



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0063562

(43) 공개일자 2007년06월19일

(21) 출원번호 10-2007-7009314

(22) 출원일자 2007년04월24일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년04월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/032500

(87) 국제공개번호 WO 2006/036527

국제출원일자 2005년09월12일

국제공개일자 2006년04월06일

(30) 우선권주장 60/613,922 2004년09월28일 미국(US)

(71) 출원인 양센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30

(72) 발명자 시아 밍테
미국 뉴저지주 08502 벨 미드 윌로 로드 71
와쳐 마이클 피.
미국 뉴저지주 08804 블룸스베리 노오스 스트리트 52
팬 멩
미국 뉴저지주 08853 네샤닉 스테이션 브란돈 코트 155
데몽 드웨인 이.
미국 뉴저지주 08873 서머셋 란드리 로드 14
폴락 스코트 알.
미국 뉴저지주 08822 플레밍턴 체스트넛 트레일 6

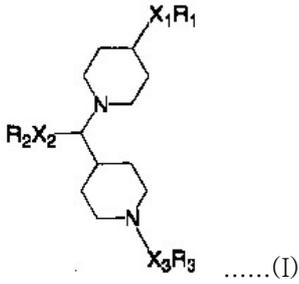
(74) 대리인 이은선
최규팔

전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 치환 디피페리딘 C C R 2 길항제

(57) 요약

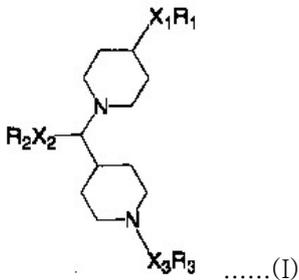
일반식 (I)의 치환 디피페리딘 화합물 또는 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체는 CCR2 길항제로, 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하는데 유용하다:



특허청구의 범위

청구항 1.

일반식 (I)의 화합물, 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체:



상기 식에서,

X₁은 존재하지 않거나, 알킬, 카보닐, 알킬카바모일 또는 알킬카바모일알킬이고;

R₁은 아릴 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 아릴 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시, 술폰닐알킬, 알킬카복시 또는 알킬카보닐알콕시로 치환됨), 알킬카복시, 알킬카보닐알콕시, 알콕시카복시, 알콕시카보닐알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 술폰닐아미노, 술폰닐아미노알킬, 알킬술폰닐아미노, 알킬술폰닐아미노알킬, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일 또는 카바모일알킬로 치환된다)이며;

X₂는 존재하지 않거나 알킬이고;

R₂는 하이드록시, 할로젠, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 포르밀, 아실, 술폰닐알킬 또는 카보닐알콕시로 치환됨), 시아노, 니트로, 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 옥시아실, 옥시아실아릴, 옥시아크릴일, 옥시아크릴일아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨), 옥시카보닐알콕시, 아미노아실아미노, 아미노아실아미노알킬, 카바모일, 카바모일알킬, 우레아 또는 우레아알킬이며;

X₃는 카보닐, 카복실, 아실, 아실옥시, 아크릴일, 카보닐알킬, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 알킬카바모일, 티오카바모일 또는 이미노메틸아미노카보닐이고, 여기서 X₃가 카보닐알콕시이면, R₃가 임의로 존재하며;

R₃는 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬 또는 아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨)로 치환된다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, X_1 이 존재하지 않거나, 알킬 또는 알킬카바모일알킬인 화합물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, X_1 이 알킬 또는 알킬카바모일알킬인 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, X_1 이 존재하지 않는 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, R_1 이 페닐 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 페닐 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 알킬하이드록시, 니트로, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시, 술폰알킬, 알킬카복시 또는 알킬카보닐알콕시로 치환됨), 알킬카복시, 알킬카보닐알콕시, 알콕시카복시, 알콕시카보닐알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 술폰아미노, 술폰아미노알킬, 알킬술폰아미노, 알킬술폰아미노알킬, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일 또는 카바모일알킬로 치환된다)인 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, R_1 이 아릴 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 아릴 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 알킬하이드록시, 니트로, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시, 술폰알킬, 알킬카복시 또는 알킬카보닐알콕시로 치환됨), 알킬카복시, 알킬카보닐알콕시, 알콕시카복시, 알콕시카보닐알콕시, 술폰아미노, 술폰아미노알킬, 알킬술폰아미노, 알킬술폰아미노알킬, 카복시, 아실 또는 카보닐알콕시로 치환된다)인 화합물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, R_1 이 페닐 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 페닐 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 알킬하이드록시, 니트로, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시, 술폰알킬, 알킬카복시 또는 알킬카보닐알콕시로 치환됨), 알킬카복시, 알킬카보닐알콕시, 알콕시카복시, 알콕시카보닐알콕시, 술폰아미노, 술폰아미노알킬, 알킬술폰아미노, 알킬술폰아미노알킬, 카복시, 아실 또는 카보닐알콕시로 치환된다)인 화합물.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, R_1 이 아틸 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 아틸 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시 또는 술폰알킬로 치환됨), 카복시, 아실 또는 카보닐알콕시로 치환된다)인 화합물.

청구항 9.

제 1 항에 있어서, R_1 이 페닐 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 페닐 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시 또는 술폰알킬로 치환됨), 카복시, 아실 또는 카보닐알콕시로 치환된다)인 화합물.

청구항 10.

제 1 항에 있어서, X_2 가 존재하지 않는 화합물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, X_2 가 알킬인 화합물.

청구항 12.

제 1 항에 있어서, R_2 가 하이드록시, 할로젠, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 포르밀, 아실, 술폰알킬 또는 카보닐알콕시로 치환됨), 시아노, 니트로, 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 옥시아실, 옥시아실아틸, 옥시아크릴일, 옥시아크릴일아틸 (아틸이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨), 옥시 카보닐알콕시, 아미노아실아미노, 아미노아실아미노알킬, 카바모일, 카바모일알킬, 우레아 또는 우레아알킬인 화합물.

청구항 13.

제 1 항에 있어서, R_2 가 하이드록시, 할로젠, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 포르밀, 아실, 술폰알킬 또는 카보닐알콕시로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 옥시아실, 옥시아크릴일아틸 (아틸이 임의로 하나 이상의 할로젠 또는 니트로로 치환됨), 옥시카보닐알콕시, 아미노아실아미노, 아미노아실아미노알킬, 카바모일 또는 우레아알킬인 화합물.

청구항 14.

제 1 항에 있어서, R_2 가 하이드록시, 할로젠, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 포르밀, 아실, 술폰알킬 또는 카보닐알콕시로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 옥시아실, 옥시아크릴일페닐 (페닐이 임의로 하나 이상의 할로젠 또는 니트로로 치환됨), 옥시카보닐알콕시, 아미노아실아미노, 아미노아실아미노알킬, 카바모일 또는 우레아알킬인 화합물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서, X_3 가 카보닐, 아실, 아실옥시, 아크릴일, 카보닐알키닐, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 티오카바밀 또는 이미노메틸아미노카보닐이고, 여기서 X_3 가 카보닐알콕시이면, R_3 가 임의로 존재하는 화합물.

청구항 16.

제 1 항에 있어서, X_3 가 카보닐, 아실, 아실옥시, 아크릴일, 카보닐알키닐, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 티오카바밀 또는 이미노메틸아미노카보닐이고, 여기서 X_3 가 카보닐알콕시이면, R_3 가 임의로 존재하는 화합물.

청구항 17.

제 1 항에 있어서, R_3 가 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬 또는 페닐 (페닐이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨)로 치환되는 화합물.

청구항 18.

제 1 항에 있어서, R_3 가 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬 또는 아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨)로 치환되는 화합물.

청구항 19.

제 1 항에 있어서, R_3 가 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬 또는 페닐 (페닐이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨)로 치환되는 화합물.

청구항 20.

제 1 항에 있어서, R_3 가 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 니트로, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카보닐알콕시 또는 아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 할로젠으로 치환됨)로 치환되는 화합물.

청구항 21.

제 1 항에 있어서, R_3 가 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 니트로, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카보닐알콕시 또는 아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 할로젠으로 치환됨)로 치환되는 화합물.

청구항 22.

제 1 항에 있어서, R_3 가 임의로 아틸로 치환되는 사이클로알킬 (여기서, 아틸이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨)인 화합물.

청구항 23.

제 1 항에 있어서, R_3 가 임의로 아틸로 치환되는 사이클로알킬 (여기서, 아틸이 임의로 하나 이상의 할로젠으로 치환됨)인 화합물.

청구항 24.

제 1 항에 있어서, R_3 가 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일 또는 카바모일알킬로 치환되는 아틸인 화합물.

청구항 25.

제 1 항에 있어서, R_3 가 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일 또는 카바모일알킬로 치환되는 페닐인 화합물.

청구항 26.

제 1 항에 있어서, R_3 가 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 니트로, 티오알킬, 티오알킬트리할로 또는 카보닐알콕시로 치환되는 아틸인 화합물.

청구항 27.

제 1 항에 있어서, R_3 가 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 니트로, 티오알킬, 티오알킬트리할로 또는 카보닐알콕시로 치환되는 페닐인 화합물.

청구항 28.

제 1 항에 있어서, R_3 가 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 아미노 또는 아미노알킬로 치환되는 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 29.

제 1 항에 있어서, R_3 가 임의로 하나 이상의 할로젠으로 치환되는 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 30.

제 1 항에 있어서, X_1 이 존재하지 않거나, 알킬 또는 알킬카바모일알킬이고;

R_1 이 아릴 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 아릴 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시 또는 술폰알킬로 치환됨), 카복시, 아실 또는 카보닐알콕시로 치환된다)이며;

X_2 가 존재하지 않거나 알킬이고;

R_2 가 하이드록시, 할로젠, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 포르밀, 아실, 술폰알킬 또는 카보닐알콕시로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 옥시아실, 옥시아크릴일아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 할로젠 또는 니트로로 치환됨), 옥시 카보닐알콕시, 아미노아실아미노, 아미노아실아미노알킬, 카바모일 또는 우레아알킬이며;

X_3 가 카보닐, 아실, 아실옥시, 아크릴일, 카보닐알킬, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 티오카바밀 또는 이미노메틸아미노카보닐이고, 여기서 X_3 가 카보닐알콕시이면, R_3 가 임의로 존재하며;

R_3 가 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시 트리할로, 니트로, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카보닐알콕시 또는 아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 할로젠으로 치환됨)로 치환되는 화합물.

청구항 31.

[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

(S)-{[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]}-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

[4-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

[1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

[4-(6-클로로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-페닐-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

[4-(6-클로로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

{1-[(2E)-3-(4-클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

[1-(3,4-디플루오로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

[1-(3,5-디클로로-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

[4-(6-클로로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

- [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [1-(3-클로로-4-메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- {1-[(3,4-디클로로-벤조일아미노)-이미노-메틸]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- {1-[이미노-(3,4,5-트리플루오로-벤조일아미노)-메틸]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [4-(5-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- [1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(4-니트로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- {1-[(2E)-3-(4-브로모-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- {1-[(2E)-3-(3-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [1-(3,4-디클로로-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-m-톨릴-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- {1-[(2E)-3-(3-브로모-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- {1-[(2E)-3-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- {1-[(2E)-3-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- {1-[(2E)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- {1-[(2E)-3-(4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(3-트리플루오로메틸-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;
- [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;
- [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- [4-(6-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- [1-(4-클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3-니트로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

- {1-[(2E)-3-(3-클로로-페닐)-아크틸로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;
- [1-(4-브로모-3-메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;
- [4-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크틸로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- [1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(5-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- (2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;
- (2E)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- (2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- (2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-프로페논;
- (2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- 4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카보티오산(3,4-디클로로-페닐)-아미드;
- 4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산(3,4-디클로로-페닐)-아미드;
- 4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산(3,5-디플루오로-페닐)-아미드;
- (2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;
- (2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;
- [1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- (2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;

(2E)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;

[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;

[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메톡시-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;

[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(3-메틸술팜닐-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;

3-[1-(카복시-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-메틸)-피페리딘-4-일]-1H-인돌-5-카복실산메틸에스테르;

[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;

(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;

(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;

(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;

(2E)-1-(4-{1-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;

(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{1-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;

(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-((1S)-2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-일)-프로페논;

(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-((1R)-2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-일)-프로페논;

(2E)-1-(4-((1S)-2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;

(2E)-1-(4-((1R)-2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;

N-{3-[1-(1-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-하이드록시-에틸)-피페리딘-4-일]-1H-인돌-5-일}-메탄술폰아미드;

N-{3-[1-(2-하이드록시-1-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-피페리딘-4-일]-1H-인돌-5-일}-메탄술폰아미드;

(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;

(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(7-옥시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;

(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;

[4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

N-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-아세트아미드;

(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-카르복산 메틸 에스테르;

아세트산 2-{4-[5-(아세틸-메탄술폰닐-아미노)-1H-인돌-3-일]-피페리딘-1-일}-2-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸에스테르; 및

(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 32.

제 1 항의 화합물의 유효량 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 33.

제 32 항에 있어서, 국소적으로 사용되는 조성물, 비강 내로 사용되는 조성물 또는 안구에 사용되는 조성물 중에서 선택되는 조성물.

청구항 34.

제 1 항의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 제 33 항의 조성물을 제조하는 방법.

청구항 35.

제 1 항의 화합물 또는 이의 조성물 또는 약제의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하는 방법.

청구항 36.

제 35 항에 있어서, 상기 유효량은 약 0.1 ng/kg/day 내지 약 300 mg/kg/day인 방법.

청구항 37.

제 35 항에 있어서, 상기 증후군, 장애 또는 질환은 상승된 MCP-1 발현 또는 MCP-1 과잉 발현과 관련되거나, 또는 상승된 MCP-1 발현 또는 MCP-1 과잉 발현과 관련된 증후군, 장애 또는 질환을 수반하는 염증 상태인 방법.

청구항 38.

제 35 항에 있어서, 상기 증후군, 장애 또는 질환은 안과 질환, 포도막염, 아테롬성 동맥경화증, 류머티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염, 다발성 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 신염, 기관 동종 이식의 거절 반응, 폐 섬유증, 신부전, 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 망막염, 당뇨병성 세소혈관증, 결핵, 만성 폐색성 폐질환, 유육종증, 침입성 포도상구균 감염증, 백내장 수술 후의 염증, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 만성 두드러기, 천식, 알레르기성 천식, 치주병, 치주염, 치은염, 치육 질환, 확장형 심근증, 심근 경색, 심근염, 만성 심부전, 혈관 협착, 재협착, 재관류 장애, 사구체 신염, 고형 종양 및 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 악성 골수종, 호지킨병, 또는 방광암, 유방암, 경부암, 결장암, 폐암, 전립선암 또는 위암 중에서 선택되는 방법.

청구항 39.

제 35 항에 있어서, 제 1 항의 화합물 또는 이의 조성물 또는 약제의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 안과 질환, 류머티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염, 만성 폐색성 폐질환, 알레르기성 비염, 천식, 알레르기성 천식, 치주병을 예방, 치료 또는 개선하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 40.

제 39 항에 있어서, 상기 안과 질환은 포도막염 또는 알레르기성 결막염 중에서 선택되고, 치주병은 치주염, 치은염 또는 치육 질환 중에서 선택되는 방법.

청구항 41.

제 40 항에 있어서, 상기 포도막염은 급성, 재발성 또는 만성 포도막염 중에서 선택되는 방법.

청구항 42.

제 40 항에 있어서, 상기 포도막염은 전부 포도막염, 중간부 포도막염, 후부 포도막염 또는 전체 포도막염 중에서 선택되는 방법.

청구항 43.

제 35 항에 있어서, 제 1 항의 화합물 또는 이의 조성물 또는 약제의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 급성 포도막염, 재발성 포도막염, 만성 포도막염, 알레르기성 결막염, 류머티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염, 만성 폐색성 폐질환, 알레르기성 비염, 천식, 알레르기성 천식, 치주염, 치은염 또는 치육 질환을 예방, 치료 또는 개선하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 44.

제 35 항에 있어서, 하나 이상의 항염증제, 항감염제 또는 면역억제제와의 병용 요법에서 제 1 항의 화합물 또는 이의 조성물 또는 약제의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하는 것을 추가로 포함하는 방법.

명세서

기술분야

관련 출원의 상호 참조:

본 출원은 전체로서 본원에 참조로 인용되는 2004년 9월 28일자로 출원된 미국 가특허 출원 제60/613,922호에 대한 우선권을 주장한다.

본 발명은 주화성 사이토카인 수용체 2 (CCR2)의 길항제인 치환 디피페리딘 화합물, 약제학적 조성물, 및 이들을 사용하는 방법에 관한 것이다. 특히, CCR2 길항제는 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하는데 유용한 치환 디피페리딘 카복실산, 알콜 및 에스테르 화합물이다.

배경기술

CCR2는 케모카인 수용체로서 알려진 수용체의 GPCR 패밀리의 멤버로, 단구 및 메모리 T 림프구로 발현된다. CCR2 시그널 전달계는 포스포리파제 (PLC β_2), 단백질 키나제 (PKC) 및 지질 키나제 (PI-3 키나제)의 활성화를 포함한다.

주화성 사이토카인 (즉, 케모카인)은 비교적 저분자 단백질 (8 내지 10 kD)로, 세포 이동을 촉진시킨다. 케모카인 패밀리는 제 1 과 제 2의 고도로 보존된 시스테인 사이의 아미노산 잔기의 수에 의거하여 4개의 서브패밀리로 분할된다.

단구 주화성 단백질-1 (MCP-1)은 CC 케모카인 서브패밀리 (여기서, CC는 인접하는 제 1 시스테인 및 제 2 시스테인을 나타낸다)의 멤버로, 세포 표면 케모카인 수용체 2 (CCR2)에 결합한다. MCP-1은 강력한 주화성 인자로, CCR2에 결합한 후에, 염증 부위를 향해 단구 및 림프구 이동 (즉, 주화성)을 조절한다. MCP-1는 또한 심근 세포, 혈관 내피 세포, 섬유 아세포, 연골 세포, 평활근 세포, 폐포 세포, T 림프구, 마크로파지 등에 의해 발현된다.

단구가 염증 조직에 도입되어 마크로파지로 분화된 후에, 단구 분화는 종양 괴사 인자 α (TNF- α), 인터루킨-1 (IL-1), IL-8 (CXC 케모카인 서브패밀리의 멤버, 여기서 CXC는 제 1 시스테인과 제 2 시스테인 사이의 하나의 아미노산 잔기를 나타낸다), IL-12, 아라키돈산 대사물 (예를 들면, PGE $_2$ 및 LTB $_4$), 산소에서 유도된 유리 라디칼, 매트릭스 메탈로프로테이나제, 및 보체 성분을 포함하여, 각종 전염증성 미디어이터의 이차 공급원을 제공한다.

만성 염증성 질환의 동물 모델 연구로부터, 길항제에 MCP-1과 CCR2 사이의 결합 저해로 염증 반응을 억제하는 것으로 입증되었다. MCP-1과 CCR2 사이의 상호작용은 (참조 문헌: Rollins BJ, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, *Mol. Med. Today*, 1996, 2: 198; and Dawson J, et al., Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in disease, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2003 Feb, 7(1): 35-48) 건선, 포도막염, 아테롬성 동맥경화증, 류머티스 관절염, 다발성 경화증, 크론병, 신염, 기관 동종 이식의 거절 반응, 폐 섬유증, 신부전, 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 망막염, 당뇨병성 세소혈관증, 결핵, 유육종증, 침입성 포도상구균감염증, 백내장 수술 후의 염증, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 만성 두드러기, 만성 폐색성 폐질환 (COPD), 알레르기성 천식, 치주병, 치주염, 치은염, 치육 질환, 확장형 심근증, 심근 경색, 심근염, 만성 심부전, 혈관 협착, 재협착, 재관류 장애, 사구체 신염, 고형 종양 및 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 악성 골수종, 호지킨병, 및 방광암, 유방암, 경부암, 결장암, 폐암, 전립선암 및 위암 등의 염증성 질환 병리에 관여하고 있다.

단구 이동은 MCP-1 길항제 (MCP-1의 항체 또는 가용성 불활성 프래그먼트)에 의해 억제되는데, 이는 관절염, 천식 및 포도막염의 발달을 억제하는 것으로 알려져 있다. MCP-1 및 CCR2 녹아웃 (KO) 마우스로부터, 염증성 병변으로의 단구 침윤이 상당히 감소되는 것으로 입증되었다. 또한, 이러한 KO 마우스는 실험적 알레르기성 뇌척수염 (EAE, 인간 MS 모

델), 바퀴 알레르겐 유발성 천식, 아테롬성 동맥경화증 및 포도막염의 발달에 내성을 나타낸다. 류머티스 관절염 및 크론병 환자는 MCP-1 발현 및 마크로파지의 침윤 수의 감소에 상관관계가 있는 용량의 TNF- α 길항제 (예를 들면, 모노클로날 항체 및 가용성 수용체)로 처리하는 동안에 개선되었다.

MCP-1은 먼저 진단기 알레르기에 걸린 대부분의 환자의 비점막에 발견되는 계절성 및 만성 알레르기성 비염의 병인에 관여하고 있다. MCP-1은 또한 시험관 내에서의 호염기구로부터 히스타민 방출을 유도하는 것으로 밝혀졌다. 알레르기 상태 시에, 알레르겐 및 히스타민은 알레르기성 비염에 걸린 사람의 비점막에서의 MCP-1 및 다른 케모카인의 발현을 일으키는 (즉, 상승시키는) 것으로 나타나며, 이러한 환자에서의 양의 피드백 루프의 존재를 제안한다.

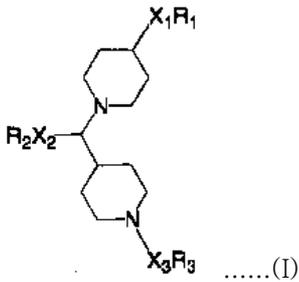
염증 부위로의 MCP-1 유발성 단구 및 림프구 이동으로 인한 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하기 위한 소분자 CCR2 길항제에 대한 필요성이 요구된다.

본 명세서에 인용된 모든 문서는 참조로 포함된다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약:

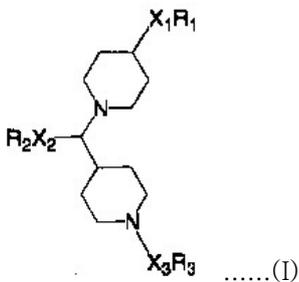
본 발명은 CCR2 길항제로, 이를 필요로 하는 환자의 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하는데 유용한 일반식 (I)의 치환 디페리딘 화합물 또는 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체를 제공한다:



본 발명은 또한 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하는 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명:

본 발명은 일반식 (I)의 화합물, 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체에 관한 것이다:



상기 식에서,

X₁은 존재하지 않거나, 알킬, 카보닐, 알킬카바모일 또는 알킬카바모일알킬이고;

R_1 은 아릴 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 아릴 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시, 술폰알킬, 알킬카복시 또는 알킬카보닐알콕시로 치환됨), 알킬카복시, 알킬카보닐알콕시, 알콕시카복시, 알콕시카보닐알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 술폰아미노, 술폰아미노알킬, 알킬술폰아미노, 알킬술폰아미노알킬, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일 또는 카바모일알킬로 치환된다)이며;

X_2 는 존재하지 않거나 알킬이고;

R_2 는 하이드록시, 할로젠, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 포르밀, 아실, 술폰알킬 또는 카보닐알콕시로 치환됨), 시아노, 니트로, 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 옥시아실, 옥시아실아릴, 옥시아크릴일, 옥시아크릴일아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨), 옥시카보닐알콕시, 아미노아실아미노, 아미노아실아미노알킬, 카바모일, 카바모일알킬, 우레아 또는 우레아알킬이며;

X_3 는 카보닐, 카복실, 아실, 아실옥시, 아크릴일, 카보닐알킬, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 알킬카바모일, 티오카바모일 또는 이미노메틸아미노카보닐이고, 여기서 X_3 가 카보닐알콕시이면, R_3 는 임의로 존재하며;

R_3 는 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬 또는 아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨)로 치환된다.

