



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년12월11일

(11) 등록번호 10-2054744

(24) 등록일자 2019년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 513/04 (2006.01) **A61K 31/429** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
G01N 33/50 (2017.01)
(21) 출원번호 10-2014-7001472
(22) 출원일자(국제) 2012년06월27일
심사청구일자 2017년06월22일
(85) 번역문제출일자 2014년01월20일
(65) 공개번호 10-2014-0043125
(43) 공개일자 2014년04월08일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2012/050433
(87) 국제공개번호 WO 2013/000084
국제공개일자 2013년01월03일
(30) 우선권주장
61/501,377 2011년06월27일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02006092049 A1
W02008025170 A1

(73) 특허권자
알렉토스 테라퓨틱스 인크.
캐나다 브이5에이 4비5 브리티쉬 콜롬비아 버나비
넬슨 웨이 8999
머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션
미국 뉴저지 07065, 라호웨이, 이스트 링컨 애비
뉴 126
(72) 발명자
리, 통-창
캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이5에이 4비5 버나비
넬슨 웨이 8999 알렉토스 테라퓨틱스 인크. 내
맥이천, 어니스트 제이.
캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이5에이 4비5 버나비
넬슨 웨이 8999 알렉토스 테라퓨틱스 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 22 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **선택적인 글리코시다아제 저해제 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은, 글리코시다아제를 선택적으로 저해하기 위한 증진된 투과성(enhanced permeability)을 갖는 화합물, 상기 화합물의 프로드러그, 및 상기 화합물 또는 상기 화합물의 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은, O-GlcNAcase의 결핍 또는 과잉발현, O-GlcNAc의 축적 또는 결핍과 관련된 질병 및 질환을 치료하는 방법을 또한 제공한다.

(72) 발명자

보카들로, 데이비드 제이.

캐나다 브리티쉬 컬롬비아 브이5에이 4비5 버나비
넬슨 웨이 8999 알렉토스 테라퓨틱스 인크. 내

주, 유안시

캐나다 브리티쉬 컬롬비아 브이5에이 4비5 버나비
넬슨 웨이 8999 알렉토스 테라퓨틱스 인크. 내

주, 용바오

캐나다 브리티쉬 컬롬비아 브이5에이 4비5 버나비
넬슨 웨이 8999 알렉토스 테라퓨틱스 인크. 내

셀니크, 해럴드 지.

미국 펜실베이니아 19486 웨스트 포인트 섬니타운
피크 770 머크 내

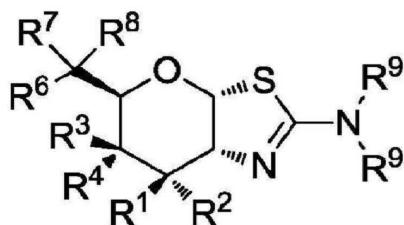
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 (I)]



(I)

(이 식에서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 F이고;

R^3 은 OR^5 이고 R^4 는 H이거나, R^3 은 H이고 R^4 는 OR^5 이고;

R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 아실이고;

R^6 은 H, F, 또는 OR^5 이고;

R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{2-8} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고, 수소 및 F를 제외한 각각의 R^7 은, 플루오로 또는 OH 중 하나 이상으로, 1개 내지 최대 개수의 치환기로 치환되거나 비치환된 것이고;

R^8 은, 플루오로 또는 OH 중 하나 이상으로, 1개 내지 최대 개수의 치환기로 치환되거나 비치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알킬닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이거나; 또는 R^7 및 R^8 과, 이들이 부착될 탄소 원자가 함께 연결되어 비닐(vinyl)기를 형성할 수 있고;

R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알킬닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것이고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알킬닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 플루오로, OH, 또는 메틸 중 하나 이상으로, 1개 내지 최대 개수의 치환기로 치환되거나 비치환된 것이거나,

상기 두 개의 R^9 기들은, 이들이 부착될 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성하고, 상기 고리는 3개 내지 6개 멤버(member)를 포함하고, 플루오로, OH, 또는 메틸 중 하나 이상으로, 1개 내지 최대 개수의 치환기로 독립적으로 치환되거나 비치환된 것이고;

여기서, R^6 이 OR^5 인 경우, R^7 은 F 이외의 것이다).

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 H이거나, R^1 은 H이고 R^2 는 F이거나, R^1 은 F이고 R^2 는 H이고;

R^3 이 H이고 R^4 가 OH이거나, R^3 이 OH이고 R^4 는 H이고;

R^6 이 H 또는 OH이고;

R^7 은 H 또는 CH_3 이고;

R^8 은 CH_3 또는 CF_3 이고;

R^9 각각은, H, CH_3 , 및 CH_2CH_3 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, NR^9_2 는 아제티딘-1-일인 것인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1 , R^2 , 및 R^6 중 적어도 하나는 F 인 것인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^1 은 H이고 R^2 는 F이거나, R^1 은 F이고, R^2 는 H이고;

R^3 은 H이고;

R^4 는 OR^5 인 것인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

하기의 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6S, 7aR)-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5S, 6S, 7aR)-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,

2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올; 및

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기의 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6S,7aR)-2-(에틸아미노)-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6S,7aR)-2-(에틸아미노)-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-에틸-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6S,7aR)-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-

6-올;

(3aR,5R,6S,7aR)-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-(1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-아미노-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-에틸-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6S,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7aR)-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-(1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(아세트딘-1-일)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(아세트딘-1-일)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(아세트딘-1-일)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(피롤리딘-1-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(피롤리딘-1-일)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-2-플루오로-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-((R)-2,2-디플루오로-1-히드록시에틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((R)-2-플루오로-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-((R)-2,2-디플루오로-1-히드록시에틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시프로필)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-3,3-디플루오로-1-히드록시프로필)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-3,3-트리플루오로-1-히드록시프로필)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로프로필(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로부틸(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로펜틸(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시프로필)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-3,3-디플루오로-1-히드록시프로필)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-3,3-트리플루오로-1-히드록시프로필)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로프로필(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로부틸(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로펜틸(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-비닐-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올; 및

(3aR,5R,6S,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^5 각각은 독립적으로 C_{1-6} 아실인 것인, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 화합물은 O-당단백질 2-아세트아미도-2-데옥시- β -D-글루코피라노시다아제(O-glycoprotein 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosidase, O-GlcNAcase)를 선택적으로 저해하는 것인, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 화합물은 O-GlcNAcase와 선택적으로 결합하는 것인, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 화합물은 2-아세트아미도-2-데옥시- β -D-글루코피라노시다아제(O-GlcNAc)의 분열(cleavage)을 선택적으로 저해하는 것인, 화합물.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 O-GlcNAcase는 포유동물의 O-GlcNAcase인 것인, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 화합물은 포유동물의 β -헥소사미니다아제를 실질적으로 저해하지 않는 것인, 화합물.

청구항 13

알츠하이머 병, 근위축성 측색 경화증, 진행성 핵상성 마비 (Progressive supranuclear palsy), 헌팅턴 질병, 파킨슨 질병, 다발성 경화증(multiple sclerosis), 뇌전증(epilepsy), 뇌졸중(stroke) 또는 녹내장(Glaucoma)을 치료하기 위한 억제학적 조성물로서, 억제학적으로 허용가능한 담체와 함께 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 조성물은 O-GlcNAcase의 선택적 저해가 필요한 대상에서 O-GlcNAcase를 선택적으로 저해하기 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 조성물은 O-GlcNAc의 레벨의 증가가 필요한 대상에서 O-GlcNAc의 레벨을 증가시키기 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 16

삭제

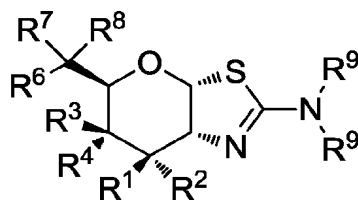
청구항 17

삭제

청구항 18

신경퇴행성 질환, 타우병증(tauopathy), 심근경색증(myocardial infarction) 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환의 치료가 필요한 대상에서 신경퇴행성 질환, 타우병증(tauopathy), 심근경색증(myocardial infarction) 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물에 있어서, 상기 조성물은 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것인, 약제학적 조성물:

[화학식 (I)]



(I)

(이 식에서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 F이고;

R^3 은 OR^5 이고 R^4 는 H이거나, R^3 은 H이고 R^4 는 OR^5 이고;

R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^6 은 H, F, 또는 OR^5 이고;

R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{2-8} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고, 수소 및 F를 제외한 각각의 R^7 은, 플루오로 또는 OH 중 하나 이상으로, 1개 내지 최대 개수의 치환기로 치환되거나 비치환된 것이고;

R^8 은, 플루오로 또는 OH 중 하나 이상으로, 1개 내지 최대 개수의 치환기로 치환되거나 비치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-}

R^8 알케닐, C_{2-8} 알킬닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이거나; 또는 R^7 및 R^8 과, 이들이 부착될 탄소 원자는 함께 연결되어 비닐을 형성할 수 있고;

R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알킬닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것이고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알킬닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 플루오로, OH, 또는 메틸 중 하나 이상으로, 하나 내지 최대 개수의 치환기로 치환되거나 비치환된 것이거나,

상기 두 개의 R^9 기들은, 이들이 부착될 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성하고, 상기 고리는 3개 내지 6개 멤버를 포함하고, 플루오로, OH, 또는 메틸 중 하나 이상으로, 1개 내지 최대 개수의 치환기로 독립적으로 치환되거나 비치환된 것이고;

여기서, R^6 이 OR^5 인 경우에, R^7 은 F 이외의 것이다).

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 질환은, 알츠하이머 병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 인지장애와 함께 근위축성 측색 경화증(ALSci), 은친 화성 그레인 치매(Argyrophilic grain dementia), 블루이트 질병(Bluit disease), 피질기저 퇴화(Corticobasal degeneration, CBD), 권투 선수 치매(Dementia pugilistica), 석회침착과 함께 분산된 신경 섬유 엉킴(Diffuse neurofibrillary tangles with calcificat), 다운 증후군, 가족성 영국의 치매(Familial British dementia), 가족성 덴마크의 치매, 염색체 17과 연관된 파킨슨 증상을 갖는 전두측두엽 치매(Frontotemporal dementia)(FTDP-17), 게르스트만-슈트라우슬러-샤인커 질병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 과들루프 파킨슨 증상(Guadeloupean parkinsonism), 뇌에 철 축적을 가진 신경변성 1형(neurodegeneration with brain iron accumulation type 1), 다계통 위축증(Multiple system atrophy), 근긴장성 이영양증(Myotonic dystrophy), 니만-피크 질병(Niemann-Pick disease)(타입 C), 팔리도-폰토-니그랄 변성(Pallido-ponto-nigral degeneration), 괄의 파킨슨증-치매 복합체(Parkinsonism-dementia complex of Guam), 피크 병(Pick's disease, PiD), 뇌염후 파킨슨증(Post-encephalitic parkinsonism, PEP), 프라이온 병, 진행성 상피피질 신경 교증(Progressive superecortical gliosis), 진행성 핵상성 마비(Progressive supranuclear palsy)(PSP), 리차드슨 증후군(Richardson's syndrome), 아급성 경화성 범뇌염(Subacute sclerosing panencephalitis), 탱글-온리 치매(Tangle-only dementia), 헌팅턴 질병, 파킨슨 질병, 정신 분열병(Schizophrenia), 경도 인지 장애(Mild Cognitive Impairment)(MCI), 신경병증, 및 녹내장으로 이루어진 군의 하나 이상으로부터 선택된 것인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 프라이온 병은 크로이츠펠트-야콥병(CJD), 변종 크로이츠펠트-야콥병(vCJD), 치명적 가족성 불면증(Fatal Familial Insomnia), 또는 쿠루(Kuru)인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 신경병증은 말초 신경병증, 자율 신경병증, 신경염(neuritis), 또는 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy)인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

제18항에 있어서,

상기 화합물은 하기의 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 약제학적 조성물:

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6S, 7aR)-2-(에틸아미노)-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6S, 7aR)-2-(에틸아미노)-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-5-에틸-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6S, 7aR)-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR, 5R, 6S, 7aR)-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

- (3aR,5R,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-(1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(아세트딘-1-일)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(아세트딘-1-일)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-아미노-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-에틸-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6S,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6R,7aR)-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-(1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
- (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테

트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(피롤리딘-1-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(피롤리딘-1-일)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-2-플루오로-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-((R)-2,2-디플루오로-1-히드록시에틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((R)-2-플루오로-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-((R)-2,2-디플루오로-1-히드록시에틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시프로필)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-3,3-디플루오로-1-히드록시프로필)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-3,3-트리플루오로-1-히드록시프로필)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로프로필(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로부틸(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로펜틸(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시프로필)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-3,3-디플루오로-1-히드록시프로필)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-3,3-트리플루오로-1-히드록시프로필)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로프로필(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로부틸(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로펜틸(히드록시)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-비닐-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올;
및

(3aR,5R,6S,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라

노[3,2-d]티아졸-6-올.

청구항 26

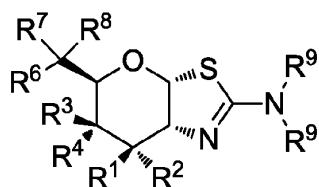
제14항, 제15항, 제18항, 제19항, 제20항, 제21항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상은 인간인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 27

O-GlcNAcase의 선택적인 저해제를 선별하기 위한 방법으로서, 상기 방법은

- 테스트 화합물과 제1 샘플을 접촉시키는 단계;
- 화학식 (I)의 화합물과 제2 샘플을 접촉시키는 단계:

[화학식 (I)]



(I)

(이 식에서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 F이고;

R^3 은 OR^5 이고 R^4 는 H이거나, R^3 은 H이고 R^4 는 OR^5 이고;

R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 아실이고;

R^6 은 H, F, 또는 OR^5 이고;

R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{2-8} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고, 수소 및 F를 제외한 각각의 R^7 은, 플루오로 또는 OH 중 하나 이상으로, 1개 내지 최대 개수의 치환기로 치환되거나 비치환된 것이고;

R^8 은, 플루오로 또는 OH 중 하나 이상으로, 1개 내지 최대 개수의 치환기로 치환되거나 비치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이거나; 또는 R^7 및 R^8 과, 이들이 부착될 탄소 원자는 함께 연결되어 비닐을 형성할 수 있고;

R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것이고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 플루오로, OH, 또는 메틸 중 하나 이상으로, 1개 내지 최대 개수의 치환기로 치환되거나 비치환된 것이거나,

상기 두 개의 R^9 기들은, 이들이 부착될 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성하고, 상기 고리는 3개 내지 6 개 멤버를 포함하고, 플루오로, OH, 또는 메틸 중 하나 이상으로, 1개 내지 최대 개수의 치환기로 독립적으로 치환되거나 비치환된 것이고;

여기서, R^6 이 OR^5 인 경우에, R^7 은 F 이외의 것이다); 및

c) 상기 제1 및 제2 샘플에서 O-GlcNAcase의 저해의 레벨을 측정하는 단계로서, 화학식 (I)의 화합물과 비교하여, 상기 테스트 화합물이 동일하거나 또는 보다 큰 O-GlcNAcase의 저해를 나타낸다면, 상기 테스트 화합물은 O-GlcNAcase의 선택적인 저해제인 것인, 단계를 포함하는, O-GlcNAcase의 선택적인 저해제를 선별하기 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은, 글리코시다아제(glycosidases)를 선택적으로 저해하는 화합물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 다양한 범위의 세포의 단백질, 핵(nuclear) 및 세포질(cytoplasmic) 둘 다가, O-글리코시드 결합(O-glycosidic linkage)을 통해 부착될, 단당류 2-아세트아미도-2-데옥시-β-D-글루코피라노사이드(β-N-아세틸글루코사민)의 첨가에 의해 후-번역으로(post-translationally) 변형된다.¹ 이러한 변형은, O-연결된 N-아세틸글루코사민 또는 O-GlcNAc으로서 일반적으로 나타낸다. 많은 핵세포질 단백질(nucleocytoplasmic proteins)의 특정한 세린 및 트레오닌 잔기에 대한 후-번역으로 연결된 β-N-아세틸글루코사민(GlcNAc)에 책임이 있는 효소는 O-GlcNAc 전이 효소(O-GlcNAc transferase, OGT)이다.²⁻⁵ 당단백질 2-아세트아미도-2-데옥시-β-D-글루코피라노사이드(O-GlcNAcase)^{6,7}로서 알려진, 두 번째 효소는, 상기 O-GlcNAc-변형시키는 단백질이 단백질의 일생 동안에 몇 번 발생하는 동적 순환되게 하는 단백질을 자유롭게 하도록 이러한 후-번역의 변형을 제거한다[A second enzyme, known as glycoprotein 2-acetamido-2-deoxy-p-D-glucopyranosidase(O-GlcNAcase) removes this post-translational modification to liberate proteins making the O-GlcNAc-modification a dynamic cycle occurring several times during the lifetime of a protein].⁸

[0003] O-GlcNAc-변형된 단백질은, 예를 들어, 전사(transcription),⁹⁻¹² 프로테아솜 분해(proteasomal degradation),¹³ 및 세포의 신호전달¹⁴를 포함하는 다양한 범위의 중요한 세포성 기능(vital cellular functions)을 조절한다. O-GlcNAc는 많은 구조적인 단백질에서 또한 발견되고 있다.¹⁵⁻¹⁷ 예를 들어, 이는, 신경미세섬유 단백질(neurofilament proteins),^{18,19} 시냅신(synapsins),^{6,20} 시냅신-특이적인 클라트린 조립 단백질 AP-3(synapsin-specific clathrin assembly protein AP-3),⁷ 및 안키린G¹⁴를 포함하는, 수많은 세포골격 단백질(cytoskeletal proteins)에서 발견되고 있다. O-GlcNAc 변형은, 상기 뇌에서 풍부한 것으로 발견되고 있다.^{21,22} 알츠하이머 병(AD) 및 암을 포함하는 몇몇의 질병의 원인으로 명확하게 보여주는 단백질에서 또한 발견되고 있다.

[0004] 예를 들어, 다운 증후군, 픽 병(Pick's disease), 니만-피크 타입 C 질병(Niemann-Pick Type C disease), 및 근육위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)을 포함하는 수많은 관련된 타우병증(a number of related tauopathies) 및 AD가, 신경섬유의 엉킴(neurofibrillary tangles, NFTs)의 진전(development)에 의해, 부분적으로, 특징됨이, 잘 확립되어 있다. 이러한 NFTs는 쌍나선 필라멘트(paired helical filaments, PHFs)의 응집(aggregates)이고, 세포골격 단백질 "타우(tau)"의 비정상적인 형태로 구성되어 있다. 보통, 타우는 뉴런 내의 영양소 및 단백질의 분포를 위해 필수적인 미세소관의 중요한 세포의 네트워크(cellular network of microtubules)를 안정시킨다. 그러나, AD 환자에서, 타우는, NFTs를 형성하기 위해, 이의 정상적인 기능을 방해하고, PHFs를 형성하고, 궁극적으로 응집하는, 과인산화된다(hyperphosphorylated). 타우의 6 개의 동형형태(Six isoforms)는, 인간 뇌에서 발견되고 있다. AD 환자에서, 타우의 모든 6가지의 동형형태는 NFTs에서 발견되고 있고, 모두는 현저하게 과인산화되었다(hyperphosphorylated).^{23,24} 건강한 뇌 조직에서 타우는 오직 2 또는 3 개의 인산기만을 갖는(bears) 반면에, AD 환자의 상기 뇌에서 발견된 이들은, 평균 8 개의 인산기

(phosphate groups)를 갖는다.^{25,26} AD 환자의 뇌 및 치매의 심각성(severity)에서 NFT 레벨 사이의 명확한 경향은, AD에서 타우 기능 장애에 대한 중요한 역할을 강하게 뒷받침한다.²⁷⁻²⁹ 타우의 이러한 과인산화(hyperphosphorylation)의 정확한 원인은 규정되지 않았다. 이에 따라서, 상당한 노력은, 하기를 향해 전념하고 있다: a) 타우 과인산화의 분자의 생리학적 기초를 설명하고;³⁰ 및 b) 이러한 것을 중지하는 것에 대한 희망으로 타우 과인산, 또는 뒤바뀌서, 알츠하이머 병의 진행을 제한할 수 있는 전략을 확인한다.³¹⁻³⁴ 이제까지, 매우 최근에, 이러한 과인산화의 대체적인 근거가 진전되었을지라도,²¹ 수많은 키나아제의 상향-조절(up-regulation)이 타우의 과인산화에 포함할 수도 있음^{21,34,35}을, 몇 가지 라인의 증거가 제시되고 있다.

[0005]

특히, 타우의 인산염 레벨이, 타우에서 O-GlcNAc의 레벨에 의해 조절됨이 부각되고 있다. 타우에서 O-GlcNAc의 존재는, 타우 인산화 레벨과 O-GlcNAc 레벨이 연관성이 있는 고무된 연구를 갖는다. 이러한 분야에서의 흥미는, O-GlcNAc 변형이, 인산화되는 것으로 또한 알려진 아미노산 잔기에서의 많은 단백질에서 발생하는 것으로 발견된 관찰에서 기인한다.³⁷⁻³⁹ 이러한 관찰과 일치하게, 인산화 레벨에서의 증가가 감소된 O-GlcNAc 레벨을 야기하고, 정반대로, 증가된 O-GlcNAc 레벨이 감소된 인산화 레벨과 관련됨이, 발견되고 있다.⁴⁰ O-GlcNAc와 인산화 사이의 이러한 상호인과성은, "인-양 가설(Yin-Yang hypothesis)"⁴¹로 칭해지고, 상기 효소 OGT⁴가 단백질로부터 인산기를 제거하도록 작용하는 인산효소와 기능적인 복합체를 형성함에 대한 발견에 의해 뒷받침되는 강한 생화학적 지지(strong biochemical support)를 얻게 된다.⁴² 인산화반응과 같이, O-GlcNAc는, 단백질의 수명 동안에 몇 번에 재설치되고, 제거될 수 있는 동적 변형(dynamic modification)이다. 암시적으로, O-GlcNAcase를 코딩하는 상기 유전자는, AD에 연결된 염색체의 로커스(chromosomal locus)에 대해 보여준다.^{7,43} 인간 AD 뇌에서 과인산화된 타우는, 건강한 인간 뇌에서 발견된 것보다 O-GlcNAc의 현저하게 낮은 레벨을 갖는다.²¹ AD에 영향을 미치는 인간 뇌로부터 용해성 타우 단백질의 O-GlcNAc 레벨이 건강한 뇌로부터의 이러한 것들에 비해 현저하게 낮음을, 나타낸다.²¹ 게다가, 병에 걸린 뇌로부터의 PHF는, 어떠한 O-GlcNAc 변형을 완전하게 결핍되게 하도록 제안되었다.²¹ 처리하는(processing) O-GlcNAc에 포함된 하나의 효소의 기능장애 및/또는 키나아제의 증가된 활성도에서 기인할 수도 있을지라도, 타우의 이러한 하이포글리코실화(hypoglycosylation)의 분자의 기초(molecular basis)는 알려지지 않았다. 이러한 후자의 관점을 뒷받침하는, 마우스로부터 PC-12 뉴런 세포에서 및 뇌 조직 절편(brain tissue sections) 둘 다에서, 비선택적 N-아세틸글루코사민다아제 저해제(nonselective N-acetylglucosaminidase inhibitor)는 타우 O-GlcNAc 레벨을 증가시키는데 사용되었고, 그 때문에, 이는 인산화 레벨이 감소됨이 관찰되었다.²¹ 이러한 집합적 결과(collective results)의 영향은, O-GlcNAcase의 작용을 저해함으로써와 같이, AD 환자에서 건강한 O-GlcNAc 레벨을 유지함으로써, 하나가, NFTs의 형성 및 하향흐름 효과(downstream effect)를 포함하는, 타우 과인산화의 연관된 효과의 모두 및 타우의 과인산화를 차단할 수 있어야 한다. 그러나, 상기 β-헥소사미니다아제(β-hexosaminidases)의 적절한 기능이 중요하기 때문에, O-GlcNAcase의 작용을 차단하는 AD의 치료를 위한 어떠한 잠재적인 치료상의 개입은, 헥소사미니다아제 A 및 B 둘 다의 수반적 억제(concomitant inhibition)를 피하여야한다.

[0006]

뉴런은 글루코스를 저장하지 않고, 따라서 이의 필수적인 대사적 기능을 유지하도록 혈액에 의해 공급되는 글루코스에 의지한다. 특히, 이는, 뇌 내에서, 글루코스 흡수 및 대사는 노화와 함께 감소됨을 나타내고 있다.⁴⁴ AD 환자의 뇌 내에서의 글루코스 이용에서의 현저한 감소가 발생되고, 신경퇴화의 잠재적인 원인일 것으로 생각된다.⁴⁵ AD 뇌⁴⁶⁻⁴⁸에서 이러한 감소된 글루코스 공급에 대한 기초는, 어떠한 감소된 글루코스 수송,^{49,50} 손상된 인슐린 신호전달(impaired insulin signaling),^{51,52} 및 감소된 혈류⁵³로부터 기인된 것으로 생각된다.

[0007]

[0008]

이러한 손상된 글루코스 대사를 고려하여, 세포 내를 통과하는 모든 글루코스 중에서, 2 내지 5 %는 상기 헥소사민 생합성 경로(hexosamine biosynthetic pathway) 내로 바뀌고, 이로 인하여 이러한 경로의 최종 생산물, 우리딘 이인산-N-아세틸글루코사민(uridine diphosphate-N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc)의 세포의 농도를

조절하게 됨을 언급할 가치가 있다.⁵⁴ UDP-GlcNAc는, 수많은 세포핵세포질 단백질의 특정한 세린 및 트레오닌 잔기에 GlcNAc를 후-번역으로(post-translationally) 첨가하도록 작용하는, 세포핵세포질 효소 O-GlcNAc 전달 효소(OGT)²⁻⁵의 기질(substrate)이다. OGT는, 이의 테트라트리고펩티드 반복(tetratricopeptide repeat, TPR) 도메인^{58,59}을 통해, 이의 기질^{55,56} 및 결합하는 파트너(binding partners)^{42,57}를 인식한다. 상기에 나타난 바와 같이, O-GlcNAcase^{6,7}은, 상기 O-GlcNAc-변형시키는 단백질이 단백질의 일생 동안에 몇 번 발생하는 동적 순환되 게 하는 단백질을 자유롭게 하도록 이러한 후-번역의 변형을 제거한다.⁸ O-GlcNAc은, 타우 및 신경미세섬유⁶¹를 포함하는, 알려진 인산화 부위^{10,38,39,60}에서 몇몇의 단백질에서 발견되고 있다. 추가적으로, OGT는, 세포내의 UDP-GlcNAc 기질 농도에 대한 정교한 민감함이 작용하는 드문 동력학적 작용을 나타내고, 따라서 글루코스를 공급한다.⁴²(OGT shows unusual kinetic behaviour making it exquisitely sensitive to intracellular UDP-GlcNAc substrate concentrations and therefore glucose supply.⁴²)

[0009] 상기 핵소사민 생합성 경로의 알려진 특성, OGT의 효소적 특성, 및 O-GlcNAc과 인산화 사이의 상호인과성과 일치하는, 뇌에서 감소된 글루코스 유효성은 타우 과인산화(tau hyperphosphorylation)를 유도함을 나타내고 있다.⁴⁵ 따라서, 글루코스 수송 및 대사의 점진적인 장애는, 이러한 것이 어떠한 것을 야기할지라도, 타우(및 그 밖의 단백질)의 과인산화 및 감소된 O-GlcNAc를 유도한다. 이에 따라서, O-GlcNAcase의 저해는, AD 또는 관련된 신경병성 질병으로부터 고통받는 환자 뿐만 아니라 건강한 개인의 뇌 내에서의 글루코스 대사의 나이 관련 된 손상(age related impairment)을 보충하여야 한다.

[0010] 타우 O-GlcNAc 레벨을 조절하는 상기 대사에서 기능장애가, NFTs 및 관련된 신경퇴화의 형성에서의 극도로 중요 할 수도 있음을, 이러한 결과는 나타낸다. 치료학적으로 유용한 조정⁶²(therapeutically useful intervention)으로서의 타우 과인산화를 차단하기 위한 좋은 증거는, 인간 타우를 포함하는 유전자이식 마우스(transgenic mice harbouring human tau)가 키나아제 저해제로 치료되는 경우에, 이들은 일반적인 모터 결함³⁴(typical motor defects)으로 진전되지 않고, 그 밖의 경우에³², 불용성 타우의 감소된 레벨을 나타냄을, 나타내는 최근의 연구로부터 비롯된 것이다. 이러한 연구는, 이러한 질병의 쥐과 모델에서, 타우 인산화 레벨을 낮추는 것과 이 러한 질병의 쥐과 모델에서 AD-유사 행동 증후군(AD-like behavioural symptoms)을 완화시키는 것 사이의 명확 한 연결을 제공한다. 정말로, 타우 과인산화의 약학적인 조절은, AD 및 그 밖의 신경병성 질환을 치료하기 위 한 유효한 치료학적 전략으로서 널리 인지되고 있다.⁶³

[0011] 타우 과인산화(tau hyperphosphorylation)를 제한하기 위해, 소-분자 O-GlcNAcase 저해제는, AD 및 관련된 타 우병증(tauopathies)의 치료를 위해 고려되어 왔다.⁶⁴ 명확하게, 상기 O-GlcNAcase 저해제 티아메트-G(O-GlcNAcase inhibitor thiamet-G)는, 병리학적으로 관련된 부위(pathologically relevant sites)에서 배양된 PC-12 세포에서 타우 인산화의 감소를 시사하고 있다.⁶⁴ 게다가, 건강한 스프래그-다워리 랫(healthy Sprague-Dawley rats)에 티아메트-G의 경구 투여가, 랫 피질 및 해마(hippocampus) 둘 다에서 Thr231, Ser396 및 Ser422에서 타우의 감소된 인산화를 시사하고 있다.⁶⁴

[0012] O-GlcNAc 단백질 변형의 증가된 레벨이, 허혈, 출혈, 고혈량성 쇼크(hypervolemic shock), 및 칼슘 파라독스(calcium paradox)에 의한 스트레스를 포함하는, 심장의 조직에서 스트레스의 병원성 효과(pathogenic effects)에 대항하는 보호를 제공함을 나타내는 대규모의 증거가 있다. 예를 들어, 글루코사민의 투여에 의한 상기 핵소사민 생합성 경로(HBP)의 활성화가, 허혈/재관류(ischemia/reperfusion),⁶⁵⁻⁷¹ 외상 출혈(trauma hemorrhage),⁷²⁻⁷⁴ 고혈량성 쇼크,⁷⁵ 및 칼슘 파라독스(calcium paradox)^{65,76}의 동물 모델에서 보호 효과를 행사하 도록, 입증되고 있다. 게다가, 강한 증거는, 이러한 심장보호 효과가 단백질 O-GlcNAc 변형의 증가된 레벨에

의해 조절됨을 나타낸다.^{65,66,68,71,73,76-79} 상기 O-GlcNAc 변형이, 파킨슨 병 및 헌팅턴 병을 포함하는, 다양한 신경변성 질병에서 중요한 역할을 하는 증거가 또한 있다.⁸⁰

[0013] 인간은, 글리코컨주게이트(glycoconjugates)로부터 말단 β -N-아세틸-글루코사민 잔기를 분해하는 효소를 코딩하는 세 개의 유전자를 갖는다. 이러한 것들 중의 첫 번째는 O-GlcNAcase를 코드한다(encodes). O-GlcNAcase가 인간에 원핵세포 병원균(prokaryotic pathogens)으로서 다양한 유기체로부터의 효소를 포함하는 글리코사이드 가수분해효소의 패밀리 84의 멤버이다[글리코사이드 가수분해효소의 패밀리 분류에 대해 Coutinho, P.M. & Henriessat, B. (1999) Carbohydrate-Active Enzymes server at URL: <http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/>.를 참고하라].^{81,82} O-GlcNAcase는, 후-번역 변형된 단백질(post-translationally modified proteins)의 세린 및 트레오닌 잔기의 O-GlcNAc 가수분해하기 위해 작용한다.^{1,6,7,83,84} 많은 세포내 단백질에서의 O-GlcNAc의 존재와 일치하는, 상기 효소 O-GlcNAcase는, 타입 II 당뇨병,^{14,85} AD,^{16,21,86} 및 암^{22,87}을 포함하는 몇몇의 질환의 원인에서의 역할을 갖는 것으로 나타낸다. O-GlcNAcase가 사전에 분리될지라도,^{18,19} 단백질의 세린 및 트레오닌 잔기로부터 O-GlcNAc를 분열하도록 작용하는 이의 생화학적 역할 전에 약 20 년이 지난 것으로 이해된다(Although O-GlcNAcase was likely isolated earlier on,^{18,19} about 20 years elapsed before its biochemical role in acting to cleave O-GlcNAc from serine and threonine residues of proteins was understood.⁶).⁶ 보다 최근에 O-GlcNAcase는 클론되었고(cloned),⁷ 부분적으로 특징지어졌고,²⁰ 히스톤 아세틸기전달효소(histone acetyltransferase)²⁰로서 추가적으로 유효성을 갖는 것으로 제시되고 있다.²¹ 그러나, 이러한 효소의 촉매의 매커니즘(catalytic mechanism)에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

[0014]

[0015] 그 밖의 두 개의 유전자, HEXA 및 HEXB는, 글리코컨주게이트로부터의 말단 β -N-아세틸글루코사민 잔기의 가수분해적 분열(hydrolytic cleavage)을 촉진시키는 효소를 코드한다. HEXA 및 HEXB의 상기 유전자 생산물은, 헥소사미니다아제 A 및 헥소사미니다아제 B의 두 가지의 이합체 동질효소(dimeric isozymes)를 주로 생산한다. 헥소사미니다아제 A($\alpha\beta$), 이종이합체 동질효소(heterodimeric isozyme)가, α - 및 β -서브유닛(subunit)으로 구성된다. 헥소사미니다아제 B($\beta\beta$), 동종이합체 동질효소(homodimeric isozyme)가 두 개의 β 서브유닛으로 구성된다. 상기 두 개의 서브유닛, α - 및 β -는, 높은 레벨의 서열 동일성(sequence identity)을 갖는다. 이러한 효소의 둘 다는, 글리코사이드 가수분해효소(glycoside hydrolases)의 패밀리 20의 멤버로서 분류되고, 리소좀 내에 일반적으로 국한된다. 이러한 리소좀 β -헥소사미니다아제(these lysosomal β -hexosaminidases)의 적절한 기능은, 헥소사미니다아제 A 및 헥소사미니다아제 B, 각각으로, 기능장애로부터 기능하는 비극적인 유전적인 병(tragic genetic illnesses), 테이-삭스 병(Tay-Sach's) 및 샌드호프 병(Tay-Sach's and Sandhoff diseases)에 의해 강조되는 사실, 인간 진전(human development)에 대해 중요하다.⁸⁸ 이러한 효소적 결핍은, 신경학적 장애 및 변형을 야기하는 상기 리소좀에서의 글리코컨주게이트(glycoconjugates) 및 당지질(glycolipids)의 축적을 야기한다. 상기 유기체적 레벨에서 강글리오시드(gangliosides)의 축적의 해로운 효과가 여전히 무방비 상태에 있다(uncoverd).⁸⁹

[0016]

이러한 β -N-아세틸-글리코사미니다아제(these β -N-acetyl-glucosaminidases)의 생물학적 중요성의 결과로서, 글리코시다아제⁹⁰⁻⁹³의 소분자 저해제가, 생물학적 과정 및 발전하는 잠재적인 치료학적 적용에서 이러한 효소의 역할을 설명하기 위한 도구로서 둘 다, 많은 주의⁹⁴를 받고 있다. 소분자를 이용한 글리코시다아제 기능의 조절은, 빠른 다양한 투여량 또는 완전하게 치료를 철수하는 능력을 포함하는 유전적인 제거 연구(genetic knockout studies) 상에서의 몇몇의 장점을 제공한다.

[0017]

그러나, O-GlcNAcase를 포함하는, 포유동물 글리코시다아제의 상기 기능을 차단하기 위한 저해제를 개발하는 주요한 도전은, 보다 높은 진핵세포의 조직에 존재하는 수많은 기능적으로 관련된 효소이다. 이에 따라서, 하나

의 특정한 효소의 상기 세포의 및 유기체의 생리학적 역할의 연구에서 비-선택적인 저해제의 사용은, 복합 표현형(complex phenotypes)이 이러한 기능적인 관련된 효소의 수반에서 발생되기 때문에, 복잡하게 한다. β -N-아세틸글루코사미니다아제의 경우에, O-GlcNAcase 기능을 차단하도록 작용하는 많은 화합물은 비-특이적이고, 리소좀의 β -헥소사미니다아제(lysosomal β -hexosaminidases)를 저해하도록 강력하게 작용한다.

