



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년04월08일

(11) 등록번호 10-1610165

(24) 등록일자 2016년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07C 229/50 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01) C07C 237/48 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7014774

(22) 출원일자(국제) 2008년12월10일

심사청구일자 2013년09월30일

(85) 번역문제출일자 2010년07월02일

(65) 공개번호 10-2010-0100939

(43) 공개일자 2010년09월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/086171

(87) 국제공개번호 WO 2009/076408

국제공개일자 2009년06월18일

(30) 우선권주장

61/007,220 2007년12월11일 미국(US)

61/049,219 2008년04월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

J. Med. Chem. Vol. 47, 2004\*

Bioorg. Med. Chem. Letters. Vol. 12, 2002

WO2000037426 A1

US6498196 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

세라밴스 바이오파마 알앤디 아이피, 엘엘씨

미국 캘리포니아 94080 사우쓰 샌프란시스코 게이 트웨이 불러바드 901

(72) 발명자

트랩 셴 쥬.

미국 캘리포니아 94117 샌프란시스코 월러 스트리트 844에이

리드베터 마이클 알.

미국 캘리포니아 94577 샌리앤드로 비버리 애비뉴 335

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

리엔목특허법인

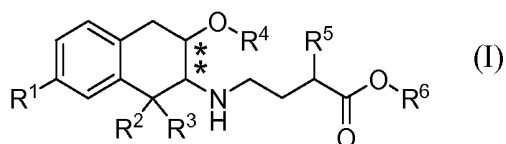
전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 류 오피오이드 수용체 길항제로서의 3-카르복시프로필-아미노테트라린 유도체

## (57) 요약

본 발명은 류 오피오이드 수용체의 길항제인, 하기 식 (I)을 가지며:



상기에서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및  $R^6$ 는 본 명세서에서 정의되는 것인 3-카르복시프로필-아미노테트라린 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 류 오피오이드 수용체 활성화와 관련된 병태를 치료하기 위해 상기 화합물을 사용하는 방법, 및 상기 화합물을 제조하는데 유용한 방법 및 중간체들을 제공한다.

(72) 발명자

**롱 대니얼 디.**

미국 캘리포니아 94114 샌프란시스코 23rd 스트리트 4358

**제이콥슨 존 알.**

미국 캘리포니아 94402 산마테오 오크 밸리 로드 16

**반 다이크 프리실라**

미국 캘리포니아 94102 샌프란시스코 펠 스트리트 550 #5

**콜송 피에르-장**

미국 캘리포니아 94107 샌프란시스코 브라이언트 스트리트 301 #403

**라프타 미로슬라브**

미국 캘리포니아 94085 쉐니베일 이스트 듀언 애비뉴 411

**위 잉**

미국 캘리포니아 94085 쉐니베일 이스캘론 애비뉴 1000 아파트먼트 케이2088

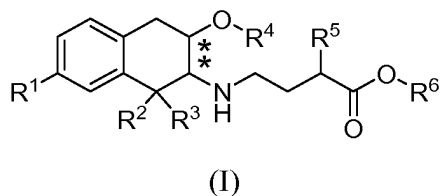
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 식 (I)을 가지며;



상기에서

$R^1$ 은  $-OR^a$  또는  $-C(O)NR^bR^c$ 이고;

$R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 은 각각 독립적으로  $C_{1-3}$ 알킬이고;

$R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬, 페닐, 시클로헥실,  $-(CH_2)_{1-3}$ -시클로헥실, 및  $-(CH_2)_{1-3}$ -페닐로부터 선택되며;

$R^a$ ,  $R^b$ , 및  $R^c$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-3}$ 알킬이고; 및

$R^6$ 는 수소 또는  $C_{1-3}$ 알킬이며; 및

별표로 표시된 키랄 중심에서의 치환기들은 트랜스 구조로 존재하는 것인 화합물;

또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^1$ 은  $-OH$  또는  $-C(O)NH_2$ 인 것인 화합물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,  $R^1$ 은  $-C(O)NH_2$ 인 것인 화합물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 각각 독립적으로 메틸 또는 에틸인 것인 화합물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 각각 에틸인 것인 화합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 는 메틸인 것인 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$ 는  $C_{3-5}$ 알킬, 시클로헥실,  $-(CH_2)_{1-3}$ -시클로헥실, 및  $-(CH_2)_{1-3}$ -페닐로부터 선택되는 것인 화합물.

## 청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$ 는 시클로헥실메틸인 것인 화합물.

## 청구항 9

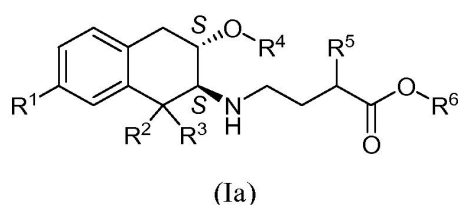
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^6$ 는 수소인 것인 화합물.

## 청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^6$ 는 메틸인 것인 화합물.

## 청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키랄 중심에서의 입체화학(stereochemistry)은 하기 식 (Ia)에 표시된 바와 같이, (2S), (3S)인 것인 화합물:



## 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물은:

(S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실 메틸-부티르산;

(S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실 메틸-부티르산 메틸 에스테르;

(S)-4-((2R,3R)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실 메틸-부티르산 메틸 에스테르;

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-4-메틸-펜탄산 메틸 에스테르;

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-4-메틸-펜탄산;

(R)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-3-메틸-부티르산;

(R)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-4,4-디메틸-펜탄산;

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-헵탄산;

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-5-페닐-펜탄산;

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-4,4-디메틸-펜탄산;

(S)-2-벤질-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산;

- (R)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-헥산산;
- (S)-4-((2R,3R)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산;
- (R)-4-((2R,3R)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산;
- (R)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산;
- (S)-2-시클로헥실메틸-4-((2S,3S)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산;
- (S)-2-시클로헥실메틸-4-((2R,3R)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산;
- (R)-2-시클로헥실메틸-4-((2S,3S)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산; 및
- (R)-2-시클로헥실메틸-4-((2R,3R)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산;
- 및 그의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 13

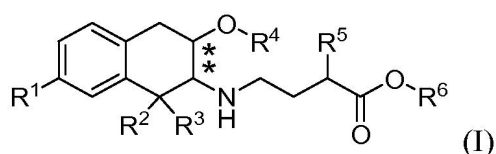
제1항 내지 제3항 및 제12항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 오피오이드-유발 장 기능장애(opioid-induced bowel dysfunction), 수술 후 장폐색증(post-operative ileus), 또는 위장관의 운동성 감소 장애 치료용 약학적 조성물.

### 청구항 14

삭제

### 청구항 15

하기 식 (I)을 가지며,



상기에서,

$R^1$ 은  $-OR^a$  또는  $-C(O)NR^bR^c$ 이고;

$R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로  $C_{1-3}$ 알킬이고;

$R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬, 페닐, 시클로헥실,  $-(CH_2)_{1-3}$ -시클로헥실 및  $-(CH_2)_{1-3}$ -페닐로부터 선택되며;

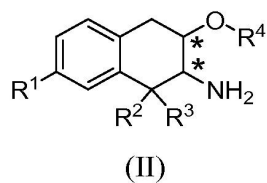
$R^a$ ,  $R^b$ , 및  $R^c$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-3}$ 알킬이고; 및

$R^6$ 는 수소 또는  $C_{1-3}$ 알킬이며; 및

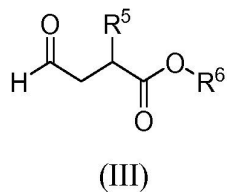
별표로 표시된 키랄 중심에서의 치환기들은 트랜스 구조로 존재하는 것인 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법

으로서, 상기 방법은:

(a) 하기 식 (II)의 화합물을:



하기 식 (III)을 가지며:



상기에서 R<sup>6</sup>는 C<sub>1-3</sub>알킬인 것인 화합물과 0℃ 내지 주변 온도에서 30분 내지 3시간 동안 반응시키는 단계; 및

(b) R<sup>6</sup>가 수소인 경우, 단계 (a)의 생성물을 염기와 접촉시켜 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하는 단계를 포함하는 것인 방법.

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

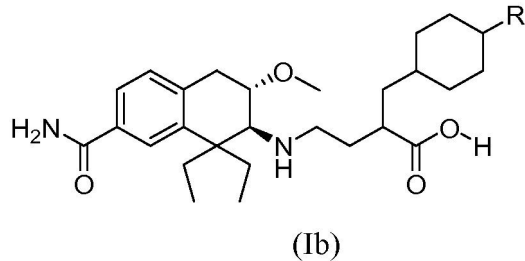
삭제

## 청구항 26

삭제

## 청구항 27

사람에 하기 식 (Ib)를 가지며 식 중 R은 수소인 화합물을 투여함으로써 인 비보(in vivo)에서 생성되는, 하기 식 (Ib)를 가지며 식 중 R은 히드록실인 화합물:



## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 뮤 오피오이드 수용체 길항제로서 유용한 3-카르복시프로필-아미노테트라린 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 뮤 오피오이드 수용체 활성화에 의해 매개되는 의학적 상태를 치료 또는 개선하기 위해 상기 화합물을 이용하는 방법, 및 상기 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 일반적으로 내인성 오피오이드가 위장관 생리에 있어 복합적 역할을 수행하는 것으로 당업계에 의해 이해된다. 오피오이드 수용체는 중추 신경계 및 위장관(GI)을 포함하는 말초 영역 모두에서, 즉 신체 전체에 걸쳐 발현된다.

[0003] 모르핀을 전형적인 예로 하는, 오피오이드 수용체에서 효능제(agonist)로서 기능하는 화합물이 중등도 내지 중증의 통증의 치료를 위한 진통 요법의 주축이다. 불행하게도, 오피오이드 진통제의 사용은 오피오이드-유발 장 기능장애(opioid-induced bowel dysfunction :OBD)로 통칭되는, 위장관에 대한 유해한 효과와 종종 연관된다. OBD는 변비, 감소된 위 배출, 복부의 통증 및 불편감, 복부 팽만감(bloating), 구역, 및 위식도역류 같은 증상들을 포함한다. 중추 및 말초의 오피오이드 수용체 모두 오피오이드 사용 후에 위장관 이동(gastrointestinal transit)의 지연에 관여할 것으로 보인다. 그러나 위장관에 있는 말초 오피오이드 수용체들이 오피오이드가 위장관 기능에 미치는 유해한 효과에 주된 책임이 있다는 증거가 있다.

[0004] 오피오이드의 부작용은 주로 말초 수용체에 의해 매개되는 것인 반면 진통은 그 기원이 중추적이므로, 말초신경 선택적 길항제(peripherally selective antagonist)는 진통의 유익한 중추적 효과를 방해하거나, 또는 약물중단에 따른 중추신경계 급단 증상을 촉발시키지 않으면서 바람직하지 않은 위장관 관련 부작용을 잠재적으로 막을 수 있을 것이다.

[0005] 뮤(mu), 델타(delta), 및 카파(kappa)로 표시되는 세 가지 주요 오피오이드 수용체 아형(subtype)들 중에서, 가장 임상적으로 많이 사용되는 오피오이드 진통제는 뮤 오피오이드 수용체 활성화를 통해 작용하여 진통효과를 발휘하고 위장관 운동성을 변경시키는 것으로 생각된다. 따라서 말초신경 선택적 뮤 오피오이드 길항제는 오피오이드-유발 장 기능장애를 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 바람직한 작용제(agent)는 인 비트로에서 뮤 오피오이드 수용체에 유의성 있는 결합을 나타내고 위장관 동물 모델에서 인 비보 활성을 가질 것이다.

[0006] 수술 후 장폐색증(Postoperative ileus: POI)은 복부수술 또는 다른 수술 후에 발생하는, 위장관의 운동성이 감소되는 질환이다. POI의 증상은 OBD의 증상과 유사하다. 또한, 외과 환자들은 종종 수술 중 및 수술 후에 오피오이드 진통제로 치료받기 때문에, POI의 지속이 오피오이드 사용과 관련한 GI 운동성의 감소에 의해 더 심각해

질 수 있다. 따라서 OBD를 치료하는데 유용한 뮤 오피오이드 길항제는 POI의 치료에 있어서도 유익할 것으로 기대된다.

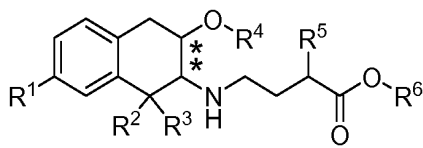
## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 뮤 오피오이드 수용체 길항제 활성을 보유하는 신규한 화합물 및 그의 제조를 위한 중간체들을 제공한다.

### 과제의 해결 수단

[0008] 따라서, 본 발명은 하기 식 (I)을 가지며:



(I)

[0009]

[0010] 상기에서

[0011]  $R^1$ 은  $-OR^a$  또는  $-C(O)NR^bR^c$ 이고;

[0012]  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로  $C_{1-3}$ 알킬이고;

[0013]  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬, 페닐, 시클로헥실,  $-(CH_2)_{1-3}$ -시클로헥실 및  $-(CH_2)_{1-3}$ 페닐로부터 선택되며;

[0014]  $R^a$ ,  $R^b$ , 및  $R^c$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-3}$ 알킬이고; 및

[0015]  $R^6$ 은 수소 또는  $C_{1-3}$ 알킬이며; 및

[0016] 별표(asterisk)로 표시된 키랄 중심에서 상기 치환기들은 트랜스 구조로 존재하는 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 뮤 오피오이드 수용체 활성과 관련된 질환 또는 병태(condition), 예를 들면 오피오이드-유발 장 기능장애 및 수술 후 장폐색증과 같은 위장관의 운동성 감소 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 포유동물에, 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] 본 발명의 화합물은 또한 연구 도구, 즉 생물학적 시스템 또는 샘플을 연구하거나 다른 화합물들의 활성을 연구하기 위한 연구 도구로도 사용될 수 있다. 그에 따라, 본 발명의 또다른 방법 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 뮤 오피오이드 수용체 활성을 갖는 신규한 화합물을 발견하기 위한 생물학적 시스템 또는 샘플을 연구하기 위한 연구 도구로서 사용하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 생물학적 시스템이나 샘플과 본 발명의 화합물을 접촉시키는 단계 및 상기 화합물에 의해 유발된 상기 생물학적 시스템이나 샘플에 대한 효과를 결정하는 단계를 포함한다.

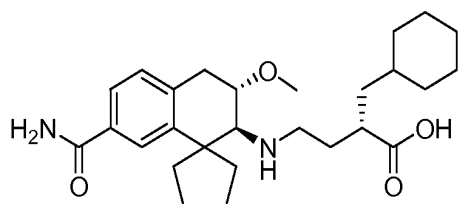
[0020] 분리된 별개의 양태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한, 본 명세서에서 기술된 합성 방법 및 중간체들을 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한 의학적 치료에 이용하기 위한 본 명세서에 기술된 것과 같은 본 발명의 화합물, 및 포유동물에서 뮤 오피오이드 수용체 활성과 관련된 질병 또는 상태, 예를 들면 위장관의 운동성 감소 장애를 치료하기 위한 제제(formulation) 또는 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0022] 본 발명은 식 (I)의 3-카르복시프로필-아미노테트라린 뮤 오피오이드 수용체 길항제, 그의 약학적으로 허용가능

한 염, 및 그의 제조를 위한 중간체를 제공한다. 다음의 치환기 및 값(value)들은 본 발명의 다양한 양태들의 대표적인 예를 제공하기 위한 것으로 의도된다. 이러한 대표 값들은 그러한 양태들을 더욱 명확히 하기 위한 것이며 다른 값들을 배제하거나 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

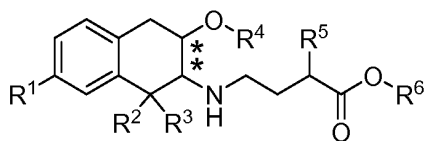
- [0023] 특정한 양태에서,  $R^1$ 은  $-OR^a$  또는  $-C(O)NR^bR^c$ 이다.
- [0024] 또다른 특정한 양태에서,  $R^1$ 은  $-OH$  또는  $-C(O)NH_2$ 이다.
- [0025] 또한 또다른 특정한 양태에서,  $R^1$ 은  $-C(O)NH_2$ 이다.
- [0026] 특정한 양태에서,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 각각 독립적으로  $C_{1-3}$ 알킬이다.
- [0027] 또다른 특정한 양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 각각 독립적으로 메틸 또는 에틸이다.
- [0028] 또한 다른 양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 각각 에틸이거나; 또는  $R^2$  및  $R^3$ 는 각각 메틸이다.
- [0029] 특정한 양태에서,  $R^4$ 는 메틸이다.
- [0030] 특정한 양태에서,  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬, 페닐, 시클로헥실,  $-(CH_2)_{1-3}$ -시클로헥실, 및  $-(CH_2)_{1-3}$ -페닐로부터 선택된다.
- [0031] 또다른 특정한 양태에서,  $R^5$ 는  $C_{3-5}$ 알킬, 시클로헥실,  $-(CH_2)_{1-3}$ -시클로헥실, 및  $-(CH_2)_{1-3}$ -페닐로부터 선택된다.
- 본 양태에서 대표적인  $R^5$  그룹은, n-펜틸, n-부틸, 2,2-디메틸프로필, 2-메틸프로필, 1-메틸에틸, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 4-페닐부틸, 및 페닐메틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0032] 또한 또다른 특정한 양태에서,  $R^5$ 는 시클로헥실메틸이다..
- [0033] 특정한 양태에서,  $R^6$ 는 수소 또는  $C_{1-3}$ 알킬이다.
- [0034] 또다른 양태에서,  $R^6$ 는 수소이고, 즉 상기 화합물은 카르복시산이다.
- [0035] 본 발명의 카르복시산은 류 오피오이드 수용체에서 강력한 길항제인 것으로 확인되었다.
- [0036] 또한 다른 양태들에서,  $R^6$ 는  $C_{1-3}$ 알킬이거나, 또는  $R^6$ 는 메틸이고, 즉 상기 화합물은 에스테르이다.
- [0037] 이하 기술되는 바와 같이, 본 발명의 에스테르는 본 발명의 카르복시산의 제조에 있어 유용한 중간체이다. 또한,  $R^1$ 이  $C(O)NH_2$ 이고,  $R^2$  및  $R^3$ 가 각각 에틸이고,  $R^4$ 는 메틸이고,  $R^5$ 는 2-메틸프로필 또는 시클로헥실메틸이며,  $R^6$ 가 메틸인 에스테르 화합물은 류 오피오이드 수용체에서 강력한 길항제인 것으로 나타났다.
- [0038] 본 발명은 또한 본 명세서에서 실시예 1-16의 화합물을 제공한다.
- [0039] 본 명세서에서 사용되는 화합물 명명법이 하기 실시예 1의 화합물에 대해 예시되며:



- [0040]
- [0041] 상기 화합물은 AutoNom 소프트웨어(MDL 인포메이션 시스템, GmbH, 프랑크푸르트, 독일)에서 구현된 IUPAC 명명법에 따르면, (S)-4-(2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일아미노)-2-(시클로헥실메틸)부티르산이다. 편의를 위하여, 본 명세서에서 이중고리(bicyclic) 1,2,3,4-테트라히드로나프

탈렌-2-일아미노 그룹은 대안적으로 일반명인, "아미노 테트라린(amino tetralin)"으로 지칭된다.

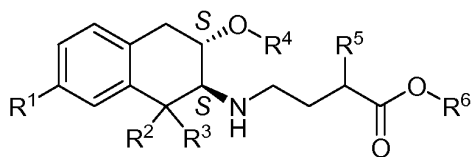
[0042] 본 발명의 모든 화합물들은 하기 식 (I)에서 별표로 표시된 두 개의 키랄 중심(chiral center)에 대하여, 트랜스 구조(configuration)로 존재한다:



[0043]

[0044] 아미노테트라린 그룹의 입체화학 외에도, 본 발명의 화합물은 치환기 R<sup>5</sup>가 부착된 탄소 원자에서 키랄 중심을 포함할 수 있다. 상기 화합물은 순수한 부분입체이성체(diastereomer), 예를 들어 상기 도식된 실시예 1의 화합물의 (2S),(3S) 부분입체이성체이거나, 또는 (2S),(3S) 부분입체이성체 및 (2R),(3R) 부분입체이성체의 혼합물일 수 있다. 이러한 부분입체이성체 혼합물은 본 명세서에서 접두사 트랜스(trans)로 표시된다. 따라서, 달리 명시되지 않는 한, 본 발명은 순수한 부분입체이성체, 부분입체이성체의 혼합물, 라세미 혼합물, 및 이성질체의 입체이성질체-강화(stereoisomer-enriched) 혼합물을 포함한다. 화합물의 입체화학이 특정된 경우, 조성물 전체로서의 유용성이 그러한 다른 이성질체의 존재에 의해 제거되지 않는다면, 달리 명시되지 않는 한 미량의 다른 입체이성질체가 본 발명의 조성물에 존재할 수 있는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0045] 또다른 양태에서, 본 발명은 하기 식 (Ia)의 화합물을 제공하며:



(Ia)

[0046]

[0047] 상기에서, 키랄 중심에서의 입체화학은 (2S),(3S)이고 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, 및 R<sup>6</sup>은 전술된 어느 값이나 취할 수 있다.

