



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0046270
(43) 공개일자 2015년04월29일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 235/02 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
 C07D 403/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 C07D 235/02 (2013.01)
 A61K 31/4184 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7007472
 (22) 출원일자(국제) 2013년08월26일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2015년03월24일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2013/056566
 (87) 국제공개번호 WO 2014/035860
 국제공개일자 2014년03월06일
 (30) 우선권주장
 61/693,512 2012년08월27일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 비타이 파마슈티컬즈, 인코포레이티드
 미국 펜실베이니아 포트 워싱턴 웨스트 오피스 센터
 드라이브 502 (우:19034)</p> <p>(72) 발명자
 브크티야로브, 유리
 미국 펜실베이니아 19061 부스윈 벨베데레 드라이브
 1116
 카카티안, 살베쎌온
 미국 펜실베이니아 19428 콘쇼호켄 프론트 스트리트
 169
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 에스앤아이피특허법인</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **베타-세크레타아제의 억제제들**

(57) 요약

본원 발명은 스피로사이클릭 아실구아니딘들 및 β -세크레타아제 효소(BACE1) 활성의 억제제들로서의 이들의 용도, 이들을 포함하는 약학 조성물들, 그리고 신경 퇴행성 질병들, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매로 특성화되는 질병들 그리고 β -아밀로이드 응집체들의 생성으로 특성화되는 질환들의 치료에 있어서 치료제들로서 이들을 사용하는 방법에 관련된다.

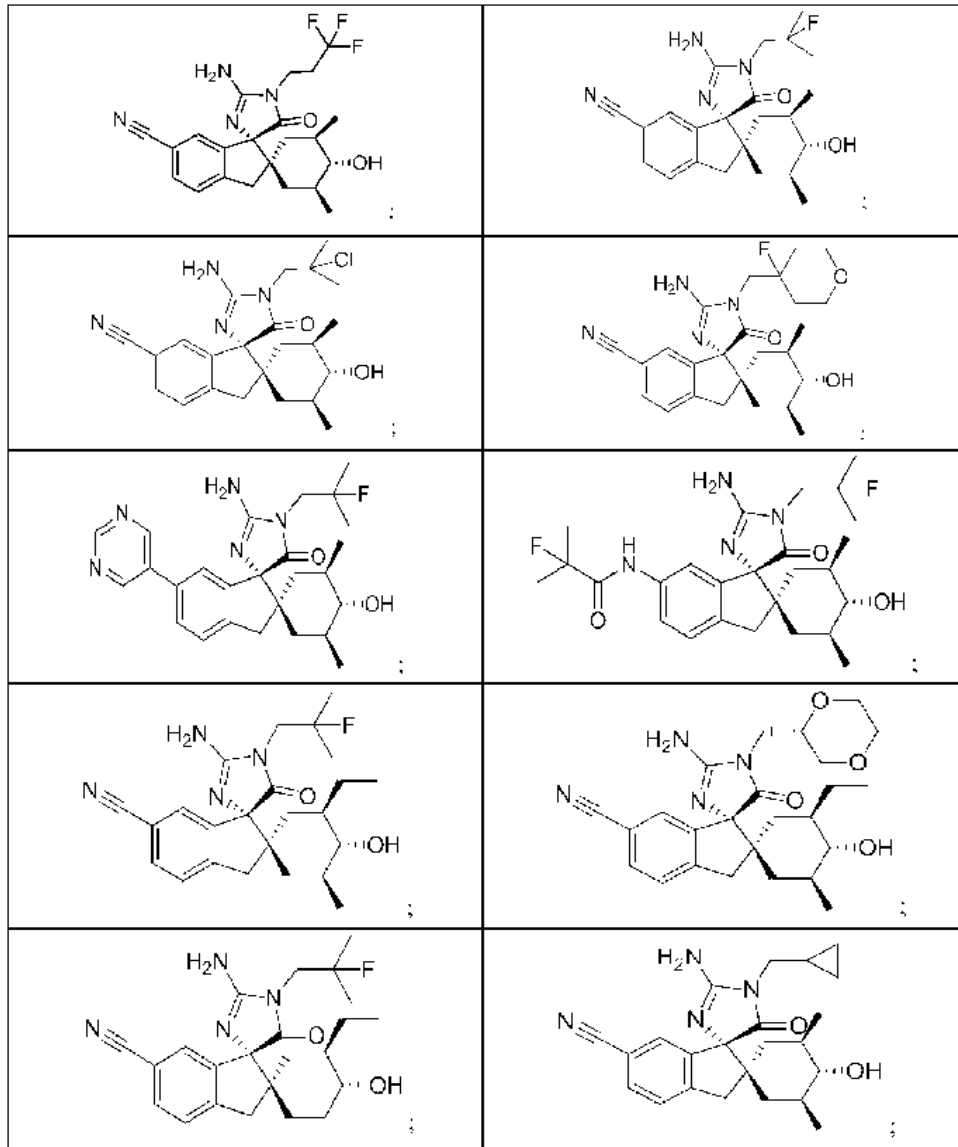
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
- (72) 발명자
딜라드, 로렌스, 웨인
 미국 펜실베이니아 19067 야들리 킹스 로드 496
도너-시오세크, 코르넬리아
 독일 52216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 특허부서
푸호스, 클라우스
 독일 52216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 특허부서
그로스, 올리케
 독일 52216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 특허부서
하이네, 니콜라스
 독일 52216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 특허부서
지아, 란키
 미국 펜실베이니아 19044 호삼 비버 힐 로드 22
라라, 디팍, 에스.
 미국 펜실베이니아 19002 로어 귀네드 켈로그 드라이브 1619
모레일스-레이모스, 엔젤
 미국 펜실베이니아 19422 블루 벨 벽아이 씨클 2310
싱그, 수레쉬, 비.
 미국 뉴저지 08824 켄달 파크 아담스 로드 4
자우어, 아킵
 독일 52216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 잉겔하임 인터내셔널 게엠베하 특허부서
벤카트라만, 쉐카
 미국 펜실베이니아 19446 랜스데일 컨트리 레인 114
수, 쟈롱
 미국 펜실베이니아 18914 쉐폰트 리딩 코트 3224
유안, 징
 미국 펜실베이니아 19446 랜스데일 캔들메이커 웨이 537
짜오, 이
 미국 펜실베이니아 19422 블루 벨 이스트 예비뉴 1025
정, 야준
 미국 델라웨어 19707 호케썬 그리핀 코트 605
- (30) 우선권주장
 61/788,839 2013년03월15일 미국(US)
 61/816,458 2013년04월26일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조식으로 표시되는 화합물,



으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 용도.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 알츠하이머 질환인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 용도.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 녹내장인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 용도.

청구항 9

대상에서 BACE1 매개 질병의 치료를 위한 약제의 제조에 사용되는 제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 용도.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 BACE1 매개 질환 또는 질병은 신경 퇴행성 질병, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매, 그리고 β -아밀로이드 침착 또는 신경원섬유 엉킴의 생성에 의하여 특성화되는 질환으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 용도.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 알츠하이머 질환, 트리소미 21 (다운 증후군), 더취(Dutch)-타입 아밀로이드증을 가진 유전성 뇌출혈 (HCHWA-D), 노인성 치매, 아밀로이드 뇌혈관병증, 퇴행성 치매, 혈관성 및 퇴행성 기원의 혼합 치매들, 파킨슨병 연관 치매, 진행성 핵성 마비 연관 치매, 피질기저변성 연관 치매, 알츠하이머 질환의 미만성 루이소체 타입, 건성 노인성 황반퇴행질환 (AMD), 그리고 녹내장으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 질환 또는 질병은 알츠하이머 질환인 것을 특징으로 하는 화합물 및 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 용도.

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 질환 또는 질병은 녹내장인 것을 특징으로 하는 화합물 및 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 용도.

청구항 14

ACE1 매개 질병 또는 질환을 가진 대상을 치료하는 방법에 있어서,

제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 BACE1 매개 질병 또는 질환은 신경 퇴행성 질병, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매, 그리고 β -아밀로이드 침착 또는 신경원섬유 엉킴의 생성에 의하여 특성화되는 질환으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특

정으로 하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 알츠하이머 질환, 트리소미 21 (다운 증후군), 더취(Dutch)-타입 아밀로이드증을 가진 유전성 뇌출혈 (HCHWA-D), 노인성 치매, 아밀로이드 뇌혈관병증, 퇴행성 치매, 혈관성 및 퇴행성 기원의 혼합 치매들, 파킨슨병 연관 치매, 진행성 핵성 마비 연관 치매, 피질기저변성 연관 치매, 알츠하이머 질환의 미만성 루이소체 타입, 건성 노인성 황반퇴행질환 (AMD), 그리고 녹내장으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 질환 또는 질병은 알츠하이머 질환인 것을 특징으로 하는 방법.

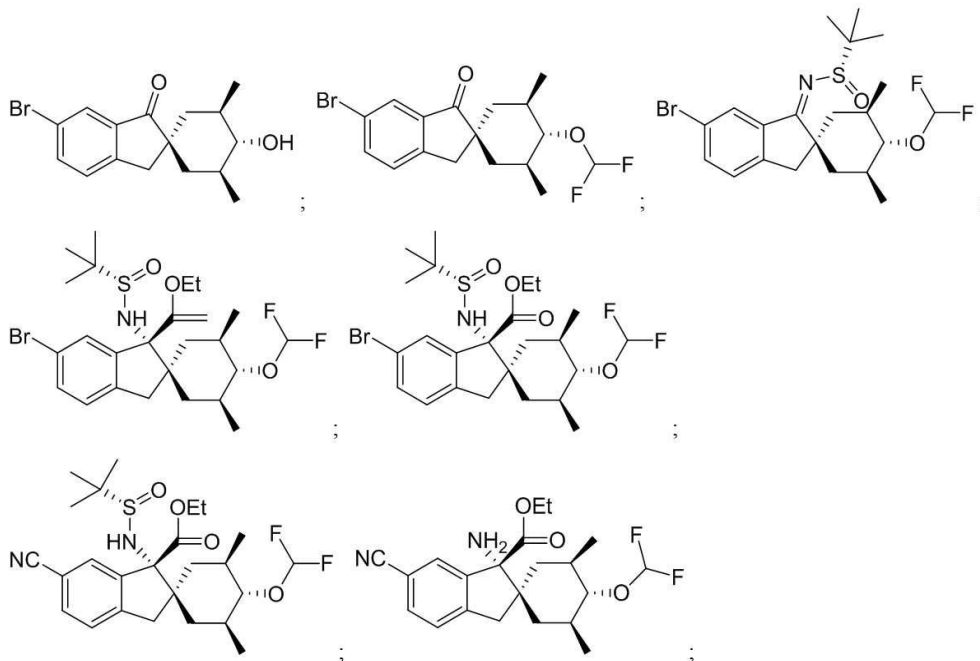
청구항 18

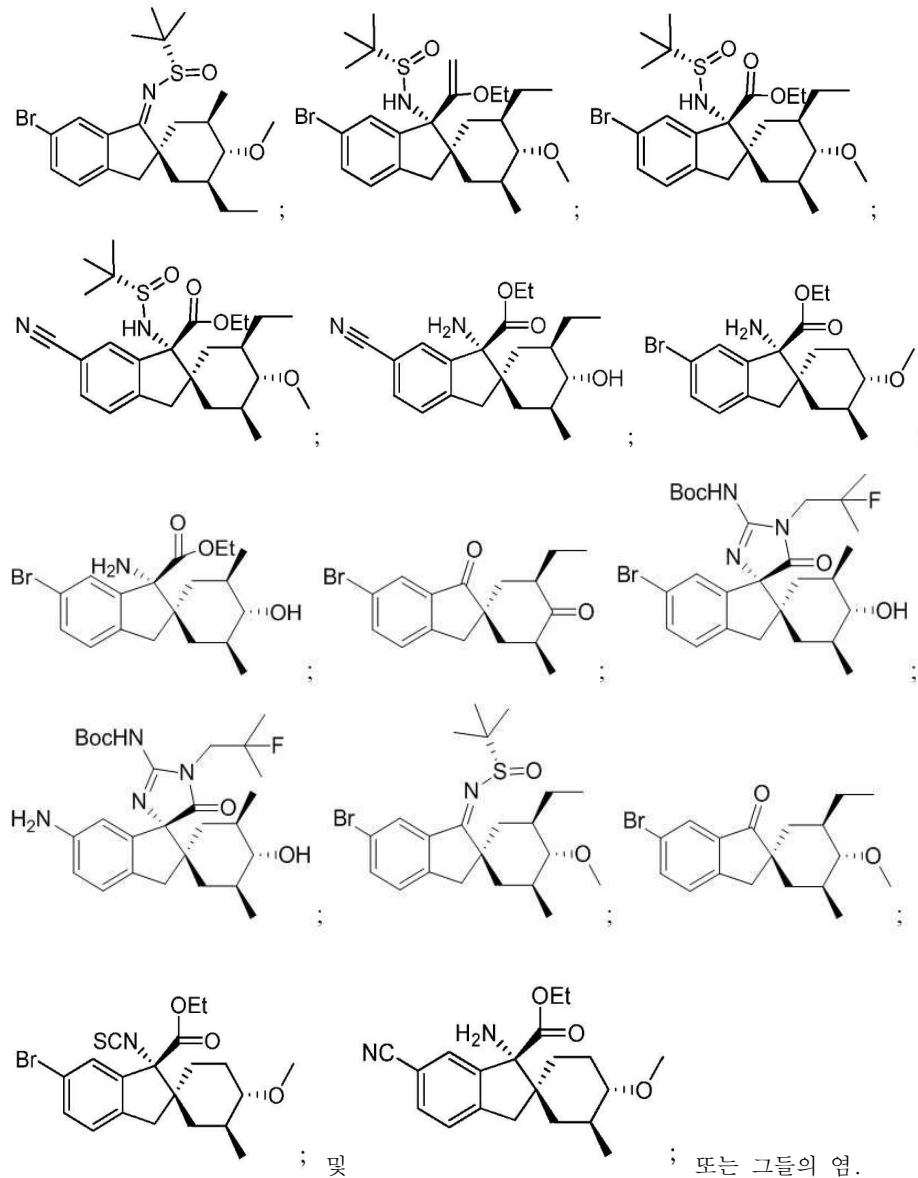
제16항에 있어서,

상기 질환 또는 질병은 녹내장인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

다음 그룹에서 선택되는 화합물:





발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2012년 8월 27일로 출원된 미국 가출원 제 61/693512호, 2013년 3월 15일자로 출원된 미국 가출원 61/788839호, 그리고 2013년 4월 26일로 출원된 미국 가출원 제 61/816458호의 우선권을 주장한다. 이의 전 개시사항은 본 명세서에 편입된다.

[0002] 본원 발명은 스피로사이클릭 아실구아니딘들 및 그들의 β -세크레타아제 효소 (BACE1) 활성 억제제들로서의 그들의 용도, 이들을 포함하는 약학 조성물들, 그리고 신경 퇴행성 질병들, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매로 특성화되는 질병들 그리고 β -아밀로이드 침착(deposits) 또는 신경원섬유덩굴(neurofibrillary tangles)의 생성에 의하여 특성화되는 질환들의 치료에 치료제로서 이들을 사용하는 방법에 관련된다.

배경 기술

[0003] β -아밀로이드(본 명세서에서 또한 "A β " 또는 "A β "로서 지시됨) 침착 및 신경원섬유 덩굴들은 알츠하이머 질환(AD)과 관련된 두 가지의 중요한 병리적 특성 표시이다. 임상적으로, AD는 기억(memory), 인지(cognition), 이성(reasoning), 판단력(judgment) 및 방향(orientation)의 상실에 의하여 특성화된다. 또한, 질환의 진행에 따라, 다중 인지 기능들의 전체적 손상에 이르기까지 운동(motor), 감각(sensory) 및 언어능력(linguistic

abilities)에도 영향을 미친다. 이들 인지 능력 손실은 점진적으로 일어나지만, 전형적으로는 심각한 손상 및 결국에는 4 - 12 년 내에 사망에 이르게 된다.

[0004] β -아밀로이드 침착은 대부분 A β 타 펩타이드의 응집체(aggregate)인데, 이는 순차로 아말로이드 전구체 단백질(amyloid precursor protein, APP)의 단백질 분해(proteolysis)의 산물이다. 좀 더 구체적으로, A β 펩타이드는 β -아밀로이드 생성 경로(amyloidogenic pathway)의 일부로서, 아스파르틸 프로테아제(aspartyl protease) 및 메파신(memapsin)2로 알려진, β -세크레타아제 효소 (BACE1)에 의하여 N-말단에서 그리고 하나 또는 그 이상의 γ -세크레타아제들에 의하여 C-말단들에서, APP의 분열로부터 유도된다.

[0005] BACE 활성은 APP로부터 A β 펩타이드의 생성에 직접적으로 연관되며, 연구 결과들은 점점 더 BACE의 억제가 A β 펩타이드의 생성을 억제한다는 것을 지시한다. 아밀로이드 생성 플라크(amyloidogenic plaques) 및 혈관 아밀로이드 맥관장애(vascular amyloid angiopathy) 또한 트리소미(Trisomy) 21 (다운 증후군), 더취(Dutch)-타입 아밀로이드증을 가진 유전성 뇌출혈(HCHWA-D), 그리고 여타 신경 퇴행성 질병들 환자들의 뇌를 특성화한다. 신경 원섬유 엉킴 역시 치매-유도 질병들을 포함하는 여타 신경 퇴행성 질병들에서 일어난다.

[0006] 최근, A β 타는 카스파아제(caspase)-3-매개 비정상적 아밀로이드 전구체 단백질 프로세싱, 실험적 녹내장에서 망막 신경절 세포들(RGCs)에서의 A β 타의 증가된 발현 및 녹내장 환자들에서 감소된 유리체 A β 농도 (망막의 A β 침착과 연관됨)에 의하여 입증되는, 녹내장에서 망막 신경절 세포 (RGC) 자멸사의 발생과 관련된 것으로 보고되어 왔다. 아밀로이드 침착은 또한 건성 노인성 황반 퇴행성 질환(AMD) 환자에서 그리고 AMD의 동물 모델들에서 황반 퇴행성 질환과 관련되어 왔다.

[0007] 국제 출원 제 WO 2010/021680호, 제 WO2011/106414호 및 제 WO 2010/105179호는 베타-세크레타아제의 억제제들로서 스피로사이클릭 스캐폴드를 갖는 스피로사이클릭 아실구아니딘들을 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 베타-세크레타아제 억제제들을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본원 발명은 BACE1 억제제들이며 환자에서 상승된 β -아밀로이드 침착 또는 β -아밀로이드 수준으로 특성화되는 질환 또는 질병의 치료제들로서 유용한 화합물들을 제공한다. 개시되는 BACE1 억제제들은 다음과 같은 특징을 가진다.

[0010] (1) BACE1 효소 활성의 강한 억제 효능(분석 1)

[0011] (2) 세포 분석에서 심장 (cardiac) hERG 채널에 대한 높은 선택성 (분석 2)

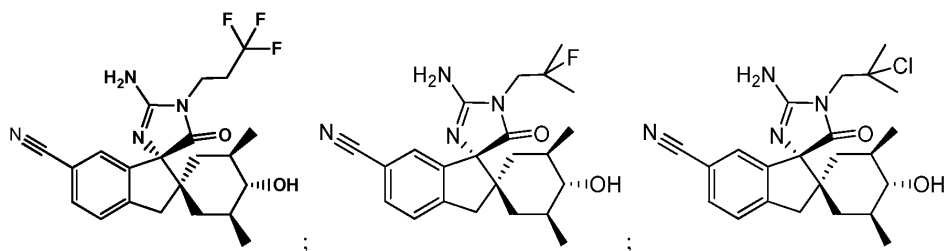
[0012] (3) 세포 인지질증(phospholipidosis) 분석에서 인지질증을 일으키는 낮은 성향 (분석 3), 그리고

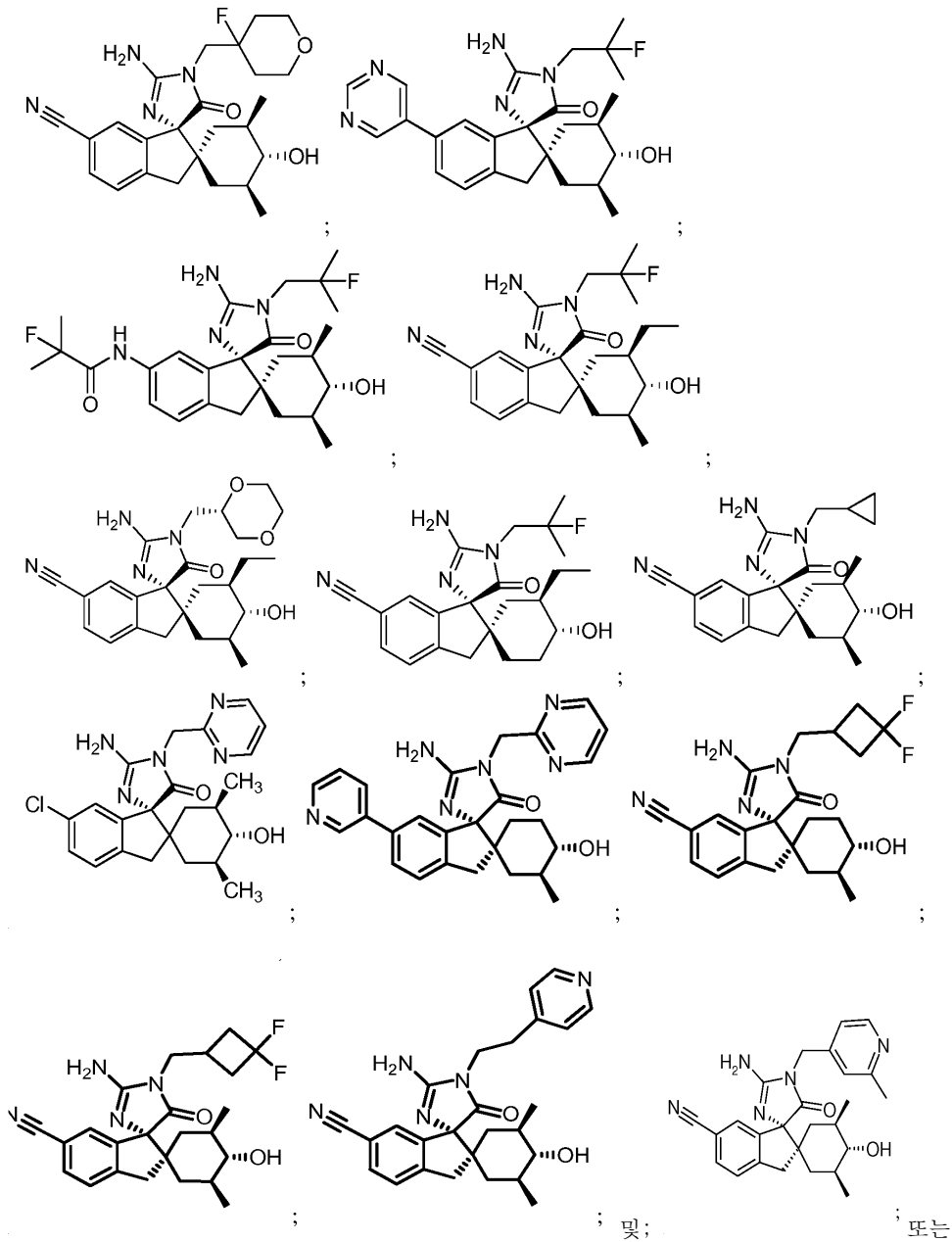
[0013] (4) 간세포의 신진대사저하에 대한 높은 안정성 (분석 4)

[0014] 따라서, 본원 발명은 BACE1 억제제들로서 높은 효능, 심장 hERG 채널에 대한 높은 선택성, 낮은 인지질증 활성, 그리고 간세포의 신진대사저하에 대한 높은 안정성의 조합을 나타내는 화합물들을 제공한다.

[0015] 본 발명의 일 실시예는 이하에서 선택되는 구조식에 의하여 표시되는 화합물이다:

[0016]





여하의 전술한 화합물의 약학적으로 수용 가능한 염. 바로 위의 화합물들은 본원 명세서에서 "본원 발명의 화합물들"로서 지시된다.

본 발명의 다른 실시예는 약제로서 사용되기 위한 본원 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염이다.

본 발명의 다른 실시예는 약학적으로 수용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하여 본원 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물이다.

본 발명의 다른 실시예는 대상에서 BACE1 매개 질병 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 본원 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염이다.

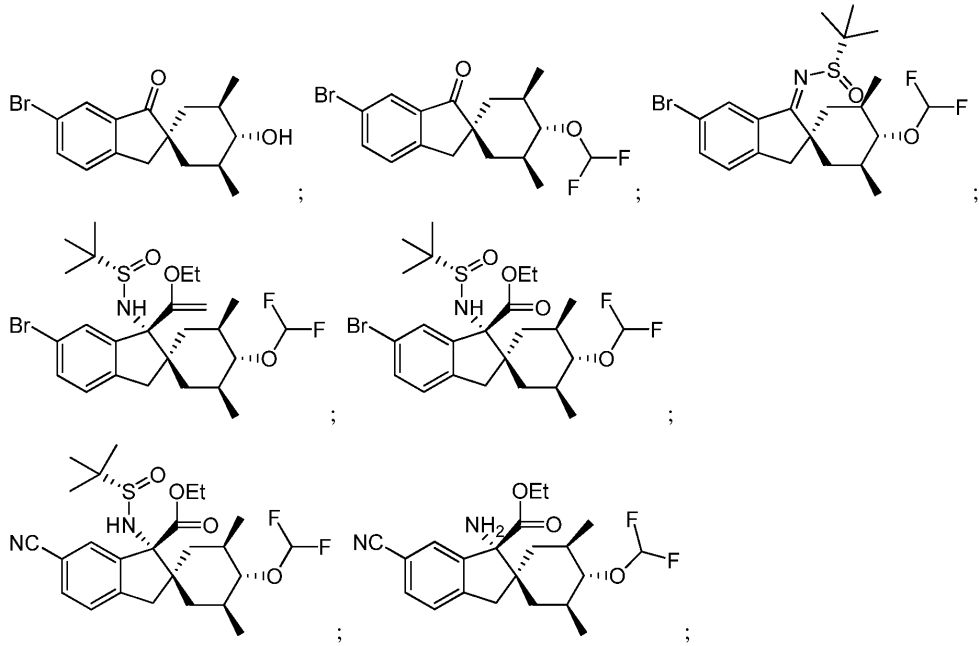
본 발명의 다른 실시예는 대상에서 BACE1 매개 질병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본원 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 용도이다.

본 발명의 다른 실시예는 본원 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 유효 용량을 대상에게

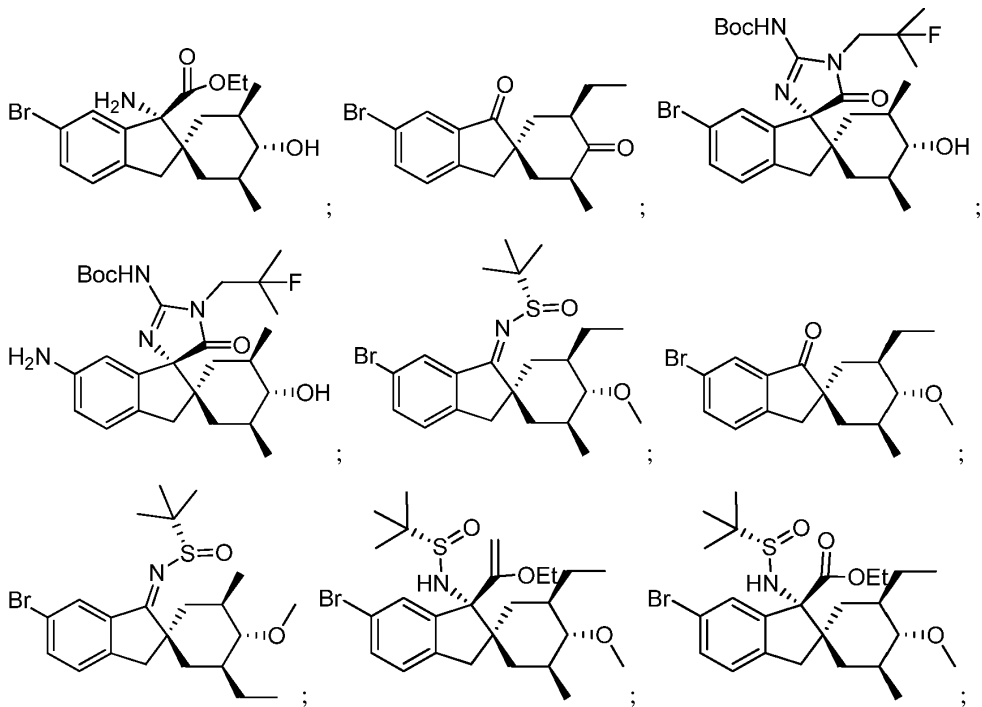
투여하는 것을 포함하는 BACE1 매개 질환 또는 질병을 갖는 대상의 치료 방법이다.

[0025]

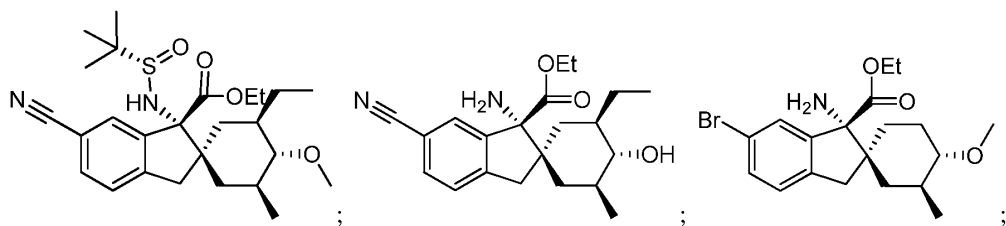
본 발명의 또 다른 실시예는 본원 발명의 화합물의 제조에 사용되는 중간생성물이다. 이들 중간생성물들은 이하에서 선택되는 구조식으로 표시된다:



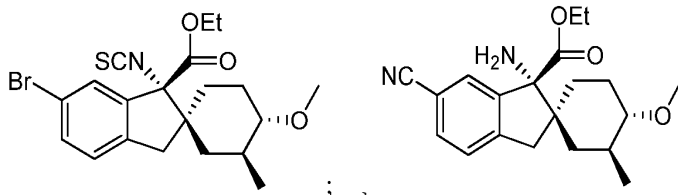
[0026]



[0027]



[0028]



[0029] ; 및 ; 또는 여하 진술한 화합물들의 염.