본 발명의 일례는 X_1 이 존재하지 않거나, 알킬 또는 알킬카바모일알킬인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 X_1 이 알킬 또는 알킬카바모일알킬인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 X_1 이 존재하지 않는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_1 이 페닐 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 페닐 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 알킬하이드록시, 니트로, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시, 술폰알킬, 알킬카복시 또는 알킬카보닐알콕시로 치환됨), 알킬카복시, 알킬카보닐알콕시, 알콕시카복시, 알콕시카보닐알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 술폰아미노, 술폰아미노알킬, 알킬술폰아미노, 알킬술폰아미노알킬, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일 또는 카바모일알킬로 치환된다)인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_1 이 아릴 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 아릴 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 알킬하이드록시, 니트로, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시, 술폰알킬, 알킬카복시 또는 알킬카보닐알콕시로 치환됨), 알킬카복시, 알킬카보닐알콕시, 알콕시카복시, 알콕시카보닐알콕시, 술폰아미노, 술폰아미노알킬, 알킬술폰아미노, 알킬술폰아미노알킬, 카복시, 아실 또는 카보닐알콕시로 치환된다)인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_1 이 페닐 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 페닐 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 알킬하이드록시, 니트로, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시, 술폰알킬, 알킬카복시 또는 알킬카보닐알

콕시로 치환됨), 알킬카복시, 알킬카보닐알콕시, 알콕시카복시, 알콕시카보닐알콕시, 술폰닐아미노, 술폰닐아미노알킬, 알킬술폰닐아미노, 알킬술폰닐아미노알킬, 카복시, 아실 또는 카보닐알콕시로 치환된다)인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R₁이 아릴 또는 헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 아릴 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 아미노(임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시 또는 술폰닐알킬로 치환됨), 카복시, 아실 또는 카보닐알콕시로 치환된다)인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R₁이 페닐 또는 헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 페닐 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 아미노(임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시 또는 술폰닐알킬로 치환됨), 카복시, 아실 또는 카보닐알콕시로 치환된다)인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 X₂가 존재하지 않는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 X₂가 알킬인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R₂가 하이드록시, 할로젠, 아미노(임의로 하나 이상의 알킬, 포르밀, 아실, 술폰닐알킬 또는 카보닐알콕시로 치환됨), 시아노, 니트로, 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 옥시아실, 옥시아실아릴, 옥시아크릴일, 옥시아크릴일아릴(아릴이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨), 옥시카보닐알콕시, 아미노아실아미노, 아미노아실아미노알킬, 카바모일, 카바모일알킬, 우레아 또는 우레아알킬인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R₂가 하이드록시, 할로젠, 아미노(임의로 하나 이상의 알킬, 포르밀, 아실, 술폰닐알킬 또는 카보닐알콕시로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 옥시아실, 옥시아크릴일아릴(아릴이 임의로 하나 이상의 할로젠 또는 니트로로 치환됨), 옥시카보닐알콕시, 아미노아실아미노, 아미노아실아미노알킬, 카바모일 또는 우레아알킬인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R₂가 하이드록시, 할로젠, 아미노(임의로 하나 이상의 알킬, 포르밀, 아실, 술폰닐알킬 또는 카보닐알콕시로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 옥시아실, 옥시아크릴일페닐(페닐이 임의로 하나 이상의 할로젠 또는 니트로로 치환됨), 옥시카보닐알콕시, 아미노아실아미노, 아미노아실아미노알킬, 카바모일 또는 우레아알킬인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 X₃가 카보닐, 아실, 아실옥시, 아크릴일, 카보닐알킬, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 티오카바밀 또는 이미노메틸아미노카보닐이고, 여기서 X₃가 카보닐알콕시이면, R₃가 임의로 존재하는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 X₃가 카보닐, 아실, 아실옥시, 아크릴일, 카보닐알킬, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 티오카바밀 또는 이미노메틸아미노카보닐이고, 여기서 X₃가 카보닐알콕시이면, R₃가 임의로 존재하는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R₃가 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬 또는 페닐(페닐이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨)로 치환되는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R₃가 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬,

티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬 또는 아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨)로 치환되는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_3 가 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬 또는 페닐 (페닐이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨)로 치환되는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_3 가 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 니트로, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카보닐알콕시 또는 아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 할로젠으로 치환됨)로 치환되는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_3 가 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 니트로, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카보닐알콕시 또는 아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 할로젠으로 치환됨)로 치환되는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_3 가 임의로 아릴로 치환되는 사이클로알킬 (여기서, 아릴이 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬로 치환됨)인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_3 가 임의로 아릴로 치환되는 사이클로알킬 (여기서, 아릴이 임의로 하나 이상의 할로젠으로 치환됨)인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_3 가 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일 또는 카바모일알킬로 치환되는 아릴인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_3 가 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 하이드록시, 니트로, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카복시, 아실, 카보닐알콕시, 카바모일 또는 카바모일알킬로 치환되는 페닐인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_3 가 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 니트로, 티오알킬, 티오알킬트리할로 또는 카보닐알콕시로 치환되는 아릴인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_3 가 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시트리할로, 니트로, 티오알킬, 티오알킬트리할로 또는 카보닐알콕시로 치환되는 페닐인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_3 가 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 아미노 또는 아미노알킬로 치환되는 헤테로사이클릴인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 R_3 가 임의로 하나 이상의 할로젠으로 치환되는 헤테로사이클릴인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다.

본 발명의 일례는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다:

상기 식에서,

X₁은 존재하지 않거나, 알킬 또는 알킬카바모일알킬이고;

R₁은 아릴 또는 헤테로사이클릴 (여기서, 헤테로사이클릴은 임의로 존재하는 질소 원자를 갖고, 질소 원자는 임의로 산화되며, 아릴 및 헤테로사이클릴은 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록시, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 아실, 카보닐알콕시 또는 술폰알킬로 치환됨), 카복시, 아실 또는 카보닐알콕시로 치환된다)이며;

X₂는 존재하지 않거나 알킬이고;

R₂는 하이드록시, 할로젠, 아미노 (임의로 하나 이상의 알킬, 포르밀, 아실, 술폰알킬 또는 카보닐알콕시로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 옥시아실, 옥시아크릴일아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 할로젠 또는 니트로로 치환됨), 옥시 카보닐알콕시, 아미노아실아미노, 아미노아실아미노알킬, 카바모일 또는 우레아알킬이며;

X₃는 카보닐, 아실, 아실옥시, 아크릴일, 카보닐알킬, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 티오카바밀 또는 이미노메틸아미노카보닐이고, 여기서 X₃가 카보닐알콕시이면, R₃는 임의로 존재하며;

R₃는 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 각각 임의로 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 알킬트리할로, 알콕시 트리할로, 니트로, 티오알킬, 티오알킬트리할로, 카보닐알콕시 또는 아릴 (아릴이 임의로 하나 이상의 할로겐으로 치환됨)로 치환된다.

본 발명의 일례는 X₂R₂, X₁R₁ 및 X₃R₃이 하기 기 중에서 의존적으로 선택되는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다:

Cpd	X ₂ R ₂	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃
1	CO ₂ H	-4-Cl-phenyl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
2	CO ₂ H	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
3	C(O)OCH ₃	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
4	CO ₂ H	-4-Cl-phenyl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
5	CO ₂ H	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
6	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
7	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
8	CO ₂ H	-5-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
9	CO ₂ H	-5-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
10	CO ₂ H	-indol-1-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
11	CO ₂ H	-CH ₂ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
12	CO ₂ H	-CH ₂ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl

Cpd	X ₂ R ₂	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃
13	(S)-CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
14	(R)-CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
15	CO ₂ H	-5-OH-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
16	CO ₂ H	-5-OH-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
17	CO ₂ H	-5-NHC(O)CH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
18	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
19	CO ₂ H	-5-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
20	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3,4-Cl ₂ -phenyl
21	CO ₂ H	-1-C(O)CH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
22	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-F ₂ -phenyl
23	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-4-CF ₃ -phenyl
24	CO ₂ H	-6-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
25	CO ₂ H	-6-Cl-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
26	CO ₂ H	-5-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
27	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-phenyl
28	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3,5-F ₂ -phenyl
29	CO ₂ H	-5-NHSO ₂ CH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
30	CO ₂ H	-5-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
31	CO ₂ H	-6-Cl-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
32	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-phenyl
33	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3,5-Cl ₂ -phenyl
34	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-4-Cl-phenyl
35	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-CF ₃ -phenyl
36	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-Br-4-F-phenyl
37	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-4-OCH ₃ -phenyl
38	CO ₂ H	-6-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
39	CO ₂ H	-6-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
40	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3,4-F ₂ -phenyl
41	CO ₂ H	-4-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
42	CO ₂ H	-7-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
43	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=S)NH-phenyl
44	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=S)NH-2,4-F ₂ -phenyl
45	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=S)NH-3,5-Cl ₂ -phenyl
46	CO ₂ H	-6-Cl-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
47	CO ₂ H	-5-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
48	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-Cl-4-F-phenyl
49	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-Cl-4-CH ₃ -phenyl

Cpd	X ₂ R ₂	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃
50	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=NH)NHC(O)-3,4-Cl ₂ -phenyl
51	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=NH)NHC(O)-3,5-F ₂ -phenyl
52	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=NH)NHC(O)-3,4,5-F ₃ -phenyl
53	CO ₂ H	-5-NHSO ₂ CH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
54	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=NH)NHC(O)-3-F-phenyl
55	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=S)NH-3,5-F ₂ -phenyl
56	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=S)NH-3-Br-phenyl
57	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-CF ₃ -4-Cl-phenyl
58	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-CF ₃ -4-F-phenyl
59	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-4-NO ₂ -phenyl
60	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-4-Br-phenyl
61	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-4-CH ₃ -phenyl
62	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-F-phenyl
63	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-(OCH ₃) ₂ -phenyl
64	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=S)NH-3,4-Cl ₂ -phenyl
65	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-CF ₃ -5-F-phenyl
66	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3,4-(OCH ₃) ₂ -phenyl
67	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-Cl-4-OCH ₃ -phenyl
68	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-4-C(O)OCH ₃ -phenyl
69	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-4-OCH ₃ -phenyl
70	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-CH ₃ -phenyl
71	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-Br-phenyl
72	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-OCH ₃ -phenyl
73	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=NH)NHC(O)-3-CF ₃ -phenyl
74	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-F-4-CH ₃ -phenyl
75	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-F-4-CF ₃ -phenyl
76	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-Cl-4-F-phenyl
77	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-4-F-phenyl
78	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=S)NH-4-CH ₃ -phenyl
79	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=S)NH-3-CF ₃ -phenyl
80	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(=S)NH-4-CF ₃ -phenyl
81	CO ₂ H	-5-NHC(O)O-C(CH ₃) ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
82	CO ₂ H	-6-NHSO ₂ CH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
83	CO ₂ H	-5-NH ₂ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
84	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NHCH ₂ -3,4-Cl ₂ -phenyl
85	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-Br-phenyl
86	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-Cl-phenyl

Cpd	X ₂ R ₂	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃
87	C(O)OCH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
88	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-4-Cl-phenyl
89	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-4-Br-phenyl
90	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-4-F-phenyl
91	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-F-phenyl
92	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-NO ₂ -phenyl
93	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-Cl-phenyl
94	CO ₂ H	-5-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)NH-3,4-Cl ₂ -phenyl
95	CO ₂ H	-6-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)NH-3,4-Cl ₂ -phenyl
96	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-4-CF ₃ -phenyl
97	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-CF ₃ -phenyl
98	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-CH ₃ -phenyl
99	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-4-CH ₃ -phenyl
100	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3,4-(CH ₃) ₂ -phenyl
101	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-CH ₃ -4-Br-phenyl
102	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-CH ₃ -4-F-phenyl
103	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-thien-2-yl
104	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-thien-3-yl
105	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-F-4-CH ₃ -phenyl
106	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-CF ₃ -4-CH ₃ -phenyl
107	C(O)NH ₂	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
108	CO ₂ H	-7-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
109	CO ₂ H	-5-NHSO ₂ CH ₃ -indol-3-yl	C(O)NH-3,4-Cl ₂ -phenyl
110	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-2,3-Cl ₂ -phenyl
111	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-2,4-Cl ₂ -phenyl
112	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
113	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-F ₂ -phenyl
114	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)CH ₂ O-3,4-Cl ₂ -phenyl
115	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)(CH ₂) ₂ -3,4-Cl ₂ -phenyl
116	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
117	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-2-F-4-Cl-phenyl
118	C(O)OCH ₃	-7-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
119	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-CF ₃ -phenyl
120	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(=S)NH-3-CF ₃ -phenyl
121	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
122	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(=S)NH-3,4-Cl ₂ -phenyl
123	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)NH-3,4-Cl ₂ -phenyl

Cpd	X ₂ R ₂	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃
124	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(=S)NH-3,5-F ₂ -phenyl
125	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-2,3,4-F ₃ -phenyl
126	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-2,4,5-Cl ₃ -phenyl
127	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-4-SCH ₃ -phenyl
128	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(=NH)NHC(O)-3,4-Cl ₂ -phenyl
129	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)NH-3,5-F ₂ -phenyl
130	CH ₂ N(CH ₃) ₂	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
131	CH ₂ OH	-7-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)OC(CH ₃) ₃
132	CH ₂ OH	-6-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
133	CH ₂ OH	-7-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
134	CH ₂ N-(SO ₂ CH ₃) ₂	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
135	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3,5-(CH ₃) ₂ -phenyl
136	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3,5-(CF ₃) ₂ -phenyl
137	CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
138	CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,4-F ₂ -phenyl
139	CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
140	CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-2,4,5-F ₃ -phenyl
141	CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)NH-3,4-F ₂ -phenyl
142	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-4-SCF ₃ -phenyl
143	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-4-OCF ₃ -phenyl
144	CO ₂ H	-indol-3-yl	C(O)NH-3-SCH ₃ -phenyl
145	CO ₂ H	-4-C(O)OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
146	CO ₂ H	-5-C(O)OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
147	CO ₂ H	-5-CO ₂ H-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
148	CO ₂ H	-CH ₂ C(O)NH-benzyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
149	CO ₂ H	-CH ₂ C(O)NH-benzyl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
150	CO ₂ H	-pyrrol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
151	CO ₂ H	-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
152	C(O)O-CH ₂ CH ₃	-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
153	CH ₂ OH	-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
154	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)-benzo[<i>b</i>]furan-2-yl
155	CH ₂ OH	-pyrazol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
156	CH ₂ OH	-pyrazol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
157	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)-5-Cl-benzo[<i>b</i>]furan-2-yl
158	CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl

Cpd	X ₂ R ₂	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃
159	CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-phenyl
160	CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)-5-Cl-benzo[<i>b</i>]furan-2-yl
161	CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3-Br-4-F-phenyl
162	CH ₂ OH	-5-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
163	CH ₂ OH	-6-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
164	CH ₂ OH	-5-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
165	CH ₂ OH	-6-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
166	CH ₂ OH	-5-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
167	CH ₂ OH	-6-OCH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
168	CH ₂ OH	-5-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
169	CH ₂ OH	-5-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-4-F-phenyl
170	CH ₂ OH	-5-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
171	CH ₂ OH	-5-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
172	CH ₂ OH	-5-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-Br-4-F-phenyl
173	CH ₂ OH	-indazol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
174	CH ₂ OH	-benzoimidazol-2-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
175	CH ₂ OH	-benzoimidazol-2-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
176	CH ₂ OH	-benzoimidazol-2-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
177	CO ₂ H	-indazol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
178	CO ₂ H	-5-NH ₂ -1H-pyrrolo[3,2- <i>b</i>]pyridin-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
179	CO ₂ H	-5-NH ₂ -1H-pyrrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
180	(<i>S</i>)-CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
181	(<i>R</i>)-CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
182	CH ₂ OH	-pyridin-4-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
183	CH ₂ OH	-pyridin-4-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
184	CH ₂ OH	-pyridin-4-yl	C(O)CH=CH-3-CF ₃ -phenyl
185	CH ₂ OH	-pyridin-4-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
186	CH ₂ OH	-pyridin-4-yl	C(O)CH=CH-3-Br-4-F-phenyl
187	(<i>S</i>)-CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
188	(<i>R</i>)-CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
189	CH ₂ OH	-benzo[1,3]dioxol-5-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
190	CH ₂ OH	-benzo[1,3]dioxol-5-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
191	CH ₂ OH	-5-NH ₂ -1H-pyrrolo[3,2- <i>b</i>]pyridin-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
192	CH ₂ OH	-4-F-phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
193	CH ₂ OH	-4-F-phenyl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl

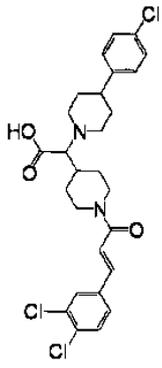
Cpd	X ₂ R ₂	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃
194	CH ₂ OH	-thiazol-2-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
195	CH ₂ OH	-thiazol-2-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
196	CH ₂ OH	-thiazol-2-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
197	CH ₂ OH	-3-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
198	CH ₂ OH	-5-NHSO ₂ CH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
199	CH ₂ OC(O)- CH=CH-3,5- F ₂ -phenyl	-5-NHSO ₂ CH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
200	CH ₂ OH	-pyridin-2-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
201	CH ₂ OH	-5-NHSO ₂ CH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
202	CH ₂ OH	-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin- 3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
203	CH ₂ OH	-2-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
204	CO ₂ H	-2-CH ₃ -indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
205	CH ₂ OH	-7-oxy-1H-pyrrolo[2,3- b]pyridin-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
206	CO ₂ H	-4-NHSO ₂ CH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
207	CO ₂ H	-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin- 3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
208	CH ₂ OH	-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin- 3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
209	CH ₂ OH	-4-NHSO ₂ CH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
210	CH ₂ OH	-4-NHSO ₂ CH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
211	CO ₂ H	-6-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
212	CH ₂ OH	-indol-3-yl	C(O)-2-(3,4-Cl ₂ -phenyl)- cyclopropyl
213	CH ₂ NH- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
214	CH ₂ NH- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
215	CH ₂ NH- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
216	CH ₂ NH- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-CH ₃ -phenyl
217	CH ₂ NH- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)NH-3,4-Cl ₂ -phenyl
218	CH ₂ NH- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-CF ₃ -phenyl
219	CH ₂ NH- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-thien-3-yl
220	CH ₂ NH- C(O)H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl

Cpd	X ₂ R ₂	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃
221	CH ₂ NH- C(O)H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
222	CH ₂ NH- C(O)H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
223	CH ₂ NH- C(O)H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-CH ₃ -phenyl
224	CH ₂ NH- C(O)H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-CF ₃ -phenyl
225	CH ₂ NH- C(O)H	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-thien-3-yl
226	CH ₂ NH- C(O)H	-indol-3-yl	C(O)NH-3,4-Cl ₂ -phenyl
227	C(O)NH ₂	-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin- 3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
228	CH ₂ NH- C(O)NH- CH ₂ CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
229	CH ₂ NH- C(O)NH- CH ₂ CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
230	CH ₂ NH- C(O)NH- CH ₂ CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
231	CH ₂ NH- C(O)NH- CH ₂ CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-CH ₃ -phenyl
232	CH ₂ NH- C(O)NH- CH ₂ CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-CF ₃ -phenyl
233	CH ₂ NH- C(O)NH- CH ₂ CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-Br-4-F-phenyl
234	CH ₂ O- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)OC(CH ₃) ₃
235	CH ₂ O- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
236	CH ₂ O- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
237	CH ₂ O- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
238	CH ₂ NH- C(O)OCH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
239	CH ₂ NH- C(O)OCH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl

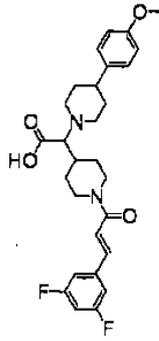
Cpd	X ₂ R ₂	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃
240	CH ₂ NH- C(O)OCH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
241	CH ₂ NH- C(O)OCH ₃	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3-CH ₃ -phenyl
242	CH ₂ O- C(O)CH ₃	-indol-3-yl	C(O)NH-3,4-Cl ₂ -phenyl
243	CH ₂ O- C(O)CH ₃	-{5-N[C(O)CH ₃ -SO ₂ CH ₃]}- indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
244	CH ₂ OH	-4-Cl-phenyl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
245	CH ₂ Cl	-4-Cl-phenyl	C(O)CH=CH-3,4-Cl ₂ -phenyl
246	CH ₂ OH	-4-Cl-phenyl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
247	CH ₂ Cl	-4-Cl-phenyl	C(O)CH=CH-4-CF ₃ -phenyl
248	CH ₂ OH	-furo[2,3-b]pyridin-3-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
249	CH ₂ OH	-4-Cl-phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
250	CH ₂ O- C(O)OCH ₃	-4-Cl-phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
251	CH ₂ OC(O)- CH=CH-4- NO ₂ -phenyl	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-4-NO ₂ -phenyl
252	CH ₂ NH- C(O)CH ₂ - N(CH ₃) ₂	-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
253	CH ₂ OH	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH≡CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
254	CH ₂ OH	-5-F-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,4-F ₂ -phenyl
255	CH ₂ OCH ₃	-4-OCH ₃ -phenyl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
256	CH ₂ OH	-5,6-Cl ₂ -1H-benzoimidazol- 2-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl
257	CH ₂ OH	-5,6-Cl ₂ -1H-benzoimidazol- 2-yl	C(O)CH=CH-3,4,5-F ₃ -phenyl
258	CH ₂ OH	-4-Cl-phenyl	C(O)CH=CH-4-Cl-phenyl
259	CH ₂ OH	-5-OH-indol-3-yl	C(O)CH=CH-3,5-F ₂ -phenyl

<주> Cpd: 화합물; phenyl: 페닐; -yl: -일; indol: 인돌; benzyl: 벤질; pyridin-: 피리딘-; pyrazol-: 피라졸-; -benzo: -벤조; furan: 푸란; benzoimidazol-: 벤조이미다졸-; dioxol-: 디옥솔-; -pyrrolo: -피롤로; thiazol-: 티아졸-; cyclopropyl: 사이클로프로필; thien-: 티엔-; -furo: 푸로

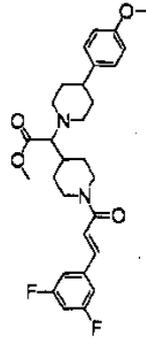
본 발명의 일례는 하기식으로 나타내는 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염, 이성질체, 프로드러그, 대사산물 또는 다형체이다:



