

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁸ A61K 31/46 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01) C07D 451/04 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년02월02일 10-0548854 2006년01월25일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2005-7003492(분할)	(65) 공개번호	10-2005-0046743
(22) 출원일자	2005년02월28일	(43) 공개일자	2005년05월18일
(62) 원출원	특허10-2002-7015934	심사청구일자	2002년11월25일
원출원일자	2002년11월25일		
번역문 제출일자	2005년02월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/IB2001/000806	(87) 국제공개번호	WO 2001/90106
국제출원일자	2001년05월09일	국제공개일자	2001년11월29일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 에쿠아도르, 콜롬비아, 인도, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장	0014046.7	2000년05월26일	영국(GB)
	0015835.2	2000년06월27일	영국(GB)

(73) 특허권자
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자
퍼로스, 매노우쑈스
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자 글로벌 리
씨치 앤드 디벨롭먼트

프리스, 데이비드, 안토니
 영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자 글로벌 리
 씨치 앤드 디벨롭먼트

스탬펜, 블랜다, 루지아, 크리스타
 영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자 글로벌 리
 씨치 앤드 디벨롭먼트

우드, 안토니
 영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자 글로벌 리
 씨치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인 주성민
 김영

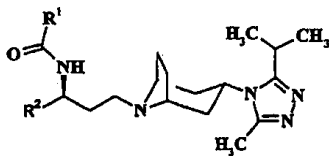
심사관 : 임혜준

(54) C C R5 조절제로서의 트리아졸릴 트로판 유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물, 및 그의 제조 방법, 이 제조에서 사용되는 중간체, 이들 화합물을 포함하는 조성물 및 그의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 C₁₋₆ 알킬, 또는 하나 이상의 불소 원자에 의해 고리-치환될 수 있는 C₃₋₆ 시클로알킬메틸이고,

R²는 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 페닐이다.

색인어

트로판 유도체, 케모카인, CCR5 수용체, HIV, AIDS, 레트로바이러스, 호흡기 장애

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 CCR5 수용체의 조절이 연관된 장애를 포함하는 다양한 장애의 치료에 유용한 트로판 유도체에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 유도체 및 그의 제조 방법, 이 제조에서 사용되는 중간체, 이들 유도체를 포함하는 조성물 및 그의 용도에 관한 것이다. 상기 유도체에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 장애에는 HIV 및 유전적으로 연관된 레트로바이러스 감염 (및 이에 따른 후천성 면역결핍 증후군, AIDS) 및 염증성 질환이 포함된다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 화합물은 케모카인(chemokine) CCR5 수용체 활성의 조절제(modulator), 특히 길항제이다. CCR5 수용체의 조절제는 다양한 염증성 질환 및 상태의 치료, 및 HIV-1 및 유전적으로 연관된 레트로바이러스에 의한 감염의 치료에 유용할 수 있다. "케모카인"이란 "화학주성 사이토카인"의 단축형이다. 케모카인은 공통의 중요한 구조 특징을 가지며 백혈구를 유인하는 능력을 가지는 거대 군의 단백질을 포함한다. 백혈구 화학주성 인자로서 케모카인은 염증과 감염에 대한 체내 반응 둘 모두에 필수적인 프로세스인 체내 다양한 조직으로의 백혈구의 유인에 있어서 필수적인 역할을 한다. 케모카인 및 그의 수용체가 염증 및 감염성 질환의 병리학에 대하여 중추적이기 때문에 케모카인 및 그의 수용체의 활성을 조절, 바람직하게는 길항하는데 활성을 가지는 약제가 이러한 염증 및 감염성 질환의 치료학적 치료에 유용하다.

케모카인 수용체 CCR5는 염증 및 감염성 질환의 치료에 특히 중요하다. CCR5는 케모카인, 특히 MIP-1 α 및 MIP-1 β 이라고 지칭되는 대식세포 염증 단백질(MIP), 및 활성화시 조절되고 정상 T 세포가 발현하여 분비하는 단백질 (RANTES: Regulated upon Activation and is Normal T-cell Expressed and Secreted)에 대한 수용체이다.

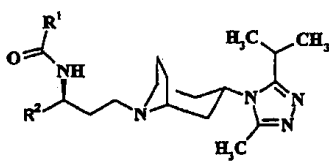
케모카인 수용체, 특히 CCR5 케모카인 수용체 활성의 조절제의 다른 부류에 대한 중요한 연구가 있었다. 예를 들어, WO 98/25617호는 케모카인 수용체 활성의 조절제로서 치환된 아틸 피페라진에 관한 것이다.

상기 화합물은 WO 00/38680호에 개괄적으로 개시되어 있으나, 구체적인 예는 들지 않았다.

발명의 구성 및 작용

본 발명의 제1 면에 따라서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

<화학식 I>



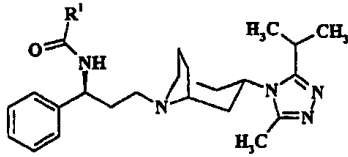
상기 식에서,

R¹은 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 C₁₋₆ 알킬, 또는 하나 이상의 불소 원자에 의해 고리-치환될 수 있는 C₃₋₆ 시클로알킬메틸이고,

R²는 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 페닐이다.

본 발명의 제2 면에 따라서, 하기 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

<화학식 IA>



상기 식에서,

R¹은 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다.

R¹의 정의에서 "C₁₋₆ 알킬"에는 직쇄 및 분지쇄 기가 포함된다. 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸 및 t-부틸이 포함된다. "C₃₋₆ 시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 의미한다.

화학식 I의 화합물은 염기성 센터를 포함하며, 적합한 산 부가염이 무독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예로는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 술페이트, 비술페이트, 니트레이트, 포스페이트, 수소 포스페이트, 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 캄실레이트, 숙시네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트 염이 포함된다. 적합한 염에 대해서는 문헌 [Berge et al, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977] 참조.

화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제약상 허용되는 용매화물에는 그의 수화물이 포함된다.

또한, 화학식 I의 화합물의 본 발명의 범위내에 그의 다형체가 포함된다.

화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하므로 2종 이상의 입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 각 입체이성질체 및 적절하게는 그의 각 토토머 형태를 그의 혼합물과 함께 포함한다.

부분입체이성질체의 분리는 화학식 I의 화합물 또는 그의 적합한 염 또는 유도체의 입체이성질체 혼합물을 통상의 기술에 의해, 예를 들어 분별 결정, 크로마토그래피 또는 HPLC에 의해 달성될 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물의 각 거울상이성질체는 상응하는 광학적으로 순수한 중간체로부터, 또는 분해에 의해, 예컨대 적합한 키랄 지지체를 사용하는 상응하는 라세미체의 HPLC에 의해, 또는 적절하게는 상응하는 라세미체와 적합한 광학적으로 활성인 산 또는 염기의 반응에 의해 형성되는 부분입체이성질체 염의 분별 결정에 의해 제조될 수 있다.

또한, 본 발명은 동위원소 표지된 화학식 I의 화합물을 포함한다.

바람직하게는, R¹은 1 또는 2개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 C₄₋₆ 시클로알킬, 또는 1 내지 3개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 C₁₋₄ 알킬이다.

바람직하게는, R¹은 시클로부틸, 시클로펜틸, 4,4-디플루오로시클로헥실 또는 3,3,3-트리플루오로프로필이다.

바람직하게는, R²는 1 또는 2개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 페닐이다.

바람직하게는, R²는 페닐 또는 모노플루오로페닐이다.

바람직하게는, R²는 페닐 또는 3-플루오로페닐이다.

바람직한 화학식 I의 화합물에는

N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필}시클로부탄카르복스아미드;

N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필}시클로펜탄카르복스아미드;

N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필}-4,4,4-트리플루오로부탄아미드;

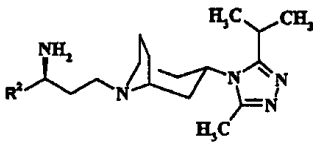
N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필}-4,4-디플루오로시클로hex산카르복스아미드; 및

N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필}-4,4-디플루오로시클로hex산카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 포함된다.

화학식 I의 화합물은 하기 일반적인 방법에 의해 제조될 수 있다 (R¹ 및 R²은 다른 언급이 없는 한 화학식 I의 화합물에서 상기 정의한 바와 같음).

1. 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 통상의 커플링 조건하에 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<화학식 II>



<화학식 III>

R¹CO₂H

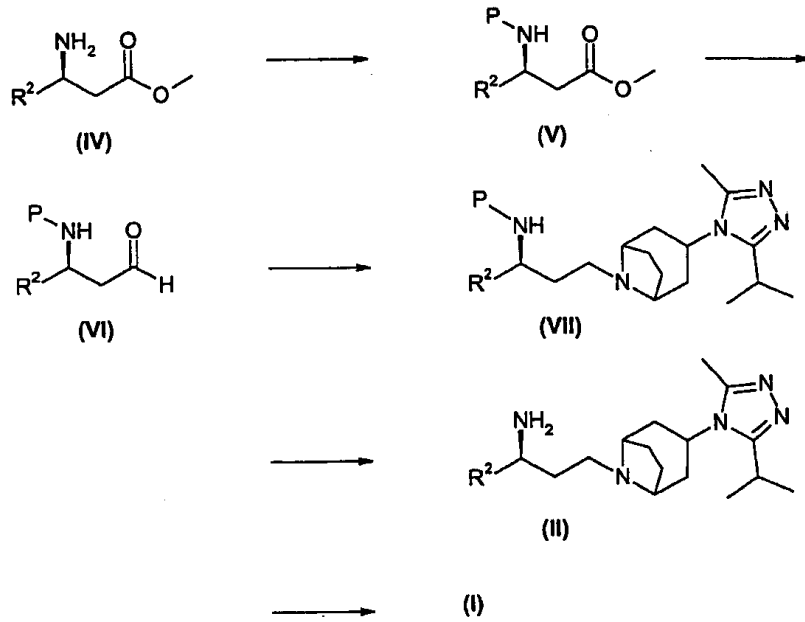
상기 반응은 바람직하게는 적합한 커플링제(예를 들어, N-벤질-N'-시클로hex일카르보디이미드(중합체-결합될 수 있음) 또는 히드록시벤조트리아졸 수화물 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 메티오다이드)의 존재하에 약 실온에서, 반응에 안좋은 영향을 미치지 않는 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 수행된다. 추가 적합한 커플링 조건은 하기 방법 2에 기재되어 있다.

화학식 III의 화합물은 공지되어 있거나 통상의 기술을 사용하여 제조된다.

화학식 II의 화합물은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

2. 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

반응식 1



상기 식에서,

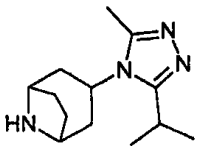
P는 t-부틸옥시카르보닐, 벤질 또는 벤질옥시카르보닐과 같은 적합한 보호기이고,

화학식 II 및 화학식 VII의 화합물들은 엑소 형태이다. 전형적인 방법에서, P가 t-부틸옥시카르보닐인 경우 화학식 IV의 아민을 수성 수산화나트륨과 같은 염기 수용체의 존재하에 그리고 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 디-tert-부틸 디카르보네이트와 반응시킨다.

화학식 V의 보호된 아민은 -70°C 미만에서 디클로로메탄 중에서 적합한 환원제, 예를 들어 디소부틸알루미늄 히드ريد를 사용하여 화학식 VI의 알데히드로 환원될 수 있다.

화학식 VI의 알데히드를 하기 화학식 VIA의 아민(엑소 형태)과 환원적 아민화 반응시켜서 화학식 VII의 화합물을 생성시킨다.

<화학식 VIA>



상기 반응은 과량의 적합한 환원제, 예를 들어 나트륨 트리아세톡시보로히드ريد 또는 나트륨 시아노보로히드ريد의 존재하에, 양성자성 용매계, 예를 들어 디클로로메탄 또는 1,1,1-트리클로로에탄 중의 아세트산 중에서 실온에서 수행될 수 있다.

화학식 VII의 화합물의 탈보호화는 통상의 조건을 사용하여 달성될 수 있다. P가 t-부틸옥시카르보닐인 경우, 상기 탈보호화는 실온에서 디클로로메탄 또는 메탄올과 같은 용매 중 트리플루오로아세트산 또는 수성 염산을 사용하여 달성될 수 있다.

제조된 화학식 II의 화합물을 통상의 조건, 예를 들어 N,N'-카르보닐다이미다졸, 트리에틸아민 및 디클로로메탄을 사용하여 하기 화학식 VIB의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

<화학식 VIB>



상기 식에서,

Z는 클로로 또는 1H-이미다졸-1-일과 같은 카르복실산 활성기이다.