발명의 효과

[0030] 본 발명에 따르면 스피로사이클릭 아실구아니딘들 및 β -세크레타아제 효소 (BACE1) 활성의 억제제들로서의 이들의 용도, 이들을 포함하는 약학 조성물들 및 치료제들로서 이들을 사용하는 방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 본원 발명의 화합물들은 hERG 채널에 대한 높은 선택성과 함께 BACE1 효소 및 A β 타 형성에 대한(against) 강력한 활성 그리고 인지질증을 일으키는 낮은 경향, 높은 대사 안전성을 나타낸다. 예를 들면, 본원 발명의 화합물들은 IC₅₀ < 15 nM로 BACE1 억제, 10 μ M에서 35% 보다 낮은 hERG 억제, 적어도 100 μ M의 FEC (First Effect Concentration)의 인지질증 그리고, 1 μ M에서 간 혈류의 25 퍼센트 보다 낮은 대사의 안전성을 나타낸다. 이들 조합된 특성들은 본원 발명의 화합물들이 인간의 병리적 상태의 치료, 구체적으로 알츠하이머 질환은 물론 BACE1에 의하여 매개 되는 여타 질병들 및 질환들의 치료에 유용하게 한다.

[0032] 생체 이물(xenobiotics)에 의한 hERG (human Ether-a-go-go-Related Gene) 채널의 억제 및 수반되는 지연된 심장 재분극은 Sanguinetti *et al.* (1995, Cell, Apr. 21, 81(2):299-307)에 의하여 수립된 바 및 수반되는 증기의 대부분(large body)과 같이, 특이적 다형 심실 빈맥성 부정맥 (specific polymorphic ventricular tachyarrhythmia), 염전성 심실 빈맥 (torsade de pointes)의 증가된 위험과 연관되어 있다. 이러한 위험을 초기에 예방하기 위하여, hERG 채널의 이중 발현을 이용한 시험관 내(*in vitro*) 시스템에서의 hERG 상호작용에 대한 스크리닝이 통상적인 실무이며 이런 타입의 분석은 또한 ICH 가이드라인 S7B (International Conference on Harmonization (2005): ICH Topic S 7 B The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization; (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html)에 의하여 추천되는 바와 같이 후기 전임상 후보자 프로파일링의 중요한 부분이다. 이와 같이, 본원 발명의 화합물들에 의하여 나타나는 것과 같은, 낮은 hERG 채널 억제는 치료학적으로 상당히 바람직하다.

[0033] 인지질증은 지질 저장 질병인데 여기서 과량의 인지질들이 세포 내에 축적된다. 약물-유도된 인지질증은 바람직하지 않은 약물 반응이다. 그러므로, 해로운 부작용을 피하기 위하여, 낮은 인지질증 잠재력을 갖는 화합물들은 인간의 치료적 용도에 바람직하다.

[0034] 대사의 안전성은 유리한 약동학적 특성으로 문맥에서 선택 및/또는 설계되어진 약물에서, 생체 내 변환 화합물의 민감성을 나타낸다. 많은 약물들의 대사의 주요 위치는 간이다. 본래의 간세포는 사이토크롬 P450(CYPs), 다른 non-P450 효소, 설포-(sulfo-) 및 글루쿠로노실트랜스퍼레이스와 같은 단계 II 효소를 포함하고, 따라서 체외 (*in vitro*)에서 약물 대사 연구를 위한 주요 모델 시스템을 나타낸다. 강화된 대사 안전성은 증진된 생체 이용률과 더 길어진 반감기를 포함하는 여러 장점과 연관되어져서, 환자들에게 약물을 더 적게 혹은 덜 빈번하게 투여할 수 있다. 따라서 강화된 대사 안전성은 약물에 이용되어지는 화합물의 특성에 유용하다.

[0035] 아래의 표 1에 제공된 데이터는 본원 발명의 화합물들이 BACE1 억제 활성, 심장 hERG에 대한 선택성, 인지질증을 일으키는 낮은 경향의 조합 및 높은 대사 안전성을 갖는다는 것을 보여준다. 표 2에 제공된 데이터는 국제 특허 제 WO 2010/105179호에 기재된 일부 비교 화합물들이 이 기준을 만족하지 못한다.

[0036] 본 명세서에서 정의되지 않은 용어들은 설명 및 문맥에 비추어 당업자에 의해 용어들에 제공되는 의미들이 제공되어야 한다. 그러나 명세서에서 사용되는 바와 같이, 특별히 반대되지 않는다면, 하기 용어들은 지시되는 의미들을 가지며, 하기 약속들이 지켜진다.

[0037] 본원 발명의 화합물이 모든 호변이성질체를 지시함이 없이 명칭이나 구조로 묘사되는 경우, 그 화합물 및 그의 약학적으로 수용 가능한 염들은 모든 호변이성질체들을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

- [0038] 본원 발명의 화합물이 입체화학을 지시함이 없이 명칭이나 구조로 묘사되는 경우, 그 화합물 및 그의 약학적으로 수용 가능한 염들은 모든 입체, 광학 및 기하 이성체들(예컨대, 거울상 이성질체들, 부분입체이성질체들, E/Z 이성질체들, 등등) 그리고 이들의 라세미체들은 물론, 개별적 거울상 이성질체들의 상이한 비율의 혼합물들, 부분입체이성질체들의 혼합물들, 또는 전술한 형태들의 여하한 혼합물들을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0039] 입체, 광학 또는 기하 이성질체가 명칭이나 구조로 묘사되는 경우, 지칭된 또는 묘사된 상기 입체, 광학 또는 기하 이성질체의 입체, 광학 및/또는 기하 이성질 순도는 적어도 중량으로 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 순수하다고 이해되어야 한다. 입체, 광학 및 기하 이성질 순도는 혼합물에서 모든 입체, 광학 및 기하 이성질체의 총 중량으로 혼합물에서 지칭된 또는 묘사된 입체, 광학 및 기하 이성질체의 중량을 나누어 측정된다.
- [0040] 본원 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 수용 가능한 염이 지칭되거나 구조로 묘사되는 경우, 상기 화합물의 용매화물들, 수화물들 및 무수물 형태 그리고 그의 약학적으로 수용 가능한 염의 용매화물들, 수화물들 및 무수물 형태가 본 발명에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. "용매화물(Solvates)"은 용매 분자들이 결정화 동안에 결정 격자에 편입된 결정형 형태들을 지시한다. 용매화물은 물 또는 비수성 용매들 이룰테면 에탄올, 이소프로판올, DMSO, 아세트 에시드, 에탄올아민, 그리고 EtOAc을 포함할 수 있다. 결정 격자에 편입된 용매 분자가 물인 용매화물들은 보통 수화물들(hydrates)로 지시된다. 수화물들은 화학양론적 수화물들은 물론 다양한 용량의 물을 함유하는 조성물들을 포함한다. 무수 형태는 결정 구조에 편입된 용매 또는 물이 없거나 또는 실질적으로 용매 또는 물이 없는(예컨대, 1:10, 1:20; 1:100; 또는 1:200 미만의 용매 또는 물의 화합물에 대한 몰비) 화합물을 지시한다.
- [0041] **염들(Salts)**
- [0042] "약학적으로 수용 가능한"이라는 구절은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 여타 문제 또는 합병증 없이, 그리고 합당한 이익/위험 비율의 균형으로 인간들 및 동물들의 조직들과 접촉하여 사용하는데 적합한 그러한 화합물들, 물질들, 조성물들, 및/또는 제형들을 지시한다.
- [0043] 본원 명세서에서 사용되는, "약학적으로 수용 가능한 염들"은 모화합물이 이의 산 또는 염기 염들을 제조함으로써 변형되는 개시된 화합물들의 유도체들을 지시한다. 약학적으로 수용 가능한 염들의 예시는, 이하로 제한되는 것은 아니나, 염기성 잔류물들 이룰테면 아민들의 광물성 또는 유기산 염들; 산성 잔류물들 이룰테면 카르복실산들의 알칼리 또는 유기 염들; 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 예를 들면, 그러한 염들은 암모니아, L-아르기닌, 베타인, 베타타민, 벤자틴, 칼슘 하이드록사이드, 콜린, 디아놀, 디에탄올아민 (2,2'-이미노비스(에탄올)), 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 2-아미노에탄올, 에틸렌디아민, N-에틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 라이신, 마그네슘 하이드록사이드, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 포타슘 하이드록사이드, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 소듐 하이드록사이드, 트리에탄올아민 (2,2',2"-니트릴로트리스(에탄올)), 트로메타민, 징크 하이드록사이드, 아세트 에시드, 2,2-디클로로-아세트 에시드, 아디픽 에시드, 알기닉에시드, 아스코르빅 에시드, L-아스파르틱 에시드, 벤젠설포닉 에시드, 벤조익 에시드, 2,5-디하이드록시벤조익에시드, 4-아세타미도-벤조익 에시드, (+)-캄포릭 에시드, (+)-캄포-10-설포닉 에시드, 카르보닉 에시드, 신나믹 에시드, 사이트릭 에시드, 사이클라믹 에시드, 데카노익 에시드, 도데실설포닉 에시드, 에탄-1,2-디설포닉에시드, 에탄설포닉 에시드, 2-하이드록시-에탄설포닉 에시드, 에틸렌디아민테트라아세트 에시드, 포르믹 에시드, 푸마릭 에시드, 갈락타릭 에시드, 젠티식 에시드, D-글루코헥토닉 에시드, D-글루코닉 에시드, D-글루쿠로닉 에시드, 글루타믹 에시드, 글루타릭 에시드, 2-옥소-글루타릭 에시드, 글리세로포스포릭 에시드, 글라이신,글라이콜릭 에시드, 헥사노익 에시드, 헵틱 에시드, 하이드로브로믹 에시드, 하이드로클로릭 에시드, 이소부티릭 에시드, DL-락틱 에시드, 락토바이오티크 에시드, 라우릭 에시드, 라이신, 말레익 에시드, (-)-L-말릭 에시드, 말로닉 에시드, DL-만델릭 에시드, 메탄설포닉 에시드, 갈락타릭 에시드, 나프탈렌-1,5-디설포닉 에시드, 나프탈렌-2-설포닉 에시드, 1-하이드록시-2-나프토익 에시드, 니코티닉 에시드, 나이트릭 에시드, 옥타노익 에시드, 올레익 에시드, 오로틱 에시드, 옥살릭 에시드, 팔미틱 에시드, 파모익 에시드 (엠보닉 에시드), 포스포릭 에시드, 프로피오닉 에시드, (-)-L-피로글루타믹 에시드, 살리실릭 에시드, 4-아미노-살리실릭 에시드, 세바식 에시드, 스테아릭 에시드, 숙시닉 에시드, 설포릭 에시드, 탄닉 에시드, (+)-L-타르타릭 에시드, 치오사이아닉 에시드, p-톨루엔설포닉 에시드 및 운테실레닉 에시드로부터의 염들을 포함한다. 그 밖의 약학적으로 수용가능한 염들은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 징크 그리고 이와 유사한 것들 같은 금속들로부터 양이온들로 형성될 수 있다. (Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci.,

(1977), 66, 1-19 참조).

[0044] 본원 발명의 약학적으로 수용 가능한 염들은 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모화합물로부터 전통적인 화학적 방법들로 합성될 수 있다. 일반적으로, 그러한 염들은 이들 화합물들의 유리 산 또는 염기 형태들을 충분한 용량의 적절한 염기 또는 산과 물에서 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물과 같은 유기 희석제에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0045] 예를 들면 본원 발명의 화합물들의 정제 또는 분리에 유용한, 전술한 것들 이외의 산들의 염 (예컨대, 트리플루오로 아세테이트 염들) 또한 본 발명의 일부를 포함한다.

[0046] 생물학적 데이터

[0047] BASE1 분석 (분석 1)

[0048] 화합물들의 억제 활성이 BASE1 활성의 형광 소멸(fluorescence quench) 분석에 의하여 상업적으로 이용가능한 기질 HiLyte Fluor™ 488-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Phe-Lys-(QXL™ 520)-OH (SEQ ID NO:1)(AnaSpec, San Jose, CA) 및 절단된(truncated) 인간 베타-세크레타아제, myc-his tag에 융합되고 HEK293/BACE_{ect} 세포들로부터 OptiMEM™ (인비트로젠(Invitrogen))로 분비된 BACE1 (아미노산들 1-454)를 이용하여 평가되었다. 기질은 DMSO에 1 mg/ml로 용해되었다.

[0049] 상기 분석은 384 웰 플레이트 내에 50 µl의 총 분석 부피에서 BACE1의 엑토도메인(ectodomain)을 함유하는 OptiMEM™ (24 시간에 걸쳐 수집되고 원심분리로 세포 파편으로부터 정제된 상청액), 바람직한 2-배 농도의 테스트 화합물 및 2% DMSO를 함유하는 25 µl 물, 1 M 기질 펩타이드, 20 mM NaOAc, pH 4.4 그리고 0.04% 트라이톤 X-100의 존재 하에 수행되었다.

[0050] 일반적으로, 25 µl의 화합물 희석액이 플레이트에 제공된 후 1: 10으로 물에 0.2% 트라이톤 X-100로 희석된 OptiMEM™를 함유하는 10 µl의 BACE1가 첨가되었다. 반응은 NaOAc 버퍼 내의 15 µl 기질의 첨가로 시작되었다. 상기 반응물은 실온(암소)에서 Envision® multilabel reader (Perkin Elmer)에서 배양되었으며 기질의 분해는 60분 동안 ex: 485 nm, em: 538 nm에서 동역학적으로 기록되었다. 효소를 함유하지 않는 블랭크 웰이 각 플레이트에 포함되었다.

[0051] 모든 384 웰들에서 반응의 속도를 도출하기 위하여 형광의 강도는 시간에 대하여 회귀 분석되었다(regressed). 이들 속도들은 1% DMSO를 함유하는 억제되지 않은 대조군을 100%로 그리고 효소 없이 수행된 블랭크 대조군을 0%로 사용하여 퍼센트 대조군을 계산하는데 사용되었다. IC₅₀ 값들은 분석 익스플로러®(Assay Explorer®)를 이용하여 퍼센트 대조군 vs. 테스트 화합물 농도를 피팅(fitting)함으로써 계산되었다.

[0052] hERG-채널 분석 (분석 2)

[0053] 세포들: HEK (인간 배아 신장, human embryonic kidney) 293 세포들이 안정적으로 hERG cDNA로 형질전환(transfected)되었다.

[0054] 피펫들 및 용액들:

[0055] 세포들은 이하를 함유하는 배스(bath) 용액 (mM): NaCl (137), KCl (4.0), MgCl₂ (1.0), CaCl₂ (1.8), 글루코스 (10), HEPES (10), NaOH로 pH 7.4, 으로 관류(superfused)되었다. 패치 피펫들(Patch pipettes)은 수평 풀러(horizontal puller)를 사용하여 보로실리케이트 유리 튜빙으로 제조되었고 다음을 함유하는 피펫 용액으로 충전되었다 (mM): K-아스팔테이트 (130), MgCl₂ (5.0), EGTA (5.0), K₂ATP (4.0), HEPES (10.0), KOH로 pH 7.2. 마이크로전극들의 저항은 2 내지 5 MΩ 범위였다.

[0056] 자극 및 기록:

[0057] 막 전류들은 EPC-10 패치 클램프 증폭기 및 PatchMaster 소프트웨어를 이용하여 기록되었다. hERG-매개 막 전류들은 패치-클램프 테크닉의 전-세포 형상 배열(whole-cell configuration)을 이용하여 35°C 에서 기록되었다. 형질 전환된 HEK293 세포들은 -60 mV의 정류전위(holding potential)에서 클램프 되었고 hERG-매개 불활성화

후 미 전류들이 15 s 간격들로 반복되는 고정된 진폭을 갖는 펄스 패턴을 이용하여 도출되었다. (활성화/불활성화: 2000ms 동안 40 mV; 회복: 2 ms 동안 -120 mV; 2 ms 이내에 40 mV로 램프(ramp); 불활성화 후미 전류: 50 ms에 40 mV). 각각의 펄스-간 간격 동안에 0.2의 인수로 삭감된(scaled down) 4 펄스들이 P/n 누출 감소(leak subtraction)절차를 위하여 기록되었다. R_s 보상 (compensation)이 링킹(ringing)이 없는 기록을 안전하게 허용하는 수준으로 적용되었다.

[0058] 화합물 제조 및 적용:

[0059] 테스트 화합물의 상이한 농도들이 조사되는 각각의 상이한 세포들에 순차적으로 적용되었다. 기저 전류의 정상 상태 수준이 제1 테스트 화합물 농도의 적용 전에 적어도 6 스위프들 동안 측정되었다.

[0060] 테스트 화합물은 DMSO에 용해되어 마스터 저장 용액을 산출하였으며 이는 DMSO로 보다 낮은 농도들이 요구되는 저장 용액으로 더 희석되었다. 세포의 버퍼 내의 최종 희석액은 각각의 실험 시작 전에 1:1000 희석 단계에 의하여 이들 저장액으로부터 신선하게 제조되었다.

[0061] 데이터 분석:

[0062] 피크 전류 진폭들이 램프 후 3 ms에서 +40 mV까지 측정되었다. 기저 및 각각의 농도에 대하여 다음 농도의 적용 전에 마지막 세 스위프들의 피크 전류들이 평균 내어졌다. 누전 전류(Residual currents) (I/I_0)가 각각의 세포에 대하여 실제 평균 피크 전류 및 평균 기저 피크 전류의 분수(fraction)로서 계산되었다.

[0063] 시험관 내(*In vitro*) 인지질중 분석 (분석 3)

[0064] 테스트 화합물들의 인지질중 유발 전위(phospholipidogenic potential)가 인간 조혈 U937 세포 라인을 사용하여 분석되었다. 테스트 원리는 세포들을 형광 염료 나일 레드(Nile red)로 세포들을 염색함으로써 인지질 함유량을 분석하는 것이었다.

[0065] U937 세포들은 세포 배양 플레이트들에 10 % FBS, 1 % DMSO, 및 0.005 % 겐타마이신을 함유하는 RPMI 배지 내에 0.5×10^6 cells/mL로 씨딩(seed) 되었다. 상기 세포들은 이후 상이한 농도의 테스트 화합물들과 함께 또는 이들 없이 표준 배양 조건들 하에서 48 시간 동안 배양되었다.

[0066] 수확을 위하여 세포들은 130x g에서 4 분 동안 원심 분리되었으며 PBS로 한번 세척되었다. 이후 2x 0.5 mL 세포 현탁액이 비-고정(non-fixed) 세포 측정을 위하여 제조되었다 (프로피디움 아이오다이드 (PI) 생존력 측정을 위하여 0.5 mL 및 나일 레드 측정을 위하여 0.5 mL).

[0067] 남은 세포들은 3.7% 포르말데하이드로 30분 동안 고정되었다. 추가적 원심분리 단계 후 세포들은 1.3 mL 나일 레드 작업 용액 (1 μ g/mL)으로 재현탁되었으며 5 분 동안 실온에서 배양되었다. 상기 세포 현탁액은 이후 3 mL PBS로 두번 세척되었고 130x g으로 4분 동안 원심분리되었다. 상청액은 버려졌으며 세포들은 0.5 mL PBS로 재현탁 되었으며 유동 세포 분석법(flow cytometry) 측정을 위하여 보관되었다.

[0068] 0.5 mL 비-고정된 세포 샘플들의 나일 레드 염색을 위하여, 50 μ L의 사용 준비된 나일 레드 용액 (10 μ g/mL) 이 샘플 당 첨가되었다. 샘플들은 얼음 위에 5분 동안 유지되었다. 그 후에, 이들은 4 mL PBS로 한번 세척되었고 (4°C, 250x g로 8분 동안) 마지막으로 400 μ L의 PBS에 재현탁되고 유동 세포 분석법(flow cytometry) 측정을 위하여 보관되었다.

[0069] 생존력 측정을 위하여, 12.5 μ L의 사용 준비된 PI 용액 (10 μ g/mL)이 0.5 mL 비-고정된 세포 현탁액에 첨가되었다. 얼음 상에서 15 분 동안 배양 후, 샘플들은 Coulter Epics XL/MCL 세포 유동 분석기를 사용하여 세포 유동 분석되었다.

[0070] 각각의 샘플들의 세포들의 생존력은 채널 2 (568-590 nm)에서 PI 함유량의 세포유동 분석 측정으로 측정되었다. 살아있는 그리고 죽은 세포들 사이의 형광-의존적 차이에 대한 컷-오프 게이트들(Cut-off gates)은 세포 배양배지 대조군 샘플들의 분석에 기초하여 정의되었다.

[0071] 대조군 샘플들에 비하여 ≥ 90 %의 세포 생존력을 갖는 샘플들만이 인지질중에 대하여 분석되었다. 이를 위하여, 각각의 나일 레드 샘플 (비-고정된 그리고 고정된 샘플들)이 채널 1 (504-541 nm) 및 채널 4 (660-680 nm)에서 세포 유동 분석으로 측정되었다.

[0072] 각각의 채널에 대하여, 테스트 샘플의 상대적 나일 레드 형광 강도가 대조군 샘플들과 비교하여 계산되었으며 대조군 형광 강도의 백분율로서 표현되었다. 테스트 화합물의 인지질중 유발 전위(phospholipidogenic

potential) 및 제1 효과 농도(FEC, first effective concentration)의 평가는 비-고정된 세포들은 물론 고정된 세포들에 대하여 양쪽 모두의 과장들에서의 형광 강도에 기초하여 수동으로 수행되었다.

시험관 내(In vitro)에서 간 세포 안정성 분석 (분석 4)

간세포 현탁액 내에서 테스트 화합물의 대사 저하가 측정되었다. 냉동 보관된 간세포들은 5% 종 혈청(species serum)을 포함하는 적절한 완충 시스템 (e.g., Dulbeccos modified eagle medium plus 3.5 µg glucagon/ 500 mL, 2.5 mg 인슐린/ 500 mL and 3.75 mg/ 500 mL 하이드로코르티손(hydrocortison)) 에서 배양되었다. 배양기 (37°C, 10% CO₂)에서 30분 동안 사전 배양을 하고, 테스트 화합물 용액 (80 µM; DMSO 원액을 매개물과 1: 25로 희석한 2mM로 부터) 의 5 µl 를 395 µl 간세포 배양액 (0.25-5 x 10⁶ cells/mL 범위 안에서의 세포 밀도, 일반적으로 1x10⁶ cells/mL ; 테스트 화합물의 최종 농도 1 µM, 최종 DMSO 농도 0.05%)에 첨가되었다.

상기 셀은 6시간 동안 배양되었고, (배양기, 회전 교반기(orbital shaker)) 샘플(25 µl) 들을 0, 0.5, 1, 2, 4 그리고 6 시간마다 채취되었다. 샘플들은 아세토니트릴로 변환되었고, 원심분리로 펠렛(pelleted)되었다 (5분). 상기 상청액은 새로운 96 DeepWellTM 플레이트로 변환되고, 질소 하에서 증발되었고, 재현탁된다. 화합물의 감소는 HPLC-MS/MS에 의해 분석되었다. CL_{int}(시험관내(In vitro)에서 혈액 클리어런스, *in vitro* hepatic intrinsic clearance)은 다음과 같이 측정되었다.

$$CL_{int} = \text{Dose} / \text{AUC} = (C_0 / \text{CD}) / (\text{AUD} + C_{last} / k) \times 1000 / 60$$

C₀: 배양기에서 초기 농도 [µM];

CD: 바이탈 셀에서 셀 밀도[cells/mL];

AUD: 데이터 하 영역 [µM x h];

C_{last}: 마지막 데이터 포인트에서의 농도[µM];

k: 화합물 감소의 회귀 직선의 기울기 [h⁻¹].

시험관내에서 간 내인성 클리어런스(hepatic intrinsic clearance)의 측정은 고유의 생체 내 간 클리어런스까지 확장되었고, 간 모델(잘-교반된 모델)에 의해 생체 내 혈액 클리어런스(CL) 를 다음과 같이 예측하여 이용해왔다.

$$CL_{int, in vivo} [\text{mL/min/kg}] = (CL_{int} [\mu\text{L/min}/10^6 \text{ cells}] \times \text{간 세포질} [10^6 \text{ cells/g 간}] \times \text{간 요소} [\text{g/kg 몸무게}]) / 1000$$

$$CL [\text{mL/min/kg}] = CL_{int, invivo} [\text{ml/min/kg}] \times \text{간 혈류} [\text{ml/min/kg}] / (CL_{int, in vivo} [\text{ml/min/kg}] + \text{간 혈류} [\text{mL/min/kg}])$$

시험관내(In vitro)에서 혈액 클리어런스는 간 혈류의 퍼센트로 변환되었다. (% Qh):

$$\% Qh = CL [\text{mL/min/kg}] / \text{간혈류} [\text{mL/min/kg}] \times 100$$

간세포질, 인간: 1.2 x10⁷ cells/g 간;

간 요소, 인간: 25.7 g/kg 몸무게;

간 혈류, 인간: 21 mL/(min x kg).

랫트 뇌 Aβ 저하(Lowering) 분석 (분석 5)

본 발명의 화합물들의 생체 내(*in vivo*) 효능이 랫트 뇌 Aβ 저하(lowering), 감소(reduction)) 분석으로 입증되었으며, 데이터는 표 3에 제공된다. 5 내지 6 주령의 수컷 Sprague-Dawley 랫트들이 뇌 아밀로이드 펩타이드들 Aβ1-x를 감소시키는 본 발명의 화합물들의 능력을 입증하는데 사용되었다. 화합물들은 표 3에 제시된 일회 투약량으로 1% 폴리소르베이트-80 및 0.5% Natrosol[®] 내에 구강 위관 영양(gavage)을 통하여 투여되었다.

동물들은 복용 3시간 후에 희생되었으며, 뇌들이 절제되었고, 소뇌 및 좌 그리고 우 대뇌로 해부 되었으며 액체 질소 내에 급속-동결되었다.

[0092]

대뇌는 4℃에서 유리 Dounce 호모게나이저를 사용하여 프로테아제 억제제들 (cOmplete, 로슈 어플라이드 사이언스(Roche Applied Science))이 보충된 20 mM 트리스-HCL, pH 8.5, 0.2% 트라이톤-X100 (중량 당 5 볼륨들)에서 균질화 되었다(homogenized). 상기 균질화물(homogenate)은 120,000×g에서 60 분 동안 4℃로 원심 분리되었으며, 상청액은 수집되었고 화학루미네센스 탐지(chemiluminescent detection) (메소-스케일 디스커버리(Meso-Scale Discovery), Rockville, MD (MSD))로 면역 분석을 사용하여 Ab1-x에 대하여 분석되었다.

[0093]

스트렙타비딘 96-웰 플레이트들 (MSD)은 5% 블로커 A 용액 (MSD)으로 1시간 동안 상온에서 회전 교반기(orbital shaker) 상에서 예비-블록(pre-blocked) 되었으며 포스페이트 완충된 식염수 (PBS)로 4회 세척되었다. 상기 웰들은 비오티닐화된(biotinylated) 항체 SIG-39155 (Clone M3.2, 설치류 Aβ의 아미노 애시드들 10-15에 특이적) 20 ng/well로 1시간 동안 실온에서 예비-코팅(pre-coated)되었으며 PBS로 4회 세척되었다. Aβ 1-x 분석을 위하여, 25 μl의 투명화된(cleared) 뇌 용해물들 또는 아니면 Aβ 1-40 표준들 (8-500 pg/ml, 2x 증가(increment)로)이 1시간 동안 실온에서 계속적인 교반과 함께 배양되었다. 상기 웰들은 PBS로 4회 세척되었으며, 25 μl의 탐지 항체(detection antibody) (Sulfo-TAG 표지화된 항-Aβ 40 항체, MSD 제공)가 첨가되었고 1시간 동안 실온에서 배양되었다. PBS로 4회 세척 후, 150 μl의 화학 루미네센스 탐지 시약 (Read 버퍼 T, MSD)이 첨가되었으며, 상기 플레이트는 MSD Sector Imager 6000 기구 상에서 판독되었다. 보정 곡선은 비-선형 4-파라미터 회귀 모델(non-linear four-parameter regression model)로 맞춤(fit) 되었으며, Aβ 1-x 농도들이 투명화된(cleared) 뇌 용해물들을 함유하는 각각의 웰에 대하여 계산되었다. Aβ 저하 퍼센트는 운반체(vehicle) 만으로 처리된 동물들로부터의 뇌들에 대하여 얻어진 평균 Aβ 농도와 차이에 기초하여 계산되었다.

[0094]

표 1은 본원 발명의 화합물들의 이하의 성질들을 나타낸다: 분석 1에서 측정된 바와 같은 BACE1 억제 효능, 분석 2에서 측정된 바와 같은 hERG 억제, 분석 3에서 측정된 바와 같은 인지질층 의 첫번째 영향 농도(FEC) 그리고 분석 4에서 측정된 바와 같은 인지질층의 대사 안정성.

표 1

[0095]

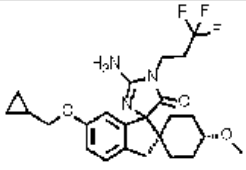
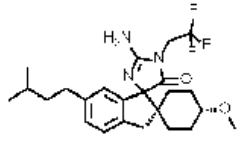
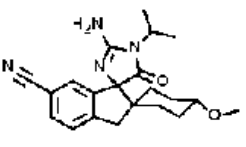
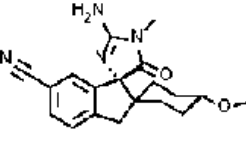
실시예 #	BACE1 IC ₅₀ nM (분석 1)	% 억제 hERG @ 10 μM (분석 2)	인지질층 FEC IC ₅₀ μM (분석 3)	시험관내 (In vitro) 인간 간세포 % Qh @ 1 μM (분석 4)
1	14.6	13	400	0
2	10.3	4.5	400	1.6
3	3.0	20	200	3.1
4	2.7	13	800	6.1
5	2.6	12	400	6.1
6	6.3	1.8	400	11
7	3.4	15	400	13
8	1.9	6	800	19.1
9	10.7	2.5	400	12.4
10	10.6	33	>100	0
11	14.6	19	200	0

12	6.8	15	100	0
13	8.7	12	200	4.2
14	4.5	27	200	5.2
15	9.7	15.2	800	22.9
16	9.4	1.4	200	19

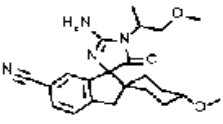
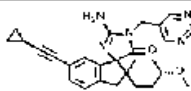
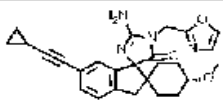
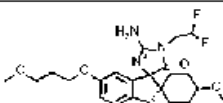
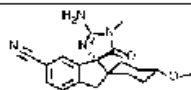
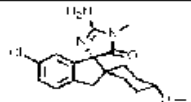
[0096]

표 2는 본 발명의 화합물들이 WO 2010/105179: 1)에 개시된 일부 비교 화합물에 대하여 BACE1 효소 분석 (분석 1)에서 현저하게 낮은 IC₅₀ 억제 값, 현저히 낮은 퍼센트의 hERG , 인지질을 야기하는 현저히 낮은 경향, 현저히 더 큰 상대적인 대사 안정성 (metabolic stability relative)과 관계된 적어도 하나의 다음과 같은 특성들을 보여주는 데이터를 제공한다.