[0018] 세포 및 조직 둘 다 내에서 O-GlcNAc 후-번역의 변형의 연구에 사용되고 있는 β -N-아세틸-글루코사미니다아제의 보다 나은 특징지어진 저해제 중 몇몇은, 스트렙토조토신(streptozotocin)(STZ), 2'-메틸- α -D-글루코피라노-[2,1-d]- Δ 2'-티아졸린(NAG-티아졸린) 및 O-(2-아세트아미도-2-데옥시-D-글루코피라노실리덴)아미노 N-페닐카르바메이트(PUGNAc)이다.^{14,95-98}

[0019] 이는 특히 β -섬 세포(β -islet cells)에서 특히 해로운 효과를 가지기 때문에, STZ는, 당뇨병 유발성 화합물(diabetogenic compound)로서 오랫동안 사용되어 왔다.⁹⁹ STZ는, 일산화질소¹⁰¹를 포함하는 라디칼 종(radical species)의 발생 뿐만 아니라 세포의 DNA^{99,100}의 알킬화 둘 다를 통한 이의 세포독성 효과(cytotoxic effects)를 발휘한다. 상기 결과적으로 생성된 DNA 가닥 파손은, 세포의 NAD⁺ 레벨을 감소시키고, 극단적으로 세포 사멸^{103,104}을 유도하는, 순수 효과(net effect)와 함께 폴리(ADP-리보스) 중합효소[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]¹⁰²의 활성화를 촉진한다. 그 밖의 조사자는, STZ 유독성이 β -섬 세포 내에 높게 발현되는, O-GlcNAcase의 비가역적 저해의 결과임을 대신에 제안하고 있다.^{95,105} (Other investigators have proposed instead that STZ toxicity is a consequence of the irreversible inhibition of O-GlcNAcase, which is highly expressed within β -islet cells). 그러나, 이러한 가설은, 두 가지 독립적인 연구 그룹에 의해 의문이 제기되기 시작하였다.^{106,107} 단백질에서 세포의 O-GlcNAc 레벨이 많은 형태의 세포 스트레스에 대한 대응으로 증가되기 때문에¹⁰⁸, STZ는 O-GlcNAcase에서 어떠한 특정한 및 직접적인 작용을 통하는 것보다는 세포의 스트레스를 유도함으로써 단백질에서의 증가된 O-GlcNAc-변형 레벨을 야기하는 것으로 보인다. 정말로, Hanover 및 그의 동료는, STZ가 O-GlcNAcase¹⁰⁹의 종지 못하고 다소 선택적인 저해제로서 작용하고, STZ가 O-GlcNAcase를 비가역적으로 저해하는 것으로 작용함을 다른 사람들에 의해 제안되었을지라도,¹¹⁰ 이러한 모드의 작용의 어떠한 명확한 입증이 없음을 나타내었다. 보다 최근에, STZ가 비가역적으로 O-GlcNAcase를 저해하지 않음을 나타내고 있다.¹⁰⁸

[0020] NAG-티아졸린이, 패밀리 20 헥소사미니다아제,^{93,112} 보다 최근에는 상기 패밀리 84 O-GlcNAcases¹¹¹의 강한 저해제일 수 있음이 발견되고 있다. 이의 효능에도 불구하고, 복합체 생물학적 맥락(complex biological context)에서의 NAG-티아졸린을 사용하는 불리한 면은, 이는 선택성이 부족하고, 따라서 다수의 세포의 과정을 교란시키는 점이 있다.

[0021] PUGNAc는, 선택성의 부족의 상기 동일한 문제로부터 고통받는 또 다른 화합물이지만, 인간 O-GlcNAcase^{6,113} 및 상기 패밀리 20 인간 β -헥소사미니다아제¹¹⁴ 둘 다의 저해제로서 사용되고 있다. Vasella 및 그의 동료에 의해 발견된, 이러한 분자는, *Canavalia ensiformis*, *Mucor rouxii*로부터 상기 β -N-아세틸-글루코사미니다아제, 및 소의 신장으로부터의 β -헥소사미니다아제의 강력한 경쟁 억제제(potent competitive inhibitor)임을 발견하였다.⁹¹ 랫 모델의 외상 출혈(trauma hemorrhage)에서의 PUGNAc의 투여가 상기 프로-염증성 사이토카인 TNF- α 및 IL-6의 순환 레벨을 감소시킴을 입증되었다.¹¹⁵ 림프구 활성화(lymphocyte activation)의 세포-기초 모델에서 PUGNAc의 투여가 상기 사이토카인 IL-2의 생산을 감소시킴을 또한 나타낸다.¹¹⁶ 그 다음의 연구는, PUGNAc가 좌관상 동맥 폐색(left coronary artery occlusions) 후의 심근 경색 크기를 감소시키기 위해, 동물 모델에서 사용될 수 있음을 나타낸다.¹¹⁷ 특히 중요한 것들 중에, 외상 출혈의 랫 모델에서 PUGNAc, O-GlcNAcase의 저해

제의 투여에 의한 O-GlcNAc 레벨의 증가가 심장 기능을 증가시키는 사실이다.^{115,118} 게다가, 신생 랫 심실의 미오사이트(neonatal rat ventricular myocytes)를 사용한 허혈/재관류 손상의 세포의 모델에서의 PUGNAc와 함께 치료에 의한 O-GlcNAc 레벨의 증가는 세포의 생존능력을 개선하고, 처리되지 않는 세포와 비교하여 괴사(necrosis) 및 아포토시스(apoptosis)를 감소시킨다.¹¹⁹

[0022] 보다 최근에, 상기 선택적인 O-GlcNAcase 저해제 NButGT가, 산화 스트레스(oxidative stress)를 포함하는, 세포의 스트레스 및 허혈/재관류의 세포-기초 모델에서 보호의 활성도를 나타냄을 제시하고 있다.¹²⁰ 이러한 연구는 단백질 O-GlcNAc 레벨을 증가시키기 위한 O-GlcNAcase 저해의 사용을 제시하고, 이로 인하여 심장 조직에서 스트레스의 병원성 효과(pathogenic effects)를 예방한다.

[0023] 2006년 9월 8일에 WO 2006/092049 하에서 공개되고, 2006년 3월 1일에 출원된 국제 특허 출원 PCT/CA2006/000300; 2008년 3월 6일에 WO 2008/025170 하에 공개되고, 2007년 8월 31일에 출원된 PCT/CA2007/001554; 2010년 2월 4일에 WO 2010/012106 하에 공개되고, 2009년 7월 31일에 출원된 PCT/CA2009/001087; 2010년 2월 4일에 WO 2010/012107 하에 공개되고, 2009년 7월 31일에 출원된 PCT/CA2009/001088; 2010년 4월 8일에 WO 2010/037207 하에 공개되고, 2009년 9월 16일에 출원된 PCT/CA2009/001302; 2011년 11월 17일에 WO 2011/140640 하에 공개되고, 2011년 5월 10일에 출원된, PCT/CA2011/000548; 2012년 5월 18일에 WO 2012/061927 하에 공개된, 2011년 11월 8일에 출원된, PCT/CA/2011/001241; 및 2012년 5월 18일에 WO 2012/064680 하에 공개된, 2011년 11월 8일에 출원된, PCT/US2011/059668은, O-GlcNAcase의 선택적인 저해제에 대해 기재되어 있다.

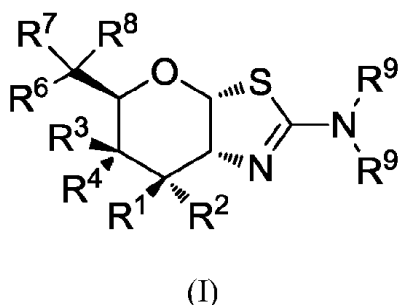
발명의 내용

[0024] 발명의 요약

[0025] 본 발명은, 부분적으로, 글리코시다아제를 선택적으로 저해하는 화합물, 상기 화합물의 프로드러그(prodrugs), 상기 화합물 및 상기 프로드러그의 용도, 상기 화합물 또는 상기 화합물의 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물, 및 O-GlcNAcase의 과잉발현 또는 결핍, 및/또는 O-GlcNAc의 축적 또는 결핍과 관련된 질환 및 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0026] 하나의 측면에서, 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다 :

[0027] [화학식 (I)]



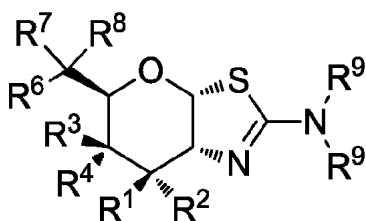
[0028]

[0029] 이 식에서, R¹ 및 R² 는 독립적으로 H 또는 F 일 수도 있고; R³ 은 OR⁵ 일 수도 있고, R⁴ 는 H 일 수도 있거나, R³ 은 H 일 수도 있고 R⁴ 는 OR⁵ 일 수도 있고; R⁵ 각각은 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 아실일 수도 있고; R⁶ 은 H,

F, 또는 OR^5 일 수도 있고; R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소 및 F를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고(R^7 may be selected from the group consisting of: H, F, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, each excluding hydrogen and F optionally substituted from one up to the maximum number of substituents with one or more of fluoro or OH); R^8 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 또는 R^7 및 R^8 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐(vinyl)을 형성하도록 함께 연결될 수도 있고; 및 R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R^9 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자에 함께 연결될 수도 있고(the two R^9 groups may be connected together with the nitrogen atom to which they are attached to form a ring), 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이고; 여기서, R^6 이 OR^5 인 경우에, R^7 은 F 이외의 것이다.

[0030] 대체적인 실시형태(alternative embodiments)에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다 :

[0031] [화학식 (I)]



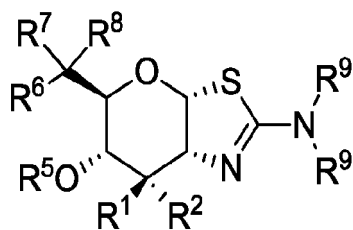
(I)

[0032]

[0033] 이 식에서, R^1 은 H 일 수도 있고, R^2 는 F 일 수도 있거나, R^1 은 F 일 수도 있고, R^2 는 H 일 수도 있고; R^3 은 OR^5 일 수도 있고, R^4 는 H 일 수도 있거나, R^3 은 H 일 수도 있고 R^4 는 OR^5 일 수도 있고; R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 아실일 수도 있고; R^6 은 H, F, 또는 OR^5 일 수도 있고; R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소 및 F를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고; R^8 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 또는 R^7 및 R^8 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐(vinyl)을 형성하도록 함께 연결될 수도 있고; 및 R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R^9 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자에 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이고; 여기서, R^6 이 OR^5 인 경우에, R^7 은 F 이외의 것이다.

[0034] 대체적인 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0035] [화학식 (Ia)]



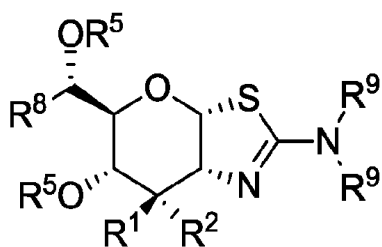
(Ia)

[0036]

[0037] 이 식에서, R^1 은 H 일 수도 있고, R^2 는 F 일 수도 있거나, R^1 은 F 일 수도 있고, R^2 는 H 일 수도 있고; R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 아실일 수도 있고; R^6 은 H, F, 또는 OR^5 일 수도 있고; R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소 및 F를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고; R^8 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 또는 R^7 및 R^8 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐(vinyl)을 형성하도록 함께 연결될 수도 있고; 및 R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R^9 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자에 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이고; 여기서, R^6 이 OR^5 인 경우에, R^7 은 F 이외의 것이다.

[0038] 대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0039] [화학식 (Ib)]



(Ib)

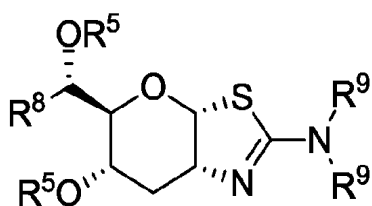
[0040]

[0041] 이 식에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 F 일 수도 있고; R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 아실일 수도 있고; R^8 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C_{1-8}

알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 및 R⁹ 각각은, H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 알키닐, 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 알키닐, 또는 C₁₋₆ 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R⁹ 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자에 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이다.

[0042] 대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 화학식 (Ic)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다 :

[0043] [화학식 (Ic)]



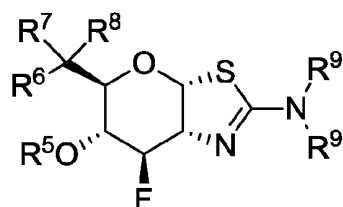
(Ic)

[0044]

[0045] 이 식에서, R⁵ 각각은 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 아실일 수도 있고; R⁸ 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 및 R⁹ 각각은, H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 알키닐, 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 알키닐, 또는 C₁₋₆ 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R⁹ 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자에 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이다.

[0046] 대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 화학식 (Id)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다 :

[0047] [화학식 (Id)]



(Id)

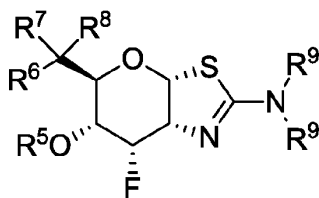
[0048]

[0049] 이 식에서, R⁵ 각각은 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 아실일 수도 있고; R⁶ 은 H, F, 또는 OR⁵ 일 수도 있고; R⁷ 은, H, F, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소 및 F를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고; R⁸ 은, 하

나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 또는 R⁷ 및 R⁸ 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐(vinyl)을 형성하도록 함께 연결될 수도 있고; 및 R⁹ 각각은, H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 알키닐, 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 알키닐, 또는 C₁₋₆ 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R⁹ 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자와 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이고; 여기서, R⁶ 이 OR⁵ 인 경우에, R⁷ 은 F 이외의 것이다.

[0050] 대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 화학식 (Ie)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다 :

[0051] [화학식 (Ie)]



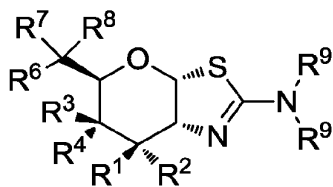
(Ic)

[0052]

[0053] 이 식에서, R⁵ 각각은 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 아실일 수도 있고; R⁶ 은 H, F, 또는 OR⁵ 일 수도 있고; R⁷ 은, H, F, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소 및 F를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고; R⁸ 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 또는 R⁷ 및 R⁸ 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐(vinyl)을 형성하도록 함께 연결될 수도 있고; 및 R⁹ 각각은, H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 알키닐, 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 알키닐, 또는 C₁₋₆ 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R⁹ 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자와 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이고; 여기서, R⁶ 이 OR⁵ 인 경우에, R⁷ 은 F 이외의 것이다.

[0054] 대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다 :

[0055] [화학식 (I)]



(I)

[0056]

[0057] 이 식에서, R¹ 및 R² 는 독립적으로 H 또는 F 일 수도 있고; R³ 은 OR⁵ 일 수도 있고, R⁴ 는 H 일 수도 있거나, R³ 은 H 일 수도 있고 R⁴ 는 OR⁵ 일 수도 있고; R⁵ 각각은 독립적으로 H 또는 아실일 수도 있고; R⁶ 은 H, F, 또는 OR⁵ 일 수도 있고; R⁷ 은, H, F, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소를 제외한 각각은, 플루오로 및 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고; R⁸ 은, 플루오로 및 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알킬닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 및 R⁹ 각각은, H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알케닐, C₃₋₆ 알킬닐, 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고; 또는 상기 두 개의 R⁹ 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자와 함께 연결될 수도 있고; 여기서, R⁶ 이 OR⁵ 인 경우에, R⁷ 은 F 이외의 것이다.

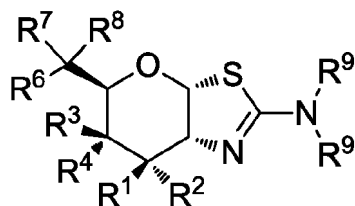
[0058] 대체적인 실시형태에서, 상기 화합물은 프로드러그일 수도 있고; 상기 화합물은 O-당단백질 2-아세트아미도-2-데옥시-β-D-글루코피라노시다아제(O-glycoprotein 2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosidase)(O-GlcNAcase)을 선택적으로 저해할 수도 있고; 상기 화합물은 O-GlcNAcase(예를 들어, 포유동물 O-GlcNAcase)를 선택적으로 결합할 수도 있고; 상기 화합물은 2-아세트아미도-2-데옥시-β-D-글루코피라노사이드(2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranoside, O-GlcNAc)의 분열(cleavage)을 선택적으로 저해할 수도 있고; 상기 화합물은 포유동물 β-헥소사미니다아제(β-hexosaminidase)를 실질적으로 저해하지 않을 수도 있다.

[0059] 대체적인 실시형태에서, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic), 화학식 (Id), 또는 화학식 (Ie)에 따른 화합물은 증진된 투과성을 가질 수도 있다.

[0060] 대체적인 측면에서, 본 발명은, 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0061] 대체적인 측면에서, 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 대상에게 투여하여, O-GlcNAcase을 선택적으로 저해하거나, 이를 필요로 하는 대상에서 O-GlcNAcase를 저해하거나, O-GlcNAc의 레벨을 증가시키거나, 이를 필요로 하는 대상에게 신경퇴행성 질환, 타우병증, 암 및 스트레스를 치료하는 방법을 제공한다 :

[0062] [화학식 (I)]



(I)

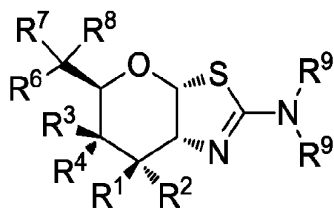
[0063]

[0064]

이 식에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 F 일 수도 있고; R^3 은 OR^5 일 수도 있고, R^4 는 H 일 수도 있거나, R^3 은 H 일 수도 있고 R^4 는 OR^5 일 수도 있고; R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 아실일 수도 있고; R^6 은 H, F, 또는 OR^5 일 수도 있고; R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소 및 F를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고; R^8 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알킬닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 또는 R^7 및 R^8 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐(vinyl)을 형성하도록 함께 연결될 수도 있고; 및 R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알킬닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알킬닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R^9 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자와 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이고; 여기서, R^6 이 OR^5 인 경우에, R^7 은 F 이외의 것이다. 상기 증상은, 알츠하이머 병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 인지장애와 함께 근위축성 측색 경화증(ALSci), 은친화성 그레인 치매(Argyrophilic grain dementia), 블루이트 질병(Bluit disease), 피질기저 퇴화(Corticobasal degeneration, CBD), 권투 선수 치매(Dementia pugilistica), 석회침착과 함께 분산된 신경 섬유 엉킴(Diffuse neurofibrillary tangles with calcificat), 다운 증후군(Down's syndrome), 가족성 영국의 치매(Familial British dementia), 가족성 덴마크의 치매(Familial Danish dementia), 염색체 17과 연관된 파킨슨 증상을 갖는 전두측두엽 치매(Frontotemporal dementia)(FTDP-17), 게르스트만-슈트라우슬러-샤인커 질병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 과들루프 파킨슨 증상(Guadeloupean parkinsonism), 할러보르텐-스파츠 질병(Halleborn-Spatz disease)[뇌에 철 축적을 가진 신경변성 1형(neurodegeneration with brain iron accumulation type 1)], 다계통 위축증(Multiple system atrophy), 근긴장성 이영양증(Myotonic dystrophy), 니만-피크 질병(Niemann-Pick disease)(타입 C), 팔리도-폰토-니그랄 변성(Pallido-ponto-nigral degeneration), 람의 파킨슨증 치매 복합체(Parkinsonism-dementia complex of Guam), 피크 병(Pick's disease, PiD), 뇌염후 파킨슨증(Post-encephalitic parkinsonism, PEP), 프리온 질병(Prion diseases)[크로이츠펠트-야콥병(CJD), 변종 크로이츠펠트-야콥병(vCJD), 치명적 가족성 불면증(Fatal Familial Insomnia), 및 쿠루(Kuru)를 포함], 진행성 상피피질 신경교증(Progressive supracortical gliosis), 진행성 핵상성 마비(Progressive supranuclear palsy)(PSP), 리차드슨 증후군(Richardson's syndrome), 아급성 경화성 범뇌염(Subacute sclerosing panencephalitis), 탱글-오니 치매(Tangle-only dementia), 헌팅턴 질병(Huntington's disease), 파킨슨 질병(Parkinson's disease), 정신 분열병(Schizophrenia), 경도 인지 장애(Mild Cognitive Impairment)(MCI), 신경병증[말초 신경병증, 자율 신경병증, 신경염(neuritis), 및 당뇨병성 신경병증을 포함], 또는 녹내장일 수도 있다. 상기 스트레스는 심장 질환, 예를 들어, 허혈; 출혈; 저혈량성 쇼크(hypovolemic shock); 심근경색증(myocardial infarction); 중재적 심장 시술(interventional cardiology procedure); 심장의 바이패스 수술(cardiac bypass surgery); 섬유소 용해 요법(fibrinolytic therapy); 혈관성형술(angioplasty); 및 스텐트 배치(stent placement)일 수도 있다.

[0065] 대체적인 측면에서, 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 대상에게 투여하여, 이를 필요로 하는 대상에게, 신경퇴행성 질환, 타우병증, 암 또는 스트레스를 제외한 O-GlcNAcase-매개 증상을 치료하는 방법을 제공한다 :

[0066] [화학식 (I)]



(I)

[0067]

[0068] 이 식에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 F 일 수도 있고; R^3 은 OR^5 일 수도 있고, R^4 는 H 일 수도 있거나, R^3 은 H 일 수도 있고 R^4 는 OR^5 일 수도 있고; R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 아실일 수도 있고; R^6 은 H, F, 또는 OR^5 일 수도 있고; R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소 및 F를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고; R^8 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 또는 R^7 및 R^8 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐(vinyl)을 형성하도록 함께 연결될 수도 있고; 및 R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R^9 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자와 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이고; 여기서, R^6 이 OR^5 인 경우에, R^7 은 F 이외의 것이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 증상은, 천식과 같은 염증성 또는 알레르기성 질환(inflammatory disease), 알레르기 비염, 과민성 폐 질환, 과민성 폐렴(hypersensitivity pneumonitis), 호산성 폐렴(eosinophilic pneumonias), 지연형 과민증(delayed-type hypersensitivity), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 간질성 폐 질환(interstitial lung disease, ILD)[예를 들어, 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis), 또는 류마티스 관절염과 연관된 ILD, 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 전신성 경피증(systemic sclerosis), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 다발성 근염(polymyositis) 또는 피부 근염(dermatomyositis)]; 전신성 과민증(systemic anaphylaxis) 또는 과민성 반응(hypersensitivity response), 약물 알레르기(drug allergy), 곤충 침 알레르기(insect sting allergy); 류마티스 관절염과 같은, 자가면역질환(autoimmune disease), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 켈랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 사구체신염(glomerulonephritis), 자가면역성 갑상선염(autoimmune thyroiditis), 동종이식편 거부반응(allograft rejection) 또는 이식편대 숙주질환(graft-versushost disease)을 포함하는, 이식편 거부반응(graft rejection); 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 같은, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease); 척추관절염(spondyloarthropathy); 강피증(scleroderma); 건선(psoriasis)[T-세포 매개된 건선(T-cell mediated psoriasis)을 포함] 및 피부염(dermatitis)과 같은 염증성 피부병(inflammatory dermatosis), 습진(eczema), 아토피 피부염(atopic dermatitis), 알레르기성 접촉성 피부염(allergic contact dermatitis), 두드러기(urticaria); 혈관염(vasculitis)[예를 들어, 괴사(necrotizing), 피부부병(cutaneous), 및 과민성 혈관염(hypersensitivity vasculitis)]; 호산구성 근염(eosinophilic myositis), 및

호산구성 근막염(eosinophilic fasciitis); 특히 심장, 폐, 간, 신장과 같은, 실질 기관의 이식, 및 이자 이식 [예를 들어, 신장(kidney allograft) 및 폐 동종이식편(lung allograft)]으로 한정되지 않는 이식편 거부(graft rejection); 뇌전증(epilepsy); 통증(pain); 섬유근육통(fibromyalgia); 뇌졸중(stroke), 예를 들어 뇌졸중 다음의 신경보호(neuroprotection)일 수도 있다.

[0069]

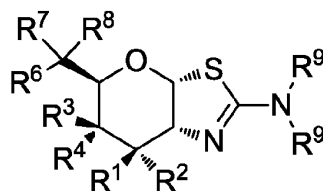
대체적인 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 F 일 수도 있고; R^3 은 OR^5 일 수도 있고, R^4 는 H 일 수도 있거나, R^3 은 H 일 수도 있고 R^4 는 OR^5 일 수도 있고; R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 아실일 수도 있고; R^6 은 H, F, 또는 OR^5 일 수도 있고; R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소 및 F를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고; R^8 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알킬닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 또는 R^7 및 R^8 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐을 형성하도록 함께 연결될 수도 있고; 및 R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알킬닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알킬닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R^9 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자와 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이고; 여기서, R^6 이 OR^5 인 경우에, R^7 은 F 이외의 것이다. 상기 투여는 상기 대상에게 O-GlcNAc의 레벨을 증가시킬 수도 있다. 상기 대상은 인간일 수도 있다.

[0070]

대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 약물(medicament)의 제조에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량의 화합물의 용도를 제공한다 :

[0071]

[화학식 (I)]



(I)

[0072]

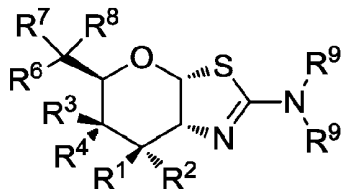
[0073]

이 식에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 F 일 수도 있고; R^3 은 OR^5 일 수도 있고, R^4 는 H 일 수도 있거나, R^3 은 H 일 수도 있고 R^4 는 OR^5 일 수도 있고; R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 아실일 수도 있고; R^6 은 독립적으로 H, F, 또는 OR^5 일 수도 있고; R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소 및 F를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고; R^8 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알킬닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 또는 R^7 및 R^8 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐(vinyl)을 형성하도록 함께 연결될 수도 있고; 및 R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알킬닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알킬닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R^9 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자와 함께 연결될 수도 있고, 상기 고

리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이고; 여기서, R^6 이 OR^5 인 경우에, R^7 은 F 이외의 것이다. 상기 약물은, O-GlcNAcase를 선택적으로 저해하기 위한, O-GlcNAc의 레벨을 증가시키기 위한, O-GlcNAcase에 의해 조절되는 증상을 치료하기 위한, 신경 퇴행성 질병, 타우병증, 암 또는 스트레스를 치료하기 위한 것일 수도 있다.

[0074] 대체적인 양상에서, 본 발명은, 하기의 단계에 의해 O-GlcNAcase의 선택적인 저해제를 선별하기 위한 방법을 제공한다 : a) 테스트 화합물과 제1 샘플을 접촉시키는 단계; b) 화학식 (I)의 화합물과 제2 샘플을 접촉시키는 단계로서,

[0075] [화학식 (I)]



(I)

[0076]

[0077] (이 식에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 F 일 수도 있고; R^3 은 OR^5 일 수도 있고, R^4 는 H 일 수도 있거나, R^3 은 H 일 수도 있고 R^4 는 OR^5 일 수도 있고; R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 아실일 수도 있고; R^6 은 H, F, 또는 OR^5 일 수도 있고; R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소 및 F를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고; R^8 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 또는 R^7 및 R^8 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐(vinyl)을 형성하도록 함께 연결될 수도 있고; 및 R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R^9 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자와 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이고; 여기서, R^6 이 OR^5 인 경우에, R^7 은 F 이외의 것이다); c) 상기 제1 및 제2 샘플에서 상기 O-GlcNAcase의 저해의 상기 레벨을 측정하는 단계로서, 화학식 (I)의 화합물과 비교한 경우에, 만약 상기 테스트 화합물이 상기 O-GlcNAcase와 동일하거나 또는 보다 큰 저해를 나타낸다면, 상기 테스트 화합물은 O-GlcNAcase의 선택적인 저해제인 것인, 단계.

[0078] 본 발명의 이러한 요약은 본 발명의 모든 특징을 필연적으로 기재하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0079] 상세한 설명

[0080] 본 발명은, 부분적으로, O-당단백질 2-아세트아미도-2-데옥시- β -D-글루코피라노시다아제(O-glycoprotein 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosidase, O-GlcNAcase)를 저해할 수 있는 신규한 화합물을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 O-GlcNAcase는, 랫, 마우스 또는 인간 O-GlcNAcase와 같은, 포유동물 O-GlcNAcase이다.

[0081] 몇몇 실시형태에서, 본 발명에 따른 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은 증진된 투과성(enhanced permeability)을 나타낸다. 투과성은, 원위치 관류(in situ perfusion), 탈체 조직 확산(ex vivo tissue diffusion), 생체의 세포 단층막(in vitro cell monolayers)(예를 들어, Caco-2 세포, MDCK 세포, LLC-PK1 세포), 및 인공적인 세포막(예를 들어, PAMPA 검정)으로 제한 없이 포함하는, 다양한 표준 실험 기술을 사용하여 측정될 수 있다; 효과적인 투과성(P_{eff}) 또는 분명한 투과성(P_{app})을 측정하기 위한 적절한 기술은, 예를 들어 Volpe in *The AAPS Journal*, **2010**, 12(4), 670-678에 보고되어 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명에 따른 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은, P_{eff} 또는 P_{app} 를 측정하기 위한 하나 또는 그 이상의 이러한 검정에서 테스트된 경우에, 증진된 투과성을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 증진된 투과성을 나타내는 화합물은 보다 나은 경구 흡수(oral absorption)를 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 증진된 투과성을 나타낸 화합물은, 생체내에 투과된 경우 보다 나은 뇌 침투도(brain penetrance)를 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 증진된 투과성을 나타내는 화합물은, 생체내에 투여된 경우 보다 높은 뇌 농도가 성취된다. 몇몇 실시형태에서, 증진된 투과성을 나타내는 화합물은, 생체내 투여된 경우에 보다 높은 뇌/혈장(plasma) 농도를 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, "증진된 투과성(enhanced permeability)"은, 10 % 내지 100 % 사이, 또는 10 % 내지 100 % 사이의 어떠한 정수값, 예를 들어, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 또는 100 % 이상(over)의 어떠한 수치로 측정된 P_{eff} 또는 P_{app} 에서의 증가, 또는 예를 들어 WO 2006/092049 또는 WO 2008/025170에 기재된 적절한 참고 화합물과 비교한 바와 같은, 1-배, 2-배, 또는 3-배, 또는 그 이상의 증가를 의미한다. 적절한 참고 화합물은, 예를 들어 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(히드록시메틸)-2-프로필-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6,7-디올, 또는 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6,7-디올, 또는 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6,7-디올일 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, "증진된 투과성"은, LLC-PK1 세포에서 측정을 위해 하기에 기재된 검정에서, 측정가능한 P_{app} 수치(즉, 0 보다 많은 수치)를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, "증진된 투과성"은, LLC-PK1 세포에서 P_{app} 의 측정을 위해 하기에 기재된 검정에서 2×10^{-6} cm/s 보다 큰 P_{app} 수치를 의미한다. 대체적인 실시형태에서, "증진된 투과성"은, LLC-PK1 세포에서 P_{app} 의 측정을 위해 하기에 기재된 검정에서 범위 2×10^{-6} cm/s 내지 35×10^{-6} cm/s에서의 P_{app} 수치를 의미한다.

[0082] 몇몇 실시형태에서, 본 발명에 따른 화합물은, O-GlcNAcase를 저해하는데 보다 우세한 선택성(superior selectivity)을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명에 따른 하나 또는 그 이상의 화합물은, β -헥소사미니다아제 상의 O-GlcNAcase에 대한 그 이상 선택적이다(one or more of the compounds according to the invention are more selective for an O-GlcNAcase over a β -hexosaminidase). 몇몇 실시형태에서, 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은, 포유동물의 β -헥소사미니다아제 상의 포유동물 O-GlcNAcase의 활성도를 선택적으로 저해한다. 몇몇 실시형태에서, O-GlcNAcase의 선택적인 저해제는, β -헥소사미니다아제를 실질적으로 저해하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 상기 β -헥소사미니다아제는, 랫, 마우스 또는 인간 β -헥소사미니다아제와 같은, 포유동물의 β -헥소사미니다아제이다. O-GlcNAcase를 "선택적으로" 저해하는 화합물은, O-GlcNAcase의 활성도 또는 생물학적 기능을 억제하지만, β -헥소사미니다아제의 활성도 또는 생물학적 기능을 실질적으로 억제하지 않는 화합물이다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, O-GlcNAcase의 선택적인 저해제는, 폴리펩티드로부터 2-아세트아미도-2-데옥시- β -D-글루코피라노사이드(O-GlcNAc)의 분열을 선택적으로 저해한다. 몇몇 실시형태에서, O-GlcNAcase의 선택적인 저해제는 O-GlcNAcase에 선택적으로 결합한다. 몇몇 실시형태에서, O-GlcNAcase의 선택적인 저해제는, 타우 단백질(tau protein)의 과인산화(hyperphosphorylation)를 저해하고, 및/또는 NFTs의 형성을 저해한다. "저해하다(inhibits)", "저해" 또는 "저해하는"은, 10 % 내지 90 %의 어떠한 수치로, 또는 30 % 내지 60 %, 또는 100 % 이상의 어떠한 정수 수치로의 감소, 또는 1-배, 2-배, 5-배, 10-배 또는 그 이상으로의 감소를 의미한다. 상기 저해는 완전한 저해를 요구하지 않는 것으로 이해된다. 몇몇 실시형태에서, O-GlcNAcase의 선택적인 저해제는, 세포, 조직 또는 기관(예를 들어, 뇌, 근육, 또는 심장[심장(cardiac)] 조직) 및 동물에서, O-GlcNAc 레벨, 예를 들어 O-GlcNAc-변형된 폴리펩티드 또는 단백질 레벨을 증진시킨다. "높아지는(elevating)" 또는 "증진되는(enhancing)"은, 10 % 내지 90 % 사이의 어떠한 수치, 또는 30 % 내지 60 % 사이의, 또는 100 % 이상 어떠한 정수 수치로의 증가, 또는 1-배, 2-배, 5-배, 10-배, 15-배, 25-배, 50-배, 100-배 또는 그 이상으로의 증가를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, O-GlcNAcase의 선택적인 저해는, 10 내지 100000의 범위, 또는 100 내지 100000의 범위, 또는 1000 내지 100000의 범위, 또는 적어도 10,

20, 50, 100, 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 6000, 7000, 10,000, 25,000, 50,000, 75,000, 또는 어떠한 수치 범위 내 또는 약 상기 기재된 범위에서, 본원에 기재된 바와 같이, 선택성 비율(selectivity ratio)을 나타낸다.

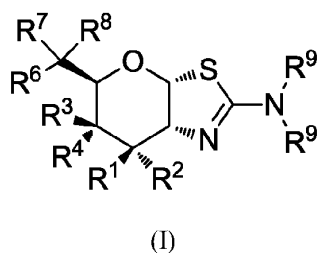
[0083] 본 발명의 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은, O-GlcNAcase 효소와 상호작용을 통해 *생체내* 특이적으로 O-GlcNAc-변형된 폴리펩티드 또는 단백질에서의 O-GlcNAc 레벨을 높이고(elevate), O-GlcNAcase 활성도의 저해에 대한 반응 또는 요구되는 증상을 치료하는데 유효하다.

[0084] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은, 타우 인산화(tau phosphorylation) 및 NFT 형성에서의 감소를 생산하는 제제로서 유용하다. 그러므로, 몇몇 실시형태에서, 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은, 알츠하이머 병 및 관련된 타우병증을 치료하는데 유용하다. 따라서, 몇몇 실시형태에서, 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은, 타우 O-GlcNAc 레벨을 증가시키는 결과로서 NFT 형성을 감소시키고 타우 인산화를 낮춤에 의해 알츠하이머병 및 관련된 타우병증을 치료할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은, O-GlcNAc-변형된 폴리펩티드 또는 단백질에서의 O-GlcNAc 변형의 레벨에서의 증가를 생산하고, 따라서, O-GlcNAc 변형에서의 이러한 증가에 대한 반응하는 질환의 치료에 유용하다; 이러한 질환은, 신경퇴행성, 염증, 심혈관, 및 면역조절성 질병(immunoregulatory diseases)을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은, 글리코시다아제 효소의 활성도를 저해하도록 이의 능력과 관련된 그 밖의 생물학적 활성도의 결과로서 또한 유용하다. 대체적인 실시형태에서, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 화합물은, 세포의 또는 유기체의 레벨에서 O-GlcNAc의 생리학적 역할을 연구하는데 귀중한 도구이다.

[0085] 대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 수의학(veterinary) 및 인간 대상과 같은 동물 대상에서 단백질 O-GlcNAc 변형의 레벨을 증진시키거나 또는 높이는 방법을 제공한다. 대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 수의학 및 인간 대상과 같은 동물 대상에서 O-GlcNAcase 효소를 선택적으로 저해하는 방법을 제공한다. 대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 수의학 및 인간 대상과 같은 동물 대상에서, 타우 폴리펩티드의 인산화를 저해하거나 또는 NFTs의 형성을 저해하는 방법을 제공한다.

[0086] 특정한 실시형태에서, 본 발명은, 화학식 (I)에 의해 일반적으로 기재된 화합물 및 이의 염, 프로드러그, 및 거울상이성질체 형태(enantiomeric forms)를 제공한다 :

[0087] [화학식 (I)]



[0088]

[0089] 화학식 (I)에 기재된 바와 같이 : R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 F 일 수도 있고; R^3 은 OR^5 일 수도 있고, R^4 는 H 일 수도 있거나, R^3 은 H 일 수도 있고 R^4 는 OR^5 일 수도 있고; R^5 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 아실일 수도 있고; R^6 은 H, F, 또는 OR^5 일 수도 있고; R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소 및 F를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이고; R^8 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알킬닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고; 또는 R^7 및 R^8 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐(vinyl)을 형

성하도록 함께 연결될 수도 있고; 및 R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있거나, 또는 상기 두 개의 R^9 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자와 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이고; 여기서, R^6 이 OR^5 인 경우에, R^7 은 F 이외의 것이다.

