



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년09월22일  
 (11) 등록번호 10-1442663  
 (24) 등록일자 2014년09월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/14* (2006.01) *C07D 487/12* (2006.01)  
*A61K 31/405* (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7010092  
 (22) 출원일자(국제) 2008년10월09일  
 심사청구일자 2010년05월07일

(85) 번역문제출일자 2010년05월07일  
 (65) 공개번호 10-2010-0065398  
 (43) 공개일자 2010년06월16일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2008/079303  
 (87) 국제공개번호 WO 2009/049021  
 국제공개일자 2009년04월16일

(30) 우선권주장  
 60/998,298 2007년10월10일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌  
 US20050272756 A1  
 WO2007019675 A1

전체 청구항 수 : 총 13 항

(73) 특허권자  
 씨에스피씨 종콰이 팔마씨우티컬 테크놀로지 (스  
 자창) 컴퍼니 리미티드  
 중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버  
 226  
 쉐타우루스 바이오파마 컴퍼니 리미티드  
 중국, 베이징 100195, 하이텐 디스트릭트, 민주양  
 로드 3, 위취안 위즈덤 베일, 창화 사이언스  
 파크, 빌딩 16

(72) 발명자  
 유안 웨이 더블유  
 미국 인디애나 46037 피셔즈 9000 우드스톡 웨이

(74) 대리인  
 석혜선, 김용인

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **C R T H2 수용체 길항제로서의 헤테로고리 화합물**

**(57) 요약**

본 발명은 CRTH2 수용체 길항제로서 화학식 I의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염), 이의 약학적 조성물뿐만 아니라 이의 제조 방법 및 이를 위한 중간체에 관한 것이다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

(±)-(2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[3,2-b]인돌리진-5-일)-아세트산 및 (±)-(8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[3,2-b]인돌리진-5-일)-아세트산으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

칼럼 크기 4.6 x 150 mm이고, 용리액 메탄올 속 0.05% TFA 조건 하에서 실리카 겔에 코팅된 셀룰로오스 트리스(4-메틸벤조에이트)를 포함하는 Chiralcel OJ-RH 칼럼 상에서 빠르게 용리하는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 3**

약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 제 1 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 알레르기성 비염, 코막힘, 비루, 통년성 비염, 코 염증, 알레르기성 천식을 포함한 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 및 다른 형식의 폐 염증; 수면 장애 및 수면-기상 주기 장애; 프로스타노이드-유도 평활근 수축과 관련되는 월경곤란증 및 조산; 산호성 백혈구 관련 장애; 혈전증; 녹내장 및 시력장애; 혈관 폐쇄성 질환; 울혈성 심부전; 부상 후 치료 또는 수술 후 치료를 포함한 항응고 치료에 필요한 질환 또는 증상; 염증; 괴저; 레이노병; 세포보호작용을 포함한 점액분비장애; 동통 및 편두통; 골다공증을 포함한 골형성 및 재흡수에 대한 제어가 필요한 질환; 쇼크; 열병 등을 포함한 체온 조절; 및 면역조절이 필요한 면역 장애 또는 병증을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

**청구항 4**

제 3 항에 있어서,

호흡기 질환 및 염증성 질환의 치료를 위해, 코르티코스테로이드와 베타-작용제로부터 선택된 하나 이상의 기타 치료약과 동시에 또는 별도로 투여되는 약학적 조성물.

**청구항 5**

제 3 항에 있어서,

5-리포옥시게나제의 억제제, 5-리포옥시게나제 활성화 단백질의 억제제, 또는 이들 둘 다를 더욱 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 6**

제 3 항에 있어서,

류코트리엔 수용체의 길항제(antagonist)를 더욱 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 7**

제 6 항에 있어서,

상기 류코트리엔 수용체의 길항제는 몬테루카스트(montelukast)인 약학적 조성물.

**청구항 8**

제 3 항에 있어서,

프로스타글란딘 D2 수용체(DP) 길항제를 더욱 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 9**

제 8 항에 있어서,

상기 프로스타글란딘 D2 수용체 길항제는 라로피프란트(laropiprant)인 약학적 조성물.

**청구항 10**

제 3 항에 있어서,

티오프로피움 브로마이드, 이프라트로피움 브로마이드 및 글리코피로늄 브로마이드로 이루어지는 그룹에서 선택되는 무스카린 수용체 길항제를 더욱 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 11**

제 3 항에 있어서,

히스타민 H1 수용체 길항제를 더욱 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 12**

제 3 항에 있어서,

비장 타이로신 키나아제(Syk tyrosine kinase, 또는 spleen tyrosine kinase) 억제제를 더욱 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 13**

제 3 항에 있어서,

CXC 케모카인 수용체 2(CXCR2) 길항제를 더욱 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 CRTH2 수용체 길항제인 신규 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 여러 프로스타글란딘-매개 질환 및 장애 치료에 효과적이고; 따라서, 본 발명은 또 본 명세서에 기술된 신규 화합물들을 사용하는 프로스타글란딘-매개 질환들의 치료방법뿐만 아니라 이들을 함유하는 약학적 조성물들을 제공한다.

### 배경기술

[0002] 프로스타글란딘 D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)는 아라키돈산의 사이클로옥시게나제 대사산물이다. 프로스타글란딘 D<sub>2</sub>는 면역학적 공격에 반응하여 비만세포 및 TH2 세포로부터 방출되는 것이며, 이는 수면 및 알레르기 반응 등과 같은 다른 생리학적 사건들에서 작용을 발휘하고 있다.

[0003] PGD<sub>2</sub>에 대한 수용체는 "DP" 수용체, TH2 세포 상에서 발현된 화학유인물질 수용체-동종성 분자("CRTH2") 및 "FP" 수용체를 포함한다. 이런 수용체들은 PGD<sub>2</sub>에 의해 활성화된 G단백질 결합 수용체들이다. CRTH2 수용체 및 인간 헬퍼-T 세포, 호염기성 세포 및 산호성 세포를 포함하는 다른 세포들에 대한 발현은 Abe, et al., Gene

227:71-77, 1999, Nagata, et al., FEBS Letters 459:195-199, 1999에 기술되며, Nagata, et al., The Journal of Immunology 162:1278-1286, 1999는 CRTH2 수용체에 대해서도 개시하였다. Hirai, et al., J. Exp. Med. 193:255-261, 2001는 CRTH2가 PGD<sub>2</sub>에 대한 수용체인 것을 나타낸다.

[0004] Th2-극화는 알레르기성 질병, 즉 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염 및 알레르기성 결막염에서 발견되었다(Romagnani S. Immunology Today, 18, 263-266, 1997; Hammad H. et al., Blood, 98, 1135-1141, 2001. Th2 세포는 IL-4, IL-5 및 IL-13등과 같은 Th2 사이토카인을 생산함으로써 알레르기성 질환을 조절한다(Oriss et al., J. Immunol., 162, 1999-2007, 1999; Viola et al., Blood, 91, 2223-2230, 1998; Webb et al., J. Immunol., 165, 108-113, 2000; Dumont F.J., Exp. Opin. Ther. Pat., 12, 341-367, 2002). 이러한 Th2 사이토카인은 알레르기성 질환중의 산호성 세포 및 호염기성 세포 등과 같은 효능세포의 이동, 활성화, 프라이밍 및 생존기간의 연장을 직접적 또는 간접적으로 유발(誘發)한다(Sanz et al., J. Immunol., 160, 5637-5645, 1998; Pope et al., J. Allergy Clin. Immunol., 108, 594-601, 2001; Teran L. M., Clin. Exp. Allergy, 29, 287-290, 1999).

[0005] 따라서, CRTH2와 PGD<sub>2</sub>의 결합을 억제하는 길항제는 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염 및 알레르기성 결막염 등과 같은 알레르기성 질환치료에 효과적이다.

[0006] 문헌 [Ulven and Kostenis, J. Med. Chem., 2005, 48(4): 897-900]는 선택적인 유효한 CRTH2 길항제들인 라마트로반(ramatroban) 유사체의 합성을 보고한다. 또한 CRTH2 길항제는 하기의 특허에 보고되어 있다: WO2003/097598, US7220760, US7211672, US7166607, US20070232681, US20070208004, US20070191416, US20070203209, US20070197587, US20070161698, US20070129355, US20060241109, US20060135591, US20060111426, US20060106081, US20060100425, US20060106061, US20050256158, US20060004030, US20050165033, US20050119268, EP1471057, EP1556356, EP1784182, EP1833791, EP1814865, EP1828172, EP1761529, EP1758874, EP1756032, EP1718649, EP1675826, EP1633726, EP1556356, WO2006034419, WO2007062678, WO2007062677, WO2006111560, WO2007019675.

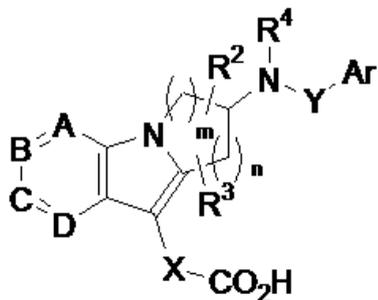
**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0007] 본 발명은 CRTH2 수용체 길항제인 신규 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 여러 프로스타글란딘-매개 질환 및 장애 치료에 효과적이고; 따라서, 본 발명은 또 본 명세서에 기술된 신규 화합물들을 사용하는 프로스타글란딘-매개 질환들의 치료방법뿐만 아니라 이들을 함유하는 약학적 조성물들을 제공한다.

**과제의 해결 수단**

[0008] 본 발명은 화학식 I의 화합물들: 및



[0009] 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로,

[0011] A,B,C,D의 하나는 N이며, 나머지는 N, CH 및 C(R<sup>1</sup>)로부터 독립적으로 선택되고;

[0012] m은 1,2,3 또는 4이며, 바람직하게는 1 또는 2이며;

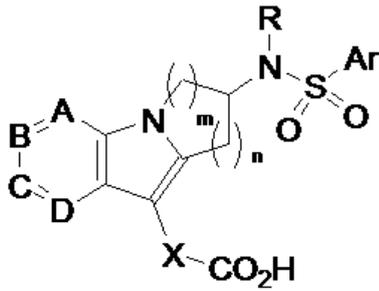
[0013] n은 0,1,2,3 또는 4이며, 바람직하게는 1 또는 2이며;

[0014] R<sup>1</sup>은 본 명세서에서 정의된 치환기이고 또는 H, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로젠화알킬, OC<sub>1-6</sub>할로젠화알킬,

SC<sub>1-6</sub>알킬, S(O)<sub>t</sub>C<sub>1-6</sub>알킬, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>알킬, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>아릴, CN, C(O)알킬, C(O)아릴, C(O)헤테로아릴, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)알킬, NR<sup>a</sup>C(O)아릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, t는 0,1 또는 2이다. 복수 개의 R<sup>1</sup>은 상기 그룹의 다른 기, 즉 하나의 R<sup>1</sup> 기는 할로젠, 다른 하나의 R<sup>1</sup> 기는 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있고;

- [0015] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 본 명세서에서 정의된 치환기이고 또는 H, 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로젠화알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시기, C<sub>1-4</sub> 플루오로알콕시 및 아세틸기로부터 독립적으로 선택되며;
- [0016] R<sup>4</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 할로젠화된 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되며;
- [0017] Ar은 본 명세서에서 정의된 된 치환기로 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고 또는 H, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로젠화알킬, OC<sub>1-6</sub> 할로젠화알킬, SC<sub>1-6</sub> 알킬, S(O)<sub>t</sub>C<sub>1-6</sub>알킬, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>알킬, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>아릴, CN, C(O)알킬, C(O)아릴, C(O)헤테로아릴, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)알킬, NR<sup>a</sup>C(O)아릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, t는 0,1 또는 2이며;
- [0018] X는 -C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>a</sup>)-, -OC(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)- 및 -SC(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-, -NHC(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>) 또는 -NR<sup>2</sup>C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)로부터 선택되며;
- [0019] Y는 -S(O)<sub>2</sub>- 또는 -C(O)-이며;
- [0020] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 H, 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 할로젠화된 C<sub>1-6</sub> 알킬이며; 또는
- [0021] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬 고리를 형성하며; 또는
- [0022] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 결합되는 인접하는 탄소 원자와 함께 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬 고리를 형성한다.
- [0023] 화학식 I의 한 서브세트(subset)에 있어서, 상기 화합물은 n이 1 또는 2인 화합물이다.
- [0024] 화학식 I의 다른 서브세트에 있어서, 상기 화합물은 m이 1 또는 2인 화합물이다.
- [0025] 화학식 I의 다른 서브세트에 있어서, 상기 화합물은, 명세서에서 정의된 치환기 또는 H, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로젠화알킬, OC<sub>1-6</sub>할로젠화알킬, SC<sub>1-6</sub>알킬, S(O)<sub>t</sub>C<sub>1-6</sub>알킬, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>알킬, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>아릴, CN, C(O)알킬, C(O)아릴, C(O)헤테로아릴, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)알킬, NR<sup>a</sup>C(O)아릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이고, t는 0,1 또는 2이다. 이의 한 실시예에서, Ar은 할로젠 및 C<sub>1-6</sub>알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 그룹으로 치환된 페닐이다.
- [0026] 화학식 I의 다른 서브세트에 있어서, 상기 화합물은 X가 -C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)- 인 화합물이다. 본 발명의 다른 하나의 실시예에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 H, 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1-6</sub>알킬 및 할로젠화된 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 본 발명의 다른 하나의 실시예에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬 고리를 형성한다. 또한, 본 발명의 다른 하나의 실시예에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 각각 결합되는 인접하는 탄소 원자와 함께 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬 고리를 형성한다. 본 발명의 다른 하나의 실시예에서, X는 메틸렌 (-CH<sub>2</sub>-)이다. 본 발명의 다른 하나의 서브세트에 있어서, X는 -SC(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)- 이다.

[0027] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 IA로 나타낸 화합물들이 화학식 I의 화합물들에 포함된다:



[0028]

[0029]

IA

[0030]

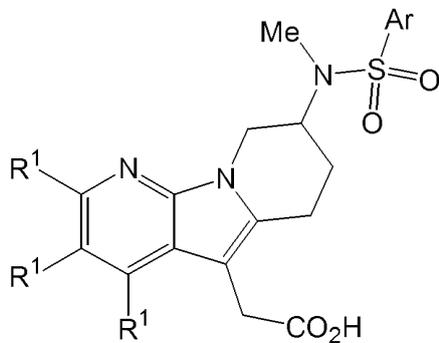
여기서, A,B,C,D의 하나는 N이며, 나머지의 각각은 CH 및 C(R<sup>1</sup>)으로부터 독립적으로 선택되고; R은 H 또는 C<sub>1-3</sub>알킬; X는 CH<sub>2</sub> 또는 SCH<sub>2</sub>; Ar은 Ph 또는 할로겐화된 Ph; n는 1 또는 2; m는 1이며 R<sup>1</sup>은 C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>사이클로알킬, C<sub>1-3</sub>할로화알킬 및 SC<sub>1-3</sub>알킬로부터 선택된다.