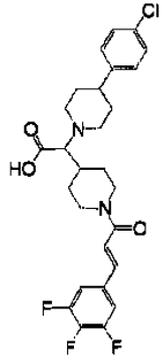
Cpd 1



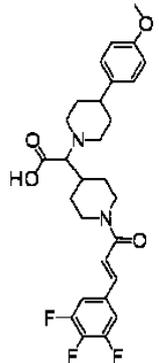
Cpd 2



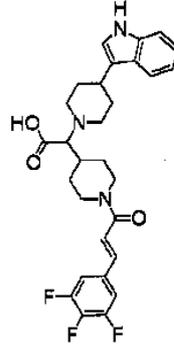
Cpd 3



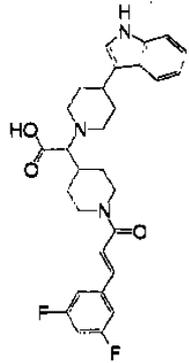
Cpd 4



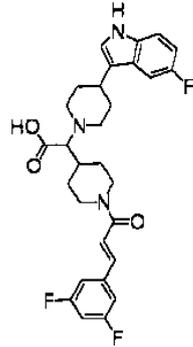
Cpd 5



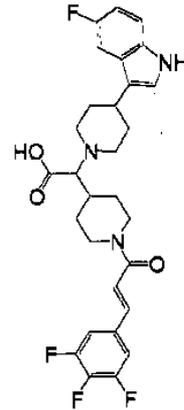
Cpd 6



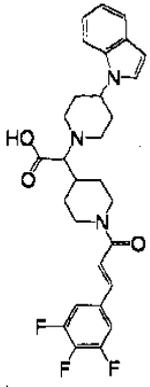
Cpd 7



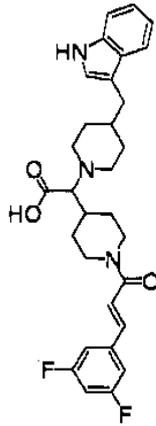
Cpd 8



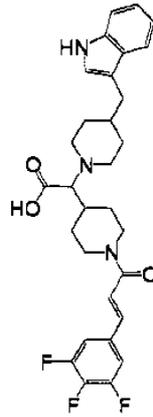
Cpd 9



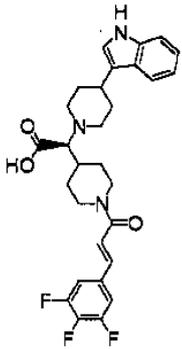
Cpd 10



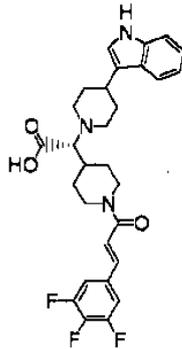
Cpd 11



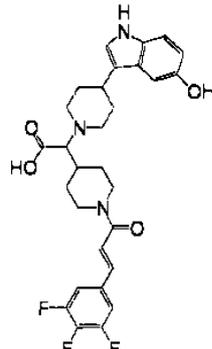
Cpd 12



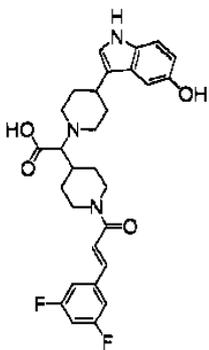
Cpd 13



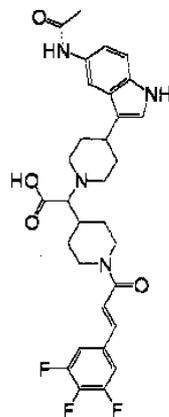
Cpd 14



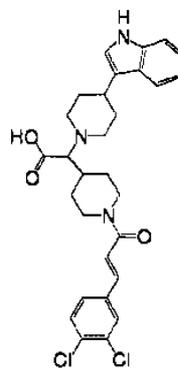
Cpd 15



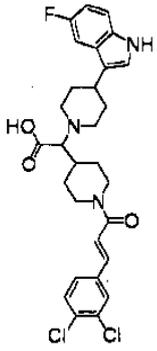
Cpd 16



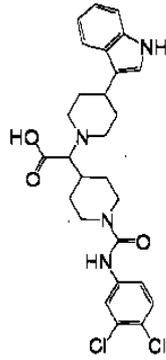
Cpd 17



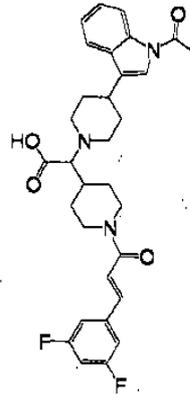
Cpd 18



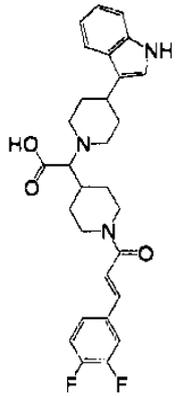
Cpd 19



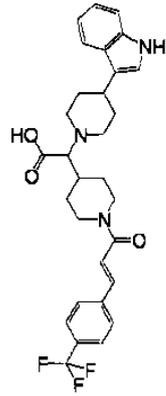
Cpd 20



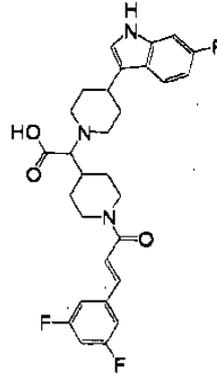
Cpd 21



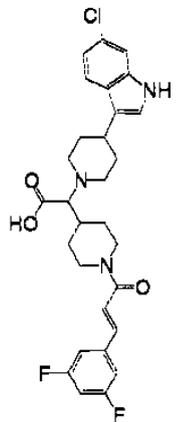
Cpd 22



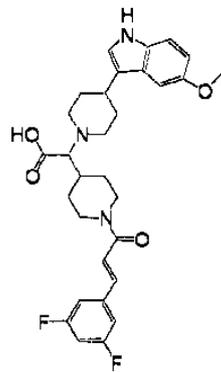
Cpd 23



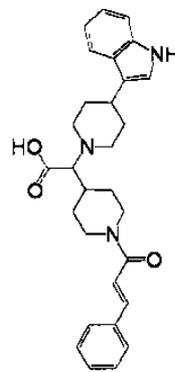
Cpd 24



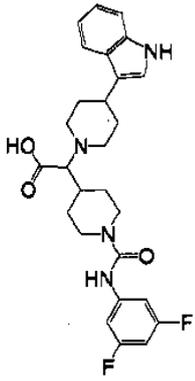
Cpd 25



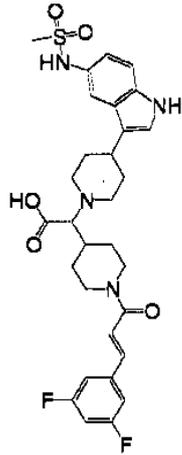
Cpd 26



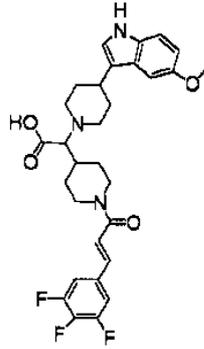
Cpd 27



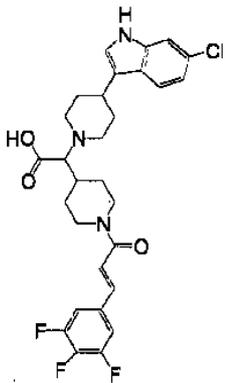
Cpd 28



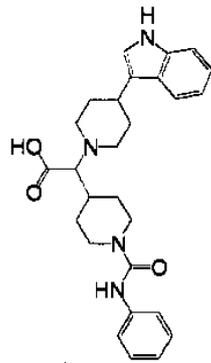
Cpd 29



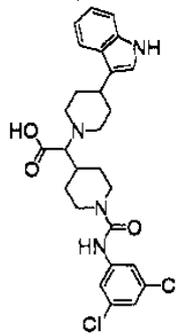
Cpd 30



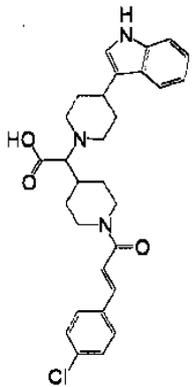
Cpd 31



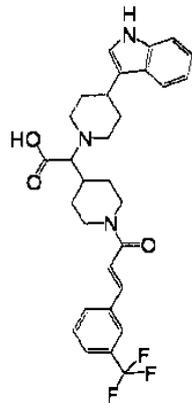
Cpd 32



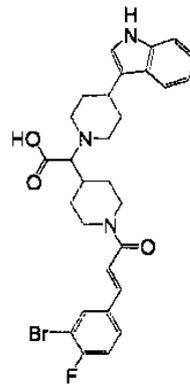
Cpd 33



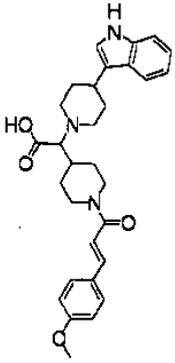
Cpd 34



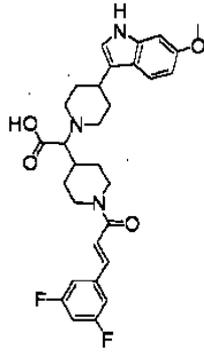
Cpd 35



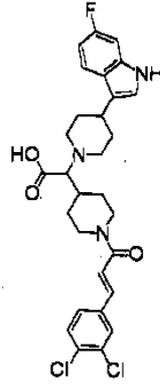
Cpd 36



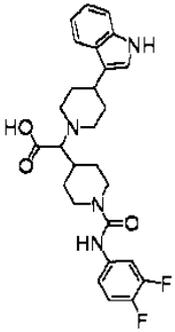
Cpd 37



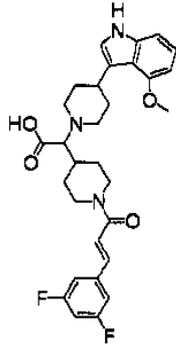
Cpd 38



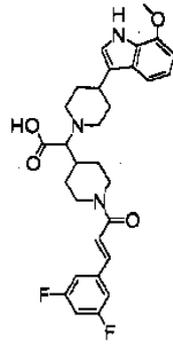
Cpd 39



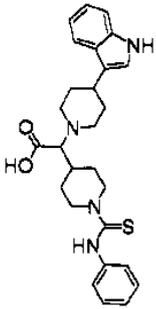
Cpd 40



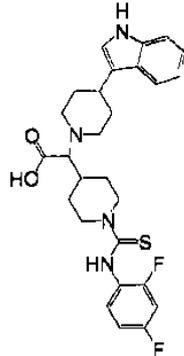
Cpd 41



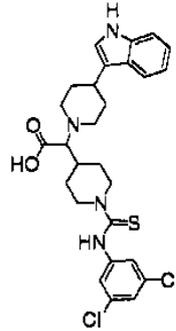
Cpd 42



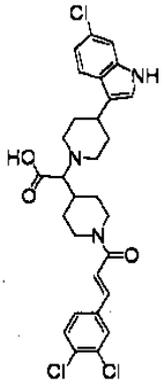
Cpd 43



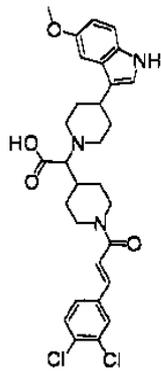
Cpd 44



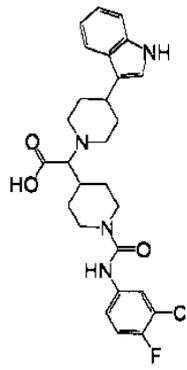
Cpd 45



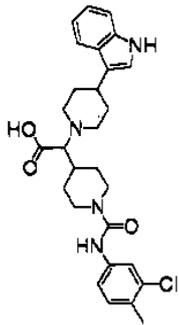
Cpd 46



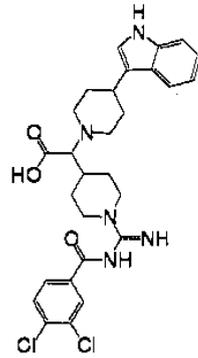
Cpd 47



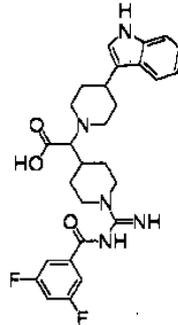
Cpd 48



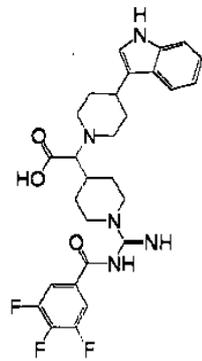
Cpd 49



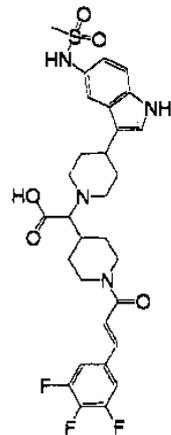
Cpd 50



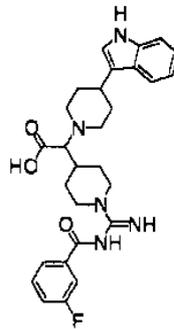
Cpd 51



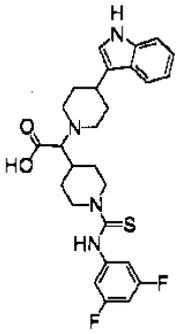
Cpd 52



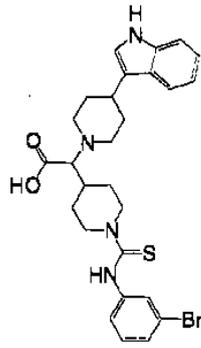
Cpd 53



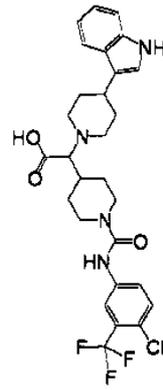
Cpd 54



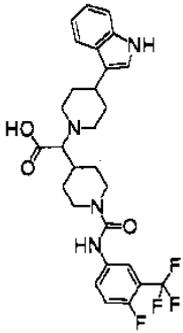
Cpd 55



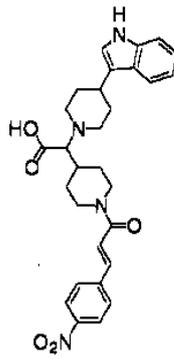
Cpd 56



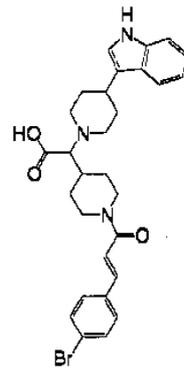
Cpd 57



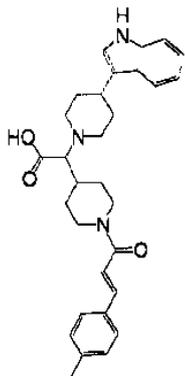
Cpd 58



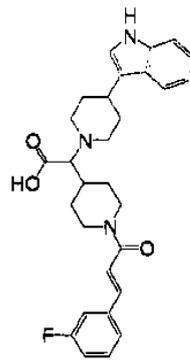
Cpd 59



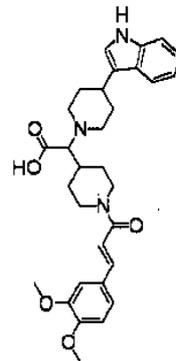
Cpd 60



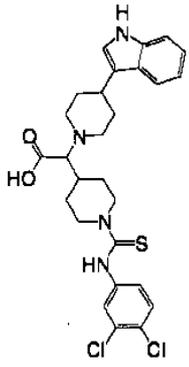
Cpd 61



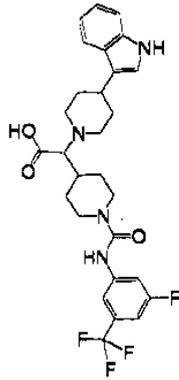
Cpd 62



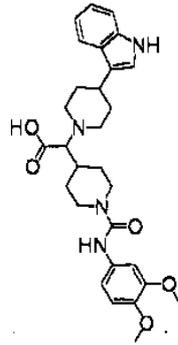
Cpd 63



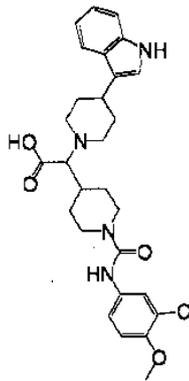
Cpd 64



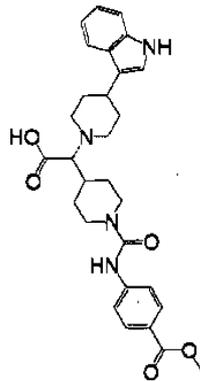
Cpd 65



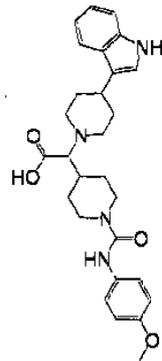
Cpd 66



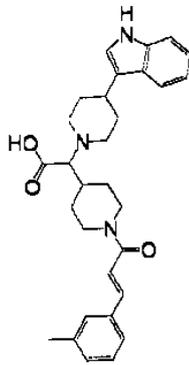
Cpd 67



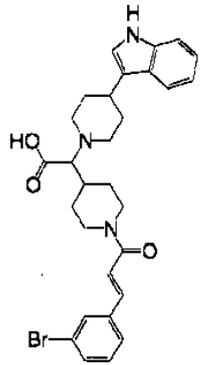
Cpd 68



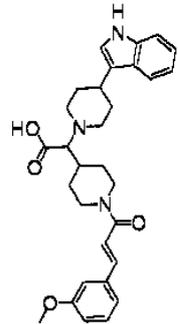
Cpd 69



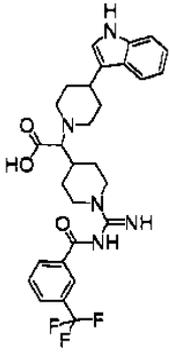
Cpd 70



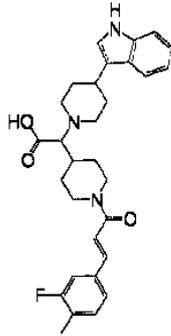
Cpd 71



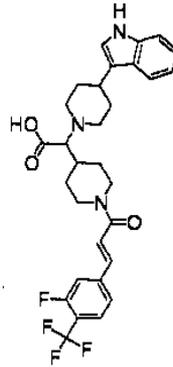
Cpd 72



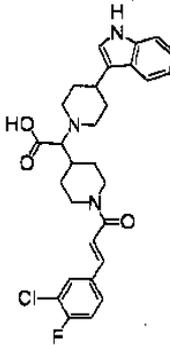
Cpd 73



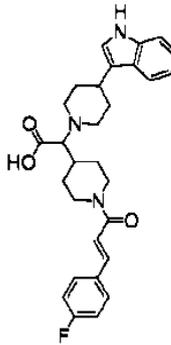
Cpd 74



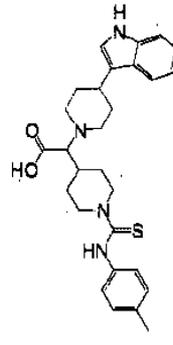
Cpd 75



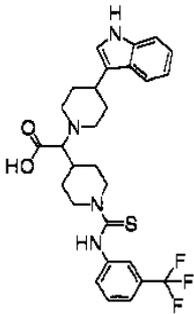
Cpd 76



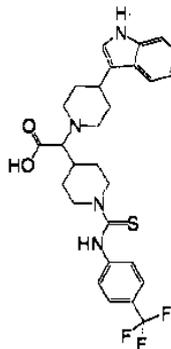
Cpd 77



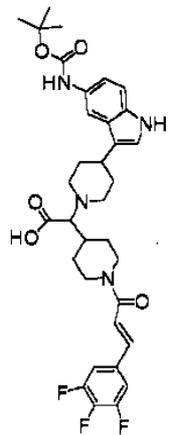
Cpd 78



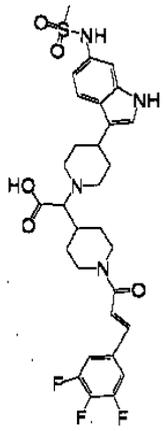
Cpd 79



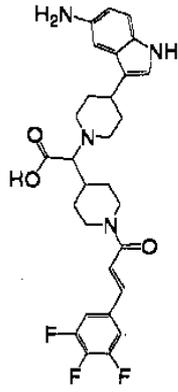
Cpd 80



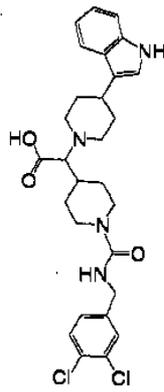
Cpd 81



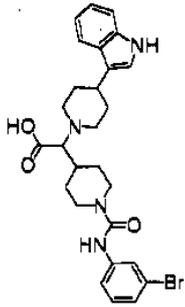
Cpd 82



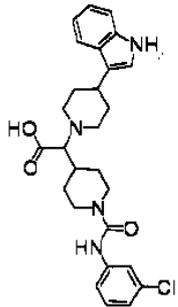
Cpd 83



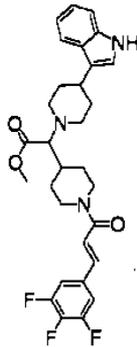
Cpd 84



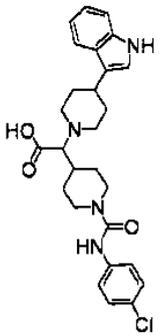
Cpd 85



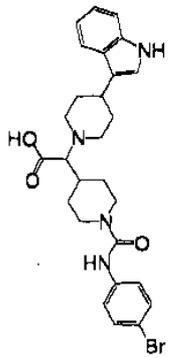
Cpd 86



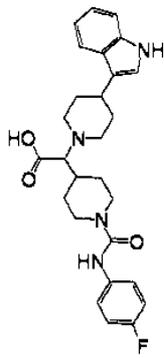
Cpd 87



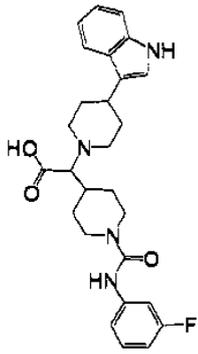
Cpd 88



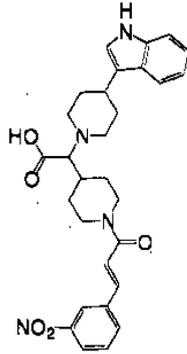
Cpd 89



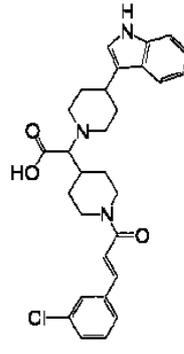
Cpd 90



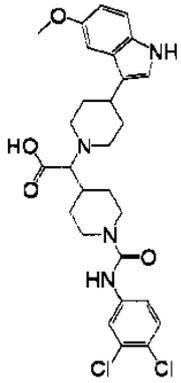
Cpd 91



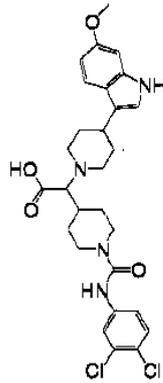
Cpd 92



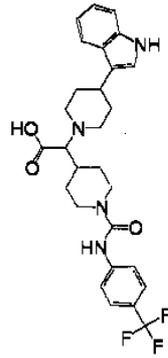
Cpd 93



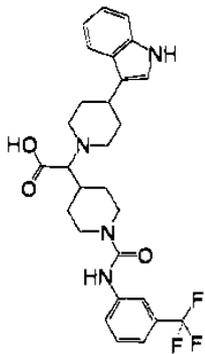
Cpd 94



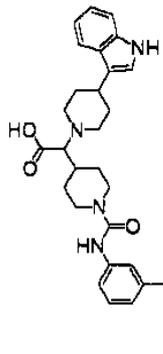
Cpd 95



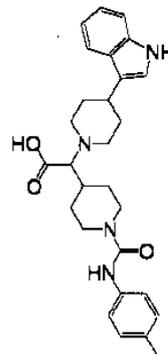
Cpd 96



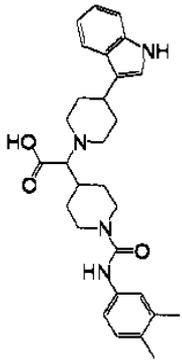
Cpd 97



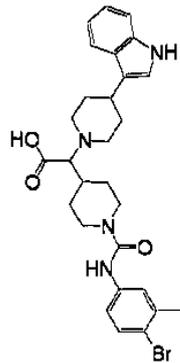
Cpd 98



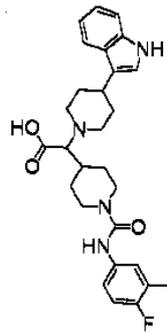
Cpd 99



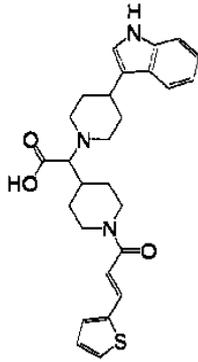
Cpd 100



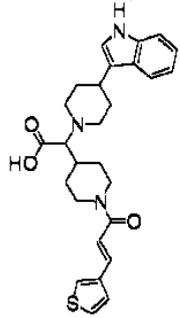
Cpd 101



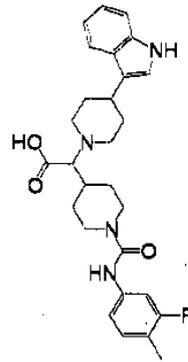
Cpd 102



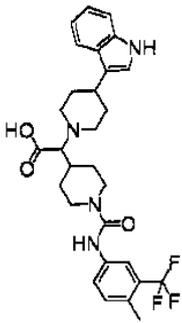
Cpd 103



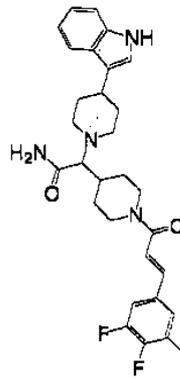
Cpd 104



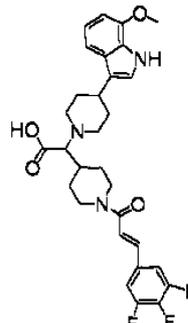
Cpd 105



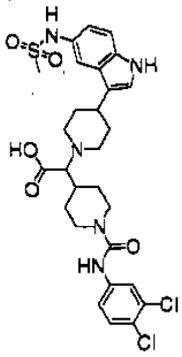
Cpd 106



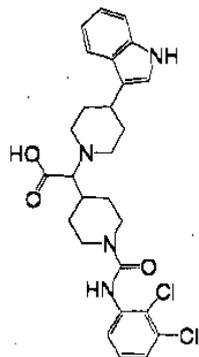
Cpd 107



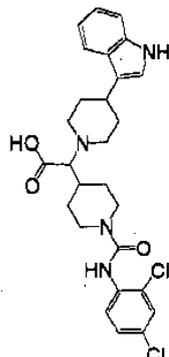
Cpd 108



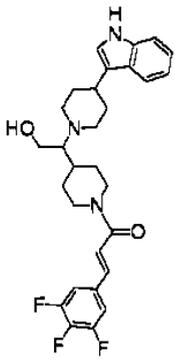
Cpd 109



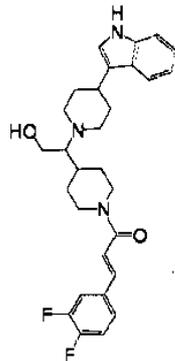
Cpd 110



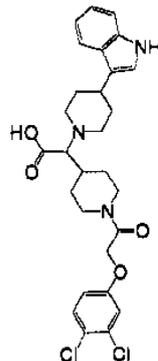
Cpd 111



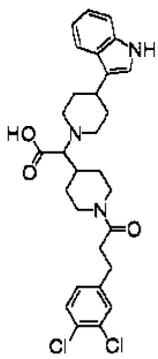
Cpd 112



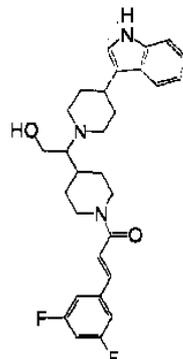
Cpd 113



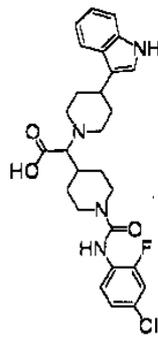
Cpd 114



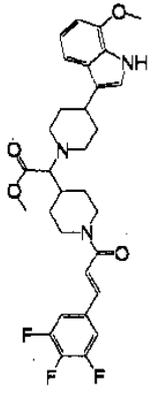
Cpd 115



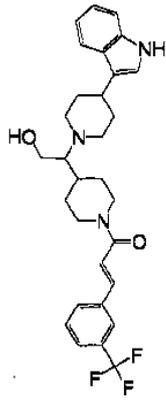
Cpd 116



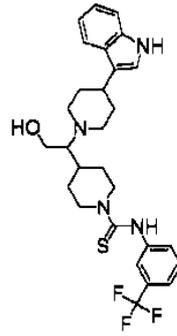
Cpd 117



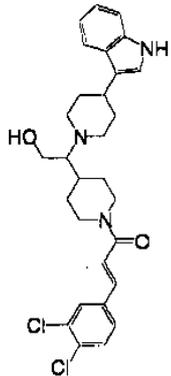
Cpd 118



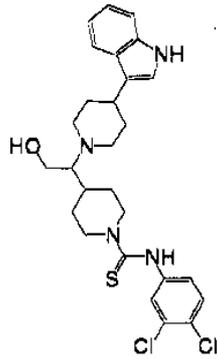
Cpd 119



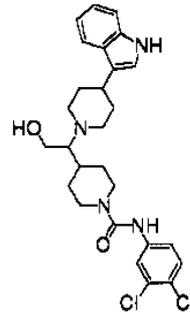
Cpd 120



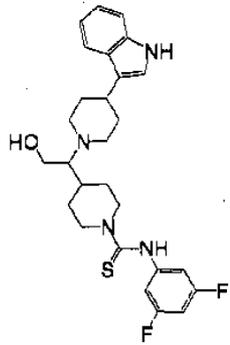
Cpd 121



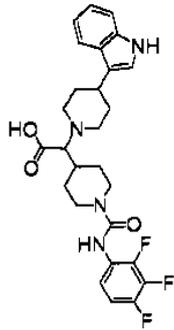
Cpd 122



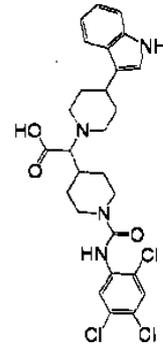
Cpd 123



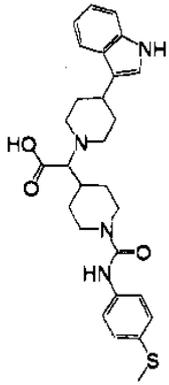
Cpd 124



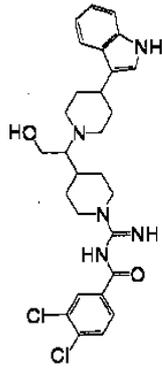
Cpd 125



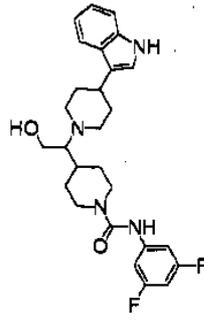
Cpd 126



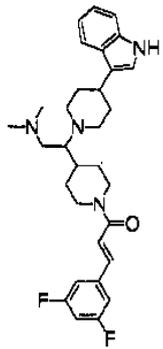
Cpd 127



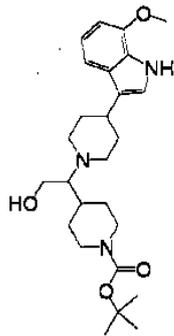
Cpd 128



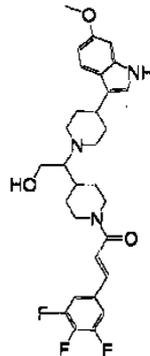
Cpd 129



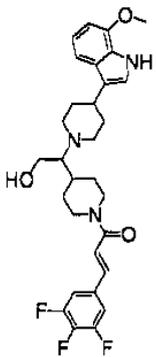
Cpd 130



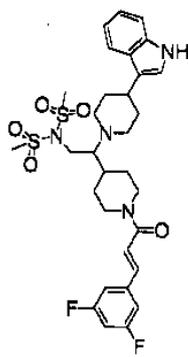
Cpd 131



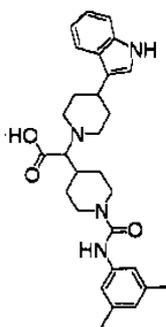
Cpd 132



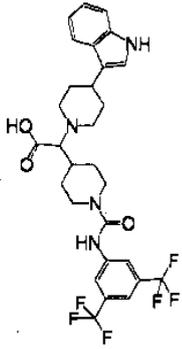
Cpd 133



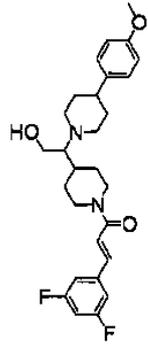
Cpd 134



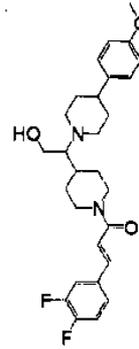
Cpd 135



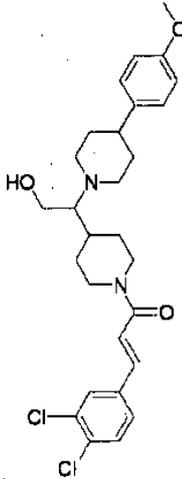
Cpd 136



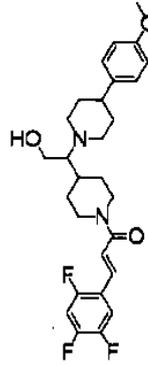
Cpd 137



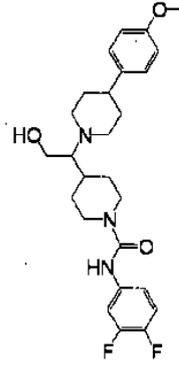
Cpd 138



