(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0059919
(43) 공개일자 2010년06월04일

(51) Int. Cl.
C07D 413/04 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7006815
(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년09월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년03월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/077537
(87) 국제공개번호 WO 2009/042694
국제공개일자 2009년04월02일
(30) 우선권주장
60/974,793 2007년09월24일 미국(US)

(71) 출원인
코멘티스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94080 사우쓰 샌프란시스코 수트 275 유타 에비뉴 280
퍼듀 리서치 파운데이션
미국 47906 인디아나주 웨스트 라파예트 캔트 에비뉴 3000
(72) 발명자
고시, 아런, 케이.
미국 인디애나 47906 웨스트 라파예트 모르간 스트리트 3345
리우, 춘펭
미국 오클라호마 73071 노르만 이스트 브룩스 스트리트 1123
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박종혁, 김정욱, 정삼영, 송봉식

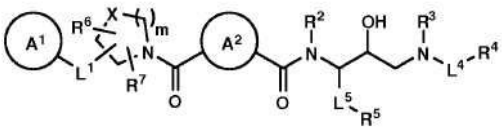
전체 청구항 수 : 총 218 항

(54) 치료를 위한 베타-세크레타제 억제제로서 (3-히드록시-4-아미노-부탄-2일)-3-(2-티아졸-2-일-피롤리딘-1-카르보닐) 벤즈아미드 유도체 및 관련 화합물

(57) 요 약

본 발명은 신규한 베타-세크레타제 억제제 및 알츠하이머병을 치료하는 방법을 포함하는 그것의 사용을 위한 방법을 제공한다.

(화학식)



(72) 발명자

데바사무드람, 팁페스와미

미국 오클라호마 73003 에드몬드 보데가 웨이 2117

레이, 후이

미국 오클라호마 73012 에드몬드 노스웨스트 190티 에이치 플레이스 1117

스완슨, 리사, 엠.

미국 오클라호마 73134 오클라호마 시티, 아파트먼트 12305 웨스트 메모리얼 로드 4201

안칼라, 수드하, 브이.

미국 오클라호마 73003 에드몬드 보데가 웨이 2117

릴리, 존, 씨.

미국 오클라호마 73071 노르만 티오가 써클 709

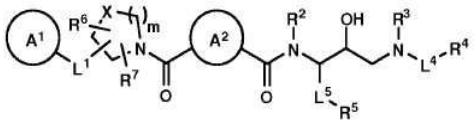
빌세르, 제프리, 엠.

미국 오클라호마 73025 에드몬드 와일드 플럼 코트 1313

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식을 가지는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.



상기식에서,

A^1은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

A^2는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌이고;

X는 $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^8)-$, 또는 $-S(O)_w-$이고;

또는 X는 -CH- 또는 -N-이고, R^6 또는 R^7에 대한 부착지점이고;

L^1 및 L^5는 독립적으로 결합, $-N(R^{17})-$, $-S(O)_q-$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이고;

L^4는 결합, $-C(O)-$, $-N(R^{17})-$, $-S(O)_q-$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이고;

R^2 및 R^3은 독립적으로 수소, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-N(R^8)R^9$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, $-NO_2$, $-N(R^8)R^9$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^6 및 R^7은 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, $-NO_2$, $-N(R^8)R^9$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^8은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{14}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^9는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^{10}은 독립적으로 $-C(O)R^{13}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환

된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^{11}은 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고, n이 2이면 R^{11}은 또한 $-NR^{15}R^{16}$일 수 있고, n이 1 또는 2이면, R^{11}은 수소가 아니고;

R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립적으로 수소, $-N(R^{18})R^{19}$, $-OR^{19}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^{14}는 독립적으로 수소, $-N(R^{18})R^{19}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, 및 R^{19}는 각각 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

m, n, q, 및 w는 각각 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 C_5-C_7 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 5 내지 7 원 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 6 원 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 7 원 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 5 원 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 푸라닐, 치환된 또는 비치환된 피라닐, 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 피롤릴, 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 치환된 또는 비치환된 피리다지닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환된 또는 비치환된 티에닐, 치환된 또는 비치환된 디히드로티에노-피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 티아나프테닐, 치환된 또는 비치환된 카르바졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤즈이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조티에닐, 치환된 또는 비치환된 벤조푸라닐, 치환된 또는 비치환된 인돌릴, 치환된 또는 비치환된 퀴놀리닐, 치환된 또는 비치환된 벤조트리아졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤즈이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀리닐, 치환된 또는 비치환된 이소인돌릴, 치환된 또는 비치환된 아크리디닐, 치환된 또는 비치환된 벤조이사졸릴, 치환된 또는 비치환된 디메틸히단토인, 치환된 또는 비치환된 피라지닐, 치환된 또는 비치환된 테트라히드로푸라닐, 치환된 또는 비치환된 피롤리닐, 치환된 또는 비치환된 피롤리디닐, 치환된 또는 비치환된 모르폴리닐, 치환된 또는 비치환된 인돌릴, 치환된 또는 비치환된 디아제피닐, 치환된 또는 비치환된 아제피닐, 치환된 또는 비치환된 티에피닐, 치환된 또는 비치환된 피페리디닐, 또는 치환된 또는 비치환된 옥세피닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환된 또는 비치환된 피라닐, 또는 치환된 또는 비치환된 푸라닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 또는 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 15

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 티아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 16

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 17

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 18

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 19

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 피라졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 20

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 21

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 피리미딜인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 22

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 푸라닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 23

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 2-티아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 24

제 1 항에 있어서, A^1은 치환된 또는 비치환된 2-옥사졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, A^2는 치환된 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

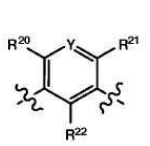
청구항 26

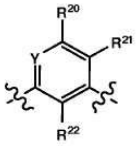
제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, A^2는 치환된 또는 비치환된 페닐렌, 치환된 또는 비치환된 피

리디닐렌, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴렌, 치환된 또는 비치환된 티오아졸릴렌, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴렌, 치환된 또는 비치환된 피라닐렌, 또는 치환된 또는 비치환된 푸라닐렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 27

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, A^2는 하기 화학식을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.



또는


상기식에서

R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 독립적으로 수소, $-N(R^{24})R^{25}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

Y는 -N= 또는 $-C(R^{23})=$이고, R^{23}은 수소, 할로겐, $-NO_2$, $-N(R^{24})R^{25}$, $-OR^{26}$, $-S(O)_tR^{27}$, 또는 $-C(O)R^{28}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

t는 0 내지 2의 정수이고;

R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소, $-C(O)R^{29}$, 또는 $-S(O_2)R^{30}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^{29}는 독립적으로 수소, $-N(R^{31})R^{32}$, 또는 $-OR^{33}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^{31}, R^{32}, 및 R^{33}은 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^{30}은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^{26}은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^{27}은 $-N(R^{34})R^{35}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

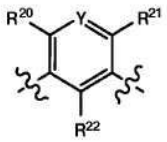
R^{34} 및 R^{35}는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^{28}은 $-OR^{36}$, $-N(R^{37})R^{38}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

R^{36}, R^{37}, 및 R^{38}은 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이다.

청구항 28

제 27 항에 있어서, A^2는 하기 화학식을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물

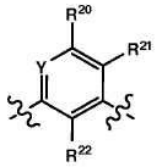


;

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 29

제 27 항에 있어서, A^2는 하기 화학식을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물:



;

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 30

제 27 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 $-C(R^{23})=$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 31

제 27 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 -N=인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 32

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 수소, $-N(R^{24})R^{25}$, $-OR^{26}$, $-S(O)_tR^{27}$, 또는 $-C(O)R^{28}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 33

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 수소, 또는 $-N(R^{24})R^{25}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 34

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 35

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 $-N(R^{24})R^{25}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 36

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 $-OR^{26}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 37

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 $-S(O)_tR^{27}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 38

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 $-C(O)R^{28}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 39

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 40

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 41

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 42

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는

화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 43

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 44

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 45

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 46

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 47

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 48

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 49

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 50

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 51

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 또는 치환된 또는 비치환된 푸라닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 52

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 또는 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 53

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 54

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 55

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 티아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 56

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 57

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 58

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 59

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 피라졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 60

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 61

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 피리미딜인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 62

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 푸라닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 63

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 2-티아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 64

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 2-옥사졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 65

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항 또는 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 66

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항 또는 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 67

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항 또는 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24} 및 R^{25} 중 적어도 하나는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 68

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항 또는 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소; 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 69

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항 또는 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24} 및 R^{25} 중 적어도 하나는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 70

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항 또는 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24} 및 R^{25} 중 적어도 하나는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 71

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항 또는 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24} 및 R^{25} 중 적어도 하나는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 72

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항 또는 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, $-C(O)R^{29}$, 또는 $-S(O_2)R^{30}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 73

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항 또는 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24} 및 R^{25} 중 하나는 $-C(O)R^{29}$ 또는 $-S(O_2)R^{30}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 74

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항 또는 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24} 및 R^{25} 중 하나는 $-C(O)R^{29}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 75

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항 또는 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{24} 및 R^{25} 중 하나는 $-S(O_2)R^{30}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 76

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 또는 제 72 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{29}는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, $-N(R^{31})R^{32}$, 또는 $-OR^{33}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 77

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 또는 제 72 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{29}는 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 78

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 또는 제 72 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{29}는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 79

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 또는 제 72 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{29}는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 80

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 또는 제 72 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{29}는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 81

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 또는 제 72 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{29}는 독립적으로 $-N(R^{31})R^{32}$, 또는 $-OR^{33}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 82

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 또는 제 72 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{29}는 $-N(R^{31})R^{32}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 83

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 또는 제 72 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{29}는 $-OR^{33}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 84

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 제 72 항 내지 제 74 항 또는 제 81 항 내지 제 83 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{31}, R^{32}, 및 R^{33}은 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 85

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 제 72 항 내지 제 74 항 또는 제 81 항 내지 제 83 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{30}은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 86

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 제 72 항 내지 제 74 항 또는 제 81 항 내지 제 83 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{30}은 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 87

제 27 항 내지 제 30 항, 제 32 항 내지 제 33 항, 제 35 항, 제 72 항 내지 제 74 항 또는 제 81 항 내지 제 83 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{30}은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 88

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 89

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 90

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22} 중 적어도 하나는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 91

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 92

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22}는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 93

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22}는 수소이고; R^{20} 및 R^{21}은 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 94

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22}는 수소이고; R^{20} 및 R^{21}은 독립적으로 수소 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 95

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22}는 수소이고 R^{20} 및 R^{21} 중 하나는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 96

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{20}, R^{21}, 또는 R^{22} 중 적어도 하나는 $-N(R^{24})R^{25}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 97

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{20}은 $-N(R^{24})R^{25}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 98

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21}은 $-N(R^{24})R^{25}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 99

제 27 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22}는 $-N(R^{24})R^{25}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 100

제 1 항 내지 제 99 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^8)-$, 또는 $-S(O)_w-$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 101

제 1 항 내지 제 99 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-CH_2-$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 102

제 1 항 내지 제 99 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-O-$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 103

제 1 항 내지 제 99 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-N(R^8)-$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 104

제 1 항 내지 제 99 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-S(O)_w-$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 105

제 1 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7은 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^{10}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 106

제 1 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7은 독립적으로 수소, $-OR^{10}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 107

제 1 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7은 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 108

제 1 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7은 독립적으로 수소, 또는 $-OR^{10}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 109

제 1 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7은 독립적으로 수소 또는 $-OCH_3$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 110

제 1 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 111

제 1 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 112

제 1 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 독립적으로 $-OR^{10}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 113

제 1 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 독립적으로 -OMe인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 114

제 1 항 내지 제 113 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치

환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 115

제 1 항 내지 제 113 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 116

제 1 항 내지 제 113 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 117

제 1 항 내지 제 113 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 수소 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 118

제 1 항 내지 제 113 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 119

제 1 항 내지 제 113 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 120

제 1 항 내지 제 113 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 121

제 1 항 내지 제 120항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 122

제 1 항 내지 제 120 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 123

제 1 항 내지 제 120 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 124

제 1 항 내지 제 120 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 수소 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 125

제 1 항 내지 제 120 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 126

제 1 항 내지 제 120 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 127

제 1 항 내지 제 120 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 128

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 129

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $-C(O)R^{12}$인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 130

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 131

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 132

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 133

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 134

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 135

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 136

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 137

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 138

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 C_5-C_7 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 5 내지 7 원 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 6 원 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 7 원 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 139

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 푸라닐, 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 피롤릴, 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 치환된 또는 비치환된 피리다지닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환된 또는 비치환된 티에닐, 치환된 또는 비치환된 디히드로티에노-피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 티아나프테닐, 치환된 또는 비치환된 카르바졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤즈이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조티에닐, 치환된 또는 비치환된 벤조푸라닐, 치환된 또는 비치환된 인돌릴, 치환된 또는 비치환된 퀴놀리닐, 치환된 또는 비치환된 벤조트리아졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤즈이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀리닐, 치환된 또는 비치환된 이소인돌릴, 치환된 또는 비치환된 아크리디닐, 치환된 또는 비치환된 벤조이사졸릴, 치환된 또는 비치환된 디메틸히단토인, 치환된 또는 비치환된 피라지닐, 치환된 또는 비치환된 테트라히드로푸라닐, 치환된 또는 비치환된 피롤리닐, 치환된 또는 비치환된 피롤리디닐, 치환된 또는 비치환된 모르폴리닐, 치환된 또는 비치환된 인돌릴, 치환된 또는 비치환된 디아제피닐, 치환된 또는 비치환된 아제피닐, 치환된 또는 비치환된 티에피닐, 치환된 또는 비치환된 피페리디닐, 또는 치환된 또는 비치환된 옥세피닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 140

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 또는 치환된 또는 비치환된 푸라닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 141

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 피리딜, 또는 치환된 또는 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 142

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 피리딜인 것을 특징으로 하는 화

합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 143

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 치환된 또는 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 144

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; 각각의 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 145

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 페닐이고; 각각의 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 146

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 피리딜이고; 각각의 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 147

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $-CF_3$, $-CHF_2$, 및 $-CH_2F$로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되는 페닐 또는 피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 148

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $-CF_3$, $-CHF_2$, 및 $-CH_2F$로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되는 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 149

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $-CF_3$, $-CHF_2$, 및 $-CH_2F$로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되는 피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 150

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 하나 이상의 $-OCH_3$로 치환되는 페닐 또는 피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 151

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 하나 이상의 $-OCH_3$로 치환되는 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 152

제 1 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 하나 이상의 $-OCH_3$로 치환되는 피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 153

제 1 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 154

제 1 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 155

제 1 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 156

제 1 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 157

제 1 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 158

제 1 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 치환된 또는 비치환된 아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 159

제 1 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 160

제 1 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 161

제 1 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되는 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 162

제 1 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 3,5-디플루오로페닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 163

제 1 항 내지 제 162 항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 결합, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 164

제 1 항 내지 제 162 항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 결합인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 165

제 1 항 내지 제 162 항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 치환된 또는 비치환된 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 166

제 1 항 내지 제 162 항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 167

제 1 항 내지 제 162 항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 치환된 C_1-C_6 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 168

제 1 항 내지 제 162 항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 메틸렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 169

제 1 항 내지 제 168 항 중 어느 한 항에 있어서, L^4는 결합 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 170

제 1 항 내지 제 168 항 중 어느 한 항에 있어서, L^4는 결합인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 171

제 1 항 내지 제 168 항 중 어느 한 항에 있어서, L^4는 -C(O)-인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 172

제 1 항 내지 제 168 항 중 어느 한 항에 있어서, L^4는 치환된 또는 비치환된 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 173

제 1 항 내지 제 168 항 중 어느 한 항에 있어서, L^4는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 174

제 1 항 내지 제 168 항 중 어느 한 항에 있어서, L^4는 치환된 C_1-C_6 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 175

제 1 항 내지 제 168 항 중 어느 한 항에 있어서, L^4는 분지된 비치환된 C_2-C_6 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 176

제 1 항 내지 제 168 항 중 어느 한 항에 있어서, L^4는 메틸 메틸렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 177

제 1 항 내지 제 168 항 중 어느 한 항에 있어서, L^4는 메틸렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 178

제 1 항 내지 제 177 항 중 어느 한 항에 있어서, L^5는 결합 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 179

제 1 항 내지 제 177 항 중 어느 한 항에 있어서, L^5는 결합인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 180

제 1 항 내지 제 177 항 중 어느 한 항에 있어서, L^5는 치환된 또는 비치환된 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 181

제 1 항 내지 제 177 항 중 어느 한 항에 있어서, L^5는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 182

제 1 항 내지 제 177 항 중 어느 한 항에 있어서, L^5는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 183

제 1 항 내지 제 177 항 중 어느 한 항에 있어서, L^5는 메틸렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 184

제 1 항 내지 제 183 항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0, 1, 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 185

제 1 항 내지 제 183 항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 186

제 1 항 내지 제 183 항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 187

제 1 항 내지 제 183 항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 188

제 1 항 내지 제 183 항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 189

제 1 항 내지 제 188 항 중 어느 한 항에 있어서, w는 0 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 190

제 1 항 내지 제 188 항 중 어느 한 항에 있어서, w는 0인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 191

제 1 항 내지 제 188 항 중 어느 한 항에 있어서, w는 2인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 192

제 1 항에 있어서, 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((S)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피페리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((2R,4R)-4-메톡시-2-(4-메틸티아졸-2-

일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-3-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-S-디옥시드-3-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)옥사졸리딘-3-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(시클로프로필아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-히드록시-5-이소프로필벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)옥사졸리딘-3-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드;

3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)

피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-5-일)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(피라진-2-일)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((R)-1-(5-이소프로필피리딘-3-일)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3,5-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(피라진-2-일)벤즈아미드;

3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-

(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3,5-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3,5-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-시아노-5-이소프로필벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드;

3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((3-메틸이속사졸-5-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((4-메틸티아졸-2-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-메틸-4-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)피콜린아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-(디메틸아미노)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-

2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(1H-피롤-1-일)벤즈아미드;

2-(푸란-2-일)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드;

3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-메틸-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(1H-피롤-1-일)벤즈아미드;

6-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-4-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)피콜린아미드;

3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-메틸-6-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드;

6'-플루오로-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-2,3'-비피리딘-4-카르복사미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드;

2-(3-클로로페닐)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드;

3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(플루오로메틸)-5-((R)-2-(4-메틸옥사

졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-메틸-4-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)피콜린아미드;

N-((2S,3R)-4-(벤조푸란-2-일메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

2-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

2-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)피리미딘-4-카르복사미드;

N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-디플루오로에틸)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-디플루오로에틸)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(프로프-1-엔-2-일)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필이속사졸-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-(시클로헥실아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(프로프-1-엔-2-일)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-tert-부틸피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-tert-부틸피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메톡시)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메톡시)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-

2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 193

제 1 항에 있어서, 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드 ;

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드 ;

N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드 ;

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 194

제 1 항에 있어서, 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드;

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 195

제 1 항에 있어서, 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:

N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드 ;

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 196

제 1 항 내지 제 195 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 100 nM 미만의 메맙신 2 K_i를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 197

제 1 항 내지 제 196 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 형광 기질 FS-2 (MCA-SEVNLDAEFR-DNP; SEQ ID NO.: 2)에 대해 메맙신 2 촉매적 활성의 억제에 의해 측정될 때 약 100nM 미만의 겉보기 메맙신 2 K_i를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 198

제 1 항 내지 제 197 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 300 nM 미만의 Aβ 생성 IC50으로 세포를 억제할 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 199

제 1 항 내지 제 198 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 메맙신 1 또는 카텝신 D 촉매적 활성에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 선택적으로 감소시킬 수 있는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 200

제 199 항에 있어서, 화합물은 메맙신 1 또는 카텝신 D 촉매적 활성에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 약 5-배

보다 더 크게 선택적으로 감소시킬 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 201

제 200 항에 있어서, 화합물은 메맙신 1 촉매적 활성 카텝신 D에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 약 10-배보다 더 크게 선택적으로 감소시킬 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 202

제 1 항 내지 제 195 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (a)는 약 100 nM 미만의 메맙신 2 K_i를 가지고; (b)는 약 100 nM 미만의 IC50을 가지는 세포 Aβ 생성을 억제할 수 있고; (c)는 메맙신 1 또는 카텝신 D 촉매적 활성에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 약 10-배보다 더 크게 선택적으로 감소시킬 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 203

제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 실질적으로 순수한 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 204

제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조제물.

청구항 205

제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항의 화합물의 유효한 양 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조제물.

청구항 206

제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 유효한 양을 피험자에 투여하는 것을 포함하는 필요한 개체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 207

제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 유효한 양과 메맙신 2 단백질을 접촉하는 단계를 포함하는 메맙신 2 촉매적 활성을 감소시키는 방법.

청구항 208

제 207 항에 있어서, 상기 메맙신 2 베타-세크레타제는 세포에 접촉되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 209

메맙신 1 베타-세크레타제의 존재하에서 제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 유효한 양과 메맙신 2 단백질을 접촉하는 단계를 포함하는 메맙신 1 촉매적 활성에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 선택적으로 감소시키는 방법.

청구항 210

카텝신 D의 존재하에서 제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 치료적으로 유효한 양을 메맙신 2 단백질과 접촉하는 단계를 포함하는 카텝신 D 촉매적 활성에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 선택적으로 감소시키는 방법.

청구항 211

메맙신 1 베타-세크레타제 및 카텝신 D의 존재하에서 제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그

것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 치료적으로 유효한 양을 메맙신 2 단백질과 접촉하는 단계를 포함하는 메맙신 1 촉매적 활성 및 카텝신 D 촉매적 활성에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 선택적으로 감소시키는 방법.

청구항 212

약제로서 사용을 위한 제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

청구항 213

메맙신 2 촉매적 활성을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 사용.

청구항 214

제 213 항에 있어서, 질환은 알츠하이머병인 것을 특징으로 하는 사용.

청구항 215

(a) 제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물; 및

(b) 패키징을 포함하는 알츠하이머병이 있는 개체에서 치료 또는 예방을 위한 키트.

청구항 216

(a) 제 1 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물; 및

(b) 패키징을 포함하는 메맙신 2 촉매적 활성에 의해 매개되는 질환의 개체에서 치료 또는 예방을 위한 키트.

청구항 217

(a) 제 204 항 또는 제 205 항의 조제물; 및

(b) 패키징을 포함하는 알츠하이머병이 있는 개체에서 치료 또는 예방을 위한 키트.

청구항 218

(a) 제 204 항 또는 제 205 항의 조제물; 및

(b) 패키징을 포함하는 메맙신 2 촉매적 활성에 의해 매개되는 질환의 개체에서 치료 또는 예방을 위한 키트.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] **관련 출원과의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2007년 9월 24일 출원된 발명의 명칭이 "Tricyclic Compounds Which Inhibit Beta-Secretase Activity and Methods of Use Thereof"인 미국 가특허 출원 번호 60/974,793의 우선권의 이익을 주장하며, 그것의 내용은 하기 전체에서 설명되는 것처럼 그것 전체에서 참고로써 본원에 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 알츠하이머병은 인간에서의 진행성 정신 감퇴이며, 특히, 기억력 상실, 착란 및 혼미를 야기한다. 알츠하이머병은 대다수의 노인성 치매의 원인이 되며 성인 사망의 원인이 된다.(Anderson, R. N., *Natl. Vital Stat. Rep.* 49:1-87 (2001), 이 교시는 그것 전체가 본원에 포함되어 있다). 조직학적으로 알츠하이머병을 겪고 있는 사람의 뇌는 세포 내 신경원섬유의 뒤틀림 및 아밀로이드 단백질 중심을 가지는 과립 또는 실모양의 호은성 덩어리

로 구성되는 노인성 반(senile plaque)을 특징으로 하며, 뇌 안의 β-아밀로이드 단백질(Aβ) 축적에 크게 기인한다. Aβ 축적은 질병의 발병 및 진행에 역할을 하며(Selkoe, D.J., *Nature* 399; 23-31 (1999)) 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 단백질 분해 단편이다. APP는 처음에 β-세크레타제에 의해 다음에 γ-세크레타제에 의해 쪼개져서 Aβ를 만든다(Lin, X., *et at, Proc. Natl. Acad. Sci USA* 97:1456-1460 (2000); De Stropper, B., *et al, Nature* 391:387-390 (1998)). β-세크레타제의 억제제는 US 7,214,715, US 2007/0032470, WO 2006/110/668; WO 2002/02520; WO 2002/02505; WO 2002/02518; WO 2002/02512; WO 2003/040096; WO 2003/072535; WO 2003/050073; WO 2005/030709; WO 2004/050619; WO 2004/080376; WO 2004/043916; WO 2006/110668; Stachel, SJ., *J. Med. Chem.* 47, 6447-6450 (2004); Stachel, S.J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 641-644 (2006); 및 Varghese, J., *Curr. Top. Med. Chem.* 6: 569-578 (2006)에 기술되어 있다.

[0004] 알츠하이머병의 치료를 위한 효과적인 화합물 및 방법을 개발할 필요가 있다. 본 발명은 이들 및 다른 필요를 실현한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 신규한 β-세크레타제 억제제 화합물 및 알츠하이머병을 치료하는 방법을 포함하는 그것의 사용을 위한 방법을 제공한다.

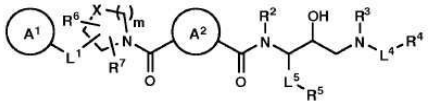
[0006] 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 β-세크레타제 억제제 화합물은 메맙신 2 활성을 감소시키고, 메맙신 2 기질의 β-세크레타제 자리의 가수분해를 감소시키고, 및/또는 β-세크레타제 억제제의 부재하에서 메맙신 2 활성의 양에 대한 β-아밀로이드 단백질의 축적, β-세크레타제 자리의 가수분해, 및 β-아밀로이드 단백질의 축적을 감소시키는 방법에 사용될 수 있다.

[0007] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 β-세크레타제 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 담체와 조합한 β-세크레타제 억제제 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0008] 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 β-세크레타제 억제제 화합물은 β-세크레타제 활성, β-아밀로이드 전구체 단백질의 β-세크레타제 자리의 가수분해, 및/또는 β-아밀로이드 단백질 축적과 관련된 질병 또는 질환의 치료에 사용될 수 있다. 전형적으로, 포유동물은 질병 또는 질환에 대해 치료된다. 대표적인 구체예에서, 질병은 알츠하이머병이다.

[0009] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 I을 가지는 화합물:

[0010] (화학식 I)

[0011] 

[0012] (상기식에서,

[0013] A^1은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0014] A^2는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌이고;

[0015] X는 $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^8)-$, 또는 $-S(O)_w-$이고;

[0016] 또는 X는 -CH- 또는 -N-이며, R^6 또는 R^7에 대한 부착 지점이고;

[0017] L^1 및 L^5는 독립적으로 결합, $-N(R^{17})-$, $-S(O)_q-$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이고;

[0018] L^4는 결합, $-C(O)-$, $-N(R^{17})-$, $-S(O)_q-$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이고;

[0019] R^2 및 R^3는 독립적으로 수소, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-N(R^8)R^9$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0020] R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OH$, $-NO_2$, $-N(R^8)R^9$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0021] R^6 및 R^7은 독립적으로 수소, 할로겐, $-OH$, $-NO_2$, $-N(R^8)R^9$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬;

[0022] R^8은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{14}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0023] R^9는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0024] R^{10}은 독립적으로 $-C(O)R^{13}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0025] R^{11}은 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고, n이 2라면, R^{11}은 또한 $-NR^{15}R^{16}$일 수 있고, n이 1 또는 2라면, R^{11}은 수소가 아니고;

[0026] R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립적으로 수소, $-N(R^{18})R^{19}$, $-OR^{19}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0027] R^{14}는 독립적으로 수소, $-N(R^{18})R^{19}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0028] R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, 및 R^{19}는 각각 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0029] m, n, q, 및 w는 각각 독립적으로 0, 1, 또는 2이다);

[0030] 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 이성질체의 혼합물, 결정질 형태, 비결정질 형태, 수화물 또는 용매화합물을 포함한다.

[0031] 한 구체예에서, β-세크레타제 억제제 화합물은 실시예 3의 어떤 하나, 어떤 조합, 또는 모든 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 약 100 nM 미만의 메맙신 2 K_i를 가진다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 형광 기질 FS-2 (MCA-SEVNLD AEFR-DNP; SEQ ID NO.: 2)에 대해 메맙신 2 촉매적 활성의 억제에 의해 측정될 때 약 100nM 미만의 겉보기 메맙신 2 K_i를 가진다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 약 300nM 미만의 IC50을 가지는 세포의 Aβ 생성을 억제할 수 있다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 약 300 nM보다 큰 메맙신 1 K_i 및/또는 카텝신 D K_i를 가진다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 기질 펩티드 NH_3-ELDLAVEFWHDR-CO_2 (SEQ ID NO.: 1)에 의해 측정되는 바와 같은 약 300 nM보다 큰 겉보기 메맙신 1 K_i 및/또는 겉보기 카텝신 D K_i를 가진다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 메맙신 1 촉매적 활성에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 선택적으로 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 카텝신 D 촉매적 활성에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 선택적으로 감소시킬 수 있다. 일부 이들 구체예에서, 상대적 감소는 약 5-배 더 많다. 다른 구체예에서, 감소는 약 10-배 더 많다. 다른 구체예에서, β-세크레타제 억제제 화합물은 (a) 약 300 nM 미만 (또는 약 100 nM, 50nM 또는 10 nM 중 어떤 것 미만)의 메맙신 2 K_i를 가지고; (b) 약 1 μM 미만 (또는 300 nM, 100 nM, 또는 10 nM 미만)의 세포 Aβ 생성 IC50을 가지고; (c) 메맙신 1 또는 카텝신 D 촉매적 활성에 비해 메맙신 2 촉매적 활성을 약 5-배(또는 약 10-배, 또는 100-배)보다 더 많이 선택적으로 감소시킬 수 있다.

[0032] 본 발명의 다른 양태에서, β-세크레타제 억제제 화합물 중 어떤 하나는 실질적으로 순수한 형태로 존재한다.

[0033] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기술되는 화합물 중 어떤 하나 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조제물이 제공된다. 일부 구체예에서, 조제물은 개체에 투여를 위해 적당하다.

[0034] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기술되는 화합물 중 어떤 하나의 유효한 양 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조제물이 제공된다.

[0035] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기술되는 화합물 중 어떤 하나의 유효한 양을 피험자에 투여하는 것을 포함하는 그것이 필요한 개체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법이 제공된다.

[0036] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기술되는 화합물 중 어떤 하나의 유효한 양과 메맙신 2 단백질을 접촉하는 단계를 포함하는 메맙신 2 촉매적 활성을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 변형에서, 메맙신 2 베타-세크레타제는 세포에서 접촉된다. 일부 구체예에서, 세포는 생체 내에서 접촉된다. 일부 구체예에서, 세포는 시험관 내에서 접촉된다.

[0037] 본 발명의 다른 양태에서, 메맙신 1 베타-세크레타제의 존재하에서 본원에 기술되는 화합물 중 어떤 하나의 화합물의 유효한 양과 메맙신 2 단백질을 접촉하는 단계를 포함하는, 메맙신 1 촉매적 활성에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 선택적으로 감소시키는 방법이 제공된다.

[0038] 본 발명의 다른 양태에서, 카텝신 D의 존재하에서 본원에 기술되는 화합물 중 어떤 하나의 화합물의 유효한 양과 메맙신 2 단백질을 접촉하는 단계를 포함하는, 카텝신 D 촉매적 활성에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 선택적으로 감소시키는 방법이 제공된다.

[0039] 본 발명의 다른 양태에서, 메맙신 1 촉매적 활성 및 카텝신 D 촉매적 활성에 비하여 메맙신 2 촉매적 활성을 선택적으로 감소시키는 방법이 제공되며, 본 방법은 메맙신 1 베타-세크레타제 및 카텝신 D의 존재하여서 본원에 기술되는 화합물 중 어떤 하나의 화합물의 유효한 양과 메맙신 2 단백질을 접촉하는 단계를 포함한다.

[0040] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기술되는 화합물 중 어떤 하나의 화합물의 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 그것이 필요한 개체에서 녹내장을 치료하는 방법이 제공된다.

[0041] 다른 양태에서, 본 발명은 약제로서 사용을 위한 본원에서 기술되는 화합물 중 어떤 하나이다.

[0042] 본 발명의 다른 양태는 메맙신 2 촉매적 활성을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위해 본원에 기술되는 화합물 중 어떤 하나의 사용이다.

[0043] 본 발명의 다른 양태에서 본원에 기술되는 화합물 중 어떤 하나를 포함하는, 알츠하이머병이 있는 개체에서 치

료 또는 예방을 위한 키트; 및 패키징이 제공된다.

[0044] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기술되는 화합물 중 어떤 하나를 포함하는, 메맙신 2 촉매적 활성에 의해 매개되는 질환의 개체에서 치료 또는 예방을 위한 키트; 및 패키징이 제공된다.

[0045] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기술되는 조제물을 포함하는, 알츠하이머병이 있는 개체에서 치료 또는 예방을 위한 키트; 및 패키징이 제공된다.

[0046] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기술되는 조제물을 포함하는, 메맙신 2 촉매적 활성에 의해 매개되는 질환의 개체에서 치료 또는 예방을 위한 키트; 및 패키징이 제공된다.

과제의 해결 수단

[0047] *약어 및 정의*

[0048] 본원에 사용되는 약어는 달리 특정되지 않는다면, 화학 및 생물학 분야에서 그것의 통상적인 의미를 가진다.

[0049] 본원에 기술되는 일부 화합물의 명명법은 CambridgeSoft®로부터 이용가능한 ChemDraw Ultra Version 10.0을 사용하여 확인할 수 있다.

[0050] 치환기가 왼쪽에서 오른쪽으로 기록된 그것의 통상적인 화학식으로 특정될 때, 그것들은 구조를 오른쪽에서 왼쪽으로 기록한 결과로부터 초래된 화학적으로 동일한 치환기를 동일하게 포함한다, 예를 들어, $-CH_2O-$는 또한 $-OCH_2-$와 동일하다.

[0051] 용어 "알킬"은, 달리 언급되지 않는다면, 그것 단독 또는 다른 치환기의 부분으로서 직쇄(즉, 미분지됨) 또는 분지쇄 또는 고리 탄화수소 라디칼, 또는 그것의 조합을 의미하며, 이는 완전히 포화일 수도 있고, 모노- 또는 폴리불포화일 수도 있고, 2- 및 다가의 라디칼일 수 있으며, 다수의 지정된 탄소 원자(즉, C_1-C_{10}은 1 내지 10개의 탄소를 의미한다)를 가진다. 포화된 탄화 수소의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, (시클로헥실)메틸, 시클로프로필메틸, 이것의 상동체 및 이성질체, 예를 들어 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등과 같은 기를 포함한다. 불포화된 알킬기는 하나 이상의 이중결합 또는 삼중결합을 가지는 것이다. 불포화 알킬기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 더 고급의 동족체 및 이성질체를 포함한다. 알콕시는 산소 링커 (-O-)를 통해 분자의 나머지에 부착되는 알킬이다.

[0052] 용어 "알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 부분으로서, 이에 제한되는 것은 아니지만, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$로 예시되는 알킬로부터 유도되는 2가의 라디칼을 의미한다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌) 기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이다. 일부 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 것이다. 일부 구체예에서, 알킬렌 기는 메틸렌 및 메틸메틸렌이다.

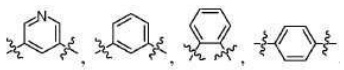
[0053] 용어 "시클로알킬"은 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여, 달리 언급되지 않는다면, "알킬"의 고리 형태를 나타낸다. 추가적으로, 시클로알킬은 다중환을 함유할 수 있지만, 아릴 및 헤테로아릴기를 제외한다. 시클로알킬의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸, 노르보닐 등을 포함한다. 용어 "시클로알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 부분으로서 시클로알킬로부터 유도된 2가의 라디칼을 의미하며, 제한되는 것은 아니지만, -시클로헥실-로써 예시된다.

[0054] 용어 "헤테로시클로알킬"은 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여, 적어도 하나의 탄소 원자 및 적어도 하나의 고리모양의 O, N, P, Si 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되는 헤테로원자를 함유하는 안정한 포화 또는 불포화 고리 탄화수소 라디칼을 나타내며, 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화 될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P, S 및 Si는 헤테로시클로알킬 기의 어떤 내부 위치 또는 헤테로시클로알킬 기가 분자의 나머지에 부착되는 위치에 위치될 수 있다. 추가적으로, 헤테로시클로알킬은 다중 환을 함유할 수 있지만, 아릴 및 헤테로아릴 기를 제외한다. 헤테로시클로알킬의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함한다. 용어 "헤테로시클로알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 부분으로서 헤테로시클

로알킬로부터 유도되는 2가의 라디칼을 의미하며, 제한되는 것은 아니지만, 을 예시한다.

[0055] 용어 "시클로알킬-알킬" 및 "헤테로시클로알킬-알킬"은 각각 알킬-치환된 시클로알킬 기 및 알킬-치환된 헤테로시클로알킬을 지정하며, 알킬 부분은 모 구조에 부착된다. 비제한적 예는 시클로프로필-에틸, 시클로부틸-프로필, 시클로펜틸-헥실, 시클로헥실-이소프로필, 1-시클로헥세닐-프로필, 3-시클로헥세닐-t-부틸, 시클로헵틸-헵틸, 노르보닐-메틸, 1-피페리디닐-에틸, 4-모르폴리닐-프로필, 3-모르폴리닐-t-부틸, 테트라히드로푸란-2-일-헥실, 테트라히드로푸란-3-일-이소프로필 등을 포함한다. 시클로알킬-알킬 및 헤테로시클로알킬-알킬은 또한 알킬 기의 탄소 원자(예를 들어, 메틸렌 기)가 예를 들어, 산소 원자(예를 들어, 시클로프로폭시메틸, 2-피페리디닐옥시-t-부틸 등)에 의해 치환된 치환기를 포함한다.

[0056] 용어 "아릴"은, 달리 언급되지 않는다면, 폴리불포화된, 방향족의, 함께 융합되거나 공유적으로 연결된 단일 환 또는 다중 환일 수 있는 탄화수소 치환기(예를 들어, 1 내지 3개의 환)를 의미한다. 추가적으로, 아릴은 다중 환을 함유할 수 있고, 하나 이상의 환은 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬일 수 있다. 아릴 기의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리 모양의 헤테로원자를 함유하는 아릴 기를 말하며, 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)은 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로아릴 기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 추가적으로, 헤테로아릴은 다중 환을 함유할 수 있으며, 하나 이상의 환은 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬일 수 있다. 헤테로아릴기의 비제한적 예는 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴이다. 상기 주목한 아릴 및 헤테로아릴 환 시스템의 각각에 대한 치환기는 하기 기술되는 허용가능한 치환기의 기로부터 선택된다.

[0057] 용어 "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은 각각 아릴 및 헤테로아릴로부터 유도되는 2가의 라디칼을 의미한다. 아릴렌 및 헤테로아릴렌의 각각 2개의 원자가는 환의 어떤 부분에 위치될 수 있다(예를 들어,  및). 아릴렌의 비제한적 예는, 페닐렌, 비페닐렌, 나프틸렌 등을 포함한다. 헤테로아릴렌 기의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 피리디닐렌, 옥사졸릴렌, 티아졸릴렌, 피라졸릴렌, 피라닐렌, 및 푸라닐렌을 포함한다.

[0058] 용어 "아랄킬"은 알킬-치환된 아릴기를 지정하며, 알킬 부분은 모 구조에 부착된다. 예는 벤질, 펜에틸, 페닐비닐, 페닐알릴, 피리딜메틸 등이다. "헤테로아랄킬"은 알킬 잔기를 통해 모 구조에 부착되는 헤테로아릴 부분을 지정한다. 예는, 푸라닐메틸, 피리디닐메틸, 피리미디닐에틸 등을 포함한다. 아랄킬 및 헤테로아랄킬은 또한 알킬기(예를 들어, 메틸렌 기)의 탄소 원자가, 예를 들어, 산소 원자(예를 들어, 페녹시메틸, 2-피리딜옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)으로 치환된 치환기를 포함한다.

[0059] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 단독으로 또는 다른 치환기의 부분으로서, 달리 언급되지 않는다면, 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가적으로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로(C_1-C_4)알킬"은, 제한되는 것은 아니지만, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0060] 각각의 상기 용어(예를 들어, "알킬", "시클로알킬" "헤테로시클로알킬," "아릴", "헤테로아릴", "시클로알킬-알킬," "헤테로시클로알킬-알킬," "아랄킬" 및 "헤테로아랄킬")는 표시된 라디칼의 치환된 및 비치환된 형태 둘 다를 포함하는 것을 의미한다. 치환된 라디칼의 각 종류에 대한 바람직한 치환기는 하기에 제공된다.

[0061] 알킬 라디칼에 대한 치환기(시클로알킬-알킬, 헤테로시클로알킬-알킬, 아랄킬, 및 헤테로아랄킬의 알킬 부분을 포함)는, 제한되는 것은 아니지만, 0 내지 (2m'+1)의 범위에 있는 수로 -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -할로겐, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO_2R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R"', -NR"C(O)$_2$R', -NR-C(NR'R"R'")=NR"", -NR-C(NR'R")=NR'", -S(O)R', -S(O)$_2$R', -S(O)$_2$NR'R", -NRSO_2R', -CN 및 -NO_2로부터 선택되는 하나 이상의 다양한 기일 수 있고, m'은 이러한 라디칼에서 탄소 원자의

총 수이다. R', R", R'" 및 R"" 각각은 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들어, 1-3개의 할로겐으로 치환된 아릴), 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬, 알콕시, 또는 티오알콕시 기를 말할 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 R기를 포함할 때, 예를 들어, 각각의 R기는 하나 이상의 이들 기가 존재할 때 각각 R', R", R'" 및 R"" 기로서 독립적으로 선택된다. R' 및 R"이 동일한 질소 원자에 부착될 때, 그것들은 질소 원자와 결합하여 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 환을 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R"은, 제한되는 것은 아니지만, 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.

[0062] 알킬 라디칼에 대해 기술한 치환기와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 치환기(각각 아랄킬 및 헤테로아랄킬의 아릴 및 헤테로아릴 부분을 포함)는 다양하며, 방향족 환 시스템에서 0 내지 임의의 가능한 원자가(open valence)의 총 수의 범위에 있는 수로, 예를 들어, 할로겐, -OR', -NR'R", -SR', -할로겐, -SiR'R"R'", -OC(O)R', -C(O)R', $-CO_2R'$, -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R'", $-NR"C(O)_2R'$, -NR-C(NR'R"R"')=NR"", -NR-C(NR'R")=NR"', $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R"$, $-NRSO_2R'$, -CN 및 $-NO_2$, -R', $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, 플루오로(C_1-C_4)알콕시, 및 플루오로(C_1-C_4)알킬로부터 선택되고; R', R", R"' 및 R""는, 예를 들어, 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬로부터 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 R기를 포함할 때, 예를 들어, 하나 이상의 이들 기가 존재할 때, 각각의 R기는 각각 R', R", R'" 및 R"" 기로서 독립적으로 선택된다.

[0063] 아릴 또는 헤테로아릴 환의 인접한 원자에서 2개의 치환기는 선택적으로 화학식 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$의 환을 형성할 수 있고, T 및 U는 독립적으로 -NR-, -O-, -CRR'- 또는 단일 결합이며, q는 0 내지 3의 정수이다. 또 다르게는, 아릴 또는 헤테로아릴 환의 인접한 원자에서 2개의 치환기는 선택적으로 화학식 $-A-(CH_2)_r-B-$의 치환기로 치환될 수 있고, A 및 B는 독립적으로 -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 4개의 정수이다. 이렇게 형성된 새로운 환의 단일 결합 중 하나는 선택적으로 이중 결합으로 치환될 수 있다. 또 다르게는, 아릴 또는 헤테로아릴 환의 인접한 원자에서 2개의 치환기는 선택적으로 화학식 $-(CRR')_s-X'-(C"R'")_d-$의 치환기로 치환될 수 있고, s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X'는 -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2NR'-$이다. 일부 구체예에서, 치환기 R, R', R" 및 R'"는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0064] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 유효한 양", "치료적으로 유효한 양", "유효한 양" 및 이들 용어의 유사어는 특정 질환(예를 들어, 질병, 장애 등) 또는 하나 이상의 그것의 증상에 대해 요망되는 약리학적 및/또는 생리적 효과를 초래하고 및/또는 그것의 질환 또는 증상의 발생을 완전하게 또는 부분적으로 예방하고 및/또는 질환 및/또는 질환에 기인하는 부작용에 대한 부분적 또는 완전한 치료에 관하여 치료적 일 수 있는 양을 말한다. 메맙신 2 베타-세크레타제에 의해 매개되는 질환에 관하여, 약학적으로 또는 치료적으로 유효한 양은 무엇보다도 메맙신 2 베타-세크레타제의 길항작용을 야기하는데 충분한 양을 포함한다. 녹내장에 대하여, 약학적으로 또는 치료적으로 유효한 양은 무엇보다도 안압을 감소시키고 및/또는 망막신경절세포(RGCs)의 손실을 중단, 반전, 및/또는 감소시키는데 충분한 양을 포함한다. 특정 구체예에서, 약학적으로 유효한 양은 예방적으로 개체에 투여되는 것과 마찬가지로 질환을 예방하는데 충분하다.

[0065] "약학적으로 유효한 양" 또는 "치료적으로 유효한 양"은 투여되는 조성물, 치료/예방되는 질환, 치료 또는 예방되는 질환의 중증도, 개체의 연령 및 상대적 건강상태, 투여 경로 및 형태, 주치의 또는 수의사의 판단, 및 본원에 제공되는 교시에 대하여 당업자에 의해 인식되는 다른 인자에 따라서 다양할 것이다.

[0066] 치료/예방의 방법 및 본원에 기술되는 화합물 및 그것의 조성물의 사용에 대해 사용될 때, "그것이 필요한" 개체는 치료되어야 하는 질환으로 진단된 또는 이전에 치료된 개체일 수 있다. 예방에 대하여, 그것이 필요한 개체는 또한 질환의 위험이 있는 개체일 수 있다(예를 들어, 질환의 가족력, 질환에 대한 위험을 나타내는 생활방식 인자 등).

[0067] 일부 변형에서, 개체는 본원에 기술되는 하나 이상의 질환을 가지는 것으로 확인되었다. 숙련된 의사에 의해 본

원에서 기술되는 질환의 확인은 당업계에서 통상적이고, 또한 정신분열병 등의 증상을 나타내는 알츠하이머병의 경우에 기억의 상실 때문에, 그리고 녹내장의 경우에 시력의 상실 때문에 개체 또는 다른 사람들에 의해 의심될 수 있다.

[0068] 일부 구체예에서, 개체는 본원에서 기술되는 하나 이상의 질환에 민감하게 확인되었다. 개체의 민감성은 제한되는 것은 아니지만, 유전적 프로파일링, 가족력, 병력(예를 들어, 관련 질환의 출현), 생활 방식 또는 습관을 포함하여 어떤 하나 이상의 위험 인자의 수 및/또는 당업자에 의해 인식되는 진단적 접근을 기초로 할 수 있다.

[0069] 일부 구체예에서, 개체는 제한되는 것은 아니지만, 소, 말, 고양이, 토끼, 개, 설치류 또는 영장류를 포함한다. 일부 구체예에서, 포유동물은 영장류이다. 일부 구체예에서, 영장류는 인간이다. 일부 구체예에서, 개체는 성인, 아동 및 미숙아를 포함하는 인간이다. 일부 구체예에서, 개체는 비-포유동물이다. 일부 변형에서, 영장류는 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종과 같은 비-인간 영장류이다. 일부 구체예에서, 포유동물은 소, 말, 양, 염소, 및 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개 및 고양이와 같은 애완동물; 래트, 마우스 및 기니아 피크와 같은 설치류를 포함하는 실험 동물이다. 비-포유동물의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 새 등을 포함한다. 용어 "개체"는 특정 연령 또는 성별을 나타내지 않는다.

[0070] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본원에 기술되는 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라서 상대적으로 비독성인 산 또는 염기와 함께 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성인 작용기를 함유할 때, 염기 부가 염은 니트(neat) 또는 적당한 불활성 용매 중 하나에서 충분한 양의 원하는 염기와 이러한 화합물의 중성 형태를 접촉시킴으로써 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성인 작용기를 함유할 때, 산 부가 염은 니트 또는 적당한 불활성 용매 중 하나에서 충분한 양의 원하는 산과 이러한 화합물의 중성 형태를 접촉시킴으로써 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 예는 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술폰산 등과 같은 상대적으로 비독성인 유기산으로부터 유도되는 염 뿐만 아니라 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것을 포함한다. 또한 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염 및 글루콘산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염이 포함된다(예를 들어, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19, 이것의 내용은 그것 전체가 참고로써 본원에 포함된다). 본 발명의 어떤 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염 중 하나로 변환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 둘 다 함유한다.

[0071] 따라서, 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용가능한 산과 같은 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 염들을 포함한다. 이러한 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄술폰산염, 질산염, 말레이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트(예를 들어, (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트 또는 라세미 혼합물을 포함하는 그것의 혼합물), 숙시네이트, 벤조에이트 및 글루탐산과 같은 아미노산에 의한 염을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기술되는 화합물은 시트르산염(예를 들어, 모노 시트레이트, 시트르산 수소, 또는 시트르산 이수소) 및/또는 메실산염(예를 들어, 디메실레이트)로서 존재할 수 있다. 이들 염은 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0072] 본 발명의 중성 형태는 바람직하게는 염기 또는 산과 염을 접촉하는 단계 및 통상적인 방법으로 모 화합물을 분리하는 단계에 의해 재생될 수 있다. 본 화합물의 모 형태는 극성 용매 중의 용해도와 같은 어떤 물리적 특성에서 다양한 염 형태와 다르다.

[0073] 염 형태에 더하여, 본 발명은 프로드러그 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기술되는 화합물의 프로드러그는 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 생리적 조건하에서 화학적 변화를 용이하게 겪는 화합물이다. 추가적으로, 프로드러그는 생체 밖 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 변환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그는 적당한 효소 또는 화학적 시약과 함께 경피 패치 저장소에 놓일 때 본 발명의 화합물로 서서히 변환될 수 있다.

[0074] 본 발명의 특정 화합물은 용매화된 형태(즉, "용매화합물") 뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 수화된 형태(즉, "수화물")를 포함할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 및 수화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 동등하고 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명의 특정 화합물은 다양한 결정질 또는 무정형 형태(비-결정질 형태)로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 사용과 동일하며 본 발명의 범주 내인 것으로 의도된다.

[0075] 본 발명의 대사 산물은 또한 본 발명에 의해 포함된다. 대사 산물은 1차 대사 산물 및/또는 2차 대사 산물을 포함할 수 있다. 그러나, 피험자에서 자연적으로 발생하는 물질의 대사 산물은 본 발명의 청구된 화합물로부터 제외된다.

[0076] 본원에서 사용되는, "이성질체"는 이형태체(conformer), 로토머 및 호변체 뿐만 아니라 거울상체, 부분입체이성질체를 포함하여 본원의 화학식에서 언급되는 화합물의 모든 입체이성질체를 포함한다. 본 발명은 실질적으로 순수한 좌선성 또는 우선성 형태 중 하나로 또는 라세미 혼합물, 또는 어떤 비율의 거울상체로 개시된 어떤 키랄 화합물의 모든 거울상체를 포함한다. (R)-거울상체로서 개시되는 화합물에 대해, 본 발명은 또한 (S)-거울상체를 포함하며, (S)-거울상체로서 개시된 화합물에 대해, 본 발명은 또한 (R)-거울상체를 포함한다. 본 발명은 부분입체이성질체적으로 순수한 형태의 상기 화학식을 말하는 화합물의 어떤 부분입체이성질체 및 모든 비율의 혼합물의 형태에서 상기 화학식을 포함한다.

[0077] 입체화학이 화학적 구조 또는 화학명에서 명백하게 나타나지 않는다면, 화학적 구조 또는 화학명은 기술된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체, 이형태체, 로토머, 및 호변체를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 키랄 탄소 원자를 함유하는 화합물은 (R) 거울상체 및 (S) 거울상체를 둘다 포함하는 것으로 의도된다. 다중 키랄 탄소 원자(예를 들어, 히드록시에틸아민 동배체 내의 탄소 둘 다)를 함유하는 화합물은 모든 거울상체 및 부분입체이성질체를 포함((R,R), (S,S), (R,S), 및 (R,S) 이성질체를 포함)하는 것으로 의도된다. 화합물이 특정의 입체화학적 배열에서 명백하게 표시될 때(예를 들어, 히드록시에틸아민 동배체에 대해 2S,3R), 화합물은, 다른 구체예에서, 다른 특정의 입체화학적 배열(예를 들어, 히드록시에틸아민 동배체에 대해 2R,3S) 및/또는 입체화학적 배열의 혼합물로 기술될 수 있다.

[0078] 실질적으로 순수한 화합물은 화합물이 다른 입체화학적 형태에서 화합물의 총량의 15% 이하 또는 10% 이하 또는 5% 이하 또는 3% 이하 또는 1% 이하로 존재하는 것을 의미한다. 예를 들어, 실질적으로 순수한 S,S 화합물은 전체 R,R; S,R; 및 R,S 형태의 15% 이하 또는 10% 이하 또는 5% 이하 또는 3% 이하 또는 1% 이하가 존재하는 것을 의미한다.

[0079] 조성물은 이러한 입체이성질체의 혼합물로서 화합물을 함유할 수 있고, 혼합물은 동일 또는 동일하지 않은 양의 거울상체(예를 들어, S,S 및 R,R) 또는 부분입체이성질체(예를 들어, S,S 및 R,S 또는 S,R) 일 수 있다. 조성물은 입체이성질체의 어떤 비율로 2 또는 3 또는 4가지의 이러한 입체이성질체의 혼합물로서 화합물을 함유할 수 있다.

[0080] 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 원자의 동위원소의 비정상적 비율을 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 화합물은 예를 들어 삼중수소(^{3}H), 요오드-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C)와 같은 방사성 동위원소로 방사성표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성이든 아니든, 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0081] 본원에서 사용되는 "전이 상태 동배체" 또는 "동배체"는 히드록시에틸아민 연결기 $-CH(OH)-CH_2-NH-$를 포함하는 화합물이다. 이 동배체는 또한 "히드록시에틸아민 동배체"로서 본원에 언급된다. 히드록시에틸아민 연결기는 펩티드의 한 쌍의 천연 또는 비-천연 아미노산 사이에서 발견될 수 있다. 히드록시에틸아민기는 아미드 결합의 가수분해의 전이 상태의 동배체이다.

[0082] 본원에서 사용되는 "아밀로이드 전구체 단백질" 또는 "APP"는 β-세크레타제 자리를 포함하는 β-아밀로이드 전구체를 말한다.

[0083] 본원에서 사용되는 "메맙신-2"는 단백질 분해 활성을 보유하는 그것의 동족체, 이소폼 및 서브도메인을 포함하는 국립생물기술정보센터("NCBI") 등록 번호 NP_036236 (때때로 "β-자리 APP-절단 효소 1" 또는 "BACE-1"로서 언급됨)에 의해 확인되는 단백질을 말한다. 활성 메맙신 2 단백질 및 단백질 부분(및 그것의 핵산 코딩 서열)의 서열 확인은 이전에 개시되었고, 모든 목적을 위하여 전체가 참고로써 본원에 포함되는 미국 출원 번호 20040121947 및 국제 출원 번호 PCT/US02/34324 (공개 번호 WO 03/039454)에서 상세하게 논의된다.

[0084] 본원에서 사용되는 "메맙신-1"은 국립생물기술정보센터("NCBI") 등록 번호 NP_036237 (때때로 "β-자리 APP-절단 효소 2" 또는 "BACE-2"로서 언급됨)에 의해 확인되는 단백질 및/또는 이전에 개시된 것 및 모든 목적을 위하여 전체가 참고로써 본원에 포함되는 미국 특허 출원 공개 번호 20040121947 및 국제출원번호 PCT/US02/34324 (공개 번호 WO 03/039454)에서 상세하게 논의되며, 단백질 분해 활성을 보유하는 그것의 동족체, 이소폼 및 서브도메인을 포함한다.

[0085] 본원에서 사용되는 "카텝신 D"는 국립생물기술정보센터 ("NCBI") 등록 번호 NP_036236 (때때로 "β-자리 APP-절단 효소 1" 또는 "BACE-1"로서 언급됨)에 의해 확인되는 단백질 및/또는 효소 구조 데이터베이스 하위분류 EC 3.4.23.5.에 의해 확인되는 단백질을 말하며, 단백질 분해 활성을 보유하는 그것의 동족체, 이소폼 및 서브도메인을 포함한다.

[0086] "β-세크레타제 자리"는 활성 메맙신 2 또는 그것의 활성 분획에 의해 절단되는 아미노산 서열이다. 특이적 β-세크레타제 자리는 또한 앞서 설명되었고 모든 목적을 위하여 전체가 참고로써 본원에 포함되는 미국 특허 출원 번호 20040121947 및 국제 출원 번호 PCT/US02/34324 (공개 번호 WO 03/039454)에서 상세하게 논의되며, 스웨덴 돌연변이 서열 및 본래의 β-아밀로이드 전구체 단백질 절단 서열을 포함한다. 따라서, β-세크레타제 억제제는 β-아밀로이드 전구체 단백질, β-아밀로이드 전구체 단백질의 유사체, 또는 β-아밀로이드 전구체 단백질의 부분과 같은 기질의 β-세크레타제 자리의 가수분해를 감소시키는 그것의 능력에 대해 시험될 수 있다.

[0087] "베타-세크레타제 억제제" (즉, β-세크레타제 억제제)는 억제제의 존재하에서 활성에 대한 메맙신-2의 단백질 분해 활성을 감소시킬 수 있는 화합물을 말한다.

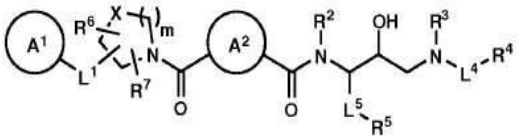
[0088] 본원에서 "약"에 대한 값 또는 변수는 값 또는 변수 그 자체를 가리키는 변형을 포함한다(및 기술한다). 예를 들어, "약 X"에 관한 기술은 "X"의 기술을 포함한다.

[0089] 본원에서 사용되는 단수의 용어는 하나 이상을 의미한다.

[0090] *I. β-세크레타제 억제제*

[0091] 한 양태에서, 본 발명은 β-세크레타제 효소 (메맙신 2)의 촉매적 활성을 억제하는(즉, 감소시키는) 화합물을 제공한다. 이들 화합물은 "본 발명의 화합물", "β-세크레타제 억제제 화합물" 또는 "메맙신 2 β-세크레타제 억제제"로서 본원에서 언급될 수 있다. 이 양태에서, 본 화합물은 하기의 화학식:

[0092] (화학식 I)



[0093]

[0094] (상기식에서,

[0095] A^1은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0096] A^2는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌이고;

[0097] X는 $-CH_2-$, -O-, $-N(R^8)-$, 또는 $-S(O)_w-$이고;

[0098] 또는 X는 -CH- 또는 -N-이고, R^6 또는 R^7에 대한 부착 지점이고;

[0099] L^1 및 L^5는 독립적으로 결합, $-N(R^{17})-$, $-S(O)_q-$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이고;

[0100] L^4는 결합, -C(O)-, $-N(R^{17})-$, $-S(O)_q-$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이고;

[0101] R^2 및 R^3은 독립적으로 수소, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-N(R^8)R^9$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0102] R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, $-NO_2$, $-N(R^8)R^9$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, 치환된 또는 비치환된 알

킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0103] R^6 및 R^7은 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, $-NO_2$, $-N(R^8)R^9$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0104] R^8은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{14}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0105] R^9는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0106] R^{10}은 독립적으로 $-C(O)R^{13}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0107] R^{11}은 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고, n이 2라면, R^{11}은 또한 $-NR^{15}R^{16}$일 수 있고, n이 1 또는 2라면, R^{11}은 수소가 아니고;

[0108] R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립적으로 수소, $-N(R^{18})R^{19}$, $-OR^{19}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0109] R^{14}는 독립적으로 수소, $-N(R^{18})R^{19}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0110] R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, 및 R^{19}는 각각 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고; m, n, q, 및 w는 각각 독립적으로 0, 1, 또는 2이다);

[0111] 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 이성질체의 혼합물, 결정질 형태, 비결정질 형태, 수화물 또는 용매화합물을 가진다.

[0112] 일부의 이들 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다(예를 들어, 헤테로아릴은 1, 2, 3, 4, 또는 5 위치에서 L_1에 부착되고 및/또는 헤테로아릴은 1, 2,

3, 4, 및/또는 5 위치(들)에서 치환된다). 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 아릴이다(예를 들어, 아릴은 1, 2, 3, 4, 및/또는 5 위치(들)에서 치환된다). 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 C_5-C_7 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 5 내지 7 원 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 6-원 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 7 원 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 5-원 헤테로아릴이다.

[0113] 다른 이들 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 푸라닐, 치환된 또는 비치환된 피라닐, 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 피롤릴, 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 치환된 또는 비치환된 피리다지닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환된 또는 비치환된 티에닐, 치환된 또는 비치환된 디히드로티에노-피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 티아나프테닐, 치환된 또는 비치환된 카르바졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤즈이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조티에닐, 치환된 또는 비치환된 벤조푸라닐, 치환된 또는 비치환된 인돌릴, 치환된 또는 비치환된 퀴놀리닐, 치환된 또는 비치환된 벤조트리아졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤즈이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀리닐, 치환된 또는 비치환된 이소인돌릴, 치환된 또는 비치환된 아크리디닐, 치환된 또는 비치환된 벤조이사졸릴, 치환된 또는 비치환된 디메틸히단토인, 치환된 또는 비치환된 피라지닐, 치환된 또는 비치환된 테트라히드로푸라닐, 치환된 또는 비치환된 피롤리닐, 치환된 또는 비치환된 피롤리디닐, 치환된 또는 비치환된 모르폴리닐, 치환된 또는 비치환된 인돌릴, 치환된 또는 비치환된 디아제피닐, 치환된 또는 비치환된 아제피닐, 치환된 또는 비치환된 티에피닐, 치환된 또는 비치환된 피페리디닐, 또는 치환된 또는 비치환된 옥세피닐이다.

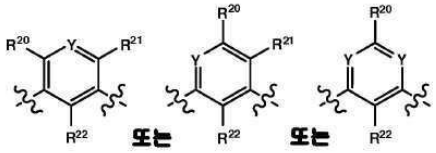
[0114] 다른 이들 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴 (예를 들어, 치환된 또는 비치환된 2-티아졸릴 또는 치환된 또는 비치환된 4-티아졸릴, 예로써 2-(4-치환된)티아졸릴 또는 4-(2-치환된)티아졸릴), 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴 (예를 들어, 치환된 또는 비치환된 2-옥사졸릴 또는 치환된 또는 비치환된 4-옥사졸릴, 예로써 2-(4-치환된)옥사졸릴 또는 4-(2-치환된)옥사졸릴), 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 또는 치환된 또는 비치환된 푸라닐이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 티아졸릴 (예를 들어, 치환된 또는 비치환된 2-티아졸릴 또는 치환된 또는 비치환된 4-티아졸릴, 예로써, 2-(4-치환된)티아졸릴 또는 4-(2-치환된)티아졸릴), 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 또는 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴 (예를 들어, 치환된 또는 비치환된 2-옥사졸릴 또는 치환된 또는 비치환된 4-옥사졸릴, 예로써, 2-(4-치환된)옥사졸릴 또는 4-(2-치환된)옥사졸릴)이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 피리딜 (예를 들어, 치환된 또는 비치환된 3-피리딜, 예로써, 3-(5-치환된)피리딜)이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 페닐 (예를 들어, 3-치환된 페닐)이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 티아졸릴 (예를 들어, 치환된 또는 비치환된 2-티아졸릴 또는 치환된 또는 비치환된 4-티아졸릴, 예로써, 2-(4-치환된)티아졸릴 또는 4-(2-치환된)티아졸릴)이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 피라졸릴이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 피리미딜이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 푸라닐이다. 다른 구체예에서, A^1은 치환된 또는 비치환된 피라닐이다.

[0115] 일부 구체예에서, A^1의 치환기는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필) 또는 C_1-C_6 알콕시(메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시)를 포함하고, 각각의 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 1-3개의 할로겐(예를 들어, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_2F$, $OCHF_2$)으로 선택적으로 치환된다. 다른 구체예에서, R^4는 페닐이며, 하나 이상의 $-OCH_3$로 치환된다. 다른 구체예에서, R^4는 피리딜이며, 하나 이상의 $-OCH_3$로 치환된다. 일부 구체예에서,

A^1은 메틸로 치환된다(예를 들어, A^1의 1, 2, 3, 또는 4 위치에서).

[0116] 일부 이들 구체예에서, A^2는 치환된 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌이다. 다른 구체예에서, A^2는 치환된 또는 비치환된 페닐렌, 치환된 또는 비치환된 피리디닐렌, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴렌, 치환된 또는 비치환된 티오아졸릴렌, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴렌, 치환된 또는 비치환된 피라닐렌, 또는 치환된 또는 비치환된 푸라닐렌이다.

[0117] 일부 이들 구체예에서, A^2는 하기 화학식을 가진다:

[0118] 

[0119] 상기식에서

[0120] R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 독립적으로 수소, $-N(R^{24})R^{25}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0121] 각각의 Y는 독립적으로 -N= 또는 $-C(R^{23})=$이고, R^{23}은 수소, 할로겐, $-NO_2$, $-N(R^{24})R^{25}$, $-OR^{26}$, $-S(O)_tR^{27}$, 또는 $-C(O)R^{28}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0122] t는 0 내지 2의 정수이고;

[0123] R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소, $-C(O)R^{29}$, 또는 $-S(O_2)R^{30}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0124] R^{29}는 독립적으로 수소, $-N(R^{31})R^{32}$, 또는 $-OR^{33}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0125] R^{31}, R^{32}, 및 R^{33}은 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0126] R^{30}은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0127] R^{26}은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤

테로아랄킬이고;

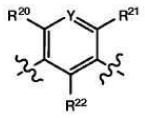
[0128] R^{27}은 $-N(R^{34})R^{35}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0129] R^{34} 및 R^{35}는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

[0130] R^{28}은 $-OR^{36}$, $-N(R^{37})R^{38}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이고;

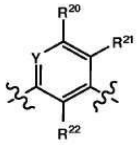
[0131] R^{36}, R^{37}, 및 R^{38}은 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이다.

[0132] 다른 이들 구체예에서, A^2는 하기 화학식을 가지며:

[0133] 

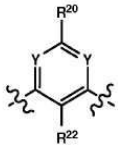
[0134] 상기식에서 R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 상기 정의된 바와 같다.

[0135] 다른 이들 구체예에서, A^2는 하기 화학식을 가지며:

[0136] 

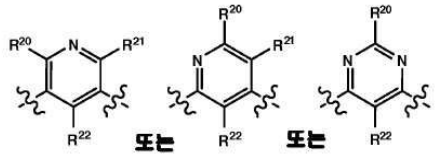
[0137] 상기식에서, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 상기 정의된 바와 같다.

[0138] 다른 이들 구체예에서, A^2는 하기 화학식을 가지며:

[0139] 

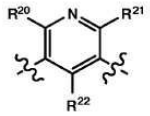
[0140] 상기식에서 R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 상기 정의된 바와 같다.

[0141] 일부 이들 구체예에서, A^2는 하기 화학식을 가지며:

[0142] 

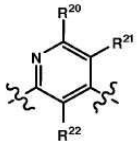
[0143] 상기식에서, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 상기 정의된 바와 같다.

[0144] 다른 이들 구체예에서, A^2는 하기 화학식을 가지며:

[0145] 

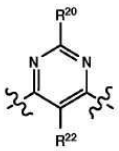
[0146] 상기식에서, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 상기 정의된 바와 같다.

[0147] 다른 이들 구체예에서, A^2는 하기 화학식을 가지며:

[0148] 

[0149] 상기식에서 R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 상기 정의된 바와 같다.

[0150] 다른 이들 구체예에서, A^2는 하기 화학식을 가지며:

[0151] 

[0152] 상기식에서, R^{20} 및 R^{22}는 상기 정의된 바와 같다.

[0153] 일부의 이들 구체예에서, Y는 $-C(R^{23})=$이다. 다른 구체예에서, Y는 -N=이다.

[0154] 일부 이들 구체예에서, R^{23}은 수소, $-N(R^{24})R^{25}$, $-OR^{26}$, $-S(O)_tR^{27}$, 또는 $-C(O)R^{28}$이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 수소 또는 $-N(R^{24})R^{25}$이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 수소이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 $-N(R^{24})R^{25}$이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 $-OR^{26}$이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 $-S(O)_tR^{27}$이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 $-C(O)R^{28}$이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이다.

[0155] 다른 이들 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 메틸이다. 다른 구체예에

서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 아릴이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0156] 다른 이들 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 또는 치환된 또는 비치환된 푸라닐이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 또는 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 페닐이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 피리딜이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 티아졸릴이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 피라졸릴이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 피리미딜이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 푸라닐이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 2-티아졸릴이다. 다른 구체예에서, R^{23}은 치환된 또는 비치환된 2-옥사조일이다.

[0157] 일부 이들 구체예에서, R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 다른 구체예에서, R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^{24} 및 R^{25} 중 적어도 하나는 수소이다. 다른 구체예에서, R^{24} 및 R^{25}는 수소이다. 다른 구체예에서, R^{24} 및 R^{25} 중 적어도 하나는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^{24} 및 R^{25} 중 적어도 하나는 메틸이다. 다른 구체예에서, R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, $-C(O)R^{29}$, 또는 $-S(O_2)R^{30}$이다. 다른 구체예에서, R^{24} 및 R^{25} 중 하나는 $-C(O)R^{29}$ 또는 $-S(O_2)R^{30}$이다. 다른 구체예에서, R^{24} 및 R^{25} 중 하나는 $-C(O)R^{29}$이다. 다른 구체예에서, R^{24} 및 R^{25} 중 하나는 $-S(O_2)R^{30}$이다. 다른 구체예에서, R^{29}는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, $-N(R^{31})R^{32}$, 또는 $-OR^{33}$이다. 다른 구체예에서, R^{29}는 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^{29}는 수소이다. 다른 구체예에서, R^{29}는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^{29}는 메틸이다. 다른 구체예에서, R^{29}는 독립적으로 $-N(R^{31})R^{32}$, 또는 $-OR^{33}$이다. 다른 구체예에서, R^{29}는 $-N(R^{31})R^{32}$이다. 다른 구체예에서, R^{29}는 $-OR^{33}$이다.

[0158] 일부의 이들 구체예에서, R^{31}, R^{32}, 및 R^{33}은 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다.

[0159] 일부 이들 구체예에서, R^{30}은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^{30}은 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^{30}은 메틸이다.

[0160] 일부의 이들 구체예에서, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알킬이다. 다른 구체예에서, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 다른 구체예에서,

R^{20}, R^{21}, 및 R^{22} 중 적어도 하나는 수소이다. 다른 구체예에서, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 수소이다.

[0161] 일부의 이들 구체예에서, R^{22}는 수소이다. 다른 구체예에서, R^{22}는 수소이고; R^{20} 및 R^{21}은 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 다른 구체예에서, R^{22}는 수소이고; R^{20} 및 R^{21}은 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 다른 구체예에서, R^{22}는 수소이고 R^{20} 및 R^{21} 중 하나는 메틸이다.

[0162] 다른 이들 구체예에서, R^{20}, R^{21}, 또는 R^{22} 중 적어도 하나는 $-N(R^{24})R^{25}$이다. 다른 구체예에서, R^{20}은 $-N(R^{24})R^{25}$이다. 다른 구체예에서, R^{21}은 $-N(R^{24})R^{25}$이다. 다른 구체예에서, R^{22}는 $-N(R^{24})R^{25}$이다.

[0163] 일부 구체예에서, R^{20}은 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, R^{20}은 치환된 또는 비치환된 아릴이다. 다른 구체예에서, R^{20}은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, R^{20}은 치환된 또는 비치환된 C_5-C_7 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 5 내지 7 원 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 6 원 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 7 원 헤테로아릴이다.

[0164] 일부 구체예에서, R^{20}은 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 푸라닐, 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 피롤릴, 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 치환된 또는 비치환된 피리다지닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환된 또는 비치환된 티에닐, 치환된 또는 비치환된 디히드로티에노-피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 티아나프테닐, 치환된 또는 비치환된 카르바졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤즈이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조티에닐, 치환된 또는 비치환된 벤조푸라닐, 치환된 또는 비치환된 인돌릴, 치환된 또는 비치환된 퀴놀리닐, 치환된 또는 비치환된 벤조트리아졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤즈이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀리닐, 치환된 또는 비치환된 이소인돌릴, 치환된 또는 비치환된 아크리디닐, 치환된 또는 비치환된 벤조이사졸릴, 치환된 또는 비치환된 디메틸히단토인, 치환된 또는 비치환된 피라지닐, 치환된 또는 비치환된 테트라히드로푸라닐, 치환된 또는 비치환된 피롤리닐, 치환된 또는 비치환된 피롤리디닐, 치환된 또는 비치환된 모르폴리닐, 치환된 또는 비치환된 인돌릴, 치환된 또는 비치환된 디아제피닐, 치환된 또는 비치환된 아제피닐, 치환된 또는 비치환된 티에피닐, 치환된 또는 비치환된 피페리디닐, 또는 치환된 또는 비치환된 옥세피닐이다. 다른 구체예에서, R^{20}은 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 또는 치환된 또는 비치환된 푸라닐이다. 다른 구체예에서, R^{20}은 치환된 또는 비치환된 피리딜, 또는 치환된 또는 비치환된 페닐이다. 다른 구체예에서, R^{20}은 치환된 또는 비치환된 피리딜이다. 다른 구체예에서, R^{20}은 치환된 또는 비치환된 페닐이다.