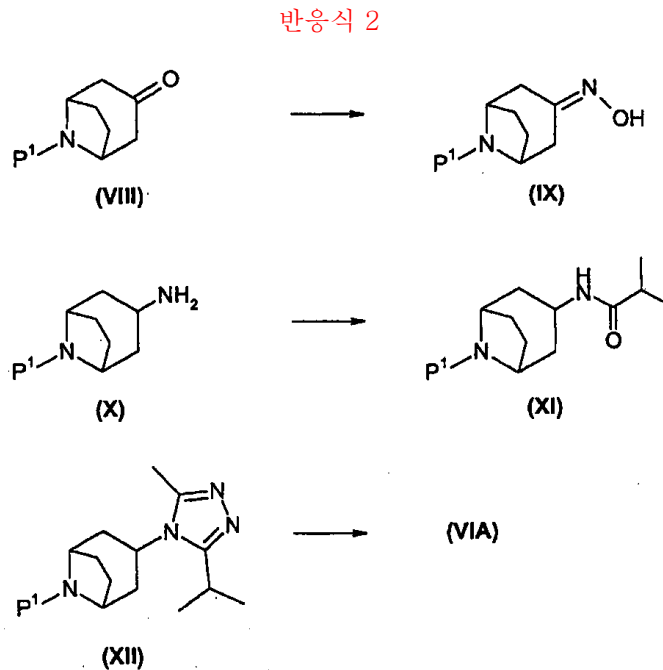
바람직하게는, 화학식 VIB의 화합물은 3-(3-디메틸아미노-1-프로필)-1-에틸카르보디이미드 또는 N-벤질-N'-시클로헥실카르보디이미드-중합체 결합됨과 같은 카르보디이미드를 사용하여 임의로 1-히드록시벤조트리아졸 수화물의 존재 하에 동일 반응계에서 화학식 III의 화합물로부터 제조되고, 화학식 II의 화합물과 반응된다. 상기 반응은 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 또는 에틸 아세테이트와 같은 적합한 용매 중에서, 임의로 3급 아민, 예를 들어 트리에틸아민 또는 N-에틸디소프로필아민과 같은 염기의 존재하에 약 실온에서 수행될 수 있다.

별법으로, 화학식 III의 산은 먼저 과량의 N-메틸모르폴린, 트리에틸아민 또는 N-에틸디소프로필아민의 존재하에 테트라히드로푸란, 디클로로메탄 또는 에틸 아세테이트와 같은 적합한 용매 중에서 실온에서 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PYBrOP) 또는 2-플루오로-1-메틸피리디늄 p-톨루엔술포네이트(무카이야마(Mukaiyama) 시약)에 의해 활성화되어 화학식 VIB의 화합물을 제공할 수 있으며, 이는 화학식 II의 화합물과 반응된다.

별법으로, Z가 클로로인 화학식 VIB의 산 클로라이드는 임의로 적합한 염기, 예를 들어 트리에틸아민, N-에틸디소프로필아민, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 중탄산나트륨의 존재하에 그리고 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, THF 또는 톨루엔과 같은 적합한 용매 중에서 실온에서 화학식 II의 화합물과 반응될 수 있다.

화학식 VII의 화합물이 화학식 II의 화합물을 경유하여 화학식 I의 화합물로 변환되는 것은 상기 기재한 바와 유사한 방법을 사용하여 탈보호화/커플링에 의해 "원-팟(one-pot) 공정"으로 수행될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

화학식 VIA의 화합물은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.



상기 식에서,

P¹은 t-부틸옥시카르보닐 또는 벤질과 같은 적합한 보호기이며,

화학식 X, 화학식 XI 및 화학식 XII의 화합물들은 엑소 형태이다.

화학식 IX의 옥심은 염기, 예를 들어 피리딘의 존재하에 그리고 적합한 용매, 전형적으로 에탄올 중에서 화학식 VIII의 케톤을 히드록실아민 히드로클로라이드와 축합시켜 제조될 수 있다. 상기 반응은 전형적으로 용매의 환류 온도에서 수행된다.

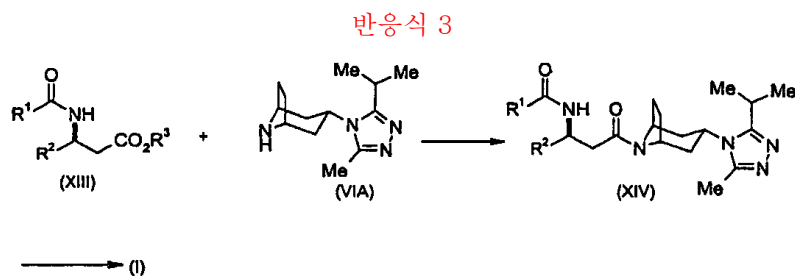
P¹이 t-부틸옥시카르보닐 또는 벤질인 경우, 화학식 IX의 옥심의 환원은 알콜, 전형적으로 펜탄올의 존재하에 나트륨을 사용하거나, 또는 전기화학적 환원에 의해 달성되어 화학식 X의 아민을 제공할 수 있다.

화학식 XI의 아마이드는 화학식 X의 보호된 아민을 2-메틸프로판산 또는 그의 활성화된 유도체와 커플링시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 커플링은 상기 방법 1 및 2에 기재된 바와 같은 통상의 아마이드 결합 형성 기술을 사용하여 달성될 수 있다. 전형적으로, 상기 산은 먼저 임의로 1-히드록시벤조트리아졸의 존재하에, 디클로로메탄과 같은 적합한 용매 중에서, 그리고 염기, 예를 들어 트리에틸아민 또는 디이소프로필아민과 같은 3급 아민의 존재하에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카르보디이미드와 같은 카르보디이미드를 사용하여 활성화된 후, 화학식 X의 아민과 반응될 수 있다. 별법으로, 상기 반응은 탄산나트륨과 같은 염기 및 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄의 존재하에 2-메틸프로판오일 클로라이드를 사용하여 수행될 수 있다.

화학식 XII의 트리아졸은 먼저 화학식 XI의 아마이드를 아세트산 히드라이드와 커플링시킨 후, 동일 반응계에서의 시클로-축합반응시킴으로써 "원-팟" 2 단계 공정으로 제조될 수 있다. 전형적으로, 아마이드는 먼저 클로로포름과 같은 용매 중에서 염기, 예를 들어 피리딘의 존재하에 0°C에서 옥시염화인에 의해 활성화된 후, 적합한 용매, 예를 들어 클로로포름 중에서 아세트산 히드라이드로 처리되고, 반응물은 환류하에 가열된다. 상기 반응은 산, 예를 들어 p-톨루엔술폰산의 존재하에 그리고 톨루엔과 같은 적합한 용매 중에서 승온(예를 들어, 110°C)에서 완료될 수 있다.

표준 방법을 사용하여 화학식 XII의 화합물을 탈보호시켜 화학식 VIA의 아민을 제공한다. 전형적으로, P¹이 벤질인 경우 탈보호는 적합한 용매, 예를 들어 에탄올 중에서, 포름산암모늄의 존재하에 70°C에서 수산화팔라듐(II)을 촉매로서 사용하는 것과 같은 촉매적 수소화에 의해 수행된다. 별법으로, 상기 탈보호화는 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서, 임의로 p-톨루엔술폰산과 같은 적합한 산의 존재하에 목탄 상 팔라듐을 촉매로서 사용하는 촉매적 수소화에 의해 수행될 수 있다.

3. 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.



상기 식에서,

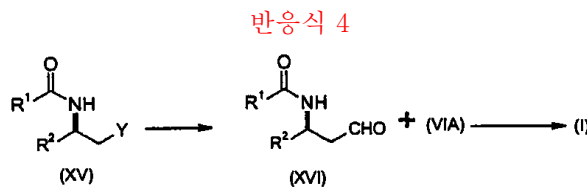
R³은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

화학식 XIV의 아마이드는 먼저 화학식 XIII의 산(식 중, R³은 H임)을 산 클로라이드로서 또는 방법 1 및 2에 기재한 바와 같은 다른 방법을 사용하여 활성화시킨 후, 화학식 VIA의 아민과 반응시키는 것과 같은 통상의 아마이드 결합 형성 기술에 의해 제조될 수 있다. 별법으로, 화학식 XIII의 에스테르(식 중, R³은 C₁-C₆ 알킬임)은 아민 또는 그의 금속 염과 직접 반응될 수 있다. 그러므로, 산 클로라이드 및 아민, 또는 그의 염은 과량의 적합한 염기, 예를 들어 Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에, 그리고 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, THF 또는 톨루엔 중에서, 공용매로서 물의 존재 또는 부재하에 반응될 수 있다. 별법으로, 산은 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(WCDI), CDI(1,1'-카르보닐디이미다졸) 또는 DCC(1,3-디시클로헥

실카르보디이미드) 및 HOAT (1-히드록시-7-아자벤조트리아졸) 또는 HOBT (1-히드록시벤조트리아졸 수화물)에 의해 활성화되고, 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재하에, THF, 디클로로메탄 또는 톨루엔과 같은 용매 중에서 아민과 반응될 수 있다. 또한, 에스테르 및 아민 또는 그의 금속 염은 염기, 예를 들어 트리에틸아민 그리고 임의의 촉매의 존재하에 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, THF 또는 톨루엔과 같은 용매 중에서 공용매로서 물의 존재 또는 부재하에 함께 반응될 수 있다. 별법으로, 에스테르, 아민 및 효소-촉매는 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, THF 또는 톨루엔과 같은 용매 중에서, 공용매로서 물의 존재 또는 부재하에 함께 반응될 수 있다. 바람직하게는, 산 클로라이드, 아민 및 Na₂CO₃은 디클로로메탄 및 물 중에서 함께 반응되거나, 상기 산은 N,N'-카르보닐디이미다졸로 처리되어 이미다졸리드를 형성한 후, 디클로로메탄 중에서 트리에틸아민의 존재하에 아민과 반응된다.

화학식 XIV의 아미드는 친핵성 히드라이드 시약 또는 친전자성 히드라이드 시약을 사용하거나, 또는 촉매적 수소화에 의해, 또는 적합한 전이 금속 촉매와 알킬 또는 아릴-실란을 사용하는 것과 같은 방법으로 환원되어 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다. 전형적인 조건에는 THF 또는 톨루엔 중 Red-Al(등록상표) (나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 히드라이드), 또는 THF 중 보란을 사용하는 것이 포함된다.

4. 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 4에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.



상기 식에서,

Y는 -CO₂R⁴, -CN 또는 -C(O)NHR⁴이고, 여기서 R⁴는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

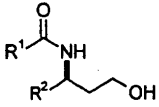
화학식 XVI의 알데히드를 제조하기 위한 반응은 화학식 XV의 에스테르, 니트릴, 아미드 또는 산 (예를 들어, 적합한 시약에 의해 활성화됨)을 예컨대 적합한 용매 중 히드라이드 환원제에 의해 환원시켜 수행될 수 있다. 별법으로, 화학식 XV의 에스테르, 니트릴 또는 산 (적합한 시약에 의해 활성화됨)의 환원은 적합한 전이 금속 촉매, 수소 공급원에 의해 그리고 적합한 용매 중에서 달성될 수 있다. 전형적인 조건에는 에스테르, 니트릴 또는 아미드를 THF, 디클로로메탄 또는 톨루엔과 같은 용매 중에서 DIBAL (다이소부틸알루미늄 히드라이드), Red-Al(등록상표), LiAl(O(t-Bu))₃ 또는 (Me₂CHCH(Me))₂BH와 같은 수소화알루미늄 또는 수소화붕소에 의해 환원시키는 것; 또는 산 클로라이드를 수소하에 2,4-디메틸피리딘과 같은 개질제의 존재하에 그리고 THF 또는 톨루엔과 같은 용매 중에서 Pd/C 또는 Pd/BaSO₄와 같은 전이 금속 촉매에 의해 환원시키는 것이 포함된다. 바람직한 조건에는 에스테르를 디클로로메탄 또는 톨루엔 중에서 DIBAL에 의해 환원시키는 것이 포함된다.

화학식 I의 화합물은 화학식 XVI의 알데히드 및 화학식 VIA의 아민, 또는 그의 염을 사용하는 환원적 아민화에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로는, 상기 반응은 알데히드를 임의로 양성자성 산 0.1 내지 3 몰당량의 존재하에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 또는 나트륨 시아노보로히드라이드와 같은 환원제의 존재하에 아민 또는 그의 염 0.8 내지 1.5 몰당량과 반응시킴으로써, 또는 디클로로메탄, 아세트니트릴, 톨루엔, 에탄올 또는 2-프로판올과 같은 적합한 용매 중에서 팔라듐, 백금 또는 로듐과 같은 촉매적 전이 금속 촉매 및 분자 수소 또는 포름산암모늄과 같은 수소 공급원을 사용함으로써 수행될 수 있다. 바람직하게는, 알데히드는 디클로로메탄 중 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 및 미량의 아세트산의 존재하에 주변 온도에서 아민의 토실레이트 염과 반응된다.

또한, 화학식 XVI의 알데히드는 하기 화학식 XVII의 알콜로부터 표준 산화 기술에 의해, 예를 들어 염기의 존재 또는 부재하에, 디클로로메탄, 톨루엔, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 적합한 용매 중에서 DMSO/삼산화황-피리딘 착물, (COCl)₂, MnO₂ 또는 CrO₃과 DMSO와 같은 산화제를 사용하거나; 염기, 및 케톤과 같은 히드라이드 수용체의 존재 또는 부재하에, 디클로로메탄, 아세톤, 톨루엔 또는 아세토니트릴과 같은 적합한 용매 중에서 Rh 또는 Ru와 같은 전이 금속 촉매를 사용하거나; 또는 고체 지지체의 존재 또는 부재하에 NMO (4-메틸모르폴린 N-옥사이드), 산소 또는 하이포아염소산나트륨 또는 하이포아브롬산나트륨과 같은 촉매를 위한 화학량론적 환원-산화제의 존재하에, 그리고 디클로로메탄, 아세톤, 톨루엔 또는 아세토니트릴과 같은 적합한 용매 중에서 TPAP (테트라프로필암모늄 퍼루테네이트) 또는 TEMPO

(2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘올, 자유 라디칼)과 같은 촉매적 산화제를 사용하여 제조될 수 있다. 바람직한 조건에는 디클로로메탄 중 DMSO, 삼산화황-피리딘 착물 및 트리에틸아민, 또는 TEMPO, KBr, NaOCl, 물 및 디클로로메탄을 사용하는 것이 포함된다.