[0048] 특별한 양태에서, 본 발명은 식 (Ia)을 가지며:

[0049] R<sup>1</sup>은 -C(O)NH<sub>2</sub>이고;

[0050] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 각각 에틸이고;

[0051] R<sup>4</sup>는 메틸이고;

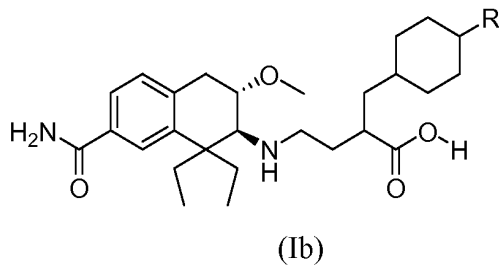
[0052] R<sup>5</sup>는 C<sub>3-5</sub>알킬, 시클로헥실, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-시클로헥실, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-페닐로부터 선택되며; 및

[0053] R<sup>6</sup>는 수소 또는 메틸인 것인 화합물;

[0054] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0055] 포유동물에 투여되는 경우, 의약 화합물은 일반적으로 신체 내에서 대사에 의해 배설될 수 있는 형태로 변형된다. 이하 실시예 부분에서 기술되는 바와 같이, 본 화합물의 대사적 변형은 본 발명의 화합물을 동결보존된(cryopreserved) 사람의 간세포와 함께 인큐베이션시키고 그로부터 수득되는 대사산물(metabolite)을 공지의 구조를 갖는 화합물과 비교함으로써 연구되었다. 그로부터 얻어진 결과는 실시예 1의 화합물의 주된 히드록실 대사산물은 시클로헥실 고리의 4번 위치에서 히드록시기로 치환된다는 결론을 뒷받침한다.

[0056] 따라서, 또다른 양태에서는, 본 발명은 하기 식 (Ib)를 가지며 R은 히드록실인 화합물을 제공하고:



[0057]

[0058] 상기 식 (Ib)를 가지며 R은 히드록실인 화합물은 사람에게 식 (Ib)를 가지며 R은 수소인 화합물을 투여함으로써 인 비보에서 생성된다.

[0059] **정의**

[0060] 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 기술할 때, 달리 명시되지 않는 한 하기의 용어들은 하기의 의미를 갖는다.

[0061] 용어 "알킬(alkyl)"은 직선형 또는 분지형(branched) 또는 그들의 조합일 수 있는 1가의 포화 탄화수소기를 의미한다. 달리 정의되지 않는 한, 그와 같은 알킬기는 통상적으로 1개 내지 10개의 탄소원자를 포함한다. 대표적인 알킬기는 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필(n-Pr), 이소프로필(i-Pr), n-부틸(n-Bu), 세크-부틸(sec-butyl), 이소부틸, 터트-부틸, n-펜틸, n-헥실, 2,2-디메틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-에틸부틸, 2,2-디메틸펜틸, 2-프로필펜틸 등을 포함한다.

[0062] 용어 "화합물(compound)"은 합성적으로 제조되었거나 또는 생체 내 대사와 같은 다른 임의의 방법을 이용하여 제조된 화합물을 의미한다.

[0063] 용어 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되었을 때 치료 효과를 나타내는데 충분한 양을 의미한다.

[0064] 본 명세서에서 사용된 용어 "치료(treatment)"는 포유동물(특히 사람)과 같은 환자의 질환, 장애, 또는 의학적 상태의 치료를 의미하며 하기를 포함한다:

[0065] (a) 질환, 장애 또는 의학적 상태의 발생을 예방하는 것, 즉 환자에 대한 예방적 치료;

[0066] (b) 질환, 장애, 또는 의학적 상태를 개선시키는 것, 즉 다른 치료제의 효과를 중화(counteract)시키는 것을 포함하여 환자의 질환, 장애 또는 의학적 상태를 제거하거나 그의 퇴보를 초래하는 것;

[0067] (c) 질환, 장애, 또는 의학적 상태를 억제하는 것, 즉 환자의 질환, 장애, 또는 의학적 상태의 진행을 늦추거나 정지시키는 것; 또는

[0068] (d) 환자의 질환, 장애, 또는 의학적 상태의 증상을 완화시키는 것.

[0069] 용어 "약학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically-acceptable salt)"은 포유동물과 같은, 환자에의 투여가 허용가능한 산 또는 염기로부터 제조된 염을 의미한다. 그와 같은 염은 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산 및 약학적으로 허용가능한 염기로부터 유래할 수 있다. 통상적으로, 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 산으로부터 제조된다.

[0070] 약학적으로 허용가능한 산으로부터 유래한 염은 아세트산염, 아디프산염, 벤젠술포산(benzensulfonic)염, 벤조산(benzoic)염, 캄포스술포산(camphorsulfonic)염, 시트르산(citric)염, 에탄술포산(ethanesulfonic)염, 퓨마르산(fumaric)염, 글루콘산(gluconic)염, 글루탐산(glutamic)염, 글리콜산(glycolic)염, 히드로브롬산(hydrobromic)염, 염산(hydrochloric)염, 락트산(lactic)염, 말레산(maleic)염, 말산(malic)염, 만델산(mandelic)염, 메탄술포산(methanesulfonic)염, 뮤신산(mucic)염, 질산(nitric)염, 옥살산(oxalic)염, 판토텐산(pantothenic)염, 포스포르산(phosphoric)염, 숙신산(succinic)염, 황산(sulfuric)염, 타르타르산(tartaric)염, p-톨루엔술포산(p-toluenesulfonic)염, 지나포산(xinafoic)(1-히드록시-2-나프토산(1-hydroxy-2-naphthoic acid))염, 나프탈렌-1,5-디술포산(naphthalene-1,5-disulfonic)염 등을 포함한다.

[0071] 용어 "아미노-보호기(amino-protecting group)"는 아미노 질소에서 원하지 않는 반응을 방지하기에 적절한 보호기를 의미한다. 대표적인 아미노-보호기는 포르밀; 아실기, 예를 들면 아세틸 및 트리플루오로아세틸과 같은 알

카노일기(alkanoyl groups); 터트-부톡시카르보닐(Boc)과 같은 알콕시카르보닐기; 벤질옥시카르보닐 (Cbz) 및 9-플루오렌일메톡시카르보닐(9-fluorenylmethoxycarbonyl)(Fmoc)과 같은 아릴메톡시카르보닐기(arylmethoxycarbonyl groups); 벤질(Bn), 트리틸(trityl)(Tr), 및 1,1-디-(4'-메톡시페닐)메틸과 같은 아릴메틸기; 트리메틸실릴(TMS) 및 터트-부틸디메틸실릴(TBDMS)과 같은 실릴기; 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0072] 용어 "히드록시-보호기(hydroxy-protecting group)"는 히드록시기에서 원하지 않는 반응을 방지하기에 적절한 보호기를 의미한다. 대표적인 히드록시-보호기는, 메틸, 에틸 및 tert-부틸과 같은 알킬기; 아실기, 예를 들면 아세틸과 같은 알카노일기; 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 9-플루오렌일메틸(Fm), 및 디페닐메틸(벤즈히드릴, DPM)과 같은 아릴메틸기; 트리메틸실릴(TMS) 및 터트-부틸디메틸실릴(TBDMS)과 같은 실릴기; 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

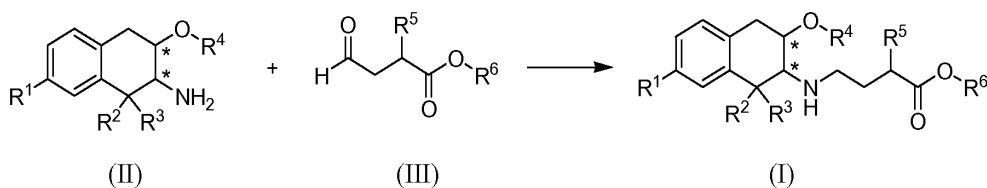
# [0073] 일반적인 합성 방법

[0074] 본 발명의 화합물은 하기의 일반적인 방법 및 절차를 이용하여 용이하게 입수가 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 본 발명의 특정한 양태가 하기 반응식(scheme)에 예시되나, 당업자는 본 발명의 모든 양태들은 본 명세서에 기술된 방법을 이용하거나 당업자에게 알려진 다른 방법, 시약 및 출발 물질을 이용하여 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 통상적인 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰 비율, 용매, 압력 등)이 주어진 경우, 달리 언급되지 않는 한 다른 공정 조건들도 이용될 수 있다는 것이 또한 인식될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 바뀔 수 있으나, 그러한 조건은 통상적인 최적화 절차에 따라, 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0075] 또한, 특정 작용기에서 원하지 않는 반응이 일어나는 것을 방지하기 위해 통상적인 보호기가 필요할 수 있다는 것도 당업자들에게 명백할 것이다. 특정한 작용기를 위한 적절한 보호기, 및 보호 및 탈보호를 위한 적합한 조건의 선택은 당해 기술분야에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, 다수의 보호기들 및 그들의 도입 및 제거가 T. W. Greene 및 G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 제3판, Wiley, New York, 1999, 및 그에 인용된 참조문헌에 기술되어 있다.

[0076] 통상적인 합성 방법에서, 식 (I)을 가지며 식 중 R<sup>6</sup>는 C<sub>1-3</sub>알킬인 것인 본 발명의 에스테르는 반응식 A에 표시된 바와 같이 제조된다(달리 명시되지 않은 경우, 다음 반응식에 표시된 치환기 및 변수들은 상기에서 제공된 정의를 갖는다).

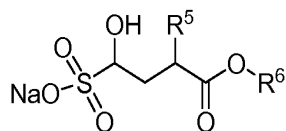
[0077] 반응식 A



[0078]

[0079] 반응식 A에서, 중간체(II)는 알데히드 (III)와의 반응을 통해 환원적으로 N-알킬화되어 생성물(I)을 제공한다. 상기 반응은 일반적으로, 디클로로메탄, 메탄올, 또는 2-메틸테트라히드로퓨란과 같은 적합한 비활성 희석제 중에서, 약 1 내지 약 5 당량의 환원제의 존재 하에, 중간체(II)를 약 1 내지 약 2 당량의 식(III)의 알데히드와 접촉시킴으로써 수행된다. 상기 반응은 일반적으로 약 0 °C 내지 주변 온도(ambient temperature) 범위의 온도에서, 약 30분 내지 약 3시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다. 통상적인 환원제는 소듐 트리아세톡시보로히드라이드, 소듐 보로히드라이드, 및 소듐 시아노보로히드라이드를 포함한다.

[0080] 알데히드(III)는 하기 상응하는 비술피트 부가체(adduct)(III')를:



(III')

[0081]

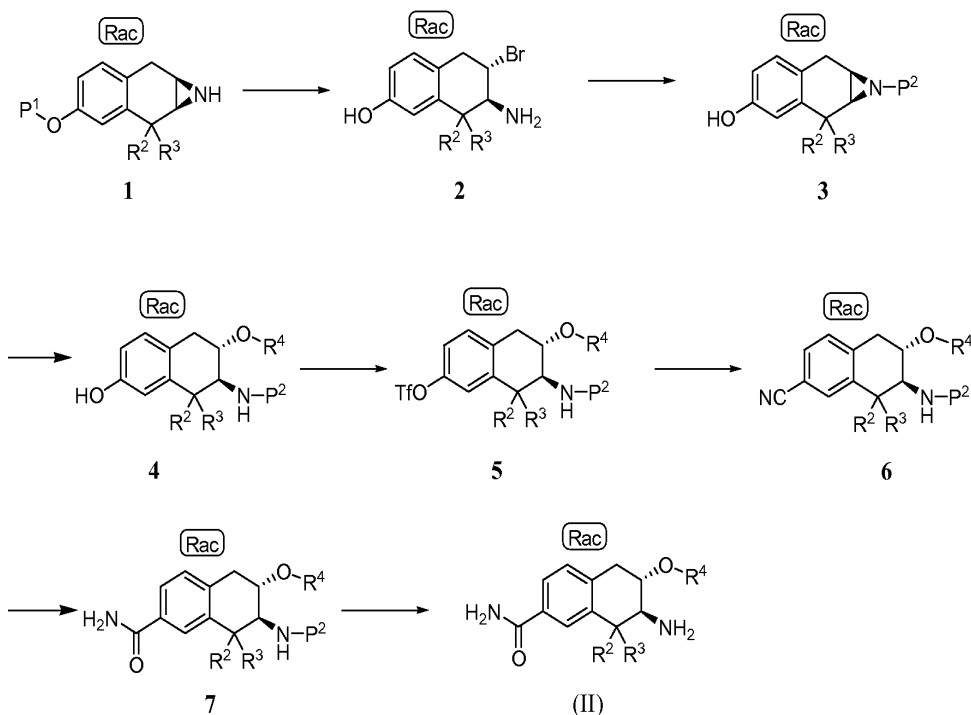
[0082] 수산화나트륨과 같은 염기와 반응시킨 후 즉시 아미노테트라린(II)과 반응시킴으로써 인 시튜로 생성될 수 있다.

[0083] 식 (I)를 가지며 식 중 R<sup>6</sup>는 수소인 것인 본 발명의 카르복시산은, 상응하는 에스테르를 메탄올 중에서, 과량의 염기, 예를 들면, 수산화나트륨과 같은 염기의 약 4 내지 약 6 당량과 접촉시킴으로써 제조된다. 상기 반응은 약 25 내지 약 50 °C의 온도에서, 약 2 내지 약 24시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

[0084] 대안적으로, 본 발명의 카르복시산은, 하기 실시예 17에서 기술되는 바와 같이, R<sup>6</sup>에서 히드록시-보호기가 사용되며, 최종 탈보호 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0085] 변수 R<sup>1</sup>이 -C(O)NH<sub>2</sub>인 것인 아미노테트라린 중간체 (II)의 제조에 대한 예시적 방법이 하기 반응식 B에서 도시되며:

[0086] 반응식 B



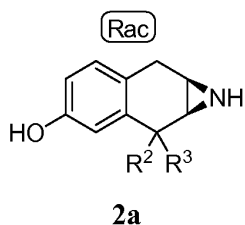
[0087]

[0088] 상기에서 P<sup>1</sup>은 히드록시-보호기를 나타내고, P<sup>2</sup>는 아미노-보호기를 나타내며, -OTf는 트리플루오로메탄 술포네이트(일반적으로 트리플레이트로 지칭됨)를 나타낸다. 기호 "Rac"는 화합물이, 도시된 특정한 구조 및 키랄 중심에서 그와 반대되는 입체화학을 갖는 구조의 라세미 혼합물이라는 것을 의미한다.

[0089] 작은 알킬기는 보호기 P<sup>1</sup>으로 유용하다. P<sup>1</sup>로서 알킬기를 사용하여, 아지리딘 중간체 (1)은 HBr과 반응하여 HBr 염으로서 고체 형태로 편리하게 분리되는 중간체 (2)를 제공할 수 있다. 통상적으로 중간체 (1)은 과량의, 예를 들면 약 12 내지 약 18 당량의, HBr과 접촉된다. 반응 효율은 상전이 촉매의 첨가(inclusion)로 개선된다. 상기 반응은 통상적으로 약 90 내지 약 110 °C의 온도에서, 약 10 내지 약 20시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완

료될 때까지 수행된다. Boc를, 예를 들어 보호기  $P^2$ 로 사용하였을 때, 통상적인 반응 조건 하에서 중간체 (2)를, 아지리딘 고리를 인 시튜에서 변형시키는 염기로 처리하고, 약 1 내지 약 1.3 당량의 디-터트-부틸디카르보네이트(일반적으로  $(Boc)_2O$ 로 지칭됨)를 첨가함으로써 중간체 (3)이 형성된다.

[0090] 대안적으로, 아지리딘 중간체 (1)의  $P^1$ 기는, HBr 또는  $BBr_3$ 과의 반응 및 순차적인 염기 처리에 의해 두 단계에 걸쳐 탈보호되어, 하기 중간체 2a를 제공하며:



[0091]

[0092] 상기 중간체 2a는 그 다음 아지리딘 질소에서, 예를 들면  $(Boc)_2O$ 와 반응시키는 것에 의해 보호되어, 중간체 (3)을 제공한다.

[0093] 다음, 상기 아미노-보호 아지리딘 (3)은, 피리딘 토실레이트와 같은 약산 촉매의 존재 하에서, 과량의 알코올  $R^4OH$ 와 접촉되어 중간체 (4)를 제공한다.

[0094] 식 (II)를 가지며 식 중  $R^1$ 은 -OH인 것인 아미노테트라린 중간체는 중간체(4)의 탈보호에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 보호기  $P^2$ 가 Boc인 경우, 중간체 (4)를 산으로 처리함으로써 식 (II)의 페놀 중간체가 수득된다. 마찬가지로, 식 (II)를 가지며 식 중  $R^1$ 은 -OR<sup>a</sup>이고 상기  $R^a$ 은  $C_{1-3}$ 알킬인 것인 아미노테트라린 중간체는, 식 1을 가지며 식 중  $P^1$ 은 바람직한 작은 알킬기인 것인 중간체로부터 출발하고, 초기 탈보호 단계를 생략하여 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

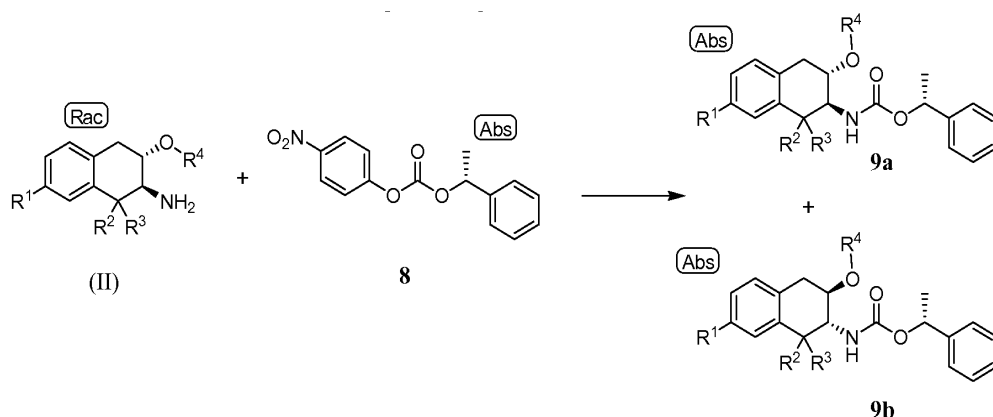
[0095] 반응식 B의 나머지 단계들은 히드록시 치환 아미노테트라린 (4)의 카복사미드 치환 중간체 (7)로의 전환 단계, 및 최종 탈보호 단계를 도시한다. 중간체 (4)의 히드록실은, 비활성 희석제 중의 중간체 (4)를, 약 1 내지 약 3 당량의 염기, 예를 들면 트리에틸아민의 존재 하에, 약 1 내지 약 2 당량의 트리플루오로메탄 술포닐클로라이드와 접촉시켜 중간체 (5)를 제공함으로써, 트리플레이트로 최초 전환된다. 전이 금속 촉매의 존재하에, 중간체 (5)와 아연 시아니드의 반응으로 중간체 (6)이 제공된다. 상기 반응은 통상적으로 비활성 대기 하에서, 약 80 내지 약 120 °C의 온도에서 약 30분 내지 약 2시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

[0096] 다음으로, 중간체 (6)의 니트릴은 카복사미드인 중간체 (7)로 가수분해된다. 하기 실시예에서 기술되는 바와 같이, 하나의 합성방법에서, 니트릴 (6)은 메탄올과 같은 비활성 희석제 중에서, 약 5 내지 약 8 당량의 소듐 퍼보레이트 일수화물과 접촉된다. 상기 반응은 약 50 내지 약 60 °C의 온도에서, 약 12 내지 약 24 시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다. 니트릴을 아미드로 가수분해하기 위한 대안적인 방법은, 하기 실시예에 기술된 바와 같이 백금 촉매, 특히 히드리도(디메틸포스포니우스산-kP)(hydrido(dimethylphosphoniousacid-kP))[히드로젠 비스(디메틸포스피니토(dimethylphosphinito)-kP)]백금 (II)의 사용 및 과산화수소의 처리를 포함한다. 마지막으로, 중간체 (7)을 산을 이용한 통상적인 처리에 의해 탈보호시켜 식 (II)의 아미노테트라린을 제공한다.

[0097] 식 (II)를 가지며 식 중  $R^1$ 은 -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>이고 상기  $R^b$  및  $R^c$ 는 알킬인 것인 중간체는, 염기의 존재 하에서 가수분해에 의해 니트릴을 카복시산으로 전환시키고, 뒤이어 식 HNR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>의 아민과 아미드 커플링시킴으로써, 중간체 (6)으로부터 제조될 수 있다.

[0098] 식 (II)의 개별적인 광학이성질체(enantiomer)는 키랄 보조제(chiral auxiliary)를 사용하여 분리될 수 있다. 하기 반응식 C는 분리될 수 있는 한 쌍의 비-라세미 부분입체이성질체 (9a 및 9b)를 제조하기 위한, 키랄 보조제인 탄산 4-니트로-페닐 에스테르(R)-1-페닐-에틸 에스테르 (8)의 용도를 도시한다.

