S,4R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(51.7 mg, 59%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI⁺, m/z):

186.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 3.64-3.60 (m, 1H), 2.77-2.71 (br, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3 H).

[0966]

[0967] 단계 2-B: (2R,4S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산의 합성:

[0968] (2R,4S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(40 mg, 0.12 mmol) 및 Pd/C(20 mg)의 MeOH(4 mL) 중 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 (2R,4S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(13.3 mg, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI^+ , m/z):

186.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 3.51-3.47 (m, 1H), 2.64-2.58 (br, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H).

[0969]

단계 2-C: (2R,4R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산의 합성:

[0970]

(2R,4R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(50 mg, 0.16 mmol) 및 Pd/C(25 mg)의 MeOH(5 mL) 중 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 (2R,4R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(18.0 mg, 61%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0971]

ESI-MS (EI^+ , m/z):

186.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 3.51-3.47 (m, 1H), 2.46-2.44 (br, 1H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H).

[0972]

단계 2-D: (2S,4S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산의 합성:

[0973]

(2S,4S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(80 mg, 0.25 mmol) 및 Pd/C(40 mg)의 MeOH(8 mL) 중 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 (2S,4S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산(38.1 mg, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0974]

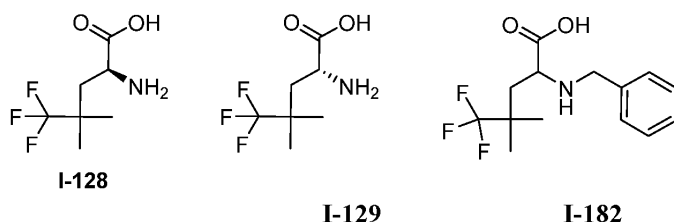
ESI-MS (EI^+ , m/z):

186.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 3.51-3.47 (m, 1H), 2.46-2.44 (br, 1H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H).

[0975]

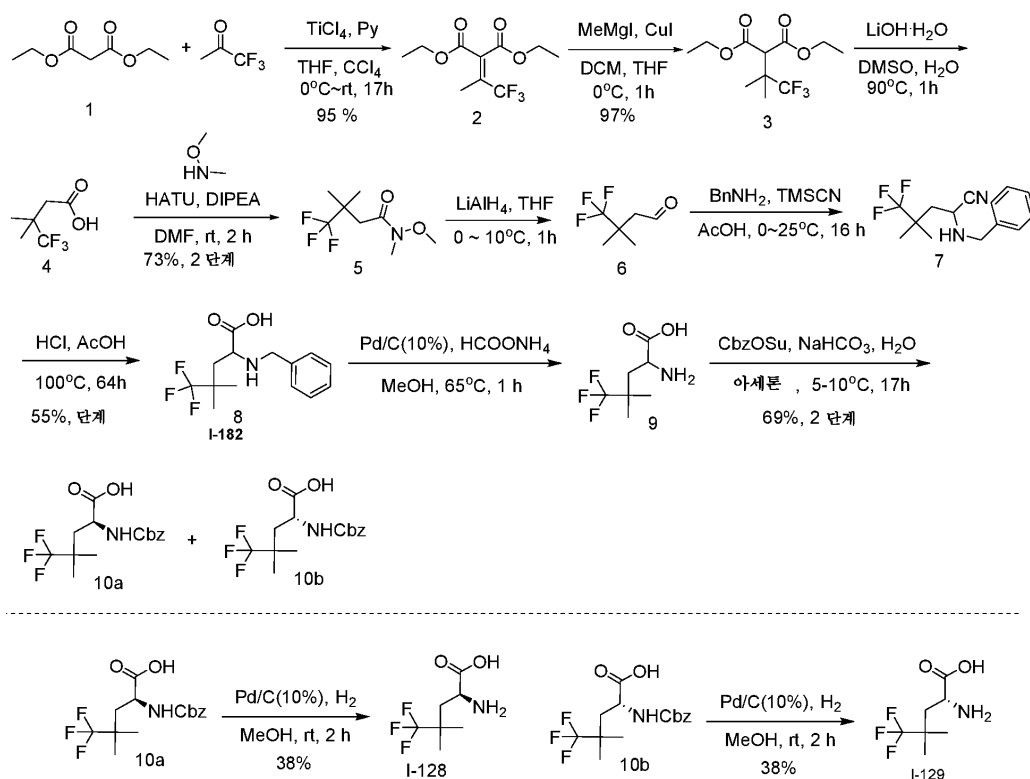
실시예 128: (S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸펜탄산(I-128):

[0976]



[0977]

[0978] 합성반응식:



[0979]

[0980] 절차 및 특성:

[0981] 사용된 절차는 실시예 187에서 사용된 것과 동일하다.

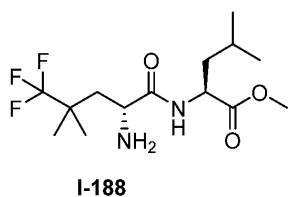
[0982] (S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸펜탄산:

ESI-MS (EI^+ , m/z):

200.1 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 3.94 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 6H).

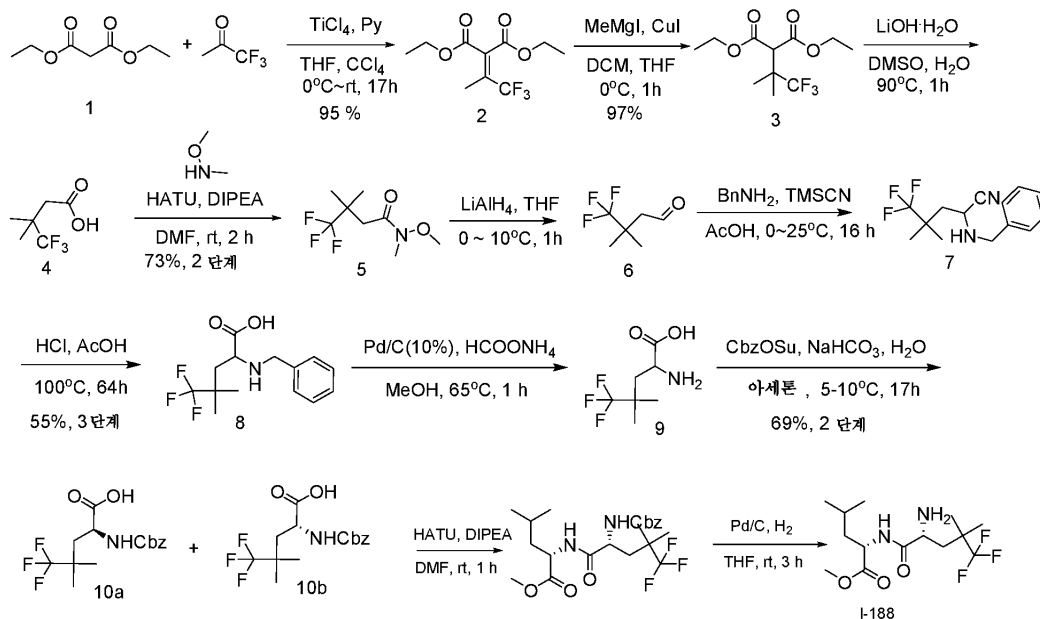
[0983]

[0984] 실시예 188: (S)-메틸 2-((R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트 [I-188]:



[0985]

[0986] 합성 반응식:



[0987]

[0988] 절차 및 특성:

[0989] 2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸펜탄산에 대한 절차는 실시예 90에서와 동일하다.

[0990] 단계 1: (S)-메틸 2-((R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트:

[0991] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄산(150 mg, 0.45 mmol), HATU(188 mg, 0.495 mmol), (S)-메틸 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드(123 mg, 0.675 mmol) 및 DIPEA(175 mg, 1.35 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 빙수(20 ml)로 켄칭하고, EA(2x30ml)로 추출하고, 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 역상 실리카-겔 크로마토그래피 바이오타지로 정제하여 (S)-메틸 2-((S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트(120 mg, 58%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 461.0

[0992] 단계 2: (S)-메틸 2-((R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트:

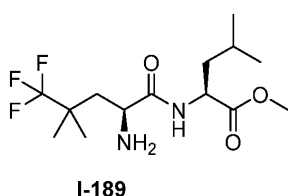
[0993] (S)-메틸 2-((S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-디플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트(120 mg, 0.26 mmol) 및 Pd/C(30 mg)의 THF(10 ml) 중 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 역상 실리카-겔 크로마토그래피 바이오타지로 정제하여 (S)-메틸 2-((S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트(49 mg, 57%)를 백색 고체로서 수득하였다.

ESI- MS (EI^+ , m/z): 326.0

1H -NMR (500 MHz, MeOD- d_4): 4.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.69-1.68 (m, 3H), 1.24-1.17 (m, 6H), 1.00-0.94 (m, 6H).

[0994]

[0995] 실시예 189: (S)-메틸 2-((S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트[I-189]:



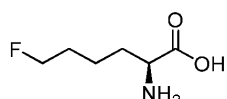
[0996]

- [0997] 합성 반응식:
- [0998] 사용된 절차는 실시예 188에서 사용된 것과 동일하다.
- [0999] 절차 및 특성:
- [1000] 실시예 189: (S)-메틸 2-((S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜타노에이트[I-189]:

¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*4): 4.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.01-0.97 (m, 6H).

[1001]

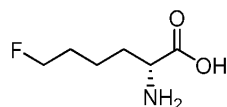
[1002] 실시예 108: (S)-2-아미노-6-플루오로헥산산[I-108].



I-108

[1003]

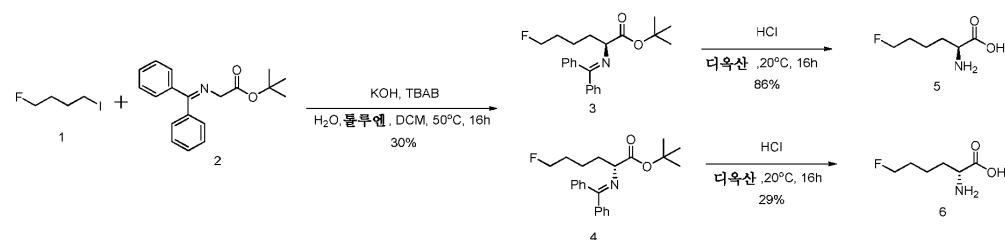
[1004] 실시예 109: (R)-2-아미노-6-플루오로헥산산[I-109].



I-109

[1005]

[1006] 합성 반응식:



[1007]

[1008] 절차 및 특성:

[1009] 단계 1: 3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-6-플루오로헥사노에이트:

[1010] 1-플루오로-4-요오도부탄(2.0 g, 9.90 mmol), 3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)아세테이트(2.43 g, 8.25 mmol), TBAB(266 mg, 0.83 mmol) 및 KOH(aq. 50%)(10 mL)의 DCM(10 mL) 및 톨루엔(25 mL) 중 혼합물을 16시간 동안 50°C에서 교반하였다. 용액을 SGC(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 =1/5)로 정제하여 (3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-6-플루오로헥사노에이트(0.91 g, 2.47 mmol, 30%)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (EI⁺, m/z): 370.2 [M+H]⁺.