[0090] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이 R^1 은 H 또는 F 일 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, R^1 은 F 일 수도 있다.

[0091] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이 R^2 는 H 또는 F 일 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, R^2 는 F 일 수도 있다.

[0092] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이 R^3 은 H, OH, 또는 $OC(O)R^{10}$ 일 수도 있고, 여기서 R^{10} 은 H, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬일 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, R^3 은 H 또는 OH 일 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, R^3 은 H 일 수도 있다.

[0093] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이 R^4 는 H, OH, 또는 $OC(O)R^{10}$ 일 수도 있고, 여기서 R^{10} 은 H, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬일 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, R^4 는 H 또는 OH 일 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, R^4 는 OH 일 수도 있다.

[0094] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이 R^6 는 H, F, OH, 또는 $OC(O)R^{10}$ 일 수도 있고, 여기서 R^{10} 은 H, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬일 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, R^6 은 H 또는 OH 일 수도 있다.

[0095] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이 R^7 은, H, F, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있고, 수소를 제외한 각각은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된 것이다. 몇몇 실시형태에서, R^7 은 H 또는 CH_3 일 수도 있다.

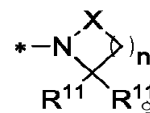
[0096] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이 R^8 은, 하나 또는 그 이상의 플루오로 또는 OH로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환된, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, R^8 은 CH_3 또는 CF_3 일 수도 있다.

[0097] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이 R^7 및 R^8 및 이들이 부착될 상기 탄소 원자는 비닐을 형성하도록 함께 연결될 수도 있다.

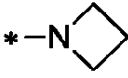
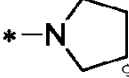
[0098] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이 R^9 각각은, H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수도 있고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알케닐, C_{3-6} 알키

닐, 또는 C_{1-6} 알콕시는, 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, R^9 각각은 독립적으로 H, CH_3 , 또는 CH_2CH_3 일 수도 있다.

[0099] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이 상기 두 개의 R^9 기들은, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자와 함께 연결될 수도 있고, 상기 고리는 하나 또는 그 이상의 플루오로, OH, 또는 메틸로, 하나 내지 최대수의 치환기로 임의적으로 독립적으로 치환된 것이다.



[0100] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같이 NR^9_2 는 임의적으로 치환된 NR^9_2 일 수도 있고, 여기서 X는 CR^{11}_2 , NR^{11} , O, C=O, O(C=O), (C=O)O, $NR^{11}(C=O)$, 또는 (C=O) NR^{11} 일 수도 있고; R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬일 수도 있고; 및 n은 0 내지 3 사이의 정수일 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, NR^9_2 는, 임의적으로 치환된 1-아지리디닐(aziridinyl), 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐, 모르폴린-4-일, 1-피페리지닐(piperizinyl), 아제티딘-2-온-1-일(azetidin-2-one-1-yl), 피롤리딘-2-온-1-일, 또는 피페리드-

2-온-1-일(piperid-2-one-1-yl)일 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, NR^9_2 는  또는 일 수도 있다.

[0101] 본 발명의 특정한 실시형태에서, 화학식 (I)에 따른 화합물은 표 1에 기재된 상기 화합물을 포함한다.

[0102] [표 1]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|---|----|
| 1 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 2 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 3 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 4 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 5 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 6 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 7 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 8 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 9 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0103]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 10 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 11 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 12 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 13 | (3aR,5R,6S,7aR)-2-(에틸아미노)-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 14 | (3aR,5R,6S,7aR)-2-(에틸아미노)-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 15 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-에틸-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 16 | (3aR,5R,6S,7aR)-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 17 | (3aR,5R,6S,7aR)-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 18 | (3aR,5R,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 19 | (3aR,5R,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0104]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 20 | (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 21 | (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 22 | (3aR,5S,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 23 | (3aR,5S,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 24 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 25 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 26 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 27 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 28 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-(1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0105]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 29 | (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 30 | (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 31 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 32 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 33 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-아미노-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 34 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 35 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 36 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 37 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0106]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 38 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 39 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 40 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 41 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 42 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-에틸-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 43 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 44 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 45 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 46 | (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0107]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 47 | (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 48 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 49 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 50 | (3aR,5R,6S,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 51 | (3aR,5R,6R,7aR)-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 52 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 53 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 54 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 55 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0108]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 56 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 57 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 58 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 59 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 60 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 61 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(피롤리딘-1-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 62 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(피롤리딘-1-일)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 63 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-2-플루오로-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 64 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-((R)-2,2-디플루오로-1-히드록시에틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0109]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 65 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((R)-2-플루오로-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 66 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-((R)-2,2-디플루오로-1-히드록시에틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 67 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시프로필)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 68 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-3,3-디플루오로-1-히드록시프로필)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 69 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-3,3,3-트리플루오로-1-히드록시프로필)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 70 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로프로필(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 71 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로부틸(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 72 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로펜틸(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 73 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시프로필)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

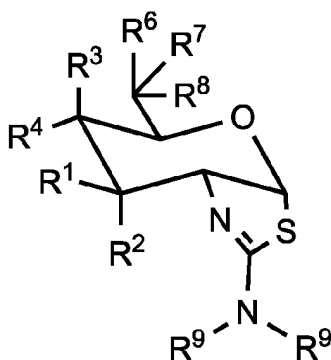
[0110]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 74 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-3,3-디플루오로-1-히드록시프로필)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 75 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-3,3,3-트리플루오로-1-히드록시프로필)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 76 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로프로필(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 77 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로부틸(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 78 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로펜틸(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 79 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-비닐-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 80 | (3aR,5R,6S,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0111]

[0112]

본 분야에서 숙련자에 의해 인지될 것인 바와 같이, 상기 화학식 (I)은 또한 하기와 같이 대체적으로 (alternatively) 나타낼 수도 있다:



[0113]

[0114]

본원에 사용된 바와 같은 단수의 형태 "a", "an", 및 "the"는 다른 방식으로 명확하게 문맥에서 나타내지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 예를 들어, "화합물(a compound)"은 이러한 화합물의 하나 또는 그 이상을 나타내는 반면에, "상기 효소(the enzyme)"는, 본 분야의 숙련자에게 알려진 바와 같이 그 밖의 패밀리 멤버(family members) 및 등가물 뿐만 아니라 특정한 효소를 포함한다.

[0115]

이러한 출원서를 통해, 상기 용어 "화합물" 또는 "화합물들"은 본원에 나타낸 상기 화합물을 나타내고, 아실-보

호된 유도체를 포함하는 상기 화합물의 유도체 및 전구체, 및 상기 화합물, 전구체, 및 유도체의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것으로 이해한다. 또한 본 발명은, 상기 화합물을 프로드러그, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 상기 화합물의 프로드러그 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 또한 포함한다.

[0116] 본 발명의 화합물은, 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심(asymmetric centers)을 포함할 수도 있고, 따라서 라세미 화합물(racemates) 및 레세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물 및 개별적인 부분입체 이성질체로서 발생될 수 있다. 추가적인 비대칭 중심은, 상기 분자에서 다양한 치환기의 성질에 따라 존재할 수도 있다. 각각의 이러한 비대칭 중심은, 독립적으로 두 가지의 광학 이성질체를 생산할 것이고, 모든 가능한 광학 이성질체 및 혼합물에서의 부분입체이성질체 및 순수한 또는 부분적으로 정제된 화합물이 본 발명의 범위 내에 포함됨을 의도한다. 특정한 입체화학을 명시하지 않은 이러한 명세서에 기재된 화합물의 어떠한 화학식, 구조 또는 명칭은, 상기에 나타난 바와 같은 모든 및 어떠한 존재하는 이성질체 및 어떠한 비율에서의 이의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다. 입체 화학이 특정된 경우, 본 발명은, 어떠한 비율에서의 그 밖의 이성질체와 함께 혼합물의 부분으로서, 또는 순수한 형태에서의 특정한 이성질체를 포함하는 것을 의미한다.

[0117] "알킬"은, 단일 결합으로 상기 분자의 나머지에 부착되고, 및 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 개의 탄소 원자와 같은, 1개 내지 10개의 탄소 원자를 포함하고, 어떠한 불포화가 없는 것을 포함하는, 탄소 및 수소 원자로 오로지 구성되어 있는 선형 또는 가지형 탄화수소 사슬 기를 나타낸다. 대체적인 실시형태에서, 상기 알킬기는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 개의 탄소 원자와 같은, 1 개 내지 8 개의 탄소 원자를 포함할 수도 있다. 대체적인 실시형태에서, 상기 알킬기는, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 탄소 원자와 같은, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 포함할 수도 있다. 명세서에 다른 방식으로 특정하여 나타내지 않는 한, 상기 알킬기는 본원에 기재된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있다. 본원에 특정하게 나타내지 않는 한, 상기 치환기는 상기 알킬기의 어떠한 탄소에서 발생할 수 있는 것으로 이해된다.

[0118] "알케닐(alkenyl)"은, 단일 결합 또는 이중 결합에 의해 상기 분자의 나머지에 부착되고, 및 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 개의 탄소 원자와 같은, 2 내지 10 개의 탄소 원자를 포함하고, 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는, 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 선형 또는 가지형 탄화수소 사슬기를 나타낸다. 대체적인 실시형태에서, 상기 알케닐기는, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 개의 탄소 원자와 같은, 2 개 내지 8 개의 탄소 원자를 포함할 수도 있다. 대체적인 실시형태에서, 상기 알케닐기는, 3, 4, 5, 또는 6 개의 탄소 원자와 같은, 3 개 내지 6 개의 탄소 원자를 포함할 수도 있다. 명세서에 다른 방식으로 특정하여 나타내지 않는 한, 상기 알케닐기는, 본원에 기재된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있다. 본원에 특정하여 나타내지 않는 한, 상기 치환기는 상기 알케닐 기의 어떠한 탄소에서 발생할 수 있는 것으로 이해된다.

[0119] "알키닐(alkynyl)"은, 예를 들어 2 내지 10 개의 탄소 원자를 포함하고, 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하는, 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 선형 또는 가지형 탄화수소 사슬기를 나타낸다. 대체적인 실시형태에서, 상기 알키닐기는, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 탄소 원자와 같이, 2 개 내지 8 개의 탄소 원자를 포함할 수도 있다. 대체적인 실시형태에서, 상기 알키닐기는, 3, 4, 5 또는 6 개의 탄소 원자와 같이, 3 개 내지 6 개의 탄소 원자를 포함할 수도 있다. 명세서에 다른 방식으로 특정하여 나타내지 않는 한, 상기 알키닐기는 본원에 기재된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수도 있다.

[0120] "아릴(aryl)"은, 6 개의 탄소 원자를 포함하는 방향족 고리, 페닐기를 나타낸다. 본원에 다른 방식으로 특정하여 나타내지 않는 한, 상기 용어 "아릴"은 본원에 기재된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된 아릴기를 포함하는 것을 나타낸다.

[0121] "헤테로아릴"은, 예를 들어 5 또는 6 개의 원(members)과 같은 5 내지 6 원(5-6 members)을 포함하는, 상기 고리에서 하나 또는 그 이상의 헤테로원자, 예를 들어 N, O, S를 포함하는 단일 방향족 고리기를 나타낸다. 헤테로아릴기의 예는, 푸란, 티오펜, 피롤, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 피라졸, 이속사졸, 이소티아졸, 1,2,3-옥사

디아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,3,4-티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 1,3,5-트리아진, 이미다졸을 포함한다. 명세서에 다른 방식으로 특정하여 나타내지 않는 한, 상기 용어 "헤테로아릴"은, 본원에 기재된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환기에 의해 임의적으로 치환된 헤테로아릴기를 포함하는 것을 나타낸다.

[0122] "아실(acyl)"은, 상기 화학식 $-C(O)R_a$ 의 기를 나타내고, 여기서 R_a 는 본원에 기재된 바와 같이 C_{1-10} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬기 또는 C_{3-15} 시클로알킬기이다. 상기 알킬 또는 시클로알킬기는 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수도 있다.

[0123] "알콕시"는 상기 화학식 $-OR_b$ 의 기를 나타내고, 여기서 R_b 는 본원에 기재된 바와 같이 C_{1-10} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬기이다. 상기 알킬기는 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수도 있다.

[0124] "시클로알킬"은, 단일 결합에 의해 상기 분자의 나머지에 부착되고, 포화되고, 예를 들어 3 내지 15 개의 탄소 원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 안정된 일가의 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소기(monovalent monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon group)를 나타낸다. 대체적인 실시형태에서, 상기 시클로알킬기는 3, 4, 5, 또는 6 개의 탄소 원자와 같이, 3 내지 6 개의 탄소 원자를 포함할 수도 있다. 본원에 다른 방식으로 특정하게 나타내지 않는 한, 상기 용어 "시클로알킬"은, 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환된 시클로알킬기를 포함하는 것을 나타낸다.

[0125] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)에 나타난 바와 같은 두 개의 R^9 기는, 고리를 형성하기 위해 이들이 부착될 상기 질소 원자와 함께 연결될 수도 있다(two R^9 groups may be connected together with the nitrogen atom to which they are attached to form a ring). 이러한 실시형태에서, "고리(ring)"은, 포화된 또는 단일 불포화될 수도 있는 3 내지 6 개의 원을 갖는 안정한 질소-포함하는 모노시클릭 기(monocyclic group)를 나타낸다. 대체적인 실시형태에서, 상기 고리는 C, H 및 N 원자를 포함할 수도 있다. 다른 실시형태에서, 상기 고리는, 예를 들어 O 및 S, 헤테로원자(heteroatoms)를 포함할 수도 있다. 이러한 실시형태에서 고리의 예는, 1-아지리디닐(aziridinyl), 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐, 2,5-디히드로-1H-피롤-1-일, 1-피페리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 1-피페리지닐, 아제티딘-2-온(one)-1-일, 피롤리딘-2-온-1-일, 피페리드(piperid)-2-온-1-일, 1,2-옥사제티딘-2-일, 이속사졸리딘-2-일, 및 1,2-옥사지난(oxazinan)-2-일을 포함한다. 이러한 실시형태에서 상기 고리는 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수도 있다.

[0126] "임의적인(optional)" 또는 "임의적으로(optionally)"는, 상황의 차후에 기재된 사건이 발생할 수도 있거나 또는 발생하지 않을 수도 있고, 상기 기술은, 상기 사건 또는 상황이 한 번 또는 그 이상 발생할 수 있는 경우 및 이는 그렇지 않는 상황을 포함할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, "임의적으로 치환된 알킬"은, 상기 알킬기가 치환될 수도 있거나 또는 치환되지 않을 수도 있음을 의미하고, 상기 기술은 어떠한 치환을 갖지 않는 치환된 알킬기 및 알킬기 둘 다를 포함하고, 상기 알킬기는 한 번 또는 그 이상 치환될 수도 있다. 임의적으로 치환된 알킬기의 예는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등과 같은 시클로알킬을 포함하고, 메틸, 에틸, 프로필 등을 포함하지만 이로 제한되지 않고; 임의적으로 치환된 알케닐 기의 예는, 알릴, 크로틸(crotyl), 2-펜테닐(2-pentenyl), 3-헥세닐, 2-시클로펜테닐, 2-시클로헥세닐, 2-시클로펜테닐메틸, 2-시클로헥세닐메틸 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 임의적으로 치환된 알킬 및 알케닐 기는 C_{1-6} 알킬 또는 알케닐을 포함한다.

[0127] 치료학상의 표시(Therapeutic Indications)

[0128] 본 발명은, 예를 들어, O-GlcNAcase 효소의 저해 또는 O-GlcNAc-변형된 단백질 레벨의 상승(elevation)에 의해 유용한 증상, O-GlcNAcase 효소에 의해, 또는 O-GlcNAc-변형된 단백질 레벨에 의해, 직접적으로 또는 간접적으

로, 조절되는 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 증상은, 녹내장, 정신분열병(Schizophrenia), 알츠하이머병과 같은 타우병증, 신경퇴행성 질병, 심장혈관계 질병, 염증과 관련된 질병, 면역억제와 관련된 질병 및 암을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본 발명의 하나 또는 그 이상의 화합물은, O-GlcNAcase의 결핍 또는 과잉-발현 또는 O-GlcNAc의 축적 또는 소모와 관련된 질병 또는 질환, 또는 글리코시다아제 저해 치료에 반응하는 어떠한 질병 또는 질환의 치료에 또한 유용하다. 이러한 질병 및 질환은, 녹내장, 정신분열증, 알츠하이머병(AD)과 같은, 신경퇴행성 질환 또는 암을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 이러한 질병 및 질환은, 상기 효소 OGT 에서의 축적 또는 결핍에 관련된 질병 또는 질환을 또한 포함할 수도 있다. 이의 변형이 질병 또는 병적 이상을 야기하는 조절장애, O-GlcNAc 잔기의 변형에 의해 단백질을 발현하는 타겟 세포(target cells)를 보호 또는 치료하는 방법을 또한 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, 상기 용어 "치료하는(treating)"은, 치료, 예방 및 개선(amelioration)을 포함한다.

- [0129] 대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 수의학 및 인간 대상과 같은, 동물 대상에서 단백질 O-GlcNAc 변형의 레벨을 증진시키거나 또는 상승시키는 방법을 제공한다. O-GlcNAc 레벨의 이러한 상승은, 알츠하이머 병의 치료 또는 예방; 그 밖의 신경퇴행성 질병(예를 들어, 파킨슨 병, 헌팅턴 병)의 예방 또는 치료; 신경 보호 효과를 제공하고; 심장 조직에 대한 손상을 예방하고; 및 염증 또는 면역억제와 관련된 질병을 치료하는데 유용할 수 있다.
- [0130] 대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 수의학 및 인간 대상과 같은, 동물 대상에서, O-GlcNAcase 효소를 선택적으로 저해하는 방법을 제공한다.
- [0131] 대체적인 실시형태에서, 본 발명은, 수의학 및 인간 대상과 같은, 동물 대상에게, 타우 폴리펩티드의 인산화를 저해하거나 또는 NFTs의 형성을 저해하는 방법을 제공한다. 이에 따라서, 본 발명의 화합물은 AD 및 그 밖의 타우병증을 치료 및 연구하는데 사용될 수도 있다.
- [0132] 일반적으로, 본 발명의 방법은, 이를 필요로 하는 대상에게 본 발명에 따른 화합물을 투여함으로써, 또는 본 발명에 따른 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물과 샘플 또는 세포를 접촉함으로써 이루어진다. 보다 특히, 이들은, O-GlcNAc 단백질 변형의 조절을 시사하는 질환, 또는 본원 기재된 바와 같은 어떠한 증상의 치료에 유용하다. 흥미있는 질병 상태는, 상기 미세소관-관련된 단백질 타우의 비정상적인 과인산화가 질병 발생에 포함되는, 관련된 신경퇴행성 타우병증 및 알츠하이머 병(AD)을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은, 타우에서 O-GlcNAc의 증가된 레벨을 유지함으로써 타우의 과인산화(hyperphosphorylation)를 차단하는데 사용될 수 있고, 이로 인하여 치료학적 효과가 제공된다.
- [0133] 독성의 타우 종(toxic tau species)의 축적과 관련된 병의 원인(pathology)(예를 들어, 알츠하이머 병 및 그 밖의 타우병증)을 치료하는데 있어서 화합물의 유효성은, 질병의 설정된 세포(established cellular)¹²¹⁻¹²³ 및/또는 트랜스제닉 동물 모델(transgenic animal models)^{33,34}에서의 독성의 타우 종의 형성을 차단하는 화합물의 능력을 테스트함으로써 확인될 수도 있다.
- [0134] 본 발명의 화합물로 치료될 수도 있는 타우병증은 하기를 포함한다 : 알츠하이머 병, 근위축성측색경화증(ALS), 인지 장애를 동반한 근위축성 측색 경화증(ALSci), 은친화성 그레인 치매, 블루이트 질병, 피질기저 퇴행(CBD), 권투선수 치매, 석회침착과 함께 분산된 신경섬유 엉킴, 다운 증후군, 가족성 영국 치매, 가족성 덴마크 치매, 염색체 17과 연관된 파킨슨 증상을 갖는 전측두엽 치매(FTDP-17), 게르스트만-슈트라우슬러-샤인커 질병, 파들루프 파킨슨 증상, 할레포르덴-스파츠 질병(뇌 철분 축적 타입 1을 갖는 신경퇴화), 다계통 위축증, 근육긴장퇴행 위축, 니만-피크 질병(타입 C), 폴리도-폰토-니그랄 변성, 광의 파킨슨증 치매 복합체, 픽 병(PiD), 노염후 파킨슨증(PEP), 프리온 질병[크로이츠펠트-야콥병(CJD), 변종 크로이츠펠트-야콥병(vCJD), 치명적 가족성 불면증 및 쿠루(Kuru)를 포함], 진행성 상피피질 신경교증(Progressive supracortical gliosis), 진행성 핵상성 마비(PSP), 리차드슨 증후군, 아급성 경화성 범뇌염, 탕글 오니 치매(Tangle-only dementia), 및 녹내장.
- [0135] 본 발명의 하나 또는 그 이상의 화합물은, 세포의 분화(differentiation)를 촉진하거나 또는 세포를 자극하는, 조직 손상 또는 스트레스와 관련된 증상의 치료에 또한 유용하다. 이에 따라서, 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은, 허혈; 출혈; 저혈량성 쇼크; 심근경색증; 중재적 심장 시술(interventional cardiology procedure);

심장의 바이패스 수술; 섬유소 용해 요법; 혈관성형술; 및 스텐트 배치(stent placement)를 포함하지만 이로 제한되지 않는, 심장 조직에서 스트레스 포함된 의료적인 절차(medical procedures) 또는 다양한 증상에서의 치료학적 이익을 제공하는데 사용될 수도 있다.

[0136] 세포의 스트레스와 관련된 병리학(허혈, 출혈, 저혈성 쇼크, 심근경색증, 및 그 밖의 심장혈관 질병을 포함함)을 치료하는데 있어서 화합물의 유효성은, 설정된 세포의 스트레스 검증^{108, 119, 120}(established cellular stress assays)에서 세포의 손상을 예방하고, 허혈-재관류^{71, 117} 및 외상-출혈(trauma-hemorrhage)^{73, 115, 118}의 동물 모델에서 기능적인 회복을 촉진하고 조직 손상을 예방하기 위한 화합물의 능력을 테스트함으로써 확인될 수도 있다.

[0137] O-GlcNAcase 활성도를 선택적으로 저해하는 화합물은, 천식과 같은 염증성 또는 알레르기성 질환(inflammatory disease), 알레르기 비염, 과민성 폐 질환, 과민성 폐렴(hypersensitivity pneumonitis), 호산성 폐렴(eosinophilic pneumonias), 지연형 과민증(delayed-type hypersensitivity), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 간질성 폐 질환(interstitial lung disease, ILD)[예를 들어, 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis), 또는 류마티스 관절염과 연관된 ILD, 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 전신성 경피증(systemic sclerosis), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 다발성 근염(polymyositis) 또는 피부 근염(dermatomyositis)]; 전신성 과민증(systemic anaphylaxis) 또는 과민성 반응(hypersensitivity response), 약물 알레르기(drug allergy), 곤충 쏘 알레르기(insect sting allergy); 류마티스 관절염과 같은, 자가면역질환(autoimmune disease), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 켈랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 사구체 신염(glomerulonephritis), 자가면역성 갑상선염(autoimmune thyroiditis), 동종이식편 거부반응(allograft rejection) 또는 이식편대 숙주질환(graft-versushost disease)을 포함하는, 이식편 거부반응(graft rejection); 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 같은, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease); 척추관절염(spondyloarthropathy); 강피증(scleroderma); 건선(psoriasis)[T-세포 매개된 건선(T-cell mediated psoriasis)을 포함] 및 피부염(dermatitis)과 같은 염증성 피부병(inflammatory dermatosis), 습진(eczema), 아토피 피부염(atopic dermatitis), 알레르기성 접촉성 피부염(allergic contact dermatitis), 두드러기(urticaria); 혈관염(vasculitis)[예를 들어, 괴사(necrotizing), 피부부병(cutaneous), 및 과민성 혈관염(hypersensitivity vasculitis)]; 호산구성 근염(eosinophilic myositis), 및 호산구성 근막염(eosiniphilic fasciitis); 및 암을 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 염증과 관련된 질병의 치료에 사용될 수도 있다.

[0138] 게다가, 단백질 O-GlcNAc 변형의 레벨에 영향을 미치는 화합물은, 면역억제를 일으키는, 자가면역 질환 및 이식편/이식 거부(graft/transplantation rejection)의 치료에 사용된 일반적인 약물의 병용 또는 그 밖의 약물 치료(예를 들어, 코르티코스테로이드 치료) 또는 자가 면역 질환을 위한, 치료, 화학요법(chemotherapy), 방사선 치료, 증진된 상처 치료 및 화상 치료를 받은 개인과 같은 면역억제; 또는 수용체 작용 또는 그 밖의 원인으로 선천성 결핍으로 인한 면역 억제와 관련된 질병의 치료에 사용될 수도 있다.

[0139] 본 발명의 하나 또는 그 이상의 화합물은, 파킨슨병 및 헌팅턴병을 포함하는 신경퇴행성 질병의 치료에 유용할 수도 있다. 치료될 수도 있는 그 밖의 증상은, O-GlcNAc 후-번역의 단백질 변형(O-GlcNAc post-translational protein modification)의 레벨과 관련된 어떠한 그 밖의 방식으로, 또는 시발점이 되거나 영향을 미치는 것들이다. 본 발명의 하나 또는 그 이상의 화합물은 이러한 증상의 치료에 유용할 수도 있고, 특히 단백질에서 O-GlcNAc 레벨과 연관된 하기의 것들을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 것이 확립됨이 예측된다: 심장, 폐, 간, 신장 및 이차 이식(예를 들어, 신장 및 폐 동종 이식편)과 같은, 실질 기관 이식으로 제한되지 않는, 이식편 거부; 가슴, 폐, 전립선, 이차, 결장, 직장, 방광, 신장, 난소의 암을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 암; 비호지킨 림프종 및 흑색종 뿐만 아니라; 간질, 통증, 섬유근육통, 또는 뇌졸중, 예를 들어 뇌졸중 다음의 신경보호.

- [0140] 약제학적 & 수의과의(Veterinary) 조성물, 투여량 및 투여
- [0141] 본 발명에 따른 용도를 위한, 또는 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 약제학적 조성물은, 본 발명의 범위 내에서 포함된다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되었다.
- [0142] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화합물, 및 유도체는, 이들이, 인간을 포함하는 동물에서, 약물학적 유효성을 가지기 때문에 유용하다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명에 따른 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은, 대상에게 투여된 경우에, 혈장에서 안정적이다.
- [0143] 몇몇 실시형태에서, 본 발명에 따른 용도를 위한 또는 본 발명에 따른 화합물은, 이러한 병용 치료가 예를 들어, 신경퇴행성, 면역, 심장질환, 또는 면역조절 질병, 또는 본원에 기재된 어떠한 증상을 치료하기 위해, O-GlcNAcase 활성도를 조절하는데 유용한 경우에, 어떠한 그 밖의 활성제 또는 약제학적 조성물과 함께 제공될 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명에 따른 용도를 위해, 또는 본 발명에 따른 화합물은, 알츠하이머 병의 치료 또는 예방에 유용한 하나 또는 그 이상의 제제와 함께 제공될 수도 있다. 이러한 제제의 예는 하기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다 :
- [0144] ● Aricept®(Donepezil), Exelon®(Rivastigmine), Razadyne®(Razadyne ER®, Reminyl®, Nivalin®, Galantamine), Cognex®(Tacrine), Dimebon, Huperzine A, Phenserine, Debio-9902 SR (ZT-1 SR), Zanapezil(TAK0147), ganstigmine, NP7557 등과 같은 아세틸콜린 에스테라제 저해제(AChEIs);
- [0145] ● Namenda®(Axura®, Akatinol®, Ebixa®, Memantine), Dimebon, SGS-742, Neramexane, Debio-9902 SR (ZT-1 SR)등과 같은 NMDA 수용체 길항물질 ;
- [0146] ● FlurizanTM (Tarenflurbil, MPC-7869, R-flurbiprofen), LY450139, MK 0752, E2101, BMS-289948, BMS-299897, BMS-433796, LY-411575, GSI-136 등과 같은 감마-세크레타아제 저해제 및/또는 조절자(modulators);
- [0147] ● ATG-Z1, CTS-21166, MK-8931 등과 같은 베타-세크레타아제 저해제;
- [0148] ● NGX267 등과 같은 알파-세크레타아제 활성제(alpha-secretase activators);
- [0149] ● AlzhemedTM (3APS, Tramiprosate, 3-amino-1-propanesulfonic acid), AL-108, AL-208, AZD-103, PBT2, Cereact, ONO-2506PO, PPI-558 등과 같은, 아밀로이드-β 응집 및/또는 원섬유 저해제;
- [0150] ● 메틸렌 블루 등과 같은 타우 응집 저해제;
- [0151] ● AL-108, AL-208, 파클리탁셀 등과 같은 미세소관 안정화제(microtubule stabilizers);
- [0152] ● TTP488 등과 같은 RAGE 저해제;
- [0153] ● 살리프로덴(Xaliproden), 레코조탄(Lecozotan) 등과 같은 5-HT1a 수용체 길항물질;
- [0154] ● PRX-03410등과 같은 5-HT4 수용체 길항물질;
- [0155] ● SRN-003-556, amfurindamide, LiCl, AZD1080, NP031112, SAR-502250 등과 같은 키나아제 억제제;
- [0156] ● 바피뉴주맙(Bapineuzumab)(AAB-001), LY2062430, RN1219, ACU-5A5등과 같은 인간화된 단일클론 항-Aβ 항체;
- [0157] ● AN-1792, ACC-001 등과 같은 아밀로이드 백신;
- [0158] ● 세레브로리신(Cerebrolysin), AL-108, AL-208, Huperzine A 등과 같은 신경보호 제제;
- [0159] ● MEM-1003 등과 같은 L-타입 칼슘 채널 길항물질;
- [0160] ● AZD3480, GTS-21 등과 같은 니코틴 수용체 길항물질(nicotinic receptor antagonists);
- [0161] ● MEM 3454, Nefiracetam 등과 같은 니코틴 수용체 작용물질;
- [0162] ● Avandi®(Rosglitazone)등과 같은 퍼옥시좀 증진제-활성화된 수용체(PPAR) 감마 작용물질(peroxisome

proliferator-activated receptor gamma agonists);

- [0163] ● MK-0952 등과 같은 포스포디에스테라제(phosphodiesterase) IV (PDE4) 저해제;
- [0164] ● 에스트로겐(Premarin) 등과 같은 호르몬 보충 치료(hormone replacement therapy);
- [0165] ● NS2330, Rasagiline (Azilect®), TVP-1012 등과 같은 모노아민 산화효소(monoamine oxidase, MAO) 저해제;
- [0166] ● Ampalex (CX 516) 등과 같은 AMPA 수용체 조절제(AMPA receptor modulators);
- [0167] ● CERE-110 (AAV-NGF), T-588, T-817MA 등과 같은 신경 성장 인자 또는 NGF 강화제(potentiator);
- [0168] ● leuprolide (VP-4896) 등과 같은, 뇌하수체에 의한 황체형성 호르몬(luteinizing hormone, LH)의 방출을 예방하는 제제;
- [0169] ● AC-3933, NGD 97-1, CP-457920 등과 같은 GABA 수용체 조절제;
- [0170] ● SB-737552 (S-8510), AC-3933 등과 같은 벤조디아제핀 수용체 역 작용물질(benzodiazepine receptor inverse agonists) ;
- [0171] ● T-588, T-817MA 등과 같은 노르아드레날린-방출 제제.

- [0172] 알츠하이머 병의 제제와 함께, 본 발명에 따른 용도를 위해, 또는 본 발명에 따른 화합물의 조합은, 알츠하이머 병의 치료에 유용한 어떠한 제제와 혼합하는 것을 포함하지만, 본원에 기재된 예로 제한되지 않는 것으로 이해될 것이다. 본 발명에 따른 용도를 위해 또는 본 발명에 따른 화합물의 조합, 및 그 밖의 알츠하이머 병의 제제는 함께 또는 별도로 투여될 수도 있다. 하나의 제제의 투여는, 다른 제제의 투여 전에, 동시에, 또는 순차적일 수도 있다.

- [0173] 대체적인 실시형태에서, 화합물은, 대상에게 투여한 후에 상기 화합물을 방출하는, "프로드러그(prodrug)" 또는 보호된 형태로서 공급될 수도 있다. 예를 들어, 화합물은, 체액에서, 예를 들어 혈류에서 가수분해에 의해 분리되고 이로 인하여 상기 활성 화합물을 방출하거나, 또는 상기 화합물을 방출하도록 체액에서 산화되거나 또는 환원되는 보호기를 갖는다(carry). 이에 따라서, "프로드러그"는, 본 발명의 생물학적으로 유효한 화합물을 가수분해(solvolysis)에 의해 또는 생리학적 조건 하에서 전환될 수도 있는 화합물을 나타내는 것을 의미한다. 따라서, 상기 용어 "프로드러그"는, 약제학적으로 허용가능한 것인 본 발명의 화합물의 물질대사의 전구체(metabolic precursor)를 나타낸다. 프로드러그는, 이를 필요로 하는 대상에게 투여되었을 경우에 불활성일 수도 있지만, 본 발명의 활성 화합물이 생체내에서 전환된다. 프로드러그는, 예를 들어 혈액에서 가수분해에 의해, 본 발명의 모체 화합물(parent compound)을 수득하기 위해 *생체 내에서* 일반적으로 빠르게 변형된다. 상기 프로드러그 화합물은, 대상에서 용해도, 조직 호환성(tissue compatibility) 또는 지연된 방출(delayed release)의 장점을 자주 제공한다.

- [0174] 상기 용어 "프로드러그"는, 이러한 프로드러그가 대상에게 투여된 경우, *생체 내에서* 본 발명의 상기 활성 화합물을 방출하는 어떠한 공유결합으로 결합된 담체를 포함하는 것을 또한 나타낸다. 본 발명의 화합물의 프로드러그는, 상기 변형이, 본 발명의 상기 모체 화합물에 대해 *생체내* 또는 일상적인 조작으로 분열되는 이러한 방식으로, 본 발명의 화합물에 존재하는 작용기를 변형함으로써 제조될 수도 있다. 프로드러그는, 히드록시, 아미노 또는 메르캅토기가 어떠한 기에 결합된 경우의 본 발명의 화합물을 포함하고, 본 발명의 상기 화합물의 상기 프로드러그가 포유동물 대상에게 투여된 경우, 유리 히드록시, 유리 아미노 또는 유리 메르캅토기 각각을 형성하기 위해 분열된다. 프로드러그의 예는, 하나 또는 그 이상의 본 발명의 화합물 등에서 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체의 알코올 및 아세트아미드, 포름아미드, 및 아민 작용기의 벤즈아미드 유도체를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다(Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol and acetamide, formamide, and benzamide derivatives of amine functional groups in one or more of the compounds of the invention and the like).

- [0175] 프로드러그의 논의는, 이의 모두가 본원에 참고문헌으로서 포함된, "Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design," H.J. Smith, Wright, Second Edition, London (1988); Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam); The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G.

Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996); A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14; or in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987에서 발견될 수도 있다.

[0176] 본 발명의 하나 또는 그 이상의 상기 화합물의 적절한 프로드러그 형태는, 화학식 (I)에서 나타낸 바와 같은 하나 또는 그 이상의 R^5 가 C(O)R이고, 여기서 R은 임의적으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴인, 실시형태를 포함한다. 이러한 경우에, 상기 에스테르기는, R^5 각각이 H 인, 상기 활성 화합물을 방출하는, *생체 내에서*(예를 들어, 체액에서) 가수분해될 수도 있다. 본 발명의 바람직한 프로드러그는, 하나 또는 그 이상의 R^5 가 C(O)CH₃인 경우에, 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0177] 본 발명에 따른 용도를 위해, 또는 본 발명에 따른 화합물은, 포유동물, 예를 들어 인간, 소, 양 등과 같은 대상에게 투여를 위해 적절한 형태로, 단독으로, 또는 리포솜(liposome), 아췌반트(adjuvant), 또는 어떠한 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제(excipient)의 존재에서 그 밖의 화합물과 혼합하여 제공될 수 있다. 만약 원한다면, 본 발명에 따른 화합물로의 처리는, 본원에 기재된 치료학적 표지를 위해 그 이상의 통상적인 및 존재하는 치료와 함께 혼합될 수도 있다. 본 발명에 따른 화합물은, 만성적으로(chronically) 또는 간헐적으로 제공될 수도 있다. "만성적인(chronic)" 투여는, 확장된 기간 동안, 초기의 치료 효과(활성도)를 유지하기 위해, 급성 방식(acute mode)과 대조적으로, 지속적인 방식(continuous mode)으로 화합물의 투여를 나타낸다. "간헐적인(Intermittent)" 투여는, 중단(interruption) 없이, 연속하지 않는, 사실상 순환하는 치료이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "투여(administration)", "투여가능한", 또는 "투여하는"은, 치료를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해하여야 한다.