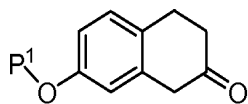
[0099] 반응식 C



[0100]

[0101] 기호 "Abs"는 표시된 특정한 키랄성 화합물을 의미한다. 상기 라세미 아미노테트라린 (II)을 비활성 희석제 중에서, 약 2 내지 약 4 당량의, 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에, 약 0.8 내지 약 1.2 당량의 키랄 보조제 (8)과 접촉시켜 중간체 (9a 및 9b)의 부분입체이성체 혼합물을 제조한다. 상기 반응은 통상적으로 약 80 내지 약 95 °C의 온도에서, 약 4 내지 약 20 시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다. 부분입체이성체 (9a 및 9b)는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 분리되고, 개별적으로 또는 부분입체이성체 (9a)가 우선적으로 결정화되고 용액 중에 주로 부분입체이성체 (9b)를 남기는, 결정화(crystallization)에 의해 수집된다. 최종적으로, 카르바메이트기는 산 처리에 의해 분리된 부분입체이성체 (9a 및 9b)로부터 제거되어, 아미노테트라린 (II)의 개별적 광학이성체를 제공할 수 있다. 키랄 보조제 (8)는, 하기 실시예에서 기술되는 바와 같이, (R)-1-페닐에탄올과 p-니트로페닐클로로포름에이트의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0102] 반응식 B에서 사용된 아지리딘 중간체 (1)는, 예를 들면, 미국특허 제 6,844,368호 및 하기의 제조에 14에 기술된 바와 같이, 하기의 치환된 3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-온을:

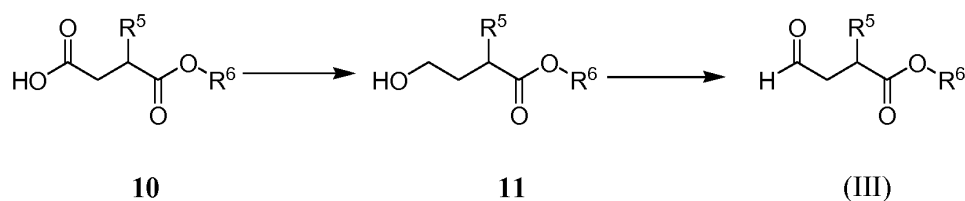


[0103]

[0104] 알킬 할라이드와 반응시켜 알킬 치환기  $R^2$  및  $R^3$ 를 2번 위치에 첨가하고, 히드록실아민 염으로 처리하여 카르복시를 옥심으로 전환시키고, 순차적으로 리튬 알루미늄 히드라이드 또는 다른 환원제로 처리하여 상기 옥심을 아지리딘 (1)으로 전환시킴으로써 수득될 수 있다.

[0105] 반응식 A에서 사용된 알데히드(III)는 하기 반응식 D에 나타난 바와 같이 상응하는 카르복시산 (10)으로부터 편리하게 제조되며:

[0106] 반응식 D



[0107]

[0108] 상기에서 R<sup>6</sup>는 C<sub>1-3</sub>알킬을 나타낸다. 카르복시산 (10)의 보란(borane) 환원은 알코올 (11)을 제공한다. 상기 반응은 통상적으로 약 -5 내지 약 0 °C의 온도에서, 산 (10)을 테트로퓨란 중 약 2 당량의 보란-테트라시드로퓨란 복합체와 접촉시킴으로써 수행된다. 다음, 알코올 (11)은 알데히드(III)로 산화된다. 유용한 산화제는 술포트리옥사이드 피리딘(sulfur trioxide pyridine) 복합체에 의해 활성화된 디메틸술포사이드, 및 2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘-1-옥실(TEMPO) 촉매와 함께 사용되는 하이포아염소산나트륨(sodium hypochloride)을 포함한다. 원하는 경우, 상기 알코올 (11)은, 상기 산화 단계 다음에 소듐 비술포트를 첨가함으로써, 알데히드(III)의 분리 없

이 비술피트 부가체(III')로 전환될 수 있다.

- [0109] 본 발명의 대표적인 화합물 또는 그의 중간체를 제조하기 위한 특정 반응 조건 및 다른 과정에 관한 보다 세부적인 사항은 이하의 실시예에서 기술된다.
- [0110] 그에 따라, 방법 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (a) 식 (II)의 화합물을 식 (III)을 가지며 식 중  $R^6$ 는  $C_{1-3}$ 알킬인 것인 화합물과 반응시키는 단계, 및, (b)  $R^6$ 가 수소인 경우, 단계 (a)의 생성물을 과량의 염기와 접촉시켜 식 (I)의 화합물, 또는 그의 염을 제공하는 단계를 포함한다.
- [0111] 또한 다른 양태에서, 본 발명은 식 2의 신규한 중간체 또는 그의 히드로브로마이드 염, 및, 식 1의 화합물을 HBr과 반응시키는 단계 및 그 생성물을 고체 형태로 분리하는 단계를 포함하는, 화합물 2의 히드로브로마이드 염을 고체 형태로 제조하는 방법을 제공한다.
- [0112] **약학적 조성물**
- [0113] 본 발명의 3-카르복시프로필-아미노테트라린 화합물은 통상적으로 약학적 조성물 또는 제제의 형태로 환자들에게 투여된다. 그와 같은 약학적 조성물은 경구, 직장, 질, 비강, 흡입, 국소(경피를 포함), 및 비경구적 투여 방식을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 허용가능한 임의의 투여 경로로 환자에게 투여될 수 있다.
- [0114] 따라서, 본 발명의 조성물의 양태들 중 하나에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 선택적으로, 그와 같은 약학적 조성물들은 필요에 따라 다른 치료제 및/또는 제제화 작용제(formulating agent)를 포함할 수 있다. 조성물을 논의할 때, "본 발명의 화합물(compound of the invention)"은 또한 본 명세서에서 "활성제(active agent)"를 의미하는 것일 수 있다. 본 명세서에 사용된, 용어 "본 발명의 화합물"은 식 (I)의 화합물, 및 식 (Ia)로 구체화된 화합물종(species)을 포함하는 것으로 의도된다. "본 발명의 화합물"은 또한, 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다.
- [0115] 본 발명의 약학적 조성물은 통상적으로 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함한다. 그러나 당업자들은 약학적 조성물은 치료적 유효량보다 많이 포함하는, 즉 벌크 조성물이거나, 또는 치료적 유효량보다 적게 포함하는, 즉 치료적 유효량을 달성하기 위해 다중 투여용으로 고안된 개별 유닛 투여제제일 수 있다는 것을 인식할 것이다.
- [0116] 통상적으로, 그와 같은 약학적 조성물은 활성제 약 0.1 내지 약 95 중량%; 바람직하게 약 5 내지 약 70 중량%; 더욱 바람직하게는 약 10 내지 약 60 중량%를 포함할 것이다.
- [0117] 임의의 통상적인 담체 또는 부형제가 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있다. 특정 담체 또는 부형제, 또는 담체 또는 부형제의 조합을 선택하는 것은 특정 환자, 또는 의학적 상태나 질병 상태의 유형을 치료하기 위해 사용되는 투여방식에 따라 달라질 것이다. 이러한 점에서, 특정한 투여방식을 위한 적절한 약학적 조성물의 제조는 약학적 분야의 당업자의 기술 범위 내에 속한다. 또한 본 발명의 약학적 조성물에서 사용되는 담체 및 부형제는 상업적으로 입수가능하다. 추가적인 예시로서, 통상적인 제제화 기술이 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 제20판, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); 및 H.C. Ansel 등., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 제7판, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)에 기재되어 있다.
- [0118] 약학적으로 허용가능한 담체로 작용할 수 있는 물질의 대표적인 예는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 미정질 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 그의 유도체; 트라가칸트(tragacanth) 분말; 맥아; 젤라틴; 탈크; 코코아버터 및 좌제용 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화씨유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 콩기름과 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 아가; 마그네슘 히드록사이드 및 알루미늄 히드록사이드와 같은 완충제; 알긴산; 발열 물질이 제거된(pyrogen-free) 물; 등장성 염수; 링거 용액(Ringer's solution); 에틸 알코올; 포스페이트 완충 용액; 및 약학적 조성물에 사용되는 기타 무독성의 양립가능한(compatible) 물질.
- [0119] 약학적 조성물은 통상적으로 활성제를 약학적으로 허용가능한 담체 및 하나 이상의 선택적인 성분들과 완전히 및 세심하게 섞거나(mix) 또는 혼합(blend)함으로써 제조된다. 그로부터 생성되는 균일하게 혼합된 혼합물은 통

상적인 방법 및 장비를 사용하여 정제, 캡슐, 알약(pill) 등으로 성형되거나 충전(loading)될 수 있다.

[0120] 본 발명의 약학적 조성물은 바람직하게는 유닛 투여형(unit dosage form)으로 포장된다. 용어 "유닛 투여형(unit dosage form)"은 환자에게 투여하기에 적합한 물리적으로 분리된 단위를 의미하며, 즉 각 유닛은 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 유닛과 조합되어 원하는 치료효과를 생성하도록 계산된, 소정량(predetermined amount)의 활성제를 포함한다. 예를 들면, 그와 같은 유닛 투여형은 캡슐, 정제, 알약 등 또는 비경구 투여에 적절한 단위 포장일 수 있다.

[0121] 일 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여에 적합하다. 경구 투여를 위한 적절한 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 알약, 로젠지(lozenge), 카세(cachet), 당의정(dragees), 분말, 과립의 제형이거나; 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유형(oil-in-water) 또는 유중수형(water-in-oil) 액체 에멀전; 또는 엘릭서제(elixir) 또는 시럽; 등이 될 수 있고; 각각은 활성제으로서 본 발명의 화합물의 소정의 함량을 포함한다.

[0122] 고체 투여형(즉, 캡슐, 정제, 알약 등)으로 경구 투여를 목적으로 할 때, 본 발명의 약학적 조성물은 통상적으로 활성제, 및 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트와 같은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 것이다. 선택적으로 또는 대안적으로, 그와 같은 고체 투여형은 또한 다음을 포함할 수 있다.: 전분, 미정질 셀룰로오스, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제; 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아와 같은 결합제; 글리세롤과 같은 습윤제; 아가-아가(agar-agar), 칼슘 카보네이트, 감자 전분 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 실리케이트, 및/또는 소듐 카보네이트와 같은 붕해제; 파라핀과 같은 용액 지연제(solution retarding agent); 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; 세틸 알코올 및/또는 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 보습제; 카올린 및/또는 벤토나이트 클레이와 같은 흡수제; 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및/또는 그들의 혼합물과 같은 윤활제; 착색제; 및 완충제.

[0123] 방출제, 보습제(wetting agent), 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 방부제 및 항산화제도 본 발명의 약학적 조성물에 존재할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예는 다음을 포함한다.: 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 소듐 비술페이트, 소듐 메타비술페이트, 소듐 술피트 등과 같은 수용성 항산화제; 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 지용성 항산화제; 및 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산, 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속-킬레이트화제. 정제, 캡슐, 알약 등을 위한 코팅제는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 코폴리머, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 등과 같은 장용 제피에 사용되는 코팅제를 포함한다.

[0124] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 예를 들면, 다양한 비율의 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스; 또는 그 밖의 폴리머 매트릭스, 리포솜 및/또는 미세구(microsphere)를 사용하여 활성제의 느린 방출 또는 제어된 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 선택적으로 유백제(opacifying agent)를 포함할 수 있고, 위장관의 특정 부분에서만, 또는 그 부위에서 우선적으로, 선택적으로 지연된 방식으로, 활성제를 방출하도록 제제화될 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩(embedding) 조성물의 예는 폴리머성 물질과 왁스를 포함한다. 활성제는 또한, 적절하다면 하나 이상의 상기 기술된 부형제와 함께, 마이크로-캡슐화된 제형으로 존재할 수 있다.

[0125] 경구 투여를 위한 적절한 액체 투여형은, 예를 들면, 약학적으로-허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서제를 포함한다. 액체 투여형은 통상적으로 활성제 및 물 또는 그 밖의 용매와 같은 비활성 희석제, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 발아유, 올리브유, 캐스터오일 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물과 같은 가용화제 및 유화제를 포함한다. 현탁액은, 활성제 성분 외에, 예를 들면 에톡시화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라가칸트 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 포함할 수 있다.

[0126] 본 발명의 화합물은 또한 비경구적으로(예를 들면, 정맥 내, 피하, 근육 내 또는 복막 내 주사에 의해) 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위해, 활성제는 통상적으로 비경구 투여를 위한 적절한 비히클(vehicle), 예를 들면 멸균된 수성 용액, 식염수, 프로필렌 글리콜과 같은 저 분자량의 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성(vegetable)

오일, 젤라틴, 에틸 올리에이트와 같은 지방산 에스테르 등과 함께 혼합된다. 비경구 제제는 또한 하나 이상의 항산화제, 용해화제, 안정화제, 방부제, 보습제, 유화제, 완충제 또는 분산제를 포함할 수 있다. 이 제제들은 멸균된 주사가능한 매질, 멸균화제, 여과, 방사선 조사, 또는 열을 사용하여 멸균될 수 있다.

[0127] 대안적으로, 본 발명의 약학적 조성물은 흡입에 의한 투여용으로 제제화된다. 흡입에 의한 투여를 위한 적절한 약학적 조성물은 통상적으로 에어로졸(aerosol) 또는 분말의 제형일 것이다. 그와 같은 조성물은 일반적으로 정량 흡입기, 건조 분말 흡입기, 네블라이저(nebulizer) 또는 유사한 전달 장치와 같은, 공지의 전달 장치를 사용하여 투여된다.

[0128] 가압된 용기를 사용한 흡입에 의해 투여될 때, 본 발명의 약학적 조성물은 통상적으로 활성제, 및 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 그 밖의 적절한 가스와 같은 적절한 분사제를 포함할 것이다. 또한, 상기 약학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 분말 흡입기에 사용하기 적절한 분말을 포함하는 캡슐이나 카트리지(예를 들면, 젤라틴으로 제조된 캡슐 또는 카트리지)의 제형일 수 있다. 적절한 분말 기재(base)는 예를 들면 락토오스 또는 전분을 포함한다.

[0129] 본 발명의 화합물은 또한 알려진 경피적 전달 시스템 및 부형제를 사용하여 경피적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 활성제는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 아자시클로알칸-2-온 등과 같은 침투 개선제와 혼합될 수 있고, 패치 또는 이와 유사한 전달 시스템에 내포될 수 있다. 원하는 경우, 겔화제(gelling agent), 유화제 및 완충제를 포함하는 추가적인 부형제가 그와 같은 경피 조성물에 사용될 수 있다.

[0130] 원하는 경우, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다른 치료제(therapeutic agent)들과 조합되어 투여될 수 있다. 이 구체예에서, 본 발명의 화합물은 물리적으로 다른 치료제와 혼합되어 두 작용제를 모두 포함하는 조성물을 형성하거나 또는 각각의 작용제가 환자에게 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여되는, 별개의 분리된 조성물로 존재한다.

[0131] 예를 들면, 통상적인 방법과 장비를 사용하여 식 I의 화합물은 제2 치료제(second therapeutic agent)와 조합되어 식 I의 화합물 및 제2 치료제를 포함하는 조성물을 형성할 수 있다. 또한, 치료제가 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 식 I의 화합물, 제2 치료제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 형성할 수 있다. 이 구체예에서, 상기 조성물의 구성성분은 통상적으로 섞이거나 혼합되어 물리적 혼합물을 생성한다. 상기 물리적 혼합물은 그 후 본 명세서에 기술된 경로를 이용하여 치료적 유효량으로 투여된다.

[0132] 대안적으로, 치료제는 환자에게 투여되기 전에 분리되어 별개로 존재할 수 있다. 이 구체예에서, 상기 치료제는 투여 전에 물리적으로 같이 혼합되지 않으나 동시에 투여되거나, 별개의 시점에 별개의 조성물로서 투여된다. 별개로 투여되는 경우, 치료제는 원하는 치료 효과를 제공할 수 있도록 충분히 가까운 시간 내에 투여된다. 그와 같은 조성물은 분리되어 포장되거나 또는 키트(kit)로서 같이 포장될 수 있다. 키트에 들어 있는 두 가지 치료제는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로로 투여될 수 있다.

[0133] 특히, 본 발명의 화합물은 오피오이드 진통제와 조합될 수 있다. 전술된 바와 같이, 오피오이드 진통제의 사용은, 예를 들면 변비, 위배출 감소, 복부 통증, 더부룩함(bloating), 구역, 및 위식도 역류와 같은, 바람직하지 않은 부작용과 종종 관련된다. 이 부작용들은 환자에게 전달될 수 있는 오피오이드 진통제의 투여량을 최적수준 이하(suboptimal level)까지 제한할 정도로 충분히 심각할 수 있다. 오피오이드와 본 발명의 화합물의 병용 투여(coadministration)는 부작용을 경감 또는 예방함으로써, 통증 완화에 있어서 진통제의 효능을 증대시킬 가능성이 있다.

[0134] 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 오피오이드 진통제는, 모르핀, 히드로모르폰, 옥시모르폰, 페티딘, 코데인, 디히드로코데인, 옥시코돈, 옥시코돈, 히드로코돈, 수펜타닐, 펜타닐, 레미펜타닐, 부프레노르핀, 부토르파놀, 트라마돌, 메타돈, 헤로인, 프로폭시펜, 메페리딘, 레보르페놀, 펜타조신, 및 이부프로펜 또는 아세트아미노펜과 오피오이드 진통제와의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 화합물은, 치료적 투여량의 오피오이드 진통제와 조합된 경우, 예를 들면 일일 약 5 mg 내지 약 160 mg의 투여량으로 옥시코돈과 조합된 경우, 평균 70 kg의 환자에 있어서 일일 약 0.05 내지 약 100 mg 범위의 투여량으로 사용될 수 있다.

[0135] 추가적으로, 뮤 오피오이드 수용체 안타고니즘 외의 메카니즘을 통한 위장운동촉진제(prokinetic agent)가 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들면, 티가세로드(tegaserod), 렌자프라이드(renzapride), 모사프라이드(mosapride), 프루칼로프라이드(prucalopride), 1-이소프로필-1H-인다졸-3-카르복시산 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-아세틸피페라진-1-일)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일}아מיד, 1-이소프로필-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복시산 {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-히드록시-3-(메탄술폰닐-메틸-아미노)프로필]-8-아자비시클로

[3.2.1] 옥트-3-일}아미드, 또는 4-(4-[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일 메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르와 같은 5-HT<sub>4</sub> 수용체 효능제가 제2 치료제로 사용될 수 있다.

[0136] 추가적인 유용한 위장운동촉진제는 5-HT<sub>3</sub> 수용체 효능제 (예를 들면, 푸모세트라그(pumosetrag)), 5-HT<sub>1A</sub> 수용체 길항제 (예를 들면, AGI 001), 알파-2-델타 리간드 (예를 들면, PD-217014), 클로라이드 채널 개방제(chloride channel openers) (예를 들면, 루비프로스톤(lubiprostone)), 도파민 길항제 (예를 들면, 이토프라이드(itopride), 메타클로프라마이드(metaclopramide), 돔페리돈(domperidone)), GABA-B 효능제 (예를 들면, 바클로펜(baclofen), AGI 006), 카파 오피오이드 효능제 (예를 들면, 아시마돌린(asimadoline)), 무스카린 M<sub>1</sub> 및 M<sub>2</sub> 길항제 (예를 들면, 아코티아미드(acotiamide)), 모틸린 효능제 (예를 들면, 미템시날(mitemcinal)), 구아닐레이트 사이클라제 활성화제(guanylate cyclase activators) (예를 들면, MD-1100) 및 그렐린 효능제 (예를 들면, Tzp 101, RC 1139)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0137] 그와 같은 치료제의 다수의 추가적인 예들이 당해 기술 분야에 공지되어 있으며 그러한 공지된 치료제는 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 포함된 경우, 제2 작용제(secondary agent)(들)는 치료적 유효량, 즉 본 발명의 화합물과 병용 투여되었을 때 치료적으로 유의한 효과를 생성하는 양으로 존재한다. 본 발명의 화합물과 조합되어 투여되는 다른 치료제의 적절한 투여량은 통상적으로 약 0.05 µg/일 내지 약 100 mg/일의 범위이다.

[0138] 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 전술된 바와 같이, 선택적으로 제2 치료제를 포함한다.

[0139] 다음 실시예들은 본 발명의 대표적인 약학적 조성물을 예시한다:

[0140] 제제예 A: 경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐

[0141] 본 발명의 화합물 (50 g), 분무-건조(spray-dried) 락토오스 (200 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (10 g)를 완전히 혼합한다. 생성된 조성물을 경질 젤라틴 캡슐 내에 충전시킨다 (캡슐당 조성물 260 mg).

[0142] 제제예 B: 경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐

[0143] 본 발명의 화합물 (20 mg), 전분 (89 mg), 미정질 셀룰로오스 (89 mg), 및 마그네슘 스테아레이트 (2 mg)를 완전히 혼합하고 No.45 메쉬(mesh) U.S. 체(sieve)를 통과시킨다. 생성된 조성물을 경질 젤라틴 캡슐 내에 충전시킨다 (캡슐당 조성물 200 mg).

[0144] 제제예 C: 경구 투여용 젤라틴 캡슐

[0145] 본 발명의 화합물 (10 mg), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트 (50 mg), 및 전분 분말(250 mg)을 완전히 혼합하고 젤라틴 캡슐 내에 충전시킨다 (캡슐당 조성물 310 mg).

[0146] 제제예 D: 경구 투여용 정제

[0147] 본 발명의 화합물 (5 mg), 전분 (50 mg), 및 미정질 셀룰로오스 (35 mg)을 No.45 메쉬 U.S. 체를 통과시키고 완전히 혼합한다. 폴리비닐피롤리돈의 용액 (물 중 10 wt%, 4 mg)을 상기 준비된 분말과 혼합하고, 그 혼합물을 No.14 메쉬 U.S. 체로 통과시킨다. 다음, 그렇게 생성된 과립을 50-60 °C에서 건조하고 No.18 메쉬 U.S. 체로 통과시킨다. 미리 No.60 메쉬 U.S. 체에 통과시킨, 소듐 카르복시메틸 전분 (4.5 mg), 마그네슘 스테아레이트 (0.5 mg) 및 탈크 (1 mg)를 상기 과립에 첨가한다. 혼합 후에, 혼합물을 정제기 상에서 압축시켜 100 mg 중량의 정제를 생성한다.