[0165] 일부 이들 구체예에서, X는 $-CH_2-$, -O-, $-N(R^8)-$, 또는 $-S(O)_w-$이다. 다른 구체예에서, X는 $-CH_2-$이다. 다른 구체예에서, X는 -O-이다. 다른 구체예에서, X는 $-N(R^8)-$이다. 다른 구체예에서, X는 $-S(O)_w-$이다.

[0166] 일부 이들 구체예에서, R^6 및 R^7은 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^{10}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, R^6 및 R^7은 독립적으로 수소, $-OR^{10}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^6 및 R^7은 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^6 및 R^7은 독립적으로 수소 또는 $-OR^{10}$이다. 다른 구체예에서, R^6 및 R^7은 독립적으로 수소 또는 $-OCH_3$이다. 다른 구체예에서, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 수소이다. 다른 구체예에서, R^6 및 R^7은 수소이다. 다른 구체예에서, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 독립적으로 $-OR^{10}$이다. 다른 구체예에서, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 독립적으로 -OMe

이다.

[0167] 일부의 이들 구체예에서, R^8은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, R^8은 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^8은 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬이다. 다른 구체예에서, R^8은 수소이다. 다른 구체예에서, R^8은 $-C(O)R^{13}$ 또는 $-S(O)_2R^{14}$이다. 다른 구체예에서, R^8은 $-C(O)R^{13}$이다. 다른 구체예에서, R^8은 $-S(O)_2R^{14}$이다.

[0168] 일부의 이들 구체예에서, R^2는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이다. 다른 구체예에서, R^2는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬이다. 다른 구체예에서, R^2는 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^2는 수소 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 다른 구체예에서, R^2는 수소이다. 다른 구체예에서, R^2는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 다른 구체예에서, R^2는 메틸이다.

[0169] 일부의 이들 구체예에서, R^3은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아랄킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아랄킬이다. 다른 구체예에서, R^3은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬-알킬이다. 다른 구체예에서, R^3은 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^3은 수소 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 다른 구체예에서, R^3은 수소이다. 다른 구체예에서, R^3은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 다른 구체예에서, R^3은 메틸이다.

[0170] 일부의 이들 구체예에서, R^4는 수소이다. 다른 구체예에서, R^4는 $-C(O)R^{12}$이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 아릴이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 C_5-C_7 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 5 내지 7 원 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 6 원 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 7 원 헤테로아릴이다.

[0171] 다른 이들 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 페닐 (예를 들어, 3-치환된 페닐), 치환된 또는 비치환된 피라졸릴 (예를 들어, 치환된 또는 비치환된 3-피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 4-피라졸릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5-피라졸릴, 예로써, 3-(5-치환된)피라졸릴, 4-(1-치환된)피라졸릴, 또는 5-(3-치환된)피라졸릴), 치환된 또는 비치환된 푸라닐, 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴 (예를 들어, 치환된 또는 비치환된 3-이속사졸릴 또는 치환된 또는 비치환된 5-이속사졸릴, 예로써, 3-(5-치환된)이속사졸릴 또는 3-(5-치환된)이속사졸릴), 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴 (예를 들어, 치환된 또는 비치환된 2-옥사졸릴 또는 치환된 또는 비치환된 4-옥사졸릴, 예로써 2-(4-치환된) 옥사졸릴 또는 4-(2-치환된)옥사졸릴), 치환된 또는 비치환된 피롤릴, 치환된 또는 비치환된 피리딜 (예를 들어, 치환된

또는 비치환된 3-피리딜, 예로써, 3-(5-치환된)피리딜), 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 치환된 또는 비치환된 피리다지닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴 (예를 들어, 치환된 또는 비치환된 2-티아졸릴 또는 치환된 또는 비치환된 4-티아졸릴, 예로써, 2-(4-치환된)티아졸릴 또는 4-(2-치환된)티아졸릴), 치환된 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환된 또는 비치환된 티에닐, 치환된 또는 비치환된 디히드로티에노-피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 티아나프테닐, 치환된 또는 비치환된 카르바졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤즈이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조티에닐, 치환된 또는 비치환된 벤조푸라닐, 치환된 또는 비치환된 인돌릴, 치환된 또는 비치환된 퀴놀리닐, 치환된 또는 비치환된 벤조트리아졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤조옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 벤즈이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀리닐, 치환된 또는 비치환된 이소인돌릴, 치환된 또는 비치환된 아크리디닐, 치환된 또는 비치환된 벤조이사졸릴, 치환된 또는 비치환된 디메틸히단토인, 치환된 또는 비치환된 피라지닐, 치환된 또는 비치환된 테트라히드로푸라닐, 치환된 또는 비치환된 피롤리닐, 치환된 또는 비치환된 피롤리디닐, 치환된 또는 비치환된 모르폴리닐, 치환된 또는 비치환된 인돌릴, 치환된 또는 비치환된 디아제피닐, 치환된 또는 비치환된 아제피닐, 치환된 또는 비치환된 티에피닐, 치환된 또는 비치환된 피페리디닐, 또는 치환된 또는 비치환된 옥세피닐이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환된 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환된 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 치환된 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 또는 치환된 또는 비치환된 푸라닐이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 피리딜, 또는 치환된 또는 비치환된 페닐이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 피리딜이다. 다른 구체예에서, R^4는 치환된 또는 비치환된 페닐이다.

[0172] 다른 이들 구체예에서, R^4는 페닐 (예를 들어, 3-치환된 페닐 또는 3,5-디치환된 페닐) 또는 피리딜 (예를 들어, 3-피리딜, 예로써, 3-(5-치환된)피리딜)이며, 할로겐(예를 들어, F, Cl, Br, I), 시아노, 아미도(예를 들어, 메틸 아미드), 히드록실, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되고; 각각의 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 1-3개의 할로겐(예를 들어, 플루오로)으로 선택적으로 치환된다. 다른 구체예에서, R^4는 페닐이며, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환되고(예를 들어, 3 위치 및/또는 5 위치에서); 각각의 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 1-3 개의 할로겐(예를 들어, 플루오로)로 선택적으로 치환된다. 다른 구체예에서, R^4는 피리딜 (예를 들어, 3-피리딜, 예로써, 3-(5-치환된)피리딜)이고, C_1-C_6 알킬(예를 들어, 이소프로필, 이소부틸, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환되고; 각각의 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 1-3개의 할로겐(예를 들어, 플루오로)로 선택적으로 치환된다. 다른 구체예에서, R^4는 페닐 (예를 들어, 3-치환된 페닐 또는 3,5-디치환된 페닐) 또는 피리딜 (예를 들어, 3-피리딜, 예로써 3-(5-치환된)피리딜)이고, $-CF_3$, $-CHF_2$, 및 $-CH_2F$로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된다. 다른 구체예에서, R^4는 페닐이고, $-CF_3$, $-CHF_2$, 및 $-CH_2F$로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된다(예를 들어, 3 위치 및/또는 5 위치에서 치환됨). 다른 구체예에서, R^4는 피리딜 (예를 들어, 3-피리딜, 예로써, 3-(5-치환된)피리딜), $-CF_3$, $-CHF_2$, 및 $-CH_2F$로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된다. 다른 구체예에서, R^4는 페닐 (예를 들어, 3-치환된 페닐 또는 3,5-디치환된 페닐) 또는 피리딜 (예를 들어, 3-피리딜, 예로써, 3-(5-치환된)피리딜)이고, 하나 이상의 $-OCH_3$로 치환된다. 다른 구체예에서, R^4는 페닐이며, 하나 이상의 $-OCH_3$로 치환된다(예를 들어, 3 위치 또는 5 위치에서 치환됨). 다른 구체예에서, R^4는 피리딜이며, 하나 이상의 $-OCH_3$로 치환된다.

[0173] 일부의 이들 구체예에서, R^5는 수소이다. 다른 구체예에서, R^5는 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 다른 구체예에서, R^5는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, R^5는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 다른 구체예에서, R^5는 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, R^5는 치환된 또는 비치

환된 아릴이다. 다른 구체예에서, R^5는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, R^5는 페닐이다. 다른 구체예에서, R^5는 페닐이며, 선택적으로 하나 이상의 할로겐으로 치환된다. 다른 구체예에서, R^5는 페닐이며, 선택적으로 하나 이상의 플루오로 기로 치환된다. 다른 구체예에서, R^5는 디플루오로페닐이다. 다른 구체예에서, R^5는 3,5-디플루오로페닐이다.

[0174] 일부의 이들 구체예에서, L^1은 결합, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^1은 $-N(R^{17})-$, $-S(O)_q-$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^1은 $-N(R^{17})-$ 또는 $-S(O)_q-$이다. 다른 구체예에서, L^1은 $-N(R^{17})-$이다. 다른 구체예에서, L^1은 $-S(O)_q-$이다. 다른 구체예에서, L^1은 결합이다. 다른 구체예에서, L^1은 치환된 또는 비치환된 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^1은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^1은 비치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^1은 메틸렌이다.

[0175] 일부의 이들 구체예에서, L^4는 결합, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^4는 $-N(R^{17})-$, $-S(O)_q-$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^4는 $-N(R^{17})-$ 또는 $-S(O)_q-$이다. 다른 구체예에서, L^4는 $-N(R^{17})-$이다. 다른 구체예에서, L^4는 $-S(O)_q-$이다. 다른 구체예에서, L^4는 결합이다. 다른 구체예에서, L^4는 $-C(O)-$이다. 다른 구체예에서, L^4는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^4는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^4는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^4는 분지된 비치환된 C_2-C_6 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^4는 메틸메틸렌이다. 다른 구체예에서, L^4는 메틸렌이다.

[0176] 일부의 이들 구체예에서, L^5는 결합, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^5는 결합이다. 다른 구체예에서, L^5는 치환된 또는 비치환된 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^5는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^5는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 다른 구체예에서, L^5는 메틸렌이다.

[0177] 일부의 이들 구체예에서, m은 0, 1, 또는 2이다. 다른 구체예에서, m은 1 또는 2이다. 다른 구체예에서, m은 0이다. 다른 구체예에서, m은 1이다. 다른 구체예에서, m은 2이다.

[0178] 일부의 이들 구체예에서, w는 0 또는 2이다. 다른 구체예에서, w는 0이다. 다른 구체예에서, w는 2이다.

[0179] 일부의 이들 구체예에서, n은 0 또는 2이다. 다른 구체예에서, n은 1 또는 2이다. 다른 구체예에서, n은 0이다. 다른 구체예에서, n은 1이다. 다른 구체예에서, n은 2이다.

[0180] 일부의 이들 구체예에서, q는 0 또는 2이다. 다른 구체예에서, q는 1 또는 2이다. 다른 구체예에서, q는 0이다. 다른 구체예에서, q는 1이다. 다른 구체예에서, q는 2이다.

[0181] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하며, A^1은 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 치환된 또는 비치환된 5 원 헤테로아릴)이고; A^2는 치환된 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌이고; X는 $-CH_2-$이고; L^1은 결합이고; L^4, 및 L^5는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬렌이고; R^2 및 R^3는 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R^4 및 R^5는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^6 및 R^7은 수소이고; m은 1이다.

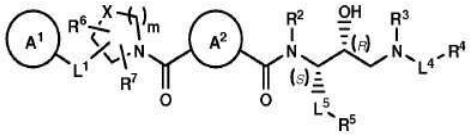
[0182] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하며, A^1은 치환된 또는 비치환된 티아졸릴 (예를 들어, 2-티아졸릴)이고; A^2는 치환된 또는 비치환된 페닐이고, X는 $-CH_2-$이고; L^1은 결합이고; L^4, 및 L^5는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬렌 (예를 들어, 메틸렌)이고; R^2 및 R^3은 수소이고; R^4는 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^5는 치환된 또는 비치환된 아릴이고; R^6 및 R^7은 수소이고; m은 1

이다.

[0183] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하며, A^1은 2-티아졸릴이고; A^2는 또는 이고, X는 $-CH_2-$이고; L^1, L^4, 및 L^5는 메틸렌이고; R^2 및 R^3은 수소이고; R^4는 치환된 또는 비치환된 피리딜 (예를 들어, 치환된 또는 비치환된 3-피리딜, 예로써, 3-(5-치환된)피리딜, 예를 들어, 3-(5-플루오로알킬)피리딜), 또는 치환된 또는 비치환된 페닐(예를 들어, 3-치환된 페닐, 예로써, 3-플루오로알킬 페닐)이고; R^5는 페닐이고; R^6 및 R^7은 수소이고; m은 1이다.

[0184] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식을 가지는 화학식 I의 화합물을 포함한다:

[0185] (화학식 II)

[0186]  .

[0187] 화학식 II에서, A^1, A^2, X, L^1, L^4, L^5, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 m은 화학식 I의 논의에서 상기 정의된 바와 같다.

[0188] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 표 1의 화합물의 어떤 하나, 어떤 조합, 또는 모두를 포함한다.

[0189] **A. 담체 부분**

[0190] 모든 목적을 위하여 참고로써 본원에 포함되는 미국 출원 번호 20040121947 및 국제 출원 번호 PCT/US02/34324 (공개 번호 WO 03/039454)에서 담체 부분이 있는 동배체 β-세크레타제 억제제와 담체 부분이 없는 동배체 β-세크레타제 억제제는 인간 아밀로이드 전구체 단백질의 스웨덴 돌연변이를 발현시키는 tg2576 마우스에서 Aβ 생성을 효과적으로 감소시킴을 나타내었다 (Hsiao, K., *et al., Science* 21 A, 99-102 (1996)). 따라서, 당업자는 본 발명의 화합물이 담체 부분과 함께 또는 담체 부분 없이 투여될 수 있음을 인식할 것이다.

[0191] 본원에서 사용되는 "담체 부분"은 혈액-뇌 장벽(BBB)을 가로지르기 위한 화합물의 능력을 향상시키는 본 발명의 β-세크레타제 억제제 화합물에 공유적으로 또는 비-공유적으로 부착되는 화학 물질의 부분을 말한다. 본 발명의 β-세크레타제 억제제는 공유 상호작용(예를 들어, 펩티드 결합)에 의해 또는 비-공유 상호작용(예를 들어, 이온 결합, 수소 결합, 반데르발스 힘)에 의해 담체 부분에 부착 또는 콘쥬게이트 될 수 있다. 공유적으로 부착된 담체 부분은 본 발명의 화합물에서 어떤 적당한 자리에 부착될 수 있다(예를 들어, 히드록실기, 아미노기, 티올기, 카르복실레이트기). 하나 이상의 담체 부분은 본 발명의 화합물에 사용될 수 있다. 화합물에서 다양한 담체 부분은 동일(예를 들어, 다양한 펩티딜 담체 부분) 또는 다를 수 있다(예를 들어, 친유성 담체 부분 및 펩티딜 담체 부분). 본 발명의 화합물에서 다양한 담체 부분의 부착은 동일(예를 들어, 둘 다 공유적으로 부착됨) 또는 다를 수 있다(예를 들어, 하나는 공유적으로 부착되고 하나는 비-공유적으로 부착됨).

[0192] 혈액-뇌 장벽은 뇌의 세포 외액과 모세관의 혈액 사이에 존재하는 투과장벽이다. 장벽은 뇌의 모세혈관과 다른 조직에서 발견되는 모세혈관 사이의 구조적 차이점으로부터 기인한다. 뇌 모세혈관의 구조적 차이점 중에서 가장 중요한 것은 내피 세포 사이의 밀착연접이다. 이런 전문화된 밀착연접은 뇌의 바깥쪽에 있는 모세혈관 내피 세포에서 3-33 ohms/cm^2와 비교하여 1500-2000 ohms/cm^2의 매우 높은 내피를 통과하는 전기적 저항을 만들며, 다른 기관에서 관찰되는 수성계 세포외 확산을 감소시킨다(Brightman, M. in Bradbury MWB (ed.) *Physiology and Pharmacology of the blood-brain barrier. Handbook of experimental pharmacology 103, Springer-Verlag, Berlin,* (1992); *Lo, E.H.,* et al, *Brain Res. Rev.*, 38:140-148, (2001)). 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 담체 부분에 공유적으로 부착된다(상기 화학식에서 기호 Y로써 나타냄).

[0193] 어떤 적당한 담체 부분이 본 발명에서 사용될 수 있다. 유용한 담체 부분은, 예를 들어, 친유성 담체 부분, 효소 기질 담체 부분, 펩티딜 담체 부분 및 나노입자 담체 부분을 포함한다. 담체 부분은 또한 올리고당 단위 또는 포스포에스테르에 의해 화합물에 연결된 다른 분자 또는 지질-에스테르 또는 글리코시다제, 포스파타제, 에

스테라제, 리파제 또는 리소좀 및 엔도좀의 다른 가수분해효소에 의해 절단되는 다른 가수분해 가능한 결합을 포함할 수 있다. 담체 부분은 구아니딘, 아미노, 또는 이미다졸 작용기를 함유할 수 있다.

[0194] **1. 친유성 담체 부분**

[0195] 친유성 담체 부분은 화합물의 전반적인 친유성을 증가시키고, 이에 의해 BBB를 통하는 통로에 도움을 준다. 친유성은 당업계에서 공지된 어떤 적당한 접근을 사용하여 정량화될 수 있다. 예를 들어, 옥탄올과 물 사이의 분배계수($\log P_{o/w}$)가 측정되어 이에 의해 친유성의 정도를 나타낼 수 있다. 일부 구체예에서, 친유성 담체 부분은 1.5-2.5의 $\log P_{o/w}$를 가진다. 친유성 담체 부분은 당업계에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, Lambert, D. M., *Eur J Pharm Sci*, 11:S15-27 (2000)에서 상세하게 논의된다. 화합물의 친유성을 증가시키기 위해 사용되는 대표적인 친유성 담체 부분은 변형 및 비변형된 디글리세라이드, 지방산 및 인지질을 포함한다.

[0196] 일부 친유성 담체 부분은 BBB를 가로지른 후 효소 매개된 산화를 겪고, BBB 뒤에 걸린 채로 남은 담체 부분의 친수성 막 불침투성 형태를 초래한다(Bodor et al., *Pharmacol Ther* 76:1-27 (1997); Bodor et al., *American Chemical Society*, Washington, DC pp317-337 (1995); Chen et al., *J Med Chem* 41:3773-3781 (1998); Wu et al., *J Pharm Pharmacol* 54:945-950 (2002)). 효소 매개 산화를 겪는 대표적인 친유성 담체 부분은 1,4-디히드로트리고넬린 (Palomino et al., *J Med Chem*, 32:622-625 (1989)); 혈액-뇌 장벽을 가로질러 테스토스테론 및 지도부딘을 수송하는데 성공적으로 사용된 알킬 포스페이트 담체 부분(Somogyi, G., et al., *Int J Pharm*, 166:15-26(1998)); 및 이온성 피리디늄 염으로 효소적으로 산화된 친유성 디히드로피리딘 담체 부분(Bodor et al., *Science*, 214(18):1370-1372 (1981))을 포함한다.

[0197] **2. 펩티딜 담체 부분**

[0198] 펩티딜 담체 부분은 BBB를 가로질러 화합물을 수송하는데 도움을 주도록 사용되는 부분적으로 또는 전체적으로 펩티드로 구성되는 부분이다(폴리펩티드, 단백질, 항체 및 항체 단편을 포함)(Wu et al, *J Clin Invest* 100:1804-1812 (1997); 미국 특허 번호 4,801,575; Pardridge et al., *Adv Drug Deliv Rev*, 36:299-321 (1999)).

[0199] 펩티딜 담체 부분은 BBB의 내피 세포에서 대응하는 리간드 또는 수용체를 표적으로 하는 특정 펩티드 수송 시스템, 수용체, 또는 리간드와 상호작용할 수 있다. 특정 수송 시스템은 BBB를 가로지르는 담체-매개 또는 수용체-매개 수송 중 하나를 포함할 수 있다(미국 특허 출원 번호 20040110928). 대표적인 펩티딜 담체 부분은 인슐린 (Pardridge et al., *Nat Rev Drug Discov*, 1:131-139 (2002)); 엔케팔린과 같은 소펩티드, 티로트로핀-방출 호르몬, 아르기닌-바소프레신(Bergley, *J Pharm Pharmacol*, 48:136-146 (1996)), Banks et al., *Peptides*, 13:1289-1294 (1992)), Han et al., *AAPS Pharm. Si*, 2:E6 (2000)); WO-A-89/10134에서 기술되는 것과 같은 키메릭 펩티드; 미국 특허 출원 번호 20030216589에서 개시되는 것과 같은 아미노산 유도체; tat 펩티드 (Schwarze, S.R., et al., *Science* 285:1569-1572 (1999); 폴리아르기닌 펩티드(Wender, P.A., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci* USA 97:13003-13008 (2000)); 인슐린-유사-성장 인자-1; 인슐린-유사-성장 인자-2; 트랜스페린; 렙틴; 저-밀도 리포단백질(Pardridge, *Nat. Rev. Drug Discov.* 1:131-139 (2002); Colma et al., *Pharm. Res.* 17:266-274 (2000); Pardridge, *Endocrine Rev*, 7:314-330 (1986); Golden, et al., *J Clin Invest*, 99:14-18 (1997); Bickel et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46(1-3):247-79 (2001)); 및 염기성 섬유아세포성장 인자(bFGF) (미국 특허 출원 번호 20040102369)를 포함한다.

[0200] 미국 출원 번호 20040121947, 및 국제 출원 번호 PCT/US02/34324 (공개 번호 WO 03/039454)는 형광 tat-콘쥬게이트된 등입체성 β-세크레타제 억제제와 함께 인큐베이팅된 세포의 주사현미경 이미지가 세포 내에서 고르지 못한 분포를 나타낸다는 것을 개시한다. 일부 높은 형광강도는 엔도좀 및 리소좀 세포 내 다공질 구조와 관련되어 있다. 이는 tat 담체 부분이 리소좀 또는 엔도좀 구획을 나갈 수 없는 억제제를 초래하는 리소좀 또는 엔도좀 내의 프로테아제에 의해 변형될 수 있음을 나타내었다. 리소좀 및 엔도좀은 카텝신 A, B, C, D, H 및 L과 같은 가수분해 효소를 포함하는 다수의 프로테아제를 함유한다. 이들 중 일부는 카텝신 D 및 H와 같은 엔도펩티다아제이다. 다른 것들은 엔도 및 엑소펩티다아제 활성이 둘 다 있는 카텝신 B와 함께 카텝신 A 및 C와 같은 엑소펩티다아제이다. 이들 프로테아제의 특이성은 억제제 화합물로부터 tat 펩티드를 가수분해하기에 충분히 광대해서, 따라서 등입체성 억제제로부터 담체 펩티드를 가수분해한다. 따라서, tat 및 다른 담체 펩티드는 리소좀 및 엔도좀에 등입체성 억제제의 특이적 전달에 특히 유용하다는 것이 나타났다. 주사와 같은 메커니즘에 의해 포유동물에 투여될 때, 콘쥬게이트 화합물은 세포를 침투할 것이고 리소좀 및 엔도좀의 내부로 스며들 것이다. 리소좀 및 엔도좀 내 프로테아제는 tat로 가수분해될 것이고, 이에 의해 리소좀 및 엔도좀으로부터 빠져나가는 것을

방지할 것이다.

[0201] 담체 펩티드는 tat 또는 올리고-L-아르기닌과 같은 다른 염기성 펩티드일 수 있고, 이것은 리소좀 및 엔도좀 프로테아제에 의해 가수분해될 수 있다. 리소좀 또는 엔도좀 프로테아제의 절단을 허용하는 특정 펩티드 결합이 설치될 수 있으며, 이에 의해 억제제로부터 담체 화합물의 제거를 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, 디펩티드 Phe-Phe, Phe-Leu, Phe-Tyr 및 다른 것들은 카텝신 D에 의해 절단된다.

[0202] 한 구체예에서, 펩티딜 담체 분자는 tat-펩티드 (Schwarze, S.R., *et al, Science* 285: 1569-1572 (1999)), 또는 9개의 아르기닌 잔기(Wender, P. A., *et al., Proc. Natl. Acad. Sci* USA 97:13003-13008 (2000))와 같은 양이온성 작용기를 포함한다. 유용한 양이온성 작용기는, 예를 들어, 구아니딘, 아미노, 및 이미다졸 작용기를 포함한다. 따라서, 양이온성 작용기는 또한 리신, 아르기닌, 및 히스티딘 잔기의 측쇄와 같은 아미노산 측쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 펩티딜 담체 분자는 1-10개의 양이온성 작용기를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물이 담체 부분에 콘쥬게이트 또는 부착될 때, 결과 콘쥬게이트는 "담체 펩티드-억제제" 콘쥬게이트 또는 "CPI"로서 본원에서 언급될 수 있다. CPI 콘쥬게이트는 시험관 내 샘플 또는 포유동물에 투여될 수 있고, 이에 의해 시험관내 샘플 또는 포유동물에서 세포 안으로 본 발명의 화합물 또는 화합물들에 대한 수송 비히클로서 역할을 한다. 담체 부분 및 CPI 콘쥬게이트는 세포 및 혈액 뇌 장벽을 효과적으로 침투하기 위한 본 발명의 화합물의 능력에서 증가를 초래하여 절단 APP로부터 메맙신 2를 억제하고 이후에 Aβ를 만든다.

[0203] 흡착-매개 트랜스사이토시스(AME)는 또 다른 메커니즘을 제공하며, 그것에 의해 펩티딜 담체 부분은 BBB를 통과할 수 있다. AME는 내강 원형질막에 담체 부분의 초기 결합이 음이온 자리와 정전기적 상호작용, 또는 당 잔기와 특이적 상호작용 중 하나를 통해 매개된다는 점에서 트랜스사이토시스의 다른 형태와 다르다. AME를 통한 흡수는 C-말단 구조 및 담체 부분의 염기성에 의해 결정된다. 대표적인 흡착 펩티딜 담체 부분은 염기성의 등전점(양이온성 단백질), 및 약간의 렉틴(글리코단백질 결합 단백질)과 함께 펩티드 및 단백질을 포함한다. Tamai, I, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 280:410-415 (1997); Kumagai, A. K., et al., *J. Biol. Chem.* 262: 15214-15219 (1987) 참조.

[0204] 펩티딜 담체 부분은 또한 항체 담체 부분을 포함한다. 항체 담체 부분은 항체 또는 그것의 분획을 포함하는 담체 부분이다. 전형적으로, 항체 또는 항체 분획은 단일클론 항체이거나, 또는 단일클론 항체로부터 유도된다. 항체 담체 부분은 세포 수용체에 결합하고, 또는 수송자는 뇌 모세혈관 내피세포의 내강 표면에서 발현되었다(미국 특허 출원 번호 20040101904). 대표적인 항체 또는 그것의 단편은 인간 인슐린 수용체에 결합하는 MAb 83-14(Pardridge et al., *Pharm Res.* 12:807-816 (1995)); 항-트랜스페린 항체(Li, J.Y., et al., *Protein Engineering* 12:787-796 (1999)); 및 상기 논의한 바와 같은 BBB를 통과하는 것으로 알려진 내인성 단백질 또는 펩티드를 모방하는 단일클론 항체를 포함한다.

[0205] **3. 나노입자 담체 부분**

[0206] 나노입자 담체 부분은 일반적으로 직경 또는 길이로 미크론보다 작은 고체 콜로이드 담체이다. 화합물은 나노입자 부분의 표면에서 캡슐에 넣어지거나, 흡착되거나 공유적으로 결합될 수 있다. 나노입자 담체 부분은 헥사펩티드 달라그린, 엔케팔린 유사체; 로페라마이드; 투보세라린(tubocerarine); 및 독소루비신을 포함하여 뇌에 다양한 화합물을 성공적으로 전달하는데 사용되었다(Ambikanandan, et al., *J. Pharm Pharmaceut Sci* 6(2):252-273 (2003)). 뇌 안으로의 수송에 도움을 주는 것에 더하여, 나노입자를 코팅하는데 사용될 수 있는 폴리소르베이트-80과 같은 비이온성 계면활성제가 유출 펌프를 억제하는데 사용될 수 있다. Zordan-Nudo, T., et al., *Cancer Res*, 53:5994-6000 (1993). 나노입자 담체 부분의 제조를 위한 대표적인 물질은 폴리알킬시아노아크릴레이트(PACA) (Bertling et al., *Biotechnol. Appl. Biochem.* 13: 390-405 (1991)); 폴리부틸시아노아크릴레이트(PBCA) (Chavany et al., *Pharm. Res.* 9: 441-449 (1992)); 폴리부틸시아노아크릴레이트와 표면에 흡착된 펩티드-약물의 복합체 및 폴리소르베이트 80(Kreuter, J., et al., *Brain* Res, 674:171-174 (1995), Kreuter, J., *Adv Drug Deliv Rev*, 47:65-81, (2001), Kreuter, J., *Curr Med Chem,* 2:241-249 (2002)); 폴리이소헥실시아노아크릴레이트(PIHCA) (Chavany et al., Pharm. Res. 11: 1370-1378 (1994)); 폴리헥실시아노아크릴레이트(PHCA) (Zobel et al., *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 7:483-493 (1997)); 및 페길화된 폴리시아노아크릴레이트(Pilar, C, et al., *Pharm Res* 18(8):1157-1166 (2001))를 포함한다.

[0207] **4. 링커 부분**

[0208] 링커 부분은 본 발명의 β-세크레타제 억제제에 담체 부분을 부착하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 화합물과 담체 사이의 입체 장애는 긴 스페이서 암을 넣기 위해 링커 분자와 함께 폴리머 기술(예를 들어, 페길화)을

사용하여 방지될 수 있다(Yoshikawa, T., et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 263:897-903, 1992). 링커 부분은 절단될 수도 있고 절단되지 않을 수도 있다.

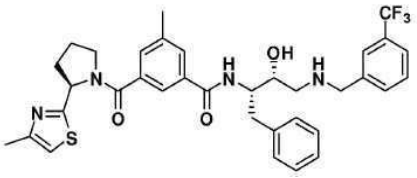
[0209] 절단가능한 링커 분자는 절단가능한 부분을 포함한다. 어떤 적당한 절단가능 부분은, 예를 들어, 포스포에스테르, 에스테르, 디술파이드 등을 포함하여 본 발명에서 유용하다. 절단가능한 부분은 또한 펩티다아제, 글리코시다아제, 포스파타아제, 에스테라아제, 리파아제 또는 다른 가수분해효소와 같은 생물학적 효소에 의해 절단될 수 있는 부분들을 포함한다. 절단가능한 링커 분자는 담체 부분이 화합물의 생물학적 활성을 방해할 때 특히 유용하다. 대표적인 절단가능한 링커 분자는 N-숙신이미딜-3-2-피리딜디티오프로프리오네이트 (SPDP), 또는 N-히드로숙신이미드 (NHS)를 포함한다.

[0210] 비-절단성 링커 분자는 일반적으로 생물학적 조건 및 효소에 안정한 연결을 통해 화합물에 담체 분자의 부착을 수반하는 것이다. 비-절단성 링커 분자는 전형적으로 담체가 화합물의 생물학적 활성을 방해하지 않을 때 사용된다. 대표적인 비-절단성 링커 분자는 티오-에티르(예를 들어, m-말레이미도벤조일 N-히드록시숙신이미드 에스테르(MBS)); 아미드(예를 들어, N-히드로숙신이미드(NHS-XX-); 연장된 아미드(예를 들어, N-히드로숙신이미드 폴리에틸렌 글리콜(NHS-PEG); 및 연장된 히드라지드 결합(예를 들어, 히드라지드-PEG-비오틴-); 아비딘-비오틴; 및 PEG 링커를 포함한다(Ambikanandan et al., *J. Pharm Pharmaceut Sci* 6(2):252-273 (2003); Pardridge, *Adv Drug Deliv Rev*, 36:299-321 (1999); 미국 특허 번호 6,287,792).

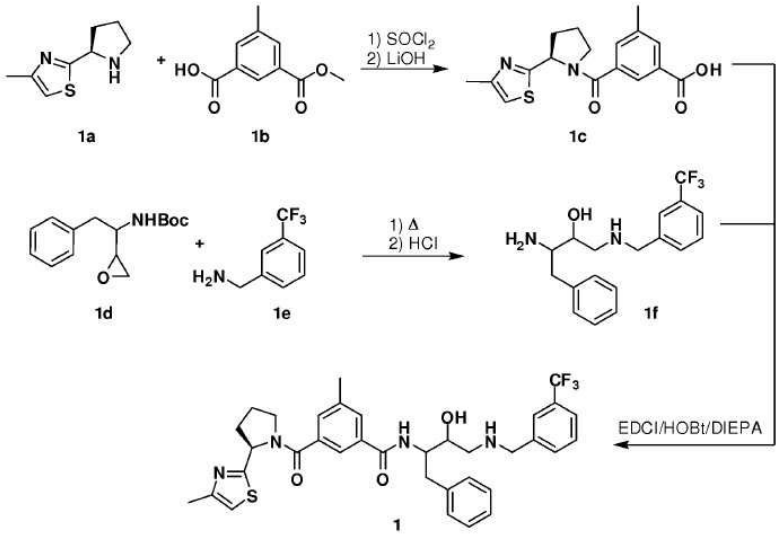
[0211] *II. 일반적 합성 방법*

[0212] 본 발명의 화합물은 일반적으로 잘 알려진 합성 방법의 적절한 조합에 의해 합성된다. 본 발명의 화합물을 합성하는데 유용한 기술은 당업자에게 용이하게 명백하며 접근가능하다. 하기 논의는 본 발명의 화합물을 조합하는데 사용할 수 있는 특정의 다양한 방법을 예시하기 위해 제공된다. 그러나, 이 논의는 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 반응 또는 반응 서열의 범주를 정의하는 것으로 의도되지는 않는다.

[0213] 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 방법은 N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드 (1)에 대한 합성을 적용하는 것에 의하며:

[0214] 

[0215] 하기 반응식 1에서 나타낸다:

[0216] 

[0217] 고리형 아민 1a 및 부분적으로 보호된 이소프탈산 1b(및 본 발명의 변형을 위한 관련된 구성 요소)의 합성은 하기 실시예 섹션에서 기술된다. 대응하는 이소프탈아미드는, 예를 들어, 염화티오닐($SOCl_2$)을 사용하여 2차 아민 1a와 부분적으로 보호된 이소프탈산 1b의 커플링에 의해 형성된 다음 염기성 조건(예로써, LiOH) 하에서 에스테

르 가수분해되어 1c를 만든다.

[0218] 적절한 아민 1e에 의한 Boc-보호된 에폭시드 1d의 처리 다음에, 산성 조건하에서 Boc 보호기의 제거로 아미노알코올 구성 요소 1f를 수득한다.

[0219] 또 다르게는, 하기 실시예에서 나타내는 바와 같이, 1d와 같은 에폭시드는 적절한 알데히드와 커플링되어 대응하는 아미노 알코올을 만들 수 있다. 여기서 에폭시드 고리 열림은 암모니아를 사용하여 수행되며 그 다음에 환원성 아미노화 조건(예로써, $NaBH_3CN$ 또는 $NaB(OAc)_3H$ 다음에 산)하에서 원하는 알데히드와 커플링되어 원하는 부분을 만든다.

[0220] 염기성 조건 하에서 통상적인 커플링 약제(예를 들어, HOBt와 함께 EDCI)를 사용하는 1f와 1c의 표준 아미드 커플링은 원하는 억제제, 예로써 1을 생기게 한다.

[0221] 하기 실시예 섹션에서 기술되는 바와 같이, 본원의 일부 억제제 화합물은 또 다른 순서로 원하는 분획을 합쳐서 합성될 수 있다. 예를 들어, 특정 억제제 화합물은 이소프탈산 분획(예로써, 1b)와 히드록실 아민 분획(예로써, 상기 1f)을 커플링한 다음, 2차 아민(예로써 부분 1a)와 커플링함으로써 만들어질 수 있다. 기술한 화합물을 합성하기 위한 다양한 분획을 커플링하는 순서는 본원에서 제공되는 교시를 사용하여 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0222] *III. 베타-세크레타제 억제제 활성*

[0223] 유용한 β-세크레타제 억제제, 메맙신 2 촉매적 활성을 선택적으로 감소시킬 수 있는 후보자 억제제를 개발하는 것은 시험관 내에서 확인되고 이후에 Aβ의 생성을 감소시키기 위한 그것의 능력이 시험될 수 있다. 억제제 화합물의 활성은 당업계에 알려진 방법 및/또는 본원에 나타낸 방법을 이용하여 분석될 수 있다.

[0224] 메맙신 2 촉매적 활성을 감소시키는 화합물은 재조합 또는 자연적으로 생기는 생물학적으로 활성인 메맙신 2를 사용하여 확인되고 시험될 수 있다. 메맙신 2는 정상 세포(native cell)에서 발견되며, 시험관내에서 분리되고, 또는 세포에서 공동발현 또는 발현될 수 있다. 억제제의 부재하에서 활성에 대하여 억제제의 존재하에서 메맙신 2 촉매적 활성의 감소를 측정하는 것은 당업계에 공지된 다양한 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0225] 예를 들어, 본 화합물은 메맙신 2의 존재하에서 펩티드의 β-세크레타제 자리의 가수분해에서 검출가능한 감소를 야기하는 그것의 능력에 대해 시험될 수 있다. 이 데이타는, 예를 들어, K_i, $K_{i\ 겉보기}$, V_i/V_0, 또는 백분율 억제로서 표현될 수 있다. K_i는 주어진 효소(예로써, 메맙신 2, 메맙신 1, 및/또는 카텝신 D)를 억제하기 위한 화합물의 능력을 나타내는 억제 평형 상수이다. 수적으로 낮은 K_i 값은 효소에 대해 본 발명의 화합물의 더 높은 친화도를 나타낸다. K_i 값은 기질과 독립되어 있고, $K_{i\ 겉보기}$로부터 변환된다.

[0226] $K_{i\ 겉보기}$는 확립된 기술에 따라서 기질의 존재하에서 결정된다(예를 들어, Bieth, J., *Bayer-Symposium V: Proteinase Inhibitors*, pp. 463-469, Springer-Verlag, Berlin (1994) 참조). $K_{i\ 겉보기}$에 대한 표준 오차는 잘 공지된 기술을 사용하여 본 발명의 화합물의 다른 농도에서 측정되는 V_i/V_o의 비선형 회귀의 오차이다(예를 들어, 약 10 nM 내지 약 1000 nM)(예를 들어, 전체가 본원에 참고로써 포함되는 교시 Bieth, J., *Bayer-Symposium V: Proteinase Inhibitors*, pp. 463-469, Springer-Verlag, Berlin (1994), Ermolieff, J., et al, Biochemistry 39: 12450-12456 (2000) 참조). V_i/V_o는 억제제의 부재(V_o) 또는 존재(V_i)하에서 효소에 의한 효소 기질의 초기 변환 속도의 비율을 나타낸다(Ermolieff, *et al., Biochemistry 40*:12450-12456 (2000)). 1.0의 V_i/V_o 값은 화합물이 시험되는 농도에서 효소를 억제하지 않는다는 것을 나타낸다. 1.0 미만의 V_i/V_o 값은 본 발명의 화합물이 효소 활성을 억제한다는 것을 나타낸다.

[0227] 일부 구체예에서, 본원에 기술되는 화합물(예를 들어, 실시예 3의 어떤 화합물 또는 화합물의 군)은 메맙신 2 베타-세크레타제 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 약 10 μM, 5 μM, 1 μM 미만 또는 약 750, 500, 400, 300, 200, 100, 50, 25, 10, 5, 2, 또는 1 nM 미만; 또는 약 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 300, 1 내지 500, 1 내지 1000, 100 내지 500, 200 내지 500, 300 내지 500, 100 내지 750, 200 내지 750, 300 내지 750, 400 내지 750, 500 내지 750, 100 내지 1000, 250 내지 1000, 500 내지 1000, 내지 750 내지 1000 nM 미만의 메맙신 2 베타-세크레타제 K_i 및/또는 $K_{i\ 겉보기}$ (예를 들어, 본원에 기술되는 어떤 억제 분석을 사용)를 가진다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 300 미만, 301 내지 500, 또는 501 nM 초과의 메맙신 2

베타-세크레타제 K_i 및/또는 $K_{i\ 겉보기}$ (예를 들어, 본원에 기술되는 어떤 억제 분석을 사용)를 가진다.

[0228] 일단 화합물이 메맙신 2의 존재하에서 펩티드의 β-세크레타제 자리의 가수분해를 감소시킬 수 있음이 확인되면, 본 화합물은 더 나아가 다른 효소에 대해 메맙신 2를 선택적으로 억제시키는 그것의 능력이 시험될 수 있다. 전형적으로, 다른 효소는 메맙신 1 또는 카텝신 D와 같은 펩티드 가수분해효소이다. 카텝신 D 촉매적 활성 또는 메맙신 1 촉매적 활성을 감소시키는 화합물은 재조합 또는 자연적으로 생기는 생물학적으로 활성인 효소를 사용하여 시험된다. 카텝신 D 또는 메맙신 1 촉매적 활성은 정상 세포(native cell)에서 발견되며, 시험관 내에서 분리되고, 또는 세포에서 공동발현 또는 발현될 수 있다. 본 발명의 화합물에 의한 억제는 당업계에 잘 공지된 것 또는 본원에서 기술되는 다른 것과 같은 표준 시험관 내 또는 생체 내 분석을 사용하여 측정된다.

[0229] 예를 들어, 화합물의 선택성은 화합물의 존재하에서 동일한 화합물이 기질 펩티드의 β-세크레타제 자리의 메맙신 1 및/또는 카텝신 D 절단을 억제하는 정도와 비교하여 메맙신 2가 기질 펩티드를 가수분해하는 정도를 결정하는 것에 의해 측정될 수 있다. 대표적인 기질 펩티드는 APP 및 FS-2와 같은 그것의 유도체를 포함하는 메맙신 2의 활성을 결정하는데 유용하다(MCA-SEVNLDAEFR-DNP; SEQ ID NO.: 2) (Bachem Americas, Torrance, CA). 대표적인 기질 펩티드는 메맙신 1의 활성을 결정하는데 유용하며, 카텝신 D는 예를 들어, 서열 ELDLAVEFWHDR (SEQ ID NO.: 1)을 포함하는 펩티드를 포함한다. 이들 기질 펩티드는 공지된 펩티드 합성 방법, 예를 들어, 고체상 펩티드 합성(예를 들어, FMOC 아미노산 커플링 등)을 사용하여 합성될 수 있다. 이들 데이터는, 예를 들어, K_i, $K_{i\ 겉보기}$, V_i/V_o, 또는 백분율 억제로서 표현될 수 있고, 메맙신 1 또는 카텝신 D 촉매적 활성에 관하여 메맙신 2 촉매적 활성에 대한 화합물의 억제를 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 억제제 화합물과 메맙신 1 또는 카텝신 D 사이의 반응의 K_i가 1000이고 본 발명의 억제제 화합물과 메맙신 2 사이의 반응의 K_i가 100이라면, 억제제 화합물은 메맙신 1 또는 카텝신 D 이상의 10-배 선택성으로 메맙신 2의 β-세크레타제 활성을 억제한다.

[0230] 일부 구체예에서, 본원에 기술되는 화합물(예를 들어 실시예 3의 어떤 화합물 또는 화합물의 군)은 메맙신 1 및/또는 카텝신 D에 관하여 메맙신 2를 선택적으로 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 약 2-배 초과의 선택성, 약 3, 5, 7, 10, 25, 50, 75, 100, 300, 200, 500, 750, 1000, 2000, 5000, 또는 10000-배 초과의 선택성으로 메맙신 1 및/또는 카텝신 D에 관하여 메맙신 2를 선택적으로 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 약 10 μM, 5 μM, 1 μM 미만, 또는 약 750, 500, 400, 300, 200, 100, 50, 25, 10, 5, 2 또는 1 nM 중 어떤 하나, 또는 약 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 300, 1 내지 500, 1 내지 1000, 100 내지 500, 200 내지 500, 300 내지 500, 100 내지 750, 200 내지 750, 300 내지 750, 400 내지 750, 500 내지 750, 100 내지 1000, 250 내지 1000, 500 내지 1000, 내지 750 내지 1000 nM 중 어떤 하나의 메맙신 2 베타-세크레타제 K_i 및/또는 $K_{i\ 겉보기}$ (예를 들어, 본원에서 기술되는 어떤 분석을 사용)를 가지며; 약 10 μM, 5 μM, 1 μM 이상, 또는 약 750, 500, 400, 300, 200, 100, 50, 25, 10, 5, 2, 또는 1 nM 이상, 또는 약 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 300, 1 내지 500, 1 내지 1000, 100 내지 500, 200 내지 500, 300 내지 500, 100 내지 750, 200 내지 750, 300 내지 750, 400 내지 750, 500 내지 750, 100 내지 1000, 250 내지 1000, 500 내지 1000, 내지 750 내지 1000 nM의 메맙신 1 및/또는 카텝신 D K_i 및/또는 $K_{i\ 겉보기}$를 가진다.

[0231] 메맙신 2(또한, 추가로 메맙신 2에 대한 활성의 선택성)의 존재하에서 펩티드의 β-세크레타제 자리의 가수분해에서 검출가능한 감소를 야기하는 능력을 증명하는 화합물은 β-아밀로이드 단백질(Aβ)의 양 또는 생성의 검출가능한 감소를 야기하는 그것의 능력에 대해 세포 모델 또는 동물 모델로 시험될 수 있다. 예를 들어, 메맙신 2의 등입체성 억제제는 배양 세포에서 Aβ 생성을 감소시키기 위한 그것의 능력에 대해 시험되었다(미국 특허 공개 번호 20040121947, 국제 출원 번호 PCT/US02/34324 (공개 번호 WO 03/039454), 및 국제 출원 번호 PCT/US06/13342 (공개 번호 WO 06/110668, 본원에 참고로써 포함되는 내용) 참조). 간략하게, 억제제는 인간 APP 스웨덴 돌연변이(또는 런던 돌연변이 또는 이중 돌연변이)를 코딩하는 핵산 구조체 및, 필요하다면, 인간 메맙신 2를 코딩하는 핵산 구조체로 안정하게 트랜스펙션된 세포의 배양물(예를 들어, 인간 배아 신장(HEK293) 세포, HeLa 세포, 중국 햄스터 난소세포, 또는 신경모세포종 라인 M17 세포)에 첨가될 수 있다. Aβ의 면역침강법 다음에 SDS-겔 전기이동은 억제제의 존재 및 부재하에서 생성된 Aβ의 양의 검출 및 정량화를 허용한다.

[0232] 세포 배양물에 더하여, 동물 모델은 Aβ 생성을 감소시키기 위한 그것의 능력에 대해 메맙신 2의 억제제를 시험하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 인간 아밀로이드 전구체 단백질의 스웨덴 돌연변이를 발현시키는 동물(예를 들어, tg2576 마우스)(Hsiao, K., *et al., Science* 21 A, 99-102 (1996)은 억제제와 함께 복강내로 주사될 수 있다. 그 후 혈장은 수집되고 Aβ 수준은 capture ELISA에 의해 결정된다(BioSource International, Camarillo, CA).

[0233] 일부 구체예에서, 본원에 기술되는 화합물(예를 들어, 실시예 3의 어떤 화합물 또는 화합물의 군)은 세포의 Aβ 생성을 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 약 10 μM, 5 μM, 1 μM 미만, 또는 약 750, 500, 400, 300, 200, 100, 50, 25, 10, 5, 2, 또는 1 nM 미만, 또는 약 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 300, 1 내지 500, 1 내지 1000, 100 내지 500, 200 내지 500, 300 내지 500, 100 내지 750, 200 내지 750, 300 내지 750, 400 내지 750, 500 내지 750, 100 내지 1000, 250 내지 1000, 500 내지 1000, 내지 750 내지 1000 nM 미만의 IC50 (예를 들어, 본원에서 기술되는 Aβ 억제 분석을 사용)으로 세포의 Aβ 생성을 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 1 μM 미만, 1 내지 5 μM, 또는 5 μM 초과의 IC50 (예를 들어, 본원에서 기술되는 Aβ 억제 분석을 사용)으로 세포의 Aβ 생성을 감소시킬 수 있다.

[0234] 동물 모델의 기관에서 또는 세포의 구획 내에서 억제제의 존재는 억제제에 콘쥬게이트된 형광 태그 및 공초점 현미경을 통한 가시화(미국 특허 출원 번호 20040121947, 및 국제 출원 번호 PCT/US02/34324 (공개번호 WO 03/039454) 참조, 전체가 본원에 참고로써 포함되는 내용)를 사용하여 확인될 수 있다.

[0235] 포유동물로부터 획득된 샘플은 혈장 또는 혈청 샘플과 같은 유체 샘플일 수 있고; 또는 뇌생검과 같은 조직 샘플일 수 있다. β-아밀로이드 단백질의 양 또는 β-아밀로이드 단백질의 생성의 감소는 표준 방법을 사용하여 측정될 수 있다(예를 들어, 웨스턴 블롯팅 및 ELISA 분석).

[0236] 더 나아가서 메맙신 2-β-세크레타제 억제제를 확인하기 위한 분석의 예는 하기 실시예 섹션에서 설명된다. 메맙신 2, 메맙신 1, 및 카텝신 D의 활성 및 이들 효소의 활성을 감소시키는 약제의 활성을 분석하기 위한 다른 방법은 당업계에 공지되어 있다. 적절한 분석 방법의 선택은, 특히 본원에서 제공되는 교시에 대하여 당업자의 능력 내이다.

[0237] *IV. 약학 조성물*

[0238] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 메맙신 2 β-세크레타제 억제제 화합물또는 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 메맙신 2 β-세크레타제 억제제 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 약학 조성물은 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 또는 본원에서 개시되는 억제제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 약학 조성물에 포함된 메맙신 2 β-세크레타제 억제제는 상기 기술된 바와 같은 담체 부분에 공유적으로 부착될 수 있다. 또 다르게는, 약학 조성물에 포함된 메맙신 2 β-세크레타제 억제제는 담체 부분에 공유적으로 결합되지 않는다.

[0239] 본원에서 사용되는 "약학적으로 적당한 담체"는, 예를 들어, 약학적 부형제, 예를 들어, 추출물과 유해하게 반응하지 않는 장 또는 비경구 용도에 적당한 약학적으로, 생리학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 담체 물질을 말한다. 적당한 약학적으로 허용가능한 담체는 물, 염 용액(예로써, 링커 용액), 알코올, 오일, 젤라틴 및 락토오스, 아밀로오스 또는 전분과 같은 탄수화물, 지방산 에스테르, 히드록시메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐 피롤리딘을 포함한다. 이러한 제제는 멸균될 수 있고, 원한다면, 본 발명의 화합물과 유해하게 반응하지 않는 윤활제, 보존제, 안정제, 습윤제, 에멀젼화제, 삼투압에 영향을 미치기 위한 염, 완충화제, 착색 및/또는 방향성 물질 등과 같은 보조제와 혼합될 수 있다.

[0240] 본 발명의 화합물은 개체에 단독으로 투여될 수 있고 또는 공동투여될 수 있다. 공동투여는 개별적으로 또는 조합하여(하나 이상의 화합물) 본 화합물의 동시 또는 순차적 투여를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 제제는 또한 원한다면, 특정 조건(예를 들어, 대사적 분해를 감소시키는 것)의 치료와 관련하여 다른 활성 물질과 조합될 수 있다.

[0241] **A. 조제물**

[0242] 본 발명의 β-세크레타제 억제제는 다양한 경구, 비경구 및 국소 투약 형태로 제조되고 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 주사(예를 들어, 정맥내, 근육내, 피내, 십이지장내, 또는 복강내)에 의해 투여될 수 있다. 또한, 본원에 기술되는 화합물은 흡입에 의해, 예를 들어 비강으로 투여될 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 화합물은 경피적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 국소적으로(예를 들어, 국소 점안제 또는 연고와 같은 안구 투여)투여될 수 있다. 또한 다양한 투여 경로(예를 들어, 근육내, 경구, 경피)가 본 발명의 화합물을 투여하는데 사용될 수 있음이 생각된다. 따라서, 본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0243] 본 발명의 화합물로부터 약학 조성물을 제공하기 위해, 약학적으로 허용가능한 담체는 고체 또는 액체 중 하나일 수 있다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 사쉐, 좌약 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는

하나 이상의 물질일 수 있고, 이는 또한 희석제, 향미제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐화 재료로서 작용할 수 있다.

[0244] 분말에서, 담체는 미세하게 쪼개진 고체이며, 이는 미세하게 쪼개진 활성 성분과 함께 혼합물에 있다. 정제에서, 활성 성분은 적당한 비율로 필요한 결합 특성을 가지는 담체와 함께 혼합되며 원하는 모양 및 크기로 압축된다.

[0245] 분말 및 정제는 바람직하게는 활성 화합물의 5% 내지 70%를 함유한다. 적당한 담체는 탄산 마그네슘, 스테아린산마그네슘, 활석, 당, 락토오스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라거캔스, 메틸셀룰로오스, 카르복세메틸셀룰로오스 나트륨, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 다른 담체와 함께 또는 다른 담체 없이 활성 성분이 그것과 함께 있는 담체에 의해 둘러싸인 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 재료와 함께 활성 화합물의 조제물을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 사쉐 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 알약, 사쉐 및 로젠지는 경구 투여에 적당한 고체 투약 형태로서 사용될 수 있다.

[0246] 좌약을 제조하기 위해, 지방산 글리세라이드 또는 코코아버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스가 우선 용융되고 활성 성분은 그것에서 교반에 의해 균질하게 분산된다. 용융된 균질한 혼합물은 그 후 편리한 크기의 주형에 부어지고, 냉각되어, 고형화된다.

[0247] 액체 형태 제제는 용액, 현탁액, 및 에멀젼, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 비경구 주사를 위해, 액체 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액의 용액 중에서 조제될 수 있다.

[0248] 비경구 용도가 필요 또는 요망될 때, 본 발명의 화합물에 특히 적당한 혼합물은 주사가능한 멸균 용액, 바람직하게는 유성 또는 수성 용액뿐만 아니라 현탁액, 에멀젼 또는 좌약을 포함하는 이식물이다. 특히, 비경구 투여를 위한 담체는 덱스트로오스, 염수, 순수한 물, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 땅콩 오일, 참깨 오일, 폴리옥시에틸렌-차단 폴리머 등의 수용액을 포함한다. 앰플은 편리한 단위 투약이다. 본 발명의 화합물은 또한 리포좀에 포함될 수 있고 또는 경피 펌프 또는 패치를 통해 투여될 수 있다. 본 발명에서의 사용에 적당한 약학적 혼합물은 당업자에게 잘 공지되어 있고, 예를 들어, Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) 및 WO 96/05309에서 기술되며, 이 둘의 교시는 참고로써 본원에 포함된다.

[0249] 안구 투여 제제(예를 들어, 녹내장 치료의 용도)는 제한되는 것은 아니지만, 선택적으로 추가 담체, 안정화제 등과 함께 염수에서 조제물을 포함하며, 당업자에게 공지되어 있다.

[0250] 경구 사용에 적당한 수용액은 물에서 활성 성분을 용해하고 원한다면 적당한 착색제, 향미제, 안정제, 및 농후제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 경구적 사용에 적당한 수성 현탁액은 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 및 다른 잘 공지된 현탁제와 같은 점성 재료와 함께 물에서 미세하게 쪼개진 활성 성분을 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0251] 또한 사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 변환되는 것으로 의도되는 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 에멀젼을 포함한다. 이들 제제는 활성 성분에 더하여, 착색제, 향미제, 안정제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 농후제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0252] 약학 제제는 바람직하게는 단위 투약 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적당한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 다시 나누어진다. 단위 투약 형태는 포장된 제제일 수 있으며, 포장은 패킷화된 정제, 캡슐 및 바이알 또는 앰플 중의 분말과 같은 별개의 분량의 제제일 수 있다. 또한, 단위 투약 형태는 캡슐, 정제, 사쉐, 또는 로젠지 그 자체일 수 있고, 또는 패키징된 형태에서 이것의 어떤 적당한 수일 수 있다.

[0253] 단위 투약 제제에서 활성 성분의 양은 특정 용도 및 활성 성분의 효능에 따라서 0.1 mg 내지 10000 mg, 더 전형적으로는 1.0 mg 내지 1000 mg, 가장 전형적으로는 10 mg 내지 500 mg으로 변형 또는 조절될 수 있다. 원한다면, 조성물은 다른 양립가능한 치료제를 함유할 수 있다.

[0254] 일부 화합물은 물에서 제한된 용해도를 가질 수 있고 따라서 조성물에서 계면활성제 또는 다른 적절한 공용매를 필요로 할 수 있다. 이러한 공용매는 폴리소르베이트 20, 60 및 80; 플로닉 F-68, F-84 및 P-103; 시클로덱스트린; 폴리옥실 35 피마자유; 또는 당업자에게 공지된 다른 약제를 포함한다. 이러한 공용매는 전형적으로 약 0.01 중량% 내지 약 2중량%의 수준에서 사용된다.

[0255] 단순한 수용액의 것보다 큰 점성도는 조성물을 조제하는데 변동성을 감소시키고, 조제물의 현탁액 또는 에멀젼의 성분 및/또는 조제물을 개선시키기 위한 다른 것의 물리적 분리를 감소시키는데 바람직하다. 약제를 구성하는 이러한 점성도는, 예를 들어, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 메틸

셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스, 황산콘드로이친 및 그것의 염, 히알루론산 및 그것의 염, 앞서 언급한 것의 조합, 및 당업계에 공지된 다른 약제를 포함한다. 이러한 약제는 전형적으로 약 0.01중량% 내지 약 2중량%의 수준에서 사용된다. 어떤 상기 보조제의 허용가능한 양의 결정은 당업자에 의해 용이하게 확인된다.

[0256] 본 발명의 조성물은 서방출 및/또는 편안함을 제공하기 위한 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 성분은 고분자량, 음이온성 태성(mucomimetic) 중합체, 겔 다당류 및 미세하게 분화된 약물 담체 기질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 번호 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; 및 4,861,760에서 더욱 상세하게 논의된다. 이들 특허의 완전한 내용은 모든 목적을 위하여 전체가 참고로써 포함된다.

[0257] **B. 효과적인 투약**

[0258] 본 발명에 의해 제공되는 약학 조성물은 조성물을 포함하며, 활성 성분은 효과적인 양, 즉 그것의 의도한 목적을 이루는데 효과적인 양으로 함유된다. 특정 용도에 효과적인 실제량은, 특히 치료되어야 하는 질환에 따를 것이다. 예를 들어, 알츠하이머병을 치료하는 방법으로 투여될 때, 이러한 조성물은 원하는 결과(예를 들어, β-세크레타제 활성 또는 β-아밀로이드 생성을 감소)를 이루는데 효과적인 활성 성분의 양을 함유할 것이다. 본 발명의 유효한 양의 결정은 특히 본원의 상세한 설명에 비추어 당업자의 당업자의 능력 내이다.

[0259] 포유동물에 투여되는 투약 및 빈도(1회 또는 다회 용량)는 메맙신 2의 증가된 활성 또는 β-아밀로이드 단백질의 증가된 축적을 초래하는 질병, 포유동물이 다른 질병을 겪고 있는지 여부, 및 그것의 투여경로; 크기, 연령, 성별, 건강상태, 체중, 신체질량지수, 및 수용자의 식이요법; 치료되어야 하는 질병(알츠하이머 병)의 특성 및 증상의 정도, 동시에 발생하는 치료의 종류, 치료되어야 하는 질병의 합병증 또는 다른 건강-관련 문제를 포함하는 다양한 인자에 따를 것이다. 다른 치료적 섭생 또는 약제가 출원인의 발명의 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다. 확립된 투약의 조정 및 처리(예를 들어, 빈도 및 지속기간)은 당업자의 능력 내이다.

[0260] 본원에 기술되는 어떤 화합물에 대해, 효과적인 양은 세포 배양 분석으로부터 초기에 결정될 수 있다. 표적 농도는 본원에서 기술되는 또는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 측정되는 메맙신 2 활성을 감소시킬 수 있는 활성 화합물(들)의 농도일 것이다.

[0261] 당업계에 공지된 바와 같이, 인간에서 사용을 위한 치료적으로 유효한 양은 또한 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 용량은 동물에서 효과적인 것으로 발견된 농도를 이루기 위해 조제될 수 있다. 인간에서의 투약은 상기 기술한 바와 같이 메맙신 2 억제를 모니터링하고 투약량 증가 또는 감소를 조정함으로써 조정될 수 있다. 인간에서 최대 효능을 이루기 위한 용량을 조절하는 것은 상기 기술된 방법을 기초로 하며, 당업계에 잘 공지된 바와 같은 다른 방법은, 특히 본원에 제공된 교시에 대하여 당업자의 능력 내이다.

[0262] 투약은 개체의 필요 및 사용되는 화합물에 따라 다양할 수 있다. 본 발명에 따라서 개체에 투여되는 용량은 시간에 걸쳐 개체에서 유익한 치료적 반응을 발생시키기에 충분하여야 한다. 용량의 크기는 또한 존재, 특성 및 어떤 부작용의 정도에 의해 결정될 것이다. 특정 상황에 적절한 투약의 결정은 실시자의 능력 내이다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적의 용량 미만인 더 적은 투약으로 시작된다. 그 후에, 투약은 환경하에서 최적 효과가 도달될 때까지 적은 증분으로써 증가된다. 본 발명의 한 구체예에서, 투약 범위는 0.001% 내지 10% w/v이다. 다른 구체예에서, 투약 범위는 0.1% 내지 5% w/v이다.

[0263] 사용될 수 있는 투약의 추가적인 예는 약 0.1 μg/kg 내지 약 300 mg/kg의 투약 범위 내 또는 약 1.0 μg/kg 내지 약 40 mg/kg 체중 내, 또는 약 1.0 μg/kg 내지 약 20 mg/kg 체중 내, 또는 약 1.0 μg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중 내, 또는 약 10.0 μg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중 내, 또는 약 100 μg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중 내, 또는 약 1.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중 내, 또는 약 10 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 체중 내, 또는 약 50 mg/kg 내지 약 150 mg/kg 체중 내, 또는 약 100 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 체중 내, 또는 약 150 mg/kg 내지 약 250 mg/kg 체중 내, 또는 약 200 mg/kg 내지 약 300 mg/kg 체중 내, 또는 약 250 mg/kg 내지 약 300 mg/kg 체중 내의 범위에서 유효한 양이다. 사용될 수 있는 다른 투약량은 약 0.01 mg/kg 체중, 약 0.1 mg/kg 체중, 약 1 mg/kg 체중, 약 10 mg/kg 체중, 약 20 mg/kg 체중, 약 30 mg/kg 체중, 약 40 mg/kg 체중, 약 50 mg/kg 체중, 약 75 mg/kg 체중, 약 100 mg/kg 체중, 약 125 mg/kg 체중, 약 150 mg/kg 체중, 약 175 mg/kg 체중, 약 200 mg/kg 체중, 약 225 mg/kg 체중, 약 250 mg/kg 체중, 약 275 mg/kg 체중, 또는 약 300 mg/kg 체중이다. 본 발명의 화합물은 1일 1회 용량으로 투여될 수도 있고, 또는 1일의 전체 투약이 1일에 2, 3 또는 4회로 나뉘어 투여될 수 있다.

[0264] 본원에서 제공되는 교시를 이용하여, 효과적인 예방 또는 치료적 치료 섭생이 계획될 수 있는데, 이는 실질적인

독성을 야기하지 않고, 또한 특정 개체에 의해 증명되는 임상적 증상을 치료하는데 전부 유효하다. 이 계획은 화합물 효능, 상대적인 생체이용가능성, 개체의 체중, 부작용의 존재와 중증도, 바람직한 투여 방식 및 선택되는 약제의 독성 프로파일과 같은 인자를 고려함으로써 활성 화합물의 주의깊은 선택을 수반하여야 한다.

[0265] **C. 키트**

[0266] 또한 본원에 기술되는 조성물의 투여를 위한 키트가 제공된다(예를 들어, 본원에 기술되는 화합물, 조제물 및 투약 형태를 포함).

[0267] 특정 구체예에서, 키트는 본원에서 개시되는 적어도 하나의 조성물의 투약량을 포함할 있다. 키트는 더 나아가서 적당한 패키징 및/또는 조성물의 사용을 위한 설명서를 포함할 수 있다. 키트는 또한 그것의 조성물의 전달을 위한 수단을 포함할 수 있다.

[0268] 키트는 본원에 기술되는 조성물과 함께 사용을 위한 다른 약학적 약제를 포함할 수 있다. 일부 변형에서, 약학적 약제(들)은 하나 이상의 항-정신병 약물일 수 있다. 이들 약제는 개별 형태로 제공될 수 있고, 또는 본 발명의 화합물과 혼합될 수 있고, 이러한 혼합이 약학적 약제 또는 본원에 기술되는 조성물 중 하나의 유효성을 감소시키지 않도록 제공되고, 투여 경로와 양립될 수 있다. 유사하게 키트는 본원에서 기술되는 질환의 치료 또는 예방에 유효한 보조 치료법을 위한 추가 약제 또는 당업자에게 공지된 다른 약제를 포함할 수 있다.

[0269] 키트는 선택적으로 제제 및 조성물, 조성물의 부작용, 및 다른 적절한 정보에 대한 적절한 설명서를 포함할 수 있다. 설명서는, 제한되는 것은 아니지만, 인쇄 방식, 비디오테잎, 컴퓨터 판독가능한 디스크, 광학 디스크 또는 인터넷-기반 설명서에 대한 지침을 포함하는 어떤 적당한 형식일 수 있다.

[0270] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에서 기술되는 질환을 겪는 또는 의심되는 개체를 치료하기 위한 키트는 본원에 개시되는 조성물의 투약, 및 사용을 위한 설명서를 포함하여 제공된다. 용기는 당업자에 공지되어 있고 정맥주사 조성물의 저장 및 전달에 적절한 어떤 것일 수 있다. 특정 구체예에서, 키트는 더 나아가 개체에 투여되는 조성물의 제제에 대해 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 보조제 등을 포함하는 제 2 용기를 포함한다.

[0271] 키트는 또한 본원에 개시되는 억제제(그것의 조성물을 포함)의 충분한 투약량을 함유하여 제공되어, 1-3 일, 1-5 일, 1 주일, 2 주일, 3 주일, 4 주일, 6 주일, 8 주일, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월 또는 그 이상과 같은 연장된 기간 동안 개체에 투여에 대해 유효한 치료를 제공될 수 있다.

[0272] 키트는 또한 조성물의 다회 용량 및 사용을 위한 설명서를 포함하고 저장 및 약국, 예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국에서 사용에 충분한 양으로 포장될 수 있다.

[0273] 키트는 단위 투약 형태 또는 다중-사용 형태 중 하나로 포장되는 본원에 기술된 바와 같은 조성물을 포함한다. 키트는 또한 단위 용량 형태의 다중 단위를 포함할 수 있다.

[0274] 특정 구체예에서, 단위 투약 형태로 본원에 기술되는 조성물이 제공된다. 다른 구체예에서, 조성물은 다중-용량 형태(예를 들어, 블리스터 팩 등)로 제공될 수 있다.

[0275] **D. 독성**

[0276] 특정 화합물에 대한 독성과 치료 효과 사이의 비율은 그것의 치료 지수이며 LD_{50} (모집단의 50%에 치명적인 화합물의 양) 과 ED_{50} (모집단의 50%에 유효한 화합물의 양) 사이의 비율로서 표현될 수 있다. 높은 치료지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양물 분석 및/또는 동물 연구로부터 획득된 치료지수 데이터는 인간에서 사용을 위한 투약의 범위를 조제하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투약량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 없는 ED_{50}을 포함하는 혈장 농도의 범위 내에 있다. 투약량은 사용되는 투약 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라서 이 범위 내에서 다양할 것이다. 예를 들어, Fingl *et al*, *In*: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch.1, p.1, 1975 참조. 정확한 조제물, 투여 경로 및 투약량은 화합물이 사용되는 개체의 질환 및 특정 방법에 대하여 개체의 담당의에 의해 선택될 수 있다.

[0277] *V. 메맙신 2 베타-세크레타제의 활성을 감소시키는 방법*

[0278] 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 β-세크레타제 억제제 화합물은 β-세크레타제 억제제의 부재하에서 각각 메맙신 2 활성을 감소시키고, 메맙신 2 기질의 β-세크레타제 자리의 가수분해를 감소시키고, 및/또는 메맙신 2 활성, β-세크레타제 자리의 가수분해의 양에 대한 β-아밀로이드 단백질의 축적, 및 β-아밀로이드 단백질의 축적을 감소시키는 방법에 사용될 수 있다.

[0279] 대표적인 구체예에서, 메맙신 2 활성을 감소시키는 방법이 제공된다. 본 방법은 본 발명의 β-세크레타제 억제제와 메맙신 2를 접촉하는 단계를 포함한다. 메맙신 2는 어떤 적절한 환경에서(예를 들어, 시험관 내, 생체 밖, 생체 내) 접촉될 수 있다. 메맙신 2 활성은 β-세크레타제 억제제의 부재하에서 활성의 양에 대해 감소된다.

[0280] 다른 대표적인 구체예에서, 방법은 본 발명의 억제제를 사용하여 메맙신 2를 선택적으로 감소시키는 단계가 제공된다. 메맙신 2의 활성의 선택적 감소는 메맙신 2가 억제제의 부재하에서 그것의 활성에 대해 감소될 뿐 아니라, 다른 펩티드 가수분해 효소에 대해 억제제 작용에 기인하는 활성과 비교하여 더 큰 정도로 감소됨을 의미한다. 예를 들어, 상기 기술한 바와 같이, 효소 활성의 감소는 억제 상수(K_i)에 대해 표현될 수 있다. 억제제 선택성이 메맙신 2의 활성을 감소시키면, 본 발명의 억제제 화합물과 메맙신 2 사이의 반응의 K_i는 본 발명의 억제제 화합물과 다른 펩티드 가수분해 효소 사이의 반응의 K_i보다 작다.

[0281] 대표적인 구체예에서, 본 발명의 억제제 화합물과 메맙신 2 사이의 반응의 K_i는 본 발명의 억제제 화합물과 다른 펩티드 가수분해효소 사이의 반응의 K_i보다 적어도 2배 작다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 억제제 화합물과 메맙신 2 사이의 반응의 K_i는 본 발명의 억제제 화합물과 다른 펩티드 가수분해 효소 사이의 반응의 K_i보다 적어도 10배 작다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 억제제 화합물과 메맙신 2 사이의 반응의 K_i는 본 발명의 억제제 화합물과 다른 펩티드 가수분해효소 사이의 반응의 K_i보다 적어도 100배 작다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 억제제 화합물과 메맙신 2 사이의 반응의 K_i는 본 발명의 억제제 화합물과 다른 펩티드 가수분해효소 사이의 반응의 K_i보다 적어도 1000배 작다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 억제제 화합물과 메맙신 2 사이의 반응의 K_i는 본 발명의 억제제 화합물과 다른 펩티드 가수분해효소 사이의 반응의 K_i보다 적어도 10000배 작다.

[0282] 일부 관련된 구체예에서, 억제제 선택성은 메맙신 1과 비교하여 메맙신 2의 활성을 감소시킨다. 다른 관련된 구체예에서, 억제제 선택성은 카텝신 D와 비교하여 메맙신 2의 활성을 감소시킨다.

[0283] 따라서, 본 발명은 메맙신 2의 활성을 선택적으로 감소시키는 방법을 제공한다. 본 방법은 본 발명의 β-세크레타제 억제제 화합물과 메맙신 2를 접촉하는 단계를 포함한다. 관련된 구체예에서, 본 방법은 메맙신 1의 존재하에서 β-세크레타제 억제제와 메맙신 2를 접촉하는 단계를 포함한다. 또 다른 관련된 구체예에서, 본 방법은 카텝신 D의 존재하에서 β-세크레타제 억제제와 메맙신 2를 접촉하는 단계를 포함한다. 또 다른 관련된 구체예에서, 본 방법은 카텝신 D와 메맙신 1의 존재하에서 β-세크레타제 억제제와 메맙신 2를 접촉하는 단계를 포함한다.

[0284] 일부 구체예에서, 메맙신-2 β-세크레타제의 활성은 β-세크레타제 기질의 β-세크레타제 자리의 가수분해를 측정함으로써 결정될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 β-세크레타제 억제제 화합물과 메맙신 2를 접촉함으로써 β-세크레타제 기질의 β-세크레타제 자리의 가수분해를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, β-세크레타제 자리의 가수분해는 억제제의 부재하에서 가수분해 양에 대해 감소된다. 다른 구체예에서, 가수분해는 메맙신 1 및/또는 카텝신 D에 의한 가수분해와 비교하여 선택적으로 감소된다. 따라서, 샘플에서 메맙신 1 및/또는 카텝신 D에 대해 β-아밀로이드 전구체 단백질의 β-세크레타제 자리의 가수분해를 선택적으로 감소시키는 방법이 제공된다. 본 방법은 본 발명의 β-세크레타제 억제제 화합물과 메맙신 2를 접촉하는 단계를 포함한다.