[0031]

화학식 IA의 화합물들의 하나의 서브세트에 있어서, R<sup>1</sup>은 Me, i-Pr, c-Pr, CF<sub>3</sub> 및 SCH<sub>3</sub>로부터 선택된다. 화학식 IA의 화합물들의 다른 서브세트에 있어서, A,B,C 및 D는 각각 N 또는 CH인 화합물이다. 본 발명의 2개 다른 태양에 있어서, 1) A,B,C 및 D의 총 하나가 N인 화합물이며; 2) A,B,C 및 D의 총 두 개가 N인 화합물이다(예를 들어, 하기 표1을 참조).

[0032]

현재, 화학식 I의 화합물들의 바람직한 서브세트는 화학식 IIA로 나타낼 수 있다:



[0033]

[0034]

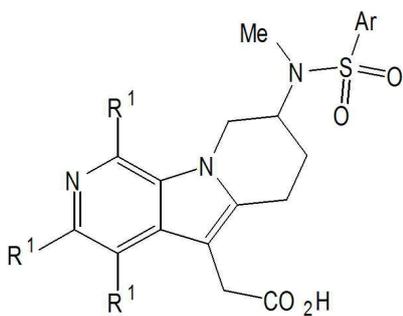
IIA

[0035]

예를 들어, 여기서 n는 2, m는 1; X는 CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 H; R<sup>4</sup>는 Me; Ar는 페닐 또는 치환된 페닐; A는 N; B,C 및 D는 -CH- 또는 C(R<sup>1</sup>)-; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬 및 C<sub>1-6</sub>할로겐화알킬이다.

[0036]

화학식 I의 화합물들의 다른 하나의 바람직한 서브세트는 화학식 IIB로 나타낼 수 있다:



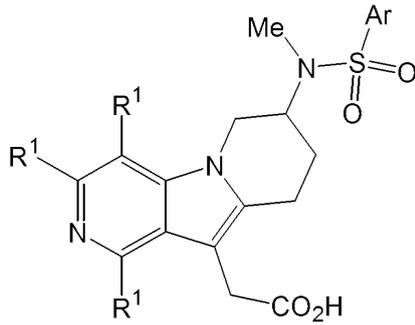
[0037]

[0038]

IIB

[0039] 예를 들어, 여기서 n는 2, m는 1; X는 CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 H; R<sup>4</sup>는 Me; Ar은 페닐 또는 치환된 페닐; B는 N; A,C 및 D는 -CH- 또는 C(R<sup>1</sup>)-; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로젠화알킬이다.

[0040] 화학식 I의 화합물들의 다른 바람직한 서브세트는 화학식 IIC로 나타낼 수 있다:



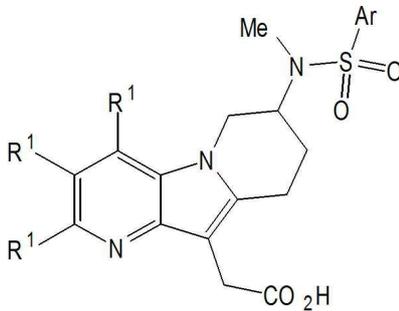
[0041]

[0042]

IIC

[0043] 예를 들어, 여기서 n는 2, m는 1; X는 CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 H; R<sup>4</sup>는 Me; Ar는 페닐 또는 치환된 페닐; C는 N; A,B 및 D는 -CH- 또는 C(R<sup>1</sup>)-; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬 및 C<sub>1-6</sub>할로젠화알킬이다.

[0044] 또한, 화학식 I의 화합물들의 바람직한 서브세트는 하기식 IID로 나타낼 수 있다:



[0045]

[0046]

IID

[0047] 예컨대, 여기서 n는 2, m는 1; X는 CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 H; R<sup>4</sup>는 Me; Ar는 페닐 또는 치환된 페닐; D는 N; A,B 및 C는 -CH- 또는 C(R<sup>1</sup>)-; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬 및 C<sub>1-6</sub>할로젠화알킬이다.

[0048] 본 발명의 바람직한 실시예에서, 화학식 I의 화합물은 {2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-퀴리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산의 라세미 혼합물 또는 그 임의의 광학 이성질체의 순수 형태를 포함할 수 있다.

[0049] 본 발명의 다른 바람직한 실시예에서, 화학식 I의 화합물은 {8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-퀴리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산의 라세미 혼합물 또는 그 임의의 광학 이성질체의 순수한 상태를 포함할 수 있다.

[0050] 본 발명은 화학식 I의 화합물을 함유하고 있는 약학적 조성물들 및 화학식 I의 화합물들을 사용하여 프로스타글란딘 매개 질환의 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0051] 정의

[0052] 본 발명은 달리 나타내지 않는, 하기 정의를 사용하여 기술된다.

[0053] 용어 "할로젠" (halogen) 또는 "할로"(halo)는 F, Cl, Br 및 I를 포함한다.

[0054] 용어 "알킬"은 지정된 탄소 원자수를 함유하는 직선형 또는 가지형 알킬을 의미한다. 알킬기들의 비 제한적인

예들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 등을 포함한다.

- [0055] "할로겐화 알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로겐 원자에 의해 치환된 알킬기, 모든 수소 원자가 할로겐 그룹에 의해 완전히 치환된 알킬기를 의미한다. 예를 들어, C<sub>1-6</sub>할로알킬은 -CF<sub>3</sub> 및 -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 등을 포함한다.
- [0056] "알콕시"는 지정된 탄소 원자수를 함유하는 직선형, 가지형 또는 고리형 알콕시 그룹을 의미한다. 예를 들어, C<sub>1-6</sub>알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 아이소프로폭시 등을 포함한다.
- [0057] "할로겐화-알콕시"는 상기한 하나 또는 이상의 수소 원자가 할로겐 원자에 의해 치환된 알콕시, 모든 수소 원자가 할로겐 그룹에 의해 완전히 치환된 알콕시 그룹을 의미한다. 예를 들어, C<sub>1-6</sub>할로알콕시는 -OCF<sub>3</sub> 및 -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 등을 포함한다.
- [0058] "아릴"은 1-3개의 벤젠고리를 포함하는 6-14원의 탄소 고리 방향족 고리 시스템을 의미한다. 둘 이상의 방향족 고리가 존재할 경우, 고리들은 서로 융합됨으로써 인접하는 고리가 공통결합을 공유한다. 아릴 그룹의 예들은 페닐 및 나프틸을 포함한다.
- [0059] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로아릴"(Het)은 한 개 고리 또는 두 개의 융합 고리를 함유하며 O, S 및 N중에서 선택된 1~4개의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 방향족 고리 시스템을 나타낸다. "헤테로아릴"(Het)의 예들은 퓨란일, 디아진일, 이미다졸일, 아이소옥사졸일, 아이소티아졸일, 옥사디아졸일, 옥사졸일, 피라졸일, 피리디닐, 피롤일, 테트라진일, 티아졸일, 티아디아졸일, 티엔일, 트리아진일, 트리아졸일, 1H-파이롤-2,5-디온일(1H-pyrrole-2,5-dionyl), 2-파이론, 4-파이론, 파이롤로피리딘, 퓨로피리딘(furopyridine) 및 티에노피리딘을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0060] 본 명세서에 사용된 "치환기"는 다음 모이어티로부터 선택된 기를 의미한다.
- [0061] (A) -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, 옥소(oxo), 할로겐, 비치환 알킬, 비치환 헤테로알킬기, 비치환 사이클로알킬, 비치환 헤테로사이클로알킬, 비치환 아릴, 비치환 헤테로아릴; 및
- [0062] (B) 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴; 단, 상기(B) 그룹은 하기의 치환기로부터 선택된 적어도 하나의 치환기에 의해 치환된다:
- [0063] (i) 옥소, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, 할로겐, 비치환 알킬, 비치환 헤테로알킬, 비치환 사이클로알킬, 비치환 헤테로사이클로알킬, 비치환 아릴기, 비치환 헤테로아릴; 및
- [0064] (ii) 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴; 단, 상기 (ii)그룹은 하기의 치환기로부터 선택된 적어도 하나의 치환기에 의해 치환된다:
- [0065] (a) 옥소, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, 할로겐, 비치환 알킬, 비치환 헤테로알킬, 비치환 사이클로알킬, 비치환 헤테로사이클로알킬, 비치환 아릴, 비치환 헤테로아릴; 및
- [0066] (b) 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴; 단, 상기 (b)그룹은 하기의 치환기로부터 선택된 적어도 하나의 치환기에 의해 치환된다: 옥소, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, 할로겐, 비치환 알킬, 비치환 헤테로알킬, 비치환 사이클로알킬, 비치환 헤테로사이클로알킬, 비치환 아릴, 비치환 헤테로아릴.
- [0067] "치료적으로 유효한 양"은 연구자, 의사, 의사 또는 기타 임상 의사가 탐구하고 있는, 조직, 시스템, 동물 또는 사람의 생물학적 또는 의학적인 반응을 일으키게 하는 약품 또는 약제의 양을 가리킨다.
- [0068] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애에 관련되는 징후 또는 증상을 경감, 개선, 완화 및 감소시키는 것을 포함한다.
- [0069] 용어 "예방"이라 함은 질환 또는 장애의 발생 및 진행 또는 질환 또는 장애와 관련되는 징후 또는 증상을 막거나 또는 지연하는 것을 의미한다.
- [0070] 약학적 조성물에서, 용어 "조성물"은 활성성분(들)과 담체를 구성하는 불활성성분(약학적으로 허용가능한 부형제)을 포함한 생성물; 및 임의의 두 가지 이상 성분의 결합, 착화 또는 응집에 의해 직접적 또는 간접적으로 생성된 생성물; 또는 하나 이상 성분의 분해 또는 다른 형태의 반응 또는 하나 이상의 성분들의 상호작용에 의해 직접적 또는 간접적으로 생성된 생성물을 포함하는 생성물을 포함한다. 따라서 본 발명의 약학적 조성물들은 화

화합물 I의 화합물과 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 혼합하여 제조한 임의의 조성물을 포함하고 있다.

- [0071] 본 명세서를 위해서, 다음 약어는 지정된 의미를 가진다.
- [0072] Ac=아세틸; AcO=아세테이트; BOC= t-부톡시카보닐; CBZ=카보벤즈옥시; CDI=카본일다이이미다졸; DCC=1,3-다이사이클로헥실카보다이이미드; DCE=1,2-다이클로로에테인; DIBAL=다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드; DIEA=N,N-다이아이소프로필에틸아민; DMAP= 4-(다이메틸아미노)피리딘; DMF=다이메틸포름아미드; EDC=1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 HCl; EDTA=에틸렌다이아민테트라아세트산, 사나트륨염수화물; FAB=빠른 원자충격법; FMOC=9-플루오렌일메틸옥시카보닐; HMPA=헥사메틸포스포르아마이드; HATU=O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)N,N',N'-테트라메틸유로늄헥사플루오로포스페이트; HOBt =1-하이드록시벤조트리아졸; HRMS=고분해능 질량분석; ICBF =아이소부틸클로로포메트; KHMDS=헥사메틸다이실라잔칼륨; LDA=리튬 다이아이소프로필아미드; MCPBA= 메타클로로퍼베노산; MMPP=모노퍼옥시프타레이트 마그네슘헥사수화물; Ms=메탄술폰닐=메실산; MsO =메탄술폰산염=메실레이트; NBS= N-브로모석신이미드; NMM = 4-메틸모르폴린; PCC=피리디늄 클로로크로메이트; PDC=피리디늄 디크로메이트; Ph=페닐; PPTS=피리디늄 p-톨루엔설포네이트; pTSA=p-톨루엔설폰산; PyH·Br<sub>3</sub> =피리딘 하이드로브로마이드 과브롬화물; r. t.=실온; rac.=라세미; TFA =트라이플루오로아세트산(삼불화아세트산); TfO =트라이플루오로메탄술폰산염=트리플레이트; THF=테트라하이드로퓨란; TLC=얇은 막 크로마토그래프. 알킬 그룹 약어는 Me=메틸; Et=에틸; n-Pr = n-프로필; i-Pr = 아이소프로필; c-Pr = 사이클로 프로필; n-Bu = n-부틸; i-Bu = 아이소부틸; c-Bu = 사이클로 부틸; s-Bu = sec-부틸; t-Bu = tert-부틸을 포함한다.
- [0073] 광학 이성질체-부분 입체이성질체-기하 이성질체-호변 이성질체
- [0074] 화학식 I의 화합물들은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하고 있기에 라세미화합물 및 라세미혼합물, 단일한 거울상 이성질체, 부분 입체이성질체 혼합물 및 단일한 부분 입체이성질체로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I 및 화학식 IA의 화합물들의 상기 이성질체의 모든 형태를 포함하고 있음을 의미한다.
- [0075] 본 명세서에 기술된 화합물들 중 일부는 올레핀형 이중 결합을 포함하며, 달리 명시하지 않는 한, E-기하이성질체 및 Z-기하이성질체를 포함하고 있음을 의미한다.
- [0076] 본 명세서에 기술된 화합물들 중 일부는 다른 수소 연결점이 존재할 수 있기에 호변 이성질체라고도 한다. 이러한 호변 이성질체의 예는 케톤-에놀 호변 이성질체로 알려진 케톤 및 이의 에놀 형태일 수 있다. 화학식 I의 화합물들은 단일한 호변이성질체들 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0077] 화학식 I 및 화학식 IA의 화합물들은, 예를 들어, 메탄올 또는 에틸아세트산 또는 이의 혼합물과 같은 적절한 용매로부터 분별결정에 의해 거울상 이성질체들의 부분 입체이성질체 쌍으로 분리될 수 있다. 이렇게 얻은 거울상 이성질체의 쌍은 통상적 방법, 예를 들어, 분리제로서 광학적으로 활성인 산을 사용하여 개개의 입체이성질체로 분리될 수 있다.
- [0078] 또는, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물의 임의의 거울상 이성질체는 배치가 알려진 광학적으로 순수한 출발재료 또는 시약을 사용하는 입체특이적 합성에 의해 얻을 수 있다.
- [0079] 염들
- [0080] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 무기염기 및 유기염기를 포함하는 약학적으로 허용가능한 무독성 염기로부터 제조된 염을 의미한다. 무기염기로부터 유도된 염들은 알루미늄염, 암모니아염, 칼슘염, 동염, 철염, 제1철염, 리튬염, 마그네슘염, 제2망간염, 제1망간염, 칼륨염, 나트륨염 및 아연염 등을 포함한다. 그 중 특히 바람직한 무기염은 암모늄염, 마그네슘염, 칼륨염 및 나트륨염이다. 약학적으로 허용가능한 무독성 유기염기로부터 유도된 염들은 제1급 아민, 제2급 아민 및 제3급 아민, 천연적으로 존재하는 치환아민을 포함하는 치환아민, 고리형 아민 및 염기성이온교환수지의 염을 포함하며 구체적으로 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-다이벤질 에틸렌다이아민, 다이에틸아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 2-다이메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 아이소프로필아민, 리신, 메틸글루카마인, 모르폴린, 피레라진, 피페리딘, 폴리아민수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트라이에틸아민, 트라이메틸아민, 트라이프로필아민 및 트라이메타민 등이다.
- [0081] 본 발명의 화합물이 염기성일 경우, 해당 염은 무기산과 유기산을 함유한 약학적으로 허용가능한 무독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산은 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 구연산, 에탈설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화 수소산, 염산, 이세티온산, 젯산, 말레산, 사과산, 만델릭산, 메탄설폰산, 점

액산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 호박산, 유산, 주석산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 그 중 특별히 바람직한 산은 구연산, 브롬화 수소산, 염산, 말레산, 인산, 유산 및 주석산이다.