[0148] 제제예 E: 경구 투여용 정제

[0149] 본 발명의 화합물 (25 mg), 미정질 셀룰로오스 (400 mg), 폼드(fumed) 이산화규소 (10 mg), 및 스테아린산 (5 mg)을 완전히 혼합하고 압축하여 정제를 생성한다 (정제당 조성물 440 mg).

[0150] 제제예 F: 경구 투여용 단일-할선(single-scored) 정제

[0151] 본 발명의 화합물 (15 mg), 옥수수전분 (50 mg), 크로스카르멜로스 소듐 (25 mg), 락토오스 (120 mg), 및 마그네슘 스테아레이트 (5 mg)를 완전히 혼합하고 압축하여 단일-할선 정제를 생성한다 (정제당 조성물 215 mg).

[0152] 제제예 G: 경구 투여용 현탁액

[0153] 다음의 성분들을 완전히 섞어 현탁액 10 mL당 활성성분 100 mg을 함유하는 경구 투여용 현탁액을 생성한다.

[0154]	<u>성분</u>	<u>함량</u>
[0155]	본 발명의 화합물	0.1 g
[0156]	푸마르산	0.5 g
[0157]	소듐 클로라이드	2.0 g
[0158]	메틸 파라벤	0.15 g
[0159]	프로필 파라벤	0.05 g
[0160]	과립당	25.5 g
[0161]	소르비톨 (70% 용액)	12.85 g
[0162]	Veegum k (Vanderbilt Co.)	1.0 g
[0163]	향미제	0.035 mL
[0164]	착색제	0.5 mg
[0165]	<u>증류수</u>	<u>100 mL까지 충분한 양</u>
[0166]	<i>제제예 H: 건조 분말 조성물</i>	
[0167]	미분된 본 발명의 화합물 (1 mg)을 락토오스 (25 mg)와 혼합하고 젤라틴 흡입 카트리지에 충전한다. 상기 카트리지의 내용물은 분말 흡입기를 사용하여 투여된다.	
[0168]	<i>제제예 J: 주사용 제제</i>	
[0169]	본 발명의 화합물 (0.1 g)을 0.1 M 소듐 시트레이트 완충용액 (15 mL)과 혼합한다. 그로부터 생성된 용액의 pH를 1 N HCl 수용액 또는 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 6으로 맞춘다. 시트레이트 완충액 중의 멸균 생리 식염수를 첨가하여 총 부피가 20 mL이 되도록 한다.	
[0170]	<i>제제예 K: 경구 투여용 단일-할선 정제</i>	
[0171]	본 발명의 화합물 (10 mg), 옥시코돈 히드로클로라이드 (10 mg), 옥수수전분(50 mg), 크로스카르멜로오스 소듐 (25 mg), 락토오스 (120 mg), 및 마그네슘 스테아레이트 (5 mg)를 완전히 섞고 압축하여 단일-할선 정제를 생성한다 (정제당 조성물 220 mg).	
[0172]	<i>제제예 L: 주사용 제제</i>	
[0173]	본 발명의 화합물 (0.1 g) 및 옥시코돈 히드로클로라이드 (0.1 g)를 0.1 M 소듐 시트레이트 완충용액 (15 mL)과 혼합한다. 그로부터 생성된 용액의 pH를 1 N 염산 수용액 또는 1 N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH 6으로 맞춘다. 그 후, 시트레이트 완충액 중의 멸균 생리 식염수를 첨가하여 총 부피가 20 mL이 되도록 한다.	
[0174]	특정한 투여 방식에 적합한 본 발명의 화합물의 어떤 제형이든지(즉, 유리 염기, 약학적 염, 또는 용매화물) 전술된 약학적 조성물에 사용될 수 있는 것으로 이해될 것이다.	
[0175]	<u>유용성</u>	
[0176]	본 발명의 3-카르복시프로필-아미노테트라린 화합물은 뮤 오피오이드 수용체의 길항제이므로, 뮤 오피오이드 수용체에 의해 매개되거나 뮤 오피오이드 수용체 활성화와 관련된 의학적 상태, 즉 뮤 오피오이드 수용체 길항제를 이용한 치료에 의해 개선되는 의학적 상태를 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 특히 본 발명의 화합물은 오피오이드 진통제의 사용과 관련된 부작용, 즉 오피오이드-유발 장 기능장애로 통칭되는, 변비, 위 배출 감소, 복부의 통증, 복부 팽만감(bloating), 구역, 및 위식도역류와 같은 증상을 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 본 발명의 뮤 오피오이드 수용체 길항제는 또한 수술 후 장폐색증, 복부 또는 그 밖의 다른 수술 후에 일어나는 위장관의 운동성 감소 질환을 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 또한, 뮤 오피오이드 수용체 길항제 화합물은 오피오이드-유발 구역 및 구토를 반전(reverse)시키는데 사용될 수도 있다고 제안되었다. 또한, 중추 신경계 투과(central penetration)를 보이는 뮤 오피오이드 수용체 길항제는 마약, 알코올, 또는 도박에 대한 의존 또는 중독의 치료, 또는 비만의 예방, 치료, 및/또는 개선에 유용할 수 있다.	
[0177]	본 발명의 화합물은 동물 모델에서 위장관(GI 관)의 운동성을 증가시키므로 상기 화합물은 사람을 포함한 포유	

동물에서 감소된 운동성으로부터 기인하는 GI관의 장애를 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 그와 같은 GI 운동성 장애는, 예를 들면 만성적인 변비, 변비형 과민성대장증후군(constipation-predominant irritable bowel syndrome: C-IBS), 당뇨병 및 특발성 위마비(diabetic and idiopathic gastroparesis), 및 기능성 소화불량을 포함한다.

[0178] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 약학적으로-허용가능한 담체 및 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 위장관의 운동성을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0179] 위장관의 운동성 감소 장애 또는 뮤 오피오이드 수용체에 의해 매개되는 그 밖의 다른 상태를 치료하기 위해 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은, 비록 그 밖의 다른 투여 방식이 사용될 수 있지만, 통상적으로 1일 단일 투여 또는 다중 투여로 경구적으로 투여될 것이다. 예를 들면, 특히 수술 후 장폐색증을 치료하기 위해 사용될 때, 본 발명의 화합물은 비경구적으로 투여될 수 있다. 1회 투여시 투여되는 활성제의 양 또는 1일 투여되는 총량은 치료 대상 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실질적인 화합물 및 그의 상대적인 활성, 개개 환자의 연령, 체중, 및 반응, 환자 증상의 중증도(severity) 등을 포함한, 관련 사정에 비추어 통상적으로 의사에 의해 결정될 것이다.

[0180] 위장관의 운동성 감소 장애 또는 뮤 오피오이드 수용체에 의해 매개되는 다른 장애들을 치료하기 위한 적절한 투여량은 약 0.0007 내지 약 1.4 mg/kg/일을 포함하는, 활성제 0.0007 내지 약 20 mg/kg/일의 범위가 될 것이다. 70kg의 보통 사람에 있어, 이것은 1일 약 0.05 내지 약 100 mg의 활성제에 해당하는 것이다.

[0181] 본 발명의 일 양태에서, 본 발명의 화합물은 오피오이드-유발 장 기능장애를 치료하는데 사용된다. 오피오이드-유발 장 기능장애의 치료에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 통상적으로 1일 단일 투여 또는 1일 다중 투여로 경구적으로 투여될 것이다. 바람직하게는, 오피오이드-유발 장 기능장애를 치료하기 위한 투여량은 1일 약 0.05 내지 약 100 mg의 범위가 될 것이다.

[0182] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 수술 후-장폐색증을 치료하는데 사용된다. 수술 후 장폐색증을 치료하기 위해 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 통상적으로 1일 단일 투여 또는 1일 다중 투여로 경구 또는 정맥 내 투여될 것이다. 바람직하게는, 수술 후 장폐색증을 치료하기 위한 투여량은 1일 약 0.05 내지 약 100 mg의 범위에 상당할 것이다.

[0183] 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 뮤 오피오이드 수용체 활성화와 관련한 질환 또는 상태를 가진 포유동물의 치료 방법을 제공한다.

[0184] 전술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 뮤 오피오이드 수용체 길항제이다. 따라서, 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유 동물에서 뮤 오피오이드 수용체를 길항(antagonize)시키는 방법을 제공한다.

[0185] 본 발명의 뮤 오피오이드 수용체 길항제들은 선택적으로 또 다른 치료제 또는 치료제들과 조합되어, 특히 오피오이드 진통제 또는 비-뮤 오피오이드(non-mu opioid) 메카니즘을 통해 작용하는 위장운동 촉진제와 조합되어 투여된다. 그에 따라 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 오피오이드 진통제 또는 또다른 위장운동 촉진제의 치료적 유효량을 더 포함한다. 본 발명의 방법은 예를 들면, 포유동물에서 오피오이드 작용제의 사용과 관련된 부작용을 감소시키거나 예방하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 포유동물에 오피오이드 작용제 및 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0186] 또한, 본 발명의 화합물들은 뮤 오피오이드 수용체를 갖는 생물학적 시스템 또는 샘플을 조사하거나 연구하거나, 또는 뮤 오피오이드 수용체 활성을 갖는 새로운 화합물을 발견하기 위한 연구 도구로서 또한 유용하다. 뮤 오피오이드 수용체를 갖는 임의의 적절한 생물학적 시스템 또는 샘플이 인 비트로(in vitro) 또는 인 비보(in vivo)에서 수행될 수 있는, 그와 같은 연구에서 사용될 수 있다. 그와 같은 연구에 적합한 대표적인 생물학적 시스템 또는 샘플은 세포, 세포 추출물(cellular extract), 원형질 막(plasma membrane), 조직 샘플, 포유동물(예를 들면, 마우스, 래트(rat), 기니아피그, 토끼, 개, 돼지 등) 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 뮤 오피오이드 수용체를 포함하는 생물학적 시스템 또는 샘플을 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것의 효과는, 방사능리간드 결합 분석(radioligand binding assay) 및 본 명세서에 기술된 기능적 분석(functional assay) 또는 당해 분야에서 공지된 다른 기능적 분석과 같은 통상적인 과정 및 장비를 이용하여 결정된다. 그와 같은 기능적 분석은, 리간드-매개 세포내 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)의 변화, 효소 아데닐일 시클

라제 활성의 리간드-매개 변화, 수용체에 의해 촉매된 GTP 유사체의 GDP 유사체와의 교환을 통한, [<sup>35</sup>S]GTP γ S (구아노신 5'-O-(γ-티오)트리포스페이트) 또는 GTP-Eu와 같은 구아노신 트리포스페이트 유사체의 분리된 막으로의 통합(incorporation)에 있어서의 리간드-매개 변화, 및 리간드-매개 세포내 유리 칼슘 이온의 변화를 포함한다. 그와 같은 연구를 위한 본 발명의 화합물의 적절한 농도는 통상적으로 약 1 나노몰(nanomolar) 내지 약 500 나노몰의 범위이다.

[0187] 본 발명의 화합물을 뮤 오피오이드 수용체 활성을 갖는 새로운 화합물을 발견하기 위한 연구 도구로서 사용하는 경우, 있을 수 있는 뛰어난 결합 활성 또는 기능적 활성을 갖는 시험 화합물을 식별하기 위해, 시험 화합물 또는 시험 화합물들의 군의 결합(binding) 데이터 또는 기능적 데이터를 본 발명의 화합물의 뮤 오피오이드 수용체 결합 데이터 또는 기능적 데이터와 비교한다. 본 발명의 본 양태는 별개의 구체예로서, 목적 시험 화합물을 식별하기 위한 (적절한 분석을 사용한) 비교 데이터의 생성 및 시험 데이터의 분석을 포함한다.

[0188] 다른 특성들 중에서, 본 발명의 화합물은 뮤 오피오이드 수용체에 대한 강력한 결합을 나타내며, 및 뮤 수용체 기능적 분석에서 아고니즘(agonism)을 나타내지 않거나 거의 나타내지 않는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물들은 강력한 뮤 오피오이드 수용체 길항제이다. 또한, 본 발명의 화합물은 동물 모델에서 중추신경계 활성화에 비교해 우세한 말초 활성을 보였다. 그러므로, 이 화합물들은 유익한 중추적 진통 효과를 방해하지 않으면서 오피오이드-유발 GI 운동성 감소를 반전시킬 것으로 기대될 수 있다. 상기 특성들, 및 본 발명의 화합물의 유용성은 당업자에게 잘 알려진 다양한 인 비트로 및 인 비보 분석을 사용하여 입증될 수 있다. 대표적인 분석들이 하기 실시예에서 더욱 상세히 기술된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0189] 실시예

[0190] 하기의 합성에 및 생물학적 실시예들은 본 발명을 예시하기 위해 제공되고, 어떤 방법으로도 본 발명 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 하기 실시예에서, 다음의 약어들은 달리 명시되지 않는 한 다음의 의미를 갖는다. 이하 정의되지 않은 약어들은 일반적으로 해석되는 의미를 갖는다.

[0191] ACN = 아세토니트릴(acetonitrile)

[0192] AcOH = 아세트산 (acetic acid)

[0193] Boc = 터트-부톡시카르보닐 (tert-butoxycarbonyl)

[0194] (Boc)<sub>2</sub>O = 디-터트-부틸 디카보네이트 (di-tert-butyl dicarbonate)

[0195] DCM = 디클로로메탄 (dichloromethane)

[0196] DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민 (N,N-diisopropylethylamine)

[0197] DMF = N,N-디메틸포름아미드 (N,N-dimethylformamide)

[0198] DMSO = 디메틸 술폭사이드 (dimethyl sulfoxide)

[0199] EtOAc = 에틸 아세테이트 (ethyl acetate)

[0200] EtOH = 에탄올 (ethanol)

[0201] HATU = N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (N,N,N',N'-tetramethyl-0-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate)

[0202] MeOH = 메탄올 (methanol)

[0203] MeTHF = 2-메틸-테트라히드로퓨란 (2-methyl-tetrahydrofuran)

[0204] MTBE = 메틸 터트-부틸 에테르 (methyl tert-butyl ether)

[0205] RT = 실온(room temperature)

[0206] TFA = 트리플루오로아세트산 (trifluoroacetic acid)

[0207] THF = 테트라히드로퓨란 (tetrahydrofuran)

[0208] 시약 및 용매는 상업적 공급자(Aldrich, Fluka, Sigma 등)로부터 구매하였고, 추가적인 정제 없이 사용하였다. 다른 언급이 없는 한, 반응은 질소 기체 하에서 수행하였다. 반응 혼합물의 진행과정은 박층크로마토그래피(TLC), 분석 HPLC (anal. HPLC), 및 질량분석법에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물은 각 반응에서 구체적으로 기술된 대로 워크-업(work-up) 시켰다; 이들은 보통 추출(extraction), 및 온도-의존성 및 용매-의존성 침전과 같은 다른 정제 방법들에 의하여 정제하였다. 또한, 반응 혼합물을 일반적으로 Miroisorb C18 및 Microsorb BDS 컬럼 패키징 및 통상적인 용리액을 사용하여, 제조용(preparative) HPLC에 의해 일반적인 방법으로(routinely) 정제하였다. 반응 생성물의 특성규명(characterization)은 질량 분석법 및  $^1\text{H-NMR}$  분석법에 의해 일반적인 방법으로 수행되었다. NMR 측정을 위해, 샘플을 중수소화된 용매( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 또는  $\text{DMSO-d}_6$ )에 용해시키고, 표준 관찰 조건 하에서 Varian Gemini 2000 장치(400 MHz)를 이용하여  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼을 얻었다. 화합물의 질량 분석적 규명은 Applied Biosystems (Foster City, CA) 모델 API 150 EX 장치 또는 Agilent (Palo Alto, CA) 모델 1200 LC/MSD 장치를 이용한 전기분무 이온화 방법(electrospray ionization method)(ESMS)에 의해 수행하였다.

[0209] **제조예 1: 7,7-디에틸-5-히드록시-1a,2,7,7a-테트라히드로-1-아자-시클로프로파[b]나프탈렌-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르**

[0210] a. 7-아미노-6-브로모-8,8-디에틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-올 히드로브로마이드

[0211] 플라스크에 7,7-디에틸-5-메톡시-1a,2,7,7a-테트라히드로-1H-1-아자-시클로프로파[b]나프탈렌 (268 g, 1.16 몰)과 브롬화수소 (1.97 L, 17.38 몰)를 첨가하고, 뒤이어 테트라-N-부틸암모늄 브로마이드 (38 g, 0.12 몰)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 밤새 교반하면서 가열하고, 실온까지 냉각시킨 후, 교반된 에틸 아세테이트 (2.5 L)에 첨가했다. 생성물을 여과에 의해 분리하고, 여과 케이크(filter cake)을 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 세척하고 건조시켜 보라색 고체 형태의 조 생성물(crude product)(370 g)을 얻었다. 조 생성물을 에탄올 (1.50 L) 중에 현탁시키고 80 °C에서 30분 동안 가열하였다. 그로부터 수득된 슬러리(slurry)를 1 시간에 걸쳐 실온까지 냉각시키고 여과시켰다. 상기 플라스크 및 여과 케이크를 함께 에탄올 (2 x 100 mL) 및 뒤이어 에틸 아세테이트(100 mL)로 세척하고 밤새 건조시켜 고체 형태의 표제 화합물을 얻었다 (275 g, 순도 ~96%).

[0212] b. 7,7-디에틸-5-히드록시-1a,2,7,7a-테트라히드로-1-아자-시클로프로파[b]나프탈렌-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르

[0213] 7-아미노-6-브로모-8,8-디에틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-올 히드로브로마이드 (20.0 g, 52.8 mmol)와 에틸 아세테이트 (200 mL)의 슬러리에 물 중 1.0 M 수산화나트륨 (106 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (5 mL) 중 디-터트-부틸디카르보네이트 (15 g, 68 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트의 2/3(135 mL)를 제거하고, 뒤이어 헵탄 (135 mL)을 첨가하고, 그로부터 수득되는 슬러리를 실온에서 30분 동안, 그리고 5 °C에서 밤새 교반하였다. 슬러리를 여과시키고, 여과 케이크를 물(100 mL)로 세정하고(rinse), 헵탄 (50 mL)으로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (14.3 g).

[0214]

[0215] **제조예 2: 트랜스-(7-시아노-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르복산 터트-부틸 에스테르**

[0216] a. 트랜스-(1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르복산 터트-부틸 에스테르

[0217] 7,7-디에틸-5-히드록시-1a,2,7,7a-테트라히드로-1-아자-시클로프로파[b]나프탈렌-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르 (170.0 g, 535.6 mmol)와 메탄올 (1700 mL)의 슬러리에 피리딘 p-톨루엔술포네이트 (13.4 g, 53.6 mmol)를 첨가하고 그 반응 혼합물을 40 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 회전(rotary) 증발에 의해 부피를 ~300 mL까지 감소시켜 농후한(thick) 백색의 슬러리를 얻었다. 생성물을 여과에 의해 분리시켰다; 그 여과 케이크를 차가운 메탄올 (50 mL)로 세척하고 공기 중에서 3시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (150 g). 여과액을 ~50 mL까지 감소시키고, 0 °C에서 2시간 동안 교반하고, 여과시키고, 건조시켜 추가적인 생성물 (25 g)을 얻었다.