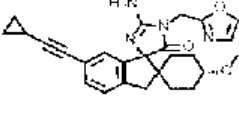
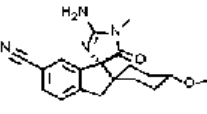
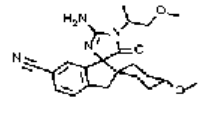
표 2

실시예 #	BACE1 IC50 nM (분석 1)	% 억제 hERG @ 10 μM (분석 2)	인지질증 FEC IC50 μM (분석 3)	시험관내 (<i>In vitro</i>) 인간 인지질증 % Qh @ 1 μM (분석 4)
비교 1				
1	14.6	13	400	0
 428 in WO2010/105179	8.3	87	-	-
 512 in WO2010/105179	3.5	89	-	88
비교 2				
10	10.6	33	>100	0
 121 in WO2010/105179	107	-	-	-
 174 in WO2010/105179	16	90	400	14
실시예 #	BACE1 IC50 nM (분석 1)	% 억제 hERG @ 10 μM (분석 2)	인지질증 FEC IC50 μM (분석 3)	시험관내 (<i>In vitro</i>) 인간 인지질증 % Qh @ 1 μM (분석 4)

[0097]

비교 3				
3	3.0	20	200	3.1
 251 in WO2010/105179	256	-	-	-
비교 4				
12	6.8	15	100	0
 255 in WO2010/105179	1.1	60	25	36
 249 in WO2010/105179	5.1	60	-	8.5
비교 5				
2	10.3	4.5	400	1.6
 602 in WO2010/105179	7.3	36	50	43
 174 in WO2010/105179	16	90	400	14
비교 6				
11	14.6	19	200	0
 172 in WO2010/105179	19	58	100	-
실지에 #	BACE1 IC50 nM (분석 1)	% 억제 hERG @ 10 μM (분석 2)	인지질증 FEC IC50 μM (분석 3)	시험관내 (in vitro) 인간 인지질증 % 0h @ 1 μM (분석 4)

[0098]

 249 in WO2010/105179	5.1	60	-	8.5
비교 7				
8	1.9	6	800	19.1
 174 in WO2010/105179	16	90	400	14
 251 in WO2010/105179	256	-	-	-

분석 5에서 기술됨과 같이 뇌 A β 를 감소시키기 위한 본원 발명의 화합물의 능력은 래트에서 입증되었고, 상기 생체 내 효능들은 표 3에서 제시되어 있다.

표 3

실시예	복용량 (mg/kg)	% A β 감소
1	25	25
2	12.5	40
4	12.5	21
7	25	58
9	25	42

처리 방법

본원 발명은, 신경 퇴행성 질병들, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매로 특성화되는 질병들, 그리고 β -아밀로이드 침착 및/또는 신경원섬유 엉킴의 생성으로 특성화되는 질환들의 치료, 개선(amelioration) 또는 예방을 포함하나 이에 한정되지 않고, β -세크레타아제 효소 (BACE1)의 활성의 억제가 치료에 유용한 것을 특징으로 하는 대상에서, 상승된 β -아밀로이드 침착 또는 β -아밀로이드 수준들로 특성화되는 질병들 또는 질환들의 치료에 유용한 화합물들에 관련된다.

본원 발명의 화합물들은 알츠하이머 질환, 트리소미 21 (다운 증후군), 더취 (Dutch)-타입 아밀로이드증을 가진 유전성 뇌출혈 (HCHWA-D), 노인성 치매, 아밀로이드 뇌혈관병증, 퇴행성 치매, 혈관성 및 퇴행성 기원의 혼합 치매들, 파킨슨병 연관 치매, 진행성 핵성 마비 연관 치매, 피질기저변성(cortical basal degeneration) 연관 치매, 알츠하이머 질환의 미만성 루이소체 타입, 건성 노인성 황반퇴행질환 (AMD), 그리고 녹내장의 치료에 유용하다. "중심 지도형 위축(central geographic atrophy)"으로도 알려진, AMD의 "건성(dry)" 형태(form)는 감각 신경의 망막 하 망막 색소 상피층의 위축으로부터 기인하며, 이는 눈의 중앙 부분의 광 수용체들 (막대형 및 원뿔형)의 상실을 통한 시력 상실을 일으킨다. 현재 이러한 상태를 위하여 이용할 수 있는 내과적 또는 외과적 치료는 없다. 현재까지 이용 가능한 치료(예컨대, 국립 눈 연구소(National Eye Institute)에서 제안함)는 고용량의 항산화제, 루테인(lutein) 및 지아잔틴(zeaxanthin)과 함께 비타민의 보충제들의 사용을 포함하는데, 이

는 건성 황반 변성의 진행을 늦출 수 있다. 녹내장은 눈 안의 액체 압력이 증가하는 질환으로서, 시신경에 회복할 수 없는 손상 및 시력의 손실을 일으킨다. A베타는 실험적 녹내장에서 세포자멸(apoptotic) 망막 신경절 세포들과 코-로컬라이즈(colocalizes)하며 용량- 및 시간-의존적 방식으로 현저한 망막 신경절 세포 자멸사를 일으킨다.

[0105] 따라서, 본원 발명은 약제로서 사용가능 한 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염에 관련된다.

[0106] 더욱이, 본원 발명은 β -세크레타아제 효소 (BACE1)의 활성 억제에 치료적으로 이득이 되는 질환 및/또는 상태의 치료에 화합물을 사용하는 것에 관련된다.

[0107] 더욱이, 본원 발명은 신경 퇴행성 질병들, 인지기능 저하, 인지능력 손상, 치매로 특성화되는 질병들, 그리고 β -아밀로이드 침착 또는 신경원섬유 엉킴의 생성으로 특성화되는 질환들의 치료에 화합물을 사용하는 것에 관련된다.

[0108] 그러므로 본원 발명은 본원 발명의 화합물을 알츠하이머 질환, 트리스미 21 (다운 증후군), 더취(Dutch)-타입 아밀로이드증을 가진 유전성 뇌출혈 (HCHWA-D), 노인성 치매, 아밀로이드 뇌혈관병증, 퇴행성 치매, 혈관성 및 퇴행성 기원의 혼합 치매들, 파킨슨병 연관 치매, 진행성 핵성 마비와 연관된 치매, 피질기저변성에 연관된 치매, 알츠하이머 질환의 미만성 루이소체 타입, 건성 AMD, 그리고 녹내장의 치료에 사용하는 것에 관련된다.

[0109] 본원 발명은 또한 치료가 필요한 환자에서 과도한 BACE1 활성화에 관련되거나 연관된 질병의 치료 방법을 제공하는데, 이는 상기 환자에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 유효 용량을 투여하는 것을 포함한다. 본원 발명은 또한 처치가 필요한 대상에서 BACE1의 활성을 억제하기 위한 방법들을 제공하며, 이는 하나 이상의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 유효 용량을 대상에게 투여하거나 및/또는 이의 수용체와 접촉시키는 것을 포함한다. 본원 발명은 또한 처치가 필요한 대상에서 β -아밀로이드 침착을 개선시키는 방법들을 제공하며, 이는 상기 대상에게 하나 이상의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염의 유효 용량을 투여하는 것을 포함한다.

[0110] 본 발명은 처치가 필요한 대상에서 BACE1 매개 질병의 치료 또는 개선 방법을 포함하는데, 이는 처치가 필요한 대상에게 본원 명세서에 개시된 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염 또는 이의 조성물의 유효 용량을 투여하는 것을 포함한다.

[0111] 본원 명세서에서 사용되는, "대상" 및 "환자"라는 용어는 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 처치가 필요한 포유류, 예컨대, 반려 동물들 (예컨대, 개들, 고양이들 및 이와 유사한 것들), 사육 동물들 (예컨대, 소들, 돼지들, 말들, 양들, 염소들 및 이와 유사한 것들) 그리고 실험 동물들 (예컨대, 랫트들, 마우스들, 기니 피그들 및 이와 유사한 것들)을 의미한다. 전형적으로, 상기 대상은 치료에 필요한 인간이다.

[0112] 본원 명세서에서 사용되는, "처치(treating)" 또는 "치료(treatment)"라는 용어는 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지시한다. 상기 효과는 예방적 (즉, 질병 또는 질환의 발생의 가능성을 감소시키는 것) 또는 부분적으로 또는 실질적으로, 하나 또는 그 이상의 이하의 결과들을 얻는 것을 포함하는 치료적인 것일 수 있다: 질환, 질병 또는 증후군의 정도는 부분적으로 또는 완전히 감소시키는 것; 질병과 연관된 임상적 징후 또는 지표를 호전 또는 개선시키는 것; 또는 질환, 질병 또는 증후군의 진행 가능성을 지연, 억제 또는 감소시키는 것.

[0113] 하루 당 적용할 수 있는 본원 발명에 따른 화합물들의 복용량 범위는 대개 0.1 내지 3000 mg, 바람직하게는 1 내지 2000 mg, 더욱 바람직하게는 10 내지 1000 mg, 가장 바람직하게는, 50 또는 500 mg이다. 각각의 투약량 단위는 편리하게 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 25 내지 250 mg를 함유할 수 있다.

[0114] 사실상의 약학적 유효 용량 또는 치료적 투약량은 물론 당해 분야의 통상의 기술자에게 알려진 요인들, 이를테면 환자의 연령 및 나이, 투여 경로 및 질환의 중증도에 의존할 것이다. 여하한 경우에서, 환자의 독특한 상태에 기초하여 약학적 유효 용량이 전달되도록 하는 방식과 투약량으로 조합이 투여될 것이다.

[0115] **약학 조성물들**

[0116] 본원 발명의 화합물들의 투여를 위하여 적합한 제조물들은 당해 분야의 통상의 기술자에게 명확할 것이며 예를 들면 정제들, 환제들, 캡슐들, 좌제들, 로젠지들, 트로키들, 용액들, 시럽들, 엘릭서제들, 사체트들, 주사제들, 흡입제들 및 산제들, 등을 포함한다. 약학적 활성 화합물(들)의 함량은 전체로서 조성물의 0.1 내지 95 wt.-%, 바람직하게는 5 내지 90 wt.-%의 범위에 있을 것이다.

[0117] 적합한 정제들은 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 본 발명의 화합물들을 공지된 부형제들, 예를 들면 불활성 희석제들, 담체들, 봉해제들, 보조제들, 계면활성제들, 결합제들 및/또는 윤활제들과 혼합함으로써 수득될 수 있다. 정제들은 또한 몇몇의 층으로 구성될 수 있다.

[0118] **조합 요법(Combination Therapy)**

[0119] 일 실시예에서, 본원 발명은 본원 명세서에 기재된 질환 또는 질병을 치료 또는 개선시키기 위한 조합 요법을 포함한다. 조합 요법은 하나 이상의 본원 발명의 화합물을 예를 들면 이하의 그룹에서 선택되는 제제와의 조합을 투여하는 것을 포함한다: 예를 들면, 감마-세크레타아제 억제제들 또는 조절제들; A베타 올리고머들 또는 A베타 피크트릴들의 형성을 차단하는 아밀로이드 응집 억제제들 (예컨대, ELND-005); 직접적으로 또는 간접적으로 작용하는 신경 보호 및/또는 질환-변경 물질들; 항-산화제들 (예컨대, 비타민 E 또는 징코라이드); 항-염증성 물질들 (예컨대, 부수적으로 또는 배타적으로 A베타 저하 성질을 갖는 Cox 억제제들, NSAID들); HMG-CoA 리덕타아제 억제제들 (스타틴들); 아세틸콜린에스테라아제 억제제들 (예컨대, 도네페질, 리바스티그민, 타크린, 갈란타민,; 타크린); NMDA 수용체 길항제들 (예컨대, 메만틴); AMPA 수용체 작용제들; AMPA 수용체 양성 조절제들, AMPAkines, 모노아민 수용체 재흡수(reuptake) 억제제들, 신경전달물질들의 농도 또는 방출을 조절하는 물질들; 성장 호르몬의 분비를 유도하는 물질들 (예컨대, 이부타모렌 메실레이트 및 카프로모렐린); CB-1 수용체 길항제들 또는 역(inverse) 작용제들; 항생제들 (예컨대, 미노사이클린 또는 리팜피신); PDE2, PDE4, PDE5, PDE9, PDE10 억제제들, GABAA 수용체 역(inverse) 작용제들, GABAA 수용체 길항제들, 니코틴 수용체 작용제들 또는 부분적 작용제들 또는 양성 조절제들, 알파4베타2 니코틴 수용체 작용제들 또는 부분적 작용제들 또는 양성 조절제들, 알파7 니코틴 수용체 작용제들 또는 부분적 작용제들 또는 양성 조절제들; 히스타민 H3 길항제들, 5 HT-4 작용제들 또는 부분적 작용제들, 5HT-6 길항제들, 알파2-아드레노수용체 길항제들, 칼슘 길항제들, 무스카린 수용체 M1 작용제들 또는 부분적 작용제들 또는 양성 조절제들, 무스카린 수용체 M2 길항제들, 무스카린 수용체 M4 길항제들, 메타보트로픽(metabotropic) 글루타메이트-수용체 5 양성 조절제들, 항우울제들, 이를테면 시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 설프랄린 및 트라조돈; 불안제거제(anxiolytics), 이를테면 로라제팜 및 옥사제팜; 항정신병약들(antipsychotics), 이를테면 아리피프라졸, 클로자핀, 할로페리돌, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈 및 지프라시돈, 그리고 본 발명에 따른 화합물들의 효능 및/또는 안전성이 증가되거나 및/또는 원치 않는 부작용이 감소되는 방식으로 수용체들 또는 효소들을 조절하는 여타 물질들. 본 발명에 따른 화합물들은 또한 전술한 질환들 및 상태들의 치료를 위하여 면역 요법(예컨대, A베타 또는 이의 일부로의 활성 면역화 또는 인간화된 항-A베타 항체들 또는 나노바디로의 수동 면역화)과 조합하여 사용될 수 있다.

[0120] 조합 요법은 본 발명의 화합물과 하나 또는 그 이상의 여타 제제의 공동-투여, 상기 화합물 및 하나 또는 그 이상의 여타 제제의 순차적 투여, 화합물 및 하나 또는 그 이상의 여타 제제를 함유하는 조성물의 투여, 또는 화합물 및 하나 또는 그 이상의 여타 제제를 함유하는 개별 조성물들의 동시 투여를 포함한다.

[0121] **실험 구역**

[0122] **화합물들의 제조 방법들**

[0123] 본 발명의 화합물들은 쉽게 입수할 수 있는 시약들 및 출발물질들을 이용하여 전통적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 제조에 사용되는 시약들은 상업적으로 입수하거나 아니면 문헌에 개시된 표준 절차들에 의하여 제조될 수 있다.

[0124] 마이크로파 반응들이 CEM 반응기에서 discovery SP 시스템 또는 Biotage, Initiator 60 EXP를 이용하여 수행되었다. NMR 데이터가 제공되는 경우, 스펙트럼들이 Varian-400 (400 MHz)에서 수득되었다. 스펙트럼은 양성자 수, 다중도들, 어떤 경우에는 중수소화된(deuterated) 용매를 참조하여 부수적으로 지시된 커플링 상수들을 가지고 테트라메틸실란으로부터 다운필드로(downfield) ppm으로서 보고된다. 화합물들은 이하에 기재된 바와 같이 기초 분취형(basic preparative) HPLC 방법에 의하여 정제되었다.

[0125] 방법 1:

[0126] 이동 상 A: 0.05% 암모니아 용액과 물; 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/분; 탐지: UV 220 nm / 254 nm; 컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*30 mm*5 um; 컬럼 온도: 30°C

[0127]	분 단위 시간	%A	%B
[0128]	0.0	68	32
[0129]	12.00	38	62
[0130]	12.20	0	100
[0131]	13.5	0	100
[0132]	13.7	90	10

[0133] 방법 2:

[0134] 이동상 A: 0.05% 암모니아 용액과 물; 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/분; 탐지: UV 220 nm / 254 nm; 컬럼: Durashell C18 250*30 mm*5 μ m; 컬럼 온도: 30°C

[0135]	분 단위 시간	%A	%B
[0136]	0.0	67	33
[0137]	12.00	47	53
[0138]	12.20	0	100
[0139]	13.5	0	100
[0140]	13.7	90	10

[0141] LC-MS 데이터가 이하의 크로마토그래피 조건을 이용하여 획득되었다:

[0142] 방법 1:

[0143] HPLC 시스템: Waters ACQUITY; 컬럼: Waters ACQUITY CSHTM C18 1.7 μ M

[0144] 가드 컬럼: Waters Assy. Frit, 0.2 μ M, 2.1 mm; 컬럼 온도: 40°C

[0145] 이동상: A: TFA: 물 (1 : 1000, v:v) 이동상 B: TFA: ACN (1: 1000, v:v); 유속: 0.65 mL/min; 주입 부피: 2 μ L; 획득 시간: 대략 1.5 분.

[0146] 기울기 프로그램:

[0147]	시간 (분)	B%
[0148]	0	10
[0149]	0.8	90
[0150]	1.20	90
[0151]	1.21	10

[0152] 질량 분석계 파라미터들

[0153] 질량 분석계: Waters SQD; 이온화: 양이온 전기스프레이 이온화(ESI(Positive Electrospray Ionization)); 스캔 모드 (0.2초마다 100-1400 m/z); ES 모세관 전압: 3.5 kv; ES 콘(Cone) 전압: 25 v 소스 (Source) 온도 : 120°C; 디솔베이션(Dissolution) 온도: 500°C; 디솔베이션 가스 유동: 질트로겐 셋팅 650 (L/h); 콘(Cone) 가스 유동: 질트로겐 셋팅 50 (L/h)

[0154] 방법 2:

[0155] HPLC 시스템: Waters Alliance / DA-와 MS-Detector ; 컬럼: Waters XBridge C18 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m; 컬럼

온도: 60℃.

[0156] 이동상: A: TFA: 물 (1 : 1000, v:v) 이동상 B: MeOH; 유속: 4 mL/min.

[0157] 기울기 프로그램:

[0158]	시간(분)	B%
[0159]	0	5
[0160]	1.6	100
[0161]	1.85	100
[0162]	1.9	5

[0163] 방법 3:

[0164] HPLC 시스템: Waters Alliance / DA-와 MS-Detector ; 컬럼: Waters XBridge C18 4.6 x 30 mm, 3.5 μm; 컬럼 온도: 60℃.

[0165] 이동상: A: TFA: 물 (1 : 1000, v:v) 이동상 B: ACN; 유속: 5 mL/min.

[0166] 기울기 프로그램:

[0167]	시간(분)	B%
[0168]	0	3
[0169]	0.2	3
[0170]	1.6	100
[0171]	1.7	100

[0172] 방법 4:

[0173] HPLC 시스템: Waters Alliance / DA-와 MS-Detector ; 컬럼: Waters XBridge C18 4.6 × 30 mm, 3.5 μm; 컬럼 온도: 60℃.

[0174] 이동상: A: TFA: 물 (1 : 1000, v:v) 이동상 B: MeOH; 유속: 4 mL/min.

[0175] 기울기 프로그램:

[0176]	시간(분)	B%
[0177]	0	5
[0178]	0.2	5
[0179]	1.5	100
[0180]	1.75	100
[0181]	1.85	5

[0182] 화합물들의 SFC 분리 및 특성화는 다음의 방법 하에 수행되었다.

[0183] 방법 A:

[0184] 기구: Thar SFC 80; 컬럼: AD 250 mm*30 mm, 5 μm; 이동상: A: 초임계 CO₂, B:

[0185] IPA (0.05% DEA), 60 ml/분에서 A: B = 80:20 ; 컬럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 Bar;

[0186] 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220nm.

[0187] 방법 B:

[0188] 기구: SFC MG2; 컬럼: OJ 250 mm*30 mm, 5 μm; 이동상: A: 초임계 CO₂, B: MeOH(0.05% DEA), 70 ml/분에서 A: B =90:10 ; 컬럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 Bar 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm

[0189] 이하의 기술들, 용매들 및 시약들은 이하의 약어에 의하여 지시될 수 있다.

약어	의미
ACN	아세토니트릴
Boc	<i>tert</i> -부톡시 카르보닐 또는 <i>t</i> -부톡시 카르보닐
Boc ₂ O	<i>di-tert</i> -부틸-디카보네이트
brine	포화 수성 NaCl
DAST	(디에틸아미노) 설퍼 트리플루오라이드
DCM	메틸렌 클로라이드
DIEA	디이소프로필 에틸 아민
DMA	디메틸 아세트아미드
DMF	디메틸 포름아미드
DMSO	디메틸 설펡사이드
Et	에틸
dppf	1,1-비스(디페닐포스피노)페로센
EDCI	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드
EtI	에틸 이오다이드

[0190]

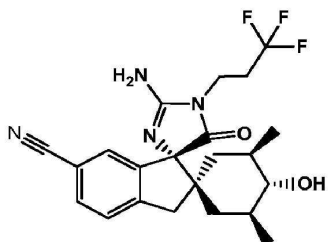
약어	의미
Et ₃ N	트리에틸아민
Et ₂ O	에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
h	시간 (s)
HPLC	고속 액체 크로마토그래피
LDA	리튬 디이소프로필아마이드
min	분
MeOH	메탄올
MeI	메틸 이오다이드
Me	메틸
Me ₂ S	디메틸 설파이드
MsCl	메탄 설포닐 클로라이드
mL	밀리리터
mmol	밀리몰
mg	밀리그램
NaOMe	소듐 메톡사이드
NCS	N-클로로숙시나마이드

[0191]

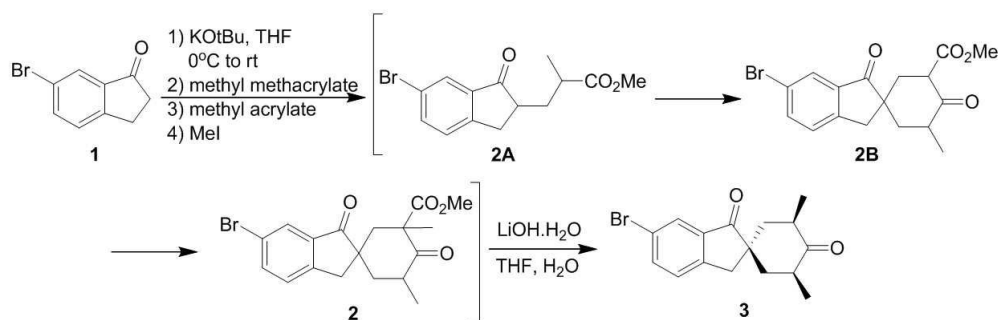
약어	의미
PdCl ₂ dppf	[1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
PE	석유에테르
rt	상온
sat.	포화된
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
<i>t</i> -BuOK	포타슘 <i>tert</i> 부톡사이드
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> 부틸 리튬
<i>t</i> -BuNH ₂ -BH ₃	<i>tert</i> 부틸아민-보란 혼합체
<i>t</i> -BuOOH	<i>tert</i> 부틸 퍼록사이드
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트 애시드
TFAA	트리플루오로아세트 애시드 안하이드라이드
THF	테트라하이드로퓨란
Ti(OEt) ₄	티타늄 테트라에톡사이드
TLC	얇은 층 크로마토그래피
TMSI	트리메틸실릴 이오다이드
v	부피

약어	의미
XPhos	디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이소-프로필-1,1'-바이페닐
Zn(CN) ₂	시아나화아연

실시예 1

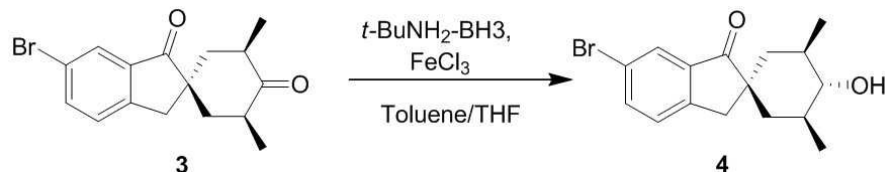


단계 1. 중간생성물 3의 합성.



0℃에서 무수 THF (1L) 내의 6-브로모-인단-1-원 (6-bromo-indan-1-one, 100.00 g, 473.8 mmol)의 혼합물에 *t*-BuOK (58.5 g, 521.2 mmol)이 첨가되었다. 5분 후, 이 혼합물은 실온까지 가온되었고, 메틸 메타크릴레이트 (49.8 g, 53.2 mL, 497.5 mmol, 1.05 당량)가 한 번에 첨가되었고, 또 다른 10분 동안 교반되었다. 2시간 후, 메틸 아크릴레이트 (49.0 g, 51.2 mL, 568.6 mmol, 1.2 당량)가 이 반응 혼합물에 첨가되었다. 실온에서 3시간 동안 교반된 후, MeI (101 g, 44.3 mL, 710.7 mmol, 1.5 당량)가 이 반응 혼합물에 첨가되었고, 이 혼합물은 16시간 동안 더 교반되었다. 이어서 물(1L)이 첨가된 후, LiOH·H₂O (79.5 g, 1895 mmol, 4.0 당량)가 첨가되었다. 이 혼합물은 28시간 동안 상온에서 교반되었다. THF는 감압 하에 제거되었다. 이 잔류물은 물(1L)로 희석되었고, 여과되었고, 이 여액이 중성이 될 때까지 물로 세척되었다. 이 생성물은 MeOH로 세척되어 중간생성물 3을 50 g 제공하였다.

단계 2. 중간생성물 4의 합성.

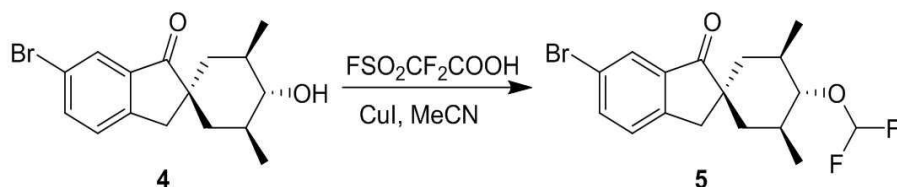


FeCl₃ (6.0 g, 37.0 mmol)와 톨루엔 (60 mL)의 혼합물이 0℃까지 냉각되었다. THF (48 mL) 내의 중간생성물 3 (11.9 g, 37.0 mmol)의 혼합물이 이 혼합물에 첨가되었다. 이 혼합물은 0℃에서 5분 동안 교반되었고, -10℃까지 냉각되었다. THF (12 mL) 내의 *t*-BuNH₂·BH₃ 용액 (3.5 g, 40.7 mmol)이 -10℃에서 이 반응 혼합물에 첨가되었다. 이 반응 혼합물은 약 -10℃에서 30분 동안 교반되었고, HCl 수용액 (6 N, 10 mL)에 키텝(quenched)되었으며, 약 0℃에서 30분 동안 교반되었고, 상온까지 가온되었다. 이 혼합물은 THF를 제거하기 위해 농축되었고, 톨루엔 (60 mL)이 첨가되었다. 수성층은 제거되었고, 유기상은 물 (3 × 60 mL)로 세척되었다. 이 유기상은 절반 부피로 농축되었고, 용액을 수득하기 위해 50℃까지 가열되었고, 0℃까지 1시간에 걸쳐서 냉각된 후 1시간 동안 0℃에서 유지시켰다. 이 고체는 여과되었고, 0℃의 차가운 톨루엔(12 mL)으로 여과되었고, 진공 하에 건조되어 화합물 4 (9.93 g)을 얻었다.

[0202] LC-MS (방법 1): $t_R = 1.24$ min, MS (ESI) m/z 323.1 $[M+H]^+$.

[0203] 1H -NMR(CDC $_3$): δ 7.889-7.894 (s, 1H), 7.671-7.696 (d, 1H), 7.311-7.332 (d, 1H), 3.605 (s, 1H), 2.981 (s, 2H), 1.769-1.797 (m, 4H), 1.072-1.082 (m, 2H), 1.019-1.056 (m, 6H).

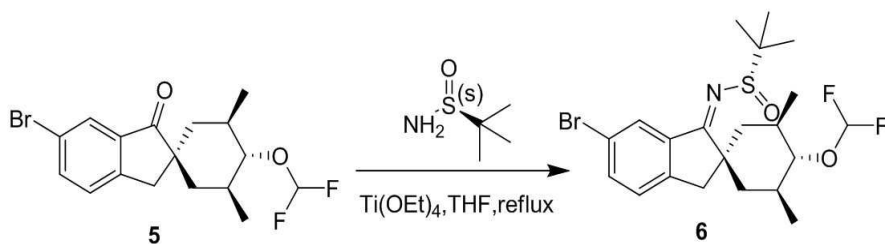
[0204] 단계 3: 중간생성물 5의 합성.



[0205]

[0206] ACN(120 mL) 내의 중간생성물 4 (6.0 g, 18.6 mmol) 와 CuI (0.71 g, 3.72 mmol, 0.2 당량)의 혼합물은 60℃까지 가열되었고, 2-(플루오로설포닐)디플로토아세트산 (2-(fluorosulfonyl)difluoroacetic acid, 13.2 g, 74.4 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 20분 동안 60℃에서 교반되었다. 이 혼합물은 냉각되었고, 물로 퀀칭 (quenched) 되었고, EtOAc로 추출되었다. 이 결합 유기상은 물과 함수로 세척되었고, 무수 Na $_2$ SO $_4$ 로 건조되었고, 농축되어 15 g의 미정제 생성물을 제공하였고, 실리카겔 컬럼 (용리액: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 300: 1 내지 50: 1)으로 정제되어, 중간생성물 5 (4.6 g)을 제공하였다.

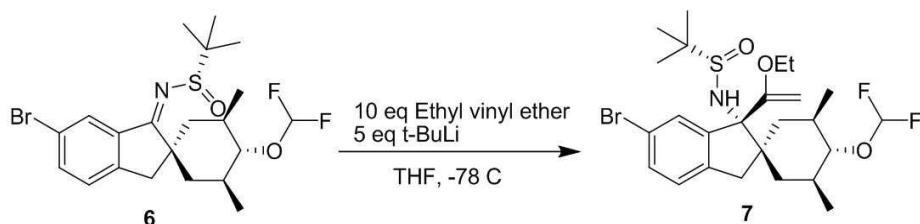
[0207] 단계 4: 중간생성물 6의 합성.