[1011] 단계 2: (S)-2-아미노-6-플루오로헥산산[I-108]:

[1012] (S)-3급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-6-플루오로헥사노에이트(360 mg, 0.97 mmol)의 디옥산(10 mL) 및 HCl(aq. 6M) 중 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에테르 및 물로 추출하였다. 수층을 pH 3 내지 4로 조정한 후 EA로 추출하였다. 유기 층을 농축하여 (S)-2-아미노-6-플루오로헥산산[I-108]을 백색 고체로서 수득하였다(125 mg, 0.84 mmol, 86%).

[1013]

ESI-MS (EI⁺, m/z): 150.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, D2O) δ 4.469 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.351 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.950 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.904-1.820 (m, 2H), 1.690-1.588 (m, 2H), 1.456-1.388 (m, 2H).

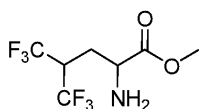
단계 2: (R)-2-아미노-6-플루오로헥산산[I-109]:

(R)-3-급-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-6-플루오로헥사노에이트(300 mg, 0.81 mmol)의 디옥산(10 mL) 및 HCl(aq. 6M) 중 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에테르 및 물로 추출하였다. 수층을 pH 3 내지 4로 조정한 후 EA로 추출하였다. 유기 층을 HPLC로 정제하여 (R)-2-아미노-6-플루오로헥산산[I-109]을 백색 고체로서 수득하였다(35 mg, 0.23 mmol, 29%).

ESI-MS (EI⁺, m/z): 150.2 [M+H]⁺. ¹H NMR

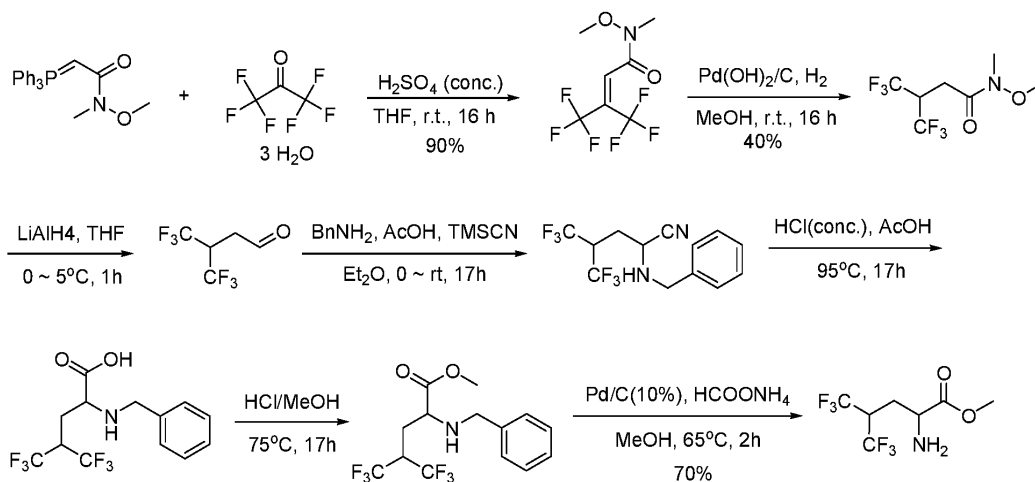
(500 MHz, D₂O) δ 4.505 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.410 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.823 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.906-1.827 (m, 2H), 1.722-1.639 (m, 2H), 1.485-1.399 (m, 2H).

실시예 198: 메틸 2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(I-198):



I-198

합성 반응식:



절차 및 특성:

단계 1: 4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N-메틸-3-(트리플루오로메틸)부트-2-엔아미드:

헥사플루오로아세톤 트리하이드레이트(30 g, 136 mmol)의 교반된 용액에 H₂SO₄(100 mL, 진한)를 서서히 1시간 동안 적가하고, 가스상 헥사플루오로아세톤을 N-메톡시-N-메틸-2-(트리페닐포스포라닐리덴)-아세트아미드(10 g, 27.5 mmol)의 THF(200 mL) 중 용액에 도입하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 페트롤리움 에테르(200 mL)를 첨가하고, 백색 침전물을 여과제거하였다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤리움 에테르/에틸 아세테이트=5/1 내지 3/1)로 정제하여 4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N-메틸-3-(트리플루오로메틸)부트-2-엔아미드(6.2 g, 24.7 mmol, 90%)를 가벼운(slight) 오일로서 수득하였다.

ESI-MS (EI⁺, m/z):

252.1[M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

단계 2: 4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N-메틸-3-(트리플루오로메틸)부탄아미드:

4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N-메틸-3-(트리플루오로메틸)부트-2-엔아미드(4.5 g, 17.9 mmol), Pd(OH)₂/C (620 mg)의 MeOH(100 mL) 중 혼합물을 실온에서 수소 분위기하에 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 여과하고, 농축하여 4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N-메틸-3-(트리플루오로메틸)부탄아미드(1.8 g, 7.1 mmol, 40%)를 가벼운 오

일로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 254.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1027] 단계 3: 4,4,4-트리플루오로-3-(트리플루오로메틸)부탄알:

[1028] 4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N-메틸-3-(트리플루오로메틸)부탄아미드(1.8 g, 7.1 mmol)의 THF(50 mL) 중 용액에 LiAlH_4 (8.5 mL, 8.5 mmol)를 빙-육하에 적가하고, 1시간 후, 혼합물을 시트르산 용액(100 mL)으로 켄칭하고, 용액을 Et_2O (100 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 상기 용액을 다음 단계에서 사용하였다.

[1029] 단계 4: 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄니트릴:

[1030] 4,4,4-트리플루오로-3-(트리플루오로메틸)부탄알의 Et_2O (200 mL) 상 상기 용액에 벤질아민(2 mL), AcOH(2 mL) 및 이어서, TMSN(2 mL)을 빙-육하에 첨가하고, 용액을 0 내지 실온에서 17시간 동안 교반하고, 이어서, EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 용액을 H_2O (100 mL x 2)로 세척하고, 이어서, 농축하여 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄니트릴(2.1 g, 조 물질)을 갈색 액체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 311.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1031] 단계 5: 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산:

[1032] 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄니트릴(2.1 g, 조 물질)의 진한 HCl(50 mL) 및 AcOH(10 mL) 중 용액을 100°C로 40시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하고, pH를 12로 1 M NaOH 용액으로 조정하고, PE(100 mL)로 추출하고, 수성 상을 pH 5 내지 6으로 6 M HCl로 조정하고, 백색 고체를 형성하고, 여과하고, 필터 케이크를 물(50 mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산(1.0 g, 3.0 mmol, 42%, 3단계)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 272.0

[1033] 단계 6: 메틸 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜타노에이트:

[1034] 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산(800 mg, 2.4 mmol)의 HCl/MeOH(50 mL, 2M) 중 용액을 17시간 동안 75°C로 가열하였다. 용액을 농축하고, prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm 이동상: A: 0.1% TFA; B: ACN)로 정제하여 메틸 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(120 mg, 0.35 mmol, 15%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 344.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1035] 단계 7: 메틸 2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜타노에이트 트리플루오르아세트산:

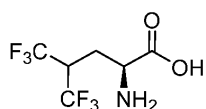
[1036] 메틸 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(100 mg, 0.30 mmol), HCOONH_4 (92 mg, 1.5 mmol) 및 Pd/C(10%, 20 mg)의 MeOH(10 mL) 중 혼합물을 1시간 동안 65°C로 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜타노에이트 트리플루오르아세트산(76 mg, 0.21 mmol, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI^+ , m/z): 254.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500

MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 4.26 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.91 (m, 4H), 2.49 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.33-2.37 (m, 1H).

[1037]

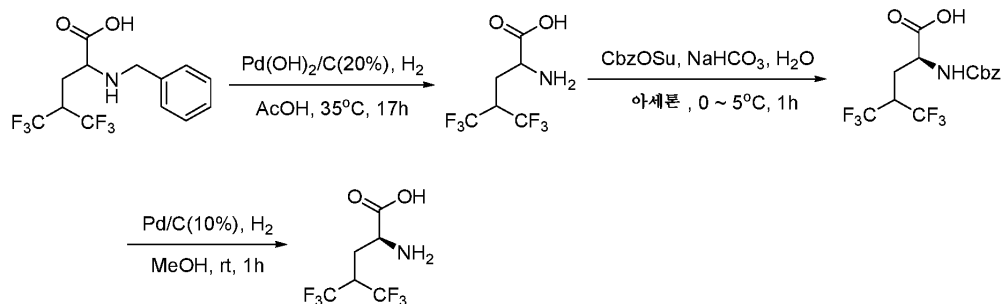
[1038] 실시예 164: (S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산(I-164):



I-164

[1039]

[1040] 합성 반응식:



[1041]

[1042] 절차 및 특성:

[1043] 단계 1: 2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산:

[1044] 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산(480 mg, 1.46 mmol) 및 Pd(OH)₂/C (20%, 100 mg)의 AcOH(15 mL) 중 용액에 35°C에서 17시간 동안 수소화에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜 2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산(460 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 240.2 [M+H]⁺.

[1045] 단계 2: (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산:

[1046] 2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산(460 mg, 조 물질) 및 NaHCO₃(368 mg, 4.38 mmol)의 아세톤(30 mL) 및 H₂O(30 mL) 중 용액에 CbzOSu(727 mg, 2.92 mmol)를 빙-육하에 첨가하였다. 17시간 후, 반응 혼합물을 pH 3 내지 4로 1 M HCl 용액으로 조정하고, 용액을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 역상 실리카-겔 크로마토그래피 및 이어서, 키랄-prep-HPLC[컬럼, CC4 4.6*250mm 5um; 용매, MeOH(0.2% 메탄올 암모니아)]로 정제하여 (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산(27 mg, 0.072 mmol, 5%, 2 단계) 및 (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산(22 mg, 0.059 mmol, 4%, 2 단계)을 2가지 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 396.0 [M+Na]⁺.

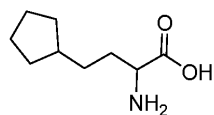
[1047] 단계 3: (S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산:

[1048] (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산(27 mg, 0.072 mmol) 및 Pd/C(10%, 5 mg)의 MeOH(10 mL) 중 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 (S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-4-(트리플루오로메틸)펜탄산[I-164](8.5 mg, 0.036 mmol, 49%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (EI⁺, m/z): 240.2[M+H]⁺. ¹H NMR

[1049] (500 MHz, D₂O) δ 3.74-3.80 (m, 2H), 2.88-2.31 (m, 1H), 1.91-2.20 (m, 1H).