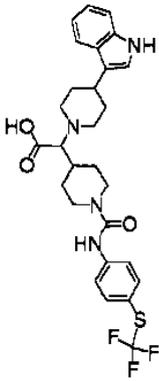
Cpd 139



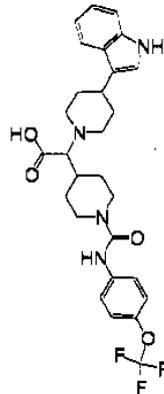
Cpd 140



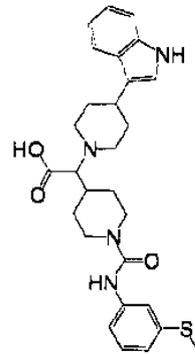
Cpd 141



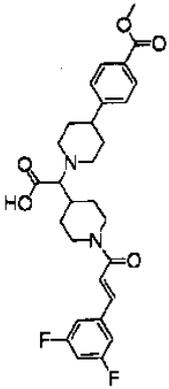
Cpd 142



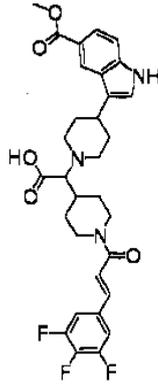
Cpd 143



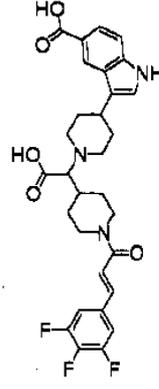
Cpd 144



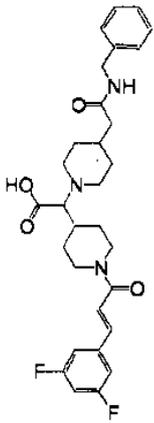
Cpd 145



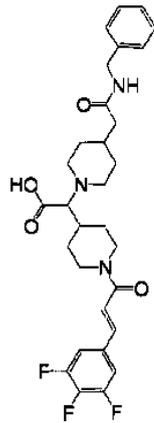
Cpd 146



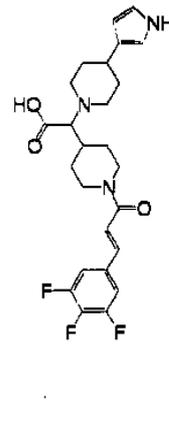
Cpd 147



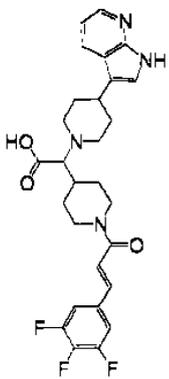
Cpd 148



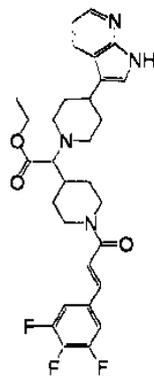
Cpd 149



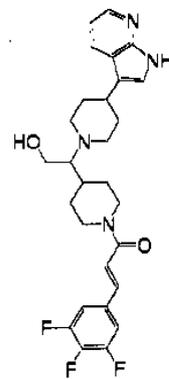
Cpd 150



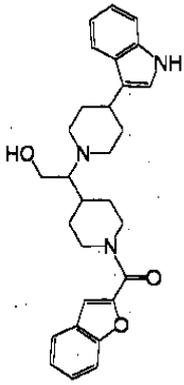
Cpd 151



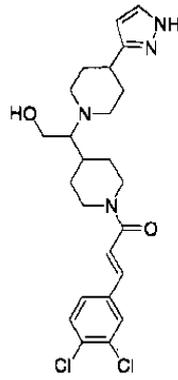
Cpd 152



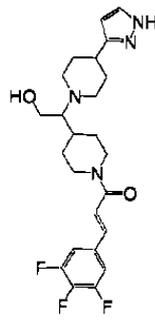
Cpd 153



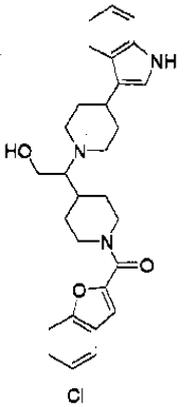
Cpd 154



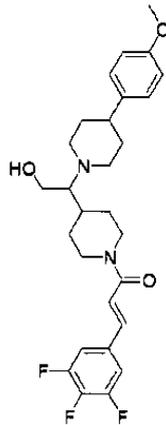
Cpd 155



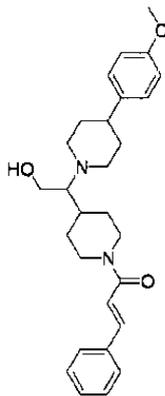
Cpd 156



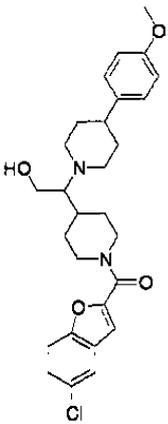
Cpd 157



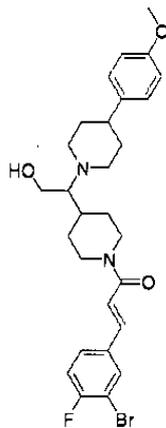
Cpd 158



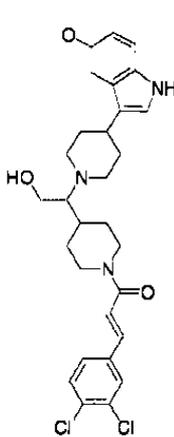
Cpd 159



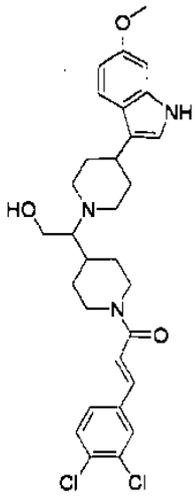
Cpd 160



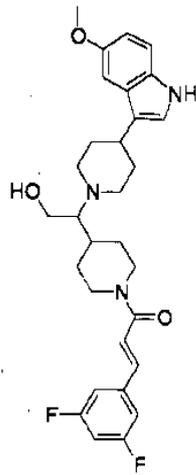
Cpd 161



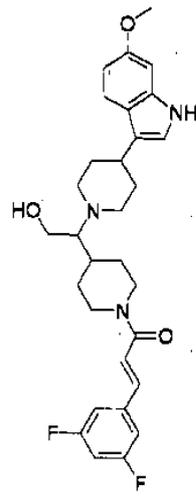
Cpd 162



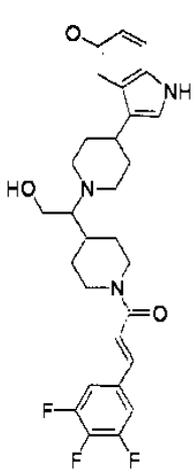
Cpd 163



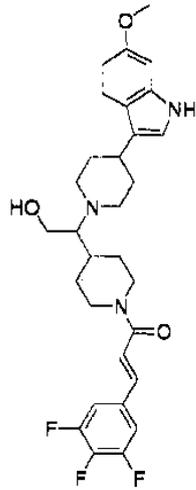
Cpd 164



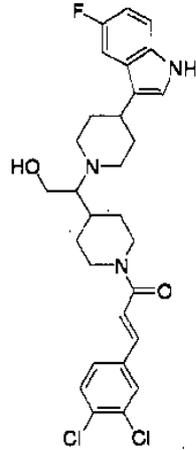
Cpd 165



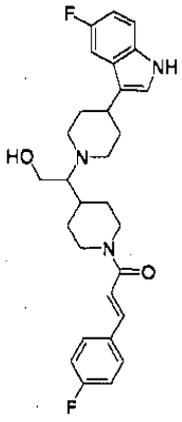
Cpd 166



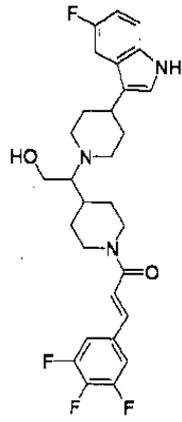
Cpd 167



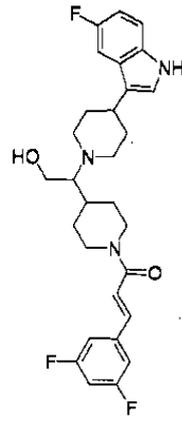
Cpd 168



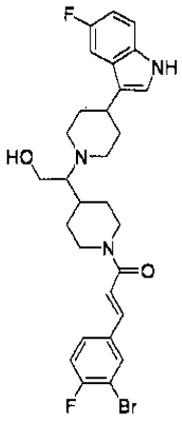
Cpd 169



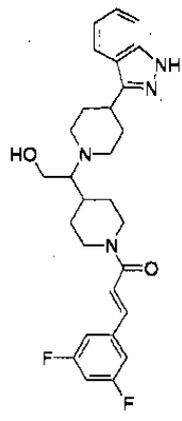
Cpd 170



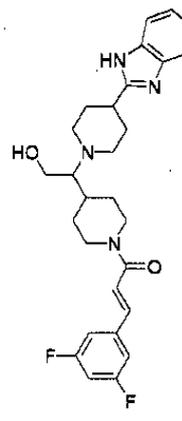
Cpd 171



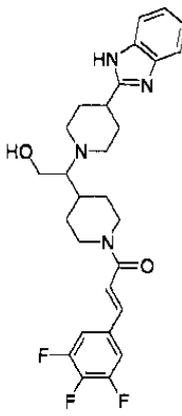
Cpd 172



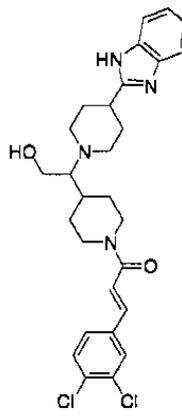
Cpd 173



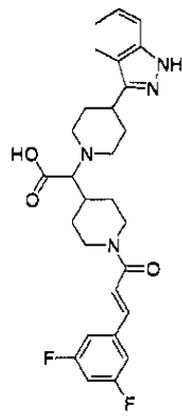
Cpd 174



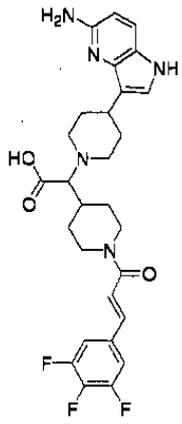
Cpd 175



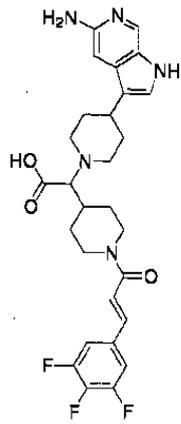
Cpd 176



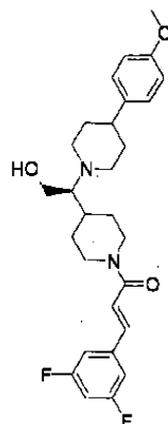
Cpd 177



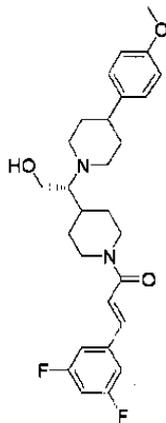
Cpd 178



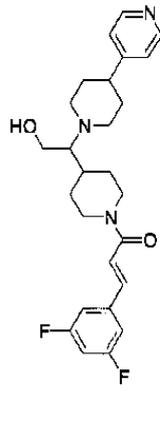
Cpd 179



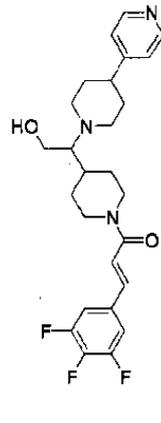
Cpd 180



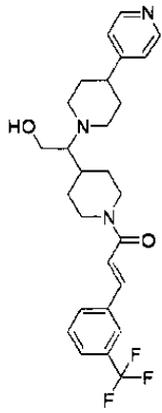
Cpd 181



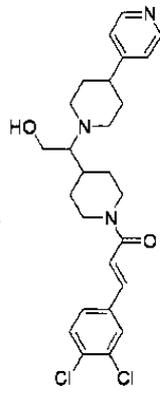
Cpd 182



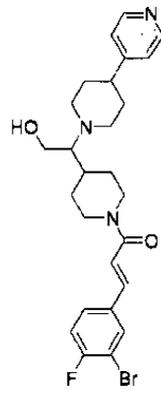
Cpd 183



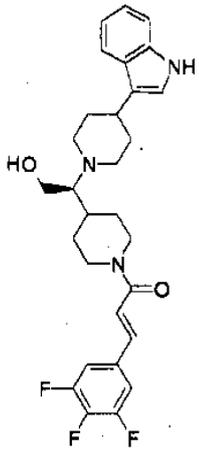
Cpd 184



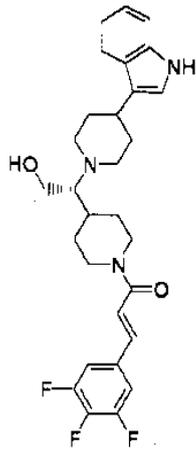
Cpd 185



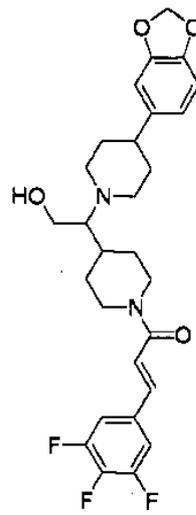
Cpd 186



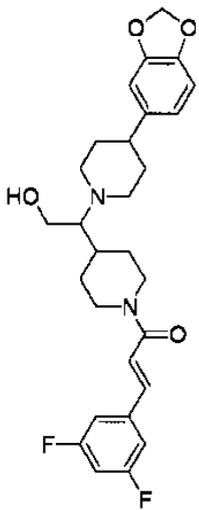
Cpd 187



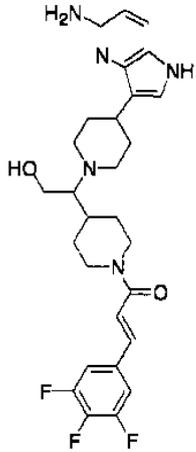
Cpd 188



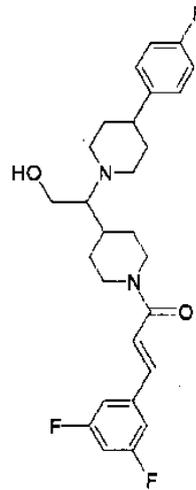
Cpd 189



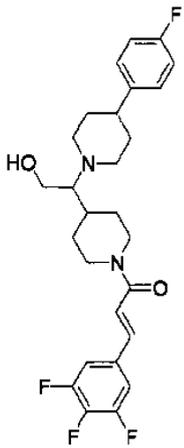
Cpd 190



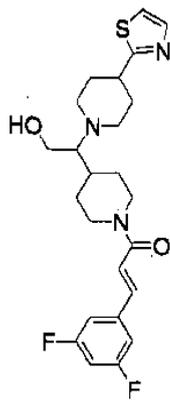
Cpd 191



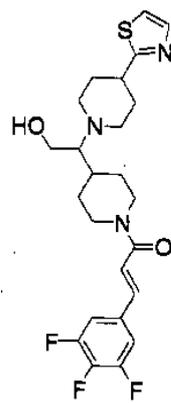
Cpd 192



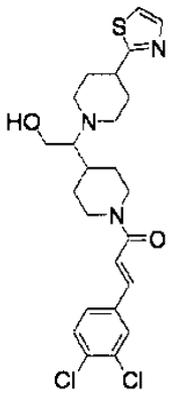
Cpd 193



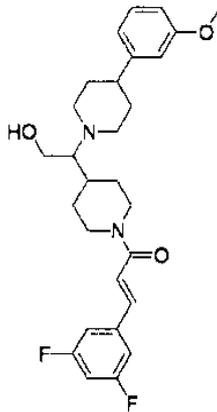
Cpd 194



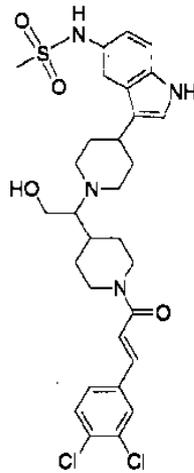
Cpd 195



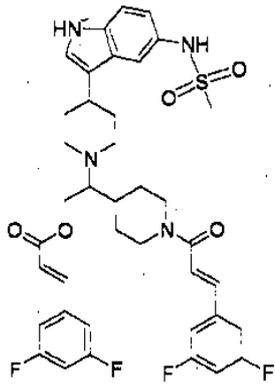
Cpd 196



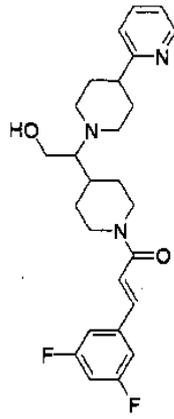
Cpd 197



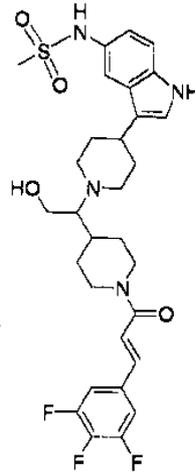
Cpd 198



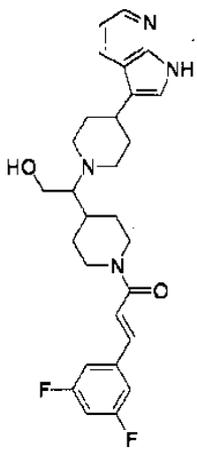
Cpd 199



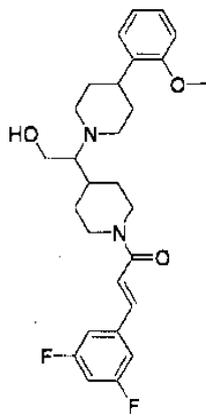
Cpd 200



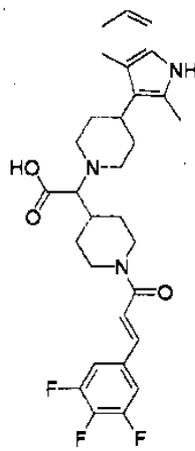
Cpd 201



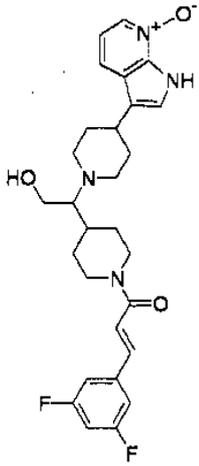
Cpd 202



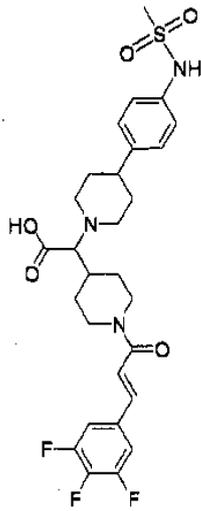
Cpd 203



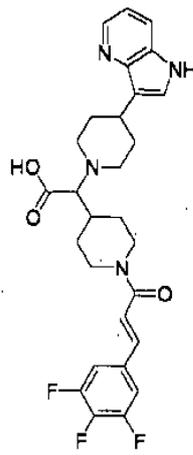
Cpd 204



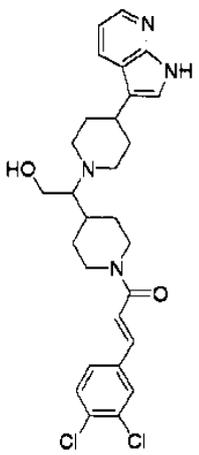
Cpd 205



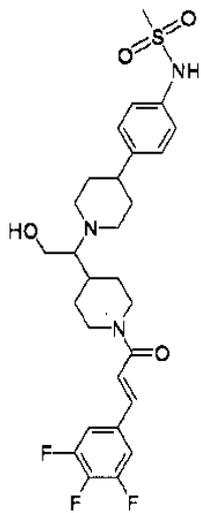
Cpd 206



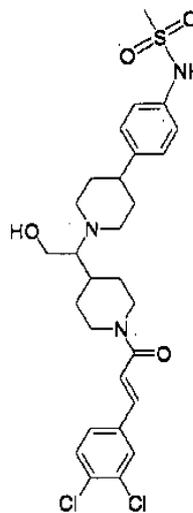
Cpd 207



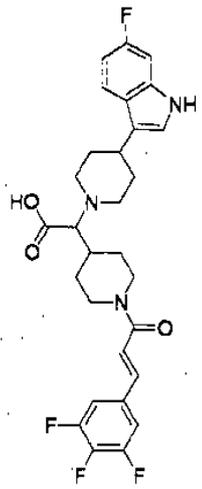
Cpd 208



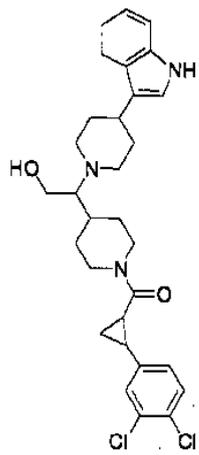
Cpd 209



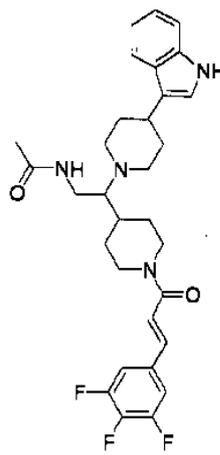
Cpd 210



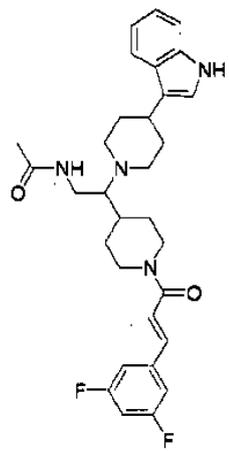
Cpd 211



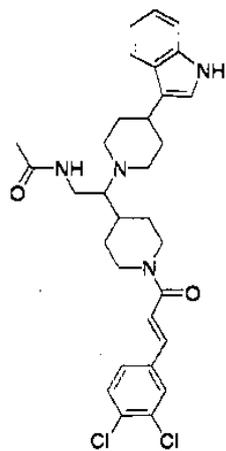
Cpd 212



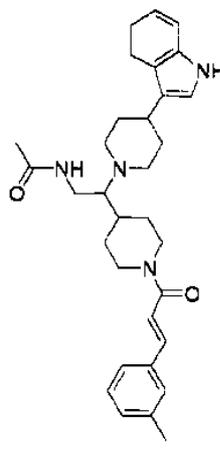
Cpd 213



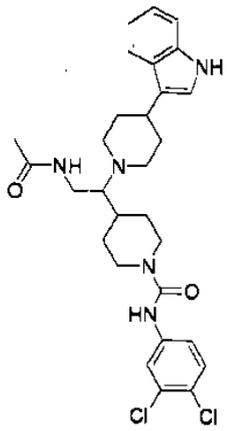
Cpd 214



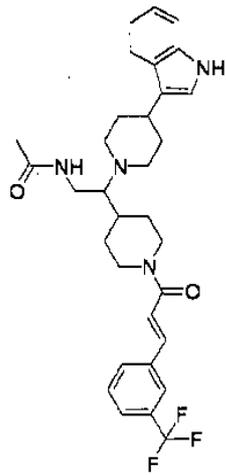
Cpd 215



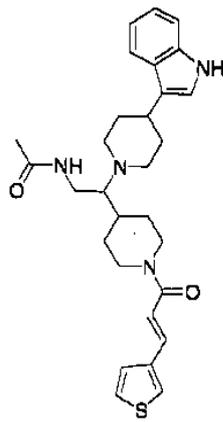
Cpd 216



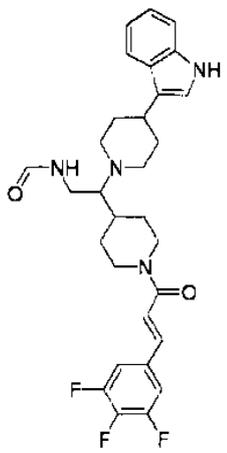
Cpd 217



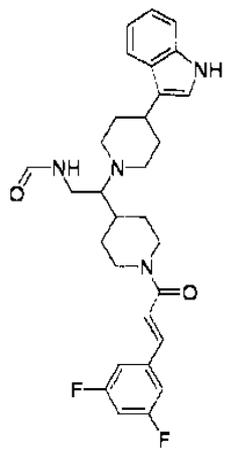
Cpd 218



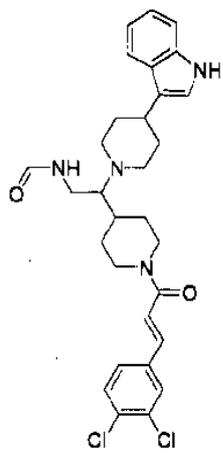
Cpd 219



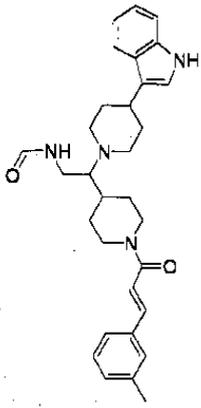
Cpd 220



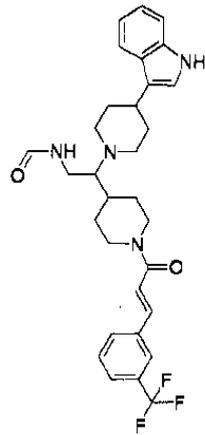
Cpd 221



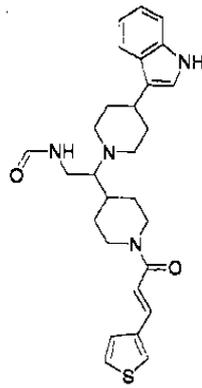
Cpd 222



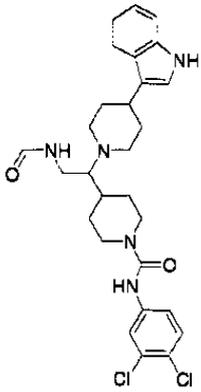
Cpd 223



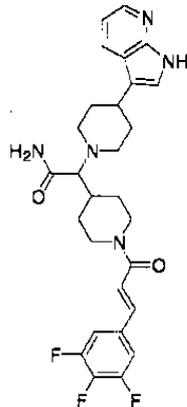
Cpd 224



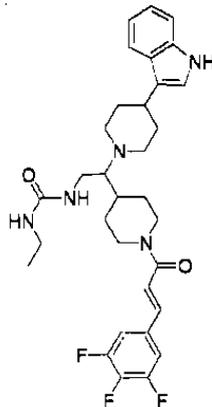
Cpd 225



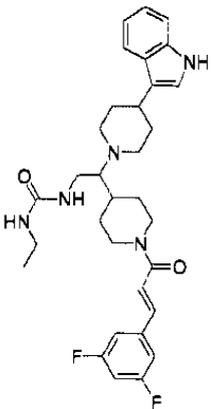
Cpd 226



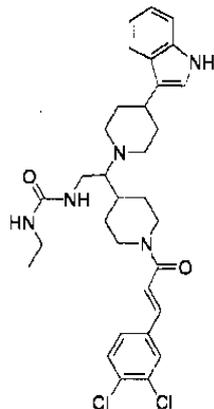
Cpd 227



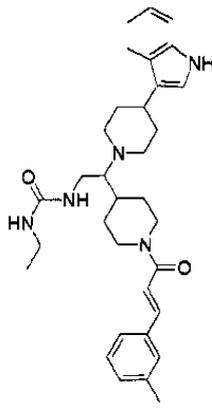
Cpd 228



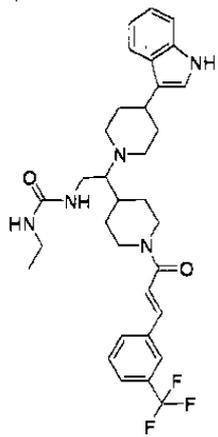
Cpd 229



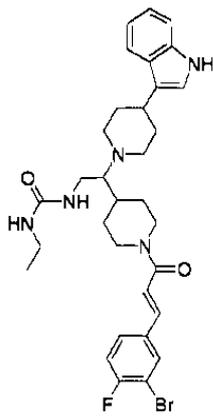
Cpd 230



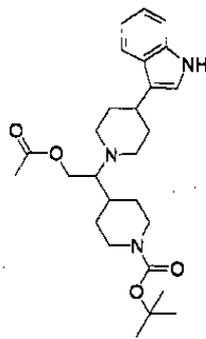
Cpd 231



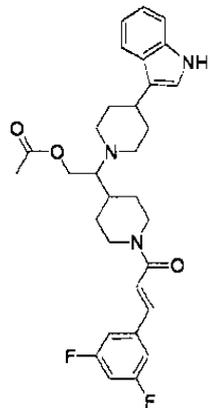
Cpd 232



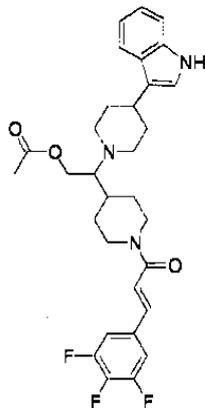
Cpd 233



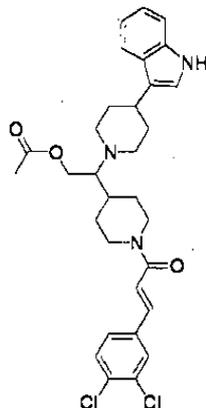
Cpd 234



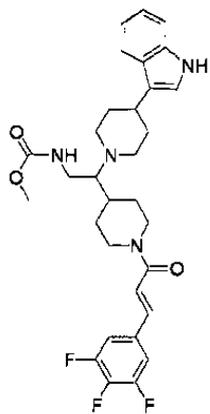
Cpd 235



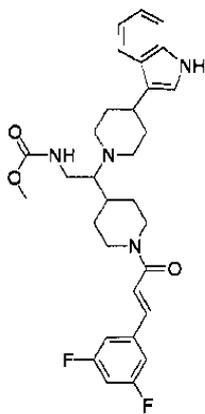
Cpd 236



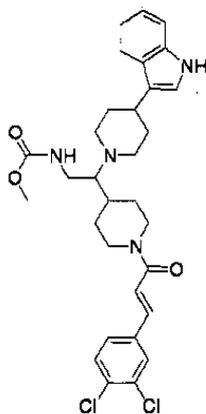
Cpd 237



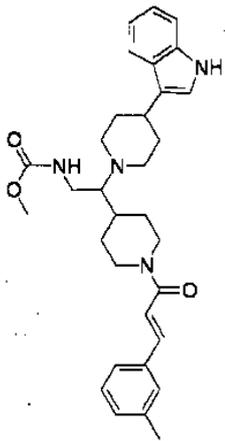
Cpd 238



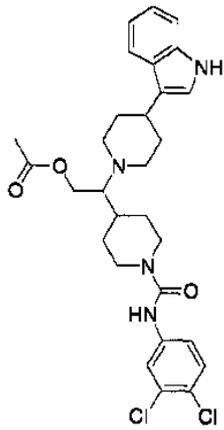
Cpd 239



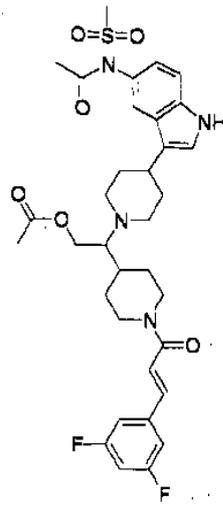
Cpd 240



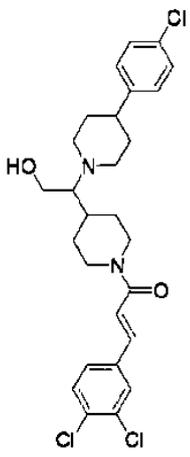
Cpd 241



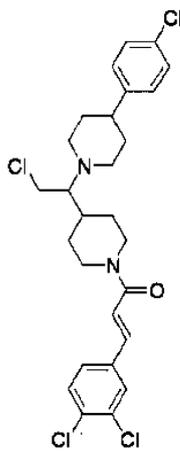
Cpd 242



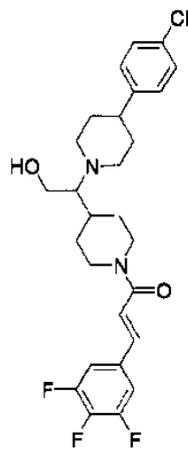
Cpd 243



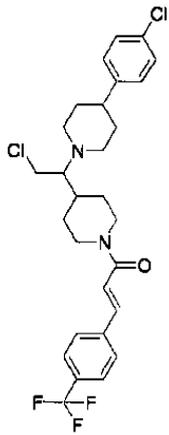
Cpd 244



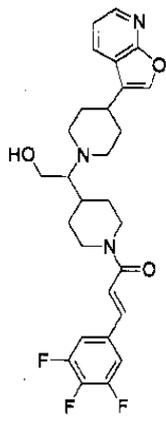
Cpd 245



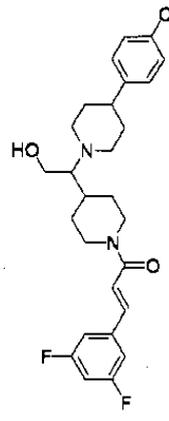
Cpd 246



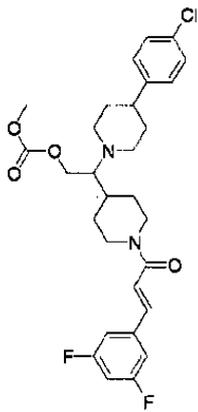
Cpd 247



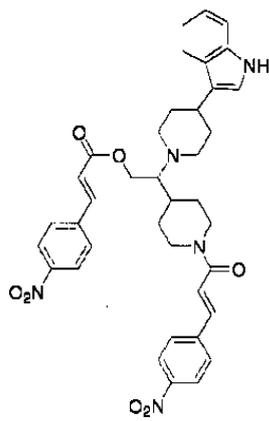
Cpd 248



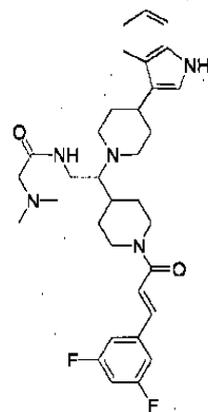
Cpd 249



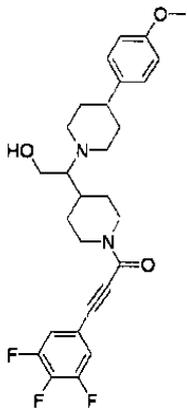
Cpd 250



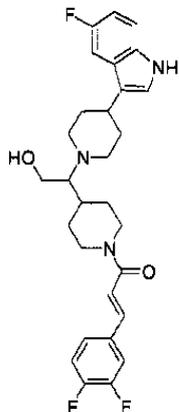
Cpd 251



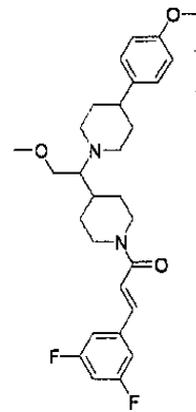
Cpd 252



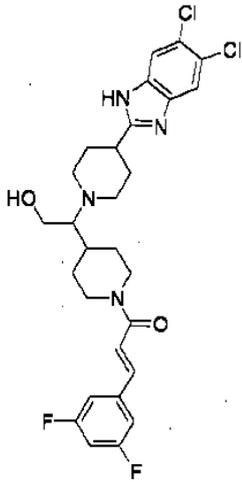
Cpd 253



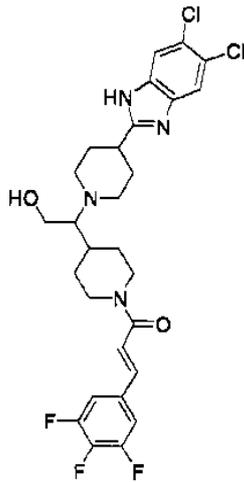
Cpd 254



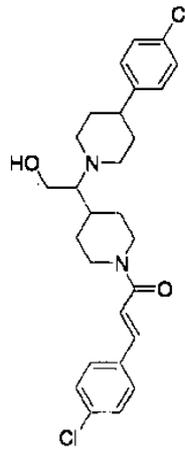
Cpd 255



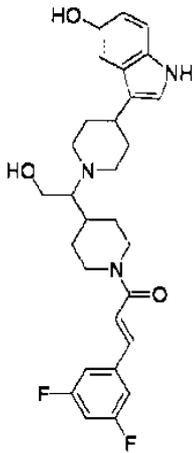
Cpd 256



Cpd 257



Cpd 258



Cpd 259

화학적 정의:

본 명세서에 사용된 하기 용어는 하기 의미를 갖는다.

용어 "알킬"은 탄소 원자수가 1 내지 8개인 포화 지방족 측쇄상 또는 직쇄상 1가 탄화수소 라디칼 또는 연결기 치환기 (linking group substituent)를 나타내며, 상기 라디칼은 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 유도되고, 연결기는쇄 내의 2개의 탄소 원자 각각으로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된다. 상기 용어는 메틸, 메틸렌, 에틸, 에틸렌, 프로필, 프로필렌, 이소프로필, 이소프로필렌, n-부틸, n-부틸렌, t-부틸, t-부틸렌, 펜틸, 펜틸렌, 헥실, 헥실렌 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 알킬 치환기는 말단 탄소 원자 또는쇄 내의 탄소 원자를 통해 코어 분자에 결합될 수 있다. 유사하게는, 어떠한 개수의 치환기 변수가 이용가능한 원자가 허용되는 경우에 알킬 치환기에 결합될 수 있다. 용어 "저급 알킬"은 탄소 원자수가 1 내지 4인 알킬 치환기를 나타낸다.

용어 "알케닐"은쇄 내의 2개의 인접하는 각각의 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 1개의 이중 결합 및 적어도 2개의 탄소 원자를 갖는 부분 포화 알킬 라디칼 또는 연결기 치환기이다. 원자는 시스 (E) 또는 트랜스 (Z) 배열의 이중 결합에 대하여 배향될 수 있다. 상기 용어는 메틸리덴, 비닐, 비닐리덴, 알릴, 알릴리덴, 프로필리덴, 이소프로페닐, 이소-프로필리덴, 프레닐, 프레닐렌 (3-메틸-2-부테닐렌), 메탈릴, 메탈릴렌, 알릴리덴 (2-프로페닐리덴), 크로틸렌 (2-부테닐렌) 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 알케닐 치환기는 말단 탄소 원자 또는쇄 내의 탄소 원자를 통해 코어 분자에 결합될 수 있다. 유사하게는, 어떠한 개수의 치환기 변수가 이용가능한 원자가 허용되는 경우에 알케닐 치환기에 결합될 수 있다. 용어 "저급 알케닐"은 탄소 원자수가 2 내지 4인 알케닐 치환기를 나타낸다.