[0208]

[0209] 건조된 THF (40mL) 내의 상기 중간생성물 5 (3.4 g, 9.2 mmol) 과 티타늄(IV) 에톡사이드 (21 g, 92 mmol)의 혼합물이 1시간 동안 상온에서 교반되었다. (S)-N-tert-부틸설파마이드 (4.5 g, 36.8 mmol)이 첨가되었고, 이 반응 혼합물은 12시간 동안 질소 대기 하에 80℃에서 교반되었다. 이 반응 혼합물은 냉각되었고, 물 (400 mL)이 첨가되었다. 이 혼합물은 여과되었고, 이 수성층은 에틸 아세테이트 (3 × 400 mL)로 추출되었다. 이 분리된 유기상은 Na $_2$ SO $_4$ 로 건조되었고, 감압 하에 농축되었다. 이 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리액: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 20: 1)로 정제되어 중간생성물 6 (3.9 g)을 얻었다.

[0210] 단계 5: 중간생성물 7의 합성.

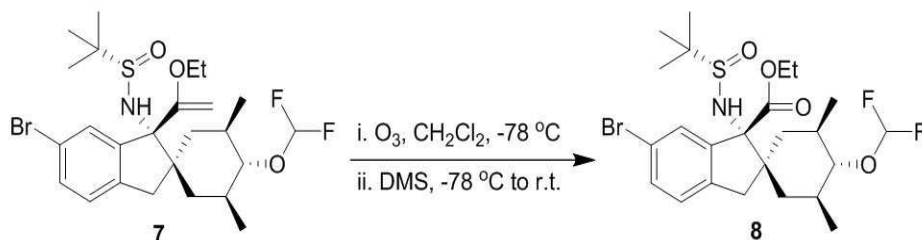


[0211]

[0212] *t*-BuLi 용액 (32 mL, 41.0 mmol, hexan 내에서 1.3 M)에 -78℃에서 질소 대기 하에 무수 THF (50 mL) 내의 에틸

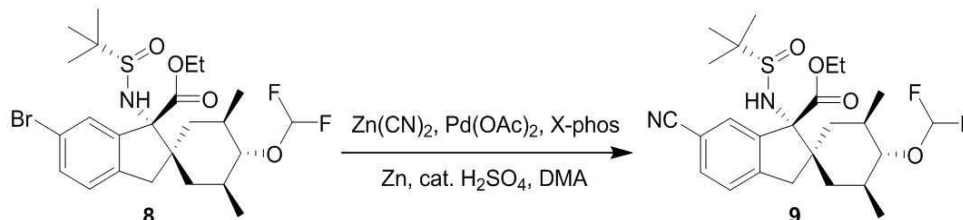
비닐 에테르 (7.05 g, 82 mmol) 용액이 적가되었고, 이 혼합액은 20분 동안 교반되었다. 이 결과 혼합물은 또 다른 45분 동안 0℃에서 교반되었고, -78℃ 까지 냉각되었다. 무수 THF (80 mL) 내의 중간생성물 **6** (3.9 g, 8.2 mmol) 을 포함한, -78℃에서 예비-냉각된 용액은 적가되었고 이 혼합물은 -78℃에서 2시간 동안 교반되었다. 상기 반응은 포화된 NH₄Cl (50 mL) 수용액으로 퀸칭(quenched)되었고, 에틸 아세테이트 (3 × 300 mL)로 추출되었다. 이 유기상은 결합되었고, 감압 하에 농축되었다. 이 비정제 생성물은 분취형 HPLC (preparative HPLC, 방법 2)에 의해 정제되었고, 중간생성물 **7** (3.3 g)을 제공하였다.

단계 6: 중간생성물 8의 합성.



중간생성물 **7** (10 g, 18.2 mmol) 은 DCM (5: 1, 100 mL) 내의 MeOH 용액에 첨가되었고, -78℃ 까지 냉각되었다. 오존은 20분 동안 이 혼합물을 통해 버블링되었다. 추가 10분 동안 교반된 후, 이 혼합물은 15분 동안 질소로 퍼지(purged)되었고, -78℃에서 Me₂S (20mL) 로 처리(treated)되었다. 이것은 상온까지 가온되었고, 상온에서 3시간 동안 교반되었다. 용매는 감압 하에 제거되었고, 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리액: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 20: 1 내지 5: 1)로 정제되어, 중간생성물 **8** (6 g)을 수득하였다.

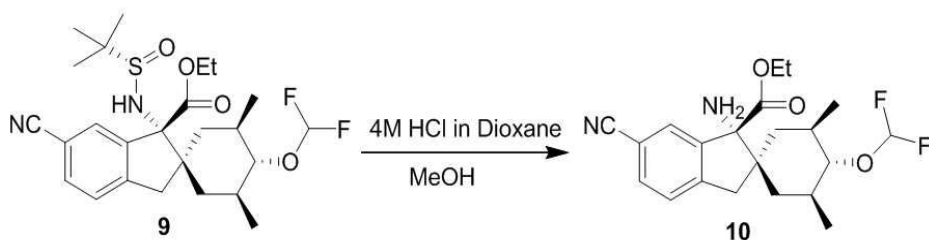
단계 7: 중간생성물 9의 합성.



농축된 황산(48 μL)에 DMA (20 mL)가 첨가되었고, 이 용매는 질소에 20분 동안 퍼지(purged)되었다. 50ml 둥근 바닥 플라스크는 질소 하에 Pd(OAc)₂ (0.3 g)와 Xphos (1.25 g)가 채워졌고, 위의 용매가 옮겨졌다. 이 결과 혼합물은 30분 동안 80℃ 에서 가열되어 혼합물 A를 얻었다.

다른 플라스크에, DMA (50 mL)는 질소로 퍼지(purged)되었고, 중간생성물 **8** (2.2 g, 4.0 mmol), Zn(CN)₂ (0.5 g, 4.0 mmol) 및 아연 가루(zinc dust, 14.1 mg) 가 첨가되었다. 이 혼합물 A는 이 용액에 첨가되었고, 이 결과 혼합물은 1시간 동안 90℃에서 가열되었다. 이 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, 물 (100 mL)과 에틸아세테이트 (100 mL)로 희석되었고, 10분 동안 교반되었다. 이 혼합물은 셀라이트로 여과되었고, 유기층은 분리되었다. 수성층은 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 물, 함수로 세척되었고, 건조되었고, 이 용매는 감압 하에 제거되었다. 이 잔류물은 중간생성물 **9** (1.5 g)를 얻기 위해 실리카겔 플래시 컬럼(석유 에테르: 에틸 아세테이트; 20: 1 내지 3: 1)으로 정제되었다.

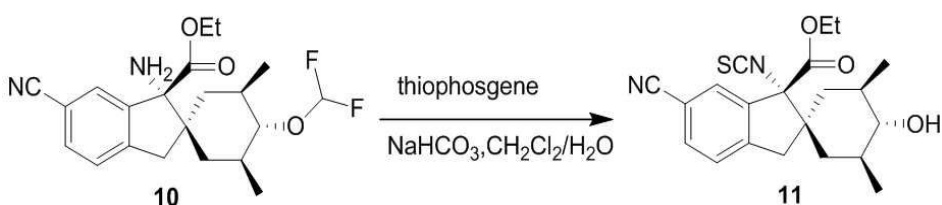
[0220] 단계8: 중간체 10의 합성.



[0221]

[0222] MeOH (11 mL) 내의 중간생성물 **9** (0.5 g, 1.01 mmol)의 혼합물에 디옥산 내의 HCl (4 M, 2.25 mL)이 첨가되었다. 이 결과 혼합물은 1시간 동안 교반되었다. 이 용매는 감압 하에 제거되었고, 미정제된 중간생성물 **10** (529 mg)을 제공하였으며, 이는 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

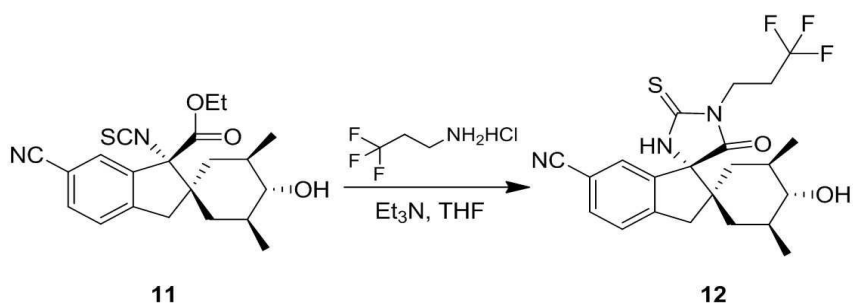
[0223] 단계9: 중간생성물 11의 합성.



[0224]

[0225] DCM (6 mL) 내의 중간생성물 **10** (529 mg, 1.35 mmol)의 용액에 물 (6 mL)과 NaHCO₃ (1.13 g, 13.5 mmol)가 상온에서 첨가되었다. 격렬한 교반 하에 티오포스젠 (310 mg, 2.7 mmol)이 첨가되었으며, 이 혼합물은 1시간 동안 교반되었다. 이 유기층은 분리되었고, 수성층은 DCM (3 × 40 mL)로 추출되었다. 유기층은 결합되었고, 합수 (2 × 40 mL)로 세척되었고, 건조되었고, 그리고 이 용매는 감압 하에 제거되어 미정제된 중간생성물 **11** (520 mg)을 제공하였으며, 이는 추가적 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

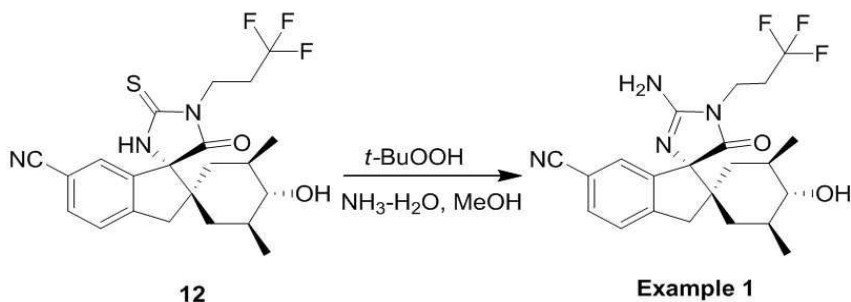
[0226] 단계 10: 중간생성물 12의 합성.



[0227]

[0228] THF (10 mL) 내의 중간생성물 **11** (200 mg, 0.52 mmol)의 혼합물에 3, 3, 3-트리플루오로-프로필아민 하이드로클로라이드 (156 mg, 1.04 mmol)와 TEA (526 mg, 5.2 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 상온에서 밤새 교반되었다. 이 반응은 물로 희석되었고, EtOAc(30 mL)로 추출되었다. 이 유기층은 결합되었고, 합수(10 mL)로 세척되었으며, Na₂SO₄로 건조되었고, 여과되었으며, 감압 하에 농축되어 미정제 생성물을 얻었다. 이 잔류물은 분취형 TLC (preparative TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트; 1: 1)로 정제되어 중간생성물 **12** (265 mg)를 얻었다.

단계 11: 실시예 1의 합성.



MeOH (10 mL) 내의 중간생성물 **12** (265 mg, 0.59 mmol)의 혼합물에 수산화암모늄 수용액 (1.5 mL)과 $t\text{-BuO}_2\text{H}$ (0.8 mL, 노난(nonane) 내에서 5.0 M 용액)가 첨가되었다. 이 혼합물은 상온에서 16시간 동안 교반되었고, 포화된 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액 (0.5 mL)에 킨칭(quenched)되었다. 이 잔류물은 EtOAc (20 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배(partitioned)되었다. 이 유기층은 분리되었고, 함수(10mL)로 세척되었고, Na_2SO_4 로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에 농축되었다. 이 잔류물은 분취형 HPLC (preparative HPLC, 방법 2)로 실시예 **1** (86.9 mg)의 화합물을 제공하도록 정제되었다.

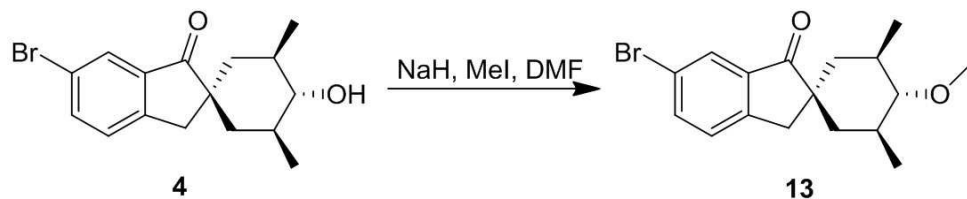
LC-MS (방법 1): $t_R = 0.92$ min, MS (ESI) m/z 435.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -NMR (CD_3OD): δ 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.82-3.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.15 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.56 (m, 3H), 1.23-1.79 (m, 5H), 0.956-1.02 (m, 7H).

^{19}F NMR: δ -66.64.

중간생성물 20의 합성

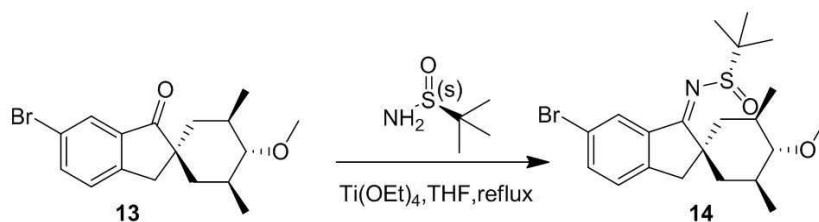
단계 1: 중간생성물 13의 합성.



0°C 에서 DMF (200 mL) 내의 중간생성물 **4** (20.0 g, 61.9 mmol)의 혼합물에 NaH (5.0 g, 123.8 mmol)가 첨가되었고, 이 혼합물은 0°C 에서 15분 동안 교반되었다. 메틸 아이오다이드 (17.6 g, 123.8 mmol)가 0°C 에서 첨가되었고, 이 혼합물은 상온까지 가온되었고, 상온에서 1.5시간 동안 교반되었다. 이 혼합물은 물로 킨칭(quenched)되었고, EtOAc로 추출되었다. 이 결합 유기상은 물 다음 함수로 세척되었고, 건조되었고, 미정제된 생성물을 제공하도록 농축되었고, 이는 중간생성물 **13** (20 g)을 제공하도록 실리카겔 컬럼(석유 에테르: 에틸 아세테이트; 30:1 내지 5:1)으로 정제되었다.

[0239]

단계 2: 중간생성물 14의 합성.



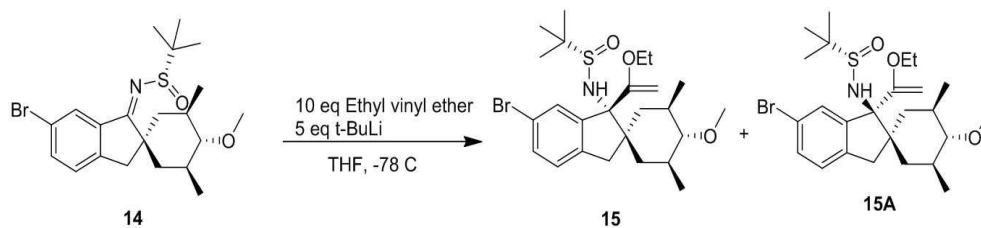
[0240]

[0241]

건조된 THF (200 ml) 내에서 중간생성물 **13** (20.0 g, 59.3 mmol)과 티타늄(IV)에톡사이드(108.2 g, 474.4 mmol)가 1시간 동안 상온에서 교반되었다. (S)-N-tert-부틸설파아마이드 (29 g, 237.2 mmol)가 첨가되었고, 이 결과 혼합물은 하룻밤 동안 질소 대기 하 80℃ 에서 교반되었다. 이 반응 혼합물은 냉각되었고, 물 (400 ml)이 첨가되었다. 이 혼합물은 여과되었고, 이 수성층은 에틸 아세테이트 (3 × 400 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기상은 건조되었고 감압 하에 농축되어 미정제 중간생성물을 제공하였다. 이는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유에테르 : 에틸 아세테이트; 20: 1)로 정제되어 중간생성물 **14** (18.4 g)를 수득하였다.

[0242]

단계3: 중간생성물 15의 합성.



[0243]

[0244]

t-BuLi (131 mL, 170.3 mmol, hexan 내에서 1.3 M) 는 질소 하에 -78 °C 에서 무수 THF (100 mL) 내의 에틸비닐 에테르 용액(12.3 g, 170.3 mmol, 5.0 당량)에 적가되었고, 이 혼합물은 20분 동안 교반되었다. 이 결과 혼합물은 0℃에서 또 다른 45분 동안 교반되었고, -78℃ 에서 재냉각되었다. -78℃ 에서 무수 THF (50 mL) 내의 예비-냉각된 중간생성물 **14** 용액 (15.0 g, 34.1 mmol)이 적가되었고, 이 혼합물은 -78℃에서 2시간 동안 교반되었다. 이 반응 혼합물은 포화된 NH₄Cl 수용액(50mL)에서 퀘칭(quenched)되었고, EtOAc (3 × 300 mL)로 추출되었다. 이 유기상은 결합되었고, 감압 하에 농축되어 잔류물을 제공하였고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 50: 1 내지 3: 1)로 정제되어 중간생성물 **15** (11 g)과 **15A** (1.44 g)를 각각 제공하였다.

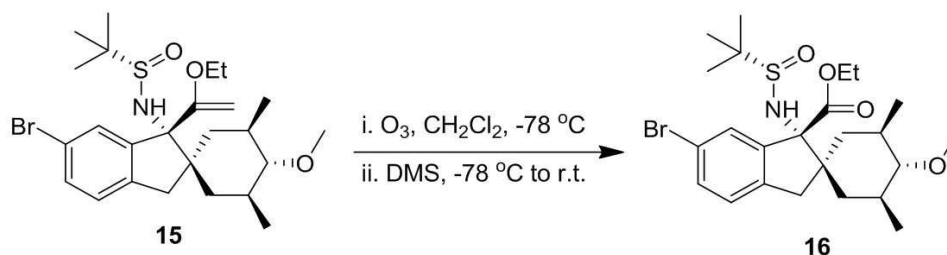
[0245]

LC-MS (방법 1) tR = 5.67 min; MS (ESI) m/z 514.2 [M+H]⁺.

[0246]

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.546 (s, 1H), 7.454-7.479 (d, 1H), 7.208-7.228 (d, 1H), 4.620-4.755 (d, 1H), 4.373-4.381 (m, 1H), 4.048-4.055 (m, 1H), 3.844-3.903 (m, 2H), 3.458-3.474 (s, 3H), 2.986-3.000 (m, 2H), 2.326-2.377 (m, 1H), 1.969-2.001 (m, 1H), 1.671 (s, 1H), 1.457-1.520 (t, J=12Hz, 3H), 1.373-1.408 (m, 2H), 1.328 (s, 9H), 1.169-1.278 (m, 5H), 1.073-1.106 (d, 3H).

단계 4: 중간생성물 16의 합성.

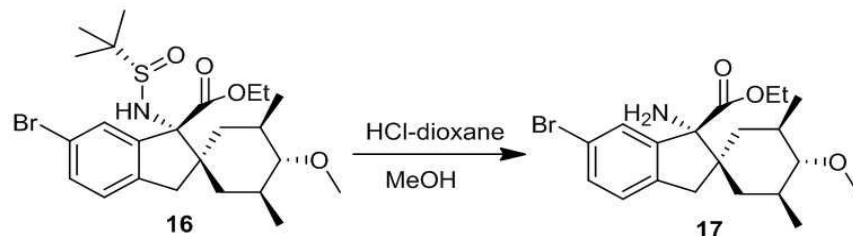


중간생성물 15 (4.8 g, 9.37 mmol)에 MeOH (5:1, 40 mL) 내의 DCM의 혼합물이 첨가되었고, 이 혼합물은 -78℃ 까지 냉각되었다. 오존은 20분 동안 이 혼합물을 통해 버블링 되었다. 이 혼합물은 10분 동안 질소로 퍼지 (purged)되었고, -78℃ 에서 Me₂S (10 mL)로 처리(treated)되었다. 이 혼합물은 상온까지 가온되었고, 상온에서 3시간 동안 교반되었다. 이 용매는 진공 하에 제거되었고, 이 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트; 20: 1 내지 8: 1)로 정제되어 중간생성물 16 (3.5 g)를 얻었다.

LC-MS (방법 1): tR = 1.30 min; MS (ESI) m/z 516.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.84 (s, 1H), 7.42-7.44 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.09-7.11 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.26-4.39 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.93-2.97 (d, J = 15.6Hz, 1H), 2.70-2.74 (d, J = 15.2Hz, 1H), 2.22-2.30 (t, J = 10.0Hz, 1H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.61-1.66 (m, 1H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 4H), 1.14 (s, 9H), 1.06-1.08 (d, J = 6.0Hz, 3H), 0.89-0.91 (d, J = 6.0Hz, 3H), 0.67-0.74 (m, 1H).

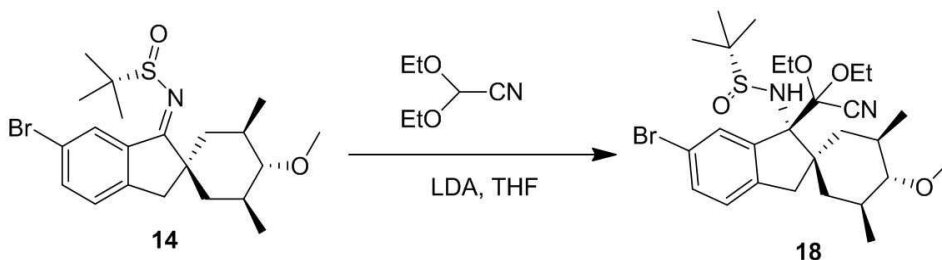
단계 5: 중간생성물 17의 합성.



MeOH (10 mL) 내의 중간생성물 16 (5.1 g, 10 mmol) 혼합물이 디옥산 내의 HCl (4.0 M, 8.0 mL)에 첨가되었다. 이 결과 혼합물은 1시간 동안 교반되었다. 용매는 감압 하에 제거되어 미정제 중간생성물 17 (6.0 g)를 제공하였으며, 이는 추가적 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

중간생성물 17의 대안적 합성

단계 1: 중간생성물 18의 합성.

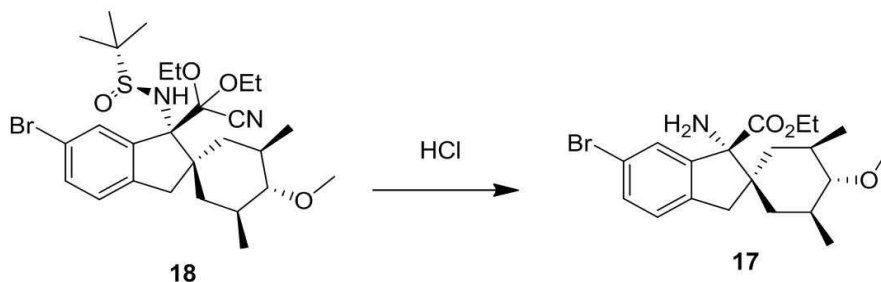


중간생성물 14 (5.00 g, 11.4 mmol), 디에톡시아세토니트릴 (3.5 mL, 24.4 mmol) 및 THF (50 mL)의 혼합물이 -7℃까지 냉각되었으며 LDA (25.0 mL, 45.0 mmol, THF/헵탄/에틸벤젠 내에서 1.8M)로 적하되며 처리

(treated)되었다. 이 혼합물은 -7℃ 내지 -2℃에서 2시간 동안 교반되었으며, 이후 물 (50 mL) 및 포화 수성 NH₄Cl (25 mL)로 퀀칭(quenched)되었다. 헥산들 (100 mL)이 첨가되었으며, 층들이 분리되었다. 이 유기층은 물, 함수로 세척되었고, 감압 하에 농축되어 미정제된 중간생성물 **18** (9.00 g)를 제공하였으며 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다.

LC-MS (방법 1): $t_R = 3.74 \text{ min}$, MS (ESI) m/z 523.2/525.2 $[M-OEt+H]^+$

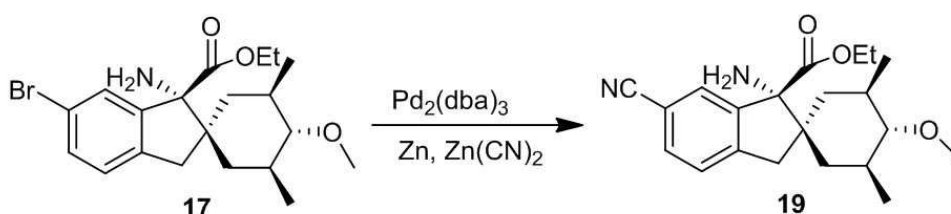
단계 2: 중간생성물 17의 합성.



EtOH (30 mL) 내의 위의 중간생성물 **18** (9.00 g, 11.4 mmol)의 혼합물이 수성 HCl (6 N, 20 mL)로 처리 (treated)되었다. 이 반응 혼합물은 75℃ 에서 24시간 동안 가열되었으며 상온까지 냉각되었다. 이 반응은 톨루엔 (50 mL)으로 추출되었고, 수성상은 이후 NaOH 수용액 (2N, ~60 mL)으로 염기성화 (pH = 8) 되었다. 톨루엔 (100 mL)이 첨가되었고, 이 혼합물은 10분동안 교반되었다. 이 유기층은 분리되었고, 수성 NaHCO₃ 및 함수로 세척되었고, 감압 하에 농축되었다. 헥산들이 첨가되었고 이 용액은 감압 하에 농축되어 미정제된 중간생성물 **17** (3.47 g)를 제공하였으며 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다.

LC-MS: $t_R = 0.86 \text{ min}$, MS (ESI) m/z 410.2/412.2 $[M+H]^+$

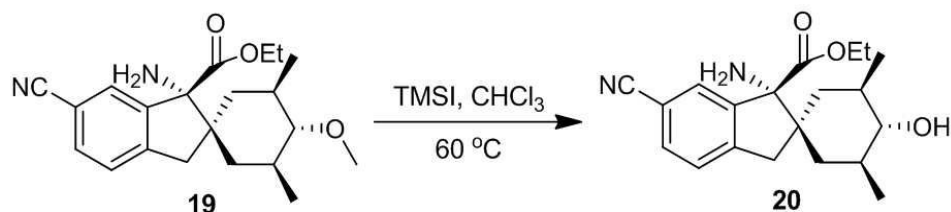
단계 6: 중간생성물 19의 합성.



질소 하의 화합물 **17** (500 mg, 1.9 mmol), Zn(CN)₂ (300 mg, 2.6 mmol), Pd₂(dba)₃ (150 mg, 0.16 mmol), dppf (160 mg, 0.32 mmol) and DMF (15 mL) 내의 아연 가루 (Zinc dust, 60 mg, 0.9 mmol)의 혼합물은 CEM 마이크로 웨이브 반응기에서 3시간 동안 120℃까지 가열되었다. 이 혼합물은 진공 하에 농축되었고, 잔류물은 실리카겔 컬럼 (용리액: 석유 에테르: 에틸 아세테이트; 20: 1 내지 8: 1)로 정제되어, 중간생성물 **19** (300 mg)을 얻었다.

LC-MS: $t_R = 0.880$; MS (ESI) m/z 308.1 $[M+H]^+$.

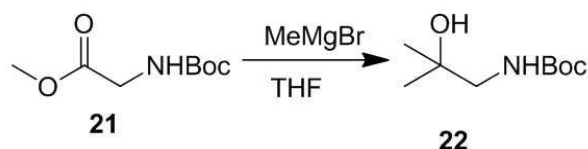
단계 7: 중간생성물 20의 합성.



CHCl₃ (20 mL) 내의 중간생성물 **19** (3.1 g, 7.4 mmol)의 용액에 TMSI (10 mL)가 첨가되었고, 2시간 동안 65°C에서 교반되었다. 이 혼합물은 상온까지 냉각되었고, 포화된 Na₂S₂O₃ (10 mL), 포화된 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)이 첨가되었고, 이 혼합물은 10분 동안 교반되었다. 이 잔류물은 DCM (40 mL)과 물 (10 mL) 사이에서 분리되었다. 이 유기층은 분리되었고, 함수 (10 mL)로 세척되었고, Na₂SO₄로 건조되었고, 여과되었고, 진공 하에 농축되어 미정제 중간생성물 **20** (2.6 g)을 제공하였으며, 이는 추가적 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

중간생성물 26의 합성

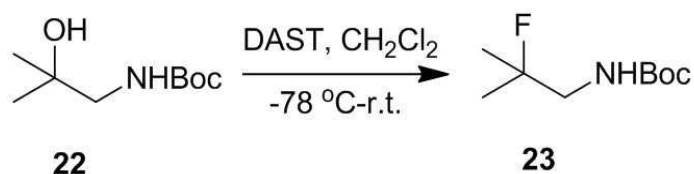
단계 1: 중간생성물 22의 합성.



무수 THF (20 mL) 내의 중간생성물 **21** (2.0 g, 10.6 mmol)의 혼합물에 메틸 마그네슘 브로마이드 (14 mL, 42 mmol, Et₂O 내에서 3.0 M)가 -30°C에서 질소 대기 하에 첨가되었다. 이 혼합물은 4시간 동안 -30°C에서 교반되었고, 물 (40 mL)을 첨가하면서 퀀칭되었다(quenched), 0°C에서 수성 HCl(1 M, 50 mL)로 교반되었다. 이 혼합물은 분리되었고, 수성층은 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 함수 (2 × 50 mL)로 세척되었고, 건조되었고, 여과되었으며, 진공 하에 농축되어 중간생성물 **22** (2.1 g)을 제공하였고, 이는 직접적으로 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

¹H NMR: (CDCl₃): δ 4.97 (br, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.17 (br, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (s, 6H).

단계 2: 중간생성물 23의 합성.