- [0082] 구체적으로 나타내지 않는 한, 화학식 I 및 화학식 IA의 화합물이라고 하는 경우, 약학적으로 허용가능한 염도 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0083] 유용성과 치료적 용도
- [0084] 프로스타글란딘 수용체들과 상호작용하는 화학식 I의 화합물들의 능력은 화학식 I의 화합물들이 포유동물, 특히 인간 피험자에서 프로스타글란딘에 의해 유발된 원치 않는 증상들을 예방 또는 개선하는데 효과적이게 만든다. 프로스타글란딘의 작용들의 이런 모방 또는 길항작용은 본 발명의 화합물 및 그 약학적 조성물이 포유동물, 특히 인간의 호흡기관 증상, 알레르기 증상, 동통, 염증, 점액분비질환, 뼈질환, 수면장애, 수태(受胎)장애, 혈액 응고장애, 시력장애, 면역 질환 및 자가면역질환의 치료, 예방 또는 개선에 효과적이라는 것을 나타낸다. 또한, 이런 화합물은 세포의 종양성 형질전환 및 전이성 종양증식을 억제할 수 있기에 다양한 종류의 암 치료에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 당뇨병성 망막증 및 중앙 신생혈관 생성에서 발생할 수 있는 프로스타글란딘-매개 증식성 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 수축성 프로스타노이드에 대한 길항에 의해 또는 이완(弛緩) 프로스타노이드를 모방함으로써, 프로스타노이드-유도 평활근수축을 억제할 수 있고 또 월경근관증, 조산 및 산호성 백혈구 관련 질환의 치료에 사용될 수 있다. 구체적으로 말하면, 화학식 I의 화합물은 프로스타글란딘 D<sub>2</sub> 수용체, CRTH2의 길항제이다.
- [0085] 다른 태양에서 본 발명은 화학식 I의 화합물의 유효량을 필요한 포유류에게 투여하는 단계를 포함하여 CRTH2 수용체를 함유하는 PGD<sub>2</sub> 수용체들에 대한 길항방법을 제공한다.
- [0086] 본 발명의 다른 태양은 상기 프로스타글란딘 매개 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 양으로 화학식 I의 화합물을 이런 치료가 필요한 포유류 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 프로스타글란딘 매개 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물들 및 조성물들은 알레르기성 비염, 코막힘, 비루, 통년성 비염, 비염, 알레르기를 포함한 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 및 기타 형식의 폐질환; 수면 장애 및 수면-기상 주기 장애; 프로스타노이드-유도 평활근수축과 관련되는 월경근관증, 조산; 산호성 백혈구 관련 장애; 혈전증; 녹내장 및 시력장애; 혈관 폐쇄성질환; 울혈성 심부전; 수상후 치료 또는 수술 후 치료와 같은 항응고 치료에 필요한 질환 또는 증상; 염증; 괴저; 레이노병; 세포보호작용을 포함한 점액분비장애; 동통 및 편두통; 골다공증과 같은 골형성 및 재흡수에 대한 제어가 필요한 질환; 쇼크; 열병 등을 포함한 체온 조절; 및 면역조절이 필요한 면역장애 또는 병증을 포함하나 이에 제한되지 않는 프로스타글란딘 매개 질환의 치료에 사용될 수 있다. 더욱 구체적으로, 치료될 질환은 코 막힘, 폐의 충혈 및 알레르기성 천식과 같은 프로스타글란딘 D<sub>2</sub>에 의해 매개되는 질환을 포함한다.
- [0087] 본 발명의 한 실시예는 프로스타글란딘 매개 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 양으로 화학식 I의 화합물을 이런 치료가 필요한 포유류 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 프로스타글란딘 매개 질환을 치료 또는 예방하는 방법이며, 프로스타글란딘 매개 질환은 코막힘, 알레르기성 비염과 통년성 비염을 포함한 비염; 및 알레르기 천식을 포함한 천식이다.
- [0088] 본 발명의 다른 실시예는 프로스타글란딘 D<sub>2</sub> 매개 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 양으로 화학식 I의 화합물을 이런 치료가 필요한 포유류 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 프로스타글란딘 D<sub>2</sub> 매개 질환을 치료 또는 예방하는 방법이며, 상기 프로스타글란딘 D<sub>2</sub> 매개 질환은 코막힘 또는 천식이다.
- [0089] 본 발명의 다른 실시예는 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 치료가 필요한 환자의 코막힘을 치료하기 위한 방법이다.
- [0090] 본 발명의 또 다른 실시예는 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 치료가 필요한 환자의 천식, 특히 알레르기 천식의 치료 방법이다.
- [0091] 당업자는 본 명세서에 공개된 화합물의 투여는 본 기술분야에서 주지된 약학상에서 허용 가능한 부형제와 혼합하여 사용할 수 있다는 점을 쉽게 이해할 수 있다. 구체적으로 말하면, 전신에 투여할 수 있는 약품은 경구 투여 또는 비경구 투여 또는 흡입 투여를 위한 가루약, 환약 및 정제 등, 또는 약액, 유액, 현탁액, 에어로졸, 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 제조될 수 있다.
- [0092] 비경구 투여는 통상적으로 피하주사, 근육주사 또는 정맥주사를 가리킨다. 주사제는 용액, 현탁액, 용액 또는

주사 전 액체 속 현탁액에 적합한 고체 또는 유액과 같은 종래 형태로 제조될 수 있다. 적절한 부형제로서는 물, 생리식염수, 포도당, 글리세롤, 에탄올 등이 있다. 또한, 투여될 주사용 약학적 조성물은 필요에 따라 습윤제 또는 유화제 및 pH 완충제 등과 같은 무독보조물질을 소량 함유할 수 있다.

[0093] 화학식 I의 화합물은 정맥내주사(iv), 근육주사(im) 또는 피하주사(sc)와 같은 경구 투여 또는 비경구 투여에 의해 투여된다.

[0094] 복용량의 범위

[0095] 화학식 I의 화합물의 예방적 또는 치료적 복용량은, 치료될 병증의 특성과 심각성, 화학식 I의 특정 화합물 및 이의 투여 경로 등을 포함하는 인자들에 따라 변할 것이다. 화학식 I의 화합물들의 유효 복용량은 개별 환자의 나이, 체중, 건강, 성별, 식사, 투여시간, 배설의 빈도, 약품의 조합 및 반응을 포함하는 다양한 인자들에 따라 변할 것이다. 일반적으로 하루 복용량은 포유류의 체중(kg) 당 약 0.01mg 내지 약 100mg, 바람직하게는 약 0.01mg 내지 약 10mg일 수 있다. 한편, 일부 경우들에서 상기 범위 외의 용량을 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다.

[0096] 담체 재료와 결합하여 1회 제형을 생산하는 활성 성분의 양은 치료될 주체와 투여의 특정 방식에 따라 변할 것이다. 예를 들면, 인간 환자에 대한 경구 투여를 위한 제제는 약 0.05mg 내지 5g의 활성성분과 적당량의 담체 재료를 포함할 수 있고, 상기 담체 재료의 양은 전체 조성물의 약 5% 내지 약 99.95%로 변할 수 있다. 단위 제형은 일반적으로 활성성분으로 화학식 I의 화합물의 약 0.1mg 내지 약 0.4mg, 통상적으로 0.5mg, 1mg, 2mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg 또는 400mg을 포함할 것이다.

[0097] 약학적 조성물

[0098] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한 약학적 조성물이 제공된다. 상기 기재된 프로스타글란딘 매개 질환 중 임의의 것을 치료하기 위하여, 화학식 I의 화합물들은 종래의 무독성의 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 및 부형제를 함유하는 단위 복용 제제는 분무흡입에 의한 경구 투여, 국부적 투여, 비경구 투여 또는 직장내 투여로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육주사, 흉골내 주사 또는 주입법을 포함한다. 본 발명의 화합물은 쥐, 말, 소, 양, 개, 고양이 등과 같은 온혈동물에 대한 치료에 효과적일 뿐만 아니라 사람에게 대한 치료에도 효과적이다.

[0099] 활성성분을 함유하는 약학적 조성물은 알약, 정제, 약용캔디, 수성 현탁액 또는 유성현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유제, 경질 캡슐 또는 연질 캡슐, 시럽, 엘릭시르와 같은 경구 용도에 적합한 형태이다. 경구용 조성물은 약학적 조성물 제조에 대한 기술분야에서 공지된 다양한 방법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있고 이런 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 및 방부제로 이루어진 그룹으로부터 선택한 하나 이상의 물질을 포함할 수 있어 약학적으로 세련되고 좋은 맛을 가진 제제를 제공한다. 본 발명에 따라 제조된 정제들은 정제들의 제조에 적합한 무독성의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 화학식 I의 활성성분을 포함할 것이다. 이런 부형제들은, 예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 유당, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제; 옥수수 전분, 알긴산과 같은 과립제 및 분해제; 전분, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제; 스테아린산마그네슘, 스테아린산 또는 활석과 같은 윤활제일 수 있다. 정제들은 코팅되지 않을 수도 있고 또는 공지방법에 따라 코팅되어 소화관 내의 분해 및 흡수를 지연시킴으로써 더 오랜 시간의 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 모노스테아린산 글리세린 또는 글리세릴디스테아레이트와 같은 시간을 지연시키는 재료를 사용할 수 있다. 또한, 정제는 미국특허 제4,256,108호, 제4,166,452호 및 제4,265,874호에 기술된 방법에 의해 코팅된 후 상기 활성성분의 방출을 제어하기 위한 삼투성 치료정제를 형성할 수 있다.

[0100] 경구투여를 위한 화학식 I의 화합물들의 제제는 활성성분을 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 고령토와 같은 불활성 고체 희석제와 혼합한 경질 젤라틴캡슐; 또는 활성성분을 프로필렌 글리콜, PEG 및 에탄올과 같은 물과 혼합성이 있는 용매 또는 땅콩오일, 액체 파라핀, 올리브오일과 같은 유성매질과 혼합된 연질 젤라틴캡슐로 제공될 수 있다.

[0101] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된, 화학식 I의 활성물질을 포함할 수 있다. 이러한 부형제들은 카복시메틸셀룰로오스나트륨, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 폴리비닐 피롤리돈, 트라가칸트 및 아라비아 고무와 같은 현탁제이고; 분산제 또는 습윤제는 레시틴과 같은 천연적으로 존재하는 인지질; 또는 알카라인 옥사이드와 지방산의 축합생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트); 또는 에틸렌옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합생성물(예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올); 또는 에틸렌옥사이드와 장쇄 지방족 알콜 및 헥시톨로부터 유도된 부분적 에스터와의 축합생성물(예를 들어, 폴리옥시

에틸렌 소르비탄 모노올레이트); 또는 에틸렌옥사이드와 장쇄 지방족 알콜 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스터와의 축합생성물(예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트)일 수 있다. 또한, 수성 현탁액은 하나 이상의 에틸 또는 p-하이드록시벤조산, n-프로필과 같은 방부제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 하나 이상의 수크로오스, 사카린 또는 아스파탐과 같은 감미제를 함유할 수 있다.

[0102] 유성 현탁액은 활성성분을 낙화생유, 올리브오일, 참기름 또는 코코넛 오일과 같은 식물유 또는 액체과라핀과 같은 광물유에 현탁시킴으로써 제조할 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어, 밀랍, 고형과라핀 또는 세틸 알콜과 같은 점도증진제를 함유할 수 있다. 상기한 감미제 및 향미제는 맛 좋은 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이러한 조성물들은 아스코르빈산과 같은 산화방지제를 첨가하여 보존할 수 있다.

[0103] 물과 혼합하여 수성 현탁액을 제조하는데 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 방부제와 혼합된 상태의 활성성분을 제공한다. 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제들은 상기 설명에 예시되어 있다. 감미제, 향미제 및 착색제와 같은 추가부형제도 존재할 수 있다.

[0104] 본 발명의 약학적 조성물은 오일-인-워터 에멀션 형태일 수 있다. 이런 유상은 올리브오일 또는 낙화생유와 같은 식물유 또는 액체과라핀과 같은 광물유 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적절한 유화제들은 천연적으로 존재하는 인지질(예를 들어, 콩, 레시틴), 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스터 또는 부분 에스터(예를 들어, 소르비탄 모노올레이트) 및 상기 부분 에스터의 에틸렌옥사이드의 축합생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)일 수 있다. 유화제는 감미제 및 향미제를 포함할 수 있다.

[0105] 본 발명의 화합물을 포함하는 시럽 및 엘릭시르는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 설탕과 같은 감미제로 제조될 수 있다. 또한, 이런 제제들은 완화제, 방부제, 향미제 및 착색제를 포함할 수 있다. 약학적 조성물들은 무균주사가 가능한 수성 현탁액 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이런 현탁액은 상기 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁액을 사용하는 공지 기술에 따라 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 1,3-부테인 다이올 속 용액과 같은 무독 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 속 무균주사 용액 또는 현탁액 형태일 수 있다. 허용할 수 있는 부형제 및 용매 중에서 사용 가능한 용액은 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 에탄올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜과 같은 공동용매들이 사용될 수 있다. 무균 불휘발성유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용되고 있다. 또한 합성 모노글리세라이드 또는 다이글리세라이드를 포함하는 무균성 불휘발성 오일이 사용될 수 있다. 또한 올레인산 등과 같은 지방산은 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

[0106] 화학식 I의 화합물들은 활성성분 또는 약품의 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물들은 상기 약품을 주위 온도에서는 고체이나 직장 내 온도에서 액체이어서 직장 내에서 용해되어 약품을 방출할 적절한 무자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이런 부형제들의 비 제한적인 예들은 코코아 버터와 폴리에틸렌글리콜을 포함한다.