용어 "알킬닐"은쇄 내의 2개의 인접하는 각각의 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 1개의 이중 결합 및 적어도 2개의 탄소 원자를 갖는 부분 포화 알킬 라디칼 또는 연결기 치환기이다. 상기 용어는 에틸닐, 에틸닐렌, 프로

과질, 프로과질리텐 등을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 알킬 치환기는 말단 탄소 원자 또는 쇠 내의 탄소 원자를 통해 코어 분자에 결합될 수 있다. 유사하게는, 어떠한 개수의 치환기 변수가 이용가능한 원자가가 허용되는 경우에 알킬 치환기에 결합될 수 있다. 용어 "저급 알킬"은 탄소 원자수가 2 내지 4인 알킬 치환기를 나타낸다.

용어 "알콕시"는 라디칼이 식 -O-알킬로 나타내고, 연결기가 식 -O-알킬-로 나타내는 산소 연결 원자를 통해 결합되는 알킬 라디칼 또는 연결기 치환기를 말한다. 상기 용어는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 알콕시 치환기는 코어 분자에 결합될 수 있고, 또한 허용되는 경우에는 치환될 수 있다.

용어 "사이클로알킬"은 포화 또는 부분 포화 단환식, 다환식 또는 가교 탄화수소환계 라디칼 또는 연결기를 말한다. 탄소 원자수가 3 내지 20인 환은 C_{3-20} 사이클로알킬로 나타낼 수 있고; 탄소 원자수가 3 내지 12인 환은 C_{3-12} 사이클로알킬로 나타낼 수 있으며; 탄소 원자수가 3 내지 8인 환은 C_{3-8} 사이클로알킬로 나타낼 수 있다.

상기 용어 "사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 인다닐, 인데닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈레닐, 5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈레닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조사이클로헵테닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-벤조사이클로옥테닐, 플루오레닐, 비사이클로[2.2.1]헵틸, 비사이클로[2.2.1]헵테닐, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 비사이클로[3.1.1]헵틸, 비사이클로[3.2.1]옥틸, 비사이클로[2.2.2]옥테닐, 비사이클로[3.2.1]옥테닐, 아다만타닐, 옥타하이드로-4,7-메탄오-1H-인데닐, 옥타하이드로-2,5-메탄오-펜탈레닐 (헥사하이드로-2,5-메탄오-펜탈레닐으로도 칭함) 등을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 사이클로알킬 치환기는 코어 분자에 결합될 수 있고, 또한 허용되는 경우에는 치환될 수 있다.

용어 "아릴"은 탄소 원자수가 6, 9, 10 또는 14인 불포화, 컨쥬게이션 π 전자 단환식 또는 다환식 탄화수소환계 라디칼 또는 연결기 치환기를 말한다. 상기 용어는 페닐, 나프탈레닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 안트라세닐 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 아릴 치환기는 코어 분자에 결합될 수 있고, 또한 허용되는 경우에는 치환될 수 있다.

용어 "헤테로사이클릴"은 포화, 부분 포화 (점두사, 디하이드로, 트리하이드로, 테트라하이드로, 헥사하이드로 등으로 명명되는 것 등) 또는 불포화 단환식, 다환식 또는 가교 탄화수소환계 라디칼 또는 연결기 치환기를 말하며, 하나 이상의 환의 탄소 원자가 N, O 또는 S 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자로 치환된다. 헤테로사이클릴 치환기는 또한 4개 이하의 질소 원자 환 멤버를 갖는 환계 또는 0 내지 3개의 질소 원자 환 멤버 및 1개의 산소 또는 황 원자 환 멤버를 갖는 환계를 포함한다. 또는, 2개 이하의 인접하는 환 멤버는 헤테로 원자일 수 있으며, 1개의 헤테로 원자는 질소이고 다른 하나는 N, O 또는 S 중에서 선택된다. 헤테로사이클릴 라디칼은 1개의 탄소 또는 질소 환 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된다. 헤테로사이클릴 연결기는 탄소 또는 질소 환 원자 중 어느 하나의 2개로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된다. 헤테로사이클릴 치환기는 탄소 원자 환 멤버 또는 질소 원자 환 멤버에 의해 코어 분자에 결합될 수 있고, 또한 허용되는 경우에는 치환될 수 있다.

상기 용어 "헤테로사이클릴"은 푸라닐, 티에닐, 2H-피롤릴, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 2-이미다졸리닐 (4,5-디하이드로-1H-이미다졸릴로도 칭함), 이미다졸리디닐, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 테트라졸리닐, 테트라졸리디닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 티오피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 1,4-디옥사닐, 모르폴리닐, 1,4-디티아닐, 티오모르폴리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 아제파닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 4-아자-인돌릴 (1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일로도 칭함), 6-아자-인돌릴 (1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일로도 칭함), 7-아자-인돌릴 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일로도 칭함), 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸라닐, 푸로[2,3-b]피리딘-3-일, 벤조[b]티에닐, 인다졸릴 (1H-인다졸릴로도 칭함), 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴누클리디닐, 2H-크로메닐, 3H-벤조[f]크로메닐, 테트라하이드로-푸라닐, 테트라하이드로-티에닐, 테트라하이드로-피라닐, 테트라하이드로-티오피라닐, 테트라하이드로-피리다지닐, 헥사하이드로-1,4-디아제피닐, 헥사하이드로-1,4-옥사제피닐, 2,3-디하이드로-벤조[b]옥세피닐, 1,3-벤조디옥솔릴 (1,3-메틸렌디옥시페닐 또는 벤조[1,3]디옥솔릴로도 공지됨), 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥시닐 (1,4-에틸렌디옥시페닐 또는 벤조[1,4]디옥시닐로도 공지됨), 벤조-디하이드로-푸라닐 (2,3-디하이드로-벤조푸라닐로도 공지됨), 벤조-테트라하이드로-피라닐, 벤조-디하이드로-티에닐, 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-사이클로헵타[b]티에닐, 5,6,7-트리하이드로-4H-사이클로헥사[b]티에닐, 5,6-디하이드로 C-4H-사이클로펜타[b]티에닐, 2-아자-비사이클로[2.2.1]헵틸, 1-아자-비사이클로[2.2.2]옥틸, 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥틸, 7-옥사-비사이클로[2.2.1]헵틸, 피롤리디늄, 피페리디늄, 피페라지늄, 모르폴리늄 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

용어 "아크릴일"은 식 $-C(O)C=C-$ 의 연결기를 말한다.

용어 "아실"은 식 $-C(O)-$ 알킬의 라디칼 또는 식 $-C(O)-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "아실옥시"는 식 $-C(O)-$ 알킬-O-의 연결기를 말한다.

용어 "알콕시카보닐알콕시"는 $-O-$ 알킬- $C(O)O-$ 알킬의 라디칼 또는 식 $-O-$ 알킬- $C(O)O-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "알콕시카복시"는 식 $-O-$ 알킬- CO_2H 또는 $-O-$ 알킬- $C(O)OH$ 의 라디칼을 말한다.

용어 "알킬아미노"는 식 $-$ 알킬- NH_2 의 라디칼 또는 $-$ 알킬- $NH-$ 의 연결기를 말한다.

용어 "알킬아미노알킬"은 식 $-$ 알킬- $NH-$ 알킬 또는 $-$ 알킬- $N(알킬)_2$ 의 라디칼 또는 식 $-$ 알킬- $NH-$ 알킬- 또는 $-$ 알킬- $N(알킬)-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "알킬카바모일"은 식 $-$ 알킬- $C(O)NH_2$ 의 라디칼 또는 식 $-$ 알킬- $C(O)NH-$ 의 연결기를 말한다.

용어 "알킬카바모일알킬"은 식 $-$ 알킬- $C(O)NH-$ 알킬 또는 $-$ 알킬- $C(O)N(알킬)_2$ 의 라디칼, 또는 식 $-$ 알킬- $C(O)NH-$ 알킬- 또는 $-C(O)N(알킬)-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "알킬카보닐알콕시"는 식 $-$ 알킬- $C(O)O-$ 알킬의 라디칼 또는 식 $-$ 알킬- $C(O)O-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "알킬카복시"는 식 $-$ 알킬- CO_2H 또는 $-$ 알킬- $C(O)OH$ 의 라디칼을 말한다.

용어 "알킬술포닐아미노"는 식 $-$ 알킬- SO_2-NH_2 의 라디칼을 말한다.

용어 "알킬술포닐아미노알킬"은 식 $-$ 알킬- SO_2-NH- 알킬 또는 $-$ 알킬- $SO_2-N(알킬)_2$ 의 라디칼 또는 식 $-$ 알킬- SO_2-NH- 알킬- 또는 $-$ 알킬- $SO_2-N(알킬)-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "아미노"는 식 $-NH_2$ 의 라디칼을 말한다.

용어 "아미노아실아미노"는 식 $-NH-C(O)-$ 알킬- NH_2 의 라디칼 또는 식 $-NH-C(O)-$ 알킬- $NH-$ 의 연결기를 말한다.

용어 "아미노아실아미노알킬"은 식 $-NH-C(O)-$ 알킬- $NH-$ 알킬 또는 $-NH-C(O)-$ 알킬- $N(알킬)_2$ 의 라디칼 또는 식 $-NH-C(O)-$ 알킬- $NH-$ 알킬- 또는 $-NH-C(O)-$ 알킬- $N(알킬)-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "아미노알킬"은 $-NH-$ 알킬 또는 $-N(알킬)_2$ 의 라디칼 또는 식 $-NH-$ 알킬- 또는 $-N(알킬)-$ 알킬-의 연결기를 나타낸다.

용어 "카바모일"은 식 $-C(O)NH_2$ 의 라디칼 또는 식 $-C(O)NH-$ 의 연결기를 말한다.

용어 "카바모일알킬"은 식 $-C(O)NH-$ 알킬 또는 $-C(O)N(알킬)_2$ 의 라디칼 또는 $-C(O)NH-$ 알킬- 또는 $-C(O)N(알킬)-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "카보닐"은 식 $-C(O)-$ 또는 $-C(=O)-$ 의 연결기를 말한다.

용어 "카보닐알콕시"는 식 $-C(O)O-$ 알킬의 라디칼 또는 식 $-C(O)O-$ 알킬-의 연결기를 나타낸다.

용어 "카복시"는 식 $-C(O)OH$ 또는 $-CO_2H$ 의 라디칼을 말한다.

용어 "카복실"은 식 $-C(O)O-$ 의 연결기를 말한다.

용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 말한다.

용어 "이미노메틸아미노카보닐"은 식 $-C(NH)NHC(O)-$ 또는 $-C(=NH)NHC(O)-$ 의 연결기를 말한다.

용어 "옥시아실"은 식 $-OC(O)-$ 알킬의 라디칼 또는 식 $-OC(O)-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "옥시아실아릴"은 식 $-OC(O)-$ 알킬-아릴의 라디칼을 말한다.

용어 "옥시아크릴일"은 식 $-OC(O)-$ 알케닐의 라디칼 또는 식 $-OC(O)-$ 알케닐-의 연결기를 말한다.

용어 "옥시아크릴일아릴"은 식 $-OC(O)-$ 알케닐-아릴의 라디칼을 말한다.

용어 "옥시카보닐알콕시"는 식 $-OC(O)-O-$ 알킬의 라디칼 또는 식 $-OC(O)-O-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "술포닐알킬"은 식 $-SO_2-$ 알킬의 라디칼 또는 식 $-SO_2-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "술포닐아미노"는 식 $-SO_2-NH_2$ 의 라디칼을 말한다.

용어 "술포닐아미노알킬"은 식 $-SO_2-NH-$ 알킬 또는 $-SO_2-N(알킬)_2$ 의 라디칼 또는 식 $-SO_2-NH-$ 알킬- 또는 $-SO_2-N(알킬)-알킬-$ 의 연결기를 말한다.

용어 "티오알킬"은 식 $-S-$ 알킬의 라디칼 또는 식 $-S-$ 알킬-의 연결기를 말한다.

용어 "티오카바밀"은 식 $-C(S)NH_2$ 또는 $-C(=S)NH_2$ 의 라디칼 또는 식 $-C(S)NH-$ 의 연결기를 말한다.

용어 "우레아"는 식 $-NH-C(O)-NH_2$ 의 라디칼을 말한다.

용어 "우레아알킬"은 식 $-NH-C(O)-NH-$ 알킬 또는 $-NH-C(O)-N(알킬)_2$ 의 라디칼을 말한다.