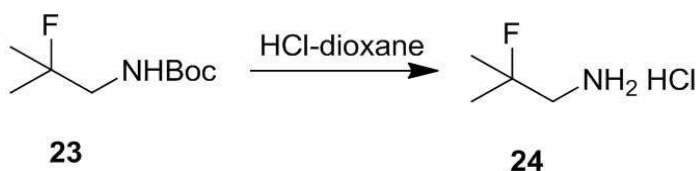


무수 DCM (50 mL) 내의 중간생성물 **22** (3.0 g, 15.9 mmol) 혼합물에 DAST (2.3 mL, 17.4 mmol)가 -78°C에서 질소 대기 하에 첨가되었다. 이 혼합물은 -78°C에서 1시간 동안 교반되었고, 상온까지 하룻밤 동안 가온되었다. 이 혼합물은 0°C까지 냉각되었고, 0°C에서 교반되면서 포화된 NaHCO₃ (30 mL) 수성층을 천천히 첨가하면서 퀀칭(quenched)되었다. 이 혼합물은 분리되었고, 이 수성층은 DCM (2 × 20 mL)으로 추출되었다. 이 결합 유기층은 함수 (2 × 30 mL)로 세척되었고, 건조되었고, 여과되었고 진공 하에 농축되어 미정제된 중간생성물 **23** (2.5 g)을 수득했고, 이는 직접적으로 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0279] ^1H NMR: (CDCl_3): δ 4.82 (br, 1H), 3.30-3.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.24-3.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[0280] ^{19}F NMR: (CDCl_3): δ -144.93.

[0281] 단계 3: 중간생성물 24의 합성.



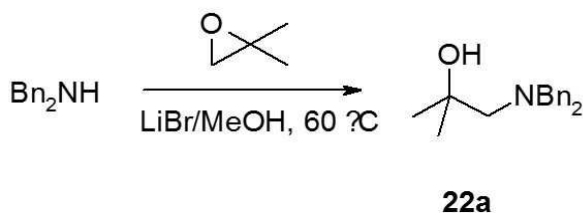
[0282]

[0283] 무수 DCM (10 mL) 내의 중간생성물 23 (2.0 g, 10.5 mmol, 미정제) 혼합물에 디옥산 내의 HCl (4 M, 10 mL, 40 mmol)을 교반하여 첨가되었다. 이 혼합물은 용매가 감압 하에 제거된 시간 이후에, 2시간 동안 상온에서 교반되었다. 이 잔류물은 DCM-석유 에테르 (1: 1, 3×10 mL)의 혼합물로 처리(treated)되었고, 이 침전물은 모아져 진공 하에 건조되었고 미정제 중간생성물 24 (1.1 g)를 얻었으며, 이는 정제 없이 직접적으로 다음 단계에 사용되었다.

[0284] ^1H NMR: (CD_3OD): δ 3.15-3.25 (d, J = 20.0 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H). ^{19}F NMR: (CDCl_3): δ -147.59.

[0285] 중간생성물 24는 다음 순서를 따라 디벤질 아민으로부터 대안적으로 얻을 수 있다.

[0286] 단계 1: 중간생성물 22a의 합성



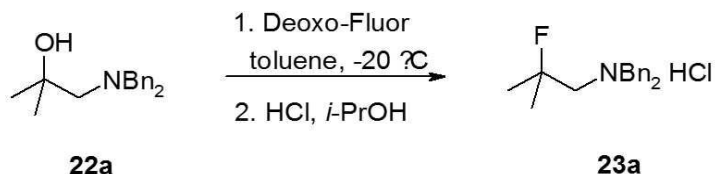
[0287]

[0288] MeOH (3.8 mL) 내의 LiBr (1.66 g, 19.06 mmol, 0.2 당량)의 슬러리에 약 20 - 25 $^\circ\text{C}$ 에서 Bn_2NH (18.80 g, 95.30 mmol, 1.0 당량)가 첨가되었다. 65 $^\circ\text{C}$ 이하의 온도를 유지하기 위한 비율로 이소부틸렌 옥사이드 (10.31 g, 142.95 mmol, 1.5 당량)가 첨가되었다. 상기 첨가가 끝난 후, 이 혼합물은 6시간 동안 약 60 $^\circ\text{C}$ 에서 교반되었다. 이 혼합물은 약 20 $^\circ\text{C}$ 까지 냉각되었고, 톨루엔 (37.6 mL)과 물 (18.8 mL)이 첨가되었다. 약 5분 동안 교반된 후, 이 층은 분리되었다. 유기상은 진공 하에 오일로 농축되었고, 톨루엔이 첨가되었고, 이 용액은 다시 오일로 증류되었다. 화합물 22a는 톨루엔 용액(33.88 g, 75.1 wt.%)으로서 99% 수율로 얻어졌고, 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다.

[0289] ^1H NMR: (CDCl_3): δ 1.11 (s, 6H), 2.42 (s, 1H), 2.56 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 7.23 - 7.35 (m, 10H).

[0290]

단계 2: 중간생성물 23a의 합성



[0291]

[0292]

무수 톨루엔 (40 mL) 내의 중간생성물 **22a** (10.32 g, 75.1 wt.%, 28.77 mmol) 용액은 -20℃까지 냉각되었다. -10℃ 아래의 온도를 유지하면서 디옥소-플루오르(Deoxo-Fluor (7.0 g, 31.64 mmol, 1.10 당량))가 적가되었다. 이 혼합물은 3시간 동안 -20℃에서 -10℃까지 교반되었다. 이 반응은 10℃ 이하의 온도로 유지하면서 KOH 수용액 (85 wt.% KOH 펠렛의 6.46 g, 96.86 mmol, 물 25.84 g에서 3.40 당량)을 첨가하며 퀀칭(quenched)되었다. 이 혼합물은 상온까지 가온되었고, 이 층은 분리되었다. 이 유기층은 물 (3 × 25 mL)로 세척되었다. 이 유기상은 진공 하에 농축되었고, 이 함수량이 < 200 ppm 까지 헵탄으로 급속하게 증류되었다. 이 미정제 화합물은 헵탄 (25 mL)으로 희석되었고, 실리카겔 패드 (8 g 실리카겔)로 여과되었다. 이 실리카겔 패드는 헵탄 (2 × 20 mL)으로 린싱(rinsed)되었고, 이 결합 헵탄 여액은 진공 하에 최소 부피까지 증류되었고, 이 소프로판올로 급속도로 증류되었다. 이소프로판올 (40 mL)가 첨가되었고, 이 용액은 -10℃까지 냉각되었다. 이 소프로판올 내의 하이드로젠 클로라이드 용액(8.3 mL, 5.2 N, 43.16 mmol, 1.50 당량)은 30℃ 아래의 온도로 유지되는 동안 첨가되었다. 20-25℃에서 1시간 동안 교반된 후, 이 혼합물은 75℃까지 가열되어 깨끗한 용액을 얻었고, 15분 동안 이 온도로 유지되었다. 이 혼합물은 20 - 25℃까지 냉각되었고, 2 - 3시간 동안 이 온도에서 교반되었다. 이 고체는 여과되었고, 헵탄으로 세척되었고, 20-25℃에서 진공 하에 건조되어 65% 수율로 하얀색 고체 (5.74 g, 91 wt.%)의 생성물을 얻었다.

[0293]

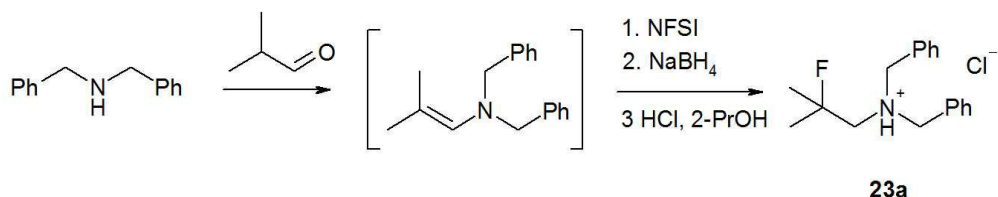
¹H NMR: (CDCl₃): δ 1.31-1.35 (d, *J* = 21.5 Hz, 6H), 3.35-3.38 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 4.39-4.45 (dd, *J* = 18.6 Hz, *J* = 3.5 Hz, 4H), 7.50-7.62 (m, 10H).

[0294]

¹⁹F NMR: (CDCl₃): δ -143.58.

[0295]

중간생성물 **23a**는 다음 단계를 따라 디벤질 아민으로부터 대안적으로 얻을 수 있다.



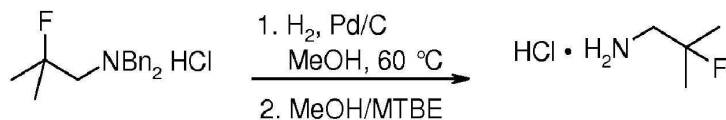
[0296]

[0297]

던-스탁 트랩 (이소부티르알데하이드로 미리 채워진) 반응 용기 장치는 디벤질아민 (40.06 g, 203.06 mmol), 이소부티르알데하이드 (19.04 g, 264.98 mmol, 1.30 당량) 그리고 톨루엔 (20 mL)으로 채워졌다. 이 혼합물은 ~115℃ 온도까지 점차적으로 상승되는 동안 ~4시간 이내에 물 (~3.8 mL)을 제거하기 위해 질소 하에 환류되며 가열되었다. 이소부티르알데하이드와 톨루엔의 초과량은 그리고나서 감압 하에 증류되었다. 이 미정제 액체는 -10℃까지 냉각되었고, *N,N*-디메틸 아세트아마이드 (100 mL) 내의 *N*-플루오로벤젠설포나미드 (NFSI, 76.84 g, 243.67 mmol, 1.20 당량)가 20℃ 이하로 천천히 첨가되었다. 이 혼합물은 완벽한 변환 (complete conversion, 5 - 20 시간)까지 상온에서 교반되었다. 이 혼합물은 0℃까지 냉각되었고, *N,N*-디메틸 아세트아마이드(48 mL) 내의 NaBH₄ (4.22g, 111.68 mmol, 0.55 당량) 용액이 20℃ 이하에서 첨가되었다. 첨가 후, 이 혼합물은 2.5시간 동안 상온에서 교반되었다. 이 혼합물은 10℃까지 냉각되었고, 물 (40 mL) 내의 NaOH 용액 (10.56 g, 263.98, 1.50 당량)이 천천히 첨가되었으며, (가스는 방출되었다.) 이어 물 200 mL도 첨가되었다. 이 혼합물은 0.5시간 동안 상온에서 교반되었고, 헵탄 (250 mL)로 추출되었다. 이 유기층은 물 (2 × 150 mL)로 세척되었고, 상용 압력(normal pressure, 115 °C까지) 증류되었다. 2-프로판올 (150 mL)이 첨가되었고, 이 혼합물은 용매 (50 mL)를 제거하기 위해 증류되었다. 아세트 안하이드라이드 (2.07 g, 20.29 mmol, 0.10 당량)는 ~30℃에서 첨가되었

고, 0.5 시간 동안 교반되었다. 이 혼합물에 -30°C 에서 2-프로판올 (54 mL, 243.67 mol, 1.20 당량) 내의 4.5 M HCl이 첨가되었다. 이 결과 현탁액은 1시간 동안 60°C 에서 교반되었고, 1시간 내에 20°C 까지 냉각되었다. 이 고체는 여과되었고, 2-프로판올 (50 mL)로 린싱(rinsed)되었으며, 건조되어 74% 수율로 흰색 고체(**23a**) (47.46 g, 97.7% 순도)를 얻었다.

단계 3: 중간생성물 24의 합성



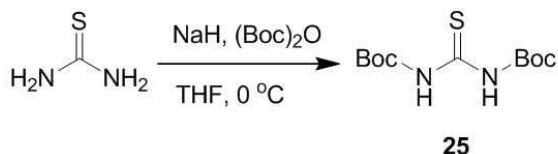
23a

24

수소 용기 (hydrogenation vessel)에 탄소 담지 팔라듐 (palladium on carbon, 50%를 물로 적셔준, 0.53 g, 0.25 mmol, 0.01 당량), **23a** (8.74 g, 89.5 wt.%, 25.41 mmol, 1.00 당량)와 메탄올 (24 mL)을 채웠다. 이 혼합물은 60°C 에서 5 - 8시간 동안 수소 400 psi로 수소화되었다. $20 - 25^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각된 후, 이 혼합물은 셀라이트 패드로 여과되었고, 이 패드는 MeOH로 린싱(rinsed)되었다. 이 용매는 50°C 에서 진공 하에 증류되어 4-5 mL의 부피가 되었다. MTBE (25 mL)는 슬러리를 형성하도록 이 혼합물에 적가되며 교반되었다. 50°C 에서 30분 동안 교반된 후, 이 혼합물은 $20 - 25^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각되었고, 1시간 동안 이 온도에 유지되었으며, 여과되었다. 이 고체는 MTBE로 린싱(rinsed)되었고, 그리고 나서 25°C 에서 4시간 동안 진공 하에 건조되었다. 화합물 **24**는 흰색 고체 (3.24 g, 96 wt.%) 상태로 96% 수율로 수득되었다.

^1H NMR: (CD_3OD): 1.44-1.49 (d, $J = 21.2$ Hz, 6H), 3.13-3.18 (d, $J = 19.7$ Hz, 2H). ^{19}F NMR: (CDCl_3): δ -147.55.

단계 4: 중간생성물 25의 합성.

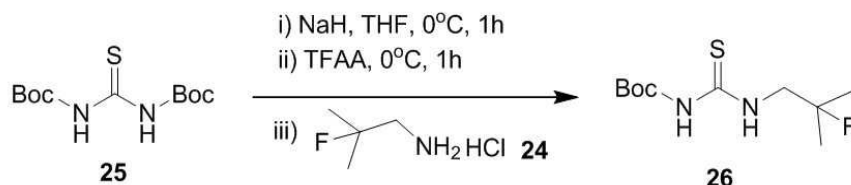


25

0°C 에서 아르곤 하에 THF (5.0 L) 내의 티오우레아(thiourea, 23.0 g, 302 mmol)의 교반된 혼합물에 NaH (29.9 g, 755 mmol, 미네랄 오일 내에서 60%)가 첨가되었다. 5분 후, 상기 얼음 베스는 제거되었고, 이 반응 혼합물은 상온에서 10분 동안 교반되었다. 이 혼합물은 0°C 까지 냉각되었고, Boc_2O (138 g, 635 mmol)가 첨가되었다. 얼음 베스는 이 온도에서 30분 동안 교반된 후 제거되었다. 이 결과 슬러리는 또 다른 2시간 동안 상온에서 교반되었다. 이 반응은 포화된 NaHCO_3 (500 mL) 수용액으로 퀸칭(quenched)되었고, 물 (5.0 L)에 부어졌으며, EtOAc (3×2.0 L)로 추출되었다. 결합 유기층은 Na_2SO_4 로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에 농축되어 중간생성물 **25** (80.0 g)을 제공하였으며, 이는 추가적 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

LCMS (방법 1): $t_R = 1.15$ min, MS (ESI) m/z 575.2 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$.

단계 5: 중간생성물 26의 합성.



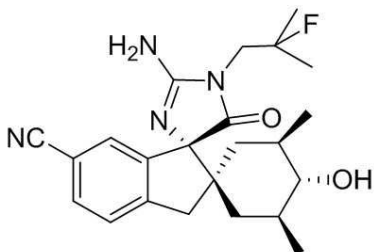
중간생성물 **25** (3.9 g, 14.2 mmol)와 무수 THF (285 mL)의 혼합물이 0 °C에서 NaH (0.68 g, 17.0 mmol, 미네랄 오일 내에서 60%)에 첨가되었고, 이 혼합물은 1시간 동안 교반되었고, 그리고 TFAA (2.20 mL, 15.6 mmol)가 첨가되었으며, 교반이 추가적으로 1시간 동안 계속되었다. 이후, 미리-혼합된 무수 THF (130 mL) 내의 Et₃N (3.96 mL, 28.40 mmol)와 중간생성물 **24** (2.0 g, 15.6 mmol)의 혼합물이 첨가되었고, 이 결과 혼합물은 상온에서 하룻밤 동안 교반되었다. 물 (150 mL)는 이 반응에 퀀칭(quit)하기 위해 첨가되었고, 이 혼합물은 EtOAc (3 × 200 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 건조되었고, 여과되었고, 용매는 감압 하에 제거되었다. 잔류물은 실리카겔 플래시 컬럼 (용리액: 석유 에테르: 에틸 아세테이트; 50: 1 내지 8: 1 까지)에 의해 정제되어 중간생성물 **26** (2.49 g)을 제공하였다.

LC-MS (방법 1): t_R = 1.08 min, MS(ESI) m/z 194.8 [M-55]⁺.

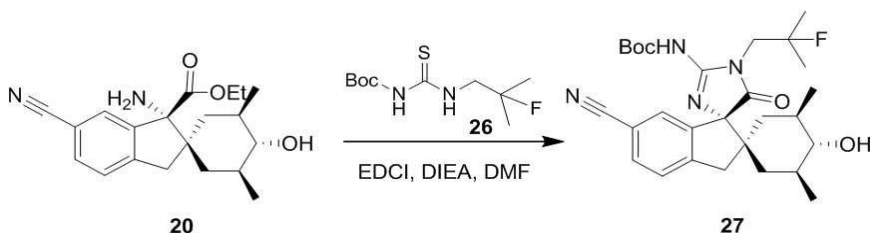
¹H NMR (CD₃OD): δ 3.88-3.93 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

¹⁹F NMR (CD₃OD): δ -144.15

실시예 2



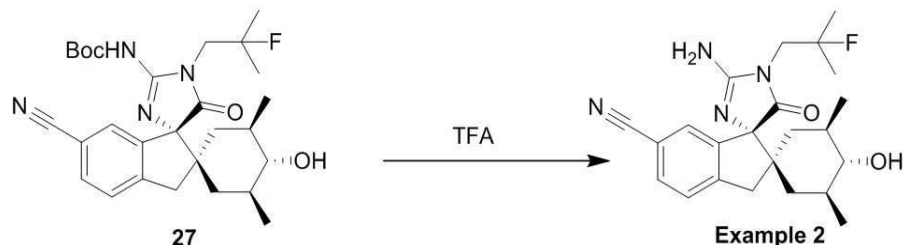
단계 1: 중간생성물 27의 합성.



DMF (5 mL) 내의 중간생성물 **20** (550 mg, 1.61 mmol)의 용액에, 중간생성물 **26** (425 mg, 1.69 mmol), EDCI (614 mg, 3.22 mmol)와 DIEA (416 mg, 3.22 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 36시간 동안 상온에서 교반되었다. EtOAc (200 mL)가 첨가되었고, 물 (20 mL)이 첨가되었고, 이 혼합물은 10분 동안 교반되었다. 유기층은 분리되었고, 물 (3 × 20 mL), 함수(3 × 50 mL)로 세척되었고, 건조되었고, 용매는 감압 하에 건조되어 미정제 생성물을 제공했다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트; 5: 1)로 정제되어, 중간생성물 **27** (547 mg)을 제공하였다.

[0317] LC-MS: $t_R = 1.14$; MS (ESI) m/z 513.3 $[M+H]^+$.

[0318] 단계 2: 실시예 2의 합성.



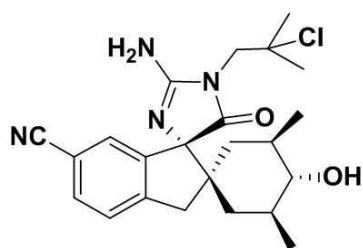
[0319]

[0320] DCM (5 mL) 내의 중간생성물 **27** (400 mg, 0.56 mmol)의 혼합물에 TFA (1 mL)이 첨가되었고, 이 혼합물은 2시간 동안 상온에서 교반되었다. 이 혼합물에, 포화된 NaHCO_3 용액 (10 mL)이 첨가되었고, 10분 동안 교반되었다. 이 혼합물은 DCM (10 mL) 과 물 (10 mL) 사이에서 분리되었다. 이 유기층은 분리되었고, 함수 (10mL)로 세척되었고, Na_2SO_4 로 건조되었고, 감압 하에 정제되었다. 잔류물은 분취형 HPLC (preparative HPLC)과 SFC 방법 A에 의해 정제되어 실시예 2의 화합물 (303.9 mg)을 제공하였다.

[0321] LC-MS (방법 1): $t_R = 0.90$ 분, MS (ESI) m/z 413.2 $[M+H]^+$.

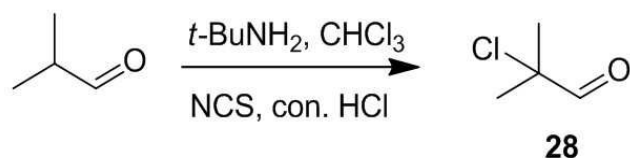
[0322] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7.63–7.65 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.49–7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.69–3.76 (m, 2H), 3.26–3.30 (m, 1H), 3.15–3.19 (m, 1H), 2.55–2.59 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.79–1.84 (m, 1H), 1.27–1.63 (m, 11H), 1.03–1.09 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.00–1.01 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H), 0.96–0.97 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$: (CD_3OD): δ -139.5.

[0323] 실시예 3



[0324]

[0325] 단계 1: 중간생성물 28의 합성.



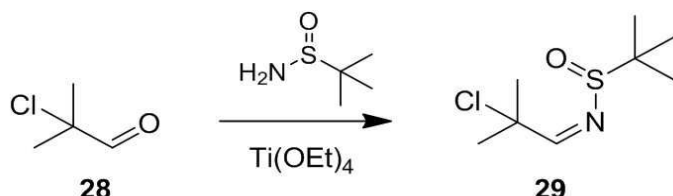
[0326]

[0327] 2-메틸 프로판올 (9.3 g, 129 mmol)이 0°C에서 $t\text{-BuNH}_2$ (4.75 g, 129 mmol)에 첨가되었고, 2시간 동안 상온에서 교반되었다. CHCl_3 (130 mL) 혼합물이 첨가되었고, 이 혼합물은 Na_2SO_4 로 건조되었고, 여과되었다. 이 결과 용액에, 0°C에서 NCS (18.20 g, 136 mmol)가 첨가되었고, 5시간 동안 상온에서 교반되었다. 물 (100 mL)은 이 반응 혼합물에 부어졌고, 이 혼합물은 CHCl_3 (3 × 100 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 물 (200 mL)로 세척되었고, 건조되었고, 감압 하에 농축되었다. 이 결과 잔류물에, 농축된 HCl이 첨가되었다. 이 혼합물은 5시간 동안

상온에서 교반되었고, 포화된 NaHCO_3 (200 mL)이 첨가되었다. 이 생성물은 CHCl_3 로 추출되었고, 잔류물은 중간 생성물 **28** (2 g)을 얻기 위해 대기 압력에서 증류되었다.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.44 (s, 1H), 1.65 (s, 6H).

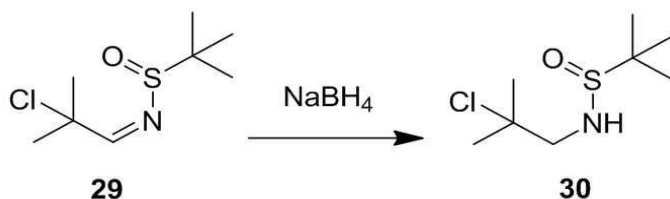
단계 2: 중간생성물 **29**의 합성.



무수 THF (22 mL) 내의 중간생성물 **28** (1.06 g, 10 mmol)과 티타늄(IV) 에톡사이드(2.72 mL, 12 mmol)의 혼합물에 (±)-N-tert-부틸설파아마이드 (1.21 g, 9 mmol)가 첨가되었다. 이 결과 혼합물은 질소 대기 하에 환류되며 4시간 동안 교반되었다. 이 반응 혼합물은 냉각되어졌고, 물 (20 mL)이 첨가되었다. 이 결과 혼합물은 여과되었고, 수성층은 에틸 아세테이트 (3×20 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기상은 Na_2SO_4 로 건조되었고, 감압 하에 농축되어 중간생성물 **29** (1 g)을 제공했다.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.94 (s, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.14(s, 9H).

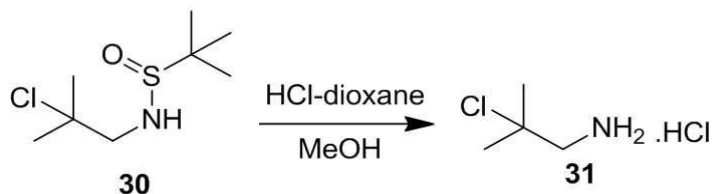
단계 3: 중간생성물 **30**의 합성.



무수 THF (5 mL) 내의 중간생성물 **29** (0.7 g, 3.33 mmol)의 용액에 0°C에서 NaBH_4 (0.25 g, 6.66 mmol)가 첨가되었다. 이 반응 혼합물은 16시간 동안 상온에서 교반되었고, 이 반응은 NH_4Cl 용액 (5 mL), KHCO_3 수용액 (20mL), 그리고 EtOAc (20 mL)로 퀀칭(quenched)되었다. 이 수성층은 EtOAc (2×20 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 건조되었고, 감압 하에 농축되어 미정제된 중간생성물 **30** (260 mg)을 수득했고, 이는 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용되었다.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.40-3.45 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 1.55-1.57 (m, 6H), 1.23 (s, 9H).

단계 4: 중간생성물 **31**의 합성.



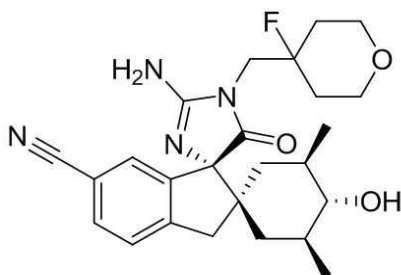
건조된 MeOH (3 mL) 내의 중간생성물 **30** (450 mg, 2.12 mmol)의 혼합물에 디옥산 내의 HCl (4 M, 2 mL)이 첨가되었다. 이 결과 혼합물은 상온에서 2시간 동안 교반되었다. 이 용매는 감압 하에 제거되어, 미정제 생성물 **31**을 제공했고, 이는 다음 단계에서 추가적인 정제없이 사용되었다.

실시예 3은 단계 10에서의 중간생성물 **31**을 이용하여 실시예 1과 유사한 절차에 의하여 합성되었다.

[0341] LC-MS (방법 1): $t_R=0.86$ 분, MS (ESI) m/z 429.2 $[M+H]^+$.

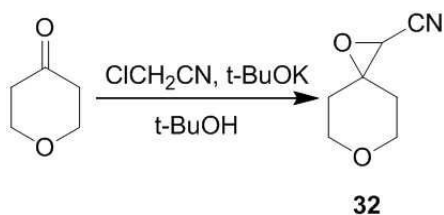
[0342] 1H NMR: (CD_3OD): δ 7.60-7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45-7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.11-3.25 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 1H), 1.57-1.58 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.42-1.52 (m, 9H), 1.23-1.26 (m, 1H), 1.03-1.09 (m, 1H), 0.97-0.99 (m, 3H), 0.93-0.94 (m, 3H) ppm.

[0343] 실시예 4



[0344]

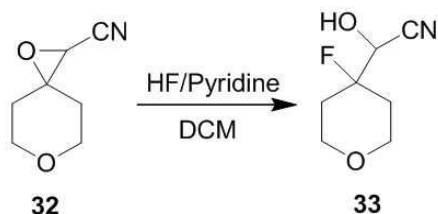
[0345] 단계 1: 중간생성물 32의 합성.



[0346]

[0347] 디하이드로-2H-피란-4(3H)-원 (50.0 g, 500 mmol)과 *tert*-부탄올 (50 mL)내의 2-클로로아세토니트릴 (35.0 g, 350 mmol)의 혼합물이 30분 동안 교반되었다. 이 혼합물은 40분에 걸쳐서 *tert*-부탄올 (500 mL) 내의 *t*-BuOK (60 g, 550 mmol)의 용액에 첨가되었다. 이 반응 혼합물은 16시간 동안 상온에서 교반되었다. 이 용액은 물 (100 mL)로 증류되었고, HCl (10% 수성, 20 mL)로 퀀칭(quenched)되었다. 이 반응 혼합물은 원래 부피의 1/3까지 농축되었고, Et₂O (3 × 200 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 함수로 세척되었고, 건조되었고, 미정제 중간생성물 **32** (57 g)를 제공하였으며, 이는 다음 단계에서 정제없이 직접적으로 사용되었다.

[0348] 단계 2: 중간생성물 33의 합성.



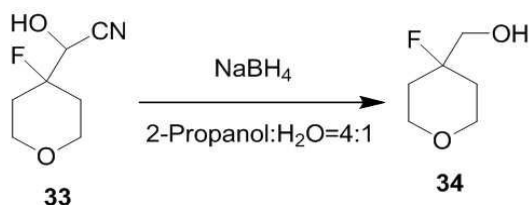
[0349]

[0350] 0°C에서 폴리프로필렌 병 내의 DCM (200 mL) 내의 중간생성물 **32** (57 g)의 혼합물에, 70%의 하이드로젠 플루오라이드-피리딘 (50 mL)이 천천히 첨가되었다. 이 혼합물은 하룻밤 동안 실온까지 가온되었다. 이 반응 혼합물은 EtOAc (500 mL)희석되었고, 포화된 수성 NaHCO₃ (200 mL)에 부어졌다. 추가적인 고체 NaHCO₃가 이 혼합물을 중화하기 위하여 기포 생성이 중지될 때까지 조심스럽게 사용되었다. 수성층이 EtOAc (3 × 500 mL)에 추출되었다. 이 결합 유기층은 HCl 수용액 (1%, 200 mL), 함수로 세척되었고, 건조되었고, 농축되어 미정제 중

간생성물 **33** (54 g)을 제공했고, 이는 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용되었다.

¹H NMR: (CDCl₃): δ 4.37 (m, 2H), 3.96-2.70 (m, 4H), 1.97-1.81 (m, 4H).

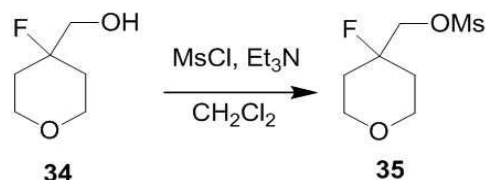
단계 3: 중간생성물 **34**의 합성.



0℃에서 2-프로판올 (1000 mL) 내의 중간생성물 **33** (54 g; 340 mmol)과 물 (250 mL)의 혼합물에 NaBH₄ (20 g, 509 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 교반되었고, 상온까지 3시간 이상 가온되었다. 이 반응은 아세트온 (50 mL)로 퀀칭(quenched)되었고, 또 다른 1시간 동안 교반되었다. 이 맑은 액체가 디캔테이션(decantation)에 의해 고체로부터 분리되었다. EtOAc (100 mL)은 고체로 정제되기 위해 사용되었고, 이 여액은 결합되었다. 이 결합 유기 용액은 감압 하에 농축되었고, 실리카겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 (5-20% 헥산 내에서 에틸 아세테이트)로 정제되어 중간생성물 **34** (22 g)이 제공되었다.