[0107] 국소용의 경우, 화학식 I의 화합물을 함유하는 유제, 연고 또는 현탁액을 사용할 수 있다(본 출원의 목적을 위해, 국소 사용은 구강세정액 및 함수제를 포함한다). 국소 제제는 일반적으로 약학적 담체, 공용매, 유화제, 침투촉진제, 방부제 시스템 및 피부연화제를 포함할 수 있다. 본 출원의 목적을 위해 용어 "국소 사용"은 구강세정액, 함수제 등의 사용을 포함할 수 있다.

[0108] 이런 제형을 제조하는 실제 방법들은 공지되었거나 당업자한테는 자명할 것이다. 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 16<sup>th</sup> Ed., 1980 참조.

[0109] 다른 약품들과의 조합

[0110] 프로스타글란딘 매개 질환을 치료 및 예방하기 위하여, 화학식 I의 화합물을 다른 치료제들과 함께 병용 투여할 수 있다. 따라서 다른 태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량 및 하나 이상의 다른 치료제를 포함하는 프로스타글란딘 매개 질환을 치료하는 약학적 조성물을 제공한다. 화학식 I의 화합물과의 병용치료에 적절한 치료제들은 (1) S-5751와 같은 DP 수용체 길항제, 또는 라로피프란트; (2) 트라이암시놀론 아세토니드(triamcinolone acetonide)와 같은 코르티코스테로이드; (3) 살메테롤(salmeterol), 포르모테롤(formoterol), 터부탈린(terbutaline), 메타프로테놀(metaproterenol), 알부테롤(albuterol) 등과 같은  $\beta$ -작용제; (4) 루코트리엔 수용체 길항제를 포함하는 루코트리엔 조절제 또는몬테루카스트(montelukast), 자필루카스트(zafirlukast), 프란루카스트(pranlukast) 또는 질루톤(zileuton)과 같은 리포옥시게나제(lipoxygenase) 억제제; (5) 브로모페닐아민(bromopheniramine), 클로르페니라민(chlorpheniramine), 텍스클로르페니라민(dexchlorpheniramine), 트리프로리딘(triprolidine), 클레마스틴(clemastine), 다이펜하이드라민

(diphenhydramine), 디페닐프랄린 (Diphenylpyraline), 트리펠레나민(tripelenamine), 하이드록시진 (hydroxyzine), 메트딜라진(methdilazine), 프로메타진(promethazine), 트라이메프라진(trimeprazine), 아자타딘 (azatadine), 싸이프로헵타딘 (cyproheptadine), 안타졸린(antazoline), 페니라민(pheniramine), 피릴라민 (pyrilamine), 아스테미졸(astemizole), 테르페나딘(terfenadine), 로라타딘(loratadine), 세티리진 (cetirizine), 페소페나딘(fexofenadine), 데스카르보에톡시로라타딘(descarboethoxyloratadine) 등과 같은 항히스타민제; (6) 페닐에프린(phenylephrine), 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine), 슈도에페드린 (pseudoephedrine), 옥시메타졸린(oxymetazoline), 에피네프린(ephinephrine), 나파졸린(naphazoline), 자일로메타졸린(xylometazoline), 프로필헥세드린(propylhexedrine) 또는 좌선성 데속시에페드린(levodesoxyephedrine)을 포함하는 충혈제거제; (7) 코데인(codeine), 하이드로코돈(hydrocodone), 카라미펜 (caramiphen), 카르베타펜탄(carbetapentane) 또는 텍스트로메토르판(dextromethorphan)을 포함하는 진해제 (antitussive); (8) 라타노프로스트(latanoprost), 미소프로스톨(misoprostol), 엔프로스틸(enprostil), 리오프로스틸(rioprostil), 옴프로스톨(omoprostol) 또는 로사프로스톨(rosaprostol)과 같은 프로스타글란딘 F 작용제를 포함하는 다른 프로스타글란딘 리간드; (9) 이뇨제(diuretic); (10) 프로파노산 유도체(알미노프로펜 (alminoprofen), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 부크록시산(bucloxic acid), 카프로펜(carprofen), 펜부펜 (fenbufen), 페노프로펜(fenoprofen), 플루프로펜(fluprofen), 플루르비프로펜( flurbiprofen), 이부프로펜 (ibuprofen), 인도프로펜(indoprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 미로프로펜(mioprofen), 나프록센 (naproxen), 옥사프로진(oxaprozin), 피르프로펜(Pirprofen), 프라노프로펜(Pranoprofen), 수프로펜 (suprofen), 티아프로페닉산(tiaprofenic acid), 티옥사프로펜(tioxaprofen)), 아세트산 유도체(인도메타신 (indomethacin), 아세메타신(acemetacin), 알클로페낙(alclofenac), 클리다낙(clidanac), 디클로페낙 (diclofenac), 펜클로페낙(fenclofenac), 펜클로직산(fenclozic acid), 펜티아작(fentiazac), 프로페낙 (furofenac), 이부페낙(ibufenac), 아이소세팍(isoxepac), 옥시피낙(oxpinac), 숄린닥(sulindac), 티오페낙 (tiopinac), 톨메틴(Tolmetin), 지도메타신(zidometacin), 조메피락(zomepirac)), 페남산(fenamic acid)유도체 (플루페낙(flufenamic acid), 메클로페남산(meclofenamic acid), 메페남산(mefenamic acid), 니플룸산 (niflumic acid) 및 톨페남산(tolfenamic acid)), 바이페닐카복실산 유도체(다이프루니살(diflunisal), 프루페니살(flufenisal)), 옥시캄(oxicam)(아이소시캄(isoxicam), 피록시캄(piroxicam), 수독시캄(sudoxicam), 테녹시캄(tenoxicam)), 살리실산(아세틸살리실산, 설파살라진 (sulfasalazine)) 및 파이라졸론(아파존(apazone), 베즈피펠론(bezpiperylon), 페프라존(feprazone), 모페부타존(mofebutazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 페닐부타존(phenylbutazone))과 같은 비스테로이드성 항염증제(NSAID); (11) 셀레콕시브(celecoxib) 및 로페콕시브(rofecoxib)와 같은 사이클로옥시게나제 2(COX-2) 억제제; (12) 아리플로(Ariflo), 로플루밀라스트(roflumilast)인 포스포디에스터라제 IV형(PDE-IV)의 억제제들; (13) CCR-1, CCR-2 및 CCR-3인 케모카인 수용체의 길항제; (14) HMG-CoA 환원효소 억제제(로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴(simvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin) 및 기타 스타틴), 금속이온 봉쇄제 (콜레스티라민(cholestyramine) 및 콜레스티폴(colestipol)), 연산, 페노피브레이트산(fenofibric acid) 유도체(제미피브로질(gemfibrozil), 클로피브레이트(clofibrate), 페노피브레이트(fenofibrate), 벤자피브레이트(benzafibrate)) 및 프로부콜(probuco)과 같은 콜레스테롤 강하제; (15) 인슐린, 숄포닐 요소(비구아나이드제 (메트포민), α-글루코시다아제 억제제(아카보즈) 및 글리타존류(glitazones)(트로글리타존(troglitazone), 피오글리타존(pioglitazone), 엔글리타존(englitazone), 로지글리타존(rosiglitazone) 등)과 같은 항당뇨병제; (16) 인터페론 베타(인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b)의 제제; (17) 무스카린성 길항제(muscarinic antagonist)(이프라트로피움 브로마이드(ipratropium bromide) 및 티오토로피움 브로마이드(tiotropium bromide))뿐만 아니라 선택성 무스카린 M3 길항제와 같은 항콜린제; (18) 베클로메타손(beclomethasone), 메칠프레드니솔론(methylprednisolone), 베타메타손(betamethasone), 프레드니손(prednisone), 텍사메타손(dexamethasone) 및 하이드로코르티손(hydrocortisone)과 같은 스테로이드(steroid); (19) 수마트립탄(sumatriptan) 및 리자트립탄(rizatriptan)과 같은 편두통치료에 통상적으로 사용되는 트립탄(Triptans); (20) 골다공증 치료를 위한 알렌드르네이트(alendronate) 및 다른 치료제들; (21) 5-아미노살리실산(aminosalicylic acid) 및 이의 프로드럭(prodrug)과 같은 다른 화합물들, 아자티오프린(azathioprine) 및 6-머캅토프린(mercaptapurine)과 같은 항대사물질, 세포독성 암의 화학치료제, FK-3657등과 같은 브래디키닌(BK2) 길항제, 세라토로다스토등과 같은 TP 수용체 길항제, 뉴로킨닌(neurokinin) 길항제(NK1/NK2), US 5,510,332, WO97/03094, WO97/02289, WO96/40781, WO96/22966, WO96/20216, WO96/01644, WO96/06108, WO95/15973 및 WO96/31206에 기재된 것과 같은 VLA-4 길항제를 포함한다.

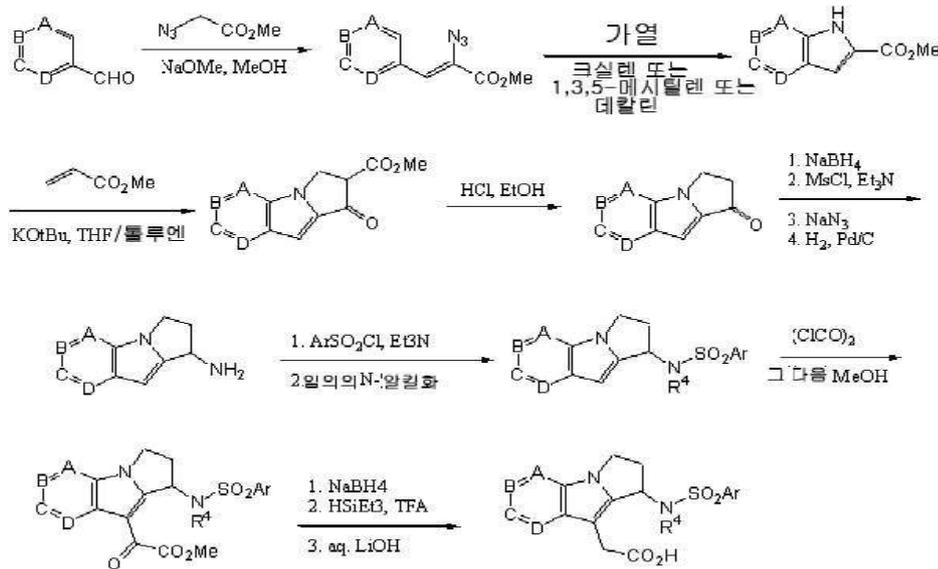
[0111] 또한, 본 발명은 치료가 필요한 환자에게 화학식 I의 화합물의 무독하고 치료적 유효량을 상기한 하나 이상의

성분과 함께 병용투여하는 단계를 포함하여 프로스타글란딘 D<sub>2</sub> 매개 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0112] 화합물들의 제조

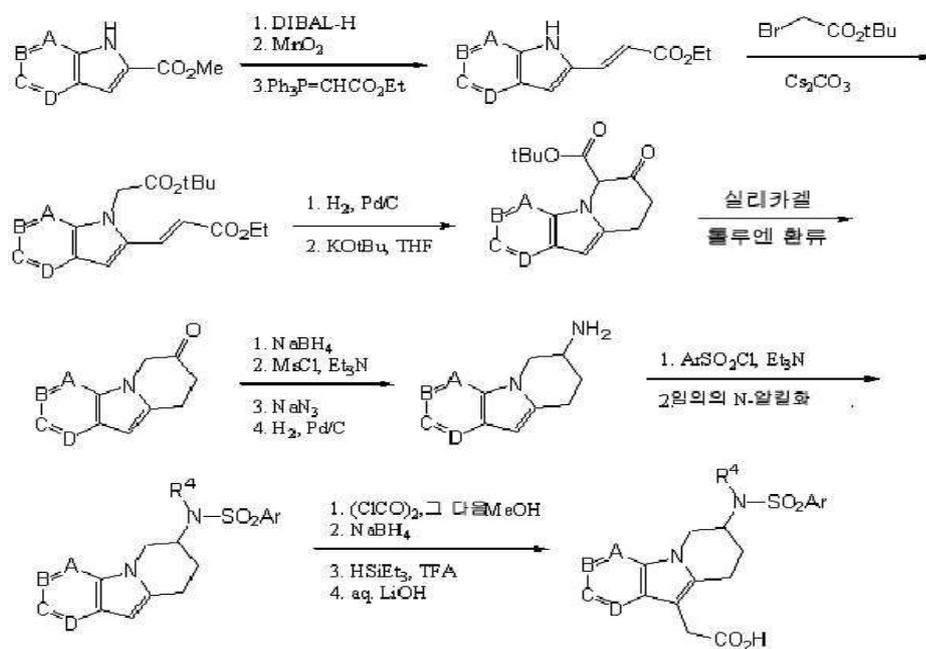
[0113] 본 발명의 화합물들은 주지된 화학방법에 의해 제조된다. 본 발명의 화학식 I의 화합물은 다음 일반적 도식에 표기되어 있는 합성경로에 따라 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물 제조에 필요한 출발재료를 구입할 수 없는 경우, 화학식 I의 화합물 제조에 필요한 출발재료는 유기화학의 표준기술(방향족 및 복소 고리 방향족의 치환 및 전환을 포함), 이미 알고 있는 구조적으로 유사한 화합물의 합성과 유사한 합성기술 및 상기방법 또는 실시예에 기술된 방법과 유사한 기술로부터 선택된 방법에 의해 제조될 수 있다. 여러 가지 순서가 출발재료의 제조에 사용될 수 있다는 것은 당업자한테는 자명할 것이다.