[0285] 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 억제제 화합물과 메맙신 2를 접촉함으로써 샘플에서 β-아밀로이드 단백질의 양을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 샘플 내 β-아밀로이드 단백질의 양은 억제제의 부재하에서 샘플 내 β-아밀로이드 단백질의 양에 대해 감소된다. 따라서, β-아밀로이드 단백질의 축적은 이에 의해 감소된다.

[0286] 메맙신 2는 어떤 적당한 환경 또는 어떤 적당한 샘플에서 접촉될 수 있다. 예를 들어, 메맙신 2는 시험관 내, 세포 내, 또는 포유동물에서 접촉될 수 있다. 전형적으로, 시험관 내 용액은 성분이 메맙신 2의 효소적 활성을 실질적으로 방해하지 않도록 선택된다(예를 들어, 수용액). 일부 구체예에서, 시험관 내 용액은 포유동물 샘플과 같은 생물학적 샘플을 포함한다. 대표적인 포유동물 샘플은 혈장 또는 혈청 샘플 및 뇌 생검과 같은 조직 샘플을 포함한다. 어떤 적절한 세포 또는 세포의 샘플은 억제제와 메맙신 2를 접촉하여 선택될 수 있다. 세포는 앞서 기술된 바와 같은 내인성 메맙신 2 또는 재조합 메맙신 2를 함유할 수 있다(미국 특허 출원 공개 번호 20040121947(본원에 참고로써 포함되는 내용), 및 국제 출원 번호 PCT/US02/34324 (공개 번호 WO 03/039454) 참조). 대표적인 세포는 인간 배아 신장(HEK293) 세포, HeLa 세포, 중국 햄스터 난소세포, 또는 신경모세포종

라인 M17 세포 HeLa 세포, 293 세포를 포함한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 β-아밀로이드 전구체 단백질의 β-세크레타제 자리의 가수분해를 억제하기 위해 포유동물에 투여된다(예를 들어, 마우스, 토끼 또는 인간).

[0287] *VI. 알츠하이머 병을 치료하는 방법*

[0288] 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 β-세크레타제 억제제 화합물은 β-세크레타제 활성, β-아밀로이드 전구체 단백질의 β-세크레타제 자리의 가수분해, 및/또는 β-아밀로이드 단백질 축적과 관련된 질병 또는 질환의 치료에 사용될 수 있다. 전형적으로, 포유동물은 질병 또는 질환에 대해 치료된다. 대표적인 구체예에서, 질병은 알츠하이머병이다.

[0289] 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 β-세크레타제 억제제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 알츠하이머병을 치료하는 방법을 제공한다. 억제제로 치료되는 포유동물은 인간 영장류, 비인간 영장류 또는 비-인간 포유동물(예를 들어, 설치류, 개)일 수 있다. 한 구체예에서, 포유동물은 β-세크레타제 활성을 감소(메맙신 1 및 메맙신 2 활성을 억제)시키는 본 발명의 화합물이 투여된다. 다른 구체예에서, 포유동물은 메맙신 2 활성을 선택적으로 감소시키는 화합물이 투여된다. 관련된 구체예에서, 화합물은 메맙신 1 활성을 감소시키는 최소한의 효과를 가지거나 또는 효과를 가지지 않는다. 따라서, 본 발명은 또한 본 방법이 β-세크레타제 억제제 화합물의 유효한 양을 피험자에 투여하는 단계를 포함하는 그것을 필요로 하는 피험자에서 알츠하이머병을 치료하는 방법을 제공한다. 대표적인 구체예에서, β-세크레타제 억제제 화합물은 상기 기술한 바와 같은 약학 조제물의 부분이다.

[0290] 본 발명의 억제제 화합물은, 특히 알츠하이머병에서 질병 또는 질환의 진행을 중단, 반전 또는 감소시키는 β-세크레타제 활성과 관련된 질병 또는 질환의 치료에 사용될 수 있다. 메맙신 2 활성을 감소시키는 화합물에 더하여, 메맙신 2 활성을 선택적으로 감소시키는 화합물은 메맙신 2 활성과 다른 펩티드 가수분해효소(예로써, 카텝신 D 또는 메맙신 1)와 관련된 질병 또는 질환 또는 생물학적 과정보다는 메맙신 2 활성과 관련된 질병 또는 질환 또는 생물학적 과정을 치료하는데 유용하다.

[0291] 예를 들어, 메맙신 1과 메맙신 2는 β-세크레타제 자리에서 아밀로이드 전구체 단백질 (APP)을 절단하여 β-아밀로이드 단백질 (또한 Aβ 또는 β-아밀로이드 단백질로서 본원에 언급됨)을 형성한다. 따라서, 메맙신 1과 메맙신 2는 둘 다 β-세크레타제 활성을 가진다(Hussain, L, *et al, J. Biol. Chem.* 276:23322-23328 (2001)). 그러나, 메맙신 1의 β-세크레타제 활성은 메맙신 2의 β-세크레타제 활성보다 상당히 작다(Hussain, L, et al, J. Biol. Chem. 27<5:23322-23328 (2001)). 메맙신 2는 뇌 및 췌장, 및 다른 조직에서 국소화되고(Lin, X., et al, *Proc. Natl. Acad Sci* USA 97:1456-1460 (2000)) 메맙신 1은 바람직하게는 췌장에서 국소화된다(Lin, X., et al., Proc. Natl. Acad Sci USA 97:1456-1460 (2000)). 알츠하이머병은 β-세크레타제에 의한 APP의 절단의 결과로서 뇌에서 Aβ의 축적과 관련된다(또한 메맙신 2, ASP2 및 BACE로서 본원에 언급됨). 따라서, 메맙신 1 활성에 대해 메맙신 2 활성을 선택적으로 억제하는 본 화합물을 사용하는 방법은 알츠하이머병과 같은 메맙신 2-관련 질병의 치료에서 중요할 수 있다. 메맙신 2 활성의 선택적 억제는 알츠하이머병의 치료에 사용을 위한 본 발명의 적당한 약물 후보자의 화합물을 만든다.

[0292] *VII. 녹내장을 치료하는 방법*

[0293] 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 β-세크레타제 억제제 화합물은 시력 상실과 관련된 질병(예를 들어, 녹내장)의 치료에 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 β-세크레타제 억제제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 녹내장(예를 들어, 폐쇄각 녹내장 및 개방각 녹내장)을 치료하는 방법을 제공한다. 대표적인 구체예에서, β-세크레타제 억제제 화합물은 상기 기술한 바와 같은 약학 조제물의 부분이다.

[0294] 일부 양태에서, 본 발명의 억제제 화합물은 녹내장(예를 들어, 폐쇄각 녹내장 및 개방각 녹내장)의 진행을 중단, 반전 또는 감소시킬 수 있는 β-세크레타제 활성과 관련된 질병 또는 질환의 치료에 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제 화합물은 망막신경절세포(RGCs)의 손실을 중단, 반전 또는 감소시킬 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 안압(IOP)을 개선 또는 감소시키는데 사용된다.

[0295] 본 발명의 화합물은, 제한되는 것은 아니지만, 경구(예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태), 비경구(예를 들어, 전방(anterior chamber), 정맥 내, 근육 내 또는 피하), 또는 국소적(예를 들어, 국소 점안액 또는 연고)를 포함하여 몇몇의 공지된 투여 경로 중 하나에 의해 녹내장을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 녹내장 치료 동안 지연 방출에 대해 조제될 수 있다.

[0296] 본 발명의 화합물로 녹내장을 치료하기 위한 추가 구체예는 Guo, et. al. *Proc. Natl. Acad. Sci,* 14, 13444-13449 (2007); Yamamoto, et. al., Neuroscience Letters, 370, 61-64 (2004); 및/또는 Urcola et. al., Exp. Eye Research, 83, 429-437 (2006)에서 하나 이상의 방법을 적용함으로써 기술된다. 이들 참고문헌의 내용은 본원에 그것 전체로 참고로써 포함된다.

[0297] **A. CNS에 베타-세크레타제 억제제를 투여하는 방법**

[0298] 본 발명의 억제제 화합물은 침습적 또는 비-침습적 방법 중 하나를 통해 CNS에 투여될 수 있다. 투여의 비-침습적 방법은 혈액-뇌 장벽의 완전함을 파괴하기 위한 기계적 또는 물리적 수단의 사용을 필요로 하지 않는 방법을 포함한다. 전형적으로, 비-침습적 방법은 면역리포좀, 혈액-뇌 장벽 붕괴(BBBD), 또는 후각 전도로의 사용을 포함한다.

[0299] 면역리포좀은 리포좀의 표면에 부착되는 뇌 모세혈관 내피 세포에서 발현되는 수용체 또는 수송자에 결합하는 항체 또는 항체 단편을 가지는 리포좀이다. 대표적인 면역리포좀은 폴리머(예를 들어, 페길화) 기술과 키메라 펩티드 기술의 그것을 조합한다. 예를 들어, β-세크레타제 억제제는 항체 또는 그것의 단편의 상보적 반응기에 부착을 위해 한 말단에서 반응기를 함유하는 PEG^{2000} 유도체를 함유하는 단일라멜라 지질 소포 안으로 패키징된다. 상보적 반응기는 당업계에 잘 공지되어 있고, 예를 들어, 아민 및 활성화된 카르복실산, 티올 및 말레이미드 등을 포함한다(모든 목적을 위하여 모두 전체가 참고로써 본원에 포함되는 Ambikanandan et al., *J. Pharm Pharmaceut Sci* 6(2):252-273 (2003); Huwyler et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:14164-14169 (1996); 및 Huwyler et al., *J Pharmcol Exp Ther.* 282:1541-1546 (1997); 및 미국 특허 번호 6,372,250).

[0300] 혈액-뇌 장벽 붕괴는 혈액 뇌 장벽을 포함하는 내피 세포들 사이의 밀착연접의 완전함의 일시적 손실이다. 전형적으로, 본 화합물은 일시적인 혈액-뇌 장벽 붕괴(BBBD)와 함께 전신 또는 경동맥내를 통해 투여된다. BBBD를 포함하는데 유용한 대표적인 약제는 디메틸 술폭시드 (DMSO); 에탄올 (EtOH)과 같은 용매; 금속(예를 들어, 알루미늄); X선 조사; 병적 상태의 유도(예를 들어, 고혈압, 과탄산혈증, 저산소증 또는 허혈); 항-신생성 약제(예를 들어, VP-16, 시스플라틴, 히드록시우레아, 플루로우라실 및 에토포사이드); 또는 경련 약물 메트라졸 및 항-경련 약물 펜토바르비탈의 동시 전신 투여(Ambikanandan et al., *J. Pharm Pharmaceut Sci* 6(2):252-273 (2003)); 혈관활성 류코트리엔(Black et al., *J Neurosurg,* 81(5):745-751 (1994)); 브래디키닌, 히스타민, 또는 합성 브래디키닌 유사체 RMP-7의 경동맥 내 주입 (Miller et al., *Science* 297:1116-1118 (2002), Matsukado, et al., Neurosurgery 39:125-133 (1996), Abbott, et al., *Mol Med Today* 2:106-113 (1996), Emerich et al., *Clin Pharmacokinet* 40:105-123 (2001)); 히알루로니다제(미국 특허 출원 공개 번호 20030215432, Kreil, et al. Protein Sci, 4(9):1666-1669 (1995)); 및 만니톨, 또는 아라비노스와 같은 불활성 고장성 용액의 경동맥 내 주사를 포함한다 (Neuwelt, E.A., et al., in Neuwelt EA (ed), *Implications of the Blood Brain Barrier and its Manipulation: Clinical Aspects*. Vol. 2, *Plenum Press*, New York, (1989), Neuwelt, et al., *J Nucl Med*, 35:1831-1841 (1994), Neuwelt et al., *Pediatr Neurosurg* 21:16-22 (1994), Kroll et al., *Neurosurg*, 42:1083-1099 (1998), Rapoport, *Cell Mol Neurobiol* 20:217-230 (2000), and Doran et al., *Neurosurg* 36:965-970, (1995)).

[0301] 후각 경로 투여는 후각 경로의 위쪽 3분의 1 중의 후각 신경에 본 화합물의 비강내 전달이다. 비강 전달 후, 본 화합물은 감각 후각 뉴런을 따라 뒤로 수송되어 뇌척수액 (CSF) 및 후구에서 상당한 농도를 얻는다(Thorne et al., *Brain Res*, 692(1-2):278-282 (1995); Thorne et al., *Clin Pharmacokinet* 40:907-946 (2001); *Ilium, Drug Discov Today* 7:1184-1189 (2002); 미국 특허 6,180,603; 미국 특허 6,313,093; 및 미국 특허 출원 공개 번호 20030215398).

[0302] 투여의 침습적 방법은 CSF, 또는 직접 뇌의 유조직에 화합물을 도입하는 기계적 또는 물리적 수단을 통해 전형적으로 혈액-뇌 장벽의 생리적 파괴를 수반하는 방법이다. 전형적으로, 투여의 침습적 방법은 본 화합물의 주사 또는 외과적 삽입을 포함할 수 있다.

[0303] 주사 방법에서, 바늘은 BBB를 물리적으로 파괴하고 CSF에 직접 화합물을 전달하는데 사용된다. 대표적인 주사 방법은 투여의 뇌실내, 경막내 또는 요동맥내 경로를 포함하고 또한 신체 외부에 저장소를 통한 화합물의 유입을 수반할 수 있다(Krewson et al., *Brain Res* 680:196-206 (1995); Harbaugh et al., *Neurosurg.* 23(6):693-698 (1988); Huang et al., *J Neurooncol* 45:9-17 (1999); Bobo et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 91:2076-2082 (1994); Neuwalt et al., *Neurosurg.* 38(4):1129-1145 (1996)).

[0304] 외과적 수술 방법에서, 본 화합물은 직접 뇌의 유조직에 위치된다. 대표적인 외과적 삽입 방법은 뇌의 간질에

직접 위치되는 폴리무수물 웨이퍼에 본 화합물의 포함을 포함한다(Bremet al., *Sci Med* 3(4): 1-11 (1996); Brem et al., *J Control Release* 74:63-67 (2001)).

[0305] *VIII. 결정화된 착물*

[0306] 다른 양태에서, 본 발명은 메맙신 2 단백질 및 본 발명의 β-세크레타제 억제제를 함유하는 결정화된 착물을 제공한다. 동배체 화합물(예를 들어, 메맙신 2 단백질 단편, 막관통 단백질 등)과 함께 공동-결정을 형성하는데 유용한 메맙신 2 단백질은 앞에서 상세하게 논의되었다(미국 특허 출원 공개 번호 20040121947, 및 국제 출원 번호 PCT/US02/34324 (공개 번호 WO 03/039454) 참조). 이들 메맙신 2 단백질은 본 발명의 β-세크레타제 억제제와 결정화된 착물을 형성하는데 동일하게 유용하다.

[0307] 결정화된 착물은 미국 특허 출원 공개 번호 20040121947 및 국제 출원 번호 PCT/US02/34324(공개 번호 WO 03/039454)에서 기술되는 기술을 사용하여 형성될 수 있다. 간략하게, 단백질을 코딩하는 핵산 구조체가 발생되며, 포유동물 숙주 세포(예를 들어, Hela 세포, 293 세포) 또는 박테리아 숙주 세포(예를 들어, *E. coli*)와 같은 숙주 세포에서 발현되고, 정제되고, 본 발명의 화합물 또는 화합물들과 함께 결정화될 수 있다. 결정화된 단백질의 회절 분해능 한계는, 예를 들어, x-레이 회절 또는 뉴런 회절 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0308] 대표적인 구체예에서, 결정화된 단백질은 약 4.0 Δ를 초과하지 않는 x-레이 회절 분해능 한계를 가질 수 있다. 결정화된 단백질은 또한 약 4.0 Δ, 약 3.5 Δ, 약 3.0 Δ, 약 2.5 Δ, 약 2.0 Δ, 약 1.5 Δ, 약 1.0 Δ, 또는 약 0.5 Δ를 초과하지 않는 x-레이 회절 분해능을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 결정화된 단백질은 또한 약 2 Δ를 초과하지 않는 x-레이 회절 분해능 한계를 가질 수 있다. 결정화된 단백질의 회절 분해능 한계는 표준 x-레이 회절 기술을 사용하여 결정될 수 있다.

[0309] 다른 대표적인 구체예에서, 결정화된 착물의 β-세크레타제 억제제는 S_3' 결합 부위, S_4' 결합 부위 및/또는 S_4 결합 부위에서 상기 단백질과 관련된다. S_3', S_4', 및 S_4 결합 부위는 미국 특허 출원 공개 번호 20040121947, 및 국제 출원 번호 PCT/US02/34324 (공개 번호 WO 03/039454)에서 상세하게 논의된다.

[0310] 본원에서 사용된 용어 및 표현은 설명의 용어로서 사용되며, 제한하는 것은 아니고, 나타내고 기술된 특징의 동등물, 또는 그것의 부분을 배제하는 이러한 용어 및 표현의 어떤 의도가 있는 것은 아니며, 다양한 변형이 청구되는 본 발명의 범주 내에서 가능함이 인식된다. 게다가, 본 발명의 어떤 구체예의 어떤 하나 이상의 특징은 본 발명의 범주로부터 벗어남이 없이 본 발명의 어떤 다른 구체예의 어떤 하나 이상의 특징과 조합될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 β-세크레타제 억제제의 특징은 질병 상태를 치료하는 방법 및/또는 본원에 기술되는 약학 조성물에 동일하게 적용가능하다. 모든 공개, 특허 및 본원에 인용되는 특허 출원은 그것 전체가 모든 목적을 위하여 참고로써 본원에 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0311] *IX. 실시예*

[0312] *실시예 1: 선택된 베타-세크레타제 억제제 및 전구체 화합물의 제조*

[0313] 베타-세크레타제 억제제 및 전구체 화합물의 기술된 합성은 전체가 참고로써 본원에 포함되는 내용인 2006년 4월 10일 출원되고, 발명의 명칭이 "Compounds Which Inhibit Beta-Secretase Activity and Methods of Use Thereof"인 WO 2006/110668, 특히 예를 들어, 단락 150-153 및 단락 215-285에서 기술되는 합성 방법과 관련되어 있고; 전체가 참고로써 본원에 포함되는 2007년 7월 26일 출원되고 발명의 명칭이 "Compounds Which InhibitBeta-Secretase Activity and Methods of Use Thereof" 미국 가특허 출원 번호 60/952,198, 특히 예를 들어, 단락 83-86 및 단락 161-354에서 기술되는 합성 방법과 관련되어 있다.

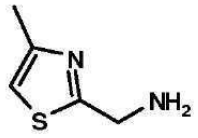
[0314] 하기에 합성되는 전구체 화합물은 본원에서 제공되는 본 발명의 화합물의 제조 방법에서 유용하다. 제공되는 지침을 사용하여(예를 들어, 반응식 1의 대표적인 합성에서), 당업자는 하기 전구체 화합물의 대표적인 합성이 공지된 기술을 사용하여 변형될 수 있고, 이 교시는 본원에서 매우 다양한 억제제 화합물로 도달되도록 제공됨을 즉시 인식할 것이다. 기술되는 일정한 출발 물질, 및 기술되지 않는 일부 전구체 화합물은 상업적으로 이용가능하고, 예를 들어, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, 또는 Ryan Scientific로부터 구입가능하다.

[0315] NMR 스펙트럼은 Varian Mercury 모델 VX-300 NMR 스펙트로미터에서 수집하였다. NMR 용매를 Cambrige Isotope Laboratories로부터 구입하였다.

[0316] 억제제 화합물의 합성에 사용되는 용매를 Aldrich, VWR, 및 EMD로부터 구입하였다. 용매는 ACS 시약 등급 또는 그 이상이었고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0317] **실시예 1.1: 아민 구성 요소의 합성.**

[0318] *실시예 1.1.1: (4-메틸티아졸-2-일)메탄아민*



[0319]

[0320] -78℃에서 THF 중의 메틸티아졸 (1.0 g, 10.1 mmol)을 30분 동안 n-BuLi (1.6 M, 7.56 mL)로 처리하였고, DMF (1.4 mL, 18.2 mmol)를 적가하였다. 결과된 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 출발 물질이 사라진 후(TLC에 의해), 반응 혼합물을 0℃로 재냉각시켰고 LAH (0.69 g, 18.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였고 1시간 동안 교반하였고, 반응을 수성 NH_4Cl로 퀀칭하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 용매를 분리하였고, EtOAc로 2회 추출하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 황색 오일로서 대응하는 알코올을 얻었다. ^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$), d: 6.89 (s, 1 H); 4.95 (s, 2 H); 2.48 (s, 3 H).

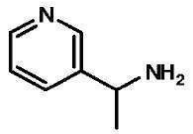
[0321] 메틸티아졸 메탄올(0.57 g, 4.4 mmol)을 0℃에서 디클로로메탄 중에서 염화 메실 및 트리에틸 에틸아민으로 처리하였다. 결과 혼합물을 20분 동안 교반한 후 수성 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 유기층으로부터 용매의 증발 및 잔여물의 플래시 크로마토그래피로 대응하는 메실레이트를 오일로서 얻었다. 메실레이트(0.25g, 1.2 mmol)를 그 후 DMF 중에서 용해시키고 아지드화나트륨(0.62g, 9.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류로 가열한 다음 냉각시키고 수성 NH_4Cl로 세척하였다. 유기층으로부터 용매의 증발은 대응하는 아지드를 초래하였다. 아지드(0.14g, 0.91mmol)를 에틸 아세테이트 중에서 용해하였고, $Pd(OH)_2$ (0.07g)를 첨가하였고, 현탁액을 5시간 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매의 증발 및 잔여물의 크로마토그래피로 메틸티아졸 메틸아민을 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$), d: 6.74 (m, 1 H); 4.09 (m, 2 H); 2.37 (s, 3 H).

[0322] 또 다른 합성 경로를 사용하여, $NaBH_4$ (0.75 g, 19.9 mmol, 1.3 eq)를 0℃에서 30 ml 무수 MeOH 중에서 4-메틸티아졸-2-카르발데히드(Aldrich, 1.7 ml, 2.0 g, 15.3 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 45분 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 포화 수성 NH_4Cl로 희석하였고 EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 정량적 수율로 (4-메틸티아졸-2-일)메탄올을 수득하였다.

[0323] 디페닐포스포릴 아지드(DPPA) (1.2 eq) 및 1,8-디아자비시클로(5.4.0)운데크-7-엔 (DBU) (1.2 eq)을 Ar하에서 7 ml 무수 톨루엔 중의 (4-메틸티아졸-2-일)메탄올 (1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 2-(아지도메틸)-4-메틸티아졸을 수득하였다.

[0324] 2-(아지도메틸)-4-메틸티아졸을 5 ml MeOH에 용해하였다. $Pd(OH)_2$(탄소에서 20중량%)를 첨가하였고, 혼합물을 H_2 하에서 밤새 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 필터 케이크를 MeOH로 헹구었다. 용매를 진공에서 제거하여 (4-메틸티아졸-2-일)메탄아민을 수득하였다.

[0325] *실시예 1.1.2: 1-(피리딘-3-일)에탄아민*

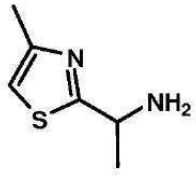


[0326]

[0327] 메탄올(200 mL) 중의 3-아세틸피리딘(82.6 mmol)의 용액에 암모늄 아세테이트 (1.03 mol)를 실온에서 일부분 첨

가하였다.혼합물을 20분 동안 교반한 후, 나트륨 시아노브롬하이드리드(57.8 mmol)를 첨가하였다. 하루 동안 교반한 후, 6 M 염산을 첨가하였다. 결과된 용액을 디에틸 에테르로 세척한 다음, 수층을 수산화칼륨에 의해 pH = 10으로 염기화하였다. 자유 아민을 클로로포름으로 추출하였고, 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압하에서 용매의 제거 후, 미정제 아민을 무색의 오일로서 얻었고, 이것을 감압하에서 증류에 의해 추가로 정제하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), d: 8.552 (d, 1 H), 8.453 (dd, 1 H), 7.678 (m, 1 H), 7.206-7.261 (m, 1 H), 4.148 (q, 1 H), 1.378 (d, 3 H).

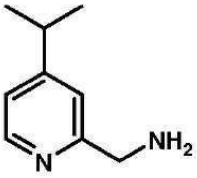
[0328] *실시예 1.1.3: 1-(4-메틸티아졸-2-일)에틸카르바메이트*



[0329]

[0330] Boc-알라닌-티오아미드(1.39 g, 6.81 mmol), 클로로아세톤(0.65 mL, 8.18 mmol) 및 탄산칼슘(1.0 g, 10.22 mmol)의 혼합물을 에탄올(25 mL) 중에서 4시간 동안 환류하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰고 20 mL의 포화 aq. $NaHCO_3$ 용액으로 퀀칭하였다. 에탄올을 감압하에서 증발시켰고 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카겔에서 크로마토그래피(20% 에틸 아세테이트/ 80% 헥산)하여 48%의 Boc-보호된 생성물을 얻었다. 원하는 1-(4-메틸티아졸-2-일)에틸카르바메이트를 그 후 디클로로메탄 중에서 HCl (메탄올 또는 디옥산 중) 또는 트리플루오로아세트산으로 처리에 의해 만들었다.

[0331] *실시예 1.1.4: (4-이소프로필피리딘-2-일)메탄아민*



[0332]

[0333] 0℃에서 25mL의 THF중에서 Ph_3PCH_3Br의 5.1 g (14.3 mmol)의 교반 혼합물에 11.0 mL의 n-BuLi (헥산 중에서 1.6M)를 20분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 1시간 후, 1.5 g (12.8 mmol)의 1-(피리딘-4-일)에탄온을 20 mL의 THF에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반한 후 50분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 흡인여과기(Buchner funnel)를 통해 여과하였다. 포화된 NH_4Cl 및 H_2O를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(54% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 연한 황색 액체로서 이소프로페닐 피리딘을 제공하였다.

[0334] 15 mL의 EtOAc 및 10 mL의 MeOH 중에서 4-(프로프-1-엔-2-일)피리딘 및 342 mg의 20% $Pd(OH)_2$의 혼합물을 실온에서 H_2 풍선 하에서 교반하였다. 24시간 후, 305 mg의 20% $Pd(OH)_2$를 첨가하였고, 6시간 후 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하였다. 미정제 생성물을 15 mL의 MeOH 중에서 용해시키고 512 mg의 20% $Pd(OH)_2$를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 11.5 h동안 H_2 풍선하에서 교반하였고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 4-이소프로필피리딘 얻었고 추가 정제 없이 사용하였다.

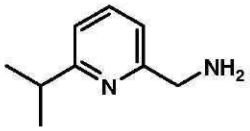
[0335] 7 mL의 AcOH 중에서 4-이소프로필피리딘 및 1.5 mL의 30% H_2O_2의 용액을 135℃에서 가열하였다. 총 15.4 mL의 H_2O_2를 4부분으로 첨가하였고, 용액을 2시간 동안 환류하였다. 클로로포름 및 물을 첨가하였고, 층을 분리하였고, 수층을 $CHCl_3$로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(5% MeOH/$CHCl_3$)에 의한 정제로 오렌지색 오일로서 139 mg의 4-이소프로필피리딘 N-옥시드를 제공하였다.

[0336] 실온에서 10 mL의 CH_2Cl_2 중의 139 mg (1.01 mmol)의 4-이소프로필피리딘 N-옥시드의 교반 용액에 160 μL (1.20 mmol)의 TMSCN을 첨가하였다. 5분 후, 100 μL (1.09 mmol)의 염화 디메틸카르바밀을 첨가하였고, 용액

을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 클로로포름으로 희석하였고 20 mL의 10% 수성 K_2CO_3로 세척하였다. 층을 분리하였고, 수층을 $CHCl_3$로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제(30% EtOAc/헥산)로 약간의 불순물을 가지는 4-이소프로필피콜리노니트릴을 액체로서 제공하였다.

[0337] 0℃에서 7 mL의 THF 중에서 149 mg (1.01 mmol)의 4-이소프로필피콜리노니트릴의 교반 용액에 150 mg (3.95 mmol)의 $LiAlH_4$를 첨가하였다. 약 15분 후, 250 mg의 $LiAlH_4$를 첨가하였고, 약 15 분 후, 빙욕을 제거하였고 실온으로 가온하면서 교반을 계속하였다. 40분 후, 400 μL의 H_2O, 400 μL의 15% NaOH (aq), 및 1.2 mL의 염수를 연속하여 첨가하였다. 혼합물을 85분 동안 교반하였고, 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하여 143 mg의 (4-이소프로필피리딘-2-일)메탄아민을 추가 정제 없이 사용하였다.

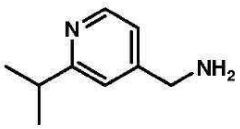
[0338] *실시예 1.1.5: (6-이소프로필피리딘-2-일)메탄아민*



[0339]

[0340] 4-이소프로필-2-피리딜메틸아민에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 (6-이소프로필피리딘-2-일)메탄아민을 케톤으로부터 합성하였다.

[0341] *실시예 1.1.6: (2-이소프로필피리딘-4-일)메탄아민*



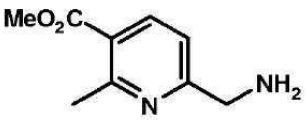
[0342]

[0343] 150 mL의 CH_2Cl_2 중에서 3.1 g (29.8 mmol)의 4-시아노피리딘 및 7.7 g (87.4 mmol)의 피루브산의 용액에 150 mL의 H_2O와 3.0 mL H_2SO_4 및 9.9 g (43.4 mmol)의 $(NH_4)_2S_2O_8$의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물에 440 mg의 $AgNO_3$를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 불을 끄고 교반하였다. 고체 NaOH를 pH = 8까지 첨가하였고, 수층을 $CHCl_3$로 추출하였다. 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)로 약간의 불순물을 가지는 대응하는 케톤 (2-아세틸이소니코티노니트릴)의 1.81 g 무색의 고체를 제공하였다.

[0344] 4-이소프로필-2-피리딜메틸아민에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 이소프로페닐 피리딘 (2-(프로프-1-엔-2-일)이소니코티노니트릴)을 2-아세틸이소니코티노니트릴로부터 합성하였다.

[0345] 10 mL의 MeOH 중에서 1.7 mL의 1.25 N HCl과 함께 154 mg (1.07 mmol)의 2-(프로프-1-엔-2-일)이소니코티노니트릴 및 19.2 mg의 10% Pd/C의 혼합물을 14시간 동안 H_2 풍선 하에서 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 농축하였다. 포화된 $NaHCO_3$를 첨가하였고, 혼합물을 메탄올과 함께 농축하였고, 소결 깔대기를 통해 여과하였고, 재농축하여 95.1 mg의 미정제 (2-이소프로필피리딘-4-일)메탄아민을 얻어 추가 정제 없이 사용하였다.

[0346] *실시예 1.1.7: 메틸 6-(아미노메틸)-2-메틸니코틴에이트*



[0347]

[0348] 디메틸 피리딘-3,5-디카르복실레이트에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 메틸 2-메틸니코틴에이트를 2-메틸니코틴산으로부터 합성하였다.

[0349] 4-이소프로필-2-피리딜메틸아민에 대해 기술된 바와 같은 일반 공정에 따라서 메틸 6-시아노-2-메틸니코틴에이

트를 메틸 2-메틸니코틴에이트로부터 합성하였다.

[0350] 2-이소프로필-4-피리딜메틸아민에 대해 기술된 바와 같은 일반 공정에 따라서 메틸 6-(아미노메틸)-2-메틸니코틴에이트를 메틸 6-시아노-2-메틸니코틴에이트로부터 합성하였다.

[0351] *실시예 1.1.8: (2-플루오로-5-이소프로필피리딘-3-일)메탄아민*

[0352]

[0353] 60 mL의 THF 중의 3.0 g (21.3 mmol)의 보론산 및 30 mL의 2.0 M Na_2CO_3 (탈기됨)의 교반 혼합물에 1.31 g (1.14 mmol)의 $Pd(PPh_3)_4$ 다음에 2.8 mL (32.1 mmol)의 2-브로모프로펜을 첨가하였다. 혼합물을 Ar 하에서 40℃에서 교반하였고, 2.0 mL의 2-브로모프로펜을 첨가하였고, 가열을 140분 동안 계속하였다. 디에틸 에테르를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 2-플루오로-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0354] 4-이소프로필피리딘에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 2-플루오로-5-이소프로필피리딘을 2-플루오로-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘으로부터 합성하였다.

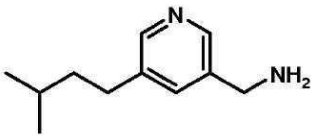
[0355] -78℃에서 20 mL의 THF 중에서 9.2 mL의 LDA (리튬 디이소프로필아미드) (THF/헵탄/에틸벤젠 중의 2.0M 용액)의 교반 용액에 20분의 기간에 걸쳐 40 mL의 THF 중의 2-플루오로-5-이소프로필피리딘을 적가하였다. 30분 후, 25 mL의 THF 중에서 4.39 g (17.3 mmol)의 요오드를 첨가하였다. 불을 끈 채로 -78℃에서 2시간 후, 20 mL의 물을 첨가하였고, 빙욕을 제거하였다. 물 (80 mL)을 첨가하였고 9 g의 티오황산나트륨을 3부분으로 첨가하였다. 디에틸 에테르를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(5% Et_2O/헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물을 가지는 1.83 g의 2-플루오로-3-요오도-5-이소프로필피리딘을 제공하였다.

[0356] 15 mL의 DMF (탈기됨) 중에서 2-플루오로-3-요오도-5-이소프로필피리딘 및 485 mg (4.13 mmol)의 $Zn(CN)_2$의 혼합물에 360 mg (0.312 mmol)의 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였다. 혼합물을 19시간 동안 Ar 하에서 80℃에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하였고, 유기층을 10% NH_4OH (2x10 mL), H_2O (3x), 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(5% Et_2O/헥산)에 의한 정제로 384 mg의 순수한 2-플루오로-5-이소프로필니코티노니트릴을 황색 액체로서 제공하였다.

[0357] 0℃에서 7 mL의 THF중의 238 mg (1.44 mmol)의 2-플루오로-5-이소프로필니코티노니트릴의 교반 용액에 102 mg (2.7 mmol)의 $LiAlH_4$를 첨가하였다. 20분 후, 104 mg의 $LiAlH_4$를 첨가하였고, 10분 후, 혼합물을 실온으로 가온하였고, 다른 20분 후, 혼합물을 50-60℃로 가열하였다. 반응은 30분 후 완료되지 않았고, 반응을 그 후 200 μL의 H_2O로 퀀칭하였고, 200 μL의 15% NaOH 수용액, 및 600 μL의 염수를 첨가하였다. EtOAc를 첨가하였고, 교반을 실온에서 계속하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 농축하였다.

[0358] 50℃에서 7 mL의 EtOH 중에서 미정제 생성물 및 382 mg (1.61 mmol)의 $CoCl_{26}H_2O$의 교반 혼합물에 259 mg (6.85 mmol)의 $NaBH_4$를 2부분으로 첨가하였다. 10분 후, 56.2 mg의 $NaBH_4$를 첨가하였다. 50℃에서 2시간 후, 5N HCl을 pH=1-2로 첨가하였고, 혼합물을 버블링이 중단될 때까지 교반하였다. 혼합물을 농축하였고, NH_4OH를 pH = 8로 첨가하였다. 수층을 (40 mL $CHCl_3$: 5 mL H_2O: 5 mL MeOH)의 추출물로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 165 mg의 미정제 (2-플루오로-5-이소프로필피리딘-3-일)메탄아민을 얻어서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0359] *실시예 1.1.9: (5-이소펜틸피리딘-3-일)메탄아민*



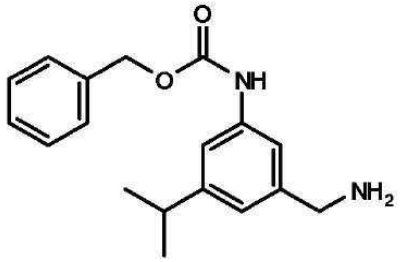
[0360]

[0361] 0℃에서 20 mL의 THF 중의 4.26 g (10.7 mmol)의 $Ph_3PCH_2CH(CH_3)_2Br$의 교반 혼합물에 12.0 mL의 n-BuLi (헥산 중에서 1.6 M)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반한 다음 20 mL의 THF 중의 521 mg (2.82 mmol)의 5-브로모니코틴알데히드를 첨가하였다. 5-10 분 후, 욕을 제거하였고, 실온으로 가온시키면서 교반을 계속하였다. 1시간 후, 반응을 물로 퀀칭하였고, EtOAc로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 15% EtOAc/헥산에 의한 정제로 (E)-3-브로모-5-(3-메틸부트-1-엔일)피리딘 및 불순물을 제공하였다.

[0362] (E)-5-(3-메틸부트-1-엔일)니코티노니트릴을 2-플루오로-5-이소프로필니코티노니트릴에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 (E)-3-브로모-5-(3-메틸부트-1-엔일)피리딘으로부터 합성하였다.

[0363] 50℃에서 10 mL의 EtOH 중에서 536 mg의 시아나이드 및 789 mg (3.32 mmol)의 $CoCl_26H_2O$ 교반 혼합물에 749 mg (19.8 mmol)의 $NaBH_4$를 3부분으로 첨가하였다. 50℃에서 2시간 후, 5N HCl을 pH = 1-2로 첨가하였고, 교반을 버블링이 중단될 때까지 계속하였다. 반응 혼합물을 농축하였고 NH_4OH를 pH = 9로 첨가하였다. 수층을 (40 mL $CHCl_3$: 5 mL MeOH: 5 mL H_2O) (2x)의 추출물과 함께 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 농축하였다. 미정제 (5-이소펜틸피리딘-3-일)메탄아민을 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0364] *실시예 1.1.10: 벤질 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐카르바메이트*



[0365]

[0366] 90℃에서 28 mL의 EtOH 중에서 1.2 g (4.96 mmol)의 2-아미노-3-브로모-5-니트로벤조니트릴 및 2.8 mL의 H_2SO_4의 교반 혼합물에 2.5 g (36.2 mmol)의 $NaNO_2$를 몇몇 부분 첨가하였다. 13.5 h 후, EtOAc 및 H_2O를 첨가하였다. 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(5% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 927 mg의 3-브로모-5-니트로벤조니트릴을 82% 수율로 황색 고체로서 제공하였다.

[0367] 8 mL의 EtOH 및 8 mL의 THF 중에서 1.8 g의 3-브로모-5-니트로벤조니트릴의 교반 용액에 몇몇 부분으로 8.8 g (38.6 mmol)의 $SnCl_22H_2O$를 첨가하였다. 혼합물을 10.5 h동안 실온에서 교반한 후, 농축하였다. 2N NaOH (60 mL)의 용액을 첨가하였고, 2시간 동안 교반을 계속하였다. EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하였다. 수층을 EtOAc로 다시 추출하였고 염수로 세척하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(35% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 965mg의 3-아미노-5-브로모벤조니트릴을 제공하였다.

[0368] 15 mL의 CH_2Cl_2 중의 965 mg (4.90 mmol)의 3-아미노-5-브로모벤조니트릴의 교반에 1.27 g (5.09 mmol)의 N-(벤질옥시카르보닐옥시)숙신이미드(다음에 5 mL의 CH_2Cl_2), 및 1.5 mL (10.8 mmol)의 Et_3N을 첨가하였다. 27 h 후, 용액을 농축하였고, 10 mL의 10% 시트르산 및 EtOAc를 첨가하였다. 층을 분리하였고, 유기층을 10mL의 10% 시트르산, 20 mL의 H_2O, 및 10 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시

실리카겔 크로마토그래피(25% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물을 가지는 773 mg의 Cbz 보호된 생성물(벤질 3-브로모-5-시아노페닐카르바메이트)을 제공하였다.

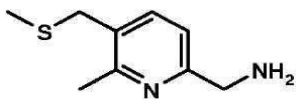
[0369] 3-시아노-5-이소펜틸피리딘에 대해 기술한 바와 같이 일반 공정에 따라서 벤질 3-(아미노메틸)-5-브로모페닐카르바메이트를 벤질 3-브로모-5-시아노페닐카르바메이트로부터 합성하였다.

[0370] 15 mL의 MeOH 중에서 미정제 벤질 3-(아미노메틸)-5-브로모페닐카르바메이트, 1.6 mL(11.5 mmol)의 Et_3N, 및 0.6 mL (2.61 mmol)의 Boc_2O의 용액을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하였고, 물 및 EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물을 가지는 Boc-보호된 벤질 3-(아미노메틸)-5-브로모페닐카르바메이트를 제공하였다.

[0371] 40 mL의 이소프로판올 및 20 mL의 H_2O (탈기) 중에서 400 mg의 Boc-보호된 벤질 3-(아미노메틸)-5-브로모페닐카르바메이트, 153 mg (1.02 mmol)의 칼륨 이소프로페닐트리플루오로보레이트, 및 0.4 mL (2.87 mmol)의 Et_3N의 용액에 42.1 mg (0.0516 mmol)의 $PdCl_2(dppf)$ CH_2Cl_2를 첨가하였다. 2시간 동안 용액을 가열한 후, 100 mL의 H_2O 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 126 mg의 Boc-보호된 벤질 3-(아미노메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐카르바메이트를 황색 액체로서 66% 수율로 제공하였다.

[0372] 3-시아노-5-이소펜틸피리딘에 대해 상기 기술한 일반 공정에 따라서 원하는 벤질 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐카르바메이트를 Boc-보호된 벤질 3-(아미노메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐카르바메이트로부터 합성하였다.

[0373] *실시예 1.1.11: (6-메틸-5-(메틸티오메틸)피리딘-2-일)메탄아민*

[0374] 

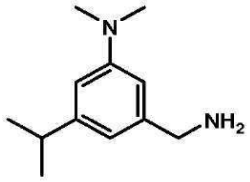
[0375] 0℃에서 45 mL의 MeOH 중에서 1.05 g의 메틸 6-시아노-2-메틸니코틴에이트의 교반 용액에 605 mg의 $NaBH_4$를 첨가하였다. 45분의 기간 동안, 2 부분(총 1.26 g)의 $NaBH_4$를 첨가하였다. 1 h 후, 1N HCl을 pH = 7까지 첨가하였고, 수층을 $CHCl_3$로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 알코올 (5-(히드록시메틸)-6-메틸피콜리노니트릴)을 추가 정제 없이 다음 반응을 위해 사용하였다.

[0376] 15 mL의 CH_2Cl_2 중의 5-(히드록시메틸)-6-메틸피콜리노니트릴의 교반 용액에 실온에서 0.9 mL (6.46 mmol)의 Et_3N 및 46.0 mg (0.377 mmol)의 DMAP를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시켰고, 0.7 mL의 MsCl을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 45분 동안 냉각시켰고, 20 mL의 H_2O, CH_2Cl_2 및 $CHCl_3$를 첨가하였다. 층을 분리하였고 유기층을 염수로 세척하였고, 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피((0.6-1.0)% MeOH/ $CHCl_3$)에 의한 정제로 919 mg의 (6-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸 메탄술포네이트를 황색 액체로서 68% 수율로 얻었다.

[0377] 15 mL의 EtOH 중에서 919 mg (4.05 mmol)의 (6-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸 메탄술포네이트 및 360 mg (5.14 mmol)의 NaSMe의 혼합물을 4시간 동안 95℃에서 가열하였다. 포화된 $NaHCO_3$ 용액 및 EtOAc를 첨가하였고, 수층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(50% Et_2O/헥산)에 의한 정제로 연한 황색 고체로서 46.6 mg의 6-메틸-5-(메틸티오메틸)피콜리노니트릴을 6.4% 수율로 제공하였다.

[0378] 3-시아노-5-이소펜틸피리딘에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 (6-메틸-5-(메틸티오메틸)피리딘-2-일)메탄아민을 6-메틸-5-(메틸티오메틸)피콜리노니트릴로부터 합성하였다.

[0379] *실시예 1.1.12: 3-(아미노메틸)-5-이소프로필-N,N-디메틸아닐린*



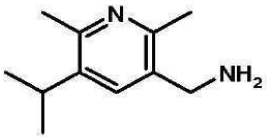
[0380]

[0381] 11 mL의 CH_3CN 중의 210 mg (10.6 mmol)의 3-아미노-5-브로모벤조니트릴 및 H_2O 중의 11 mL의 37% 포름알데히드의 교반 현탁액에 222 mg (3.53 mmol)의 $NaCNBH_3$를 첨가한 다음에 약 7 방울의 아세트산을 pH = 7까지 첨가하였다. 1 h 40분 후, 아세트산(10 방울)의 추가량을 첨가하였다. 15시간 후, 40 mL의 EtOAc 및 40 mL의 포화 $NaHCO_3$을 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 25 mL의 포화 $NaHCO_3$ 및 25 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 67.4 mg의 3-브로모-5-(디메틸아미노)벤조니트릴을 황색 고체로서 28% 수율로 제공하였다.

[0382] Cbz 보호된 Boc 아미노메틸 브로마이드에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 3-(디메틸아미노)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴을 3-브로모-5-(디메틸아미노)벤조니트릴로부터 합성하였다.

[0383] 3-시아노-5-이소펜틸피리딘에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 3-(아미노메틸)-5-이소프로필-N,N-디메틸아닐린을 3-(디메틸아미노)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴로부터 합성하였다.

[0384] *실시예 1.1.13: (5-이소프로필-2,6-디메틸피리딘-3-일)메탄아민*



[0385]

[0386] 피리딘-3,5-디카르복실산에 대해 기술한 바와 같은 일반 과정에 따라서 5-(메톡시카르보닐)-2,6-디메틸니코틴산을 2,6-디메틸피리딘-3,5-디카르복실산으로부터 합성하였다.

[0387] 10 mL의 THF 중에서 686 mg의 5-(메톡시카르보닐)-2,6-디메틸니코틴산 및 8.0 mL의 BH_3 THF (THF 중의 1.0 M)의 용액을 2.5 h동안 75℃로 가열하였다. 3 mL의 AcOHiH_2O (1:1)의 수용액을 첨가하였고, 용액을 버블링이 중단될 때까지 교반하였다. 포화된 $NaHCO_3$를 pH = 7로 첨가하였고, 용액을 밤새 교반하였다. EtOAc 및 H_2O를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 수층을 30 mL의 EtOAc로 추출하였고, 합한 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(3% MeOH/$CHCl_3$)에 의한 정제로 연한 황색으로서 452 mg의 메틸 5-(히드록시메틸)-2,6-디메틸니코틴에이트를 71% 수율로 제공하였다.

[0388] 0℃에서 20 mL의 THF 중에서 5.0 mL의 MeMgCl (THF 중에서 3.0 M)의 교반 용액에 40 mL의 THF 중에서 452 mg (2.31 mmol)의 메틸 5-(히드록시메틸)-2,6-디메틸니코틴에이트를 약 25분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 용액을 45분 동안 0℃에서 교반한 다음, 실온에서 약 2.5 h 동안 교반하였다. MeMgCl (4 mL)의 다른 부분을 첨가하였고, 약 2 시간 20분 동안 교반을 계속하였다. 포화된 NH_4Cl 용액 (60 mL), 15 mL의 H_2O, 및 EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (2x)로 추출하였고, 합한 추출물을 염수(60 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 2-(5-(히드록시메틸)-2,6-디메틸피리딘-3-일)프로판-2-올 (313 mg)을 추가 정제 없이 다음 반응을 위해 사용하였다.

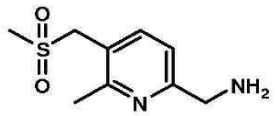
[0389] 10 mL의 CH_2Cl_2 중에서 2-(5-(히드록시메틸)-2,6-디메틸피리딘-3-일)프로판-2-올의 교반 용액에 1.5 mL의 SO_2Cl_2를 첨가하였다. 실온에서 11 h후, 용액을 농축하였고, CH_2Cl_2 및 10 mL의 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카벨 크로마토그래피(20% Et_2O/헥산)에 의한 정제로 96.5 mg의 원하는 3-(클로로메틸)-2,6-디메틸-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘을 혼합물로서 제공하였다.

[0390] 3 mL의 DMF 중에서 96.5 mg의 3-(클로로메틸)-2,6-디메틸-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘 및 86.8 mg (1.34 mmol)의 NaN_3의 혼합물을 4시간 동안 70℃에서 가열하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 H_2O (2x)로 세척한 후, 염수로 세척하였다. 그것을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 미정제 아지드 (3-(아지도메틸)-2,6-디메틸-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘)를 얻어 추가 정제 없이 사용하였다.

[0391] 6 mL의 MeOH 중에서 미정제 3-(아지도메틸)-2,6-디메틸-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘 및 10.2 mg의 10% Pd/C의 혼합물을 H_2 풍선 하에서 실온에서 교반하였다. 3시간 후 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하여 (2,6-디메틸-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)메탄아민을 제공하였다.

[0392] 50℃에서 5 mL의 EtOH 중에서 미정제 (2,6-디메틸-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)메탄아민 및 120 mg (0.505 mmol)의 $CoCl_2 \cdot 6H_2O$의 용액에 115 mg의 $NaBH_4$를 2부분으로 첨가하였다. 2시간 후, 5N HCl을 pH = 1로 첨가하였고, 교반을 버블링이 중단될 때까지 계속하였다. 혼합물을 농축하였고, NH_4OH를 pH = 9로 첨가하였다. 약간의 물을 첨가하였고, 수층을 (40 mL $CHCl_3$: 5 mL MeOH: 5 mL H_2O)의 추출물과 함께 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 농축하여 미정제 (5-이소프로필-2,6-디메틸피리딘-3-일)메탄아민을 얻어서 추가 정제없이 사용하였다.

[0393] *실시예 1.1.14: (6-메틸-5-(메틸술포닐메틸)피리딘-2-일)메탄아민*

[0394] 

[0395] 0℃에서 20 mL의 THF 중의 1.5 g의 메틸 2-메틸니코틴에이트의 교반 용액에 844 mg의 $LiAlH_4$를 첨가하였다. 20분 후, 0.84 mL의 H_2O, 0.84 mL의 15% 수성 NaOH, 및 2.5 mL의 염수, EtOAc를 첨가하였고, 빙욕을 제거하였고, 교반을 1 시간 동안 계속하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 889 mg의 미정제 (2-메틸피리딘-3-일)메탄올을 얻었고 추가 정제없이 사용하였다.

[0396] 20 mL의 CH_2Cl_2 중의 미정제 (2-메틸피리딘-3-일)메탄올의 교반 용액에 2.2 mL의 SO_2Cl_2를 첨가하였다. 17시간 후, 용액을 농축하였고 CH_2Cl_2 및 포화된 $NaHCO_3$를 첨가하였다. 층을 분리하였고, 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(1% MeOH/$CHCl_3$)에 의한 정제로 1.18 g의 3-(클로로메틸)-2-메틸피리딘을 황색-오렌지색 오일로서 제공하였다.

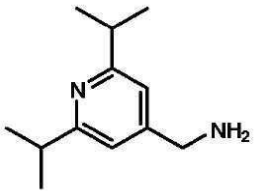
[0397] 10 mL의 EtOH 중에서 3-(클로로메틸)-2-메틸피리딘 및 619 mg (8.83 mmol)의 NaSMe의 혼합물을 6시간 동안 95℃에서 가열하였다. 포화된 $NaHCO_3$ (10 mL) 및 EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(1% MeOH/$CHCl_3$)에 의한 정제로 갈색 액체로서 801 mg의 2-메틸-3-(메틸티오메틸)피리딘을 72% 수율로 제공하였다.

[0398] 5 mL의 AcOH 중에서 801 mg (5.26 mmol)의 2-메틸-3-(메틸티오메틸)피리딘 및 5 mL의 30% H_2O_2의 용액을 120℃에서 가열하였다. 2 h 후, 3 mL의 30% H_2O_2를 첨가하였고, 약 3.5h 후 용액을 농축하였다. 용액을 $CHCl_3$ 및 H_2O로 희석하였고, 층을 분리하였고, 유기층을 (40 mL $CHCl_3$: 5 mL MeOH: 5 mL H_2O)의 추출물과 함께 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(10 mL MeOH/100 mL $CHCl_3$)에 의한 정제로 연한 황색 고체로서 2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)피리딘 N-옥시드를 약 60% 수율로 제공하였다.

[0399] 4-이소프로필-2-피리딜메틸아민에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 6-메틸-5-(메틸술포닐메틸)피콜리노니트릴을 2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)피리딘 N-옥시드로부터 합성하였다.

[0400] 3-시아노-5-이소펜틸피리딘에 대해 상기 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 (6-메틸-5-(메틸술포닐메틸)피리딘-2-일)메탄 아민을 6-메틸-5-(메틸술포닐메틸)피콜리노니트릴로부터 합성하였다.

[0401] *실시예 1.1.15: (2,6-디이소프로필피리딘-4-일)메탄아민*



[0402]

[0403] 1.14 g (6.2 mmol)의 첼리담산(chelidamic acid) 수화물(4-옥소-1,4-디히드로피리딘-2,6-디카르복실산) 및 약 10 g의 PBr_5의 용액을 3.5 h 동안 $CaCl_2$ 건조 튜브 하에서 90℃에서 가열하였다. 클로로포름(125 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 여과하였고, 500 mL 둥근 바닥 플라스크 중의 용액에 30 mL의 MeOH를 1시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 1h 후, 120 mL의 포화 $NaHCO_3$를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 미정제 디메틸 4-브로모피리딘-2,6-디카르복실레이트 (1.72 g)를 추가 정제 없이 사용하였다.

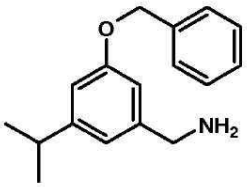
[0404] 2,2'-(4-브로모피리딘-2,6-디일)디프로판-2-올을 2,6-디메틸 3,5-피리딜 유도체에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 디메틸 4-브로모피리딘-2,6-디카르복실레이트로부터 합성하였다.

[0405] 20 mL의 DMF 중에서 1.45 g (5.28 mmol)의 2,2'-(4-브로모피리딘-2,6-디일)디프로판-2-올 및 585 mg (6.53 mmol)의 CuCN의 용액을 150℃에서 가열하였다. 약 20.5시간 후, 40 mL의 H_2O 및 EtOAc를 첨가하였고, 혼합물을 흡인여과기를 통해 여과하였다. 층을 분리하였고, 유기층을 물(3x30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(1% MeOH/$CHCl_3$)에 의한 정제로 연한 오렌지색 고체로서 373 mg의 2,6-비스(2-히드록시프로판-2-일)이소니코티노니트릴을 32% 수율로 제공하였다.

[0406] 2,6-디메틸 3,5-피리딜에 대해 기술되는 바와 같은 일반 공정에 따라서 2,6-디(프로프-1-엔-2-일)이소니코티노니트릴을 2,6-비스(2-히드록시프로판-2-일)이소니코티노니트릴로부터 합성하였다.

[0407] 3-시아노-5-이소펜틸피리딘에 대해 기술되는 바와 같은 일반 공정에 따라서 (2,6-디이소프로필피리딘-4-일)메탄아민을 2,6-디(프로프-1-엔-2-일)이소니코티노니트릴로부터 합성하였다.

[0408] *실시예 1.1.16: (3-(벤질옥시)-5-이소프로필페닐)메탄아민*



[0409]

[0410] 30 mL의 DMF 중에서 1.98 g (9.42 mmol)의 디메틸 5-히드록시이소프탈레이트, 3.0 g (21.7 mmol)의 K_2CO_3, 및 1.8 mL (15.1 mmol)의 BnBr의 혼합물을 60℃에서 가열하였다. 17.5 h 후, 혼합물을 면을 통해 여과하였고, 용액을 $CHCl_3$로 희석하였고, 유기층을 물, 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 무색의 고체로서 2.64 g의 디메틸 5-(벤질옥시)이소프탈레이트를 93% 수율로 초래하였다.

[0411] 2,6-디메틸 3,5-피리딜에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 1-(아지도메틸)-3-(벤질옥시)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤젠을 디메틸 5-(벤질옥시)이소프탈레이트로부터 합성하였다.

[0412] 5 mL의 THF 및 0.5 mL의 H_2O 중에서 392 mg (1.35 mmol)의 1-(아지도메틸)-3-(벤질옥시)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤젠 및 525 mg (2.00 mmol)의 PPh_3의 용액을 19시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 농축하였고, EtOAc로 희석하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제(3-(벤질옥시)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)메탄아민을 정제 없이 다음 반응에 대해 사용하였다.

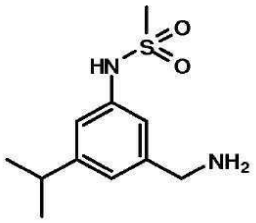
[0413] Boc 보호된 (3-(벤질옥시)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)메탄아민을 Cbz 보호된 Boc 아미노메틸 브로마이드에 대해

기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 (3-(벤질옥시)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)메탄아민으로부터 합성하였다.

[0414] tert-부틸 3-(벤질옥시)-5-이소프로필벤질카르바메이트를 3-시아노-5-이소펜틸피리딘에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 Boc 보호된 (3-(벤질옥시)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)메탄아민으로부터 합성하였다.

[0415] MeOH 중에서 tert-부틸 3-(벤질옥시)-5-이소프로필벤질카르바메이트 및 15.0 mL의 1.25 M HCl의 용액을 실온에서 3.5 h 동안 교반하였다. 용액을 농축하였고, 포화 $NaHCO_3$를 pH = 7-8까지 첨가하였다. 수층을 (40 mL $CHCl_3$: 5 mL MeOH: 5 mL H_2O) (2x)의 추출물로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하여 221 mg의 미정제(3-(벤질옥시)-5-이소프로필페닐)메탄아민을 얻었고 추가 정제없이 다음 반응을 위해 사용하였다.

[0416] *실시예 1.1.17: N-(3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐)메탄술폰아미드*



[0417]

[0418] 0℃에서 6 mL의 CH_2Cl_2 및 2 mL의 피리딘 중에서 502 mg의 3-아미노-5-브로모벤조니트릴의 교반 용액에 0℃에서 0.2 mL (2.57 mmol)의 MsCl을 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 교반을 실온에서 6.5시간 동안 계속하였다. 용액을 농축하였고, EtOAc 및 20 mL의 H_2O를 첨가하였다. 유기층을 15 mL의 염수 및 물로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (35% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 무색의 고체로서 617 mg의 N-(3-브로모-5-시아노페닐)메탄술폰아미드를 88% 수율로 제공하였다.

[0419] Cbz 보호된 Boc 아미노메틸 브로마이드에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 N-(3-시아노-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)메탄술폰아미드를 N-(3-브로모-5-시아노페닐)메탄술폰아미드로부터 합성하였다.

[0420] 3-시아노-5-이소펜틸피리딘에 대해 상기 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 N-(3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐)메탄술폰아미드를 N-(3-시아노-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)메탄술폰아미드로부터 합성하였다.

[0421] *실시예 1.1.18: 벤질 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐(메틸)카르바메이트*

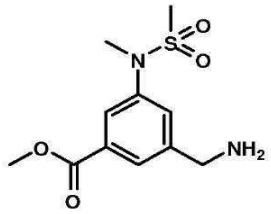
[0422]

[0423] 0℃에서 10 mL의 THF 중에서 773 mg (2.33 mmol)의 벤질 3-브로모-5-시아노페닐카르바메이트의 교반 용액에 231 mg의 NaH (미네랄 오일에서 60% 분산)를 첨가하였다. 1 h 후, 300 μL (4.82 mmol)의 요오드화메틸을 첨가하였고, 빙욕을 제거하였고, 적색 혼합물을 불을 끈 채로 실온에서 교반하였다. 17 h 후, 포화된 NH_4Cl, H_2O, 및 EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (5% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 195 mg의 벤질 3-브로모-5-시아노페닐(메틸)카르바메이트를 24% 수율로 제공하였다.

[0424] Cbz 보호된 Boc 아미노메틸 브로마이드에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 벤질 3-시아노-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐(메틸)카르바메이트를 벤질 3-브로모-5-시아노페닐(메틸)카르바메이트로부터 합성하였다.

[0425] 3-시아노-5-이소펜틸피리딘에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 벤질 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐(메틸)카르바메이트를 이소프로페닐벤조니트릴로부터 합성하였다.

[0426] *실시예 1.1.19: 메틸 3-(아미노메틸)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트*



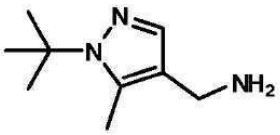
[0427]

[0428] 2,6-디메틸 3,5-피리딜 유도체에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 메틸 3-(히드록시메틸)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트를 3-(메톡시카르보닐)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조산으로부터 합성하였다.

[0429] 7 mL의 톨루엔 및 4 mL의 THF 중에서 130 mg (0.475 mmol)의 메틸 3-(히드록시메틸)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트의 교반 용액에 120 μL의 디페닐 포스포릴 아지드(DPPA)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각하였고, 86 μL (0.568 mmol)의 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데크-7-엔(DBU)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 실온으로 가온하면서 교반을 계속하였다. 약 16시간 후, 용액을 EtOAc 및 H_2O로 희석하였고, 1N HCl을 pH = 8까지 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 미정제 생성물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)로 정제하여 151 mg의 메틸 3-(아지도메틸)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트를 황색 오일로서 얻었다.

[0430] 3-시아노-5-이소펜틸피리딘에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 원하는 생성물을 메틸 3-(아지도메틸)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트로부터 합성하였다.

[0431] *실시예 1.1.20: (1-tert-부틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민*

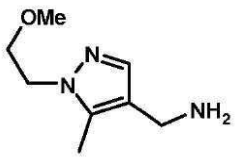


[0432]

[0433] EtOH (5 mL) 중에서 디에틸아미노메틸렌 에틸 아세토아세테이트 (552 mg, 2.8 mmol, R. A. Fecik, P. Devasthale, S. Pillai, A. Keschavarz-Shokri, L. Sehn, and L. A. Mitscher; J. Med. Chem. 2005, 48, 1229 참조) 및 tert-부틸 히드라진 히드로클로라이드(387 mg, 3.1 mmol)의 교반 용액을 15시간 동안 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 EtOAc 및 포화된 수성 $NaHCO_3$ 중에서 희석하였다. 층을 분리하였고, 수층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, $NaHCO_3$로 건조시키고, 감압하에 농축하여 에틸 1-tert-부틸-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (560 mg, 96%)를 황색 오일로서 제공하였다.

[0434] 4-(아지도메틸)-1-tert-부틸-5-메틸-1H-피라졸을 2,6 디메틸 3,5-피리딜 유도체에 대해 기술한 것과 유사한 공정에 따라서 에틸 1-tert-부틸-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트로부터 만든 다음, 본원에 기술되는 과정에 따라서 미정제 1차 아민으로 환원시켰다.

[0435] *실시예 1.1.21: (1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민*



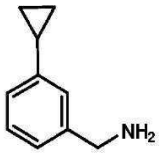
[0436]

[0437] 기술한 바와 같은 에틸 1-tert-부틸-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트에 대한 일반 공정에 따라서 에틸 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (376 mg, 67%)를 디에틸아미노메틸렌 에틸 아세토아세테이트 (509 mg, 2.8 mmol) 및 2-히드록시에틸 히드라진(0.30 mL, 4.1 mmol)으로부터 합성하였다(R. A. Fecik, P. Devasthale, S. Pillai, A. Keschavarz-Shokri, L. Sehn, and L. A. Mitscher; *J. Med. Chem.* 2005, 48, 122 참조). 0℃에서 THF (5 mL) 중의 NaH (91 mg, 2.3 mmol)의 교반 용액에 THF (1 mL) 중의 에틸 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (376 mg, 1.9 mmol)를 첨가한 후 MeI (0.18 mL, 2.9 mmol)를 첨가하였

다. 결과 혼합물을 15시간 동안 교반하였고, 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 층을 분리하였고, 수층을 EtOAc (3 x 3mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (249 mg, 62%)를 황색 오일로서 제공하였다.

[0438] 4-(아지도메틸)-1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸을 2,6 디메틸 3,5-피리딜 유도체에 기술한 것과 유사한 공정에 따라서 에틸 1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트로부터 만든 후, 본원에 기술되는 공정에 따라서 미정제 1차 아민으로 환원시켰다.

[0439] *실시예 1.1.22: (3-시클로프로필페닐)메탄아민*

[0440] 

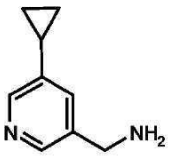
[0441] 톨루엔 (9 mL) 및 물 (0.45 mL) 중에서 tert-부틸 3-브로모벤질카르바메이트 (572 mg, 2 mmol), 시클로프로필 보론산 (223 mg, 2.6 mmol), 칼륨 포스페이트 (1.49 g, 7.0 mmol) 및 트리시클로헥실 포스핀(56 mg, 0.2 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에서 팔라듐 아세테이트 (22mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 물(20 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 EtOAc (2x30 mL)로 추출하였고, 합한 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 15% EtOAc)에 의해 정제하여 무색의 오일로서 tert-부틸 3-시클로프로필벤질카르바메이트를 93% 수율로 얻었다. (3-시클로프로필페닐)메탄아민을 디클로로메탄 중에서 HCl (메탄올 또는 디옥산 중) 또는 트리플루오로아세트산으로 처리에 의해 Boc 보호기를 제거함으로써 만든다.

[0442] *실시예 1.1.23: (5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)메탄아민*

[0443]

[0444] i-PrOH-H_2O (2:1, 30 mL) 중에서 칼륨 이소프로페닐 트리플루오로보레이트(464 mg, 3.13 mmol), $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (153 mg, 0.06 mmol), tert-부틸 (5-브로모피리딘-3-일)메틸카르바메이트 (900 mg, 3.13 mmol) 및 트리에틸아민(475 mg, 4.69 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에서 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류로 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 물(40 mL)로 희석한 다음 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 합하고 염수로 세척하였고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하였다. 용매를 진공하에서 제거하였고, 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(45% EtOAc/헥산으로 용리)로 백색 고체로서 tert-부틸 (5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)메틸카르바메이트를 85% 수율로 얻었다. (5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)메탄아민을 디클로로메탄 중에서 HCl (메탄올 또는 디옥산 중) 또는 트리플루오로아세트산로 처리하여 Boc 보호기의 제거로 만들었다.

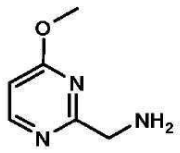
[0445] *실시예 1.1.24: (5-시클로프로필피리딘-3-일)메탄아민*

[0446] 

[0447] 톨루엔(9 mL) 및 물(0.45 mL) 중에서 tert-부틸 (5-브로모피리딘-3-일)메틸카르바메이트 (496 mg, 2 mmol), 시클로프로필 보론산 (223 mg, 2.6 mmol), 칼륨 포스페이트 (1.49 g, 7.0 mmol) 및 트리시클로헥실 포스핀(56 mg, 0.2 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에서 팔라듐 아세테이트 (22mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 물 (20 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 EtOAc (2x30 mL)로 추출하였고, 합한 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 미정제

생성물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 50% EtOAc) 로 정제하여 tert-부틸 (5-시클로프로필피리딘-3-일)메틸 카르바메이트를 60% 수율로 얻었다. (5-시클로프로필피리딘-3-일)메탄아민을 그 후 디클로로메탄 중에서 HCl (메탄올 또는 디옥산 중) 또는 트리플루오로아세트산으로 처리에 의해 Boc 보호기의 제거로 만들었다.

[0448] *실시예 1.1.25: (4-메톡시피리미딘-2-일)메탄아민*

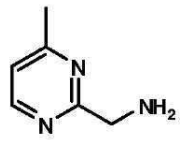
[0449] 

[0450] MeOH (11 mL) 중의 2,4-디클로로피리미딘 (1 g, 6.71 mmol)에 NaOMe (362 mg, 6.71 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 0.5 h동안 실온에서 교반하였다. 그 후 15 mL의 에테르를 첨가하였고 침전물을 여과하였다. 용매를 반응 혼합물로부터 제거하였고 2-클로로-4-메톡시피리미딘을 함유하는 미정제 생성물을 어떤 정제없이 추가로 옮겼다.

[0451] 2-클로로-4-메톡시피리미딘 (500 mg, 3.45 mmol)을 DMF (10 mL) 중에서 시안화아연 (242 mg, 2.07 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (159 mg, 0.14 mmol)과 합쳤고, 슬러리를 6시간 동안 질소 하에서 80℃에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하였고, 2N 수산화 암모늄(50 mL)으로 2회 세척하였다. EtOAc 용액을 염수 (20 mL)로 세척하였고 진공에서 농축하여 미정제 혼합물을 제공하였다. 미정제 물질을 그 후 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 10% EtOAc)로 정제하여 50% 수율로 4-메톡시피리미딘-2-카르보니트릴을 얻었다.

[0452] MeOH (5 mL) 중의 4-메톡시피리미딘-2-카르보니트릴(370 mg)에 수성 수산화 암모늄 (1 mL) 및 레이니 니켈(촉매)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 2시간 동안 55psi에서 수소화하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 여과하고 용매를 증발시켜 (4-메톡시피리미딘-2-일)메탄아민을 얻었고, 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

[0453] *실시예 1.1.26: (4-메틸피리미딘-2-일)메탄아민*

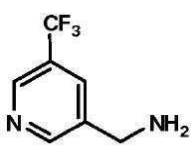
[0454] 

[0455] 0℃에서 아르곤 하에 THF (40 mL) 중에서 MeMgCl (THF 중의 3M 용액, 4.47 mL, 13.42 mmol)을 2,4-디클로로피리미딘 (2 g, 13.42 mmol) 및 $Fe(acac)_3$ (1.37 g, 3.9 mmol)의 교반 용액에 적가하였고, 결과 반응 혼합물을 8시간 동안 0℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하였고, EtOAc로 추출하였다. 유기층의 증발 후 실리카겔에서 컬럼 크로마토그래피(25% EtOAc/헥산로 용리)로 2-클로로-4-메틸피리미딘을 50% 수율로 얻었다.

[0456] 2-클로로-4-메틸피리미딘 피리미딘 (725 mg, 5.62 mmol)을 DMF (10 mL) 중에서 시안화 아연(396 mg, 3.37 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (716 mg, 0.562 mmol)과 합하였고, 슬러리를 질소 하에서 0.5시간 동안 110℃에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (70 mL)로 희석하였고, 2N 수산화암모늄(50 mL)으로 2회 세척하였다. EtOAc 용액을 염수(20 mL)로 세척하였고, 진공에서 농축하여 미정제 혼합물을 제공하였다. 미정제 물질을 그 후 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 30% EtOAc)로 정제하여 4-메틸피리미딘-2-카르보니트릴을 67% 수율로 얻었다.

[0457] MeOH (5 mL) 중의 4-메틸피리미딘-2-카르보니트릴(450 mg), 수성 수산화암모늄(1 mL) 및 레이니 니켈 (촉매)을 첨가하였고 반응 혼합물을 2시간 동안 55 psi에서 수소화하였다. 그 후 반응 혼합물을 여과하였고, 용매를 증발시켜 (4-메틸피리미딘-2-일)메탄아민을 얻었고, 정제 없이 다음 단계에서 수행하였다.

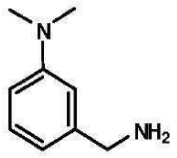
[0458] *실시예 1.1.27: (5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄아민*

[0459] 

[0460] 3-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (1.0 g, 4.42 mmol, 1 eq)을 20 mL 무수 DMF 중에서 용해하였다. 용액을 Ar을 통해 버블링에 의해 탈기하였다. $Zn(CN)_2$ (0.312 g, 2.65 mmol, 0.6 eq) 및 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였고, 결과 용액을 밤새 교반하면서 80℃로 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, Et_2O로 희석하였다. NH_4OH (28%)를 교반하면서 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 물(x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.310 g (1.95 mmol, 44% 수율)의 5-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴을 얻었다.

[0461] 5-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴 (0.31 g, 1.95 mmol, 1 eq) 및 $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (0.23 g, 0.97 mmol, 0.5 eq)를 10 mL EtOH에 용해하였다. 플라스크는 환류 콘덴서를 설치하였고, Ar하에서 50℃로 가열하였다. $NaBH_4$ (0.22 g, 5.85 mmol, 3 eq)를 2배치로 첨가하였고, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 그 후 실온으로 냉각시켰고, 5 N HCl을 pH = 1-2까지 첨가하였다. 반응을 버블링이 중단될 때까지 교반하였고, NH_4OH (28%)를 pH=9까지 첨가하였다. 혼합물을 그 후 진공에서 농축하였고, 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH/물 (8:1:1) (x2)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여, 0.1 g (0.61 mmol, 31% 수율)의 (5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄아민을 수득하였다.

[0462] *실시예 1.1.28: 3-(아미노메틸)-N,N-디메틸아닐린*

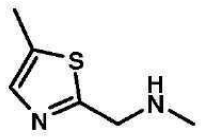
[0463] 

[0464] 0℃에서 아르곤 하에 $(Boc)_2O$ (1.06 mL, 1.0 g, 4.62 mmol, 1.1 eq)를 5 mL 무수 MeOH 중에서 3-(아미노메틸)아닐린 (0.512 g, 4.2 mmol, 1 eq) 및 Et_3N (1.3 mL, 0.94 g, 9.24 mmol, 2.2 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 0℃에서 실온까지 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc에서 용해하였고, 물(x2), 염수(x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용액을 진공에서 제거하였다. 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.8746 g (3.9 mmol, 94% 수율)의 tert-부틸 3-아미노벤질카르바메이트를 얻었다.