[0178] "약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는, 인간 또는 가축에 사용하기에 적합한 것으로, 예를 들어, United States Food and Drug Administration 또는 other governmental agency에 의해 승인된, 어떠한 아췌반트, 담체, 부형제, 활주제(glidant), 감미제(sweetening agent), 희석제, 방부제, 염료/착색제(dye/colorant), 향미 증진제(flavor enhancer), 계면활성제, 습윤제(wetting agent), 분산제(dispersing agent), 현탁제(suspending agent), 안정화제(stabilizer), 등장화제(isotonic agent), 용매 또는 유화제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0179] 본 발명의 화합물은, 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 투여될 수도 있다. 이러한 경우에, 이러한 본 발명에 따른 약제학적 조성물은, 본 분야에서 알려진, 이러한 화합물의 염, 바람직하게 생리학적으로 허용가능한 염을 포함할 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, 본원에 사용된 바와 같은 상기 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 특히 상기 염의 형태가, 상기 활성 성분의 유리 형태 또는 그 밖의 상기에 기재된 염의 형태와 비교한 바와 같이, 상기 활성 성분의 개선된 약동학적 특성을 부여하는 경우에, 이의 염의 형태에서 사용된 화학식 I의 화합물을 포함하는 활성 성분을 의미한다.

[0180] "약제학적으로 허용가능한 염"은, 산 및 염기 부가 염 둘 다를 포함한다. "약제학적으로 허용가능한 산 부가 염(pharmaceutically acceptable acid addition salt)"은, 유리 염기의 특성 및 생물학적 유효성을 유지하고, 생물학적으로 또는 다른 방식으로 원하지 않는 것이 아니고, 및 염산, 브롬화수소산(hydrobromic acid), 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산, 및 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등과 같은 유기산으로 형성된, 이러한 염을 나타낸다.

[0181] "약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염(pharmaceutically acceptable base addition salt)"은, 생물학적으로 또는 다른 방식으로 원하지 않는 것인(which are not biologically or otherwise undesirable), 상기 유리 산의 특성 및 생물학적 유효성을 유지하는 이러한 염을 나타낸다. 이러한 염은, 무기 염기 또는 유기 염기를 상기 유리 산에 첨가하여 제조된다. 무기 염기로부터 유도된 염은, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 바람직한 무기 염은, 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘 염이다. 유기 염기로부터 유도된 염은, 일차, 이차, 및 삼차 아민,

자연적으로 발생하는 치환된 아민, 시클릭 아민을 포함하는 치환된 아민의 염 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민(dicyclohexylamine), 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인(procaine), 히드라바민(hydrabamine), 콜린, 베타인(betaine), 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민(methylglucamine), 테오브로민(theobromine), 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지와 같은 염기성 이온 교환수지(basic ion exchange resins)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는, 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린(choline) 및 카페인이다.

[0182] 따라서, 상기 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 아세테이트, 락토비오네이트(lactobionate), 벤젠술포네이트(benzenesulfonate), 라우레이트(laurate), 벤조에이트(benzoate), 말레테(malate), 비카르보네이트(bicarbonate), 말레에이트(maleate), 비술페이트(bisulfate), 만델레이트(mandelate), 비타르타레이트(bitartarate), 메실레이트(mesylate), 붕산염(borate), 브롬화메틸(methylbromide), 브롬화물(bromide), 메틸나이트라이트(methylnitrite), 칼슘 에데테이트(calcium edetate), 메틸술페이트(methylsulfate), 캄실레이트(camsylate), 무케이트(mucate), 카르보네이트(carbonate), 나프실레이트(napsylate), 염화물(chloride), 질산염(nitrate), 클라블라네이트(clavulanate), N-메틸글루카민(N-methylglucamine), 시트레이트(citrate), 암모늄 염(ammonium salt), 중염산염(dihydrochloride), 올레산염(oleate), 에데테이트(edetate), 옥살레이트(oxalate), 에디실레이트(edisylate), 파모에이트(엠보네이트)[pamoate (embonate)], 에스톨레이트(estolate), 팔미테이트(palmitate), 에실레이트(esylate), 판토텐네이트(pantothenate), 푸마레이트(fumarate), 인산염/이인산염(phosphate/diphosphate), 글루셉테이트(gluceptate), 폴리갈락투로네이트(polygalacturonate), 글루코네이트(gluconate), 살리실레이트(salicylate), 글루탐(glutame), 스테아레이트(stearate), 글리콜릴아르사닐레이트(glycolylarsanilate), 술페이트(sulfate), 헥실레소르시네이트(hexylresorcinate), 서브아세테이트(subacetate), 히드라다민(hydradamine), 숙시네이트(succinate), 브롬화수소산염(hydrobromide), 타닌산염(tannate), 염산염(hydrochloride), 주석산염(tartrate), 히드록시나프토에이트(hydroxynaphthoate), 테오클레이트(teoate), 요오드화물(iodide), 토실레이트(tosylate), 이소티오네이트(isothionate), 트리에티오다이드(triethiodide), 락테이트(lactate), 파노에이트(panoate), 발레레이트(valerate) 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 모든 허용가능한 염을 포함한다.

[0183] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은, 용해도(solubility) 또는 가수분해 특성(hydrolysis characteristics)을 변형하기 위한 투여량(dosage)으로서 사용될 수도 있거나, 또는 프로드러그 제형 또는 지속적인 방출(sustained release)에 사용될 수 있다. 또한, 이러한 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은, 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 아연과 같은 양이온으로부터 형성된 것들, 및 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸-글루타민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로카인(chloroprocaine), 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸-아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 및 테트라메틸암모늄 수산화물(tetramethylammonium hydroxide)과 같은 염기로부터 형성된 것들을 포함할 수도 있다.

[0184] 약제학적 제형은, 주사, 흡입, 국소 투여, 세척(lavage)에 의한 상기 제제의 투여 방식, 또는 상기 선택된 치료에 적합한 다른 방식에 의해 허용가능한 하나 또는 그 이상의 담체를 일반적으로 포함할 것이다. 적절한 담체는 투여의 이러한 모드에서 사용을 위해 본 분야에서 알려진 것들이다.

[0185] 적합한 약제학적 조성물은, 숙련된 의사에 의해 측정된 투여량 및 투여의 이들의 방식 및 본 분야에서 알려진 수단으로 제형화될 수도 있다. 비경구 투여를 위해, 화합물은, 멸균수 또는 염분(saline) 또는 비타민 K 에 사용된 것들과 같은 비-수용성 화합물(non-water soluble compounds)의 투여를 위해 사용된 약제학적으로 허용가능한 비히클(vehicle)에 용해될 수도 있다. 장의 투여를 위해, 상기 화합물은, 정제, 캡슐 또는 액체 형태에 용해된 것으로 투여될 수도 있다. 상기 정제 또는 캡슐은, 지속적인 방출을 위한 제형에 또는 장 코팅(enteric coated)될 수도 있다. 많은 적절한 제형은, 화합물을 투여하기 위해, 방출될 화합물을 캡슐화하는 중합의 또는 단백질 미세입자(protein microparticles), 연고(ointment), 겔(gels), 히드로겔(hydrogels), 또는 국소적으로 또는 국부적으로 사용될 수 있는 용액을 포함하는 것으로 알려져 있다. 지속적인 방출 패치(sustained release patch) 또는 임플란트(implant)는, 오랜 기간 동안에 방출을 제공하는데 사용될 수도 있다. 숙련된 의사에게 알려진 많은 기술은, *Remington: the Science & Practice of Pharmacy* by Alfonso Gennaro, 20th ed., Williams & Wilkins, (2000)에 기재되어 있다. 비경구 투여를 위한 제형은, 예를 들어, 부형제, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜, 식물성 기원의 오일(oils of vegetable origin), 또는 수소화 나프탈렌(hydrogenated naphthalenes)을 포함할 수도 있다. 생체적합성, 생분해성 락티드 중합체, 락티드/글리콜리드

공중합체, 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체가 화합물의 방출을 조절하는데 사용될 수도 있다. 조절 화합물을 위한 그 밖의 잠재적으로 유용한 비경구 전달 시스템은, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투 펌프(osmotic pump), 이식가능한 주입 시스템(implantable infusion systems) 및 리포솜을 포함한다. 흡입을 위한 제형은, 부형제, 예를 들어, 락토스를 포함할 수도 있거나, 또는 예를 들어 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 글리코콜레이트(glycocholate) 및 데옥시콜레이트(deoxycholate)를 포함하는 수용액일 수도 있거나, 또는 겔로서, 또는 점비액(nasal drop)의 형태로 투여를 위한 오일성 용액일 수도 있다.

[0186] 본 발명에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물은, 경구 또는 비-경구, 예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥으로, 낭내 주사 또는 투입(intracisternal injection or infusion), 피하주사, 경피 또는 경점막 경로(transdermal or transmucosal routes)에 의해 투여될 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 본 발명에서 용도를 위해 또는 이러한 본 발명에 따라 화합물 또는 약제학적 조성물은, 임플란트, 이식(graft), 인공기관(prosthesis), 스텐트 등과 같은 기기 또는 의료학적 디바이스의 도움으로 투여될 수도 있다. 임플란트는, 이러한 화합물 또는 조성물을 포함하고 방출하는 것을 의도하도록 고안될 수도 있다. 예는, 오랜 기간 동안 상기 화합물을 방출하기 위해 조정된 중합체 물질로 만들어진 임플란트 일 수 있다. 화합물은, 단독으로, 또는 약제학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어 정제, 캡슐, 과립, 분말 등과 같은 고체의 제형; 시럽, 주사 등과 같은 액체 제형; 주사, 드롭(drops), 좌약, 질좌약(pessaryies)과 혼합물로서 투여될 수도 있다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 본 발명에서 용도를 위해 또는 이러한 본 발명에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물은, 흡입 스프레이(inhalation spray), 코(nasal), 질, 직장, 혀 밑의(sublingual), 또는 국부의 경로에 의해 투여될 수도 있고, 투여의 각각의 경로를 위해 통상적인 비-독성 약제학적으로 허용가능한 담체, 아췌반트 및 비히클을 포함하는 적합한 투여량 유닛 제형(dosage unit formulations)과 함께, 또는 단독으로 제형화될 수도 있다.

[0187] 본 발명의 화합물은, 마우스, 랫, 말, 소, 양, 개, 고양이 및 원숭이를 포함하는 동물을 치료하는데 사용될 수도 있다. 그러나, 본 발명의 화합물은 또한 새의 종(avian species)(예를 들어, 닭)과 같은 그 밖의 유기체에 사용될 수 있다. 본 발명의 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은 또한, 인간에 사용하기 위해 효과적일 수도 있다. "환자"로서 본원에 대체적으로 나타내거나 또는 용어 "대상"은, 치료, 관찰 또는 실험의 목적으로 동물, 바람직하게 포유동물, 가장 바람직하게 인간을 나타내는 것을 의미한다. 그러나, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 상기 화합물, 방법 및 약제학적 조성물은 동물의 치료에 사용될 수도 있다. 이에 따라서, 본원에 사용된 바와 같이, "대상(subject)"는, 인간, 비-인간 영장류(primate), 랫, 마우스, 암소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이 등일 수도 있다. 상기 대상은, O-GlcNAcase 활성도의 조절을 필요로 하는 증상을 가질 위험이 있거나 또는 갖는 것으로 예측될 수도 있다.

[0188] 본 발명에 따른 화합물의 "유효량"은, 치료학적 유효량 또는 예방학적 유효량을 포함한다. "치료학적 유효량(therapeutically effective amount)"은, O-GlcNAcase의 저해, O-GlcNAc 레벨의 증가, 타우 인산화의 저해, 또는 본원에 기재된 어떠한 증상과 같은, 상기 원하는 치료학적 결과를 획득하기 위해, 필요한 시간의 기간 동안 투여량에서 효과적인 양을 나타낸다. 화합물의 치료학적 유효량은, 개별적으로 원하는 반응을 끌어내는 화합물의 능력 및 개별적인 질병 상태, 나이, 성별 및 몸무게와 같은 요소에 따라 다양할 수도 있다. 투여 계획(Dosage regimens)은 최적의 치료학적 반응을 제공하도록 조절될 수도 있다. 치료학적 유효량은 또한, 상기 화합물의 어떠한 독성 또는 해로운 효과(detrimental effects)가 치료학적으로 이로온 효과에 의해 보다 큰 것이다. "예방학적 유효량(prophylactically effective amount)"은, O-GlcNAcase의 저해, O-GlcNAc 레벨의 증가, 타우 인산화의 저해, 또는 본원에 기재된 어떠한 증상과 같은, 상기 원하는 예방학적 결과를 획득하기 위해, 필요한 기간 동안 투여량에서 효과적인 양을 나타낸다. 일반적으로, 예방학적 유효량은, 예방학적 유효량이 치료학적 유효량보다 더 적을 수도 있도록, 질병의 초기 단계 전에 또는 초기 단계에 대상에게 사용된다. 화합물의 치료학적 또는 예방학적 유효량에 대한 적절한 범위는, 0.1 nM 내지 0.1 M, 0.1 nM 내지 0.05 M, 0.05 nM 내지 15 μ M 또는 0.01 nM 내지 10 μ M의 어떠한 정수일 수도 있다.

[0189] 대체적인 실시형태에서, O-GlcNAcase 활성도의 조절을 필요로 하는 증상의 예방 또는 치료에서, 적절한 투여량 레벨은, 일반적으로 하루 당 대상의 몸무게 kg 당 약 0.01 내지 500 mg일 것이고, 단일 또는 다수의 투여량으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 투여량 레벨은, 하루 당 약 0.1 내지 약 250 mg/kg 일 것이다. 어떠한 특정한 환자를 위한 특정한 투여량 레벨 및 투여량의 빈도가 다양할 수도 있고, 사용된 특정한 화합물의 활성도, 대사 안정성(metabolic stability) 및 그러한 화합물의 작용의 길이(length of action of that compound), 나이, 몸무게, 일반적인 건강, 성별, 식이요법, 및 투여의 방식 및 시간, 배출(excretion)의 비율, 약물 병용(drug combination), 특정한 증상의 심각성(severity of the particular condition), 및 환자가 받고 있는 치료를 포함하는 다양한 요인에 따라 다를 것으로, 이해될 것이다.

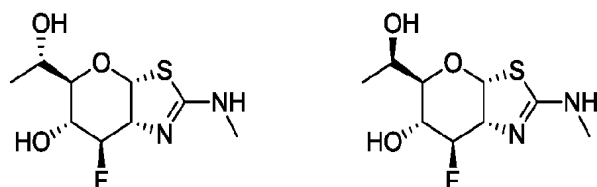
- [0190] 투여량 수치는 완화될 상기 증상의 심각성과 함께 다양할 수 있는 것을 참고하라. 어떠한 특정한 대상을 위해, 특정한 투여량 요법(specific dosage regimens)은, 상기 조성물의 투여를 통제하거나 또는 투여하는 상기 사람의 전문적인 판단 및 개별적인 필요에 따라 시간 상에서 조절될 수도 있다. 본원에 나타난 투여량 범위는 오직 예이고, 의사에 의해 선택될 수도 있는 투여량 범위로 한정되지 않는다. 상기 조성물에서 활성 화합물의 양은, 대상의 질병 상태, 나이, 성별 및 몸무게와 같은 요인에 따라 다양할 수도 있다. 투여량 요법은 최적의 치료학적 반응을 제공하기 위해 조절될 수도 있다. 예를 들어, 단일 볼루스(single bolus)가 투여될 수도 있고, 몇몇의 분리된 투여량은, 시간 동안에 투여될 수도 있거나 또는 상기 투여량은, 치료학적 상황의 긴급상태에 의해 나타난 바와 같이 비례해서 감소되거나 또는 증가될 수도 있다. 투여량의 균일성(uniformity) 및 투여의 용이를 위한 투여량 단위 형태(dosage unit form)에서 비경구 조성물을 제형화하는 것이 유리할 수도 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은, 본원에 기재된 바와 같이, 및 실질적인 독성을 일으킴 없이 사용되어야 하고, 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은 치료학적 용도를 위해 적절한 안정 프로파일을 나타낸다. 본 발명의 화합물의 독성은, 예를 들어, 세포 배양 및 실험적인 동물에서의 테스트함으로써 및 치료학적 지수(therapeutic index), 즉, LD50[상기 개체군의 50 %의 치사량(dose lethal)] 및 LD100[상기 개체군의 100 %의 치사량] 사이의 비율을 측정함으로써, 표준 기술을 사용하여 측정될 수 있다. 그러나 몇몇의 환경에서, 심각한 질병 증상에서와 같이, 이는 상기 조성물의 실질적인 초과량을 투여하는 것을 필요로 할 수도 있다.
- [0191] 화학식 (I)의 화합물에서, 상기 원자는, 이들의 천연의 동위 원소 존재비(natural isotopic abundances)를 나타낼 수도 있거나, 또는 하나 또는 그 이상의 상기 원자는, 동일한 원자 번호(the same atomic number)를 갖는 특정한 동위원소에서 인공적으로 풍부할 수도 있지만, 원자량 또는 질량 번호는 자연에서 주로 발견되는 원자량 또는 질량 번호와 상이하다. 본 발명은, 포괄적인 화학식 (I)의 화합물의 모든 적절한 동위원소 변형(isotopic variation)을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소(H)의 상이한 동위원소 형태가 프로튬(protium)(^1H), 듀테륨(deuterium)(^2H) 및 트리튬(tritium)(^3H)을 포함한다. 프로튬은, 자연에서 발견된 우세한 수소 동위원소이다. 듀테륨에 대해 풍부한 것은, 투여량 효과를 감소시키거나 또는 생체내 반감기를 증가시키는 것과 같은 치료학적 장점을 제공할 수도 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특징을 위한 표준으로서 유용한 화합물을 제공할 수도 있다. 포괄적인 화학식 (I) 내의 동위원소적으로-풍부한 화합물(Isotopically-enriched compounds)은, 적절한 동위원소적으로-풍부한 시약 및/또는 중간물질을 사용한 본원의 계획(Schemes) 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 또는 본 분야의 숙련자에게 널리 알려진 통상적인 기술에 의해 과도한 실험 없이 제조될 수 있다.
- [0192] 그 밖의 용도 및 검정
- [0193] 화학식 (I)의 화합물은, 글루코시다아제 효소, 바람직하게 상기 O-GlcNAcase 효소의 활성을 조절하는 화합물을 위한 스크리닝 검정(screening assays)에 사용될 수도 있다. 모델 기질(model substrate)로부터 O-GlcNAc의 O-GlcNAcase-의존적인 분해를 저해하는 테스트 화합물의 능력은, 본 분야의 숙련자에게 알려진 또는 본원에 기재된 바와 같은, 어떠한 검정을 사용하여 측정될 수도 있다. 예를 들어, 본 분야에서 알려진 형광 또는 UV-기초 검정이 사용될 수도 있다. "테스트 화합물(test compound)"은 어떠한 천연적으로-발생하거나 또는 인공적으로-유도된 화학적 화합물이다. 테스트 화합물은, 펩티드, 폴리펩티드, 합성된 유기 분자, 자연적으로 발생하는 유기 분자(organic molecules), 및 핵산 분자를 포함할 수도 있지만, 이로 제한되지 않는다. 테스트 화합물은, O-GlcNAc의 O-GlcNAcase-의존적인 분해의 저해를 방해하거나 또는 화학식 (I)의 화합물에 의해 유도된 어떠한 생물학적 반응을 방해함으로써, 화학식 (I)의 화합물과 같은 알려진 화합물과 "경쟁하다(competes)"할 수 있다.
- [0194] 일반적으로, 테스트 화합물은, 화학식 (I)의 화합물 또는 다른 참고 화합물과 비교한 경우에, 10 % 내지 200 %, 또는 500 % 이상(over 500 %) 조절 사이의 어떠한 수치를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 테스트 화합물은, 10 % 내지 200 % 조절의 적어도 어떠한 양성 또는 음성 정수, 또는 30 % 내지 150 % 조절의 적어도 어떠한 양성 또는 어떠한 음성 정수, 또는 60 % 내지 100 % 조절의 적어도 어떠한 양성 또는 음성 정수, 또는 100 % 이상의 조절의 어떠한 양성 또는 음성 정수를 나타낼 수도 있다. 음성 조절자인 화합물은, 공지된 화합물에 관하여 일반적인 감소 조절(decrease modulation)일 것인 반면에, 양성 조절자인 화합물은 공지된 화합물에 관하여 일반적으로 증가 조절(increase modulation)일 것이다.

- [0195] 일반적으로, 테스트 화합물은, 본 분야에서 알려진 방법에 따른 둘 다의 천연 생산물 또는 합성의(또는 반-합성의) 추출물 또는 화학적 라이브러리의 큰 라이브러리로부터 확인되었다. 약물 발견 및 개발의 분야에서의 숙련자는, 테스트 추출물 또는 화합물의 정확한 근원(precise source)이 본 발명의 방법에 매우 중요하지 않음을 이해할 것이다. 이에 따라서, 사실상 많은 화학적 추출물 또는 화합물은, 본원에 기재된 모범적인 방법을 사용하여 선별될 수 있다. 이러한 추출물 또는 화합물의 예는, 식물-, 균류(fungal)-, 원핵세포(prokaryotic)- 또는 동물-기초 추출물(animal-based extracts), 발효 브로스(fermentation broths) 및 합성의 화합물 뿐만 아니라 존재하는 화합물의 변형을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 수많은 방법은, 단당류-, 지질-, 펩티드-, 및 핵산-기초된 화합물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 많은 화학적 화합물의 임의적인 또는 직접적인 합성(예를 들어 반-합성 또는 전체 합성)을 생성하기 위해 또한 이용될 수 있다. 합성 화합물 라이브러리(Synthetic compound libraries)는 상업적으로 입수가능하다. 대체적으로, 박테리아, 균류, 식물, 및 동물 추출물의 형태에서의 천연의 화합물의 라이브러리는, Biotics (Sussex, UK), Xenova (Slough, UK), Harbor Branch Oceanographic Institute (Ft. Pierce, FL, USA), 및 PharmaMar, MA, USA를 포함하는, 수많은 기원(sources)으로부터 상업적으로 입수가능하다. 게다가, 천연의 및 합성적으로 생성된 라이브러리는, 만약 원한다면, 본 분야에서 알려진 방법에 따라, 예를 들어 표준 추출(standard extraction) 및 분할 방법(fractionation method)에 의해 생산된다. 게다가, 만약 원한다면, 어떠한 라이브러리 또는 화합물은, 표준 화학적, 물리적 또는 생화학적 방법을 사용하여 쉽게 변형된다.
- [0196] 정제되지 않는 추출물(crude extract)이, O-GlcNAc의 O-GlcNAcase-의존적인 분열, 또는 화학식 (I)의 화합물에 의해 유도된 어떠한 생물학적 반응을 조절하는 것으로 발견된 경우에, 추가적으로 양성 유도 추출물(positive lead extract)의 분별(fractionation)은, 상기 관찰된 효과에 책임이 있는 화학의 구성요소를 분리할 필요가 있다. 따라서, 추출, 분별, 및 정제 과정의 목표는, O-GlcNAcase-저해하는 활성도를 갖는 상기 정제되지 않는 추출물 내의 화학적 엔티티(chemical entity)의 주요한 평가(careful characterization) 및 확인이다. 화합물의 혼합물에서 활성도의 측정을 위한 본원에 기재된 상기 동일한 검정은, 상기 활성 요소를 정제하고, 이의 유도체를 테스트하는데 사용될 수 있다. 이러한 이중의 추출물의 분별(fractionation) 및 정제의 방법은 본 분야에 알려져 있다. 만약 원한다면, 치료를 위한 유용한 제제인 것으로 나타난 화합물이 본 분야에 알려진 방법에 따른 화학적으로 변형된다. 치료학적, 예방학적, 진단학적 또는 그 밖의 수치로서 확인된 화합물은, 본 분야에서 알려진 본원에 기재된 바와 같은, 적절한 동물 모델을 사용하여 그 다음에 분석될 수도 있다.
- [0197] 몇몇 실시형태에서, 하나 또는 그 이상의 상기 화합물은, O-GlcNAcase에서의 결핍, O-GlcNAcase의 과잉-발현, O-GlcNAc의 축적, O-GlcNAc의 소모와 관련된 질병 또는 질환을 연구하기 위해, 및 O-GlcNAcase의 결핍 또는 과잉-발현, 또는 O-GlcNAc의 축적 또는 고갈(depletion)과 관련된 질병 및 질환의 치료를 연구하기 위해, 동물 모델의 개발(development)에 유용하다. 이러한 질병 및 질환은, 알츠하이머 병 및 암을 포함하는 신경퇴행성 질환을 포함한다.
- [0198] 본 발명의 다양한 대체적인 실시형태 및 예는 본원에 기재되어 있다. 이러한 실시형태 및 실시예는 설명적이고, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해해서는 안된다.
- [0199] **실시예**
- [0200] 하기의 실시예는, 본 발명의 실시형태를 설명하기 위해 의도한 것이고, 한정하는 방식으로 해석하는 것을 의도하지 않는다.
- [0201] 약어
- [0202] ABCN = 1,1'-아조비스(시클로헥산-카르보니트릴)[1,1'-azobis(cyclohexane-carbonitrile)]
- [0203] AcCl = 염화 아세틸(acetyl chloride)

- [0204] AIBN = 아조비스이소부티로니트릴(azobisisobutyronitrile)
- [0205] BCl₃ = 삼염화붕소(boron trichloride)
- [0206] BnBr = 벤질 브롬화물(benzyl bromide)
- [0207] Bu₄NI = 테트라-*n*-부틸암모늄 이오다이드(tetra-*n*-butylammonium iodide)
- [0208] Boc₂O = 디-*tert*-부틸 디카르보네이트(di-*tert*-butyl dicarbonate)
- [0209] BzCl = 염화 벤조일(benzoyl chloride)
- [0210] DAST = 삼플루오르화 디에틸아미노황(diethylaminosulfur trifluoride)
- [0211] DCM = 디클로로메탄(dichloromethane)
- [0212] DIPEA = 디이소프로필에틸아민(diisopropylethylamine)
- [0213] DMAP = 4-디메틸아미노피리딘(4-dimethylaminopyridine)
- [0214] DMF = *N,N*-디메틸포름아미드(*N,N*-dimethylformamide)
- [0215] DMP = 데스-마틴 퍼아이오디난(Dess-Martin periodinane)
- [0216] DMSO = 디메틸 술폭사이드(dimethyl sulfoxide)
- [0217] Et₃N = 트리에틸아민(triethylamine)
- [0218] Et₂O = 디에틸 에테르(diethyl ether)
- [0219] PMB = 펜타메틸벤젠(pentamethylbenzene)
- [0220] TBDMSCl = *tert*-부틸디메틸실릴 염화물(*tert*-butyldimethylsilyl chloride)
- [0221] TBAF = 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오르화물(tetra-*n*-butylammonium fluoride)
- [0222] TMSCF₃ = (트리플루오로메틸)트리메틸실란[(trifluoromethyl)trimethylsilane]
- [0223] TFA = 2,2,2-트리플루오로아세트산(2,2,2-trifluoroacetic acid)
- [0224] THF = 테트라히드로푸란(tetrahydrofuran)
- [0225] thio-CDI = 1,1'-티오카르보닐 디아미다졸(1,1'-thiocarbonyl diimidazole)

[0226] 실시예 1 & 2

- [0227] (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0228]

- [0229] DMF(60 mL)에서 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(메틸아미노)-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6,7-디올(8.50 g, 37.0 mmol)의 현탁액에 DIPEA(2.0 mL), Boc₂O(23.0 g, 105 mmol) 및 MeOH(2.0 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 3 h 동안 실온에서 교반시킨 다음에 MeOH(50 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 ~35 °C에서 환산 압력 하에서 농축시켰다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM, 1:8)

에 의해 실리카 겔 상에서 정제된 다음에, 백색 고형물(11.8 g, 96%)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-디히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트를 수득하기 위해, EtOAc/헥산으로부터 재-결정화된다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

[0230]

0 °C에서 DCM (180 mL)에 상기 물질(11.7 g, 35.1 mmol), DIPEA (10.3 g, 80.0 mmol) 및 DMAP (0.040 g, 0.33 mmol)의 용액에, BzCl(10.1 g, 72.0 mmol)를 서서히 첨가하였다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 5 h 동안 실온에서 교반되었다. 포화된 수성 NH_4Cl 용액(100 mL)이 첨가되고, 상기 유기층이 수집되었다. 상기 수성층은 DCM(3×50 mL)으로 추가적으로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후에 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은, 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:4 내지 1:1)에 의해 실리카 겔 상에서 분리되어, 백색 고형물(4.20 g, 22 %)로서 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-7-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메틸 벤조에이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.99 (m, 4H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

[0231]

N_2 하에서 -78 °C에서 무수 DCM(100 mL)에서 상기 물질(7.91 g, 14.6 mmol)의 용액에 DAST(11.8 g, 73.0 mmol)를 첨가하였다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 72 h 동안 실온에서 교반되었다. 그리고 난 다음에 상기 반응 혼합물은 -78 °C로 냉각되고, DCM (100 mL)으로 희석된 다음에, 포화된 수성 NaHCO_3 (150 mL)로 퀸치되었다(quenched). 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 DCM(2×100 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:4)에 의해 실리카 겔 상에서 정제되어, 백색 고형물(6.10 g, 77%)로서 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메틸 벤조에이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.98 (m, 4H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 5.40-5.28 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 5.7, 12.0 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

[0232]

무수 MeOH (50 mL)에서 상기 물질(6.10 g, 11.2 mmol) 및 K_2CO_3 (1.00 g, 7.25 mmol)의 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반되었다. 드라이아이스가 첨가되고, 상기 용매는 환산 압력 하에서 제거되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:1 내지 10:1)에 의해 실리카 겔 상에서 정제되어, 백색 고형물(3.25 g, 86%)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-6-히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.15 (ddd, J = 2.4, 4.4, 45.7 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 3.2, 11.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 5.4, 11.8 Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

[0233]

0 °C에서, 무수 DMF(15 mL)에서 상기 물질(0.880 g, 2.61 mmol) 및 이미다졸(0.354 g, 5.20 mmol)의 용액에 TBDMSCl(0.452 g, 3.00 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 72 h 동안 실온에서 교반되고, Et_2O (100 mL) 및 염수(brine)(100 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 Et_2O (50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 H_2O (50 mL)로 세척되고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:3)에 의해 실리카

겔 상에서 정제되어, 백색 폼(white foam)(1.10 g, 93%)으로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-(((tert-부틸 디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.19-5.02 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 5.0, 10.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 5.2, 10.6 Hz, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0234]

0 °C에서, 무수 DMF(15 mL)에서 상기 물질(1.06 g, 2.35 mmol) 및 Bu_4NI (0.087 g, 0.24 mmol)의 용액에 NaH (미네랄오일에서 60 %, 0.118 g, 2.94 mmol)가 첨가되었다. NaH의 첨가 후에, 상기 반응 혼합물에 BnBr(0.703 g, 4.11 mmol)이 첨가되었다. 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되고, Et_2O (60 mL) 및 포화 NH_4Cl (50 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되고, 상기 수성은 Et_2O (2×30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 염수(40 mL)로 세척되고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산, 1:10 내지 1:4)에 의해 실리카 겔 상에서 정제되어, 끈적거리는 오일(sticky oil)(1.22 g, 96 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-5-(((tert-부틸 디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.30-5.16 (m, 1H), 4.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[0235]

0 °C에서, THF(15 mL)에서 상기 물질(1.22 g, 2.25 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 5.0 mL, 5.0 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되고, EtOAc (20 mL) 및 염수(50 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc (2×50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산, 1:5 내지 1:2)에 의해 실리카 겔 상에서 정제되어, 백색 고형물(0.96 g, 100 %)로서, tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 6.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.32 (ddd, J = 1.8, 3.6, 45.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

[0236]

DCM (40 mL)에서 상기 물질(1.50 g, 3.52 mmol)의 용액에 DMP(2.20 g, 5.20 mmol)가 첨가되었다. 1 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응 혼합물은 Et_2O (20 mL)로 희석된 다음에, 건조를 위해 농축되었다. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 g)으로 포화된 수성 NaHCO_3 (30 mL)가 첨가되고, 상기 혼합물은 EtOAc (2×50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산, 1:5 내지 1:2)에 의해 실리카 겔 상에서 정제되어, 백색 고형물(1.02 g, 68 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 5H), 6.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.39-5.27 (m, 1H), 4.78 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

[0237]

N_2 하에서 무수 THF(10 mL)에서 상기 물질(0.150 g, 0.350 mmol)의 용액에 MeMgBr (1.4 M in THF/톨루엔, 0.60 mL, 0.84 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응물은 포화된 수성 NH_4Cl (10 mL)로 킨치되고, EtOAc (3×15 mL)으로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에

서 건조되었다. 여과 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:2)에 의해 실리카 겔 상에서 정제되어, ^1H NMR 을 기초로 1:3.2의 부분입체 이성질체의 비율을 갖는 황백색의 폼(off-white foam)(0.115 g, 75 %)으로서 혼합된 tert-부틸((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R & S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다.

[0238]

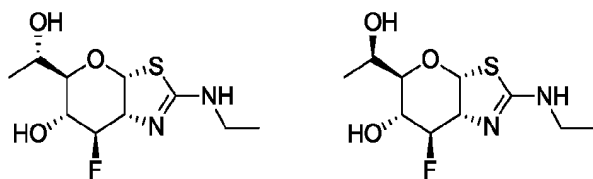
N_2 하에서 -78°C 에서 무수 DCM (4 mL)에서 상기 물질(0.115 g, 0.260 mmol) 및 PMB (0.115 g, 0.777 mmol)에 BCl_3 (1.0 M in DCM, 0.8 mL, 0.8 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은, 냉각 수조의 온도가 0°C 로 데워지면서, ~ 3 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 -78°C 로 냉각되고, 혼합된 MeOH/DCM으로 퀀치된 다음에, 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1:12)에 의해 실리카 겔 상에서 정제되어, 옅은 황색의 고형물(0.055 g, 85 %)로서 표제 화합물의 혼합물이 수득되었다. 그리고 난 다음에 상기 혼합물은 Prep-HPLC[컬럼, C18, 19×50 mm, 5 μm ; 이동상(mobile phase), water with 0.03% NH_4OH , 및 CH_3CN (3 % 내지 100 % in 15 min); 검출기(detector), 220 nm]에 의해 Agilent 1200에서 분리되어, 둘 다 백색 고형물로서, (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (19 mg) 및 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (5.5 mg)이 수득되었다. 실시예 1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.34 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.83 (td, J = 4.2 Hz, 45.4 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 164.52 (d, J = 1.6 Hz), 96.10 (d, J = 177.3 Hz), 90.82 (d, J = 3.0 Hz), 77.11 (d, J = 3.0 Hz), 73.90 (d, J = 25.3 Hz), 69.06 (d, J = 23.5 Hz), 62.61, 30.63, 19.90; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.1. 실시예 2: ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.83 (td, J = 4.2, 45.4 Hz, 1H), 4.44-4.29 (m, 1H), 4.08-3.91 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.1.

[0239]

실시예 3 & 4

[0240]

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0241]

[0242]

15°C 로 냉각된 DMF(300 mL)에서 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6,7-디올(35.0 g, 141 mmol)의 현탁액에, DIPEA(6.0 mL), Boc_2O (61.5 g, 282 mmol) 및 MeOH(6.0 mL)이 첨가되었다. 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반된 다음에, MeOH (50 mL)가 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 $\sim 35^\circ\text{C}$ 에서 환산 압력 하에서 농축되었다. 백색 고형물(31.5 g, 64 % 수득률)로서, tert-부틸((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-디히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 1:1, 그리고 난 다음에 MeOH/DCM, 1:5)에 의해 실리카 겔에서 정제된 다음에, EtOAc/헥산으로부터 재결정화되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H),

3.91-3.86 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 1H, OH), 1.53 (s, 9H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[0243]

0 °C에서, DCM (50 mL)에 상기 물질(1.64 g, 4.73 mmol), DIPEA (1.34 g, 10.4 mmol) 및 DMAP (0.010 g, 0.082 mmol)의 용액에, BzCl(1.33 g, 9.50 mmol)가 서서히 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 밤새 실온에서 교반되었다. 포화된 수성 NH_4Cl 용액(50 mL)이 첨가되고, 상기 유기층이 수집되었다. 상기 수성층은 DCM(2×40 mL)로 추가적으로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:4 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 분리되어, 백색 고형물(0.67 g, 26 %)로서 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)-7-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메틸 벤조에이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.57-7.35 (m, 6H), 6.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0244]

N_2 하에서 -78 °C에서 무수 DCM(30 mL)에서 상기 물질(3.00 g, 5.39 mmol)의 용액에 DAST(5.44 g, 33.8 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 48 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 -78 °C로 냉각되었고, DCM(50 mL)으로 희석된 다음에, 포화 수성 NaHCO_3 (70 mL)로 퀀치되었다. 상기 유기 층은 수집되었고, 상기 수성은 DMC(2×50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(2.15 g, 71 %)로서 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메틸 벤조에이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.98 (m, 4H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 5.38-5.26 (m, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.50 (dd, $J = 3.6, 12.0$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 5.7, 12.0$ Hz, 1H), 4.02-3.92 (m, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[0245]

무수 MeOH (40 mL)에서 상기 물질(2.15 g, 3.85 mmol) 및 K_2CO_3 (0.531 g, 3.85 mmol)의 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반되었다. 트라이아이스가 첨가되었고, 상기 용매는 환산 압력 하에서 제거되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:1, 그리고 난 다음에 10:1)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(1.25 g, 93 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-6-히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.24-5.12 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 4H), 3.73 (dd, $J = 5.5, 11.4$ Hz, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[0246]

0 °C에서, 무수 DMF(25 mL)에서 상기 물질(1.25 g, 3.58 mmol) 및 이미다졸(0.488 g, 7.16 mmol)의 용액에 TBDMSCl(0.583 g, 3.87 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 72 h 동안 실온에서 교반된 다음에, Et_2O (100 mL) 및 염수(100 mL)로 희석되었다. 상기 유기층이 수집되었고, 상기 수성은 Et_2O (50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 H_2O (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:3)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 무색의 끈적거리는 오일(1.66 g, 100 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-(((tert-부틸 디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.10 (ddd, $J = 2.8, 4.2,$

45.5 Hz), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 3H), 3.85 (dd, $J = 5.0, 10.5$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 5.6, 10.5$ Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.080 (s, 3H), 0.078 (s, 3H).