[0114] 도식 1



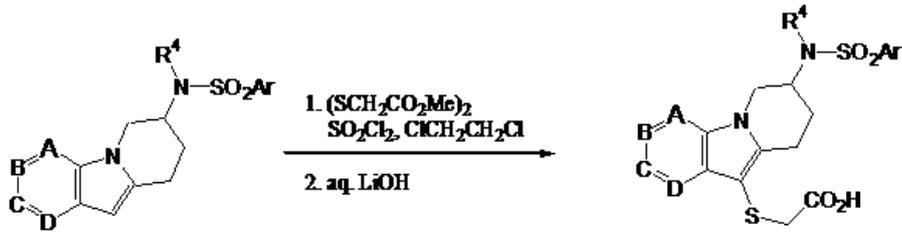
[0115]

[0116] 도식 2



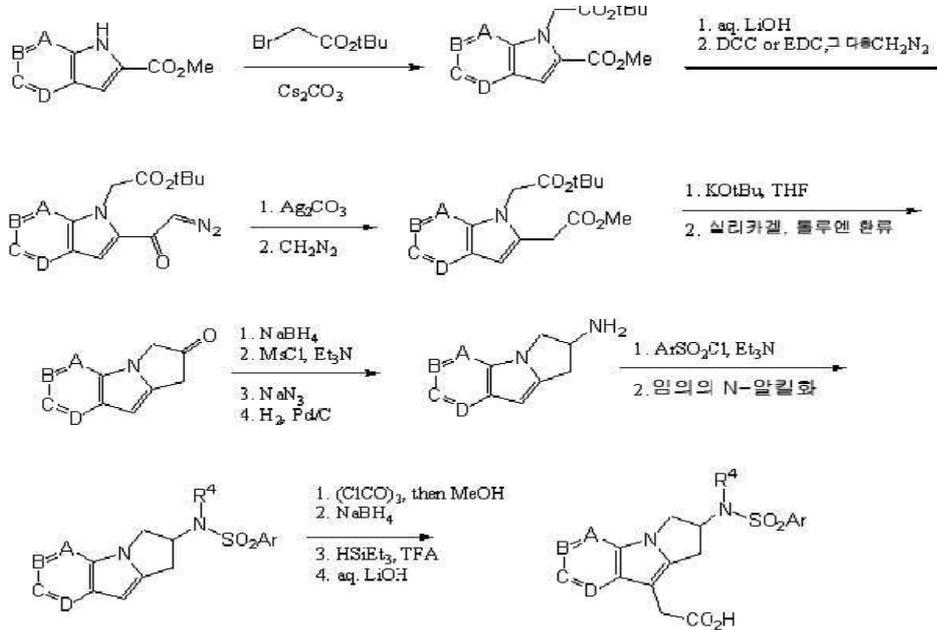
[0117]

[0118] 도식 3



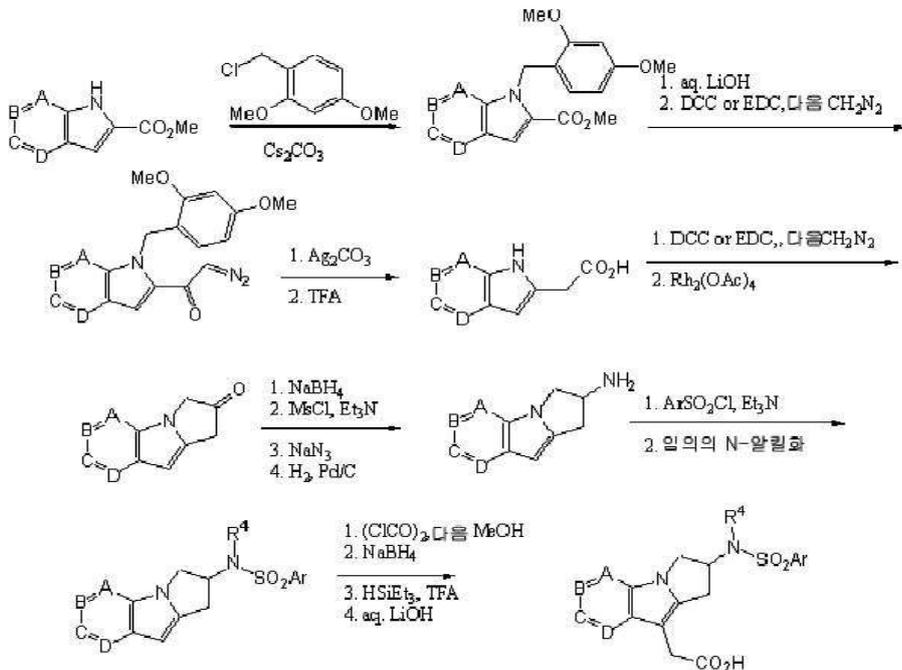
[0119]

[0120] 도식 4



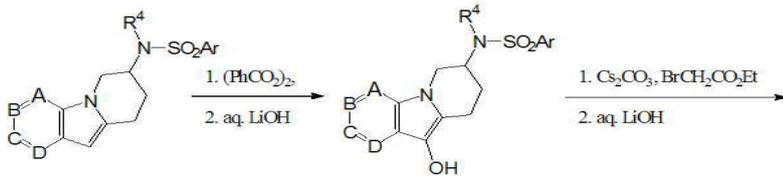
[0121]

[0122] 도식 5



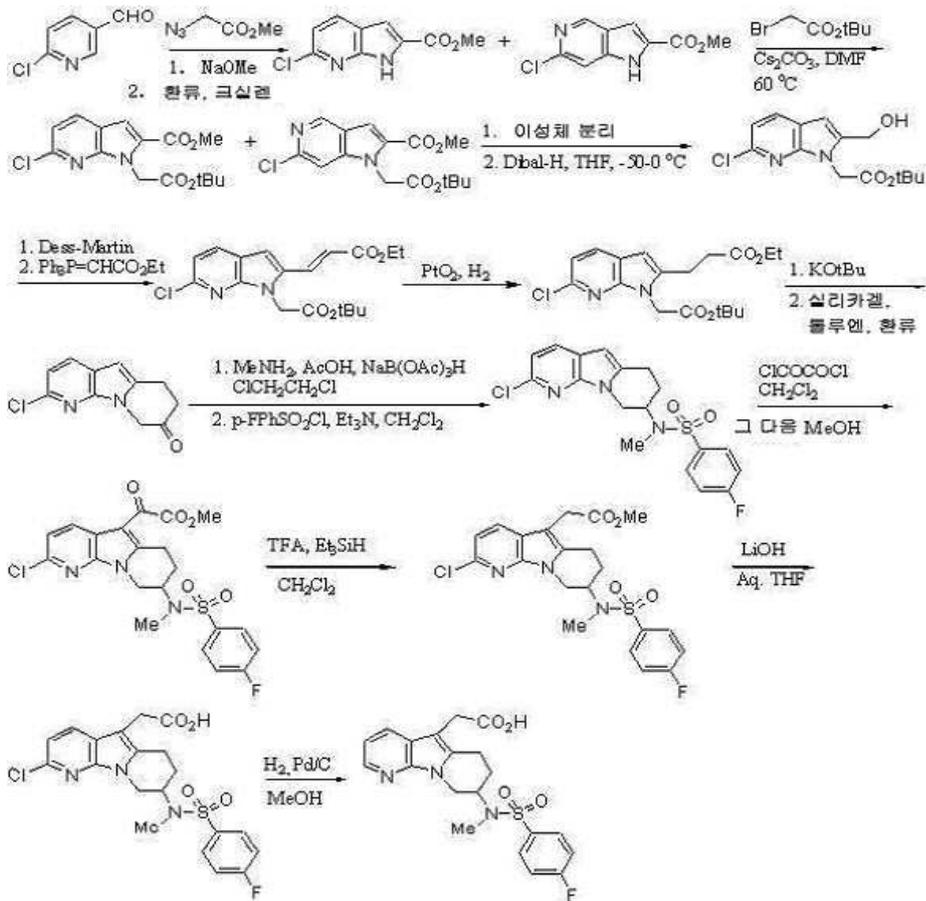
[0123]

[0124] 도식 6



[0125]

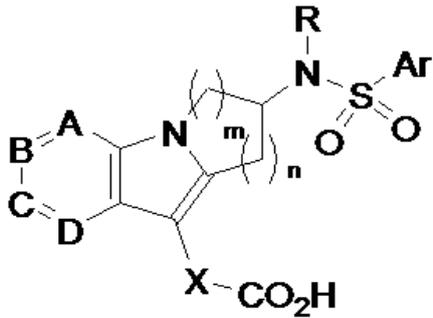
[0126] 도식 7



[0127]

[0128] 대표적 화합물들

[0129] 본 발명의 대표적(제한적이지 않음) 화합물들은 화학식 IA를 참조하여 아래 표 1에 도시된다:



[0130]

[0131]

IA

**표 1**

본 발명의 일부 대표적 화합물들

[0132]

Cd	A	B	C	D	R	X	Ar	n	m
1	N	CH	CH	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
2	N	CH	CH	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	1	1
3	N	CH	CH	CH	H	SCH <sub>2</sub>	Ph	2	1
4	N	CH	CH	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	Ph	1	1
5	N	CH	CH	CH	H	CH <sub>2</sub>	4-FPh	2	1
6	N	CH	CH	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph	1	1
7	N	CH	CH	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	4-ClPh	2	1
8	N	CH	CH	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	3,4-diFPh	1	1
9	N	CCF <sub>3</sub>	CH	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
10	N	CCH <sub>3</sub>	CH	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
11	N	CH	CCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-FPh	2	1
12	CH	N	CH	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
13	CH	N	CH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	1	1
14	CH	N	CH	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	4-MeSO <sub>2</sub> Ph	2	1
15	CH	N	CH	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	Ph	1	1
16	CH	N	CH	CH	H	CH <sub>2</sub>	4-FPh	2	1
17	CH	N	CH	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph	1	1
18	CH	N	CH	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	4-ClPh	2	1
19	CH	N	CH	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	3,4-diFPh	1	1
20	CH	N	CH	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
21	Ci-Pr	N	CH	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
22	N	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
23	CH	N	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
24	CH	N	CH	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
25	N	CH	CH	CH	c-Pr	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
26	CH	CH	CCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1

27	CH	CH	C-iPr	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	1	1
28	CH	CH	C-cPr	N	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	Ph	2	1
29	CH	N	CH	N	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	Ph	1	1
30	CH	N	CCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-FPh	2	1
31	CH	CH	CSCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph	1	1
32	CH	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	4-ClPh	2	1
33	CH	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	3,4-diFPh	1	1
34	CH	CCF <sub>3</sub>	CH	N	H	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
35	CH	CCH <sub>3</sub>	CH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
36	CH	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
37	CH	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	1	1
38	CH	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	Ph	2	1
39	CH	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	Ph	1	1
40	CH	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-FPh	2	1
41	CH	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph	1	1
42	CH	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
43	CH	CH	N	C-iPr	H	CH <sub>2</sub>	Ph	1	1
44	CH	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	Ph	2	1
45	CH	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	Ph	1	1
46	CH	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-FPh	2	1
47	CH	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph	1	1
48	CH	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	4-ClPh	2	1
49	CH	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	3,4-diFPh	1	1
50	CH	CCF <sub>3</sub>	N	CH	H	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
51	CH	CCH <sub>3</sub>	N	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph	2	1
52	CH	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	3-티에닐	2	1
53	CCH <sub>3</sub>	CH	N	CH	H	CH <sub>2</sub>	Ph	1	1
54	CCl	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	2-티에닐	2	1
55	CF	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub>	Ph	1	1
56	N	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-피리딘	2	1
57	N	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	1	1
58	N	CH	N	CH	cPr	CH <sub>2</sub>	3,4-diCl-Ph	2	1
59	N	CH	N	CH	iPr	OCH <sub>2</sub>	4-Br-Ph	2	1

[0133] 생물학적 분석법

[0134] 실시예 B1: 방사성리간드결합분석법

[0135] 상온에서 10mM HEPES/KOH pH 7.4, 10mM MnCl<sub>2</sub>를 함유하는 1mM EDTA 및 0.4nM [<sup>3</sup>H]PGD<sub>2</sub>(NEN, 172 Ci mmol<sup>-1</sup>)에서, 최종부피 0.2 ml로 방사성리간드결합분석법을 실시한다. 결합 리간드들을 1%(v/v)의 최종 배양 부피로 일정하게

유지되어 있는 다이메틸설폭사이드( $\text{Me}_2\text{SO}$ )에 희석한다. HEK-hCRTH2 세포주로부터 제조한 막 단백질  $23\mu\text{g}$ 을 첨가하여 반응을 시작한다.  $10\mu\text{M}$   $\text{PGD}_2$ 이 존재 및 존재하지 않는 상황에서 전체 결합 및 비 특이적 결합을 각각 측정한다. 이러한 조건하에서, 방사성리간드와 수용체의 특이적 결합(전체에서 비 특이적 결합을 뺀다)은 50분 내에 평형에 도달하고 180분 동안까지 안정을 유지하였다. 반응을 실온에서 60분 동안 일상적으로 진행하고 Tomtec MachIII 반자동 하비스터(HEK-hCRTH2용)를 사용하여 미리 적신 unifilter GF/C(Packard)를 통해 빨리 여과하여 반응을 정지한다. 그 다음 동일한 완충액  $4\text{ml}$ 으로 필터를 세척하고,  $5\text{ml}$ 의 Ultima Gold<sup>TM</sup>(GF/C) 또는  $50\mu\text{l}$ 의 Ultima Gold F<sup>TM</sup>(Unifilter)(Packard)에서 평형 후 액체섬광계수기로 필터와 결합한 잔류 방사성리간드를 측정한다.

[0136] 실시예 B2: [cAMP] 측정

[0137] HEK-hCRTH2 세포들을 분석 당일에 포화밀도에 도달하게 성장시킨다. 세포들을 PBS로 세척하고 세포 해리 완충액에서 3분 동안 배양하고, 실온에서  $300\text{g}$ 으로 6분 동안 원심분리하여 세포를 수집하고,  $25\text{mM}$  HEPES pH 7.4(HBSS/HEPES)를 함유하는 Hanks' 평형염류용액에  $10^6$  cells  $\text{ml}^{-1}$ 에서 재현탁하였다. 분석은 100000개 세포,  $5\mu\text{M}$  포스콜린(Sigma),  $100\mu\text{M}$  RO 20-1724(Biomo) 및 여러 가지 농도의 실험화합물을 포함하는 HBSS/HEPES  $0.2\text{mL}$ 에서 수행한다. 세포와 실험화합물을  $37^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 미리 배양한 후,  $\text{PGD}_2$ 를  $3\mu\text{M}$ 의 농도로 첨가하여 반응을 시작한다.  $37^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 배양한 후, 끓는 수조에 3분 배양하여 반응을 정지한다. 샘플들을  $500\text{g}$ 에서 10분 동안 원심분리하고, [<sup>125</sup>I]-cAMP 섬광 근접측정기(Amersham)를 사용하여 상청액에서 cAMP 함유량을 측정한다. CRTH2의 활성화에 의한 포스콜린 자극 cAMP 생성의 최대억제는,  $1\mu\text{M}$   $\text{PGD}_2$ 의 존재하에서, 측정한다. 최종배양부피가 1%(v/v) 로 일정하게 유지된  $\text{Me}_2\text{SO}$  용액에서 모든 화합물을 제조한다.