[0465] CH_2O (aq. 37%, 1.57 mL, 21.1 mmol, 10 eq)를 10 mL CH_3CN 중에서 tert-부틸 3-아미노벤질카르바메이트 (0.47 g, 2.1 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 결과 용액을 $NaBH_3CN$ (0.42 g, 6.3 mmol, 3 eq)로 처리한 후 HOAc로 pH =7까지 적가하였다. 용액을 가끔씩 HOAc를 첨가하면서 1시간 동안 교반하여 pH를 7에 가깝게 유지하였다. 반응을 진공에서 농축하였고, 결과 잔여물을 포화 $NaHCO_3$로 희석하였고, EtOAc (x1)로 추출하였다. 유기층을 물(x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.39 g (1.6 mmol, 74% 수율)의 tert-부틸 3-(디메틸아미노)벤질카르바메이트를 얻었다.

[0466] 3-(아미노메틸)-N,N-디메틸아닐린을 디클로로메탄 중에서 HCl (메탄올 또는 디옥산 중) 또는 트리플루오로아세트산으로 처리하여 Boc 보호기의 제거에 의해 만들었다.

[0467] *실시예 1.1.29: N-메틸-1-(5-메틸티아졸-2-일)메탄아민*

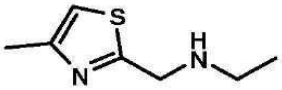
[0468] 

[0469] -78℃에서 25mL의 디에틸 에테르 중의 BuLi (헥산 중의 1.6 M, 12.6 mL, 20.2 mmol)의 용액에 에테르(6 mL) 중의 5-메틸티아졸 (2.0 g, 20.2 mmol)의 용액을 적가하였고, -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 에테르 (5 mL) 중의 DMF (2.33 mL, 30.3 mmol)의 용액을 한번에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였

다. 얼음을 반응 혼합물에 첨가한 후 4N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 분별 깔대기에 부었고, 에테르를 첨가하고 (30 mL) 진탕하였다. 유기층을 폐기하였다. 수층을 고체 $NaHCO_3$에 의해 pH ~7.5로 만들고 에테르로 2번 추출하였다. 에테르층을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하였고, 결과 미정제 5-메틸티아졸-2-카르발데히드(1.6 g)를 추가 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

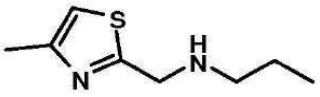
[0470] $Ti(O^iPr)_4$ (1.3 eq)를 Ar하에서 $MeNH_2$ (MeOH 중에서 2.0 M, 3 eq)에 교반하면서 첨가하였다. 5분 후, 5-메틸티아졸-2-카르발데히드(1 eq)를 첨가하였고, 용액을 1-2시간 동안 교반하였다. 반응을 0℃로 냉각시키고 $NaBH_4$ (1.3 eq)를 첨가하였다. 용액을 밤새 0℃에서 실온으로 교반하였다. 물로 반응을 퀀칭 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 백색 ppt를 제거하였다. MeOH를 진공에서 제거하였고, 잔여물을 EtOAc로 희석하였다. 결과 용액을 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기 물질을 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 미정제 생성물을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피를 통한 정제로 N-메틸-1-(5-메틸티아졸-2-일)메탄아민을 80-85% 수율로 수득하였다.

[0471] *실시예 1.1.30: N-((4-메틸티아졸-2-일)메틸)에탄아민*

[0472] 

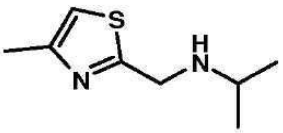
[0473] $EtNH_2$을 사용하여 N-메틸-1-(5-메틸티아졸-2-일)메탄아민과 유사한 공정에 따라서 N-((4-메틸티아졸-2-일)메틸)에탄아민을 제조하였다.

[0474] *실시예 1.1.31: N-((4-메틸티아졸-2-일)메틸)프로판-1-아민*

[0475] 

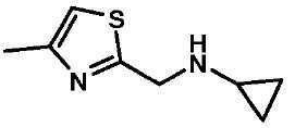
[0476] n-프로필아민을 사용하여 N-메틸-1-(5-메틸티아졸-2-일)메탄아민과 유사한 공정에 따라서 N-((4-메틸티아졸-2-일)메틸)프로판-1-아민을 제조하였다.

[0477] *실시예 1.1.32: N-((4-메틸티아졸-2-일)메틸)프로판-2-아민*

[0478] 

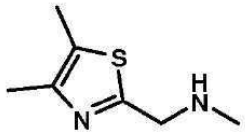
[0479] 이소프로필아민을 사용하여 N-메틸-1-(5-메틸티아졸-2-일)메탄아민과 유사한 공정에 따라서 N-((4-메틸티아졸-2-일)메틸)프로판-2-아민을 제조하였다.

[0480] *실시예 1.1.33: N-((4-메틸티아졸-2-일)메틸)시클로프로판아민*

[0481] 

[0482] 시클로프로판아민을 사용하여 N-메틸-1-(5-메틸티아졸-2-일)메탄아민과 유사한 공정에 따라서 N-((4-메틸티아졸-2-일)메틸)시클로프로판아민을 제조하였다.

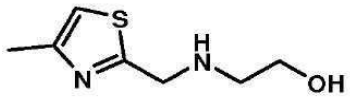
[0483] *실시예 1.1.34: 1-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-N-메틸메탄아민*



[0484]

[0485] N-메틸-1-(5-메틸티아졸-2-일)메탄아민과 유사한 공정에 따라서 1-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-N-메틸메탄아민을 4,5-디메틸티아졸-2-카르복시알데히드로부터 제조하였다.

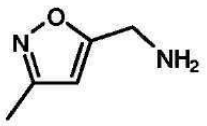
[0486] *실시예 1.1.35: 2-((4-메틸티아졸-2-일)메틸아미노)에탄올*



[0487]

[0488] $Ti(O^iPr)_4$ (3.4 mL, 3.3 g, 11.7 mmol, 1.3 eq)를 Ar하에서 10 mL 무수 MeOH에서 에탄올아민의 교반 용액에 첨가하였다. 10분 후, 4-메틸티아졸-2-카르발데히드 (1 mL, 1.18 g, 9 mmol, 1 eq)를 첨가하였다. 1 h 후, 반응을 0℃로 냉각시키고, $NaBH_4$ (0.44 g, 11.7 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭하였고, 백색 ppt가 형성되었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, MeOH를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc로 희석하였고, 물 (x3), 염수(x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 1.14 g (7.2 mmol, 80% 수율)의 미정제 생성물 2-((4-메틸티아졸-2-일)메틸아미노)에탄올을 수득하여, 추가 정제 없이 사용하였다.

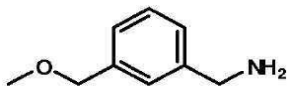
[0489] *실시예 1.1.36: (3-메틸이속사졸-5-일)메탄아민*



[0490]

[0491] 30 mL의 증류된 tert-부틸 알코올 중에서 321 mg (2.27 mmol)의 2-(3-메틸이속사졸-5-일)아세트산, 0.5 mL (2.32 mmol)의 디페닐포스포릴아지드 (DPPA), 및 0.35 mL (2.51 mmol)의 트리에틸아민의 용액을 13.5 h동안 환류하였다. 용액을 농축하였고, 미정제 잔여물을 EtOAc에 용해하였다. 유기층을 1N HCl (3x10 mL) 및 포화된 $NaHCO_3$ 용액 (3x10 mL)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (28% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 연한 황색 고체로서 50 mg (10% 수율)의 보호된 아민을 얻었다. (3-메틸이속사졸-5-일)메탄아민을 그 후 디클로로메탄 중에서 HCl (메탄올 또는 디옥산 중에서) 또는 트리플루오로아세트산으로 처리에 의한 Boc 보호기의 제거로 만들었다.

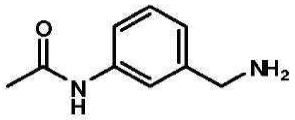
[0492] *실시예 1.1.37: (3-(메톡시메틸)페닐)메탄아민*



[0493]

[0494] 1,3-페닐렌디메탄올을 하기 참고문헌에서 발견되는 공정을 사용하여 (3-(메톡시메틸)페닐)메탄올으로 변환하였다: Liu, Xuan; Zheng, Qi-Huang; Fei, Xiangshu; Wang, Ji-Quan; Ohannesian, David W.; Erickson, Leonard C; Stone, K. Lee; Hutchins, Gary D.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 641-644. (3-(메톡시메틸)페닐)메탄올을 DPPA에 의한 아지드의 형성 및 환원을 포함하는 표준 방법에 따라서 표적 분자로 변환하였다.

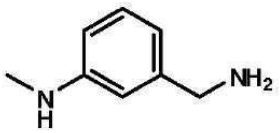
[0495] *실시예 1.1.38: N-(3-(아미노메틸)페닐)아세트아미드*



[0496]

[0497] 0℃에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 tert-부틸 3-아미노벤질카르바메이트 (Hah, Jung-Mi; Martasek, Pavel; Roman, Linda J.; Silverman, Richard B.; J. Med. Chem.; 2003, 46,1661-1669) (287 mg, 1.29 mmol)의 교반된 용액에 Et_3N (0.27 ml, 2.0 mmol) 및 아세틸 클로라이드(0.10 mL, 1.4 mmol)를 첨가하였고, 결과 용액을 실온으로 서서히 가온하였다. 4시간의 추가 교반 후, 반응을 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 층을 분리하였고, 수층을 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 H_2O, 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에서 농축하였다. 잔여 오일을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 60% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 3-아세트아미도벤질카르바메이트 (123.1 mg, 36%)를 제공하였다. N-(3-(아미노메틸)페닐)아세트아미드를 그 후 디클로로메탄 중에서 HCl (메탄올 또는 디옥산 중에서) 또는 트리플루오로아세트산으로 처리에 의해 Boc 보호기의 제거로 만들었다.

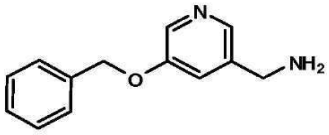
[0498] *실시예 1.1.39: 3-(아미노메틸)-N-메틸아닐린*



[0499]

[0500] 포름알데히드 및 나트륨 시아노브롬하이드리드를 사용하여 표준 환원 아미노화에 따라서 tert-부틸 3-아미노벤질카르바메이트를 tert-부틸 3-(메틸아미노)벤질카르바메이트로 변환하였다. 3-(아미노메틸)-N-메틸아닐린을 그 후 디클로로메탄 중에서 HCl (메탄올 또는 디옥산 중에서) 또는 트리플루오로아세트산의 처리에 의한 Boc 보호기의 제거로 만들었다.

[0501] *실시예 1.1.40: (5-(벤질옥시)피리딘-3-일)메탄아민*



[0502]

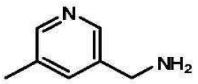
[0503] 25 mL의 DMF 중에서 818 mg (5.34 mmol)의 5-히드록시니코틴산, 1.70 g (12.3 mmol)의 K_2CO_3, 및 1.0 mL (8.41 mmol)의 벤질 브로마이드의 혼합물을 16 h동안 Ar하에서 60℃에서 가열하였다. 혼합물을 면을 통해 여과하였고, 잔여물을 $CHCl_3$에서 용해하였다. 유기층을 물 (2x30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제로 오렌지색 오일로서 363 mg의 메틸 5-(벤질옥시)니코틴에이트를 28% 수율로 제공하였다.

[0504] 0℃에서 10 mL의 THF 중에서 363 mg (1.49 mmol)의 메틸 5-(벤질옥시)니코틴에이트의 교반 용액에 141 mg (3.71 mmol)의 $LiAlH_4$를 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 55분 후, 20.5 mg의 $LiAlH_4$를 첨가하였다. 40 분 후, 반응을 160 μL의 H_2O, 160 μL의 15% 수성 NaOH, 및 480 μL의 염수를 연속적으로 첨가함으로써 퀀칭하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (2 mL MeOH/100 mL $CHCl_3$)에 의한 정제로 250 mg의 (5-(벤질옥시)피리딘-3-일)메탄올 (황색 오일)을 78% 수율로 제공하였다.

[0505] 8 mL의 톨루엔 중에서 250 mg (1.17 mmol)의 (5-(벤질옥시)피리딘-3-일)메탄올의 교반 용액에 310 μL (1.44 mmol)의 DPPA를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하였고 210 μL (1.44 mmol)의 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데크-7-엔] (DBU)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 실온으로 가온하면서 교반을 계속하였다. 약 20 h후, 용액을 EtOAc로 희석하였고, 1N HCl을 pH 7 내지 8로 첨가하였다. 유기층을 물(2x15 mL) 및 염수(15 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 미정제 생성물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (56-60% EtOAc/헥산)로 정제하여 181 mg (65% 수율)의 3-(아지도메틸)-5-(벤질옥시)피리딘을 무색 오일로서 얻었다.

[0506] 0℃에서 6 mL의 THF 중에서 181 mg의 3-(아지도메틸)-5-(벤질옥시)피리딘의 교반 용액에 80.6 mg (2.12 mmol)의 $LiAlH_4$를 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 실온으로 가온하면서 교반을 계속하였다. 30분 후, 반응을 160 μL의 H_2O, 160 μL의 15% 수성 NaOH, 및 480 μL의 염수를 연속적으로 첨가함으로써 퀀칭하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 농축하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 반응에 대해 사용하였다.

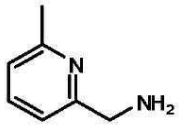
[0507] *실시예 1.1.41: (5-메틸피리딘-3-일)메탄아민*

[0508] 

[0509] 0℃에서 30 mL의 THF 중에서 233 mg (1.70 mmol)의 5-메틸니코틴산(5-플루오로-이소프탈산에 대한 일반 공정에 따라서 합성)의 교반 용액에 181 mg (4.76 mmol)의 $LiAlH_4$를 첨가하였다. 25분 후, 반응을 180 μL의 H_2O, 180 μL의 15% 수성 NaOH, 및 540 μL의 염수를 연속적으로 첨가함으로써 퀀칭하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하여 87 mg의 (5-메틸피리딘-3-일)메탄올을 얻어 추가 정제없이 다음 반응을 위해 사용하였다.

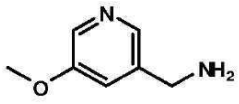
[0510] 니코틴산 벤질 에테르 유도체에 대해 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 (5-메틸피리딘-3-일)메탄아민을 (5-메틸피리딘-3-일)메탄올로부터 합성하였다.

[0511] *실시예 1.1.42: (6-메틸피리딘-2-일)메탄아민*

[0512] 

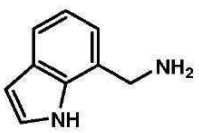
[0513] 디페닐포스포릴 아지드(DPPA) (0.74 mL, 0.9 g, 3.4 mmol, 1.2 eq) 및 1,8-디아자비시클로(5.4.0)운데크-7-엔(DBU) (0.508 mL, 0.52 g, 3.4 mmol, 1.2 eq)을 Ar하에서 7 mL anh. 톨루엔 중에서 (6-메틸피리딘-2-일)메탄올(0.35 g, 2.8 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 밤새 교반 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.47 g (3.2 mmol, 113% 수율)의 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 물질을 5 mL MeOH에 용해하였다. $Pd(OH)_2$ (탄소에서 20중량% 0.040 g)를 첨가하였고, 혼합물을 밤새 H_2하에서 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 필터 케이크를 MeOH로 헹구었다. 용매를 진공에서 제거하여 0.4948 g의 미정제 (6-메틸피리딘-2-일)메탄아민을 수득하였다.

[0514] *실시예 1.1.43: (5-메톡시피리딘-3-일)메탄아민*

[0515] 

[0516] (5-메톡시피리딘-3-일)메탄아민을 니코틴산 벤질 에테르 유도체에 대해 기술한 것과 같은 일반 공정에 따라서 히드록시니코틴에이트로부터 합성하였다.

[0517] *실시예 1.1.44: (1H-인돌-7-일)메탄아민*

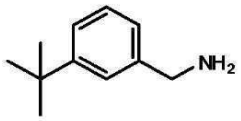
[0518] 

[0519] EtOH (30 mL) 중의 1H-인돌-7-카르발데히드 (1 g, 6.9 mmol), 물(10 mL) 중의 히드록실아민(527 mg, 7.6 mmol)을 첨가한 다음 50% NaOH (1.38 mL 물 중 1.38g)를 첨가하였다. 2시간 동안 환류 후, 에탄올을 감압하에서 제거하였다. 결과 슬러리를 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하였고, 건조시켰다. 미정제 잔여물을 (30%EtOAc/헥산)로 용리하는 실리카겔에서 컬럼크로마토그래피하여 (Z)-1H-인돌-7-카르발데히드 옥심을 80% 수율로 얻었다.

[0520] MeOH (5 mL) 중의 (Z)-1H-인돌-7-카르발데히드 옥심 (100mg, 0.60 mmol), $Pd(OH)_2$ (50 mg)를 첨가하였고 4h 동

안 수소 분위기(풍선 압력) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 그 후 여과하였고, 용매를 증발시켜 정량적 수율로 (1H-인돌-7-일)메탄아민을 수득하였다.

[0521] *실시예 1.1.45: (3-tert-부틸페닐)메탄아민*

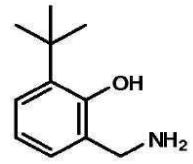
[0522] 

[0523] 0℃에서 피리딘 (11 mL, 140 mmol) 중의 3-tert-부틸페놀 (3 g, 20 mmol)에 트리플산 무수물(4.06 mL, 24 mmol)을 첨가하였고 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 에테르로 희석하였고, 물로 세척하였다. 유기층을 수집하여 묽은 HCl, 물, 염수로 세척하였고, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 휘발물을 감압하에 회전증발기에서 제거하였다. 미정제 3-tert-부틸페닐 트리플루오로메탄술포네이트를 어떤 추가 정제 없이 다음 단계에서 수행하였다.

[0524] DMF (10 mL) 중의 3-tert-부틸페닐 트리플루오로메탄술포네이트 (1.5 g, 6.70 mmol)의 용액에, 시안화 아연(1.57 g, 13.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 120℃로 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 냉각시켰고, 에테르(2500 mL)로 희석하였고, 2N 수산화암모늄(50mL)으로 2회 세척하였다. 에테르 용액을 염수(20 mL)로 세척하였고, 진공에서 농축하여 미정제 혼합물을 얻었다. 미정제 물질을 그 후 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 5% EtOAc)로 정제하여 3-tert-부틸벤조니트릴을 75% 수율로 얻었다.

[0525] MeOH (5 mL) 중의 3-tert-부틸벤조니트릴 (400 mg)에 수성 수산화암모늄(1mL) 및 레이니니켈(촉매)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 2시간 동안 50psi에서 수소화하였다. 그 후 반응 혼합물을 여과하였고 용매를 증발시켰다. (3-tert-부틸페닐)메탄아민을 어떤 정제 없이 사용하였다.

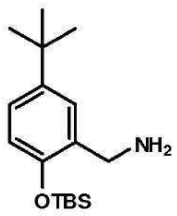
[0526] *실시예 1.1.46: 2-(아미노메틸)-6-tert-부틸페놀*

[0527] 

[0528] 0℃에서 CH_3CN 중에서 히드록실아민 히드로클로라이드 (437 mg, 6.3 mmol)의 교반된 용액에 Et_3N 및 3-tert-부틸-2-히드록시벤즈알데히드 (1.02 g, 5.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였고 24시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였고, 잔여물을 EtOAc 및 H_2O에 용해하였다. 층을 분리하였고, 수층을 EtOAc (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에서 농축하여 3-tert-부틸-2-히드록시벤즈알데히드 옥심(1.01 g, 92%)을 연한 황색 고체로서 제공하였다.

[0529] EtOAc (10 mL) 및 MeOH (10 mL) 중의 3-tert-부틸-2-히드록시벤즈알데히드 옥심 (550 mg, 2.9 mmol)을 15시간 동안 탄소(100 mg) 상의 10% Pd의 존재하에 풍선 압력에서 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 농축하였다. 잔여물을 EtOAc 및 0.5 N HCl (10 mL)에 용해하였다. 층을 분리하였고, 수층을 1N NaOH 용액으로 pH=9까지 처리하였다. 결과 수층을 $CHCl_3$ (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 $CHCl_3$를 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하여 원하는 생성물(123 mg, 23%)을 제공하였다.

[0530] *실시예 1.1.47: (5-tert-부틸-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐)메탄아민*

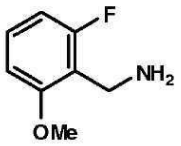
[0531] 

[0532] DMF (5 mL) 중의 5-tert-부틸-2-히드록시벤즈알데히드 (570 mg, 3.2 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(435 mg,

6.4 mmol) 및 TBSCl (576 mg, 3.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하였고, 포화된 수성 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 결과 혼합물을 EtOAc (2 x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 H_2O, 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축하여 5-tert-부틸-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)벤즈알데히드 (1.07 g, 정량)를 제공하였다.

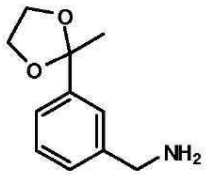
[0533] 2-(아미노메틸)-6-tert-부틸페놀의 기술된 합성과 유사한 방법을 사용하여 (5-tert-부틸-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐)메탄아민을 5-tert-부틸-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)벤즈알데히드로부터 만들었다.

[0534] *실시예 1.1.48: (2-플루오로-6-메톡시페닐)메탄아민*

[0535] 

[0536] 2-(아미노메틸)-6-tert-부틸페놀의 기술된 합성과 유사한 공정을 사용하여 (2-플루오로-6-메톡시페닐)메탄아민을 2-플루오로-6-메톡시벤즈알데히드로부터 합성하였다.

[0537] *실시예 1.1.49: (3-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)메탄아민*

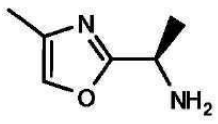
[0538] 

[0539] 3-아세틸벤조니트릴 (1.05 g, 7.2 mmol), 에틸렌 글리콜 (0.81 mL, 14.5 mmol) 및 TsOH (0.65 g, 7.2 mmol)의 교반 용액을 반응이 진한 갈색 현탁액이 되는 시간 동안인 15시간 동안 딘-스타크(Dean-Stark)로 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화된 수성 $NaHCO_3$로 희석하였다. 수층을 분리하였고, 수층을 EtOAc (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(헥산 중 10% EtOAc) 3-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)벤조니트릴 (1.08 g, 79%)을 제공하였다.

[0540] 0℃에서 에테르 중의 $LiAlH_4$ (114 mg, 3.6 mmol)의 교반 용액에 3-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)벤조니트릴 (0.57 g, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였고, H_2O (0.2 mL), 20% NaOH (0.2 mL), 염수 (0.6 mL)로 퀀칭하였다. 결과 혼합물을 1시간 동안 교반하였고, 셀라이트를 통해 여과하였고 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피($CHCl_3$ 중의 10% MeOH)로 정제하여 (3-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)메탄아민 (334 mg, 57%)을 제공하였다.

[0541] 당업계에 공지된 표준 조건을 사용하여 아미드 커플링에 따라서 에틸렌 케탈 보호기를 제거하여 원하는 케톤 유도체를 만들 수 있다.

[0542] *실시예 1.1.50: (R)-1-(4-메틸옥사졸-2-일)에탄아민*

[0543] 

[0544] 0℃에서 CH_2Cl_2 (150mL) 중의 L-세린 메틸 에스테르 히드로클로라이드(5.0 g, 32.0 mmol)의 용액에 Et_3N (4.88 mL, 35.2 mmol), Boc-D-알라닌(6.06 g, 32 mmol), 및 DCC (7.26 g, 35.2 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하였고, 밤새 교반하였다. 모든 용매를 증발시켰고, 잔여물을 에틸 아세테이트로 분말화하였고 침전물을 여과하였다. 여액을 낮은 압력하에서 농축하고 실리카겔에서 크로마토그래피하여(70% 에틸 아세테이트/30% 클로로포름) 86%의 메틸 2-((R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판아미도)-3-히드록시프로파노에이트를

수득하였다.

[0545] Deoxo-fluor™ (비스-(2-메톡시) 아미노 설퍼 트리플루오라이드(1.4 mL , 7.6 mmol)를 -20℃에서 CH_2Cl_2 (50 mL)중의 메틸 2-((R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판아미도)-3-히드록시프로파노에이트 (2.0g, 6.9 mmol)의 용액에 적가하였다. 용액을 30분 동안 교반하였고, $BrCCl_3$ (2.45 mL, 24.8 mmol)를 적가하였다. 반응을 2-3℃에서 8시간 동안 교반하였고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 퀀칭하였고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축하였고, 실리카겔에서 크로마토그래피하여(30% 에틸 아세테이트/ 70% 헥산) 65%의 (R)-메틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸)옥사졸-4-카르복실레이트를 수득하였다.

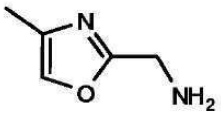
[0546] 0℃에서 THF (25 mL) 중의 (R)-메틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸)옥사졸-4-카르복실레이트 (3.07 g, 11.37 mmol)의 용액에 $LiBH_4$ (17.0 mL, THF 중의 2.0M, 34.0 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하였고, 3시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (11 mL)를 적가하였고 30분 동안 교반하였다. 반응을 0℃로 냉각하였고 17 mL의 1N HCl을 적가하였고 30 mL의 물로 희석하였다. 혼합물을 그 후 에틸 아세테이트로 추출하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축하고, 실리카겔에서 크로마토그래피하여(3% MeOH / 97% 클로로포름) 84%의 (R)-tert-부틸 1-(4-(히드록시메틸)옥사졸-2-일)에틸카르바메이트를 얻었다.

[0547] CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 TPP (873 mg, 3.33 mmol)의 용액에 I_2 (845 mg, 3.33 mmol)를 첨가하였고, 10분 동안 교반하였다. 이미다졸(227 mg, 3.33 mmol)을 첨가하였고, 추가 10분 동안 교반한 후, CH_2Cl_2(15mL) 중의 (R)-tert-부틸 1-(4-(히드록시메틸)옥사졸-2-일)에틸카르바메이트 (537 mg, 2.22 mmol)의 용액을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 포화 aq. $NaHCO_3$, aq. $Na_2S_2O_3$로 연속적으로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 낮은 압력하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔에서 크로마토그래피하여(20% 에틸 아세테이트/80% 헥산) 84%의 (R)-tert-부틸 1-(4-(요오도메틸)옥사졸-2-일)에틸카르바메이트를 수득하였다.

[0548] HMPA (10 mL) 중의 (R)-tert-부틸 1-(4-(요오도메틸)옥사졸-2-일)에틸카르바메이트 (660 mg, 1.87 mmol)의 용액에 $NaCNBH_3$ (470 mg, 7.5 mmol)를 첨가하였다. 반응을 4시간 동안 교반하였고, 빙냉한 물에 붓고 헥산으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하였고, 실리카겔에서 크로마토그래피하여 (10% 에틸 아세테이트/90% 헥산) 38%의 (R)-tert-부틸 1-(4-메틸옥사졸-2-일)에틸카르바메이트를 수득하였다.

[0549] (R)-1-(4-메틸옥사졸-2-일)에탄아민을 그 후 디클로로메탄 중에서 HCl (메탄올 또는 디옥산 중의) 또는 트리플루오로아세트산으로 처리에 의한 Boc 보호기의 제거에 의해 만들었다.

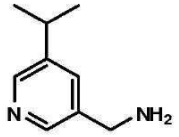
[0550] *실시예 1.1.51: (4-메틸옥사졸-2-일)메탄아민*



[0551]

[0552] (4-메틸옥사졸-2-일)메탄아민을 출발 물질로서 Boc-글리신을 사용하는 (R)-1-(4-메틸옥사졸-2-일)에탄아민의 합성과 유사한 공정을 사용하여 만들었다.

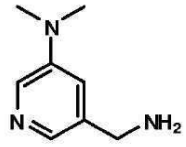
[0553] *실시예 1.1.52: (5-이소프로필피리딘-3-일)메탄아민*



[0554]

[0555] 메틸 5-브로모니코틴에이트를 당업계에 공지된 조건하에서 $LiAlH_4$를 사용하여 (5-브로모피리딘-3-일)메탄올로 환원하였다. 메틸 3-(아미노메틸)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트 및 벤질 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐(메틸)카르바메이트에 대해 기술한 과정과 유사하게 (5-브로모피리딘-3-일)메탄올을 (5-이소프로필피리딘-3-일)메탄아민으로 변환하였다.

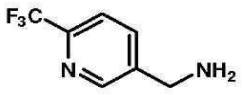
[0556] *실시예 1.1.53: 5-(아미노메틸)-N,N-디메틸피리딘-3-아민*

[0557] 

[0558] 5-메틸 5-아미노니코틴에이트를 당업계에 잘 공지된 공정 및 본원에 기술되는 합성에 따라서 피리딘-3,5-디카르복실산으로부터 만들었다. 19 mL의 CH_3CN 중의 5-메틸 5-아미노니코틴에이트 (283 mg, 1.86 mmol) 및 H_2O 중의 19 mL의 37% 포름알데히드의 교반 용액에 353 mg (5.62 mmol)의 $NaCNBH_3$를 첨가하였고, 50 방울의 아세트산을 첨가하였다. 용액을 실온에서 18.5시간 동안 교반하였고, 40 mL의 EtOAc 및 40 mL의 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하였다. 층을 분리하였고, 유기층을 25 mL 의 포화 $NaHCO_3$ 및 25 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (0.5% MeOH/$CHCl_3$)에 의한 정제로 황색 오일로서 124 mg의 메틸 5-(디메틸아미노)니코틴에이트를 37% 수율로 초래하였다.

[0559] 그 후 본원에 기술되는 (5-이소프로필피리딘-3-일)메탄아민의 합성과 유사한 공정을 사용하여 메틸 5-(디메틸아미노)니코틴에이트를 5-(아미노메틸)-N,N-디메틸피리딘-3-아민으로 변환하였다.

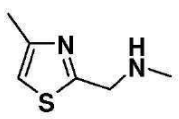
[0560] *실시예 1.1.54: (6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄아민*

[0561] 

[0562] (6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄올 (2.0 g, 11.3 mmol) 및 디페닐 포스포르아지데이트(2.93 mL, 14 mmol)의 혼합물을 건조 톨루엔(20mL)에서 용해하였다. 혼합물을 아르곤하에서 0℃로 냉각하였고, 순수한 DBU (2.1 mL, 14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반한 후, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과된 2-상의 혼합물을 물로 세척하였고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축하였고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 5-(아지도메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (2.3 g, 정량적 수율)의 연한 황색 오일을 얻었다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d: 8.686 (m, 1 H), 7.853 (m, 1 H), 7.723 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 4.518 (s, 2 H).

[0563] -78℃에서 THF 중의 5-(아지도메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (2.6 g, 12.86 mmol)에 LAH (0.54 g, 14.2 mmol)를 첨가하였다. 결과된 혼합물을 15분 동안 교반하였고, 한 시간 동안 실온으로 가온하였다. 그 후 반응을 포화된 수성 NH_4Cl로 퀀칭하였고 몇 시간 동안 교반하였다. 무수 Na_2SO_4를 첨가하여 맑은 2개의 상을 만들었고, 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 합한 유기 용액을 농축하여 적색 시럽(2.1 g)으로서 (6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄아민을 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d: 8.729 (s, 1 H), 7.928 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.706 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 4.054 (s, 2 H).

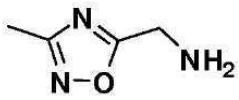
[0564] *실시예 1.1.55: N-메틸-1-(4-메틸티아졸-2-일)메탄아민*

[0565] 

[0566] $Ti(O^iPR)_4$ (1.3 eq)를 Ar하에서 0℃에서 $MeNH_2$ (MeOH 중의 2.0 M, 3 eq)에 교반하면서 첨가하였다. 15분 후, 4-메틸티아졸-2-카르발데히드 (1 eq)를 첨가하였고, 용액을 2-3시간 동안 교반하였다. $NaBH_4$ (1.4 eq, 큰 용량이라면 배치로)를 첨가하였고 0℃에서 실온으로 밤새 교반한 다음, 진공에서 용매를 제거하였다. 잔여물을 물/CH_2Cl_2로 희석하였고, 백색 ppt가 형성되었다. 혼합물을 그 후 셀라이트를 통해 여과하여 백색 ppt를 제거하였고, 층을 분리하였다. 수층을 CH_2Cl_2 (x3)로 추출하였고, 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하

였고, 용매를 진공에서 제거하여 미정제 생성물을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피를 통한 정제로 순수한 생성물을 80-90% 수율로 수득하였다.

[0567] *실시예 1.1.56: (3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메탄아민*



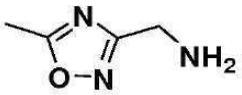
[0568]

[0569] EtOH 및 물의 4:1 혼합물(180mL) 중의 아세토니트릴(5mL, 95 mmol)의 교반된 용액에 NaOH (4.26g, 107 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (7.1g, 0.1 mmol)를 첨가하였고, 반응을 24시간 동안 환류하였다. 그 후 감압하에 농축하였다. 백색 고체를 150 mL의 절대 EtOH에서 용해하였고 여과하여 무기염을 제거하였다. 여액의 농축으로 미정제의 백색 고체를 얻었고, 이것을 이소프로판올로부터 재결정화하여 3.2 g의 (Z)-N'-히드록시아세트이미다미드를 얻었다.

[0570] 무수 THF(200mL) 중의 몰레큘러 시브 3Å의 교반된 현탁액에 (Z)-N'-히드록시아세트이미다미드(900mg, 10.0 mmol)를 첨가하였고 15분 동안 교반하였다. NaH (1.3g, 32.0 mmol)를 첨가하였고, 반응을 45분 동안 교반하였다. 그 후 글리신 메틸 에스테르(1.89g, 10 mmol)를 첨가하였고, 반응을 밤새 환류하였고, 냉각하고 셀라이트로 여과하였고, 농축하였다. 잔여물을 CH_2Cl_2에 용해하였고, 물로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(헥산 중의 40% EtOAc) 460 mg의 tert-부틸 (3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸카르바메이트를 제공하였다.

[0571] TFA에 의한 Boc 기의 표준 탈보호 프로토콜을 사용하여 tert-부틸 (3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸카르바메이트를 (3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메탄아민으로 변환하였다.

[0572] *실시예 1.1.57: (5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메탄아민*



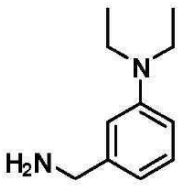
[0573]

[0574] EtOH 및 물의 4:1 혼합물(25mL) 중의 N-Boc-2-아미노아세토니트릴 (3.0g, 19.21 mmol)의 교반된 용액에 NaOH (860mg, 21.5mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드(1.44g, 20.7mmol)를 첨가하였고, 반응을 30시간 동안 교반하였다. 모든 용매를 감압하에 증발시켰다. 고체를 물에서 용해하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하여 1.8g의 (Z)-tert-부틸 2-아미노-2-(히드록시이미노)에틸카르바메이트를 제공하였다.

[0575] EtOH (100mL) 중의 (Z)-tert-부틸 2-아미노-2-(히드록시이미노)에틸카르바메이트 (945mg, 5 mmol) 및 EtOAc (2.0mL, 20.0 mmol)의 교반된 용액에 EtOH (13mL, 50.0mmol) 중의 NaOEt의 용액을 첨가하였고 6시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 냉각시켰고, 모든 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔여물을 물에 용해하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4에서 건조시키고, 농축하여 1.0g의 tert-부틸 (5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸카르바메이트를 제공하였다.

[0576] TFA에 의해 Boc 기의 표준 탈보호 프로토콜을 사용하여 tert-부틸 (5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸카르바메이트를 (5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메탄아민으로 변환하였다.

[0577] *실시예 1.1.58: 3-(아미노메틸)-N,N-디에틸아닐린*



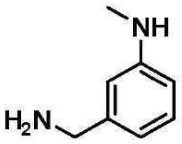
[0578]

[0579] 0℃에서 아세트알데히드 (0.52 ml, 0.4 g, 9.08 mmol, 5 eq)를 11 ml CH_3CN/H_2O (10:1) 중의 tert-부틸 3-아미

노벤질카르바메이트 (3-(아미노메틸) 아닐린 (TCI America)으로부터 유도됨)의 교반 용액에 첨가하였다. 5분 후 $NaBH_3CN$ (0.3 g, 4.54 mmol, 2.5 eq)을 첨가하였다. 반응을 HOAc에 의해 pH ~ 7로 조절하였고 5분 동안 0℃에서 교반하였다. 빙욕을 제거하였고, 반응을 45분 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 희석하였고, EtOAc (x2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.3875 g (1.4 mmol, 77% 수율)의 tert-부틸 3-(디에틸아미노)벤질카르바메이트를 수득하였다.

[0580] 0℃에서 Ar하에 tert-부틸 3-(디에틸아미노)벤질카르바메이트 (0.3875 g, 1.4 mmol, 1 eq)로 채워진 플라스크에 MeOH · HCl (1.25 M, 11 ml, 13.9 mmol, 10 eq)를 첨가하였다. 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 후 빙욕을 제거하였다. 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 포화 수성 $NaHCO_3$와 함께 30분 동안 교반하였고, CH_2Cl_2 (x2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기층을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 0.191 g (1.07 mmol, 77% 수율)의 생성물을 수득하였다.

[0581] *실시예 1.1.59: 3-(아미노메틸)-N-메틸아닐린*

[0582] 

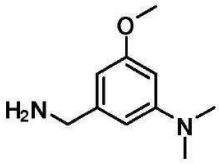
[0583] Ar하에서 10 ml 무수 DMF 중의 출발 tert-부틸 3-아미노벤질카르바메이트 (0.925g, 4.16 mmol, 1 eq, 3-(아미노메틸)아닐린 (TCI America)으로부터 유도됨)의 교반된 용액을 벤질 브로마이드 (0.54 ml, 0.78g, 4.58 mmol, 1.1 eq) 및 Et_3N (0.75 ml, 0.55g, 1.3 eq)으로 처리하였다. 48시간 동안 교반 후, 반응을 물로 희석하였고, EtOAc (x2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(x4), 염수(x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.3937 g (1.26 mmol, 30% 수율)의 tert-부틸 3-(벤질아미노)벤질카르바메이트를 수득하였다.

[0584] CH_2O (aq, 37%) (0.112 ml, 0.12 g, 1.51 mmol, 2 eq)를 5 ml CH_3CN 중의 tert-부틸 3-(벤질아미노)벤질카르바메이트 (0.2353 g, 0.753 mmol, 1 eq)의 교반된 용액에 첨가하였다. 10분 후, $NaBH_3CN$ (0.0615 g, 0.98 mmol, 1.3 eq)을 첨가하였다. 반응을 HOAc에 의해 pH ~ 7로 조절하였다. 2 h 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 포화된 수성 $NaHCO_3$/EtOAc로 희석하였고, 수층을 분리하였다. 유기층을 물(x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 0.2482 g (0.76 mmol, 100% 수율)의 tert-부틸 3-(벤질(메틸)아미노)벤질카르바메이트를 수득하였다.

[0585] 20% $Pd(OH)_2$ 0.076 g)를 10 ml EtOH 중의 tert-부틸 3-(벤질(메틸)아미노)벤질카르바메이트 (0.248 g, 0.76 mmol, 1 eq)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. H_2 풍선을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc (x3)로 헹구었다. 유기물을 합하고, 용매를 진공에서 제거하여 tert-부틸 3-(메틸아미노)벤질카르바메이트를 수득하였다.

[0586] 본원에 기술되는 Boc 기의 표준 탈보호 프로토콜을 사용하여 3-(아미노메틸)-N-메틸아닐린을 tert-부틸 3-(메틸아미노)벤질카르바메이트로부터 만들었다.

[0587] *실시예 1.1.60: 3-(아미노메틸)-5-메톡시-N,N-디메틸아닐린*

[0588] 

[0589] Ar 하에서 0℃에서 $SOCl_2$ (3.4 ml, 5.61g, 47.1 mmol, 5 eq)를 20 ml 무수 MeOH 중의 3,5-디니트로벤조산 (2.0 g, 9.43 mmol, 1 eq, Aldrich)의 교반된 용액에 적가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 용매를

진공에서 제거하였고, 잔여물을 EtOAc에 용해하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (x2), 물(x3), 염수(x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 2.12 g (9.38 mmol, 99% 수율)의 메틸 3,5-디니트로벤조에이트를 수득하였다.

[0590] Ar 하에서 10 ml 무수 MeOH 중의 메틸 3,5-디니트로벤조에이트 (1.5 g, 6.63 mmol, 1 eq)를 85℃에서 환류로 가열하였다. LiOMe (MeOH 중의 1.0 M, 13.3 ml, 13.3 mmol, 2 eq)를 환류 용액에 첨가하였다. 4시간 후, 반응을 실온으로 냉각시켰고, 혼합물을 진한 HCl에 의해 pH ~ 3으로 조절하였다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔여물을 EtOAc에 용해하였다. 유기층을 포화된 수성 $NaHCO_3$ (x2), 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.7705 g (3.70 mmol, 56% 수율)의 메틸 3-메톡시-5-니트로벤조에이트를 수득하였다.

[0591] Ar 하에서 0℃에서 수소화 알루미늄리튬(0.1116g, 2.94 mmol, 1.5 eq)을 10ml 무수 Et_2O 중의 메틸 3-메톡시-5-니트로벤조에이트 (0.408 g, 1.96 mmol, 1 eq)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 출발 물질은 밤새 교반한 후에도 여전히 존재하였다. 추가 LAH (0.1116g, 2.94 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 2시간 후 반응을 물로 퀀칭하였다. 반응을 포화된 수성 $NaHCO_3$로 희석하였고, EtOAc (x2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.2463 g (1.33 mmol, 68% 수율)의 (3-메톡시-5-니트로페닐)메탄올을 수득하였다.

[0592] 디페닐포스포릴 아지드(0.316 ml, 0.4 g, 1.46 ml, 1.1 eq) 및 1,8-디아자비시클로(5.4.0)운데크-7-엔 (0.219 ml, 0.22g, 1.46 mmol, 1.1 eq)을 Ar 하에서 10 ml 무수 톨루엔 중의 (3-메톡시-5-니트로페닐)메탄올의 교반 용액에 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.278 g (1.34 mmol, 100% 수율)의 1-(아지도메틸)-3-메톡시-5-니트로벤젠을 수득하였다.

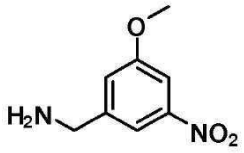
[0593] 10% Pd/C (0.028g)를 10 ml MeOH 중의 1-(아지도메틸)-3-메톡시-5-니트로벤젠의 교반 용액에 첨가하였다. H_2 풍선을 첨가하였다. 밤새 교반 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc (x3)로 헹구었다. 유기물을 진공에서 제거하였다. 잔여물을 물에 용해하였고, Et_2O (x1)로 추출하였다. 물을 진공에서 제거하여 0.161 g (1.06 mmol, 100% 수율)의 미정제 3-(아미노메틸)-5-메톡시아닐린을 수득하였고, 정제 없이 사용하였다.

[0594] Et_3N (0.3 ml, 0.2 g, 2.12 mmol, 2 eq) 및 $(Boc)_2O$ (0.24 ml, 0.23g, 1.06 mmol, 1 eq)를 Ar 하에서 0℃에서 10ml 무수 MeOH 중의 3-(아미노메틸)-5-메톡시아닐린 (0.161g, 1.06 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 순차적으로 첨가하였다. 0℃에서 실온으로 밤새 교반한 후 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc에 용해시켰고, 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 약간의 불순물을 가지는 0.0975 g (0.39 mmol, 36% 수율)의 tert-부틸 3-아미노-5-메톡시벤질카르바메이트를 수득하였다.

[0595] CH_2O (aq, 37%) (0.12 ml, 0.127g, 1.56 mmol, 4 eq)를 5 ml CH_3CN 중의 tert-부틸 3-아미노-5-메톡시벤질카르바메이트 (0.0975g, 0.39 mmol, 1 eq)의 교반된 용액에 첨가하였다. 10분 후, $NaBH_3CN$ (0.056 g, 0.897 mmol, 2.3 eq)를 첨가하였다. 반응을 HOAc에 의해 pH ~ 7로 조절하였다. 밤새 교반 후, 반응을 Et_2O/물로 희석하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (x2), 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.0638g (0.228 mmol, 58% 수율)의 tert-부틸 3-(디메틸아미노)-5-메톡시벤질카르바메이트를 수득하였다.

[0596] 3-(아미노메틸)-5-메톡시-N,N-디메틸아닐린을 본원에서 기술되는 Boc 기의 표준 탈보호 프로토콜을 사용하여 tert-부틸 3-(디메틸아미노)-5-메톡시벤질카르바메이트로부터 만들었다.

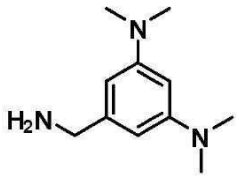
[0597] *실시예 1.1.61: (3-메톡시-5-니트로페닐)메탄아민*



[0598]

[0599] PPh_3 (0.0707 g, 0.27 mmol, 1.1 eq)를 5 ml THF 중의 1-(아지도메틸)-3-메톡시-5-니트로벤젠 (본원에 기술된 합성)의 교반 용액에 첨가하였다. 5분 후, 1 ml의 물을 첨가하였고, 반응을 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc에서 용해하였고, 1N HCl (x1)로 추출하였다. 수층을 1N NaOH에 의해 pH > 8로 조절하였고, EtOAc (x1)로 추출하였다. 이 유기 부분을 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 0.030 g (0.16 mmol, 67% 수율)의 생성물을 수득하였다.

[0600] *실시예 1.1.62: 5-(아미노메틸)-N1,N1,N3,N3-테트라메틸벤젠-1,3-디아민*



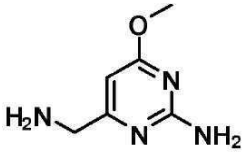
[0601]

[0602] 20% $Pd(OH)_2$ (0.13 g)를 10 ml EtOH 중의 3,5-디니트로벤조니트릴 (0.50 g, 2.59 mmol, 1 eq, Aldrich)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. H_2 풍선을 첨가하였다. 주말동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 EtOH (x3)로 헹구었다. 유기물을 진공에서 제거하였다. 잔여물을 $CHCl_3$에서 교반하였고, 결과 혼합물을 여과하였다(x3). $CHCl_3$ 부분을 합하였고, 용매를 진공에서 제거하여 미정제 3,5-디아미노벤조니트릴을 수득하였다.

[0603] CH_2O (aq, 37%) (0.68 ml, 0.7412 g, 9.08 mmol, 6 eq)를 10 ml CH_3CN 중의 3,5-디아미노벤조니트릴 (0.2076 g, 1.51 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 10분 후 $NaBH_3CN$ (0.45 g, 6.8 mmol, 4.5 eq)을 첨가하였다. 반응을 HOAc에 의해 pH ~ 7로 조절하였다. 밤새 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc에 용해하였고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (x2), 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.1145 g (0.59 mmol, 39% 수율) 의 3,5-비스(디메틸아미노)벤조니트릴을 수득하였다.

[0604] $NaBH_4$ (0.067g, 1.77 mmol, 3 eq)를 50℃에서 5 ml EtOH 중의 3,5-비스(디메틸아미노)벤조니트릴 (0.1145 g, 0.59 mmol, 1 eq) 및 $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (0.0161 g, 0.059 mmol, 10 mol %)의 교반 용액에 첨가하였다. 2시간 후, 반응은 완료되지 않았다. 추가 $NaBH_4$ (0.0245 g, 0.64 mmol, 1.1 eq)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응을 실온으로 냉각시켰고, 3N HCl을 pH = 1-2로 첨가하였다. 1 h 동안 교반한 후, 반응을 진공에서 농축하였다. 잔여물을 EtOAc (x2)로 추출하였다. 수층을 1 N NaOH에 의해 pH = 8-9로 조절하였다. 물을 진공에서 제거하였다. 잔여물을 $CHCl_3$로 교반하였고, 셀라이트를 통해 여과하였고, Na_2SO_4를 통해 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 0.0807 g (0.22 mmol, 37% 수율)의 생성물을 수득하였다.

[0605] *실시예 1.1.63: 4-(아미노메틸)-6-메톡시피리미딘-2-아민*



[0606]

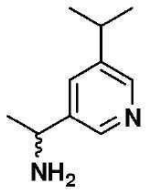
[0607] NaH (오일 중에서 60% 분산, 0.201 g, 5.02 mmol, 2 eq)를 0℃에서 2ml 무수 DMF 중의 4-클로로-6-메톡시피리미딘-2-아민 (0.400 g, 2.51 mmol, 1 eq, Aldrich) 및 MeI (0.5 ml, 1.07 g, 7.52 mmol, 3 eq)의 교반 용액에

첨가하였다. 1시간 후, 반응을 물로 퀀칭하였고 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기층을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.180 g (0.96 mmol, 38% 수율)의 4-클로로-6-메톡시-N,N-디메틸피리미딘-2-아민을 수득하였다.

[0608] 10 ml 무수 DMF 중의 4-클로로-6-메톡시-N,N-디메틸피리미딘-2-아민 (0.350 g, 2.19 mmol, 1eq)의 용액을 5분 동안 Ar으로 탈기하였다. $Zn(CN)_2$ (0.155g, 1.32 mmol, 0.6 eq) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.253 g, 0.219 mmol, 10 mol %)를 첨가하였고, 혼합물을 95℃로 가열하였다. 23시간 후, 반응을 실온으로 냉각시켰고, 혼합물을 Et_2O 및 NH_4OH (28%)로 희석하였다. 1시간 동안 교반 후, 층을 분리하였다. 유기층을 물(x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기층을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.214 g (1.43 mmol, 65% 수율) 의 2-아미노-6-메톡시피리미딘-4-카르보니트릴을 수득하였다.

[0609] 10% Pd/C (0.010 g)를 4 ml HOAc 중의 2-아미노-6-메톡시피리미딘-4-카르보니트릴(0.107g, 0.71mmol, 1 eq)의 교반된 용액에 첨가하였다. H_2 풍선(20 psi)을 첨가하였다. 2 h 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 MeOH로 헹구었다. 유기층을 합하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 1 N NaOH를 pH > 8까지 첨가하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc (30 ml) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (1ml)에서 교반하였다. 30 분 후, Na_2SO_4를 첨가하였고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 0.1044 g (0.68 mmol, 95% 수율)의 생성물을 수득하였다.

[0610] *실시예 1.1.64: 1-(5-이소프로필피리딘-3-일)에탄아민*



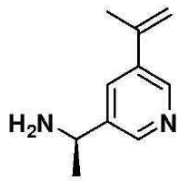
[0611]

[0612] ^{i}PrOH (20mL) 및 H_2O (10mL) 중에서 1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄온 (600 mg, 3.0 mmol), 칼륨 이소프로페닐트리플루오로보레이트(148 mg, 3.0 mmol), 및 Et_3N (1.25 mL, 9.0 mmol)의 교반된 용액을 10분 동안 아르곤으로 탈기한 후, $PdCl_2$ (dppf)-CH_2Cl_2 (74 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 5시간 동안 환류로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 에테르 및 H_2O로 희석하였다. 층을 분리하였고, 수층을 에테르(2 x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 (헥산 중의 30% EtOAc) 정제하여 460 mg의 1-(5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)에탄온을 제공하였다.

[0613] 95% EtOH 중의 1-(5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)에탄온 (460 mg, 2.86 mmol)의 교반된 용액에 물 (5.8mL) 및 10% NaOH (5.8mL)의 혼합물 중의 $NH_2OH \cdot HCl$ (1.19g, 17.14 mmol)의 용액을 첨가하였고 2.5시간 동안 환류하였다. 모든 용매를 제거하였다. 잔여물을 $CHCl_3$에서 용해하였고, 물로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하여 400mg의 미정제 1-(5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)에탄온 옥심을 수득하였다.

[0614] MeOH.HCl (1.25M, 8 mL) 중의 1-(5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)에탄온 옥심 (400 mg)의 교반된 용액에 10% Pd/C (40 mg)를 첨가하였고, 4시간 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. 촉매를 여과하였고, 잔여물을 5 mL의 25% 수성 NH_3에 용해하였고, $CHCl_3$로 추출하였고, 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(10% MeOH/90% $CHCl_3$과 0.25%의 Et_3N을 혼합)로 정제하여 155 mg의 생성물을 제공하였다.

[0615] *실시예 1.1.65: (R)-1-(5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)에탄아민*



[0616]

[0617] 0℃에서 무수 MeOH (50mL) 중의 1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄온 (5.0 g, 25.0 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$ (1.32g, 35.0mmol)를 첨가하였고, 반응을 실온으로 가온하였다. 모든 용매를 제거하였다. 잔여물을 냉수에 용해하였고, EtOAc (2x 70mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 40% EtOAc)로 정제하여 4.555 g의 1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄올을 제공하였다.

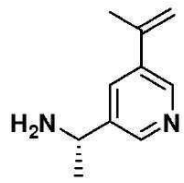
[0618] 0℃에서 무수 Et_2O (50mL) 중의 1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄올 (2.0 g)의 교반된 용액에 비닐 아세테이트 (2 mL), 4Å 몰레큘러 시브(2.0g), *Candida Antarctica*로부터 고정된 리파아제(200 mg)를 첨가하였고, 반응을 16 시간 동안 교반하였다. 촉매 및 몰레큘러 시브를 여과하였고 용매를 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 30% EtOAc)로 1.0 g의 (S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄올 및 1.18 g의 (R)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸 아세테이트를 제공하였다.

[0619] ^{i}PrOH (30mL) 및 H_2O (15 mL) 중에서 (S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄올 (950 mg, 4.7 mmol), 칼륨 이소프로페닐트리플루오로보레이트 (730 mg, 4.94 mmol), 및 Et_3N (1.95 mL, 14.1 mmol)의 교반 용액을 10분 동안 아르곤으로 탈기하였고, 그 후 $PdCl_2$ (dppf)·CH_2Cl_2 (192 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 4시간 동안 환류로 가열하였다. 용매를 실온으로 냉각시켰고, 에테르 및 H_2O로 희석하였다. 층을 분리하였고, 수층을 에테르로 추출하였다(2x50 mL). 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(헥산 중의 60% EtOAc) 520 mg의 (S)-1-(5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)에탄올을 제공하였다.

[0620] DPPA (0.55 mL, 2.55 mmol)를 톨루엔 (5mL) 중의 (S)-1-(5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)에탄올 (347 mg, 2.13 mmol)에 첨가하였고, 반응을 0℃로 냉각시켰다. DBU (0.38 mL, 2.55 mmol)를 첨가하였고, 반응을 실온으로 가온하였고 밤새 교반하였고, EtOAc로 희석하였고, 물로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(헥산 중의 35% EtOAc) 340 mg의 (R)-3-(1-아지도에틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘을 제공하였다.

[0621] MeOH.HCl (1.25M, 10 mL) 중의 (R)-3-(1-아지도에틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘 (340 mg)의 교반된 용액에 10% Pd/C (50 mg)을 첨가하였고, 12시간 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. 촉매를 여과하였고, 잔여물을 5 mL의 25% 수성 NH_3에 용해하였고, $CHCl_3$로 추출하였고, 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(10% MeOH/90% $CHCl_3$을 0.25%의 Et_3N과 혼합)에 의한 정제로 246mg의 (R)-1-(5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)에탄아민을 제공하였다.

[0622] *실시예 1.1.66: (S)-1-(5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)에탄아민*

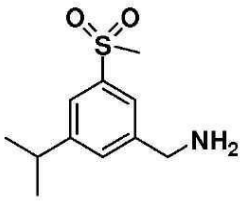


[0623]

[0624] MeOH (20mL) 중의 (R)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에틸 아세테이트 (1.21 g, 4.96 mmol, 본원에 기술되는 합성)의 교반된 용액에, K_2CO_3 (1.37g, 9.92 mmol)를 첨가하였고, 반응을 1시간 동안 교반하였다. 모든 용매를 제거하였고, 잔여물을 냉수에 용해하였고, (2x 50mL)로 추출하여, 1.0 g의 미정제 (R)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄올을 제공하였다.

[0625] (R)-1-(5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)에탄아민에 대해 기술한 것과 동일한 화학 반응에 따라서 (R)-1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄올을 (S)-1-(5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)에탄아민으로 변환하였다.

[0626] *실시예 1.1.67: (3-이소프로필-5-(메틸술포닐)페닐)메탄아민*

[0627] 

[0628] 75℃에서 20 mL의 H_2O 중에서 3.2 g (25.4 mmol)의 Na_2SO_3 및 6.2 g (73.8 mmol)의 $NaHCO_3$의 교반 슬러리에 5.0 g (24.4 mmol)의 3,5-디메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드를 몇몇 부분으로 첨가하였다. 2시간 후 75℃에서, 3.5 g (37.0 mmol)의 클로로아세트산을 부분적으로 첨가한 후 3 mL의 H_2O 중의 1.5 g (37.5 mmol)의 NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 13시간 동안 135℃에서 교반하였고, 3 N HCl을 pH= 1까지 첨가하였다. 무색의 침전물이 형성되었고, 혼합물을 흡인여과기를 통해 여과하여, 3.8 g의 1,3-디메틸-5-(메틸술포닐)벤젠을 84% 수율로 제공하였다.

[0629] 25 mL의 피리딘 및 50 mL의 H_2O 중의 5.2 g (28.2 mmol)의 1,3-디메틸-5-(메틸술포닐)벤젠의 교반 혼합물에 120℃에서 밤새 9, 3g 부분으로 27 g의 $KMnO_4$을 첨가하였고, 혼합물을 흡인여과기를 통해 뜨겁게 여과하였다. 용액을 $CHCl_3$로 약 2-3회 세척하였고, pH = 1-2로 산성화하였다. 형성된 5-(메틸술포닐)이소프탈산의 무색의 침전물을 흡인여과기를 통해 여과하였고, 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

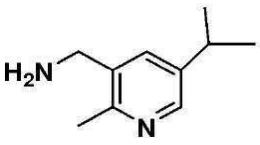
[0630] 60 mL의 MeOH 중의 3.5 g (14.3 mmol)의 5-(메틸술포닐)이소프탈산의 교반 혼합물에 약 30분의 기간에 걸쳐 11.5 mL (158 mmol)의 $SOCl_2$ 를 적가하였다. 39 h 후, 용액을 농축하였고, 포화 $NaHCO_3$ 및 $CHCl_3$를 첨가하였다. 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 디메틸 5-(메틸술포닐)이소프탈레이트 생성물을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0631] 100 mL의 THF 및 100 mL의 MeOH 중의 4.57 g (16.8 mmol)의 디메틸 5-(메틸술포닐)이소프탈레이트의 교반 용액에 17 mL의 물 중의 671 mg (16.8 mmol)의 NaOH를 첨가하였다. 용액을 실온에서 29.5시간 동안 교반한 후 농축하였다. 수층을 $CHCl_3$ (2x)로 세척한 후 1 N HCl에 의해 pH =1로 산성화하였다. 침전물이 형성되었고, 혼합물을 흡인여과기를 통해 여과하였다. 3-(메톡시카르보닐)-5-(메틸술포닐)벤조산 (2.85 g-62% 수율)의 무색의 고체를 추가 정제없이 사용하였다.

[0632] 대응하는 아지드, 메틸 3-(아지도메틸)-5-(메틸술포닐)벤조에이트를 본원에 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 3-(메톡시카르보닐)-5-(메틸술포닐)벤조산으로부터 합성하였다.

[0633] 6 mL의 MeOH 중에서 147 mg (0.546 mmol)의 메틸 3-(아지도메틸)-5-(메틸술포닐)벤조에이트 및 18.5 mg의 10% Pd/C의 혼합물을 H_2 풍선하에서 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 농축하였다. 미정제 (3-이소프로필-5-(메틸술포닐)페닐)메탄아민 (101 mg)을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0634] *실시예 1.1.68: (5-이소프로필-2-메틸피리딘-3-일)메탄아민*

[0635] 

[0636] 0℃에서 20 mL의 THF 중에서 1.1 g (9.47 mmol)의 메틸 아세토아세테이트의 교반 용액에 THF 중의 약 10 mL의 ^tBuOK (1.0 M)를 적가하였다. 빙욕을 제거하였고, 교반을 실온에서 계속하였다. 1 h 후, 0.5 mL의 ^tBuOK를 첨가하였고, 10분 후, 1.12 g (10 mmol)의 DABCO (1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄) 및 4.23 g (13.8 mmol)의 빈아미디늄 헥사플루오로포스페이트 염(Davies, I. W., et al. J. Org. Chem. 2000, 65, 4571)을 첨가하였다. 혼합

물을 45℃에서 가열하였고, 3시간 후, 1.35 g (17.5 mmol)의 NH_4OAc를 첨가하였다. 온도를 80℃로 증가시켰고, 1시간 후, 130 mg의 NH_4OAc를 첨가하였다. 4 h 후, 반응을 45 mL의 물로 퀀칭하였다. 수층을 EtOAc (4x)로 추출하였고, 합한 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (45% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 황색 오렌지 색 오일로서 1.44 g의 메틸 5-클로로-2-메틸니코틴에이트를 약 80% 수율로 제공하였다.

[0637] 0℃에서 20 mL의 THF 중의 950 mg (5.12 mmol)의 메틸 5-클로로-2-메틸니코틴에이트의 교반 용액에 500 mg (13.2 mmol)의 $LiAlH_4$를 2부분으로 첨가하였다. 약 1시간 동안 0℃에서 교반한 후, 0.5 mL의 H_2O, 0.5 mL의 15% NaOH (수성), 및 1.5 mL의 염수를 연속해서 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 교반을 2시간 동안 계속하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (2% MeOH/$CHCl_3$)에 의한 정제로 오렌지-옐로 색 오일로서 399 mg의 (5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메탄올을 50% 수율로 제공하였다.

[0638] 실온에서 10 mL의 톨루엔 중의 399 mg (2.55 mmol)의 (5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메탄올의 교반 용액에 660 μL (3.06 mmol)의 DPPA (디페닐포스포릴 아지드)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각하였고, 450 μL의 DBU (1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 실온으로 가온하면서 교반을 계속하였다. 16시간 후, 1N HCl을 pH = 8로 첨가하였다. 물을 첨가하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (45% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 황색 오일로서 3-(아지도메틸)-5-클로로-2-메틸피리딘을 정량적 수율로 제공하였다.

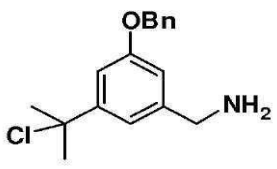
[0639] 본원에 기술되는 일반 공정에 따라서 (5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메탄아민을 3-(아지도메틸)-5-클로로-2-메틸피리딘으로부터 합성하였다

[0640] 본원에 기술된 바와 같은 일반 공정에 따라서 Boc 보호된 아민 (tert-부틸 (5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸카르바메이트)을 (5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메탄아민으로부터 합성하였다.

[0641] 7.2 mL의 이소프로판올 및 2.8 mL의 H_2O(탈기됨) 중의 262 mg (1.02 mmol)의 tert-부틸 (5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸카르바메이트, 163 mg (1.08 mmol)의 칼륨 이소프로페닐트리플루오로보레이트, 및 450 μL (4.28 mmol)의 $^tBuNH_2$의 용액에 85.5 mg (0.105 mmol)의 $PdCl_2$(dppf) CH_2Cl_2를 첨가하였다. 15시간 동안 120℃에서 용액을 가열한 후, H_2O 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (40% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 황색 오일로서 31.7 mg의 1-(2-메틸-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)-N-((옥소보릴)메틸렌)메탄아민을 12% 수율로 제공하였다.

[0642] 50℃에서 4 mL의 EtOH 중에서 96.6 mg (0.370 mmol)의 1-(2-메틸-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)-N-((옥소보릴)메틸렌)메탄아민 및 88.5 mg (0.372 mmol)의 $CoCl_2 \cdot 6H_2O$의 교반된 용액에 160 mg의 $NaBH_4$를 2부분으로 첨가하였다. Ar하에서 5시간 동안 50℃에서 혼합물을 가열한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 5 N HCl을 pH = 1까지 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였고 농축하였다. 물을 첨가하였고, NH_4OH를 pH = 9까지 첨가하였다. 수층을 (40 mL의 $CHCl_3$: 5 mL의 MeOH: 5 mL H_2O) (2x)의 추출물과 함께 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. (5-이소프로필-2-메틸피리딘-3-일)메탄아민을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0643] *실시예 1.1.69: (3-(벤질옥시)-5-(2-클로로프로판-2-일)페닐)메탄아민*

[0644] 

[0645] 30 mL의 DMF 중에서 1.98 g (9.42 mmol)의 디메틸 5-히드록시이소프탈레이트 3.0 g (21.7 mmol)의 K_2CO_3 및 1.8 mL (15.1 mmol)의 BnBr의 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 면을 통해 여과하였고, 물 및 $CHCl_3$을 첨가하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (15% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 무색의 고체로서 2.64 g의 디메틸 5-(벤질옥시)이소

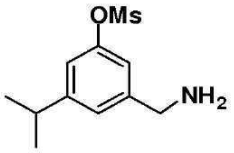
프탈레이트를 93% 수율로 제공하였다.

[0646] 본원에 기술된 바와 같은 일반 공정에 따라서 3-(벤질옥시)-5-(메톡시카르보닐)벤조산을 디메틸 5-(벤질옥시)이소프탈레이트로부터 합성하였다.

[0647] 본원에 기술된 바와 같은 일반 공정에 따라서 1-(아지도메틸)-3-(벤질옥시)-5-(2-클로로프로판-2-일)벤젠을 3-(벤질옥시)-5-(메톡시카르보닐)벤조산으로부터 합성하였다.

[0648] 5 mL의 MeOH 중에서 103 mg의 1-(아지도메틸)-3-(벤질옥시)-5-(2-클로로프로판-2-일)벤젠 및 10.4 mg의 10% Pd/C의 혼합물을 실온에서 H_2 풍선하에 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 농축하였다. (3-(벤질옥시)-5-(2-클로로프로판-2-일)페닐)메탄아민을 추가 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0649] *실시예 1.1.70: 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐 메탄 술포네이트*

[0650] 

[0651] 본원에 기술된 바와 같은 일반 공정에 따라서 1-(아지도메틸)-3-(벤질옥시)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤젠을 3-(벤질옥시)-5-(메톡시카르보닐)벤조산으로부터 합성하였다.

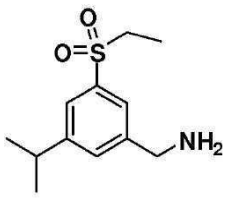
[0652] 10 mL의 EtOAc 중에서 573 mg (1.97mmol)의 1-(아지도메틸)-3-(벤질옥시)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤젠, 0.5 mL의 BOC_2O, 및 60.5 mg의 10% Pd/C의 혼합물을 H_2 풍선하에서 실온에서 11.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 336 mg의 tert-부틸 3-(벤질옥시)-5-이소프로필벤질카르바메이트를 62 % 수율로 제공하였다.

[0653] 본원에 기술된 바와 같은 일반 공정에 따라서 tert-부틸 3-히드록시-5-이소프로필벤질카르바메이트를 tert-부틸 3-(벤질옥시)-5-이소프로필벤질카르바메이트로부터 합성하였다.

[0654] 0℃에서 3 mL의 CH_2Cl_2 및 300 μL의 피리딘 중의 91.8 mg의 tert-부틸 3-히드록시-5-이소프로필벤질카르바메이트의 교반 용액에 30 μL (0.386 mmol)의 MsCl을 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 75분 동안 실온에서 교반한 후, 50 μL의 Et_3N을 첨가하였다. 30분 후, 용액을 농축하였고, EtOAc 및 H_2O를 첨가하였다. 유기층을 15mL의 염수로 세척하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (40% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 연한 황색 오일로서 96.2 mg의 3-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)-5-이소프로필페닐 메탄술포네이트를 약 80% 수율로 제공하였다.

[0655] 본원에 기술된 Boc 기의 표준 탈보호 프로토콜을 사용하여 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐 메탄술포네이트를 3-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)-5-이소프로필페닐 메탄술포네이트로부터 만들었다.

[0656] *실시예 1.1.71: (3-(에틸술포닐)-5-이소프로필페닐)메탄아민*

[0657] 

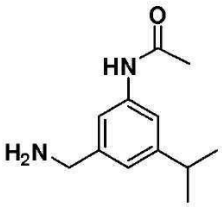
[0658] 실온에서 70 mL의 MeOH 중의 4.1 g (73.1 mmol)의 KOH의 교반 용액에 5 g (36.2 mmol)의 3,5-디메틸벤젠티올을 첨가하였다. 1.5 h 후, 5.4 mL의 EtBr을 첨가하였고, 용액을 실온에서 약 40분 동안 교반하였고, 60℃에서 75분 동안 가열하였다. 물(300 mL) 및 CH_2Cl_2 (100 mL)를 첨가하였고, 수층을 CH_2Cl_2 (2x) (1x100 mL 및 1x50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 미정제 황색 액체의 (3,5-디메틸페닐)(에틸)술판을 추가 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0659] 120℃에서 15 mL의 피리딘 및 50 mL의 H_2O 중의 (3,5-디메틸페닐)(에틸)술판의 교반 혼합물에 3부분으로 36 g의

$KMnO_4$를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12.5시간 동안 가열하였고, 그것을 냉각시키고, 흡인여과기를 통해 여과하였다. 수층을 $CHCl_3$ (2x)로 추출하였고, 진한 HCl을 pH=1까지 수층에 첨가하였다. 고체가 침전되었고, 혼합물을 흡인여과기를 통해 여과하여 무색의 고체로서 1.86 g (31% 수율)의 5-(에틸술포닐)이소프탈산을 얻어서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0660] 본원에 기술되는 Boc 기의 표준 탈보호 프로토콜을 사용하여 (3-(에틸술포닐)-5-이소프로필페닐)메탄아민을 5-(에틸술포닐)이소프탈산으로부터 합성하였다.

[0661] *실시예 1.1.72: N-(3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐)아세트아미드*

[0662] 

[0663] 90℃에서 56 mL의 EtOH 및 5.6 mL의 H_2SO_4 중의 2.4 g (9.92 mmol)의 2-아미노-3-브로모-5-니트로벤조니트릴의 교반 혼합물에 5.0 g의 $NaNO_2$를 몇몇 부분으로 첨가하였다. 36.5 h 후, H_2O를 첨가하였고, 수층을 $CHCl_3$로 추출하였다. 더 많은 H_2O를 첨가하였고 수층을 $CHCl_3$로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (5% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 황색 고체로서 3-브로모-5-니트로벤조니트릴을 초래하였다.

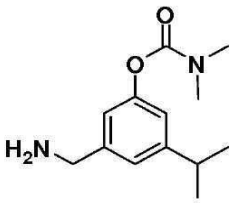
[0664] 5 mL의 THF 및 5 mL의 EtOH 중의 845 mg (3.72 mmol)의 3-브로모-5-니트로벤조니트릴 교반 용액에 4.2 g (18.6 mmol)의 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$를 몇몇 부분으로 첨가하였다. 반응은 약간 발열성이었고 실온에서 약 12.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고, 30 mL의 2 N NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, H_2O 및 EtOAc를 첨가하였고, 유기층을 50 mL의 H_2O 및 40 mL의 염수로 세척하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였고 염수로 세척하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (35% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 황색 고체로서 461 mg의 3-아미노-5-브로모벤조니트릴을 63% 수율로 제공하였다.

[0665] 3 mL의 피리딘 중의 103 mg (0.520 mmol)의 3-아미노-5-브로모벤조니트릴의 교반 용액에 0.12 mL (1.27 mmol)의 Ac_2O를 첨가하였다. 용액을 실온에서 약 5.5시간 동안 교반하였고 농축하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하였고, 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고 농축하였다. N-(3-브로모-5-시아노페닐)아세트아미드를 추가 정제없이 다음 반응을 위해 사용하였다.

[0666] 본원에 기술되는 바와 같은 일반 공정에 따라서 N-(3-시아노-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)아세트아미드를 N-(3-브로모-5-시아노페닐)아세트아미드로부터 합성하였다.

[0667] 50℃에서 3 mL의 EtOH 중의 91.9 mg (0.459 mmol)의 N-(3-시아노-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)아세트아미드 및 110 mg (0.466 mmol)의 $CoCl_2 \cdot 6H_2O$의 교반 용액에118 mg의 $NaBH_4$를 2부분으로 첨가하였다. 3시간 45분 후, 5 N HCl을 pH = 1까지 첨가하였고, 혼합물을 농축하였다. 수산화암모늄을 pH = 9까지 첨가하였고, H_2O를 또한 첨가하였다. 수층을 (40 mL $CHCl_3$: 5 mL의 MeOH: 5 mL의 H_2O) (2x)의 추출물과 함께 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하여 미정제 N-(3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐)아세트아미드를 제공하였고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0668] *실시예 1.1.73: 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐 디메틸카르바메이트*

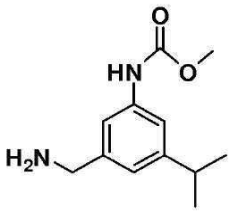


[0669]

[0670] 3 mL의 피리딘 중의 57.4 mg (0.216 mmol)의 tert-부틸 3-히드록시-5-이소프로필벤질카르바메이트 (본원에서 기술되는 합성) 및 30 μL (0.327 mmol)의 디메틸카르바밀 클로라이드의 용액을 16시간 동안 120℃에서 가열하였다. 용액을 농축하였고, $CHCl_3$ 및 H_2O를 첨가하였다. 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (25% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 46 mg의 Boc-보호된 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐 디메틸카르바메이트를 황색 오일로서 63% 수율로 제공하였다.