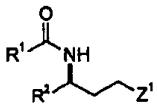
<화학식 XVIA>



5. 화학식 I의 화합물은 화학식 XV의 화합물 (식 중, Y는 -CN임) 및 화학식 VIA의 아민 또는 그의 염을 환원적 아민화함으로써 제조될 수 있다. 상기 환원은 임의로 산 및 수소 공급원의 존재하에 적합한 용매 중에서 전이 금속 촉매를 사용하여 수행될 수 있다. 전형적인 방법에서, 목탄 상 팔라듐 또는 산화백금(IV) 및 메탄올, 아세트산 또는 2-프로판올과 같은 용매가 사용된다.

6. 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 XVII의 화합물을 사용하여, 임의로 염기 및(또는) 상전이 촉매의 존재하에 화학식 VIA의 아민 또는 그의 염 (산 부가 또는 금속 염)을 알킬화함으로써 제조될 수 있다.

<화학식 XVII>

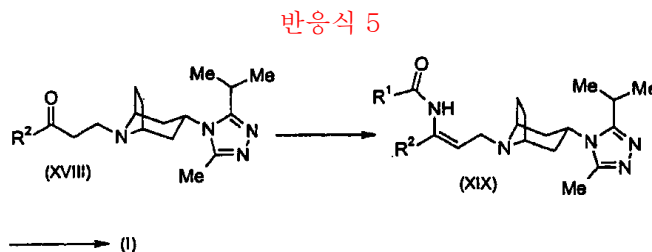


상기 식에서,

Z¹은 할로, C₁-C₄ 알칸술포닐옥시, 벤젠술포닐옥시 또는 p-톨루엔술포닐옥시와 같은 이탈기이다.

상기 반응은 전형적으로는 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 염기; DBU (1,8-디아자비시클로 [5,4,0]운데스-7-엔; 또는 Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃ 또는 Cs₂CO₃과 같은 무기 염기의 존재하에, 임의로 상전이 촉매의 존재하에 그리고 아세트니트릴, DMF (디메틸포름아미드), DMSO (디메틸술포사이드), 1,4-디옥산, THF 또는 톨루엔과 같은 용매 중에서 수행될 수 있다. 별법으로, 아민의 금속 염 (즉, 탈프로톤화된 형태)을 THF, DMF 또는 1,4-디옥산과 같은 적합한 용매 중에서 화학식 XVII의 화합물과 반응시킬 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응은 아민 및 화학식 XVII의 화합물을 아세트니트릴 중 DBU 또는 THF 중 K₂CO₃ 및 18-크라운-6 (1,4,7,10,13,16-헥사옥사시클로옥타데칸)과 반응시킴으로써 수행된다.

7. 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 5에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.



화학식 XVIII의 화합물은 존재하는 산의 존재 또는 부재하에 적합한 용매 중에서 화학식 VIA의 화합물 또는 그의 염, 포름알데히드 또는 그의 등가물과 하기 화학식 XX의 화합물의 만니히(Mannich) 반응에 의해 제조될 수 있다.

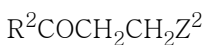
<화학식 XX>



전형적인 조건에는 아민 및 케톤을 에탄올, 메탄올, 2-프로판올 또는 DMF와 같은 적합한 용매 중에서 염산, 황산, p-톨루엔술폰산 또는 아세트산과 같은 산 및 파라포름알데히드와 반응시키거나, 또는 아민 염 (예컨대, 히드로클로라이드, 술페이트 또는 토실레이트 염)을 에탄올, 메탄올, 2-프로판올 또는 DMF와 같은 적합한 용매 중에서 케톤 및 파라포름알데히드와 반응시키는 것이 포함된다.

별법으로, 화학식 XVIII의 화합물은 상기 방법 6에 기재한 바와 같은 표준 알킬화 조건을 사용하여 화학식 VIA의 화합물 또는 그의 염을 하기 화학식 XXI의 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다.

<화학식 XXI>



상기 식에서,

Z^2 는 Z^1 에 대하여 상기 정의한 바와 같은 이탈기이다.

화학식 XIX의 엔아미드는 탈수 조건하에 존재하는 산 촉매의 존재 또는 부재하에, 그리고 적합한 용매 중에서 화학식 XVIII의 화합물을 하기 화학식 XXII의 아미드와 반응시키거나; 화학식 XVIII의 화합물을 먼저 히드록실아민 또는 그의 염과 반응시킨 후, 중간체 생성물을 적합한 용매 중에서 하기 화학식 XXIII의 산 무수물, 전이 금속 촉매 및 산과 반응시키거나; 화학식 XVIII의 화합물을 먼저 암모니아 또는 그의 염과 반응시킨 후, 중간체 생성물을 표준 조건하에 화학식 III의 산 또는 그의 활성화된 유도체와 반응시켜 제조될 수 있다.

<화학식 XXII>



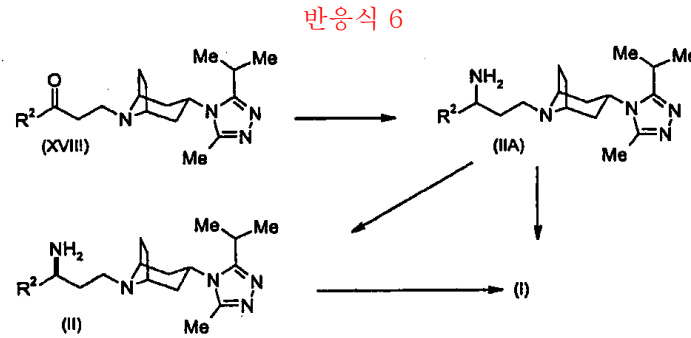
<화학식 XXIII>



전형적으로, 화학식 XVIII의 화합물은 촉매량의 산의 존재하에 물의 공비증류 제거 또는 분자 체와 같은 탈수제를 사용한 물의 제거와 함께 화학식 XXII의 아미드와 반응된다.

화학식 I의 화합물은 0°C 내지 환류 온도 그리고 임의로 승압에서 Rh, Ru, Pd, Pt, Ir 또는 Ti와 같은 전이 금속 0.001 내지 0.1 몰당량, BINAP (2,2-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸), 톨-BINAP (2,2-비스(디-p-톨릴포스피노)-1,1'-비나프틸), Du-PHOS (1,2-비스(2,5-디메틸포스폴라노)벤젠) 또는 펜-포스(Penn-Phos) (P,P'-1,2-페닐렌비스(엔도-2,5-디메틸-7-포스파비시클로[2,2,1]헵탄)와 같은 키랄 리간드 0.001 내지 0.2 몰당량, 분자 수소, 페닐실란, 2-프로판올 또는 포름산암모늄과 같은 수소 공여체, 및 메탄올, 에탄올, 아세트니트릴, 톨루엔, 에틸 아세테이트, 2-프로판올 또는 THF와 같은 적합한 용매를 사용하는 것과 같은 화학식 XIX의 엔아미드의 비대칭적 환원에 의해 제조될 수 있다.

8. 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 6에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.



화학식 XVIII의 케톤은 암모니아 또는 그의 등가물, 및 환원제를 적합한 용매 중에서 사용하는 통상의 조건하에 환원적 아민화에 의해 화학식 IIA의 라세미 아민으로 전환될 수 있다.

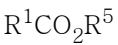
화학식 IIA의 라세미 아민은 고전적, 동력학 또는 동적 분해 기술을 사용하는 것과 같은 표준 기술에 의해 분해되어 화학식 II의 아민을 제공할 수 있다.

화학식 II의 아민은 방법 1 및 2에 기재된 경로에 의해 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

별법으로, 화학식 IIA의 라세미 아민은 화학식 III의 화합물 또는 그의 적합한 활성화된 유도체, 키랄 촉매를 사용하고, 임의로 존재하는 원치않는 이성질체의 라세미화를 위한 촉매 및 적합한 용매를 사용하여 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

또한, 화학식 II의 아민 또는 그의 금속 염 (즉, 탈프로톤화된 형태)은 하기 화학식 XXIV의 에스테르와의 반응에 의해 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

<화학식 XXIV>



상기 식에서,

R^5 는 C_1-C_6 알킬과 같은 에스테르-형성기이다.

전형적으로는, 상기 반응은 에스테르 및 아민 또는 그의 금속 염을 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, THF 또는 톨루엔과 같은 용매 중에서 공용매로서 존재하는 물의 존재 또는 부재하에 과량의 트리에틸아민과 같은 염기 및 임의의 촉매와 반응시킴으로써; 또는 에스테르 및 아민을 효소-촉매의 존재하에 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, THF 또는 톨루엔과 같은 용매 중에서 공용매로서 존재하는 물의 존재 또는 부재하에 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

모든 상기 반응 및 상기 반응에서 사용되는 신규 출발 물질의 제법은 통상적이며, 그의 수행 또는 제조 뿐만 아니라 목적 생성물을 분리하는 방법에 적절한 시약 및 반응 조건은 선행문헌 및 본 발명의 실시예 및 제조예를 참고로 하여 당업자들이 잘 알 것이다.

화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 화학식 I의 화합물 및 목적 산의 용액을 함께 혼합함으로써 쉽게 제조될 수 있다. 상기 염은 용액으로부터 침전되거나 여과에 수집될 수 있거나, 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 인간을 포함하여 동물에서 약물학적 활성을 가지기 때문에 유용하다. 보다 구체적으로, 상기 화합물은 CCR5 수용체의 조절이 연관된 장애의 치료에 유용하다. 언급될 수 있는 질환 상태에는 HIV, HIV와 유전적으로 연관된 레트로바이러스 감염, AIDS 또는 염증성 질환이 포함된다. 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 단독으로 또는 복합 치료요법의 일부로서 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 성인 호흡곤란 증후군(ARDS), 기관지염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭성 섬유증, 천식, 기종, 비염 또는 만성 부비동염을 포함하는 호흡기 장애의 치료를 위하여 사용될 수 있다. 치료될 수 있는 다른 상태는 촉진, 유인, 또는 임의의 다른 방식으로 다른 기관에서 T 세포 트래픽킹(trafficking)과 연관된 상태이다. 본 발명의 화합물은 상기 상태, 특히 CCR5 또는 CCR5 케모카인의 연관성이 확립된 상태 (크론병 또는 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 신장 또는 폐 동종이식편에 제한되지 않는 이식편 거부반응, 자궁내막증, 제I형 당뇨병, 신장 질환, 만성 췌장염, 염증성 폐상태 또는 만성 심부전에 제한되지 않음)의 치료에 유용할 수 있다는 것이 기대된다. 케모카인 및 케모카인 수용체 차단제의 가능한 적용에 대한 최근 개관에 대해서는 문헌 [Cascieri, M.A., and Springer, M.S., "The chemokine/chemokine receptor family: potential and progress for therapeutic intervention", *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 4(4), 420-7 (August 2000)] 참조.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 HIV 감염 억제제로서의 유용성은 당분야에 공지된 임의의 하나 이상의 방법에 의해, 예를 들어 문헌 [Dimitrov et al., *J. Clin. Microbiol.*, 28, 734-737 (1990)]에 기재된 HIV 미세배양 분석법 및 문헌 [Connor et al., *Virology*, 206 (2) 935-44 (1995)]에 기재된 슈도타입 HIV 리포터 분석법을 사용함으로써 입증될 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염이 케모카인 수용체 활성을 조절하는 능력은 당분야에 공지된 방법에 의해, 예를 들어 문헌 [Combadiere et al., *J. Leukoc. Biol.*, 60, 147-52 (1996)]에 개시된 방법에 따른 CCR5 결합에 대한 분석법을 사용하고(거나) 동일한 저자에 의해 기재된 세포내 칼슘 이동 분석법을 사용하여 입증된다. 해당 수용체를 발현하는 세포주에는 PM-1과 같은 수용체 또는 IL-2 자극된 말초 혈관 림프구 (PBL)를 자연적으로 발현하는 세포 또는 CHO, 300.19, L1.2 또는 HEK-293과 같은 재조합 수용체를 발현시키도록 설계된 세포가 포함된다.

화학식 I의 화합물은 단독으로 투여될 수 있으나, 일반적으로 의도하는 투여 경로 및 표준 제약 관행을 고려하여 선택된 적합한 제약 부형제, 희석제 또는 담체와의 혼합물로 투여될 것이다.

예를 들어, 화학식 I의 화합물은 경구, 구강 또는 설하로 정제, 캡슐, 다중입자, 젤, 필름, 오벌(ovule), 엘릭서, 용액 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있으며, 이는 속방형, 지연, 변형, 서방형, 박동성 또는 제어형 방출을 위한 향미제 또는 착색제를 포함할 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물은 급속 분산 또는 급속 용해 투여 형태로 또는 높은 에너지 분산액의 형태로 또는 코팅된 입자로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 적합한 제형은 원한다면 코팅된 또는 코팅되지 않은 형태일 수 있다.

이러한 고체 제약 조성물, 예를 들어 정제는 미세결정질 셀룰로오스, 락토오스, 시트르산나트륨, 탄산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 글리신 및 전분(바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분)과 같은 부형제, 글리콜산나트륨 전분, 크로스카르멜로오스 나트륨 및 특정 규산염 착물과 같은 붕해제, 및 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 히드록시프로필셀룰로오스 (HPC), 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 과립화 결합제를 포함할 수 있다. 또한, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트 및 활석과 같은 윤활제를 포함할 수 있다.