[0138] 실시예 B3: CRTH2 결합 분석법

[0139] 하기의 시약들과 조건하에서, MDS Pharma Service를 사용하여 화학식 I의 화합물들의 CRTH2 결합 친화력을 측정한다:

[0140] MDS 프로스타노이드 CRTH2 결합 분석법(목록 # 268030):

[0141] 소스: 재조합 인간 CHO-K1 세포들

[0142] 리간드:  $1\text{ nM}$  [<sup>3</sup>H] 프로스타글란딘  $\text{D}_2$ ( $\text{PGD}_2$ )

[0143] 부형제: 1% DMSO

[0144] 배양 시간/온도: 2시간,  $25^\circ\text{C}$

[0145] 배양 완충액:  $50\text{ mM}$  Tris-HCl, pH 7.4,  $40\text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ , 0.1% BSA, 0.1%  $\text{NaN}_3$

[0146] 비 특이적 리간드:  $1\text{ mM}$  프로스타글란딘 $\text{D}_2$ ( $\text{PGD}_2$ )

[0147]  $K_D$ :  $4.1\text{ nM}^*$

[0148]  $B_{\text{MAX}}$ :  $13\text{ pmole/mg}$  단백질<sup>\*</sup>

[0149] 특이적 결합: 88%<sup>\*</sup>

[0150] 정량방법: 방사성리간드결합

[0151] (\* 역사적 치)

[0152] 예를 들어, Sugimoto H, Shichijo M, Iino T, Manabe Y, Watanabe A, Shimazaki M, Gantner F and Bacon KB.(2003), "An orally bioavailable small molecule antagonist of CRTH2, ramatroban (BAY u3405),

inhibits prostaglandin D2-induced eosinophil migration in vitro", J Pharmacol Exp Ther. 305(1): 347-352 참조.

**표 2**

[0153] 20nM의 검사 화합물들에서 PGD<sub>2</sub> 결합의 억제:

실시예	농도	% 억제
실시예 2A	20 nM	97
실시예 2B	20 nM	0
실시예 4A	20 nM	91
실시예 4B	20 nM	0

[0154] 하기의 합성 실시예들은 단지 설명을 위한 예시적인 실시예일뿐 본 발명의 청구항범위를 제한하는 것이 아니다.

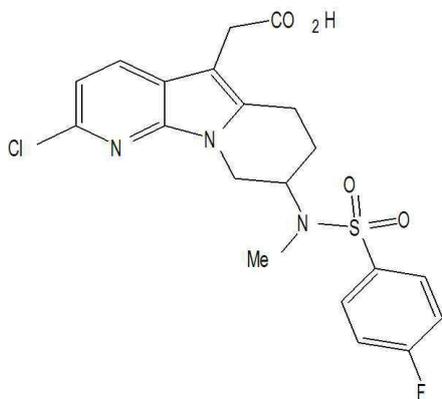
**발명의 효과**

[0155] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있음

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

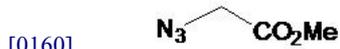
[0156] 실시예 1

[0157] (±)-{2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산



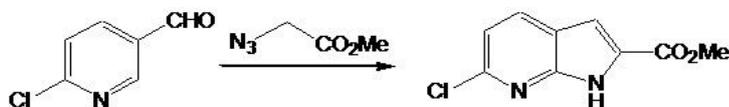
[0158]

[0159] 단계 1: 아지도-아세트산 메틸 에스터



[0161] 1L의 메탄올 속 115g 브롬아세트산메틸의 용액에 200ml의 물속 71g의 아지화나트륨의 용액에 1시간 동안 걸쳐 첨가한다. 반응은 약간 발열하며 반응화합물을 3시간 동안 교반하고 감압하에서 메탄올을 제거한다. 잔류 수성 혼합물을 3×1L의 에테르로 추출하며, 수득한 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에 의해 건조, 여과 및 농축하여 미정제 표제 화합물을 얻었고, 추가 정제가 없이 다음 단계에 사용된다.

[0162] 단계 2 6-클로로-1H-파이롤로[2,3-b]파이리딘-2-카복실산 메틸 에스터



[0163]

[0164] -20℃로 냉각된 NaOMe (35mL, 4.37M, MeOH 속) 및 MeOH(70 mL)의 용액에 40 mL의 MeOH 속 6-클로로-파이리딘-3-카르보알데하이드(10.9g, 77 mmol) 및 아지드-아세트산 메틸 에스터(22g, 192.5 mmol)의 용액을 기계식 오버헤드교반기로 교반하면서 10분 동안 천천히 떨어뜨린다. 얻은 용액을 0℃에서 5시간 동안 계속 교반하면서 담황색 고체를 포함한 혼탁혼합물을 500g의 얼음에 투입하였고 이 고체를 여과, 수집하고 진공하에서 건조시켜 13g의

중간체를 얻었다. 상기 중간체를 200mL의 자일렌에 용해하며 100mL의 끓는 자일렌에 20분을 거쳐 천천히 떨어뜨린다. 상기 화합물은 추가로 4시간 동안 환류하여 농축한다. 잔류물을 50mL의 1:1 EtOAc/헥산으로부터 잔류물을 이출(移出)하여 원하는 생성물을 얻는다. NMR은 ~30% 위치이성질체(regioisomer) 인돌(6-클로로-1H-파이롤로[3,2-c]파이리딘-2-카복실산 메틸 에스터의 존재를 나타낸다.

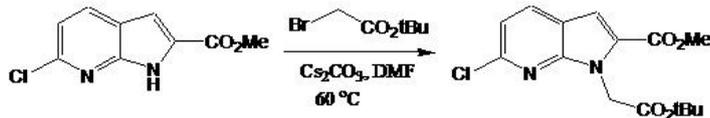
[0165] 6-클로로-1H-파이롤로[2,3-b]파이리딘-2-카복시 메틸에스터

[0166] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.80 (1H, bs), 8.18 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.21 (1H, s), 3.88 (3H, s)

[0167] 6-클로로-1H-파이롤로[3,2-c]파이리딘-2-카복실산 메틸 에스터

[0168] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.53 (1H, bs), 8.80 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.35 (1H, s), 3.90 (3H, s).

[0169] 단계 3 1-tert-6-클로로-1H-파이롤로[2,3-b]파이리딘-2-카복실산 메틸에스터



[0170]

[0171] DMF 15 mL 속 단계 2의 생성물 0.63g(~30%의 위치 이성질체를 포함), 브롬아세트산 t-부틸 0.8g 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> 1.5g의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반한다. 이 화합물을 30 mL의 EtOAc로 희석한 후 실리카겔 패드로 여과한다. 여과액을 감압하에서 농축하고, 잔류물을 30%의 EtOAc/헥산으로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.55g의 원하는 생성물(빠르게 용리함, 백색 고체)을 0.2g의 이성질체(천천히 용리함, 백색고체): 1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[3,2-c]파이리딘-2-카복실산 메틸 에스터와 함께 얻었다.

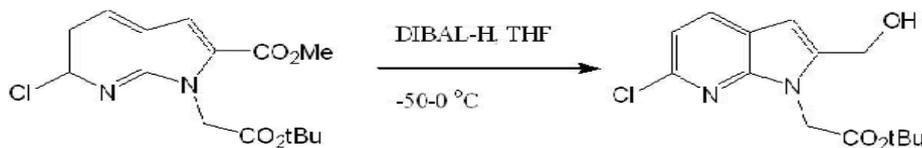
[0172] 1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[2,3-b]파이리딘-2-카복실산 메틸에스터

[0173] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 8.22 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.28 (1H, d), 5.30 (2H, s), 3.91 (3H, s), 1.46 (9H, s).

[0174] 1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[3,2-c]파이리딘-2-카복실산 메틸에스터

[0175] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 8.82 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.50 (1H, s), 5.34 (2H, s), 3.92 (3H, s), 1.44 (9H, s).

[0176] 단계 4 (6-클로로-2-하이드록시메틸-파이롤로[2,3-b]파이리딘-1-일)-아세트산 t-부틸에스터

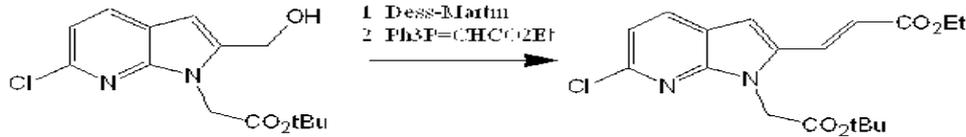


[0177]

[0178] -50℃에서 냉각된, 10 mL의 THF 속 (6-클로로-2-하이드록시메틸-파이롤로[2,3-b]파이리딘-1-일)-아세트산-t-부틸에스터 0.5g의 용액에 톨루엔 속 1.5M의 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드 용액 3.3ml를 천천히 떨어뜨린다. -50℃~0℃사이에서 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 10ml의 25%주석산 K Na수용액 및 25 ml의 EtOAc를 첨가하여 반응을 정지한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 유기층을 분리하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에 의해 건조, 농축한다. 잔류물을 50%의 EtOAc/헥산으로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.3 g의 원하는 생성물을 시럽으로서 얻었다.

[0179] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 7.95 (1H, d), 7.12 (1H, d), 6.48 (1H, s), 5.08 (2H, s), 4.77 (2H, bs), 4.42 (1H, bs), 1.46 (9H, s).

[0180] 단계 5 3-(1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[2,3-b]피리딘-2-일)-아크릴산 에틸 에스터

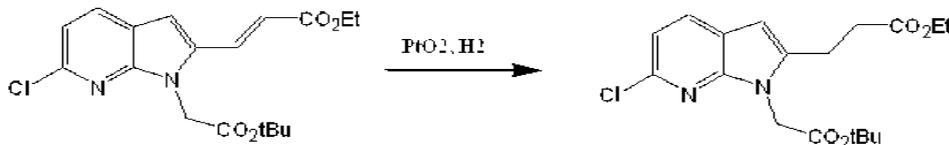


[0181]

[0182] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50mL 속 (6-클로로-2-하이드록시메틸-파이롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-아세트산 t-부틸에스터 0.75g의 용액에 1g의 Dess-Martin 시약을 첨가한다. 실온에서 상기 화합물을 30분 동안 교반하고 30mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석한 후, 실리카겔 패드로 여과한다. 농축 후, 상기 미정제 알데하이드 중간체를 40mL의 THF에 용해하며 1.2g의 Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et로 처리한다. 반응 혼합물을 55°C에서 2시간 동안 교반하고 30 mL의 헥산으로 희석한 후, 실리카겔 패드로 여과한다. 여과액을 농축하고 잔류물을 30%의 EtOAc/헥산으로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.9g의 표제 화합물을 담황색의 고체로서 얻었다.

[0183] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 8.06 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.21 (1H, d), 6.65 (1H, d), 5.23 (2H, s), 4.24 (2H, q), 1.49 (9H, s), 1.31 (3H, t).

[0184] 단계 6 3-(1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[2,3-b]피리딘-2-일)- 프로피온산 에틸 에스터

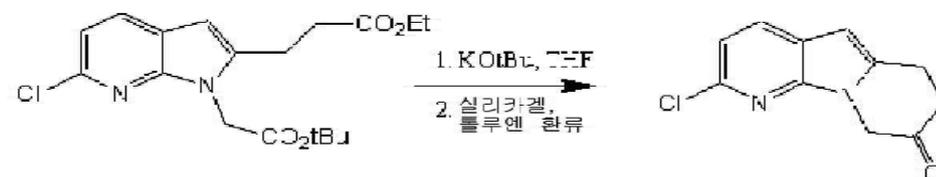


[0185]

[0186] EtOAc 60m 속 3-(1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[2,3-b]피리딘-2-일)-아크릴산에틸 0.8g 및 80g의 PtO<sub>2</sub> 혼합물을 H<sub>2</sub>의 풍선 압력하에서 1시간 동안 교반한다. 이 화합물을 셀라이트로 여과, 농축하여 미정제 생성물(0.8g, 백색 고체)을 얻는다.

[0187] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 7.90 (1H, d), 7.10 (1H, d), 6.36 (1H, s), 5.03 (2H, s), 4.13 (2H, q), 3.08 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.50 (9H, s), 1.22 (3H, t).

[0188] 단계 7 2-클로로-6,7-다이하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-8-온



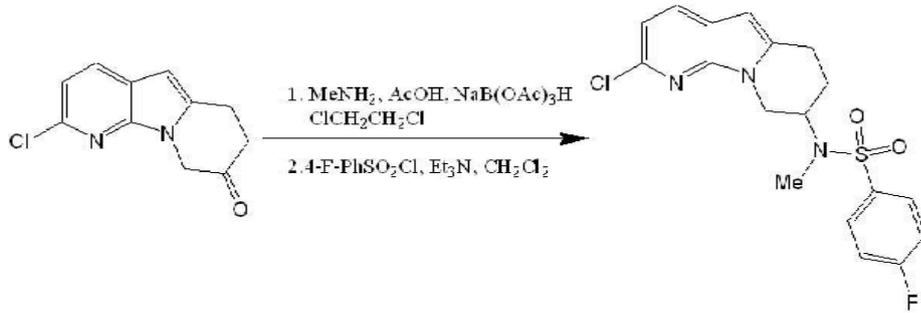
[0189]

[0190] 1M의 KOtBu THF 용액 2.5mL를 THF 20mL에 첨가한 후, -10°C에서 냉각한다. 4mL THF 속 3-(1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[2,3-b]피리딘-2-일)-프로피온산 에틸 에스터(0.73g)의 용액을 2분에 걸쳐 첨가한다. -10°C에서 상기 용액을 15분 동안 교반한 후, 1N HCl 3mL를 첨가하며 그 다음 염수 10mL를 첨가한다. 혼합물을 40mL의 EtOAc로 추출하며 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에 의해 건조하고 여과, 농축한다. 잔류물을 30mL의 톨루엔에 용해하고 1g의 실리카겔을 첨가한 다음 얻은 화합물을 3시간 동안 가열하여 환류시킨다. 냉각 후, 상기 반응 혼합물을 여과 농축시킨다. 잔류물을 40%의 EtOAc/헥산으로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.3 g의 표제 화합물을 페이지색의 고체로서 얻는다.

[0191] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 7.92 (1H, d), 7.10 (1H, d), 6.48 (1H, s), 4.78 (2H, s), 3.34 (2H, q), 2.78 (2H, t).