- [0218] b. 트랜스-트리플루오로-메탄술폰산 7-터트-부톡시카르보닐아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-일 에스테르
- [0219] 트랜스-(1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르 (195.0 g, 0.558 mol), 트리에틸아민 (160 mL, 1.1 mol) 및 에틸 아세테이트 (2000 mL)의 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 0 °C까지 냉각시킨 후, 내부 온도를 4 °C 미만으로 유지하면서 트리플루오로-메탄술폰닐 클로라이드 (150 g, 0.89 mol)를 서서히 첨가하였다. 그로부터 수득된 슬러리를 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 온도를 5 °C미만으로 유지하면서, 추가적인 트리에틸아민 (16 mL), 및 뒤이어 추가적인 트리플루오로메탄술폰닐 클로라이드 (15.0 g)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 더 교반하였다. 염수(brine) 희석액 (1.0 L)을 첨가하고 반응 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. 층을 분리시켰다; 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> 희석액 (1.0 L)으로 세척하고 28 °C에서 회전 증발에 의해 ~350 mL로 농축시킨 후, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 헵탄 (700 mL)을 첨가하고 그로부터 얻어진 슬러리를 실온에서 30분 동안 교반하고, 4 °C로 냉각시킨 후, 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 헵탄으로 세척한 후, 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (193.0 g, 순도 >97 %). 여과액을 농축시키고, 이소프로필 아세테이트와 헵탄의 혼합물(1:3, 60 mL) 중에서 30분에 걸쳐 슬러리화하고, 여과시키고, 건조시켜 추가적인 생성물을 얻었다 (45.0 g, 순도 >97%).
- [0220] c. 트랜스-(7-시아노-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르
- [0221] 트리플루오로-메탄술폰산 7-터트-부톡시카르보닐아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-일 에스테르 (236.6 g, 0.49 mol)를 실온에서 N,N-디메틸포름아미드 (851 mL, 10.99 mol) 및 물 (23.8 mL, 1.32 mol) 중에 용해시켰다. 상기 용액을 5분 동안 질소로 퍼징하고(purge), 5분 동안 진공하우스(house vacuum)에 연결시켰다. 질소 퍼징 및 진공에의 노출을 2회 반복하였다. 반응 혼합물에 시안화아연 (34.2 g, 0.29 mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (4.4 g, 4.8 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 (5.4 g, 9.7 mmol)을, 교반과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 질소로 퍼징하고, 11 °C에서 1시간 동안 질소 중에서 가열하고, 실온까지 냉각시킨 후 셀리트(celite)를 통하여 여과시켰다. 여과된 반응 혼합물을 물 (3 L)에 서서히 첨가하고, 교반하면서 0 °C까지 냉각시키고, 0 °C에서 30분 동안 교반 후, 여과시켰다. 여과 케이크를 물(500 mL)로 세척하고 공기 중에 2시간 동안 건조시키고, 1시간에 걸쳐 교반과 함께 에탄올 (1 L) 중에 슬러리화한 후, 여과시켜 표제 화합물을 얻었다 (165.0 g, 순도 >96%). 여과액을 건조시키고 (21.6 g), 1시간에 걸쳐 교반하면서 에탄올 (110 mL) 중에 용해시킨 후, 그로부터 얻어진 슬러리를 여과시키고 진공 하에 건조시켜 추가적인 생성물을 얻었다 (10.2 g, 순도 >98%).
- [0222] **제조예 3. 트랜스-(7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르**
- [0223] 제조예 2의 생성물 (160.0 g, 446.3 mmol)과 메탄올 (3.3 L)의 슬러리를 55 °C에서 15분 동안 가열하고, 소듐 퍼보레이트 모노히드레이트 (280 g, 2800 mmol) 및 물 (330 mL)을 첨가한 후, 그 반응 혼합물을 55 °C에서 밤새 가열하였다. 추가적인 소듐 퍼보레이트 모노히드레이트 (90 g)를 첨가하고 그 반응 혼합물을 55 °C에서 밤새 가열한 후, 실온까지 냉각시키고, 무기물 고체를 여과에 의해 제거하였다(filter off). 여과액을 5 L 플라스크로 옮기고, 회전 증발에 의해 대부분의 용매를 제거하였다. 그로부터 얻어진 슬러리에 물 (1.1 L) 및 에틸 아세테이트 (450 mL)를 첨가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고 그 여과 케이크를 물 (200 mL)로 세척하고, 다음 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척한 후, 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (123 g, 순도 ~95%). 여과액을 건조 상태까지 농축시키고, 진공 하에서 건조시켜 추가적인 생성물을 얻었다 (18 g, 순도 65 %).
- [0224] **제조예 4. 트랜스-(7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르**
- [0225] 트랜스-(7-시아노-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르 (33.0 g, 92 mmol), 에탄올 (45 mL), DMF (25 mL), 및 물 (7.5 mL)의 혼합물에, 히드리도(디메틸포스포니우스 산-kP)[히드로젠 비스(디메틸포스포니토-kP)]백금(II) (0.25 g, 0.58 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 24시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 하에서 농축하여 건조시켜 표제화

합물 (36.3 g)을 얻었으며, 이를 추가적인 정제 없이 사용하였다. (m/z):  $C_{21}H_{32}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값 377.24; 측정값 377.8.  $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.92 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J= 9.4 Hz) 3.81 (t, J=10.0 Hz), 3.58 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.58 (dd, J=16.9 Hz, 9.4 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 0.58 (m, 6H).

[0226] **제조예 5: 트랜스-(7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르**

[0227] DMSO (105 mL) 중 트랜스-(7-시아노-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르 (8.5 g, 24 mmol)의 수용액에  $K_2CO_3$  (4.98 g, 36 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 상기 용액에 30 % 과산화수소 (12.2 mL, 120 mmol)를 온도를 30-35 °C로 유지하기 위한 속도로, 0.5 mL 분량씩(portion) 45분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL) 및 이소프로필 아세테이트로 희석시키고, 과량의 과산화물( Peroxide)을 감소시키기 위해 소듐 메타비술피트 (10 g)를 첨가하였다. 층을 분리시키고 수성층을 이소프로필 아세테이트 (3 x 150 mL) 및 10% MeOH/이소프로필 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 수집된 유기층을 물 (3 x 150 mL) 및 포화 NaCl (100 mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 얻었다(9.4 g). (m/z):  $C_{21}H_{32}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값 377.24; 측정값 377.6.

[0228] **제조예 6: 트랜스-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아미드**

[0229] 아세틸 클로라이드 (278 mL, 3920 mmol)을 -5 °C에서 2시간에 걸쳐, 내부 온도를 20 °C 미만으로 유지하면서 에탄올 (382 mL, 6530 mmol)에 적가하였다. 그로부터 얻어진 용액을, 내부 온도를 30 °C 미만으로 유지하면서, 미리 10 °C로 냉각시킨 트랜스-(7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르 (123.0 g, 327 mmol) 및 에탄올(500 mL)의 슬러리 중에 15분에 걸쳐 소량씩 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 회전 증발에 의해 ~200 mL까지 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (200 mL)를 첨가하고 그로부터 얻어진 슬러리를 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, 여과시키고, 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (102 g, 순도 >98%).

[0230] **제조예 7: 탄산 4-니트로-페닐-에스테르 (R)-1-페닐-에틸 에스테르**

[0231] (R)-1-페닐-에탄올 (60.6 g, 0.496 mol), 피리딘 (42.5 mL, 0.526 mol) 및 2-메틸-테트라히드로퓨란 (600 mL)의 혼합물을 0 °C까지 냉각시키고, 내부 온도를 5 °C 미만으로 유지하면서 p-니트로페닐 클로로포르메이트 (100 g, 0.496 mol)를 15분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 1.0 M HCl 수용액 (300 mL)을 첨가하였다. 층을 분리시켰다. 유기층을 1N HCl (300 mL) 및 염수 (300 mL)로 세척하고, 여과시키고, 회전 증발에 의해 농축하여 건조시키고, 진공 하에서 건조시켜 맑은 노랑색 오일로서 표제 화합물을 얻었다 (140 g).

[0232] **제조예 8: (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-1-카르복시산 아미드**

[0233] a. ((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르

[0234] 탄산 4-니트로-페닐 에스테르 (R)-1-페닐-에틸 에스테르 (102 g, 357 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 및 트리에틸아민 (32.7 mL, 235 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 트랜스-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아미드 히드로클로라이드 (100 g, 320 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (320 mL) 및 트리에틸아민 (98.0 mL, 703 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 5시간 동안 가열한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 70 °C에서의 증류에 의해 DMF의 약 90 %를 제거하고, 그로부터 얻어진 농후한(thick) 오일을 실온까지 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 (1.5 L)와 염수 희석액 (500 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 1 M NaOH (3 x 500 mL)로 세척하고  $Na_2SO_4$ 로 건조시켰다. 회전 증발에 의해 대

부분의 용매를 제거한 후, 3배 부피(3 volume)의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 그로부터 얻어진 슬러리를 실온에서 30분 동안 교반하고, 여과시키고, 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (48 g, 화학적 및 광학적 순도 >99%).

[0235] 여과액을 1M NaOH (200 mL)로, 다음 염수 회석액 (2 x 200 mL)으로 세척하였다. 회전 증발에 의해 대부분의 용매를 제거하고, 농후한 오일을 얻었으며, 여기에 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가하였다. 소량의 표제 화합물 시드(seed)를 첨가하고, 반응 혼합물을 ~30분 동안 교반한 후 0 °C에서 냉장시켰다. 그로부터 얻어진 묽은 (thin) 슬러리를 5분 동안 교반하고 여과시켰다: 플라스크 및 여과 케이크를 에틸 아세테이트 (2 x 15 mL)로 세척하여 추가적인 표제 화합물을 얻었다 (4.1 g, 화학적 순도 97% 및 광학적 순도 >99%, 총 수율(combined yield) 38%).

[0236] b. (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아미드

[0237] 내부 온도를 30 °C 미만으로 유지하면서, -5 °C에서 40 분에 걸쳐 에탄올 (260 mL, 4500 mmol)에 아세틸 클로라이드 (193 mL, 2710 mmol)를 적가하였다. 그로부터 얻어진 용액을 5분에 걸쳐, 10 °C에서 ((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르 (49.0 g, 115 mmol)와 에탄올 (200 mL)의 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 회전 증발에 의해 ~100 mL까지 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고, 그로부터 얻어진 슬러리를 0 °C에서 30분 동안 교반하고, 여과시켰다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물의 염산염을 얻었다 (30 g, 순도 >99 %). 여과액의 부피를 거의 건조 상태로 감소시켰다. 이소프로필 알코올(20 mL)을 첨가하고, 그로부터 얻어진 농후한 슬러리를 30분 동안 교반하고 여과시켰다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트로 (2 x 20 mL) 세척하고, 진공 하에서 밤새 건조시켜 추가적인 생성물을 얻었다 (5.5 g, 순도 >97%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 0.49 (t, 3H), 0.63 (t, 3H), 1.62 (q, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.60 (dd, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (dd, 1H), 3.82 (q, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.31 (br, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.98 (br, 1H), 8.15 (br, 3H).

[0238] **제조예 9: 트랜스-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올**

[0239] 디클로로메탄 (60 mL) 중 트랜스-(1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르 (6.0 g, 17.2 mmol)의 용액에, 디옥산 중 4.0 N HCl (21.5 mL, 86 mmol) 용액을 약 2분에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물의 염산염을 얻었다 (5.5 g). (m/z): C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>에 대한 [M+H]<sup>+</sup> 계산값 250.36; 측정값 250.2. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 9.26 (s, 1H), 8.09 (br s, 3H), 6.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (dd, J=15.8 Hz, 5.9 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.43 (dd, J=15.5 Hz, 9.6 Hz, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.54 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[0240] **제조예 10: (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올 및 (6R,7R)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올**

[0241] a. ((2R,3R)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르 (RR) 및 ((2S,3S)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르 (SS)

[0242] 트랜스-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올 염산염 (1.00 g, 3.5 mmol), 탄산 4-니트로-페닐 에스테르 (R)-1-페닐-에틸 에스테르 (800 mg, 2.8 mmol), 트리에틸아민 (707 mg, 7.0 mmol) 및 DMF (3.5 mL)의 혼합물을 90 °C에서 가열하였다. 4시간 후에, 탄산 4-니트로-페닐 에스테르 (R)-1-페닐-에틸 에스테르의 추가적인 분량 (200 mg, 0.7 mmol)을 첨가하고, 다시 3시간 동안 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 밤새 실온에서 방치하였다. DMF를 감압하에 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트 (25 mL) 중에 용해시켰다. 10 % 소듐 카르보네이트 및 포화 염화나트륨으로 유기물을 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 건조상태까지 농축시켰다. 잔여물을 메탄올 (6 mL) 중에 용해시키고, 메탄올 중 1.0 N 수산화나트륨 용액 (3.0 mL, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 상기 시점에서 50 % 아세트산 수용액 (2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 4 mL가 되도록 농축시키고, 50 % 아세트니트릴 수용액 (15 mL)를 첨가하였

다.

- [0243] 조 부분입체이성체(crude diastereomer)를 제조용 HPLC에 의해 분리하고, 개별적으로 수집하였다. 조 생성물(crude product)을 1:1 아세트니트릴/물 중에 용해시키고, 다음 조건 하에서 분리시켰다: 컬럼: Microsorb C18 100A 8  $\mu$ m 컬럼; 유속: 50 mL/min; 용매 A: 물 >99 %, TFA 0.05 %; 용매 B: 아세트니트릴 >99 %, TFA 0.05 %; 구배 (시간(분)/% B): 0/15, 4/15, 8/40, 60/55. 각각의 순수한 분획을 모으고, 감압 하에서 아세트니트릴을 제거하였다. 생성물을 디클로로메탄 (3 x 30 mL) 중에 추출하고, 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 이용하여 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 얻었다.
- [0244] RR: 435 mg (수율 39 %) (m/z):  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ 에 대한  $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값 398.52; 측정값 398.2.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.01 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.05 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.86 (d, 8.2, 1H), 6.52 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.70 (quar, J=6.7 Hz, 1H), 3.77 (t, J=10.3 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (dd, J=15.9, 6.0 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.56 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.44-1.33 (m, 2H), 0.60 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.51 (t, J=7.0 Hz, 3H).
- [0245] SS: 363 mg (수율 32 %) (m/z):  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ 에 대한  $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값 398.52; 측정값 398.2.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.02 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 5H), 7.03 (d, J=9.7 Hz, 1H), 6.85 (d, 8.3, 1H), 6.53 (dd, J=8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.69 (quar, J=6.7 Hz, 1H), 3.75 (t, J=10.6 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.14 (dd, J=15.9, 5.9 Hz, 1H), 2.37 (dd, J=15.7, 9.5, 1H), 1.65-1.41 (m, 4H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.64-0.60 m, 6H).
- [0246] b. (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올
- [0247] ((2S,3S)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르 (635 mg, 1.60 mmol)를 디옥산 중 4.0 N HCl (6.0 mL, 24 mmol)로 처리하고, 실온에서 교반하였다. 3일 후, 감압 하에서 용매를 제거하고, 잔여 고체를 헵탄 중 50% 디클로로메탄 (4 mL)과 함께 분말화하였다 (triturate). 상기 고체를 부호너 깔때기 (Buchner funnel) 상에 수집하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물의 염산염을 얻었다 (462 mg). (m/z):  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ 에 대한  $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값 250.36; 측정값 250.2.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.23 (s, 1H), 8.02 (br s, 3H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.44 (dd, J=15.9 Hz, 9.8 Hz, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.55 (t, J=7.0 Hz, 3H).
- [0248] c. (6R,7R)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올
- [0249] ((2R,3R)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산(R)-1-페닐-에틸 에스테르를 사용하여, 전술된 단계의 방법에 따라, 표제 화합물의 염산염을 제조하였다. (m/z):  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ 에 대한  $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값 250.36; 측정값 250.4.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.23 (s, 1H), 8.02 (br s, 3H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.44 (dd, J=15.7 Hz, 10.2 Hz, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.55 (t, J=7.0 Hz, 3H).
- [0250] 제조예 11: ((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르 (SS) 및 ((2R,3R)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르 (RR)
- [0251] DMF (13 mL) 중 탄산 4-니트로-페닐 에스테르 (R)-1-일-페닐-에틸 에스테르 (7.35 g, 25.6 mol), 트랜스-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아마이드 히드로클로라이드 (4.0 g, 13 mmol) 및 트리에틸아민 (5.3 mL, 38 mol)의 혼합물을 85  $^{\circ}\text{C}$ 에서 가열하였다. 2.5 시간 후에, 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고 그 잔여물을, DCM 중의 EtOAc(10 % 내지 50 % 구배)를 사용하여 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 함유하는 혼합물을 얻었다(6.96 g). 부분 입체이성체의 혼합물을, 다음의 구배 (시간(분)/% B)를 사용한 것을 제외하고는 제조예 10(a)에 기술된 조건 하에서 제조용 HPLC에 의해 분리시켰다: 0/5, 4/5, 8/37, 60/42. 각 이성체의 순수한

분획들을 모아서 동결건조하여(lyophilize) 표제 화합물을 얻었다.

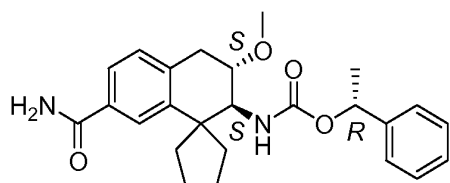
[0252] SS: 1.4 g (26%) (m/z):  $C_{25}H_{32}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값 425.24; 측정값 425.6.

[0253] RR: 1.5 g (28%) (m/z):  $C_{25}H_{32}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값 425.24; 측정값 425.4.

[0254] 부분입체이성체 SS의 단일 결정 x-레이 회절 분석

[0255] SS (3 mg)를 1:9 아세토니트릴:물 (4 mL)을 함유하는 20 mL 바이알에 부분적으로 침지시킨, 개구된 HPLC 바이알 (vial)에서 아세토니트릴 (100 mL) 중에 용해시켰다. 20 mL 바이알을 밀봉하고 실온에서 방치하여 SS의 넓은 복굴절 침상 (birefringent needle shaped) 결정을 얻었다.

[0256] 흑연(graphite) 결정 및 입사 빔 분광기(incident beam monochromater)를 구비한 Nonius KappaCCD 회절계 상에서 Mo  $K_\alpha$  방사선(radiation) ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ )을 사용하여  $0.44 \times 0.13 \times 0.10 \text{ mm}$ 의 체적을 가진 단일 결정에 대한 X-선 회절 결정 구조 데이터를 얻고, 이를 SHELX97 소프트웨어를 사용하여 LINUX PC 상에서 분석하였다. 다음 격자 상수들이 유도되었다: 단위 셀(cell)은,  $a = 17.451 \text{ \AA}$ ,  $b = 17.451 \text{ \AA}$ ,  $c = 19.822 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.00^\circ$ ,  $\beta = 90.00^\circ$ ,  $\gamma = 120.00^\circ$ , 셀 체적( $V$ ) =  $5228 \text{ \AA}^3$ 의 크기를 갖는 6방정계이고, 공간 군(space group)은  $P 3_121$ 이었다. 상기 분자는 3개의 키랄 중심을 포함한다. 하기 페닐기를 포함하는 탄소의 알려진 R 구조로부터:



[0257]

[0258] 나머지 두 개의 중심은 S 구조인 것으로 결정되었다.

[0259] 나머지 결정을 분말 X-선 회절에 의해 분석하였다. 유도된 단일 결정 결정학적(crystallographic) 데이터로부터 예측된 분말 X-선 회절 피크(peak)는 측정된 분말 X-선 회절 피크와 잘 일치하였다.

[0260] **제조예 12: (6R,7R)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아마이드**

[0261] ((2R,3R)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바미산 (R)-1-페닐-에틸 에스테르 (1.7 g, 4.0 mmol)를 디옥산 중 4.0 N HCl (20 mL, 80 mmol)로 처리하고, 실온에서 교반하였다. 24 시간 후에, 감압 하에서 용매를 제거하고, 잔여 고체를 헥산 중 50 % 디클로로메탄 (15 mL)으로 분말화하였다. 상기 고체를 부호너 깔때기에 수집하고, 헥산 중 50% 디클로로메탄 (10 mL)으로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 염산염의 형태로 표제 화합물을 얻었다(1.2 g). (m/z):  $C_{16}H_{24}N_2O_2$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값 277.19; 측정값 277.4.  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.19 (br s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d,  $J=7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.83 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.63 (dd,  $J=16.8 \text{ Hz}$ ,  $J=9.7 \text{ Hz}$ , 1H), 2.06 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.64 (quar,  $J=7.7 \text{ Hz}$ , 2H), 0.62 (t,  $J=7.5 \text{ Hz}$ , 3H), 0.50 (t,  $J=7.0 \text{ Hz}$ , 3H).

[0262] **제조예 13: 소듐 (S)-4-시클로헥실-1-히드록시-3-메톡시카르보닐-부탄-1-술포네이트**

[0263] a. (S)-2-시클로헥실메틸-4-히드록시-부티르산 메틸 에스테르

[0264] (S)-2-시클로헥실메틸-숙신산 1-메틸 에스테르 (60.0 g, 263 mmol)와 테트라히드로퓨란 (600 mL)의 혼합물을 실온에서 교반하고, 다음 30분에 걸쳐  $-5^\circ\text{C}$ 까지 냉각시켰다. 내부 온도를  $0^\circ\text{C}$  미만으로 유지하면서, 반응 혼합물에 테트라히드로퓨란 중 1.0 M 보란 (520 mL)을 45분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물에 메탄올 (100 mL)을 적가하여 반응을 종료시켰다(quench). 회전 증발에 의해 약 100 mL 까지 반응 혼합물을 농축시켰다. (트리플루오로메틸)벤젠 (200 mL)을 첨가하고, 회전 증발에 의해 부피를 25 mL까지 감소시켰다. 그로부터 얻어진 농후한

오일에 (트리플루오로메틸)벤젠 (100 mL)을 첨가하고, 부피를 ~25 mL까지 감소시켜 조 표제 생성물을 얻었다 (56.3 g).

[0265] b. 소듐 (S)-4-시클로헥실-1-히드록시-3-메톡시카르보닐-부탄-1-술포네이트

[0266] (S)-2-시클로헥실메틸-4-히드록시-부티르산 메틸 에스테르 (44.8 g, 209 mmol)와 DCM (310 mL)의 혼합물을 교반하면서 5 °C까지 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물에, 증류수 (130 mL) 중 포타슘 브로마이트 (2.5 g, 21 mmol) 및 중탄산나트륨 (2.4 g, 29 mmol)의 용액을 첨가하고, 다음 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실 (TEMPO) (0.33 g, 2.1 mmol)를 첨가한 후, 뒤이어 내부 온도를 6-8 °C의 범위로 유지하면서, 차아염소산나트륨 (140 mL, 210 mmol)을 130 mL/시간의 속도로 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고 DCM (200 mL)을 첨가하였다. 층을 분리시키고, 유기층을 포화 염수 (200 mL)로 세척한 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다.

[0267] 유기층에 EtOAc (40 mL)을 첨가하고, 뒤이어 소듐 비술피트 (21.8 g, 209 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 회전 증발에 의해 농축하여 DCM의 절반을 (~175 mL) 제거하였다. 상기 반응 용액에 물 (2 mL)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 그로부터 얻어진 슬러리를 여과시켰다; 여과 케이크를 진공 하에서 밤새 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다 (61.9 g). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 0.78 (m, 2H), 0.95-1.20 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.40-1.95 (m, 5H), 2.45-2.65 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 1H), 5.18 (d, 1H).

[0268] **제조예 14: 트랜스-7-아미노-8,8-디메틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아마이드**

[0269] a. 7-메톡시-1,1-디메틸-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-온

[0270] THF(100 mL) 중 소듐 터트-부톡사이드 (21.1 g, 220 mmol)의 슬러리를 0 °C까지 냉각시켰다. THF(100 mL) 중 7-메톡시-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-온 (17.6 g, 100 mmol)과 메틸 요오다이드 (30.1 g, 220 mmol)의 용액을 40분에 걸쳐 적가하고, 10분 후에 상기 반응 혼합물을 실온까지 가온하였다. 물(200 mL) 및 EtOAc(600 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 물(5 x 100 mL) 및 포화 NaCl(100 mL)로 세척한 후, 여과시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (20 g).