[0671] MeOH 중에서 2.5 mL의 1.25 M HCl 중의 46 mg (0.137 mmol)의 Boc-보호된 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐 디메틸카르바메이트의 용액을 실온에서 3.5 h 동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (0.2 mL)을 첨가하였고, 교반을 20분 동안 계속하였고, 용액을 농축하였다. 포화된 $NaHCO_3$를 첨가하였고, 수층을 (40 mL $CHCl_3$: 5 mL의 MeOH: 5 mL의 H_2O) (3x)의 추출물과 함께 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시켰고, 여과하였고, 농축하였다. 미정제 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐 디메틸카르바메이트를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0672] *실시예 1.1.74: 메틸 3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐카르바메이트*



[0673]

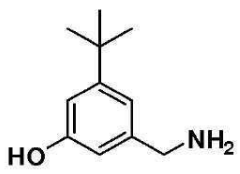
[0674] 실온에서 3 mL의 피리딘 중의 97.3 mg (0.494 mmol)의 3-아미노-5-브로모벤조니트릴의 교반 용액에 0.1 mL의 메틸 클로로포르메이트를 첨가하였다. 15 시간 후, 15 mL의 H_2O 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰고, 여과하였고, 농축하였다. 미정제 메틸 3-브로모-5-시아노페닐카르바메이트를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0675] 본원에서 기술되는 바와 같은 일반 공정에 따라서 메틸 3-시아노-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐카르바메이트를 메틸 3-브로모-5-시아노페닐카르바메이트로부터 합성하였다.

[0676] 본원에서 기술되는 바와 같은 일반 공정에 따라서 메틸 3-(아미노메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐카르바메이트를 메틸 3-시아노-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐카르바메이트로부터 합성하였다.

[0677] 7 mL의 MeOH 및 2 mL의 EtOAc 중의 약 92 mg의 미정제 메틸 3-(아미노메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐카르바메이트 및 17.6 mg의 10% Pd/C의 혼합물을 H_2 풍선하에 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하여 아민 생성물을 얻었고, 추가 정제없이 사용하였다.

[0678] *실시예 1.1.75: 3-(아미노메틸)-5-tert-부틸페놀*



[0679]

[0680] 0℃에서 250 mL의 CH_2Cl_2 중의 5.0 g (33.5 mmol)의 4-tert-부틸아닐린의 교반 용액에 진한 오렌지 색이 계속될

때까지 30 mL의 CH_2Cl_2 중의 6 mL의 Br_2를 적가하였다. 오렌지 색 층을 100mL의 물, 100 mL의 포화 $NaHCO_3$, 및 100mL의 염수로 세척하였다. 그것을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하여 2,6-디브로모-4-tert-부틸아닐린을 형성하였고, 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

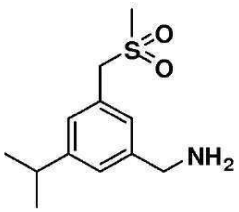
[0681] 115 mL의 EtOH 중의 2,6-디브로모-4-tert-부틸아닐린의 교반 용액에 11.5 mL의 진한 H_2SO_4를 첨가하였다. 90℃에서 교반 용액에 8.8 g의 $NaNO_2$를 몇몇 부분으로 첨가하였다. 37시간 후, EtOAc 및 120 mL의 H_2O를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 40 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물을 가지는 황갈색 오일로서 8.15 g의 1,3-디브로모-5-tert-부틸벤젠을 제공하였다.

[0682] -78℃에서 20 mL의 THF 중의 헥산 중에서 34 mL의 1.6 M n-BuLi의 교반 용액에 80 mL의 THF 중의 8.15 g의 1,3-디브로모-5-tert-부틸벤젠을 1시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 1시간 후 -78℃에서, 4.6 mL의 $B(OMe)_3$를 첨가하였고, 20분 후, 빙욕을 제거하였고, 교반을 실온으로 가온하면서 계속하였다. 1시간 후, EtOAc 및 70 mL의 1 N HCl을 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 0℃에서 105 mL의 1 N NaOH 중의 미정제 생성물의 교반 혼합물에 22 mL의 H_2O_2 (H_2O 중의 30 wt%)를 적가하였다. 25분 후, 5 N HCl을 pH = 1까지 첨가하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하였고, 유기층을 80mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 내지 10% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 오렌지 색 오일로서 약간의 불순물을 가지는 6.54 g의 3-브로모-5-tert-부틸페놀을 제공하였다.

[0683] 5 mL의 DMF 중에서 403 mg의 3-브로모-5-tert-부틸페놀 및 200 mg (1.28 mmol)의 CuCN의 용액을 160℃에서 교반하였다. 75분 후, 365 mg의 CuCN을 첨가하였고, 교반을 160℃에서 계속하였다. 약 1시간 후, 온도를 170℃로 증가시켰고, 혼합물을 19시간 동안 환류하였다. 에틸 아세테이트 및 H_2O를 첨가하였고, 혼합물을 흡인여과기를 통해 여과하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 10 mL의 H_2O 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (15% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 오렌지 색 고체로서 153 mg의 3-tert-부틸-5-히드록시벤조니트릴을 49% 수율로 제공하였다.

[0684] 본원에서 기술되는 바와 같은 일반 공정에 따라서 3-(아미노메틸)-5-tert-부틸페놀을 3-tert-부틸-5-히드록시벤조니트릴로부터 합성하였다.

[0685] *실시예 1.1.76: (3-이소프로필-5-(메틸술포닐메틸)페닐)메탄아민*

[0686] 

[0687] 0℃에서 30 mL의 MeOH 및 25 mL의 THF 중에서 5.0 g (18.9 mmol)의 3,5-디브로모벤즈알데히드의 교반 용액에 819 mg의 $NaBH_4$를 3부분으로 첨가하였다. 황색 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음 농축하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였고, 1 N HCl을 pH = 7까지 첨가하였다. 유기층을 25 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. (3,5-디브로모페닐)메탄올을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0688] 실온에서 40 mL의 CH_2Cl_2 중의 2.41 g (9.04 mmol)의 (3,5-디브로모페닐)메탄올의 교반한 혼탁한 용액에 1.4 mL의 Et_3N 및 62.7 mg의 DMAP를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각하였고, 1.0 mL의 MsCl을 첨가하였고, 용액을 점진적으로 실온으로 가온시켰다. 24.5 시간 후, 유기층을 물(20 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (5% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 황색 오일로서 1.88 g의 1,3-디브로모-5-(클로로메틸)벤젠을 73 % 수율로 제공하였고, 연한 황색 고체로서 476 mg의 메실레이트(35% EtOAc/헥산)를 제공하였다.

[0689] 13 mL의 EtOH 중에서 1.88 g (6.61 mmol)의 1,3-디브로모-5-(클로로메틸)벤젠 및 456 mg (6.50 mmol)의 NaSMe

의 혼합물을 95℃에서 교반하였다. 4시간 후, 97.1 mg의 NaSMe를 첨가하였고 30분 후, EtOAc 및 H_2O를 첨가하였다. 층을 분리하였고, 유기층을 30mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. (3,5-디브로모벤질)(메틸)술판을 추가 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

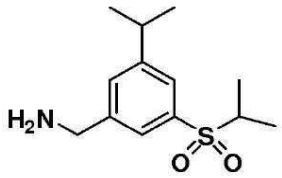
[0690] 0℃에서 15 mL의 MeOH 중에서 미정제 (3,5-디브로모벤질)(메틸)술판의 교반 용액에 15-20 mL의 H_2O 중의 12.2 g의 옥손을 첨가하였다. 슬러리를 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, H_2O 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 20 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 1,3-디브로모-5-(메틸술포닐메틸)벤젠을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0691] 10 mL의 DMF(탈기됨) 중의 1.37 g (4.17 mmol)의 1,3-디브로모-5-(메틸술포닐메틸)벤젠, 297 mg (2.53 mmol)의 $Zn(CN)_2$, 및 298 mg (0.258 mmol)의 $Pd(PPh_3)_4$의 혼합물을 80℃에서 가열하였다. 2.5 시간 후, 10% NH_4OH 수용액을 첨가하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (50-60)% EtOAc/헥산에 의한 정제로 무색의 고체로서 228 mg의 3-브로모-5-(메틸술포닐메틸)벤조니트릴을 20% 수율로 제공하였다.

[0692] 본원에서 기술되는 바와 같은 일반 공정에 따라서 3-(메틸술포닐메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴을 3-브로모-5-(메틸술포닐메틸)벤조니트릴로부터 합성하였다.

[0693] 본원에서 기술되는 바와 같은 일반 공정에 따라서 (3-이소프로필-5-(메틸술포닐메틸)페닐)메탄아민을 3-(메틸술포닐메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴로부터 합성하였다.

[0694] *실시예 1.1.77: (3-이소프로필-5-(이소프로필술포닐)페닐)메탄아민*

[0695] 

[0696] 50 mL의 THF 및 25 mL의 2 M Na_2CO_3 (수성) 중에서 5.0 g (17.9 mmol)의 3,5-디브로모페닐보론산의 탈기된 혼합물에 1.13 g (0.975 mmol)의 $Pd(PPh_3)_4$ 및 2.3 mL의 2-브로모프로펜을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 40℃에서 교반하였고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 25 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물을 가지는 1,3-디브로모-5-(프로프-1-엔-2-일)벤젠을 제공하였다.

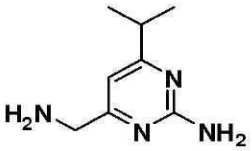
[0697] -78℃에서 15 mL의 THF 중의 20 mL의 ^tBuLi (펜탄 중의 1.7 M)의 교반 혼합물에 50 mL의 THF 중의 3.1 g의 1,3-디브로모-5-(프로프-1-엔-2-일)벤젠을 20분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 55분 후, 804 mg (25.1 mmol)의 황을 첨가하였다. 냉각욕을 제거하였고, 실온으로 가온하면서 교반을 계속하였고, 2.5 시간 후, 1.6 mL의 요오드화 이소프로필을 첨가하였다. 23.5 시간 동안 불을 끈 채로 교반한 후, EtOAc 및 물을 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물을 가지는 연한 황색 액체로서 382 mg의 (3-브로모-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)(이소프로필)술판을 제공하였다.

[0698] 본원에서 기술한 일반 공정에 따라서 1-브로모-3-(이소프로필술포닐)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤젠을 (3-브로모-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)(이소프로필)술판으로부터 합성하였다.

[0699] 3 mL의 DMF (탈기됨) 중에서 32 mg (0.106 mmol)의 1-브로모-3-(이소프로필술포닐)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤젠, 11.2 mmol (0.0954 mmol)의 $Zn(CN)_2$ 및 24.3 mg의 (0.021 mmol)의 $Pd(PPh_3)_4$의 혼합물을 100℃에서 가열하였다. 2.5 시간의 기간에 걸쳐, 총 103 mg의 $Pd(PPh_3)_4$를 3부분으로 첨가하였다. 에틸 아세테이트 및 10% NH_4OH 용액을 첨가하였고, 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하였다. 수층을 EtOAc (3x)로 추출하였고, 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 28.6 mg의 3-(이소프로필술포닐)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴을 황색 고체로서 제공하였다.

[0700] 이소프로페닐 아세트아미드에 대해 상기 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 (3-이소프로필-5-(이소프로필술포닐)페닐)메탄아민을 3-(이소프로필술포닐)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴로부터 합성하였다.

[0701] *실시예 1.1.78: 4-(아미노메틸)-6-이소프로필피리미딘-2-아민*



[0702]

[0703] 에테르 (10 mL) 중의 NaH (1.02 g, 26 mmol, 무수 헥산으로 세척)의 교반 슬러리에 메틸 메톡시아세테이트 (2.3 mL, 23 mmol)를 첨가한 후, 에테르 (5 mL) 중의 3-메틸-2-부탄온 (2.4 mL, 23 mmol)을 첨가하였다. 결과된 혼합물을 15시간 동안 교반하였고, 맑은 황색 용액이 되었다. 반응을 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 결과 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 H_2O, 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하여 케토 및 엔올 형태의 혼합물로서 1-메톡시-5-메틸헥산-2,4-디온 (2.90 g, 80%)을 제공하였다.

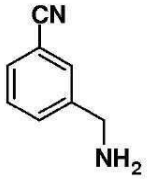
[0704] EtOH (15 mL) 중의 1-메톡시-5-메틸헥산-2,4-디온 (1.08 g, 6.8 mmol)의 교반 용액에 구아니딘 히드로클로라이드(1.3 g, 13.7 mmol)를 첨가하였다. 5분 후, H_2O 중의 Na_2CO_3 (1.45 g, 13.7 mmol)의 용액을 첨가하였고, 결과 혼합물을 20시간 동안 환류로 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰고, 용매를 제거하였다. 잔여물을 EtOAc (20 mL) 및 H_2O (20 mL) 중에서 용해하였다. 층을 분리하였고, 수층을 EtOAc (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(헥산 중 50% EtOAc) 4-이소프로필-6-(메톡시메틸)피리미딘-2-아민 (482 mg, 39%)을 제공하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d 6.43 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.56-2.66 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0705] 0℃에서 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 4-이소프로필-6-(메톡시메틸)피리미딘-2-아민 (537 mg, 3.0 mmol)의 교반된 용액에 BBr_3 (3 mL의 1.0 M 용액, 3 mmol)를 적가하였다. 반응을 4시간 후 포화 수성 $NaHCO_3$로 퀀칭하였다. 결과 혼합물을 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축하여 진한 갈색 오일로서 (2-아미노-6-이소프로필피리미딘-4-일)메탄올을 제공하여, 추가 정제없이 다음 단계에 대해 사용하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d 6.49 (s, 1H), 5.06 (br, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.78-2.87 (m, 1H), 1.25 (m, 6H).

[0706] 알코올의 아지드로의 변환에 대해 본원에 기술된 표준 조건에 따라서, (2-아미노-6-이소프로필피리미딘-4-일)메탄올을 4-(아지도메틸)-6-이소프로필피리미딘-2-아민으로 66% 수율로 변환하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d 6.57 (s, 1H), 5.20 (br, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.79-2.88 (m, 1H), 1.25-1.28 (m, 6H).

[0707] 본원에서 기술되는 아지드의 아민으로의 표준 촉매적 수소화에 따라서, 4-(아미노메틸)-6-이소프로필피리미딘-2-아민을 4-(아지도메틸)-6-이소프로필피리미딘-2-아민으로부터 정량적 수율로 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d 6.44 (s, 1H), 5.63 (br, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.71-2.76 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.2Hz, 6H).

[0708] *실시예 1.1.79: 3-(아미노메틸)벤조니트릴*



[0709]

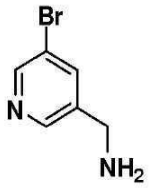
[0710] MeOH (35 ml) 중의 (3-브로모페닐)메탄아민 히드로클로라이드(Aldrich, 4.0 g, 17.97 mmol)에 트리에틸아민 (5.45 g, 53.91 mmol)을 첨가한 후 $(Boc)_2O$ (4.7 g, 21.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교

반하였고, 휘발물을 감압하에 회전증발기에서 제거하였다. 그 후 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(10% 에틸 아세테이트/헥산)하여 tert-부틸 3-브로모벤질카르바메이트를 90% 수율로 수득하였다.

[0711] DMF (20 ml) 중의 Boc 화합물 tert-부틸 3-브로모벤질카르바메이트 (1.8 g, 6.3 mmol)에 $Zn(CN)_2$ (443 mg, 3.8 mmol)를 첨가한 후 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였고 110℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 에테르로 희석하였고, 수산화암모늄 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(20%에틸아세테이트/헥산)하여 tert-부틸 3-시아노벤질카르바메이트를 70% 수율로 수득하였다.

[0712] CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 tert-부틸 3-시아노벤질카르바메이트에 TFA (3 ml)를 첨가하였다. 1시간 후, 휘발물을 감압하에 회전증발기에서 제거하였다. 미정제 잔여물 3-(아미노메틸)벤조니트릴을 물에 용해하였고, 2N NaOH로 염기화하였고, $CHCl_3$ (100 ml)로 추출하여 추가 정제 없이 사용하였다.

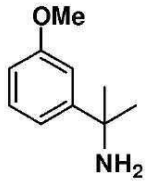
[0713] *실시예 1.1.80: (5-브로모피리딘-3-일)메탄아민*



[0714]

[0715] 0℃에서 THF : 물 (19.5:9.25 ml) 중의 염화코발트 6수화물 (71 mg, 0.55 mmol) 및 5-브로모니코티노니트릴 (Aldrich, 1 g, 5.5 mmol)에, 수소화붕소나트륨(416 mg, 11.0 mmol)을 반응 혼합물의 간헐적인 냉각과 함께 부분적으로 첨가하였다. 일단 모든 수소화붕소나트륨을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 3N HCl로 산성화하였고, 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 그 후, THF를 진공하에서 제거하였고, 수층을 에테르로 추출하였고, 가벼운 층을 버렸다. 그 후 수층을 수성 NH_4OH 용액으로 염기화하였고, $CHCl_3$ (3X100 ml)로 반복하여 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켰고, 휘발물을 진공하에서 제거하였다. 미정제 잔여물의 컬럼 크로마토그래피(MeOH/$CHCl_3$: 3/97)로 (5-브로모피리딘-3-일)메탄아민을 25 % 수율로 제공하였다.

[0716] *실시예 1.1.81: 2-(3-메톡시페닐)프로판-2-아민*



[0717]

[0718] 0℃에서 THF (10 ml) 중의 메틸 2-(3-메톡시페닐)아세테이트 (Aldrich, 1 g, 5.55 mmol)에 NaHMDS (5.55 ml, 5.55 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후 MeI (0.4 ml)를 첨가하였다. 45분 후, 다른 5.55 ml의 NaHMDS를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 0.5시간 동안 다시 교반한 후, 0.5 ml의 MeI를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 염화암모늄으로 퀀칭하였고 용매를 제거하였다. 그 후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 2N HCl로 산성화하였고, 에테르로 세척하였다. 수층을 그 후 염기화하였고 $CHCl_3$로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 증발시켜 메틸 2-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로파노에이트로 수득하였다.

[0719] THF (10 ml) 및 MeOH (10 ml) 중의 메틸 2-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로파노에이트 (800mg, 4 mmol)에 수성 LiOH (과량)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 60℃에서 7시간 동안 가열하였다. 그 다음 휘발물을 진공에서 제거하였고, 수층을 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 버렸다. 그 후 수층을 산성화하였고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰고, 휘발물을 진공하에서 제거하여 2-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판산을 수득하였다.

[0720] t-BuOH (15 ml) 중의 2-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판산 (330 mg, 1.70 mmol) 및 트리에틸아민 (191 mg, 1.87 mmol)에 DPPA (514 mg, 1.87 mmol)를 첨가하였고, 결과 용액을 2시간 동안 환류하였다. 그 후 t-BuOH를 진공하

에서 제거하였다. 미정제 잔여물을 THF (10 ml)에 용해하였고 2N HCl (10 ml)을 첨가하였고 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후 용매를 제거하였고, 미정제 잔여물을 물에 용해하였고, 에테르로 추출하였다. 수층을 5N NaOH로 염기화하였고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 증발시켜 2-(3-메톡시페닐)프로판-2-아민을 수득하였다.

[0721] *실시예 1.1.82: 5-(아미노메틸)니코티노니트릴*

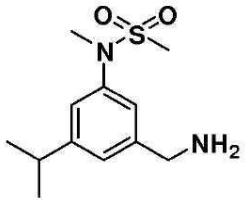
[0722]

[0723] MeOH (20 ml) 중의 (5-브로모피리딘-3-일)메탄아민 (880 mg, 4.70 mmol)에 트리에틸아민 (530 mg, 5.18 mmol)을 첨가한 후 0℃에서 $(Boc)_2O$ (1.13 g, 5.18 mmol)를 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 실온으로 가온하였고 3시간 동안 교반하였다. 그 후 휘발물을 감압하에 회전증발기에서 제거하였다. 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산: 40/60)에 의해 정제하여 Boc 화합물 17을 정량적 수율로 수득하였다.

[0724] DMF (10 ml) 중의 tert-부틸 (5-브로모피리딘-3-일)메틸카르바메이트 (384 mg, 1.34 mmol)에 $Zn(CN)_2$ (94 mg, 0.80 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였고 3시간 동안 110℃에서 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에테르로 희석하였고, 수산화암모늄 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 미정제 잔여물을 컬러크로마토그래피하여(40% 에틸아세테이트/60%헥산) tert-부틸 (5-시아노피리딘-3-일)메틸카르바메이트를 86% 수율로 수득하였다.

[0725] CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 tert-부틸 (5-시아노피리딘-3-일)메틸카르바메이트에, TFA (3 ml)를 첨가하였다. 1시간 후, 휘발물을 감압하에 회전증발기에서 제거하였다. 미정제 잔여물을 물에 용해하였고, 2N NaOH로 염기화하였고, $CHCl_3$ (100 ml)로 추출하여 5-(아미노메틸)니코티노니트릴을 얻어 추가 정제 없이 사용하였다.

[0726] *실시예 1.1.83: N-(3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐)-N-메틸메탄술폰아미드*



[0727]

[0728] 실온에서 10 mL의 THF 중의 234 mg의 3-(메톡시카르보닐)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조산의 교반 용액에 1.2 mL의 BH_3 THF (THF 중에서 1.0 M)를 첨가하였다. 용액을 75℃에서 3시간 동안 교반한 후, 3 mL의 아세트산:H_2O (1:1)를 첨가하였고, 버블링이 중단될 때까지 교반을 계속하였다. 포화된 $NaHCO_3$ 용액을 pH = 7까지 첨가하였고, 용액을 농축하였다. 물을 첨가하였고, 수층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (1.5% MeOH/$CHCl_3$)에 의한 정제로 191 mg의 메틸 3-(히드록시메틸)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트를 연한 황색 오일로서 86% 수율로 제공하였다.

[0729] 0℃에서 7 mL의 THF 중의 191 mg (0.699 mmol)의 메틸 3-(히드록시메틸)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트의 교반 용액에 1.3-2.0 mL의 MeMgBr (Et_2O 중의 3.0 M)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 약 90분 동안 교반한 후, 반응을 포화 NH_4Cl 용액 및 H_2O로 퀀칭하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였고, 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. N-(3-(히드록시메틸)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0730] 7 mL의 CH_2Cl_2 중의 189 mg의 N-(3-(히드록시메틸)-5-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드의 교

반 용액에 600 μL의 티오닐 클로라이드($SOCl_2$)를 첨가하였다. 용액을 12시간 동안 실온에서 교반하였고, 농축하였다. 미정제 생성물을 CH_2Cl_2중에서 용해하였고, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. N-(3-(클로로메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0731] 4 mL의 DMF 중에서 미정제 N-(3-(클로로메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드 및 91.2 mg (1.40 mmol)의 NaN_3의 혼합물을 70℃에서 약 3시간 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였고, 유기층을 물(2x)로 세척한 다음 염수로 세척하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였고, 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제로 혼합물로서 88.4 mg의 N-(3-(아지도메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드를 제공하였다.

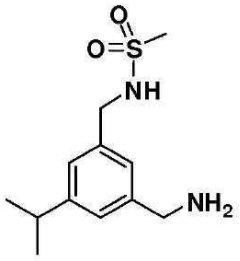
[0732] 6mL의 THF 및 0.6 mL의 H_2O 중에서 88.4 mg의 순수하지 않은 N-3-(아지도메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드 및 90.3mg(0.344 mmol)의 PPh_3의 용액을 실온에서 10시간 동안 교반한 후, 농축하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하였고, 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. N-(3-(아지도메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0733] 7mL의 MeOH 중에서 미정제 N-(3-(아지도메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드, 70 μL(0.502mmol)의 Et_3N 및 110 μL(0.479mmol)의 BOC_2O의 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 농축하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였고, 유기층을 물 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제(40 내지 70% EtOAc/헥산)로 55.7mg의 순수한 생성물 및 Boc 보호된 N-(3-(아미노메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드를 합하였고 다음 반응에서 사용하였다.

[0734] 2 mL의 CH_2Cl_2 중에서 Boc 보호된 N-(3-(아미노메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드 및 0.8 mL의 트리플루오로아세트산 (TFA)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하였고, 포화 $NaHCO_3$를 pH = 8까지 첨가하였다. 수층을 (40 mL $CHCl_3$: 5 mL의 MeOH: 5 mL의 H_2O) (3x)의 추출물과 함께 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 미정제 N-(3-(아미노메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드를 추가 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0735] 50℃에서 3 mL의 EtOH 및 1 mL의 THF 중의 미정제 N-(3-(아미노메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐)-N-메틸메탄술폰아미드 및 68.3 mg (0.2871 mmol)의 $CoCl_2 \cdot 6H_2O$의 교반 용액에 0.169 g의 $NaBH_4$를 2부분으로 첨가하였다. 혼합물을 약 3.5 시간 동안 교반하였고, 5 N HCl을 pH = 1까지 첨가하였다. 혼합물을 농축하였고, (28-30)% NH_4OH 용액을 pH = 8로 첨가하였다. 수층을 (40 mL의 $CHCl_3$: 5 mL의 H_2O: 5 mL의 MeOH) (3x)의 추출물과 함께 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. N-(3-(아미노메틸)-5-이소프로필페닐)-N-메틸메탄술폰아미드를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0736] *실시예 1.1.84: N-(3-(아미노메틸)-5-이소프로필벤질)메탄술폰아미드*

[0737] 

[0738] 본원에서 기술한 일반 공정에 따라서 디에틸 5-(아지도메틸)이소프탈레이트를 디에틸 5-(히드록시메틸)이소프탈레이트로부터 합성하였다.

[0739] 30 mL의 EtOAc 중에서 2.2 g (7.93 mmol)의 디에틸 5-(아지도메틸)이소프탈레이트 및 224 mg의 10% Pd/C의 혼

합물을 H_2 풍선 하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하였다. 미정제 생성물을 30 mL의 MeOH에 용해하였고, 478 mg의 20% $Pd(OH)_2$를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 H_2 풍선하에 약 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하였다. 미정제 디에틸 5-(아미노메틸)이소프탈레이트 생성물을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0740] 0℃에서 30 mL의 CH_2Cl_2 중의 미정제 디에틸 5-(아미노메틸)이소프탈레이트의 교반 용액에 1.2 mL의 Et_3N 및 0.7 mL의 MsCl을 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 실온에서 2시간 후, 용액을 농축하였고, EtOAc 및 H_2O를 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였고, 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (1% MeOH/$CHCl_3$)에 의한 정제로 연한 황색 고체로서 901 mg의 디에틸 5-(메틸술폰아미도메틸)이소프탈레이트를 35% 수율로 제공하였다.

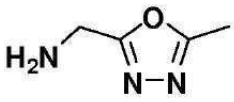
[0741] 10 mL의 THF 및 10 mL의 MeOH 중에서 901 mg (2.73 mmol)의 디에틸 5-(메틸술폰아미도메틸)이소프탈레이트의 용액에 2.7 mL의 H_2O 중의 115 mg의 NaOH를 첨가하였다. 용액을 실온에서 50분 동안 교반한 후, 용액을 농축하였고, H_2O 및 $CHCl_3$을 첨가하였다. 수층을 pH = 1-2까지 1N HCl에 의해 산성화하였고, (40 mL의 $CHCl_3$: 5 mL의 MeOH, 및 5 mL의 H_2O)의 추출물과 함께 몇 번 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하여 미정제 3-(메톡시카르보닐)-5-(메틸술폰아미도메틸)벤조산을 얻어 추가 정제 없이 사용하였다.

[0742] 본원에서 기술한 일반 공정에 따라서 N-(3-(아미노메틸)-5-이소프로필벤질)메탄술폰아미드를 3-(메톡시카르보닐)-5-(메틸술폰아미도메틸)벤조산으로부터 합성하였다.

[0743] 본원에서 기술한 일반 공정에 따라서 N-(3-(아미노메틸)-5-이소프로필벤질)메탄술폰아미드로부터 tert-부틸 3-이소프로필-5-(메틸술폰아미도메틸)벤질카르바메이트를 합성하였고, 정제하였다.

[0744] N-메틸 메틸술폰아미드에 대해 상기 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 N-(3-(아미노메틸)-5-이소프로필벤질)메탄술폰아미드를 tert-부틸 3-이소프로필-5-(메틸술폰아미도메틸)벤질카르바메이트로부터 합성하였다.

[0745] *실시예 1.1.85: (5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄아민*

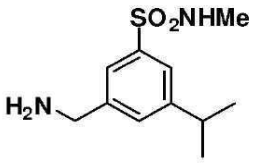


[0746]

[0747] 0℃에서 CH_2Cl_2 중의 Boc-글리신 (1.75g, 10.0 mmol)의 교반 용액에 카르보닐 이미다졸(1.7 g, 10.5 mmol)을 첨가하였고 반응을 30분 동안 교반한 다음, 아세트산 하이드라지드(740 mg, 10.0 mmol)를 첨가하였다. 45분 후, CBr_4 (6.63g, 20.0 mmol) 및 PPh_3 (5.25g, 20.0 mmol)을 첨가하였고, 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 농축하였고, 크로마토그래피하여(헥산 중의 50% EtOAc) 불순물로서 약간의 트리페닐포스핀 옥시드를 가지는 2.3 g의 tert-부틸 (5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸카르바메이트를 제공하였다.

[0748] CH_2Cl_2 (20 ml) 중의 tert-부틸 (5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸카르바메이트 (2.3 g, 10.0 mmol)의 교반 용액에 TFA (8 mL)를 첨가하였고, 1시간 동안 교반하였다. 모든 용매를 제거하였고, 잔여물을 물로 희석하였고, 에테르로 추출하여 트리페닐포스핀 옥시드를 제거하였다. 그 후 수층을 포화 $NaHCO_3$에 의해 PH ~7로 하였고, 감압하에서 모든 물을 제거하였고, 잔여물을 EtOAc로 분말화하였고 여과하였고, 농축하여 약 90% 순수한 900 mg의 20을 얻었다.

[0749] *실시예 1.1.86: 3-(아미노메틸)-5-이소프로필-N-메틸벤젠술폰아미드*



[0750]

[0751] 24 mL의 $POCl_3$ 중의 5 g (14.2 mmol)의 나트륨 4-아미노-3,5-디브로모벤젠 술포네이트의 혼합물을 120℃에서 15분 동안 $CaCl_2$ 건조 튜브 하에서 가열하였고, 125℃에서 약 22시간 동안 가열하였다. 처음에 얼음 및 냉수를 빙욕 냉각과 함께 미정제 생성물에 첨가하였고, 최종적으로 미정제 생성물을 얼음에 부었다. 에틸 아세테이트를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 40 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 추가 정제 없이 4-아미노-3,5-디브로모벤젠술폰산 하이포아염소산 무수 생성물을 다음 반응에서 사용하였다.

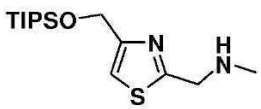
[0752] 0℃에서 50 mL의 CH_2Cl_2 중의 미정제 4-아미노-3,5-디브로모벤젠술폰산 하이포아염소산 무수물 및 3.7 mL (21.3 mmol)의 N,N-디이소프로필에틸 아민의 용액에 10.7 mL의 CH_3NH_2 (THF 중의 2.0 M)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 0℃에서 교반하였고, 빙욕을 제거하였다. 실온으로 가온하면서 약 75분 동안 교반을 계속하였고, 그 후 3 mL의 CH_3NH_2 용액을 첨가하였다. 약 15분 후, H_2O 및 $CHCl_3$을 첨가하였고, 층을 분리하였다. 수층을 $CHCl_3$ (2x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (30-70)% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 1.55 g의 2,6-디브로모-4-(메틸아미노옥시술포닐)아닐린을 연한 황색 고체로서 35% 수율로 제공하였다.

[0753] 16 mL의 EtOH 중의 1.55 g (4.49 mmol)의 2,6-디브로모-4-(메틸아미노옥시술포닐)아닐린의 교반 혼합물에 1.6 mL의 H_2SO_4를 첨가하였다. 90℃에서 교반 혼합물에 1.2 g (17.4 mmol)의 $NaNO_2$를 2부분으로 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 15.75 h 동안 교반하였고, H_2O 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 불순물을 가지는 771 mg의 O-(3,5-디브로모페닐술포닐)-N-메틸히드록실아민을 초래하였다.

[0754] 751 mg (2.29 mmol)의 O-(3,5-디브로모페닐술포닐)-N-메틸히드록실아민, 159 mg (1.35 mmol)의 $Zn(CN)_2$ 및 164 mg (0.142 mmol)의 $Pd(PPh_3)_4$, 8 mL의 DMF (탈기됨)의 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 70분 후, 334 mg의 $Pd((PPh_3)_4$를 첨가하였고, 35분 후, 414 mg의 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였다. 1시간 후, EtOAc 및 20 mL의 10% NH_4OH (aq)를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 20 mL의 10% NH_4OH (aq) 및 20 mL의 염수로 세척하였다. 합한 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제로 31% 수율로 황색으로서 194 mg의 3-브로모-5-(메틸아미노옥시술포닐)벤조니트릴을 제공하였다.

[0755] 클로로 치환된 피리딘에 대해 본원에 기술된 바와 같은 일반 공정에 따라서 3-(메틸아미노옥시술포닐)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴을 3-브로모-5-(메틸아미노옥시술포닐)벤조니트릴로부터 합성하였다. 이소프로페닐 아세트아미드에 대해 본원에 기술된 바와 같은 일반 공정에 따라서 3-이소프로필-5-(메틸아미노옥시술포닐)벤조니트릴을 3-(메틸아미노옥시술포닐)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴로부터 합성하였다.

[0756] *실시예 1.1.87: N-메틸-1-(4-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)티아졸-2-일)메탄아민*

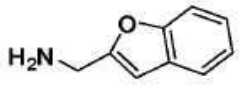
[0757] 

[0758] 0℃에서 교반된 티아졸-4-일메탄올 (Combi-Blocks)(1 g, 8.69 mmol)의 DCM 용액에 TIPSCl (2.2 mL, 10.43 mmol) 및 이미다졸(1.48 g, 21.72 mmol)을 첨가하였다. 결과 혼합물을 그 후 실온으로 가온하였고, 밤새 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하였고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 잔여물을 농축하여 플래시 컬럼에 의해 정제하여 4-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)티아졸 (2 g)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), d: 8.794 (m, 1 H), 7.338 (m, 1 H), 5.065 (s, 2 H), 1.209 (m, 3 H), 1.133 (d, J = 6 Hz, 18 H).

[0759] -78℃에서 디에틸 에테르 용액(30 mL) 중의 4-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)티아졸(2 g, 7.367 mmol)의 용액에 부틸 리튬(헥산 중의 1.6 M, 5.1 mL)을 첨가하였다. 결과 용액을 1시간 동안 동일한 온도에서 교반하였고, 디메틸포르메이트 (1.14 mL, 14.734 mmol)를 밝은 황색 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응을 실온으로

가온하였고, 3시간 동안 교반한 후 물로 퀀칭하였고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 정제하지 않은 잔여물을 농축하였고, 다음 단계를 위해 확인하였다. 0℃에서 플라스크 중의 메틸아민(메탄올 중의 2 M 용액, 10 mL)에 티타늄 이소프로폭시드(2.55 mL, 8.692 mmol)를 첨가하였고, 20분 동안 교반한 다음, 상기 미정제 알데히드를 반응에 첨가하였고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 나트륨 보로하이드라이트(354 mg, 9.36 mmol)를 부분적으로 첨가하였다. 밤새 반응 용매를 제거한 후, DCM/물로 희석하였다. 결과 침전물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 맑은 액체를 클로로포름으로 3회 추출하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 잔여물을 농축하여 플래시 컬럼에 의해 정제하여 N-메틸-1-(4-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)티아졸-2-일)메탄아민 (1.37 g)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), d: 7.197 (s, 1 H), 4.975 (s, 2 H), 4.075 (s, 2 H), 2.555 (s, 3 H), 1.196 (m, 3 H), 1.134 (d, J = 5.7 Hz, 18 H).

[0760] *실시예 1.1.88: 벤조푸란-2-일메탄아민*

[0761] 

[0762] 0℃에서 20 mL의 MeOH 중의 1.02 g (6.96 mmol)의 벤조푸란-2-카르발데히드(Aldrich)의 교반 용액에 1.02 g (26.9 mmol)의 $NaBH_4$를 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 혼합물을 실온으로 냉각하였다(반응은 발열성이다). 45분 후, 혼합물을 농축하였고, H_2O를 첨가하였고, 1N HCl을 pH = 7까지 첨가하였다. 수층을 EtOAc (2x)로 추출하였고, 합한 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제로 무색 오일로서 1 g의 벤조푸란-2-일메탄올을 정량적 수율로 제공하였다.

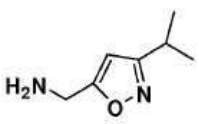
[0763] 실온에서 10 mL의 톨루엔 중의 1.00 g (6.77 mmol)의 벤조푸란-2-일메탄올의 교반 용액에 1.7 mL (7.89 mmol)의 DPPA를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시켰고, 1.2 ml (8.02 mmol)의 DBU를 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 혼합물을 실온으로 가온하면서 교반하였다. 12.5시간 후, 1N HCl을 pH = 4로 첨가하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 수층의 pH를 그 후 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 pH = 6으로 조절하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(5% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 연한 황색 오일로서 2-(아지도메틸)벤조푸란을 정량적 수율로 제공하였다.

[0764] 10 mL의 MeOH 중에서 2-(아지도메틸)벤조푸란 및 267 mg의 20% $Pd(OH)_2$의 혼합물을 2.5시간 동안 H_2 풍선 하에서 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하여 미정제 벤조푸란-2-일메탄아민을 얻어 추가 정제 없이 사용하였다.

[0765] 10 mL의 MeOH 중의 미정제 벤조푸란-2-일메탄아민의 교반 용액에 1.2 mL의 Boc_2O 및 800 μL의 Et_3N을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였고 농축하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제로 약간의 불순물이 있는 약 800 mg의 보호된 아민(tert-부틸 벤조푸란-2-일메틸카르바메이트)을 제공하였다

[0766] 10 mL로 tert-부틸 벤조푸란-2-일메틸카르바메이트의 교반 용액에 1.6 mL의 TFA를 첨가하였다. 약 3.5시간 후, 용액을 농축하였다. 포화된 $NaHCO_3$ 용액을 pH=7로 첨가하였고, 수층을 (40 mL의 $CHCl_3$:5 mL의 H_2O: 5 mL의 MeOH)의 추출물로 추출하였다(3x). 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 농축하였다. 벤조푸란-2-일메탄아민을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0767] *실시예 1.1.89: (3-이소프로필이속사졸-5-일)메탄아민*

[0768] 

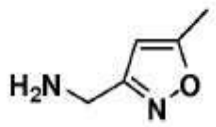
[0769] 0℃에서 30 mL의 CH_2Cl_2 중에서 1.0 g (11.5 mmol)의 이소부티르알데히드 옥심, 0.9 g (12.1 mmol)의 프로파르

길 클로라이드, 및 0.7 mL (5.02 mmol)의 Et_3N의 교반 용액에 125 mL의 나트륨 클로라이트 용액(> 4% 염소)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 교반을 실온으로 가온하면서 계속하였다. 1.5시간 후, CH_2Cl_2를 첨가하였고, 유기층을 20 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 연한 황색 액체로서 1.14 g의 5-(클로로메틸)-3-이소프로필이속사졸을 약 62% 수율로 제공하였다.(60%)

[0770] 7 mL의 DMF 중에서 5-(클로로메틸)-3-이소프로필이속사졸 및 952 mg의 NaN_3의 혼합물을 2시간 동안 70℃에서 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하였고(2x), Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 5-(아지도메틸)-3-이소프로필이속사졸을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0771] 아민의 순도를 개선하기 위해 보호-탈보호 단계를 포함하는 본원에 기술되는 일반 과정에 따라서 (3-이소프로필이속사졸-5-일)메탄아민을 5-(아지도메틸)-3-이소프로필이속사졸로부터 합성하였다.

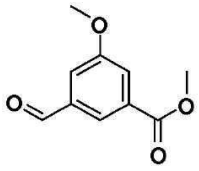
[0772] *실시예 1.1.90: (5-메틸이속사졸-3-일)메탄아민*

[0773] 

[0774] 0℃에서 20 mL의 THF 중에서 618 mg (4.38 mmol)의 메틸 5-메틸이속사졸-3-카르복실레이트(Aldrich)의 교반 용액에 401 mg (10.6 mmol)의 $LiAlH_4$를 첨가하였다. 45분 후, 반응을 400 μL의 H_2O, 400 μL의 15% 수성 NaOH, 및 1.2 mL의 염수를 연속적으로 첨가함으로써 퀀칭하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 용액을 농축시켜 (5-메틸이속사졸-3-일)메탄올을 발생시켰다. 본원에 기술되는 일반 과정에 따라서 (5-메틸이속사졸-3-일)메탄올(추가 정제 없이 사용하였다)을 (5-메틸이속사졸-3-일)메탄아민으로 변환하였다.

[0775] **실시예 1.2: 알데히드 구성요소의 합성**

[0776] *실시예 1.2.1: 메틸 3-포르밀-5-메톡시벤조에이트*

[0777] 

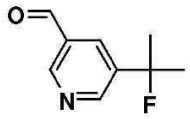
[0778] 0℃에서 MeOH/물 (60 mL/16 mL) 중의 디메틸 5-메톡시이소프탈레이트 (4 g, 17.84 mmol)에 수산화나트륨(0.642 g, 16.1 mmol)을 첨가하였고, 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 유기 용매를 진공에서 제거하였고, 물을 첨가하였다. 얻은 현탁액을 에테르로 2회 세척하여 출발 물질을 제거하였다. 결과 수층을 pH ~4까지 산성화하였고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 건조시켜 백색 고체를 만들었다. 1산의 (3-메톡시-5-(메톡시카르보닐)벤조산)을 추가 정제 및 확인없이 다음 반응을 위해 직접 사용하였다.

[0779] THF (200 mL) 중의 3-메톡시-5-(메톡시카르보닐)벤조산 (2.6 g, 12.4 mmol) 및 트리에틸아민 (2.6 mL, 18.6 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 이소프로필 클로로포르메이트(톨루엔 중 1 M, 16 mL)를 첨가하였고, 그것을 30분 동안 동일 온도에서 교반하였다. 물을 첨가한 후, 혼합물을 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였고, $NaSO_4$로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 결과 잔여물을 THF (200 mL) 중에서 용해한 다음 0℃에서 교반하면서 냉수(40 mL) 중의 $NaBH_4$ (1.4 g)를 용액에 첨가하였다. 한 시간 후, 물을 첨가하였고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, $NaSO_4$로 건조시키고, 진공에서 농축하였고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 대응하는 알코올, 메틸 3-(히드록시메틸)-5-메톡시벤조에이트 (2.4 g)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $CDC1_3$+CD_3OD), d: 7.648 (s, 1 H), 7.503 (s, 1 H), 7.162 (s, 1 H), 4.747 (s, 2 H), 3.947 (s, 3 H), 3.888 (s, 3 H).

[0780] DCM (100 mL) 중의 메틸 3-(히드록시메틸)-5-메톡시벤조에이트 (2.18 g, 9.82 mmol)의 용액에 데스 마틴 페리

오디네인(Dess-Martin periodinane)(5 g, 11.79 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 30분 교반한 후, 혼합물을 수성의 1 M $Na_2S_2O_3$ (30 mL) 및 수성의 포화 $NaHCO_3$ (30 mL)의 혼합물에 부었고, 그것을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축하였고, 백색 고체로서 메틸 3-포르밀-5-메톡시벤조에이트 잔여물(~ 80% 순도)을 추가 정제 그리고 확인 없이 다음 단계 반응에 대해 직접 사용하였다.

[0781] *실시예 1.2.2: 5-(2-플루오로프로판-2-일)니코틴알데히드*

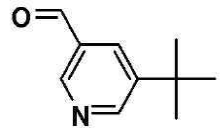
[0782] 

[0783] -78℃에서 아르곤 하에 무수 THF(20 mL) 중의 에틸 5-브로모니코틴에이트 (10.0 g, 43.46 mmol)의 현탁액에 무수 THF(200 mL) 중의 $LiAlH_4$ (1.91 g, 47.81 mmol)의 슬러리를 적가하였고, 혼합물을 1.5시간 동안 동일한 온도에서 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 15 ml의 수성 HCl (1 M)에 서서히 첨가하였고, 혼합물을 그 후 실온으로 가온하였고, 무수 Na_2SO_4를 첨가하였고, 밤새 교반하였다. 결과 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 용매를 감압하에 제거하여 미정제 (5-브로모피리딘-3-일)메탄올을 얻어서, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 아르곤 하에서 DMF (30 mL) 중의 (5-브로모피리딘-3-일)메탄올 (10.6 g, 56.40 mmol)의 용액에이미다졸(9.98 g, 146.5 mmol)을 첨가한 다음 트리이소프로필실릴 클로라이드 (TIPS-Cl) (15.53 mL, 73.29 mmol)를 첨가하였다. 24시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 (실리카겔, 헥산/EtOAc, 9:1) 무색의 오일로서 3-브로모-5-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)피리딘(11.8 g, 전체 81%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d: 1.00-1.237 (m, 21 H), 4.837 (s, 2H), 7.849 (s, 1H), 8.480 (s, 1H), 8.556 (s, 1H).

[0784] 3구 플라스크에서 톨루엔 (30 mL)을 -78℃로 냉각시켰다. *n*-BuLi (헥산 중 1.6 M, 8.35 mL, 0.13.35 mmol)를 톨루엔에 서서히 첨가하였다. 10분 후, 톨루엔(30 mL) 중의 3-브로모-5-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)피리딘 (4.0 g, 11.62 mmol)의 용액을 적가하였다. 황색 고체가 침전되었다. 결과 슬러리를 15-30분 동안 숙성시킨 다음, THF (20 mL)를 서서히 첨가하였고, <-50℃에서 내부 온도를 유지하였다. 혼합물을 15분 동안 숙성시킨 후, 아세톤(1.7 mL, 23.24 mmol)을 2분에 걸쳐 첨가하였다. 고체를 용해하였고, 갈색의 균질 용액을 얻었다. 반응 용액을 실온으로 가온하였고 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭하였고 EtOAc로 희석하였다. 상을 분리하였고, 수층을 EtOAc로 2번 추출하였다. 유기층을 합하였고 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 헥산/EtOAc)에 의한 정제로 2-(5-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)피리딘-3-일)프로판-2-올을 밝은 황색 고체(3.56 g, 96%)로서 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d: 1.250-1.055 (m, 21 H), 1.606 (s, 6 H), 4.865 (s, 2H), 7.830 (s, 1H), 8.458 (s, 1H), 8.621 (s, 1H).

[0785] -78℃에서 DCM (30 mL) 중의 2-(5-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)피리딘-3-일)프로판-2-올 (1.1 g, 3.4 mmol)에 디에틸아미노 설퍼 트리플루오라이드(DAST) (0.67 mL, 5.1 mmol)를 첨가하였고, 1시간 동안 동일 온도에서 교반한 다음, 3시간 동안 0℃로 가온하였다. 결과 혼합물을 MeOH 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 퀀칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였고, 무수 $NaSO_4$로 건조시키고, 여과하였고, 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 헥산/EtOAc)에 의한 주의깊은 정제로 원하는 플루오라이드 (3-(2-플루오로프로판-2-일)-5-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)피리딘)를 밝은 황색 고체로서 얻었다(0.43 g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d: 1.127 (d, J=6.3 Hz, 18 H), 1.204 (m, 3 H), 1.712 (s, 3 H), 1.786 (s, 3 H), 4.922 (s, 2 H), 7.781 (s, 1 H), 8.566 (s, 2H). 3-(2-플루오로프로판-2-일)-5-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)피리딘을 THF 중의 과량의 수성 HF로 탈보호 하여 백색 고체로서 (5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메탄올을 제공하였다. 표준 Swern 산화 조건을 사용하여 (5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메탄올을 5-(2-플루오로프로판-2-일)니코틴알데히드로 산화시켰다.

[0786] *실시예 1.2.3: 5-tert-부틸니코틴알데히드*

[0787] 

[0788] -78℃에서 아르곤 하에 무수 THF (20 mL) 중의 에틸 5-브로모니코틴에이트 (Alfa Aesar, 10.0 g, 43.46 mmol)의 현탁액에 무수 THF (200 mL) 중의 $LiAlH_4$ (1.91 g, 47.81 mmol)의 슬러리를 적가하였고, 혼합물을 1.5시간 동안 동일 온도에서 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 15 ml의 수성 HCl (1 M)에 서서히 첨가하였고, 그 다음에 혼합물을 실온으로 가온하였고 무수 Na_2SO_4를 첨가하였고, 밤새 교반하였다. 결과 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 용매를 감압하에 제거하여 미정제 (5-브로모피리딘-3-일)메탄올을 얻었고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

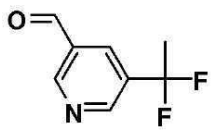
[0789] 아르곤 하에서 DMF (30 mL) 중의 (5-브로모피리딘-3-일)메탄올 (10.6 g, 56.40 mmol)의 용액에 이미다졸 (9.98 g, 146.5 mmol)을 첨가한 다음 트리이소프로필실릴 클로라이드 (TIPSCl, 15.53 mL, 73.29 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의한 정제(실리카겔, 헥산/EtOAc, 9:1)로 무색의 오일(11.8 g, 전체 81%)로서 TIPS 에테르, (3-브로모-5-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)피리딘)을 얻었다. ^1H NMR ($CDCl_3$): d: 1.00-1.237 (m, 21 H), 4.837 (s, 2H), 7.849 (s, 1H), 8.480 (s, 1H), 8.556 (s, 1H).

[0790] 150 mL의 무수 THF 중의 무수 CuCN (3.41 g, 38.03 mmol)의 혼합물 및 가벼운 tert-부틸마그네슘 브로마이드 (38 mL, 76.1 mmol)의 혼합물을 20분 동안 -78℃에서 N_2 하에서 교반하였다. THF 중의 3-브로모-5-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)피리딘 (3.274 g, 9.51 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 2-3 시간 동안 -78℃에서 교반하였고, 그 후 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4OH의 적가에 의해 퀀칭하였고, pH를 1 M 수성 NaOH를 사용하여 10으로 조절하였고, 결과 용액을 EtOAc (3 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시켰고(Na_2SO_4), 진공하에서 농축하여 잔여물을 얻었고 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-tert-부틸-5-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)피리딘(0.7 g)을 얻었다. ^1H NMR은 생성물이 원하는 생성물 및 브롬-제거된 생성물을 함유한다는 것을 보여주었다. ^1H NMR ($CDCl_3$): d: 1.124 (m, 22 H), 1.369 (s, 5 H), 4.878 (s, 2 H), 7.298 (m, 0.5 H), 7.738 (m, 1 H), 8.414 (s, 0.6 H), 8.607 (m, 1.5 H).

[0791] 실온에서 3-tert-부틸-5-((트리이소프로필실릴옥시)메틸)피리딘 (0.7 g, 2.637 mmol)을 메탄올 (42 mL, 1.25M, 52.73 mmol) 중의 HCl에 용해하였고, 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하였고, 클로로포름에 용해하였고, 포화 수성 Na_2CO_3로 세척하였다. 결과 유기 용매를 건조시켰고, 농축하여 잔여물을 얻었고, 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 순수한 (5-tert-부틸피리딘-3-일)메탄올 (0.2 g)을 얻었다. ^1H NMR ($CDCl_3$): d: 1.280 (s, 9 H), 4.663 (s, 2 H), 7.730 (s, 1 H), 8.225 (s, 1 H), 8.368 (s, 1 H).

[0792] -78℃에서 염화메틸렌 (10 mL) 중의 염화옥살릴 (158 μL, 1.819 mmol)을 2구 플라스크에 넣은 다음, 디메틸 술폭시드(129 μL, 1.819 mmol)를 첨가하였다. 교반을 20분 동안 계속한 다음, 염화메틸렌(10 mL) 중의 (5-tert-부틸피리딘-3-일)메탄올 (0.2 g, 1.21 mmol)을 첨가하였다. 추가 20분 동안 -78℃에서 혼합물을 교반한 후, 트리에틸아민 (0.59 mL, 4.24 mmol)을 첨가하였다. 냉각욕을 제거하였고, 현탁액을 실온으로 가온하였다. 물(50 mL)을 첨가하였고, 황색 유기층을 분리하였고, 수층을 염화메틸렌(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 용액을 건조시키고, 농축하여 오렌지-옐로 액체로서 5-tert-부틸니코틴알데히드을 얻었고 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0793] *실시예 1.2.4: 5-(1,1-디플루오로에틸)니코틴알데히드*

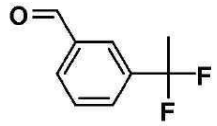
[0794] 

[0795] 플라스크에서 1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄온 (2.95 g, 14.75 mmol)에 [Bis(2-메톡시에틸)아미노] 설퍼 트리플루오라이드 (4.1 mL, 22.12 mmol)를 첨가하였고 80℃로 가열하였다. 결과 혼합물을 이 온도에서 밤새 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, MeOH 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 퀀칭하였다. 혼합물을 염화메틸렌으로 3회 추출하였고, 무수 $NaSO_4$로 건조시키고, 여과하였고, 농축건조시켰다. 플래시 실리카 크로마토그래피에 의한 조심스런 정제로 3-브로모-5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘을 밝은 황색 고체(1.5 g)로서 제공하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$): d:

1.993 (t, J = 18.3 Hz, 3 H), 8.002 (s, 1 H), 8.720 (s, 1 H), 8.794 (s, 1 H).

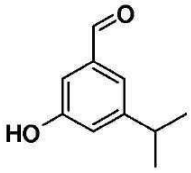
[0796] 본원에서 기술되는 것과 유사한 조건하에서 DMF 중의 BuLi을 사용하여 3-브로모-5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘을 5-(1,1-디플루오로에틸)니코틴알데히드로 변환시켰고, 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다.

[0797] *실시예 1.2.5: 3-(1,1-디플루오로에틸)벤즈알데히드*

[0798] 

[0799] 3-브로모-5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘에 대해 기술한 방법에 따라서 3-(1,1-디플루오로에틸)벤조니트릴을 3-아세틸벤조니트릴로부터 합성하였다. CH_2Cl_2 (25 mL) 중의 3-(1,1-디플루오로에틸)벤조니트릴 (1.6 g, 9.57 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰고, 헥산 (11.5 mL, 11.2 mmol) 중의 DIBAL의 1M 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온하였다. 반응을 TLC에 의해 모니터링하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 분쇄한 얼음 및 6 N HCl을 함유하는 비커에 부었다. 혼합물을 약 1시간 동안 교반하였다. 층을 분리하였고 수층을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 $NaHCO_3$로 세척한 후 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 농축하였고, 실리카 겔 크로마토그래피하여 3-(1,1-디플루오로에틸)벤즈알데히드를 밝은 황색 오일로서 얻었고, 추가 정제 및 확인 없이 다음 단계에 대해 직접 사용하였다.

[0800] *실시예 1.2.6: 3-히드록시-5-이소프로필벤즈알데히드*

[0801] 

[0802] 40 mL의 MeOH 및 15 mL의 THF 중의 5 g (18.9 mmol)의 3,5-디브로모벤즈알데히드의 교반 용액에 3.2 mL (29.2 mmol)의 $HC(OMe)_3$를 첨가한 후 278 mg (1.46 mmol)의 p-TsOH H_2O를 첨가하였다. 용액을 약 14시간 동안 실온에서 교반하였고, 농축하였다. 물을 미정제 생성물에 첨가하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (5% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 알데히드 및 1,3-디브로모-5-(디메톡시메틸)벤젠의 혼합물을 제공하였다. 용해도에 따라 생성물을 분리하기 위해 헥산을 첨가하였지만, 디메틸 아세탈은 여전히 순수하지 않았고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0803] -78℃에서 20 mL의 THF 중의 23 mL의 n-BuLi (헥산 중의 1.6 M)의 교반 용액에 80 mL의 THF 중의 5.31 g의 1,3-디브로모-5-(디메톡시메틸)벤젠을 약 55분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 50분 후, 3.2 mL (28.7 mmol)의 $B(OMe)_3$을 첨가하였고, 용액을 -78℃에서 20분 동안 교반하였다. 빙욕을 제거하였고, 실온으로 점진적인 가온을 하면서 교반을 계속하였다. 1시간 후, 1 N HCl (45 mL)을 첨가하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 0℃에서 70 mL의 1N NaOH 중의 미정제 생성물의 교반 혼합물에 14.5 mL의 H_2O_2 (H_2O 중의 30 wt %)를 적가하였다. 25분 후, 5 N HCl을 pH = 1까지 첨가하였고, EtOAc 및 H_2O를 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (15% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물을 가지는 연한 황색 고체로서 1.92 g의 3-브로모-5-(디메톡시메틸)페놀을 제공하였다.

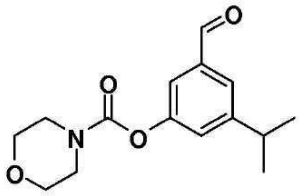
[0804] 본원에서 기술한 일반 공정에 따라서 3-(디메톡시메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페놀을 3-브로모-5-(디메톡시메틸)페놀로부터 합성하였다.

[0805] 10 mL의 MeOH 및 10 mL의 EtOAc 중의 554 mg의 3-(디메톡시메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페놀 및 55.2 mg의 10% Pd/C의 혼합물을 H_2 풍선 하에서 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 농축하였다. 3-(히드록시메틸)-5-이소프로필페놀을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0806] 10 mL의 CH_2Cl_2 중의 3-(히드록시메틸)-5-이소프로필페놀의 교반 용액에 1.23 g (5.69 mmol)의 PCC를 첨가하였

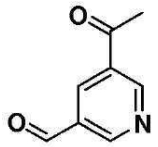
다. 혼합물을 4.5시간 동안 교반하였고, Et_2O를 첨가하였고, 혼합물을 냉장고에 저장하였다. 용매를 농축하였고, 미정제 생성물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (15% EtOAc/헥산)로 정제하여 218 mg의 3-히드록시-5-이소프로필벤즈알데히드를 연한 황색 고체로서 제공하였다.

[0807] *실시예 1.2.7: 3-포르밀-5-이소프로필페닐 모르폴린-4-카르복실레이트*

[0808] 

[0809] 실온에서 5 mL의 CH_2Cl_2 중의 91.9 mg (0.634 mmol)의 3-히드록시-5-이소프로필벤즈알데히드의 교반 용액에 220 μL (1.92 mmol)의 4-모르폴린카르보닐 클로라이드 및 0.5 mL (3.59 mmol)의 Et_3N을 첨가하였다. 3 시간 후, 포화 $NaHCO_3$ (15 mL)를 첨가하였고, 수층을 $CHCl_3$로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 황색 오일로서 38.8 mg의 3-포르밀-5-이소프로필페닐 모르폴린-4-카르복실레이트를 24% 수율로 제공하였다.

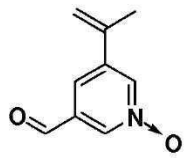
[0810] *실시예 1.2.8: 5-아세틸니코틴알데히드*

[0811] 

[0812] 0℃에서 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 3-(디메톡시메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘 (7.1 mL)의 교반 용액에 CrO_3 (4.4 g, 44 mmol)를 첨가하였다. 결과된 혼합물을 1시간 동안 교반하였고, 10 (854 mg, 4.4 mmol)을 첨가하였다. 교반을 5일 동안 계속하였고, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축하였고, EtOAc로 희석하였다. 유기층을 $NaHCO_3$, NH_4Cl, 염수로 세척하였고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 제거하였고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 60% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 1-(5-(디메톡시메틸)피리딘-3-일)에탄온을 제공하였다.

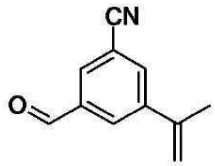
[0813] CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 1-(5-(디메톡시메틸)피리딘-3-일)에탄온 (214 mg, 1.1 mmol)의 교반 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 결과 혼합물을 24시간 동안 교반하였고, 용매를 제거하였다. 잔여물을 $CHCl_3$ 및 포화 수성 $NaHCO_3$에 용해하였다. 층을 분리하였고, 유기층을 염수로 세척하였고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 제거하여 황색 고체로서 5-아세틸니코틴알데히드 (112 mg)를 제공하였다.

[0814] *실시예 1.2.9: 3-포르밀-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘 1-옥시드*

[0815] 

[0816] CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 3-(디메톡시메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘 (178 mg, 0.92 mmol)의 교반된 용액에 m-CPBA (227 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였고, 포화 수성 $NaHCO_3$로 퀀칭하였다. 층을 분리하였고, 유기층을 염수로 세척하였고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 제거하여 3-(디메톡시메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘 1-옥시드(209 mg)를 제공하였고, 이것을 본원에 기술한 바와 같이 3-포르밀-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘 1-옥시드로 변환하였다.

[0817] *실시예 1.2.10: 3-포르밀-5-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴*

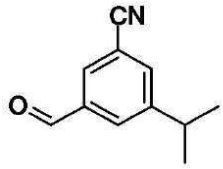


[0818]

[0819] 60℃에서 황산 (4.5 ml) 중의 3-포르밀벤조니트릴 (1.3 gm, 10 mmol)에 N-브로모숙신이미드(2.14 g, 12 mmol)를 3부분으로 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 냉각하였고, 냉수로 희석하였고 여과하였다. 필터 케이크를 헥산으로 세척하였다. 휘발물을 감압하에 제거하였고 미정제 잔여물(3-브로모-5-포르밀벤조니트릴)을 추가 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

[0820] 2:1 비율의 2-프로판올 및 물(20 ml) 중에서 3-브로모-5-포르밀벤조니트릴 (420 mg, 2 mmol), 이소프로페닐 칼륨 트리플루오로보레이트(296 mg, 2 mmol) 및 트리에틸 아민 (0.42 ml)에 $PdCl_2$(dppf) (65 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 5시간 동안 환류하였다. 그 후 반응 혼합물을 냉각시켰고, 에테르로 희석하였고, 물, 염수로 세척하였고, 건조시켰다. 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피하여(60% 에틸아세테이트: 40% 헥산) 백색 고체의 3-포르밀-5-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴을 수득하였다.

[0821] *실시예 1.2.11: 3-포르밀-5-이소프로필벤조니트릴*



[0822]

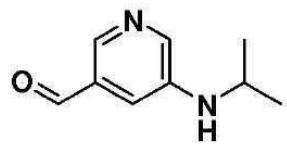
[0823] 에틸 아세테이트 (3 ml), 에탄올 (3 ml) 혼합물 중의 3-포르밀-5-(프로프-1-엔-2-일)벤조니트릴 (300 mg, 1.75 mg)에 10% Pd/C (30 mg)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 수소 분위기 하에서 그리고 풍선 압력하에서 7시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 여과하였고, 용매를 증발시켜 알데히드3-포르밀-5-이소프로필벤조니트릴을 수득하였다.

[0824] *실시예 1.2.12: 4-(트리플루오로메틸)피콜린알데히드*

[0825]

[0826] -78℃에서 에테르 (30 ml) 중의 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘 (700 mg, 3.1 mmol)에 BuLi (1.6M in 헥산, 2.13 ml)를 첨가하였다. 40분 후, DMF (340 mg)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 추가 45분 동안 -78℃에서 교반하였고, 반응 혼합물은 1시간에 걸쳐 실온이 되도록 했다. 그 후 반응 혼합물을 고체 염화암모늄으로 퀀칭하였고, 물과 에테르로 나누었다. 유기층을 건조시키고 증발시키고 미정제 잔여물로서 4-(트리플루오로메틸)피콜린알데히드를 제공하여 추가 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

[0827] *실시예 1.2.13: 5-(이소프로필아미노)니코틴알데히드*

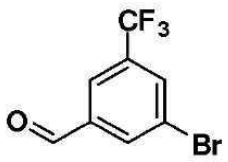


[0828]

[0829] DMF (5 ml) 중의 5-브로모니코틴알데히드 (1.5 gm, 8.06 mmol)에 N,N-디에틸살리실리디아미드 (311 mg, 1.61 mmol), 요오드화구리(77 mg, 0.403 mmol), 칼륨 포스페이트 (3.42 gm, 16.12 mmol) 및 이소프로필아민(715 mg, 1.21 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 밤새 90℃에서 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 에테르로 희석하였고 여과하였다. 에테르층을 물, 염수로 세척하였고 건조시켰다. 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(40% 에틸아

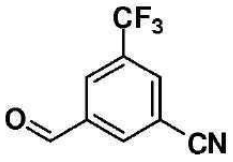
세테이트/60 % 헥산)하여 5-(이소프로필아미노)니코틴알데히드를 수득하였다.

[0830] *실시예 1.2.14: 3-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드*

[0831] 

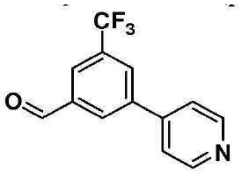
[0832] 60℃에서 황산 (13.5 ml) 중의 3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (5 gm, 28.72 mmol)에 N-브로모숙신이미드 (6.13 g, 34.45 mmol)를 3부분으로 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 냉수로 희석하였고, 여과하였다. 필터 케이크를 헥산으로 세척하였다. 휘발물을 감압하에 제거하였고, 3-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드의 미정제 잔여물을 정제없이 다음 단계로 이동시켰다.

[0833] *실시예 1.2.15: 3-포르밀-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴*

[0834] 

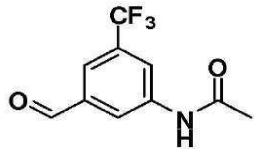
[0835] DMF (10 ml) 중의 3-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (1.0 gm, 3.95 mmol)에 시안화 아연(278 mg, 2.37 mmol)을 첨가한 후 $Pd(PPh_3)_4$ (365 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였고, 5시간 동안 90℃에서 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 냉각시키고, 에테르로 희석하였고 수성 수산화암모늄 용액으로 퀀칭하였다. 그 후 반응 혼합물을 물과 에테르로 분리하였다. 유기층을 건조시키고, 증발시키고, 컬럼으로 정제하여 (10% 에틸아세테이트/90% 헥산) 400 mg의 3-포르밀-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴을 수득하였다.

[0836] *실시예 1.2.16: 3-(피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드*

[0837] 

[0838] 1,4-디옥산 (15 ml) 중의 3-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (1.0 g, 3.95 mmol)에 피리딘-4-보론산 (583 mg, 4.74 mmol), 탄산나트륨(2M 수용액) (7.9 ml 물 중의 1.67 gms) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (450 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였고, 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 에테르로 희석하였고, 물, 염수로 세척하였고, 건조시켰다. 휘발물을 진공하에서 제거하였고, 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피하여(50% 에틸아세테이트/50% 헥산) 250 mg의 3-(피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 수득하였다.

[0839] *실시예 1.2.17: N-(3-포르밀-5-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드*

[0840] 

[0841] 0℃에서 3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (10 g, 57.43 mmol) 및 황산 (20 ml)의 혼합물에, 질산 (2.5 ml)을 첨가하였고, 반응을 0℃에서 1시간 동안 교반하였고, 4시간 동안 실온이 되도록 하였고, 50℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 부었고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 물, 중탄산염 및 염수로 세척하였다. 3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드의 미정제 잔여물을 황산나트륨으로 건조시키고, 휘발물을 진공에서 제거하였다.

[0842] MeOH (20 ml) 중의 미정제 3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (2.4 g, 10.95 mmol)에 P-TSA (1.1 g, 5.61 mmol)를 첨가한 후 트리메틸 오르소포르메이트(3.5 g, 33.02 mmol)를 첨가하였다. 24 시간 동안 환류한

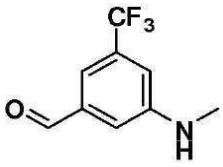
후, 용매를 진공하에서 제거하였다. 그 후, 결과 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 포화 수성 탄산나트륨 용액으로 염기화하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 증발시키고, 1-(디메톡시메틸)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠의 미정제 잔여물을 어떤 추가 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

[0843] 에탄올 (20 ml) 중의 1-(디메톡시메틸)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (1.9 gm, 7.6 mmol)에 10% Pd/C (200 m)를 첨가하였고, 5시간 동안 풍선 압력하에서 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 여과하였고, 휘발물을 진공하에서 제거하여 3-(디메톡시메틸)-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 제공하였다.

[0844] 0℃에서 디클로로메탄 (5 ml) 중의 3-(디메톡시메틸)-5-(트리플루오로메틸)아닐린에 트리에틸 아민(0.2 ml)을 첨가한 후 염화아세틸을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후 디클로로메탄을 감압하에 제거하였다. 반응 혼합물을 감압하에 제거하였다. 반응 혼합물을 에테르로 희석하였고, 물, 염수로 세척하였고, 건조시켰다. 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피하여 170 mg의 아미드를 수득하였다. 그 후 용매를 제거하였고, 미정제 잔여물을 컬럼 정제하여(40% 에틸아세테이트/60% 헥산) 100 mg의 N-(3-(디메톡시메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐) 아세트아미드를 수득하였다.

[0845] 아세탈 N-(3-(디메톡시메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드 (170 mg, 0.65 mmol)에 TFA (5 ml)를 0℃에서 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후 휘발물을 진공하에서 제거하였고, 반응 혼합물을 에테르로 희석하였다. 에테르층을 수성 중탄산나트륨 용액, 물, 염수로 세척하였고, 건조시켰다. 유기층을 건조시키고, 증발시켜 N-(3-포르밀-5-(트리플루오로메틸)페닐) 아세트아미드를 제공하였다. 미정제 잔여물을 어떤 추가 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

[0846] *실시예 1.2.18: 3-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드*

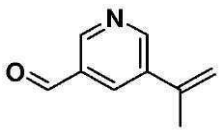
[0847] 

[0848] 0℃에서 메탄올(5 ml) 중의 3-(디메톡시메틸)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (440 mg, 2.0 mmol)에 트리에틸 아민 (0.2 ml)을 첨가한 후 $(Boc)_2O$ (436 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 그 후 용매를 제거하였고, 미정제 잔여물을 컬럼 정제하여 40% 에틸아세테이트/60% 헥산) 100 mg의 tert-부틸 3-(디메톡시메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐 카르바메이트를 수득하였다.

[0849] 0℃에서 DMF (5 ml) 중의 tert-부틸 3-(디메톡시메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐카르바메이트 (125 mg, 0.37 mmol)에 수소화나트륨(22 mg, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 0.5 h에서 교반한 후, 요오드화메틸(263 mg, 1.85 mmol)을 첨가하였고, 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 그 후 냉각시키고, 메탄올로 퀀칭하였고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 증발시키고, 미정제 잔여물을 컬럼 정제하여(10% 에틸아세테이트/90% 헥산) 110 mg의 tert-부틸 3-(디메톡시메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐(메틸)카르바메이트를 수득하였다.

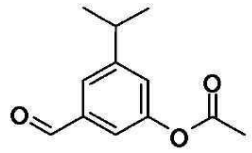
[0850] tert-부틸 3-(디메톡시메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐(메틸)카르바메이트 (110 mg, 0.31 mmol)에 TFA (3 ml)를 0℃에서 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후 휘발물을 진공하에서 제거하였고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 에틸 아세테이트 층을 수성 중탄산나트륨, 물, 염수로 세척하였고, 건조시켰다. 유기층을 건조시키고, 증발시켜 알데히드3-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 수득하였다. 미정제 잔여물을 어떤 추가 정제없이 다음 단계로 이동시켰다.

[0851] *실시예 1.2.19: 5-(프로프-1-엔-2-일)니코틴알데히드*

[0852] 

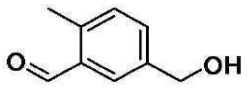
[0853] 0℃에서 3-(디메톡시메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘 (2.2 g, 11.3 mmol)에 TFA (5.2 ml, 67.8 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후 휘발물을 진공하에서 제거하였고, 반응 혼합물을 에테르로 희석하였다. 에테르층을 수성 중탄산나트륨 용액, 물, 염수로 세척하였고, 건조시켰다. 유기층을 건조시키고, 증발시켜 5-(프로프-1-엔-2-일)니코틴알데히드를 제공하였다.

[0854] *실시예 1.2.20: 3-포르밀-5-이소프로필페닐 아세테이트*

[0855] 

[0856] 3 mL의 피리딘 중의 33.2 mg (0.202 mmol)의 3-히드록시-5-이소프로필벤즈알데히드 및 50 μL (0.53 mmol)의 Ac_2O의 용액을 70분 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 농축하였고, 물 및 EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였고, 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산) (중성 실리카겔)로 정제하여 약간의 불순물을 가지는 황색 오일로서 47.4 mg의 3-포르밀-5-이소프로필페닐 아세테이트를 제공하였다.