[0192] 단계 8 (±)-N-(2-클로로-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-8-일)-4-플루오로-N-메틸-벤젠술폰

아마이드



[0193]

[0194]

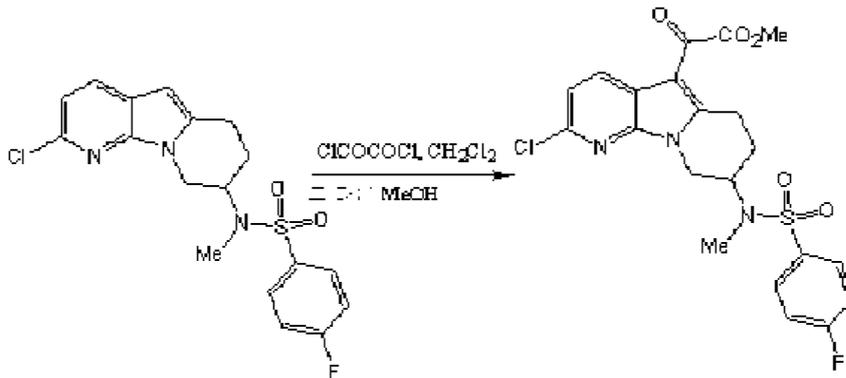
8mL 다이클로로메테인 속 2-클로로-6,7-다이하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-8-온(0.3g)의 용액에 THF 속 2M의 메틸아민 용액 1.5mL, AcOH 0.18mL 및 NaB(AcO)<sub>3</sub>H 0.75g를 첨가한다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물이 약염기성을 나타낼 때까지 ~7 mL의 1N LiOH수용액으로 처리한다. 얻은 화합물을 3 x 20mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하며 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과, 농축된다. 잔류물을 10mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시킨 후, 0.5 mL의 Et<sub>3</sub>N, 5 mg의 DMAP 및 0.3g의 4-플루오로벤젠설폰일 염화물로서 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 0.2mL의 물로 처리한다. 10분 동안 교반한 후, 화합물을 실리카겔 패드로 여과 농축시킨다. 잔류물을 40%의 EtOAc/헥산으로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.4 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻는다.

[0195]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 8.06 (2H, dd), 7.84 (1H, d), 7.45 (2H, t), 7.08 (1H, d), 6.22 (1H, s), 4.55 (1H, m), 4.32 (1H, dd), 3.92 (1H, t), 3.12 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.03 (1H, m), 1.73 (1H, m).

[0196]

단계 9 (±)-{2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설폰일)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-옥소-아세트산 메틸에스터



[0197]

[0198]

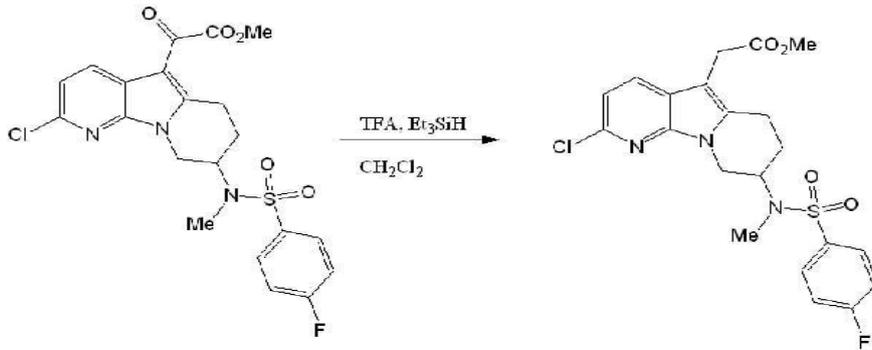
0°C에서 냉각된, 15mL CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 속 (±)-N-(2-클로로-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-8-일)-4-플루오로-N-메틸-벤젠설폰아마이드(0.31g)의 용액에 0.15mL의 염화옥사릴을 첨가한다. 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 6mL의 무수 MeOH를 첨가하고 20분 동안 계속 교반한다. 얻은 고체를 여과 수집하여 0.28g의 표제 화합물을 백색고체(미량의 MeOH를 함유)로서 얻는다.

[0199]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.18 (2H, d), 8.01 (1H, dd), 7.50 (2H, t), 7.42 (1H, d), 4.55 (1H, m), 4.20 (1H, dd), 4.08 (1H, t), 3.95 (3H, s), 3.62 (1H, dd), 3.18 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.00 (1H, m), 1.62 (1H, m).

[0200]

단계 10 (±)-{2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설폰일)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산 메틸에스터



[0201]

[0202]

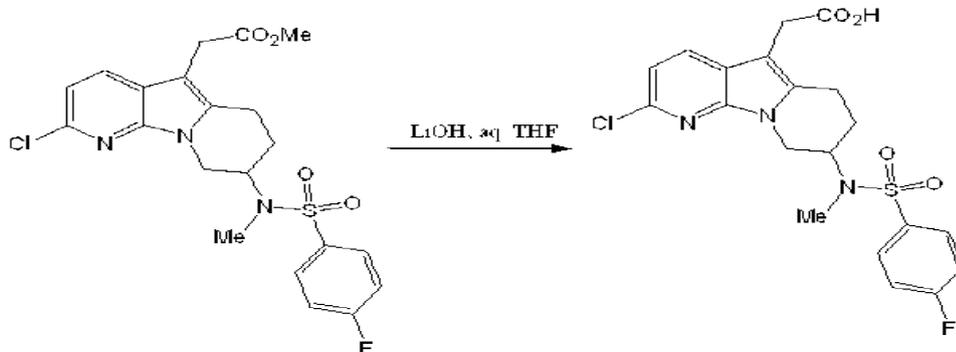
4mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  속 (±)-(2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일)-옥소-아세트산 메틸에스터(0.26g)의 용액에 4mL의 트라이플루오로아세트산과 4mL의  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 하루 밤 교반하고 진공하에서 모든 휘발성 성분을 제거한다. 잔류물을 40%의  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 180mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻는다.

[0203]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ):  $\delta$  8.08 (2H, dd), 7.89 (1H, d), 7.45 (2H, t), 7.10 (1H, d), 4.52 (1H, m), 4.32 (1H, dd), 3.92 (1H, t), 3.72 (1H, d, A of AB), 3.65 (1H, d, B of AB), 3.61 (3H, s), 3.17 (1H, dd), 2.98 (3H, s), 2.92 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.79 (1H, m).

[0204]

단계 11 (±)-(2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일)-아세트산



[0205]

[0206]

1.2mL의 THF 속 (±)-(2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로[3,2-b]인돌리진-5-일)-아세트산 메틸에스터를 20mg의 용액에 1.5mL의 물을 첨가하고 그 다음 0.2 mL의 1N LiOH 수용액을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 0.1 mL의 AcOH를 첨가한 후 3 mL의 염수를 첨가한다. 혼합물을 2 x 10 mL의  $\text{EtOAc}$ 로 추출하며 혼합된 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조 농축하여 백색 고체로서 18mg의 원하는 생성물을 얻는다.

[0207]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ):  $\delta$  8.08 (2H, dd), 7.90 (1H, d), 7.45 (2H, t), 7.10 (1H, d), 4.53 (1H, m), 4.32 (1H, dd), 3.92 (1H, t), 3.70 (1H, d, A of AB), 3.62 (1H, d, B of AB), 3.20 (1H, dd), 3.00 (3H, s), 2.92 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.78 (1H, m).

[0208]

실시예 2

[0209]

(±)-(2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일)-아세트산의 HPLC 광학 분할

[0210]

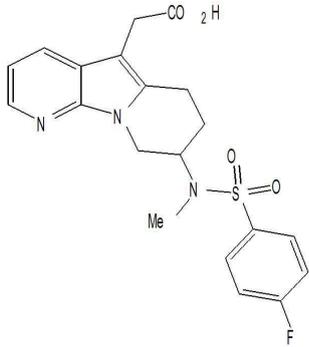
(±)-(2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일)-아세트산(실시예 1)을, 메탄올 속 0.05% TFA로 용리시킨 Chiralcel OJ-RH 컬럼(4.6 x 150 mm, Chiral Technologies, Cat. No. 17724, Lot No. OJRHCD-LL028)으로 분할한다. 두 개의 거울상 이성질체를 잔류시간이 각각 2.397분, 2.955분인 조건하에서 분리한다.

[0211] 실시예 2A: 빠르게 용리하는 거울상 이성질체인 {2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산

[0212] 실시예 2B: 느리게 용리하는 거울상 이성질체인 {2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산

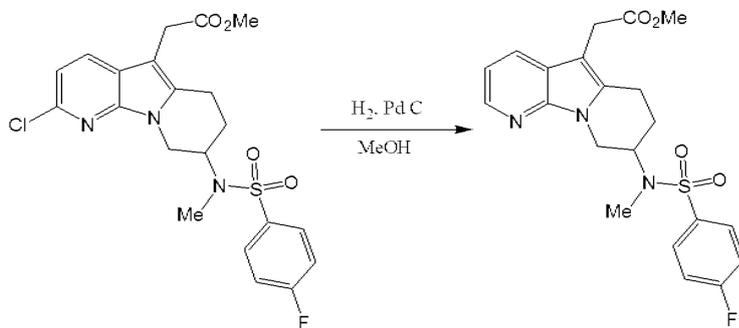
[0213] 실시예 3

[0214] (±)-{8-[(4-클로로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산



[0215]

[0216] 단계 1 (±)-{8-[(4-클로로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산 메틸 에스터

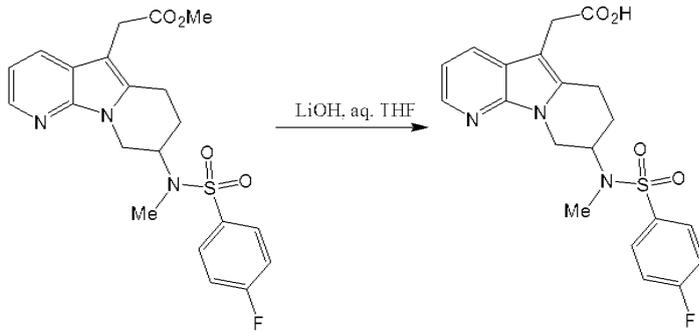


[0217]

[0218] 50mL의 MeOH 속 (±)-{2-클로로-8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산 메틸 에스터(50mg)의 생성물 및 40mg의 Pd/C(20%)의 용액을 H<sub>2</sub>(풍선 압력)하에서 16시간 동안 교반한다. 현탁액을 셀라이트(celite)로 여과하고, 여과액을 농축한다. 잔류물을 40%의 EtOAc/헥산으로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 30mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻는다.

[0219] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 8.17 (1H, d), 8.10 (2H, dd), 7.85 (1H, d), 7.46 (2H, t), 7.05 (1H, dd), 4.53 (1H, m), 4.38 (1H, dd), 3.89 (1H, t), 3.70 (1H, d, AB의 A), 3.64 (1H, d, AB의 B), 3.62 (3H, s), 3.17 (1H, dd), 2.98 (3H, s), 2.92 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.78 (1H, m).

[0220] 단계 2 (±)-{8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산



[0221]

[0222]

4mL의 1:1 THF/물 속 (±)-{8-[(4-클로로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산 메틸에스터(28g)의 용액에 0.2mL의 1N LiOH 수용액을 첨가한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, AcOH (0.2 mL) 및 4 mL의 염수를 첨가하며 혼합물을 2 x 10mL의 EA로 추출하며 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조한다. 여과, 농축된 후, 5% AcOH를 함유하고 있는 50%의 EtOAc/헥산으로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 20mg의 원하는 생성물을 백색 고체로서 얻는다.

[0223]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 8.17 (1H, d), 8.10 (2H, dd), 7.88 (1H, d), 7.45 (2H, t), 7.05 (1H, dd), 4.53 (1H, m), 4.40 (1H, dd), 3.88 (1H, t), 3.67 (1H, d, AB의 A), 3.60 (1H, d, AB의 B), 3.18 (1H, dd), 2.98 (3H, s), 2.92 (1H, m), 2.01 (1H, m), 1.77 (1H, m).

[0224]

실시예 4

[0225]

(±)-{8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산의 HPLC 광학 분할

[0226]

(±)-{8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산(실시예 3)을, 메탄올 속 0.05%의 TFA로 용리시킨 Chiralcel OJ-RH 컬럼(4.6x150mm, Chiral Technologies, Cat. No.17724, Lot No. OJRHCD-LL028)으로 분할한다. 두 개의 거울상 이성질체를 잔류시간이 각각 2.041분, 2.669분인 조건하에서 분리한다.

[0227]

실시예 4A: 빠르게 용리하는 거울상 이성질체인 8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[3,2-b]인돌리진-5-일-아세트산

[0228]

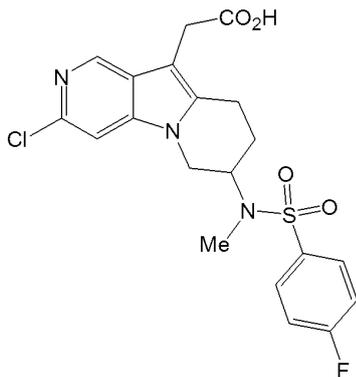
실시예 4B: 느리게 용리하는 거울상 이성질체인 8-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[3,2-b]인돌리진-5-일-아세트산

[0229]

실시예 5

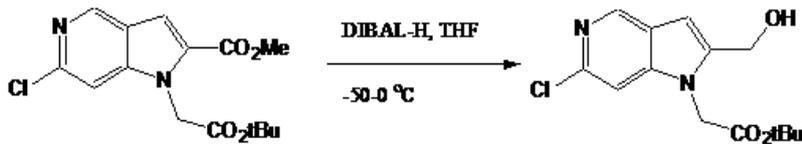
[0230]

(±)-{3-클로로-6-[(4-플루오로-벤젠설포닐)-메틸-아미노]-5,6,7,8-테트라하이드로-2,4b-다이아자-플루오렌-9-일}-아세트산



[0231]

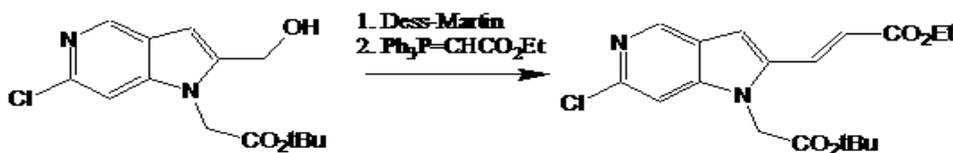
[0232] 단계 1 (6-클로로-2-하이드록시메틸-파이롤로[3,2-c]파이리딘-1-일)-아세트산 tert-부틸에스터



[0233]

[0234] -50°C에서 냉각된, 15mL의 THF 속 0.51g의 1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[3,2-c]파이리딘-2-카복실산 메틸에스터(실시에 1의 단계 2의 느리게 용리하는 생성물)의 용액에 톨루엔 속 1.5M DIBAL-H 용액 3.2 mL를 천천히 떨어뜨린다. 반응 혼합물을 -50°C~0°C에서 2시간 동안 교반하고 TLC에서는 ~80%의 전환(60% EtOAc/H, Rf ~0.3)을 나타내며 30 mL의 25% 주석산 K Na 수용액 및 60 mL의 EtOAc을 첨가하여 반응을 정지한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 유기층을 분리하고 수상을 60 mL의 EtOAc로 추출하며 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조, 농축한다. 잔류물을 70%의 EtOAc로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.27g의 원하는 생성물을 시럽으로 얻는다.