[0247]

0 °C에서, 무수 DMF (15 mL)에서 상기 물질(1.63 g, 3.51 mmol) 및 Bu₄NI (0.13 g, 0.35 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일에서 60 %, 0.182 g, 4.56 mmol)가 첨가되었다. NaH의 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물에 BnBr(1.20 g, 7.00 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었고, Et₂O(60 mL) 및 포화된 NH₄Cl(50 mL)로 희석되었다. 상기 유기층이 수집되었고, 상기 수성은 Et₂O(2×30 mL)로 추출되었다. 상기 혼합된 추출물은 염수(40 mL)로 세척되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 끈적거리는 오일(1.90 g, 98 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 6.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.31-5.18 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.75 (dd, $J = 2.2, 11.5$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 4.5, 11.5$ Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.038 (s, 3H), 0.036 (s, 3H).

[0248]

0 °C에서, THF (20 mL)에서 상기 물질(1.89 g, 3.41 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 5.0 mL, 5.0 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었고, EtOAc (20 mL) 및 염수(50 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc(2×50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:5 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(1.43 g, 95 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 6.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.32 (ddd, $J = 1.3, 3.1, 45.2$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[0249]

DCM (10 mL)에서 상기 물질(0.441 g, 1.00 mmol)의 용액에 DMP (0.630 g, 1.49 mmol)가 첨가되었다. 1.5 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응 혼합물은 Et₂O(20 mL)로 희석된 다음에, 건조를 위해 농축되었다. Na₂S₂O₃ (2 g)와 함께 포화된 수성 NaHCO₃ (20 mL)가 첨가되었고, 상기 혼합물은 EtOAc(2×30 mL)로 추출되었다 (the mixture was extracted with EtOAc). 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:5 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(0.36 g, 81 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 6.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.39-5.26 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[0250]

N₂ 하에서 무수 THF(10 mL)에서 상기 물질(0.357 g, 0.85 mmol)의 용액에 MeMgBr(1.4 M in THF/톨루엔, 1.4 mL, 2.0 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응물은 포화된 수성 NH₄Cl (10 mL)로 킁치되었고, EtOAc(3×15 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서

건조되었다. 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 2:3)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R & S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 ^1H NMR 을 기초로 1 : 2.2의 부분입체 이성질체의 비율로 백색 폼(0.22 g, 60 %)로서 수득되었다.

[0251]

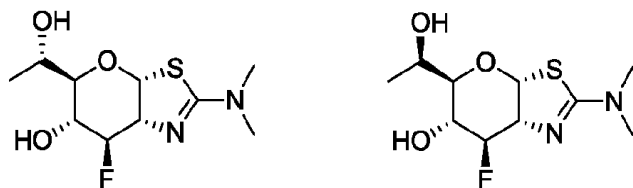
N_2 하에서, -78°C 에서 무수 DCM(4 mL)에서 상기 물질(0.215 g, 0.473 mmol) 및 PMB(0.115 g, 0.777 mmol)에 BCl_3 (1.0 M in DCM, 0.8 mL, 0.8 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은, 냉각 수조의 온도가 0°C 로 데워지면서 ~ 3 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 -78°C 로 냉각되고, 혼합된 MeOH/DCM으로 퀀치된 다음에, 건조를 위해 농축되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1:15)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, 상기 표제 화합물의 혼합물은 백색 고형물(0.110 g, 88 %)로서 수득되었다. 그리고 난 다음에 상기 혼합물은 Agilent 1200 Prep-HPLC (column, C18, 19×50 mm, 5 μm ; 이동상, water with 0.03% NH_4OH , 및 CH_3CN (10 % 내지 45 % in 10 min); 검출기, 220 nm)에서 분리되어, 백색 고형물로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (45 mg)가 수득되었다; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.25 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.80 (td, J = 4.2, 45.4 Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.94-3.83 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 3.9, 9.3 Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.0. 백색 고형물로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (30 mg)가 또한 분리되었다; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.28 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.80 (td, J = 4.2, 45.4 Hz, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 3.0, 12.3 Hz, 1H), 3.13-3.20 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.0.

[0252]

실시예 5 & 6

[0253]

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0254]

[0255]

0°C 에서, 무수 DMF(65 mL)에서 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6,7-디올 (5.20 g, 21.0 mmol) 및 이미다졸(8.0 g, 117 mmol)의 용액에 TBDMSCl(10.0 g, 66.3 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 24 h 동안 실온에서 교반되었고, Et_2O (100 mL) 및 염수(100 mL)로 회석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 Et_2O (100 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 H_2O (100 mL)로 세척되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:5 내지 1:1)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 무색 끈적거리는 오일(5.95 g, 60 %)로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-(디메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올가 수득되었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 4.21- 4.19 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.48-3.47 (m, 1H), 3.01 (s,

6H), 0.897 (s, 9H), 0.893 (s, 9H), 0.124 (s, 3H), 0.120 (s, 3H), 0.068 (s, 6H).

[0256] 0 °C에서, 피리미딘(50 mL)에서 상기 물질(5.95 g, 12.5 mmol) 및 DMAP(0.10 g, 0.81 mmol)의 용액에, BzCl(3.00 g, 21.3 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 24 h 동안 실온에서 교반되었고, EtOAc(100 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃(100 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc(100 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 H₂O(100 mL)로 세척되고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 헥산과 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(6.85 g, 88 %)로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-(디메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-일 벤조에이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 6.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 2.2, 3.8 Hz, 1H), 4.32-4.30 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (3H).

[0257] MeOH(100 mL)에서 상기 물질(9.30 g, 16.0 mmol)의 용액에 2 min 동안 HCl (g)로 거품을 내었다[To a solution of the above material in MeOH was bubbled HCl(g) for 2 min]. 그리고 난 다음에 상기 반응 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 용매는 제거되었고, 상기 잔여물은 포화된 수성 NaHCO₃(150 mL)로 중성화되었다. 상기 수성은 EtOAc(6×15 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는, 백색 고형물(5.4 g, 96 %)로서 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-일 벤조에이트를 수득하기 위해 환산 압력 하에서 증발되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.00 (s, 6H).

[0258] 0 °C에서, 피리딘(50 mL)에서 상기 물질(5.35 g, 15.2 mmol) 및 DMAP (0.050 g, 0.41 mmol)의 용액에 BzCl(2.88 g, 15.8 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 4 h 동안 실온에서 교반되었고, EtOAc(100 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (100 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc(2×50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 헥산으로 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:5 내지 10:1)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물로서 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-(디메틸아미노)-7-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메틸 벤조에이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.00 (m, 4H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 4H), 6.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.03 (s, 6H).

[0259] 상기 물질(0.410 g, 0.898 mmol)은, 실시예 3 에 기재된 절차를 사용하여, DAST로 처리를 통해 이에 상응하는 불소(the corresponding fluoride)로 변환되었다. 상기 반응 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었다. 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:3 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, 백색 폼(0.380 g, 92 %)으로서 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메틸 벤조에이트가 수득되었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03-8.00 (m, 4H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.51-5.45 (m, 1H), 5.28-5.19 (m, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 3.4, 12.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 5.9, 12.0 Hz, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.05 (s, 6H).

[0260] 상기 물질(0.375 g, 0.818 mmol)이 실시예 3에 기재된 절차를 사용하여 탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1:12)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, 백색 고형물(0.190 g, 93 %)로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.78 (td, *J* = 5.0 Hz, 48.1 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.79 (dd, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.01 (s, 6H).

[0261] 상기 물질(1.30 g, 5.19 mmol)은 실시예 3에 기재된 절차를 사용하여 이에 대응하는 실릴 에테르(the corresponding silyl ether)로 전환되었다. 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:1)에서 정제한 후에, 백색 고형물(1.84 g, 97 %)로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.07 (ddd, *J* = 2.2, 4.2, 45.8 Hz, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 0.089 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

[0262] 상기 물질(1.80 g, 4.94 mmol)은 벤질-보호되고, 그리고 난 다음에 상기 실릴 에테르는 실시예 3에 기재된 절차를 사용하여, 쪼개진다(The above material was benzyl-protected then the silyl ether was cleaved, using the procedure described for Example 3). 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 2:3 내지 5:1)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메탄올이 백색 고형물[2.02 g, 2 단계 상에서 91 %(91 % over 2 steps)]로서 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 6.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.21 (ddd, *J* = 2.5, 3.9, 46.1 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.00 (s, 6H).

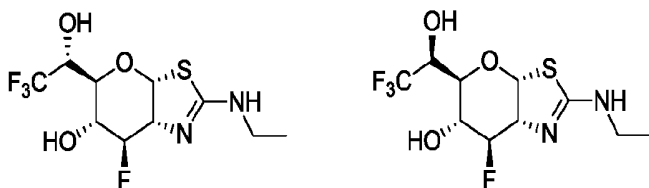
[0263] N₂ 하에서 - 78 °C에서, 무수 DCM (10 mL)에서 DMSO(0.172 g, 2.20 mmol)의 용액에, 옥살릴 클로라이드(0.261 g, 2.06 mmol)를 서서히 첨가하고, 상기 혼합물은 45 min 동안 - 30 °C에서 교반되었다. 상기 혼합물은 - 78 °C에서 냉각된 다음에서, 무수 DCM(5 mL)에서 상기 물질(0.290 g, 0.852 mmol)의 용액은 서서히 첨가되었다. 2 h 동안 - 30 °C에서 교반된 후에, 상기 반응 혼합물은 - 78 °C에서 다시 냉각시키고, Et₃N(0.334 g, 3.31 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 또 다른 30 min 동안 - 30 °C에서 교반된 다음에 H₂O(20 mL)로 퀀치되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 DCM(2×10 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과시킨 후에, 상기 용매는, 옅은 황색 폼(pale yellow foam)으로서 정제되지 않은 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-카르발데히드를 수득하기 위해 환산 압력 하에서 증발되었다. N₂ 하에서, 이러한 알데하이드는 무수 THF(20 mL)에서 용해되었고, MeMgBr(1.4 M in THF/톨루엔, 1.5 mL, 2.1 mmol)이 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응물은 포화된 수성 NaHCO₃(20 mL)로 퀀치된 다음에, EtOAc(3×30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 2:3 내지 5:1)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, ¹H NMR 을 기초로 1 : 4 의 부분입체 이성질체의 비율을 갖는 옅은 황색 고형물(0.24 g, 79 %)로서 혼합된 (R & S)-1-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)에탄올이 수득되었다.

[0264] 상기 물질(0.240 g, 0.677 mmol)은 실시예 3에 기재된 절차를 사용하여 BCl₃과 함께 탈보호되었다(The above

material was deprotected with BCl_3 using the procedure described for Example 3). 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1:12)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, 상기 표제 화합물의 혼합물이 백색 고형물(0.161 g, 90 %)로서 수득되었다. 그리고 난 다음에 상기 혼합물은 Prep-Chiral-HPLC (컬럼, Chiralpak IC (SFC), 2×25 cm, 5 μm , Chiral-P(IC)002S09IC00CJ-MI001; 이동상, phase A, 헥산; phase B, 에탄올 with 0.1% DEA (10 % 에탄올, 30 min)에 의해 분리되어, 백색 고형물로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (68 mg)가 수득되었다; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.79 (td, J = 4.2, 45.4 Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.0. 백색 고형물로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (22 mg)가 또한 분리되었다; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.78 (td, J = 4.2, 45.4 Hz, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.0.

[0265] 실시예 7 & 8

[0266] (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0267] 무수 THF(8 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트 (0.410 g, 0.936 mmol) 및 TMSCF_3 (0.266 g, 1.87 mmol)의 용액에 TBAF(1.0 M in THF, 0.040 mL, 0.040 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. TBAF (1.0 M in THF, 1.5 mL, 1.5 mmol)의 또 다른 배치가 첨가되었고, 상기 혼합물은 또 다른 16 h 동안 실온에서 교반되었다. 그리고 난 다음에 상기 반응 용액은 EtOAc(20 mL) 및 염수(30 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc(20 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에서, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:3)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, ^1H NMR 를 기초로 1 : 1.05의 부분입체 이성질체의 비율을 갖는 옅은 황색 오일(0.355 g, 75%)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R & S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 수득되었다.

[0269] 상기 물질(0.350 g, 0.688 mmol)은 실시예 3 에 기재된 상기 절차를 사용하여 BCl_3 로 탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1:15)에 의한 실리카 겔에서 정제 및 분리는, 백색 고형물로서 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (0.082 g, 37 %)가 수득되었다; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.34 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.93-4.78 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.34-3.23 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 163.67, 126.42

(q, $J = 281.0$ Hz), 96.08 (d, $J = 177.7$ Hz), 90.22 (d, $J = 1.3$ Hz), 73.66 (d, $J = 25.4$ Hz), 71.74-71.67 (m), 69.08 (q, $J = 30.3$ Hz), 68.00 (d, $J = 24.1$ Hz), 39.77, 14.87; MS, (ES, m/z) $[M+H]^+$ 319.1. 백색 고형물로서 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올(0.074 g, 34 %)가 또한 분리되었다; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.98-4.84 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.75 (dd, $J = 5.4, 8.8$ Hz, 1H), 3.34-3.23 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 163.43, 126.14 (q, $J = 280.8$ Hz), 94.24 (d, $J = 176.5$ Hz), 89.42 (d, $J = 1.4$ Hz), 73.84 (d, $J = 26.3$ Hz), 72.91-72.88 (m), 72.10 (q, $J = 29.9$ Hz), 69.74 (d, $J = 24.7$ Hz), 39.87, 14.93; MS, (ES, m/z) $[M+H]^+$ 319.1.

[0270] 하기의 실시예는 실시예 7 및 8 에 기재된 이러한 것과 유사한 절차에 따라 합성되었다.

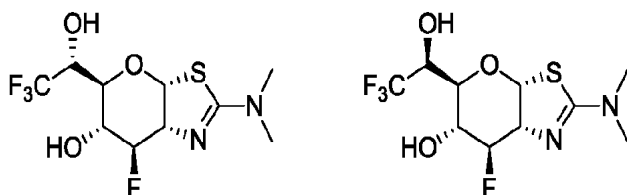
[0271] [표 2]

| 실시예 | 구조 | 이름 |
|--|----|---|
| 9 | | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 |
| ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.84 (td, $J = 4.7, 47.7$ Hz, 1H), 4.34 (td, $J = 5.6, 14.0$ Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 164.48, 126.41 (q, $J = 281.2$ Hz), 96.18 (d, $J = 177.8$ Hz), 90.61 (d, $J = 3.4$ Hz), 73.81 (d, $J = 25.3$ Hz), 71.75-71.68 (m), 69.07 (q, $J = 30.3$ Hz), 68.00 (d, $J = 24.2$ Hz), 30.60; MS, (ES, m/z) $[M+H]^+$ 305.1. | | |
| 실시예 | 구조 | 이름 |
| 10 | | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 |
| ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.96-4.82 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.73 (dd, $J = 5.3, 8.8$ Hz, 1H), 2.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 164.31, 126.16 (q, $J = 280.1$ Hz), 94.39 (d, $J = 176.6$ Hz), 89.78 (d, $J = 1.6$ Hz), 74.03 (d, $J = 19.9$ Hz), 73.01-72.96 (m), 72.06 (q, $J = 29.9$ Hz), 69.71 (d, $J = 24.7$ Hz), 30.74; MS, (ES, m/z) $[M+H]^+$ 305.1. | | |

[0272]

[0273] 실시예 11 & 12

[0274] (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0275]

[0276]

((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메탄올(0.290 g, 0.852 mmol)은, 실시예 9 에 기재된 바와 같이 TMSCF₃로 처리된, 정제되지 않는 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-카르발데히드를 제공하기 위해, 실시예 5 에 기재된 바와 같은 Swern 산화되었다. 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 2:3 내지 4:1)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, ¹H NMR을 기초로 1.4 : 1의 부분 입체 이성질체의 비율을 갖는 옅은 황색 고형물(0.230 g, 66 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R & S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(di 메틸)카르바메이트가 수득되었다.

[0277]

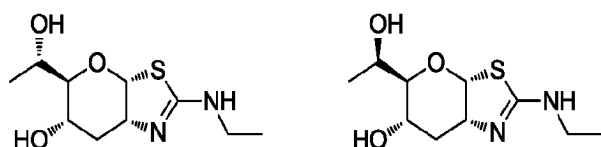
상기 물질(0.230 g, 0.563 mmol)은 실시예 3 에 기재된 절차를 사용하여 BCl₃로 탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1:16)에 의해 실리카 겔에서 정제 및 분리는 백색 고형물로서 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (0.060 g, 33 %)이 제공되었다; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.36 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.84 (td, J = 4.8, 47.8 Hz, 1H), 4.45 (td, J = 4.5, 14.0 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 166.08, 126.42 (q, J = 281.1 Hz), 96.22 (d, J = 177.9 Hz), 91.23 (d, J = 3.5 Hz), 74.13 (d, J = 25.3 Hz), 71.87-71.80 (m), 69.04 (q, J = 30.3 Hz), 67.97 (d, J = 24.1 Hz), 40.38; MS, (ES, m/z) [M+H]⁺ 319.1. 백색 고형물로서 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올(0.074 g, 41%)가 또한 분리되었다; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.90 (ddd, J = 3.2, 4.3, 46.2 Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 4.9, 8.8 Hz, 1H), 3.04 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 165.93 (d, J = 2.7 Hz), 126.13 (q, J = 280.8 Hz), 94.28 (d, J = 176.7 Hz), 90.28 (d, J = 1.6 Hz), 74.07 (d, J = 26.3 Hz), 73.09-73.05 (m), 71.97 (q, J = 29.9 Hz), 69.63 (d, J = 24.9 Hz), 40.50; MS, (ES, m/z) [M+H]⁺ 319.1.

[0278]

실시예 13 & 14

[0279]

((3aR,5R,6S,7aR)-2-(에틸아미노)-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 ((3aR,5R,6S,7aR)-2-(에틸아미노)-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0280]

[0281]

톨루엔(60 mL)에서 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)-7-히드록시-

5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메틸 벤조에이트 (2.60 g, 4.68 mmol) 및 thio-CDI (90% tech, 2.0 g, 10.0 mmol)의 혼합물은 16 h 동안 95 °C에서 교반되었다. 냉각시킨 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 제거되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:3 내지 2:3)에서 정제되어, 황색 고형물(3.00 g, 96 %)로서 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-((1H-이미다졸-1-카르보노티오일(carbonothioyl))옥시)-5-((벤조일옥시)메틸)-2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-일 벤조에이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.08-7.94 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.37 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 1.9, 3.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.54 (td, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 3.2, 12.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 5.1, 12.1 Hz, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0282]

혼합된 무수 톨루엔/THF(30/40 mL)에서 상기 물질(3.00 g, 4.50 mmol), 트리부틸틴 수소화물(tributyltin hydride)(2.91 g, 10.0 mmol) 및 ABCN (0.085 mg, 0.35 mmol)의 혼합물이 4 h 동안 환류하면서 교반되었다. 냉각시킨 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 제거되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:3)에서 정제되어, 백색 고형물(1.60 g, 66 %)로서 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메틸 벤조에이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.94 (m, 4H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 4H), 6.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 3H), 4.06-3.96 (m, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0283]

상기 물질(1.6 g, 3.0 mmol)은 실시예 3 에 기재된 절차를 사용하여 K_2CO_3 로 벤조일-탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM, 1:20)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, tert-부틸 에틸((3aR,5R,6S,7aR)-6-히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)카르바메이트 (0.86 g, 87 %)가 백색 고형물로서 수득되었다.

[0284]

상기 물질(0.820 g, 2.48 mmol)은 실시예 3 에 기재된 절차를 사용하여 mono-TBDMS 보호되었다(The above material was mono-TBDMS protected using the procedure described for Example 3). 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:5 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트 (0.71 g, 64 %)가 백색 고형물로서 수득되었다.

[0285]

상기 물질(0.710 g, 2.24 mmol)은 실시예 3 에 기재된 절차를 사용하여 벤질 보호되었다. 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트(0.77 g, 64 %)가 무색 끈적거리는 오일로서 수득되었다.

[0286]

상기 물질(0.770 g, 1.43 mmol)은 실시예 3에 기재된 절차를 사용하여 TBAF와 실릴-보호되었다. 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:5 내지 1:1)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 무색의 끈적거리는 폼(sticky foam)(0.61 g, 100 %)으로서 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.25 (m, 5H), 5.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.86 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.90 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

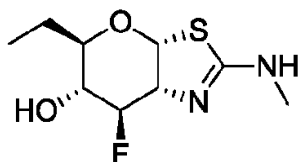
[0287] 0 °C에서, H₂O/DCM (3/5 mL)에서 상기 물질(0.098 g, 0.24 mmol), 테트라부틸암모늄 브롬화물(TBAB)(5.3 mg, 0.017 mmol), 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-N-옥실(TEMPO)(2.6 mg, 0.017 mmol), NaHCO₃(0.12 g, 1.2 mmol)의 혼합물에 *N*-브로모숙신이미드(NBS)(0.054 g, 0.30 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 30 min 동안 ~ 12 °C에서 교반되고, DCM(2×10 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:1)에 의해 실리카 겔에서 정제되었고, 황백색 폼(0.075 g, 75 %)으로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 5H), 6.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.85 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0288] 상기 물질(0.065 g, 0.15 mmol)은 실시예 3에 기재된 절차를 사용하여 MeMgBr로 처리되었다. 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 2:3)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-((R & S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 ¹H NMR 를 기초로 1 : 1.3의 부분입체 이성질체의 비율을 갖는 백색 폼(0.046 g, 70%)으로서 수득되었다.

[0289] 상기 물질(0.170 g, 0.389 mmol)은 실시예 3에 기재된 절차를 사용하여 BCl₃로 탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1:14)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, 상기 표면 화합물의 혼합물은 백색 고형물(0.084 g, 88 %)로서 수득되었다. 그리고 난 다음에 상기 혼합물은 Agilent 1200 Prep-HPLC (컬럼, C18, 19×50 mm, 5μm; 이동상, water with 0.03% NH₄OH, 및 CH₃CN (10 % 내지 70 % in 8 min); 검출기, 220 nm)에서 분리되어, 백색 고형물로서 (3aR,5R,6S,7aR)-2-(에틸아미노)-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (26 mg)가 수득되었다; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.40 (dd, *J* = 3.9, 7.8 Hz, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS, (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 247.0. 백색 고형물로서 (3aR,5R,6S,7aR)-2-(에틸아미노)-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (22 mg)가 또한 분리되었다; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.12 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS, (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 247.0.

[0290] 실시예 15

[0291] (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-에틸-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0292]

[0293] 무수 DMF (20 mL)에서 thio-CDI(90 % tech, 0.60 g, 3.3 mmol), 및 실시예 1에 의해 기재된 바와 같이 수득된, tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R & S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.560 g, 1.27 mmol)의 부분입체 이성질체의 혼합물은 5 h

동안 95 °C에서 교반되었다. 냉각시킨 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 제거되고, 상기 잔여물은, 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:3 내지 1:1)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 옅은 황색의 끈적거리는 오일이 수득되었다. 무수 THF (20 mL)에서 상기 끈적거리는 오일, Bu₃SnH (0.873 g, 3.00 mmol) 및 ABCN (0.030 g, 0.12 mmol)의 혼합물은 4 h 동안 환류에서 교반되었다. 냉각시킨 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 제거되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 무색 오일(0.28 g, 52 %)로서, tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-5-에틸-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.27 (m, 5H), 6.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.32-5.19 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.45-1.37 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0294]

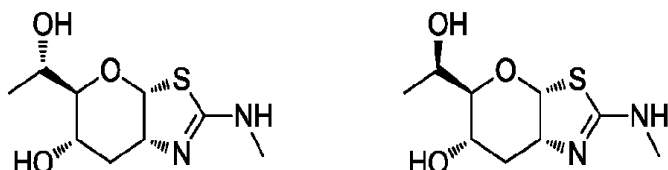
N₂ 하에서, - 78 °C에서 무수 DCM(10 mL)에서 상기 물질(0.280 g, 0.660 mmol) 및 PMB (0.30 g, 2.0 mmol)의 용액에 BCl₃ (1.0 M in DCM, 2.5 mL, 2.5 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 상기 냉각 구조의 온도가 0 °C로 데워지면서 ~ 3 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 - 78 °C로 냉각되었고, 혼합된 MeOH/DCM로 퀀치된 다음에, 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1:15)에서 정제되고, 백색 고형물(0.099 g, 64 %)로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-에틸-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.72 (dt, *J* = 4.9, 48.0 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.42 (dt, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 164.64 (d, *J* = 1.3 Hz), 96.39 (d, *J* = 177.2 Hz), 91.16 (d, *J* = 3.7 Hz), 75.20 (d, *J* = 4.7 Hz), 73.79 (d, *J* = 24.7 Hz), 72.94 (d, *J* = 22.3 Hz), 30.53, 26.30, 10.11; MS, (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 235.1.

[0295]

실시예 16 & 17

[0296]

(3aR,5R,6S,7aR)-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5R,6S,7aR)-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0297]

[0298]

상기에 기재된 물질, 1-((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)에탄올 (0.180 g, 0.558 mmol)은 실시예 20 에 기재된 절차를 사용하여 BCl₃ 로 탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1:12)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, (3aR,5R,6S,7aR)-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 백색 고형물(0.105 g, 81 %)로서 및 부분입체 이성질체의 혼합물로서 수득되었다.

[0299]

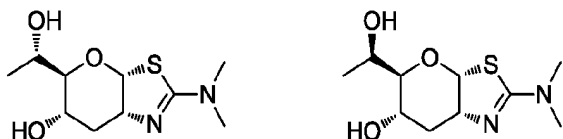
상기로부터의 상기 부분입체 이성질체 혼합물(95 mg, 0.41 mmol)은, [보다 빠른 용리 이성질체(faster eluting isomer), 33.8 mg] 백색 고형물로서 (3aR,5R,6S,7aR)-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올을 수득하기 위해, 하기의 조건 하의 Prep-HPLC에 의해 분리되었다 :

[(Agilent 1200): 컬럼, X-Bridge C18; mobile phase, 50 mmol/L NH_4HCO_3 in water with 0.05 % NH_4OH 및 CH_3CN (CH_3CN 5 % up to 20 % in 10 min); 검출기, 220 nm UV]. (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.0; ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.04-2.08 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H). 백색 고형물로서 (3aR,5R,6S,7aR)-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올[보다 느린 용리 이성질체(slower eluting isomer), 21.7 mg]. (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.0; ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 3.90-3.99 (m, 2H), 3.35-3.39 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0300] 실시예 18 & 19

[0301] (3aR,5R,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5R,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올

[0302]



[0303] 0 °C에서 무수 THF (30 mL)에서 (3aR,5S,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-카르발데히드 (1.04 g)의 용액에 MeMgBr (1.4 M in 1:3 THF/톨루엔, 5.80 mL, 8.13 mmol)의 용액이 한 방울씩(dropwise) 첨가되었다. 그리고 난 다음에, 상기 반응물은 20 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 혼합물은 H_2O (50 mL)로 희석되었고, EtOAc (2×40 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은, 열은 황색 폼으로서 1-((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)에탄올 (0.840 g, 77%)가 수득되기 위해, DCM에서 2 % 내지 5 % 2 M NH_3 MeOH 용액으로 용리된, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS m/z 337.2 ($\text{M}+1$, 100%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 이는 비율 ~ 60 : 40을 갖는 두 개의 부분입체이성질체의 혼합물임을 나타냄(shown this was a mixture of two diastereomers with a ratio ~60:40).

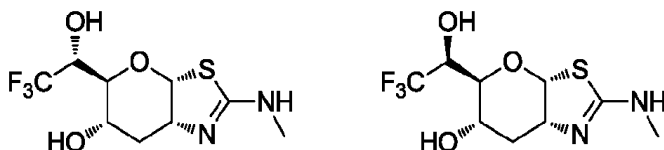
[0304] - 78 °C에서 DCM(5 mL)에서 상기 물질(0.260 g, 0.774 mmol)의 용액에 DCM (1.0 M, 1.55 mL, 1.55 mmol)에서 BCl_3 의 용액이 첨가되었다. 상기 혼합물은 실온으로 서서히 데워지고, 17 h 동안 교반되었다. 상기 반응물은 또 다시 - 78 °C로 냉각되고, 1 : 1 혼합물의 MeOH-DCM (2 mL)이 상기 반응물을 퀀치하기 위해 한 방울씩 첨가되었다. 용매는 증발되었고, 상기 잔여물은 3 번 이상 MeOH로 처리되었다. 상기 정제되지 않은 생산물은, 백색 고형물로서 (3aR,5R,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (0.086 g, 45%)을 수득하기 위해, DCM에서 2%-5% 2 M NH_3 MeOH 용액으로 용리된, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS m/z 247.1 ($\text{M}+1$, 100%); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 이는 비율 ~ 60 : 40을 갖는 두 개의 부분입체이성질체의 혼합물임을 나타냄.

[0305] 상기 혼합물(77.3 mg)은, 백색 고형물(26.3 mg)로서 (3aR,5R,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올(보다 빠른 용리 이성질체)를 수득하기 위해, 하기의 조건으로 Prep-HPLC에 의해 분리된다 : [(Agilent 1200 prep HPLC; Column: Sun Fire Prep C18, 19*50mm 5um; 이동상: Water with 0.03% NH_4OH 및 CH_3CN (5%

CH₃CN up to 35% in 10 min; 검출기: UV 220nm)]; [M+H]⁺ 247.1; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 6.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.43-4.48 (m, 1H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.04 (s, 6H), 2.05-2.12 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); 및 백색 고형물(18 mg)로서 (3aR,5R,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (보다 느린 용리 이성질체). [M+H]⁺ 247.1; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 6.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.47-4.49 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 3.06 (s, 6H), 1.97-2.12 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0306] 실시예 20 & 21

[0307] (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0308]

[0309] 무수 DMF (30 mL)에서 thio-CDI (90% tech, 3.40 g, 19.1 mmol) 및 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-7-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메틸 벤조에이트 (5.00 g, 9.21 mmol)의 혼합물은 4 h 동안 95 °C에서 교반되었다. 냉각시킨 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 제거되고, 상기 잔여물은, 열은 황색 고형물(5.60 g, 93 %)로서 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-((1H-이미다졸-1-카르보노티오일)옥시)-5-((벤조일옥시)메틸)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-일 벤조에이트를 수득하여, 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 2:3)에 의해 실리카 겔에서 정제되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.38-6.37 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.56 (td, *J* = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.58 (dd, *J* = 3.2, 12.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 5.1, 12.1 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

[0310] 혼합된 무수 톨루엔/THF (50/50 mL)에서 상기 물질(5.60 g, 8.58 mmol), Bu₃SnH(5.84 g, 17.0 mmol) 및 ABCN (0.15 g, 0.60 mmol)의 혼합물은 16 h 동안 90 °C에서 교반되었다. 냉각시킨 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 제거되고, 상기 잔여물은, 자동의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(3.20 g, 71 %)로서 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메틸 벤조에이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.98 (m, 4H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 4H), 6.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 3H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 1.56 (s, 9H).

[0311] 무수 MeOH (40 mL)에서 상기 물질(3.20 g, 6.08 mmol) 및 K₂CO₃ (0.840 g, 6.08 mmol)의 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반되었다. 드라이아이스가 첨가되고, 상기 용매는 환산 압력 하에서 제거되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM, 1:50 내지 1:20)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(1.82 g, 94 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.36-

4.32 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.84 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

[0312] 0 °C에서, 무수 DMF(30 mL)에서 상기 물질(1.82 g, 5.72 mmol) 및 이미다졸(1.17 g, 17.2 mmol)의 용액에 TBDMSCl (0.952 g, 6.32 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되고, Et₂O (100 mL) 및 염수(100 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 Et₂O (50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 H₂O (50 mL)로 세척되고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 무색 끈적거리는 오일(2.30 g, 93 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.41 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

[0313] 0 °C에서, 무수 DMF (25 mL)에서 상기 물질(2.78 g, 6.45 mmol) 및 Bu₄NI (0.238 g, 0.645 mmol)의 용액에 NaH(60 % in 미네랄 오일, 0.335 g, 8.38 mmol)이 첨가되었다. NaH의 첨가 후에, 상기 반응 혼합물에 BnBr(1.93 g, 11.3 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되고, Et₂O(100 mL) 및 포화된 NH₄Cl(100 mL)으로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되고, 상기 수성은 Et₂O(2×40 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 염수(80 mL)로 세척되고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 무색 끈적거리는 오일(2.76 g, 82%)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 6.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[0314] 0 °C에서, THF (20 mL)에서 상기 물질(2.7 g, 5.2 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 12.0 mL, 12.0 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되고, EtOAc(40 mL) 및 염수(80 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc(2×50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:5 내지 1:1)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 무색 끈적거리는 폼(2.0 g, 94 %)으로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.53 (s, 9H).

[0315] 0 °C에서, DCM (20 mL)에서 상기 물질(0.663 g, 1.62 mmol)의 용액에 DMP (1.17 g, 2.76 mmol)가 첨가되었다. 1.5 h 동안 실온에서 교반된 후에, 상기 반응 혼합물은 Et₂O (30 mL)로 희석된 다음에 건조를 위해 농축되었다. Na₂S₂O₃ (2 g)와 함께 포화된 수성 NaHCO₃ 용액(30 mL)이 첨가되고, 상기 혼합물은 EtOAc(2×50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발

되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 2:3)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 품(0.57 g, 86 %)으로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트를 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 6.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.07 (d, J = 8.0 Hz), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.53 (s, 9H).

[0316]

무수 THF(6 mL)에서 상기 물질(0.17 g, 0.42 mmol) 및 TMSF_3 (0.12 g, 0.84 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 0.020 mL, 0.020 mmol)이 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. TBAF (1.0 M in THF, 0.60 mL, 0.60 mmol)의 또 다른 배치(batch)가 첨가되었고, 상기 혼합물은 또 다른 16 h 동안 실온에서 교반되었다. 그리고 난 다음에 상기 반응 용액은 EtOAc(20 mL) 및 염수(30 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc(20 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 정제되고, 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:4 내지 1:1)에 의해 실리카 겔에서 분리되어, 옅은 황색의 오일로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.060 g, 30%)가 수득되었다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.27 (m, 5H), 6.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 5.6, 7.9 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.52 (s, 9H). 옅은 황색의 오일로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.052 g, 26%)가 또한 분리되었다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 6.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).

[0317]

N_2 하에서 - 78 $^\circ\text{C}$ 에서, 무수 DCM(5 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.052 g, 0.11 mmol) 및 PMB (0.10 g, 0.67 mmol)에 BCl_3 (1.0 M in DCM, 0.60 mL, 0.60 mmol)이 첨가되었다. 상기 혼합물은 ~ 3 h 동안 교반되면서, 상기 냉각 구조의 온도가 0 $^\circ\text{C}$ 로 데워지면서 ~ 3 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 - 78 $^\circ\text{C}$ 에서 냉각되고, 혼합된 MeOH/DCM으로 퀀치된 다음에 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1:12)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(0.023 g, 74 %)로서 (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 163.69, 126.47 (q, J = 281.2 Hz), 91.73, 73.5 (br.), 69.62 (q, J = 30.1 Hz), 69.34, 64.60, 35.16, 30.60; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.1.

[0318]

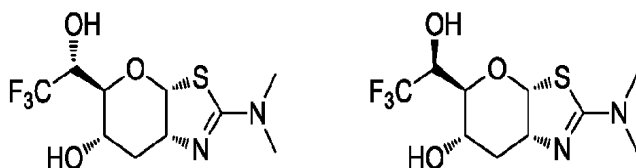
N_2 하에서 - 78 $^\circ\text{C}$ 에서, 무수 DCM(4 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.060 g, 0.13 mmol) 및 PMB (0.10 g, 0.67 mmol)에 BCl_3 (1.0 M in DCM, 0.60 mL, 0.60 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은, 냉각 구조의 온도가 0 $^\circ\text{C}$ 로 데워지면서 ~ 3 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 - 78 $^\circ\text{C}$ 에서 냉각시키고, 혼합된 MeOH/DCM로 퀀치된 다음에, 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1:12)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(0.030 g, 82%)로서 (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피

라노[3,2-d]티아졸-6-올가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 5.6, 7.1 Hz), 2.84 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 163.99, 126.24 (q, J = 280.7 Hz), 91.08, 75.0 (br.), 72.12 (q, J = 29.7 Hz), 70.17, 67.00, 33.65, 30.80; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.1.