¹H NMR: (CDCl₃): δ 3.823.77 (m, 4H), 3.72-3.52 (dd, *J* = 20.8, 6.4 Hz, 2H), 2.69(s, 1H), 1.82-1.60 (m, 4H).

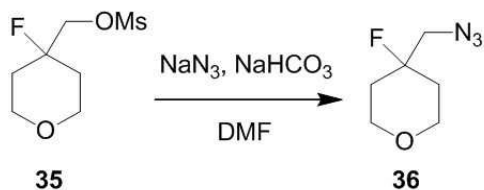
단계 4: 중간생성물 **35**의 합성.



MsCl (25.8 g, 225 mmol) 이 0℃에서 DCM (200 mL) 내의 중간생성물 **34** (20 g, 150 mmol)와 TEA (22.7 g, 225 mmol)의 혼합물에 첨가되었다. 이 혼합물은 상온에서 2시간 동안 교반되었고, 그리고 나서 물 (100 mL)이 첨가되었다. 이 수성층은 DCM (2 × 200 mL)로 추출되었고, 유기상은 결합되었고, 건조되었고, 용매는 감압 하에 제거되어 미정제 중간생성물 **35** (30 g)를 제공했고, 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

¹H NMR: (CDCl₃): δ 4.22 (d, *J* = 20.0 Hz, 2H), 3.87-3.82 (m, 4H), 3.06(s, 3H), 1.88-1.68 (m, 4H).

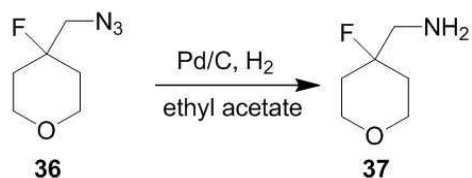
단계 5: 중간생성물 **36**의 합성.



DMF (150 mL) 내의 중간생성물 **35** (10 g, 47 mmol)의 혼합물에 NaN₃ (16 g, 250 mmol)와 NaHCO₃ (9.3 g, 100 mmol)가 상온에서 첨가되었다. 이 혼합물은 120℃에서 20 시간 동안 교반되었다. 이 반응은 상온에서 물로 퀀칭

(quenched)되었고, EtOAc (2 × 200 mL)로 추출되었다. 이 유기상은 결합되었고, 건조되었고, 용매는 감압 하에 제거되어 미정제 중간생성물 **36** (8 g)을 제공하였으며, 이는 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용되었다.

단계 6: 중간생성물 37의 합성.



EtOAc (100 mL) 내의 중간생성물 **36** (8 g, 50 mmol)의 혼합물에 질소 대기 하 10% Pd/C (0.8 g)가 첨가되었고, 이 혼합물은 탈가스 되었고, 3회 동안 수소와 교환되었다. 최종 혼합물은 실온에서 24시간 동안 수소 대기 1 기압 하에 교반되었다. 이 촉매는 셀라이트 패드를 통해 여과 제거되었으며, EtOAc (2 × 50 mL)로 세척되었다. 이 결합 여액은 감압 하에 농축되었고, 중간생성물 **37** (5.3 g)을 수득했다.

^1H NMR: (CD_3OD): 3.83-3.79(m, 4H), 2.76-2.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.83-1.65 (m, 4H).

^{19}F NMR: (CD_3OD) : δ -169.66.

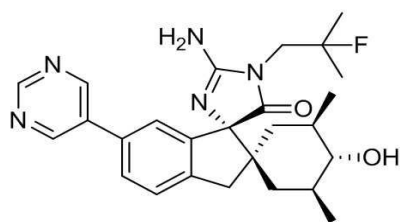
실시예 4는 단계 10의 중간생성물 **37**을 이용하여, 실시예 1과 비슷한 방법으로 합성되었다.

LC-MS (방법 1): t_R =0.80min, MS(ESI)m/z 455.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

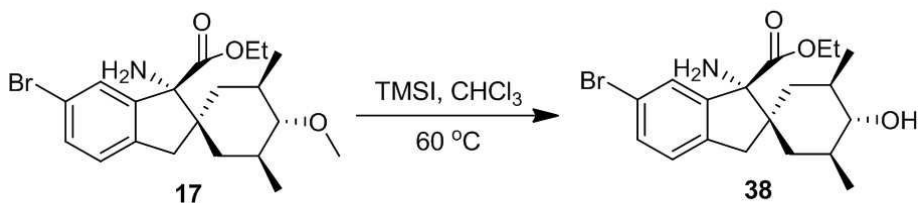
^1H -NMR: (CD_3OD): δ 7.61-7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.63-3.83 (m, 6H), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H), 2.52-2.57 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.48-1.82 (m, 7H), 1.38-1.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.23-1.28 (m, 1H), 0.97-1.05 (m, 4H), 0.94-0.95 (d, J = 4.0 Hz, 3H).

^{19}F NMR: δ (CD_3OD): δ -160.48

실시예 5



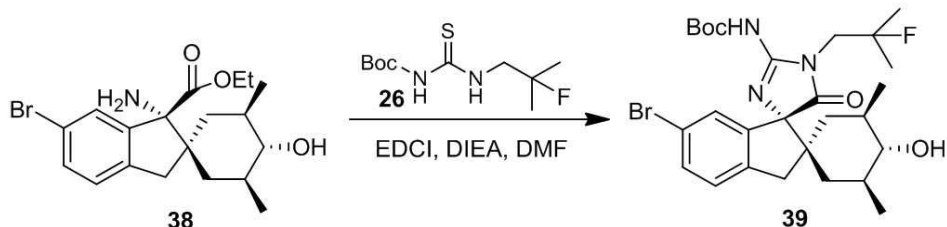
단계 1: 중간생성물 38의 합성.



CHCl_3 (25 mL) 내의 중간생성물 **17** (3.6 g, 7.4 mmol) 용액에 TMSI (10 mL)가 첨가되었고, 이 혼합물은 2시간

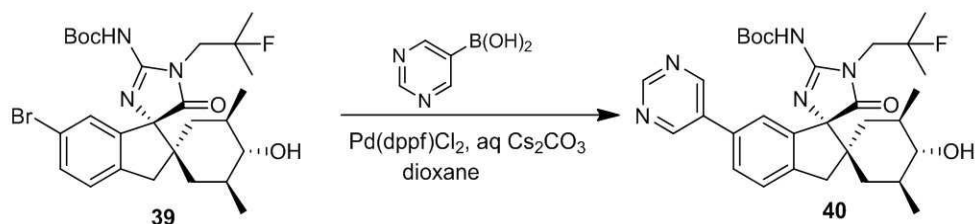
동안 65℃에서 교반되었다. 이 혼합물은 상온까지 냉각되었고, 포화된 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL)와 포화된 NaHCO_3 수용액 (10 mL)이 첨가되었고, 이 혼합물은 10분 동안 교반되었다. 이 혼합물은 DCM (50 mL)와 물 (10 mL) 사이에서 분리되었다. 이 유기층은 분리되었고, 함수 (10 mL)로 세척되었고, Na_2SO_4 로 건조되었고, 여과되었으며, 감압 하에 농축되어 미정제 중간생성물 **38** (2.6 g)을 제공하였고, 이는 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용되었다.

단계 2: 중간생성물 **39**의 합성.



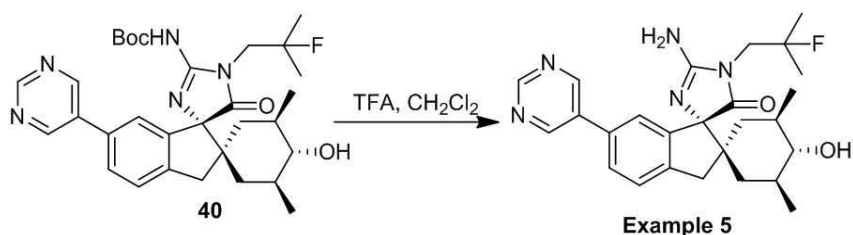
DMF (20 mL) 내의 중간생성물 **38** (2.5 g, 6.4 mmol)의 혼합물에 중간생성물 **26** (1.8 g, 7.0 mmol, 1.1 당량), EDCI (2.5 g, 13 mmol) 및 DIEA (1.7 g, 13 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 하룻밤 동안 교반되었다. 이 반응 혼합물은 물로 증류되었고, EtOAc (3×30 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층들은 함수 (3×30 mL)로 세척되었고, 건조되었고, 이 용매는 감압 하에 제거되어 미정제 생성물을 얻었고, 컬럼 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 20: 1 내지 5: 1)로 정제되어 중간생성물 **39** (2.8 g)을 얻었다.

단계 3: 중간생성물 **40**의 합성.



질소 대기 하에 디옥산(5 mL)내의 중간생성물 **39** (350 mg, 0.6 mmol)용액에, 5-피리미딘 보로닉 애시드 (90 mg, 0.66 mmol)와 Cs_2CO_3 수용액 (2 mL, 물 내에서 2 M)이 첨가되었다. 이 혼합물은 5분 동안 질소 증기 하에 버블링되며 퍼지(purged)되었고, 그리고 나서 Pd(dppf)Cl_2 (40 mg, 0.06 mmol)이 첨가되었다. 이 혼합물은 질소 대기 하에 110℃에서 2시간 동안 교반되었다. 이 반응은 상온까지 냉각되었고, EtOAc로 희석되었고, 여과되었다. 이 여액은 Na_2CO_3 수용액 (5 mL)으로 세척되었고, 감압 하에 농축되어 미정제 중간생성물 **40** (300 mg)을 제공하고, 이는 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용되었다.

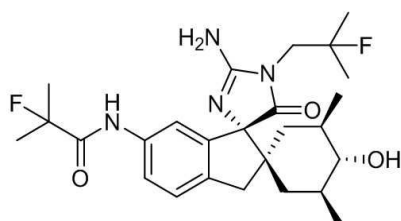
단계 4: 실시예 5의 합성.



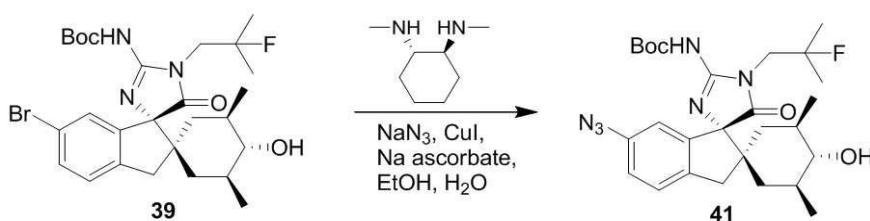
DCM (5 mL) 내의 중간생성물 **40** (300 mg, 0.53 mmol)의 용액에 TFA (1 mL)가 첨가되었고, 이 혼합물은 2시간

동안 상온에서 교반되었다. 이 혼합물에, 포화된 NaHCO_3 용액 (10 mL)이 첨가되었고, 10분 동안 교반되었다. 이 잔류물은 DCM (10 mL)과 물 (10 mL) 사이에서 분리되었다. 이 유기층은 분리되었고, 함수 (10 mL)로 세척되었고, Na_2SO_4 로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에 농축되었다. 이 잔류물은 분취형 HPLC (preparative HPLC, basic, 방법 1)로 정제되었고, 실시예 5 (141 mg)를 얻었다. LC-MS (방법 1): MS (ESI) m/z 466.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR: (CD_3OD): δ 9.12 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.64–7.62 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.80–3.66 (m, 2H), 3.30–3.13 (m, 2H), 2.59 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.65–1.32 (m, 10H), 1.11–1.05 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR: (CD_3OD): δ -139.27.

실시예 6

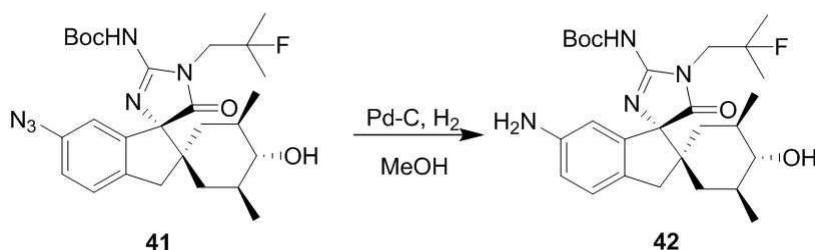


단계 1: 중간생성물 41의 합성.



에탄올 (23 mL)과 물 (10 mL) 내의 중간생성물 39 (1.0g, 1.8mmol) 혼합물에 NaN_3 (300 mg, 3.6mmol), CuI (40 mg, 10%), 소듐 아스코베이트 (40 mg, 0.20 mmol, 5%)과 N,N'-디메틸-사이클로헥산-1,2-디아민 (40 mg, 0.28 mmol, 15%)이 질소 대기 하에 첨가되었다. 이 혼합물은 90°C에서 질소 대기 하에 3시간 동안 교반되었다. 이 혼합물은 상온까지 냉각되었고, EtOAc 로 희석되었다. 이 여액은 농축되어 미정제 중간생성물 41 (830 mg)을 얻었고, 이는 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용되었다.

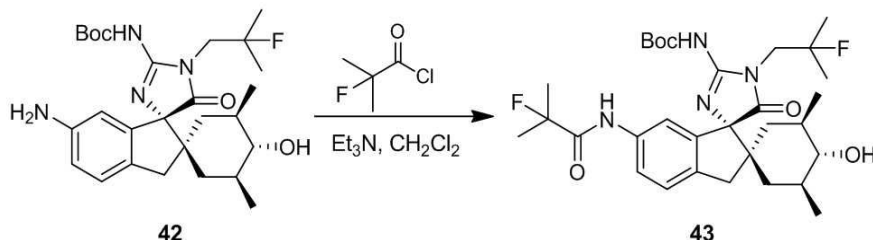
단계 2: 중간생성물 42의 합성.



MeOH (10 mL) 내의 중간생성물 41 (830 mg, 1.6 mmol) 혼합물에 10% Pd/C (0.1 g)이 질소 대기 하에 첨가되었고, 이 혼합물은 탈가스화되어, 3회 동안 수소와 교환되었다. 이 혼합물은 4시간 동안 1기압 수소 대기 하에 상온에서 교반되었다. 이 혼합물은 셀라이트 패드로 여과되었고, EtOAc (2×10 mL)로 세척되었다. 이 결합 여액과 세척액은 감압 하에 농축되어 중간생성물 42 (0.7g)을 얻었고, 이는 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용

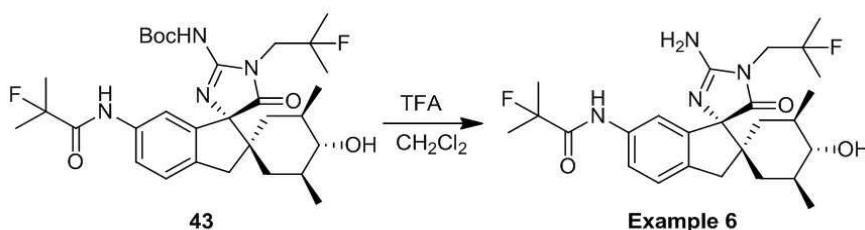
되었다. LC-MS (방법 1): $t_R=0.99$ min, MS (ESI) m/z 503.2 $[M+H]^+$.

단계 3: 중간생성물 43의 합성.



DCM (5 mL) 내의 중간생성물 **42** (350 mg, 0.7 mmol)의 혼합물에 Et_3N (0.2 mL, 1.2 mmol, 2.0 당량)과 2-플루오로-2-메틸프로파노일 클로라이드 (150 mg, 2 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 3시간 동안 상온에서 교반되었다. 이 반응은 물에서 퀘칭(quenched)되었고, DCM (2×10 mL)으로 추출되었다. 이 결합 유기층은 함수 (3×15 mL)로 세척되었고, Na_2SO_4 로 건조되었으며, 이 용매는 감압 하에 제거되어 미정제 중간생성물 **43** (320 mg)을 제공하였고, 이는 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용되었다.

단계 4: 실시예 6의 합성.



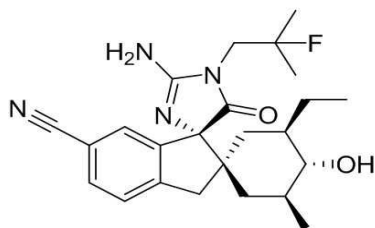
DCM (5 mL) 내의 중간생성물 **43** (320 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 TFA (1 mL)이 첨가되었고 이 혼합물은 2시간 동안 상온에서 교반되었다. 이 반응은 포화된 $NaHCO_3$ 수용액 (10 mL)로 퀘칭(quenched)되었다. 이 혼합물은 DCM (10 mL)과 물 (10 mL) 사이에서 분리되었다. 이 유기층은 분리되었고, 함수 (10 mL)로 세척되었고, Na_2SO_4 로 건조되었으며, 여과되었고, 감압 하에 농축되었다. 이 잔류물은 분취형 HPLC(preparative HPLC, basic, 방법 1)로 정제되었고, 실시예 **6** (179.9 mg)을 얻었다.

LC-MS (방법 1): LC-MS $t_R = 0.86$ min, MS (ESI) m/z 491.2 $[M+H]^+$.

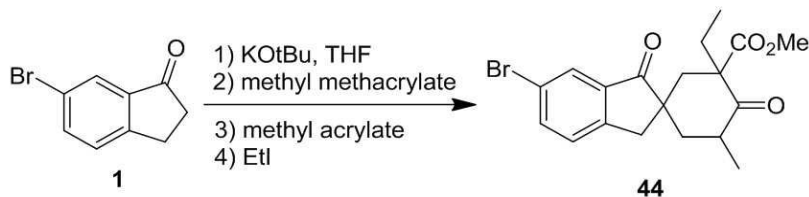
1H NMR: (CD_3OD): δ 7.42 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.59 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.64-1.53 (m, 8H), 1.42-1.34 (m, 8H), 1.08-0.96 (m, 7H).

^{19}F NMR: (CD_3OD): δ 138.95, -147.61.

실시예 7

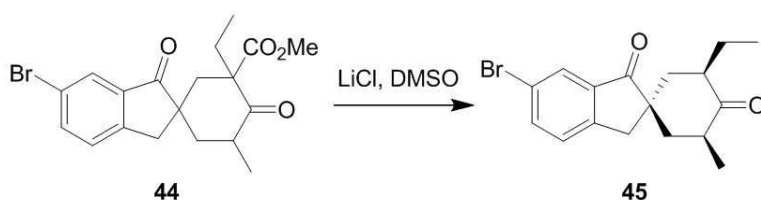


단계 1: 중간생성물 44의 합성.



THF (2.0 L, 0.24 M)에 용해된 6-브로모-인단-1-원 (100.0 g, 0.48 mol) 용액에 *t*-BuOK (64.0 g, 0.57 mol)이 0℃에서 한 번에 첨가되었다. 이 반응은 5분 동안 0℃에서 교반되었고, 상온에서 추가 10분 동안 교반되었다. 메틸 메타크릴레이트 (56.0 mL, 0.53 mol)는 한 번에 첨가되었다. 30분 후 메틸 아크릴레이트 (52.0 mL, 0.57 mol)가 한 번에 첨가되었고, 이 혼합물은 하룻밤 동안 교반되었다. 이 반응 혼합물에, DMF (260 mL, 1.8 M)와 EtI (76.0 mL, 0.96 mol)가 첨가되었고, 이 혼합물은 하룻밤 동안 교반되었다. 이 반응은 포화된 시트릭 애시드 수용액 (200 mL)으로 퀘칭(quenched)되었고, 이 유기층은 분리되었다. EtOAc은 감압 하에 제거되었고, 미정제 물질은 물 (3 L)에서 희석되었고, EtOAc (3 × 3 L)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 함수로 세척되었고, Na₂SO₄로 건조되었고, 여과되었고, 이 용매는 감압 하에 제거되어 미정제 중간생성물 **44** (200 g)을 제공하였으며, 이는 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용되었다.

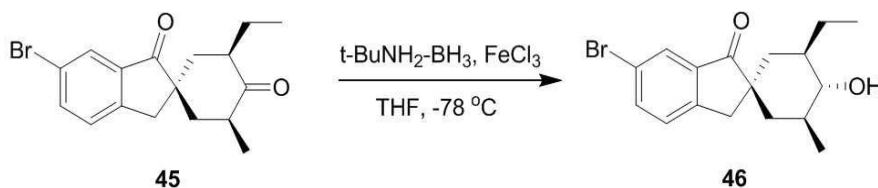
단계 2: 중간생성물 45의 합성.



중간생성물 **44** (200.0 g, 0.51 mol)에 DMSO (1.0 L, 0.5 M)이 혼합되었고, LiCl (215.0 g, 5.1 mol)이 첨가되었다. 이 혼합물은 4일 동안 120℃까지 가열되었다. 이 혼합물은 진공(*in vacuo*)에서 농축되었다. 이 잔류물은 EtOAc로 용해되었고, 여과되었고, 이 여액은 농축되었다. 이 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: EtOAc = 30: 1)로 정제되었고, 미정제 중간생성물을 제공하였다. 이 중간생성물은 최소량의 MeOH에 용해되었고, MeOH 내의 NaOMe (30%, 20 mL)가 첨가되었다. 20분 후, 이 혼합물은 여과되어 중간생성물 **45** (40 g)을 제공하였다.

¹H-NMR: (CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 7.42-7.45 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 1.76-1.99 (m, 5H), 1.21-1.30 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H) ppm.

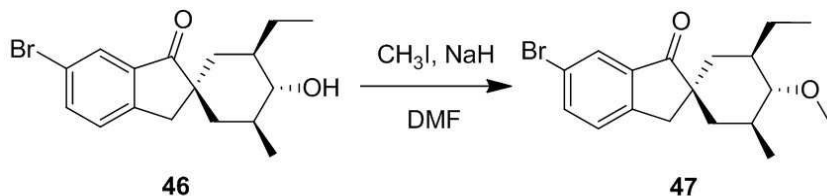
단계 3: 중간생성물 46의 합성.



중간생성물 46은 실시예 1의 단계 2에서 기재한 것과 비슷한 방법으로 중간생성물 45로부터 합성되어졌다.

¹H-NMR: (CDCl₃): δ 7.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.42-7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 1.76-1.99 (m, 5H), 1.21-1.30 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

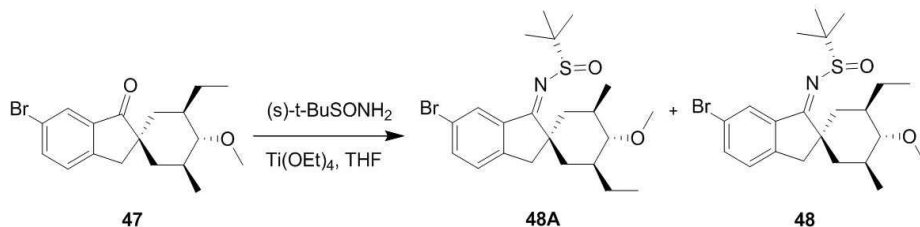
단계 4: 중간생성물 47의 합성.



DMF (500 mL) 내의 중간생성물 46 (30.0 g, 0.08 mol)의 용액에 NaH (8.0 g, 0.16 mol)이 0℃ 에서 첨가되었다. 이 혼합물은 0℃에서 30분 동안 교반되었고, 그리고 나서 MeI (25.0 mL, 0.4 mol)이 첨가되었고, 이 혼합물은 하룻밤 동안 상온에서 교반되었다. 이 혼합물은 물 (100 mL)에서 퀘칭(quenched)되었고, EtOAc (3 × 300 mL)로 추출되었다. 이 유기층은 농축되었고, 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/ EtOAc = 20/ 1)로 정제되어 중간생성물 47 (22.0 g)을 얻었다.

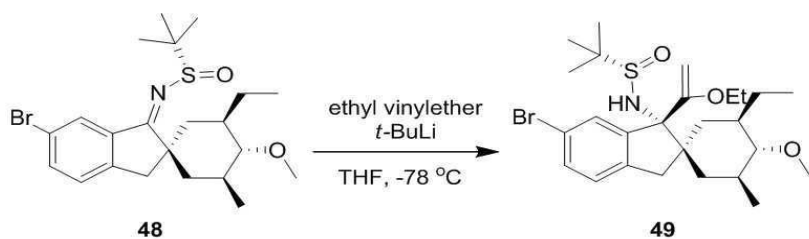
¹H-NMR: (CDCl₃): δ 7.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (m, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.46-2.52 (m, 1H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.29-1.47 (m, 5H), 1.08-1.15 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

단계 5: 중간생성물 48의 합성.



건조된 THF (400 mL)내의 중간생성물 47 (22.0 g, 0.06 mol)과 티타늄(IV) 에톡사이드 (130 mL, 0.62 mol)의 혼합물이 실온에서 1시간 동안 교반되었다. (S)-N-tert-부틸설피나마이드 (30.0 g, 0.25 mol)가 첨가되었고, 이 결과 혼합물은 80℃에서 질소 하에 하룻밤 동안 교반되었다. 이 반응 혼합물은 냉각되었고, 물 (200 mL)가 첨가되었다. 이 혼합물은 여과되었고, 이 수성층은 EtOAc (3 × 400 mL)로 추출되었다. 이 결합된 유기층은 Na₂SO₄로 건조되었고, 감압 하에 농축되었다. 이 잔류물은 실리카겔 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 20: 1)에 정제되었고, 중간생성물 48A (7.0g)과 중간생성물 48 (10.0 g)을 각각 얻었다.

[0423] 단계 6: 중간생성물 49의 합성.



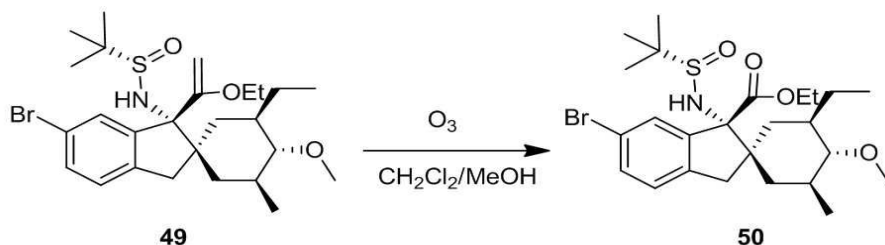
[0424]

[0425] -78℃에서 무수 THF (60 mL) 내의 에톡시-에텐 (4.7 mL, 49.5 mmol)의 혼합물에 *t*-BuLi (38.0 mL, 49.5 mmol, 헥산 내에서 1.3 M)이 20분에 걸쳐서 적가되었고, 이 혼합물은 20분 동안 교반되었다. 이 결과 혼합물은 또 다른 45분 동안 0℃ 에서 교반되었고, 그리고 나서 -78℃ 까지 냉각되었다.

[0426] -78℃에서 무수 THF (60 mL) 내의 중간생성물 48 (4.5 g, 9.9 mmol)의 예비-냉각된 용액이 위 용액에 첨가되었고, 30분에 걸쳐서 적가되었고, 이 혼합물은 -78℃에서 2.5 시간동안 교반되었다. 이 반응은 포화된 NH₄Cl (50 mL)로 퀘칭(quenched)되었고, EtOAc (3 × 100 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기 상은 감압 하에 농축되어 잔류물을 얻었고, 이는 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 20: 1)로 정제되어 중간생성물 49 (3.5 g)를 얻었다.

[0427] LC-MS (방법 1): t_R = 5.94 min, MS (ESI) m/z 528.1 [M+H]⁺.

[0428] 단계 7: 중간생성물 50의 합성.

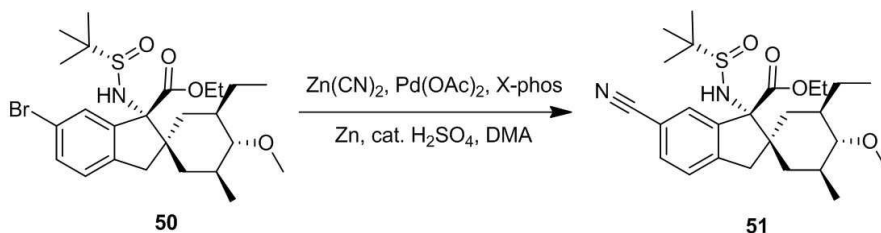


[0429]

[0430] 중간생성물 49 (3.5 g, 6.60 mmol)는 DCM과 MeOH (5: 1; 40 mL)의 혼합물에 용해되었고, -78℃까지 냉각되었다. 오존은 이 혼합물을 통해 20분 동안 버블링되었다. 이 혼합물은 질소로 퍼지(purged)되어, -78℃에서 Me₂S로 처리(treated)된 후, 이 반응은 추가 10분 동안 교반되었다. 이 반응은 상온까지 가온되었고, 추가 3 시간 동안 교반되었다. 이 용매는 감압 하에 제거되었고, 이 잔류물은 실리카겔 크로마토그래피 (석유/ EtOAc = 15/ 1)로 정제되어 중간생성물 50 (2.3 g)을 얻었다.

[0431] ¹H-NMR: (CDCl₃): δ 7.83 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.26-4.43 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.91-1.97 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.31-1.40 (m, 6H), 1.13 (s, 9H), 0.90-0.95 (m, 6H), 0.68 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H).

단계 8: 중간생성물 51의 합성.

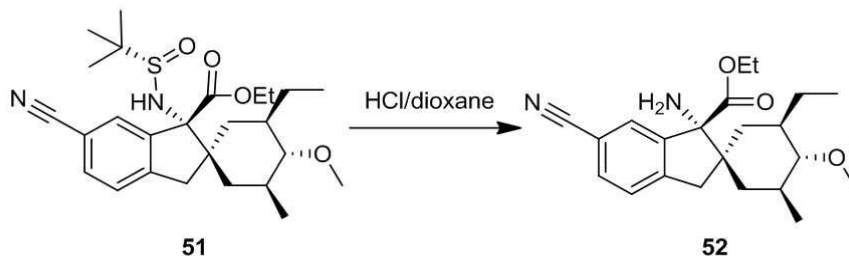


진한 황산 (49 μ L)에, DMA (20 mL)가 추가되었고, 이 용매는 20분 동안 질소로 퍼지(purged)되었다. 50 mL 둥근 플라스크는 질소 하에 Pd (OAc)₂ (1.35 g)와 Xphos (3.15 g)로 채워졌고, 상기 용액에 옮겨졌다. 이 결과 혼합물은 30분 동안 80°C 에서 가열되었고, 혼합물 **A**를 제공하였다.