용어 "치환"은 코어 분자 상의 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 라디칼 또는 연결기로 치환되는 것을 말하며, 상기 연결기는 의미상 또한 치환된다.

용어 "의존적으로 선택되는"는 하나 이상의 치환기 변수가 특정 조합에 존재하는 것을 말한다 (예: 일람표에 통상적으로 나타나는 치환기).

본 발명의 개시에 사용되는 치환기 명명법은 당업자에게 공지된 명명법 규칙을 이용하여 사용되었다 (예를 들면, IUPAC).

화합물 형태:

본 발명의 화합물은 선택적으로 또는 일반식 (I)의 화합물 이외에도, 일반식 (I)의 화합물의 염, 또는 이러한 화합물 또는 염의 프로드러그 또는 활성 대사산물을 포함할 수 있는 형태로 존재할 수 있다.

본 발명의 화합물은 염 형태로 존재할 수 있다. 약제에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물의 염은 비독성 "약제학적으로 허용가능한 염"을 말한다. FDA 승인된 약제학적으로 허용가능한 염 형태는 약제학적으로 허용가능한 산성/음이온성 또는 염기성/양이온성 염을 포함한다.

약제학적으로 허용가능한 산성/음이온성 염은 아세테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카보네이트, 비타르트레이트, 브로마이드, 에테트산칼슘, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에테테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글리셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 핵실레소르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술포에이트, 무케이트 (mucate), 납실레이트, 니트레이트, 과모에이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술포에이트, 타닌산염, 타르타르산염, 테오콜레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리플루오로아세테이트 염 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

유기산 또는 무기산은 또한 요오드화수소산, 과염소산, 황산, 인산, 프로피온산, 글리콜산, 메탄술포산, 하이드록시에탄술포산, 옥살산, 2-나프탈렌술포산, p-톨루엔술포산, 사이클로헥산술포산, 사카린산, 트리플루오로아세트산 등을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

약제학적으로 허용가능한 염기성/양이온성 염은 알루미늄, 2-아미노-2-하이드록시메틸-프로판-1,3-디올 (트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트로메탄 또는 "TRIS"로도 공지됨), 암모니아, 벤자틴, t-부틸아민, 칼슘, 글루콘산칼슘, 수산화칼슘, 클로로프로카인, 콜린, 콜린 비카보네이트, 염화콜린, 사이클로헥실아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 리튬, LiOMe, L-리신, 마그네슘, 메글루민, NH₃, NH₄OH, N-메틸-D-글루카민, 피페리딘, 칼륨, t-부톡시화칼륨, 수산화칼륨 (함수), 프로카인, 퀴닌, 나트륨, 탄산나트륨, 2-에틸헥산산나트륨 (SEH), 수산화나트륨, 트리에탄올아민 (TEA), 아연 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

본 발명의 화합물은 이의 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 및 대사산물의 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 이러한 프로드러그 및 대사산물은 생체 내에서 활성 화합물로 용이하게 전환될 수 있는 화합물의 작용성 유도체일 것이다.

용어 "프로드러그"는 본 발명의 화합물의 작용성 유도체의 약제학적으로 허용가능한 형태 (또는 이의 염)을 말하며, 상기 프로드러그는 1) 생체 내에서 활성 프로드러그 성분으로 전환하는 비교적 활성을 나타내는 전구체; 2) 생체 내에서 활성 프로드러그 성분으로 전환하는 비교적 불활성을 나타내는 전구체; 또는 3) 생체 내에서 입수된 후에 (즉, 대사산물로서) 치료학적 생물 활성에 기여하는 화합물의 비교적 활성이 낮은 성분일 수 있다. 적절한 프로드러그 유도체의 선택 및 제조에 관한 통상적인 절차는 예를 들면, 문헌 [참조: "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.

용어 "대사산물"은 본 발명의 화합물의 대사 유도체의 약제학적으로 허용가능한 형태 (또는 이의 염)을 말하며, 상기 유도체는 생체 내에서 입수된 후에 치료학적 생물 활성에 기여하는 화합물의 비교적 활성이 낮은 성분이다.

본 발명은 또한 각종 입체 이성질체 또는 토오토머 형태의 일반식 (I)의 화합물을 의도한다. 본 발명은 이의 실질적으로 순수한 거울상 이성질체, 라세미 혼합물 및 토오토머 또는 약제학적으로 허용가능한 형태의 활성 화합물 등의 모든 이러한 CCR2 저해 화합물을 포함한다.

용어 "이성질체"는 동일한 조성 및 분자량을 가지나, 물질적 및/또는 화학적 성질이 상이한 화합물을 말한다. 이러한 물질은 원자의 개수 및 종류가 동일하나, 구조가 상이하다. 구조 차이는 구성 (기하 이성질체) 또는 편광면 (입체 이성질체)을 회전시키는 능력에 있을 수 있다.

용어 "입체 이성질체"는 공간에서의 이들의 원자 배열이 상이한 동일한 구조를 갖는 이성질체를 말한다. 거울상 이성질체 및 다이아스테레오머는 비대칭적으로 치환된 탄소 원자가 키랄 중심으로서 작용하는 입체 이성질체이다. 용어 "키랄"은 이의 거울상에 포개 놓을 수 없는 분자를 말하는 것으로, 대칭축 및 대칭면 또는 대칭 중심이 존재하지 않는 것을 뜻한다. 용어 "거울상 이성질체"는 서로 거울상으로 이루어지고 포개 놓을 수 없는 한 쌍의 분자중 중 하나를 말한다. 용어 "다이아스테레오머"는 거울상으로서 관련되어 있지 않은 입체 이성질체를 말한다. 기호 "R" 및 "S"는 키랄 탄소 원자(들) 주위의 치환기의 배열을 나타낸다. 기호 "R*" 및 "S*" 는 키랄 탄소 원자(들) 주위의 치환기의 상대적 배열을 나타낸다.

용어 "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 등몰량의 2개의 거울상 이성질체 종으로 된 화합물을 말하며, 상기 화합물은 광학 활성을 전혀 갖지 않는다. 용어 "광학 활성"은 키랄 분자 또는 키랄 분자의 비라세미 혼합물이 편광면을 회전시키는 정도를 말한다.

용어 "기하 이성질체"는 탄소-탄소 이중 결합, 사이클로알킬 환 또는 가교 이환계와 관련해서 치환 원자의 배향이 다른 이성질체를 말한다. 탄소-탄소 이중 결합의 각 측부 상의 치환 원자 (H 이외의 것)는 E 또는 Z 배열일 수 있다. "E" 배열에 있어서, 치환기는 탄소-탄소 이중 결합과 관련해서 반대 측에 있고; "Z" 배열에 있어서, 치환기는 탄소-탄소 이중 결합과 관련해서 동일 측에 배향되어 있다.

탄화수소 환에 결합된 치환 원자 (H 이외의 것)는 시스 또는 트랜스 배열일 수 있다. "시스" 배열에 있어서, 치환기는 환 평면과 관련해서 동일 측에 있고; "트랜스" 배열에 있어서, 치환기는 환 평면과 관련해서 반대 측에 있다. "시스" 및 "트랜스" 중의 혼합물을 갖는 화합물은 "시스/트랜스"로 나타낸다. 가교 이환계에 결합된 치환 원자 (H 이외의 것)는 "엔도" 또는 "엑소" 형태일 수 있다. "엔도" 형태에 있어서, 치환기는 2개의 잔존 가교 중 큰 쪽을 향해 가교 (교두보는 아님) 점에 결합되고; "엑소" 형태에서는 치환기는 2개의 잔존 가교 중 작은 쪽을 향해 가교점에 결합된다.

본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 각종 치환기 입체이성질체, 기하 이성질체 및 이의 혼합물은 시판되거나, 시판되는 출발물질로부터 합성에 의해 제조될 수 있거나, 또는 이성질체 혼합물로서 제조된 후 당업자에 공지된 수법을 이용하여 분할된 이성질체로서 얻어질 수 있을 알 수 있다.

본 명세서에서 사용되는 경우의 이성질체 기술어 "R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "시스", "트랜스", "엑소" 및 "엔도"는 코어 분자에 대한 원자 배열을 나타내고, 문헌에 정의된 바와 같이 사용되는 것으로 의도된다.

본 발명의 화합물은 이성질체 특이적 합성에 의해 개별 이성질체로서 제조될 수 있거나, 이성질체 혼합물로부터 분리될 수 있다. 통상의 분리 수법은 광학 활성염을 사용하여 이성질체 쌍 중 각 이성질체의 유리 염기를 형성하거나 (그 후 유리 염기의 분별 결정 및 재생을 행함), 이성질체 쌍의 각 이성질체의 에스테르 또는 아마이드를 형성하거나 (그 후 키랄 보조제의 크로마토그래프 분리 및 제거를 행함), 각종 공지된 크로마토그래프법을 이용하여 출발물질 또는 최종 생성물의 이성질체 혼합물을 분리하는 것을 포함한다.

또한, 본 발명의 화합물은 다수의 다형체 또는 비정질 결정 형태를 지닐 수 있고, 그 자체로서 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 일부의 화합물은 물 (즉, 수화물) 또는 통상의 유기 용매와 다수의 용매화물을 형성할 수 있고, 이것도 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

본 발명의 화합물의 제조를 위한 프로세스 동안, 관련된 분자 상의 민감한 기 또는 반응기를 보호할 필요가 있고/있거나 바람직할 수 있다. 이것은 문헌 [참조: Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McComie, Plenum Press, 1973; 및 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 기재된 바와 같은 통상의 보호기에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 당업계에 공지된 방법을 이용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

치료상 용도:

본 발명에 의한 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 조성물 또는 약제는 CCR2 길항제이다. 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 조성물 또는 약제는 약 50 μM 내지 약 0.01 nM; 약 25 μM 내지 약 0.01 nM; 약 10 μM 내지 약 0.01 nM; 약 5 μM 내지 약 0.01 nM; 약 1 μM 내지 약 0.01 nM; 약 800 nM 내지 약 0.01 nM; 약 200 nM 내지 약 0.01 nM; 약 100 nM 내지 약 0.01 nM; 또는 약 10 nM 내지 약 0.01 nM의 CCR2에 결합하는 MCP-1에 대한 평균 저해상수 (IC_{50})를 가질 수 있다.

일반식 (I)의 화합물 또는 이의 조성물 또는 약제는 MCP-1 유발성 단구 주화를 저감시킨다. 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 조성물 또는 약제는 약 50 μM 내지 약 0.01 nM; 약 25 μM 내지 약 0.01 nM; 약 10 μM 내지 약 0.01 nM; 약 5 μM 내지 약 0.01 nM; 약 1 μM 내지 약 0.01 nM; 약 800 nM 내지 약 0.01 nM; 약 200 nM 내지 약 0.01 nM; 약 100 nM 내지 약 0.01 nM; 또는 약 10 nM 내지 약 0.01 nM의 MCP-1 유발성 단구 주화의 감소에 대한 IC_{50} 을 가질 수 있다.

일반식 (I)의 화합물 또는 이의 조성물 또는 약제는 MCP-1 유발성 세포내 칼슘 동원을 저감시킨다. 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 조성물 또는 약제는 약 50 μM 내지 약 0.01 nM; 약 25 μM 내지 약 0.01 nM; 약 10 μM 내지 약 0.01 nM; 약 5 μM 내지 약 0.01 nM; 약 1 μM 내지 약 0.01 nM; 약 800 nM 내지 약 0.01 nM; 약 200 nM 내지 약 0.01 nM; 약 100 nM 내지 약 0.01 nM; 또는 약 10 nM 내지 약 0.01 nM의 MCP-1 유발성 세포내 칼슘 동원의 저감에 대한 IC_{50} 을 가질 수 있다.

따라서, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제는 유효량의 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하기 위한 방법에 유용하다.

본 발명은 유효량의 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 방법에 관한 용어 "투여하는"는 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 사용하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 개선하기 위한 방법을 의미한다. 이러한 방법은 유효량의 상기 화합물, 조성물 또는 약제를 치료 과정에서 상이한 시각에 또는 복합 형태로 동시에 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법은 모든 공지된 치료상 처치 요법을 포함하는 것으로 이해할 수 있다.

용어 "대상"은 동물, 통상적으로 포유동물, 전형적으로 상등된 MCP-1 발현 또는 MCP-1 과잉 발현과 관련된 증후군, 장애 또는 질환을 발병시킬 위험성이 있는 (또는 걸리기 쉬운) 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 인간일 수 있는 환자, 또는 상등된 MCP-1 발현 또는 MCP-1 과잉 발현과 관련된 증후군, 장애 또는 질환을 수반하는 염증 상태를 지닌 환자를 의미한다.

용어 "유효량"이란 연구가, 수의사, 의사, 또는 임상외과가 추구하고 있는 치료 중인 증후군, 장애 또는 질환의 증상을 예방, 치료 또는 개선하는 것을 포함하는 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 나타내는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

이러한 치료법에서의 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.1 ng/kg/day 내지 약 300 mg/kg/day이다.

이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하기 위한 방법에 유용한 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제는 하기로 구성되는 그룹 중에서 선택된다:

6: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

7: {1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

8: {1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

9: [4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

13: (S)-{[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]}-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

15: [4-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

16: {1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

18: {1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

19: {1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

- 20: [1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 22: {1-[(2E)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 23: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 24: {1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 25: [4-(6-클로로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 26: {1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 27: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-페닐-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 29: {1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 30: [4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 31: [4-(6-클로로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 34: {1-[(2E)-3-(4-클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 35: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 36: {1-[(2E)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 38: {1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 39: {1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 40: [1-(3,4-디플루오로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 41: {1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 42: {1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 45: [1-(3,5-디클로로-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;

- 46: [4-(6-클로로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 47: {1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 48: [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 49: [1-(3-클로로-4-메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 50: {1-[(3,4-디클로로-벤조일아미노)-이미노-메틸]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 52: {1-[이미노-(3,4,5-트리플루오로-벤조일아미노)-메틸]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 53: [4-(5-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 57: [1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 59: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(4-니트로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 60: {1-[(2E)-3-(4-브로모-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 62: {1-[(2E)-3-(3-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 64: [1-(3,4-디클로로-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 70: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-m-톨릴-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 71: {1-[(2E)-3-(3-브로모-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 72: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 74: {1-[(2E)-3-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 75: {1-[(2E)-3-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 76: {1-[(2E)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 77: {1-[(2E)-3-(4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 79: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(3-트리플루오로메틸-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;
- 80: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;
- 81: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

- 83: [4-(6-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 88: [1-(4-클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 92: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3-니트로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 93: {1-[(2E)-3-(3-클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 94: [1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 95: [1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 96: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;
- 101: [1-(4-브로모-3-메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 106: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;
- 108: [4-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 109: [1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(5-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 112: (2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;
- 113: (2E)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- 116: (2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- 119: (2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-프로페논;
- 121: (2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- 122: 4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카보티오산(3,4-디클로로-페닐)-아미드;
- 123: 4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산(3,4-디클로로-페닐)-아미드;
- 129: 4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산(3,5-디플루오로-페닐)-아미드;
- 132: (2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;

- 133: (2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;
- 136: [1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산;
- 137: (2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- 139: (2E)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- 142: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메틸술파닐-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;
- 143: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메톡시-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;
- 144: [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(3-메틸술파닐-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산;
- 146: 3-[1-(카복시-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-메틸)-피페리딘-4-일]-1H-인돌-5-카복실산메틸에스테르;
- 151: [4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;
- 153: (2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;
- 158: (2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;
- 162: (2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- 166: (2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;
- 170: (2E)-1-(4-{1-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;
- 171: (2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{1-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- 180: (2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{(1S)-2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- 181: (2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{(1R)-2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;
- 187: (2E)-1-(4-{(1S)-2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;

188: (2E)-1-(4-((1R)-2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논;

198: N-{3-[1-(1-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-하이드록시-에틸)-피페리딘-4-일]-1H-인돌-5-일}-메탄술폰아미드;

201: N-{3-[1-(2-하이드록시-1-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-피페리딘-4-일]-1H-인돌-5-일}-메탄술폰아미드;

202: (2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;

205: (2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(7-옥시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;

208: (2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논;

211: [4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산;

213: N-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-아세트아미드;

238: (2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-카르복산 메틸 에스테르;

243: 아세트산 2-{4-[5-(아세틸-메탄술폰닐-아미노)-1H-인돌-3-일]-피페리딘-1-일}-2-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸에스테르; 및

259: (2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논.

본 발명은 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 혹은 개선하기 위한 조성물 또는 약제의 제조용의 본 발명의 화합물의 용도를 포함하며, 상기 조성물 또는 약제는 본 발명의 하나 이상의 화합물과 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체의 혼합물을 포함한다.

용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 생성물과, 상기 특정량의 특정 성분과 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체의 배합물 또는 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 이의 염에 대한 대체물로부터 직접 또는 간접적으로 형성되는 생성물 등의 적어도 본 발명의 화합물을 포함하는 생성물을 의미한다.

용어 "약제"는 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하는 사용하기 위한 생성물을 의미한다.

용어 "약제학적으로 허용가능한"은 동물 또는 인간에게 적절하게 투여될 경우, 부작용, 알레르기 반응 또는 기타 유해 반응을 일으키지 않고, 본 발명의 조성물 또는 약제의 제형화에 사용하기 위한 충분한 순도 및 품질로 된 분자적 실체 (molecular entity) 및 조성물을 의미한다. 인간 및 수의학적 용도는 모두 본 발명의 범위 내에 포함되므로, 약제학적으로 허용가능한 제제는 인간 혹은 수의학적 용도를 위한 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 포함한다.

용어 "CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환"은 상승된 MCP-1 발현, MCP-1 과잉 발현과 관련된 증후군, 장애 또는 질환, 또는 상승된 MCP-1 발현 또는 MCP-1 과잉 발현과 관련된 증후군, 장애 또는 질환을 수반하는 염증 상태를 의미하지만, 이들에 한정되지 않는다.

용어 "상승된 MCP-1 발현" 또는 "MCP-1 과잉 발현"은 MCP-1 결합의 결과로서 미조절된 또는 상향 조절된 CCR2 활성화화를 의미한다.

용어 "미조절된"은 다세포 생물에게 악영향을 가하는 (불쾌감 또는 저감된 평균 수명) 다세포 생물에서의 원치 않는 CCR2 활성화화를 의미한다.

용어 "상향 조절된"은 1) 증가되거나 미조절된 CCR2 활성화 또는 발현, 또는 2) 원치 않는 단구 및 림프구 이동을 유발하는 증대된 CCR2 발현을 의미한다. MCP-1의 부적절하거나 이상 레벨의 존재 또는 CCR2의 활성화는 당업계에 공지된 절차에 의해 결정된다.

CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환은 안과 질환, 포도막염, 아테롬성 동맥경화증, 류머티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염, 다발성 경화증, 크론병, 케양성 대장염, 신염, 기관 동종 이식의 거절 반응, 폐 섬유증, 신부전, 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 망막염, 당뇨병성 세소혈관증, 결핵, 만성 폐색성 폐질환, 유육종증, 침입성 포도상구균 감염증, 백내장 수술 후의 염증, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 만성 두드러기, 천식, 알레르기성 천식, 치주병, 치주염, 치은염, 치육 질환, 확장형 심근증, 심근 경색, 심근염, 만성 심부전, 혈관 협착, 재협착, 재관류 장애, 사구체 신염, 고형 중앙 및 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 악성 골수종, 호지킨병, 및 방광암, 유방암, 경부암, 결장암, 폐암, 전립선암 및 위암을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

용어 "포도막염"은 일반적으로 눈과 관련된 염증성 질환을 의미한다. 포도막염은 염증이 존재하는 눈의 부분에 의거하여 임상적으로 상이한 아형 (비율은 이들 범주에 일치하는 것으로 알려진 환자에 해당함), 즉 전부 포도막염 (51%), 중간부 포도막염 (13%), 후부 포도막염 (20%) 또는 전체 포도막염 (16%)으로 분류될 수 있으며, 또한 질환의 경과에 따라 급성 (16%), 재발성 (26%) 또는 만성 (58%)으로서 분류될 수 있다. 전부 포도막염 (~19%)을 지닌 환자는 궁극적으로는 적극적 치료에도 불구하고 편안 실명 (9%), 양안 실명 (2%), 또는 편안 또는 양안 시력 장애 (8%) 등의 회복할 수 없는 시력 손상으로 발전한다. 대부분의 경우의 포도막염은 특발성 질환이지만, 알려진 원인은 감염 (예를 들면, 톡소플라즈마증, 사이토메갈로 바이러스 등) 또는 전신 염증성 및/또는 자가 면역 질환 (예를 들면, 소아 RA, HLA-B27 관련 척추관절증, 유육종증 등)의 요소로서의 발달을 포함한다.

전부 포도막염에 걸린 환자는 수양액에 다량으로 존재하는 MCP-1을 갖는다. MCP-1의 양은 임상 증상의 중증도와 상관관계가 있고, 다수의 단핵 세포는 세포 침윤물에 존재한다. 포도막염은 또한 백내장 수술로 인한 예측되는 합병증이며, 항생물질 및 코르티코스테로이드의 예방적 사용은 이러한 환자에게 있어서 통상적이다. 현재, 전부 포도막염에 걸린 대부분의 환자는 먼저 국소용 코르티코스테로이드로 치료된다. 주사 또는 경구 스테로이드는 심한 경우 또는 해당 질환이 재발성이거나 만성인 경우 사용될 수 있다. 스테로이드가 효과가 없다면, 특히 환자의 시력이 위협한 경우 면역억제제 (예를 들면, 사이클로스포린, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 사이클로포스파미드 등)가 사용된다. 이들 약물은 모두 특히 어린이에게 잠재적으로 심각한 부작용이 있고, 안전하고 효과적인 스테로이드 대체물 또는 스테로이드 절약 제제에 대한 채워지지 않은 의학적 필요성이 있다는 것이 일반적인 견해이다.

본 발명의 일례는 유효량의 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 안과 질환 (예: 포도막염, 알레르기성 결막염 등), 류머티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염, 만성 폐색성 폐질환, 알레르기성 비염, 천식, 알레르기성 천식, 치주병 (예: 치주염, 치은염, 치육 질환 등)을 예방, 치료 또는 개선하는 방법이다.

본 발명의 또 하나의 일례는 유효량의 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 포도막염을 예방, 치료 또는 개선하는 방법으로, 상기 포도막염은 급성, 재발성 또는 만성 포도막염 (예: 전부 포도막염, 중간부 포도막염, 후부 포도막염, 전체 포도막염 등)을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

본 발명의 일례는 유효량의 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 급성 포도막염, 재발성 포도막염, 만성 포도막염, 알레르기성 결막염, 류머티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염, 만성 폐색성 폐질환, 알레르기성 비염, 천식, 알레르기성 천식, 치주염, 치은염 또는 치육 질환을 예방, 치료 또는 개선하는 방법이다.

본 발명은 하나 이상의 치료제와의 복합 제품으로 유효량의 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상의 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하는 방법을 포함한다.

용어 "복합 제품"은 CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하기 위한, 치료제 및 임의의 담체와 혼합된 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 말한다.

용어 "치료제"는 하나 이상의 항염증제 (예: 소분자, 항생제, 코르티코스테로이드, 스테로이드 등), 항감염제 또는 면역억제제를 말한다.

CCR2 매개 염증성 증후군, 염증성 장애 또는 염증성 질환을 예방, 치료 또는 개선하기 위해, 복합 제품으로 된 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제와 치료제를 사용하는 것은 화합물과 치료제의 병용 투여, 화합물과 치료제의 연속 투여, 화합물과 치료제를 함유하는 조성물의 투여 또는 화합물과 치료제를 함유하는 별도의 조성물의 동시 투여를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 복합 제품을 포함하는 유효량의 성분은 단독으로 최적화하고 배합되어 상승 효과를 달성할 수 있으므로, 복합 제품의 성분을 단독 사용하는 경우보다 병상을 더욱 감소시킨다.

약제학적 조성물:

본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물 및 약제를 포함한다.

본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 것을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 제조하는 방법을 추가로 포함하고; 또한 이러한 방법에 의해 얻어진 조성물 또는 약제도 포함한다. 고찰된 방법은 통상적이거나 비통상적인 약제학적 수법을 모두 포함한다.

상기 조성물 또는 약제는 안구 (콘택트 렌즈 등의 전달기구를 통해), 비강내 (전달기구를 통해), 경피, 폐색상태로 또는 폐색없이 국소, 정맥내 (일시 및 주입), 주사 (복막내, 피하, 근육내, 종양내 또는 비경구) 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 안구, 비강내 (흡입 또는 코에 불어넣기), 설하, 경구, 비경구 또는 직장 투여 방식을 유효하게 하는 각종 다양한 형태를 취할 수 있다.

상기 조성물 또는 약제는 정제, 환제, 캡슐, 분제, 과립, 리포솜, 생분해성 담체, 이온교환수지, 멸균 용액 등 (즉시 방출, 지속 방출 또는 서방성 방출을 용이하게 함), 비경구 용액 또는 현탁액, 계량 에어로졸 또는 액체 분무, 점적제, 앰플, 자동 주사기 장치 또는 좌제 등의 용량 단위일 수 있다.

경구 투여에 적합한 상기 조성물 또는 약제로는 환제, 정제, 캡슐, 과립, 리포솜, 생분해성 담체, 이온교환수지, 멸균 용액 등 (즉시 방출, 지속 방출 또는 서방성 방출을 용이하게 함), 비경구 용액 또는 현탁액, 계량 에어로졸 또는 액체 분무, 점적제, 앰플, 자동 주사기 장치 또는 좌제 등의 용량 단위일 수 있다. 비강 투여에 유용한 형태는 멸균 용액 또는 비강 전달 기구를 포함한다. 안구 투여에 유용한 형태는 멸균 용액 또는 안구 전달 기구를 포함한다. 비경구 투여에 유용한 형태는 멸균 용액, 유제 및 현탁액을 포함한다.

또는, 상기 조성물 또는 약제는 주 1회 또는 월 1회 투여에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 활성 화합물의 불용성 염은 근육 주사용 데포 제제 (예를 들면, 염 형태)를 제공하거나 또는 비강 또는 안구 투여용 용액 (예를 들면, 4차 암모늄염)을 제공하는데 적합시킬 수 있다.

이의 조성물 또는 약제를 함유하는 제형 (정제, 캡슐, 분제, 액제, 콘택트 렌즈, 패치, 리포솜, 이온 교환 수지, 좌제, 티스푼형 등)은 치료 효과를 제공하는데 필요한 유효량의 활성 성분을 함유한다.