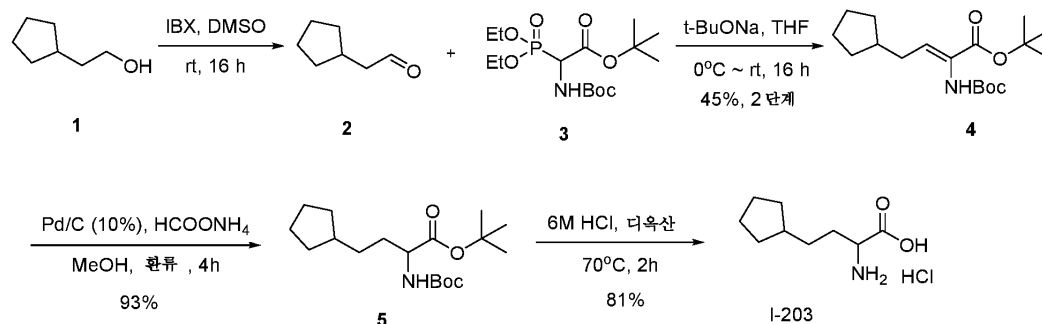
[1050] 실시예 203: 2-아미노-4-사이클로펜틸부탄산[I-203]:



I-203

[1051]

[1052] 합성 반응식:



[1053]

[1054] 절차 및 특성:

[1055] 단계 1: 2-사이클로펜틸아세트알데히드:

[1056] 3-사이클로펜틸프로판-1-올(2.0 g, 17.5 mmol)의 DMSO(40 mL) 중 용액에 IBX(7.35 g, 26.3 mmol)를 빙-육하에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, Et₂O(100 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL x 3), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 상기 용액을 다음 단계에서 사용하였다.

[1057] 단계 2: (Z)-3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-사이클로펜틸부트-2-에노에이트:

[1058] 위티그 시약(2.5 g, 6.8 mmol)의 THF(50 mL) 중 용액에 NaOt-Bu(785 mg, 8.2 mmol)를 빙-육하에 첨가하였다. 1시간 후, 2-사이클로펜틸아세트알데히드의 Et₂O(200 mL) 중 상기 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 용액을 물(200 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축하고, 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 = 1/20)로 정제하여 (Z)-3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-사이클로펜틸부트-2-에노에이트(1.0 g, 3.1 mmol, 45%, 2단계)를 무색 액체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 326.2 [M+H]⁺.

[1059] 단계 3: 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-사이클로펜틸부타노에이트:

[1060] (Z)-3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-사이클로펜틸부트-2-에노에이트(240 mg, 0.74 mmol), HCOONH₄(233 mg, 3.7 mmol) 및 Pd/C(10%, 30 mg)의 MeOH(15 mL) 중 혼합물을 환류까지 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, Et₂O(50 mL)로 희석하고, 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켜 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-사이클로펜틸부타노에이트(224 mg, 0.69 mmol, 93%)를 무색 액체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 328.2 [M+H]⁺.

[1061] 단계 4: 2-아미노-4-사이클로펜틸부탄산:

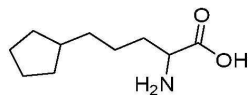
[1062] 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-사이클로펜틸부타노에이트(224 mg, 0.69 mmol)의 6 M HCl(20 mL) 및 디옥산(10 mL) 중 용액을 2시간 동안 70°C로 가열하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 물(30 mL)로 희석하고, Et₂O(20 mL x 2)로 추출하고, 여과물을 농축하여 건조시켜 2-아미노-4-사이클로펜틸부탄산(114.9 mg, 0.52 mmol, 81%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI⁺, m/z):

172.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 3H), 1.28-1.52 (m, 6H), 1.00-1.01 (m, 2H).

[1063]

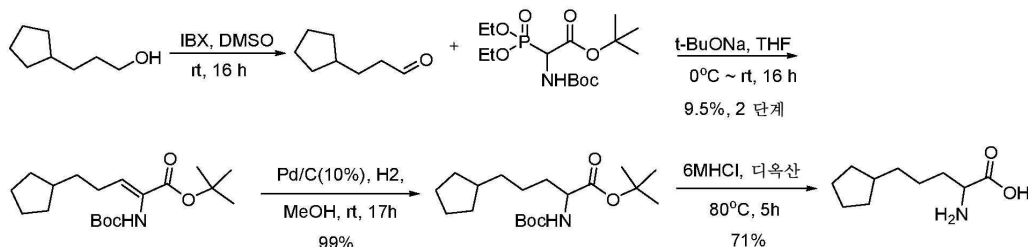
[1064] 실시예 202: 2-아미노-5-사이클로펜틸펜탄산[I-202]:



I-202

[1065]

[1066] 합성 반응식:



[1067]

[1068] 절차 및 특성:

[1069] 단계 1: 3-사이클로펜틸프로판알:

[1070] 3-사이클로펜틸프로판-1-올(1.0 g, 7.8 mmol)의 DMSO(20 mL) 중 용액에 IBX(3.28 g, 11.7 mmol)를 빙-육하에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, Et₂O(60 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL x 3), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 상기 용액을 다음 단계에서 사용하였다.

[1071] 단계 2: (E)-3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로펜틸펜트-2-에노에이트:

[1072] 위티그 시약(500 mg, 1.36 mmol)의 THF(15 mL) 중 용액에 NaOt-Bu(157 mg, 1.63 mmol)를 빙-육하에 첨가하였다. 1시간 후, 3-사이클로펜틸프로판알의 Et₂O(100 mL) 중 상기 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 용액을 물(200 mL)로 희석하고, EtOAc(100 mL)로 추출하고, 유기 상을 물(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축하고, 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 =1/20)로 정제하여 (E)-3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로펜틸펜트-2-에노에이트(250 mg, 0.74 mmol, 9.5%, 2단계)를 무색 액체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 340.2 [M+H]⁺.

[1073] 단계 3: 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로펜틸펜타노에이트:

[1074] 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로펜틸펜트-2-에노에이트(250 mg, 0.74 mmol) 및 Pd/C(10%, 30mg)의 MeOH(15 mL) 중 혼합물을 실온에서 17시간 동안 수소하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하여 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로펜틸펜타노에이트(250 mg, 0.73 mmol, 99%)를 무색 액체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 342.2 [M+H]⁺.

[1075] 단계 4: 2-아미노-5-사이클로펜틸펜탄산:

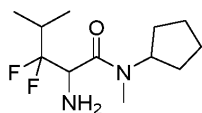
[1076] 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로펜틸펜타노에이트(250 mg, 0.73 mmol)의 6 M HCl(20 mL) 및 디옥산(10 mL) 중 용액을 5시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 물(30 mL)로 희석하고, Et₂O(20 mL x 2)로 추출하고, 여과물을 농축하여 건조시켜 2-아미노-5-사이클로펜틸펜탄산(115 mg, 0.52 mmol, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI⁺, m/z):

186.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ 3.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.61-1.67 (m, 3H), 1.25-1.49 (m, 8H), 0.95-0.99 (m, 2H).

[1077]

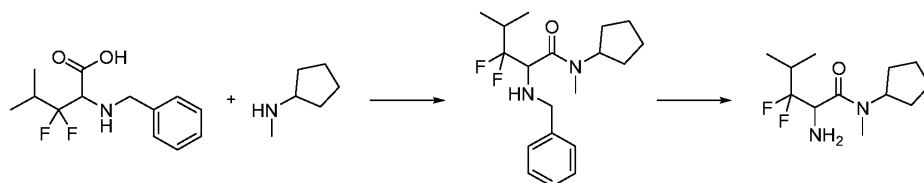
[1078] 실시예 197: 2-아미노-N-사이클로펜틸-3,3-디플루오로-N,4-디메틸펜탄아미드[I-197]의 합성:



I-197

[1079]

[1080] 합성 반응식:



[1081]

[1082] 절차 및 특성:

[1083] 단계 1: 2-(벤질아미노)-N-사이클로펜틸-3,3-디플루오로-N,4-디메틸펜탄아미드:

[1084] 2-(벤질아미노)-3,3-디플루오로-4-메틸펜탄산(80 mg, 0.31 mmol), N-메틸사이클로펜탄아민(62 mg, 0.62 mmol), HATU(141 mg, 0.37 mmol) 및 Et₃N(94 mg, 0.93)의 DMF(2 mL) 중 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 prep-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm 이동상: A: 0.1% TFA; B: ACN)로 정제하여 2-(벤질아미노)-N-사이클로펜틸-3,3-디플루오로-N,4-디메틸펜탄아미드(45 mg, 0.13 mmol, 43%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 339.0

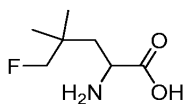
[1085] 단계 2: 2-아미노-N-사이클로펜틸-3,3-디플루오로-N,4-디메틸펜탄아미드:

[1086] 2-(벤질아미노)-N-사이클로펜틸-3,3-디플루오로-N,4-디메틸펜탄아미드(45 mg, 0.13 mmol), HCOONH₄(41 mg, 0.65 mmol) 및 Pd/C(10%, 10 mg)의 MeOH(5 mL) 중 혼합물을 1시간 동안 60℃로 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-N-사이클로펜틸-3,3-디플루오로-N,4-디메틸펜탄아미드(16.3 mg, 0.066mmol, 49%)를 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS (EI⁺, m/z): 249.2 ¹H NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 5.26 (dd, *J* = 15.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 0.5H), 5.08 (dd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.28-4.31 (m, 0.5H), 2.97 (d, *J* = 48.5 Hz, 3H), 2.38 (m, 1H), 1.65-1.99 (m, 8H), 11.16 (dt, *J* = 6.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 6H).

[1087]

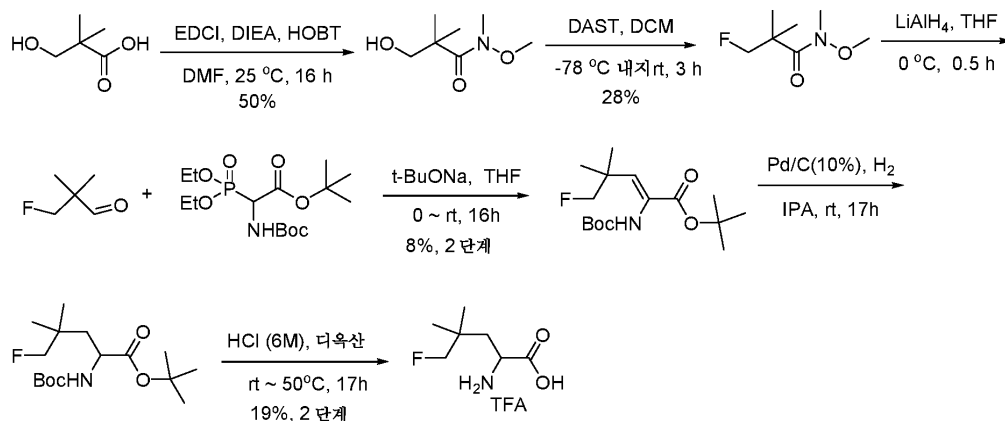
[1088] 실시예 196: 2-아미노-5-플루오로-4,4-디메틸펜탄산[I-196].