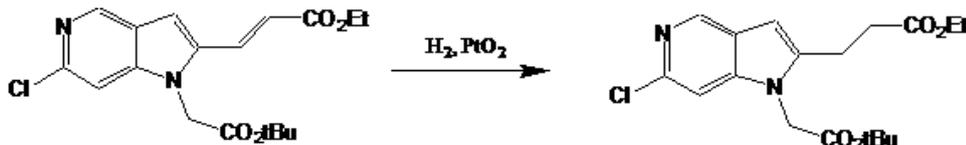
[0235] 단계 2 3-(1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[3,2-b]파이리딘-2-일)-아크릴산 에틸 에스터



[0236]

[0237] (6-클로로-2-하이드록시메틸-파이롤로[3,2-c]파이리딘-1-일)-아세트산tert-부틸에스터(0.075g)를 5mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해하고 0.15g의 Dess-Martin 시약으로 처리한다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 10mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>용액으로 희석한 다음 실리카겔 패드로 여과시킨다. 농축 후, 잔류물을 10mL의 THF 용액에 용해하며 0.3g의 Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et로 처리한다. 반응 혼합물을 55°C에서 2시간 동안 교반하고 10mL의 헥산으로 희석하여 실리카겔 패드로 여과시킨다. 여과액을 농축하고 잔류물을 40%의 EtOAc/헥산으로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.09g의 표제 생성물을 담황색의 고체로서 얻는다. MS (ESI): 365.2 (M+1).

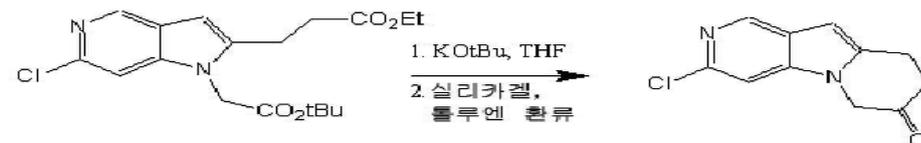
[0238] 단계 3 3-(1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[3,2-b]파이리딘-2-일)-프로피온산 에틸에스터



[0239]

[0240] 12mL의 EtOAc 속 3-(1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[3,2-b]파이리딘-2-일)-아크릴산 에틸에스터 0.08g 및 PtO<sub>2</sub> 0.015g의 혼합물을 H<sub>2</sub>의 풍선 압력하에서 16시간 동안 교반한다. 이 혼합물을 셀라이트에 의해 여과 농축하여 미정제 생성물(0.08g, 백색 고체)을 얻는다. MS (ESI): 367.2 (M+1).

[0241] 단계 4 3-클로로-7,8-다이하이드로-2,4b-다이아자-플루오렌-6-온

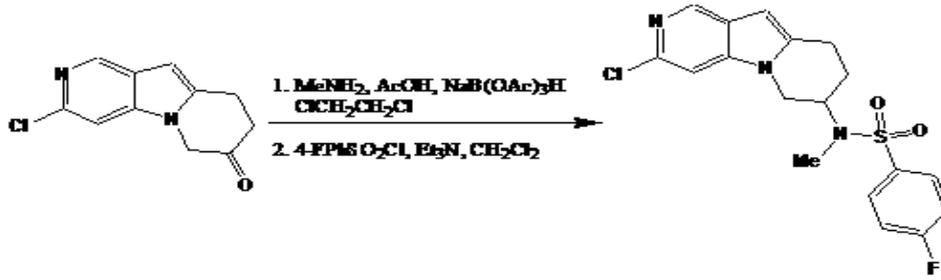


[0242]

[0243] 0.25mL의 1M KOtBu THF 용액과 2mL의 THF 용액을 -10°C에서 냉각한다. 0.5mL의 THF 속 3-(1-t-부톡시카본일메틸-6-클로로-1H-파이롤로[3,2-c]파이리딘-2-일)-프로피온산 에틸에스터(0.07g)의 용액을 1분 동안 첨가한다. 15분 동안 -10°C에서 교반한 후, 0.3mL의 1N HCl과 3mL 염수를 첨가한다. 혼합물을 10mL의 EtOAc로 추출하며 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과, 농축한다. 잔류물을 10 mL의 톨루엔에 용해하고 0.3g의 실리카겔을 첨가한 후 혼합물을 3시간 동안 가열하여 환류시킨다. 냉각 후, 반응 혼합물을 여과 농축한다. 잔류물은 추가 정제가 필요없이 다음 단계에 사용된다. MS (ESI): 221.1 (M+1)

[0244] 단계 5 (±)-N-(3-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-2,4b-다이아자-플루오렌-6-일)-4-플루오로-N-메틸-벤젠설폰아

마이드



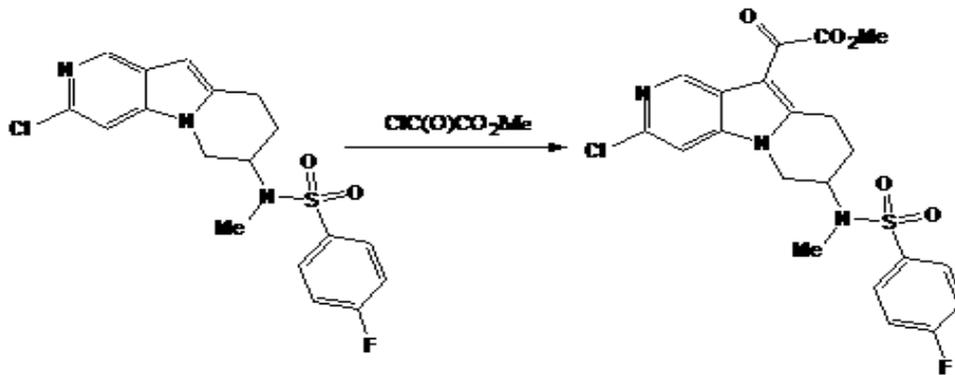
[0245]

[0246]

4mL의 디클로로에테인 속 3-클로로-7,8-다이하이드로-2,4b-다리아자-플루오렌-6-온(~0.055g)의 용액에 THF 속 2M의 메틸아민 용액 0.2 mL, 0.02mL의 AcOH 및 0.11g의 NaB(OAc)<sub>3</sub>H를 첨가한다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물이 약염기성을 나타낼 때까지 ~1 mL의 1N NaOH 수용액으로 용액을 처리하고, 3 x 7mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과농축한다. 잔류물을 2mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해하며 0.1mL의 Et<sub>3</sub>N, 1mg의 DMAP 및 0.1g의 4-플루오로벤젠설폰일 염화물로 처리한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 0.1mL의 물을 첨가하고 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 실리카겔 패드로 여과 농축한다. 잔류물을 50%의 EtOAc/헥산으로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.008g의 표제 생성물을 백색 고체로서 얻는다. MS(ESI): 394.1(M+1).

[0247]

단계 6 (±)-{3-클로로-6-[(4-플루오로-벤젠설폰일)-메틸-아미노]-5,6,7,8-테트라하이드로-2,4b-다리아자-플루오렌-9-일}-옥소-아세트산 메틸에스터



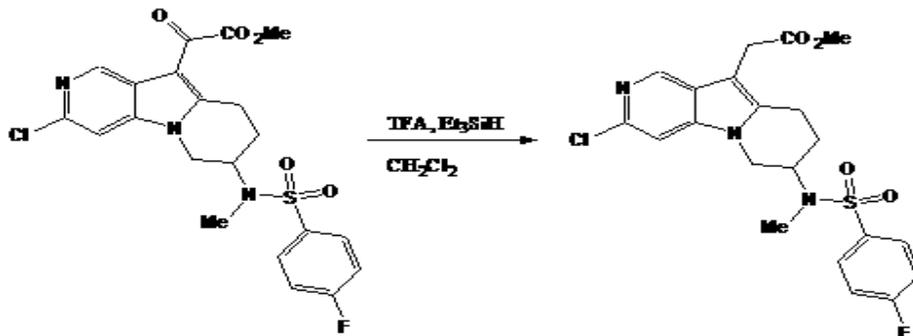
[0248]

[0249]

(±)-N-(3-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-2,4b-다리아자-플루오렌-6-일)-4-플루오로-N-메틸-벤젠설폰아마이드 (0.008g)를 0.4mL의 ClCOCO<sub>2</sub>Me에 용해하고 이 용액을 45°C에서 3일간 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켜 0.009g의 표제 화합물을 얻는다. MS(ESI): 480.1(M+1).

[0250]

단계 7 (±)-{3-클로로-6-[(4-플루오로-벤젠설폰일)-메틸-아미노]-5,6,7,8-테트라하이드로-2,4b-다리아자-플루오렌-9-일}-아세트산 메틸에스터



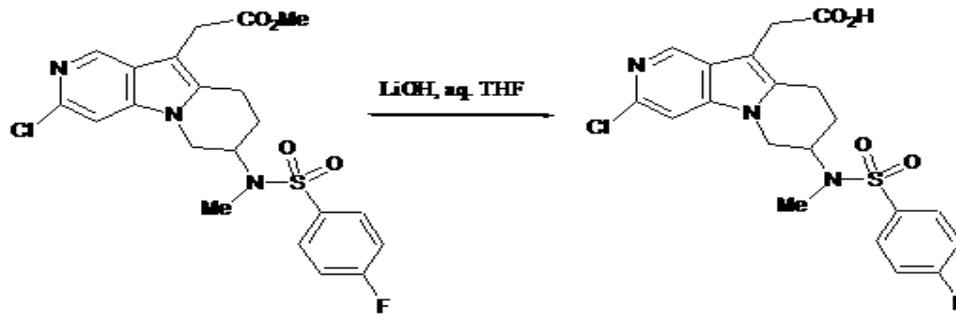
[0251]

[0252]

0.2mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 속 (±)-{3-클로로-6-[(4-플루오로-벤젠설폰일)-메틸-아미노]-5,6,7,8-테트라하이드로-2,4b-다리아자-플루오렌-9-일}-옥소-아세트산 메틸에스터(0.006g)의 용액에 0.2mL의 TFA와 0.2mL의 Et<sub>3</sub>SiH를 첨가한다.

반응 혼합물을 실온, 진공하에서 밤새 교반한다. 잔류물을 50%의 EtOAc/헥산으로 용리시킨 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.005g의 원하는 생성물을 백색 고체로서 얻는다. MS (ESI): 466.1(M+1).

[0253] 단계 8 (±)-{3-클로로-6-[(4-플루오로-벤젠설폰일)-메틸-아미노]-5,6,7,8-테트라하이드로-2,4b-다이아자-플루오렌-9-일}-아세트산

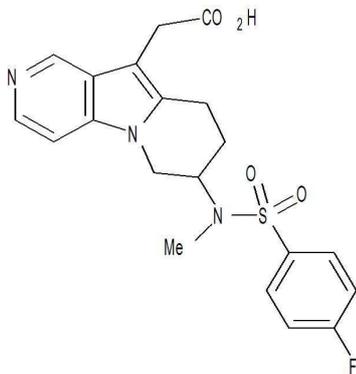


[0254]

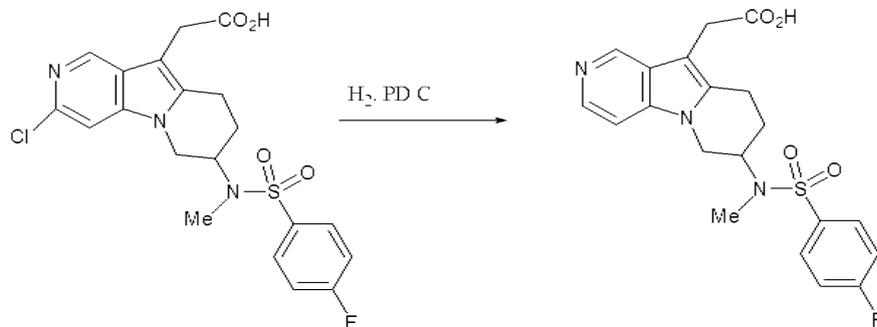
[0255] 0.2mL의 THF 속 4mg의 (±)-{3-클로로-6-[(4-플루오로-벤젠설폰일)-메틸-아미노]-5,6,7,8-테트라하이드로-2,4b-다이아자-플루오렌-9-일}-아세트산 메틸에스터의 용액에 0.1 mL의 물을 첨가한 후, 0.02 mL의 1N LiOH 수용액을 첨가한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 0.05 mL의 AcOH를 첨가한다. 반응 혼합물을 질소 분사류로 건조한다. 잔류물을 0.3 mL의 EtOAc에 현탁시킨 후 실리카겔을 통해 여과한다. 여과액을 농축하여 2mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻는다. MS(ESI):452.1(M+1).

[0256] 실시예 6

[0257] (±)-{8-[(4-플루오로-벤젠설폰일)-메틸-아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-파이리도[3,2-b]인돌리진-5-일}-아세트산



[0258]



[0259]

[0260] 0.5mL의 MeOH 속 (±)-{3-클로로-6-[(4-플루오로-벤젠설폰일)-메틸-아미노]-5,6,7,8-테트라하이드로-2,4b-다이아자-플루오렌-9-일}-아세트산(2mg)과 2 mg의 Pd/C (20%)의 용액을 H<sub>2</sub>(풍선 압력)하에서 8시간 동안 교반한다. 현탁액을 셀라이트로 여과하고 여과액을 농축시켜 표제 화합물을 얻는다. MS (ESI):418.0(M+1).

[0261] 본 출원에 인용된 모든 특허, 특허출원 및 공개공보는 각각 개별적으로 언급된 것과 동일한 정도로 본 출원의 모든 목적을 위해 전문이 참조로 포함된다.

[0262] 상기 내용은 본 발명의 예시적 실시예에 관련되나 본 명세서에 기재된 방법 외에 본 발명은 또 기타 응용분야

를 발견할 수 있다. 본 명세서에 제공된 모든 실시예는 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하는 것이 아니며; 청구항에 제공된 본 발명의 취지와 범위 내에서 변화와 변경이 가능할 수 있다.