상기 조성물 또는 약제는 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 형태를 약 0.0001 mg 내지 약 5000 mg (바람직하게는, 약 0.0001 내지 약 500 mg의 범위)의 유효량 함유할 수 있고, 필요로 하는 대상에 대해 선택된 투여 방식에 적합한 형태로 구성될 수 있다.

유효량의 예정 범위는 1일 당 약 0.0001 mg 내지 약 300 mg/kg (체중)을 포함한다. 예정 범위는 또한 1일 당 약 0.0003 내지 약 100 mg/kg (체중)을 포함한다. 다른 예정 범위는 약 0.0005 내지 약 15 mg/kg (체중)을 포함한다. 상기 조성물 또는 약제는 1일 당 약 1 내지 약 5 회의 투약 요법에 따라 투여될 수 있다.

경구 투여를 위해, 상기 조성물 또는 약제는 바람직하게는 치료할 환자에게 증상에 따른 투여량 조절을 위해 활성 성분을, 예를 들면 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 및 500 mg 함유하는 정제의 형태이다.

최적 용량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 사용된 특정 화합물, 투여 방식, 제제의 세기 및 질병 상태 발달에 따라 다를 것이다. 또한, 환자의 성별, 연령, 체중, 다이어트, 투여 시간 및 합병증을 포함하는 특정 치료 대상 환자와 관련된 인자로 인해, 용량을 조절할 필요가 있을 것이다. 연일 투여 또는 후속 간헐적인 투여를 이용할 수 있다.

안구 투여를 위해서 상기 조성물은 바람직하게는 안과용 조성물의 형태이다. 안과용 조성물은 예를 들면, 적절한 피펫에 장착된 점적기구와 같이 눈으로의 투여를 용이하게 하기 위해 점안제제로서 제형화되어 적절한 용기에 충전되어 있는 것이 바람직하다.

합성 방법:

본 발명의 대표적인 화합물은 이하에 예시된 일반적인 합성 방법에 따라 합성될 수 있고, 이하의 구체적인 실시예에서 더욱 상세히 설명된다. 일반적인 반응 도식 및 구체적인 실시예는 단지 예로서 예시되고, 본 발명은 주어진 화학 반응 및 조건으로 한정되는 것으로 해석되어서는 안된다. 반응 도식 및 실시예에서 사용되는 각종 출발물질을 제조하는 방법은 당업자의 기술 범위 내이다.

이하의 약어 및 화학식은 표시된 의미를 지닌다:

Boc: tert-부톡시카보닐 또는 t-부톡시카보닐

Ac₂O: 무수 아세트산

CH₂Cl₂ 또는 DCM: 염화메틸렌 또는 디클로로메탄

CHCl₃: 클로로포름

CH₃CN 또는 MeCN: 아세토니트릴

COPD: 만성 폐색성 폐질환

Cpd: 화합물

DBU: 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데스-7-엔

DIPEA: 디이소프로필에틸아민

DMAP: 4-디메틸아미노피리딘

DME: 디메톡시에탄

DMF: N,N-디메틸포름아미드

EDCI: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드

Et₂O: 에테르

EtOAc 또는 CH₃CO₂Et: 에틸아세테이트

FLIPR: 형광 이미징 플레이트 리더

LiAlH₄: 수소화알루미늄리튬

LHMDS: 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

LiOH: 수산화리튬

MeOH/CH₃OH: 메탄올

MsCl: 메탄술폰닐클로라이드

min(s)/hr(s)/d(s): 분(s)/시간(s)/일(s)

MS: 질량 스펙트럼, m/z (M+H)⁺ 로 나타낸 데이터를 의미

NH₄Cl: 염화암모늄

N(i-Pr)₂Et: 디이소프로필에틸아민

NaH: 수소화나트륨

NaHCO₃: 중탄산나트륨

NaN₃: 아지화나트륨

NaOH: 수산화나트륨

Na₂SO₄: 황산나트륨

psi: 파운드/제곱 인치

PTLC: 분취용 박막 크로마토그래피

RPMI: Roswell Park Memorial Institute

RT/rt/r.t.: 실온

SOCl₂: 염화티오닐

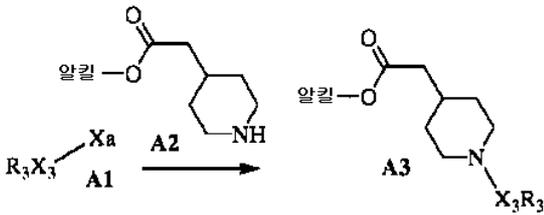
TEA 또는 Et₃N: 트리에틸아민

TFA: 트리플루오로아세트산

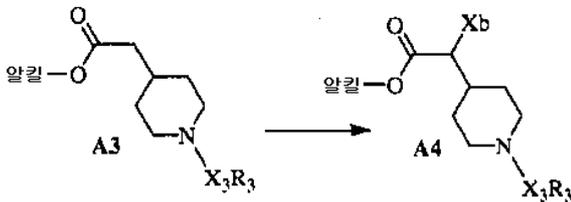
THF: 테트라하이드로푸란

TMSCl: 클로로트리메틸실란 또는 트리메틸실릴클로라이드

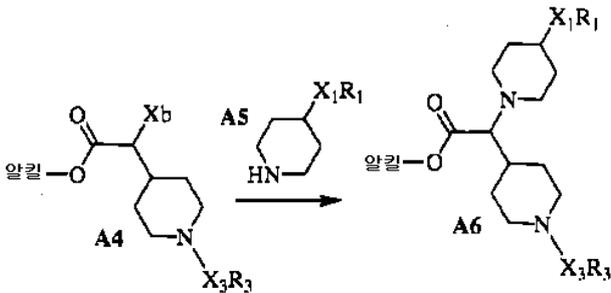
반응 도식 A:



화합물 A1 (여기서, Xa는 할로겐 등의 적절한 이탈기이다)을 약 0°C에서 화합물 A2의 용액 (TEA, 염화메틸렌 등의 용매 또는 이들 용매의 혼합물)과 반응시킨 후, 실온에서 약 8 내지 10 시간 교반시켜 이치환 피페리딘 화합물 A3 (X₂가 존재하지 않고, R₂가 카보닐알콕시인 일반식 (I)의 중간 화합물을 나타냄)를 얻는다.

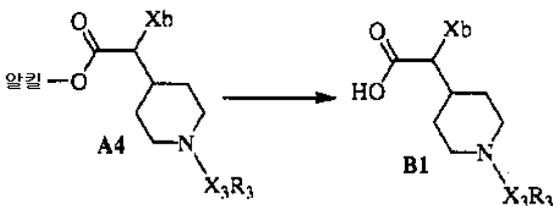


화합물 A3의 용액을 약 -78°C에서 시약 용액 (THF 등의 용매 중의 LHMDs)에 적가하여, 약 -78°C에서 약 3 내지 4 시간 교반한다. 시약 (TMSCl 등)을 약 -78°C에서 혼합물에 적가한다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 할로겐 시약 용액 (THF 등의 용매 중의 NBS, NCS, 브롬 등)을 약 -78°C에서 적가한다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, 빙수욕에 이송하여 30분간 교반시켜, 라세미체로서 화합물 A4 (여기서, Xb가 할로겐 등의 적절한 이탈기이다)를 얻는다.

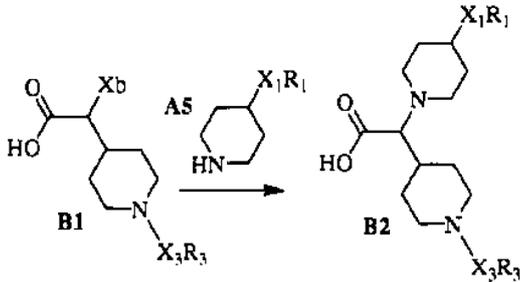


화합물 A5의 용액 (시판되거나 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조됨; CH₃CN 등의 용매 중) 및 TEA를 화합물 A4의 용액 (아세트니트릴 등의 용매 중)과 약 5 시간 환류 반응시켜, 라세미체 화합물 A6 (X₂가 존재하지 않고, R₂가 카보닐알콕시인 일반식 (I)의 화합물을 나타냄)를 얻는다. 라세미체 화합물 A6를 당업자에게 공지된 통상적인 분해 수법을 이용하여 크로마토그래피로 분리될 수 있다.

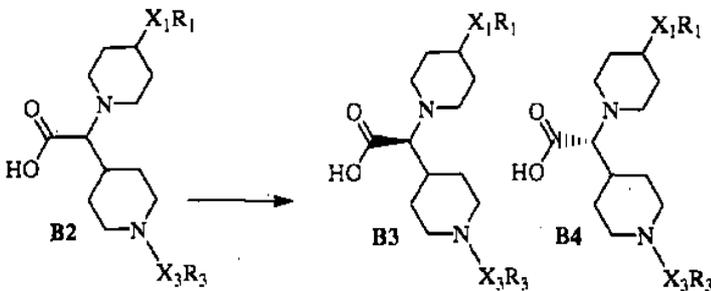
반응 도식 B:



화합물 A4 (여기서, Xb가 할로젠 등의 적절한 이탈기이다)의 용액을 시약 수용액 (THF, MeOH 등의 용매 또는 이들의 혼합물 중의 LiOH)과 약 실온에서 반응시킨다. 반응 혼합물을 약 실온에서 약 4 시간 교반시킨 다음에, 산성화시켜 (HCl 등의 산을 사용하여) 화합물 B1을 얻는다.



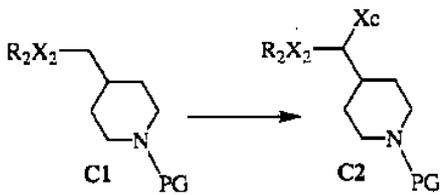
반응 도식 A의 절차를 이용하여, 화합물 B1을 화합물 A4 대신에 사용한다. 화합물 B1을 화합물 A5와 반응시켜 라세미체 화합물 B2 (X₂가 존재하지 않고, R₂가 카복시인 일반식 (I)의 화합물을 나타냄)을 얻는다.



라세미체 화합물 B2를 당업자에게 공지된 통상적인 분해 수법을 이용하여 크로마토그래피로 분리하여, 분리된 거울상 이성질체 화합물 B3 및 화합물 B4를 얻을 수 있다.

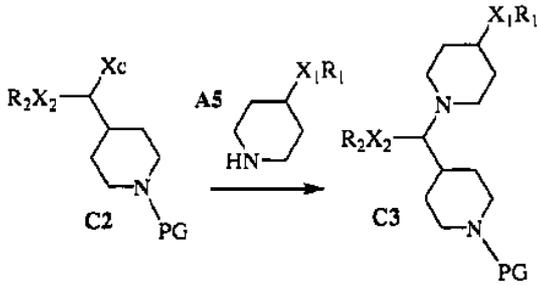
화합물 B2, B3 또는 B4에 대하여, 당업자에게 공지된 수법을 이용하여, 다른 작용기로 치환하여, 본 발명의 범위를 나타내는 화합물을 얻을 수 있다.

반응 도식 C:



반응 도식 A의 절차를 이용하여, 화합물 C1 (여기서, PG가 보호기로, X₃가 카보닐알콕시이고 R₃가 존재하지 않는 것 등을 나타냄)을 화합물 A3 대신에 사용한다.

화합물 C1을 할로젠 시약 용액과 반응시켜 라세미체로서 화합물 C2 (여기서, Xc가 할로젠 등의 적절한 이탈기이다)를 얻는다. 라세미체 화합물 C2를 당업자에게 공지된 통상적인 분해 수법을 이용하여 2개의 거울상 이성질체로 분리할 수 있다.

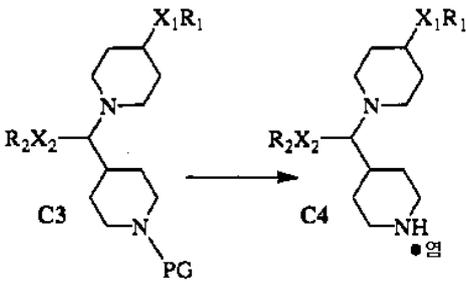


반응 도식 A의 절차를 이용하여, 화합물 C2를 화합물 A4 대신에 사용한다. 화합물 C2를 화합물 A5와 반응시켜 라세미체로서 화합물 C3를 얻는다.

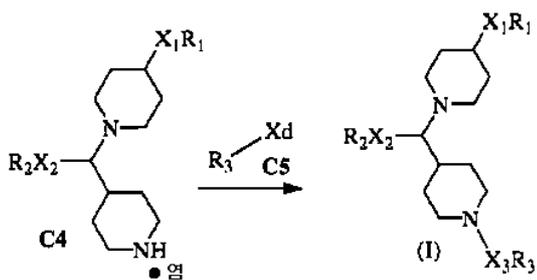
화합물 C3 (여기서, X₂가 존재하지 않고, R₂가 카보닐알콕시 또는 카복시 중에서 선택된다)를 환원제 (수소화알루미늄리튬 등)와 반응시켜 중간체 (여기서, X₂가 알킬이고, R₂가 하이드록시이다)를 얻는다.

라세미체 화합물 C3을 당업자에게 공지된 통상적인 분해 수법을 이용하여 2개의 거울상 이성질체로 분리할 수 있다.

화합물 C3에 대하여, 분해 전후에, 당업자에게 공지된 수법을 이용하여 다른 작용기로 전환시켜, 본 발명의 범위를 나타내는 화합물을 얻을 수 있다.



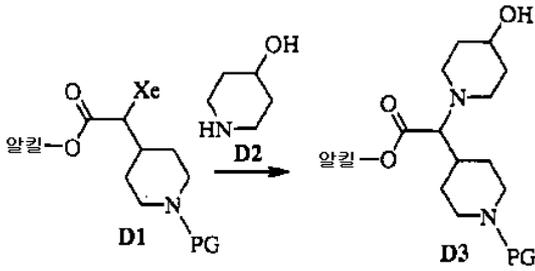
적절한 지점에서, 보호기를 제거하고, 당업자에게 공지된 수단을 이용하여, 염 형태로 전환시켜, 추가 치환을 위해 개량 가능한 중간 화합물 C4를 얻을 수 있다.



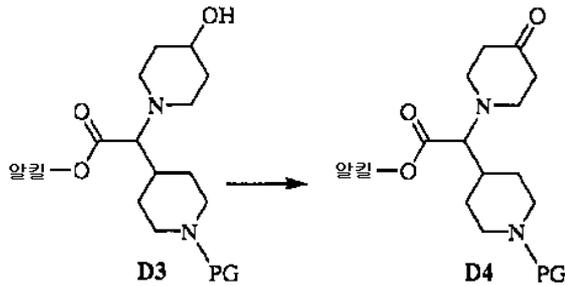
적절한 염기의 존재하에 (Et₃N, DIPEA 등) 화합물 C4의 용액 (CH₂Cl₂, CH₃CN, DMF 등의 적절한 용매 또는 이들의 혼합물 중)을 적절한 조건하에 Xd 치환 화합물 C5 (여기서, Xd는 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, N-(이미노-피라졸-1-일-메틸)-아미노카보닐, 아크릴일클로라이드 등의 적절한 반응기이고, Xd의 특정 지점이 반응의 생성물로서 X₃로 결합된다)와 반응시켜 일반식 (I)의 화합물을 얻는다.

본 발명에 기재된 상술한 중간체 또는 화합물에 대한 당업계에 공지된 작용기 변환은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

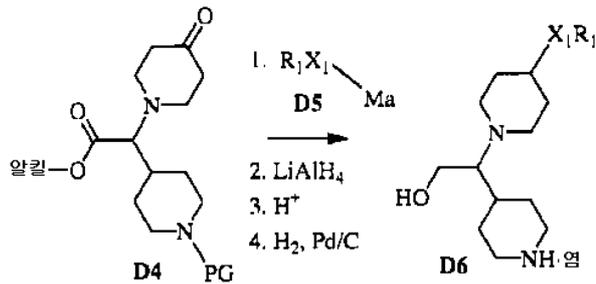
반응 도식 D:



시판되는 화합물 D2 및 화합물 D1 (여기서, Xc는 할로젠 등의 적절한 이탈기이다)의 용액을 시약 (DIPEA 등)의 존재하에 환류시켜 (아세트니트릴 등의 용매 중) 라세미체로서 화합물 D3를 얻는다.



화합물 D3의 용액을 산화시켜 (CH₂Cl₂ 등 중의 염화옥살릴, DMSO 및 TEA 등의 산화제를 사용) 화합물 D4를 얻는다.



반응 순서 중 단계 1에서, 화합물 D4를 화합물 D5 (여기서, X1은 존재하지 않거나 알킬이고 Ma는 할로젠화마그네슘 또는 다른 금속 또는 금속 할로젠화물기 등을 나타낸다)와 반응시켜 R₁ 치환 중간체 (여기서, 삼차 하이드록실기는 피페리딘환 상의 X₁R₁ 결합 지점에 존재한다).

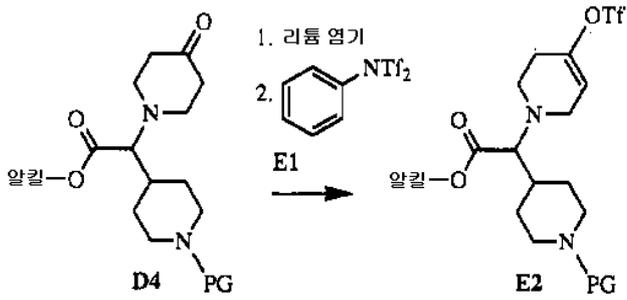
반응 순서 중 단계 2에서, 화합물 D4 R₂ 에스테르기를 환원 시약 (수소화알루미늄리튬 등)과 반응시켜, 에스테르를 하이드록시메틸기로 전환시킨다.

반응 순서 중 단계 3에서, 화합물 D4 보호기를 제거하여, 산염 형태로 전환시키고, 삼차 하이드록실을 산 (트리플루오로아세트산 또는 염산 등)과 동시에 제거시킨다.

반응 순서 중 단계 4에서, 삼차 하이드록실 제거로부터 생긴 화합물 D4 이중 결합을 적절한 촉매의 존재하에 (탄소 상의 팔라듐 등) 수소화한다.

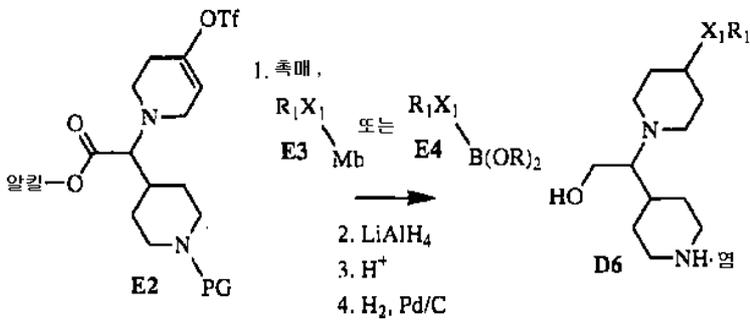
반응 도식 C의 절차를 이용하여, 화합물 D6를 화합물 C4 대신에 사용함으로써, 당업자가 본 발명의 범위를 나타내는 다른 화합물을 제조할 수 있다.

반응 도식 E:



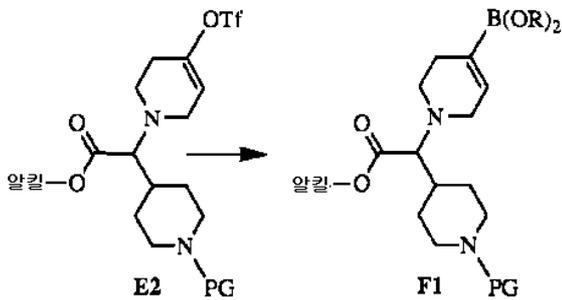
반응 순서 중 단계 1에서, 화합물 D4를 적절화 리튬화 (lithiated) 아민 염기 (THF 등의 용매 중의 LHMDs)를 사용하여 -78°C에서 에놀화한다.

반응 순서 중 단계 2에서, 에놀화 중간체를 N-페닐-트리플루오로메탄술포늄 이미드와 반응시켜 비닐트리플레이트 화합물 E2를 얻는다.

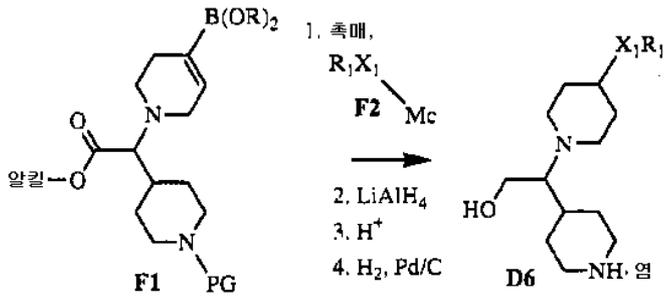


반응 순서 중 단계 1에서, 화합물 E2를 전이금속 촉매 (테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 등)의 존재하에 화합물 E3 (여기서, X₁는 존재하지 않거나 -CH₂-이고, Mb는 할로겐화아연 또는 다른 메탈화기 등을 나타낸다) 또는 화합물 E4 (여기서, X₁는 존재하지 않고, B(OR)₂는 보론산 에스테르 또는 산기 등을 나타낸다)과 결합시켜, 중간 생성물을 얻은 다음에, 반응 도식 D에 따라 반응 2 내지 4를 행하여 화합물 D6 (여기서, X₁는 각각 화합물 E3 또는 화합물 E4에 대하여 정의된 바와 같다)을 얻는다.

반응 도식 F:



화합물 E2를 디보란 [4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']비[[1,3,2]디옥사보롤라닐](비스-피나콜라토-디보론으로 도칭함) 등] 및 팔라듐 촉매 (디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 등)과 반응시켜 화합물 F1을 얻는다.



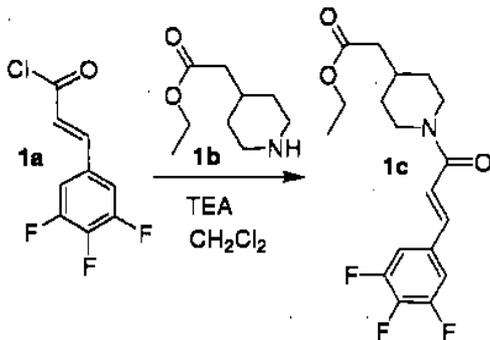
반응 1에서, 화합물 F1을 전이금속 촉매 (테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 등)의 존재하에 화합물 F2 (여기서, X_1 는 존재하지 않고, Mc는 트리플레이트, 할라이드 등을 나타낸다)와 결합시켜, 중간 생성물을 얻은 다음에, 반응 도식 D에 따라 반응 2 내지 4를 행하여 화합물 D6 (여기서, X_1 는 존재하지 않는다)을 얻는다.

실시예

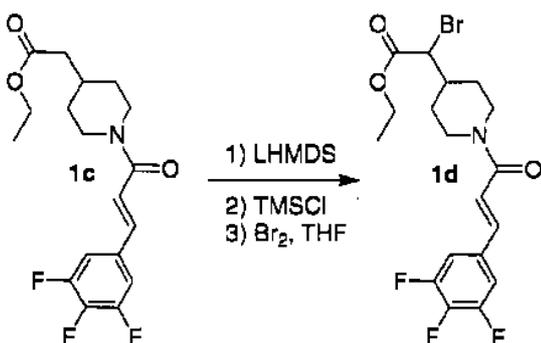
본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더욱더 설명되는데, 이들 실시예는 예시로서 의도된 것으로, 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

실시예 1:

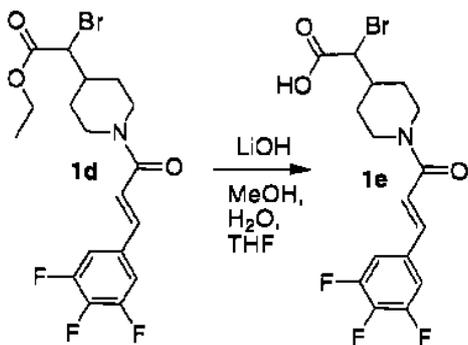
[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 (Cpd 6)



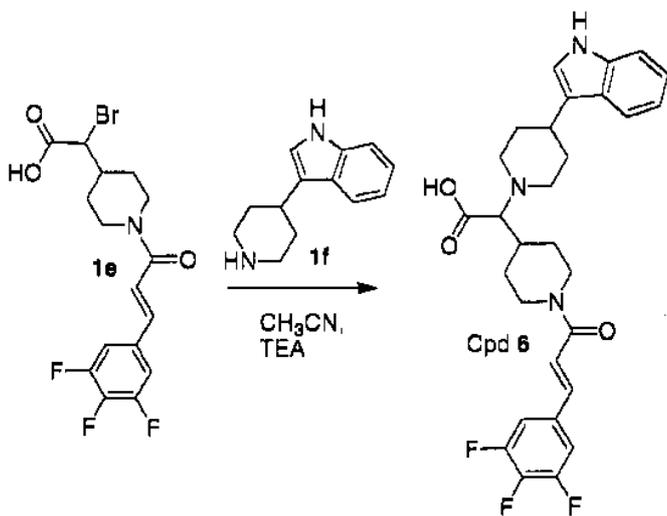
3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일 클로라이드 화합물 1a (1.50 g, 6.80 mmol)를 0°C에서 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 피페리딘-4-일-아세트산에틸에스테르 화합물 1b (1.28 g, 7.49 mmol) 및 TEA (트리에틸아민) (1.89 mL, 13.56 mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하여, 염화메틸렌 (20 mL)으로 희석하고 1 N HCl (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정한 다음, Na_2SO_4 로 건조시켜 농축시켰다. 조생성물 크로마토그래피로 정제시켜 (50% EtOAc/헥산), {1-[3,4,5-트리플루오로-페닐]아크릴로일}-피페리딘-4-일}-아세트산에틸에스테르 화합물 1c (1.80 g, 75% 수율)를 얻었다. MS: m/z 356 ($M+H^+$).