I-196

[1089]

[1090] 합성 반응식:



[1091]

[1092] 절차 및 특성:

[1093] 단계 1: 3-하이드록시-N-메톡시-N,2,2-트리메틸프로판아미드:

[1094] 3-하이드록시-2,2-디메틸프로판산(10 g, 84.7 mmol), N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(16.4 g, 101.7 mmol), EDCI(24.4 g, 127.1 mmol), HOBT(17.2 g, 127.1 mmol) 및 DIPEA(28 mL, 169.5 mmol)의 DMF(200 mL) 중 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200 mL x 3) 및 물(100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 1 N HCl(30 mL*2), 1 N NaHCO₃(30 mL x 2) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 =1/2)로 정제하여 3-하이드록시-N-메톡시-N,2,2-트리메틸프로판아미드(6.9 g, 50%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 162.2 [M+H]⁺.

[1095] 단계 2: 3-플루오로-N-메톡시-N,2,2-트리메틸프로판아미드:

[1096] 3-하이드록시-N-메톡시-N,2,2-트리메틸프로판아미드(4.5 g, 27.9 mmol)의 DCM(40 mL) 중 -78°C로 냉각된 혼합물에, DAST(7.4 mL, 55.9 mmol)를 적가하였다. 이어서, 실온에서 1 내지 2시간 동안 교반하고, -78°C로 다시 냉각하고, DAST(4 mL, 27.9 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78°C로 냉각하고, 포화 NH₄Cl(15 mL)을 서서히 첨가하고, DCM(50 mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리시키고, 포화 NH₄Cl(30 mL), 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 =1/4)로 정제하여 3-플루오로-N-메톡시-N,2,2-트리메틸프로판아미드(1.9 g, 28%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 164.2 [M+H]⁺.

[1097] 단계 3: 3-플루오로-2,2-디메틸프로판알:

[1098] 3-플루오로-N-메톡시-N,2,2-트리메틸프로판아미드(1.0 g, 61.3 mmol)의 THF(10 mL) 중 0°C로 냉각시킨 혼합물에, LiAlH₄(6.1 mL, 61.3 mmol, 1 M THF 중)를 적가하고, 이어서, 이러한 온도에서 0.5 내지 1시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl(10 mL)을 서서히 첨가하고, Et₂O(20 mL x 3)로 추출하고, 물(15 mL x 2) 및 염수(15 mL)로 세척하고, 건조시키고, 이를 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): no MS.

[1099] 단계 4: (Z)-3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-플루오로-4,4-디메틸펜트-2-에노에이트:

[1100] 3-플루오로-2,2-디메틸프로판알(약 630 mg, 6.1 mmol, 상기한 단계로부터의 Et₂O 용액), 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-디에톡시포스포릴-아세테이트(2.25 g, 6.1 mmol) 및 t-BuONa(1.2 g, 12.3 mmol)의 THF(15 mL) 중 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl(15 mL)을 첨가하고, EA(30 mL x 3)로 추출하고, 유기 층과 합하고, 물(15 mL) 및 염수(15 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 크로마토그래피(실리카, 페트롤리움 에테르 내지 DCM)로 정제하여 (Z)-3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-플루오로-4,4-디메틸펜트-2-에노에이트(190 mg, 0.60 mmol, 8%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 206 [M-111]⁺.

[1101] 단계 5: 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-플루오로-4,4-디메틸펜타노에이트:

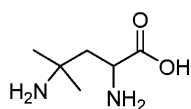
[1102] (Z)-3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-플루오로-4,4-디메틸펜트-2-에노에이트(190 mg, 0.60 mmol) 및 Pd/C(10%, 30mg)의 IPA(15 mL) 중 혼합물을 실온에서 17시간 동안 수소하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하여 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-플루오로-4,4-디메틸펜타노에이트(200 mg, 조 물질)를 무색 액체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 342.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[1103] 단계 6: 2-아미노-5-플루오로-4,4-디메틸펜탄산 트리플루오로아세트산:

[1104] 3급-부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-플루오로-4,4-디메틸펜타노에이트(200 mg, 조 물질)의 6 M HCl(20 mL) 및 디옥산(10 mL) 중 용액을 17시간 동안 50°C로 가열하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 물(30 mL)로 희석하고, Et_2O (20 mLx2)로 추출하고, 여과물을 진공하에 농축하고, 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-5-사이클로펜틸펜탄산 트리플루오로아세트산(31.7 mg, 0.11 mmol, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다.

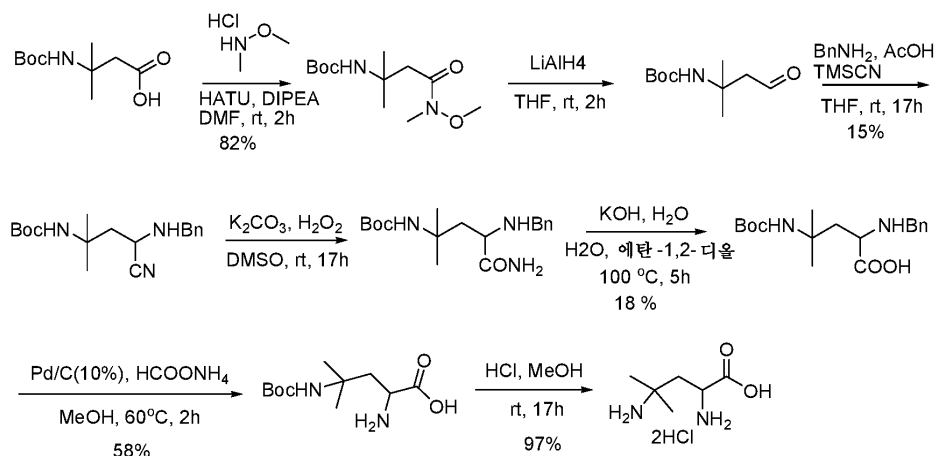
ESI-MS (EI^+ , m/z): 164.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 4.16 (d, $J=47.5$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J=15.5$ Hz, $J=5.5$ Hz, 1H), 1.71 (dd, $J=15.5$ Hz, $J=6.0$ Hz, 1H), 0.91 (dd, $J=15.0$ Hz, $J=2.0$ Hz, 6H).

[1105] 실시예 186: 2,4-디아미노-4-메틸펜탄산[I-186]의 합성:



I-186

[1106] 합성 반응식:



[1109] 절차 및 특성:

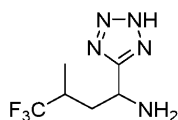
[1110] 단계 1: 3급-부틸 4-(메톡시(메틸)아미노)-2-메틸-4-옥소부탄-2-일카바메이트:

[1111] 3-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(1 g, 4.61 mmol), N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(536 mg, 5.53 mmol), HATU(2.26 g, 5.99 mmol)의, DMF(15 mL) 중 용액에 DIPEA(1.49 g, 11.53 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 혼합물을 염수(100 mL)로 희석하고, EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을, 농축하고, 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 =1/3)로 정제하여 3급-부틸 4-(메톡시(메틸)아미노)-2-메틸-4-옥소부탄-2-일카바메이트(1.0 g, 3.8 mmol, 82%)를 무색 오일로 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 261.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1112] 단계 2: 3급-부틸 2-메틸-4-옥소부탄-2-일카바메이트:

- [1114] 3급-부틸 4-(메톡시(메틸)아미노)-2-메틸-4-옥소부탄-2-일카바메이트(3.8 g, 14.6 mmol)의 THF(50 mL) 중 용액에 LiAlH_4 (16 mL, THF 중 1 M)을 실온에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 로 켄칭하고, 여과하고, THF로 세척하여 3급-부틸 2-메틸-4-옥소부탄-2-일카바메이트를 황색 용액으로 수득하였다(110 mL THF 중 약 14 mmol). MS (EI^+ , m/z): 146.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1115] 단계 3: 3급-부틸 4-(벤질아미노)-4-시아노-2-메틸부탄-2-일카바메이트:
- [1116] 3급-부틸 2-메틸-4-옥소부탄-2-일카바메이트(조물질 110 mL의 THF 중 약 14 mmol)의 용액을 BnNH_2 (2.2 mL) 및 AcOH (2.2 mL)에 첨가하였다. 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. TMSN (2.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/페트롤리움 에테르 =1/4)로 정제하여 3급-부틸 4-(벤질아미노)-4-시아노-2-메틸부탄-2-일카바메이트(670 mg, 2.11 mmol, 15%)를 황색 도프로서 수득하였다. MS (EI^+ , m/z): 318.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1117] 단계 4: 3급-부틸 5-아미노-4-(벤질아미노)-2-메틸-5-옥소펜탄-2-일카바메이트:
- [1118] 3급-부틸 4-(벤질아미노)-4-시아노-2-메틸부탄-2-일카바메이트(640 mg, 2.00 mmol), K_2CO_3 (550 mg, 3.98 mmol)의 DMSO(16 mL) 중 혼합물을 30% H_2O_2 (0.64 mL, 5.67 mmol)를 첨가하고, 17시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H_2O (200 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하여 2-(벤질아미노)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-메틸펜탄산(조물질 890 mg)을 황색 도프로서 수득하였다. MS (EI^+ , m/z): 336.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1119] 단계 5: 2-(벤질아미노)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-메틸펜탄산:
- [1120] 3급-부틸 5-아미노-4-(벤질아미노)-2-메틸-5-옥소펜탄-2-일카바메이트(조물질 890 mg, 약 2.0 mmol), KOH (406 mg, 7.25 mmol)의 에탄-1,2-디올(9 mL) 및 H_2O (9 mL) 중 혼합물을 5시간 동안 100°C에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 염수(200 mL)로 희석하고, THF/EA=2:1(90 mL x 5)로 추출하고, 합한 유기 층을, 농축하고, 역-HPLC(Boston C18 21*250mm 10 μm , 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴)로 정제하여 2-(벤질아미노)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-메틸펜탄산(120 mg, 0.36 mmol, 18%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI^+ , m/z): 337.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1121] 단계 6: 2-아미노-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-메틸펜탄산:
- [1122] 2-(벤질아미노)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-메틸펜탄산(140 mg, 0.42 mmol), HCOONH_4 (132 mg, 2.1 mmol) 및 Pd/C (10%, 20 mg)의 MeOH(15 mL) 중 혼합물을 60°C로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-메틸펜탄산(60 mg, 0.24 mmol, 58%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 247.2
- [1123] 단계 7: 2,4-디아미노-4-메틸펜탄산:
- [1124] 2-아미노-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-메틸펜탄산(60 mg, 0.24 mmol)의 6 M HCl (10 mL) 및 디옥산(0 mL) 중 용액을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 용액을 진공하에 농축시켜 2,4-디아미노-4-메틸펜탄산(51.8 mg, 0.236 mmol, 97%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- ESI-MS (EI^+ , m/z): 147.1 ^1H NMR (500 MHz, D_2O)
- δ 4.04 (dd, J = 9.5 Hz, J = 3.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 15.0 Hz, J = 9.5 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 15.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 1.38 (dd, J = 9.5 Hz, J = 5.0 Hz, 6H).
- [1125]