[0271] b. 7-메톡시-1,1-디메틸-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-온 옥심

[0272] 메탄올 (175 mL) 중 7-메톡시-1,1-디메틸-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-온(25.4 g, 98 mmol)의 용액에, 물 (175 mL) 중 히드록실아민 히드로클로라이드 (20.5 g, 295 mmol) 및 소듐 아세테이트 (24.2 g, 295 mmol) 용액을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 70 °C에서 3시간 동안 가열한 후, 얼음에서 30분에 걸쳐 냉각시켰다. 고체를 부호너 깔때기 상에 수집하고, 메탄올 (125 mL)과 함께 50 °C에서 30분 동안 교반한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C까지 냉각시켰다; 고체를 부호너 깔때기 상에 수집하여, 차가운 메탄올 (20 mL)로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다(14.7 g).

[0273] c. (1aS,7aR)-4-메톡시-2,2-디메틸-1a,2,7,7a-테트라히드로-1H-1-아자-시클로프로파[b]-나프탈렌

[0274] THF (240 mL) 중 7-메톡시-1,1-디메틸-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-온 옥심 (15.3 g, 70 mmol) 용액에, 디에틸 아민 (18 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C까지 냉각시키고, THF 중 리튬 알루미늄 히드라이드 2.0 M 용액 (100 mL, 200 mmol)을 수소 생성(hydrogen evolution) 속도를 조절하기 위해 20분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C까지 1시간 동안 가열하고, 0 °C까지 냉각시킨 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 10H<sub>2</sub>O (20 g), 염수 (60 mL), 및 EtOAc (300 mL)를 첨가하였다. 고체를 EtOAc (4 x 100 mL)로 세척하였다; 수집된 유기층을 물 (4 x 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후, 농축시켜 조 표제 생성물을 얻었다 (14.3 g). 상기 조 생성물을 EtOAc (500 mL) 중에 용해시키고, 0.1 N HCl (100 mL)로 추출한 후, 0.3 N HCl (225 mL)로 추출하였다. EtOAc (4 x 200 mL)를 사용하여 추출된 수성층에 탄산나트륨 (8 g, 75 mmol)을 첨가하였다. 유기층을 합치고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 오일로서 표제 화합물을 얻었으며 (10.1 g), 이는 방치하자 황갈색 고체로 결정화되었다. (m/z): C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO에 대한 [M+H]<sup>+</sup> 계산값 204.14; 측정값 204.2.

[0275] d. 트랜스-(7-히드록시-3-메톡시-1,1-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르

- [0276] 제조예 1(b) 및 2(a)와 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.04 (s, 1H), 6.83 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J=8.2, 2.5$  Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).
- [0277] e. 트랜스-(7-카르바모일-3-메톡시-1,1-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르.
- [0278] 제조예 2(b), 2(c), 및 5와 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다. ( $m/z$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한  $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값 349.21; 측정값 349.1.
- [0279] f. 트랜스-(7-아미노-6-메톡시-8,8-디메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카르복시산 아마이드
- [0280] DCM (100 mL) 중 트랜스-(7-카르바모일-3-메톡시-1,1-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-카르바산 터트-부틸 에스테르 (9.22 g, 26.4 mmol)의 슬러리에, 디옥산 중 4 N HCl (25 mL, 100 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 건조 상태까지 농축시키고 DCM (25 mL)으로 30분 동안 분말 화시키고, 여과시키고, DCM (3 x 15 mL)으로 세정하고, 진공 하에서 건조시켰다. 에탄올(100 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜, 백색 분말로써 표제 화합물의 HCl 염을 얻었다 (7.17 g). ( $m/z$ ):  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한  $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값 249.16; 측정값 249.1.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.18 (s, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J=8.0$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.67 (dd,  $J=16.4$  Hz, 10.2 Hz), 1.50 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
- [0281] **제조예 15: (S)-2-시클로헥실메틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르.**
- [0282] a. (S)-2-시클로헥실메틸-4-히드록시-부티르산 메틸 에스테르
- [0283] (S)-2-시클로헥실메틸-숙신산 1-메틸 에스테르 (484 mg, 2.12 mmol)와 테트라히드로퓨란 (10 mL)의 혼합물을 실온에서 교반한 후, 0 °C까지 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물에 테트라히드로퓨란 (4.2 mL) 중 1.0 M 보란을 5분에 걸쳐 적가하였다. 2시간 후, 메탄올을 적가하여 반응을 종료시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 건조 상태까지 농축시켰다. 조 잔여물(crude residue)을 메탄올 중에서 현탁시키고, 건조 상태까지 농축시키고,  $\text{SiO}_2$  (40 g) 상에서 5-10 % 메탄올/DCM을 용리액으로 사용하여 정제하여, 투명한 오일로서 표제 화합물을 얻었다 (0.32 g).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.69-3.65 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 1.85-1.59 (m, 8H), 1.32-1.12 (m, 5H), 0.87 (m, 2H).
- [0284] b. (S)-2-시클로헥실메틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르
- [0285] 전 단계의 생성물(0.32 g, 1.49 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.65 mL, 3.7 mmol), 디메틸 술폭시드 (0.26 mL, 3.7 mmol), 및 디클로로메탄 (20 mL, 0.3 mol)의 혼합물을 0 °C까지 냉각시키고 질소로 씻어내렸다 (flush). 술포 트리옥시드-피리딘 복합체(0.59 g, 3.7 mmol)를 질소 흐름 하에서 첨가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0.1 N HCl을 첨가하였다. 유기층을 0.1 N HCl (2 x) 및 염수 (2 x)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 농축시켜 투명한 오일로서 표제 화합물을 얻었으며 (0.305 g), 이를 추가적인 정제 없이 사용하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.75 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.84 (dd,  $J=18.0, 9.0$  Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J=18, 4.7$  Hz, 1H), 1.79-1.12 (m, 11H), 0.93-0.84 (m, 2H).
- [0286] **제조예 16: 알데히드 시약**
- [0287] (S)-2-시클로헥실메틸-숙신산 1-메틸 에스테르 대신 적절한 메틸 에스테르를 사용하여, 제조예 14의 방법에 따라 다음의 알데히드를 제조하였다:

- [0288] (R)-2-시클로헥실메틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.76 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.84 (dd,  $J=18.0$ , 9.0 Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J=18$ , 4.7 Hz, 1H), 1.79-1.14 (m, 11H), 0.92-0.96 (m, 2H).
- [0289] (S)-2-시클로헥실-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.78 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.91 (dd,  $J=18$ , 10 Hz, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.56 (dd,  $J=18$ , 3.5 Hz, 1H), 1.84-0.98 (m, 11H).
- [0290] (S)-2-펜틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.76 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.28 (bs, 6H), 0.89-0.86 (m, 3H).
- [0291] (S)-2-페닐프로필-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9.75 (s, 1H)에서의 피크로 알데히드의 존재가 확인됨.
- [0292] (S)-2-이소부틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.76 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.1-2.94 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 1.66-1.26 (m, 3H), 0.97-0.88 (m, 6H).
- [0293] (S)-2-이소부틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.76 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.84 (dd,  $J=18$ , 9.0 Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J=18$ , 4.5 Hz, 1H), 1.64-1.25 (m, 3H), 0.94-0.86 (m, 6H).
- [0294] (S)-2-이소프로필-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9.79 (s, 1H)에서의 피크로 알데히드의 존재가 확인됨.
- [0295] (S)-4,4-디메틸-2-(2-옥소-에틸)-펜탄산 메틸 에스테르:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.73 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.80 (dd,  $J=17.8$ , 8.0 Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J=18$ , 5.8 Hz, 1H), 1.79 (dd,  $J=14$ , 8.41 Hz, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.25 (dd,  $J=14$ , 3.7 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H).
- [0296] (R)-4,4-디메틸-2-(2-옥소-에틸)-펜탄산 메틸 에스테르:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.73 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.80 (dd,  $J=17.8$ , 8.0 Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J=17.8$ , 5.67 Hz, 1H), 1.79 (dd,  $J=14.1$ , 8.41 Hz, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.25 (dd,  $J=14.1$ , 3.7 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H).
- [0297] (S)-벤질-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.70 (s, 1H)에서의 피크로 알데히드의 존재가 확인됨.
- [0298] (R)-2-부틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.76 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H), 1.70-1.25 (m, 6H), 0.92-0.87 (m, 3H)
- [0299] **제조예 17: 소듐(S)-3-벤질옥시카르보닐-4-시클로헥실-1-히드록시-부탄-1-술포네이트**
- [0300] a. (S)-2-시클로헥실메틸-4,4-디메톡시-부티르산 메틸 에스테르
- [0301] 소듐 (S)-4-시클로헥실-1-히드록시-3-메톡시카르보닐-부탄-1-술포네이트 (400.0 g, 1.26 mol)와 메탄올 (2 L)의 슬러리에 1,4-디옥산 (400 mL) 중 4.0 M HCl을 첨가하고 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 트리메톡시메탄 (340 mL, 3.11 mol)을 첨가하고 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하고, 실온까지 냉각시켰다. 백색 고체를 여과하여 제거하고 폐기하였다. 회전 증발에 의해 여과액로부터 대부분의 용매를 제거하였다. 에틸 아세테이트 (800 mL)를 첨가하여 더 많은 침전을 생성시켰다. 백색 침전을 여과에 의해 제거하였다. 용매를 회전 증발 및 그 후 실온, 고 진공 하에서 여과액으로부터 밤새 제거하여 농후한 오일로서 표제 화합물을 얻었다 (211 g).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 4.25 (t, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.18 (s, 6H), 2.43 (m, 1H), 1.55-1.81 (m, 2H), 1.50-1.72 (m, 5H), 1.20-1.48 (m, 2H), 1.05-1.21 (m, 4H), 0.71-0.92 (m, 2H).

[0302] b. 포타슘 (S)-2-시클로헥실메틸-4,4-디메톡시-부티레이트

[0303] 메탄올 (700 mL) 중 전 단계의 생성물 (200.0 g, 0.77 mol)의 용액에 수산화칼륨 (289.6 g, 2322 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물이 pH ~8을 가질 때까지 (녹색에서 오렌지색으로 색이 변함) 염산 (130 mL, 1.5 mol)을 서서히 가하여, 미세한(fine) 고체의 침전을 생성시켰다. 여과에 의해 고체를 제거하였다. 용매를 여과액로부터 제거하였다. 아세토니트릴 (1 L)를 조 생성물에 첨가하고, 그로부터 얻어진 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 농후한 슬러리를 여과시키고, 여과 케이크를 아세토니트릴 (50 mL)로 세척하고, 건조시켜 황백색(off-white) 고체로서 표제 화합물의 제1 수확물(crop)을 수득하였다 (133 g). 여과액로부터 용매를 제거한 후, 진공 하에서 건조시켜 약 100 g의 페이스트상의(pasty) 고체를 얻었다. MTBE (500 mL)를 첨가하고 고체를 실온에서 밤새 교반하여 농후한 슬러리를 얻었으며, 이를 여과시키고, 고 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물의 제2 수확물을 수득하였다 (82 g).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 4.28 (dd, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 6H), 1.22-1.39 (m, 2H), 1.05-1.20 (m, 4H), 0.85-0.93 (m, 1H), 0.65-0.81 (m, 2H).

[0304] c. (S)-2-시클로헥실메틸-4,4-디메톡시-부티르산 벤질 에스테르

[0305] 아세토니트릴 (2.0 L) 중 전 단계 생성물 (150.0 g, 531.1 mmol)의 슬러리에 벤질 브로마이드 (50.54 mL, 424.9 mmol)를 일부 첨가하고, 수득된 불균일 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가적인 벤질 브로마이드 (5.05 mL, 42.49 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 제거하였다. 여과액을 회전 증발에 의해 건조시킨 다음, 고 진공 하에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (162 g).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.22-7.40 (m, 5H), 5.0-5.15 (q, 2H), 4.23 (t, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.45-1.61 (m, 6H), 1.20-1.43 (m, 2H), 1.0-1.15 (m, 4H), 0.70-0.83 (m, 2H).

[0306] d. 소듐 (S)-3-벤질옥시카르보닐-4-시클로헥실-1-히드록시-부탄-1-술포네이트

[0307] 전 단계의 생성물 (160.0 g, 478.4 mmol)과 아세토니트릴 (1.0 L)의 혼합물에 물(1.2 L) 중 1.0 M HCl을 첨가하고, 반응 혼합물을 35-40 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 (1.2L)를 첨가하고, 상을 분리시키고, 유기층을 염수 (1 L)로 세척하였다. 상기 젖은 유기층에 소듐 비술피트 (74.7 g, 718 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 회전 증발에 의해 대부분의 용매를 제거하고, 아세토니트릴 (1 L)을 첨가하고, 그로부터 얻어진 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 그로부터 얻어진 농후한 백색의 슬러리를 여과시키고, 여과 케이크를 아세토니트릴 (2 x 100 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (200 g, 순도 >98%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.23-7.41 (m, 5H), 5.30 (d, 1H), 4.98-5.18 (q, 2H), 3.75-3.88 (m, 1H), 3.60-3.79 (m, 1H), 2.05 (m, 0.5H), 1.45-1.82 (m, 2.5H), 1.45-1.60 (m, 5H), 1.20-1.42 (m, 2H), 1.0-1.17 (m, 4H), 0.69-0.82 (m, 2H).

[0308] **실시예 1: (S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산**

[0309] a. (S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산 메틸 에스테르

[0310] 소듐 (S)-4-시클로헥실-1-히드록시-3-메톡시카르보닐-부탄-1-술포네이트 (25.8 g, 81.5 mmol) 및 2-메틸-테트라히드로-푸란 (300 mL)의 슬러리에, 물 (76.1 mL) 중 0.1N NaOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아마이드 히드로클로라이드 (17.0 g, 54.3 mmol)를 첨가하였다; 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (46.1 g, 217 mmol)를 4회로 나누어 첨가하였다. 처음 2회 분을 첨가한 뒤 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (200 mL) 및 MeTHF (100 mL)를 첨가하였다; 상을 분리하고, 유기층을 1M NaOH (2 x 200 mL), 염수 회석액 (200 mL)으로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 제거하여 유리질의(glassy) 노란색 고체로서 조 표제 중간체를 얻었다 (22 g).

[0311] 조 생성물을 Microsorb 100-10 BDS 4 인치 컬럼을 이용한 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 조 생성물을 1:1

아세트오니트릴: 1 M HCl 수용액 (150 mL) 용매 혼합물 중에 용해시키고, 물 (0.1% HCl)/아세트오니트릴 이동상 (10-40% 구배)으로 용리시켰다. 순수한 분획 (>98%)을 모으고, 회전 증발에 의해 대부분의 아세트오니트릴을 제거하고, 고체  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 를 사용하여 pH를 ~12로 맞추고, 정제된 생성물을 MeTHF (3 x 1L)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (16.5 g).

[0312] b. (S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산

[0313] 메탄올 중 (S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산 메틸 에스테르 (12.0 g, 25.4 mmol) 용액에 5.0 M NaOH (25 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30 °C에서 8시간 동안 가열한 다음, 25 °C에서 밤새 가열하였다. 대부분의 메탄올 용매를 25 °C에서의 회전 증발에 의해 제거하고, 물 (100 mL) 및 이소프로필 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고, 그로부터 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 3개의 층 중 하부(bottom) 2개의 층을 이소프로필 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 하부층을 -5 °C까지 냉각시키고, MeTHF (200 mL)를 첨가한 후, 농축 HCl (~15 mL)을 pH ~2가 될 때까지 소량씩 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성층을 MeTHF (100 mL)로 세척하고, 수집된 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 회전 증발에 의해 대부분의 유기 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)를 첨가하고, 부피를 50 mL까지 감소시켰다. 에틸 아세테이트 (200 mL)를 첨가하고, 그로부터 얻어진 슬러리를 실온에서 3시간 동안 교반/분말화하였다. 생성물을 질소 하에서 여과시키고, 진공 하에서 48 시간 동안 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물의 염산염을 얻었다 (11 g, 순도 98.2%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 0.54 (t, 3H), 0.63 (t, 3H), 0.82 (m, 2H), 1.05-1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 1H), 1.55-2.0 (m, 10H), 2.40 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.50 (br, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (br, 2H), 9.26 (br, 1H).

[0314] 실시예 2 : (S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산 메틸 에스테르

[0315] (S)-2-시클로헥실메틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (822 mg, 3.38 mmol), (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카르복시산 아마이드 히드로클로라이드 (1.01 g, 3.23 mmol) 및 트리에틸아민 (326 mg, 3.23 mmol)을 디클로로메탄 (15 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중에 용해시켰다. 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (1.03 g, 4.85 mmol)를 첨가하였다. 3시간에 걸쳐, 추가적인 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (900 mg, 4.2 mmol) 및 (S)-2-시클로헥실메틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (550 mg, 2.6 mmol)를 2회로 나누어 첨가하고, 2회분 첨가 후 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 (60 mL)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 디클로로메탄 (4 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 으로 건조시키고 농축시켰다. 수득된 오일을 메탄올 (50 mL)에 용해시키고 농축시켰다. 조 생성물을 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 순수 생성물을 포함한 분획을 모으고, 감압 하에서 아세트오니트릴을 제거하였다. 탄산나트륨 (1.3 g, 12.3 mmol)을 첨가하고, 생성물을 디클로로메탄 (3 x 200 mL) 중에 추출하였다. 소듐 술페이트의 추가적 양 (15 g, 140 mmol)을 수성층에 첨가하고, 이를 디클로로메탄 (3 x 200 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 모으고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 농축하여 유리 염기로서 표제 화합물을 얻었다 (1.16 g, 수율 76%). (m/z):  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한  $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값, 473.67; 측정값, 473.4.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 16.7, 6.1 Hz, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 3H), 2.57 (m, 1H), 1.90-1.53 (m, 14H), 1.33-1.11 (m, 6H), 0.89-0.83 (m, 3H), 0.69 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.59 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0316] 실시예 3: (S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산

[0317] 실시예 2의 생성물 (685 mg, 1.43 mmol), 10 N NaOH (0.87 mL, 8.7 mmol), 메탄올 (4.5 mL) 및 물 (0.45 mL)의 혼합물을 55 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 50% 아세트산 수용액으로 희석하고,

제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 깨끗한 분획들을 또 한번의 실행으로부터 얻어진 분획들과 함께 모으고 (0.79 mmol 범위(scale)), 동결건조시켜 TFA 염으로서 표제 화합물을 얻었다 (1.02 g, 수율 80 %). (m/z):  $C_{27}H_{42}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 459.32; 측정값, 459.8.  $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.92 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.48 (dd, J=16.4, 5.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.70 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 8H), 1.49 (m, 1H), 1.28-1.09 (m, 5H) 0.86, (m, 2H), 0.66 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.58 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0318] 실시예 4: (S)-4-((2R,3R)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산 메틸 에스테르

[0319] (6R,7R)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카르복시산 아미드 히드로클로라이드를 사용하여, 실시예 2의 방법에 따라, 표제 화합물을 얻었다. (m/z):  $C_{28}H_{44}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값  $C_{28}H_{44}N_2O_4$ , 473.34; 측정값, 473.4.

[0320] 실시예 5: (R)-4-((2R,3R)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산 메틸 에스테르

[0321] 실온에서 (6R,7R)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카르복시산 아미드 히드로클로라이드 (0.16 g, 0.51 mmol)를 디클로로메탄 (4.4 mL) 및 메탄올 (2mL) 중에 용해시켰다. (R)-2-시클로헥실메틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (0.22 g, 1.0 mmol)를 첨가하고, 뒤이어 트리에틸아민 (0.071 mL, 0.51 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.16 g, 0.77 mmol)를 첨가하였다. 2시간의 과정에 걸쳐, 추가적인 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.16 g)를 첨가하였다. 포화 탄산수소나트륨을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고 (2 x), 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 농축시켰다. 조 생성물을 1:1 AcOH/H<sub>2</sub>O 중에 용해시키고, 제조용 HPLC에 의해 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물을 얻었다 (161 mg, 수율 53.6%). (m/z):  $C_{28}H_{44}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 473.33; 측정값, 473.4.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.92 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.46 (dd, J=16.8, 5.87 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.68 (dd, J=16.4, 9.78 Hz, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 9H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.16-1.10 (s, 4H), 0.88-0.83 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.56 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0322] 실시예 6: (R)-4-((2S,3SR)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산 메틸 에스테르

[0323] (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아미드 히드로클로라이드를 사용하여, 실시예 5의 방법에 따라, 표제 화합물을 제조하였다. (m/z):  $C_{25}H_{44}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 473.33; 측정값, 473.4.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.90 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.04-4.97 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.47 (dd, J=16.8, 5.67 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.86-1.59 (m, 9H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 1H), 1.17-1.06 (s, 4H), 0.89-0.80 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.56 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0324] 실시예 7: (S)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-4-메틸-펜탄산 메틸 에스테르 (7-A) 및 (S)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-

**1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-4-메틸-펜탄산 (7-B)**

[0325] 실온에서, (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아미드 히드로 클로라이드 (0.19 g; 0.62 mmol)를 (3 mL) 및 메탄올 (1.85 mL) 중에 용해시켰다. (S)-2-이소부틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (0.212 g, 1.23 mmol)를 첨가하고, 뒤이어 트리에틸아민 (0.086 mL, 0.62 mmol), 그 다음 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.20 g, 0.92 mmol)를 첨가하였다. 3 시간의 과정에 걸쳐서, 추가적인 (S)-2-이소부틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (0.070 g) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.15 g)를 첨가하였다. 포화 탄산수소나트륨을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 농축시켰다. 조 잔여물을 메탄올 (3mL) 및 5N NaOH (0.15 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 50 °C에서 17시간 동안 가열한 후, 실온까지 냉각시키고, 1:1 AcOH/H<sub>2</sub>O (3 mL)로 희석하고, 제조용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다.