<일반적인 실시예>

정제의 제형은 전형적으로 활성 화합물 0.01 mg 내지 500 mg을 포함할 수 있으나, 정제의 충전 중량은 50 mg 내지 1000 mg 범위일 수 있다. 10 mg 정제를 위한 제형의 한 예를 아래에 예시한다.

성분 중량/중량%

화학식 I의 화합물 또는 염 10.000*

락토오스 64.125

전분 21.375

크로스카르멜로오스 나트륨 3.000

스테아르산마그네슘 1.500

* 약물 활성에 따라서 조절된 양

상기 정제는 표준 방법, 예를 들어 직타법 또는 습식 또는 건식 과립화법에 의해 제조된다. 정제 코어는 적절한 코팅제로 코팅될 수 있다.

또한, 유사한 유형의 고체 조성물은 젤라틴 또는 HPMC 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 그에 대하여 바람직한 부형제에는 락토오스, 전분, 셀룰로오스, 유당 또는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 수성 현탁액 및(또는) 엘릭서에 대하여 화학식 I의 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 염료, 유화제 및(또는) 현탁화제, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 글리세린과 같은 희석제, 및 이들의 혼합물과 조합될 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 비경구, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 복강내, 척수내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 또는 피하로 투여될 수 있거나, 또는 주입 또는 바늘을 사용하지 않는 주사 기술에 의해 투여될 수 있다. 상기 비경구 투여에 대하여, 용액을 혈액과 등장을 만들기 위해 충분한 다른 물질, 예를 들어 염 또는 글루코스를 포함할 수 있는 멸균 수용액의 형태로 사용되는 것이 최상이다. 수용액은 필요하다면 적합하게는 (바람직하게는 pH 3 내지 9로) 완충되어야 한다. 멸균 조건하에서의 적합한 비경구 제형의 제조는 당업자들에게 공지된 표준 제약 기술에 의해 쉽게 달성된다. 인간 환자에게 경구 또는 비경구 투여하는 것에 대하여, 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 일일 투여 수준은 0.01 내지 30 mg/kg (단일 또는 분할 투여), 바람직하게는 0.01 내지 15 mg/kg 범위일 것이다. 따라서, 정제는 화합물을 1 mg 내지 0.5 g 함유하는데 한번에 1 개 또는 2 개 이상 적절히 투여될 것이다. 의사는 어떠한 경우에도 환자 개개인에게 가장 적합한 실제 투여량을 결정할 것이며, 그 양은 환자의 나이, 체중 및 반응성에 따라 다를 것이다. 상기 투여량은 보통 경우의 예이다. 물론, 보다 높거나 낮은 투여량 범위가 이로운 개별적인 경우가 있을 수 있으며, 이는 본 발명의 범위에 속한다.

경구 투여가 바람직하다. 바람직하게는, 투여는 효과가 요구되는 바로 직전에 수행된다.

또한, 화학식 I의 화합물은 비강내 또는 흡입에 의해 투여될 수 있으며, 이는 통상적으로 적합한 분사제, 예컨대 디클로로 디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 (HFA 134A (상표명)) 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 (HFA 227EA (상표명))과 같은 히드로플루오로알칸, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하거나 사용하지 않는 압축 용기, 펌프, 분무기, 아토마이저 또는 네블라이저로부터 건조 분말 흡입제 또는 에어로졸 분무 제공 형태로 전달된다. 압축 에어로졸의 경우에, 투여 단위는 측량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 압축 용기, 펌프, 분무기, 아토마이저 또는 네블라이저는 예를 들어 용매로서 에탄올 및 분사제의 혼합물을 사용하여 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유할 수 있으며, 운할제, 예를 들어 소르비탄 트리올레이트를 추가로 함유할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지 (예컨대 젤라틴으로 제조됨)는 화학식 I의 화합물 및 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다.

에어로졸 또는 건조 분말 제형은 각각의 측량된 용량 또는 "퍼프"가 환자에게 전달하기 위한 화학식 I의 화합물을 1 µg 내지 10 mg 함유하도록 바람직하게 제조된다. 에어로졸을 사용한 전체 일일 투여량은 1 µg 내지 20 mg 범위일 것이며, 이는 하루에 걸쳐 단일 투여 또는 더욱 일반적으로는 분할 용량으로 투여될 수 있다.

또는, 화학식 I의 화합물은 좌약 또는 폐서리 형태로 투여되거나, 또는 겔, 히드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고 또는 살포제의 형태로 국소적으로 도포될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 예를 들어 피부 패취를 사용하여 피부 또는 경피 투여될 수 있다. 이들은 또한 패 또는 직장 경로에 의해 투여될 수 있다.

이들은 또한 안구 경로에 의해, 특히 눈의 염증성 상태 또는 질환의 치료를 위해 투여될 수 있다. 안약 용도를 위해, 본 발명의 화합물은 등장의 pH 조절된 무균 식염수 중 미분 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장의 pH 조절된 무균 식염수 중 용액으로서, 임의로는 벤질알코늄 클로라이드와 같은 방부제와 조합하여 제형화될 수 있다. 또는, 이들은 와셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

피부에 대한 국소 도포를 위해, 화학식 I의 화합물은 예를 들어 광유, 액체 와셀린, 백색 와셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시 에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물 중 1 종 이상을 포함하는 혼합물 중 현탁되거나 용해된 활성 화합물을 함유하는 적합한 연고로서 제형화될 수 있다. 또는, 이들은 예를 들어 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 파라핀, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물 중 1 종 이상의 것의 혼합물 중 현탁되거나 용해되어 적합한 로션 또는 크림으로서 제형화될 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 시클로텍스트린과 조합하여 사용될 수 있다. 시클로텍스트린은 약물 분자와 함께 포접 및 비포접 착물을 형성하는 것으로 알려져 있다. 약물-시클로텍스트린 착물의 형성은 약물 분자의 용해성, 용해 속도, 생체이용률 및(또는) 안정성을 변형시킬 수 있다. 약물-시클로텍스트린 착물은 일반적으로 대부분의 투여 형태 및 투여 경로에 유용하다. 약물과의 직접 착물 형성 대신에, 시클로텍스트린은 보조 첨가제, 예를 들어 담체, 희석제 또는 용해제로서 사용될 수 있다. 알파-, 베타- 및 감마-시클로텍스트린이 가장 일반적으로 사용되며 적합한 예는 WO-A-91/11172호, WO-A-94/02518호 및 WO-A-98/55148호에 기재되어 있다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 선행 기술의 화합물과 비교하여 보다 선택적이고 작용개시가 보다 빠르고 보다 강력하고 보다 안정하고 대사에 대하여 보다 저항성이 있고 다른 보다 바람직한 특성을 가지는 장점을 가진다.

활성 성분으로서 본 발명의 화합물 이외에 추가 치료제 및 활성 성분을 포함하는 조성물 및 그의 동시투여를 포함하는 실시태양이 본 발명의 범위내에 포함된다. 종종 복합 치료요법으로서 언급되는 이러한 다중 약물 레지멘(regimen)은 CCR5 케모카인 수용체 조절에 의해 매개되거나 이와 연관된 임의의 질환 또는 상태, 특히 인간 면역결핍 바이러스 HIV에 의한 감염의 치료 및 예방에 사용될 수 있다. 이러한 치료제들의 조합물의 사용은 특히 인간 면역결핍 바이러스 HIV 및 관련 병원성 레트로바이러스의 감염 및 합병증의 치료 및 예방에 대하여 이러한 치료가 필요하거나 이러한 환자가 될 가능성이 높은 환자에서 적절하다. 이러한 레트로바이러스 병원균이 비교적 단기간내에 상기 환자에게 투여되는 임의의 단독요법에 대하여 내성이 있는 균주로 진화하는 능력은 문헌에 공지되어 있다.

CCR5 케모카인 수용체를 조절하는 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 이외에 활성 성분들을 사용하는 것을 필요로 할 수 있는 치료 효능의 필요성 이외에, 보조 치료요법, 즉 CCR5 케모카인 수용체를 조절하는 본 발명의 화합물에 의해서 수행되는 기능을 보완하고 보충하는 치료요법을 대표하는 활성 성분들과 관계있는 약물들의 조합물을 사용하는 것을 필요로 하게 하거나 매우 추천하는 다른 근본적 이유일 수 있다. 보조 치료를 위하여 사용되는 이러한 보충 치료제에는 CCR5 케모카인 수용체 조절에 의해 매개되거나 이와 연관된 질환 또는 상태를 직접 치료하거나 예방하는 대신에 기본적인 또는 근본적으로 CCR5 케모카인 수용체 조절된 질환 또는 상태를 간접적으로 수반하거나 이로부터 직접 발생하는 질환 또는 상태를 치료하는 약물들이 포함된다. 예를 들어, 기본적인 CCR5 케모카인 수용체 조절된 질환 또는 상태가 HIV 감염 및 합병증인 경우, 기회성 감염, 신생종 및 치료받을 환자의 면역 저하 상태의 결과로서 발생하는 다른 상태를 치료하는데 필수적이거나 최소한 바람직할 수 있다. 다른 활성 성분들이 예를 들어 초기 및 기초적 HIV 감염을 동반하는 통증 및 감염을 치료하거나 면역 자극을 제공하기 위하여 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염과 함께 사용될 수 있다.

따라서, 본 발명의 제약 조성물 및 치료 방법은 단독 치료요법의 형태로 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 사용할 수 있으나, 상기 방법 및 조성물은 또한 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본 명세서에서 추가로 상세하게 기재하는 공지된 치료제 1종 이상과 함께 동시투여되는 다중 치료요법의 형태로도 사용될 수 있다.

본 발명의 바람직한 조합에는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 바람직하게는 비-뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (NNRTI)의 부류 (네비라핀 (nevirapine), 델라비르딘 (delavirdine) 및 에파비렌즈 (efavirenz)를 포함하나 이에 제한되지 않음), 뉴클레오시드/뉴클레오티드 억제제 (지도부딘 (zidovudine), 디다노신 (didanosine), 잘시타빈 (zalcitabine), 스타부딘 (stavudine), 라미부딘 (lamivudine), 아바카비르 (abacavir), 아데포비르 (adefovir) 및 디피복실 (dipivoxil)을 포함하나 이에 제한되지 않음), 및 프로테아제 억제제 (인디나비르 (indinavir), 리토나비르 (ritonavir), 사퀴나비르 (saquinavir), 넬피나비르 (nelfinavir), 로피나비르 (lopinavir) 및 암프레나비르 (amprenavir)를 포함하나 이에 제한되지 않음)로부터 선택된 1종 이상의 HIV 프로테아제 억제제 및(또는) HIV 역전사효소 억제제에 의한 동시 또는 순차 치료법이 포함된다. 상기 기재된 본 발명의 바람직한 실시태양 조합에 유용한 다른 약제에는 상기 부류의 억제제 중 임의의 억제제로부터 현재 그리고 계속 연구중인 약물 (FTC, PMPA, 포지부딘 티독실 (fozivudine tidoxil), 탈비랄린 (talviraline), S-1153, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378 및 KNI-764를 포함하나 이에 제한되지 않음)이 포함된다. 또한, 보조 치료를 위하여 사용되는 보충 치료제와 함께 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물이 본 발명의 바람직한 실시태양의 범위내에 포함되며, 여기서 상기 보충 치료제는 증식 억제제, 예를 들어 히드록시우레아; 면역조절제, 예를 들어 사르그라모스팀 (sargramostim) 및 다양한 형태의 인터페론 또는 인터페론 유도체; 융합 억제제, 예를 들어 AMD3100, T-20, PRO-542, AD-349, BB-10010 및 다른 케모카인 수용체 효능제/길항제; 타키닌 수용체 조절제, 예를 들어 NK1 길항제; 인데그라제 억제제, 예를 들어 AR177; RNaseH 억제제; 바이러스 전사 및 RNA 복제 억제제; 및 바이러스 감염을 억제하거나 또는 다른 매카니즘을 통해 HIV 감염된 개체의 상태 또는 증상을 개선하는 다른 약제로 이루어진 균으로부터 독립적으로 선택된 1종 이상의 약제를 포함한다.

HIV 감염의 예방, 또는 HIV에 잠재적으로 또는 유효하게 감염된 비바이러스혈증성 및 무증상 개체의 치료를 위한 본 발명의 바람직한 치료 방법에는 (i) 본 명세서에 개시된 화학식 I 범위내의 화합물, (ii) (i)의 화합물 이외의 NNRTI 1종, (iii) (i)

의 화합물 이외의 NRTI 2종, (iv) (ii)의 조합물 이외의 NRTI 1종, 및 (v) (iii) 및 (iv)의 조합에서 NRTI 대신에 사용되는 프로테아제 억제제 부류로부터 선택된 화합물로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 성분을 투여하는 것이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

검출가능한 바이러스혈증 또는 비정상적으로 낮은 CD4 갯수를 가지는 HIV에 감염된 개체의 치료를 위한 본 발명의 바람직한 방법에는 또한 (vi) 확립된 HIV 감염의 치료를 위한 표준 추천 초기 레지멘 (예를 들어, <http://hivatis.org/trtgdlns.html> 참조, 이러한 표준 레지멘에는 2종의 NRTI와 조합된 프로테아제 억제제의 부류로부터의 약제가 포함되나 이에 제한되지 않음) 이외에 상기 (i)에 따른 치료법; 및 (vii) 확립된 HIV 감염의 치료를 위한 표준 추천 초기 레지멘 (예를 들어, <http://hivatis.org/trtgdlns.html> 참조, 여기서 프로테아제 억제제 성분 또는 1종 이상의 NRTI는 본 명세서에 개시된 화학식 I 범위내의 화합물로 대체됨)으로부터 선택된 방법이 포함된다.