[0857] *실시예 1.2.21: 5-(히드록시메틸)-2-메틸벤즈알데히드*

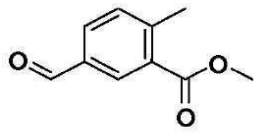
[0858] 

[0859] 35℃에서 40 mL의 CH_3CN 중의 23.0 g (90.6 mmol)의 I_2 및 5.4 mL (45.5 mmol)의 tert-부틸니트라이드의 교반 혼합물에 5.0 g (30.3 mmol)의 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트를 4부분으로 첨가하였다. 어둠속에서(단지 불을 끈다) 실온으로 냉각시키면서 교반을 계속하였다. 2.5시간 후, H_2O 중의 400 mL의 Na_2SO_3를 점진적으로 첨가하였다. 층을 분리하였고, 유기층을 80 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (5% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 적색 액체로서 5.7 g의 메틸 3-요오도-4-메틸벤조에이트를 약간의 불순물과 함께 대략 68% 수율로 제공하였다.

[0860] 35 mL의 DMF (탈기됨) 중의 5.7 g의 메틸 3-요오도-4-메틸벤조에이트의 용액에 1.94 g (16.5 mmol)의 $Zn(CN)_2$ 및 1.58 g (1.37 mmol)의 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 어둠 속에서(불을 끈 채로) 6시간 동안 교반하였다. 혼합물에 50 mL의 10% NH_4OH (aq.) 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 50 mL의 물 및 30 mL의 염수로 세척하였고, 합한 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 연한 황색 고체로서 약 3 g의 메틸 3-시아노-4-메틸벤조에이트를 제공하였다.

[0861] -78℃에서 10 mL의 CH_2Cl_2 중의 27 mL의 DIBAL-H (톨루엔 중의 1.5 M 용액)의 교반 용액에 35 mL의 CH_2Cl_2 중의 1.32 g (7.54 mmol)의 메틸 3-시아노-4-메틸벤조에이트를 30분의 기간에 걸쳐 적가하였다. -78℃에서 약 40분 동안 교반한 후, 용액을 실온으로 가온하였다. 75분 후, 용액을 -78℃로 냉각시키고, 10 mL의 H_2O 및 16 mL의 1N HCl을 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 진한 HCl (5-6 mL)을 첨가하였고, 교반을 1.5시간 동안 계속하였다. 클로로포름을 첨가하였고, 층을 분리하였고, 유기층을 20 mL의 염수로 세척하였다. 합한 수층을 클로로포름으로 추출하였다(4x). 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물을 가지는 황색 오일로서 800 mg의 5-(히드록시메틸)-2-메틸벤즈알데히드를 제공하였다.

[0862] *실시예 1.2.22: 메틸 5-포르밀-2-메틸벤조에이트*

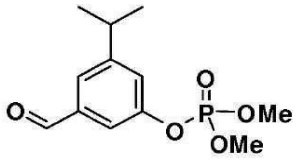
[0863] 

[0864] 20 mL의 MeOH 중의 800 mg의 5-(히드록시메틸)-2-메틸벤즈알데히드의 교반 용액에 3.4 g (5.5 mmol)의 옥손을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3.75시간 동안 교반하였고, 2 mL의 MeOH를 첨가하였다. 2.5시간 후, 15 mL의 1N HCl, 45 mL의 H_2O, 및 EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 수층을 추출하였고, 합한 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산)에 의한

정제로 약간의 불순물을 가지는 황색 오일로서 377 mg의 메틸 5-(히드록시메틸)-2-메틸벤조에이트를 제공하였다.

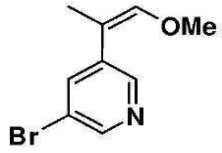
[0865] 20 mL의 CH_2Cl_2 중의 377 mg의 메틸 5-(히드록시메틸)-2-메틸벤조에이트 및 0.8 mL (9.17 mmol)의 염화옥살릴의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 이 용액에 1.1 mL (15.5 mmol)의 DMSO를 적가하였고, 10분 동안 교반한 후, 3.2 mL의 Et_3N을 첨가하였고, 교반을 -78℃에서 10분 동안 계속하였다. 드라이아이스-아세톤 욕을 제거하였고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 후, 30 mL의 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하였다. 유기층을 25 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물을 가지는 268 mg의 메틸 5-포르밀-2-메틸벤조에이트를 71% 수율로 제공하였다.

[0866] *실시예 1.2.23: 3-포르밀-5-이소프로필페닐 디메틸 포스페이트*

[0867] 

[0868] 8 mL의 CH_2Cl_2 중의 172 mg (1.05 mmol)의 3-히드록시-5-이소프로필벤즈알데히드, 160 μL (1.98 mmol)의 피리딘, 및 1.6 mL의 THF의 교반 용액에 5 mL의 CH_2Cl_2 중의 620 mg (2.44 mmol)의 I_2 및 280 μL (2.37 mmol)의 $P(OMe)_3$ 을 첨가하였다. 혼합물을 어둠 속에서(단지 불을 끈다) 실온에서 2.75일 동안 교반하였다. 클로로포름 및 물을 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 20mL의 물 및 20 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (60% EtOAc/헥산)에 의한 정제로(중성 실리카겔) 40.1 mg의 3-포르밀-5-이소프로필페닐 디메틸 포스페이트를 14% 수율로 제공하였다.

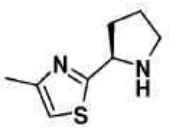
[0869] *실시예 1.2.24: 5-(1-메톡시프로프-1-엔-2-일)니코틴알데히드*

[0870] 

[0871] -78℃에서 THF 중의 메톡시메틸트리페닐포스포늄 클로라이드 (20.57 g, 60 mmol)의 용액에 부틸 리튬(헥산 중의 1.6 M, 37.5 mL)을 서서히 첨가하였다. 결과 혼합물을 45분 동안 실온에서 추가로 교반하였다. 반응을 -78℃로 냉각시킨 후, THF 중의 1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄온 (Aldich) (8 g, 40 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 결과 용액을 -78℃로부터 실온으로 밤새 교반한 후, 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하였고, 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 잔여물로 농축하여 플래시 컬럼에 의한 정제로 3-브로모-5-(1-메톡시프로프-1-엔-2-일)피리딘 (E/Z 혼합물, 5 g)을 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), d: 8.769 (m, 0.5 H), 8.491 (m, 1.5 H), 8.143 (m, 0.4 H), 7.737 (m, 0.6 H), 6.517 (m, 0.6 H), 6.271 (m, 0.4 H), 3.804, 3.773 (ss, 3 H), 1.949 (m, 3 H). 알데히드를 본원에서 기술되는 방법을 사용하여 합성하였다.

[0872] **실시예 1.3: 고리형 아민 구성 요소의 합성.**

[0873] *실시예 1.3.1: (R)-4-메틸-2-(피롤리딘-2-일)티아졸*

[0874] 

[0875] 1,4-디옥산 (60mL) 중의 상업적으로 이용가능한 (R)-1-(벤질옥시카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산(Synthetech, 9.97g, 40.0 mmol)의 용액에 피리딘 (2mL), $(Boc)_2O$ (11.35mL, 52 mmol) 및 NH_4HCO_3 (3.98g, 50.4 mmol)을 첨가

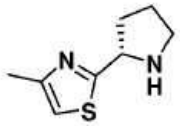
하였고, 12시간 동안 교반하였다. 모든 용매를 증발시켰고, EtOAc로 희석하였고, 물, 5% H_2SO_4 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰고, 농축하였다. (R)-벤질 2-카르바모일피롤리딘-1-카르복실레이트를 정량적 수율로 발생시켰고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0876] 1,2-DME (2000mL) 중의 (R)-벤질 2-카르바모일피롤리딘-1-카르복실레이트 (9.97g, 40.0 mmol)의 용액에 Lawesson's 시약 (8.9g, 0.55 몰)을 첨가하였고, 4시간 동안 교반하였다. 모든 용매를 증발시켰고, 100mL의 포화 $NaHCO_3$로 희석하였고, 에테르(2x200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하였다. 미정제 (R)-벤질 2-카르바모티오일피롤리딘-1-카르복실레이트을 추가 정제 없이 다음 단계에서 수행하였다.

[0877] EtOH (120mL) 중의 (R)-벤질 2-카르바모티오일피롤리딘-1-카르복실레이트 (~40 몰)의 용액에 클로로아세톤(4.7 mL, 60 몰)을 첨가하였고, 75 ℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰고 100 mL의 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액에 부었다. 에탄올을 감압하에서 증발시켰고, 수층을 에틸아세테이트(2x200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시켰고, 농축하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 (35% 에틸 아세테이트/80% 헥산)에서 크로마토그래피하여 3 단계 후 (R)-벤질 2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트를 86% 수율로 발생시켰다.

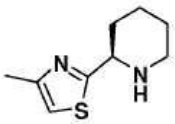
[0878] AcOH (60mL) 중의 HBr을 실온에서 (R)-벤질 2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(neat)에 첨가하였다. 1시간 후, 에테르(150 mL)를 격렬한 교반과 함께 서서히 첨가하였다. 교반을 10분 동안 계속하였고, 5-10분 동안 두었다. 상청액을 디캔팅하였다. 이 과정을 상청액이 무색이 될 때까지 3-4회 반복하였다. 반-고형물을 물 (50mL)에 용해하였고, 1N LiOH로 PH~8로 만들었고, 5% MeOH/95% $CHCl_3$ (3x100mL)로 추출하여 4.0 g의 (R)-4-메틸-2-(피롤리딘-2-일)티아졸을 수득하였다.

[0879] *실시예 1.3.2: (S)-4-메틸-2-(피롤리딘-2-일)티아졸*

[0880] 

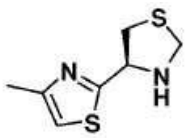
[0881] (S)-4-메틸-2-(피롤리딘-2-일)티아졸을 상업적으로 이용가능한 Cbz-l-프롤린 (Aldrich)으로부터 출발하여 (R)-4-메틸-2-(피롤리딘-2-일)티아졸의 제조에서와 동일한 과정에 따라서 제조하였다.

[0882] *실시예 1.3.3: (R)-4-메틸-2-(피페리딘-2-일)티아졸*

[0883] 

[0884] (R)-4-메틸-2-(피페리딘-2-일)티아졸을 상업적으로 이용가능한 (R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-2-카르복실산 (Aldrich)으로부터 출발하여 (R)-4-메틸-2-(피롤리딘-2-일)티아졸의 제조에서와 동일한 과정에 따라서 제조하여 원하는 생성물을 얻기 위해 표준 TFA 조건을 사용하여 탈보호된 (R)-tert-부틸 2-(4-메틸티아졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 얻었다.

[0885] *실시예 1.3.4: (R)-4-메틸-2-(티아졸리딘-4-일)티아졸*

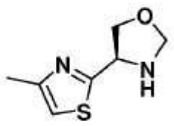
[0886] 

[0887] 실온에서 H_2O (8 mL) 중의 상업적으로 이용가능한 (S)-2-아미노-3-머캅토프로판산 히드로클로라이드 (Aldrich, 3.0g, 24.8 mmol)의 용액에 포름알데히드(817mg, 27.3 몰)의 37% 용액을 첨가하였고, 24시간 동안 교반하였다. 그 후 $NH_2OH.HCl$ (172 mg, 2.48 몰), NaOH (50mL, 2N, 100 몰), 아세톤(50mL), $(Boc)_2O$ (6.27 mL, 27.28 mmol)를 첨가하였고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르로 추출하였다. 수층을 1N HCl로 pH ~3.5로 산

성화하였고 그 다음에 5% MeOH/95% $CHCl_3$ (3x100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시켰고 농축하여 2.49g의 미정제 (S)-tert-부틸 4-카르바모일티아졸리딘-3-카르복실레이트를 수득하였다.

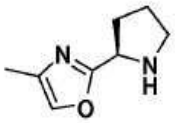
[0888] (R)-4-메틸-2-(피페리딘-2-일)티아졸의 합성을 위해 기술한 유사한 과정에 따라서 (R)-4-메틸-2-(티아졸리딘-4-일)티아졸을 (S)-tert-부틸 4-카르바모일티아졸리딘-3-카르복실레이트로부터 제조하였다.

[0889] *실시예 1.3.5: (R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)옥사졸리딘*

[0890] 

[0891] (R)-4-메틸-2-(티아졸리딘-4-일)티아졸의 합성에 대해 기술한 것과 유사한 과정에 따라서 메틸 티아졸-D-옥사프롤린 (R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)옥사졸리딘을 (R)-2-아미노-3-히드록시프로판산 (Aldrich)로부터 제조하였다. 중간체 (R)-tert-부틸 4-(4-메틸티아졸-2-일)옥사졸리딘-3-카르복실레이트를 1,4-디옥산 (20min) 중에서 4N HCl을 사용하여 탈보호 하였고, 원하는 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0892] *실시예 1.3.6: (R)-4-메틸-2-(피롤리딘-2-일)옥사졸*

[0893] 

[0894] 0℃에서 CH_2Cl_2 (150 mL) 중의 L-세린 메틸 에스테르 히드로클로라이드(Aldrich, 5.0 g, 32.0 몰)의 용액에 Et_3N (4.88 mL, 35.2 몰), Cbz-D-프롤린(8.01 g, 32.0 몰) 및 DCC (7.26 g, 35.2 몰)을 순차적으로 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하였고, 밤새 교반하였다. 모든 용매를 증발시켰고, 잔여물을 에틸아세테이트로 분말로 만들고 침전물을 여과하였다. 여액을 낮은 압력하에서 농축하였고, 실리카겔(70% 에틸 아세테이트/ 30% 클로로포름)에서 크로마토그래피하여 8.5g의 (R)-벤질 2-((S)-3-히드록시-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[0895] 데옥소-플루오르(4.5 mL, 24.16 몰)를 -20℃에서 CH_2Cl_2 (150mL) 중의 (R)-벤질 2-((S)-3-히드록시-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (8.5g, 22.0 몰)의 용액에 적가하였다. 용액을 30분 동안 교반하였고 $BrCCl_3$(7.8 mL, 79.0 몰) 다음에 DBU (11.8mL, 79 mmol)를 적가하였다. 반응을 2-3℃에서 10시간 동안 교반하였고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 퀀칭하였고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축하였고, 실리카겔(10% 에틸 아세테이트/ 90% 클로로포름)에서 크로마토그래피하여 6.95의 (R)-메틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐)피롤리딘-2-일)옥사졸-4-카르복실레이트를 수득하였다.

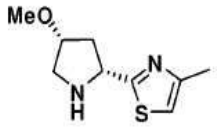
[0896] 0℃ THF (50mL) 중의 THF (50mL) 중의 (R)-메틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐)피롤리딘-2-일)옥사졸-4-카르복실레이트(6.95g, 21.1 몰)의 용액에 $LiBH_4$ (32 mL, THF 중에서 2.0M, 63.2 몰)를 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하였고 3시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(25mL)를 적가하였고 30분 동안 교반하였다. 반응을 0℃로 냉각시켰고, 50 mL의 1N HCl을 적가하였고, 100mL의 물로 희석하였다. 그 후 에틸 아세테이트로 추출하였고, Na_2SO_4로 건조시켰고, 농축하였고, 실리카겔(3% MeOH / 97% 클로로포름)에서 크로마토그래피하여 4.1g의 (R)-벤질 2-(4-(히드록시메틸)옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[0897] HMPA (18mL) 중의 (R)-벤질 2-(4-(히드록시메틸)옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.1g, 3.64 mmol)의 용액에 메틸트리페녹시포스포늄 요오드화물(3.29g, 7.28mmol)을 첨가하였고 30분 동안 교반하였다. 그 후 $NaCNBH_3$를 첨가하였고 반응을 50℃에서 3시간 동안 가열하였고 100mL의 빙냉된 물에 부었고 에테르(2 X 100mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시켰고, 농축하였고, 실리카겔(50% 에틸 아세테이트/ 50% 헥산)에서 크로마토그래피하여 180mg의 (R)-벤질 2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[0898] AcOH (60mL) 중의 HBr을 실온에서 (R)-벤질 2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (neat)에 첨가하였다. 1시간 후, 에테르(20mL)를 격렬한 교반과 함께 첨가하였다. 교반을 10분 동안 계속하였고 5-10분 동안 두

었다. 상청액을 디캔팅하였다. 이 과정을 상청액이 무색이 될 때까지 3-4회 반복하였다. 반-고형물을 물(50mL)에 용해하였고 1N LiOH에 의해 pH~8로 하였고 5% MeOH/95% $CHCl_3$ (3X100mL)로 추출하여 55 mg의 (R)-4-메틸-2-(피롤리딘-2-일)옥사졸을 수득하였다.

[0899] *실시예 1.3.7: 2-((2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-일)-4-메틸티아졸*

[0900] 

[0901] THF/H_2O (3:1) 혼합물 중의 (2R,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산(Aldrich, 2g, 15.3 mmol)에, K_2CO_3 (15 g, 107.1 mmol)를 첨가한 후 벤질옥시카르보닐 클로라이드(5.22 g, 30.6 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 3시간 동안 교반한 후, THF를 제거하였다. 그 후 반응 혼합물을 HCl로 산성화하였고, 에틸아세테이트/메탄올의 혼합물로 추출하였다. 유기층을 건조시켰고, 증발시키고, 미정제 잔여물을 다음 단계로 이동시켰다.

[0902] -10℃에서 THF (30 ml) 중의 수소화나트륨(2.08 g, 52.02 mmol)에 Cbz-보호된 (2R,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (2.3 g, 8.67 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 디메틸술페이트를 첨가하였고 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 염화암모늄으로 퀀칭하였고, THF를 감압하에 회전증발기에서 제거하였다. 반응 혼합물을 염기화하였고, 수층을 에테르로 추출하였다. 그 후 수층을 산성화하였고, 10% 메탄올/90% 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 증발시켜 Cbz-보호된 (2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산을 90% 수율로 얻었다.

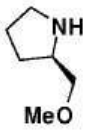
[0903] 1,4-디옥산 (15 mL) 중의 Cbz-보호된 (2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산(2.2g, 7.88 mmol)의 용액에 피리딘 (0.4 mL), $(Boc)_2O$ (2.32 ml, 10 mmol) 및 NH_4HCO_3 (785 mg, 9 mmol)를 첨가하였고 12시간 동안 교반하였다. 모든 용매를 증발시켰고, EtOAc로 희석하였고, EtOAc로 희석하였고 물, 5% H_2SO_4 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. Cbz-보호된 (2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드의 미정제 수율은 정량적이며 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

[0904] 1,2-DME (40mL) 중의 Cbz-보호된 (2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드 (2.0g, 7.17 mmol)의 용액에 Lawesson's 시약을 첨가하였고(1.6g, 3.94 mmol) 4시간 동안 교반하였다. 모든 용매를 증발시켰고, 100mL의 포화 $NaHCO_3$로 희석하였고, 에테르로 추출하였다(2X200mL). 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하였다. 미정제 Cbz-보호된 (2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르보티오아미드를 다음 단계로 옮겼다.

[0905] EtOH (20 mL) 중의 Cbz-보호된 (2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르보티오아미드(~6.79 mmol), 탄산 칼슘(2.04 g, 20.4 mmol)의 용액에 클로로아세톤(0.8 mL, 10.2 mmol)을 첨가하였고, 4시간 동안 60℃에서 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰고, 100 mL의 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액에 부었다. 에탄올을 감압하에 증발시켰고, 수층을 에틸아세테이트(2x200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하였다. 잔여물을 실리카겔에서 크로마토그래피하여(35% 에틸 아세테이트/ 80% 헥산) 3 단계 후 86%의 Cbz-보호된 2-((2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-일)-4-메틸티아졸을 수득하였다.

[0906] AcOH (5mL) 중의 HBr을 실온에서 Cbz-보호된 2-((2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-일)-4-메틸티아졸 (470 mg, 1.5 mmol, neat)에 첨가하였다. 1시간 후, 에테르를 격렬한 교반과 함께 서서히 첨가하였다. 교반을 10분 동안 계속하였고, 5-10분 동안 두었다. 상청액을 디캔팅하였다. 이 과정을 상청액이 무색이 될 때까지 3-4시간 반복하였다. 반-고체를 물(50mL)에 용해하였고 1N LiOH에 의해 PH~8로 만들었고, 5% MeOH/95% $CHCl_3$ (3X100mL)로 추출하여 250 mg의 2-((2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-일)-4-메틸티아졸을 얻었다.

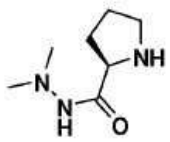
[0907] *실시예 1.3.8: (R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘*

[0908] 

[0909] MeOH (15 mL) 중의 (R)-피롤리딘-2-일메탄올 (500 mg, 4.95 mmol)에 트리에틸아민(1.38 mL, 9.9 mmol)을 첨가한 후 $(Boc)_2O$ (1.3 gm, 5.94 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였고, 휘발물을 진공하에서 제거하였다. (R)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 함유하는 미정제 잔여물을 어떤 추가 정제 없이 다음 단계로 옮겼다.

[0910] -78℃에서 THF (5 ml) 중의 수소화나트륨(48 mg, 2 mmol)에 (R)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 첨가하였다. 15분 후, 요오드화 메틸(0.124 ml, 2 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 밤새 서서히 실온에 도달하도록 하였다. 그 후 반응 혼합물을 MeOH로 퀀칭하였고, 물(15 ml)로 희석하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였고, 합한 유기층을 염수로 세척하였고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하였다. 용매를 진공하에서 제거하였고, 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(15%EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 80% 수율로 얻었다. (R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘을 트리플루오로아세트산에 의한 처리로 Boc 보호기의 제거에 의해 발생시켰다.

[0911] *실시예 1.3.9: (R)-N',N'-디메틸피롤리딘-2-카르보히드라지드*

[0912] 

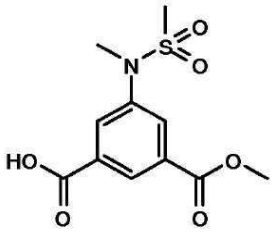
[0913] Et_3N (0.74 ml, 0.53 g, 5.31 mmol, 4 eq)을 0℃에서 아르곤 하에 4 ml 무수 MeOH 중의 (R)-메틸 피롤리딘-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (0.22 g, 1.33 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 5분 후 $(Boc)_2$ (0.46 ml, 0.43 g, 1.99 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응을 0℃에서 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔여물을 Et_2O에 용해하였다. 유기층을 물(x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거한 후, 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 (R)-1-tert-부틸 2-메틸 피롤리딘-1,2-디카르복실레이트를 수득하였다.

[0914] 1N NaOH (1.2 ml, 1.2 mmol, 1.2 eq)를 4 ml의 3:1 THF/MeOH 중의 (R)-1-tert-부틸 2-메틸 피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (0.267 g, 1.0 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 포화 수성 $NaHCO_3$에 용해하였고, Et_2O (x2)로 추출하였다. 수층을 1N HCl에 의해 pH ~ 4로 조절하였고, EtOAc (x4)로 추출하였다. 합한 EtOAc 분획을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 0.1615 g (0.64 mmol, 64% 수율)의 (R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 수득하였다.

[0915] HOBT·H_2O (0.0953 g, 0.71 mmol, 1.1 eq)를 0℃에서 Ar 하에 5 ml 무수 CH_2Cl_2 중의 (R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산(0.1615 g, 0.64 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 30분 후 EDCI·HCl (0.135 g, 0.71 mmol, 1.1 eq)을 첨가하였다. 1시간 후, 1,1-디메틸히드라진 (0.058 ml, 0.046 g, 0.77 mmol, 1.2 eq) 및 DIPEA (0.33 ml, 0.25 g, 1.92 mmol, 3 eq)를 순차적으로 첨가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔여물을 EtOAc/물로 나누었다. 층을 분리하였다. 수층을 NaCl로 포화시켰고, EtOAc (x2)로 추출하였다. 합한 EtOAc 분획을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과시켰고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 약간의 불순물이 있는 0.1489 g (0.51 mmol, 79% 수율)의 (R)-tert-부틸 2-(2,2-디메틸히드라진카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. TFA (0.5 ml, 0.74 g, 6.49 mmol)를 Ar하에서 무수 CH_2Cl_2 중의 (R)-tert-부틸 2-(2,2-디메틸히드라진카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.045 g, 0.155 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 1시간 후, 용매를 진공에서 제거하여 (R)-N',N'-디메틸피롤리딘-2-카르보히드라지드를 발생시켰다.

[0916] **실시예 1.4: 이소프탈레이트 구성 요소의 합성.**

[0917] *실시예 1.4.1: 3-(메톡시카르보닐)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조산*



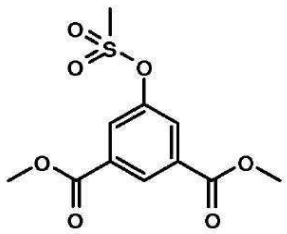
[0918]

[0919] 디클로로메탄 (30 mL) 중의 디메틸 5-아미노이소프탈레이트 (2.09 g, 10 mmol)의 용액에 피리딘 (2.43 mL, 30 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 0℃에서 염화 메탄 술포닐(0.86 mL, 11 mmol)을 첨가하였고, 결과 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 그 후 감압하에 농축하였고, 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가하였다. 결과된 백색 침전물을 여과하였고, 헥산으로 세척하여 백색 고체로서 디메틸 5-(메틸술폰아미도)이소프탈레이트를 95% (2.715 g) 수율로 제공하였다.

[0920] 실온에서 10 mL의 DMF 중의 NaH (0.24 g, 10 mmol, 오일 분산에서 60%)의 교반된 현탁액에 디메틸 5-(메틸술폰아미도)이소프탈레이트 (1.435 g, 5 mmol)를 첨가한 다음 요오도메탄 (0.62 mL, 10 mmol)을 첨가하였다. 5시간 후, 반응을 H_2O (25 mL)로 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였고, 추가로 H_2O로 세척하여 과량의 DMF를 제거하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하였다. 이렇게 얻은 미정제 생성물을 헥산으로 세척하여 백색 고체로서 디메틸 5-(N-메틸메틸술폰아미도)이소프탈레이트를 91% (1.37 g) 수율로 얻었다.

[0921] 디메틸 5-(N-메틸메틸술폰아미도)이소프탈레이트 (0.842 g, 2.8 mmol)를 THF:MeOH (1:1) (8 mL) 및 H_2O (3 mL) 중에서 용해하였다. 고체 NaOH (0.112 g, 2.8 mmol)를 첨가하였고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 포화된 $NaHCO_3$ (10 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였고, 톨루엔으로 추출하였다(<10% 미반응 출발 물질을 제거하기 위함). 수용액을 묽은 HCl (10%)로 산성화하였고, EtOAc로 추출하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 감압하에 건조시켜 3-(메톡시카르보닐)-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조산을 백색 고체로서 얻었고 (75%, 0.598 g), 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

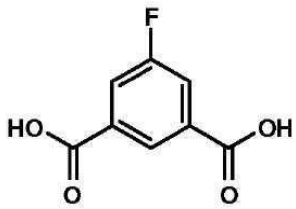
[0922] *실시예 1.4.2: 디메틸 5-(메틸술포닐옥시)이소프탈레이트*



[0923]

[0924] MsCl (0.16 mL, 0.234 g, 2.06 mmol, 1.1 eq)을 Ar하에서 0℃에서 5 mL 무수 CH_2Cl_2 중의 디메틸 5-히드록시이소프탈레이트 (0.40 g, 1.86 mmol, 1 eq) 및 Et_3N (0.78 mL, 0.56 g, 5.6 mmol, 3 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응을 주말 동안 0℃에서 실온으로 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 물 (x2), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 0.54 g (1.87 mmol, 100% 수율)의 디메틸 5-(메틸술포닐옥시)이소프탈레이트를 수득하였다.

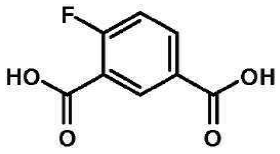
[0925] *실시예 1.4.3: 5-플루오로이소프탈산*



[0926]

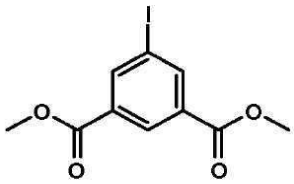
[0927] 약 13.5 mL의 피리딘 및 약 9.5 mL의 물 중의 1.9 g (15.3 mmol)의 5-플루오로-m-크실렌의 완만한 환류 용액에 13.8 g (87.3 mmol)의 $KMnO_4$를 몇 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 약 7시간 동안 환류한 후, 황산나트륨을 첨가하고 과량의 $KMnO_4$로 퀀칭하였다. 따뜻한 혼합물을 여과하였고, 1N HCl을 pH=3까지 첨가하였다. 여액을 EtOAc로 세척하였고, NaCl로 포화시키고, (80 mL $CHCl_3$: 10 mL MeOH: 10 mL H_2O)의 혼합물의 추출물과 함께 3-4회 추출하였다. 합한 추출물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하였고, 농축하여 약 400 mg (14% 수율)의 5-플루오로이소프탈산을 연한 황색 고체로서 제공하였다.

[0928] *실시예 1.4.4: 4-플루오로-이소프탈산*

[0929] 

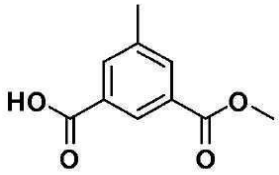
[0930] 5-플루오로-이소프탈산에 대해 기술한 공정에 따라서 4-플루오로-이소프탈산을 2-플루오로-5-메틸벤조산으로부터 합성하였다.

[0931] *실시예 1.4.5: 디메틸 5-요오도이소프탈레이트*

[0932] 

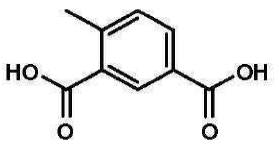
[0933] 0℃에서 2 N HCl (60 mL) 중의 디메틸 5-아미노이소프탈레이트 (2.0 g, 9.6 mmol)의 교반 용액에 H_2O (5 mL) 중의 $NaNO_2$ (662 mg, 9.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 H_2O (10 mL) 중의 KI (3.2 g, 19.2 mmol)의 용액에 옮겼다. 결과 혼합물을 35분 동안 교반하였고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하였고, 유기층을 5% $Na_2S_2O_3$, 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 15% EtOAc)로 정제하여 디메틸 5-요오도이소프탈레이트 (1.53 g, 50%)를 제공하였다.

[0934] *실시예 1.4.6: 3-(메톡시카르보닐)-5-메틸벤조산*

[0935] 

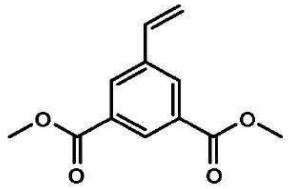
[0936] MeOH (37.5 ml)/THF (112.5 ml) 중의 5-메틸이소프탈산 (Aldrich, 5g, 27.7)에 진한 H_2SO_4 (1.25 ml)를 첨가하였고 8시간 동안 65℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 제거하였다. 그 후 반응 혼합물을 물로 희석하였고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 미정제 잔여물을 컬럼크로마토그래피하여 2.5g의 3-(메톡시카르보닐)-5-메틸벤조산을 백색 고체로서 수득하였다.

[0937] *실시예 1.4.7: 4-메틸이소프탈산*

[0938] 

[0939] 5-플루오로이소프탈산에 대해 기술한 것과 유사한 공정에 따라서 4-메틸이소프탈산을 2,5-디메틸벤조산으로부터 합성하였다.

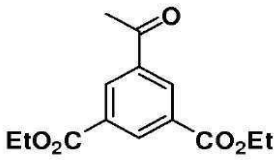
[0940] *실시예 1.4.8: 디메틸 5-비닐이소프탈레이트*



[0941]

[0942] i-PrOH (6 mL) 및 H_2O (3 mL) 중의 디메틸 5-브로모이소프탈레이트 (273 mg, 1.0 mmol), 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(134 mg, 1.0 mmol) $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (16.3 mg, 0.02 mmol) 및 Et_3N (0.42 mL, 3.0 mmol)의 교반 용액을 3시간 동안 환류로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 H_2O로 희석하였다. 수층을 분리하였고, 수층을 EtOAc (2 x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 8% EtOAc)로 정제하여 디메틸 5-비닐이소프탈레이트 (153.6 mg, 70%)를 제공하였다.

[0943] *실시예 1.4.9: 디에틸 5-아세틸이소프탈레이트*

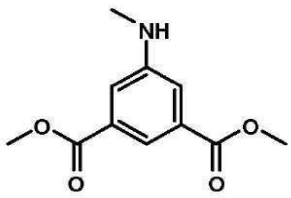


[0944]

[0945] 에테르 (20 mL) 중의 디에틸 5-포르밀이소프탈레이트 (2.83 g, 11.3 mmol)의 교반 용액에 MeMgBr (3.8 ml의 3.0 M 용액, 11.3 mmol)을 적가하였다. 결과 황색 현탁액을 5시간 동안 교반하였고, 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 결과 혼합물을EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 디에틸 5-(1-히드록시에틸)이소프탈레이트 (1.15 g, 40%)를 제공하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$): d 8.60-8.61 (m, 1H), 8.26-8.27 (m, 2H), 5.02-5.09 (m, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.3Hz,3H), 1.45 (t, J = 7.2, 3H).

[0946] 디에틸 5-(1-히드록시에틸)이소프탈레이트 (587 mg, 2.2 mmol) 및 MnO_2 (960 mg, 11 mmol)의 교반 용액을 환류로 가열하였다. 5시간 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, 추가의 MnO_2 (0.6 g)를 첨가하였고, 다른 16시간 동안 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 디에틸 5-아세틸이소프탈레이트 (521 mg, 90%)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$): d 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0947] *실시예 1.4.10: 디메틸 5-(메틸아미노)이소프탈레이트*

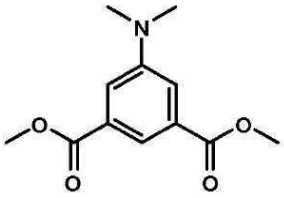


[0948]

[0949] 3 mL 무수 DMF 중에 용해된 디메틸 5-아미노이소프탈레이트 (0.250 g, 1.17 mmol, 1 eq)의 용액을 아르곤 하에 0℃에서 2 mL 무수 DMF 중의 NaH (미네랄 오일에서 60% 분산, 0.14 g, 3.5 mmol, 3 eq)의 교반 현탁액에 적가하였다. MeI (0.23 mL, 0.53 g, 3.7 mmol, 3.2 eq)를 결과 혼합물에 적가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 반응을 얼음물에 부어 퀀칭하였다. 수성 혼합물을 EtOAc (x2)로 추출하였고, 합한 유기 추출물을 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과시키고, 용매를 진공에서 제거하였다.

실리카겔에서 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.14 g (0.63 mmol, 54% 수율)의 디메틸 5-(메틸아미노)이소프탈레이트를 수득하였다.

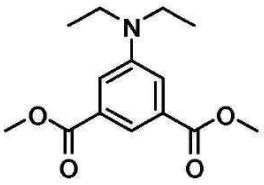
[0950] *실시예 1.4.11: 디메틸 5-(디메틸아미노)이소프탈레이트*

[0951] 

[0952] 0℃에서 아르곤 하에 $TiCl_4$ (CH_2Cl_2 중의 1.0 M, 2.0 mL, 2.0 mmol, 2.1 eq)를 5 mL 무수 THF 중의 디메틸 5-아미노이소프탈레이트 (0.2 g, 0.94 mmol, 1 eq) 및 $(HCHO)_n$ (0.059 g, 1.87 mmol, 2.0 eq)의 교반된 현탁액에 적가하였다. 반응을 0℃로 냉각시키고 $NaBH_4$ (0.0756 g, 2.0 mmol, 2.1 eq)를 2개의 대략 동일한 배치에 첨가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 일주일에 걸쳐 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭하였고, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔여물을 EtOAc로 희석하였고, 물(x2), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였다. 소량의 실리카겔을 첨가하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 결과 실리카겔/미정제 혼합물을 컬럼에 부하하였고, 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 0.105 g (0.44 mmol, 47% 수율)의 디메틸 5-(디메틸아미노)이소프탈레이트를 수득하였다.

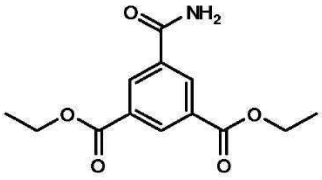
[0953] 또 다르게는, CH_2O (aq, 37%) (3.2 ml, 3.49g, 43.0 mmol, 6 eq)를 0℃에서 CH_3CN (50 ml) 중의 디에스테르(1.5 g, 7.17 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 15분 후, $NaBH_3CN$ (1.09 g, 16.49 mmol, 2.3 eq)을 첨가하였다. 반응을 HOAc에 의해 pH ~ 7로 조절하였다. 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔여물을 EtOAc와 포화 수성 $NaHCO_3$로 나누었다. 층을 분리하였다. 유기층을 물(x3), 염수(x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 1.62 g (6.83 mmol, 95% 수율)의 디메틸 5-(디메틸아미노)이소프탈레이트를 수득하였다.

[0954] *실시예 1.4.12: 디메틸 5-(디에틸아미노)이소프탈레이트*

[0955] 

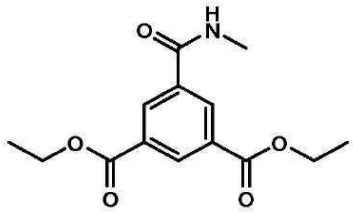
[0956] 아세트알데히드 (1.07 ml, 0.8 g, 19.12 mmol, 8 eq)를 0℃에서 CH_3CN (15 ml) 및 물 (0.5 ml) 중의 디메틸 5-아미노이소프탈레이트 (0.500 g, 2.39 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 10분 후 $NaBH_3CN$ (0.395 g, 5.98 mmol, 2.5 eq)을 첨가하였다. 반응을 HOAc에 의해 pH ~ 7로 조절하였다. 1.5 시간 후, 반응을 다시 pH ~ 7로 조절하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔여물을 EtOAc에 용해하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (x2), 물 (x3)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.575 g (2.17 mmol, 91% 수율) 의 생성물을 수득하였다.

[0957] *실시예 1.4.13: 디에틸 5-카르바모일이소프탈레이트*

[0958] 

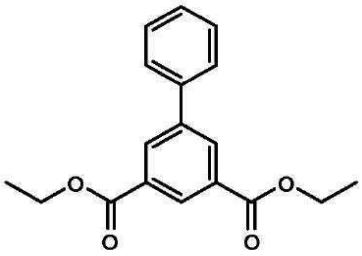
[0959] NH_4HCO_3 (0.15 g, 1.89 mmol, 1.26 eq)를 Ar 하에서 2mL 무수 디옥산 중의 3,5-비스(에톡시카르보닐)벤조산 (0.42 g, 1.5 mmol, 1 eq), 피리딘 (0.24 mL, 0.237 g, 3.0 mmol, 2 eq), 및 $(Boc)_2O$ (0.45 mL, 0.43 g, 1.95 mmol, 1.3 eq)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응을 주말동안 교반하여 백색 고체를 형성하였다. EtOAc를 첨가하였지만, 고체는 용해되지 않았다. 혼합물을 0.1 N HCl (x2) 및 물(x4)로 세척하였다. 남아있는 고체를 유기층에서 현탁하였지만 용해되지 않았다. 용매를 진공에서 제거하여 0.369 g (1.39 mmol, 93% 수율)의 디에틸 5-카르바모일이소프탈레이트를 불용성 백색 고체로서 수득하였다.

[0960] *실시예 1.4.14: 디에틸 5-(메틸카르바모일)이소프탈레이트*

[0961] 

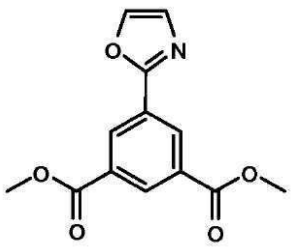
[0962] 1 방울의 Et_3N (촉매)를 Ar하에서 $SOCl_2$ (4 mL, 6.54 g, 55 mmol, 37 eq) 중의 3,5-비스(에톡시카르보닐)벤조산 (0.42 g, 1.5 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 95℃에서 환류로 가열하였다. 2시간 후 반응을 실온으로 냉각시켰고, 용매를 진공에서 제거하였다. 결과 황색 오일을 Ar하에 두었고, 5 mL 무수 CH_2Cl_2에 용해하였다. 용액을 0℃로 냉각시켰고, $MeNH_2$ (THF 중의 2.0 M, 2.7 mL, 5.4 mmol, 3.6 eq)를 교반으로 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후, Et_3N (0.2 mL, 0.15 g, 1.5 mmol, 1 eq)을 첨가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 포화된 $NaHCO_3$/물로 희석하였고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (x2), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 0.2914 g (1.0 mmol, 70% 수율)의 디에틸 5-(메틸카르바모일)이소프탈레이트를 수득하였다.

[0963] *실시예 1.4.15: 디에틸 비페닐-3,5-디카르복실레이트*

[0964] 

[0965] Na_2CO_3 (776 mg, 7.32 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4.5 mg, 0.02 mmol), 디에틸 5-브로모이소프탈레이트 (1g, 3.66 mmol), 페닐 보론산 (670 mg, 5.49 mmol), 증류수(14 mL) 및 아세톤(12 mL)의 혼합물을 35℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 그 후 디에틸 에테르 (4x20 mL)로 4회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하였다. 용매를 진공하에서 제거하였고, 미정제 디에틸 비페닐-3,5-디카르복실레이트를 어떤 추가 정제 없이 다음 단계로 가져갔다.

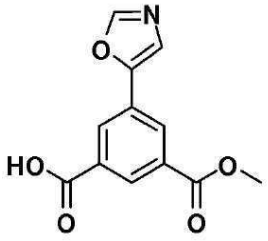
[0966] *실시예 1.4.16: 디메틸 5-(옥사졸-2-일)이소프탈레이트*

[0967] 

[0968] -78 ℃에서 THF (10 mL) 중의 옥사졸 (0.28 mL, 4.2 mmol)의 교반 용액에 nBuLi (헥산 중의 2.8 mL 1.6 N 4.4

mmol)를 첨가하였다. $ZnCl_2$ (20 mL 0.5M 용액, 10 mmol)을 30분 후 첨가하였고, 반응 혼합물을 0℃ 까지 1시간 동안 가온하였다. 결과 혼합물에 디메틸 5-요오도이소프탈레이트 (1.28 g, 4.0 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였고, 5시간 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 H_2O로 희석하였다. 층을 분리하였고, 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 디메틸 5-(옥사졸-2-일)이소프탈레이트 (568 mg, 54%)를 제공하였다.

[0969] *실시예 1.4.17: 3-(메톡시카르보닐)-5-(옥사졸-5-일)벤조산*

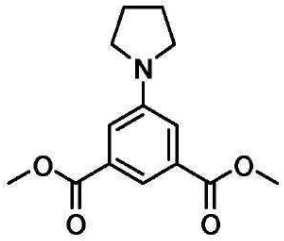


[0970]

[0971] HOAc (40 mL) 중의 디에틸 5-히드록시이소프탈레이트 (4.0 g, 15.9 mmol)의 교반 용액에 H_2O (40 mL) 중의 CAN (19 g, 34.9 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 적색으로부터 무색으로 용액의 색이 바뀌는 시간 동안인 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 H_2O로 희석하였고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$, 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 디에틸 5-포르밀이소프탈레이트 (3.93 g, 99%)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$): d 10.17 (s, 1H), 8.95-8.96 (m, 1H), 8.74-8.75 (m, 2H), 4.50(q, J = 7.2Hz, 4H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[0972] DME (15 mL) 및 MeOH (15 mL) 중의 디에틸 5-포르밀이소프탈레이트 (529 mg, 2.1 mmol) 및 p-톨루엔술포닐메틸이소시아나이드(483 mg, 2.5 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3를 첨가하였다. 결과 혼합물을 4시간 동안 환류로 가열하였고 실온으로 냉각시켰다. 용매를 제거하였고, 잔여물을 EtOAc 및 H_2O에 용해하였다. 층을 분리하였고, 수층을 EtOAc (2 x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에서 농축하여 9 (103 mg, 19%)를 제공하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$): d 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.00 (s, 6H).

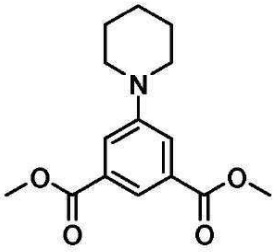
[0973] *실시예 1.4.18: 디메틸 5-(피롤리딘-1-일)이소프탈레이트*



[0974]

[0975] 아르곤 하에서 무수 DMF (3 ml)를 디메틸 5-아미노이소프탈레이트 (0.250 g, 1.2 mmol, 1 eq) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.308 g, 2.52 mmol, 2.1 eq)으로 채운 플라스크에 첨가하였다. 1,4-디요오도부탄 (0.16 ml, 0.37 g, 1.20 mmol, 1 eq)을 교반하면서 첨가하였고, 용액을 90℃로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응을 완료하였다. 더 많은 디요오드화물(0.25 ml, 1.9 mmol, 1.6 eq)을 첨가하였고, 반응을 100℃로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응을 실온으로 냉각시키고 물에 부었다. 혼합물을 EtOAc (x2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 CH_2Cl_2 중에서 교반하였고, 면을 통해 여과하여 어떤 불용성 물질을 재거하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 물질을 헥산으로 분말화하였고, 고체를 여과를 통해 수집하였다. 0.167 g (0.63 mmol, 53% 수율)의 생성물을 수집하였다.

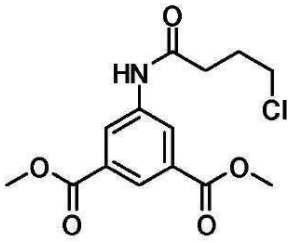
[0976] *실시예 1.4.19: 디메틸 5-(피페리딘-1-일)이소프탈레이트*



[0977]

[0978] 1,5-디요오도펜탄 (0.85 ml, 1.8 g, 5.74 mmol, 3 eq)을 100℃에서 Ar하에 디메틸 5-아미노이소프탈레이트 (0.40 g, 1.91 mmol, 1 eq) 및 DMAP (0.467 g, 3.82 mmol, 2.1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 밤새 가열한 후, 반응을 실온으로 냉각시켰고, 물에 부었다. 혼합물을 EtOAc (x2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (x4), 염수 (x1)로 세척하였고, 및 Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.1736 g, 0.626 mmol, 33% 수율)의 생성물을 수득하였다.

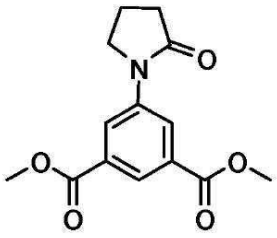
[0979] *실시예 1.4.20: 디메틸 5-(4-클로로부탄아미도)이소프탈레이트*



[0980]

[0981] 1 방울의 Et_3N (촉매)을 $SOCl_2$ (2 ml, 3.27 g, 27.5 mmol, 11.5 eq) 중의 4-클로로부탄산 (0.029 ml, 0.35 g, 2.87 mmol 1.2 eq)의 교반 용액에 첨가하였고, 혼합물을 80℃로 가열하였다. 1.5 시간 후, 반응을 실온으로 냉각시켰고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플라스크를 비우고 Ar으로 다시 채웠다 (x3). 잔여물을 2 ml 무수 CH_2Cl_2에 용해하였다. 결과 용액을 8 ml 무수 CH_2Cl_2 중의 디메틸 5-아미노이소프탈레이트의 교반된 용액에 적가하였다. 1 시간 후 Et_3N (1 ml, 0.73 g, 7.17 mmol, 3 eq)을 첨가하였다. 2시간 후, 용매를 진공에서 제거하였고, 결과 잔여물을 EtOAc에 용해하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (x2), 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.6353 g (2.0 mmol, 85% 수율)의 생성물을 수득하였다.

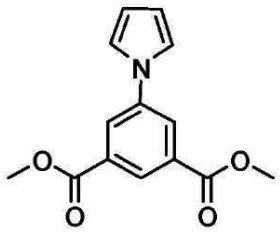
[0982] *실시예 1.4.21: 디메틸 5-(2-옥소피롤리딘-1-일)이소프탈레이트*



[0983]

[0984] Ar하에서 0℃에서 5 ml 무수 DMF 중에 용해한 디메틸 5-(4-클로로부탄아미도)이소프탈레이트 (0.635 g, 2.02 mmol, 1 eq)의 용액을 2 ml 무수 DMF 중의 NaH (오일 중에서 60% 분산, 0.101 g, 2.53 mmol, 1.25 eq)의 교반 현탁액에 적가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 밤새 교반한 후, 반응을 19시간 동안 100℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응을 얼음물에 부어 퀀칭하였다. 혼합물을 EtOAc (x1)로 추출하였다. 유기층을 물(x4), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.3487 g (1.26 mmol, 62% 수율)의 생성물을 수득하였다.

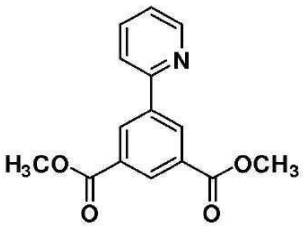
[0985] *실시예 1.4.22: 디메틸 5-(1H-피롤-1-일)이소프탈레이트*



[0986]

[0987] 2,5-디메톡시테트라히드로푸란 (0.74 ml, 0.76 g, 5.74 mmol, 1.2 eq)을 Ar 하에서 7 ml 아세트 산 중의 디메틸 5-아미노이소프탈레이트 (1.0 g, 4.78 mmol, 1 eq)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 135℃에서 환류로 가열하였다. 45분 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 포화 수성 $NaHCO_3$/EtOAc 중에서 밤새 교반하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (x1), 물 (x2), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.288g (1.11 mmol, 23% 수율)의 생성물을 수득하였다. 상당한 양의 미정제 생성물을 또한 수집하였다.

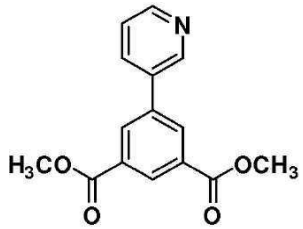
[0988] *실시예 1.4.23: 디메틸 5-(피리딘-2-일)이소프탈레이트*



[0989]

[0990] THF (20 ml) 중의 디메틸 5-요오도이소프탈레이트 (Matrix Scientific, 800 mg, 2.5 mmol)에 2-피리딘 보론산 N-페닐디에탄올 아민 에스테르 (Aldrich, 1.8 g, 6.6 mmol), K_2CO_3 (912 mg, 6.6 mmol), 트리페닐 포스핀(173 mg, 0.66 mmol)을 첨가한 후 $Pd(OAc)_2$ 및 요오드화구리(251 mg, 1.32 mmol)를 첨가하였다. 24시간 동안 환류한 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 잔여 용매를 감압하에 회전증발기를 통해 증발시켰고, 미정제 물질을 에틸 아세테이트 중에서 용해하였다. 불용성 물질을 여과하였고, 남은 잔여물을 증발건조시켰고, 컬럼 정제하여 (60% 에틸아세테이트/40% 헥산) 400 mg의 디메틸 5-(피리딘-2-일)이소프탈레이트를 황색 고체로서 수득하였다.

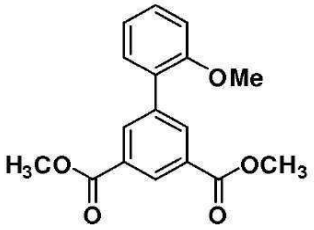
[0991] *실시예 1.4.24: 디메틸 5-(피리딘-3-일)이소프탈레이트*



[0992]

[0993] 1,4-디옥산 (10 ml) 중의 디메틸 5-요오도이소프탈레이트 (Matrix scientific)에 피리딘 3-보론산, 탄산나트륨 (2M 수용액) 및 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였고, 4시간 동안 90℃에서 가열하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 에테르로 희석하였고, 물, 염수로 세척하였고, 건조시켰다. 휘발물을 진공하에서 제거하였고, 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피하여(60% 에틸아세테이트/40% 헥산) 450 mg의 디메틸 5-(피리딘-3-일)이소프탈레이트를 연한 황색 고체로서 수득하였다.

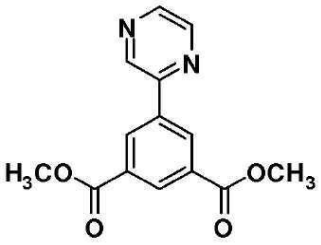
[0994] *실시예 1.4.25: 디메틸 2'-메톡시비페닐-3,5-디카르복실레이트*



[0995]

[0996] i-PrOH (33.3 ml) 및 물 (16.7 ml) 중의 디메틸 5-브로모이소프탈레이트 (1.5 g, 5.5 mmol, Aldrich)에 2-메톡시 페닐 보론산 (Aldrich), 트리에틸 아민 (841 mg, 8.25 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (180 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 그 후 반응 혼합물을 에테르로 희석하였고, 물, 염수로 세척하였고, 건조시켰다. 휘발물을 진공하에서 제거하였고, 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(30% 에틸아세테이트/70% 헥산)하여 650 mg의 디메틸 2'-메톡시비페닐-3,5-디카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다.

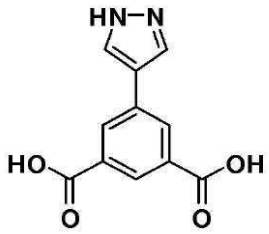
[0997] *실시예 1.4.26: 디메틸 5-(피라진-2-일)이소프탈레이트*



[0998]

[0999] 톨루엔 (10 ml) 중의 디메틸 5-브로모이소프탈레이트 (617 mg, 2.26 mmol)에 2-트리부틸스타닐 피라진(1g, 2.71 mmol)을 첨가한 후 $Pd(PPh_3)_4$ (102 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 22시간 동안 환류하였다. 그 후 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 휘발물을 진공하에서 제거하였다. 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(50% 에틸아세테이트/50 % 헥산)하여 455 mg의 디메틸 5-(피라진-2-일)이소프탈레이트를 연한 황색 고체로서 얻었다.

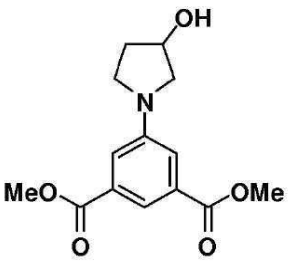
[1000] *실시예 1.4.27: 5-(1H-피라졸-4-일)이소프탈산*



[1001]

[1002] 본원에서 기술되는 표준 교차 커플링 공정에 따라서, 디메틸 5-브로모이소프탈레이트 (623 mg, 2.3 mmol) 및 4-피라졸보론산 피나콜 에스테르(443 mg, 2.3 mmol)를 반응시켰다. 결과 수층을 pH 5까지 산성화하였고, EtOAc로 추출하여 황색 고체로서 5-(1H-피라졸-4-일)이소프탈산을 제공하였다.

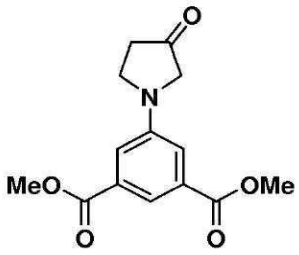
[1003] *실시예 1.4.28: 디메틸 5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)이소프탈레이트*



[1004]

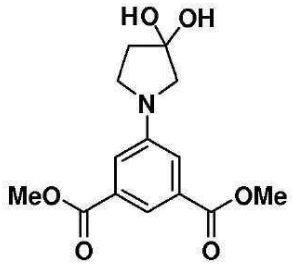
[1005] 1,4-디브로모-2-부탄올 (85%, 0.48 ml, 1.1 g, 4.78 mmol, 1 eq)을 Ar하에서 5 ml 트리에틸 포스페이트 중의 K_2CO_3 (1.982 g, 14.34 mmol, 3 eq)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 디메틸 5-아미노이소프탈레이트 (1.00 g, 4.78 mmol, 1eq)를 첨가하였고, 혼합물을 150℃에서 환류로 가열하였다. 9시간 동안 환류 후, 반응을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 Et_2C/H_2O로 희석하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 미정제 생성물을 수득하였다. 진공에서 농축 후 잔여물을 0℃로 냉각시켰다. 빠르게 교반한 용액에 얼음물의 적가는 황색 고체의 형성을 초래하였다. 0.45 g (1.61 mmol, 34% 수율)의 디메틸 5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)이소프탈레이트를 여과를 통해 수집하였다.

[1006] *실시예 1.4.29: 디메틸 5-(3-옥소피롤리딘-1-일)이소프탈레이트*

[1007] 

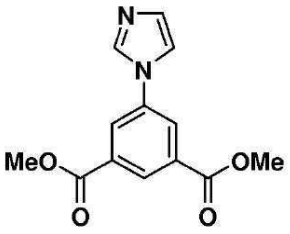
[1008] 트리플루오로아세트산 (0.061 ml, 0.091g, 0.794 mmol, 0.5 eq)을 0℃ Ar하에서 5 ml 무수 벤젠 중의 디메틸 5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)이소프탈레이트 (0.4434 g, 1.59 mmol, 1 eq), 무수 피리딘 (0.135 ml, 0.13 g, 1.67 mmol, 1.05 eq), 무수 DMSO (0.124 ml, 0.13 g, 1.67 mmol, 1.05 eq), 및 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(0.655 g, 3.18 mmol, 2 eq)의 교반된 용액에 적가하였다. 0℃에서 실온으로 밤새 교반한 후, 반응을 Et_2O/H_2O로 희석하였고 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 면을 통해 여과하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 단지 미정제 생성물을 수득하였다. 다시 컬럼을 통한 정제로 0.201 g (0.73 mmol, 46% 수율)의 디메틸 5-(3-옥소피롤리딘-1-일)이소프탈레이트를 수득하였다.

[1009] *실시예 1.4.30: 디메틸 5-(3,3-디히드록시피롤리딘-1-일)이소프탈레이트*

[1010] 

[1011] 5 ml 무수 MeOH 중의 디메틸 5-(3-옥소피롤리딘-1-일)이소프탈레이트 (0.1114 g, 0.401 mmol, 1 eq) 및 NH_4Cl (0.086 g, 1.61 mmol, 4 eq)을 80℃에서 22시간 동안 환류로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOH에서 교반하였고, 면을 통해 여과하여 어떤 불용성 물질을 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.082 g, (0.25 mmol, 63% 수율)의 디메틸 5-(3,3-디히드록시피롤리딘-1-일)이소프탈레이트를 수득하였다.

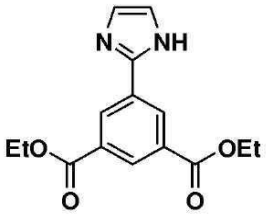
[1012] *실시예 1.4.31: 디메틸 5-(1H-이미다졸-1-일)이소프탈레이트*



[1013]

[1014] 디메틸 5-아미노이소프탈레이트 (1.00 g, 4.78 mmol, 1 eq) 및 글리옥살 트리머 $2H_2O$ (1.004 g, 4.78 mmol, 1 eq)를 6 ml EtOH 중에서 밤새 교반하였다. NH_4Cl (0.5114 g, 9.56 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 15분 후 수성 포름알데히드(37%, 0.71 ml, 0.78 g, 9.56 mmol, 2 eq)를 첨가하였고, 혼합물을 첨가하였고, 혼합물을 90℃에서 환류로 가열하였다. 1시간 후 반응을 실온으로 냉각시켰다. H_3PO_4 (85%, 0.65 ml, 1.1 g, 9.56 mmol, 2 eq)의 적가 후 반응을 95℃에서 환류로 가열하였다. 6시간 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 $CHCl_3$ 중에서 교반하였고, 혼합물을 면을 통해 여과하여 어떤 불용성 물질을 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.7329 g (2.82 mmol, 59% 수율)의 디메틸 5-(1H-이미다졸-1-일)이소프탈레이트를 수득하였다.

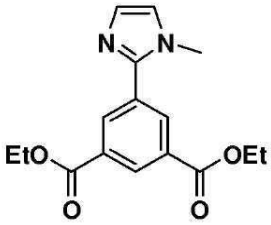
[1015] *실시예 1.4.32: 디에틸 5-(1H-이미다졸-2-일)이소프탈레이트*



[1016]

[1017] NH_3 (MeOH 중의 2.0 M, 4.8 ml, 9.6 mmol, 8 eq)을 Ar하에 0℃에서 디에틸 5-포르밀이소프탈레이트 (0.300 g, 1.2 mmol, 1 eq) 및 글리옥살 트리머 $2H_2O$ (0.252 g, 1.2 mmol, 1eq)로 채운 플라스크에 첨가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc에서 교반하였고, 면을 통해 여과하여 어떤 불용성 물질을 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.1293 g (0.45 mmol, 37% 수율)의 디에틸 5-(1H-이미다졸-2-일)이소프탈레이트를 수득하였다.

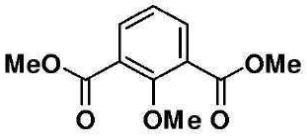
[1018] *실시예 1.4.33: 디에틸 5-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)이소프탈레이트*



[1019]

[1020] 무수 THF (2 ml) 중의 디에틸 5-(1H-이미다졸-2-일)이소프탈레이트 (0.0689g, 0.239 mmol, 1 eq)의 용액을 0℃에서 Ar하에 무수 THF (3 ml) 중의 NaH (오일 중에서 60% 분산, 0.0105 g, 0.263 mmol, 1.1 eq)의 교반 현탁액에 적가하였다. 1시간 후, 반응을 실온으로 가온하였다. 1시간 후 반응을 0℃로 냉각하였고, MeI (0.016 ml, 0.037g, 0.263 mmol, 1.1 eq)를 적가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭하였고 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통해 0.305 g (0.1.1 mmol, 42% 수율)의 디에틸 5-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)이소프탈레이트를 수득하였다.

[1021] *실시예 1.4.34: 디메틸 2-메톡시이소프탈레이트*

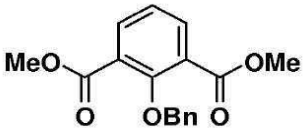


[1022]

[1023] $KMNO_4$ (19.15 g, 121.2 mmol, 6.6 eq) 다음에 2-메톡시-1,3-디메틸벤젠(2.6 ml, 2.5 g, 18.36 mmol, 1 eq)을 첨가하여 98 ml의 물 중의 KOH (3.30 g, 58.74 mmol, 3.2 eq)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응을 80℃로 가열하였다. 3시간 후, 반응을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 용액을 진한 HCl에 의해 pH ~ 7로 조절하였고, 다시 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 용액을 진한 HCl에 의해 pH = 2-3로 조절하였고, EtOAc로 추출하였다(x2). 합한 유기층을 염수 (x1)로 세척하였고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 1.552 g (7.91 mmol, 43% 수율)의 2-메톡시이소프탈산을 수득하였다.

[1024] $SOCl_2$ (1.85 ml, 3.03 g, 25.5 mmol, 10 eq)를 0℃에서 Ar하에 10 ml 무수 MeOH 중의 2-메톡시이소프탈산 (0.500 g, 2.55 mmol, 1 eq)의 용액에 교반하면서 적가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔여물을 EtOAc 중에서 용해하였다. 용액을 포화 수성 $NaHCO_3$ (x2), 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 약간의 불순물을 가지는 0.6785 g (3.01 mmol, 118% 수율)의 디메틸 2-메톡시이소프탈레이트를 수득하였다.

[1025] *실시예 1.4.35: 디메틸 2-(벤질옥시)이소프탈레이트*

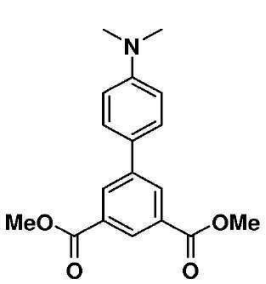


[1026]

[1027] BBr_3 (CH_2Cl_2 중의 1.0M, 7.53 ml, 7.53 mmol, 2.5 eq)를 0℃에서 Ar하에 무수 CH_2Cl_2 (4 ml) 중의 디메틸 2-메톡시이소프탈레이트 (0.6785 g, 3.01 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 적가하였다. 30분 후, 반응을 실온으로 가온하였다. 2시간 후 반응을 무수 MeOH (1 ml)로 퀀칭하였고, 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔여물을 EtOAc에서 용해하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (x2), 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.4045 g (1.92 mmol, 64% 수율)의 디메틸 2-히드록시이소프탈레이트를 수득하였다.

[1028] 벤질 브로마이드(0.34 ml, 0.49 g, 2.89 mmol, 1.5 eq)를 Ar하에서 무수 DMF 중의 디메틸 2-히드록시이소프탈레이트 (0.4045 g, 1.92 mmol, 1 eq) 및 K_2CO_3 (0.5317 g, 3.85 mmol, 2 eq)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 48시간 후 반응을 Et_2O로 희석하였다. 혼합물을 물(x4), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.5207 g (1.73 mmol, 90% 수율)의 디메틸 2-(벤질옥시)이소프탈레이트를 수득하였다.

[1029] *실시예 1.4.36: 디메틸 4'-(디메틸아미노)비페닐-3,5-디카르복실레이트*

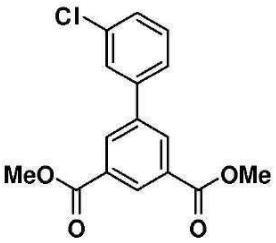


[1030]

[1031] 1,4-디옥산 (20 ml) 중의 디메틸 5-브로모이소프탈레이트 (1.38gm, 5.05 mmol) (Matrix scientific)에 4-(N,N-디메틸 아미노 페닐 보론산) (1.0 g, 6.06 mmol), 탄산 나트륨(2M 수용액) (10 ml 물 중 2.12 g) 및 $Pd(PPh_3)_4$

(589 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였고 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 에테르로 희석하였고, 물, 염수로 세척하였고 건조시켰다. 휘발물을 진공하에서 제거하였고, 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피하여(60% 에틸아세테이트/40% 헥산) 420 mg의 디메틸 4'-(디메틸아미노)비페닐-3,5-디카르복실레이트를 수득하였다.

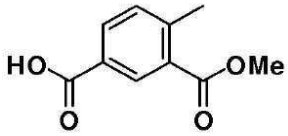
[1032] *실시예 1.4.37: 디메틸 3'-클로로비페닐-3',5-디카르복실레이트*



[1033]

[1034] 1,4-디옥산 (15 ml) 중의 디메틸 5-브로모이소프탈레이트 (880 mg, 3.22 mmol) (상업적 공급원: Matrix scientific)에 3-클로로페닐 보론산) (756 mg, 4.83 mmol), 탄산 나트륨 (2M 수용액) (6.5 ml 물 중 1.38 gms) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (370 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였고 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 에테르로 희석하였고, 물, 염수로 세척하였고 건조시켰다. 휘발물을 진공하에서 제거하였고, 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피하여 (10% 에틸아세테이트/90% 헥산) 700 mg의 디메틸 3'-클로로비페닐-3,5-디카르복실레이트를 수득하였다.

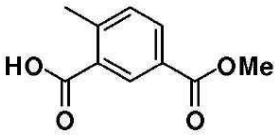
[1035] *실시예 1.4.38: 3-(메톡시카르보닐)-4-메틸벤조산*



[1036]

[1037] 6 mL의 DMF 중에서 268 mg의 메틸 5-포르밀-2-메틸벤조에이트 및 1.08 g (1.76 mmol)의 옥손의 혼합물을 실온에서 16.75시간 동안 교반하였다. 물, 1N HCl, 및 EtOAc를 첨가하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시켰고, 여과하였고 농축하여, 3-(메톡시카르보닐)-4-메틸벤조산을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

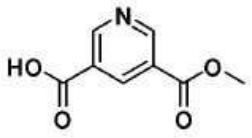
[1038] *실시예 1.4.39: 5-(메톡시카르보닐)-2-메틸벤조산*



[1039]

[1040] 7 mL의 CH_2Cl_2 중의 305 mg (1.74 mmol)의 메틸 3-시아노-4-메틸벤조에이트 및 과량의 $Et_3O^+BF_4^-$의 용액을 45℃에서 교반하였다. 13시간 및 약 24시간 후 더 많은 $Et_3O^+BF_4^-$를 첨가하였고 추가 20분 후, 온도를 50℃로 증가시켰다. 37 시간 후, 온도를 55℃로 증가시켰고, 가열을 1.5시간 동안 계속하였다. 이 시간 후, 미정제 용액을 5 mL의 CH_2Cl_2 중의 0.16 mL의 Et_3SiH에 대해 3 mL의 CH_2Cl_2를 첨가하였다. 용액을 55℃에서 2시간 동안 교반한 후, 10 mL의 H_2O를 첨가하였고, 혼합물을 120℃에서 15분 동안 교반하였고, 온도를 115℃로 1시간 동안 감소시켰고, 2시간 동안 중단한 다음, 17시간 동안 재개하였다. EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (7.5% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물을 가지는 무색의 오일로서 25 mg의 메틸 3-포르밀-4-메틸벤조에이트를 제공하였다. 메틸 치환된 벤조산에 대해 상기 기술한 바와 같은 일반 공정에 따라서 5-(메톡시카르보닐)-2-메틸벤조산을 알데히드로부터 합성하였다.

[1041] *실시예 1.4.40: 5-(메톡시카르보닐)니코틴산*

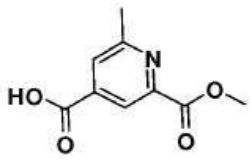


[1042]

[1043] 아르곤 하에서 $SOCl_2$ (20 ml, 32.7 g, 274 mmol, 7.7 eq) 중의 피리딘-3,5-디카르복실산(Aldrich, 6.0 g, 35.9 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 1방울의 Et_3N (촉매)을 첨가하였다. 용액을 95℃에서 환류로 가열하였다. 4시간 후, 반응을 실온으로 냉각시켰고, 용매를 진공에서 제거하였다. 결과 황색 오일을 아르곤 하에 두었고, 20 ml 무수 CH_2Cl_2 중에 용해하였다. 용액을 0℃로 냉각시켰고, MeOH (40 ml)를 교반하면서 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, Et_3N (10 ml, 7.26 g, 71.7 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc에 용해하였다. 포화된 수성 $NaHCO_3$ (x2), 물 (x3), 염수(x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기층을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 6.3 g (32.3 mmol, 90% 수율)의 디메틸 피리딘-3,5-디카르복실레이트를 수득하였다.

[1044] NaOH (0.68 g, 16.46 mmol, 0.85 eq)를 2:3:3 H_2O/MeOH/THF (67 ml) 중의 디메틸 피리딘-3,5-디카르복실레이트 (3.78 g, 19.36 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔여물을 포화 수성 $NaHCO_3$에 용해하였다. 혼합물을 EtOAc (x1)로 추출하였다. 수층의 pH를 진한 HCl에 의해 3으로 조절하였고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(x5). 유기물을 합하여 물(x1), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기물을 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 약간의 2산 불순물을 가지는 2.195 g (12.1 mmol, 62% 수율)의 생성물 5-(메톡시카르보닐)니코틴산을 수집하였다. 1.0 g (5.1 mmol)의 출발 물질을 처음의 EtOAc 추출로부터 회수하였다.

[1045] *실시예 1.4.41: 2-(메톡시카르보닐)-6-메틸이소니코틴산*



[1046]

[1047] 20 mL의 DMF(탈기됨) 중의 2.03 g (11 mmol)의 메틸 2-클로로-6-메틸이소니코티네이트 (Aldrich)의 용액에 1.14 g (9.73 mmol)의 $Zn(CN)_2$ 및 1.18 g (1.02 mmol)의 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12.5시간 동안 교반하였고, EtOAc 및 20 mL의 10% NH_4OH 수성 용액을 첨가하였다. 유기층을 20 mL의 10% NH_4OH 및 20 mL의 염수로 세척하였다. 합한 수층을 EtOAc로 재추출하였고 염수로 세척하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시켰고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 1.3 g의 메틸 2-시아노-6-메틸이소니코니네이트를 68% 수율로 제공하였다.

[1048] 0℃에서 25 mL의 MeOH 및 5 mL의 THF 중에서 1.3 g (7.33 mmol)의 메틸 2-시아노-6-메틸이소니코티네이트의 교반 용액에 823 mg (21.7 mmol)의 $NaBH_4$를 첨가하였다. 2시간 후, 빙욕을 제거하였고, 실온으로 가온하면서 교반을 계속하였고, 15분 후, 1.06 g의 $NaBH_4$를 첨가하였다. 다른 15분 후, 용액을 농축하였고, EtOAc를 첨가하였다. 1N HCl에 의해 pH를 7로 조절하였고, 층을 분리시켰다. 수층을 EtOAc (2x)로 추출하였고, 합한 추출물을 염수(50 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (2-3)% MeOH/$CHCl_3$에 의한 정제로 440 mg의 4-(히드록시메틸)-6-메틸피콜리노니트릴을 40% 수율로 무색의 고형물로서 제공하였다.

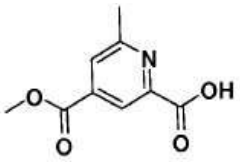
[1049] 3 mL의 진한 H_2SO_4 및 1.8 mL의 H_2O 중에서 440 mg의 4-(히드록시메틸)-6-메틸피콜리노니트릴의 혼합물을 135℃에서 12시간 동안 교반하였다. 온도를 95℃로 감소시켰고, 6 mL의 MeOH를 첨가하였고, 용액을 95 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 H_2O 및 EtOAc와 함께 얼음에 첨가하였다. 고체 $NaHCO_3$ 및 포화 $NaHCO_3$ 용액을 pH=8에

첨가하였다. 수층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(40 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰고, 여과시키고 농축하여 393 mg의 메틸 4-(히드록시메틸)-6-메틸피롤리네이트를 얻어 추가 정제 없이 사용하였다.