[0319] 실시예 22 & 23

[0320] (3aR,5S,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5S,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올

[0321]

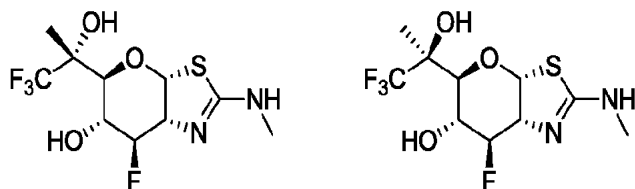


[0322] 실온에서 무수 THF(15 mL)에서 (3aR,5S,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-카르발데히드 (0.650 g)의 용액에 TMSCF_3 (0.750 mL, 5.08 mmol)가 첨가된 다음에, TBAF(1.0 M in THF, 0.10 mL, 0.10 mmol)가 첨가되었다. 상기 반응은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 또 다른 2.50 mL의 TBAF (1.0 M in THF)가 첨가되었고, 상기 혼합물은 18 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 용액은 포화된 수성 NaHCO_3 (30 mL)로 희석되었고, EtOAc(2×20 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은, 옅은 황색 폼으로서 1-((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올(0.274 g, 35 %)를 수득하기 위해, DCM에서 1 % 내지 3 % 2 M NH_3 MeOH 용액으로 용리된, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS m/z 391.1 ($\text{M}+1$, 100%). 두 개의 부분입체 이성질체의 추정 비율(estimation ratio)은 이의 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 스펙트럼을 기초로 70 : 30 이다.

[0323] - 78 $^\circ\text{C}$ 에서 DCM (5 mL)에서 상기 물질(0.260 g, 0.774 mmol)의 용액에 DCM(1.0 M, 1.34 mL, 1.34 mmol)에서 BCl_3 의 용액이 첨가되었다. 상기 혼합물은 실온으로 서서히 데워졌고, 17 h 동안 교반되었다. 상기 반응은 - 78 $^\circ\text{C}$ 로 또 다시 냉각되었고, 1 : 1 혼합물의 MeOH-DCM(2 mL)은 상기 반응물을 퀀치하기 위해 한 방울씩 첨가되었다. 용매는 증발되었고, 상기 잔여물은 3 번 이상 MeOH로 처리되었다. 상기 정제되지 않는 생산물은, 옅은 황색 폼으로서 (3aR,5S,6S,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-((2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (0.044 g, 22%)를 수득하기 위해, DCM에서 2 % 내지 5 % 2 M NH_3 MeOH 용액으로 용리되는, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS m/z 301.1 ($\text{M}+1$, 100%). 두 개의 부분입체 이성질체의 추정 비율은 이의 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 스펙트럼을 기초로 70 : 30 이다.

[0324] 실시예 24 & 25

[0325] (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0326]

[0327]

N₂ 하에서 및 0 °C에서 무수 THF(15 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.930 g, 2.19 mmol)의 용액에 MeMgBr(1.4 M in THF/톨루엔, 3.0 mL, 5.2 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응은 포화 수성 NaHCO₃ 용액(30 mL)으로 퀀치된 다음에, EtOAc(3×30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 정제한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 DCM(40 mL)에 용해되었고, Boc₂O(2.0 g, 9.2 mmol)이 첨가되었다. 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었다. 농축한 후에, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 두 개의 부분입체 이성질체를 포함하는, 황백색 폼(0.767 g, 80 %)으로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-(1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다.

[0328]

상기 물질(0.767 g, 1.74 mmol)은 실시예 29에 기재된 절차를 사용하여 DMP로 산화되었다. 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-아세틸-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 백색 폼(0.39 g, 51 %)으로서 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 6.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37-5.25 (m, 1H), 4.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

[0329]

상기 물질(0.375 g, 0.856 mmol)은 실시예 29에 기재된 바와 같은 TMSCF₃ 첨가되었다(The above material was subjected to TMSCF₃ addition as described for Example 29). 상기 생산 혼합물은 정제되고, 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:20 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 분리되어, 백색 폼으로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.13 g, 30%)가 수득되었다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (m, 5H), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.55-5.44 (m, 1H), 4.84 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.49 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.32 (s, 3H). 백색 폼으로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.20 g, 46 %)가 또한 분리되었다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.30 (m, 5H), 6.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.57-5.46 (m, 1H), 4.83 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.52 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.34 (s, 3H).

[0330]

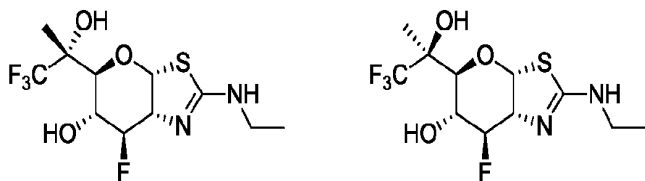
상기 물질, tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.130 g, 0.256 mmol)가 실시예 20에 기재된 절차를 사용하여 BC1₃로 탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1:15)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-

1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 백색 고형물(0.073 g, 90 %)로서 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 164.36 (d, J = 2.5 Hz), 127.43 (q, J = 285.3 Hz), 93.67 (d, J = 177.4 Hz), 89.21, 75.77 (q, J = 27.0 Hz), 74.71 (d, J = 1.4 Hz), 73.70 (d, J = 26.7 Hz), 68.14 (d, J = 25.0 Hz), 30.90, 18.90 (q, J = 2.1 Hz); MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.1.

[0331] 상기 물질, tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.200 g, 0.394 mmol)가 실시예 20에 기재된 절차를 사용하여 BCl_3 로 탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1:15)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 백색 고형물(0.114 g, 91 %)로서 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.05-4.93 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 164.35 (d, J = 2.7 Hz), 127.35 (q, J = 284.3 Hz), 93.14 (d, J = 175.8 Hz), 89.65, 75.73 (q, J = 27.3 Hz), 73.40 (d, J = 27.2 Hz), 72.90, 68.88 (d, J = 25.6 Hz), 30.85, 16.75 (q, J = 1.3 Hz); MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.1.

[0332] 실시예 26 & 27

[0333] (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0334]

[0335] 상기 알데히드 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르말-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트 (0.42 g, 0.96 mmol)가 실시예 24에 기재된 바와 같은 MeMgBr 첨가되었다. 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산, 1:10 내지 3:1)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-(1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 두 개의 부분입체 이성질체를 포함하는, 백색고형물(0.30 g, 69 %)로서 수득되었다.

[0336] 상기 물질(0.30 g, 0.66 mmol)은 실시예 29에 기재된 절차를 사용하여 DMP로 산화되었다. 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산, 1:10 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-아세틸-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트가 투명한 오일(0.20 g, 67 %)로서 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.43-5.32 (m, 1H), 4.77 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

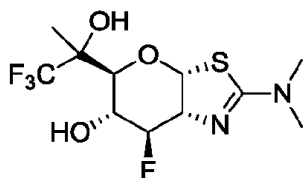
[0337] 상기 물질(0.200 g, 0.442 mmol)은 실시예 29에 기재된 바와 같이 TMSCF_3 가 첨가되었다. 상기 생산 혼합물은 정제되고, 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산, 1:20 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 분리되어, 백색 폼으로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트 (0.057 g, 25%)가 수득되었다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 6.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.45-5.33 (m, 1H), 4.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.52 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 3H). 또한 백색 폼으로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트 (0.10 g, 43%)가 분리되었다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.29 (m, 5H), 6.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.46-5.34 (m, 1H), 4.78 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.53 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0338] 상기 물질, tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트 (0.057 g, 0.11 mmol)이 실시예 20에 기재된 절차를 사용하여 BCl_3 로 탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM , 1:17)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 백색 고형물(0.031 g, 85 %)로서 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.03-4.90 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 163.48 (d, J = 1.7 Hz), 127.48 (q, J = 285.5 Hz), 93.70 (d, J = 177.4 Hz), 88.94, 75.79 (q, J = 27.0 Hz), 74.76 (d, J = 1.4 Hz), 73.79 (d, J = 26.7 Hz), 68.15 (d, J = 25.1 Hz), 40.02, 18.92 (q, J = 2.2 Hz), 14.95; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.1.

[0339] 상기 물질, tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(에틸)카르바메이트 (0.100 g, 0.191 mmol)가 실시예 20에 기재된 절차를 사용하여 BCl_3 로 탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM , 1:17)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 백색 고형물(0.053 g, 84 %)로서 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.34-3.21 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 163.47 (d, J = 2.2 Hz), 127.40 (q, J = 284.2 Hz), 93.11 (d, J = 175.6 Hz), 89.36, 75.75 (q, J = 27.3 Hz), 73.50 (d, J = 27.2 Hz), 72.90, 68.94 (d, J = 25.7 Hz), 39.95, 16.72 (q, J = 1.5 Hz), 14.98; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.1.

[0340] 실시예 28

[0341] (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-(1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0342]

[0343]

N_2 하에서 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서, 무수 DCM (5 mL)에서 DMSO (0.275 g, 3.50 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(0.422 g, 3.32 mmol)가 한 방울씩 첨가되었다. 상기 혼합물은 30 min 동안 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 교반되었고, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 또 다시 냉각되었다. 무수 DCM (5 mL)에서 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)메탄올 (0.465 g, 1.37 mmol)의 용액이 첨가되었다. 2 h 동안 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 교반시킨 후에, 상기 반응 혼합물은 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 다시 냉각되고, Et_3N (0.624 g, 6.18 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 또 다른 30 min 동안 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 교반된 다음에, H_2O (20 mL)로 킨치되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 DCM (2×10 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 상기 용매는, 정제되지 않는 알데히드를 수득하기 위해 환산 압력 하에서 증발되었다. 이는, 열은 황색 폼으로서 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)에탄올 (0.190 g, 41 %)가 수득되기 위해, 30 % 내지 60 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS m/z 339.1 (M+1, 100%).

[0344]

$0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 무수 THF (5 mL)에서 상기 알데히드(0.170 g, 0.503 mmol)의 용액에 MeMgBr (1.4 M in 1:3 THF/톨루엔, 0.90 mL, 1.26 mmol)의 용액이 한 방울씩 첨가되었다. 그리고 난 다음에 상기 반응물은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 혼합물은 H_2O (10 mL)로 희석되었고, EtOAc(2×10 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은, 열은 황색 폼으로서 1-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)에탄올 (0.115 g, 65%)를 수득하기 위해, DCM에서 1 % 내지 2 % 2 M NH_3 MeOH 용액으로 용리되는, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS m/z 355.2 (M+1, 100%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 이는 비율 ~ 4 : 1 로 두 개의 부분입체 이성질체의 혼합물임을 나타냄.

[0345]

$0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 건조 DCM (3 mL)에서 상기 물질(0.110 g, 0.311 mmol)의 용액에 DMP (0.198 g, 0.467 mmol)가 첨가되었다. 그리고 난 다음에 상기 혼합물은 4 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응물은 포화된 수성 $NaHCO_3$ (10 mL) 및 1 M $Na_2S_2O_3$ (3 mL)로 희석되었고, DCM(2×10 mL)으로 추출되었다. 상기 추출물은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 상기 용매는 상기 정제되지 않는 생산물을 수득하기 위해 증발되었다. 이는 백색 폼으로서 1-((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)에탄올(0.0786 g, 72 %)를 제공하기 위해, 1 % NH_4OH in 1:1 hexan-EtOAc로 용리되는, 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 이러한 물질은 추가적인 정제 없이 그 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다. MS m/z 353.1 (M+1, 100%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.38 (m, 2H), 6.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 44.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.64 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.95-4.03 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.16 (s, 3H).

[0346]

실온에서 무수 THF(4 mL)에서 상기 물질(0.074 g, 0.21 mmol)의 용액에 TMSCF₃(0.075 g, 0.53 mmol)가 첨가된 다음에 TBAF(1.0 M in THF, 0.03 mL, 0.03 mmol)가 첨가되었다. 상기 반응은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 또 다른 0.24 mL의 TBAF(1.0 M in THF)가 첨가되었고, 상기 혼합물은 5 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 용액은 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL)로 희석되었고, EtOAc(2×10 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수

Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은, 열은 황색 시럽으로서 2-((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올 (0.055 g, 62%)를 수득하기 위해, 헥산에서 30 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS *m/z* 423.1 (M+1, 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 스펙트럼은 이는 비율 ~ 56 : 44 를 갖는 두 개의 부분입체 이성질체의 혼합물임을 나타냄.

[0347]

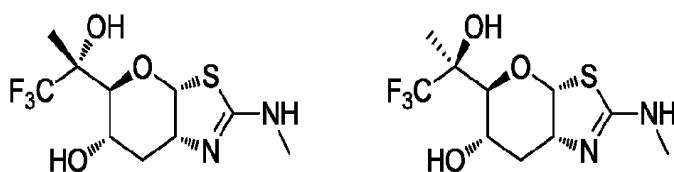
- 78 °C에서 DCM (2 mL)에서 상기 물질(0.055 g, 0.13 mmol)의 용액에 DCM (1.0 M, 0.16 mL, 0.16 mmol)에서 BCl₃ 의 용액이 첨가되었다. 상기 혼합물은 실온으로 서서시 데워졌고, 5 h 동안 교반되었다. 상기 반응물은 - 78 °C로 또 다시 냉각되었고, 상기 반응물을 퀀치하기 위해 1 : 1 혼합물의 MeOH-DCM (1 mL)이 한 방울씩 첨가되었다. 용매는 증발되었고, 상기 잔여물은 3 번 이상 MeOH로 처리되었다. 상기 정제되지 않는 생산물은, 백색 고형물로서 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-(1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 (0.0344 g, 80%)를 수득하기 위해, 헥산에서 30 % 내지 100 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. MS *m/z* 333.1 (M+1, 100%); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 스펙트럼은 이는 비율 ~ 56 : 44를 갖는 두 개의 부분입체 이성질체의 혼합물임을 나타낸다.

[0348]

실시예 29 & 30

[0349]

(3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0350]

[0351]

15 °C에서 무수 THF (20 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5S,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.920 g, 2.26 mmol)의 용액에 MeMgBr(1.4 M in THF/톨루엔, 4.1 mL, 5.7 mmol)의 용액이 한 방울씩 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반된 다음에 포화된 수성 NaHCO₃ 용액(30 mL)으로 퀀치되었다. 상기 혼합물은 EtOAc(2×30 mL)로 추출되었고, 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM, 0:4 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 폼으로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-(1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.350 g, 37 %)가 수득되었다; 이러한 물질의 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)은, 이는 1 : 2의 비율로 두 개의 부분입체 이성질체를 포함하는 것을 나타낸다. 백색 고형물로서 상기 탈보호된 측면의 생산물 1-((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-5-일)에탄올 (0.300 g, 41%)이 또한 분리되었다; 이러한 물질에 대해 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)는, 이는 1 : 1.4의 비율을 갖는 두 개의 부분입체 이성질체를 포함하는 것으로 나타내었다.

[0352]

건조 DCM (20 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-(1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.406 g, 0.961 mmol)의 용액에 DMP (0.615 g, 1.45 mmol)가 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반된 다음에, 농축되었다. 상기 잔여물은 포화된

수성 NaHCO₃ 용액(20 mL) 및 1 M Na₂S₂O₃ 수용액(5 mL)으로 희석되었고, EtOAc(2×20 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(EtOAc/헥산, 1:4 내지 2:3)에서 정제되어, 순수하지 못하고 (impure), 추가적인 정제없이 그 다음 단계에서 사용된, tert-부틸 ((3aR,5S,6S,7aR)-5-아세틸-6-(벤질옥시)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.32 g)가 수득되었다.

[0353]

무수 THF(15 mL)에서 상기 물질 및 TMSF₃ (0.251 g, 1.77 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 0.030 mL, 0.030 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었다. TBAF (1.0 M in THF, 1.2 mL, 1.2 mmol)의 또 다른 배치가 첨가되고, 상기 혼합물은 또 다른 3 h 동안 실온에서 교반되었다. 그리고 난 다음에 상기 반응 용액은 EtOAc(20 mL) 및 염수(30 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc(20 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 정제되었고, 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/hexanes, 1:4 내지 1:1)에 의해 실리카 겔에서 분리되어, 옅은 황색 오일로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.11 g, 23 % over two steps)가 수득되었다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.27 (m, 5H), 6.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.70-2.66 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.31 (s, 3H). 옅은 황색 오일로서, tert-부틸 ((3aR,5S,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.16 g, 34 % over two steps)가 또한 분리되었다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.27 (m, 5H), 6.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.35 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.32 (s, 3H).

[0354]

상기 보호된 물질, tert-부틸 ((3aR,5S,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.105 g, 0.214 mmol)은, 실시 예 20 에 기재된 바와 같은, BCl₃ 를 사용하여 탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1:12)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올(0.051 g, 79%)가 백색 고형물로서 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.33 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 164.34, 127.46 (q, *J* = 285.3 Hz), 91.10, 77.04, 75.83 (q, *J* = 26.9 Hz), 70.56, 66.52, 33.66, 30.94, 18.67 (q, *J* = 2.2 Hz); MS, (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 301.1.

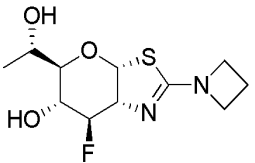
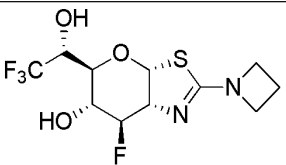
[0355]

상기 보호된 물질, tert-부틸 ((3aR,5S,6S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.160 g, 0.326 mmol)은, 실시 예 20에 기재된 바와 같은, BCl₃를 사용하여 탈보호되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1:12)에 의해 실리카 겔에서 정제한 후에, (3aR,5S,6S,7aR)-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 백색 고형물(0.072 g, 73 %)로서 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.31 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 164.14, 127.51 (q, *J* = 284.3 Hz), 91.42, 75.71 (q, *J* = 27.0 Hz), 75.53,

70.18, 66.58, 33.47, 30.89, 16.96 (q, $J = 1.5$ Hz); MS, (ES, m/z) $[M+H]^+$ 301.1.

[0356] 하기의 실시예에는 상기에 기재된 실시예 및 도식(schemes)과 유사한 절차에 따라 합성되었다.

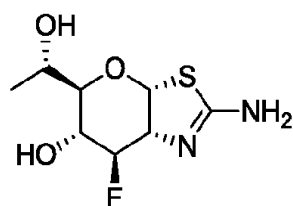
[0357] [표 3]

| 실시예 | 구조 | 이름 |
|--|---|--|
| 31 |  | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 |
| ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.80 (td, $J = 3.3, 34.8$ Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.97 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); (ES, m/z) $[M+H]^+$ 277.0. | | |
| 실시예 | 구조 | 이름 |
| 32 |  | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 |
| ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.86 (td, $J = 3.3, 38.4$ Hz, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 3.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H); (ES, m/z): $[M+H]^+$ 331.0. | | |

[0358]

[0359] 실시예 33

[0360] (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-아미노-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0361]

[0362] MeCN(160 mL)에서 (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(아세톡시메틸)-3-아미노테트라히드로-2H-pyran-2,4,5-트릴 트리아세테이트 히드로클로라이드(triyl triacetate hydrochloride)(14.0 g, 36.5 mmol)의 현탁액에 DIPEA (5.16 g, 40.0 mmol) 및 알릴 이소티오시아네이트(allyl isothiocyanate)(7.92 g, 79.9 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물이 3 h 동안 80 °C에서 교반된 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:2 내지 2:1)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 폼(16.7 g)이 수득되었다. 상기 백색 폼은 DCM(120 mL)에서 용해되었고, TFA(8.5 mL)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반된 다음에, 환산 압력 하에서 농축되었다. 상기 잔여물은 DCM (60 mL)로 희석되었고, 포화된 수성 NaHCO_3 (60 mL)로 세척되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 수성 층은 한번 DCM(40 mL)으로 추출되었다. 상기 결합된 유기 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 건조를 위해 증발되었다. 상기 잔여물은 DCM (160 mL)에서 용해되었고, Boc_2O (21.8 g, 100 mmol) 뿐만 아니라

DIPEA(3.0 mL)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은, 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 2:3)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 폼이 수득되었다. 상기 백색 폼은, 5 min 동안 거품이 있는 NH_3 (g) 내로, 건조 MeOH(150 mL)에서 용해되었다(The white foam was dissolved in dry MeOH, into which was bubbled NH_3 for 5 min). 3 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 혼합물은 농축되었고, 상기 잔여물은, 백색 고형물(9.02 g, 69% over 4 steps)로서 tert-부틸 알릴((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-디히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)카르바메이트가 수득되기 위해, MeOH/EtOAc로부터 재-결정화(re-crystallization)에 의해 정제되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.12 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.88-5.79 (m, 1H), 5.18-5.12 (m, 2H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.30-4.26 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 2.8, 11.9 Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.37 (s, br. 1H), 2.22 (s, br. 1H), 2.00 (s, br. 1H), 1.53 (s, 9H).

[0363] 15 °C에서, DCM (150 mL)에서 상기 물질(7.02 g, 19.4 mmol), DIPEA (6.29 g, 48.7 mmol) 및 DMAP (0.040 g, 0.33 mmol)의 용액에, BzCl (6.03 g, 42.9 mmol)가 서서히 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 5 h 동안 실온에서 교반되었다. 포화된 수성 NH_4Cl 용액(40 mL)이 첨가되고, 상기 유기층이 수집되었다. 상기 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 2:3)에 의해 실리카 겔에서 분리되어, 백색 고형물(2.80 g, 25 %)로서 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(알릴(tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-((벤조일옥시)메틸)-7-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-일 벤조에이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.99 (m, 4H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 6.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.88-5.81 (m, 1H), 5.17-5.07 (m, 3H), 4.54-4.48 (m, 4H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 2.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H).

[0364] N_2 하에서 -78 °C에서, 무수 DCM (30 mL)에서 상기 물질(2.40 g, 4.22 mmol)의 용액에 DAST (4.32 g, 2.68 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 2 일 동안 실온에서 교반되었다. -78 °C에서, 상기 반응 혼합물은 DCM (20 mL)로 희석된 다음에, 포화된 수성 NaHCO_3 를 한 방울씩 첨가하여 퀀치되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 DCM(2×30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:20 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(1.70 g, 70 %)로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(알릴(tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-((벤조일옥시)메틸)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-일 벤조에이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.98 (m, 4H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 6.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.92-5.82 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 9.4, 21.3 Hz, 1H), 5.36-5.25 (m, 1H), 5.16-5.08 (m, 2H), 4.59-4.44 (m, 4H), 4.40 (dd, J = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 1.53 (s, 9H).

[0365] 무수 MeOH (30 mL)에서 상기 물질(1.70 g, 2.98 mmol) 및 K_2CO_3 (0.40 g, 2.9 mmol)의 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반되었다. 드라이 아이스가 첨가되었고, 상기 용매는 환산 압력 하에서 제거되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM, 1:20)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(1.07 g, 99 %)로서 tert-부틸 알릴((3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-6-히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.95-5.85 (m, 1H), 5.16-5.10 (m, 2H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.54-4.37 (m, 3H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.60 (d, J = 6.0, 12.1 Hz, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

[0366] 0 °C에서, 무수 DMF(15 mL)에서 상기 물질(1.06 g, 2.94 mmol) 및 이미다졸(0.600 g, 8.82 mmol)의 용액에

TBDMSCl (0.478 g, 3.17 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 5 h 동안 실온에서 교반되었고, Et₂O(100 mL) 및 염수(100 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 Et₂O (50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 H₂O (50 mL)로 세척되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(1.36 g, 97 %)로서 tert-부틸 알릴((3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.18-5.04 (m, 3H), 4.51-4.39 (m, 3H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

[0367]

0 °C에서, 무수 DMF (8 mL)에서 상기 물질(0.720 g, 1.51 mmol) 및 Bu₄NI (0.056 g, 0.151 mmol)의 용액에, NaH(미네랄 오일에서 60 %, 0.078 g, 1.96 mmol)이 첨가된 다음에, 알릴 브로마이드(allyl bromide)(0.365 g, 3.02 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 5 h 동안 실온에서 교반되고, Et₂O (50 mL)로 희석되고, 포화된 NaHCO₃ (50 mL)로 세척되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 Et₂O (30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 염수(50 mL)로 세척되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:20 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 옅은 황색의 끈적거리는 오일(0.675 g, 87%)로서 tert-부틸 알릴((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(알릴옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.93-5.82 (m, 2H), 5.30-5.08 (m, 5H), 4.46-4.40 (m, 3H), 4.22 (dd, *J* = 5.3, 12.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 5.8, 12.6 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[0368]

0 °C에서, THF (10 mL)에서 상기 물질(0.675 g, 1.31 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 2.5 mL, 2.5 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반되고, EtOAc(30 mL) 및 염수(30 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc(20 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 정제한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:5 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 무색 오일(0.53 g, 100 %)로서 tert-부틸 알릴((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(알릴옥시)-7-플루오로-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.92-5.82 (m, 2H), 5.31-5.10 (m, 5H), 4.52-4.40 (m, 3H), 4.22 (dd, *J* = 5.2, 12.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 5.9, 12.6 Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).

[0369]

0 °C에서, DCM (25 mL)에서 상기 물질(0.53 g, 1.3 mmol)의 용액에 DMP (0.81 g, 1.9 mmol)가 첨가되었다. 1.5 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응 혼합물은 Et₂O (30 mL)로 희석된 다음에, 건조를 위해 농축되었다. Na₂S₂O₃ (2 g)와 함께 포화된 NaHCO₃ 수용액(30 mL)이 첨가되었고, 상기 혼합물은 EtOAc(2×30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:4 내지 2:3)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 무색 오일(0.47 g)로서 이에 대응하는 알데히드가 수득되었다. 0 °C에서 무수 THF (15 mL)에서 이러한 물질에 MeMgBr (1.4 M in THF/톨루엔, 2.5 mL, 3.5 mmol)의 용액이 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반된 다음에, 포화된 NaHCO₃ 용액(30 mL)으로 킨치되었다. 상기 혼합물은 EtOAc(2×30 mL)로 추출되었고, 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에

서 정제되어, ^1H NMR에 의해 나타낸 바와 같이, 2.6 : 1의 비율로 두 개의 부분입체 이성질체의 혼합물로서, tert-부틸 알릴((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(알릴옥시)-7-플루오로-5-(1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)카르바메이트 (0.29 g, 53%)가 수득되었다.

[0370]

Ar 하에서, 1,4-다이옥세인(10 mL)에서 상기 물질(0.168 g, 0.403 mmol)에 Et_3N (0.164 g, 1.62 mmol), HCOOH (0.118 g, 2.43 mmol)가 첨가되었다. 상기 용액에 30 sec 동안 Ar 로 거품이 일게 하고, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.187 g, 0.162 mmol)가 첨가되었다. 16 h 동안 60 $^\circ\text{C}$ 에서 교반시킨 후에, 상기 반응 혼합물이 농축되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM , 1:40 내지 1:20)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 황백색 고형물(0.083 g, 85%)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-6-히드록시-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.90 (td, J = 3.8, 46.7 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 3.0, 9.6 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 162.83, 155.73, 94.85 (d, J = 177.4 Hz), 87.24 (d, J = 1.4 Hz), 82.88, 77.22 (d, J = 3.3 Hz), 69.29 (d, J = 27.8 Hz), 68.92 (d, J = 24.1 Hz), 67.08, 28.54, 19.77; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359.1.

[0371]

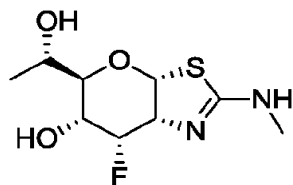
건조 MeOH (5 mL)에서 상기 물질(0.0562 g, 0.167 mmol)의 용액에 30 sec 동안 $\text{HCl}(\text{g})$ 로 거품이 일게 되었다. 5 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응 혼합물은 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 MeOH 에서 1.0 M NH_3 로 중성화되었고, 백색 고형물(0.0387 g, 98 %)로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-아미노-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올가 수득되기 위해, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM , 1:5)에 의해 실리카 겔에서 정제되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.85 (td, J = 4.2, 47.1 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 165.10 (d, J = 2.3 Hz), 95.64 (d, J = 177.3 Hz), 91.13 (d, J = 2.5 Hz), 77.17 (d, J = 3.8 Hz), 73.41 (d, J = 26.0 Hz), 69.02 (d, J = 23.8 Hz), 66.73, 19.88; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237.1.

[0372]

실시예 34

[0373]

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0374]

[0375]

0 $^\circ\text{C}$ 에서, 무수 DMF (60 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-6-히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(9.00 g, 26.8 mmol) 및 이미다졸 (9.09 g, 133 mmol)의 용액에 TBDMSCl (14.1 g, 93.5 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었고, Et_2O (200 mL)로 희석되었고, 염수(2 \times 200 mL)로 세척되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 Et_2O (2 \times 100 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 염수(100 mL)로 세척되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산, 0 내지 1:6)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 무색 오일(16.0 g, 100%)로서 tert-부틸

((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 4.3, 47.3 Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 0.89 (s, 18H), 0.144 (s, 3H), 0.087 (s, 3H), 0.048 (s, 6H).

[0376]

0 °C에서, 혼합된 DCM/MeOH (100 mL, 1:4)에서 상기 물질(16.0 g)의 용액에 AcCl (0.32 g, 4.1 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물이 24 h 동안 실온에서 교반된 후에, NaHCO_3 분말(1 g)이 첨가되었고, 상기 현탁액은 30 min 동안 교반되었다. 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발된 다음에, 상기 잔여물은 DCM (100 mL)에서 용해되었고, 포화된 수성 NaHCO_3 (50 mL)으로 세척되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 DCM(2×80 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 여과물은 3 h 동안 Boc_2O (4.0 g, 18 mmol)로 처리되었다. 그리고 난 다음에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:3)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 폼(11.6 g, 96 %)으로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-7-플루오로-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.99 (ddd, J = 2.7, 4.1, 46.0 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 2.3, 11.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 5.2, 11.8 Hz, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

[0377]

0 °C에서 DCM (200 mL)에서 상기 물질(11.3 g, 25.1 mmol)의 용액에 DMP (14.8 g, 34.9 mmol)이 첨가되었다. 2 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응 용액은 약 100 mL 로 실온에서 농축된 다음에, Et_2O (300 mL)로 희석되었다. 상기 결과적으로 생성된 현탁액은 셀라이트 케이크(Celite cake)를 통해 여과되었고, 상기 여과액은 실온에서 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 Et_2O (200 mL)로 추출되었고, 상기 고형물은 여과되어 제거되었다(the solid was filtered off). 상기 에테르 용액은 포화 수성 NaHCO_3 (200 mL)로 세척되었고, 상기 수성은 Et_2O (2×50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 MgSO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는, 정제되지 않는 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-7-플루오로-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (11.8 g)를 수득하기 위해 환산 압력 하에서 증발되었다. 이러한 정제되지 않는 물질은 추가적인 정제 없이 그 다음 단계에서 사용되었다.

[0378]

0 °C에서 N_2 하에서, 무수 THF (200 mL)에서 상기 물질(11.8 g)의 용액에 MeMgBr (1.4 M in THF/톨루엔, 42.0 mL, 58.8 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응물은 포화된 수성 NaHCO_3 (200 mL)로 퀀치되었고, 상기 반응 혼합물은 EtOAc(200 mL) 및 DCM (2×50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었다. 상기 잔여물은 DCM (100 mL)에서 용해되었고, 3 h 동안 Boc_2O (3g)로 처리되었다. 그리고 난 다음에 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은, 두 개의 부분입체 이성질체의 혼합물(6.60 g, 57 % 두 단계)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-7-플루오로-5-(1-히드록시 에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 0 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 정제되었다.

[0379]

0 °C에서 무수 THF(80 mL)에서 상기 물질(6.60 g, 14.2 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 28.0 mL, 28.0 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응물은 염수(100 mL)로 희석된 다음에, EtOAc(3×80 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은, tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-6-히드

록시-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (3.77 g, 76%)을 수득하기 위해, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산/25 % DCM, 1:2 내지 1:1/)에 의해 실리카 겔에서 정제되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.24-5.12 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 5.0, 8.0 Hz, 1H), 2.12 (s, br., 2H, (OH)), 1.55 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0380]

0 °C에서, 무수 DMF (20 mL)에서 상기 물질(0.930 g, 2.65 mmol) 및 이미다졸(0.726 g, 10.7 mmol)의 용액에 TBDMSCl (0.502 g, 3.33 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었고, Et₂O (100 mL)로 희석되었고, 염수(2×100 mL)로 세척되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 Et₂O (50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 0 내지 1:3)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 폼(0.919 g, 75 %)으로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-((S)-1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-7-플루오로-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 가 수득되었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.04 (td, J = 4.0, 46.8 Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.64 (s, br., 1H, (OH)), 1.54 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.087 (s, 3H), 0.083 (s, 3H).

[0381]

DCM (30 mL)에서 상기 물질(0.900 g, 1.94 mmol)의 용액에 DMP (1.23 g, 2.91 mmol)가 첨가되었다. 45 min 동안 실온에서 교반한 후에, 상기 반응물은 Et₂O (100 mL)로 희석되었다. 상기 결과적으로 생성된 현탁액은 셀라이트 케이크를 통해 여과되었고, 상기 여과물은 실온에서 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 실리카 겔 플러그 내로 로드되었고(The residue was loaded onto a silica gel plug), 상기 생산물은 (EtOAc/헥산, 1:4)로 용리되어, 백색 폼(0.90 g, 100 %)으로서, tert-부틸 ((3aR,5R,7R,7aR)-5-((S)-1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-7-플루오로-6-oxo-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.5, 48.4 Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.074 (s, 3H), 0.043 (s, 3H).

[0382]

건조 MeOH (25 mL)에서 상기 물질(0.900 g, 1.94 mmol)의 용액에 NaH(미네랄 오일에서 60 %, 0.0155 g, 0.388 mmol)가 첨가되었고, 상기 혼합물은 10 min 동안 실온에서 교반되었다[그 다음에 TLC(followed by TLC)]. 상기 반응 혼합물은 0 °C로 냉각된 다음에, NaBH₄ (0.140 g, 3.70 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물이 20 min 동안 0 °C에서 교반된 후에, 한 조각의 드라이 아이스가 첨가되었고, 상기 용매는 증발되었다. 상기 잔여물은 DCM (50 mL)에서 용해되었고, 포화된 수성 NH₄Cl (50 mL)로 세척되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 DCM(2×20 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 2:5)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 폼(0.793 g, 88 %)으로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-((S)-1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-7-플루오로-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.11 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.99 (td, J = 4.3, 47.2 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.80 (s, br., 1H, (OH)), 1.55 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.084 (s, 3H), 0.075 (s, 3H).

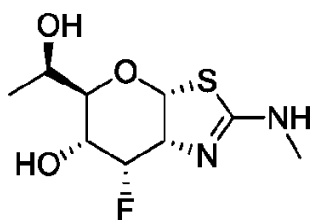
[0383]

건조 MeOH (20 mL)에서 상기 물질(0.780 g, 1.68 mmol)의 용액에 30 sec 동안 HCl(g)로 거품이 일게 하였다. 상기 혼합물은 6 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 용매가 환산 압력 하에서 증발된 후에, 상기 잔여물은

MeOH에서 1.0 M NH_3 로 중성화되었고(neutralized), 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(0.410 g, 98 %)로서 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올가 수득되었다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.41 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (td, J = 3.6 Hz, 50.1 Hz, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 165.56, 91.07 (d, J = 183.5 Hz), 90.92 (d, J = 4.4 Hz), 76.33 (d, J = 3.2 Hz), 71.56 (d, J = 16.2 Hz), 67.39 (d, J = 17.2 Hz), 66.88, 30.58, 19.70; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.1.

[0384] 실시예 35

[0385] (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올

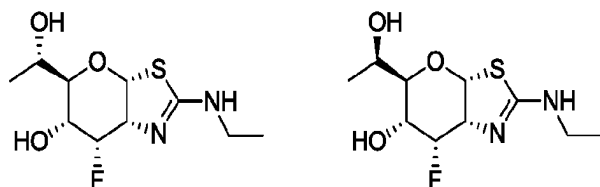


[0386]

[0387] N_2 하에서 0 $^\circ\text{C}$ 에서 무수 THF (15 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.35 g, 0.83 mmol)의 용액에 MeMgBr(1.4 M in THF/톨루엔, 3.0 mL, 4.2 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응물은 포화된 NaHCO_3 수용액(30 mL)으로 퀀치된 다음에, EtOAc(30 mL) 및 DCM (3×30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 고 진공(high vacuum) 하에서 건조되었다. N_2 하에서 -78 $^\circ\text{C}$ 에서 건조 DCM (8 mL)에서 상기 잔여물 및 PMB (0.50 g, 3.4 mmol)에 BCl_3 (1.0 M in DCM, 3.0 mL, 3.0 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 냉각 수조의 온도가 실온으로 서서히 데워지면서 ~ 3 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 -78 $^\circ\text{C}$ 에서 냉각되었고, 혼합된 MeOH/DCM로 퀀치된 다음에 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1:10)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(0.039 g, 19 %)로서 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.40 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.78 (td, J = 3.6, 49.3 Hz, 1H), 4.40 (ddd, J = 3.6, 6.6, 18.0 Hz, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 165.99, 91.11 (d, J = 5.31 Hz), 90.74 (d, J = 184.1 Hz), 76.85 (q, J = 3.7 Hz), 71.64 (d, J = 16.4 Hz), 68.64, 68.22 (d, J = 16.9 Hz), 30.55, 17.74; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.1.