[0326] **7-A:** (35.3 mg, 2 단계에 걸친 수율 10.2%), (m/z): C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 [M+H]<sup>+</sup> 계산값, 433.30; 측정값, 433.4. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 8.94 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (dd, J=16.6, 5.67 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.67 (dd, J=16.4, 9.78 Hz, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 3H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 1H), 0.85 (t, J=6.7, 6H), 0.63 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.56 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0327] **7-B:** (30 mg, 2 단계에 걸친 수율 8.8%), (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 [M+H]<sup>+</sup> 계산값, 419.28; 측정값, 419.6. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 12.42 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.24 (bs, 1H), 3.1 (bs, 1H), 2.65 (dd, J=16.4, 9.78 Hz, 1H), 2.42-2.41 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.80-1.42 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 1H), 0.93-0.80 (m, 8H), 0.64 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.56 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0328] **실시예 8:**

[0329] (S)-2-이소부틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 대신 적절한 메틸 에스테르를 사용하여, 실시예 7의 방법에 따라, 다음 화합물들의 TFA 염을 제조하였다:

[0330] **8-A:** (R)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-4-메틸-펜탄산 메틸 에스테르: (m/z): C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 [M+H]<sup>+</sup> 계산값, 433.30; 측정값, 433.6. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 8.84 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (dd, J=16.6, 5.28 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.02 (bs, 1H), 2.63 (dd, J=16.2, 9.4 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.83-1.59 (m, 3H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 1H), 0.84 (t, J=6.1 Hz, 6H), 0.63 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.54 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0331] **8-B:** (R)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-4-메틸-펜탄산: (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 [M+H]<sup>+</sup> 계산값, 419.28; 측정값, 419.4. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 12.41 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.46 (dd, J=16.6, 16.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.04 (bs, 1H), 2.65 (dd, J=16.6, 9.79 Hz, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.81-1.42 (m, 6H), 1.24-1.17 (m, 1H), 0.85 (t, J=6.2 Hz, 6H), 0.63 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.54 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0332] **8-C:** (R)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-3-메틸-부티르산 메틸 에스테르: (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 [M+H]<sup>+</sup> 계산값, 419.28; 측정값, 419.4.

[0333] **8-D:** (R)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-3-메틸-부티르산: (m/z):  $C_{23}H_{36}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 405.27; 측정값, 405.4.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 112.39 (bs, 1H), 8.92 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.46 (dd, J=16.6, 5.68 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.25 (bs, 1H), 3.04 (bs, 1H), 2.64 (dd, J=16.4, 9.59 Hz, 1H), 2.23-2.09 (m, 2H), 1.98-1.59 (m, 6H), 0.89-0.86 (m, 4H), 0.63 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.55 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0334] **8-E:** (R)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-4,4-디메틸-펜탄산 메틸 에스테르: (m/z):  $C_{26}H_{42}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 447.31; 측정값, 447.6.

[0335] **8-F:** (R)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-4,4-디메틸-펜탄산: (m/z):  $C_{25}H_{40}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 433.30; 측정값, 433.2.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.90 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.46 (dd, J=17.0, 5.87 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.25 (bs, 1H), 3.03 (bs, 1H), 2.64 (dd, J=16.4, 9.78 Hz, 1H), 2.31-2.35 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 5H), 1.18 (dd, J=13.8, 2.93 Hz, 1H), 0.85 (m, 9H), 0.65 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.54 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0336] **실시예 9: (S)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]헵탄산**

[0337] 실온에서, (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아마이드 히드로 클로라이드 (0.20 g; 0.64 mmol)를 디클로로메탄 (3 mL) 및 메탄올 (1.92 mL) 중에 용해시켰다. (S)-2-펜틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (0.24 g, 1.3 mmol)를 첨가하고, 뒤이어 트리에틸아민 (0.089 mL, 0.64 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.20 g, 0.96 mmol)를 첨가하였다. 90분의 과정에 걸쳐, 추가적인 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.070 g, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 포화 탄산수소나트륨을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태까지 농축시켰다 (0.40 g). 조 잔여물을 MeOH (3 mL) 중에 용해시키고 5 N NaOH (0.40 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 5시간 동안 가열한 후, 밤새 교반하면서 실온까지 냉각시켰다. 조 반응 혼합물을 1:1 AcOH/H<sub>2</sub>O (3 mL)로 희석하고, 제조용 HPLC에 의해 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물을 얻었다 (32 mg, 2 단계에 걸쳐 8.8%), (m/z):  $C_{25}H_{40}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 433.30; 측정값, 433.4.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.91 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.43 (dd, J=16.4, 5.48 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.17 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.63 (dd, J=16.4, 9.78 Hz, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 3H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 0.80 (t, J=6.7, 4H), 0.60 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.52 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0338] **실시예 10**

[0339] (S)-2-펜틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 대신 적절한 메틸 에스테르를 사용하여, 실시예 9의 방법에 따라 다음 화합물들을 제조하였다:

[0340] **10-A:**

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-5-페닐-펜탄산: (m/z):  $C_{29}H_{40}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 481.30; 측정값, 481.4.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.39 (bs, 1H), 8.87 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.22-7.05 (m, 7H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.43 (dd, J=16.6, 5.67 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31-3.17 (m, 2H), 3.04 (bs, 1H), 2.63 (dd, J=16.6, 9.59 Hz, 1H), 2.52 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.74-1.41 (m, 7H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 0.80 (t, J=6.7, 3H), 0.60 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.514

(t, J=7.4 Hz, 3H).

[0341]

**10-B:**

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-

4,4-디메틸-펜탄산: (m/z):  $C_{25}H_{40}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 433.30; 측정값, 433.6.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.39 (bs, 1H), 8.87 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.43 (dd, J=16.8, 5.87 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.29 (bs, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.66 (dd, J=16.4, 9.97 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.18 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.62 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.54 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0342]

**10-C:** (S)-2-벤질-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-

부티르산: (m/z):  $C_{27}H_{36}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 453.27; 측정값, 453.1.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.86 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.31-7.16 (m, 5H), 7.17 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.0-3.93 (m, 1H), 3.46 (dd, J=16.8, 5.87 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.04 (bs, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 3H), 0.61 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.51 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0343]

**10-D:**

(R)-2-[2-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-에틸]-

헥산산: (m/z):  $C_{27}H_{36}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 419.28; 측정값, 419.3.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.48 (dd, J=16.8, 5.68 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.37-3.25 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.68 (dd, J=16.6, 9.78 Hz, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.29-2.13 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.86-1.62 (m, 4H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 6H), 0.87 (t, J=6.8, 4H), 0.66 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.58 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0344]

**10-E:** (S)-4-((2R,3R)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-시클로

헥실메틸-부티르산: (m/z):  $C_{27}H_{42}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 459.31; 측정값, 459.4.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.42 (bs, 1H), 8.84 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.47 (dd, J=16.8, 5.86 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.35-3.22 (m, 2H), 3.06 (bs, 1H), 2.66 (dd, J=16.4, 9.39 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 9H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.29-1.07 (m, 5H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.55 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0345]

**10-F:** (R)-4-((2R,3R)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로

로헥실메틸-부티르산: (m/z):  $C_{27}H_{42}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 459.31; 측정값, 459.8.

[0346]

**10-G:** (R)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)시클로헥실

메틸-부티르산: (m/z):  $C_{27}H_{42}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 459.31; 측정값, 459.4.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.4 (bs, 1H), 8.82 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.06-3.93 (m, 1H), 3.43 (dd, J=17.2, 6.06 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.0 (bs, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 9H), 1.45-1.41 (m, 1H), 1.28-1.03 (m, 5H), 0.86-0.78 (m, 2H), 0.61 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.52 (t, J=7.4 Hz, 3H).

[0347]

**실시예 11: 트랜스-(S)-4-(7-카르바모일-3-메톡시-1,1-디에틸-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실-부티르산**

[0348]

(S)-2-시클로헥실-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 및 라세미 화합물인 트랜스-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아마이드 히드로클로라이드를 사용하여, 실시예 9의 방법에 따라 표제 화합물의 TFA 염을 제조하였다. (m/z):  $C_{26}H_{40}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 445.30; 측정값, 445.4.

[0349] 실시예 12: (S)-2-시클로헥실메틸-4-((2S,3S)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산

[0350] a. (S)-2-시클로헥실메틸-4-((2S,3S)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산 메틸 에스테르

[0351] 2-MeTHF (2 mL) 중 소듐 (S)-4-시클로헥실-1-히드록시-3-메톡시카르보닐-부탄-1-술포네이트 (158 mg, 0.5 mmol)의 슬러리에 2N NaOH (0.22 mL, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였으며, 상기 시점에서 모든 고체가 용해되었다. (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올 히드로클로라이드 (100 mg, 0.35 mmol)를 첨가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (425 mg, 2.0 mmol)를 3시간에 걸쳐 4회로 나누어 첨가하였다. 마지막 첨가 30분 후, EtOAc (15 mL)를 첨가하고 그 혼합물을 5% 탄산나트륨 수용액 (2 x 5 mL) 및 포화 염화나트륨 (5 mL)으로 세척하였다. 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (159 mg). (m/z):  $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ 에 대한  $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값, 446.33; 측정값, 446.6.

[0352] b. (S)-2-시클로헥실메틸-4-((2S,3S)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산

[0353] 전 단계의 생성물 (159 mg, 0.36 mmol), 메탄올 (1.5mL), 물 (0.20 mL), 및 10 N NaOH (0.21 mL, 2.1 mmol)의 용액을 50 °C에서 가열하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 50 % 아세트산 수용액으로 희석하고, 제조용 HPLC에 의해 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물을 얻었다 (110 mg, 2 단계에 걸친 수율 58 %), (m/z):  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ 에 대한  $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값, 432.31; 측정값, 432.8.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.58 (dd J=15.9, 10.2 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 10H), 1.37-1.18 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0354] 실시예 13: (S)-2-시클로헥실메틸-4-((2R,3R)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산

[0355] 단계 (a)에서 (6R,7R)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올 히드로클로라이드를 사용하여, 실시예 12의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. (m/z):  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ 에 대한  $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값, 432.31; 측정값, 432.8.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.58 (dd J=16.0, 10.0 Hz, 2H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 10H), 1.38-1.19 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[0356] 실시예 14: (R)-2-시클로헥실메틸-4-((2S,3S)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산

[0357] a. (R)-2-시클로헥실메틸-4-((2S,3S)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산 메틸 에스테르

[0358] (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올 히드로클로라이드 염 (100 mg, 0.35 mmol), (R)-2-시클로헥실메틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (90 mg, 0.42 mmol) 및 트리에틸아민 (35 mg, .035 mmol)을 디클로로메탄 (2.0 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (1.03 g, 4.85 mmol)를 첨가하고, HPLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 3시간 후, 추가적인 (R)-2-시클로헥실메틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (20 mg, 0.1 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (30 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 마지막 첨가 30분 후, EtOAc (15 mL)를 첨가하고 그 혼합물을 5% 탄산 나트륨 수용액 (2 x 5 mL) 및 포화 염화나트륨 (5 mL)으로 세척하였다. 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 농축하여 표제

화합물을 얻었다 (190 mg). (m/z):  $C_{27}H_{43}NO_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 446.33; 측정값, 446.6.

[0359] b. (R)-2-시클로헥실메틸-4-((2S,3S)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산

[0360] 실시예 12 단계 (b)의 방법에 따라, 표제 화합물의 TFA 염을 분리하였다. (m/z):  $C_{26}H_{41}NO_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 432.31; 측정값, 432.8.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.58 (dd J=16.0, 10.0 Hz, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 10H), 1.38-1.18 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.80 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[0361] 실시예 15: (R)-2-시클로헥실메틸-4-((2R,3R)-1,1-디에틸-7-히드록시-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산

[0362] 단계 (a)에서 (6R,7R)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올 히드로클로라이드를 사용하여, 실시예 14의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. (m/z):  $C_{26}H_{41}NO_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 432.31; 측정값, 432.8.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.58 (dd, J=15.7, 10.2 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 10H), 1.37-1.18 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0363] 실시예 16

[0364] (S)-2-펜틸-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 대신 적절한 메틸 에스테르, 및 라세미 화합물인 트랜스-7-아미노-8,8-디메틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아마이드-히드로클로라이드를 사용하여, 실시예 9의 방법에 따라 다음 화합물의 TFA 염을 제조하였다:

[0365] 16-A: 트랜스-(S)-4-(7-카르바모일-1,1-디메틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산: (m/z):  $C_{25}H_{38}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 431.28; 측정값, 431.2.

[0366] 16-B: 트랜스-(S)-4-(7-카르바모일-3-메톡시-1,1-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실-부티르산: (m/z):  $C_{24}H_{36}N_2O_4$ 에 대한  $[M+H]^+$  계산값, 417.27; 측정값, 417.4.

[0367] 실시예 17: (S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산

[0368] a. (S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산 벤질 에스테르 히드로클로라이드

[0369] MeTHF (2.0 L) 및 물 (600 mL) 중 소듐 (S)-3-벤질옥시카르보닐-4-시클로헥실-1-히드록시-부탄-1-술포네이트 (160 g, 400 mmol), 제조예 17의 생성물의 현탁액에, 물 (400 mL) 중 1.0 M NaOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 상들을 분리하고 용액을 ~300 mL의 부피가 될 때까지 농축시켰다.

[0370] 그로부터 얻어진 농축 용액을 DMF (1 L) 중 (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아마이드 히드로클로라이드 (100.0 g, 319.7 mmol)에 첨가하였다. 그로부터 얻어진 슬러리를 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 0 °C까지 냉각시킨 후, 뒤이어 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (169 g, 779 mmol)를 15분에 걸쳐 소량씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 10 °C까지 냉각시킨 후, 물 (3 L) 중 1.0 M NaOH 및 에틸 아세테이트 (5 L)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 유기층을 염수 희석액 (1:1, 2L)으로 세척하였다. 상기 유기층에 1.0 M HCl 수용액 (520 mL,

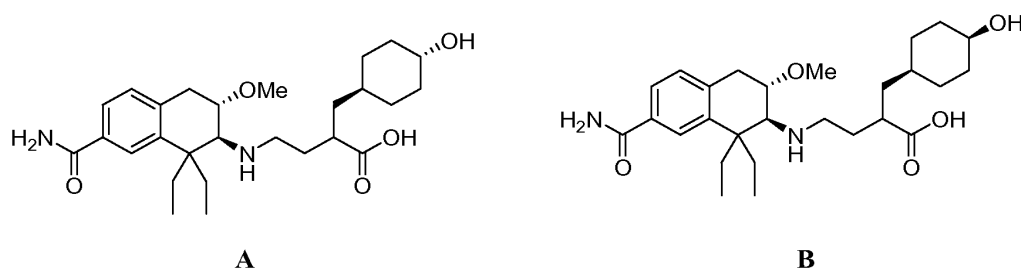
520 mmol)을 첨가하고, 회전 증발에 의해 대부분의 에틸 아세테이트를 제거하였다. 물 (500 mL) 및 에탄올 (1 L)을 첨가하고, 회전 증발에 의해 부피를 ~1 L까지 서서히 감소시켰다. 그로부터 얻어진 황백색의 자유-유동성 (free-flowing) 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 여과에 의해 생성물을 분리하고, 플라스크 및 여과 케이크를 물 (2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (순도 ~99%, 아미노테트라린 시약 기준 수율 90%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 9.33 (br, 1H), 8.09 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.10 (q, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H), 1.61-1.82 (m, 3H), 1.50-1.61 (m, 4H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.24-1.32 (m, 1H), 0.98-1.18 (m, 4H), 0.71-0.89 (m, 2H), 0.63 (t, 3H), 0.52 (t, 3H)

[0371] b. (S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산

[0372] 전 단계의 생성물 (175.0 g, 299 mmol)을 에틸 아세테이트 (2.5 L), 물 (1 L) 및 1.0 M NaOH 수용액 (300 mL, 299 mmol) 간에 분배시켰다. 상을 분리하고, 유기층을 염수 회석액 (1:1, 250 mL)으로 세척하고, 소듐 술페이트로 건조시켰다. 회전 증발에 의해 용매를 제거하고, 그로부터 얻어진 생성물을 고 진공 하에서 밤새 건조시켜 끈적끈적한 고체 상태로 유리-염기 중간체 (S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산 벤질 에스테르를 얻었다 (~160 g).

[0373] 유리-염기 중간체를 아세토니트릴 (1.6 L) 및 물 (300 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 상기 용액의 절반에 (1 L) (젖은) 탄소 상의 10 % 팔라듐 (10 g, 9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징한 다음, 2분 동안 수소로 퍼징하고, 실온에서 3시간 동안 10-15 psi  $\text{H}_2$  에 노출시켰다. 반응 혼합물을 셀리트를 통해 여과시키고, 플라스크 및 여과 케이크를 아세토니트릴 (50 mL)로 세척하였다. 노르스름한(yellowish) 여과액을 티올-변형 실리카(thiol-modified silica) (10 g)와 함께 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 셀리트를 통해 여과시켰다. 25 °C에서의 회전 증발에 의해 대부분의 용매를 제거하였다. 아세토니트릴 (500 mL)을 첨가하고, 회전 증발에 의해 대부분의 용매를 제거하였다. 추가적인 아세토니트릴 (500 mL)을 첨가하여 끈적끈적한 고체의 신속한 침전을 유도하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 격렬하게 교반하여 자유-유동성 황백색 슬러리를 얻었다. 생성물을 여과에 의해 분리하였다; 여과 케이크를 아세토니트릴 (2 x 50 mL)로 세척한 후, 진공 하에서 건조시켜 결정성 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (56 g, 순도 98.8%). 염수량 0.49 % (w/w).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 7.89 (br, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.22 (br, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.59 (d, 1H), 2.49 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 5H), 1.41-1.50 (m, 2H), 1.05-1.25 (m, 4H), 0.72-0.90 (m, 2H), 0.45 (t, 3H), 0.57 (t, 3H).

[0374] 실시예 18: 4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-(트랜스-4-히드록시-시클로헥실메틸)-부티르산 (A) 및 4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-(시스-4-히드록시-시클로헥실메틸)-부티르산 (B)



[0375]

[0376] a. 2-[4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-시클로헥실메틸렌]-숙신산 1-메틸 에스테르

[0377] tert-부탄올 중 포타슘 tert-부톡시드의 1.0 M 용액 (4.4 mL, 4.4 mmol)에, 디메틸 숙시네이트 (730 mg, 5.0 mmol) 및 4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-시클로헥산카르발데히드 (1.00 g, 4.1 mmol)의 용액을 25분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 50분 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔여물을 물 (25 mL) 중에 용해시키고, EtOAc (2 x 10 mL)로 세척하였다. 수성층을 6 N HCl (2.0 mL, 12 mmol)로

산성화시키고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (25 % EtOAc/DCM)에 의해 정제하여, 올레핀(olefin) 이성체의 혼합물 (~1:1) 및 시클로헥실 고리에서의 시스 및 트랜스 이성체의 혼합물 (~1:1)로서 표제 화합물을 얻었다 (560 mg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 6.88 (d, J= 10.2 Hz) 6.77 (d, J=10.0 Hz)에서 올레핀 피크, 3.96 ppm (br s) (시스 이성체, 수소 수평배향 (equatorial)), 3.55 (m) (트랜스 이성체, 수소 수직배향(axial))에서 CHOTBS 피크.

[0378] b. 2-[4-(터트-부틸-디메틸-실라닐옥시)-시클로헥실메틸]-숙신산 1-메틸 에스테르

[0379] EtOAc (15 mL) 중의 전 단계의 생성물 (560 mg, 1.6 mmol) 용액에, 10 % Pd/C (물 50%, 건조 중량 165 mg)을 첨가하였다. 반응물(reaction)을 50 psi 수소 하에서, 16시간 동안 진탕시켰다. 반응물을 셀리트를 통해 여과시키고, EtOAc (5 x 5 mL), MeOH (3 x 5 mL) 및 DCM (3 x 5 mL)으로 세정하였다. 수집된 여과액을 감압 하에서 농축하여 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (25 % EtOAc/DCM)에 의해 정제하여, 시클로헥실 고리에서의 시스 및 트랜스 이성체의 약 1:1 혼합물로서 표제 화합물을 얻었다 (245 mg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 3.92 ppm (br s) (시스 이성체, 수소 수평배향), 3.50 (m) (트랜스 이성체, 수소 수직배향)에서 CHOTBS 피크.

[0380] c. 2-[4-(터트-부틸-디메틸-실라닐옥시)-시클로헥실메틸]-4-히드록시-부티르산 메틸 에스테르

[0381] THF (2.0 mL) 중 전 단계의 생성물 (245 mg, 0.683 mmol)의 용액을 얼음 중에서 냉각시키고, 1.0 M THF (1.4 mL) 중의 보란 용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응을 0 °C에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 메탄올 (10 mL)을 적가하여 종료시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 추가적인 메탄올 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 표제 생성물 (228 mg)을 얻었으며, 이를 즉시 다음 단계에서 사용하였다.

[0382] d. 2-[4-(터트-부틸-디메틸-실라닐옥시)-시클로헥실메틸]-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르

[0383] 전 단계의 생성물 (228 mg, 0.66 mmol)을 DCM (7.0 mL) 중에 용해시켰다. DMSO (218 mg, 2.8 mmol) 및 DIPEA (361 mg, 2.8 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 -10 °C까지 냉각시켰다. 술포 트리옥시드 피리딘 복합체 (223 mg, 1.4 mmol)를 고체 형태로 첨가하고, 반응을 -10 °C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. DCM (20 mL)을 첨가하고, 뒤이어 0.5 N HCl (10 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 수집된 유기층을 물 (3 x 10 mL) 및 포화 NaCl (10 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켜 표제 화합물을 얻었다 (220 mg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)은 9.81 및 9.75 ppm에서 알데히드 피크를 보였다.