항바이러스 치료요법에 실패한 HIV에 감염된 개체의 치료를 위한 본 발명의 바람직한 방법에는 또한 (viii) 상기 환자의 치료를 위한 표준 추천 초기 레지멘 (예를 들어, <http://hivatis.org/trtgdlns.html> 참조) 이외에 상기 (i)에 따른 치료법; 및 (ix) 항레트로바이러스 치료요법에 실패한 환자의 치료를 위한 표준 추천 초기 레지멘 (예를 들어, <http://hivatis.org/trtgdlns.html> 참조, 여기서 프로테아제 억제제 성분 또는 NRTI 중 하나 또는 둘 모두는 본 명세서에 개시된 화학식 I 범위내의 화합물로 대체됨)으로부터 선택된 방법이 포함된다.

상기 기재된 본 발명의 바람직한 실시태양 조합에서, 화학식 I의 화합물 및 다른 활성 치료제는 개별적으로 또는 함께 조합된 투여 형태로 투여 시간에 대하여 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 따라서, 하나의 성분 약제는 다른 성분 약제(들)를 투여하기 전에, 동시에 또는 이후에 투여될 수 있다.

본 명세서에서 치료에 대한 모든 언급은 치유, 완화 및 예방적 치료를 포함한다는 것을 이해할 것이다.

따라서, 본 발명은

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물;

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 제조 방법;

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물;

의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물;

CCR5 수용체의 조절이 연관된 장애의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물;

HIV, HIV와 유전적으로 연관된 레트로바이러스 감염, AIDS 또는 염증성 질환의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물;

성인 호흡곤란 증후군(ARDS), 기관지염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭성 섬유증, 천식, 기증, 비염 또는 만성 부비동염을 포함하는 호흡기 장애의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물;

크론병 또는 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 신장 또는 폐 동종이식편을 포함하는 이식편 거부반응, 자궁내막증, 제I형 당뇨병, 신장 질환, 만성 췌장염, 염증성 폐상대 또는 만성 심부전의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물;

CCR5 수용체의 조절이 연관된 장애의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물의 용도;

HIV, HIV와 유전적으로 연관된 레트로바이러스 감염, AIDS 또는 염증성 질환의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물의 용도;

성인 호흡곤란 증후군(ARDS), 기관지염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭성 섬유증, 천식, 기종, 비염 또는 만성 부비동염을 포함하는 호흡기 장애의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물의 용도;

크론병 또는 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 신장 또는 폐 동종이식편을 포함하는 이식편 거부반응, 자궁내막증, 제I형 당뇨병, 신장 질환, 만성 췌장염, 염증성 폐상태 또는 만성 심부전의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물의 용도;

포유동물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물의 유효량으로 치료하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 CCR5 수용체의 조절이 연관된 장애의 치료 방법;

포유동물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물의 유효량으로 치료하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 HIV, HIV와 유전적으로 연관된 레트로바이러스 감염, AIDS 또는 염증성 질환의 치료 방법;

포유동물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물의 유효량으로 치료하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 성인 호흡곤란 증후군(ARDS), 기관지염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭성 섬유증, 천식, 기종, 비염 또는 만성 부비동염을 포함하는 호흡기 장애의 치료 방법;

포유동물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 조성물의 유효량으로 치료하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 크론병 또는 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 신장 또는 폐 동종이식편을 포함하는 이식편 거부반응, 자궁내막증, 제I형 당뇨병, 신장 질환, 만성 췌장염, 염증성 폐상태 또는 만성 심부전의 치료 방법; 및

화학식 II, IIA, VII, VIA, XII, XIV, XVIII 및 XIX의 중간체를 제공한다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 예시되며, 여기서 하기 약어가 사용될 수 있다.

0.88 암모니아 = 진한 수산화암모늄 용액, 0.88 SG

h = 시간

min = 분

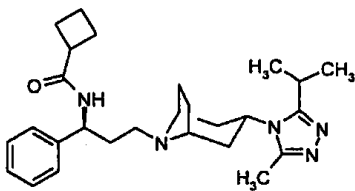
MS = 질량 스펙트럼

NMR = 핵자기공명

Me = 메틸

실시예 1

N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필}시클로부탄카르복사미드



N-벤질-N'-시클로헥실카르보디이미드-중합체 결합됨 (1.15 g, 0.88 mmol)을 디클로로메탄 (10 ml) 중 제조예 11로부터의 표제 화합물 (250 mg, 0.68 mmol) 및 시클로부탄카르복실산 (130 μ l, 1.37 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실

온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트(Celite; 등록상표)(여과 보조물)를 통해 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:0.88 암모니아 (1:0:0 내지 95:5:0.5, 부피비)의 기울기 용리를 이용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 200 mg 얻었다.

실측치 C, 69.98; H, 8.67; N, 14.89%

$C_{27}H_{39}N_5O \cdot 0.2 CH_2Cl_2$; 이론치 C, 70.01; H, 8.51; N, 15.01%

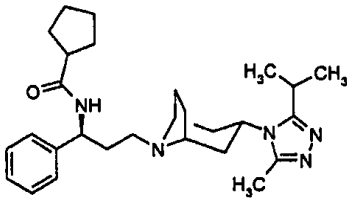
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.40 (6H, d), 1.63 (4H, m), 1.85-2.45 (14H, m), 2.52 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.39 (2H, m), 4.30 (1H, m), 5.15 (1H, m), 6.35 (1H, m), 7.15-7.40 (5H, m).

LRMS: m/z 450.3 (MH⁺)

[α]_D -34.0° (c = 0.10, MeOH)

실시예 2

N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필)시클로펜탄카르복사미드



시클로펜탄카르복실산 (115 μl, 1.06 mmol)을 디클로로메탄 (10 ml) 중 제조에 11로부터의 표제 화합물 (300 mg, 0.82 mmol), 히드록시벤조트리아졸 수화물 (10 mg, 74 μmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 메티오다이드 (300 mg, 1.07 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 포화 탄산나트륨 수용액 (50 ml)을 혼합물에 첨가하고, 생성물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:0.88 암모니아 (1:0:0 내지 96:4:0.4, 부피비)의 기울기 용리를 이용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 330 mg 얻었다.

실측치 C, 69.73; H, 9.00; N, 14.09%

$C_{28}H_{41}N_5O \cdot 0.25 CH_2Cl_2$; 이론치 C, 69.98; H, 8.63; N, 14.44%

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.35 (6H, d), 1.51-2.04 (16H, m), 2.17 (2H, m), 2.39 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.95 (1H, m), 3.36 (2H, s), 4.25 (1H, m), 5.09 (1H, m), 6.12 (1H, m), 7.20-7.33 (5H, m).

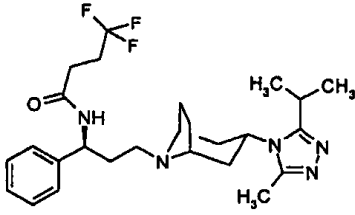
LRMS: m/z 464.8 (MH⁺)

[α]_D -29.21° (c = 0.10, MeOH)

용점 [°C]: 68-70

실시예 3

N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필)-4,4,4-트리플루오로부탄아미드



N-벤질-N'-시클로헥실카르보다이미드-중합체 결합됨 (370 mg, 0.336 mmol)을 디클로로메탄 (4 ml) 중 제조예 11로부터의 표제 화합물 (100 mg, 0.27 mmol) 및 4,4-트리플루오로부탄카르복실산 (45 mg, 0.32 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:0.88 암모니아 (1:0:0 내지 95:5:0.5, 부피비)의 기울기 용리를 이용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 75 mg 얻었다.

실측치 C, 61.55; H, 7.46; N, 13.62%

$C_{26}H_{36}N_5OF_3 \cdot 0.25 CH_2Cl_2$; 이론치 C, 61.48; H, 7.17; N, 13.66%

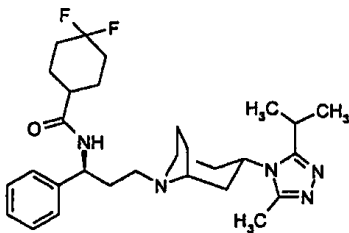
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.39 (6H, d), 1.65 (5H, m), 1.98 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.15-2.29 (2H, m), 2.43 (5H, m), 2.52 (3H, s), 3.00 (1H, m), 3.40 (2H, s), 4.30 (1H, m), 5.15 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.28 (3H, m), 7.36 (2H, m)

LRMS: m/z 492.3 (MH⁺)

[α]_D -32.41° (c = 0.10, MeOH)

실시예 4

N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필)-4,4-디플루오로시클로헥산카르복스아미드



N-벤질-N'-시클로헥실카르보다이미드-중합체 결합됨 (500 mg, 0.545 mmol)을 디클로로메탄 (4 ml) 중 제조예 11로부터의 표제 화합물 (100 mg, 0.27 mmol) 및 4,4-디플루오로시클로헥산카르복실산 (50 mg, 0.30 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:0.88 암모니아 (1:0:0 내지 95:5:0.5, 부피비)의 기울기 용리를 이용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 67 mg 얻었다.

실측치 C, 64.68; H, 7.88; N, 12.65%

$C_{29}H_{41}N_5OF_2 \cdot 1.36 H_2O$; 이론치 C, 64.72; H, 8.19; N, 13.01%

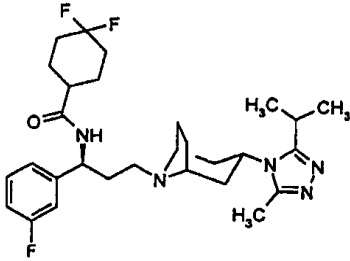
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.39 (6H, d), 1.61-2.18 (19H, m), 2.28 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.85 (1H, m), 3.36 (2H, br d), 4.28 (1H, m), 5.15 (1H, m), 6.48-6.61 (1H, br m), 7.23 (3H, m), 7.36 (2H, m)

LRMS: m/z 514.4 (MH⁺)

PXRD 분석은 생성물이 "형태 A" 및 "형태 B"라고 하는 다형체의 혼합물이라는 것을 나타낸다. 순수한 형태 A 및 형태 B의 단일 결정을 확인하고 혼합물로부터 분리할 수 있었다. 형태 A 및 B에 대한 PXRD 데이터는 첨부물 1에 나열하였다.

실시예 5

N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필}-4,4-디플루오로시클로hex산카르복사미드



표제 화합물을 제조에 13으로부터의 표제 화합물 (200 mg, 0.52 mmol) 및 4,4-디플루오로시클로hex산카르복실산 (128 mg, 0.79 mmol)으로부터 실시예 4에 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다 (160 mg).

실측치 C, 64.25; H, 7.67; N, 12.53%

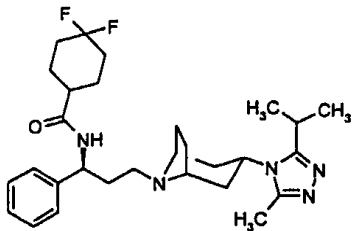
C₂₉H₄₀N₅OF₃·0.7 H₂O; 이론치 C, 64.00; H, 7.67; N, 12.87%

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.39 (6H, d), 1.60-2.35 (19H, m), 2.42-2.60 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.98 (1H, m), 3.40 (2H, br d), 4.32 (1H, m), 5.14 (1H, m), 6.79 (1H, br m), 6.97 (2H, m), 7.05 (1H, m), 7.31 (1H, m).

LRMS: m/z 532 (MH⁺).

실시예 6

N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필}-4,4-디플루오로시클로hex산카르복사미드



제조에 20으로부터의 표제 화합물 (176 g, 0.48 mol)을 디클로로메탄 (1.76 l)에 용해시켰다. 포화 탄산나트륨 수용액 (1.76 l) 및 물 (1.76 l)을 첨가하였다. 발열반응이 관찰되었으며, 혼합물을 15°C로 냉각시켰다. 톨루엔 (500 ml) 중 제조에 14로부터의 표제 화합물 (131.6 g, 0.72 mol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였더니, 발열반응이 관찰되었다. 생성된 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 대한 HPLC 분석은 반응이 종료되었음을 나타냈다. 물 (1 l) 및 디클로로메탄 (1 l)을 첨가하여 상분리를 용이하게 하였다. 상을 분리하였으며, 수성상의 pH는 11이었다. 수성상을 디클로로메탄 (1.76 l)으로 세척하였다. 합한 유기상을 0.5M 수성 수산화나트륨 (1.76 l)으로 세척한 후, 물 (1.76 l)로 세척하였다. 유기상을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (700 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 밤새 과립화시켰다. 백색 고체를 여과하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (60 ml)로 세척하고, 진공 오븐에서 12 시간 동안 40°C에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 146 g (59%) 얻었다.

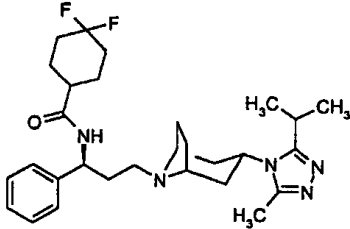
¹H-NMR은 실시예 4의 표제 화합물과 동일하였다.

PXRD 분석은 생성물이 "형태 B"란 단일 다형체라는 것을 나타냈다. 형태 B에 대한 PXRD 데이터는 첨부물 1에 나열하였다.

형태 B의 융점은 T. A. 장치 2100 DSC를 사용하여 197℃ (피크 온도)로 결정되었다. 스캔은 질소 유동 기체로 20℃/분 (주변 온도 내지 300℃)에서 수행하였다.