[0388] 실시예 36 & 37

[0389] (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0390]

[0391]

DCM (30 mL)에서 tert-부틸 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-7-플루오로-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(에틸)카르바메이트 (600 mg, 1.3 mmol)의 용액에 0 °C에서 DMP (806 mg, 1.9 mmol)가 첨가되었다. 2 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응은 포화된 수성 NaHCO₃ (20 mL) 및 Na₂S₂O₃ (20 mL)로 퀀치되었다. 상기 결과적으로 생성된 용액은 DCM (3x30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유성 층은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 상기 정제되지 않는 알데히드를 수득하기 위해, 진공 하에서 농축되었다. 상기 알데히드는 THF (30 mL)에서 용해되고, 3 h 동안 0 내지 25 °C에서 MeMgCl (3 M in THF, 1.1 mL, 3.3 mmol)로 처리되었다. 상기 반응물은 H₂O (50 mL)로 퀀치된 다음에, EtOAc (3x40 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 잔여물은, 황색 오일(355 mg, 57 %의 2 단계)로서 tert-부틸 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(에틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 3 % 내지 30 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, m/z) [M+H]⁺ 479.0; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.20-6.14 (m, 1H), 4.95-4.65 (m, 1H), 4.44-4.25 (m, 2H), 4.08-3.79 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.25-1.14 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.12-0.06 (m, 6H).

[0392]

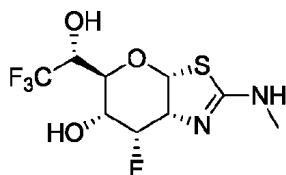
MeOH(HCl 가스로 포화된)(10 mL)에서 상기 물질(350 mg, 0.73 mmol)의 용액은 실온에서 3 h 동안 교반되었다. 휘발성 물질(Volatiles)은 MeOH (5 mL)에서 용해되는, 잔여물을 수득하기 위해 증류되었다. 상기 용액의 pH 수치는 포화된 수성 K₂CO₃로 9 로 조절되었다. 상기 결과적으로 생성된 용액은 THF(3x10 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 정제되지 않는 생산물은, 백색 고형물(63 mg, 32 %)로서 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올을 수득하기 위해, 하기의 조건[Agilent 1200]: 컬럼, X-Bridge Prep-C18; 이동상, water with 0.05% 암모니아 및 3 % 아세토니트릴 내지 13 % 아세토니트릴 in 10 mins; 검출기, 220,254nm)으로 Prep-HPLC에 의해 정제되었다; (ES, m/z): [M+H]⁺ 265.0; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 6.25 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.78 (td, J = 3.9, 48.3 Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 3H) 및 백색 고형물(77 mg, 39 %)로서 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 ; (ES, m/z): [M+H]⁺ 265.0; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 6.20 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.85 (td, J = 3.6, 49.2 Hz, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0393]

실시예 38

[0394]

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0395]

[0396]

DCM (150 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (9.28 g, 20.6 mmol)의 용액에 DMP (13.1 g, 30.9 mmol)가 첨가되었다. 1 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응물은 Et₂O (400 mL)로 희석되었다. 상기 결과적으로 생성된 현탁액은 셀라이트 케이크를 통해 여과되었고, 상기 여과물은 실온에서 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 층으로 쌓인 NaHCO₃/실리카 겔 플러그(silica gel plug)내로 로드되었고, 상기 생산물은 (EtOAc/hexanes, 1:4)로 용리되어, 백색 결정질 고형물(white crystalline solid)(8.96 g, 97 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,7R,7aR)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-6-oxo-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 4.7, 48.4 Hz, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.056 (s, 3H), 0.050 (s, 3H).

[0397]

건조 MeOH (250 mL)에서 상기 물질(8.96 g, 20.0 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일에서 60 %, 0.158 g, 3.95 mmol)이 첨가되었고, 상기 혼합물은 15 min 동안 실온에서 교반되었다(TLC 다음에). 상기 반응 혼합물은 0 °C에서 냉각된 다음에, NaBH₄ (1.32 g, 34.9 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 20 min 동안 0 °C에서 교반되었고, 한 조각의 드라이 아이스가 첨가되었고, 상기 용매는 증발되었다. 상기 잔여물은 DCM (100 mL)에서 용해되었고, 포화된 수성 NH₄Cl (100 mL)로 세척되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 DCM(2×50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 2:5)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 폼(6.84 g, 76 %)으로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.01 (td, *J* = 4.3, 46.8 Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.72 (s, br., 1H, (OH)), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.062 (s, 3H), 0.057 (s, 3H).

[0398]

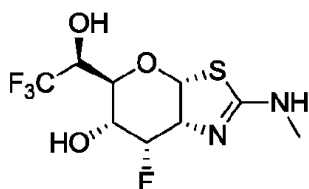
0 °C에서, 무수 DMF (12 mL)에서 상기 물질(1.30 g, 2.89 mmol) 및 Bu₄NI (0.107 g, 0.290 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일에서 60 %, 0.145 g, 3.63 mmol)가 첨가되었다. NaH의 첨가 후에, BnBr (0.989 g, 5.78 mmol)가 첨가되었다. 0 °C에서 30 min 동안 교반시키고, 실온에서 밤새 교반시킨 후에, 상기 혼합물은 Et₂O (100 mL)로 희석되었다. 상기 혼합물은 포화된 수성 NH₄Cl(2×50 mL)로 세척되었다. 상기 수성은 Et₂O (2×40 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 염수(50 mL)로 세척되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:20 내지 1:4)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 끈적거리는 오일(1.44 g, 92 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 6.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.30-5.16 (m, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.049 (s, 6H).

- [0399] 0 °C에서, THF (25 mL)에서 상기 물질(1.44 g, 2.66 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 3.5 mL, 3.5 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었고, 염수(50 mL)로 희석되었다. 상기 혼합물은 EtOAc (2×40 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:2 내지 1:1)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(1.08 g, 95 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.17-5.04 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.88 3.82 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).
- [0400] 0 °C에서 DCM (60 mL)에서 상기 물질(2.57 g, 6.03 mmol)의 용액에 DMP (3.82 g, 9.00 mmol)가 첨가되었다. 1 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응 혼합물은 Et₂O (100 mL)로 희석되었다. 상기 결과적으로 생성된 현탁액은 셀라이트 케이크를 통해 여과되었고, 상기 여과물은 실온에서 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 EtOAc (3×50 mL)로 추출되었고, 상기 고형물은 여과되어 제거되었다(the solid was filtered off). 상기 추출물은 혼합된 포화된 수성 NaHCO₃ (30 mL) 및 Na₂S₂O₃ (5 mL)로 세척되었다. 상기 추출물은 수집되었고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는, 정제되지 않는 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르말-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 환산 압력 하에서 증발되었다. 이러한 정제되지 않는 물질은 추가적인 정제 없이 그 다음 단계에서 사용되었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 6.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.08 (td, *J* = 4.2, 46.7 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
- [0401] 무수 THF (50 mL)에서 상기 물질(1.94 g, 4.57 mmol) 및 TMSCF₃ (1.80 g, 12.7 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 0.75 mL, 0.75 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 0 °C에서 냉각되었고, TBAF (1.0 M in THF, 11.0 mL, 11.0 mmol)의 또 다른 배치(batch)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 또 다른 2 h 동안 실온에서 교반된 다음에, EtOAc(100 mL) 및 염수(100 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc (50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 정제되고, 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 2:3)에 의해 실리카 겔에서 분리되어, 옅은 황색 고형물(0.761 g, 34 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 5H), 6.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.06 (td, *J* = 3.5, 49.5 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.96 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H (OH)), 1.52 (s, 9H).
- [0402] N₂ 하에서 -78 °C에서 무수 DCM (10 mL)에서 상기 물질(0.760 g, 1.54 mmol) 및 PMB (0.70 g, 4.7 mmol)의 용액에 BCl₃ (1.0 M in DCM, 10.0 mL, 10.0 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 냉각 구조의 온도가 실온으로 서서히 데워지면서 ~ 5 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 -78 °C에서 냉각되었고, 혼합된 MeOH/DCM로 원치된 다음에 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1:8)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 황백색 고형물(0.373 g, 80 %)로서 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.86 (ddd, *J* = 2.9, 3.6, 51.5 Hz,

1H), 4.34-4.26 (m, 2H), 4.17 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 2.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 165.65, 126.48 (q, $J = 281.2$ Hz), 91.27 (d, $J = 183.2$ Hz), 90.42 (d, $J = 2.2$ Hz), 70.54 (d, $J = 16.2$ Hz), 69.70-69.65 (m), 69.20 (d, $J = 30.4$ Hz), 65.91 (d, $J = 17.6$ Hz), 30.37; MS, $m/z = 305.1$ ($M + 1$).

[0403] 실시예 39

[0404] (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0405]

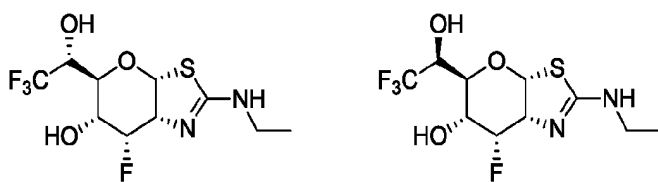
[0406] 무수 THF (15 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.352 g, 0.829 mmol) 및 TMSCF_3 (0.290g, 2.04 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 0.050 mL, 0.050 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 0 °C에서 냉각되었고, TBAF (1.0 M in THF, 1.5 mL, 1.5 mmol)의 또 다른 배치가 첨가되었다. 상기 혼합물은 또 다른 2 h 동안 실온에서 교반된 다음에, EtOAc (20 mL) 및 염수(50 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc (20 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 정제되고, 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 2:3)에 의해 실리카 겔에서 분리되어, 옅은 황색 고형물(0.141 g, 34 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 6.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.09 (td, $J = 4.1, 46.4$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

[0407] N_2 하에서 -78 °C에서 무수 DCM (6 mL)에서 상기 물질(0.141 g, 0.285 mmol) 및 PMB (0.20 g, 1.3 mmol)의 용액에 BCl_3 (1.0 M in DCM, 2.5 mL, 2.5 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 냉각 구조의 온도가 실온으로 서서히 데워지면서 ~ 4 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 -78 °C에서 냉각되었고, 혼합된 MeOH/DCM로 퀀치된 다음에 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1:10)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 황백색 고형물(0.076 g, 78 %)로서 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.85 (td, $J = 3.8, 48.2$ Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.02 (dd, $J = 4.3, 7.5$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 166.00, 126.09 (q, $J = 280.7$ Hz), 90.39 (d, $J = 6.2$ Hz), 89.99 (d, $J = 185.0$ Hz), 74.54 (d, $J = 4.7$ Hz), 72.12 (d, $J = 16.6$ Hz), 71.40 (q, $J = 30.0$ Hz), 67.57 (d, $J = 17.0$ Hz), 30.72; MS, $m/z = 305.1$ ($M + 1$).

[0408] 실시예 40 & 41

[0409] (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라

히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0410]

[0411]

MeOH (500 mL)에서 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6,7-디올 (88 g, 358 mmol)의 현탁액에 25 °C에서 차례로 Et₃N (48.9 g, 484 mmol) 및 Boc₂O (139 g, 637 mmol)가 첨가되었다. 10 h 동안 교반시킨 후에, 휘발성 물질은, 시럽으로서 정제되지 않는 생산물을 수득하기 위해, DCM에서 1 % 내지 3 % MeOH으로 용리되는, 실리카 겔 컬럼으로 정제되는, 잔여물을 수득하기 위해 증류되었다. 상기 시럽은, 백색 고형물(90 g, 73 %)로서 tert-부틸 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-디히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(에틸)카르바메이트를 수득하기 위해 EtOAc/석유 에테르(1:3)로부터 재-결정되었다. (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 349.0; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.16-3.17 (m, 1H, OH), 1.53 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

[0412]

DMF (300 mL)에서 상기 물질(80 g, 230 mmol) 및 이미다졸(62.5 g, 919 mmol)의 용액에 50 °C에서 3 h 동안 TBDMSCl (76 g, 506 mmol)로 처리되었다. 상기 반응물은 포화된 수성 NaHCO₃ 용액(1 L)으로 퀀치되었고, EtOAc(3x200 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 염수(3x300 mL)로 세척되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 잔여물은, 황색 오일(78 g, 59 %)로서 tert-부틸 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-5-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(에틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 3 % - 10 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 577.0; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.81-3.65 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.15 (s, 6H), 0.08 (s, 6H).

[0413]

피리딘(200 mL)에서 상기 물질(75 g, 130 mmol)의 용액에 0 °C에서 DMAP (1.6 g, 13 mmol) 및 BzCl (36.5 g, 261 mmol)가 첨가되었다. 25 °C에서 6 h 동안 교반시킨 후에, 상기 반응물은 포화된 수성 NaHCO₃ 용액(600 mL)으로 퀀치되었고, EtOAc (3x200 mL)으로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 염수(3x200 mL)로 세척되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 정제되지 않은 잔여물은, 황색 오일(80 g, 90 %)로서 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(tert-부톡시카르보닐)-7-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-5-((tert-부틸디메틸 실릴옥시)메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-일 벤조에이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 1 % 내지 5 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 681.0; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.95 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.74-3.73 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.03 (s, 6H).

[0414]

상기 물질(80 g, 117 mmol)은 12 h 동안 MeOH (300 mL)에서 1.5 M 용액의 HCl (g)로 처리되었다. 상기 용매는 MeOH(500 mL) 내로 용해되는, 잔여물을 수득하기 위해 진공 하에서 실온에서 제거된 다음에, 실온에서 Et₃N (23.5 g, 232 mmol) 및 Boc₂O (50.8 g, 233 mmol)가 첨가되었다. 추가적인 10 h 후에, 휘발성 물질은, 황색 오

일(47 g, 88 %)로서 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(tert-부톡시카르보닐)-7-히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-일 벤조에이트를 수득하기 위해, DCM에서 10 % 내지 20 % EtOAc 으로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되는, 잔여물을 수득하기 위해 증류되었다. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 453.0; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56-4.55 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.95 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80-3.60 (m, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.15 (t, J = 4.8 Hz, 3H).

[0415]

피리딘(300 mL)에서 상기 물질(47 g, 104 mmol) 및 DMAP (0.6 g, 4.9 mmol)의 용액에 - 10 °C에서 BzCl (11.6 g, 82 mmol)가 첨가되었다. 실온에서 12 h 동안 교반시킨 후에, 상기 반응물은 포화된 수성 $NaHCO_3$ 용액(800 mL)으로 퀴치되었고, EtOAc (3x500 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 염수(3x300 mL)로 세척되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 정제되지 않는 잔여물은, 황색 시럽(35 g, 61 %)으로서 [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-[(tert-부톡시)carbonyl](에틸)아미노]-7-히드록시-3aH,5H,6H,7H,7aH-피라노[3,2-d][1,3]티아졸-5-일]메틸 벤조에이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 10 % 내지 20 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 557.0; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03-8.01 (m, 4H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 4H), 6.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.19-5.17 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.19 (t, J = 5.4 Hz, 3H).

[0416]

DCM (200 mL)에서 상기 물질(20 g, 36 mmol)의 용액은 - 78 °C에서 DAST (23.2 g, 144 mmol)로 처리되었다. 25 °C에서 36 h 동안 교반시킨 후에, 상기 반응물은 포화된 $NaHCO_3$ 용액(400 mL)으로 퀴치되었고, DCM (3x200 mL)으로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 정제되지 않는 잔여물은, 황색 오일(14 g, 70 %)로서 [(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(벤조일옥시)-2-[(tert-부톡시)카르보닐](에틸)아미노]-7-플루오로-3aH,5H,6H,7H,7aH-피라노[3,2-d][1,3]티아졸-5-일]메틸 벤조에이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 1 % 내지 5 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 559.0; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-8.00 (m, 4H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 6.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.54-5.40 (m, 1H), 5.35 (d, J = 36 Hz, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.21 (t, J = 5.1 Hz, 3H).

[0417]

MeOH (200 mL)에서 상기 물질(26 g, 46.5 mmol)의 용액은 25 °C에서 3 h 동안 K_2CO_3 (0.7 g, 5 mmol)로 처리되었다. 상기 결과적으로 생성된 용액은 아세트산으로 중성화되었고, 상기 용매는 진공 하에서 실온에서 제거되었다. 상기 정제되지 않는 잔여물은, 백색 고형물(15 g, 92 %)로서 tert-부틸 에틸((3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-6-히드록시-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)카르바메이트를 수득하기 위해, DCM에서 1 % 내지 3 %로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 351.0; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.95 (td, J = 4.3, 4.5 Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.13 (t, J = 5.1 Hz, 3H).

[0418]

DCM (50 mL)에서 상기 물질(3 g, 8.5 mmol)의 용액에 실온에서 Et_3N (1.3 g, 13 mmol), DMAP (0.2 g, 1.7 mmol) 및 TBDMSCl (1.93 g, 12.7 mmol)가 첨가되었다. 10 h 동안 교반시킨 후에, 상기 반응물은 포화된 수성 $NaHCO_3$ 용액(50 mL)으로 퀴치되었고, DCM (2x30 mL)으로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 잔여물은, 황색 오일(3.6 g, 90 %)로서 tert-부틸 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-플루오로-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(에틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 10 % 내지 20 % EtOAc으로 용

리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 465.0; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.96 (td, J = 4.9, 48 Hz, 1H), 4.45-4.37 (m, 2H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.15 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[0419]

DCM (40 mL)에서 상기 물질(2.2 g, 4.7 mmol)의 용액에 0 °C에서 DMP (3 g, 7.1 mmol)가 수득되었다. 2 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응물은 혼합된 포화된 수성 $NaHCO_3$ (20 mL) 및 $Na_2S_2O_3$ (20 mL)으로 퀀치되었다. 상기 결과적으로 생성된 용액은 DCM (3x30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 잔여물은, 황색 고형물(1.9 g, 89 %)로서 tert-부틸 (3aR,5R,7R,7aR)-5-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-플루오로-6-oxo-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(에틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 2 % 내지 15 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 463.0; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 4.5, 48.6 Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.07 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

[0420]

MeOH (30 mL)에서 상기 물질(1.8 g, 3.9 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일에서 70 %, 11 mg, 0.3 mmol)가 첨가되었다. 40 min 동안 실온에서 교반된 후에, 상기 반응 혼합물은 0 °C로 냉각되었고, $NaBH_4$ (296 mg, 7.8 mmol)가 첨가되었다. 추가적인 1 시간 후에, 상기 반응물은 얼음물(30 mL)로 퀀치되었고, DCM (3x30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 잔여물은, 황색 고형물(1.2 g, 67 %)로서 tert-부틸 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-플루오로-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(에틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 3 % 내지 20 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 465.0; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.01 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.93 (td, J = 4.3, 46.8 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.13 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[0421]

DCM (50 mL)에서 상기 물질(2.6 g, 5.6 mmol)의 용액에 실온에서 이미다졸 및 TBDMSCl(1.3 g, 8.4 mmol)이 첨가되었다. 6 h 동안 교반시킨 후에, 상기 반응물은 포화된 수성 $NaHCO_3$ 용액(50 mL)으로 퀀치되었고, DCM (3x30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 잔여물은, 다음 단계에서 직접적으로 사용되는, 황색 오일로서 정제되지 않는 tert-부틸 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-5-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(에틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 1 % 내지 20 % EtOAc로 용리되는, 짧은 실리카 겔 컬럼(short silica gel column)에 의해 정제되었다; (ES, m/z): $[M+H]^+$ 579.1.

[0422]

DCM (10 mL) 및 MeOH (20 mL)에서 상기 정제되지 않는 물질의 용액에 0 °C에서 서서히 $AcCl$ (2 mL)가 첨가되었다. 20 °C에서 30 min 동안 교반시킨 후에(TLC 한 다음에), 상기 용액의 pH 수치는 Et_3N 로 8 내지 9로 조절되었다. 상기 용액은 진공 하에서 실온에서 제거되었다. 상기 잔여물은, 황색 오일(1.3 g, 50% of 2 steps)로서 tert-부틸 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-7-플루오로-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(에틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 3 % 내지 20 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 465.1; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.17 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.17 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 0.91 (s,

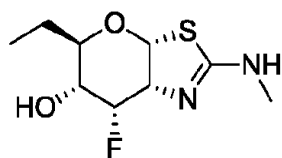
9H), 0.09 (s, 6H).

[0423] DCM (30 mL)에서 상기 물질(1.3 g, 2.8 mmol)의 용액에 0 °C에서 DMP (1.8 g, 4.2 mmol)가 첨가되었다. 2 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응물은 혼합된 포화된 수성 NaHCO₃ (20 mL) 및 Na₂S₂O₃ (20 mL)으로 퀀치되었다. 결과적으로 생성된 용액은 DCM (3x30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 정제되지 않는 알데히드를 수득하기 위해, 진공 하에서 농축되었다. 상기 알데히드는 THF (30 mL)에서 용해되었고, TMSCF₃ (2 g, 14 mmol) 및 TBAF (350 mg, 1.1 mmol)으로 처리되었고, 4 A 분자는 12 h 동안 0 °C 내지 25 °C에서 걸러지고(4A molecular sieve at 0 °C 내지 25 °C for 12 h), 그 다음에 추가적인 TBAF (1.3 g, 4.2 mmol)가 첨가되었다. 추가적인 2 h 후에, 상기 반응물은 H₂O (50 mL)로 희석되었고, EtOAc (3x40 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 잔여물은, 황색 오일(970 mg, 39 %의 2 단계)로서 tert-부틸 에틸((3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-6-히드록시-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)카르바메이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 3 % 내지 30 % EtOAc로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 419.1; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.26-6.13 (m, 1H), 5.01-4.80 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.21-3.99 (m, 2H), 3.68-3.52 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.19-1.13 (m, 3H).

[0424] DCM (20 mL)에서 상기 물질(380 mg, 0.9 mmol)의 용액에 TFA (4 mL)가 첨가되었다. 실온에서 2 h 후에, 휘발성 물질은, MeOH(3 mL) 내로 용해되는, 잔여물을 수득하기 위해 증류되고, 농축된 암모니아로 중화되었다. 진공 하에서 농축한 후에, 상기 정제되지 않는 혼합물은, 백색 고형물(70.3 mg, 24%)로서 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올을 수득하기 위해, 하기의 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제되었다; (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 319.0; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 6.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.89 (td, *J* = 4.2, 44.1 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.32-4.16 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); 및 백색 고형물(81.9 mg, 28 %)로서 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올; (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 319.0; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 6.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.92 (ddd, *J* = 2.7, 4.2, 50.7 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0425] 실시예 42

[0426] (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-에틸-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0427]

[0428] DCM (20 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (500 mg, 1.17 mmol)의 용액에 0 °C에서 DMP (746 mg, 1.76 mmol)가 첨가되었다. 2 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응은 혼합된 포화된 수성 NaHCO₃ (10 mL) 및 Na₂S₂O₃ (10 mL)으로 퀀치되었다. 상기 결과적으로 생성된 용액은 DCM (3x30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 상기 정제되지 않는 알데히드 tert-부틸 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르말-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(메틸)카르바메이트를

수득하기 위해, 진공 하에서 농축되었다. 이러한 정제되지 않는 알데히드는 추가적인 정제 없이 그 다음 단계에서 사용되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 7.39–7.29 (m, 5H), 6.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.08 (td, J = 4.2, 46.7 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.55–4.49 (m, 1H), 4.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.19–4.15 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

[0429]

THF (20 mL)에서 상기 정제되지 않은 물질(1.17 mmol)의 용액은, 10 °C에서 3 h 동안 MeMgCl (1 M, 2.34 mL, 2.34 mmol)로 처리되었다. 상기 반응물은 H_2O (20 mL)로 퀀치되었고, EtOAc (3x30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 염수(2x20 mL)로 세척되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 잔여물은, 연한 황색 오일(light yellow oil)(273 mg, 53% over 2 steps)로서 tert-부틸 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(메틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 5 % 내지 20 % EtOAc 으로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.1; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.31 (m, 5H), 6.21–6.03 (m, 1H), 5.12–4.93 (m, 2H), 4.65–4.42 (m, 2H), 4.35–4.15 (m, 2H), 3.96–3.65 (m, 1H), 3.38–3.29 (m, 3H), 1.57–1.54 (m, 9H), 1.34–1.29 (m, 3H).

[0430]

DCM (15 mL)에서 상기 물질(150 mg, 0.34 mmol)의 용액에 0 °C에서 피리딘(107 mg, 1.36 mmol) 및 *O*-페닐 카르보클로리도티오에이트(*O*-phenyl carbonochloridothioate)(248 mg, 1.45 mmol)가 서서히 첨가되었다. 24 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응은 포화된 수성 NaHCO_3 (20 mL)으로 퀀치되었다. 결과적으로 생성된 용액은 DCM (3x50 mL)으로 추출되었다. 상기 결합된 유기층은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공 하에서 농축되었다. 상기 잔여물은, 황색 오일(116 mg, 59 %)로서 tert-부틸 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((S)-1-(페녹시카르보노티오일옥시)에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(메틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 2 % 내지 5 % EtOAc 으로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되었다. (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 577.0; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.29 (m, 8H), 7.20–7.10 (m, 2H), 6.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.58–5.52 (m, 1H), 5.19–5.00 (m, 1H), 4.93 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.68–4.60 (m, 1H), 4.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.10–3.98 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.38–1.34 (m, 3H).

[0431]

톨루엔(10 mL)에서 상기 물질(110 mg, 0.19 mmol)의 용액에 SnBu_3H (277 mg, 0.95 mmol), AIBN (31 mg, 0.19 mmol)가 첨가되었다. 80 °C에서 2 h 동안 교반시킨 후에, 상기 용매는, 연한 황색 오일(57 mg, 70 %)로서 tert-부틸 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-5-에틸-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일(메틸)카르바메이트를 수득하기 위해, 석유 에테르에서 2 % 내지 10 % EtOAc 으로 용리되는, 실리카 겔 컬럼에 의해 정제되는, 잔여물을 수득하기 위해 증류되었다. (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.0; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.31 (m, 5H), 6.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.19–5.01 (m, 1H), 4.88 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.50–4.44 (m, 1H), 3.73–3.64 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.58–1.49 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

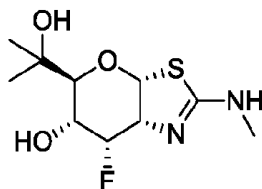
[0432]

DCM (10 mL)에서 상기 물질(110 mg, 0.26 mmol)의 용액은, 2 h 동안 - 78 °C 내지 - 30 °C에서 BCl_3 (1M, 1.3 mL, 1.3 mmol)로 처리되었다. 그리고 난 다음에 상기 반응물은 MeOH (10 mL)로 퀀치되었다. 휘발성 물질은, MeOH (3 mL) 내로 용해되는, 잔여물을 수득하기 위해 증류되고, 농축된 암모니아로 중화되었다. 진공 하에서 농축한 후에, 상기 정제되지 않는 생산물은, 백색 고형물(60.9 mg, 55 %)로서 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-에틸-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올을 수득하기 위해, 하기의 조건으로 에 의해 정제되었다: [(Agilent 1200): 컬럼, X-Bridge Prep-C18; 이동상, water with 0.05% 암모니아 및 18 % 아세토니트릴 내지 38 % 까지 아세토니트릴 in 8 mins; 검출기, 220 nm, 254 nm]; (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$

235.0; ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6.19 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 3.3, 53.4 Hz, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0433] 실시예 43

[0434] (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0435]

[0436] N_2 하에서 0 $^\circ\text{C}$ 에서, 무수 THF (40 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (2.0 g, 4.7 mmol)의 용액에 MeMgBr (1.4 M in THF/톨루엔, 8.0 mL, 11.2 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응물은 Et_2O (50 mL)로 희석되었고, 포화된 NaHCO_3 수용액(50 mL)으로 퀀치되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 DCM (3 \times 40 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 DCM (40 mL)에서 용해되었고, Boc_2O (2.0 g, 9.2 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었다. 농축한 후에, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 부분입체 이성질체의 혼합물로서, tert-부틸 ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-(1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (1.0 g, 48%)가 수득되었다.

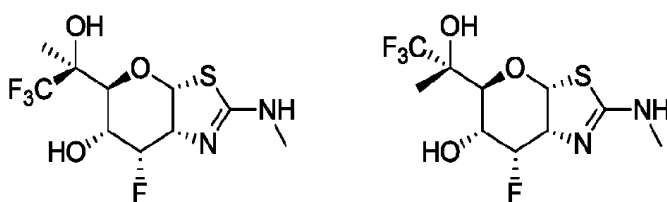
[0437] 건조 DCM (20 mL)에서 상기 물질(1.0 g, 2.3 mmol)의 용액에 DMP (1.2 g, 2.8 mmol)가 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 1.5 h 동안 실온에서 교반된 다음에, Et_2O (80 mL)로 희석되었다. 셀라이트 케이크를 통해 여과한 후에, 상기 여과물은 포화된 NaHCO_3 수용액(30 mL)으로 세척되었고, 수집되었다. 상기 수성은 EtOAc (2 \times 40 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산, 1:8 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-아세틸-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.49 g, 49 %)가 수득되었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.37 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.15-5.04 (m, 1H), 4.84 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

[0438] N_2 하에서 무수 THF (10 mL)에서 상기 물질(0.153 g, 0.348 mmol)의 용액에 MeMgBr(1.4 M in THF/톨루엔, 0.50 mL, 0.70 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 혼합물은 3 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응물은 포화된 NaHCO_3 수용액으로 퀀치된 다음에, DCM (2 \times 20 mL)으로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 고진공 하에서 건조되었다. N_2 하에서 -78 $^\circ\text{C}$ 에서 건조 DCM (4 mL)에서 상기 잔여물 및 PMB (0.15 g, 1.0 mmol)의 용액에, BCl_3 (1.0 M in DCM, 2.6 mL, 2.6 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은, 냉각 수조가 실온으로 서서히 데워지면서 ~5 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 -78 $^\circ\text{C}$ 에서 냉각되었고, 혼합된 MeOH/DCM로 퀀치된 다음에 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1:12)에 의해 실리카 겔

에서 정제되어, 백색 고형물(0.073 g, 79 %)로서 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 5.6, 7.1 Hz), 2.84 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 163.99, 126.24 (q, J = 280.7 Hz), 91.08, 75.0 (br.), 72.12 (q, J = 29.7 Hz), 70.17, 67.00, 33.65, 30.80; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.1.

[0439] 실시예 44 & 45

[0440] (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0441]

[0442] 무수 THF (12 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-아세틸-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.310 g, 0.704 mmol) 및 TMSCF_3 (0.299 g, 2.10 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 0.040 mL, 0.040 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었다. TBAF (1.0 M in THF, 1.2 mL, 1.2 mmol)의 또 다른 배치가 0 °C에서 첨가되었고, 상기 혼합물은 또 다른 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응 용액은 염수(50 mL)로 희석되었고, EtOAc(2×30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 정제되었고, 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 분리되어, 백색 폼으로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.178 g, 50 %)가 수득되었다. ^1H NMR (major isomer) (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 6.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.08 (td, J = 4.3, 45.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.49 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.66-3.92 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.05 (s, br. 1H), 1.54 (s, 9H), 1.38 (s, 3H); 및 백색 폼으로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.136 g, 38 %), ^1H NMR (minor isomer) (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 6.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.05 (td, J = 4.3, 45.7 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.49 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25 (s, br. 1H), 1.54 (s, 9H), 1.37 (s, 3H). 각각의 이성질체에 대한 입체 화학은 임의적으로 배치되었다 (assigned).

[0443] N_2 하에서 -78 °C에서 건조 DCM(5 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(상기 TMSCF_3 첨가 단계로부터의 주요한 이성질체) (0.18 g, 0.35 mmol) 및 PMB (0.15 g, 1.0 mmol)의 용액에 BCl_3 (1.0 M in DCM, 2.0 mL, 2.0 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은, 상기 냉각 수조의 온도가 실온으로 서서히 데워지면서 ~ 4 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 -78 °C에서 냉각되고, 혼합된 MeOH/DCM

로 퀀치된 다음에 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1: 13)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(0.086 g, 77 %)로서 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 수득되었다. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 6.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.83 (ddd, *J* = 3.5, 4.6, 46.7 Hz, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 6.9 Hz), 2.88 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ¹³C NMR (150.9 MHz, CD₃OD) δ 165.55, 127.29 (q, *J* = 286.0 Hz), 90.86(d, *J* = 8.4 Hz), 89.66 (d, *J* = 186.5 Hz), 76.23 (d, *J* = 4.0 Hz), 75.41 (q, *J* = 27.4 Hz), 72.65 (d, *J* = 16.6 Hz), 67.79 (d, *J* = 16.6 Hz), 30.84, 17.28; MS, (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 319.1.

[0444]

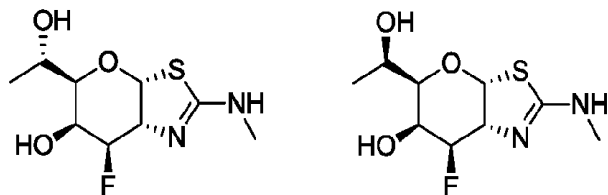
N₂ 하에서 - 78 °C에서 건조 DCM (5 mL)에서, tert-부틸 ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 [상기 첨가 단계로부터 최소의 이성질체(minor isomer)](0.136 g, 0.277 mmol) 및 PMB (0.10 g, 0.68 mmol)의 용액에 BCl₃ (1.0 M in DCM, 2.0 mL, 2.0 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은, 냉각 수조가 실온으로 서서히 데워지면서 ~ 4 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 - 78 °C에서 냉각되었고, 혼합된 MeOH/DCM로 퀀치된 다음에 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1: 13)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(0.081 g, 92 %)로서 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올이 수득되었다. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 6.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (ddd, *J* = 3.5, 5.0, 46.3 Hz, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 6.9 Hz), 2.88 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); ¹³C NMR (150.9 MHz, CD₃OD) δ 165.25, 127.26 (q, *J* = 287.0 Hz), 90.46(d, *J* = 9.1 Hz), 89.55 (d, *J* = 186.4 Hz), 79.12 (d, *J* = 4.0 Hz), 75.77 (q, *J* = 27.3 Hz), 73.26 (d, *J* = 16.6 Hz), 67.35 (d, *J* = 16.9 Hz), 30.96, 18.72; MS, (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 319.1.

[0445]

실시예 46 & 47

[0446]

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0447]

[0448]

0 °C에서 건조 MeOH (50 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5R,7R,7aR)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-6-oxo-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (2.57 g, 5.72 mmol)의 용액에 NaBH₄ (0.295 g, 7.80 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물이 20 min 동안 0 °C에서 교반된 후에, 한 조각의 드라이 아이스가 첨가되었고, 상기 용매는 증발되었다. 상기 잔여물은 DCM (50 mL)에서 용해되었고, satd. 수성 NaHCO₃ (50 mL)으로 세척되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 DCM (2×30 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:3)에 의해 정제되어, 끈적거리는 오일로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-6-히드록시-5,6,7,7a-테트라

히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.95 g, 37 %)가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (ddd, J = 3.2, 6.7, 48.2 Hz, 1H), 4.45 (td, J = 6.7, 16.6 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (s, br., 1H, (OH)), 1.53 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.093 (s, 3H), 0.087 (s, 3H).

[0449]

0 °C에서, 무수 DMF (8 mL)에서 상기 물질(0.852 g, 1.89 mmol) 및 Bu_4NI (0.070 g, 0.189 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일에서 60 %, 0.945 g, 2.36 mmol)가 첨가되었다. NaH의 첨가 후에, 상기 반응 혼합물에 BnBr (0.646 g, 3.78 mmol)가 첨가되었다. 16 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 혼합물은 염수(60 mL)로 희석되었고, Et_2O (2×60 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 염수(60 mL)로 세척되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산, 1:10 내지 1:5)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 무색의 끈적거리는 오일(0.980 g, 95 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-플루오로-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.29 (m, 5H), 5.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.89 (ddd, J = 2.1, 7.1, 48.6 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.43 (td, J = 6.6, 18.1 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 7.0, 10.5 Hz, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[0450]

0 °C에서, THF (10 mL)에서 상기 물질(0.980 g, 1.81 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 3.0 mL, 3.0 mmol)가 첨가되었다. 2 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응 혼합물은 염수(50 mL)로 희석되었고, EtOAc (2×50 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산, 1:5 내지 2:3)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(0.79 g, 100 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.32 (m, 5H), 5.98 (d, J = 5.88 Hz, 1H), 5.11 (ddd, J = 2.9, 6.2, 48.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.45 (td, J = 6.0, 15.9 Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 4.6, 11.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H).