[0384] e. 2-[4-(터트-부틸-디메틸-실라닐옥시)-시클로헥실메틸]-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-부티르산 메틸 에스테르

[0385] DCM (2.0 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중, (6S,7S)-7-아미노-8,8-디에틸-6-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-카르복시산 아마이드 (100 mg, 0.32 mmol), 전 단계의 생성물 (140 mg, 0.41), 트리에틸아민 (33 mg, 0.33 mmol)의 용액을 실온에서 35분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (135 mg, 0.64 mmol)를 첨가하고, HPLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드의 추가적 분량을 1시간 후 (50 mg) 그리고 1.5 시간 후 (100 mg) 첨가하였고, 1.75 시간 후 알데히드의 추가적 분량 (80 mg)을 첨가하였다. 마지막 첨가 15분 후, DCM (20 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 수집된 유기 추출물을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켜 조 표제 생성물을 얻었다 (283 mg).

[0386] f. 4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-(트랜스-4-히드록시-시클로헥실메틸)-부티르산 메틸 에스테르 (f1) 및 4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-(시스-4-히드록시-시클로헥실메틸)-부티르산 메틸 에스테르 (f2)

[0387] 전 단계의 조 생성물의 일부를 (28 mg, 0.32 mmol) 50 % AcOH 수용액 (0.5 mL)에 용해시켰다. 16시간 후, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하여 표제 화합물을 얻었다.

[0388] f1 (제1 용리물) (3.3 mg) (m/z): C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 에 대한 [M+H]<sup>+</sup> 계산값 489.33; 측정값 489.6. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.71 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 8.0, 1H), 7.20 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (dd, J= 16.5, 5.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.44-3.30 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.70 (m,

1H), 2.54 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.00-1.50 (m, 9H), 1.30 (m, 2H), 1.12 (m, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.71 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.62 (t, J= 7.2 Hz).

[0389] **f2** (제2 용리물) (7.3 mg) (m/z): C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 [M+H]<sup>+</sup> 계산값 489.33; 측정값 489.6. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.71 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J= 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.79 (br s, 1H) 3.62 (s, 3H), 3.51 (dd, J= 16.7, 5.7 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.44-3.30 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 6H), 1.50-1.10 (m, 8H), 0.71 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 0.62 (t, J= 7.3 Hz, 3H).

[0390] g. 4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-(트랜스-4-히드록시-시클로헥실메틸)-부티르산 (A)

[0391] MeOH (0.50 mL) 중 4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-(트랜스-4-히드록시-시클로헥실메틸)-부티르산 메틸 에스테르 (**f1**) (27.4 mg, 0.045 mmol)의 용액에 물 (32 μL) 및 10 N NaOH (32 μL, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 가열하였다. 15 시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 50 % AcOH 수용액 (6 mL) 중에 용해시키고, 제조용 HPLC에 의해 정제하여 동결 건조된 분말로서 표제 화합물을 얻었다 (13.8 mg). (m/z): C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 [M+H]<sup>+</sup> 계산값 475.32; 측정값 475.2. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.78 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J= 8.0 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.57 (dd, J=16.7, 5.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.05-1.60 (m, 10H), 1.40-1.15 (m, 4H), 1.00 (m, 2H), 0.79 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.70 (dt, J= 7.3, 1.3 Hz, 3H).

[0392] h. 4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-(시스-4-히드록시-시클로헥실메틸)-부티르산 (B)

[0393] MeOH (0.50 mL) 중 4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-(시스-4-히드록시-시클로헥실메틸)-부티르산 메틸 에스테르 (**f2**) (56 mg, 0.11 mmol)의 용액에 물 (66 μL) 및 10 N NaOH (66 μL, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 가열하였다. 15 시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 50 % AcOH 수용액 (6 mL) 중에 용해시키고, 제조용 HPLC에 의해 정제하여 동결건조된 분말로서 표제 화합물을 얻었다 (54 mg). (m/z): C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 [M+H]<sup>+</sup> 계산값 475.32; 측정값 475.2. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.78 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J= 8.0 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.58 (dd, J= 16.6, 5.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 2H) 3.30-3.20 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 6H), 1.60-1.35 (m, 8H), 0.79 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.70 (dt, J= 7.2, 1.6 Hz).

## [0394] 실시예 19: 대사산물 연구

[0395] 실시예 1의 화합물, (S)-4-((2S,3S)-7-카르바모일-1,1-디에틸-3-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일아미노)-2-시클로헥실메틸-부티르산의 샘플을 DMSO 중 120만개의 세포/mL의 농도로 동결보존된(cryopreserved) 사람의 간세포와 함께 37 °C에서 4시간 동안 인큐베이션시켰다. 그로부터 얻어진 용액의 분액(aliquot)을 1 부피 (1 volume)의 97% 아세트니트릴/3% TFA와 혼합하고, -20 °C에서 냉동시켰다. 해동시킨 후, 샘플을 40 °C, 20,800 x g에서 10분 동안 원심분리하였다. 상층액을 수집하고, 3 부피의 물로 희석하고, 하기의 조건 하에서 질량 분석기와 결합된 HPLC에 의해 분석하였다. 대사산물 식별을 위해, 희석 후의 분액들을 개별적으로 실시예 18의 화합물 **A**, 및 화합물 **B**와 혼합하고 LC/MS에 의해 분석하였다. 그로부터 얻어진 475.3 ± 0.5 a.m.u.에서의 이온 추출 크로마토그램(ion extraction chromatogram)은 실시예 1의 화합물의 주된 히드록실 대사산물이 트랜스-4-히드록시 화합물 **A**라는 해석과 일치하며, 시스-4-히드록시 화합물 **B**도 배제될 수 없다.

[0396] Luna C18(2) 100A 5 μm 컬럼을 구비한 애질런트(Agilent) 모델 1100 HPLC; 유속: 0.25 mL/분; 용매 A: 물 95 %, 아세트니트릴 5 %, TFA 0.05 %; 용매 B: 아세트니트릴 >95 %, 물 5 %, TFA 0.05 %; 구배 (시간(분))/(% B): 0/7, 5/7, 60/25, 61/100, 63.5/100, 64/7, 70/7. 어플라이드 바이오시스템즈 모델 (Applied Biosystems model) API3000 삼단계 사중극자형 질량분석기(triple quadrupole mass spectrometer).

- [0397] 분석 1: 인간 뮤 오피오이드 수용체, 인간 델타 오피오이드 수용체 및 기니어피그 카파 오피오이드 수용체에 대한 방사성리간드 결합 분석(Radioligand Binding Assay)
- [0398] a. 막 제조
- [0399] 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 의 가습된 배양기에서, 10% FBS로 보충된 Ham's-F12 배지, 100 유닛/ml 페니실린-100 µg/mL 스트렙토마이신 및 제네티신(Geneticin) 800 µg/mL으로 이루어진 배지에서, 인간 뮤 오피오이드 수용체 또는 기니어피그 카파 수용체 cDNA에 의해 안정적으로 형질감염시킨(transfected) CHO-K1 (Chinese Hamster Ovary) 세포를 배양하였다. 막 방사성리간드 결합 분석에서, 수용체 발현 수준 (각각 ~2.0 및 ~0.414 pmol/mg 단백질의 B<sub>max</sub>)을 [<sup>3</sup>H]-디프레노르핀 (비활성 ~50-55 Ci/mmol)을 사용하여 결정하였다.
- [0400] 세포들을 80-95% 합류(confluency)(< 25 계대)가 될 때까지 배양했다. 세포 주의 연속 계대(cell line passaging)를 위하여, 세포 단일층을 5분 동안 실온에서 인큐베이션하고 5 mM EDTA로 보충한 PBS 10mL에 넣어 기계적인 교반에 의해 회수(harvest)하였다. 재현탁(resuspension) 시키고, 세포들을 40 mL의 신선한 배양 배지로 옮겨서 5분 동안 1000 rpm에서 원심분리시키고, 적절한 분리 비율(split ratio)로 신선한 배양 배지에 재현탁시켰다.
- [0401] 막 제조를 위해, 세포들을 5 mM EDTA를 포함한 PBS에서 약한 기계적 연속교반(agitation) 및 뒤이은 원심분리(2500 g, 5분간)에 의해 회수하였다. 펠렛(pellet)을 분석 완충액(Assay Buffer) (50 mM 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-에탄술포산 N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄술포산) (HEPES)), pH 7.4, 에 재현탁시키고, 얼음 상에서 폴리트론 분쇄기(polytron disrupter)를 사용하여 균질화시켰다. 그로부터 얻어진 균질액을 원심분리한 후 (1200 g, 5분간), 펠렛은 폐기하고, 상층액을 원심분리하였다 (40,000 g, 20분간). 펠렛을 분석 완충액에 재현탁시켜 1회 세척하고, 뒤이어 추가적으로 원심분리하였다 (40,000 g, 20분간). 최종 펠렛을 분석 완충액(동등한 1 T-225 플라스크/1 mL 분석 완충액)에 재현탁시켰다. 바이오-래드 브래드포드 단백질 분석 키트(Bio-Rad Bradford Protein Assay kit)를 사용하여 단백질 농도를 결정하고, 막은 필요할 때까지 동결된 분액으로 -80 °C에서 보관하였다.
- [0402] 인간 델타 오피오이드 수용체(hDOP) 막은 Perkin Elmer로부터 구입하였다. [<sup>3</sup>H]-나트린돌(Natrindole) 방사능리간드 결합 분석에서의 포화 분석에 의해 결정된 상기 막에 대한 보고된 K<sub>d</sub> 및 B<sub>max</sub> 는, 각각 0.14 nM (pK<sub>d</sub> = 9.85)과 2.2 pmol/mg 단백질이었다. 단백질 농도는 바이오-래드 브래드포드 단백질 분석 키트를 사용하여 결정하였다. 필요할 때까지 막은 동결된 분액으로 -80 °C에서 보관하였다.
- [0403] b. 방사능리간드 결합 분석
- [0404] 방사능리간드 결합 분석은 적절한 양의 막 단백질 (뮤, 델타, 및 카파 각각 ~3, ~2 및 ~20 µg)을 포함하는 전체 분석 부피 200 µL로, Axygen 1.1 mL 웰(well) 96-웰 폴리프로필렌 분석 플레이트에서 우혈청 알부민(BSA) 0.025%가 보충된 분석 완충액 중 수행하였다. 방사능리간드의 K<sub>d</sub> 값 결정을 위한 포화 결합 연구는 0.001 nM-5 nM 범위에서 8 내지 12개의 상이한 농도를 갖는 [<sup>3</sup>H]-디프레노르핀을 사용하여 수행하였다. 화합물의 pK<sub>i</sub> 값의 결정을 위한 전위 분석(Displacement assay)은 뮤, 델타, 및 카파에 대해 각각 0.5, 1.2, 및 0.7 nM의 [<sup>3</sup>H]-디프레노르핀, 및 10 pM 내지 100 µM 범위의 화합물의 11개의 농도에서 수행하였다.
- [0405] 결합 데이터는 1-부위 경쟁 (1-site competition)에 대한 3-변수(parameter) 모델을 사용하는 그래프패드 프리즘 소프트웨어 패키지(GraphPad Prism Software package) (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)에 의한 비선형 회귀 분석에 의해 분석하였다. 커브 최소값(curve minimum)은 10 µM 날록손 존재하에 결정된 비특이적 결합에 대한 값으로 고정시켰다. 시험 화합물에 대한 K<sub>i</sub> 값은, 프리즘(Prism)에서, 첵-프루소프 식(Cheng-Prusoff equation) ( $K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / K_d))$ , [L] = [<sup>3</sup>H]-디프레노르핀의 농도)을 사용하여 최적-맞춤(best-fit) IC<sub>50</sub> 값, 및 방사능리간드의 K<sub>d</sub> 값으로부터 계산하였다. 결과는 K<sub>i</sub> 값의 음의 상용로그인 pK<sub>i</sub> 로 나타냈다.
- [0406] 본 분석에서 보다 높은 pK<sub>i</sub> 값을 갖는 시험 화합물은 뮤, 델타 또는 카파 오피오이드 수용체에 대해 보다 높은 결합 친화성을 가진다. 실시예 1-16에서 명명된 최종 화합물들을 본 분석에서 시험하였다. 상기 모든 화합물들

이 인간 뮤 오피오이드 수용체에서 약 8.7 내지 약 10.9의  $pK_i$  값을 가졌다. 예를 들면, 실시예 1, 9, 10-G, 및 12의 화합물들은 각각 9.4, 9.2, 9.6 및 9.7의  $pK_i$  값을 가졌다. 본 발명의 화합물들은 또한 인간 델타 및 기니 어피그 카파 오피오이드 수용체에서 약 7.5 내지 약 10.3의  $pK_i$  값을 나타냈다.

[0407] **분석 2: 인간 뮤-오피오이드 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포로부터 제조된 막에서 뮤-오피오이드 수용체의 효능제 매개 활성화**

[0408] 본 분석에서, 시험 화합물의 효능(potency) 및 내재적 활성 값을, 인간 뮤-오피오이드 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포들로부터 얻은 막에서 수용체 활성화 후에 존재하는 결합된 [ $^{35}$ S]GTP  $\gamma$  S의 양을 측정함으로써 결정하였다.

[0409] a. 뮤 오피오이드 수용체 막 제조:

[0410] 인간 뮤 오피오이드 수용체(hMOP) 막은 전술된 바와 같이 제조하거나 Perkin Elmer로부터 구입하였다. [ $^3$ H]-디프레노르핀 방사능리간드 결합 분석에서의 포화 분석에 의해 결정된, 구입된 막에 대해 보고된  $pK_d$  및  $B_{max}$ 는 각각 10.06 및 2.4 pmol/mg 단백질이었다. 단백질 농도는 바이오-래드 브래드포드 단백질 분석 키트를 사용하여 결정하였다. 필요할 때까지 막은 동결된 분액으로 -80 °C에서 보관하였다.

[0411] b. 인간 뮤 [ $^{35}$ S]GTP  $\gamma$  S 뉴클레오타이드 교환 분석

[0412] 전술된 바와 같이 막을 제조하고, 본 분석을 시작하기 전에 분액을 200  $\mu$ g/mL 농도까지 분석 완충액 (50 mM HEPES, pH 7.4, 25°C)로 희석한 후, 10초 동안 폴리트론 균질기(Polytron homogenizer)를 사용하여 균질화하였다. 시험 화합물은 DMSO 중의 10 mM 스톡(stock) 용액으로 준비하고, 0.1% BSA를 포함하는 분석 완충액 중에 400  $\mu$ M로 희석하고, 연속적 (1:5) 희석을 통해 40 pM - 80  $\mu$ M의 범위에 있는 10개의 화합물의 농도를 생성하였다. GDP 및 [ $^{35}$ S]GTP  $\gamma$  S는 분석 완충액 중에 각각 40  $\mu$ M 및 0.4 nM로 희석시켰다. 분석은 막 단백질 10  $\mu$ g, 10 pM - 20  $\mu$ M 범위의 시험 화합물, GDP 10  $\mu$ M, 및 10 mM  $MgCl_2$ , 25 mM NaCl, 및 0.0125% BSA에 희석된 0.1 nM [ $^{35}$ S]GTP  $\gamma$  S (최종 분석 농도)를 포함하는 전체 부피 200  $\mu$ l로 수행하였다. DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(메틸)Phe-Gly-올) 농도-반응 곡선(12.8 pM - 1  $\mu$ M의 범위에서)이 모든 플레이트에 포함되었다.

[0413] NaCl/ $MgCl_2$ /GDP 용액 50  $\mu$ l, 시험 화합물 50  $\mu$ l, 및 [ $^{35}$ S]GTP  $\gamma$  S 50  $\mu$ l의 첨가 후, 분석 직전에 분석 플레이트를 준비하였다. 분석은 막 단백질 50  $\mu$ l의 첨가에 의해 시작되었으며, 실온에서 30분간 인큐베이션시켰다. 반응은 Packard Filtermate 수집기(harvester)를 사용하여, 0.3% 폴리에틸렌이민으로 미리-블록킹된(pre-blocked) 96-웰 GF/B 여과 플레이트에 여과시킴으로써 종료시키고, 얼음처럼 차가운 분석 완충액으로 세척하였다 (3 x 200  $\mu$ l). 플레이트들을 Packard Topcount 장치에서 액체 신타레이션(liquid scintillation)을 통해 결합 카운트(count)를 결정하기 전까지 밤새 건조시켰다. 비히클(Vehicle): DMSO는 1% 최종 분석 농도를 초과하지 않게 했다.

[0414] 결합된 [ $^{35}$ S]GTP  $\gamma$  S의 양은 시험 화합물에 의한 뮤 오피오이드 수용체의 활성화 정도에 비례한다. 백분율로 표시되는 내재적 활성(intrinsic activity: IA)은 완전한 효능제(full agonist)로 가정된 DAMGO에 의한 활성화에 대해 관찰된 양 (IA=100) 대비 시험 화합물에 의한 활성화에 대해 관찰된 결합 [ $^{35}$ S]GTP  $\gamma$  S의 양의 비율로서 결정하였다. 식 (I)의 카르복시산 화합물 모두가 본 분석에서 시험되었고, 본 발명의 화합물들은 약 22 미만의 내재적 활성을 보였다. 예를 들면, 실시예 1, 9, 10-G 및 12의 화합물들은 각각 -8, -2, 7, 및 -9의 IA 값을 가졌다. 또한, 실시예 2, 4, 5, 6, 및 7-A의 에스테르는 각각 -5, 6, 17, 19 및 8의 IA 값을 나타냈다. 따라서, 본 발명의 화합물들은 인간 뮤 오피오이드 수용체에서 길항제로 작용한다는 것을 확인했다.

[0415] **분석 3: 인 비보 효능의 쥐 모델(Rat Model)**

[0416] 본 분석에서는 말초 활성을 평가하는 위장관 이동(gastrointestinal transit) 모델에서 시험 화합물의 효능을 평가하였다. 이 연구는 Theravance사의 기관 동물 관리 및 이용 위원회(Institutional Animal Care and Use

Committee at Theravance, Inc.)에 의해 승인받았으며, 국립 과학 학회(National Academy of Sciences (© 1996))에 의해 발행된 실험용 동물의 관리 및 이용에 대한 가이드(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)를 준수했다.

[0417] a. 쥐 위배출 분석 (Rat Gastric Emptying Assay)

[0418] 시험 화합물들을 로페라미드-유도 지연된 위배출을 반전(reverse)시키는 능력을 결정하기 위해 쥐 위 배출 분석에서 평가하였다. 쥐들을 밤새 절식시키고, 0.001 내지 약 30 밀리그램/킬로그램(mg/kg) 범위의 투여량을 정맥내, 피하, 근육 내 또는 경구 투여 경로에 의하여 시험 화합물 또는 비히클을 투여하였다. 시험 화합물의 투여에 이어서 1 mg/kg 투여량의 로페라미드 또는 비히클의 피하 투여를 수행하였다. 로페라미드 또는 비히클 투여 5분 후, 영양가가 없고, 흡수되지 않는 사료(charcoal meal)를 경구 섭식(oral gavage)을 통해 투여하고, 상기 실험이 지속 되는 60분 동안 동물들에게 물에 대한 자유로운 접근을 허용하였다. 다음 동물들을 이산화탄소 질식을 통해 안락사시키고, 이어서 가슴절개를 수행하고 위를 조심스럽게 절제하였다. 위를 조직 제거 중 추가적인 배출을 방지하기 위하여 하부 식도 조임근 및 날문부 조임근에서 결찰시켰다. 결찰을 제거한 후 위 무게를 측정하였다.

[0419] b. 데이터 분석 및 결과

[0420] 데이터는 GraphPad Prism Software 패키지 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)를 사용하여 분석하였다. S자형 투여 반응(sigmoidal dose response)(가변 기울기: variable slope) 모델을 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 퍼센트 역전 곡선(percent reversal curve)을 작성하고, 최적-맞춤(best-fit) ID<sub>50</sub>을 계산하였다. 곡선 최소값 및 최대값은 각각 로페라미드 대조군 값 (0%의 반전을 나타냄) 및 비히클 대조군 값 (100%의 반전을 나타냄)으로 고정시켰다. 결과를 로페라미드 효과의 50% 반전을 위해 필요한 투여량인 밀리그램/킬로그램 단위의 ID<sub>50</sub>으로 나타냈다. 위 배출 모델에서, 경구 투여된 실시예 1, 9, 10-G 및 12의 화합물들은 각각 0.09 mg/kg, 0.10 mg/kg, 0.12 mg/kg, 및 0.05 mg/kg의 ID<sub>50</sub> 값을 나타냈다.

[0421] 본 발명은 그의 특정 구체예를 참고하여 설명되나, 본 발명의 진정한 원리(true spirit) 및 범위로부터 벗어나지 않으면서, 다양한 변경이 이루어질 수 있고 균등물에 의해 치환될 수 있는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 또한, 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 방법, 방법의 단계 또는 단계들을 본 발명의 목적, 원리 및 범위에 맞게 하기 위해 많은 변형(modification)이 이루어질 수 있다. 모든 그와 같은 변형은 본 명세서에 첨부된 청구항의 범위 내인 것으로 의도된다. 또한, 본 명세서에서 인용된 모든 발행물, 특허, 및 특허 문서는 개별적으로 참조에 의해 포함된 것과 같이, 참조에 의해 본 명세서에 전체로서 포함된다.