다른 플라스크에는, DMA (30 mL)가 20분 동안 질소 하에 퍼지(purged)되었고, 중간생성물 **50** (2.3 g, 4.50 mmol), Zn(CN)₂ (527 mg, 4.50 mmol) 및 아연 가루 (zinc dust, 15 mg)가 첨가되었고, 혼합물 **A**가 이어 첨가되었다. 이 결과 혼합물은 40분 동안 90°C에서 가열되었다. 이 반응 혼합물은 상온까지 냉각되었고, 물 (80 mL)과 EtOAc (100 mL)로 희석되었다. 10분 동안 교반한 후, 이 혼합물은 셀라이트를 통해 여과되었고, 이 유기층은 분리되었다. 이 수성층은 EtOAc (3 \times 100 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 물과 함수로 세척되었고, Na₂SO₄로 건조되었고, 이 용매는 감압 하에 제거되었다. 이 잔류물은 중간생성물 **51** (1.8 g)을 제공하기 위해 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유: EtOAc= 10: 1)로 정제되었다.

LC-MS (방법 1): t_R =1.19 min, MS (ESI) m/z 475.2 [M+H]⁺.

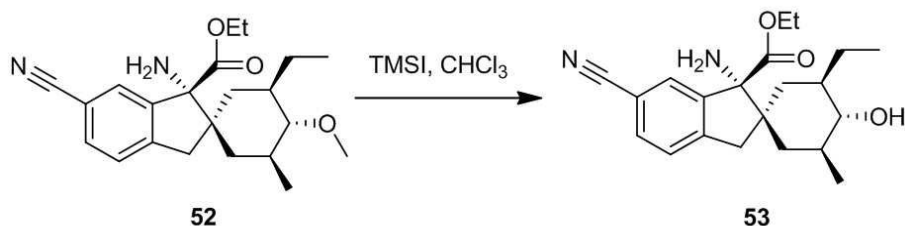
단계 9: 중간생성물 52의 합성.



MeOH (10 mL) 내의 중간생성물 **51** (590 mg, 1.24 mmol)의 혼합물이 디옥산(2mL) 내의 4M HCl 용액에 첨가되었다. 이 결과 혼합물은 30분 동안 교반되었다. 용매는 감압 하에 제거되어 중간생성물 **52** (550 mg)를 제공하였고, 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

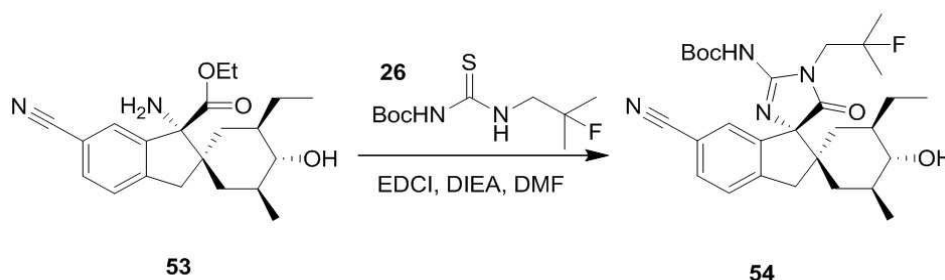
LC-MS (방법 1): t_R =0.88 min, MS (ESI) m/z 322.1 [M-48]⁺

단계 10: 중간생성물 53의 합성.



[0443] 상온에서 CHCl_3 (10 mL) 내의 중간생성물 **52** (550 mg, 1.59 mmol)의 혼합물에 TMSI (2.5 mL, 15.9 mmol)를 천천히 첨가했다. 이 혼합물은 2시간 동안 60 °C 에서 교반되었고, 상온까지 냉각되어졌다. MeOH (5 mL) 와 포화된 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) 용액은 10분에 걸쳐서 첨가되었다. 이 층은 분리되었고 이 수성층은 CH_2Cl_2 (3×40 mL)로 추출되었다. 이 유기층은 결합되었고, 물 (2×40 mL)로 세척되었고, 건조되었고, 용매는 감압 하에 제거되어 미정제된 중간생성물 **53** (400 mg)을 수득했다.

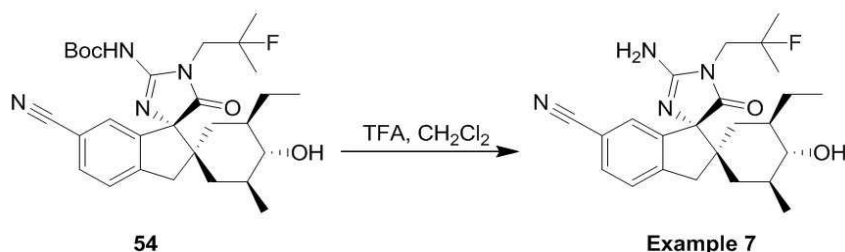
[0444] 단계 11: 중간생성물 **54**의 합성.



[0445]

[0446] DMF (15 mL)내의 중간생성물 **53** (1.2 g, 3.30 mmol)의 혼합물에, 중간생성물 **26** (850 mg, 3.30 mmol), EDCI (1.28 g, 6.60 mmol) 그리고 DIEA (1.2 mL, 6.60 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 30°C 에서 하룻밤 동안 교반되었다. 이 용액은 상온까지 냉각되었고, EtOAc (20 mL)와 물 (20 mL)이 첨가되었다. 이 유기층은 분리되었고, 이 수성층은 EtOAc (3×60 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 함수 (3×50 mL)로 세척되었고, 건조되었으며, 이 용매는 감압 하에 제거되었다. 이 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유에테르/ EtOAc = 5/ 1)로 정제하여 **54** (760 mg)을 얻었다.

[0447] 단계 12: 실시예 7의 합성.



[0448]

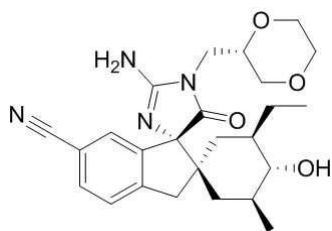
[0449] DCM (8 mL) 내의 중간생성물 **54** (750 mg, 1.43 mmol)의 혼합물에 TFA (2 mL)가 첨가되었고, 1시간 동안 상온에서 교반되었다. 이 반응 혼합물의 pH는 포화된 NaHCO_3 용액을 첨가하며 8.5까지 조절되었다. 이 유기층은 분리되었고, 감압하에 농축되어 미정제 생성물을 수득했다. 이 잔류물은 분취형 HPLC (basic, 방법 2)로 정제되어 실시예 **7** (465 mg)을 제공했다.

[0450] LC-MS (방법 1): $t_R=0.85\text{min}$, MS (ESI) m/z 427.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

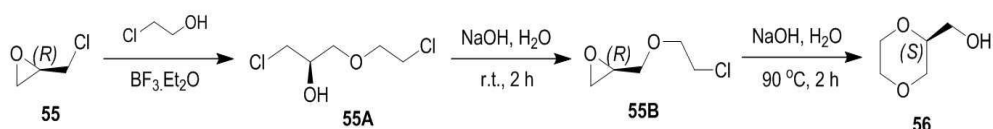
[0451] $^1\text{H-NMR}$: (CD_3OD): 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.12-3.29 (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 1H), 1.32-1.50 (m, 9H), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.00-1.20 (m, 4H), 0.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[0452] $^{19}\text{F-NMR}$: (CD_3OD): -139.444.

실시예 8



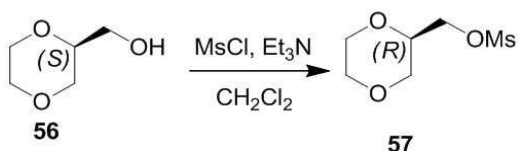
단계 1: 중간생성물 56의 합성.



(R)-2-(클로로메틸)옥시란 (55, 109 mL, 1.62 mol)과 톨루엔 (200mL) 내의 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3.4 mL, 0.027 mol) 혼합물이 30℃의 내부 온도까지 가열되었고, 36 - 38℃의 반응 온도를 유지하기 위한 충분한 비율로 2-클로로에탄올 (49 g, 0.53 mol)이 적가되었다. 이 결과 혼합물은 20분 동안 36℃에서 에이징(aged)되었다. 이 혼합물은 16℃까지 냉각되었고, 수성 NaOH (250 mL, 23%)가 20℃ 이하의 반응 온도를 유지하며, 1시간에 걸쳐서 격렬하게 교반되며 첨가되었다. 이 혼합물은 1시간 동안 상온에서 에이징(aged)되었다. 이 두 층은 분리되었고, 수성상은 톨루엔 (130 mL)으로 추출되었다. 이 결합 유기층은 물(100mL)로 세척되었고, 이 결과 유기층은 생성물 손실에 대해서 증류물을 모니터링하면서, 작은 부피로 증류시켜 최종 중간생성물 56 (23 g)을 제공했다.

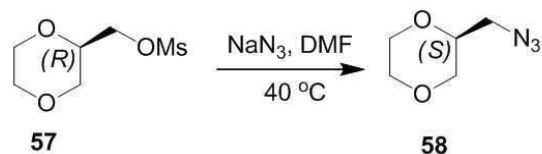
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): δ 3.33-3.84 (m, 9H).

단계 2: 중간생성물 57의 합성.



DCM (500 mL) 내의 중간 생성물 56 (81.0 g, 0.686 mol)의 혼합물이 0℃에서 TEA (196 mL, 1.37 mol)와 MsCl (80 mL, 1.029 mol)에 첨가되었다. 이 혼합물은 5시간 동안 상온에서 교반되었고, 물 (200 mL)로 퀀칭(quenched)되었고, 디클로로메탄 (2×200 mL)으로 추출되었다. 이 결합 유기층은 함수로 세척되었고, Na_2SO_4 로 건조되었고, 농축되어 미정제 중간생성물 57 (132.8 g)을 제공하였고, 이는 다음 단계에서 정제없이 직접 사용되었다.

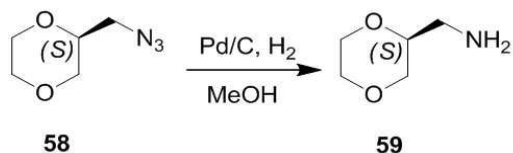
단계 3: 중간생성물 58의 합성.



DMF (640 mL) 내의 중간생성물 57 (132.8 g, 0.677 mol)의 혼합물에 NaN_3 (88.0 g, 1.35 mol), NaHCO_3 (170.6 g, 2.03 mol) 및 NaI (20.3 g, 0.135 mol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 하룻밤 동안 상온에서 교반되었다. 이

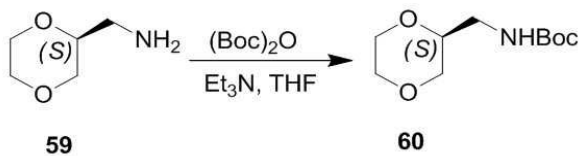
반응 혼합물은 물 (300 mL)로 키텡(quenched)되었고, 그리고 나서 에틸 아세테이트 (2 × 300 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 물 다음으로 함수로 세척되었고, Na₂SO₄로 건조되었고, 감압 하에 농축되어 미정제 중간생성물 **58** (96 g)을 제공하였으며, 이는 다음 단계에서 정제 없이 직접 사용되었다.

단계 4: 중간생성물 59의 합성.



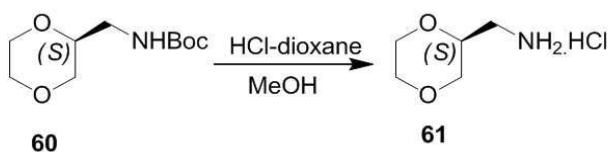
MeOH (100 mL) 내의 중간생성물 **58** (3.6 g, 25.48 mmol)의 혼합물에 질소 대기 하 Pd/C(0.4 g, 10% 함량)가 첨가되었고, 이 혼합물은 탈가스화되어 3회 동안 수소와 교환되었다. 이 최종 혼합물은 상온에서 24시간 동안 수소 풍선 (hydrogen balloon) 하에서 교환되었다. 이 촉매는 셀라이트 패드를 통해 여과되었고, MeOH (2 × 50 mL)로 세척되었다. 이 결합 여액과 세척액은 감압 하에 농축되었고 미정제 중간생성물 **59** (2.93 g)을 제공하였다.

단계 5: 중간생성물 60의 합성.



THF (50 mL) 내의 중간생성물 **59** (1.1 g, 10 mmol)의 용액에 Et₃N (3.0 g, 30 mmol)과 (Boc)₂O (2.6 g, 12 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 상온에서 하룻밤 동안 교환되었다. 이 반응은 물 (20 mL)로 키텡(quenched)되었고, EtOAc (2 × 30 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 함수 (20 mL)로 세척되었고, Na₂SO₄로 건조되었고, 여과되었고, 진공 하에 농축되어 미정제 생성물을 제공하였고, 이는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트; 100: 1 내지 20: 1)로 정제되어 순수한 중간생성물 **60** (500 mg)을 제공하였다.

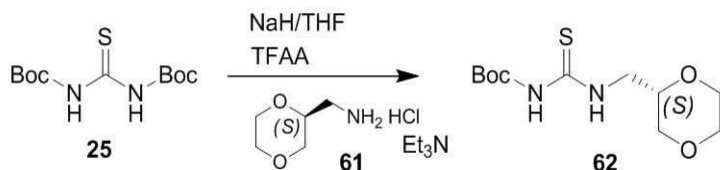
단계 6: 중간생성물 61의 합성.



중간생성물 **60** (20 g, 92 mmol)은 MeOH (150 mL)로 용해되었고, 그리고 나서 디옥산 내의 HCl (4 M, 30 mL, 120 mmol)이 첨가되었다. 이 반응 혼합물은 상온에서 18시간 동안 교환되었다. MeOH는 진공 하에 제거되어 순수한 중간생성물 **61** (14 g)을 수득했고, 이는 다음 단계에 추가 정제 없이 사용되었다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 3.62-3.90 (m, 6H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.01-3.04 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H).

단계 7: 중간생성물 62의 합성.



무수 THF (600mL) 내의 중간생성물 25 (12.3 g, 44.55 mmol) 혼합물에 NaH (2.1 g, 53.46 mmol, 미네랄 오일 내에서 60%)가 0 °C에서 첨가되었다. 이 반응 혼합물은 1시간 동안 교반되었고, 이어 TFAA (6.9 mL, 49.0 mmol)가 첨가되었고, 이 교반은 추가 1시간 동안 유지되었다. 무수 THF (300 mL) 내의 중간생성물 61 (7.5 g, 49.0 mmol)과 Et₃N (12.4 mL, 89.1 mmol)이 첨가되었고 이 결과 반응 혼합물은 상온에서 하룻밤 동안 교반되었다. 이 반응을 퀀칭(quenched)하기 위해 물 (300 mL)이 첨가되었고, 이 혼합물은 EtOAc (3 × 350 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기층은 건조되었고, 여과되었고 이 용매는 감압 하에 제거되었다. 이 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내에서 5-50% 에틸 아세테이트)로 정제되어 중간생성물 62 (7.95 g)를 제공하였다.

LCMS (방법 1): t_R=0.90 min, MS (ESI) m/z 221.1 [M-55]⁺.

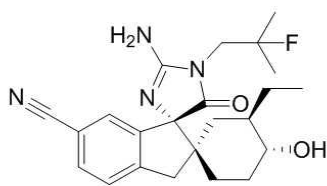
¹H NMR (CD₃OD): δ 3.80-3.90 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.55-3.65 (m 2H), 3.35-3.40 (m, 1H), 1.57 (s, 9H).

실시에 8은 실시에 7의 단계 11과 12에서 기재했던 방법에 상응하여 중간생성물 53과 중간생성물 62로부터 합성된다.

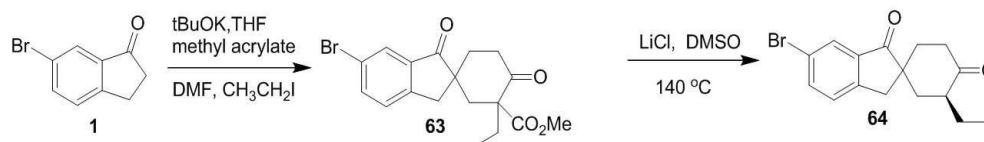
LC-MS (방법 1): t_R = 0.87 min, MS(ESI) m/z 453.2 [M+H]⁺.

¹H-NMR (CD₃OD): 7.64 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.51-3.86 (m, 8H), 3.11-3.35 (m, 3H), 2.64-2.69 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.13-1.20 (m, 1H), 0.99-1.06 (m, 4H), 0.78 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

실시에 9



단계 1: 중간생성물 62의 합성.



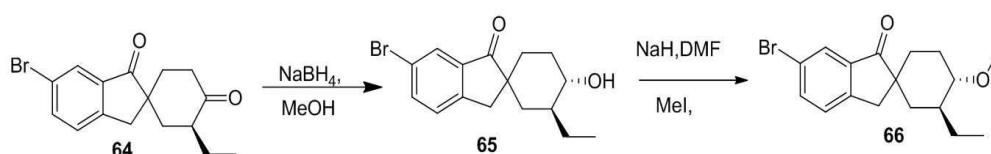
무수 THF (900 mL) 내의 6-브로모-인단-1-원 1 (50.0 g, 236 mmol)과 메틸 아크릴레이트 (42.0 g, 472 mmol)의 혼합물이 0 °C에서 예비-냉각되었고, t-BuOK (31.8 g, 284 mmol, 1.1 당량)이 30분에 걸쳐서 일부분씩 첨가되었다. 이 혼합물은 1시간에 걸쳐서 상온까지 가온되었고, 상온에서 추가 40분 동안 교반되었다. DMF (200 mL)와 EtI (74 g, 472 mmol)가 이 반응 혼합물에 첨가되었고, 이 혼합물은 상온에서 하룻밤 동안 교반되었다. THF는

감압하에 제거되었다. 이 잔류물은 물 (300 mL)로 희석되었고, EtOAc (300 mL)로 추출되었다. 이 유기층은 감압 하에 농축되어 미정제 중간생성물 **63** (120.0 g)을 제공하였다. 이 생성물은 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

[0488] DMSO (900 mL) 내의 중간생성물 **63** (120.0 g, 310 mmol)과 LiCl (130.0 g, 3100 mmol)의 혼합물은 하룻밤 동안 환류되었다. 이 혼합물은 물 (3 L)로 퀀칭(quenched)되었고, EtOAc (3 × 400 mL)로 추출되었다. 이 결합 유기상은 건조되었고, 감압 하에 농축되었다. 이 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc; 20: 1)로 정제되었고 중간생성물 **64** (15 g)을 제공하였다.

[0489] ^1H NMR: (CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.33-2.49 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H), 1.21-1.40 (m, 1H), 0.88 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 3H).

[0490] 단계 2: 중간생성물 **66**의 합성.



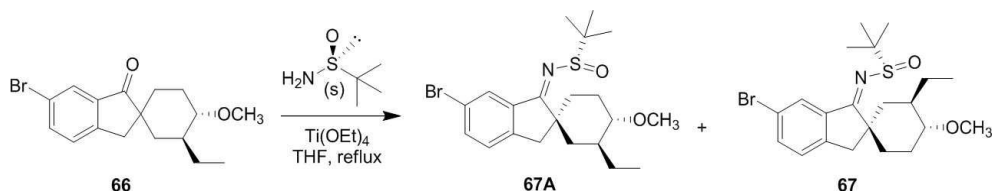
[0491] [0492] -78°C 에서 THF (20 mL)와 MeOH (5 mL)의 혼합물에 중간생성물 **64** (6.0 g, 18.7 mmol), NaBH_4 (355 mg, 9.3 mmol) 및 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (70 mg, 0.19 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 -78°C 에서 20분 동안 교반되었고, 포화된 NH_4Cl 용액 (30 mL)으로 퀀칭(quenched)되었고, EtOAc (400 mL X 4)로 추출되었다. 이 유기층은 결합되었고, 감압 하에 농축되어 미정제 중간생성물 **65** (6.5 g)을 제공하였다.

[0493] 0°C 에서 DMF (100 mL) 내의 중간생성물 **65** (6.5 g, 20.0 mmol)과 NaH (3.2 g, 80.0 mmol)의 혼합물에 MeI (11.4 g, 80.0 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 상온에서 하룻밤 동안 교반되었다. 이 혼합물은 물로 퀀칭(qhenched)되었고, EtOAc로 추출되었고, 감압 하에 농축되어 미정제 생성물을 제공하였고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리액: 석유 에테르: 에틸 아세테이트; 20:1 내지 15: 1)로 정제되어 중간생성물 **66** (3.5 g)을 제공하였다.

[0494] LC-MS (방법 1): $t_R = 1.32 \text{ min}$, MS (ESI) m/z 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0495] ^1H NMR: (CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.40-1.59 (m, 4H), 1.12-1.39 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 3H).

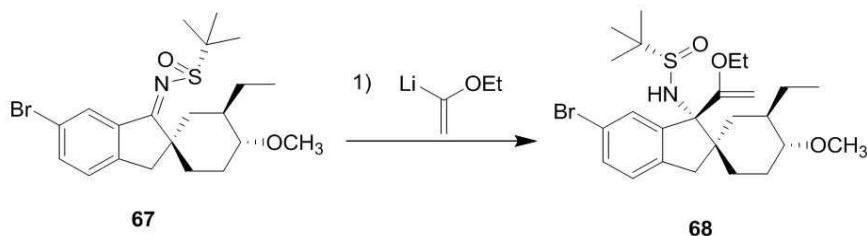
[0496] 단계 3: 중간생성물 **67** 및 **67A**의 합성.



[0497] [0498] 건조된 THF (40 mL)내에 중간생성물 **66** (3.5 g, 10.4 mmol)과 티타늄(IV) 에톡사이드 (23.7 g, 104 mmol) 혼합물이 1시간 동안 상온에서 교반되었다. (*S*)-*N*-tert-부틸설피라미드 (1.6 g, 11.6 mmol)가 첨가되었고, 이 결과 혼합물은 80°C 에서 질소 대기 하에 하룻밤 동안 교반되었다. 이 반응 혼합물은 냉각되었고, 물 (400 mL)이 첨가되었고 여과되었다. 이 수성층은 EtOAc (3 × 200 mL)로 추출되었다. 이 분리된 유기상은 결합되었고, 건조되었고, 감압 하에 농축되었다. 이 잔류물은 실리카겔 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc; 20: 1)로

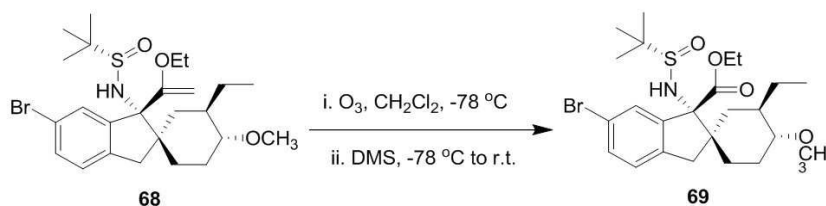
정제되었고, 화합물들을 다음 순서로 용출되어 중간생성물 **67A** (1.5 g)과 **67** (1.5 g)을 각각 제공하였다.

단계 4: 중간생성물 68의 합성.



-78 °C에서 질소 대기 하에 무수 THF (20 mL)내의 에톡시-에텐 (1.3 g, 17.0 mmol)의 혼합물에 *t*-BuLi (13.0 mL, 17.0 mmol, 헥산 내에서 1.3 M)이 적가되었고, 20분 동안 교반되었다. 이 결과 혼합물은 추가 45분 동안 0 °C에서 교반되었고, -78°C까지 냉각되었다. 이 혼합물은 -78°C에서 무수 THF (20 mL)내의 예비-냉각된 중간생성물 **67** (1.5 g, 3.4 mmol) 용액이 적가되었고, 2.5시간 동안 교반되었다. 이 반응은 포화된 NH_4Cl (50 mL)로 교반되었고, 그리고나서 EtOAc (3 × 100 mL)로 추출되었다. 이 유기상은 결합되었고, 감압 하에 농축되어 미정제 생성물을 제공하였고, 실리카겔 컬럼 (석유 에테르: 에틸 아세테이트; 20: 1)로 정제되어 중간생성물 **68** (1.2 g)을 제공하였다.

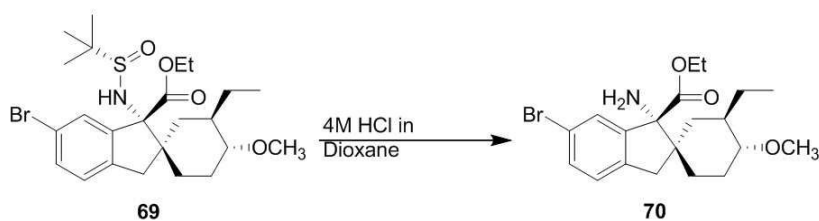
단계 5: 중간생성물 69의 합성.



중간 생성물 **68** (1.2 g, 2.4 mmol)이 DCM 내의 메탄올 (5: 1, 20 mL)의 혼합물에 첨가되었고, -78°C 까지 냉각되었다. 오존은 20분 동안 이 혼합물을 통해 버블링되었다. 이 혼합물은 질소로 퍼지(purged)되었고, -78°C에서 Me_2S (5 mL)로 처리(treated)되었다. 이 반응은 상온까지 가온되어졌고, 추가 3시간 동안 교반되었다. 이 용매는 진공 하에 제거되었고, 잔류물은 분취형 TLD (석유 에테르: 에틸 아세테이트; 3: 1)로 정제되어 중간생성물 **69** (860 mg)을 제공하였다.

LC-MS (방법 1): t_R = 1.35 min, MS (ESI) m/z 516.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 6: 중간생성물 70의 합성.



MeOH (10 mL) 내의 중간생성물 **69** (860 mg, 1.7 mmol)에 디옥산 (4 M, 2 mL) 내의 HCl이 첨가되었다. 이 결과 혼합물은 30분 동안 상온에서 교반되었다. 이 용매는 감압 하에 제거되어 미정제 중간생성물 **70** (800mg)을 제공하였고, 이는 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용되어졌다.

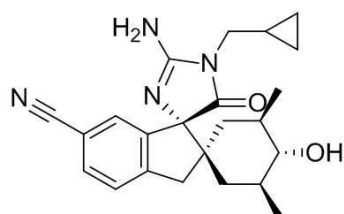
[0509] 실시예 9는 단계 1를 통한 단계 10으로부터, 실시예 7에서 기재했던 방법에 의하여 중간생성물 70으로 합성되었다.

[0510] LC-MS (방법 1): $t_R = 0.79\text{min}$, MS(ESI) m/z 413.2 $[M+H]^+$.

[0511] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 7.66 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.12-3.27 (m, 3H), 1.78-1.95 (m, 3H), 1.32-1.42 (m, 11H), 1.11-1.18 (m, 1H), 0.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[0512] $^{19}\text{F-NMR}$ (CD_3OD): -139.768.

[0513] 실시예 10



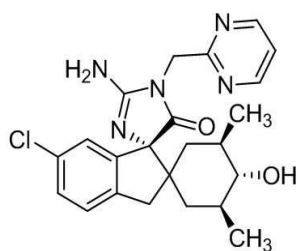
[0514]

[0515] 실시예 10은 단계 10의 사이클로프로필 메틸아민을 사용하여, 실시예 1에서 기재했던 방법으로 제조되었다.

[0516] LC-MS (방법 1): $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 393$.

[0517] $^1\text{HNMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 7.62 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 3.47 (dd, $J = 14.8, 6.4$ Hz, 1 H), 3.34 (dd, $J = 14.8, 6.4$ Hz, 1 H), 3.24 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 3.12 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 2.54 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 1.79, (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 1.60 -1.40 (m, 3 H), 1.22 (m, 2 H), 1.03 (m, 1 H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.49 (m, 2H), 0.32 (m, 2 H).

[0518] 실시예 11



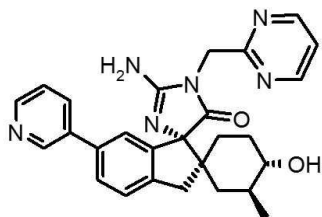
[0519]

[0520] 실시예 11은 첫번째 단계에서의 6-클로로 인단-1-원과 단계 10에서 2-아미노메틸 피리미딘을 사용하여, 실시예 1에서 기재했던 방법으로 제조된다.

[0521] LC-MS (방법 1) $t_R = 0.90\text{min}$. m/z 440, 442 (MH^+)

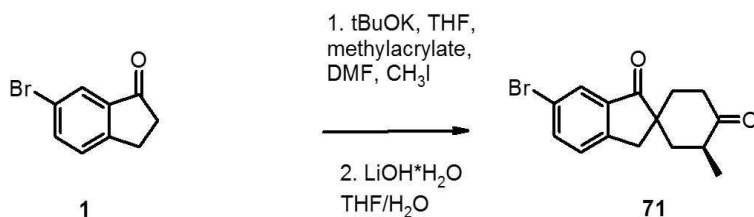
[0522] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.73 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 6H).

실시예 12



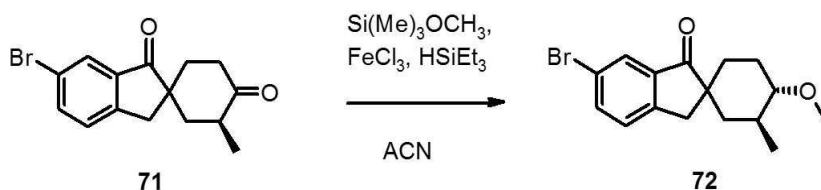
Example 12

단계 1: 중간생성물 71의 합성.



6-브로모-인단-1-원 **1** (100 g, 474 mmol)과 메틸 아크릴레이트 (86.4 g, 995 mmol)이 800 mL의 THF에 혼합되었고, t-BuOK (1.0 g)이 아이스 쿨링(ice cooling)하에 2번에 나눠서 첨가되었다. 이 쿨링 베스(cooling bath)는 제거되었고, 남은 t-BuOK (63.0 g)은 20분에 걸쳐서 (총 64.0 g, 569 mmol) 나눠서 첨가되었다. 이 혼합물은 2 시간 동안 상온에서 첨가되었다. DMF (240 mL)는 이 반응 혼합물에 첨가되었고, 이어서 MeI (135 g, 948 mmol)가 첨가되었으며. 이 혼합물은 2시간 동안 교반되었다. 이 반응은 10% 시트릭 애시드 용액에 켄칭(quenched)되었다. 이 반응 혼합물은 감압 하에 농축되었고, 여과되었다. 이 케이크(cake)는 물로 세척되고 나서, MeOH로 세척되었으며 미정제 혼합물을 제공하였고, 여기에 THF/ H₂O (1.8 L/ .8 L)가 혼합되었다. LiOH·H₂O (92.0 g, 2.19 mol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 16시간 동안 상온에서 교반되었고, 그리고 나서 70 °C에서 12시간동안 교반되었다. 이 반응 혼합물은 감압 하에 농축되었고 여과되었다. 이 케이크(cake)는 물로 세척되었고, 그리고 나서 MeOH (50 mL)로 5분간 교반되었고, 다시 여과되었고, 추가적인 용량의 MeOH (50 mL)로 5분 동안 세척되었다. 이 고체는 수집되어 75g의 중간생성물 **71**을 제공하였고, 이는 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

단계 2: 중간생성물 72의 합성.