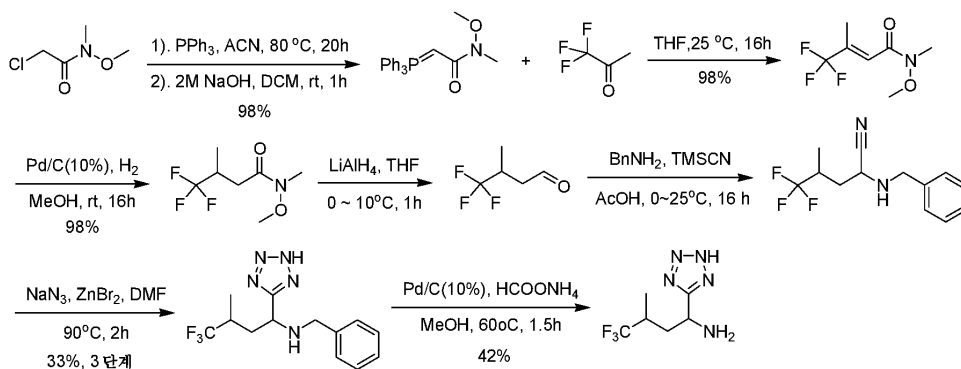
[1126] 실시예 199: 4,4,4-트리플루오로-3-메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부탄-1-아민 [I-199의 합성]:



I-199

[1127]

[1128] 합성 반응식:



[1129]

[1130] 절차 및 특성:

[1131] 단계 1: N-메톡시-N-메틸-2-(트리페닐-15-포스파닐리덴)아세트아미드:

[1132] 2-클로로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드(13.7 g, 0.1 mol) 및 트리페닐포스판(26.2 g, 0.1 mol)의 아세토니트릴(200 mL) 중 혼합물을 80℃로 가열하고, 20시간 동안 유지하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축하여 용매를 40℃ 미만에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(200 mL), 이어서, 2 N KOH(100 mL)에 용해시켰다. 수득한 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 유기 층을 염수(200 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켜 N-메톡시-N-메틸-2-(트리페닐-15-포스파닐리덴) 아세트아미드(36 g, 0.1 mol, 98%)를 황색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 364.4 [M+H]⁺.

[1133] 단계 2: (E)-4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸부트-2-엔아미드:

[1134] N-메톡시-N-메틸-2-(트리페닐-15-포스파닐리덴) 아세트아미드(36.3 g, 0.1 mol) 및 1,1,1-트리플루오로프로판-2-온(22.4 g, 0.2 mol)의 테트라하이드로푸란(500 mL) 중 혼합물을 20℃로 가열하고, 20시간 동안 유지하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축하여 용매를 40℃ 이하에서 진공하에 제거하였다. 잔류물을 0 내지 25%의 페트콜리움 에테르 중 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼(200 g, 200 ~ 300 메쉬, UV 254 nm)으로 정제하여 (E)-4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸부트-2-엔아미드(19.5 g, 0.1 mol, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 198.2 [M+H]⁺.

[1135] 단계 3: 4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸부탄아미드:

[1136] (E)-4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸부트-2-엔아미드(2 g, 0.01 mol) 및 Pd/C(10%, 200 mg)의 THF(50 mL) 중 혼합물을 26℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공하에 농축하여 건조시켜 4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸부탄아미드(2 g, 0.01 mol, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS (EI⁺, m/z): 200.2 [M+H]⁺.

[1137] 단계 4: 4,4,4-트리플루오로-3-메틸부탄알:

[1138] 4,4,4-트리플루오로-N-메톡시-N,3-디메틸부탄아미드(2 g, 0.01 mol)의 40 mL의 THF 중 용액에 LiAlH₄(0.4 g, 0.01 mol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물, 이어서, 메틸 3급-부틸 에테르(30 mL x 2)로 켄칭하였다. 유기 층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물은 4,4,4-트리플루오로-3-메틸부탄알(1.4 g, 조 물질)을 무색 용액으로서 포함하고, 이를 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

- [1139] 단계 5: 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄니트릴:
- [1140] 상기 4,4,4-트리플루오로-3-메틸부탄알의 메틸 3급-부틸 에테르(100 mL) 중 용액에 벤질아민(1.5 mL), AcOH(1.0 mL) 및 이어서, TMSCN(1.5 mL)을 빙-육하에 첨가하였다. 혼합물을 20℃로 가온하고, 밤새 교반하였다. 용액을 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(30 mL)로 추출하였다. 유기 상을 물(30 mL x 2), 및 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켜 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸 펜탄니트릴(2.6 g, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 사용하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 257.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1141] 단계 6: N-벤질-4,4,4-트리플루오로-3-메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부탄-1-아민:
- [1142] 2-(벤질아미노)-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄니트릴(0.3 g, 조 물질)의 DMF(10 mL) 중 용액에 NH_4Cl (0.15 g, 0.003 mol) 및 NaN_3 (0.21 g, 0.003 mol)을 첨가하고, 18시간 동안 95℃로 가열하였다. 용액을 15℃로 냉각하고, EtOAc(20 mL)로 추출하고, 유기 상을 물(20 mL x 2), 및 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켜 N-벤질-4,4,4-트리플루오로-3-메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부탄-1-아민 (0.1 g, 0.5 mmol, 33% 3 단계 동안)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS (EI^+ , m/z): 300.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1143] 4,4,4-트리플루오로-3-메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부탄-1-아민 트리플루오르아세트산:
- [1144] N-벤질-4,4,4-트리플루오로-3-메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부탄-1-아민(160 mg, 0.54 mmol)의 MeOH(15 mL) 중 용액에 HCOONH_4 (0.17 g, 2.7 mmol) 및 Pd/C(30 mg)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 역상 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 4,4,4-트리플루오로-3-메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)부탄-1-아민 트리플루오르아세트산(72.8 mg, 0.23 mmol, 42%)을 백색 고체로서 수득하고;
- ESI-MS (EI^+ , m/z): 210.2
- $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.67-4.93 (m, 1H), 2.31 – 2.41 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 2H), 0.99 (dd, $J = 16.8$, $J = 6.4$ Hz, 6H).
- [1145]
- [1146] 실시예 210 웨스턴 블롯 검정
- [1147] 이러한 선별 검정은 HEK293T 세포로부터 안정하게 발현된 FLAG-WDR24의 면역침전을 통해 정제된 GATOR2/세스트린2 복합체 상에 시험관내 시험 화합물 활성을 측정하였다. HEK293T 세포(293Ts)를 조작하여 N-말단에 태그된 FLAG-WDR24를 렌티바이러스의 형질도입을 통해 안정하게 발현하였다. 렌티바이러스를 ΔVPR 외피 및 CMV VSV-G 패키징 플라스미드를 갖는 렌티바이러스 전달 벡터 pLJM60를 HEK-293T 세포 내로 XTremeGene 9 형질감염 시약(Roche Diagnostics)을 사용하여 공-전달하여 생산하였다. 배지를 형질감염-후 24 시간에 30% 불활성화된 태아 혈청으로 보충된 돌베코 변형된 이글 배지(DMEM)로 변경하였다. 바이러스-함유 상청액을 형질감염 후 48 및 72 시간에 수집하고, 0.45 μm 필터를 통해 여과하여 세포를 제거하였다. 6-웰 조직 배양 플레이트에서 표적 세포를 8 $\mu\text{g/mL}$ 폴리브렌을 포함하는 배지에서 감염시키고, 스핀 감염을 2,200 rpm에서 1시간 동안 원심분리하여 수행하였다. 감염 후 24 시간에, 바이러스를 제거하고, 세포를 적합한 항생물질로 선택하였다. 이어서, 세포를 10% 소태아 혈청 및 항생물질로 보충된 DMEM에서 성장시켰다.
- [1148] 류신 미메틱 화합물에 대해 선별하기 위해, 2,000,000 FLAG-WDR24 발현 293T 세포를 10 cm 조직 배양 플레이트에 위치시켰다. 72 시간 후, 세포를 아미노산 없이 제조되고 5mM 글루코스로 보충된 표준 RPMI 배지(-AA RPMI, US Biological Life Sciences)에 1시간 동안 위치시키고, 후속적으로 용해 완충제(40mM HEPES, 1% Triton, 10mM 나트륨 β -글리세로포스페이트, 10mM 나트륨 피로포스페이트, 2.5mM MgCl_2 및 프로테아제 저해제)에 용해시켰다. FLAG-WDR24/내인성-세스트린2 복합체를 분리하기 위해, 조 용해물(2-4mg의 총 단백질에 대한 등가물)을 1ml의 용적으로 30 μl 의 항-플래그 수지(SIGMA)로 2시간 동안 4℃에서 면역침전하고, 냉각된 용해 완충제 플러스 0.5M NaCl에서 2회 세척하고, 1ml의 냉각된 시트졸 완충제(40 mM HEPES pH 7.4, 140 mM KCl, 10 mM NaCl, 2.5 mM MgCl_2 , 0.1% TritonX-100)에 재현탁시켰다. 이어서, 시험 화합물 또는 대조군(수득한 용액을 여과하거나 류신)을 각 면역침전 샘플에 다양한 농도로 첨가하고, 4℃에서 60분 동안 회전하에 인큐베이팅하였다. 인큐베이션 기간 후, 샘플을 원심분리하여 항-플래그 수지에 결합된 FLAG-WDR24/내인성-세스트린2 복합체를 펠릿화하고, 상청액을 완전히 제거하고, 수지를 SDS-PAGE 샘플 완충제에 재현탁하고, 5분 동안 비등시켰다. 이어서,

샘플을 SDS-PAGE로 처리하고, 웨스턴 블롯을 문헌[참조: L. Chantranupong, et al., Cell Reports 9:1-8 (2014)]에 기재된 바와 같이 항-FLAG(SIGMA) 및 항-세스트린2(Cell Signaling Technology) 항체로 수행하였다.