[0451]

DCM (10 mL)에서 상기 물질(0.790 g, 1.85 mmol)의 용액에 DMP (1.14 g, 2.69 mmol)가 첨가되었다. 1 h 동안 실온에서 교반시킨 후에, 상기 반응 혼합물은 Et_2O (100 mL)로 희석되었고, 셀라이트 케이크를 통해 여과되었다. 상기 여과물은 환산 압력 하에서 농축되었고, 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산, 1:5 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(0.73 g, 93 %)로서 tert-부틸 ((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 5H), 5.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.39 (ddd, J = 1.8, 4.5, 48.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

[0452]

N_2 하에서 무수 THF (8 mL)에서 상기 물질(0.390 g, 0.919 mmol)의 용액에 MeMgBr (1.4 M in THF/톨루엔, 3.0 mL, 4.2 mmol)가 첨가되었다. 첨가 후에, 상기 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 반응물은 포화된 수성 NaHCO_3 (30 mL)으로 킨치된 다음에, EtOAc (40 mL) 및 DCM (2×30 mL)으로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 DCM (5 mL)에서 용해되었다. Boc_2O (0.38 g, 1.7 mmol)가 첨가되고, 상기 혼합물은 16 h 동안 실온에서 교반되었다. 상기 용매는 환산 압력 하에서 제거되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /

헥산, 1:10 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.116 g, 29 %)가 수득되었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.33 (m, 5H), 6.00 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.00 (ddd, J = 2.8, 6.2, 48.4 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.48 (td, J = 6.6, 16.7 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 3.1, 8.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H); 백색 고형물로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트 (0.186 g, 46 %)가 또한 분리되었다, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.30 (m, 5H), 6.12 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.10-4.99 (m, 1H), 4.96 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.54 (td, J = 6.6, 17.2 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 3.1, 6.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0453]

N_2 하에서 -78 $^\circ\text{C}$ 에서 무수 DCM (6 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.116 g, 0.264 mmol) 및 PMB (0.20 g, 1.3 mmol)의 용액에 BCl_3 (1.0 M in DCM, 1.2 mL, 1.2 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은, 냉각 구조의 온도가 실온으로 서서히 데워지면서 ~ 3 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 -78 $^\circ\text{C}$ 에서 냉각되었고, 혼합된 MeOH/DCM로 퀴친된 다음에 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1: 10)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(0.064 g, 97 %)로서 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (dd, J = 1.4, 6.5 Hz, 1H), 4.51 (ddd, J = 3.2, 8.2, 48.2 Hz, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 164.40, 95.50 (d, J = 183.3 Hz), 92.85 (d, J = 8.6 Hz), 78.33 (d, J = 6.2 Hz), 69.39 (d, J = 20.8 Hz), 66.14 (d, J = 16.5 Hz), 65.95 (d, J = 8.4 Hz), 30.23, 20.71; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.1.

[0454]

N_2 하에서 -78 $^\circ\text{C}$ 에서 무수 DCM (6 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.180 g, 0.409 mmol) 및 PMB (0.20 g, 1.3 mmol)의 용액에 BCl_3 (1.0 M in DCM, 2.0 mL, 2.0 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은, 냉각 구조의 온도가 실온으로 서서히 데워지면서 ~ 3 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 -78 $^\circ\text{C}$ 에서 냉각되었고, 혼합된 MeOH/DCM로 퀴친된 다음에, 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH_3 in MeOH/DCM, 1: 10)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, 백색 고형물(0.092 g, 90 %)로서 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올가 수득되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.45 (dd, J = 1.1, 6.4 Hz, 1H), 4.59 (ddd, J = 3.2, 8.1, 48.0 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 164.73, 95.14 (d, J = 183.0 Hz), 92.31 (d, J = 8.7 Hz), 79.15 (d, J = 6.2 Hz), 69.62 (d, J = 20.7 Hz), 67.98 (d, J = 2.9 Hz), 67.56 (d, J = 16.7 Hz), 30.28, 18.92; MS, (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.1.

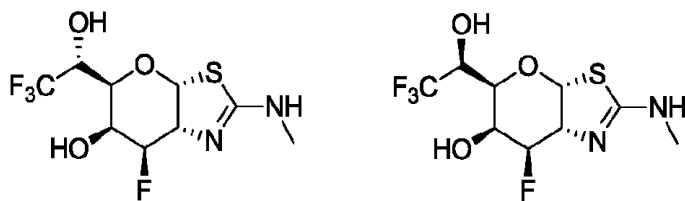
[0455]

실시예 48 & 49

[0456]

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 및 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플

루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올



[0457]

[0458]

무수 THF (8 mL)에서 tert-부틸 ((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-포르밀-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트(0.320 g, 0.754 mmol) 및 TMSF₃ (0.208 g, 1.46 mmol)의 용액에 TBAF (1.0 M in THF, 0.030 mL, 0.030 mmol)가 첨가되었다. 첨가한 후에, 상기 반응 혼합물은 2 h 동안 실온에서 교반되었다. TBAF (1.0 M in THF, 1.0 mL, 1.0 mmol)의 또 다른 배치가 첨가되었고, 상기 혼합물은 또 다른 2 h 동안 실온에서 교반되었다. 그리고 난 다음에 상기 반응 용액은 EtOAc(20 mL) 및 염수(30 mL)로 희석되었다. 상기 유기층은 수집되었고, 상기 수성은 EtOAc(20 mL)로 추출되었다. 상기 결합된 추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과한 후에, 상기 용매는 환산 압력 하에서 증발되었고, 상기 잔여물은 자동 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:10 내지 1:2)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, ¹H NMR을 기초로 부분입체 이성질체의 6.8 : 1 혼합물과 함께, 얻은 황색 폼으로서 tert-부틸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(벤질옥시)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-2-일)(메틸)카르바메이트카르바메이트였다. N₂ 하에서 -78 °C에서 무수 DCM (6 mL)에서 상기 황색 폼 및 PMB (0.20 g, 1.3 mmol)의 용액에 BCl₃ (1.0 M in DCM, 2.0 mL, 2.0 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은, 냉각 수조의 온도가 실온으로 서서히 데워지면서 ~ 3 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 -78 °C에서 냉각되었고, 혼합된 MeOH/DCM로 퀀치된 다음에 건조를 위해 농축되었다. 상기 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1.0 M NH₃ in MeOH/DCM, 1:10)에 의해 실리카 겔에서 정제되어, ¹H NMR에 기초로 6.8 : 1의 혼합물과 함께 백색 고형물(0.118 g, 77 %)로서 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올가 수득되었다. 이러한 혼합물은, 백색 고형물(65 mg, 28 % 전체적인 수득률)로서 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올[상기 보다 빠른 용리 이성질체(the faster eluting isomer)]를 수득하기 위해, 하기의 조건으로 Prep-HPLC에 의해 분리되었다 : 컬럼, XBridge Prep. C18, 19×150 mm; 이동상, water with 0.05 % NH₄OH 및 CH₃CN (5 % 내지 25 % in 10 min); 검출기, UV 220 nm. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 6.46 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 3.0, 48.3 Hz, 1H), 4.44-4.42 (m, 3H), 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), MS, (ES, m/z) [M+H]⁺ 305.0; 및 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로테트라히드로[3,2-d]티아졸-6-올[보다 느린 용리 이성질체(the slower eluting isomer)](6.5 mg, 2.8 % 전체적인 수득률), ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 6.41 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 3.3, 48.0 Hz, 1H), 4.36-4.19 (m, 3H), 4.08-4.05 (m, 1H), 2.85 (s, 3H). (ES, m/z) [M+H]⁺ 305.0.

[0459]

하기의 실시예들은 상기에 나타낸 도식 및 실시예와 유사한 절차에 따라 합성될 수도 있다.

[0460]

[표 4]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 50 | (3aR,5R,6S,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 51 | (3aR,5R,6R,7aR)-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 52 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 53 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 54 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 55 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 56 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((R)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 57 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(에틸아미노)-7-플루오로-5-((S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 58 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(디메틸아미노)-7-플루오로-5-(1,1,1-트리플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0461]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 59 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 60 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(아제티딘-1-일)-7-플루오로-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 61 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시에틸)-2-(피롤리딘-1-일)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 62 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(피롤리딘-1-일)-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 63 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((R)-2-플루오로-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 64 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-((R)-2,2-디플루오로-1-히드록시에틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 65 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((R)-2-플루오로-1-히드록시에틸)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 66 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-((R)-2,2-디플루오로-1-히드록시에틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 67 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시프로필)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0462]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 68 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-3,3-디플루오로-1-히드록시프로필)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 69 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-3,3,3-트리플루오로-1-히드록시프로필)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 70 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로프로필(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 71 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로부틸(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 72 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-시클로펜틸(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 73 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-5-((S)-1-히드록시프로필)-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 74 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-3,3-디플루오로-1-히드록시프로필)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 75 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-((S)-3,3,3-트리플루오로-1-히드록시프로필)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 76 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로프로필(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0463]

| 실시예 | 이름 | 구조 |
|-----|--|----|
| 77 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로부틸(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 78 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-시클로펜틸(hydroxy)메틸)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 79 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-비닐-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |
| 80 | (3aR,5R,6S,7S,7aR)-7-플루오로-2-(메틸아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6-올 | |

[0464]

[0465] 생물학적 활성도

[0466] O-GlcNAcase 활성도의 저해를 위해 K_i 수치의 측정을 위한 검정

[0467] 동력학적 분석(kinetic analyses)을 위한 실험적인 절차 : 효소적 반응은, 기질로서, ddH₂O 에서 용해된 2 mM 4-메틸움벨리페릴 N-아세틸-β-D-글루코사미니드 2 수화물(4-Methylumbelliferyl N-acetyl-β-D-glucosaminide dihydrate) (Sigma M2133)를 사용하여 50 mM NaH₂PO₄, 100 mM NaCl 및 0.1% BSA (pH 7.0)를 포함하는 반응물에서 수행되었다. 반응에서 사용된 정제된 인간 O-GlcNAcase 효소의 양은 0.7 nM 이다. 다양한 농도의 테스트 화합물은 상기 반응물의 저해 전에 상기 효소에 첨가되었다. 상기 반응물은 96-웰 플레이트에서 실온에서 수행되었고, 기질의 첨가와 함께 개시되었다. 형광성 생산물의 생산은, 표준 곡선을 생산하는데 사용된 4-메틸움벨리페론(4-Methylumbelliferone)(Sigma M1381)과 함께 460 nM에서 측정된 방출 및 355 nM에서 여기(excitation)와 함께 Tecan Infinite M200 플레이트-리더기로 45 min 동안 매 60 sec 마다 측정되었다. 생산물의 생산의 기울기는, S 자 모양 투여량 반응 곡선(sigmoidal dose response curves)에 대한 표준 곡선 고정된 알고리즘(standard curve fitting algorithms)을 사용하여, 테스트되고 표시된 각각의 농도의 화합물에 대해 측정되었다. 상기 데이터의 4 개의 파라미터 로지스틱 곡선 피트(a four parameter logistic curve fit)에 대한 수치가 측정되었다.

[0468] K_i 수치는 Cheng-Prusoff 방정식을 사용하여 측정되었고; 기질에 대한 O-GlcNAcase의 K_m 는 0.2 mM이다.

[0469] 실시예 1 내지 49 는 상기 기재된 검정에서 테스트되었고, 범위 0.1 nM - 10 μM의 범위에서 O-GlcNAcase의 저해를 위해 K_i 수치를 나타내었다.

[0470] β-헥소사미니다아제 활성도의 저해를 위한 K_i 수치의 측정을 위한 검정

[0471] 동력학적 분석을 위한 실험적인 절차 : 효소 반응(Enzymatic reactions)은, 기질로서, ddH₂O 에 용해된, 2 mM 4-메틸움벨리페릴 N-아세틸-β-D-글루코사미니드 2수화물(Sigma M2133)을 사용하여, 50 mM NaH₂PO₄, 100 mM NaCl 및 0.1% BSA (pH 7.0)을 포함하는 반응물에서 수행되었다. 상기 반응에서 사용된 정제된 인간 β-헥소사미니다아제 효소의 양은 24 nM이다. 다양한 농도의 테스트 화합물은 상기 반응물의 저해 전에 상기 효소에 첨

가되었다. 상기 반응물은 96-웰 플레이트에서 실온에서 수행되었고, 기질의 첨가와 함께 개시되었다. 형광성 생산물의 생산은, 표준 곡선을 생산하는데 사용된 4-메틸움벨리페론(Sigma M1381)과 함께 460 nM에서 측정된 방출 및 355 nM에서 여기(excitation)와 함께 Tecan Infinite M200 플레이트-리더기로 45 min 동안 매 60 sec 마다 측정되었다. 생산물의 생산의 기울기는, S 자 모양 투여량 반응 곡선(sigmoidal dose response curves)에 대한 표준 곡선 고정된 알고리즘(standard curve fitting algorithms)을 사용하여, 테스트되고 표시된 각각의 농도의 화합물에 대해 측정되었다. 상기 데이터의 4 개의 파라미터 로지스틱 곡선 피트에 대한 수치가 측정되었다.

[0472] K_i 수치는 Cheng-Prusoff 방정식을 사용하여 측정되었다.

[0473] 이러한 검정에서 테스트된 경우에, 본원에 기재된 많은 화합물은, 범위 10 nM 내지 100 μ M 이상의 범위에서 β -헥소사미니다아제의 저해를 위한 K_i 수치를 나타낸다.

[0474] β -헥소사미니다아제 상의 O-GlcNAcase의 저해를 위한 선택성 비율(selectivity ratio)은 하기에 나타낸 것이다 :

[0475] K_i (β -헥소사미니다아제)/ K_i (O-GlcNAcase)

[0476] 일반적으로, 본원에 기재된 상기 화합물은 약 10 내지 100000의 범위에서 선택성 비율(selectivity ratio)을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 많은 화합물은, β -헥소사미니다아제 상에서 O-GlcNAcase의 저해를 위한 높은 선택성을 나타낸다.

[0477] O-GlcNAcase 활성도를 저해하는 화합물에 대한 세포의 활성도의 측정을 위한 검정

[0478] 세포의 단백질로부터 O-GlcNAc를 제거하는, O-GlcNAcase의 저해는, 세포에서 O-GlcNAcylated 단백질의 레벨에서 증가를 야기한다. O-GlcNAcylated 단백질에서 증가는, O-GlcNAcylated 단백질에 결합하는, RL-2 와 같은 항체에 의해 측정될 수 있다. O-GlcNAcylated 단백질 : RL2 항체 상호작용의 양은 효소 연결된 면역흡수 검정(ELISA) 절차에 의해 측정될 수 있다.

[0479] O-GlcNAcase의 내생성 레벨을 발현하는, 여러 가지의 조직 배양 세포주가 사용될 수 있다; 예는 랫 PC-12, 및 인간 U-87, 또는 SK-N-SH 세포를 포함한다. 이러한 검정에서, 랫 PC-12 세포는 대략 10,000 세포/웰을 갖는 96-웰 플레이트에서 평판되었다(plated). 테스트될 화합물은, 2 또는 10 mM 원액(stock solution), DMSO에 용해된 다음에, Tecan 워크스테이션(Tecan workstation)을 사용하여 두-단계 과정에서 DMSO 및 물로 희석되었다. 세포는, 화합물 농축 의존적인 반응을 측정하기 위해 원하는 최종 농도의 저해에 도달하기 위해, 24 h[5.4 μ L into 200 μ L 웰 부피(well volume)]동안 희석된 화합물로 처리되었고, 일반적으로, 10 μ M에서 시작되는, 10 3 배 희석 단계(ten 3 fold dilution steps)가 농축 반응 곡선을 측정하기 위해 사용되었다. 세포 용해물(cell lysate)을 제조하기 위해, 세포가 테스트된 화합물로부터 배지(media)가 제거되고, 상기 세포는 인산 완충 식염수(PBS)로 한번 세척한 다음에, 프로테아제 저해제 및 PMSF와 50 μ L의 Phosphosafe 지시약(Novagen Inc, Madison, WI)에서 실온에서 5 분 동안 용해되었다(lysed). 상기 세포 용해물이 수집되었고, ELISA 절차에서 사용될 때까지, - 80 $^{\circ}$ C로 동결된 또는 직접적으로 검정 플레이트에 코팅된 다음, 새로운 플레이트에 이동되었다. 만약 원한다면, 샘플의 전체 단백질 농도가 BCA 방법을 사용하여 20 μ L의 샘플을 사용하여 측정되었다.

[0480] 상기 검정의 상기 ELISA 부분(portion)은, 100 μ L/웰의 세포의 용해물(프로테아제 저해제, 포스파타아제 저해제, 및 PMSF를 포함하는 PBS와 함께 1 : 10 희석의 용해물)과 함께 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 코팅된 black Maxisorp 96-웰 플레이트에서 수행되었다. 그 다음 날에, 상기 웰은, 300 μ L/웰의 워시 완충용액(Wash buffer)[0.1% Tween

20과 트리스-완충된 염분(Tris-buffered saline with 0.1% Tween 20)]으로 3 번 세척되었다. 상기 웰은 100 μ L/웰 저해 완충용액(트리스 완충된 염분 w/0.05% Tween 20 및 2.5% 소 혈청 알부민)으로 차단되었다. 각각의 웰은 그리고 난 다음에 100 μ L/웰의 세척 완충용액으로 두 번 세척되었다. 저해 완충용액에서 1 : 1000 으로 희석된, 상기 항 O-GlcNAc 항체 RL-2 (Abcam, Cambridge, MA)는 100 μ L/웰에서 첨가되었다. 상기 플레이트는 밀봉되었고, 서서히 교반시키면서 2 h 동안 37 $^{\circ}$ C에서 배양되었다. 상기 웰은 300 μ L/웰 세척 완충용액으로 3 번 세척되었다. 염소 항-마우스 2차 항체(저해 완충용액에서 1 : 3000 희석됨)이 접합된 말-래디시 페록시다아제(HRP)가 결합된 RL-2의 양을 측정하기 위해, 100 μ L/웰로 첨가되었다[To detect the amount of RL-2 bound horse-radish peroxidase (HRP) conjugated goat anti-mouse secondary antibody was added at 100 μ L/well]. 상기 플레이트는 서서히 교반시키면서 37 $^{\circ}$ C에서 60 min 동안 배양되었다. 그리고 난 다음에 각각의 웰은 300 μ L/웰의 세척 완충용액으로 3 번 세척되었다. 상기 검출 지시약, 100 μ L/웰의 Amplex Ultra RED 지시약(18 μ L 3 % 과산화수소, H₂O₂와 10 mL PBS 에 30 μ L의 10 mM Amplex Ultra Red 원액을 첨가함으로써 제조됨)이 첨가되었다. 상기 검출 지시약은 실온에서 15 분 동안 배양된 다음에, 530 nm에서 방출 및 590 nm에서 여기로 판독되었다.

[0481] ELISA 검정에 의해 검출된 바와 같이, O-GlcNAcylated 단백질의 양은, S자 모양 투여량 반응 곡선에 대한 표준 곡선 고정된 알고리즘(standard curve fitting algorithms)을 사용하여 각각의 농도의 테스트 화합물에 대해 표시되었다. 상기 데이터의 4 가지 파라미터 지수 함수(four parameter logistic curve)에 대한 수치가, 상기 테스트 화합물에 대한 효능 수치(potency value)인 상기 곡선의 변곡점(inflexion point)과 함께 측정되었다.

[0482] 겉보기 투과성(apparent permeability)(P_{app})의 측정을 위한 검정

[0483] 양-방향 수송(Bi-directional transport)이, 겉보기 투과성(P_{app})을 측정하기 위해 LLC-PK1 세포에서 평가되었다. LLC-PK1 세포는 단단한 단일분자층(tight monolayer)을 형성할 수 있고, 따라서 기저외측(basolateral)에서 정단(apical)(B→A) 및 정단에서 기저외측(A→B)으로 화합물의 벡터 이동(vectorial transport)을 평가하는데 사용될 수 있다.

[0484] P_{app}를 측정하기 위해, LLC-PK1 세포가 96-웰 트랜스웰 배양 플레이트(transwell culture plate)(Millipore)에서 배양되었다. 상기 테스트 화합물(1 μ M)을 포함하는 용액은, 10 mM HEPES와 함께 Hank's Balanced Salt Solution에서 제조되었다. 기질 용액(150 μ L)은 배양 플레이트의 상기 정단(A) 또는 상기 기저외측(B) 구획에 첨가되었고, 완충용액(150 μ L)이 상기 화합물을 포함하는 그러한 것에 상반되는 상기 구획에 첨가되었다. t = 3 h에서, 50 μ L의 샘플은 테스트 화합물을 투여된 단일분자층의 양면으로부터 제거되고, 96 웰 플레이트에 배치되었고, 신틸란트(scintillant)(200 μ L) 또는 내부 표준[100 μ L 라베톨롤(labetolol) 1 μ M]이 상기 샘플에 첨가되었고, 농도는 MicroBeta Wallac Trilux 신틸레이션 계수기(scintillation counter)(Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA)에서 계수된 액체 신틸레이션 또는 LCMS/MS[Applied Biosystems SCIEX API 5000 트리플 쿼드루플 질량분석계(triple quadruple mass spectrometer)]에 의해 측정되었다. [³H]베라파밀(Verapamil)(1 μ M)가 양성 대조군으로서 사용되었다. 상기 실험은 세 번 수행되었다.

[0485] 상기 겉보기 투과성, P_{app}은 t = 3 h에서 취해진 샘플에 대한 하기의 화학식에 의해 계산되었다:

$$P_{app} = \frac{\text{Volume of Receptor Chamber (mL)}}{[\text{Area of membrane (cm}^2\text{)}][\text{Initial Concentration } (\mu\text{M})]} \times \frac{\Delta \text{ in Concentration } (\mu\text{M})}{\Delta \text{ in Time (s)}}$$

[0486]

[0487] 이 식에서 : 수용체 챔버의 부피(Volume of Receptor Chamber)는 0.15 mL 이다; 멤브레인의 영역(Area of membrane)은 0.11 cm²이다; 상기 초기의 농도는, t = 3 h에서 리시버 구획(receiver compartments)에서 측정된 농도 더하기 상기 도너(donor)에서 측정된 상기 농도의 합이다; 농도에서 Δ (Δ in Concentration)가 3 h에서

리시버 구획에서의 농도이다; 및 시간에서 Δ (Δ in Time)가 상기 배양 시간($3 \times 60 \times 60 = 10800$ s)이다. P_{app} 는 10^{-6} cm/s로서 나타낸다. 상기 P_{app} (LLC-PK1 세포)는, $t = 3$ h에서 A 에서 B로의 수송에 대한 상기 P_{app} 및 B 에서 A로의 수송에 대한 P_{app} 의 평균이다:

$$P_{app}(LLC - PK1 Cells) = \frac{P_{app}(A \rightarrow B) + P_{app}(B \rightarrow A)}{2}$$

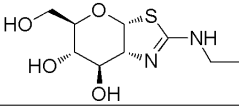
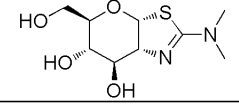
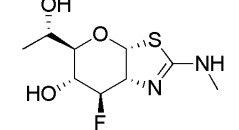
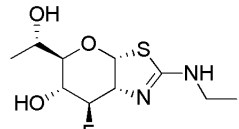
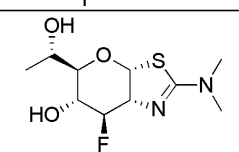
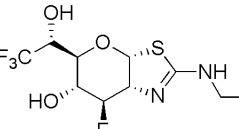
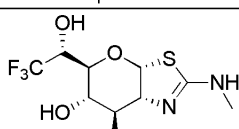
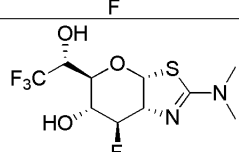
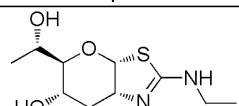
[0488]

[0489]

상기 나타낸 결합(binding), 세포-기초된(cell-based) 및 투과성 검정으로부터 대표적인 데이터는 하기의 표에 나타낸 것이다. 본 발명의 특정한 화합물은, 하나 또는 그 이상의 이러한 검정에서의 보다 우수한 효능 또는 투과성을 나타낸다. 비교를 위해, 첫 번째 두 개 표 엔트리(the first two table entries)는, WO 2008/025170에 기재된, 화합물 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(에틸아미노)-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6,7-디올 및 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(디메틸아미노)-5-(히드록시메틸)-5,6,7,7a-테트라히드로-3aH-피라노[3,2-d]티아졸-6,7-디올에 기재된 데이터를 나타낸 것이다.

[0490]

[표 5]

| 실시예 | 구조 | Cell-based E LISA EC ₅₀ (nM) | Fluorescence- based hOGA Ki (nM) | Papp LLC-PK1 cells (10 ⁻⁶ cm/s) |
|-----|---|---|--|--|
| N/A |  | 13 | 0.4 | < 1.0 |
| N/A |  | 10 | 0.3 | < 1.0 |
| 1 |  | 13 | 1.1 | 3.3 |
| 3 |  | ND | 12 | 5.2 |
| 5 |  | ND | 16 | 14 |
| 7 |  | ND | 16 | 15 |
| 9 |  | 74 | 3.5 | 6.6 |
| 11 |  | ND | 9.5 | 23 |
| 13 |  | ND | 26 | 2.3 |

[0491]

| 실시예 | 구조 | Cell-based E LISA EC ₅₀ (nM) | Fluorescence- based hOGA Ki (nM) | Papp LLC-PK1 cells (10 ⁻⁶ cm/s) |
|-----|----|---|--|--|
| 15 | | ND | 156 | 34 |
| 20 | | 50 | 3.5 | 3.4 |
| 29 | | ND | 492 | ND |
| 32 | | ND | 13 | 21 |
| 34 | | 5.2 | 0.3 | 1.9 |
| 37 | | ND | 266 | 2.1 |
| 38 | | 9.1 | 0.7 | 3.7 |
| 42 | | ND | 50 | ND |
| 43 | | ND | 390 | 2.4 |

[0492]

| 실시예 | 구조 | Cell-based E LISA EC ₅₀ (nM) | Fluorescence- based hOGA Ki (nM) | Papp LLC-PK1 cells (10 ⁻⁶ cm/s) |
|-----|----|---|--|--|
| 46 | | ND | 562 | ND |

[0493]

[0494]

본 발명은 하나 또는 그 이상의 실시형태에 관해서 기재되어 있다. 그러나, 이는 수많은 변형물 및 개조물(modifications)이 상기 청구항에 나타난 바와 같이 본 발명의 범위로부터 벗어남이 없이 제조될 수 있음이, 본 분야의 숙련자에게 명백할 것이다.

[0495]

참고문헌

1. C.R. Torres, G.W. Hart, *J Biol Chem* **1984**, 259, 3308-17.
2. R.S. Haltiwanger, G.D. Holt, and G.W. Hart, *J Biol Chem* **1990**, 265, 2563-8.
3. L.K. Kreppel, M.A. Blomberg, and G.W. Hart, *J Biol Chem* **1997**, 272, 9308-15.
4. W.A. Lubas, et al., *J Biol Chem* **1997**, 272, 9316-24.
5. W.A. Lubas, J.A. Hanover, *J Biol Chem* **2000**, 275, 10983-8.
6. D.L. Dong, G.W. Hart, *J Biol Chem* **1994**, 269, 19321-30.
7. Y. Gao, et al., *J Biol Chem* **2001**, 276, 9838-45.
8. E.P. Roquemore, et al., *Biochemistry* **1996**, 35, 3578-86.
9. S.P. Jackson, R. Tjian, *Cell* **1988**, 55, 125-33.
10. W.G. Kelly, M.E. Dahmus, and G.W. Hart, *J Biol Chem* **1993**, 268, 10416-24.
11. M.D. Roos, et al., *Mol Cell Biol* **1997**, 17, 6472-80.
12. N. Lamarre-Vincent, L.C. Hsieh-Wilson, *J Am Chem Soc* **2003**, 125, 6612-3.
13. F. Zhang, et al., *Cell* **2003**, 115, 715-25.
14. K. Vosseller, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**, 99, 5313-8.
15. W.A. Lubas, et al., *Biochemistry* **1995**, 34, 1686-94.
16. L.S. Griffith, B. Schmitz, *Biochem Biophys Res Commun* **1995**, 213, 424-31.
17. R.N. Cole, G.W. Hart, *J Neurochem* **1999**, 73, 418-28.
18. I. Braidman, et al., *Biochem J* **1974**, 143, 295-301.
19. R. Ueno, C.S. Yuan, *Biochim Biophys Acta* **1991**, 1074, 79-84.
20. C. Toleman, et al., *J Biol Chem* **2004**, 279, 53665-73.
21. F. Liu, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**, 101, 10804-9.
22. T.Y. Chou, G.W. Hart, *Adv Exp Med Biol* **2001**, 491, 413-8.
23. M. Goedert, et al., *Neuron* **1992**, 8, 159-68.
24. M. Goedert, et al., *Neuron* **1989**, 3, 519-26.
25. E. Kopke, et al., *J Biol Chem* **1993**, 268, 24374-84.
26. H. Ksiazek-Reding, W.K. Liu, and S.H. Ycn, *Brain Res* **1992**, 597, 209-19.
27. P.V. Arriagada, et al., *Neurology* **1992**, 42, 631-9.
28. K.P. Riley, D.A. Snowdon, and W.R. Markesbery, *Ann Neurol* **2002**, 51, 567-77.
29. I. Alafuzoff, et al., *Acta Neuropathol (Berl)* **1987**, 74, 209-25.
30. C.X. Gong, et al., *J Neural Transm* **2005**, 112, 813-38.
31. K. Iqbal, et al., *J Neural Transm Suppl* **2002**, 309-19.
32. K. Iqbal, et al., *J Mol Neurosci* **2003**, 20, 425-9.
33. W. Noble, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2005**, 102, 6990-5.
34. S. Le Corre, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2006**, 103, 9673-8.
35. S.J. Liu, et al., *J Biol Chem* **2004**, 279, 50078-88.
36. G. Li, H. Yin, and J. Kuret, *J Biol Chem* **2004**, 279, 15938-45.
37. T.Y. Chou, G.W. Hart, and C.V. Dang, *J Biol Chem* **1995**, 270, 18961-5.
38. X. Cheng, G.W. Hart, *J Biol Chem* **2001**, 276, 10570-5.
39. X. Cheng, et al., *Biochemistry* **2000**, 39, 11609-20.
40. L.S. Griffith, B. Schmitz, *Eur J Biochem* **1999**, 262, 824-31.
41. K. Kamemura, G.W. Hart, *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* **2003**, 73, 107-36.
42. L. Wells, et al., *J Biol Chem* **2004**, 279, 38466-70.
43. L. Bertram, et al., *Science* **2000**, 290, 2302-3.
44. S. Hoyer, et al., *Journal of Neural Transmission* **1998**, 105, 423-438.
45. C.X. Gong, et al., *Journal of Alzheimers Disease* **2006**, 9, 1-12.

[0496]

46. W.J. Jagust, et al., *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **1991**, *11*, 323-330.
47. S. Hoyer, *Experimental Gerontology* **2000**, *35*, 1363-1372.
48. S. Hoyer, in *Frontiers in Clinical Neuroscience: Neurodegeneration and Neuroprotection*, Vol. 541, **2004**, 135-152.
49. R.N. Kalaria, S.I. Harik, *Journal of Neurochemistry* **1989**, *53*, 1083-1088.
50. I.A. Simpson, et al., *Annals of Neurology* **1994**, *35*, 546-551.
51. S.M. de la Monte, J.R. Wands, *Journal of Alzheimers Disease* **2005**, *7*, 45-61.
52. X.W. Zhu, G. Perry, and M.A. Smith, *Journal of Alzheimers Disease* **2005**, *7*, 81-84.
53. J.C. de la Torre, *Neurological Research* **2004**, *26*, 517-524.
54. S. Marshall, W.T. Garvey, and R.R. Traxinger, *Faseb J* **1991**, *5*, 3031-6.
55. S.P. Iyer, Y. Akimoto, and G.W. Hart, *J Biol Chem* **2003**, *278*, 5399-409.
56. K. Brickley, et al., *J Biol Chem* **2005**, *280*, 14723-32.
57. S. Knapp, C.H. Yang, and T. Haimowitz, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7101-7104.
58. S.P. Iyer, G.W. Hart, *J Biol Chem* **2003**, *278*, 24608-16.
59. M. Jinck, et al., *Nat Struct Mol Biol* **2004**, *11*, 1001-7.
60. K. Kamemura, et al., *J Biol Chem* **2002**, *277*, 19229-35.
61. Y. Deng, et al., *FASEB J.* **2007**, fj.07-8309com.
62. L.F. Lau, et al., *Curr Top Med Chem* **2002**, *2*, 395-415.
63. M.P. Mazanetz, P.M. Fischer, *Nature Reviews Drug Discovery* **2007**, *6*, 464-479.
64. S.A. Yuzwa, et al., *Nat Chem Biol* **2008**, *4*, 483-490.
65. P. Bounelis, et al., *Shock* **2004**, *21* 170 Suppl. 2, 58-58.
66. N. Fulop, et al., *Circulation Research* **2005**, *97*, E28-E28.
67. J. Liu, R.B. Marchase, and J.C. Chatham, *Faseb Journal* **2006**, *20*, A317-A317.
68. R. Marchase, et al., *PCT Int. Appl. WO 2006016904* **2006**.
69. N. Fulop, et al., *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2004**, *37*, 286-287.
70. N. Fulop, et al., *Faseb Journal* **2005**, *19*, A689-A690.
71. J. Liu, R.B. Marchase, and J.C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2007**, *42*, 177-185.
72. L.G. Not, et al., *Faseb Journal* **2006**, *20*, A1471-A1471.
73. S.L. Yang, et al., *Shock* **2006**, *25*, 600-607.
74. L.Y. Zou, et al., *Faseb Journal* **2005**, *19*, A1224-A1224.
75. R.B. Marchase, et al., *Circulation* **2004**, *110*, 1099-1099.
76. J. Liu, et al., *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2006**, *40*, 303-312.
77. J. Liu, J.C. Chatham, and R.B. Marchase, *Faseb Journal* **2005**, *19*, A691-A691.
78. T. Nagy, et al., *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2006**, *290*, C57-C65.
79. N. Fulop, R.B. Marchase, and J.C. Chatham, *Cardiovascular Research* **2007**, *73*, 288-297.
80. T. Lefebvre, et al., *Expert Review of Proteomics* **2005**, *2*, 265-275.
81. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* **1993**, *293* (Pt 3), 781-8.
82. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* **1996**, *316* (Pt 2), 695-6.
83. L. Wells, K. Vosseller, and G.W. Hart, *Science* **2001**, *291*, 2376-8.
84. J.A. Hanover, *FASEB J* **2001**, *15*, 1865-76.
85. D.A. McClain, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**, *99*, 10695-9.
86. P.J. Yao, P.D. Colman, *J Neurosci* **1998**, *18*, 2399-411.
87. W.H. Yang, et al., *Nature Cell Biology* **2006**, *8*, 1074-U53.
88. B. Triggs-Raine, D.J. Mahuran, and R.A. Gravel, *Adv Genet* **2001**, *44*, 199-224.
89. D. Zhou, et al., *Science* **2004**, 1786-89.
90. G. Legler, et al., *Biochim Biophys Acta* **1991**, *1080*, 89-95.
91. M. Horsch, et al., *Eur J Biochem* **1991**, *197*, 815-8.

[0497]

92. J. Liu, et al., *Chem Biol* **2001**, 8, 701-11.
93. S. Knapp, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6804-6805.
94. V.H. Lillelund, et al., *Chem Rev* **2002**, 102, 515-53.
95. R.J. Konrad, et al., *Biochem J* **2001**, 356, 31-41.
96. K. Liu, et al., *J Neurochem* **2004**, 89, 1044-55.
97. G. Parker, et al., *J Biol Chem* **2004**, 279, 20636-42.
98. E.B. Arias, J. Kim, and G.D. Cartee, *Diabetes* **2004**, 53, 921-30.
99. A. Junod, et al., *Proc Soc Exp Biol Med* **1967**, 126, 201-5.
100. R.A. Bennett, A.E. Pegg, *Cancer Res* **1981**, 41, 2786-90.
101. K.D. Kroncke, et al., *Biol Chem Hoppe Seyler* **1995**, 376, 179-85.
102. H. Yamamoto, Y. Uchigata, and H. Okamoto, *Nature* **1981**, 294, 284-6.
103. K. Yamada, et al., *Diabetes* **1982**, 31, 749-53.
104. V. Burkart, et al., *Nat Med* **1999**, 5, 314-9.
105. M.D. Roos, et al., *Proc Assoc Am Physicians* **1998**, 110, 422-32.
106. Y. Gao, G.J. Parker, and G.W. Hart, *Arch Biochem Biophys* **2000**, 383, 296-302.
107. R. Okuyama, M. Yachi, *Biochem Biophys Res Commun* **2001**, 287, 366-71.
108. N.E. Zachara, et al., *J Biol Chem* **2004**, 279, 30133-42.
109. J.A. Hanover, et al., *Arch Biochem Biophys* **1999**, 362, 38-45.
110. K. Liu, et al., *Mol Cell Endocrinol* **2002**, 194, 135-46.
111. M.S. Macaulcy, et al., *J Biol Chem* **2005**, 280, 25313-22.
112. B.L. Mark, et al., *J Biol Chem* **2001**, 276, 10330-7.
113. R.S. Haltiwanger, K. Grove, and G.A. Philipsberg, *J Biol Chem* **1998**, 273, 3611-7.
114. D.J. Miller, X. Gong, and B.D. Shur, *Development* **1993**, 118, 1279-89.
115. L.Y. Zou, et al., *Shock* **2007**, 27, 402-408.
116. J.B. Huang, A.J. Clark, and H.R. Petty, *Cellular Immunology* **2007**, 245, 1-6.
117. N.E. Zachara, et al., *Abstract 418 in Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research*. Honolulu, Hawaii, **2004**.
118. L.Y. Zou, et al., *Faseb Journal* **2006**, 20, A1471-A1471.
119. V. Champattanachai, R.B. Marchase, and J.C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2007**, 292, C178-C187.
120. V. Champattanachai, R.B. Marchase, and J.C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2008**, 294, C1509-C1520.
121. I. Khlistunova, et al., *Current Alzheimer Research* **2007**, 4, 544-546.
122. P. Friedhoff, et al., *Biochemistry* **1998**, 37, 10223-10230.
123. M. Pickhardt, et al., *Journal of Biological Chemistry* **2005**, 280, 3628-3635.

[0498]