[1050] 10 mL의 CH_2Cl_2 중에서 393 mg의 메틸 4-(히드록시메틸)-6-메틸피콜리네이트 및 1.89 g (21.8 mmol)의 MnO_2의 혼합물을 50℃에서 교반하였다. 70분 후, 1.20 g의 MnO_2를 첨가하였고; 30 분 후, 1.29 g의 MnO_2를 첨가하였고, 다른 20분 후 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하여 216 mg의 메틸 4-포르밀-6-메틸피콜리네이트를 얻어 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[1051] 4 mL의 DMF 중의 216 mg (1.20 mmol)의 메틸 4-포르밀-6-메틸피콜리네이트의 교반 용액에 790 mg (1.29 mmol)의 옥손을 첨가하였다. 약 2시간 후, 5 mL의 1N HCl 및 5 mL의 H_2O를 첨가하였고, 수층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시켰고, 여과하고, 농축하였다. 원하는 생성물 (2-(메톡시카르보닐)-6-메틸이소니코틴산)을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[1052] *실시예 1.4.42: 4-(메톡시카르보닐)-6-메틸피콜린산*

[1053] 

[1054] 7 mL의 H_2SO_4 및 2.7 mL의 HNO_3 중에서 2.23 g (18.1 mmol)의 2,6-디메틸피리딘 1-옥시드(Alfa Aesar)의 용액을 23.5 시간 동안 130℃에서 교반하였다. 용액을 $CHCl_3$ 및 H_2O와 함께 얼음에 첨가하였고, 수층을 $CHCl_3$ (2x)로 추출하였다. 합한 추출물을 75 mL의 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였고, 수층을 $CHCl_3$로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하여 2.3 g의 2,6-디메틸-4-니트로피리딘 1-옥시드를 76% 수율로 얻었고 추가 정제 없이 사용하였다.

[1055] 2.4 g의 2,6-디메틸-4-니트로피리딘 1-옥시드 및 16.5 mL의 아세틸 브로마이드의 혼합물을 75℃에서 $CaCl_2$ 건조 튜브 하에 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O, $CHCl_3$, 및 EtOAc와 함께 얼음에 첨가하였고, 고체 $NaHCO_3$를 pH= 7-8로 첨가하였다. 수층을 $CHCl_3$ (3x)로 추출하였고, 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(1 내지 5)% MeOH/$CHCl_3$에 의한 정제로 1.39 g의 4-브로모-2,6-디메틸피리딘 1-옥시드를 연한 갈색 고체로서 48% 수율로 제공하였다.

[1056] 10 mL의 CH_2Cl_2 중의 2.14 g 4-브로모-2,6-디메틸피리딘 1-옥시드의 교반 용액에 7.4 mL의 트리플루오로아세트산 무수물을 첨가하였다. 20 h 후, 용액을 농축하였고, 미정제 생성물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피(5% MeOH/$CHCl_3$)로 정제하여 약간의 불순물을 가지는 1.93 g의 (4-브로모-6-메틸피리딘-2-일)메틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 제공하였다.

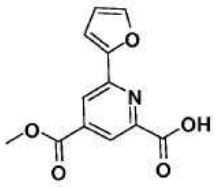
[1057] 10 mL의 DMF (탈기됨) 중의 1.93 g의 (4-브로모-6-메틸피리딘-2-일)메틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 용액에 667 mg (5.68 mmol)의 $Zn(CN)_2$ 및 689 mg (0.600 mmol)의 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 약 4 시간 동안 교반하였고, 233 mg의 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였다. 2.5 시간 후, 50 mL의 10% NH_4OH 용액 및 EtOAc를 첨가하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였고, 합한 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(1 내지 5)% MeOH/$CHCl_3$에 의한 정제로 1.20 g의 (4-시아노-6-메틸피리딘-2-일)메틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 약간의 불순물을 가지는 황색 고체로서 제공하였다.

[1058] 7 mL의 THF 중의 1.20 g의 (4-시아노-6-메틸피리딘-2-일)메틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 교반 용액에 7% $NaHCO_3$ (수성) 용액을 pH = 8까지 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였고, EtOAc를 첨가하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였고, 합한 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(1 내지 6)% MeOH/$CHCl_3$에 의한 정제로 535 mg의 2-(히드록시메틸)-6-메틸이소니코티노니트릴을 73% 수율로 제공하였다.

[1059] 본원에 기술되는 일반 과정에 따라서 메틸 2-(히드록시메틸)-6-메틸이소니코티네이트를 2-(히드록시메틸)-6-메틸이소니코티노니트릴로부터 합성하였다.

[1060] 1.6 mL의 CCl_4, 1.6 mL의 CH_3CN, 및 2.4 mL의 H_2O 중에서 51.6 mg (0.283 mmol)의 메틸 2-(히드록시메틸)-6-메틸이소니코티네이트의 교반 혼합물에 348 mg (1.63 mmol)의 $NaIO_4$, 및 8.8 mg (0.0424 mmol)의 $RuCl_3$ $(H_2O)_n$을 첨가하였다. 2 시간 후, 6 mg의 $RuCl_3(H_2O)_n$을 첨가하였고, 2.5 시간 후 혼합물을 EtOAc 및 MeOH와 함께 셀라이트를 통해 2회 여과하였다. 용액을 농축하였고, 그 후 MeOH (2x)와 함께 재농축하여 H_2O를 제거하였다. 미정제 4-(메톡시카르보닐)-6-메틸피콜린산을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1061] *실시예 1.4.43: 6-(푸란-2-일)-4-(메톡시카르보닐)피콜린산*

[1062] 

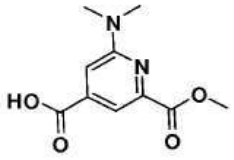
[1063] 30 mL의 AcOH 및 30 mL의 H_2O_2(H_2O 중에서 30 wt%) 중의 6.05 g (32.6 mmol)의 메틸 2-클로로-6-메틸이소니코티네이트(Aldrich)의 용액을 135℃에서 45분 동안 교반하였고, 9 mL의 H_2O_2 (물에서 30 wt%)를 첨가하였다. 가열을 3시간 동안 계속하였고, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 pH = 8로 첨가하였다. 수층을 EtOAc (4x)로 추출하였고, 합한 추출물을 100 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(80% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 4.1 g의 2-클로로-4-(메톡시카르보닐)-6-메틸피리딘 1-옥시드를 회색 고체로서 63% 수율로 제공하였다.

[1064] 60 mL의 CH_2Cl_2 중의 7.61g (37.8 mmol)의 2-클로로-4-(메톡시카르보닐)-6-메틸피리딘 1-옥시드의 교반 용액에 24 mL의 트리플루오로아세트산 무수물을 서서히 첨가하였다. 용액을 실온에서 15.5 h 동안 교반하였다. 온도를 50℃로 증가시켰고, 용액을 50℃에서 5.5 h 동안 교반한 다음 농축하였다. 미정제 잔여물을 50 mL의 THF에 용해하였고, 7% $NaHCO_3$ 용액(수성)을 pH = 8까지 첨가하였다. 용액을 실온에서 약 40시간 동안 교반하였고, EtOAc를 첨가하였다. 수층을 EtOAc (3x)로 추출하였고, 합한 추출물을 염수(100 mL) 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰고, 여과하였고 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 4.99 g의 메틸 2-클로로-6-(히드록시메틸)이소니코티네이트를 연한 황색 고체로서 66% 수율로 제공하였다.

[1065] 55 mL의 CH_2Cl_2 중에서 3.6 g (17.9 mmol)의 메틸 2-클로로-6-(히드록시메틸)이소니코티네이트, 8.9 g의 4A 분말화된 몰레큘러 시브, 3.1 g (26.5 mmol)의 NMO의 교반 혼합물에 (약 10 분 후) 659 mg (1.87 mmol)의 TPAP를 첨가하였다. 혼합물을 부드럽게 환류하기 시작하였고, 혼합물을 75분 동안 교반하였고, 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의한(10% EtOAc/헥산) 정제로 1.53 g의 메틸 2-클로로-6-포르밀이소니코티네이트를 43% 수율로 회색 고체로서 제공하였다.

[1066] 2 mL의 H_2O 및 4 mL의 THF 중에서 205 mg (1.027 mmol)의 메틸 2-클로로-6-포르밀이소니코티네이트, 183 mg (1.64 mmol)의 2-푸란보론산, 및 316 mg (2.98 mmol)의 Na_2CO_3의 탈기된 혼합물에 263 mg (0.227 mmol)의 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 14시간 동안 교반하였고, EtOAc 및 H_2O를 첨가하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였고, 합한 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제(10% EtOAc/헥산)로 메틸 2-포르밀-6-(푸란-2-일)이소니코티네이트를 황색 고체로서 (101 mg) 43% 수율로 제공하였다. 본원에 기술되는 바와 같은 일반 과정에 따라서 원하는 6-(푸란-2-일)-4-(메톡시카르보닐)피콜산을 알데히드 (메틸 2-포르밀-6-(푸란-2-일)이소니코티네이트)로부터 합성하였다.

[1067] *1.4.44: 2-(디메틸아미노)-6-(메톡시카르보닐)이소니코틴산*



[1068]

[1069] 5.0 g (32.2 mmol)의 시트라지닌산(Aldrich), 3.9 g (35.6 mmol)의 Me_4NCl, 및 9 mL의 $POCl_3$의 혼합물을 $CaCl_2$ 건조 튜브하에서 130℃로 점진적 가열과 함께 약 16시간 동안 교반하였다. MeOH (100 mL)를 빙욕 냉각으로 첨가하였고; 1시간 후, 고체 $NaHCO_3$를 pH = 8까지 첨가하였다. 물을 첨가하였고, 수층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(100 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 크로마토그래피에 의한 정제(10% EtOAc/헥산) 로 핑크색 고체로서 4.27 g의 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트를 64% 수율로 제공하였다.

[1070] 본원에 기술되는 일반 과정에 따라서 (2,6-디클로로피리딘-4-일)메탄올을 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트로부터 합성하였다.

[1071] 7 mL의 $(CH_3)_2NH$ (H_2O 중에서 40 wt % 용액) 중의 미정제 (2,6-디클로로피리딘-4-일)메탄올의 혼합물을 45분 동안 실온에서 교반하였다. 온도를 50℃로 증가시켰고, 용액을 약 24시간 동안 50℃에서 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 H_2O (15 mL)를 첨가하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(40% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물(미반응된 출발 물질)을 가지는 1.01 g의 (2-클로로-6-(디메틸아미노)피리딘-4-일)메탄올을 제공하였다.

[1072] 7 mL의 피리딘 중의 (2-클로로-6-(디메틸아미노)피리딘-4-일)메탄올의 교반 용액에 1.2 mL의 Ac_2O를 첨가하였다. 용액을 12시간 동안 교반한 후, 용액을 농축하였고, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 pH = 7까지 첨가하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였고, 유기층을 H_2O (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 약간의 불순물이 있는 (2-클로로-6-(디메틸아미노)피리딘-4-일)메틸 아세테이트를 황색 오일로서 제공하였다.

[1073] 10 mL의 DMF (탈기됨) 중의 1.17 g (5.10 mmol)의 (2-클로로-6-(디메틸아미노)피리딘-4-일)메틸 아세테이트의 용액에 488 mg (4.16 mmol)의 $Zn(CN)_2$ 및 519 mg (0.449 mmol)의 $Pd(PPh_3)_4$를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 교반하였고, 더 많은 $Pd(PPh_3)_4$를 하기 양에 따라서 10시간 기간의 다양한 간격으로 첨가하였다: 486 mg (50분), 708 mg (3 시간), 657 mg (6 시간). 온도를 100℃로 증가시켰고, 교반을 약 11시간 동안 계속하였다. 에틸 아세테이트 및 50 mL의 10% NH_4OH 용액을 첨가하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였고, 합한 추출물을 염수로 세척하였다. 수층(염수)을 EtOAc로 추출하였고, 합한 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제(30% EtOAc/헥산)로 284 mg의 (2-시아노-6-(디메틸아미노)피리딘-4-일)메틸 아세테이트를 연한 황색 고체로서 제공하였다.

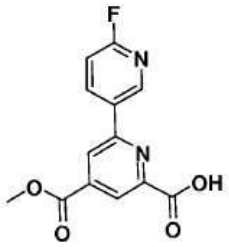
[1074] 7 mL의 MeOH 중의 364 mg (1.66 mmol)의 (2-시아노-6-(디메틸아미노)피리딘-4-일)메틸 아세테이트의 교반 용액에 365 mg (2.64 mmol)의 K_2CO_3를 첨가하였다. 1 시간 후, 혼합물을 MeOH 및 EtOAc와 함께 셀라이트를 통해 여과하였다. 더 많은 EtOAc 및 H_2O (30 mL)를 첨가하였고; 수층을 EtOAc (4x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰고, 여과하였고, 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 253 mg의 6-(디메틸아미노)-4-(히드록시메틸)피콜리노니트릴을 연한 황색 고체로서 86% 수율로 제공하였다.

[1075] 본원에 기술되는 바와 같은 일반 과정에 따라서 메틸 6-(디메틸아미노)-4-(히드록시메틸)피콜리네이트를 6-(디메틸아미노)-4-(히드록시메틸)피콜리노니트릴로부터 합성하였다.

[1076] 10 mL의 CH_2Cl_2 중의 250 mg (1.19 mmol)의 메틸 6-(디메틸아미노)-4-(히드록시메틸)피콜리네이트 및 1.12 g

(12.8 mmol)의 MnO_2의 혼합물을 50℃에서 교반하였다. 혼합물에 다양한(15분) 다음의 양, 788 mg (15 분), 924 mg (10분), 675 mg (15분), 690 mg (15분)에 따라서 더 많은 MnO_2를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc 및 MeOH와 함께 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하였다. 2-(디메틸아미노)-6-(메톡시카르보닐)이소니코틴산을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

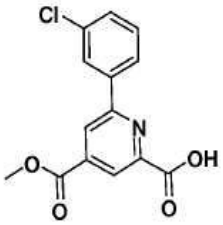
[1077] *실시예 1.4.45: 6'-플루오로-4-(메톡시카르보닐)-2,3'-비피리딘-6-카르복실산*



[1078]

[1079] 메틸 6'-플루오로-6-포르밀-2,3'-비피리딘-4-카르복실레이트를 메틸 2-클로로-6-포르밀이소니코티네이트로부터 합성하였고 본원에 기술되는 바와 같은 일반 과정에 따라서 6'-플루오로-4-(메톡시카르보닐)-2,3'-비피리딘-6-카르복실산으로 변환하였다.

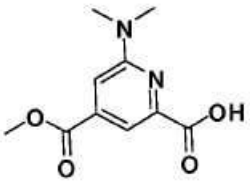
[1080] *실시예 1.4.46: 6-(3-클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피콜린산*



[1081]

[1082] 본원에 기술되는 바와 같은 일반 과정에 따라서 메틸 2-(3-클로로페닐)-6-포르밀이소니코티네이트를 메틸 2-클로로-6-포르밀이소니코티네이트로부터 합성하였고 6-(3-클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피콜산으로 변환하였다.

[1083] *실시예 1.4.47: 6-(디메틸아미노)-4-(메톡시카르보닐)피콜산*



[1084]

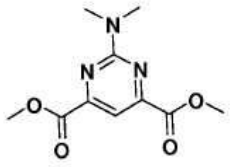
[1085] 8 mL의 $(CH_3)_2NH$ (물에서 40 wt %) 중의 314 mg 메틸 2-클로로-6-(히드록시메틸)이소니코티네이트의 용액을 50℃에서 교반하였다. 74시간 후, H_2O 및 EtOAc를 첨가하였고, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (9x)로 추출하였다. 합한 추출물을 70 mL의 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의한 정제로 167 mg의 2-(디메틸아미노)-6-(히드록시메틸)-N,N-디메틸이소니코틴아미드를 황색 오일로서 48% 수율로 제공하였다.

[1086] 2 mL의 H_2SO_4 및 1.2 mL의 H_2O 중에서 167 mg의 2-(디메틸아미노)-6-(히드록시메틸)-N,N-디메틸이소니코틴아미드의 혼합물을 12.5 시간 동안 135℃에서 교반하였다. 온도를 95℃로 감소시켰고, 메탄올 (5 mL)을 첨가하였고, 용액을 1시간 동안 가열하였다. 용액을 H_2O 및 EtOAc와 함께 얼음에 첨가하였고, 고체 $NaHCO_3$ 및 포화 $NaHCO_3$ 용액을 pH = 8로 첨가하였다. 수층을 EtOAc (4x)로 추출하였고, 합한 추출물을 염수(50mL)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 102 mg의 메틸 2-(디메틸아미노)-6-(히드록시메틸)이소니코티네이트를 황색 고체로서 65% 수율로 제공하였다.

[1087] 10 mL의 CH_2Cl_2 중에서 102 mg의 메틸 2-(디메틸아미노)-6-(히드록시메틸)이소니코티네이트 및 475 mg의 MnO_2의

혼합물을 50℃에서 20분 동안 교반하였고, 70분의 기간 내에, 1.3 g의 MnO_2를 4,300-400 mg 부분으로 매 25분마다 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 EtOAc 및 MeOH와 함께 셀라이트를 통해 여과하였다. 용액을 농축하여 생성물 6-(디메틸아미노)-4-(메톡시카르보닐)피콜산을 제공하였고, 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[1088] *실시예 1.4.48: 디메틸 2-(디메틸아미노)피리미딘-4,6-디카르복실레이트*



[1089]

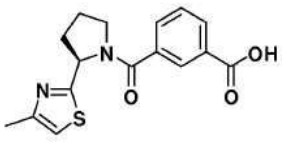
[1090] MeI (0.46 ml, 1.04 g, 7.32 mmol, 2.4 eq)를 Ar 하에서 10 ml 무수 DMF 중의 4,6-디클로로피리미딘-2-아민 (Aldrich, 0.5 g, 3.05 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 0℃로 냉각시킨 후, NaH (0.27 g, 6.71 mmol, 2.2 eq)를 첨가하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭하였고, Et_2O (x1)로 추출하였다. 유기층을 물(x3), 염수(x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.4947 g(2.58 mmol, 84% 수율)의 4,6-디클로로-N,N-디메틸피리미딘-2-아민을 수득하였다.

[1091] Ar 하에 5 ml 무수 DMF 중에서 4,6-디클로로-N,N-디메틸피리미딘-2-아민 (0.4 g, 2.08 mmol, 1 eq) 및 $Zn(CN)_2$ (0.2689 g, 2.29 mol, 1.1 eq)의 혼합물을 Ar과 함께 5분 동안 퍼지하였다. $Pd(PPh_3)_4$ (0.48 g, 0.42 mmol, 20 mol %)를 첨가하였고, 혼합물을 90℃로 밤새 교반하면서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 수성 NH_3/Et_20로 희석하였다. 1시간 동안 교반한 후 층을 분리하였다. 유기층을 물(x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.1595g (0.92 mmol, 44% 수율)의 2-(디메틸아미노)피리미딘-4,6-디카르보니트릴을 수득하였다.

[1092] H_2SO_4 (2.45 ml, 4.5 g, 46 mmol, 50 eq) 및 1.5 ml의 물을 2-(디메틸아미노)피리미딘-4,6-디카르보니트릴 (0.1595 g, 0.92 mmol, 1 eq)로 채운 플라스크에 첨가하였다. 결과 용액을 밤새 교반하면서 135℃로 가열하였다. 95℃로 냉각시킨 후, 5 ml MeOH를 첨가하였고, 반응을 2.5시간 동안 교반하면서 환류하였다. 물로 희석시킨 후 황색 침전물이 형성되었고, 여과를 통해 수집하였다. 침전물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 물로 세척하였다. 0.0958 g (0.4 mmol, 44% 수율)의 디메틸 2-(디메틸아미노)피리미딘-4,6-디카르복실레이트를 건조 후 수집하였다.

[1093] **실시예 1.5: 고리형 아미드 커플링.**

[1094] *실시예 1.5.1: (R)-3-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤조산*



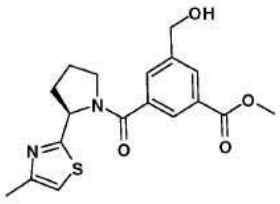
[1095]

[1096] 실온에서 CH_2Cl_2 (4mL) 중의 모노-메틸 이소프탈레이트(Aldrich, 124 mg, 0.7 mmol)에 염화티오닐(5 ml)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 그 후 휘발물을 감압하에 회전증발기에서 제거하였다. 그 혼합물에, (R)-4-메틸-2-(피롤리딘-2-일)티아졸을 첨가한 후 트리에틸 아민(1 방울)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였고, 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다. 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 155mg의 (R)-메틸 3-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤조에이트를 수득하였다.

[1097] THF (5mL) 중의 (R)-메틸 3-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤조에이트 (155 mg, 0.49 mmol)의 용액에 1N LiOH (2mL)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후 휘발물을 감압하에 회전증발기에서 제거하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하였고, 1N HCl로 pH ~3으로 산성화하였고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 증발시켜 132 mg의 산 (R)-3-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보

닐)벤조산을 수득하였다.

[1098] *실시예 1.5.2: (R)-메틸 3-(히드록시메틸)-5-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤조에이트*

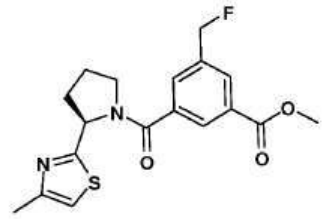


[1099]

[1100] DCM (50 mL) 중에서 (R)-4-메틸-2-(피롤리딘-2-일)티아졸 (511 mg, 3.037 mmol) 및 3-(히드록시메틸)-5-(메톡시카르보닐)벤조산(702.5 mg, 3.34 mmol)의 용액에 디이소프로필틸아민(3 mL, 과량), HOBt (410 mg, 3.34 mmol) 및 EDCI(754.1 mg, 3.948 mmol)를 첨가하였다. 결과 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석하였고, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하였고, 분리하였다. 수층을 클로로포름으로 1회 이상 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 잔여물을 얻었고, 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 원하는 화합물(840 mg)을 제조하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), d: 8.011 (m, 1.5 H), 7.876 (br, 0.5 H), 7.683 (m, 1 H), 6.749 (m, 1 H), 5.579 (m, 0.7 H), 5.061 (br, 0.3 H), 4.641 (br, 1.2 H), 4.525 (br, 0.8 H), 3.875 (m, 3 H), 3.692 (m, 1 H), 3.457 (m, 1 H), 2.345 (m, 5 H), 2.034 (m, 2 H).

[1101] **실시예 1.6: 커플링된 고리형 아미드 변형**

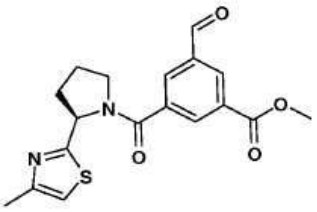
[1102] *실시예 1.6.1: (R)-메틸 3-(플루오로메틸)-5-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤조에이트*



[1103]

[1104] -78℃에서 건조 DCM (40 mL) 중의 (R)-메틸 3-(히드록시메틸)-5-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤조에이트 (280 mg, 0.777 mmol)에 [Bis(2-메톡시에틸)아미노] 술퍼 트리플루오라이드 (0.17 mL, 0.932 mmol)를 서서히 첨가하였고, 동일 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 밤새 가온하였다. 반응을 수성 포화 $NaHCO_3$로 퀀칭하였고, 클로로포름으로 3회 추출하였다. 합한 유기 용매를 무수 Na_2SO_4로 건조시켰고, 진공에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 모노플루오라이드를 얻었다(177 mg). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d: 8.211-7.784 (m, 2.7 H), 7.420 (s, 0.3 H), 6.778 (s, 1 H), 5.645-5.076 (m, 3 H), 3.929-3.741 (m, 4 H), 3.519 (m, 1 H), 2.428-2.325 (m, 5 H), 2.088-1.930 (m, 2 H).

[1105] *실시예 1.6.2: (R)-메틸 3-포르밀-5-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤조에이트*

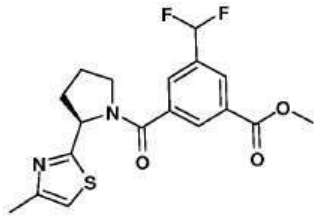


[1106]

[1107] DCM (60 mL) 중의 (R)-메틸 3-(히드록시메틸)-5-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤조에이트 (560 mg, 1.554 mmol)의 용액에, Dess-Martin 페리오디난(790.8 mg, 1.864 mmol)을 실온에서 참가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 수성 1 M $Na_2S_2O_3$ (30 mL) 및 수성 포화된 $NaHCO_3$ (30 mL)의 혼합물에 부었고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축하였고, 잔여물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물(530 mg)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d: 10.094, 9.933 (s,s, 1 H), 8.592-7.908 (m, 3 H), 6.796 (s, 1

H), 5.661 (m, 0.65 H), 5.083 (m, 0.35 H), 3.969-3.743 (m, 4 H), 3.515 (m, 1 H), 2.429-2.308 (m, 5 H), 2.145-1.939 (m, 2 H).

[1108] *실시예 1.6.3: (R)-메틸 3-(디플루오로메틸)-5-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤조에이트*



[1109]

[1110] -78℃에서 CH_2Cl_2 (50 mL) 중의 (R)-메틸 3-포르밀-5-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤조에이트 (530 mg, 1.47 mmol)의 용액에 [비스(2-메톡시에틸)아미노] 술퍼 트리플루오라이드(0.46 mL, 2.49 mmol)를 서서히 첨가한 다음, 두어 방울의 에탄올을 첨가하였고, 혼합물을 동일 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 결과 혼합물을 실온으로 가온하였고, 밤새 교반하였다. 용액을 포화 $NaHCO_3$에 서서히 부었고, 염화 메틸렌으로 3회 추출하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 증발시켰다. 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 순수한 생성물을 얻었다(442 mg). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d: 8.330-7.919 (m, 2.7 H), 7.528 (s, 0.3 H), 6.902-6.368 (m, 3 H), 5.638 (m, 0.7 H), 5.048 (m, 0.3 H), 3.946-3.746 (m, 4 H), 3.488 (m, 1 H), 2.412-2.312 (m, 5 H), 2.112-1.950 (m, 2 H).

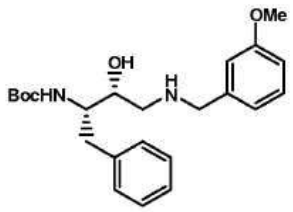
[1111] **실시예 1.7: 에폭시 개환에 의한 히드록실아민 합성**

[1112] *실시예 1.7.1: (2R,3S)-3-아미노-4-페닐-1-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-올*

[1113]

[1114] i-PrOH (50 ml) 중의 tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트 (Aldrich, 3.0 g, 11.4 mmol)에 3-트리플루오로메틸 벤질 아민(5g, 28.5 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 5시간 동안 환류하였다. 그 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, 휘발물을 감압하에 회전증발기에서 제거하였다. 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 40%의 Boc-아민을 수득하였다. 그 후 Boc-아민을 MeOH(25 ml)에 용해하였고, 디옥산 중에서 과량의 4N HCl을 첨가하였고, 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후 휘발물을 감압하에 회전증발기에서 제거하여 HCl 염으로서 (2R,3S)-3-아미노-4-페닐-1-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-올을 정량적 수율로 수득하였다.

[1115] *실시예 1.7.2: tert-부틸 (2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*

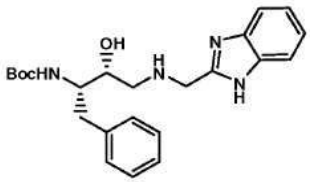


[1116]

[1117] iPrOH 중의 tert-부틸 (1-옥시란일-2-페닐에틸)카르바메이트 (0.5 g, 1.9 mmol)의 교반 용액에 3-메톡시벤질 아민(0.28mL, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류로 가열한 후 냉각시키고 감압하에 휘발물을 제거하였다. 잔여물의 플래시 크로마토그래피로 고체로서 대응하는 아미노알코올을 초래하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 7.35-7.17 (m, 6H), 6.93-6.78 (m, 3H), 4.65 (d, 1H), 3.90-3.7 (m, 5H), 3.51 (m, 1H), 3.15-

2.65 (m, 6H), 1.34 (s, 9H).

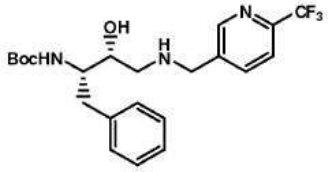
[1118] *실시예 1.7.3: tert-부틸 4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*



[1119]

[1120] iPrOH (6mL) 중의 tert-부틸 1-(옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트 (185 mg, 0.7 mmol), (1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄아민 디히드로클로라이드 염(232 mg, 1.01 mmol) 및 Hunig's base (0.49 mL, 2.8 mmol)의 용액을 12시간 동안 환류하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰고, 용매를 감압하에 증발시키고 크로마토그래피하여(5% MeOH/ 95% $CHCl_3$) 175 mg (61%)의 원하는 생성물을 얻었다.

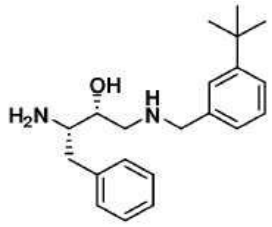
[1121] *실시예 1.7.4: tert-부틸 (2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸아미노)부탄-2-일카르바메이트*



[1122]

[1123] 미정제 (6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄아민을 추가 정제 없이 일반 과정을 사용하여 tert-부틸 1-(옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트를 오프닝 하는데 직접 사용하였고, 이소프로판올 중에서 tert-부틸 1-(옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트 (300 mg, 1.14 mmol) 및 (6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄아민 (300 mg, 1.71 mmol)을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시켰고, 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제로 연한 황색 고체의 tert-부틸 (2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸아미노)부탄-2-일카르바메이트 (100 mg)를 얻었다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d: 8.679 (s, 1 H), 7.896 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.672 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.344-7.211 (m, 5 H), 3.914-3.811 (m, 3 H), 3.559 (m, 1 H), 3.048-2.986 (m, 1 H), 2.901-2.679 (m, 3 H), 1.266 (s, 9 H).

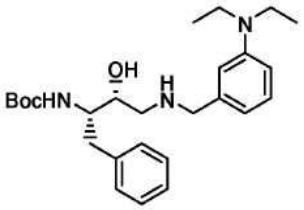
[1124] *실시예 1.7.5: (2R,3S)-3-아미노-1-(3-tert-부틸벤질아미노)-4-페닐부탄-2-올*



[1125]

[1126] i-PrOH (5 ml) 중의 tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트 (Aldrich, 263 mg, 1.0 mmol)에 3-tert-부틸 벤질 아민(170 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 5시간 동안 환류하였다. 그 후 반응 혼합물을 실온에서 냉각시켰고, 휘발물을 감압하에 회전증발기에서 제거하였다. 미정제 잔여물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 40%의 Boc-아민을 수득하였다. 그 후 Boc-아민을 MeOH (25 ml)에 용해하였고, 디옥산 중에서 과량의 4N HCl을 첨가하였고, 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후 휘발물을 감압하에 회전증발기에서 제거하여 (2R,3S)-3-아미노-1-(3-tert-부틸벤질아미노)-4-페닐부탄-2-올을 HCl 염을 정량적 수율로 수득하였다.

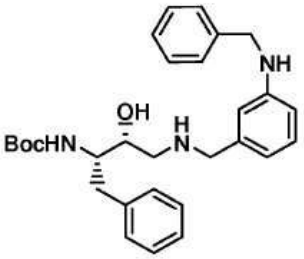
[1127] *실시예 1.7.6: tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-(디에틸아미노)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*



[1128]

[1129] $Al(OTf)_3$ (0.0168 g, 0.036 mmol, 5 mol %)을 Ar 하에서 3-(아미노메틸)-N,N-디에틸아닐린 (0.19 g, 1.07 mmol, 1.5 eq)로 채운 플라스크에 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트 (0.187 g, 0.71 mmol, 1 eq)를 첨가하였고, 혼합물을 1시간 동안 70℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 잔여물을 몇 방울의 물과 함께 EtOAc 중에 용해하였다. 20분의 격렬한 교반 후, 혼합물을 면을 통해 여과하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.0682 g (0.154 mmol, 22% 수율)의 생성물을 수득하였다.

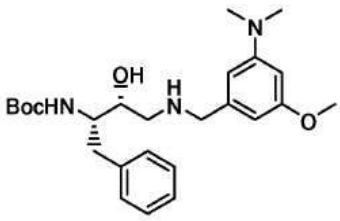
[1130] *실시예 1.7.7: tert-부틸 (2S,3R)-4-(3'-(벤질아미노)벤질아미노)-3 -히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*



[1131]

[1132] 1 ml 무수 ^{i}PrOH를 Ar 하에서 3-(아미노메틸)-N-벤질아닐린(0.057g, 0.269 mmol, 1.3 eq) 및 tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트 (0.054 g, 0.207 mmol, 1 eq)로 채운 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 밤새 환류로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc 중에 용해하였고, 물 (x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.0526 g (0.11 mmol, 53% 수율)의 생성물을 수득하였다.

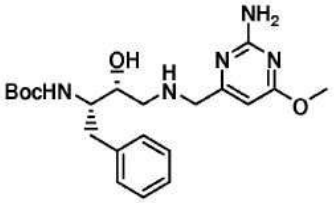
[1133] *실시예 1.7.8: tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-(디메틸아미노)-5-메톡시벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*



[1134]

[1135] (3-(아미노메틸)-5-(디메틸아미노)페녹시)메틸륨 (0.0361 g, 0.2 mmol, 1.2 eq)을 Ar 하에서 최소량의 무수 CH_2Cl_2 중에서 용해하였다. tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트 (0.0439 g, 0.167 mmol, 1 eq)를 교반하면서 첨가하였다. 무수 CH_2Cl_2를 모든 에폭시드가 용해될 때까지 적가하였다. 반응을 50℃로 가열하였다. 모든 용매를 밤새 가열한 후, 플라스크에 고체를 남겼다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.0405 g, (0.091 mmol, 54% 수율)의 생성물을 수득하였다.

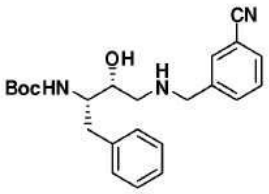
[1136] *실시예 1.7.9: tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-(디메틸아미노)-5-메톡시벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*



[1137]

[1138] (2-아미노-6-(아미노메틸)피리미딘-4-일옥시)메틸륨 (0.100 g, 0.65 mmol, 1.3 eq) 및 tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트 (0.13 g, 0.5 mmol, 1eq)를 Ar 하에서 무수 CH_2Cl_2 (1.2 ml) 및 무수 iPrOH (0.4 ml) 중에서 용해하였다. 반응을 55℃로 가열하였다. 모든 용매를 밤새 가열한 후, 플라스크에 고체를 남겼다. 잔여물을 EtOAc 중에서 용해하였고, 물(x2), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.105 g(0.25 mmol, 50% 수율)의 생성물을 수득하였다.

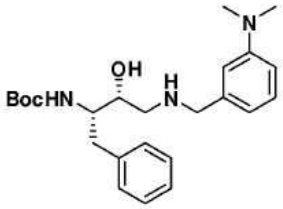
[1139] *실시예 1.7.10: tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-시아노벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*



[1140]

[1141] 3-(아미노메틸)벤조니트릴 (270 mg, 2.04 mmol)에 $Al(OTf)_3$ (47 mg, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트 (268 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃로 1.5시간 동안 가열한 후, 미정제 잔여물을 컬럼에 로딩하였고, 클로로포름/MeOH 혼합물(97:3)로 용리하여 개환된 에폭시 생성물을 70% 수율로 얻었다.

[1142] *실시예 1.7.11: tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-(디메틸아미노)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*

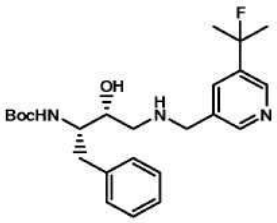


[1143]

[1144] 3-(아미노메틸)-N,N-디메틸아닐린(1.2 eq)을 Ar 하에서 최소량의 무수 CH_2Cl_2 중에 용해한 다음 tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트 (1 eq)를 교반하면서 첨가하였다. 무수 CH_2Cl_2를 모든 에폭시드가 용해될 때까지 적가하였다. 반응을 50℃로 가열하였다. 모든 용매를 밤새 가열한 후, 플라스크에 고체를 남겼다. 플래시 크로마토그래피를 통해 tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-(디메틸아미노)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트를 수득하였다.

[1145] **실시예 1.8: 또 다른 히드록실아민 합성.**

[1146] *실시예 1.8.1: tert-부틸 (2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*

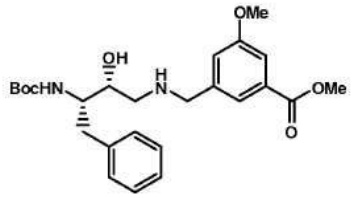


[1147]

[1148] EtOH (35 mL) 중의 tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트 (1.5 g, 5.7 mmol)의 용액을 0 ℃에서 교반하면서 1시간에 걸쳐 NH_4OH (35 mL)에 첨가하였다. 첨가하는 동안 그리고 1시간 후 동안 NH_3 기체를 반응 혼합물을 통해 버블링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였고 밤새 교반하였다. 결과 슬러리를 EtOAc (80 mL)로 희석하였고, 유기층을 염수로 세척하였고 건조시켰다($MgSO_4$). 진공에서 농축한 후 10% i-PrOH-EtOAc (밤새 교반)로 분말화하여 tert-부틸 (2S,3R)-4-아미노-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트 (0.44 g)를 백색 고체로서 얻었다. 모액을 진공에서 농축하였고, 상기와 같이 다시 분말화하여 tert-부틸 (2S,3R)-4-아미노-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트의 추가적인 양을 제공하였다(0.57 g; 64% 총 수율): ^{1}H NMR (CD_3OD) d: 1.29 (s, 9H), 2.55 (m, 1 H), 2.63 (m, 1H), 2.76 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 7.10-7.30 (m, 5 H).

[1149] THF 중의 tert-부틸 (2S,3R)-4-아미노-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트 (297 mg, 1.06 mmol)의 용액에 5-(2-플루오로프로판-2-일)니코틴알데히드 (180 mg, 1.06 mmol)를 첨가하였고, 실온에서 30분 동안 교반하였고, 다음에 $NaB(OAc)_3H$ (460 mg, 2.12 mmol)를 30분 내에 부분적으로 첨가하고, 최종적으로 5방울의 아세트산을 첨가하였고, 결과 혼합물을 동일한 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였고, 포화된 수성 $NaHCO_3$로 세척하였다. 유기층을 분리하였고, 건조시켰다($MgSO_4$). 진공에서 농축한 다음, 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 tert-부틸 (2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트를 백색 고체로서 얻었다(230 mg, 70% 수율). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d: 8.776 (d, J=11.5 Hz, 2 H), 7.952 (s, 1 H), 7.330-7.205 (m, 5 H), 4.823 (d, /=7.7 Hz, 1 H), 3.900 (s, 2 H), 3.842 (m, 1 H), 3.586 (m, 1 H), 2.995 (m, 1 H), 2.856 (m, 1 H), 2.762 (m, 2 H), 1.363 (s, 9 H).

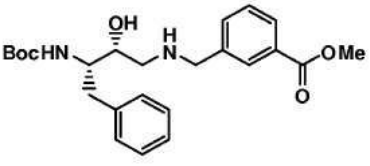
[1150] *실시예 1.8.2: 메틸 3-(((2R,3S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-4-페닐부틸아미노)메틸)-5-메톡시벤조에이트*



[1151]

[1152] THF 중의 tert-부틸 (2S,3R)-4-아미노-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트 (300 mg, 1.07 mmol)의 용액에 메틸 3-포르밀-5-메톡시벤조에이트 (294 mg, ~80% 순도, 1.07 mmol)를 첨가하였고 30분 동안 실온에서 교반하였고, 그 후 $NaB(OAc)_3H$ (453.7 mg, 2.14 mmol)를 30분 내에 부분적으로 첨가하고, 최종적으로 5방울의 아세트산을 첨가하였고, 결과 혼합물을 동일한 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였고, 포화 수성 $NaHCO_3$로 세척하였다. 유기층을 분리하였고, 건조시켰다($MgSO_4$). 진공에서 농축한 다음 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 메틸 3-(((2R,3S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-4-페닐부틸아미노)메틸)-5-메톡시벤조에이트를 백색 고체로서 제공하였다(390 mg, % 수율). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d : 8.583 (s, 1 H), 7.447 (s, 1 H), 7.298-7.166 (m, 5 H), 7.092 (s, 1 H), 3.899 (s, 3 H), 3.832 (s, 4 H), 3.779 (s, 2 H), 3.572 (m, 1 H), 2.2.946 (m, 1 H), 2.777 (m, 1 H), 2.711 (m, 2 H), 1.330 (s, 9 H).

[1153] *실시예 1.8.3: 메틸 3-(((2R,3S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-4-페닐부틸아미노)메틸)벤조에이트*

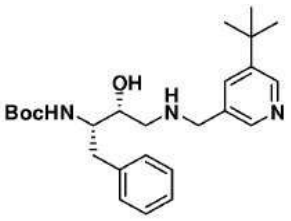


[1154]

[1155] THF 중의 tert-부틸 (2S,3R)-4-아미노-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트 (200 mg, 0.713 mmol)의 용액에 메틸 3-포르밀벤조에이트 (117.1 mg, 0.713 mmol)를 첨가하였고 30분 동안 실온에서 교반하였다. $NaB(OAc)_3H$ (302.5 mg, 1.43 mmol)를 그 후 30분 내에 부분적으로 첨가하고, 최종적으로 5방울의 아세트산을 첨가하였고,

결과 혼합물을 동일한 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였고, 포화 수성 $NaHCO_3$로 세척하였다. 유기층을 분리하였고, 건조시켰다($MgSO_4$). 진공에서 농축한 다음 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 백색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다(300 mg, % 수율). ^1H NMR ($CDCl_3$): d: 7.999 (m, 2H), 7.589 (m, 1 H), 7.451 (m, 1 H), 7.254 (m, 5 H), 3.956 (s, 3 H), 3.892 (m, 3 H), 3.549 (m, 1 H), 3.040-2.850 (m, 2 H), 2.793 (m, 2 H), 1.374 (s, 9 H).

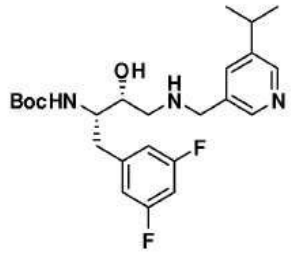
[1156] *실시예 1.8.4: tert-부틸 (2S,3R)-4-((5-tert-부틸피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*



[1157]

[1158] 본원에 기술되는 전형적인 환원성 아미노화 과정을 사용하여 5-tert-부틸니코틴알데히드를 tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트와 커플링하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$): d: 8.580 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.384 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.667 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.233 (m, 5 H), 4.843 (br, 1 H), 3.806 (s, 3 H), 3.585 (m, 1 H), 3.008-2.828 (m, 2 H), 2.778 (d, J = 5.1 Hz,, 2 H), 1.372 (s, 9 H).

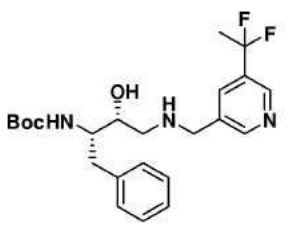
[1159] *실시예 1.8.5: tert-부틸 (2S,3R)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)부탄-2-일카르바메이트*



[1160]

[1161] tert-부틸 (2S,3R)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)부탄-2-일카르바메이트를 tert-부틸 (S)-2-(3,5-디플루오로페닐)-1-((S)-옥시란-2-일)에틸카르바메이트(Peptech Corp.)로부터 출발하여 본원에 기술되는 일반 과정을 사용하여 35% 화학적 수율로 만들었다. ^1H NMR ($CDCl_3$): d: 8.393 (m, 2 H), 7.525 (m, 1 H), 6.768 (m, 2 H), 6.664 (m, 1 H), 3.804 (s, 3 H), 3.574 (m, 1 H), 2.977 (m, 2 H), 2.778 (m, 3 H), 1.375 (s, 9 H), 1.302 (d, J = 6.9 Hz, 6 H).

[1162] *실시예 1.8.6: tert-부틸 (2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*

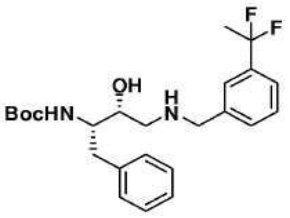


[1163]

[1164] 본원에 기술되는 표준 환원 아미노화 과정을 사용하여 5-(1,1-디플루오로에틸)니코틴알데히드를 tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트와 커플링하여 원하는 tert-부틸 (2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트를 만들었다. ^1H NMR ($CDCl_3$): d: 8.514

(m, 2 H), 7.717 (s, 1 H), 7.321-7.203 (m, 5 H), 3.831 (s, 3 H), 3.580 (m, 1 H), 2.978 (m, 1 H), 2.890-2.755 (m, 3 H), 1.724 (d, J = 11.1 Hz, 6 H), 1.364 (s, 9 H).

[1165] *실시예 1.8.7: tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-(1,1-디플루오로에틸)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*



[1166]

[1167] 본원에 기술되는 표준 환원 아미노화 과정을 사용하여 3-(1,1-디플루오로에틸)벤즈알데히드를 tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트와 커플링하여 원하는 tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-(1,1-디플루오로에틸)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트를 만들었다.

[1168] *실시예 1.8.8: (2R,3S)-3-아미노-1-((5-클로로피리딘-3-일)메틸아미노)-4-페닐부탄-2-올*

[1169]

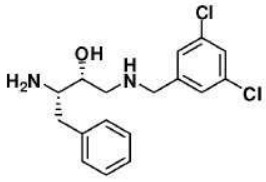
[1170] 실온에서 THF (15 ml) 중의 tert-부틸 (2S,3R)-4-아미노-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트 (672 mg, 2.4 mmol)에 5-클로로니코틴알데히드 (Frontier Scientific, 300 mg, 2.4 mmol)를 첨가한 다음 아세트산(165 μl)을 첨가하였다. 3시간 동안 실온에서 교반한 후, $Na(OAc)_3BH$ (1.02 g, 4.8 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 다른 500 mg의 $Na(OAc)_3BH$를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 그 후, AcOH (0.1 ml)를 첨가하였고 0.5시간 동안 교반한 다음, 포화된 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가하였고, 1시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 휘발물을 진공하에서 제거하였다. 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피하여 Boc 보호된 아민을 65% 수율로 수득하였다. 이렇게 얻은 Boc-보호된 아민을 디옥산 (4 ml) 중에서 4N HCl과 함께 밤새 교반하였다. 휘발물의 제거로 HCl 염으로서 (2R,3S)-3-아미노-1-((5-클로로피리딘-3-일)메틸아미노)-4-페닐부탄-2-올을 수득하였다.

[1171] *실시예 1.8.9: (2R,3S)-3-아미노-1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸아미노)-4-페닐부탄-2-올*

[1172]

[1173] 본원에 기술되는 표준 환원 아미노화 과정을 사용하여 5-플루오로니코틴알데히드 (Frontier Scientific)를 tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트와 커플링하여 원하는 (2R,3S)-3-아미노-1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸아미노)-4-페닐부탄-2-올을 만들었다.

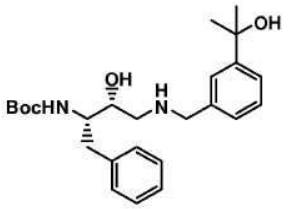
[1174] *실시예 1.8.10: (2R,3S)-3-아미노-1-(3,5-디클로로벤질아미노)-4-페닐부탄-2-올*



[1175]

[1176] 본원에 기술되는 표준 환원성 아미노화 과정을 사용하여 3,5-디클로로벤즈알데히드 (Aldrich)를 tert-부틸 (S)-1-((S)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트와 커플링하여 원하는 (2R,3S)-3-아미노-1-(3,5-디클로로벤질아미노)-4-페닐부탄-2-올을 만들었다.

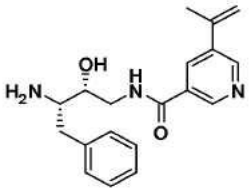
[1177] *실시예 1.8.11: tert-부틸 (2S,3R)-3-히드록시-4-(3-(2-히드록시프로판-2-일)벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*



[1178]

[1179] THF 중의 tert-부틸 (2S,3R)-4-아미노-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트 (230 mg, 0.82 mmol)의 용액을 3-(2-히드록시프로판-2-일)벤즈알데히드 (180 mg, 01.06 mmol)에 첨가하였고 30분 동안 실온에서 교반하였고, $NaB(OAc)_3H$ (302.5 mg, 1.43 mmol)를 그 후 30분 내에 부분적으로 첨가하였고, 결과 혼합물을 동일한 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였고, 포화된 수성 $NaHCO_3$로 세척하였다. 유기층을 분리하였고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 진공에서 농축한 다음 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 제공하였다(230 mg, 65% 수율). ^1H NMR ($CDCl_3$): d: 8.514 (m, 2 H), 7.717 (s, 1 H), 7.321-7.203 (m, 5 H), 3.831 (s, 3 H), 3.580 (m, 1 H), 2.978 (m, 1 H), 2.890-2.755 (m, 3 H), 1.724 (d, J= 11.1 Hz, 6 H), 1.364 (s, 9 H).

[1180] *실시예 1.8.12: N-((2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)니코틴아미드*



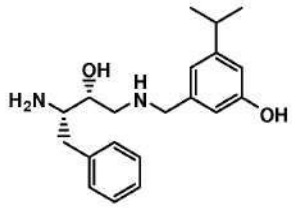
[1181]

[1182] 0℃에서 t-BuOH:물 (10:1) (10 ml)에서 5-(프로프-1-엔-2-일)니코틴알데히드 (500 mg, 3.40 mmol)에 2-메틸-2-부텐(9 ml), NaH_2PO_4 (1.57 g, 13.09 mmol)를 첨가한 다음, 물에서 나트륨 클로라이트(1.53 g, 17.0 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 진한 HCl의 첨가로 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 염기화하였고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수층을 그 후 산성화하였고, 에틸 아세테이트 중에서 10% MeOH로 추출하였고, 유기층을 건조시키고 증발시켰다. 5-(프로프-1-엔-2-일)니코틴산을 함유한 미정제 잔여물을 어떤 추가 정제 없이 다음 단계로 옮겼다.

[1183] 실온에서 디클로르메탄(10 ml) 중의 5-(프로프-1-엔-2-일)니코틴산(200 mg, 1.23 mmol)에 EDCI (330 mg, 1.72 mmol) 및 HOBT (200 mg, 1.48 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, tert-부틸 (2S,3R)-4-아미노-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트 (344 mg, 1.23 mmol)를 첨가한 다음 DIPEA (0.2 ml)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 평소와 같이 워크업하였고, 잔여물을 컬럼 정제하여(90% 에틸아세테이트/10% 헥산) 280 mg의 tert-부틸 (2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(5-(프로프-1-엔-2-일)니코틴아미도)부탄-2-일카르바메이트를 수득하였고, 디옥산 중에서 4N HCl과 함께 4시간 동안 교반하여 N-((2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)니코틴아미드의 HCl 염을 수득하였다.

[1184] **실시예 1.9: 히드록실아민 변형.**

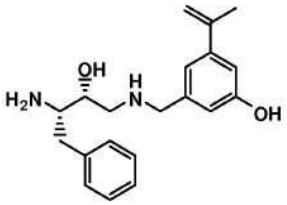
[1185] *실시예 1.9.1: 3-(((2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸아미노)메틸)-5-이소프로필페놀*



[1186]

[1187] MeOH 중의 4 mL의 1.25M HCl 중에서 21.2 mg (0.04 mmol)의 tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-(벤질옥시)-5-이소프로필벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트 및 7.7 mg의 10% Pd/C의 혼합물을 실온에서 H_2 풍선 하에서 20.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하였고, 톨루엔과 함께 3회 재농축하였다. 아민 HCl 염을 추가 정제 없이 다음 반응에 대해 사용하였다.

[1188] *실시예 1.9.2: 3-(((2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸아미노)메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페놀*

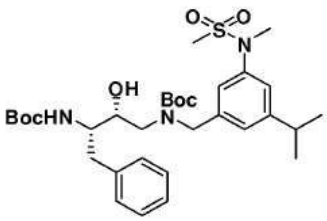


[1189]

[1190] 5 mL의 MeOH 중에서 81.8 mg (0.148 mmol)의 tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-(벤질옥시)-5-(2-클로로프로판-2-일)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트 및 16.1 mg의 20% $Pd(OH)_2$의 혼합물을 H_2 풍선 하에서 21시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 농축하였다. tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-(2-클로로프로판-2-일)-5-히드록시벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트 생성물을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[1191] 2 mL의 CH_2Cl_2 중에서 27.5 mg의 tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-(2-클로로프로판-2-일)-5-히드록시벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트 및 0.8 mL의 트리플루오로아세트산의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였고, 그 후 농축하였다. 3-(((2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸아미노)메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페놀 아민 염을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

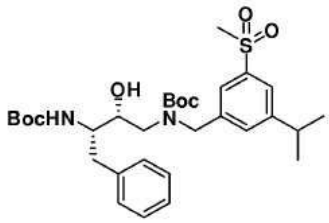
[1192] *실시예 1.9.3: Boc-보호된 tert-부틸 (2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸(3-이소프로필-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤질)카르바메이트*



[1193]

[1194] 3 mL의 MeOH 및 1 mL의 EtOAc 중에서 16.4 mg의 Boc-보호된 tert-부틸 (2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸(3-(N-메틸메틸술폰아미도)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤질)카르바메이트 및 2.5 mg의 10% Pd/C의 혼합물을 실온에서 H_2 풍선하에 12.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 농축하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(60% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 13.5 mg의 Boc-보호된 tert-부틸 (2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸(3-이소프로필-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤질)카르바메이트를 82% 수율로 제공하였다.

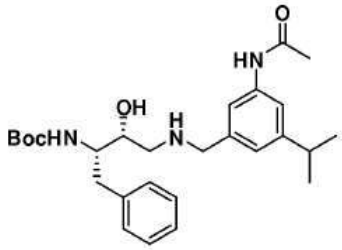
[1195] *실시예 1.9.4:Boc-보호된 tert-부틸 (2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸(3-이소프로필-5-(메틸술포닐)벤질)카르바메이트*



[1196]

[1197] Boc-보호된 tert-부틸 (2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸(3-이소프로필-5-(메틸술포닐)벤질)카르바메이트를 Boc-보호된 tert-부틸 (2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸(3-(메틸술포닐)-5-(프로프-1-엔-2-일)벤질)카르바메이트를 환원함으로써 Boc-보호된 tert-부틸 (2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸(3-이소프로필-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤질)카르바메이트와 유사한 방법으로 합성하였다

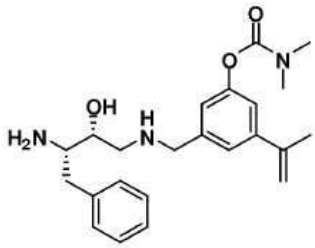
[1198] *실시예 1.9.5: tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-아세트아미도-5-이소프로필벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트*



[1199]

[1200] tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-아세트아미도-5-이소프로필벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트를 tert-부틸 (2S,3R)-4-(3-아세트아미도-5-(프로프-1-엔-2-일)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일카르바메이트를 환원함으로써 Boc-보호된 tert-부틸(2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸(3-이소프로필-5-(N-메틸메틸술폰아미도)벤질)카르바메이트와 유사한 방법으로 합성하였다.

[1201] *실시예 1.9.6: 3-(((2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸아미노)메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐 디메틸카르바메이트*



[1202]

[1203] MeOH 중에서 3 mL의 1.25 M HCl 중의 Boc 보호된 3-(((2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸아미노)메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐 디메틸카르바메이트의 용액을 실온에서 약 13.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하였고, 미정제 3-(((2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부틸아미노)메틸)-5-(프로프-1-엔-2-일)페닐 디메틸카르바메이트 생성물을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[1204] **실시예 1.10: 히드록실아민/이소프탈레이트 커플링.**

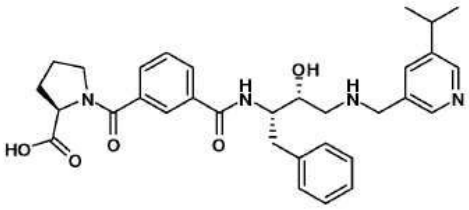
[1205] *실시예 1.10.1: N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드*

[1206]

[1207] 실온에서 CH_2Cl_2 중의 (R)-3-메틸-5-(2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤조산(330 mg, 1mmol)에 EDCI (269 mg, 1.4mmol) 및 HOBT (162mg, 1.20 mmol)를 첨가하였고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 분별 플라스크에서, (2R,3S)-3-아미노-4-페닐-1-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-올을 CH_2Cl_2 중에 넣었고, DIPEA (2 ml)로 처리하였다. 20분 후, 산을 함유하는 플라스크를 0℃로 냉각시켰고 아민을 그것에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 중탄산나트륨, 물, 염수로 세척하였고, 건조시켰다. 미정제 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 60%의 원하는 생성물을 수득하였다.

[1208] **실시예 1.11: 또 다른 합성: 이소프탈레이트에 히드록실아민을 커플링한 후 고리형 아미드 첨가.**

[1209] *실시예 1.11.1: (R)-1-(3-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일카르바모일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산*

[1210] 

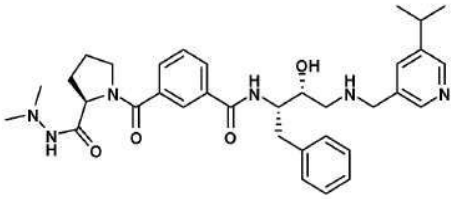
[1211] EDCI·HCl (0.175 g, 0.915 mmol, 1.1 eq) 및 HOBT·H_2O (0.124 g, 0.915 mmol, 1.1 eq)를 0℃에서 Ar하에 5 ml 무수 CH_2Cl_2 중에서 3-(메톡시카르보닐)벤조산의 교반 용액에 첨가하였다. 분별 플라스크에서 Ar 하에 3ml 무수 CH_2Cl_2 중의 (2R,3S)-3-아미노-1-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-4-페닐부탄-2-올 (0.3118 g, 0.832 mmol, 1.1 eq)을 DIPEA (1.2 ml, 0.86 g, 6.66 mmol, 8 eq)로 처리하였다. 두 용액을 1시간 동안 교반한 후, 활성 에스테르를 자유-염기 아민으로 처리하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc/H_2O로 나누었고 층을 분리하였다. 유기층을 물(x3), 염수 (x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.274 g (0.58 mmol, 69% 수율)의 메틸 3-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일카르바모일)벤조에이트를 수득하였다.

[1212] 메틸 3-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일카르바모일)벤조에이트 (0.060 g, 0.126 mmol, 1 eq)을 2 ml의 1:1 MeOH/THF 중에서 용해하였다. 1N NaOH (0.158 ml, 0.158 mmol, 1.25 eq)를 첨가하였고, 반응을 주말 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 1N HCl을 pH ~ 3-4까지 첨가하였다. 혼합물을 $CHCl_3$ 중의 10% MeOH로 희석하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하여 0.055 g (0.119 mmol, 95% 수율)의 3-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일카르바모일)벤조산을 수득하였다.

[1213] HOBT·H_2O (0.0177 g, 0.131 mmol, 1.1 eq)를 Ar 하에 0℃에서 2 ml 무수 CH_2Cl_2 중의 3-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일카르바모일)벤조산 (0.055 g, 0.119 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 30분 후, EDCI·HCl (0.0197 g, 0.119 mmol, 1.1 eq)을 첨가하였다. 30분 후 1 ml 무수 DMF를 첨가하였다. 분별 플라스크에서, Ar 하에 2 ml 무수 CH_2Cl_2 중의 (R)-메틸 피롤리딘-2-카르복실레이트 염산염(Bachem, 0.0197 g, 0.119 mmol, 1 eq)을 DIPEA (0.083 ml, 0.062 g, 0.476 mmol, 4 eq)로 처리하였다. 용액을 둘 다 1시간 동안 교반한 후, 활성 에스테르를 자유-염기 아민으로 처리하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc/H_2O로 나누었고, 층을 분리하였다. 유기층을 물 (x3), 염수(x1)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 0.0208 g (0.036 mmol, 31% 수율)의 (R)-메틸 1-(3-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일카르바모일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실레이트를 수득하였고, 본원에 기술되는 가수분해 조건 하에서 처리하여 (R)-1-(3-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일카르바모일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 만들었다.

[1214] *실시예 1.11.2: 3-((R)-2-(2,2-디메틸히드라진카르보닐)피롤리딘-1-카르보닐)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이*

소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)벤즈아미드



[1215]

[1216] (R)-N',N'-디메틸피롤리딘-2-카르보히드라지드를 함유하는 플라스크를 비웠고, Ar (x3)으로 다시 채운 후, 1 mL 무수 CH_2Cl_2 및 DIPEA (0.22 ml, 0.16 g, 1.24 mmol, 8 eq)의 순차적 첨가를 하였다. 분별 플라스크에서 HOBT·H_2O (0.023 g, 0.17 mmol, 1.1 eq)를 0℃에서 Ar 하에 4 ml 무수 CH_2Cl_2 및 1 ml 무수 DMF 중의 3-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일카르바모일)벤조산(0.0714 g, 0.155 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 30분 후, EDCI·HCl (0.032 g, 0.17 mmol, 1.1 eq)을 첨가하였다. 용액을 둘 다 적어도 1시간 동안 교반한 후, 활성 에스테르를 자유-염기 아민으로 처리하였다. 반응을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔여물을 EtOAc/물로 나누었다. 층을 분리하였다. 수층을 NaCl로 포화시켰고, $CHCl_3$ 중의 10% MeOH로 추출하였다(x4). 합한 유기분획을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피를 통한 정제로 단지 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 물질을 물과 함께 교반하였고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 물을 진공에서 제거하였다. 결과 고체를 포화 수성 $NaHCO_3$에 용해하였고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 용액을 $CHCl_3$ 중의 10% MeOH(x2)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 무기물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 물과 함께 교반하였고, 면을 통해 여과하였다. 용매를 진공에서 제거하여 0.0046 g (0.0077 mmol, 4.9% 수율)의 3-((R)-2-(2,2-디메틸히드라진카르보닐)피롤리딘-1-카르보닐)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)벤즈아미드를 수득하였다.

[1217] **실시예 1.12: 커플링 후 변형.**

[1218] *실시예 1.12.1: N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-S-디옥시드-3-카르보닐)벤즈아미드*

[1219]

[1220] 무수 MeOH (3 mL) 중의 N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드 (35mg, 0.06 mmol)의 교반 용액에 $(Boc)_2O$ (0.015mL, 0.07 mmol), Et_3N (0.023mL, 0.17 mmol)을 첨가하였고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였고 크로마토그래피하여(40% EtOAc/ 60% $CHCl_3$) 36mg의 tert-부틸 (2R)-2-히드록시-3-(3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-3-카르보닐)벤즈아미도)-4-페닐부틸(3-메톡시벤질)카르바메이트를 얻었다.

[1221] CH_2Cl_2 (3mL) 중의 tert-부틸 (2R)-2-히드록시-3-(3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-3-카르보닐)벤즈아미도)-4-페닐부틸(3-메톡시벤질)카르바메이트 (36mg, 0.05 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 mCPBA(35mg, 물 중에서 77% 현탁액, 0.11 mmol)를 첨가하였고, 실온으로 가온하였고, 6시간 동안 교반하였다. 반응을 $NaHCO_3$로 퀀칭하였고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하였고, 크로마토그래피하여 (50% 에틸 아세테이트/50% $CHCl_3$)로 15mg의 tert-부틸 (2R)-2-히드록시-3-(3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-S-디옥시드-3-카르보닐)벤즈아미도)-4-페닐부틸(3-메톡시벤질)카르바메이트를 수득하였다.

[1222] CH_2Cl_2 (3mL) 중의 tert-부틸 (2R)-2-히드록시-3-(3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-S-디옥시드-3-카르보닐)벤즈아미도)-4-페닐부틸(3-메톡시벤질)카르바메이트 (15mg, 0.02 mmol)의 교반 용액에 실온에서 TFA(1mL)

를 첨가하였고, 20분 동안 교반하였다. 모든 휘발물을 제거하였고 미정제 물질을 $NaHCO_3$로 희석하였고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시켰고, 농축하여 12mg의 N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-S-디옥시드-3-카르보닐)벤즈아미드를 수득하였다.

[1223] *실시예 2: 메맙신 2 베타-세크레타제 활성의 억제*

[1224] 화합물의 효능을 형광 기질에 대한 메맙신 2 활성의 억제의 측정에 의해 결정하였다. 운동 억제 실험을 Ermolieff, *et al*. (교시가 본원에 전체에서 참고로써 포함되는 *Biochemistry* 39:12450-12456 (2000))에서 기술되는 과정을 사용하여 수행하였다. 간략하게, 분석을 pH 4, 37 ℃에서 20분 동안 화합물과 함께 메맙신 2 효소의 사전 배양에 의해 수행하였다. 활성 측정을 형광 기질 FS-2의 첨가에 의하 개시하였다(Bachem Americas, Torrance, CA) MCA-SEVNLDAEFR-DNP (SEQ ID NO.: X). 기질은 베타-세크레타제 절단 자리에서 스웨덴 변이체 아미노산과 함께 인간 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 10개 아미노산으로부터 유도되었다. 자가형광에 의한 검출을 위해 작용기에 의한 유도체화를 촉진하도록 종결 아미노산은 아르기닌으로부터 리신으로 변형되었다. 기질의 "코어" 펩티드의 아미노산 서열은 SEVNLDAEFK (SEQ ID NO.: 3)이다. 아미노산 말단은 (7-메톡시코우마린-4-일)아세틸 (MCA)에 의해 유도체화되었고, 종결 잔기(SEVNLDAEFK (SEQ ID NO.: 3) 서열의 K)의 리신 측쇄의 엡실론 아민을 2,4-디니트로페닐(DNP)과 함께 유도체화하였다.

표 1

[1225]

Ref #	구조	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
1	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++	++	+++	+++
2	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++	++	+++	+++
3	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)-5-메틸벤즈아미드	+++			+++
4	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((S)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+			
5	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+

Ref #	구조	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
6	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++	++	+	+++
7	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((2R,4R)-4-메톡시-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+			
8	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-3-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
9	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++	+	++	+++
10	N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++	+	++	+++
11	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
12	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++	+	+++	+++
13	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-S-디옥시드-3-카르보닐)벤즈아미드	+			
14	N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++	+++	+++	+++
15	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)옥사졸리딘-3-카르보닐)벤즈아미드	+++	+++	++	+++
16	N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
17	N-((2S,3R)-4-(3-클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++

[1226]

Ref #	구조	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
18	N-((2S,3R)-4-(3-클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
19	N-((2S,3R)-4-(시클로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+			
20	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
21	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-(피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+			+
22	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
23	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)-5-메틸벤즈아미드	+++			+++
24	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-히드록시-5-이소프로필벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
25	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드	+++			+++
26	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)옥사졸리딘-3-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
27	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드	+++			+++
28	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드	+++			+++
29	3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++

[1227]

Ref #	구조	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
30	3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
31	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드	+++			+++
32	N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드	++			+++
33	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-5-일)벤즈아미드	+++			+++
34	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
35	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
36	3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
37	N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드				
38	N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드	+++			+++
39	N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
40	N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++

[1228]

Ref #	구조	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
41	N-((2S,3R)-4-(3-tert- 부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4- 메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
42	N-((2S,3R)-4-((5-(2- 플루오로프로판 -2-일) 피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4- 메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1- 카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
43	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1- 카르보닐)-5-(피라진-2-일)벤즈아미드	+++			+++
44	N-((2S,3R)-4-((5-(2- 플루오로프로판-2-일) 피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4- 메틸티아졸-2-일) 피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드	+++			+++
45	N-((2S,3R)-4-((5-(2- 플루오로프로판 -2-일) 피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4- 메틸티아졸-2-일) 피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
46	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((R)-1-(5-이소프로필피리딘 -3-일) 에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4- 메틸티아졸-2-일) 피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
47	N-((2S,3R)-4-(3-클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4- 메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
48	N-((2S,3R)-4-(3,5- 디클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4- 메틸티아졸-2-일) 피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
49	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4- 메틸티아졸-2-일) 피롤리딘-1- 카르보닐)-5-(피라진-2-일)벤즈아미드	+++			+++
50	3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판 -2-일) 피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일) 피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
51	3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-((5-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일)메틸아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일) 피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++

[1229]

Ref #	구조	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
52	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
53	3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	++			
54	N-((2S,3R)-4-(3,5-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
55	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
56	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
57	3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸) 벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
58	3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
59	N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
60	N-((2S,3R)-4-(3,5-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드	+++			+++
61	N-((2S,3R)-4-(3-시아노-5-이소프로필벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드	+++			
62	3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			

[1230]

Ref #	구조	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
63	3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
64	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드	+++			+++
65	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((3-메틸이속사졸-5-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+			++
66	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
67	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((4-메틸티아졸-2-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+			
68	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-메틸-4-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)피콜린아미드	+++			+++
69	N-((2S,3R)-4-(3-(디메틸아미노)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
70	N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
71	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드	+++			+++
72	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드	+++			
73	N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드	+++			+++
74	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(1H-피롤-1-일)벤즈아미드	+++			+++

[1231]

Ref #	구조	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
75	2-(푸란-2-일)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드	+++			+++
76	N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드	+++			+++
77	3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
78	3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
79	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-메틸-6-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드	+++			+++
80	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(1H-피롤-1-일)벤즈아미드	+++			+++
81	6-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-4-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)피콜린아미드	+++			+++
82	3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
83	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
84	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-메틸-6-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드	+++			+++
85	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++

[1232]

Ref #	구조	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
86	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1- 페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1- 카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드	+++			+++
87	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐- 4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1- 카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드	+++			+++
88	6'-플루오로 -N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1- 카르보닐)-2,3'-비피리딘-4-카르복사미드	++			+++
89	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1- 페닐부탄-2-일)-3- 메톡시 -5-((R)-2-(4- 메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
90	N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1- 페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4- 메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드	+++			+++
91	2-(3- 클로로페닐)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드	+++			++
92	3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3- 일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4- 메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
93	N-((2S,3R)-3-히드록시-1- 페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3- 메톡시 -5-((R)-2-(4- 메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
94	N-((2S,3R)-3-히드록시-1- 페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드	+++			+++
95	N-((2S,3R)-4-(3-tert- 부틸벤질아미노)-3-히드록시-1- 페닐부탄-2-일)-3-(플루오로메틸)-5-((R)-2-(4- 메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
96	N-((2S,3R)-3-히드록시-1- 페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-메틸-4-((R)-2-(4- 메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1- 카르보닐)피콜린아미드	+++			
97	N-((2S,3R)-4-(벤조푸란 -2- 일메틸아미노)-3-히드록시 -1- 페닐부탄-2-일)-3- 메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+			

[1233]

Ref #	구조	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
98	2-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드	+++			
99	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
100	2-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)피리미딘-4-카르복사미드	+++			
101	N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-디플루오로에틸)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
102	N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
103	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
104	N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-디플루오로에틸)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
105	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(프로프-1-엔-2-일)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			+++
106	N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필이속사졸-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
107	N-((2S,3R)-4-(시클로헥실아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+			
108	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(프로프-1-엔-2-일)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
109	N-((2S,3R)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	++			

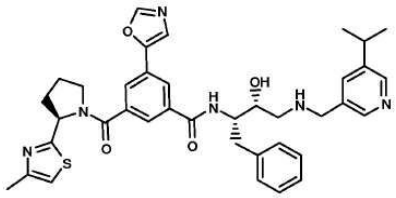
[1234]

Ref #	구조	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
110	N-((2S,3R)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
111	N-((2S,3R)-4-((5-tert-부틸피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
112	N-((2S,3R)-4-((5-tert-부틸피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
113	N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
114	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메톡시)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
115	N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메톡시)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			
116	N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드	+++			

[1235]

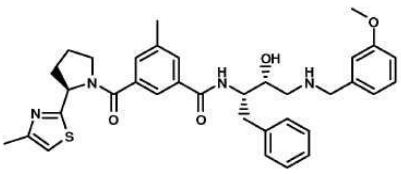
[1236] 표 1에서, M2 Ki 데이터에 대해, "+"는 >201nM인 Ki를 나타내고, "++"는 200 nm 내지 101 nm의 Ki를 나타내고, "+++"은 100nm 미만의 Ki를 나타낸다. CD Ki 및 M1 Ki 데이터에 대해, "+"는 >501nM인 Ki를 나타내고, "++"는 500 nm 내지 301 nm의 Ki를 나타내고, "+++"은 300nm 미만의 Ki를 나타낸다. IC50 데이타에 대해, "+"는 >501nM인 IC50을 나타내고, "++"는 500 nm 내지 301 nm의 IC50을 나타내고, "+++"은 300nm 미만의 IC50을 나타낸다. 예를 들어, N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드는 M2 Ki, CD Ki, M1 Ki, 및 IC50 각각에 대해 +++, +, ++, 및 +++로서 표 1에 나타낸 M2 Ki = 7.09 nM, CathD Ki = 1079.9 nM, M1 Ki = 825.73 nM, 및 IC50 = 23 nM에 대한 값을 가진다.