- [1149] 수득한 웨스턴 블롯을 스캐닝하고, 세스트린2 및 FLAG-WDR24에 상응하는 대역 강도를 LI-COR® 영상화 플랫폼을 사용하여 정량화하였다. 각 조건에 대한 GATOR2에 결합된 세스트린2의 양을 측정하기 위해, 세스트린2에 대한 대역 강도를 FLAG-WDR24의 대역 강도에 대해 정규화하였다. 시험된 화합물의 모든 배치에 대해, 음성 대조군(수득한 용액을 여과하였다) 및 양성 대조군(류신, 25 μ M, SIGMA)을 또한 수행하였다. 류신에 의해 FLAG-WDR24에 결합된 내인성 세스트린2의 고갈을 정규화하여 100% 활성으로 나타내었다. 화합물을 중복(duplicate)하여 검정하고, 각 화합물의 활성을 류신 활성의 퍼센트로 정량화하고 평균하였다. 검정의 반복된 시도는 물과 비교하여 류신의 평균 활성에서 20%의 표준 편차를 야기하고; 따라서, 중복하여 25 μ M에서 GATOR2에 결합된 세스트린2의 양을 적어도 40% 감소시킨 시험 화합물은 통계학적으로 유의한 것으로 고려되고, 류신 미메틱으로서 특성을 가졌다. 일부 화합물은 FLAG-WDR24에 결합된 세스트린2의 양을 증가시켰다. GATOR2에 결합된 세스트린2의 양을 40% 초과로 증가시킨 화합물(-40% 미만의 류신 활성으로 나타냄)은 류신 길항제로서 특성을 가졌다.
- [1150] 실시예 211. 세스트린2 및 세스트린2/GATOR2 상호작용에서 류신의 활성을 모방하거나 길항하는 화합물을 확인하는 방법.
- [1151] 도입
- [1152] 세스트린1 및 세스트린2는 GATOR2와 GATOR2 성분 WDR24 및 Seh1L을 통해 불충분 류신 수준하에 상호작용하였다. 류신 충분 상태하에, 류신은 직접적으로 GATOR2로부터의 세스트린2의 해리를 유도하는 세스트린2를 결합한다. 하기 방법의 목표는 세스트린2에 결합시 및 세스트린2/GATOR2의 파괴시 류신의 효과를 모방하는 화합물을 확인하기 위한 것이다. 추가로, 상기 방법은 세스트린2에 결합하는 류신을 길항하고 류신에 반응하는 GATOR2로부터 세스트린2의 해리를 방지하는 화합물을 확인한다.
- [1153] 방법 1 (시험관내 PPI 검정)
- [1154] 이러한 선별 검정은 HEK293T 세포로부터 안정하게 발현된 Flag-WDR24의 면역침전을 통해 정제된 GATOR2/세스트린2 복합체 상에서 시험관내 화합물 활성을 측정하였다. HEK293T 세포(293Ts)를 조작하여 렌티바이러스의 형질 도입을 통해 N-말단에 태그된 Flag-WDR24를 안정하게 발현하였다. 렌티바이러스를 XTremeGene 9 형질감염 시약을 사용하여 HEK-293T 세포 내로 Δ VPR 외피 및 CMV VSV-G 패키징 플라스미드를 갖는 렌티바이러스 전달 벡터 pLJM60의 공-형질감염으로 생산한다. 배지를 형질감염 후 24 시간에 30% 불활성화된 태아 혈청으로 보충된 둘베코 변형된 이글 배지(DMEM)로 변경하였다. 바이러스-함유 상청액을 형질감염 후 48 및 72 시간에 수집하고, 0.45 μ m 필터를 통해 통과시켜 세포를 제거하였다. 6-웰 조직 배양 플레이트 중 표적 세포를 8 μ g/mL 폴리브렌을 함유하는 배지에서 감염시키고, 스핀 감염을 2,200 rpm에서 1시간 동안 원심분리로 수행하였다. 감염 후 24 시간에, 바이러스를 제거하고, 세포를 적합한 항생물질로 선택하였다. 이어서, 세포를 10% 소태아 혈청 및 항생물질로 보충된 DMEM에서 성장시킨다.
- [1155] 류신 미메틱 화합물에 대해 선별하기 위해, 2,000,000 Flag-WDR24 발현 293Ts를 10cm 조직 배양 플레이트에 위치시켰다. 72 시간 후, 세포를 아미노산 없이 만들고 5mM 글루코스로 보충된 표준 RPMI 배지(-AA RPMI, US Biological Life Sciences)에 1시간 동안 위치시키고, 이어서, 후속적으로 용해 완충제(40mM HEPES, 1% Triton, 10mM 나트륨 베타-글리세로포스페이트, 10mM 나트륨 피로포스페이트, 2.5mM MgCl₂ 및 프로테아제 저해제) 중에 용해시켰다. Flag-WDR24/내인성-세스트린2 복합체를 다음과 같이 단리하였다: 조 용해물(2-4mg의 총 단백질에 대한 등가물)을 1ml의 용적으로 30 μ l의 항-플래그 수지(SIGMA)로 2시간 동안 4°C에서 면역침전(IP)하고, 냉각된 용해 완충제 플러스 0.5M NaCl에서 2회 세척하고, 1ml의 냉각된 시토졸 완충제(40 mM HEPES pH 7.4, 140 mM KCl, 10 mM NaCl, 2.5 mM MgCl₂, 0.1% TritonX-100)로 재현탁하였다. 이어서, 화합물을 각 샘플에 25 μ M의 제공된 농도로 첨가하고, 4°C에서 30분 동안 회전하여 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 후, 샘플을 원심분리하여 항-플래그 수지에 결합된 Flag-WDR24/내인성-세스트린2 복합체를 펠릿화하고, 상청액을 완전히 제거하고, 수지를 나트륨 도데실 설페이트-폴리아크릴아미드 겔전기영동(SDS-PAGE) 샘플 완충제에 재현탁시키고, 5분 동안 비등시켰다. 이어서, 샘플을 SDS-PAGE로 처리하고, 웨스턴 블롯을 문헌[참조: L. Chantranupong, et al., Cell Reports 9:1-8 (2014)]에 기재된 바와 같이 항-FLAG(SIGMA) 및 항-세스트린2(Cell Signaling Technology) 항체로 수행하였다.
- [1156] 수득한 웨스턴 블롯을 스캐닝하고, 세스트린2 및 FLAG-WDR24에 상응하는 대역 강도를 LI-COR® 영상화 플랫폼을

사용하여 정량화하였다. 각 조건에 대해 GATOR2에 결합된 세스트린2의 양을 측정하기 위해, 세스트린2를 위한 대역 강도를 Flag-WDR24의 대역 강도에 대해 정규화하였다. 처리된 화합물의 모든 배치에 대해, 음성 대조군(물) 및 양성 대조군(류신, 25 μ M, SIGMA))을 또한 수행하였다. 류신에 의해 Flag-WDR24에 결합된 내인성 세스트린2의 고갈을 100% 활성을 나타내도록 정규화하였다. 화합물을 중복으로 검정하고, 각 화합물의 활성을 류신 활성의 퍼센트로 정량화하고 평균하였다. 시험된 화합물로부터의 데이터를 정량화한 표 목록을 표 3에 나타낸다. 검정의 반복된 시도는 물과 비교하여 류신의 평균 활성에서 20%의 표준 편차를 야기하고; 따라서, 둘 다의 중복이 25 μ M에서 GATOR2에 결합된 세스트린2의 양을 적어도 40% 감소시키는 화합물은 통계학적으로 유의한 것으로 고려되고, 류신 미메틱으로 언급된다. 일부 화합물은 Flag-WDR24에 결합된 세스트린2의 양을 증가시켰다(표 3에서 류신의 음의 퍼센트 활성으로 나타냄). -40% 미만의 류신 활성을 나타내는 화합물을 또한 히트(hits)로 고려하고, 류신 길항제로서 언급하였다.

[1157] 방법 2 (세포-기반 mTORC1 활성화)

[1158] 온전한 세포에서 류신 미메틱으로서 확인된 화합물의 효능을 입증하기 위해, 류신 기아 후 화합물 처리에 반응하는 mTORC1 신호전달을 웨스턴 블롯팅을 통해 측정하였다. 문헌[참조: Wang, S., Tsun, Z., et al. Science 347(6218): 188-194 (2015)]에 기재된 바와 같이 신호전달을 류신 첨가 후 10 내지 90분에 측정한 경우, 류신 기아시, 외인성 류신의 첨가는 mTORC1을 활성화시킨다. 따라서, 유사한 검정을, 류신 미메틱으로서 확인된 화합물이 mTORC1을 유사한 방식으로 활성화시키는지 여부를 시험하기 위해 설계하였다. 간단히, 800,000 HEK293T 세포를 6-웰 플레이트의 각 웰에 10% 소태아 혈청 및 항생물질로 보충된 DMEM에서 플레이팅하였다. 다음날, 세포를 류신 없는 변형된 DMEM(Thermo Scientific) 또는 혈청에 1시간 동안 위치시키고, 이어서, 류신 미메틱(n=3)을 소정의 농도로 10분 초과 일정한 기간 동안 첨가하였다. 이어서, 세포를 용해시키고, SDS-PAGE으로 처리하고, 웨스턴 블롯팅을 mTORC1 기질 인산화된 S6 키나제(Thr389) 및 인산화된 4EBP1(Thr37/46)(Cell Signaling Technology)에 대하여 지시된 항체 및 로딩 대조군(베타-액틴, Santa Cruz Biotechnology)로 문헌[참조: Kang, S.A., et al. Science 341(6144): 364-374 (2013)]에 기재된 바와 같이 수행하였다. 이어서, 인산화된 기질에 상응하는 대역의 강도는 LI-COR® 영상화 플랫폼을 사용하여 액틴 대역으로 정규화하였다. 어떠한 화합물로도 처리하지 않은 류신-기아(starved) 세포에 비하여, mTORC1 신호전달을 상당히 증가시킨 화합물(스튜던트 t-검정, p<0.05)을 세포에서 활성인 것으로 고려하였다. 양성 대조군으로서, 류신을 100 μ M로 류신-기아 세포에 60분 동안 첨가하였다.

[1159] 방법 3 (세포-기반 mTORC1 활성화)

[1160] 류신 길항제로서 확인된 화합물의 효능을 측정하기 위해 또는 약한 류신 미메틱이 온전한 세포에서 류신의 활성을 개선하는지를 측정하기 위해, 상기와 동일한 패러다임을 반복하지만 하기 변화를 가졌다: 세포를 류신 마이너스 DMEM 배치(방법 3에 기재됨)에 60분 동안 위치시키고, 이어서, 화합물(n=3)을 60분 이상의 일정한 기간 동안 위치시켰다. 화합물 처리 후, 세포를 30 및 100 μ M의 류신을 60분 동안 자극하였다. mTORC1 신호전달을 방법 2에 기재된 웨스턴 블롯팅을 통해 측정하였다. 30 μ M 또는 100 μ M에서 류신에 반응하여 mTORC1의 액틴-정규화된 인산화된 기질의 수준을 통계학적으로 유의한 방식(스튜던트 t-검정, p<0.05)으로 감소시킨 화합물을 세포에서 활성인 것으로 고려하였다. 30 μ M 또는 100 μ M에서 류신에 반응하여 mTORC1의 액틴-정규화된 인산화된 기질의 수준을 통계학적으로 유의한 방식(스튜던트 t-검정, p<0.05)으로 증가시키는 화합물을 세포에서 류신 개선제로 고려하였다. 대조군으로서, 류신-기아 세포를 류신 첨가 전에 물로 미리 처리하였다. 대안적으로, 잠재적 류신 길항제를 HEK293T 세포에서 상기와 동일한 방식으로 류신 기아 및 자극 없이 검정하였다. 웨스턴 블롯을 수행하여 기준선 mTORC1 신호전달이 충분한(replete) 배양 조건하에 화합물 처리시 약화되는지 여부를 측정하기 위해 수행하였다.