실시예 7

N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필)-4,4-디플루오로시클로헥산카르복사미드

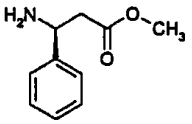


제조예 9로부터의 표제 화합물을 클로로메탄 (9 ml)에서 슬러리화하고, 톨루엔 (3.2 ml) 중 제조예 17로부터의 표제 화합물 (1.58 g, 5.35 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가한 후, 아세트산 (0.3 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액에 나트륨 트리 아세톡시보로하이드라이드 (1.36 g, 6.24 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 샘플을 HPLC 및 TLC에 의해 분석하였더니, 반응은 완료된 것으로 여겨졌다. 물 (10 ml) 그 다음 2M 수산화칼륨 수용액 (10 ml)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 디클로로메탄 (10 ml)으로 세척하고, 합한 유기층을 1M 수산화칼륨 수용액 (10 ml)으로 세척하였다. 유기층을 감압하에 농축시켜 얻은 갈색 발포체를 얻었으며, 이를 12 시간 동안 실온에서 에틸 아세테이트 (10 ml)에 재슬러리화하였다. 백색 고체를 여과하고, 오븐에서 감압하에 40℃에서 4 시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 얻었으며 (2.05 g, 75% 수율), 이는 실시예 4로부터의 표제 화합물과 동일하였다.

하기 제조예는 상기 실시예에서 사용되는 특정 중간체의 제조를 예시한다.

제조예 1

메틸 (3S)-3-아미노-3-페닐프로파노에이트



2.25M 메탄올성 염화수소 (100 ml) 중 tert-부틸 (3S)-3-아미노-3-페닐프로파노에이트 (5.04 g, 22.9 mmol)의 용액을 환류하에 2.5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 탄산나트륨 수용액에 의해 pH를 8로 염기성화시키고, 상을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 4회 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 3.97 g 얻었다.

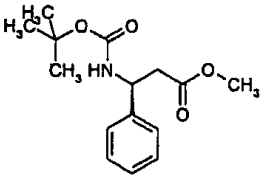
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ [ppm] 1.70 (2H, s), 2.66 (2H, d), 3.68 (3H, s),

4.43 (1H, t), 7.25-7.40 (5H, m).

LRMS: m/z 180.3 (MH⁺).

제조예 2

메틸 (3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로파노에이트

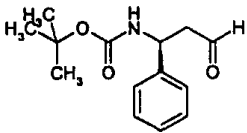


제조예 1로부터의 표제 화합물 (5.38 g, 30 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (8.72 g, 40 mmol), 테트라히드로푸란 (50 ml) 및 2N 수산화나트륨 수용액 (25 ml)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 층을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 용액을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 8.39 g 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.41 (9H, s), 2.84 (2H, m), 3.61 (3H, s), 5.10 (1H, bs), 5.41 (1H, bs), 7.22-7.36 (5H, m).
LRMS: m/z 279.7 (MH⁺)

제조예 3

tert-부틸 (1S)-3-옥소-1-페닐프로필카르바메이트

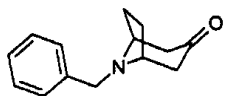


디이소부틸알루미늄 히드라이드 (디클로로메탄 중 1M, 60 ml, 60 mmol)를 -78℃로 냉각시키고, 디클로로메탄 (150 ml) 중 제조예 2로부터의 표제 화합물 (8.39 g, 30 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가하였다. 반응물을 90 분 동안 교반한 후, 메탄올 (-78℃로 미리냉각됨, 40 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 2M 수성 염산 (200 ml)에 쏟아 부었다. 층을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 6.72 g 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.42 (9H, s), 2.86-3.00 (2H, m), 5.06 (1H, bs), 5.20 (1H, bs), 7.22-7.38 (5H, m), 9.75 (1H, s).
LRMS: m/z 250.1 (MH⁺).

제조예 4

8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-온

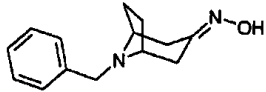


0.025M 수성 염산 (160 ml) 중 2,5-디메톡시테트라히드로푸란 (50 g, 378 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 벤질아민 히드로클로라이드 (65 g, 453 mmol), 케토말론산 (55 g, 377 mmol) 및 아세트산나트륨 수용액 (300 ml, 0.69M)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50℃로 추가 90 분 동안 가열한 후, 빙조에서 냉각시키고, 2N 수산화나트륨 수용액에 의해 pH를 12로 염기성화시켰다. 층을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류 갈색 오일을 감압하에 (126℃/0.4 kPa) 증류시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 37.81 g 얻었다

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.64 (2H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.18 (1H, s), 2.23 (1H, s), 2.68 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.73 (2H, s), 7.20-7.29 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.42 (2H, d).
LRMS: m/z 216.3 (MH⁺).

제조예 5

8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-온 옥심

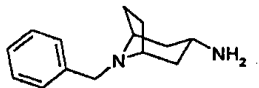


제조예 4로부터의 표제 화합물 (17.72 g, 82 mmol), 히드록실아민 히드록로라이드 (5.72 g, 82 mmol) 및 피리딘 (7.2 ml, 89 mmol)의 혼합물을 환류하에 에탄올 (500 ml) 중에서 20 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화 탄산나트륨 수용액으로 희석시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하고, 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출액을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 18.10 g 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.45-1.56 (1H, m), 1.60-1.67 (1H, m), 1.96-2.07 (2H, bm), 2.12 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.64 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.21-7.28 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.38 (2H, d).
LRMS: m/z 231.2 (MH⁺)

제조예 6

8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-엑소-아민

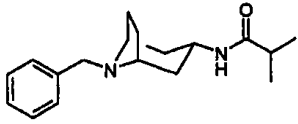


펜탄올 (500 ml) 중 제조예 5로부터의 표제 화합물 (18.10 g, 79 mmol)의 용액을 환류하에 가열하였다. 나트륨 (22.0 g, 957 mmol)을 2.5 시간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 그 후, 반응물을 환류하에 추가 2 시간 동안 가열한 후, 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 수소 기체가 더이상 발생하지 않을때까지 물을 첨가하였다. 6N 수성 염산을 사용하여 혼합물을 산성화하고, 상을 분리하였다. 유기층을 6N 수성 염산으로 3회 추출하고, 합한 수성 추출물을 수산화나트륨 펠렛 (400 g)에 의해 pH 12로 염기성화시키고, 수용액을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 용액을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 15.65 g 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.20-1.40 (2H, bm), 1.48 (2H, m), 1.58 (2H, d), 1.64-1.76 (2H, bm), 2.00 (2H, bm), 2.95 (1H, m), 3.19 (2H, bs), 3.57 (2H, s), 7.18-7.26 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.37 (2H, d).
LRMS: m/z 217.3 (MH⁺).

제조예 7

N-(8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-엑소)-2-메틸프로판아미드



트리에틸아민 (9 ml, 66.8 mmol)을 디클로로메탄 (150 ml) 중 제조예 6으로부터 표제 화합물 (13 g, 60.1 mmol), 이소부티르산 (5.6 ml, 60.5 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (11.6 g, 60.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 이소부티르산 (1.4 ml, 15 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (2.9 g, 15.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반한 후, 이소부티르산 (2.6 ml, 28 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (5 g, 26 mmol) 및 트리에틸아민 (3 ml, 22.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 24 시간 동안 교반하였다. 포화 탄산나트륨 수용액 (300 ml)을 혼합물에 첨가하고, 생성물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:0.88 암모니아 (1:0:0 내지 97:3:0.3, 부피비)의 기울기 용리를 이용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 분말로서 9.2 g 얻었다.

실측치 C, 75.43; H, 9.30; N, 9.82%

C₁₈H₂₈N₂O 이론치 C, 75.48; H, 9.15; N, 9.78%

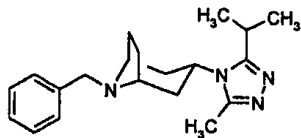
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.10 (6H, d), 1.47 (2H, tr), 1.60 (2H, s), 1.70 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.27 (1H, m), 3.20 (2H, s), 4.10 (1H, m), 5.15 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

LRMS: m/z 287.4 (MH⁺)

용점[°C]: 138-140

제조예 8

8-벤질-3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄



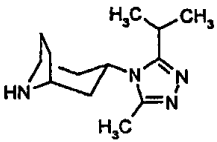
옥시염화인 (9 ml, 96.9 mmol)을 클로로포름 (20 ml) 중 제조예 7로부터의 표제 화합물 (9.2 g, 32 mmol) 및 피리딘 (16 ml, 196 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름 (40 ml)에 용해시키고, 아세트산 히드라이드 (3.6 g, 48.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 3 시간 동안 가열하였다. 포화 탄산나트륨 수용액 (250 ml)을 혼합물에 첨가하고, 생성물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 증발시켰다.

톨루엔 (200 ml) 및 p-톨루엔술폰산 일수화물 (100 mg, 0.53 mmol)을 잔류물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:0.88 암모니아 (1:0:0 내지 95:5:0.5, 부피비)의 기울기 용리를 이용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 조 생성물을 얻었다. 조 물질을 6N 수성 염산 (40 ml)에 현탁시키고, 환류하에 12 시간 동안 가열한 후, 12N 수성 염산 (4 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 포화 탄산칼륨 수용액 (200 ml)을 첨가하여 잔류물을 염기성화시키고, 생성물을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:0.88 암모니아 (1:0:0 내지 96:4:0.4, 부피비)의 기울기 용리를 이용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 분말로서 3.12 g 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.40 (6H, d), 1.70 (4H, m), 2.15-2.40 (4H, m), 2.60 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.37 (2H, s), 3.60 (2H, s), 4.30 (1H, m), 7.25-7.40 (5H, m).
LRMS: m/z 325.3(MH⁺)

제조예 9

3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄

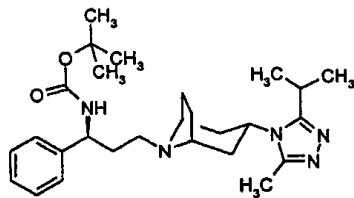


포름산암모늄 (6 g, 92 mmol)을 에탄올 (400 ml) 중 제조예 8로부터의 표제 화합물 (3.12 g, 9.6 mmol) 및 수산화팔라듐 (II) (500 mg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 가열한 후, 0.88 암모니아 용액 (2 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 1 시간 동안 가열하고, 반응물을 실온으로 냉각하고, 아르보셀™(여과 보조물)을 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 1.91 g 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.37 (6H, d), 1.70-2.25 (8H, m), 2.50 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.70 (2H, m), 4.32 (1H, m).
LRMS: m/z 235.0(MH⁺)
용점 [°C]: 150-154

제조예 10

tert-부틸 (1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필카르바메이트

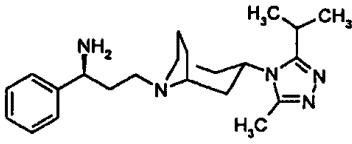


나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.7 g, 8.02 mmol) 및 빙초산 (1 ml, 17.5 mmol)을 디클로로메탄 (40 ml) 중 제조예 9로부터의 표제 화합물 (1.6 g, 6.84 mmol) 및 제조예 3으로부터의 표제 화합물 (2 g, 8.03 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 중량/중량% 탄산칼슘 수용액에 의해 염기성화하고, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:0.88 암모니아 (1:0:0 내지 97.5:2.5:0.25, 부피비)의 기울기 용리를 이용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 2.5 g 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.40 (15H, m), 1.70 (4H, m), 1.80-2.15 (4H, m), 2.30 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.00 (1H, m), 3.40 (2H, m), 4.30 (1H, m), 4.85 (1H, m), 6.20 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m).
LRMS: m/z 468.4 (MH⁺)

제조예 11

(1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐-1-프로판아민



제조예 10으로부터의 표제 화합물 (2.5 g, 5.35 mmol), 2.25M 수성 염산 및 메탄올 (70 ml)의 혼합물을 환류하에 5 분 동안 가열하고, 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 증발시켰다. 포화 탄산나트륨 수용액 (150 ml)을 첨가하여 잔류물을 염기성화하고, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 백색 발포체로서 1.80 g 얻었다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.37 (6H, m), 1.42 (4H, m), 1.85 (2H, m),

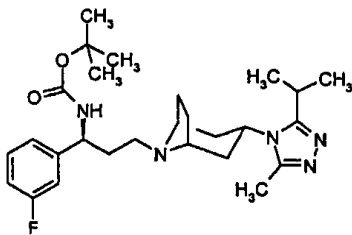
2.05 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.42 (5H, m), 3.00 (1H, m), 3.37 (2H, m), 4.10

(1H, m), 4.30 (1H, m), 7.30 (5H, m).

* [α]_D²⁰ +15.0° (c = 0.10, MeOH)

제조예 12

tert-부틸 (1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필카르바메이트

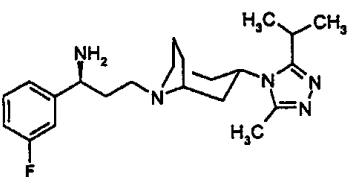


표제 화합물을 제조예 9로부터의 표제 화합물 (1.0 g, 4.27 mmol) 및 tert-부틸 (1S)-3-옥소-1-(3-플루오로페닐)프로필카르바메이트 (EP-A-1013276) (2.2 g, 8.23 mmol)로부터 제조예 10에 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다 (0.76 g).

LRMS: m/z 486 (MH⁺).

제조예 13

(1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)-1-프로판아민

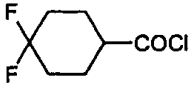


표제 화합물을 제조예 12로부터의 표제 화합물 (760 mg, 1.57 mmol)로부터 제조예 11에 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다 (200 mg).