[1237] *실시예 3: 억제제에 대한 물리적 특징 데이터*



[1238]

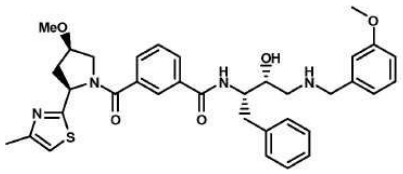
[1239] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-5-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR: δ 8.40-8.44 (m, 2H), 7.86-7.96 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 6h), 6.84 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.85-3.07 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 1.98-2.41 (m, 4H), 1.26 (m, 6H).



[1240]

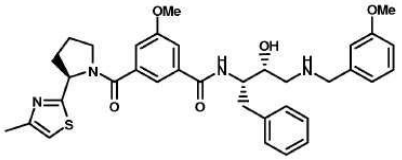
[1241] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.91-1.98 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.33-2.46

(m, 8H), 2.74-2.82 (m, 2H), 2.94-3.09 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.62-3.89 (m, 7H), 4.24-4.44 (m, 1H), 5.60-5.70 9m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.90-6.93 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 5H), 7.44 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H).



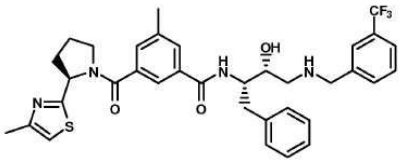
[1242]

[1243] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((2R,4R)-4-메톡시-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 2.46-2.63 (m, 5H), 2.84 (br s, 2H), 3.02 (d, 2H, J= 6.3 Hz), 3.25 (s, 3H), 3.70-3.88 (m, 8H), 3.95-4.04 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 5.63-5.76 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 6H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H).



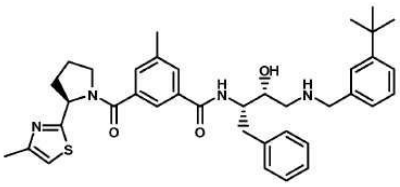
[1244]

[1245] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.84-2.02 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 5H), 2.72-2.82 (m, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.53-3.83 (m, 10H), 4.34-4.44 (m, 1H), 5.61-5.71 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.78-6.94 (m, 4H), 7.04-7.12 (m, 1H), 7.18-7.34 (m, 7H).



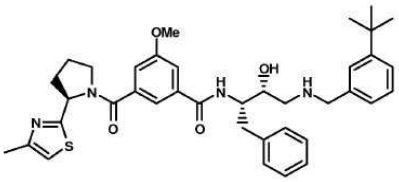
[1246]

[1247] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.90-1.99 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 2.26-2.47 (m, 8H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.98-3.14 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 3H), 4.36-4.42 (m, 1H), 5.65-5.69 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 9H), 7.49 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).



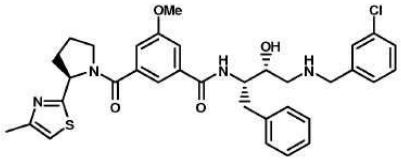
[1248]

[1249] N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: δ ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.28 (s, 9H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.16-2.39 (m, 8H), 2.72-2.79 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 3H), 4.26-4.38 (m, 1H), 5.57-5.61 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.08-7.28 (m, 9H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.53 (s, 1H).



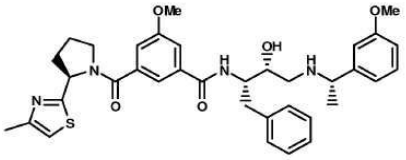
[1250]

[1251] N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.22 (s, 9H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 5H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.92-2.94 9m, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.55-3.82 (m, 7H), 4.24-4.46 (m, 1H), 5.55-5.59 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 7.05-7.28 (m, 12H).



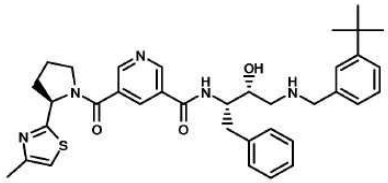
[1252]

[1253] N-((2S,3R)-4-(3-클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.82-1.89 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.25-2.37 (m, 5H), 2.65-2.76 (m, 2H), 2.86-3.01 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.57-3.80 (m, 7H), 4.26-4.32 (m, 1H), 5.54-5.58 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.98-7.25 (m, 12H).



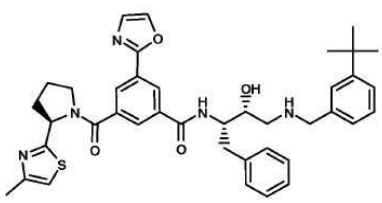
[1254]

[1255] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.42 (d, 3H, J= 6.9 Hz), 1.84-2.16(m, 2H), 2.38-2.42 (m, 5H), 2.62-2.85 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 1H), 3.61-3.84 (m, 9H), 4.22-4.38 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.74-6.79 (m, 4H), 7.12-7.47 (m, 9H).



[1256]

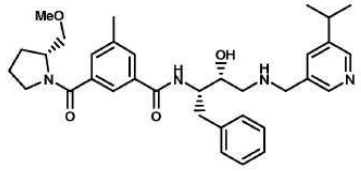
[1257] N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.33 (s, 9H), 1.95-2.23 (m, 2H), 2.25-2.47 (m, 5H), 2.82-3.06 (m, 4H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.68-3.93 (m, 4H), 4.42-4.49 (m, 1H), 5.66-5.70 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.16-7.36 (m, 9H), 8.20 (m, 1H), 8.90 (s, 2H).



[1258]

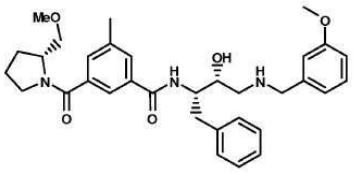
[1259] N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-

1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.31 (s, 9H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.25-2.47 (m, 5H), 2.84-3.02 (m, 4H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.70-3.96(m, 4H), 4.41-4.49 (m, 1H), 5.67-5.71 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.17-7.33 (m, 9H), 7.38 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).



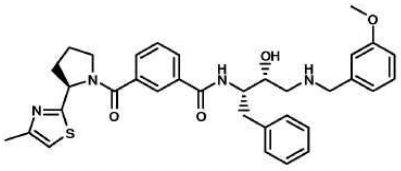
[1260]

[1261] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)-5-메틸벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.28 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.81-2.83 (m, 2H), 2.95-3.12 (m, 6H), 3.33-3.43 (m, 5H), 3.65-3.84 (m, 5H), 4.38-4.45 (m, 2H), 6.74-6.77 (d, 1H, 7.2 Hz), 7.23-7.55(m, 8H), 8.39-8.41 (m, 2H).



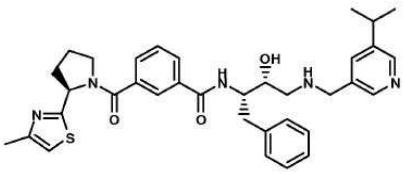
[1262]

[1263] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)-5-메틸벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.71-1.82 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.81-2.83 (m, 2H), 2.94-3.11 (m, 3H), 3.30-3.43 (m, 4H), 3.66-3.88 (m, 8H), 4.39-4.46 (m, 2H), 6.81-6.94 (m, 4H), 7.22-7.31(m, 6H), 7.42-7.51 (m, 2H).



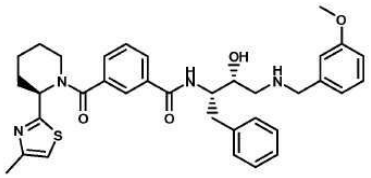
[1264]

[1265] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.91-1.98 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.20-2.46 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.78-3.18 (m, 4H), 3.39-3.52 (m, 1H), 3.62-3.92 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.24-4.42 (m, 1H), 5.58-5.64 (m, 1H), 6.78-6.84 (m, 3H), 6.90-6.93 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 5H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.63-7.80 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H).



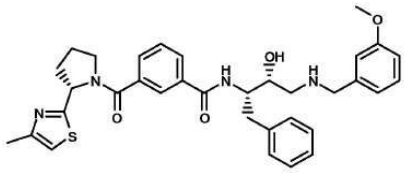
[1266]

[1267] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.20-1.26 (m, 6H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.22-2.52 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.74-3.22 (m, 5H), 3.39-3.52 (m, 1H), 3.62-3.92 (m, 4H), 4.28-4.42 (m, 1H), 5.56-5.66 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.12-7.30 (m, 5H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H),7.83 (br s, 1H), 8.33-8.35 (m, 2H).



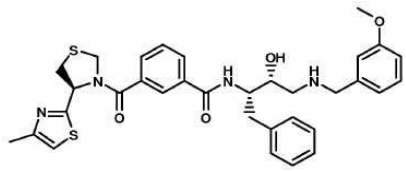
[1268]

[1269] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피페리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.40-2.13 (m, 7H), 2.46 (s, 3H), 2.54-3.34 (m, 5H), 3.49-3.88 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.30-4.50 (m, 1H), 6.10-6.30 (m, 1H), 6.78-6.94 (m, 3H), 7.23-7.30 (m, 5H), 7.30-7.50 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.78 (br s, 1H).



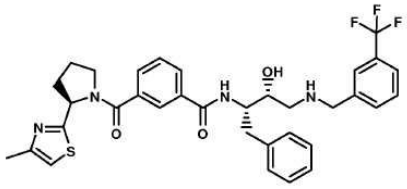
[1270]

[1271] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((S)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.94-2.00 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.20-2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.78-2.84 (m, 2H), 2.96-3.08 (m, 2H), 3.39-3.60 (m, 1H), 3.62-3.96 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.32-4.50 (m, 1H), 5.60-5.74 (m, 1H), 6.78-6.98 (m, 5H), 7.23-7.30 (m, 5H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.90 (br s, 1H).



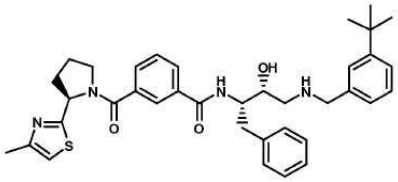
[1272]

[1273] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-3-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 2.46 (s, 3H), 2.82-2.85 (m, 2H), 2.92-3.08 (m, 2H), 3.48-3.64 (m, 2H), 3.64-3.90 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.10-6.30 (m, 1H), 6.80-6.94 (m, 5H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.72-7.90 (m, 1H).



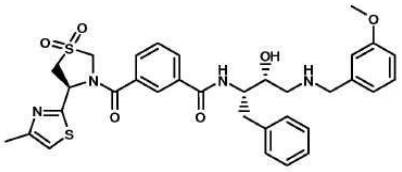
[1274]

[1275] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.88-2.02 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 2H), 2.90-3.12 (m, 2H), 3.39-3.52 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 2H), 3.80-3.96 (m, 2H), 4.28-4.48 (m, 1H), 5.62-5.72 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.16-7.36 (m, 5H), 7.36-7.68 (m, 7H), 7.82 (s, 1H).



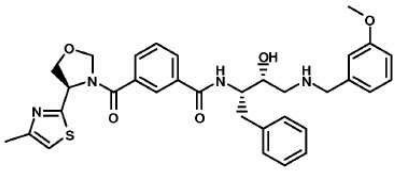
[1276]

[1277] N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.33 (s, 9H) 1.88-2.02 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.30-2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.68-2.86 (m, 2H), 2.86-3.12 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 1H), 3.62-3.96 (m, 4H), 4.32-4.54 (m, 1H), 5.62-5.76 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.16-7.50 (m, 10H), 7.64-7.76(m, 2H), 7.86 (s, 1H).



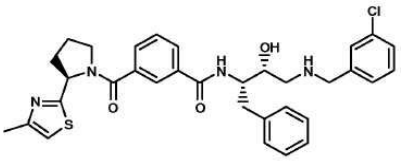
[1278]

[1279] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)티아졸리딘-S-디옥시드-3-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 2.45 (s, 3H), 2.86-3.22 (m, 4H), 3.68-3.84 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.08-4.20 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.46-4.90 (m, 2H), 6.38-6.58 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 5H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.60-7.72 (m, 1H), 7.68-7.82 (m, 2H).



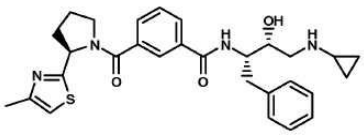
[1280]

[1281] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)옥사졸리딘-3-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 2.46 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.52-3.84 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.26-4.38 (m, 1H), 4.38-4.60 (m, 2H), 4.90-5.24 (m, 2H) 5.60-5.80 (m, 1H), 6.78-6.94 (m, 5H), 7.18-7.34 (m, 5H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.60-7.78 (m, 2H), 7.80-7.90 (br s, 1H).



[1282]

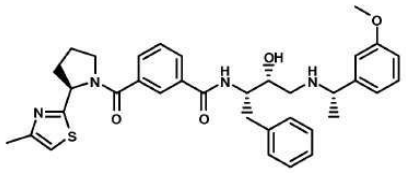
[1283] N-((2S,3R)-4-(3-클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.88-2.02 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 2H), 2.94-3.12 (m, 2H), 3.39-3.52 (m, 1H), 3.60-3.86 (m, 4H), 4.30-4.48 (m, 1H), 5.62-5.72 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.16-7.36 (m, 9H), 7.36-7.46 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.82 (s, 1H).



[1284]

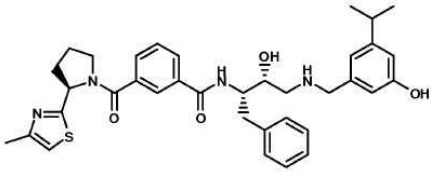
[1285] N-((2S,3R)-4-(시클로프로필아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-

카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.36-0.40 (m, 2H), 0.42-0.52 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.78-3.14 (m, 4H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.62-3.78 (m, 2H), 4.24-4.40 (m, 1H), 5.58-5.64 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.60-7.78 (m, 2H), 7.82 (s, 1H).



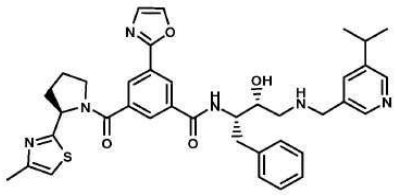
[1286]

[1287] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.43(d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 1H), 2.26-2.50 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.39-3.96 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.32-4.44 (m, 1H), 5.60-5.72 (m, 1H), 6.78-6.84 (m, 5H), 7.16-7.26 (m, 5H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.60-7.72 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H).



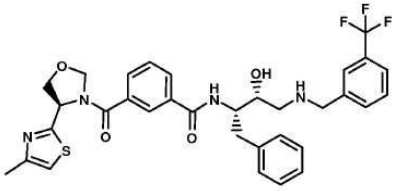
[1288]

[1289] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-히드록시-5-이소프로필벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.20-1.26 (m, 6H), 1.88-2.20 (m, 2H), 2.22-2.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.74-3.22 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.62-3.98 (m, 4H), 4.32-4.42 (m, 1H), 5.58-5.64 (m, 1H), 6.60-6.80 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.56-7.78 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H).



[1290]

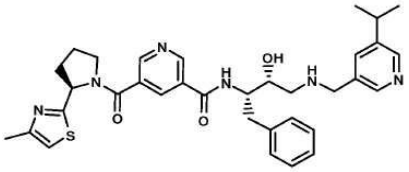
[1291] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.25(d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.22-2.52 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.78-3.08 (m, 5H), 3.40-3.58 (m, 1H), 3.68-3.98 (m, 4H), 4.30-4.52 (m, 1H), 5.64-5.74 (m, 1H), 6.81 (s,1H), 7.18-7.38 (m, 5H), 7.58 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.92 (br s, 2H), 8.30-8.42 (m, 4H).



[1292]

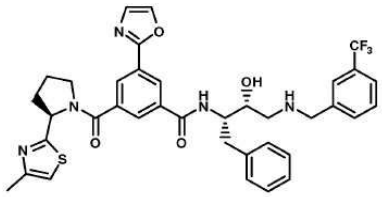
[1293] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-4-(4-메틸티아졸-2-일)옥사졸리딘-3-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 2.45 (s, 3H), 2.82(d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.01(d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.80-3.98 (m, 2H), 4.30-4.60 (m, 3H), 4.90-5.22 (m, 2H),

5.60-5.80 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.36-7.92 (m, 8H).



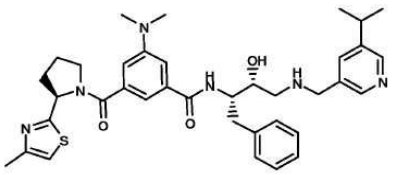
[1294]

[1295] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.26(d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.92-2.54 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.78-3.10 (m, 5H), 3.40-3.58 (m, 1H), 3.70-3.98 (m, 4H), 4.32-4.44 (m, 1H), 5.60-5.66 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.56-7.58 (m, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.38-8.40 (m, 2H), 8.84-8.88 (m, 2H).



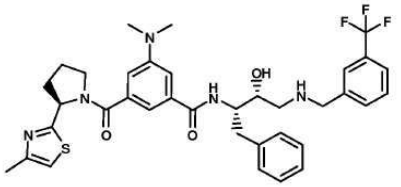
[1296]

[1297] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.90-2.02 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 1H), 2.20-2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.34-4.5 (m, 1H), 5.64-5.72 (m, 1H), 6.81 (s,1H), 7.10-7.38 (m, 5H), 7.40-7.60 (m, 4H), 7.62 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.28 (br s, 2H).



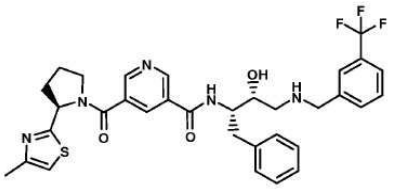
[1298]

[1299] 3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.25(d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.84-1.98 (m, 1H), 1.98-2.16 (m, 1H), 2.20-2.52 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.72-3.20 (m, 5H), 2.97 (s, 6H), 3.39-3.52 (m, 1H), 3.62-3.76(m, 1H), 3.76-3.84(m, 3H), 4.24-4.42 (m, 1H), 5.54-5.62 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.84-7.04 (m, 3H), 7.04-7.38 (m, 5H), 7.62 (br s, 1H), 8.35 (br s, 2H).



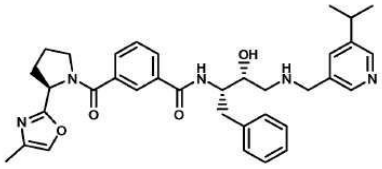
[1300]

[1301] 3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.88-2.00 (m, 1H), 2.00-2.24 (m, 1H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 2H), 2.90-3.14 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.39-3.52 (m, 1H), 3.62-3.80 (m, 2H), 3.80-3.96 (m, 2H), 4.28-4.42 (m, 1H), 5.56-5.62 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.90-7.08 (m, 3H), 7.10-7.60 (m, 5H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.60 (br s, 1H).



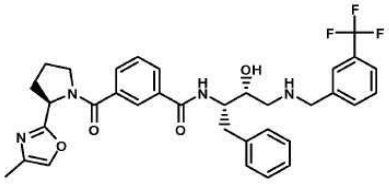
[1302]

[1303] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.84-2.02 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 1H), 2.20-2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.72-3.14 (m, 4H), 3.42-3.56 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 2H), 4.28-4.42 (m, 1H), 5.56-5.62 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H), 7.40-7.60 (m, 4H), 8.18 (m, 1H), 8.83-8.86 (m, 2H).



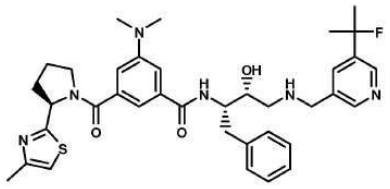
[1304]

[1305] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.90-2.42 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.78-3.16 (m, 5H), 3.42-3.56 (m, 1H), 3.64-3.92 (m, 4H), 4.32-4.50 (m, 1H), 5.36-5.44 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 6H), 7.38-7.44 (m,1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 8.40 (br s, 2H).



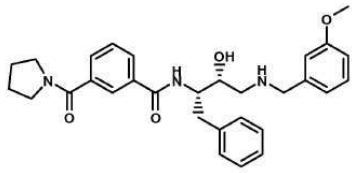
[1306]

[1307] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.80-2.44 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.76-2.86 (m, 2H), 2.94-3.16 (m, 2H), 3.44-3.58 (m, 1H), 3.64-3.80 (m, 2H), 3.80-3.96 (m, 2H), 4.34-4.50 (m, 1H), 5.36-5.44 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 7H), 7.38-7.76 (m,6H), 7.84 (br s, 1H).



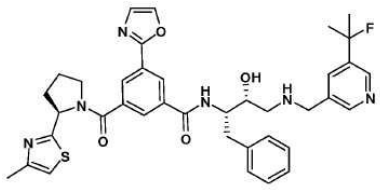
[1308]

[1309] 3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), δ: 8.557 (s, 2 H), 7.892 (s, 2 H), 7.510 (br, 1 H), 7.235 (m, 5 H), 6.989 (s, 2 H), 6.897 (s, 1 H), 6.761 (m, 1.5 H), 6.593 (m, 0.5 H), 5.618 (br, 1 H), 4.336 (br, 1 H), 4.060-3.751 (m, 3 H), 3.684-3.401 (m, 2 H), 3.155 (m, 1 H), 2.951 (m, 7 H), 2.761 (s, 2 H), 2.439 (s, 3 H), 2.335 (m, 2 H), 2.039 (m, 2 H), 1.693 (d, J = 21.9 Hz, 6 H).



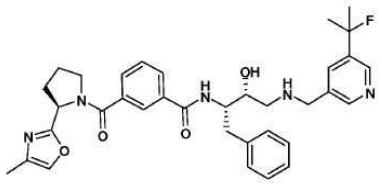
[1310]

[1311] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메톡시벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-(피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d: 7.759-7.557 (m, 3 H), 7.408-7.147 (m, 7 H), 6.902-6.787 (m, 3 H), 4.361 (m, 1 H), 3.826-3.702 (m, 3 H), 3.780 (s, 3 H), 3.617 (m, 2 H), 3.362 (m, 2 H), 3.053-2.839 (m, 3 H), 2.798 (m, 3 H), 2.014-1.831 (m, 4 H).



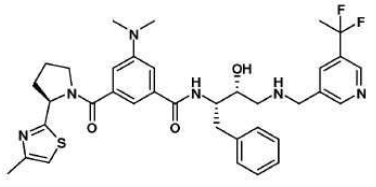
[1312]

[1313] N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.67 (d, 3H, J= 2.4 Hz), 1.67 (d, 3H, J= 2.4 Hz), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 3H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.34-2.45 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 1H), 3.64-3.82 (m, 2H), 3.82-4.00 (m, 2H), 4.34-4.5 (m, 1H), 5.64-5.72 (m, 1H), 6.81 (s,1H), 7.15-7.38 (m, 5H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.92 (br s, 1H), 8.28-8.38 (m, 2H), 8.50-8.58 (m, 2H).



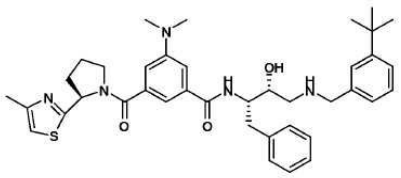
[1314]

[1315] N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.63 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.01-2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.30-2.45 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.81-2.93 (m, 1H), 2.96-3.12 (m, 1H), 3.32-3.50 (m, 1H), 3.62-3.86 (m, 4H), 4.22-4.38 (m, 1H), 5.24-5.32 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 5H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 8.40-8.42 (m, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H).



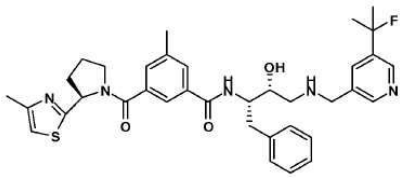
[1316]

[1317] N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d: 8.628 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 7.873 (s, 1 H), 7.245 (m, 5 H), 7.013-6.593 (m, 4 H), 5.582 (m, 0.7 H), 5.087 (m, 0.3 H), 4.327 (m, 1 H), 3.819 (s, 2 H), 3.783 (m, 1 H), 3.639 (m, 1 H), 3.442 (m, 1 H), 3.081(m, 1 H), 2.953 (s, 6 H), 2.893 (m, 1 H), 2.791 (m, 2 H), 2.434 (s, 3 H), 2.334 (m, 2 H), 2.043 (m, 2 H), 1.938 (t, J = 18.3, Hz, 3 H).



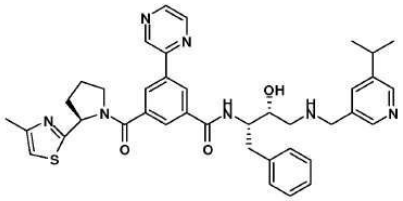
[1318]

[1319] N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.31 (s, 9H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 5H), 2.78-3.09 (m, 10H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.60-3.96(m, 4H), 4.34-4.48 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 7.05(s, 1H), 7.19-7.35 (m, HH), 7.42 (s, 1H).



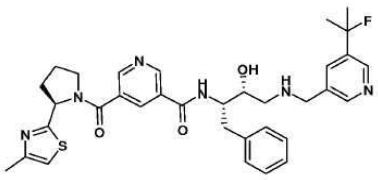
[1320]

[1321] N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.70 (d, 6H, J= 24 Hz), 1.90-2.02 (m, 1H), 205-2.17 (m, 1H), 2.23-2.46 (m, 8H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.95-3.12 (m, 2H), 3.43-3.47 (m, 1H), 3.63-3.86 (m, 4H), 4.26-4.41 (m, 1H), 5.63-5.67 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (t, 1H, J= 2.1 Hz), 8.51-8.55 (m, 2H).



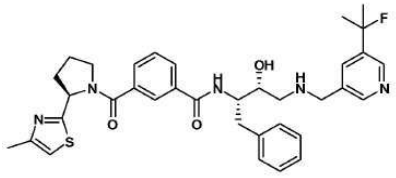
[1322]

[1323] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(피라진-2-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (d, 6H, J= 6.9 Hz), 1.91-1.98 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 5H), 2.82-3.04 (m, 5H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.66-3.90 (m, 3H), 4.40-4.45 (m, 1H), 5.64-5.68 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.17-7.30 (m, 6H), 7.55 (s, 1H), 7.90 (br s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.52-8.57 (m, 2H), 8.96 (s, 1H).



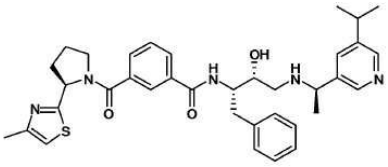
[1324]

[1325] N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 1H), 2.22-2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.78-2.97 (m, 3H), 2.98-3.18 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 1H), 3.70-3.98 (m, 4H), 4.24-4.42 (m, 1H), 5.54-5.62 (m, 1H), 6.82 (s,1H), 7.10-7.28 (m, 5H), 7.73-7.78 (m, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 8.40-8.50 (m, 2H), 8.80-8.88 (m, 1H).



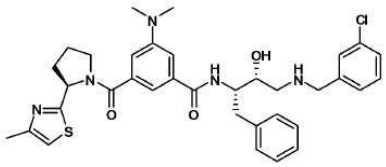
[1326]

[1327] N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 (d, 3H, J= 2.1 Hz), 1.72 (d, 3H, J= 2.1 Hz), 1.82-2.16 (m, 2H), 2.20-2.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 2H), 2.86-3.12 (m, 2H), 3.40-3.54 (m, 1H), 3.60-3.94 (m, 4H), 4.24-4.42 (m, 1H), 5.54-5.64 (m, 1H),6.8 (s, 1H), 7.12-7.32 (m, 5H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.62-7.78 (m, 2H), 7.82(br s, 1H), 8.44-8.53 (m, 2H).



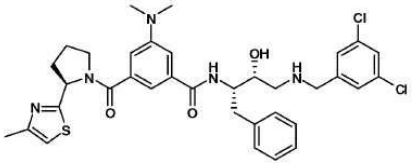
[1328]

[1329] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((R)-1-(5-이소프로필피리딘-3-일)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.19(d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.40(d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.84-2.16 (m, 2H), 2.22-2.98 (m, 7H), 2.43 (s, 3H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.62-3.80 (m, 3H), 4.28-4.40 (m, 1H), 5.57-5.64 (m, 1H), 6.79 (br s, 1H), 7.12-7.32 (m, 5H), 7.40-8.00(m, 5H), 8.30-8.33 (m, 2H).



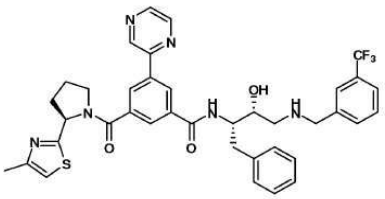
[1330]

[1331] N-((2S,3R)-4-(3-클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.90-2.10 (m, 2H), 2.35-2.46 (m, 5H), 2.74-3.10 (m, 10H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.62-3.88 (m, 4H), 4.31-4.47 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.21-7.35 (m, 9H).



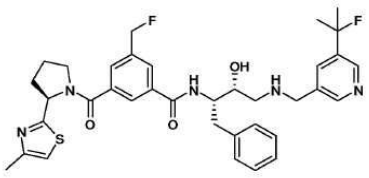
[1332]

[1333] N-((2S,3R)-4-(3,5-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(디메틸아미노)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.92-1.95 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 5H), 2.68-3.14 (m, 10H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.59-3.87 (m, 4H), 4.30-4.37 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 6.80-7.01 (m, 4H), 7.24-7.30 (m, 8H).



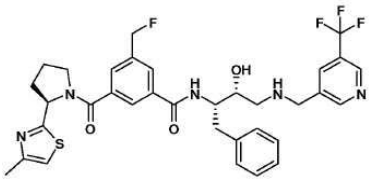
[1334]

[1335] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(피라진-2-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.94-2.11 (m, 2H), 2.39-2.46 (m, 5H), 2.81-3.08 (m, 4H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.59-3.88 (m, 4H), 4.32-4.39 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.14-7.79 (m, 9H), 7.84 (s, 1H), 8.21 (br s, 2H), 8.48-8.61 (m, 2H), 9.01 (s, 1H).



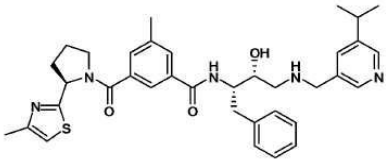
[1336]

[1337] 3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d: 8.488 (m, 2 H), 7.726 (m, 4 H), 7.226 (m, 5 H), 6.804 (br, 1 H), 5.605 (m, 0.7 H), 5.344 (d, J = 47.4 Hz, 2 H), 5.037 (m, 0.3 H), 4.377 (m, 1 H), 3.891-3.649 (m, 4 H), 3.433 (m, 1 H), 3.085-2.888 (m, 2 H), 2.795 (m, 2 H), 2.502-2.289 (m, 5 H), 2.161-1.888 (m, 2 H), 1.690 (dd, J = 21.9, 2.1 Hz, 6 H).



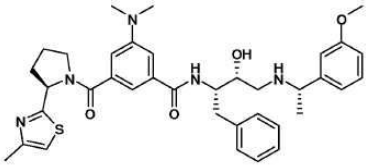
[1338]

[1339] 3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d: 7.776-7.407 (m, 6 H), 7.218 (m, 5 H), 6.797 (br, 1 H), 5.595 (m, 0.7 H), 5.318 (d, J= 47.1 Hz, 2 H), 5.025 (m, 0.3 H), 4.356 (m, 1 H), 3.907-3.640 (m, 4 H), 3.418 (m, 1 H), 3.082-2.838 (m, 2 H), 2.795 (m, 2 H), 2.433 (s, 3 H), 2.281 (m, 1 H), 2.085 (m, 2 H), 1.920 (m, 1 H).



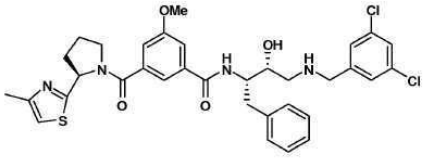
[1340]

[1341] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (d, J=8.4Hz, 6H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.18-2.52 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.74-3.22 (m, 5H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.62-3.92 (m, 4H), 4.28-4.44 (m, 1H), 5.60-5.68 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.14-7.30 (m, 5H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.58 (br s, 1H), 8.38 (br s, 2H).



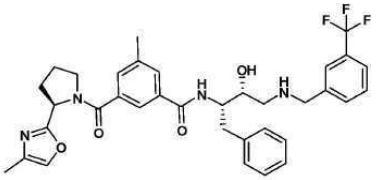
[1342]

[1343] 3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d: 7.207 (m, 6 H), 6.995-6.723 (m, 7 H), 5.573 (m, 0.7 H), 5.073 (m, 0.3 H), 4.289 (m, 1 H), 3.780 (s, 3 H), 3.851-3.601 (m, 3 H), 3.423 (m, 1 H), 3.085-2.860 (m, 6 H), 2.746-2.623 (m, 4 H), 2.430 (s, 3 H), 2.320 (m, 2 H), 2.118-1.874 (m, 2 H), 1.425 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).



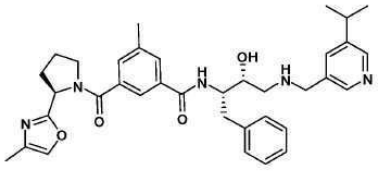
[1344]

[1345] N-((2S,3R)-4-(3,5-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.91-1.97 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.33-2.46 (m, 5H), 2.70-2.81 (m, 2H), 2.93-3.12 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.61-3.79 (m, 7H), 4.32-4.38 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.05-7.32 (m, HH).



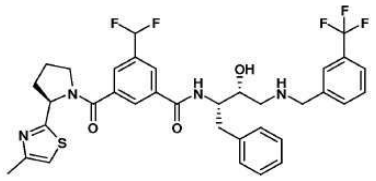
[1346]

[1347] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.65-2.44 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.90-3.20 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.64-3.80 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 2H), 4.30-4.44 (m, 1H), 5.30-5.40 (m, 1H), 7.10-7.36 (m, 7H), 7.36-7.66 (m,6H).



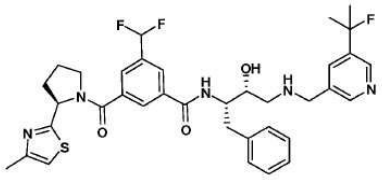
[1348]

[1349] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.88-2.42 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.84-3.00 (m, 2H), 3.00-3.16 (m, 1H), 3.40-3.52 (m,1H), 3.62-3.94 (m, 4H), 4.28-4.44 (m, 1H), 5.30-5.40 (m, 1H), 7.16-7.40 (m, 6H), 7.40-7.64 (m,4H), 8.38 (br s, 2H)



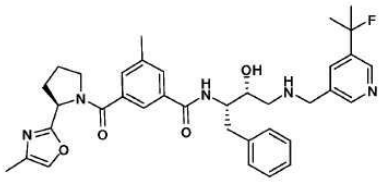
[1350]

[1351] 3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d: 7.948-7.408 (m, 7 H), 7.217 (m, 5 H), 6.811 (s, 1 H), 6.617 (t, J = 57.2, 114.3 Hz, 1 H), 5.579 (m, 0.7 H), 4.988 (m, 0.3 H), 4.356 (m, 1 H), 3.909-3.656 (m, 4 H), 3.409 (m, 1 H), 3.096-2.856 (m, 2 H), 2.782 (m, 2 H), 2.431 (s, 3 H), 2.305 (m, 2 H), 2.162-1.890 (m, 2 H).



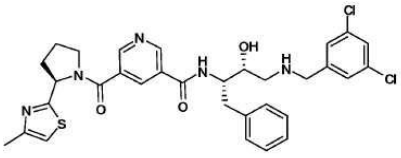
[1352]

[1353] 3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d 8.452 (m, 2 H), 7.902-7.593 (m, 4 H), 7.218 (m, 5 H), 6.812 (s, 1 H), 6.618 (t, J = 57.0, 114.0 Hz, 1 H), 5.588 (m, 0.7 H), 4.966 (m, 0.3 H), 4.360 (m, 1 H), 3.888-3.651 (m, 4 H), 3.441 (m, 1 H), 3.094-2.868 (m, 2 H), 2.794 (m, 2 H), 2.434 (s, 3 H), 2.334 (m, 2 H), 2.126-1.894 (m, 2 H), 1.752 (d, J = 21.9 Hz, 6 H).



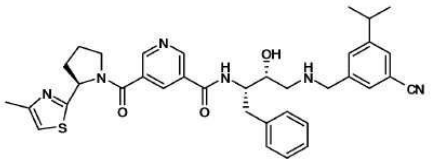
[1354]

[1355] N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.66 (d, 3H, J= 2.1 Hz), 1.74 (d, 3H, J= 2.1 Hz), 1.80-2.06(m, 2H), 2.06-2.43 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.70-2.84 (m, 2H), 2.84-3.20 (m, 2H), 3.40-3.54 (m, 1H), 3.62-3.94 (m, 4H), 4.26-4.42 (m, 1H), 5.32-5.40 (m, 1H), 7.16-7.40 (m, 6H), 7.40-7.80 (m, 4H), 8.46-8.48 (m, 2H).



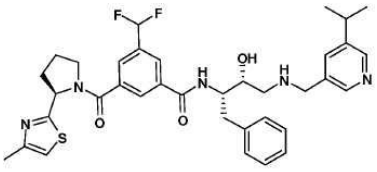
[1356]

[1357] N-((2S,3R)-4-(3,5-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.95-2.01 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.29-2.45 (m, 5H), 2.78-3.09 (m, 4H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.69-3.85 (m, 4H), 4.36-4.42 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.18-7.30 (m, 8H), 8.12 (s, 1H), 8.78-8.81 (m, 2H).



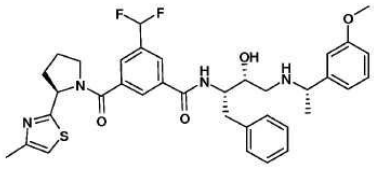
[1358]

[1359] N-((2S,3R)-4-(3-시아노-5-이소프로필벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.16 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 1.92-1.98 (m, 1H), 2.08-2.13 (m, 1H), 2.27-2.43 (m, 5H), 2.85-3.03 (m, 5H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.84-3.98 (m, 3H), 4.38-4.45 (m, 1H), 5.61-5.65 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 6H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.87 (s, 1H).



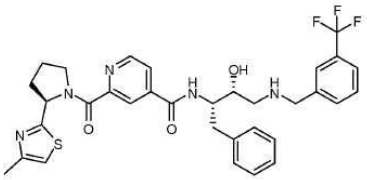
[1360]

[1361] 3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d: 8.327 (s, 2 H), 7.982-7.539 (m, 4 H), 7.215 (m, 5 H), 6.809 (s, 1 H), 6.623 (t, J = 55.8, 111.6 Hz, 1 H), 5.592 (m, 0.7 H), 4.991 (m, 0.3 H), 4.363 (m, 1 H), 3.790 (m, 4 H), 3.421 (m, 1 H), 3.083-2.866 (m, 3 H), 2.798 (m, 2 H), 2.430 (s, 3 H), 2.309 (m, 2 H), 2.141-1.891 (m, 2 H), 1.234 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).



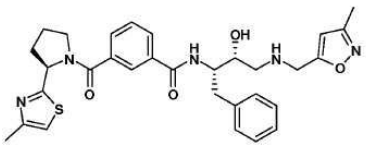
[1362]

[1363] 3-(디플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((S)-1-(3-메톡시페닐)에틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d: 7.919-7.630 (m, 3 H), 7.230 (m, 5 H), 6.913-6.459 (m, 5 H), 5.612 (m, 0.7 H), 5.005 (m, 0.3 H), 4.352 (m, 1 H), 3.801(s, 3 H), 3.897-3.658 (m, 3 H), 3.425 (m, 1 H), 3.082-2.893 (m, 2 H), 2.696 (m, 2 H), 2.452 (s, 3 H), 2.346 (m, 2 H), 2.158-1.902 (m, 2 H), 1.234 (d, J= 6.6 Hz, 3 H).



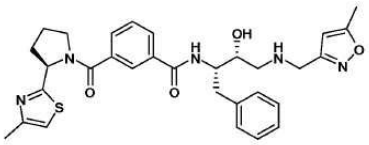
[1364]

[1365] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63-8.65 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 7.44-7.63 (m, 4H), 7.19-7.35 (m, 5H), 6.827-6.83 (m, 1H), 5.66-5.70 (m, 1H), 4.27-4.44 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84-4.02 (m, 1H), 3.62-3.84 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.97-3.11 (m, 1H), 2.73-2.88 (m, 2H), 2.33-2.51 (m, 4H), 2.07-2.33 (m, 2H), 1.95-2.07 (m, 1H).



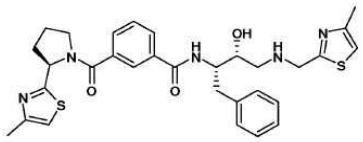
[1366]

[1367] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((3-메틸이속사졸-5-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.41-7.21 (m, 8H), 6.95-6.53 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.71-5.67 (m, 0.7H), 5.07 (m, 0.2H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.53-3.47(m, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 8H), 2.14-1.64 (m, 4H).



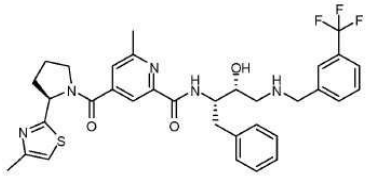
[1368]

[1369] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.40-7.14 (m, 7H), 6.92 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.69-6.58 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.71-5.66 (m, 0.7H), 5.08 (m, 0.2H), 4.46-4.41 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 8H), 2.34-1.92 (m, 4H).



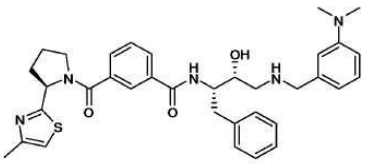
[1370]

[1371] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((4-메틸티아졸-2-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 7H), 6.95-6.82 (m, 2H), 5.71-5.67 (m, 0.6H), 5.10 (m, 0.2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.94-2.93 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 8H), 2.32-1.93 (m, 4H).



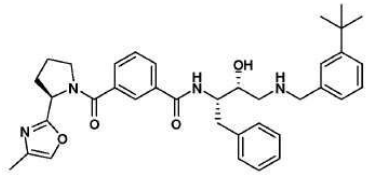
[1372]

[1373] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-메틸-4-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)피콜린아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27-8.30 (m, 1H), 8.062-8.064 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43-7.65 (m, 4H), 7.21-7.35 (m, 5H), 6.82-6.83 (m, 1H), 5.65-5.69 (m, 1H), 4.23-4.40 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.83-4.00 (m, 1H), 3.59-3.77 (m, 2H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.68-2.86 (m, 2H), 2.61(s, 3H), 2.37-2.49 (m, 4H), 2.06-2.29 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 1H).



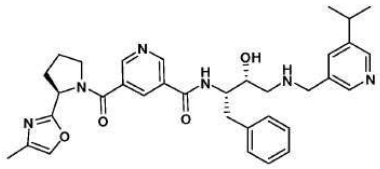
[1374]

[1375] N-((2S,3R)-4-(3-(디메틸아미노)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (m, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.54-7.36 (m, 2H), 7.35-7.18 (m, 8H), 6.85-6.81 (m, 2H), 6.73-6.53 (m, 2H), 5.89-5.64(m, 0.6H), 5.13 (m, 0.3H), 4.40 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 3H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.06-2.84 (m, 8H), 2.46-2.23 (m, 5H), 2.10-1.92 (m, 2H).



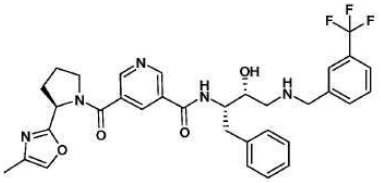
[1376]

[1377] N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 9H), 1.92-2.42 (m, 7H), 2.86-3.05 (m, 4H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.68-3.97 (m, 4H), 4.34-4.43 (m, 1H), 5.32-5.42 (m, 1H), 7.16-7.41 (m, HH), 7.63-7.77 (m, 2H), 7.91 (s, 1H).



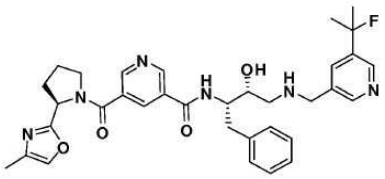
[1378]

[1379] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.26(d, J=7.2 Hz, 6H), 1.92-2.44 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.78-2.82 (m, 2H), 2.84-3.00 (m, 2H), 3.00-3.16 (m, 1H), 3.74-3.96 (m, 4H), 4.32-4.44 (m, 1H), 5.34-5.40 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 6H), 7.38-7.40 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.38-8.40 (m, 2H), 8.90-8.94 (m, 2H).



[1380]

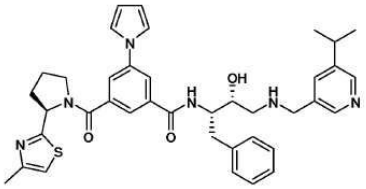
[1381] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.80-2.46 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.90-3.14 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.80-3.96 (m, 2H), 4.34-4.46 (m, 1H), 5.34-5.42 (m, 1H), 7.12-7.38 (m, 6H), 7.40-7.62 (m,4H), 8.20 (br s, 1H), 8.88 (br s, 2H).



[1382]

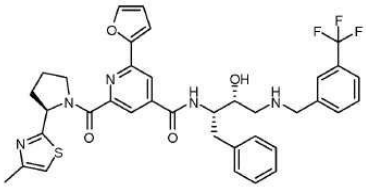
[1383] N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.68 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.80-2.04 (m, 2H), 2.04-2.24 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.24-2.44 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.90-3.16 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 1H), 3.74-3.96 (m, 4H), 4.34-4.46 (m, 1H), 5.36-5.42 (m, 1H), 7.16-7.40

(m, 6H), 7.76-7.78 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.48-8.60 (m, 2H), 8.84 (br s, 2H).



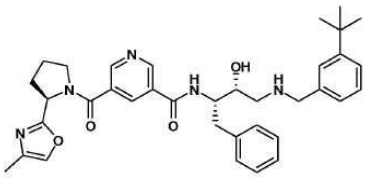
[1384]

[1385] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(1H-피롤-1-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40-8.39 (m, 2H), 7.64-7.49 (m, 4H), 7.34-7.19 (m, 7H), 6.99-6.73 (m, 3H), 6.37-6.32 (m, 2H), 5.69-5.64 (m, 0.7H), 5.09-5.06 (m, 0.2H), 4.41 (m, 1H), 3.90-3.62 (m, 5H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.11-2.80 (m, 6H), 2.48-2.33 (m, 5H), 2.17-1.91 (m, 3H), 1.27 (d, 6H).



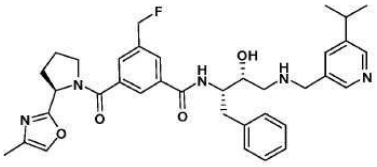
[1386]

[1387] 2-(푸란-2-일)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-8.03 (m, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.34-7.66 (m, 5H), 7.16-7.34 (m, 5H), 7.08-7.09 (m, 1H), 6.677-6.680 (m, 1H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.56-6.58 (m, 1H), 6.46-6.47 (m, 1H), 5.70-5.74 (m, 1H), 4.40-4.52 (m, 1H), 4.14-4.26 (m, 1H), 3.83-4.05 (m, 3H), 3.71-3.83 (m, 1H), 3.00-3.02 (m, 2H), 2.77-2.90 (m, 2H), 2.33-2.49 (m, 4H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.87-2.13 (m, 2H).



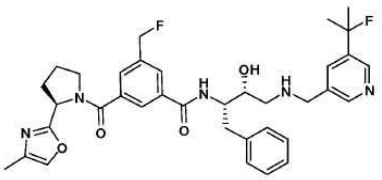
[1388]

[1389] N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)니코틴아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 9H), 1.92-2.43 (m, 7H), 2.83-3.05 (m, 4H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.70-3.98 (m, 4H), 4.36-4.45 (m, 1H), 5.34-5.39 (m, 1H), 7.18-7.40 (m, 10H), 8.24 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H).



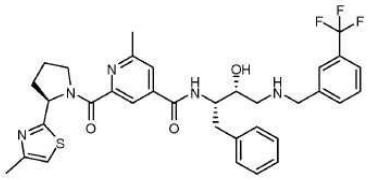
[1390]

[1391] 3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.82-2.42 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.78-2.84 (m, 2H), 2.84-3.12 (m, 4H), 3.40-3.58 (m, 1H), 3.64-3.94 (m, 3H), 4.36-4.46 (m, 1H), 5.36-5.42 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 7.16-7.40 (m, 6H), 7.40-7.64 (m,3H), 7.80 (br s, 1H), 8.39 (br s, 2H).



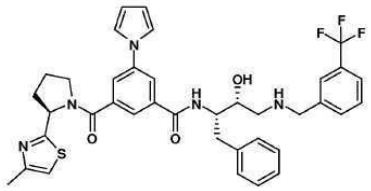
[1392]

[1393] 3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.67 (d, J= 1.8 Hz, 3H), 1.74 (d, J= 1.8 Hz, 3H), 1.84-2.44 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.70-2.84 (m, 2H), 2.90-3.16 (m, 2H), 3.40-3.58 (m, 1H), 3.62-3.96 (m, 4H), 4.36-4.43 (m, 1H), 5.36-5.42 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 7.08-7.40 (m, 6H), 7.40-7.82 (m, 4H), 8.50-8.56 (m, 2H).



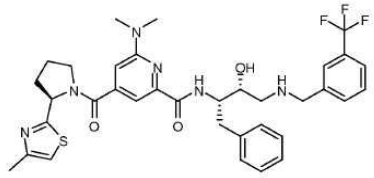
[1394]

[1395] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-메틸-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.88 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34-7.64 (m, 6H), 7.13-7.34 (m, 5H), 6.766-6.77 (m, 1H), 6.618-6.62 (m, 1H), 5.71-5.75 (m, 1H), 4.32-4.45 (m, 1H), 3.80-4.06 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 2.98-3.02 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.28-2.45 (m, 4H), 1.94-2.21 (m, 3H).



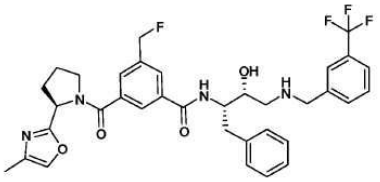
[1396]

[1397] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(1H-피롤-1-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.42 (m, 7H), 7.34-7.19 (m, 7H), 6.96 (s, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.37-6.32 (m, 2H), 5.68-5.64 (m, 0.7H), 5.07-5.05 (m, 0.3H), 4.40 (m, 1H), 3.98-3.61 (m, 5H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.15-2.97 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 6H), 2.20-1.91 (m, 3H).



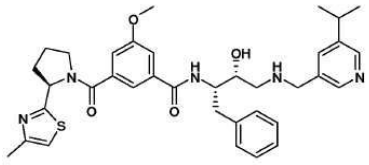
[1398]

[1399] 6-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-4-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)피콜린아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-8.05 (m, 1H), 7.42-7.65 (m, 5H), 7.21-7.34 (m, 5H), 6.80-6.82 (m, 2H), 5.64-5.68 (m, 1H), 4.22-4.37 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.68-3.79 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.99-3.23 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 1H), 2.47-2.473 (m, 3H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.05-2.28 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 1H).



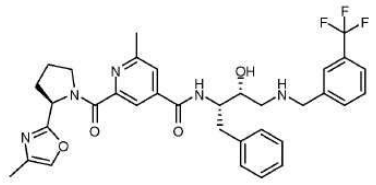
[1400]

[1401] 3-(플루오로메틸)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.90-2.46 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.74-2.86 (m, 2H), 2.90-3.12 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 2H), 3.80-3.98 (m, 2H), 4.30-4.48 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.34-5.44 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.10-7.38 (m, 7H), 7.40-7.64 (m,5H), 7.80 (br s, 1H).



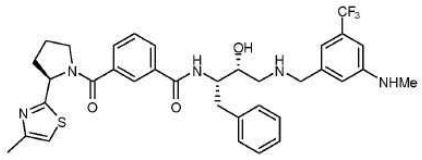
[1402]

[1403] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 2H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.35-7.20 (m, 8H), 6.95-6.81 (m, 2H), 5.68-5.64 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 5H), 3.71-3.64 (m, 3H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 5H), 2.47-2.34 (m, 5H), 2.23-1.93 (m, 4H), 1.28 (m, 6H).



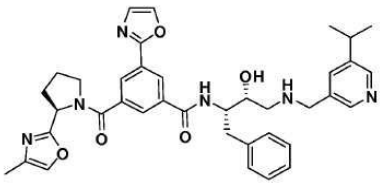
[1404]

[1405] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-메틸-6-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.40-7.65 (m, 5H), 7.13-7.40 (m, 8H), 5.39-5.43 (m, 1H), 4.34-4.46 (m, 1H), 3.93-4.10 (m, 1H), 3.70-3.93 (m, 4H), 2.91-3.08 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 2H), 2.27-2.42 (m, 4H), 2.12-2.27 (m, 2H), 1.95-2.12 (m, 4H).



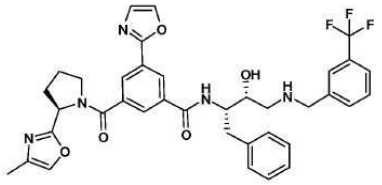
[1406]

[1407] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)벤질아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.90-1.96 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 5H), 2.80-3.01 (m, 7H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.62-3.87 (m, 5H), 4.32-4.42 (m, 1H), 5.63-5.67 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.18-7.37 (m, 6H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.85 (s, 1H).



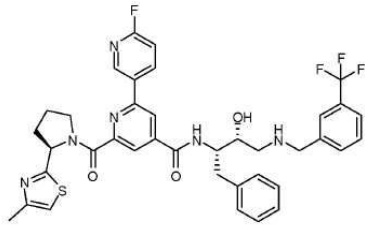
[1408]

[1409] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.92-2.44 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.78-2.88 (m, 3H), 2.88-3.02 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 1H), 3.62-3.88 (m, 4H), 4.32-4.46 (m, 1H), 5.38-5.42 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 7H), 7.40-7.52 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.82 (br s, 1H), 8.20-8.42 (m, 3H).



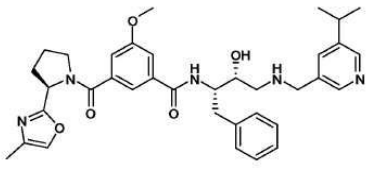
[1410]

[1411] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.94-2.442 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.86-3.14 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 1H), 3.64-3.84 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.34-4.48 (m, 1H), 5.36-5.44 (m, 1H), 7.16-7.38 (m, 7H), 7.38-7.64 (m, 4H), 7.76 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.32 (br s, 2H).



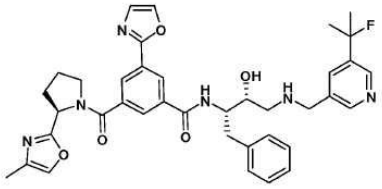
[1412]

[1413] 6'-플루오로-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-2,3'-비피리딘-4-카르복사미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76-8.82 (m, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 7.92-7.93 (m, 1H), 7.72-7.91 (m, 1H), 7.49-7.72 (m, 4H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.15-7.34 (m, 5H), 6.79-6.84 (m, 2H), 5.72-5.75 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.84-4.08 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 1H), 2.93-3.09 (m, 2H), 2.77-2.93 (m, 2H), 2.30-2.49 (m, 4H), 2.12-2.30 (m, 1H), 1.89-2.12 (m, 2H).



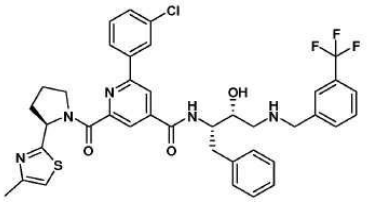
[1414]

[1415] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.36-7.17 (m, 9H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 0.7H), 4.82-4.80 (m, 0.2H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.90-3.66 (m, 7H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.11-2.82 (m, 6H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.27-1.91 (m, 7H), 1.27 (d, 7H).



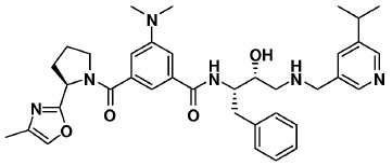
[1416]

[1417] N-((2S,3R)-4-((5-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)-5-(옥사졸-2-일)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.66 (d, J= 2.7 Hz, 3H), 1.73 (d, J= 2.7 Hz, 3H), 1.90-2.44 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.88-3.14 (m, 2H), 3.44-3.60 (m, 1H), 3.64-3.96 (m, 4H), 4.36-4.44 (m, 1H), 5.38-5.44 (m, 1H), 7.04-7.40 (m, 7H), 7.78 (br s, 2H), 7.86 (br s, 1H), 8.30-8.36 (m, 2H), 8.48-8.62 (m, 2H).



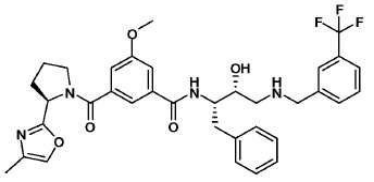
[1418]

[1419] 2-(3-클로로페닐)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-8.03 (m, 1H), 7.89-7.99 (m, 2H), 7.77-7.89 (m, 1H), 7.36-7.77 (m, 8H), 7.19-7.36 (m, 5H), 6.790-6.793 (m, 1H), 5.71-5.76 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 3.83-4.05 (m, 3H), 3.74-3.83 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 2H), 2.79-2.92 (m, 2H), 2.27-2.44 (m, 4H), 1.89-2.27 (m, 3H).



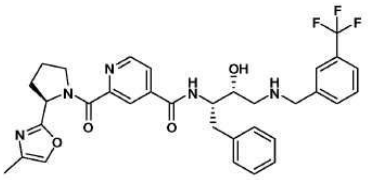
[1420]

[1421] 3-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필피리딘-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 6H), 7.00-7.01 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.76-3.05 (m, HH), 2.36 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.26 (m, 6H)



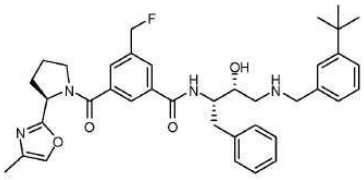
[1422]

[1423] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메톡시-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.43 (m, 4H), 7.37-7.15 (m, 10H), 7.04 (m, 1H), 6.813 (m, 1H), 5.38-5.34 (m, 0.7H), 4.80-4.79 (m, 0.2H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.94-3.65 (m, 8H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.11-2.80 (m, 6H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.24-1.90 (m, 7H).



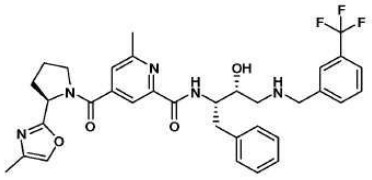
[1424]

[1425] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-2-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61-8.62 (m, 1H), 8.19-8.28 (m, 2H), 7.43-7.65 (m, 4H), 7.18-7.36 (m, 6H), 7.127-7.13 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 1H), 4.27-4.43 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.80-3.99 (m, 1H), 3.62-3.80 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 2.95-3.11 (m, 1H), 2.70-2.86 (m, 2H), 2.31-2.46 (m, 1H), 2.08-2.31 (m, 5H), 1.92-2.08 (m, 1H).



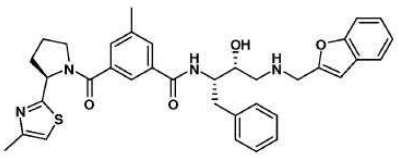
[1426]

[1427] N-((2S,3R)-4-(3-tert-부틸벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-(플루오로메틸)-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (s, 9H), 1.92-2.39 (m, 7H), 2.82-3.06 (m, 4H), 3.43-3.94 (m, 4H), 4.36-4.46 (m, 1H), 5.14-5.40 (m, 3H), 7.17-7.38 (m, 10H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).



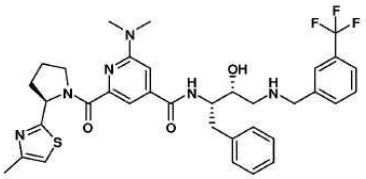
[1428]

[1429] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-메틸-4-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)피콜린아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27-8.30 (m, 1H), 8.057-8.06 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43-7.60 (m, 4H), 7.16-7.36 (m, 5H), 7.005-7.009 (m, 1H), 5.37-5.41 (m, 1H), 4.24-4.39 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.78-3.98 (m, 1H), 3.60-3.78 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.03-3.17 (m, 2H), 2.69-2.85 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.29-2.43 (m, 1H), 2.08-2.29 (m, 5H), 1.91-2.08 (m, 1H).

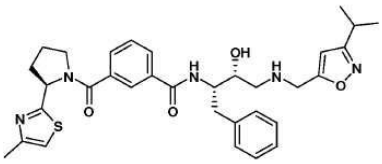


[1430]

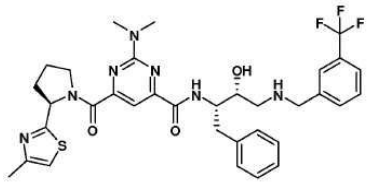
[1431] N-((2S,3R)-4-(벤조푸란-2-일메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.65 (m, 7H), 7.17-7.36 (m, 5H), 6.88-6.99 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.65-5.69 (m, 1H), 4.32-4.50 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 3.85-3.96 (m, 1H), 3.61-3.78 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 1H), 2.97-3.11 (m, 2H), 2.79-2.94 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28-2.44 (m, 4H), 2.01-2.18 (m, 2H), 1.86-2.01 (m, 1H).

[1432] 

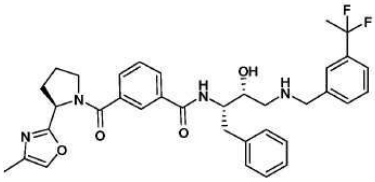
[1433] 2-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)이소니코틴아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.63 (m, 4H), 7.18-7.35 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.83-6.84 (m, 1H), 6.776-6.78 (m, 1H), 6.676-6.679 (m, 1H), 5.68-5.72 (m, 1H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 3.83-4.02 (m, 4H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.91-3.12 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.78-2.81 (m, 2H), 2.30-2.48 (m, 4H), 2.09-2.25 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 2H).

[1434] 

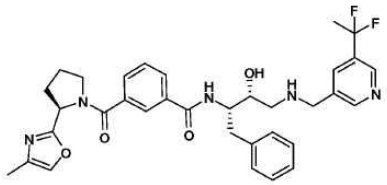
[1435] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.62-7.74 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.19-7.39 (m, 6H), 6.88-7.02 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.64-5.71 (m, 1H), 4.30-4.48 (m, 1H), 3.93(s, 2H), 3.63-3.77 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 1H), 2.96-3.12 (m, 3H), 2.75-2.91 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28-2.52 (m, 2H), 2.03-2.28 (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 1H), 1.27-1.30 (m, 6H).

[1436] 

[1437] 2-(디메틸아미노)-N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-6-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)피리미딘-4-카르복사미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99-7.87 (m, 1H), 7.60-7.44 (m, 5H), 7.35-7.23 (m, 5H), 6.80-6.72 (m, 1H), 5.91-5.88 (m, 0.5H), 5.71-5.67 (m, 0.4H), 4.28 (m, 1H), 4.05-3.73 (m, 4H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 4H), 3.05-2.96 (m, 5H), 2.79-2.63 (m, 3H), 2.46-2.36 (m, 5H), 2.20-1.95 (m, 2H).

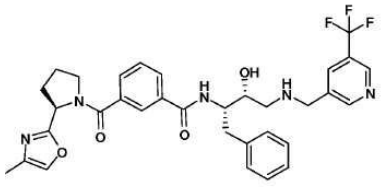
[1438] 

[1439] N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-디플루오로에틸)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD), d 7.901-7.124 (m, 14 H), 5.332 (m, 0.77 H), 4.811 (m, 0.23 H), 4.369 (m, 1H), 3.887-3.680 (m, 4 H), 3.452 (m, 1 H), 3.083-2.798 (m, 4 H), 2.369 (m, 1 H), 2.146 (m, 5 H), 1.903 (m, 4 H).



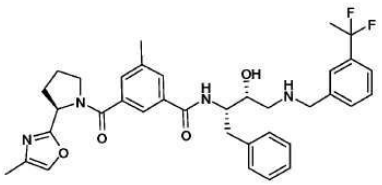
[1440]

[1441] N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) d 8.606 (d, J = 9.3 Hz, 2 H), 7.846 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.745-7.133 (m, 9 H), 5.327 (m, 0.73 H), 4.801 (m, 0.27 H), 4.365 (m, 1 H), 3.859 (s, 2 H), 3.799-3.672 (m, 2 H), 3.454 (m, 1 H), 3.125-2.733 (m, 4 H), 2.376 (m, 1 H), 2.148 (m, 5 H), 1.935 (m, 4 H).



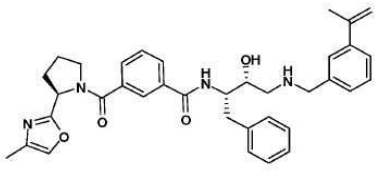
[1442]

[1443] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) d 8.752 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 7.980-7.146 (m, 11 H), 5.339 (m, 0.73 H), 4.810 (m, 0.27 H), 4.362 (m, 1 H), 3.898 (s, 2 H), 3.787-3.651 (m, 2 H), 3.463 (m, 1 H), 3.160-2.733 (m, 4 H), 2.414 (m, 2 H), 2.161 (m, 4 H), 1.966 (m, 1 H).



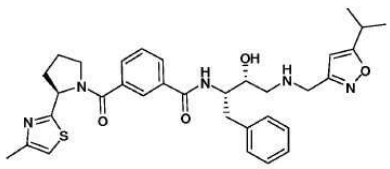
[1444]

[1445] N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-디플루오로에틸)벤질아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) d 7.642-7.147 (m, 13 H), 5.329 (m, 0.75 H), 4.755 (m, 0.25 H), 4.354 (m, 1 H), 3.879-3.654 (m, 4 H), 3.455 (m, 1 H), 3.097-2.779 (m, 4 H), 2.316 (m, 4 H), 2.148 (m, 5 H), 1.901 (m, 4 H).



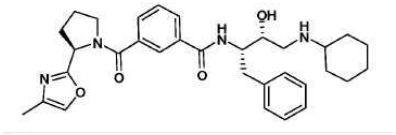
[1446]

[1447] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(프로프-1-엔-2-일)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.

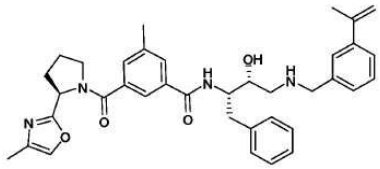


[1448]

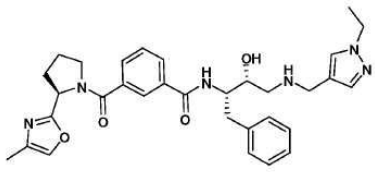
[1449] N-((2S,3R)-3-히드록시-4-((5-이소프로필이속사졸-3-일)메틸아미노)-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.

[1450] 

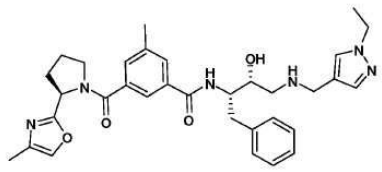
[1451] N-((2S,3R)-4-(시클로헥실아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.

[1452] 

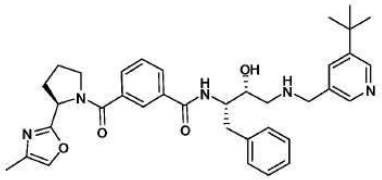
[1453] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(프로프-1-엔-2-일)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.

[1454] 

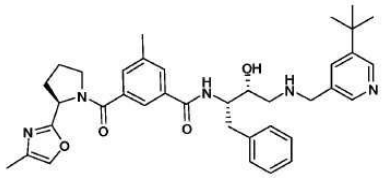
[1455] N-((2S,3R)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.

[1456] 

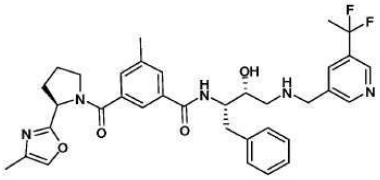
[1457] N-((2S,3R)-4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.

[1458] 

[1459] N-((2S,3R)-4-((5-tert-부틸피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.

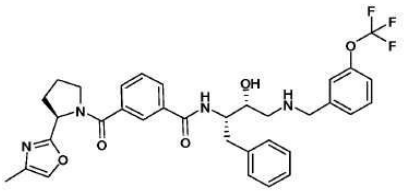
[1460] 

[1461] N-((2S,3R)-4-((5-tert-부틸피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.



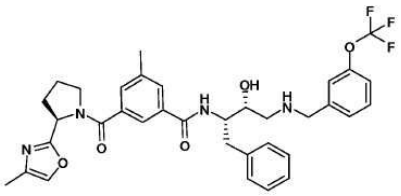
[1462]

[1463] N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.



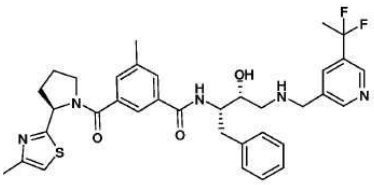
[1464]

[1465] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메톡시)벤질아미노)부탄-2-일)-3-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.



[1466]

[1467] N-((2S,3R)-3-히드록시-1-페닐-4-(3-(트리플루오로메톡시)벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.



[1468]

[1469] N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-디플루오로에틸)피리딘-3-일)메틸아미노)-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-5-((R)-2-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르보닐)벤즈아미드.

[1470] *실시예 4: 메맙신 1 베타-세크레타제 활성 및 카텝신 D 활성의 억제*

[1471] 기질 펩티드 NH_3-ELDLAVEFWHDR-CO_2 (SEQ ID NO.: 1)를 10% 빙초산 중에서 2 mg/mL로 용해하였고, 0.009M NaOH로 희석하여 pH 4.1에서 μM 농도를 얻었다. 37℃에서 평형상태 후, 반응을 메맙신 2의 알리쿼트의 첨가로 개시하였다. 알리쿼트를 시간 간격에서 제거하였고, 동일한 부피의 MALDI-TOF 매트릭스(아세톤 중의 α-히드록시신남산, 20 mg/mL)와 합쳤고 스테인레스-스틸 MALDI 샘플 플레이트에 중복해서 즉시 떨어뜨린다. MALDI-TOF 질량 분석법을 PE Biosystems Voyager DE에서 수행하였다. 기기를 150 ns 딜레이로 포지티브 모드의 25,000 가속 볼트에서 작동시켰다. 질량 대 전하의 비(m/z)에 의해 이온을 650 - 2000 원자질량 단위의 범위에서 검출하였다. 데이터를 Voyager Data Explorer 모듈에 의해 분석하여 주어진 혼합물에서 기질 및 대응하는 생성물의 질량 종에 대한 이온 강도 데이터를 얻었다. 상대적 생성물 형성을 생성물의 단일 강도 대 생성물과 대응하는 기질 둘 다의 단일 강도의 합의 비율로서 계산하였다. 단위 시간 당 형성된 상대적 생성물을 하기 모델을 사용하여 생성물의 초기 15% 형성을 나타내는 데이터의 비-선형 회귀 분석으로부터 얻었다:

[1472] $1- e^{-kT}$,

[1473] k는 상대적인 가수분해 속도 상수이고, T는 초 단위 시간이었다. 초기 속도는 비억제 대조군에 관하여 나타내었

고, 상기와 같은 경쟁적 억제의 밀접-결합 모델에 적합하다. 결과는 상기 표 1에서 나타낸다.

[1474] *실시예 5: 세포의 Aβ IC50 결정*

[1475] 메맙신 2 활성에 대한 화합물의 효능을 Aβ 생성의 세포 분석에서 결정하였다. 세포막을 성공적으로 침투하는 화합물은 엔도좀 구획에서 메맙신 2 활성을 억제하고, 따라서 Aβ의 생성을 차단하는 그것의 능력을 증명하였다. 런던 및 스웨덴 돌연변이로 인간 APP695를 과발현하는 중국 햄스터 난소 세포를 10% 포화상태에서 멀티-웰 플레이트에 씨딩하였다. 화합물을 거의 1 mM의 농도로 DMSO에 용해하고, 거의 4 μM의 최종 농도(최종 0.4% DMSO)로 배양 배지에 희석하였다. 화합물을 순차적으로 희석하였고, 씨딩 후 48시간에 멀티-웰 플레이트에서 세포에 적용하였다. 배양을 24시간 동안 5% CO_2에서 계속하였다. 알리쿼트를 제거하였고, 샌드위치 ELISA (BioSource International)를 사용하여 $Aβ_{40}$ 함량에 대해 분석하였다. 대조군 배양에 대해 화합물의 농도의 범위에 걸쳐 $Aβ_{40}$의 양을 4-변수 IC_{50} 모델에 적합화하였다. 결과는 상기 표 1에서 제공한다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Comentis, Inc.

Purdue Research Foundation

GHOSH, Arun K.

LIU, Chunfeng

DEVASAMUDRAM, Thippeswamy

LEI, Hui

SWANSON, Lisa M.

ANKALA, Sudha V.

LILLY, John C.

BILCER, Geoffrey M.

<120> TRICYCLIC COMPOUNDS WHICH INHIBIT BETA-SECRETASE ACTIVITY AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 578352002840

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 60/974,793

<151> 2007-09-24

<160> 3

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 1

Glu Leu Asp Leu Ala Val Glu Phe Trp His Asp Arg

1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 2

Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Arg

1 5 10

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 3

Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Lys

1 5 10