[1161] 방법 4

[1162] 세포에서 세스트린2 및 GATOR2 간의 상호작용을 조절하는 화합물의 능력을 방법 2 및 3에 기재된 검정을 반복하여 측정하고, 그러나, Flag-WDR24를 안정하게 발현하도록 조작된 HEK293T 세포에서 10cm 조직 배양 접시에 플레이팅하였다. 내인성 세스트린 2 및 Flag-WDR24 간의 상호작용을 방법 1에 기재된 화합물 처리(n=3) 후 세포로부터 수득된 용해물로부터 측정하였다. 간단히, 세포 처리 후 Flag-WDR24에 결합된 내인성 세스트린2의 양을 측정하기 위해, 면역침전을 항-플래그 수지로 수행하고, 수득한 샘플을 SDS-PAGE 및 웨스턴 블롯팅으로 처리하여 Flag-WDR24에 결합된 내인성 세스트린 2의 양을 측정하였다. GATOR2에 결합된 세스트린2의 양을 통계학적으로 유의한 방식(스튜던트 t-검정, p<0.05)으로 조절하는 화합물을 히트로 고려하였다.

[1163] 방법 5 (ALPHAalisa 세포-기반 검정)

- [1164] 플레이트-기반 포맷에서 온전한 세포에서 류신 미메틱으로서 확인되는 화합물의 효능을 입증하기 위해, 류신 기아 후 화합물 처리에 반응하는 mTORC1 신호전달을 ALPHAlisa를 통해 측정하였다. 간단히, 1,000,000 HEK293T 세포를 T-75 세포 배양 플라스크 내에 10% 소태아 혈청으로 보충된 DMEM에 플레이팅하였다. 세포가 컴플루언시(confluency)에 도달하면, 이들을 10% 투석된 소태아 혈청을 갖는 류신 없는 변형된 DMEM(Thermo Scientific)에 1시간 동안 위치시켰다. 이어서, 세포를 트립신화하고, 96-웰 흑색 투명 바닥 플레이트에 50,000 세포/웰에서 10% 투석된 소태아 혈청을 갖는 류신 없는 DMEM에 재플레이팅하였다. 세포를 플레이트에 2시간 동안 부착되게 하고, 이어서, 화합물(n=4)을 제공된 농도로 1 시간 초과와 소정 기간 동안 첨가하였다. 시점에 도달한 후, 세포를 용해시키고, p-p70 S6K (Thr389) SureFire Ultra ALPHAlisa 키트로 제조자의 지시에 따라 검정하였다(http://www.perkinelmer.com/CMSResources/Images/44-176283MAN_SureFire_TGR70S_p70_pT389.pdf). 어떠한 화합물으로도 처리하지 않은 류신-기아 세포에 비해 mTORC1 신호전달을 상당히 증가시킨 화합물(스튜던트 t-검정, $p < 0.05$)은 mTORC1 활성화제로 고려되었다. 어떠한 화합물으로도 처리하지 않은 류신-기아 세포에 비해 mTORC1 신호전달을 상당한 감소시킨 화합물(스튜던트 t-검정, $p < 0.05$)은 세포에서 저해제로서 고려되었다. 양성 대조군으로서, 류신을 100 μ M에서 류신-기아 세포에 화합물 처리와 동일한 시간 기간 동안 첨가하였다.
- [1165] 방법 6, 열이동(Thermalshift) 프로토콜 (T_m 이동):
- [1166] 전장, 코돈-최적화 사람 세스트린2은 His-MBP 태그로 N-말단에 융합되고, pMAL6H-C5XT 박테리아 발현 벡터 내로 클로닝되었다. 이러한 벡터는 에셰리키아 콜리(*Escherichia coli*) LOBSTR (DE3) 세포(Kerafast) 내로 변형되었다. 세포를 37°C에서 0.6 OD까지 성장시키고, 이어서 단백질 생산을 0.2 mM IPTG로 18°C에서 12 내지 14시간 동안 유도하였다. 세포를 원심분리로 6,000g에서 수집하고, 용해 완충제(50 mM 칼륨포스페이트, pH 8.0, 500 mM NaCl, 30 mM 이미다졸, 1 mM DTT, 10 μ g/ml 벤조나제 및 1 mM PMSF)에서 재현탁시키고, 음파처리로 용해시켰다. 용해물은 원심분리로 10,000g에서 20분 동안 투명하게 되었다. 세스트린2 단백질을 용해성 분획으로부터 거의 100% 순도까지 His 태그의 친화도 포획을 통해, 이어서, 이온 교환 및 크기 배제 크로마토그래피에 의해 분리된다. 열 이동 검정을 위해, 세스트린2 단백질을 2 mg/ml로 희석 완충제(10 mM Tris HCl pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, 0.1 mM EDTA) 중에 희석하였다. 열 이동 검정을 수행하기 전에, 2 μ L의 세스트린2 단백질을 8 μ L ROX 염료(Thermo Fisher), 1 μ L 비히클 또는 화합물, 및 14 μ L 희석 완충제를 96-웰 플레이트의 웰당 배합하고, 얼음에서 1시간 동안 인큐베이팅하여 화합물이 결합되게 하였다. 이어서, 열 이동 검정을 Agilent MX3005p 상에서 수행하고, 각 화합물을 삼중으로 10 μ M, 100 μ M 및 1000 μ M에서 검정하였다. 류신으로 인큐베이션하면 세스트린2의 용점이 2.16 내지 11.61 섭씨 온도로 용량 의존 방식으로 이동된다. 비히클로 인큐베이션된 세스트린2의 반복된 열 이동 측정의 CV% 가변성을 기초로 하여 2 도 이상의 포지티브 이동을 통계학적으로 유의한 것으로 고려한다.
- [1167] 방법 7, 간접적 리간드 결합 검정 (ILBA)
- [1168] 세스트린2의 류신 또는 다른 리간드로의 결합은 Cell Signaling Technology로부터의 토끼 모노클로날 항-세스트린2 항체(CST, Cat # 8487)로 면역-검출을 통해 온전한 세포에서, 시험관내 또는 정제된 단백질로 검출된다. CST 항체의 본래의(비-변성된) 세스트린2으로의 결합은 항체의 친화도가 류신 결합시 감소하는 방식으로 류신의 결합에 의해 조절된다. 유사하게는, 본래의 세스트린2에 대해 CST 항체의 친화도는 류신과 유사한 방식으로 네이티브(native)로의 화합물 결합시 감소되었다. 반대로, 열 이동 검정으로 측정된 세스트린2를 탈안정화시킨 화합물이 비-변성된 세스트린2에 대한 CST 항체의 친화도를 증가시켰다. 결과적으로, 이러한 간접적 리간드-결합 검정(ILBA)의 다중 포맷을 개발하였고, 이는 류신 또는 화합물의 결합 후 CST 항-세스트린2 항체의 친화도를 측정한다. 하나의 버전에서, 검정을 아미노산 기아의 1-시간 기간 후 사람 세포주로부터 생산된 조 용해물로 수행하였다(세포를 1% Triton, 10 mM 베타-글리세롤 포스페이트, 10 mM 나트륨 피로포스페이트, 40 mM HEPES [pH 7.4], 150mM NaCl 및 2.5 mM MgCl₂ 중에 용해시켰다). 이어서, 용해물을 류신 또는 다른 화합물로 1시간 동안 얼음 위에서 또는 실온에서 인큐베이팅하였다. 화합물 인큐베이션 후, 샘플을 문헌[참조: L. Chantranupong, et al., Cell Reports 9:1-8 (2014)]에 기재된 바와 같이 CST 항-세스트린2 항체로 1.5 시간 동안 면역침전을 수행하고, 이어서, 단백질-A 세파로스로 30-분 인큐베이션을 수행하였다. 세파로스 공액된 항체-단백질 복합체를 원심분리를 통해 침전시키고, 유통(flow-through)을 토끼 폴리클로날 항-세스트린2 항체(Protein Tech, #10795-1-AP)로 두번째의 면역침전을 수행하여 샘플 간의 전체 세스트린2 단백질 수준이 동일함을 측정하였다. SDS-PAGE를 면역침전 샘플에 수행하고, 이어서, SIGMA로부터의 마우스 모노클로날 항-세스트린2 항체(cat# WH0083667M3)로 웨스턴-블롯을 수행하였다. 류신 결합은 CST로부터의 항-세스트린2 항체로 면역침전된 샘플로 면역블롯하였을 때 세스트린2에 상응하는 대역의 강도의 50% 이상의 상당한 감소를 유도하였고, 그러나, Protein Tech 항체로 면역침전된 샘플로 면역블롯하였을 때 세스트린2 대역의 변화를 야기하지 않았다.

이러한 버전의 검정은 또한 화합물을 사용한 인큐베이션으로 유도된 세스트린2의 증가된 불안정을 측정하였다. 검정을 동일한 방식으로 수행하고, 그러나, 세스트린2를 탈안정화시킨(열 이동 검정으로 측정됨) 화합물은 CST 항체를 사용하여 면역침전된 세스트린2에 상응하는 면역블롯 대역 강도의 증가를 야기하였다.

[1169] 이러한 검정은 또한 Flag 태그에 N-말단에 융합된 세스트린2를 과발현하는 배양된 사람 세포에서 수행하였다. 이러한 버전의 검정에서, 절차를 동일하게 유지하고, 그러나 면역블롯팅을 마우스 항-Flag 항체(#F3165, SIGMA)로 수행하였다. 류신 또는 γ -메틸류신 결합시 CST 항체의 친화도 감소는 ILBA가 류신을 결합할 수 없는 세스트린2의 점 돌연변이 형태로 수행되는 경우 관찰되지 않았다.

[1170] 또다른 버전의 검정에서, 배양된 사람 세포를 수개 조합의 아미노산 기아를 1-시간 동안 적용하고, 이어서, 류신 또는 화합물로 자극하였다. 자극 후 1 시간에, 세포를 1-시간 리간드-결합 단계를 제외하고는 상기한 바와 같이 용해시키고, 처리하였다.

[1171] 간접적 리간드-결합 검정은 또한 ALPHAlisa 기술(Perkin Elmer)을 사용하여 다수-웰 포맷에서 수행하였다. 이러한 버전의 검정은 과발현된 Flag-세스트린2의 검출을 위해 항-Flag 수용체 비드(Perkin Elmer)와 커플링되거나, 또는 내인성 세스트린2의 검출을 위해 마우스 항-세스트린2 항체(SIGMA) 및 항-마우스 수용체 비드(Perkin Elmer)와 커플링된 바이오티닐화된 항-세스트린2 항체, 스트렙타비딘 공여체 비드(Perkin Elmer)를 요구하였다.