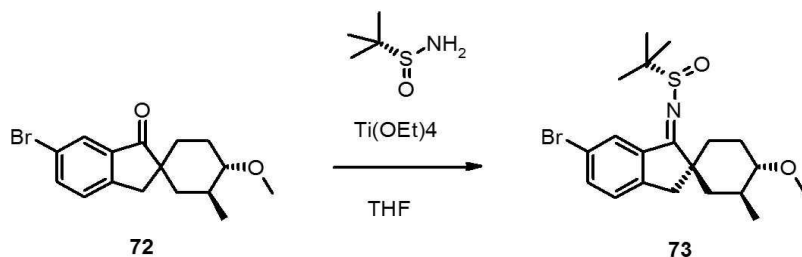


10.0 g (32.5 mmol)의 중간생성물 **71**과 530 mg (3.27 mmol)의 페릭 클로라이드가 200mL의 THF와 혼합되었다. 교반된 14.0 mL (102 mmol)의 메톡시 트리메틸실란과 16.0 mL (100 mmol) 트리에틸실란의 혼합물이 첨가되었고, 이 혼합물은 35분 동안 주위 온도로 교반되었다. 이 혼합물에 포스페이트 버퍼(pH 7)가 첨가되었고, 14시간 동안 교반되었다. 이 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출되었고, 이 유기상은 건조되었고 여과되었다. 이 잔류물은 MPLC (340 g 실리카, 사이클로로헥산/ 에틸 아세테이트(100/ 0 내지 85/ 15, 60분 이내)로 정제되었다. 생성물을 포함하는 부분들은 결합되었고, 이 용매는 증발되어 3.69 g의 중간생성물 **72**를 수득하였다.

LC-MS (방법 2): $t_R = 1.53$ min. m/z 323/5 Br ($M+H^+$)

[0532] ^1H NMR (DMSO- d_6)은 목적 생성물에 상응한다.

[0533] 단계 3: 중간생성물 73의 합성.



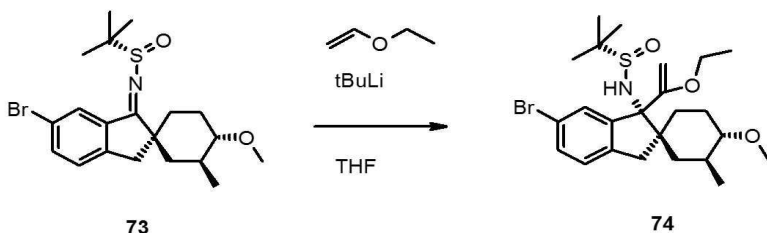
[0534]

[0535] 16.0 g (49.5 mmol)의 중간생성물 72가 100 mL의 THF에 혼합되었고, 57.0 g (249 mmol)의 티타늄 (IV)-에톡사이드가 첨가되었고, 이 혼합물은 주위 온도에서 1시간 동안 교반되었다. 이 후에 12.0 g (99.0 mmol)의 (S)-2-메틸-2-프로판설펜아마이드가 첨가되었고, 이 혼합물은 3일 동안 질소 하에 환류되었다. 200 mL의 물과 200mL의 DCM이 첨가되었고, 이 혼합물은 셀라이트를 통해 여과되었다. 이 유기층은 분리되었고, 용매는 진공 하에 제거되었다. 이 잔류물은 MPLC (600 g 실리카, 사이클로헥산/ 에틸 아세테이트 (3시간 이내 100/ 0 내지 75/ 25, 15분 이내 95/ 5 내지 85/ 15, 10분 동안 0/ 100)로 정제되었다. 생성물을 포함하는 부분은 결합되었다. 혼합된 부분은 MPLC로 다시 크로마토그래피한다. 이 목적 생성물은 우선 용리되었다. 이 용매는 추출되어 3.69 g의 중간생성물 73을 수득하였다.

[0536] LC-MS (방법 2): $t_R = 1.61 \text{ min.}$ m/z 426/8 Br ($M+H^+$)

[0537] ^1H NMR (DMSO- d_6)은 목적 생성물에 상응한다.

[0538] 단계 4: 중간생성물 74의 합성.



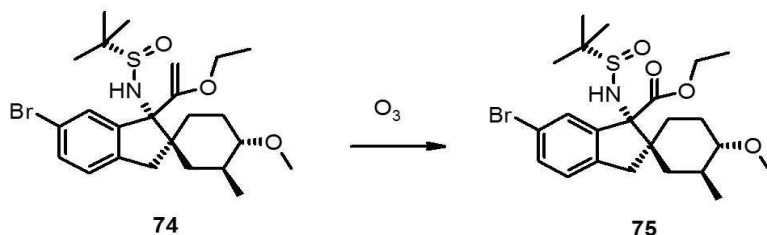
[0539]

[0540] 질소 하에 70 mL의 THF와 혼합된 4.14 mL g (43.3 mmol)의 에틸비닐 에테르가 -78°C 까지 냉각되었고, 25 mL의 tert-부틸리튬 (펜탄 내에서 1.7 M, 43.4 mmol)이 첨가되었다. 이 혼합물은 0°C 까지 가온되었고, 30분 동안 교반되었다. 이 혼합물은 캐놀라(cannula)를 이용하여 -78°C 에서 130 mL THF 내의 3.69 g (8.65 mmol)의 중간생성물 73의 혼합물에 옮겨졌다. 이 혼합물은 이 온도에서 30분 동안 교반되었다. 100 mL의 암모늄 클로라이드 포화수용액이 첨가되었고, 이 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출되었다. 이 용매는 진공 하에 제거되었고, 잔류물은 MPLC (340 g 실리카, 사이클로 헥산/ 에틸 아세테이트 (90/ 10 내지 60/ 40, 70분 이내)로 정제되었다. 생성물을 포함하는 부분은 결합되었고, 이 용매는 추출되어 3.62 g의 중간생성물 74를 수득했다.

[0541] LC-MS (방법 2): $t_R = 1.20 \text{ min.}$ m/z 598/ 500 Br ($M+H^+$)

[0542] ^1H NMR (DMSO- d_6)은 목적 생성물에 상응한다.

[0543] 단계 5: 중간생성물 75의 합성.



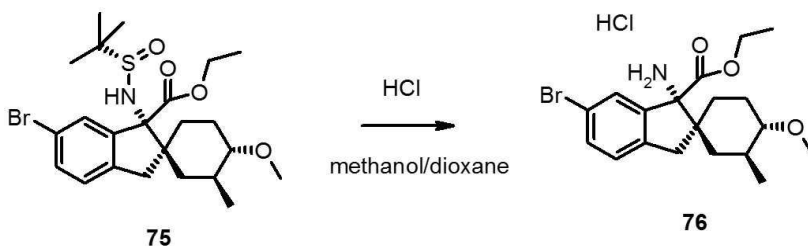
[0544]

[0545] 3.62 g (95%, 6.89 mmol)의 중간생성물 **74**는 60 mL DCM과 15 mL의 메탄올에 혼합되었고, -78°C 까지 냉각되었다. 오존은 20분 동안 이 혼합물을 통해 버블링되었다. 이 혼합물은 질소로 퍼지(purged) 되었고, -78°C 에서 5 mL의 (68.4 mmol) Me_2S 로 처리(treated)되었다. 이 반응은 상온까지 가온되었다. 이 용매는 진공 하에 제거되었고, 이 잔류물은 MPLC (340 g 실리카, 사이클로헥산/ 에틸 아세테이트 (95/ 25 내지 65/ 35, 35분 이내)로 정제되었다. 생성물을 포함하는 부분은 결합되었고, 이 용매는 추출되어 2.50 g의 중간생성물 **75**를 수득했다.

[0546] LC-MS (방법 2): $t_R = 1.20 \text{ min.}$ m/z 500/2 Br ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0547] ^1H NMR (DMSO- d_6)은 목적 생성물에 상응한다.

[0548] 단계 6: 중간생성물 76의 합성.



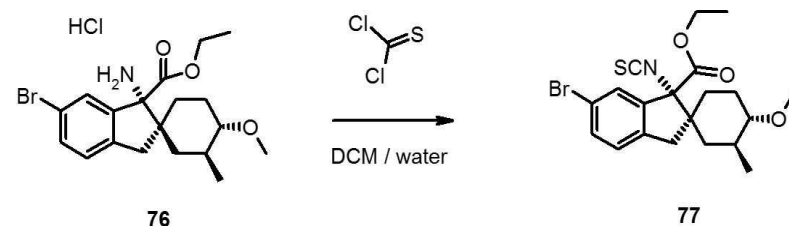
[0549]

[0550] 650 mg (0.98 mmol)의 중간생성물 **75**에 8 mL의 메탄올이 혼합되었고, 1,4-디옥산 내의 4 M HCl 용액 1 mL가 0°C 에서 첨가되었다. 이 혼합물은 같은 온도에서 2시간 동안 교반되었다. 이 혼합물은 증발(evaporate)되었고, 잔여 미정제 화합물 **76**은 다음 단계에 그대로 사용되었다.

[0551] LC-MS (방법 2): $t_R = 1.20 \text{ min.}$ m/z 396/8 Br ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0552] ^1H NMR (DMSO- d_6)은 목적 생성물과 상응한다.

[0553] 단계 7: 중간생성물 77의 합성.



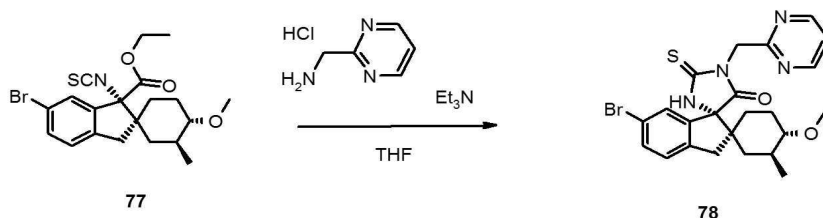
[0554]

[0555] 530 mg (1.23 mmol)의 중간생성물 **76**과 675 mg (8.04 mmol) NaHCO_3 가 8 mL 물과 4 mL DCM에 혼합되었다. 188 μL (2.54 mmol)의 티오포스젠이 0°C 에서 교반되면서 첨가되었다. 이 혼합물은 0°C 에서 1시간 동안 교반되었

다. 이 혼합물은 DCM으로 추출되었고, 이 용매는 증발되었고, 이 잔여 미정제 생성물 **77**은 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

[0556] LC-MS (방법 2) $t_R = 1.74\text{min.}$ m/z 347/9 Br ($M+H^+$)

[0557] 단계 8: 중간생성물 **78**의 합성.



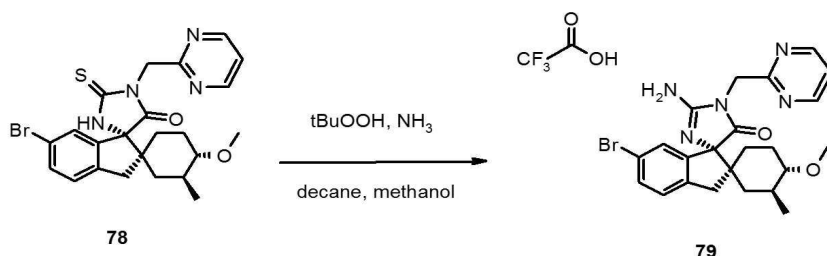
[0558]

[0559] 510 mg (80%, 0.93 mmol)의 2-아미노메틸피리미딘 하이드로클로라이드는 3 mL의 THF와 혼합되었고, 290 μL (2.07 mmol)의 트리에틸아민이 첨가되었다. 5분 후, 중간생성물 **77**은 7 mL의 THF와 혼합되었고, 이 혼합물은 주위 온도에서 2시간 동안 교반되었다. 290 μL (2.07 mmol) 트리에틸아민이 첨가되었고, 이 혼합물은 2시간 동안 교반되었다. 이 혼합물은 증발되었고, 이 잔류물은 MPLC (25 g 실리카, 사이클로헥산/에틸 아세테이트(110/0 내지 70/30, 50분 이내)로 정제되었다. 생성물을 포함하는 부분은 결합되었고, 이 용매는 증발되어 중간생성물 **78**을 305 mg 수득했다.

[0560] LC-MS (방법 2): $t_R = 1.00\text{ min.}$ m/z 501/3 Br ($M+H^+$)

[0561] ^1H NMR (DMSO- d_6)은 목적 생성물에 상응한다.

[0562] 단계 9: 중간생성물 **79**의 합성.



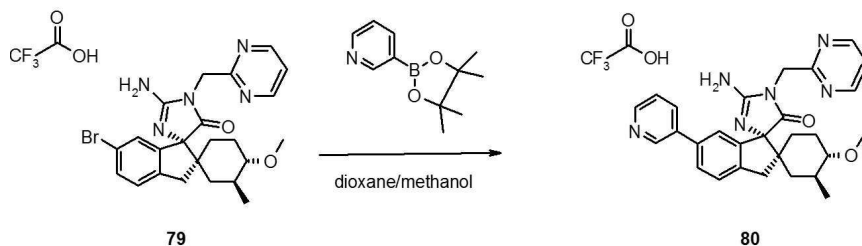
[0563]

[0564] 303 mg (0.60 mmol)의 중간생성물 **78**, 2.65 mL (14.6 mmol, 디케인 내에서 5.5 M) tert-부틸하이드로퍼옥사이드, 10 mL (70.0 mmol, 메탄올 내에서 7 M) 암모니아가 혼합되었고, 14시간 동안 상온에서 교반되었다. 이 혼합물은 증발되었고, 잔여물은 HPLC (컬럼: 워터스 선파이어(waters Sunfire); 용리액 A: 물 + 0.1% TFA; 용리액 B: MeOH)로 정제되었다. 생성물을 포함하는 부분은 결합되었고, 이 메탄올은 증발되었고, 잔류물은 냉동 건조되어 트리플루오로 아세트산 염으로 155 mg의 중간생성물 **79**를 수득하였다.

[0565] LC-MS (방법 2): $t_R=1.00\text{min.}$ m/z 484/6 Br ($M+H^+$)

[0566] ^1H NMR (DMSO- d_6)은 목적 생성물에 상응한다.

[0567] 단계 10: 중간생성물 80의 합성.



[0568]

[0569] 70 mg (90%, 0.11 mmol)의 중간생성물 **79**, 52.5 mg (0.26 mmol) 2-(3-피리딜-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로레인, 16.1 mg 0.022 mmol)클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-아이-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II), 210 μ L 2 M Na_2CO_3 수용액, 1.4 mL 디옥산 및 0.75 mL 메탄올이 마이크로웨이브 바이알에서 혼합되었고, 이는 아르곤으로 변환되었다. 이 혼합물은 140°C에서 30분 동안 마이크로 오븐 (바이오테이지(Biotage))에서 교반되었다. 이 혼합물은 티올 카트리지 (에질런트 테크놀로지스 (Agilent Technologies), 500 mg, PL-Thiol MP SPE)로 여과되었고, 이 메탄올은 증발되었고, 잔류물은 HPLC (컬럼: 워터스 선파이어 ; 용리액 A: water + 0.1% TFA; 용리액 B: MeOH)로 여과되었다. 생성물을 포함하는 부분은 결합되었고, 이 메탄올은 여과되었고, 잔류물은 냉동 건조되어 트리플루오로 아세트릭 애시드 염으로 56.5 mg의 중간생성물 **80**을 수득하였다.

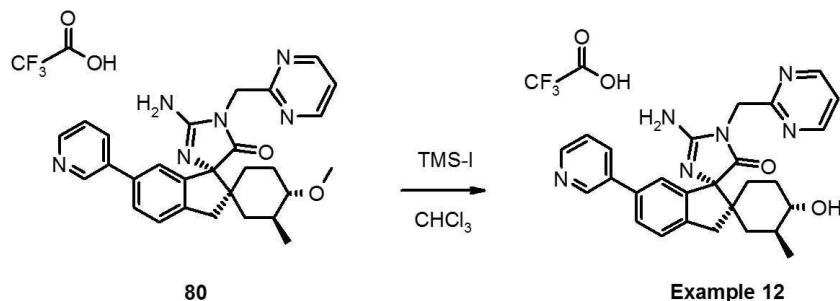
[0570]

LC-MS (방법2): $t_R = 1.00 \text{ min.}$ m/z 483 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0571]

^1H NMR (DMSO- d_6)은 목적 생성물과 상응한다.

[0572] 단계 11: 실시예 12의 합성.



[0573]

[0574] 1 mL의 클로로포름 내의 25 mg (0.042 mmol)의 중간생성물 **80**의 현탁액에 30 μ L (97 %, 0.21 mmol)의 이오도트리메틸실란이 첨가되었고, 이 혼합물은 60분 동안 교반되었다. 이 반응은 0.5 mL의 메탄올로 퀀칭 (quenched)되었고, 5mL 포화 NaHCO_3 수용액과 5mL 10% Na_2SO_3 수용액이 첨가되었다. 이 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출되었고, 이 결합 유기층은 건조되었고, 증발되었고, 잔류물은 HPLC (컬럼: 워터스 선파이어; 용리액 A: water + 0.1% TFA; 용리액 B: MeOH)로 여과되었다. 생성물을 포함하는 부분은 결합되었고, 메탄올은 증발되었고, 이 잔류물은 냉동 건조되어 트리플루오로 아세트릭 애시드 염으로 15.9 mg의 실시예 **12**를 수득하였다.

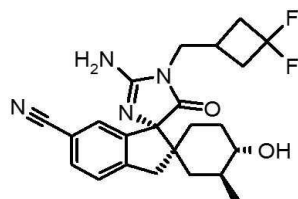
[0575]

LC-MS (방법 2): $t_R=0.84\text{min.}$ m/z 469 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0576]

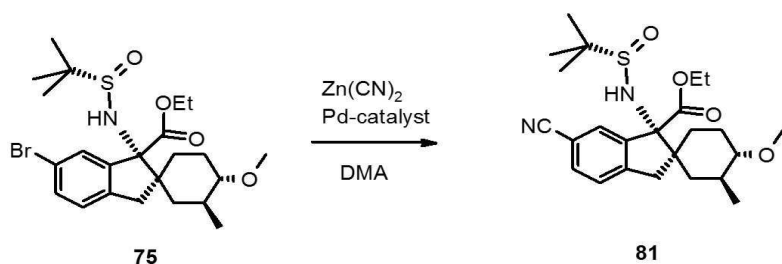
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.96 (br s, 1H), 9.58 (br s, 2H), 8.93 (d, 1H), 8.79 (d, 2H), 8.63 (dd, 1H), 8.14 (br d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.51 (m, 2H), 5.18 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.30 (br s, OH) 3.16 (d, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.94 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.58 - 1.24 (m, 6H), 0.92 (d, 3H).

실시예 13



Example 13

단계 1: 중간생성물 81의 합성.

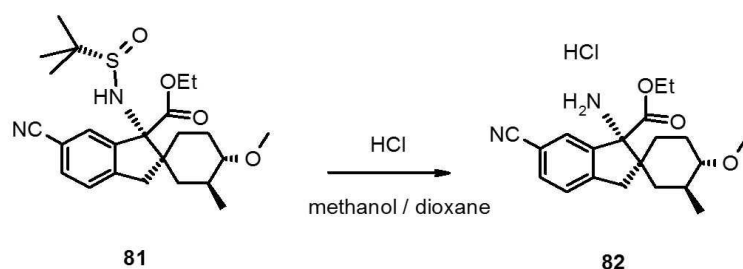


1.58 g (90 %, 2.84 mmol)의 중간생성물 **75**는 60 mL의 DMA와 혼합되었고, 아르곤은 이 혼합을 통해 버블링되었다. 시안화 아연 (556 mg, 4.74 mmol)과 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-아이-프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II)(690 mg, 0.93 mmol)이 상온에서 첨가되었다. 이 혼합물은 20분 동안 120℃에서 교반되었다. 이후, 이 혼합물은 70℃, 3 mbar에서 증발되었고, 이 잔류물은 물과 에틸 아세테이트로 혼합되었고, 셀라이트로 여과되었고, 이 상은 분리되었다. 이 수성층은 에틸 아세테이트로 추출되었고, 이 유기상은 결합되었고, 건조되었고, 증발되었다. 이 잔류물은 MPLC (100 g 실리카, CH/ EE 80/ 20 내지 55/ 45, 70 분 이내)로 여과되었다. 생성물을 포함하는 부분은 결합되어 1.17 g의 중간생성물 **81**을 제공하였다.

LC-MS (방법 2): $t_R = 1.40\text{min}$. m/z 447 ($M+H^+$).

^1H NMR (DMSO- d_6)은 목적 생성물과 상응한다.

단계 2: 중간생성물 82의 합성.

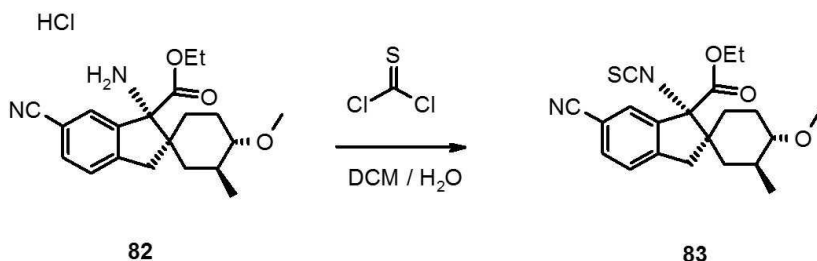


중간생성물 **82**는 실시예 12의 단계 6에서 4.00 g의 중간생성물 **81** (80%, 7.17 mmol)로부터 제시했던 방법으로 합성된다. 4.13 g의 미정제 생성물이 얻어졌고, 이는 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

LC-MS (방법 2): $t_R = 1.11\text{min}$. m/z 343 ($M+H^+$)

^1H NMR (DMSO- d_6)은 목적 생성물과 상응한다.

[0589] 단계 3: 중간생성물 83의 합성.



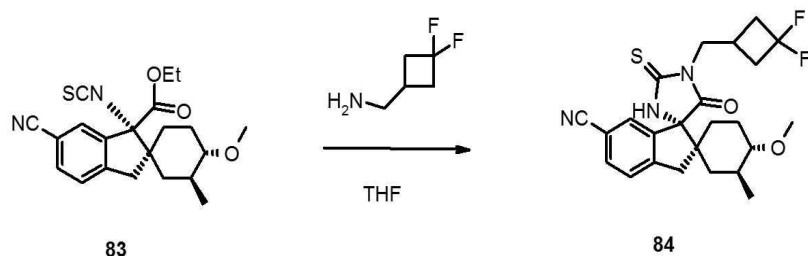
[0590]

[0591] 중간생성물 83은 실시예 12 단계 7에서 4.13 g (70%, 7.63 mmol)의 중간생성물 82로부터 제시했던 방법으로 합성된다. 4.6 g의 미정제 생성물이 얻어졌고, 이는 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

[0592]

LC-MS (방법 2): $t_R = 1.58 \text{ min.}$ m/z 294 ($M+H^+$)

[0593] 단계 4: 중간생성물 84의 합성.



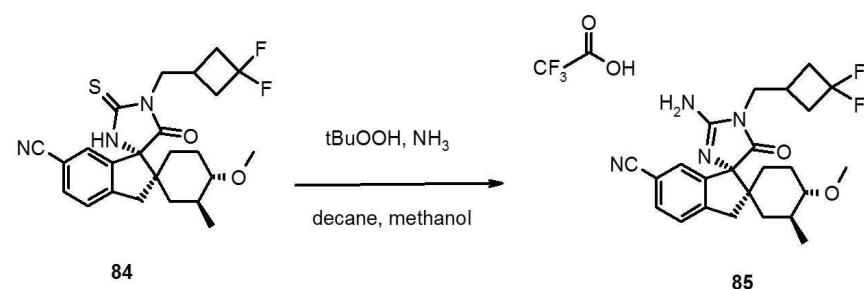
[0594]

[0595] 중간생성물 84는 200 mg (0.33 mmol)의 중간생성물 83으로부터 실시예 12의 단계 8에서 기재했던 방법에 따라 합성되어진다. 2-아미노메틸피리미딘 하이드로클로라이드 대신에, 63 mg (0.49 mmol)의 3,3-디플루오로사이클로부틸)메탄아민과 3 당량의 트리에틸아민이 사용되었다. 이 미정제 생성물은 MPLC (25 g 실리카, CH/EE 65/35, 45분 이내)로 정제되었고, 141 mg의 중간생성물 84를 수득했다.

[0596]

LC-MS (방법 2): $t_R = 1.53 \text{ min.}$ m/z 460 ($M+H^+$)

[0597] 단계 5: 중간생성물 85의 합성.



[0598]

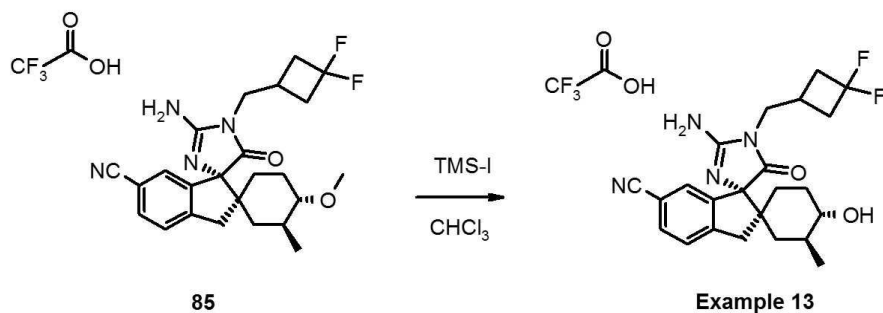
[0599] 중간생성물 85는 139 mg (0.30 mmol)의 중간생성물 84를 이용한 실시예 12의 단계 9에서 기재했던 방법에 따라 합성된다. 이 미정제 생성물은 HPLC (컬럼: 워터스 선파이어; 용리액 A: water + 0.1% TFA; 용리액 B: MeOH)으로 정제되었고, 트리플루오로 아세트산 염으로 96.8 mg의 중간생성물 85를 수득했다.

[0600]

LC-MS (방법 2): $t_R = 1.19 \text{ min.}$ m/z 443 ($M+H^+$)

[0601] ^1H NMR (DMSO-d₆)은 목적 생성물과 상응한다.

[0602] 단계 6: 실시예 13의 합성.



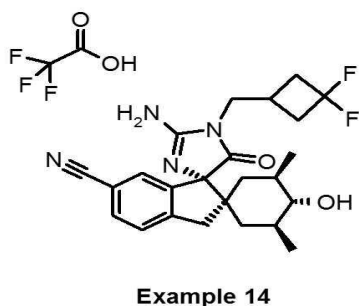
[0603]

[0604] 실시예 13은 40 mg (0.072 mmol)의 중간생성물 85를 이용하여, 실시예 12, 단계 11에서 기재했던 방법에 따라 합성된다. 이 미정제 생성물은 HPLC (컬럼: 워터스 선파이어; 용리액 A: water + 0.1% TFA; 용리액 B: MeOH)으로 정제되었고, 20 mg의 실시예 13을 수득했다.

[0605] LC-MS (방법 2): $t_R = 0.88 \text{ min.}$ m/z 429 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0606] ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 10.83 (br s, 1H), 9.65 (br s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.35 (br s, OH), 3.78 (m, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.68 – 2.26 (m, 5H), 1.72 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.45 – 1.28 (m, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.05 (t, 1H), 0.91 (d, 3H).

[0607] 실시예 14



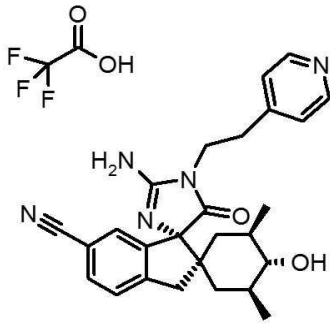
[0608]

[0609] 실시예 14는 단계 1에서 중간생성물 75 대신에 중간생성물 17을 이용하여 실시예 13에서 기재했던 방법으로 합성되어진다.

[0610] LC-MS (방법 3): $t_R = 0.96 \text{ min.}$ m/z 443 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0611] ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 10.85 (br s, 1H), 9.65 (br s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.40 (br s, OH), 3.78 (m, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.68 – 2.26 (m, 6H), 1.60 – 1.04 (m, 6H), 0.92 (d, 3H), 0.88 (d, 3H).

[0612] 실시예 15



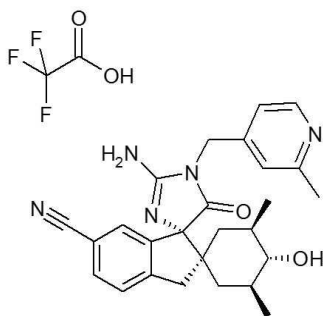
[0613] **Example 15**

[0614] 실시예 15는, 단계 1의 중간생성물 75 대신에 중간생성물 17, 단계 4의 3,3-디플루오로사이클로로부틸)메탄아민 대신에 2-피리딘-4-일-에틸아민을 사용하여 실시예 13에서 기재했던 방법으로 합성된다.

[0615] LC-MS (방법 3): $t_R = 0.96 \text{ min.}$ m/z 444.5 ($M+H^+$)

[0616] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10.81 (br s, 1H), 9.70 (br s, 2H), 8.55 (d, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.55 (m, 3H), 4.30 (br s, OH), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 3.16 - 2.96 (m, 4H), 2.40 (t, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 1.02 - 0.90 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 0.86 (d, 3H).

[0617] 실시예 16



[0618] **Example 16**

[0619] 실시예 16은 단계 1의 중간생성물 75 대신에 중간생성물 17과, 단계 4의 3,3-디플루오로사이클로로부틸)메탄아민 대신에 (2-메틸-피리딘-4-일)-메틸아민을 사용하여 실시예 13에서 기재한 방법으로 합성된다.

[0620] LC-MS (방법 4): $t_R = 0.82 \text{ min.}$ m/z 444 ($M+H^+$)

[0621] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.96 (br s, 1H), 9.70 (br s, 2H), 8.52 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.30 (br s, OH), 3.20 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.59 - 1.10 (m, 6H), 0.90 (d, 3H), 0.88 (d, 3H).

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

VITAE PHARMACEUTICALS, INC.

<120> INHIBITORS OF BETA-SECRETASE

<130> 120573-00520

<140> PCT/US2013/056566

<141> 2013-08-26

<150> 61/816,458

<151> 2013-04-26

<150> 61/788,839

<151> 2013-03-15

<150> 61/693,512

<151> 2012-08-27

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1

Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Lys

1

5