LRMS: m/z 386.2 (M⁺).

제조예 14

4,4-디플루오로시클로헥산카르보닐 클로라이드

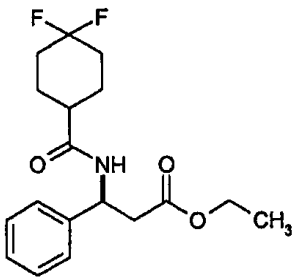


4,4-디플루오로시클로헥산카르복실산 (118.2 g, 0.72 mol)을 톨루엔 (296 ml)에 용해시켰다. 투명한 용액에 티오닐 클로라이드 (261 ml, 3.6 mol)를 첨가하고, 생성된 용액을 환류하에 1.5 시간 동안 가열하였다. 샘플을 취하고 농축시켰으며, ¹H-NMR은 표제 화합물로 완전히 전환되었음을 나타냈다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 티오닐 클로라이드를 감압하에 제거하고, 톨루엔로 대체하여 표제 화합물을 톨루엔 농축물로서 총부피 591 ml 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2.29 (1H, m), 2.20-1.70 (8H, m).

제조예 15

에틸 (3S)-3-{{(4,4-디플루오로시클로헥실)카르보닐}아미노}-3-페닐프로파노에이트



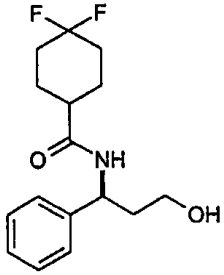
에틸 (3S)-3-아미노-3-페닐프로파노에이트 히드록로라이드 (10 g, 43.6 mmol)를 디클로로메탄 (100 ml)에 슬러리화하고, 포화 탄산나트륨 수용액 (100 ml) 및 물 (100 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 톨루엔 (38 ml) 중 제조예 14로부터의 표제 화합물 (7.96 g, 43.6 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 대한 HPLC 분석은 반응이 완료되었음을 나타냈다. 층을 분리하였다. 수성상의 pH는 9였다. 수성층을 디클로로메탄 (100 ml)으로 세척하였다. 합한 유기층을 물 (100 ml) 그 다음 1M 수성 염산 (100 ml)으로 세척한 후, 물 (100 ml)로 세척하였다. 유기층을 갈색 오일로 농축시키고, 오일을 에틸 아세테이트:헥산 (1:2, 부피비 (50 ml))에서 4 시간 동안 과립화하였다. 백색 고체를 여과하고, 오븐에서 감압하에 12 시간 동안 40°C에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 10.9 g 얻었다 (수율 66%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.30 (5H, m), 6.76 (1H, br d), 5.40 (1H, m), 4.08 (2H, q), 2.95-2.75 (2H, m), 2.30-1.65 (9H, m), 1.15 (3H, t).

LRMS: m/z =338 (M⁺)

제조예 16

(1S)-4,4-디플루오로-N-(3-히드록시-1-페닐프로필)시클로헥산카르복사미드

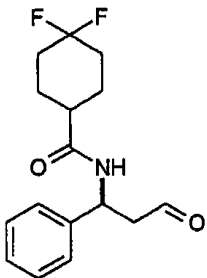


(3S)-3-아미노-3-페닐프로판올 (30.9 g, 0.20 mol)을 디클로로메탄 (300 ml)에 용해시키고, 포화 탄산나트륨 수용액 (300 ml)을 첨가하였다. 생성된 2상 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 제조예 14로부터의 표제 화합물을 톨루엔 농축물 (37.3 g, 0.20 mol, 224 ml)로서 첨가하였다. 생성된 슬러리를 15 분 동안 5℃에서 교반하였다. 샘플에 대한 HPLC 분석은 반응이 완료되었음을 나타냈다. 물 (310 ml)을 첨가하여 2상 혼합물을 얻었다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄 (300 ml)으로 세척하고, 합한 유기층을 1M 수산화나트륨 수용액 (300 ml)으로 세척하였다. 합한 유기층을 감압하에 갈색 고체로 농축시켰다. 고체를 톨루엔 (120 ml)에서 슬러리화하여 진한 백색 슬러리를 얻었다. 메틸-tert-부틸 에테르 (240 ml)를 첨가하여 유동 백색 슬러리를 얻었다. 슬러리를 0℃에서 1 시간 동안 교반하고, 백색 고체를 여과하였다. 고체를 오븐에서 감압하에 12 시간 동안 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 53.9 g 얻었다 (89% 수율).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.30 (5H, m), 6.18 (1H, br d), 5.20 (1H, m), 3.75-3.50 (2H, m), 3.05(1H, br s), 2.18 (4H, m), 2.00-1.62 (7H, m).
LRMS: m/z = 297(M⁺)

제조예 17

(1S)-4,4-디플루오로-N-(3-옥소-1-페닐프로필)시클로헥산카르복스아미드

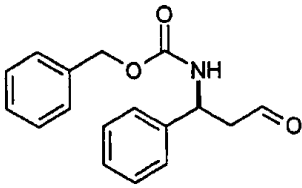


삼산화황 피리딘 착물 (80.3 g, 0.50 mol)을 디클로로메탄 (175 ml)에 질소 분위기하에 슬러리화하였다. 디메틸술폭사이드 (175 ml)를 첨가하고, 생성된 용액을 0℃로 냉각시켰다. 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 디클로로메탄 (88 ml) 중 제조예 16으로부터의 화합물, 트리에틸아민 (70 ml, 0.50 mol) 및 디메틸술폭사이드 (88 ml)의 용액을 천천히 반응 혼합물에 첨가하였다. TLC 샘플이 모든 출발 물질이 소모되었다고 나타날때까지 생성된 황색 용액을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 물 (750 ml)을 첨가하여 2상 혼합물을 얻었다. 혼합물을 톨루엔 (750 ml)으로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기층을 0.5M 수성 염산 (750 ml) 및 염수 (750 ml)로 세척하였다. 유기층을 감압하에 갈색 고체로 농축시키고, 이를 추가 정제 없이 실시예 7에서 사용하였다. 고체 샘플을 에틸 아세테이트:메틸-tert-부틸 에테르 (1:5, 4 ml/g)에서 과립화함으로써 정제하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9.78(1H, s) 7.30 (5H, m), 6.15 (1H, br-d), 5.50 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.18 (3H, m), 2.00-1.55 (6H, m).
LRMS: m/z =295(M⁺)

제조예 18

벤질 (1S)-3-옥소-1-페닐프로필카르바메이트



삼산화황 피리딘 착물 (965 g, 6.1 mol)을 디클로로메탄 (2 l)에 질소 분위기하에 슬러리화하였다. 디메틸술폭사이드 (2 l)를 첨가하고, 생성된 용액을 0℃로 냉각시켰다. 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 디클로로메탄 (1 ml) 중 벤질 (1S)-3-히드록시-1-페닐프로필카르바메이트 (577 g, 2.0 mol), 트리에틸아민 (845 ml, 6.1 mol) 및 디메틸술폭사이드 (1 l)의 용액을 천천히 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 0℃에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 샘플에 대한 TLC 분석은 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타냈다. 물 (8.6 l)을 첨가하여 2상 혼합물을 얻었다. 혼합물을 톨루엔 (8.6 l)으로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기층을 감압하에 농축시켜 갈색 발포체를 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 제조예 19에서 사용하였다.

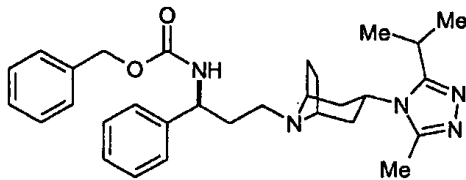
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9.78(1H, s) 7.30 (5H, m), 6.15 (1H, br-d),

5.50 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.18 (3H, m), 2.00-1.55 (6H, m).

LRMS: m/z 283

제조예 19

벤질 (1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필카르바메이트



제조예 9로부터의 표제 화합물 (13.5 g, 32 mmol)을 디클로로메탄 (27 ml)에 슬러리화하고, 톨루엔 (50 ml) 및 디클로로메탄 (50 ml) 중 제조예 18로부터의 화합물 (9.93 g, 35 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가한 후, 아세트산 (2.7 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액에 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (8.1 g, 38 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 슬러리를 주변 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. HPLC 및 TLC에 의해 샘플을 분석하였더니, 반응이 완료된 것으로 여겨졌다. 물 (27 ml) 그 다음 2M 수산화나트륨 수용액 (27 ml)을 첨가하였다. 10M 수성 수산화나트륨을 첨가하여 수성층을 pH 11 내지 12로 염기성화하고, 층을 분리하였다. 유기층을 1M 수성 수산화나트륨 (27 ml) 및 염수 (27 ml)로 세척하였다. 유기층을 감압하에 농축시켜 얻은 갈색 발포체를 13.3 g 얻었다 (76%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.39 (6H, d), 1.55-1.75 (4H, m), 1.84 (2H,

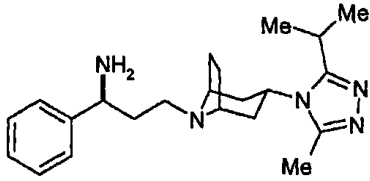
m), 2.05 (2H, m), 2.15-2.45 (6H, m), 2.97 (1H, m), 3.36 (1H, br-s), 3.45 (1H,

br-s), 4.25 (1H, m), 4.93 (1H, br-s) 5.10 (2H, m) 7.10-7.40 (10H, m).

LRMS: m/z 502

제조예 20

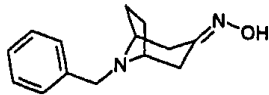
(1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐-1-프로판아민



제조예 19로부터의 표제 화합물 (309 g, 0.62 mol)을 메탄올 (3.1 l)에 용해시켰다. 수산화팔라듐(II) (31 g)을 첨가하고, 생성된 슬러리를 345 kPa (50 psi)의 수소 분위기하에 12 시간 동안 교반하였다. 샘플을 취하고, TLC 및 HPLC에 의해 분석하였더니, 반응이 완료된 것으로 여겨졌다. 반응 혼합물을 아르보셀™(여과 보조물)을 통해 여과하고, 여과 패드를 메탄올 (500 ml)로 세척하였다. 메탄올성 용액을 농축시켜 표제 화합물을 백색 발포체로서 176 g 얻었다 (78%). ¹H-NMR은 제조예 11로부터의 표제 화합물과 동일하였다.

제조예 21

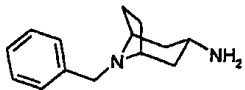
8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-온 옥심



제조예 4로부터의 표제 화합물 (50 g, 0.23 mol)의 혼합물을 공업용 메틸알콜 (250 ml)에 용해시켰다. 물 (250 ml) 중 히드록실아민 히드록로라이드 (17.8 g, 0.26 mol)의 용액을 첨가하였더니, 발열반응이 발생하였다. 중탄산나트륨 (23.4 g, 0.28 mol)을 첨가하였더니, 소량의 흡열반응 및 거품이 관찰되었다. 생성된 용액을 12 시간 동안 교반하였다. 백색 고체가 형성되었으며, 이를 여과에 의해 수집하고, 오븐에서 감압하에 4 시간 동안 50℃에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 43.1 g 얻었다 (81% 수율).

제조예 22

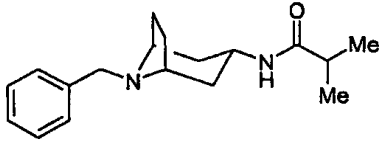
벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-엑소-아민



깨끗한 나트륨 금속 (24.3 g, 1.06 mol)을 조각으로 톨루엔 (300 ml)에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 환류하에 가열하였다. 톨루엔 (200 ml) 및 펜탄올 (120 ml) 중 제조예 5로부터의 표제 화합물 (20.0 g, 87 mmol)의 용액을 15 분에 걸쳐서 천천히 환류 반응물에 첨가하였다. 그 동안 기체 발생이 관찰되었다. 생성된 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 가열하여 나트륨이 완전히 소모되도록 하였다. 진한 백색 슬러리가 형성되었다. 반응물을 80℃로 냉각시키고, 이소-프로필 알콜 (200 ml)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (700 ml)을 첨가하였다. 진한 염산 (140 ml)을 첨가하여 수성층의 pH를 1로 조절하였다 (발열반응 관찰됨). 반응물을 15 분 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 에틸 아세테이트 (700 ml)를 수성층에 첨가하고, 10M 수성 수산화나트륨 (40 ml)을 첨가하여 pH를 12로 조절하였다. 층을 분리하고, 유기층을 감압하에 농축시켜 옅은 황색 오일을 얻었다. 오일에 트랩핑된(trapped) 펜탄올을 물 (200 ml)과의 공비 증류에 의해 제거하고, 잔류하는 물을 톨루엔 (200 ml)과의 공비 증류에 의해 제거하여 표제 화합물을 미량의 톨루엔을 함유하는 옅은 황색 오일로서 18.0 g 얻었다 (95% 수율).