[1172] 검정을 상기한 바와 같이 수행하지만, 하기 변형을 가하였다: 검정의 류신 또는 화합물 결합 부분을 위해, 아미노산 기아 1시간 후 사람 Flag-세스트린2를 일시적으로 또는 안정하게 과발현하는 세포로부터 생산된 조 용해물을 용해 완충제 중 0.8 mg/ml의 총 단백질로 희석시키고, 다수-웰 플레이트, 예를 들면, 96-웰 플레이트로 배열하였다. 내인성 세스트린2의 검출을 위해, 조 용해물을 용해 완충제 중 4 mg/ml의 총 단백질로 희석하였다. 류신 또는 화합물을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 얼음에서 또는 실온에서 1시간 동안 온화한 교반하에 인큐베이션하였다. 리간드-결합 단계 동안, 바이오티닐화된 항-세스트린2 항체(CST)를 5nM으로 ALPHAlisa 면역검정 완충제(Perkin Elmer)에서 희석하고, 5nM의 마우스 항-세스트린2 항체(SIGMA)를 항-마우스 수용체 비드(40 μ g/ml)의 4X 스톱과 내인성 세스트린2를 검출하는 검정을 위해 배합하였다. Flag-세스트린2의 검출을 위해, 항-Flag 수용체 비드(40 μ g/ml)의 4X 스톱을 면역검정 완충제 중에서 제조하였다. 리간드-결합 단계 후, 5 μ L의 용해물을 10 μ L의 바이오티닐화된 항-세스트린2 항체, 12.5 μ L의 마우스 세스트린2 항체/항-마우스 수용체 비드 믹스 또는 항-Flag 수용체 비드, 및 10 μ L의 ALPHAlisa 면역검정 완충제와 배합하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 최종적으로, 12.5 μ L의 스트렙타비딘 공여체 비드(160 μ g/ml 면역검정 완충제 중)를 Envision 플레이트 판독기 상에서 플레이트를 판독하기 전에 암흑에서 추가의 시간 동안 첨가하였다.

[1173] ALPHAlisa 검정을 또한 면역검정 완충제에 희석된 3ng/ml의 최종 반응 농도의 정제된 세스트린2 단백질을 사용하는 것을 제외하고는 기재된 바와 같이 수행하였다.

[1174] 최종적으로, ALPHAlisa를 용해 전에 아미노산 기아 상태하에 류신 또는 화합물로 처리된 세포로부터의 용해물로 수행하였다. 세포-기반 처리를 다수-웰 플레이트에서 수행하고, 15 μ L의 용해물(1 mg/ml 총 단백질)을 ALPHAlisa 반응마다 10 μ L의 바이오티닐화된 항체, 12.5 μ L의 항체/수용체 비드 믹스 및 12.5 μ L의 스트렙타비딘 공여체 비드 믹스와 배합하여 사용하였다.

[1175] 간접적 리간드-결합 검정을 또한 당해 기술 분야에서 수행된 샌드위치 ELISA와 같은 포획-기반 방법으로 수행하였다. 상기 검정의 하나의 버전에서, ILBA를 Meso-Scale Discovery(MSD)에 의해 개발된 MULTI-ARRAY® 기술을 사용하여 수행하였다. MSD 시스템은 분석물로의 항체 결합의 전기화학발광 검출을 기초로 하였다. ILBA를 내인성 세스트린2 또는 과발현된 Flag-세스트린2를 발현하는 조 용해물로 수행하고, 류신 처리를 용해 전에 시험관내 또는 세포 내에서 수행하였다. 내인성 세스트린2를 사용한 시험관내 ILBA를 위해, 조 용해물 (0.8 mg/ml 총 단백질)을 제조하고, 류신 결합을 ALPHAlisa ILBA에 대해 기술된 것과 동일한 방식으로 수행하였다. 리간드 결합을 완료한 후, CST로부터의 바이오티닐화된 항-세스트린2 항체를 각 웰에 0.25 μ g/ml의 최종 농도까지 첨가하고, 1시간 동안 4°C에서 온화한 교반하에 인큐베이션하였다. 각 샘플을 96-웰 플레이트의 웰 내에 포획하여 하기 방법 중 하나로 수행하였다: 스트렙타비딘-코팅된 MSD 플레이트 또는 SIGMA로부터의 마우스 항-세스트린2 항체로 코팅된 베어(bare) MSD 플레이트. 포획은 웰당 25 μ L의 샘플을 요구하고, 이어서, 1-시간 인큐베이션을 350rpm에서 진탕하에 수행하였다. 샘플 포획 후, 웰을 0.1% Tween를 갖는 트리스 완충된 염수(TBS-T)로 3회 세척하였다. 샘플을 스트렙타비딘-코팅된 플레이트 상으로 포획한 경우, 이어서, 마우스 모노클로날 항-세스트린2 항체(SIGMA)를 1 μ g/ml의 최종 농도까지 1시간 동안 350rpm에서 진탕하에 첨가하였다. 웰을 TBS-T에서 다시 세척하고, 항-마우스 이차 SULFO-TAG 항체를 1 μ g/ml의 최종 농도(MSD)에서 1시간 동안 350rpm에서 진탕하에 첨

가하였다. 최종적으로, 웰을 TBS-T로 3회 세척하고, 2X Read 완충제(MSD)를 첨가하고, 플레이트를 MSD 장치 상에서 즉시 판독하였다. 샘플이 마우스 항-세스트린2 항체로 코팅된 베어 플레이트로 포획된 경우, 세척 후, 스트렙타비딘 이차 SULFO-TAG 항체(MSD)를 1 µg/ml의 최종 농도로 1시간 동안 진탕하에 첨가하고, 이어서, 세척하고, 분석 전에 판독 완충제로 인큐베이션하였다.

[1176] 또다른 버전의 이러한 검정에서, Flag-세스트린2를 과발현하는 조 용해물을 상기한 것과 동일한 MSD-기반 프로토콜을 사용하여 분석하고, 마우스 모노클로날 항-Flag 항체(SIGMA)로 포획하거나 검출하였다.

[1177] 모든 검정에 대해, 세스트린2의 면역반응성에 상응하는 신호를 유의한 방식으로 감소시킨 화합물은 류신 미메틱으로 고려되지만, 신호를 유의한 방식으로 증가시킨 화합물은 잠재적 류신 길항제로 고려되었다.

[1178] 표 3은 본 발명의 선택된 화합물의 활성을 나타낸다. 화합물 번호는 표 1 및 2의 화합물 번호에 상응한다. "A"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 $\geq 40\%$ 의 류신에 대한 % 활성을 제공하고, "B"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 $\leq -40\%$ 의 류신에 대한 % 활성을 제공하고; "C"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 -40 내지 40%의 류신에 대한 % 활성을 제공하였다. "D"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 0.5 내지 2 배의 DMSO 대조군에 대한 이동을 제공하고, "E"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 2.1 내지 5 배의 DMSO에 대한 이동을 제공하고, "F"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 5.1 내지 10 배의 DMSO에 대한 이동을 제공하고, "G"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 10.1 내지 14 배의 DMSO에 대한 이동을 지정된 농도에서 제공하였다.

[1179] 류신 검정에 대한 % 활성을 위한 활성을 검정 방법 1을 사용하여 측정하였다. 세포-기반 mTORC1 활성화 검정에 대한 활성을 검정 방법 2를 사용하여 측정하였다.

[1180] 표 3. 예시적인 화합물에 대한 검정 데이터

화합물 번호	류신의 활성화: 활성화 %	세포-기반 mTORC1 활성화	세포-기반 mTORC1 활성화 농도 (μM)
I-1	B		
I-2	B		
I-3	B		
I-4	C		
I-5	B		
I-6	C		
I-7	B		
I-8	B		
I-9	C	E	100
I-10	C	D	30 및 100
I-11	C		
I-12	C		
I-13	C		
I-14	B		
I-15	C		
I-16	C		
I-17	C		
I-18	C		
I-19	C		
I-20	C		
I-21	C		
I-22	C		
I-23	C	D 내지 F	100
I-24	A		
I-25	C		
I-26	C		
I-27	A		
I-28	C		
I-29	A		
I-30	A		
I-31	A		
I-32	A		

[1181]

화합물 번호	류신의 활성화: 활성 %	세포-기반 mTORC1 활성화	세포-기반 mTORC1 활성화 농도 (μM)
I-33	C		
I-34	C		
I-35	A		
I-36	B		
I-37	A	E 내지 F	100
I-38	C		
I-39	C		
I-40	A		
I-41	A		
I-42	A	D 내지 F	100
I-43	A	D 내지 E	100
I-44	A	D	100
I-45	B		
I-46	C	D	100
I-47	C	D	100
I-48	C		
I-49	C		
I-50	C		
I-145	A		
I-146	A		
I-147	A		
I-148	A		
I-149	C		
I-150	C		
I-151	C		
I-152	C		
I-153	C		
I-154	C		
I-155	C		
I-156	C		
I-157	B 내지 C		
I-158	C		
I-159	A		
I-160	C		
I-161	C		
I-162	C		
I-163	A		
I-164	A		
I-165	A 내지 C		
I-166	C		

[1182]

화합물 번호	류신의 활성화: 활성 %	세포-기반 mTORC1 활성화	세포-기반 mTORC1 활성화 농도 (μM)
I-167	A	D 내지 F	100
I-168		D 내지 E	100

[1183]

[1184]

표 4는 ALPHALisa 세포-기반 검정(방법 5)에서 활성화인 본 발명의 선택된 화합물을 나타낸다. 화합물 번호는 표 1 및 2에서의 화합물 번호와 상응한다. 표 4에 기재된 화합물은 mTORC1 활성화제이고, 포지티브 류신 대조군에 대해 >2-배의 활성을 갖는다.

[1185] 표 4. ALPHALisa 세포-기반 검정에서 활성인 예시적인 화합물

화합물 번호
I-44
I-43
I-42
I-167
I-253
I-145
I-252
I-251
I-250
I-88
I-56
I-96
I-206
I-122
I-90
I-128
I-195
I-194
I-193
I-93
I-249
I-120
I-190
I-189
I-248
I-247
I-246

[1186]

화합물 번호
I-185
I-183
I-179
I-178
I-177
I-176
I-175
I-207
I-245
I-210
I-244
I-243
I-241
I-240
I-239
I-238
I-237
I-236
I-235
I-234
I-233
I-232
I-231
I-230
I-229
I-228

[1187]

[1188] 표 5는 열이동 검정 (방법 6)에서 활성인 선택된 본 발명의 화합물을 나타낸다. 화합물 번호는 표 1 및 2에서의 화합물 번호와 상응한다. 표 5에 기재된 화합물은 2도 이상의 포지티브 이동을 나타내었다.

[1189] 표 5. 열이동 검정에서 예시적인 화합물 활성

화합물 번호
I-44
I-43
I-42
I-31

[1190]

화합물 번호
I-27
I-4
I-47
I-167
I-164
I-163
I-254
I-253
I-145
I-252
I-251
I-250
I-206
I-122
I-203
I-90
I-201
I-129
I-128
I-196
I-195
I-194
I-93
I-120
I-191
I-179
I-178
I-177
I-176
I-175
I-209
I-208
I-207
I-245
I-210
I-244
I-237
I-235
I-233
I-232
I-231
I-229

[1191]