제조예 23

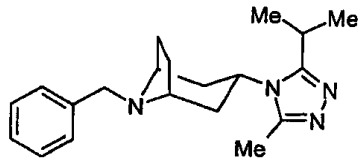
엑소-N-(8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-메틸프로판아미드



20 l 고정 리그(rig)를 디클로로메탄 (5 l), 탄산나트륨 (900 g), 물 (8.7 l) 및 제조예 6으로부터의 표제 화합물 (1200 g, 5.56 mol)로 충전하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 이소부틸릴 클로라이드 (700 ml, 6.67 mol)를 30 분에 걸쳐서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃ 내지 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 2 시간 후에 HPLC 분석을 한 결과, 반응이 완료된 것으로 여겨졌다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄 (1.5 l)으로 세척하였다. 수성층의 pH는 8이었다. 합한 유기층을 1M 수산화나트륨 수용액 (1.5 l)으로 세척하고, 디클로로메탄을 증류시키고, 에틸 아세테이트를 첨가하여 최종 부피 3 l를 얻었다. 생성된 혼합물을 환류하에 가열하여 투명한 갈색 용액을 얻었다. 용액을 1.5 시간에 걸쳐서 25℃로 냉각시킨 후, 1 시간에 걸쳐서 2℃로 냉각시키고, 30 분 동안 이 온도를 유지하였다. 형성된 백색 고체를 여과에 의해 분리하고, 여액을 반응기에 첨가하여 바닥에 붙은 고체를 유동화하였다. 온도를 2℃에서 유지하였다. 생성된 슬러리를 필터 케이크에 첨가하였다. 에틸 아세테이트 (0.6 l)를 반응기에 첨가하여 남은 고체를 회수하고, 슬러리를 필터 케이크에 첨가하였다. 고체를 오븐에서 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 936 g 얻었다 (59% 수율). 액체를 감압하에 총 부피 1.5 l로 증발시키고, 생성된 갈색 용액을 10℃로 냉각시켜 슬러리를 얻었다. 백색 고체를 여과하고, 오븐에서 감압하에 건조시켜 표제 화합물의 제2의 수확물을 144 g (9%) 얻었다 (총수율: 1080 g, 68%).

제조예 24

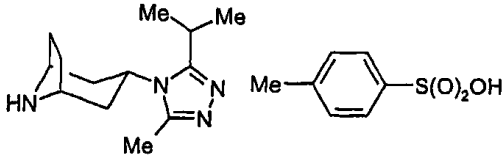
8-벤질-3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄



고정 리그를 디클로로메탄 (7 l) 및 PCl₅ (719 g, 3.45 mol)로 충전하였다. 생성된 슬러리를 0℃로 냉각시켰다. 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 디클로로메탄 (2.5 l) 중 제조예 7로부터의 표제 화합물 (760 g, 2.66 mol)의 용액을 30 분에 걸쳐서 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃ 내지 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 열은 황색 용액을 0℃로 냉각시켰다. 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 2-메틸-2-부탄올 (약 1.5 l) 중 아세트산 히드라이드 (315 g, 4.27 mol)의 용액 (아세트산 히드라이드를 아세토니트릴 (1 l) 및 2-메틸-2-부탄올 (2 l)에 용해시키고, 아세토니트릴 및 2-메틸-2-부탄올 500 ml를 제거하여 제조함)을 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 30 분 후에 HPLC 분석한 결과, 반응이 완료된 것으로 여겨졌으나, 편리함을 위해 이 상태를 유지하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서 2M 수산화나트륨 수용액 (7.5 l)을 첨가하였다. 10M 수산화나트륨 수용액 (약 0.5 l)에 의해 수성층의 pH를 9로 조절하였다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄 (1 l)으로 세척하였다. 합한 유기층을 감압하에 증발시켜 2-메틸-2-부탄올 농축물 (약 2.5 l)을 얻었다. 에틸 아세테이트 (1.5 l) 및 아세트산 (200 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 30 분 동안 80℃로 가열하였다. 용액을 실온으로 밤새 냉각시켰다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 혼합물을 2M 수산화나트륨 수용액 (2 l)에 의해 pH 12로 염기성화하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (1 l)로 세척하였다. 합한 유기층을 감압하에 약 2 l로 농축시키고, 헵탄 (2 l)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 약 3 l로 증발시켰다. 헵탄 (1.5 l) 및 에틸 아세테이트 (300 ml)를 첨가하고, 혼합물을 환류하에 가열하였다. 용액을 1 시간 동안 20℃로 그리고 2 시간 동안 0℃로 냉각시켰다. 형성된 백색 고체를 여과하고, 오븐에서 감압하에 40℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 622 g 얻었다 (72% 수율).

제조예 25

3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 파라-톨루엔술폰산 염



제조에 8로부터의 표제 화합물 (600 g, 1.85 mol) 및 파라톨루엔술폰산 일수화물 (351 g, 1.85 mol)을 메탄올 (3 l)에 용해시켰다. 10 중량/중량% 탄소 상 팔라듐 (60 g)을 첨가하였다. 혼합물을 345 kPa (50 psi)의 수소 분위기하에 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 샘플을 취하여 HPLC 분석한 결과 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 아르보셀™(여과 보조물)을 통해 여과하고, 여과 패드를 메탄올 (500 ml)로 세척하였다. 메탄올을 감압하에 증발시키고, 생성된 갈색 오일을 고온의 이소-프로필 알콜 (1.8 l)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 12 시간 동안 그 다음 0°C에서 2 시간 동안 과립화하였다. 백색 고체를 여과하고, 진공 오븐에서 12 시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 623 g 얻었다 (83% 수율).

<생물학적 활성>

실시에 1 내지 5의 화합물들을 문헌 [Combadiere et al, J. Leukoc. Biol. 60, 147-52 (1996)](상기 언급됨)에 개시된 방법에 따른 CCR5 결합 분석법으로 시험하였다. 시험한 화합물 모두는 10 nM 미만의 IC₅₀ 값을 가지는 것으로 밝혀졌다.

<첨부물 1>

실시에 4 및 6으로부터 단리된 형태 A 및 형태 B 다형체에 대한 PXRD 데이터

실시에 4 및 6의 방법에 의해 제조된 N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필}-4,4-디플루오로시클로hex산카르복스아미드는 형태 A 및 형태 B라는 2종의 다형체로 존재한다는 것이 밝혀졌다. d-스페이싱(spacing) 및 상대 세기를 수반하는 PXRD (분말 X선 회절) 패턴 시뮬레이션을 시리어스 회절-결정 모듈(Cerius² Diffraction-Crystal Module)을 사용하여 단일 결정 구조로부터 계산하였다. 시뮬레이션 파라미터는 아래와 같다.

파장 = 1.54178 Å

극성 인자 = 0.5

결정 크기 = 500 x 500 x 500 Å

로렌치언(Lorentzian) 피크 형태

시뮬레이션 PXRD 패턴의 주요 피크 (2-세타 °)는 하기 표에 나열하였다.

표의 다양한 피크의 상대 세기는 X선 빔에서 결정의 배향 영향, 시험한 다수의 샘플 또는 샘플의 결정도를 포함하여 많은 인자들로 인하여 변할 수 있으나, 피크 위치는 표에 정의된 바와 같이 실질적으로 유지된다는 것을 이해할 것이다.

당업자들은 또한 다른 X선 빔 파장을 사용한 측정치는 브래그식(Bragg equation)에 따라 피크 위치가 다른 이동을 가질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 다른 파장을 사용하여 생성된 이러한 PXRD 패턴은 본 발명의 결정 물질의 PXRD 패턴을 다르게 나타낸 것으로 여겨지며, 그러므로 본 발명의 범위에 속한다.

형태 A에 대한 피크 리스트

각	세기	각	세기	각	세기	각	세기
2-세타	%	2-세타	%	2-세타	%	2-세타	%
7.926	12.8	18.081	87.7	25.420	7.4	34.133	2.9
8.350	100.0	18.410	26.1	27.152	18.7	35.210	2.8
9.497	18.6	18.866	24.6	27.689	13.0	35.712	2.3
10.743	9.2	20.052	14.1	27.827	10.2	36.363	3.7
10.852	12.6	20.368	37.9	28.492	3.2	36.584	3.3
11.652	20.3	20.675	7.8	28.788	5.2	37.112	6.6
13.457	29.4	21.301	5.2	29.562	8.6	37.552	4.5
13.705	26.7	21.998	45.4	30.018	6.6	38.777	3.8
14.116	25.8	22.439	57.0	30.390	9.5	40.755	4.1
14.249	50.5	22.724	12.9	30.638	6.9	41.480	4.6
15.194	6.7	23.268	16.9	31.262	5.1	42.142	4.4
15.959	14.5	23.718	10.2	31.454	4.6	42.916	2.7
16.536	33.4	23.903	8.3	32.280	5.2	43.888	4.8
16.658	21.0	24.051	6.2	33.052	2.9	44.260	5.0
17.125	22.7	25.003	11.2	33.315	3.6	44.779	4.8
17.637	36.9	25.280	7.0	33.680	4.2		

형태 B에 대한 피크 리스트

각	세기	각	세기	각	세기	각	세기
2-세타	%	2-세타	%	2-세타	%	2-세타	%
7.622	1.4	20.712	13.1	29.009	9.6	36.634	8.0
9.561	5.0	21.697	8.5	29.588	3.2	36.986	4.0
9.992	43.3	22.406	23.8	30.137	6.6	37.635	2.9
11.194	47.6	23.037	27.3	30.373	6.3	38.255	4.5
11.528	24.0	23.138	27.5	30.726	9.2	38.442	4.8
12.619	47.9	23.826	4.4	31.338	8.9	39.064	5.1
14.156	44.8	23.983	4.1	31.824	14.2	39.391	3.4
15.052	51.2	24.484	5.3	32.351	4.5	39.792	3.9
15.28	27.0	24.691	6.4	33.105	2.4	40.540	2.1
16.041	64.8	25.181	10.3	33.470	2.5	40.985	6.5
16.371	40.6	25.358	8.7	33.685	2.5	42.126	3.7
17.070	36.1	25.928	10.6	34.032	6.7	42.397	4.3
17.360	78.0	26.390	7.2	34.447	2.5	42.983	2.5
18.046	66.6	26.696	13.2	35.131	9.0	43.328	3.4
18.946	23.9	27.301	3.5	35.643	3.9	44.219	3.6
19.202	16.1	27.864	5.1	35.812	4.0	44.690	5.5
20.088	100.0	28.498	10.8	36.239	4.0		

발명의 효과

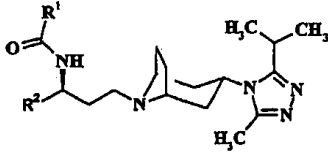
본 발명에 의한 신규 화합물에 의해 CCR5 수용체의 조절이 연관된 장애, HIV, HIV와 유전적으로 연관된 레트로바이러스 감염, AIDS 또는 염증성 질환, 성인 호흡곤란 증후군(ARDS), 기관지염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭성 섬유증, 천식, 기증, 비염 또는 만성 부비동염을 포함하는 호흡기 장애, 염증성 장질환, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 신장 또는 폐 동종이식편을 포함하는 이식편 거부반응, 자궁내막증, 제I형 당뇨병, 신장 질환, 만성 췌장염, 염증성 폐상태 또는 만성 심부전 등을 치료할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, CCR5 수용체의 길항작용과 연관된 장애의 치료용 제약 조성물.

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 C₁₋₆ 알킬, 또는 하나 이상의 불소 원자에 의해 고리-치환될 수 있는 C₃₋₆ 시클로알킬메틸이고,

R²는 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환될 수 있는 페닐이다.

청구항 2.

제1항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, HIV, AIDS 또는 염증성 질환의 치료용 제약 조성물.

청구항 3.

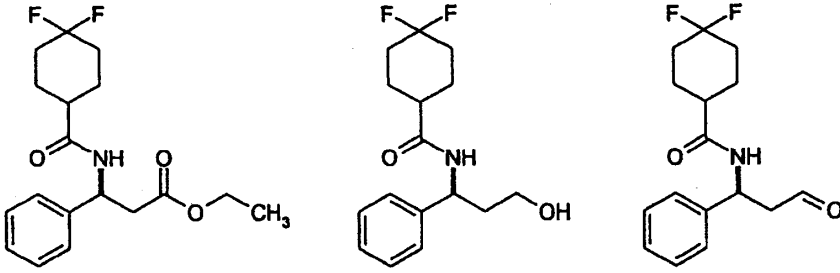
제1항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 성인 호흡곤란 증후군(ARDS), 기관지염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭성 섬유증, 천식, 기종, 비염 또는 만성 부비동염을 포함하는 호흡기 장애의 치료용 제약 조성물.

청구항 4.

제1항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 크론병 또는 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 신장 또는 폐 동종이식을 포함하는 이식에 대한 거부반응, 자궁내막증, 제I형 당뇨병, 신장 질환, 만성 췌장염, 염증성 폐상태 또는 만성 심부전의 치료용 제약 조성물.

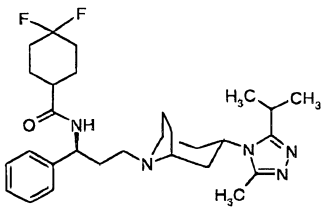
청구항 5.

하기 화학식들의 화합물 또는 그의 염.



청구항 6.

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, CCR5 수용체의 길항작용과 연관된 장애의 치료용 제약 조성물.



청구항 7.

제6항에서 정의한 바와 같은 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, HIV, AIDS 또는 염증성 질환의 치료용 제약 조성물.

청구항 8.

제6항에서 정의한 바와 같은 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 성인 호흡곤란 증후군(ARDS), 기관지염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 만성 섬유증, 천식, 기종, 비염 또는 만성 부비동염을 포함하는 호흡기 장애의 치료용 제약 조성물.

청구항 9.

제6항에서 정의한 바와 같은 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 크론병 또는 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 신장 또는 폐 동종이식을 포함하는 이식에 대한 거부반응, 자궁내막증, 제I형 당뇨병, 신장 질환, 만성 췌장염, 염증성 폐상태 또는 만성 심부전의 치료용 제약 조성물.