-78℃에서 THF (1.0 M, 4.9 mL) 중의 LHMDMS의 용액에 THF (8 mL) 중의 화합물 1c (0.96g, 2.70 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 -78℃에서 3.5 시간 동안 교반시켰다. TMSCl (0.62 mL, 4.88 mmol)를 -78℃에서 반응 혼합물에 적가한 다음에, 혼합물을 1 시간 동안 교반하여, Br₂ (0.17 mL, 3.3 mmol)를 동일한 온도에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2 시간 동안 교반한 다음, 빙수욕에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)와 NaHCO₃ (100 mL)의 혼합물에 부었다. 유기층을 물 (1 × 100 mL) 및 염수 (1 × 100 mL)로 세정한 다음, Na₂SO₄로 건조시키고 여과시켜 농축시켰다. 생성된 조생성물을 50% EtOAc/헥산으로 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하여, 브로모-{1-[3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산에틸에스테르 화합물 1d (0.7 g, 59.8%)를 얻었다. MS: m/z 434 (M+H)⁺.



실온에서 MeOH (18 mL) 및 THF (6 mL) 중의 화합물 1d (0.7 g, 1.62 mmol)의 용액에, 물 (6 mL) 중의 LiOH (0.2 g, 8.3 mmol)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물 실온에서 4 시간 동안 교반하고, MeOH 및 THF 용매를 증발시켜 농축시켰다. 수용액을 1 M HCl 용액으로 pH 1로 산성화시켜 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수 (1 × 100 mL)로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과시키고 농축시켜 브로모-{1-[3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 화합물 1e (0.64 g, 98%). MS: m/z 406 (M+H)⁺.



아세트니트릴 (10 mL) 중의 화합물 1e (0.26g, 0.64 mmol)의 용액에 3-피페리딘-4-일-1H-인돌 화합물 1f (152 mg, 0.64 mmol) 및 TEA (0.18 mL, 1.29 mmol)를 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 5 시간 동안 환류시킨 다음, 농축 냉각시켜 백색 침전물을 얻었다. 침전물을 EtOAc 및 물로 세정하여, 라세미체로서 화합물 6 (0.23g, 67%)을 얻었다. MS m/z 526 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.11 (br s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.95 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.65 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

실시에 1의 절차, 및 공지된 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

Cpd	명칭	MS
1	[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	535
2	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-아세트산	499
4	[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	521
5	[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	517
7	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	508
8	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	526
9	[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	544
10	(4-인돌-1-일-피페리딘-1-일)-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	526
11	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일메틸)-피페리딘-1-일]-아세트산	522
12	[4-(1H-인돌-3-일메틸)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	540
15	[4-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	542
16	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	524
17	[4-(5-아세틸아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	583
18	{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	540
19	{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	558
22	{1-[(2E)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	508
23	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	540
24	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	526
25	[4-(6-클로로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	542
26	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	538
27	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-페닐-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	472
29	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	601
30	[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	556
31	[4-(6-클로로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	560
34	{1-[(2E)-3-(4-클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	506
35	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	540
36	{1-[(2E)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	568
37	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	502

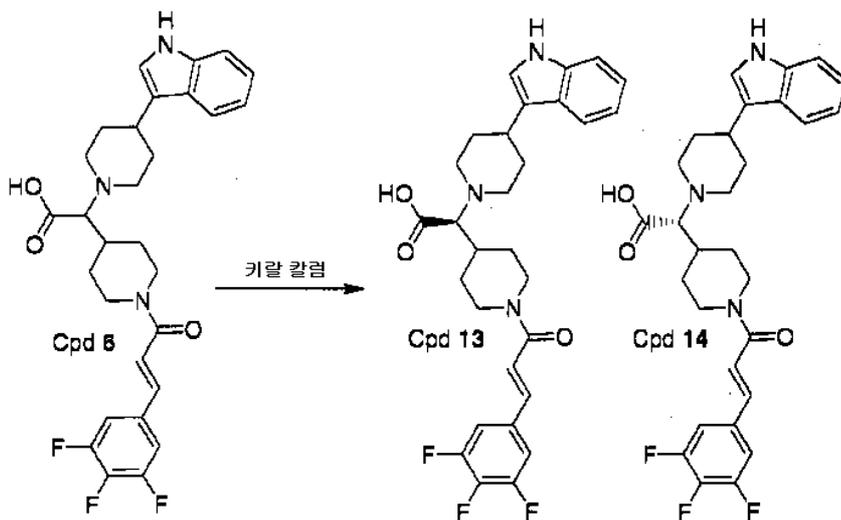
38	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	538
39	{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	558
41	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	538
42	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	538
46	[4-(6-클로로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	574
47	{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	570
53	[4-(5-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	619
59	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(4-니트로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	517
60	{1-[(2E)-3-(4-브로모-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	550
61	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-p-톨릴-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	486
62	{1-[(2E)-3-(3-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	490
63	{1-[(2E)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	532
70	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-m-톨릴-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	486
71	{1-[(2E)-3-(3-브로모-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	550
72	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	502
74	{1-[(2E)-3-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	504
75	{1-[(2E)-3-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	558
76	{1-[(2E)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	524
77	{1-[(2E)-3-(4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	490
81	[4-(1H-피롤-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	641
82	[4-(5-tert-부톡시카보닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	619
83	[4-(6-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	541
92	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3-니트로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	517
93	{1-[(2E)-3-(3-클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	506
103	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-티오펜-2-일-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	478
104	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-티오펜-3-일-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	478
108	[4-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	556
114	{1-[2-(3,4-디클로로-페녹시)-아세틸]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	544
115	{1-[3-(3,4-디클로로-페닐)-프로피오닐]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	542
145	4-[1-(카복시-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-메틸)-피페리딘-4-일]-벤조산메틸에스테르	527

146	3-[1-(카복시-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-메틸)-피페리딘-4-일]-1H-인돌-5-카복실산메틸에스테르	584
147	3-[1-(카복시-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-메틸)-피페리딘-4-일]-1H-인돌-5-카복실산	570
151	[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	527
177	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인다졸-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	509
178	[4-(5-아미노-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	542
179	[4-(5-아미노-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	542
204	[4-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	540
206	[4-(4-메탄술폰닐아미노-페닐)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	580
207	[4-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	527
211	[4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	544

실시예 2:

(S)-{[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]}-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 (Cpd 13)

(R)-{[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]}-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 (Cpd 14)



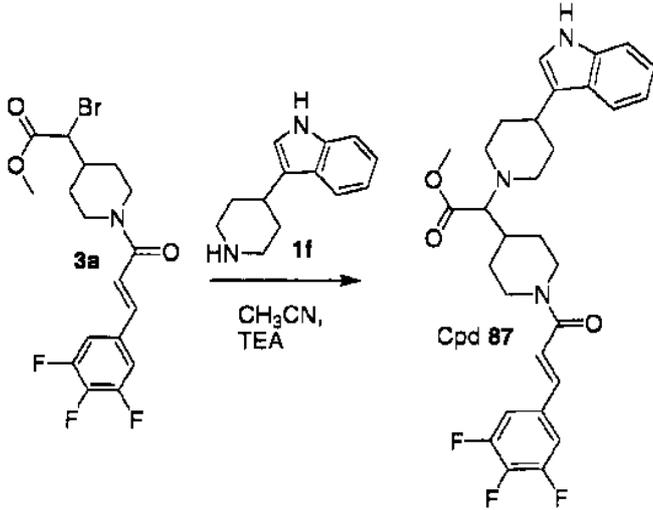
라세미체 [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 화합물 6 (255 mg, 0.49 mmol)을 키랄팩 AD 칼럼 (CH₃CN/CH₃OH 85/15로 용리)을 사용하여 2개의 거울상 이성질체, 화합물 13 (110 mg, 86.3%) 및 화합물 14 (110 mg, 86.3%)로 분리하였다.

화합물 13: MS m/z 526 (M+H)⁺, 548 (M+Na)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.95 (br s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.95 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

화합물 14: MS m/z 526 ($M+H$)⁺, 548 ($M+Na$)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.02 (br s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.95 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

실시예 3:

[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산메틸에스테르 (Cpd 87)



실시예 1의 절차를 이용하고, 피페리딘-4-일-아세트산메틸에스테르를 피페리딘-4-일-아세트산에틸에스테르 화합물 1f 대신에 사용하여, 브로모-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산메틸에스테르 화합물 3a를 제조하였다.

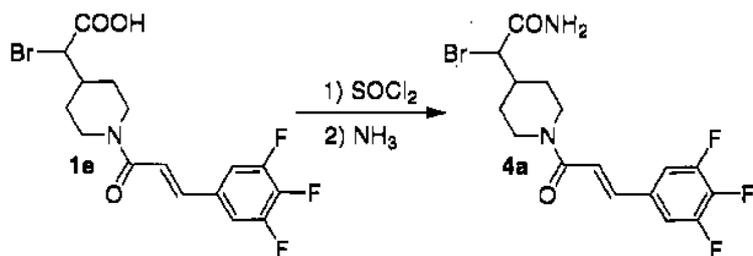
3-피페리딘-4-일-1H-인돌 화합물 1f (1.0 g, 5.0 mmol) 및 TEA (0.6 g, 5.9 mmol)을 아세토니트릴 (70 mL) 중의 화합물 3a (2.1 g, 5.0 mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 48 시간 환류시킨 다음, and then 진공하에 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피하여 (5% CH₃OH/CHCl₃) 화합물 87 (1.5 g, 56%)을 얻었다. MS m/z 540 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.98 (br s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (m, 4H), 6.96 (br s, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.82 (m, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.79 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).

실시예 3의 절차, 및 공지된 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

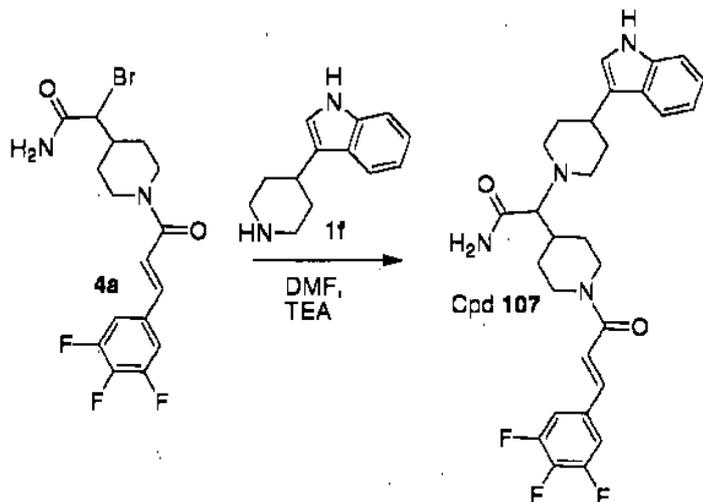
Cpd	명칭	MS
3	{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-아세트산메틸에스테르	513
118	[4-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산메틸에스테르	570
152	[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산에틸에스테르	555

실시예 4:

2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트아미드 (Cpd 107)



CH₂Cl₂ (4 mL) 중의 브로모-2-(1-((E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일)-피페리딘-4-일)-아세트산 화합물 1e (0.38 g, 0.93 mmol)의 용액에 SOCl₂ (1 mL)를 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 3 시간 환류시키고 진공하에 농축시켜 산염화물 중간체 (0.39 g, 98.9%)를 얻었다. 아세톤 (10 mL) 중의 중간체 (0.39g, 0.92 mmol)의 용액을 수산화암모늄 (39 mL) 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 교반하여, EtOAc로 추출하였다 (100 mL). 유기층을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 농축하여 2-브로모-2-(1-((E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일)-피페리딘-4-일)-아세트아미드 화합물 4a (0.38 g, 94%)를 얻었다. MS m/z 405 (M+H)⁺.



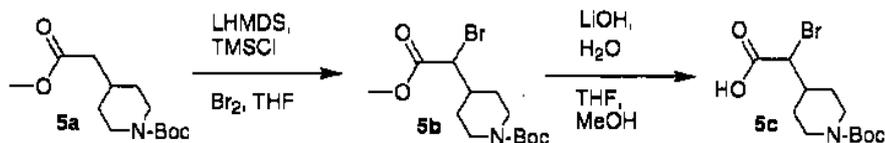
DMF (4 mL) 중의 화합물 4a (25 mg, 0.065 mmol)의 용액에, 3-피페리딘-4-일-1H-인돌 화합물 1f (13 mg, 0.065 mmol) 및 TEA (0.05 mL, 0.36 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 환류시킨 다음에, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취용 TLC를 이용하여 정제하여 (70% CH₃CO₂Et/헥산), 화합물 107 (8 mg, 25%)을 얻었다. MS m/z 525 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7.38-7.61 (m, 5H), 7.18-7.31 (m, 2H), 6.92-7.10 (m, 4H), 4.62 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.10-3.40 (m, 4H), 2.79 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.08-2.39 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.25-1.49 (m, 2H).

실시에 4의 절차, 및 공지의 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

Cpd	명칭	MS
227	2-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-2-(1-((E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일)-피페리딘-4-일)-아세트아미드	526

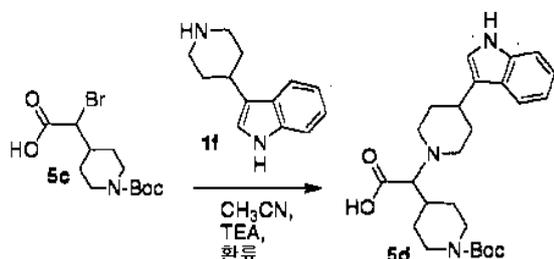
실시에 5:

[1-(4-플루오로-3-메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산 (Cpd 102)

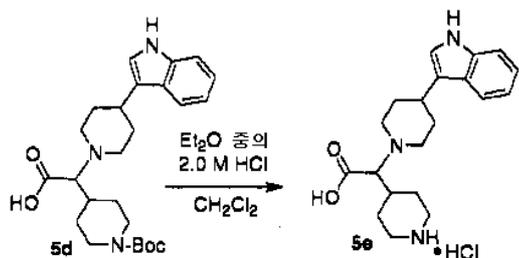


THF (5 mL) 중의 4-메톡시카보닐메틸-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 5a (1.0 g, 3.9 mmol)의 용액을 -78°C 에서 LHMDS (THF 중의 1.0 M) (7.0 mL, 7.0 mmol)에 가해, 생성된 반응 혼합물을 -78°C 에서 3 시간 동안 교반하였다. TMSCl (0.89 mL, 7.0 mmol)를 적가한 후, 혼합물을 -78°C 에서 1 시간 동안 교반한 다음, Br_2 (0.24 mL, 4.7 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 2 시간 교반한 후에, 방치하여 0°C 로 가온시켜 추가로 30 분간 교반하였다. 혼합물을 에틸아세이트로 희석하고 포화 NaHCO_3 용액으로 세정한 다음에, H_2O 로 세정하였다. 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시킨 다음, 건조제를 여과하고 용매를 진공하에 제거시켜 황색 고체를 얻었다. 조생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (50% EtOAc/헥산), 담황색 오일로서 4-(브로모-메톡시카보닐-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 5b (1.0 g, 77%)를 얻었다. MS m/z 358 ($\text{M} + \text{Na}^+$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (br, 2H), 4.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.65–2.78 (br s, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (m, 2H).

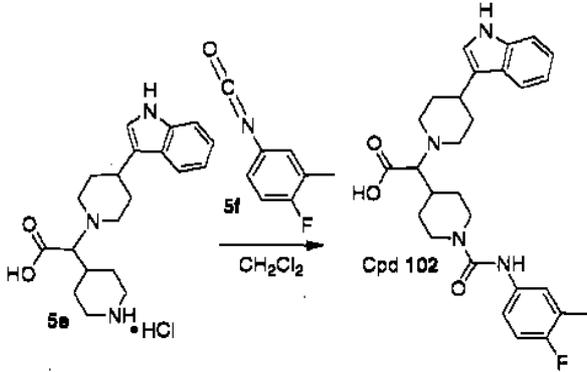
LiOH 수용액 (7 mL H_2O 중의 0.624 g, 14.87 mmol)을 MeOH (21 mL) 및 THF (7 mL) 중의 화합물 5b (1.0 g, 2.97 mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여 백색 고체를 얻어, 1 N HCl로 산성화시켰다. 조생성물을 에틸아세이트를 추출하고, 유기물을 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 건조제를 여과하고 용매를 진공하에 제거하여, 백색 고체로서 4-(브로모-카복시-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 5c (0.663 g, 66%)를 얻었다. 생성물 (NMR에 의한 >90% 순도)을 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용하였다. MS m/z 344; 346 ($\text{M} + \text{Na}^+$); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.0–4.2 (m, 3H), 2.6–2.8 (br s, 2H), 1.9–2.1 (m, 2H), 1.64–1.75 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.2–1.3 (m, 2H).



CH_3CN 중의 화합물 5c (0.335 g, 1.040 mmol), 3-피페리딘-4-일-1H-인돌 화합물 1f (0.208 g, 1.040 mmol) 및 TEA (0.29 mL, 2.080 mmol)을 5 시간 환류시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 최소량의 메탄올로 세정하여, 잔류하는 출발 물질을 제거시켜, 백색 고체로서 4-(카복시-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 5d (27%, 0.459 g)를 얻었다. MS m/z 442 ($\text{M} + \text{H}^+$).



Et₂O (5 mL, 10 mmol) 중의 2.0 M HCl를 CH₂Cl₂ (10 mL) 중의 화합물 5d (0.125 g, 0.283 mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여 황갈색 고체 생성물을 얻었다. 생성물을 CH₂Cl₂로 세정하여 황갈색 고체로서 [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-피페리딘-4-일-아세트산 화합물 5e (0.108 g, 100%)를 얻었다. MS m/z 342 (M+H)⁺.



0°C에서 CH₂Cl₂ 중의 화합물 5e (28.8 mg, 0.07 mmol) 및 Et₃N (0.02 mL, 0.14 mmol)의 용액에 1-플루오로-4-이소시아네이토-2-메틸-벤젠 화합물 5f (10.6 mg, 0.07 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하여, 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 회색을 띤 백색 고체를 남겼다. 고체를 H₂O로 세정하여, 가만히 따른 다음, 50% EtOAc/ 헥산으로 세정하여, 가만히 따른 후에 회색을 띤 백색 고체로서 화합물 102 (76%, 0.026 g)를 얻었다. MS m/z 493 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 4.15 (m, 2H), 2.60-3.05 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 1.85-2.05 (m, 4H), 1.65 (m, 5H), 1.15 (m, 2H).

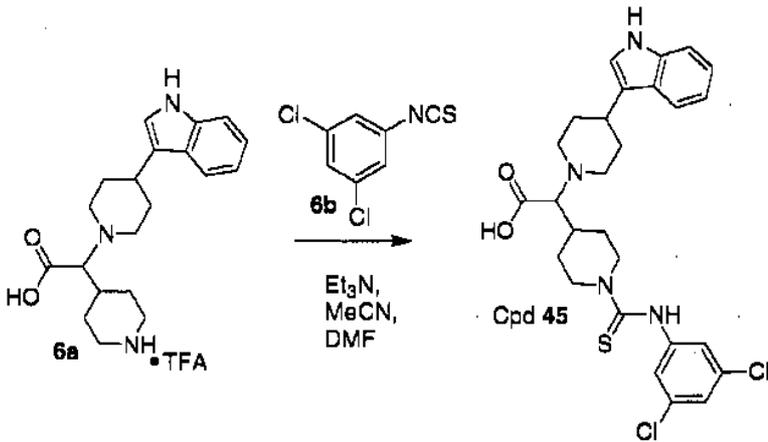
실시에 5의 절차, 및 공지된 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

Cpd	명칭	Ms
20	[1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	529
28	[1-(3,5-디플루오로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	497
32	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	461
33	[1-(3,5-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	529
40	[1-(3,4-디플루오로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	497
48	[1-(3-클로로-4-플루오로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	513
49	[1-(3-클로로-4-메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	509
57	[1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	563
58	[1-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	547
65	[1-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	547
66	[1-(3,4-di 메톡시-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	521
67	[1-(3-클로로-4-메톡시-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	525
68	4-[(4-{카복시-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-메틸}-피페리딘-1-카보닐)-아미노]-벤조산 메틸에스테르	519
69	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-메톡시-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	491
84	[1-(3,4-디클로로-벤질카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	543
85	[1-(3-브로모-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	539

86	[1-(3-클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	495
88	8[1-(4-클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	495
89	[1-(4-브로모-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	539
90	[1-(4-플루오로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	479
91	[1-(3-플루오로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	479
94	[1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	559
95	[1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	559
96	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	529
97	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(3-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	529
98	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-m-톨릴카바모일-피페리딘-4-일]-아세트산	475
99	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-p-톨릴카바모일-피페리딘-4-일]-아세트산	475
100	[1-(3,4-디메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	489
101	[1-(4-브로모-3-메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	553
105	[1-(3-플루오로-4-메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	493
106	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	543
109	[1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(5-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	622
110	[1-(2,3-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	529
111	[1-(2,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	529
117	[1-(4-클로로-2-플루오로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	513
125	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(2,3,4-트리플루오로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	515
126	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(2,4,5-트리클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	563
127	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-메틸술폰닐-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	507
135	[1-(3,5-디메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	489
136	[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	597
142	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메틸술폰닐-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	561
143	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메톡시-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	545
144	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(3-메틸술폰닐-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	507

실시예 6:

[1-(3,5-디클로로-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산 (Cpd 45)



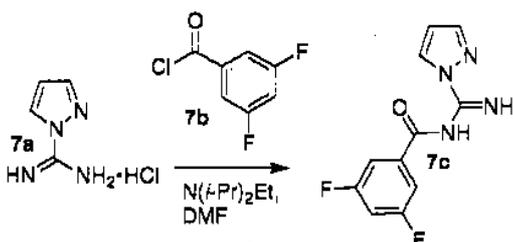
DMF (1 mL) 및 MeCN (1 mL) 중의 [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-피페리딘-4-일-아세트산 화합물 6a (35 mg, 0.076 mmol, 1 eq) 및 Et₃N (32 μ l, 0.23 mmol, 3 eq)의 TFA 염 용액을 3,5-디클로로-페닐이소티오시아네이트 화합물 6b (22 mg, 0.11 mmol, 1.5 eq)로 처리하였다. 혼합물을 16 시간 동안 교반한 다음, MeCN으로 희석하여, 황갈색 침전물을 생성하였다. 침전물을 여과하여 모으고, MeCN으로 세정하여 건조시켜, 황갈색 고체로서 화합물 45 (30 mg, 73%)를 얻었다. MS: m/z 545 (M+H)⁺; ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ : 10.76 (1H, s), 9.41 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.43 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.27 (1H, app t, J=1.6 Hz), 7.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.05 (1H, app t, J=6.9 Hz), 6.95 (1H, app t, J=7.4 Hz), 4.70 (2H, m), 3.14 (3H, m), 2.93 (3H, m), 2.75 (1H, m), 2.62 (1H, app t, J=12.8 Hz), 2.36 (1H, app t, J=11.2 Hz), 2.13 (1H, m), 1.95 (3H, m), 1.73 (1H, m), 1.63 (2H, m), 1.26 (2H, m).

실시에 6의 절차, 및 공지의 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

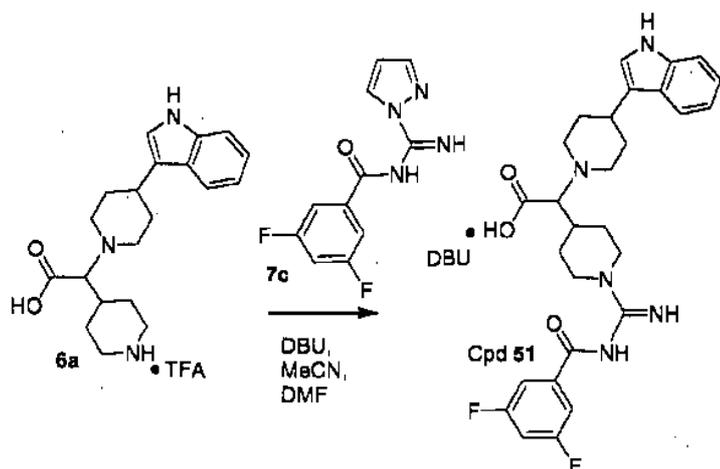
Cpd	명칭	MS
43	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-(1-페닐티오카바모일-피페리딘-4-일)-아세트산	477
44	[1-(2,4-디플루오로-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	513
55	[1-(3,5-디플루오로-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	513
56	[1-(3-브로모-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	555
64	[1-(3,4-디클로로-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	545
78	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-(1-p-톨릴티오카바모일-피페리딘-4-일)-아세트산	491
79	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(3-트리플루오로메틸-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	545
80	[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐티오카바모일)-피페리딘-4-일]-아세트산	545

실시에 7:

{1-[(3,5-디플루오로-벤조일아미노)-이미노-메틸]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산 (Cpd 51)



DIPEA (348 μ l, 2.00 mmol, 2 eq)를 DMF (2 mL) 중의 피라졸-1-카복사미딘 화합물 7a (146 mg, 1.00 mmol, 1 eq)의 용액에 가한 다음, 3,5-디플루오로-벤조일-클로라이드 화합물 7b (126 μ l, 1.00 mmol, 1 eq)를 교반하면서 가하였다. 48 시간 후에, 혼합물을 EtOAc 및 묽은 NH₄Cl 용액에 부었다. 수층을 제거하고, 유기층을 염수로 2회 세정한 다음, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 증발시켜 회색을 띤 백색 고체를 얻었다. 조생성물을 최소량의 3:2:1 CH₂Cl₂:헥산:EtOAc에서 가열한 다음, 실온으로 냉각하였다. 생성된 침전물을 여과하여 모아서, 백색 고체로서 3,5-디플루오로-N-(이미노-피라졸-1-일-메틸)-벤즈아미드 화합물 7c (105 mg, 42%)를 얻었다. MS m/z 251 (M+H)⁺.



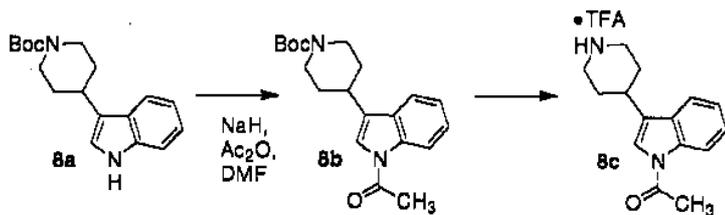
DMF (1 mL) 및 MeCN (1 mL) 중의 [4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-피페리딘-4-일-아세트산 화합물 6a (34 mg, 0.075 mmol, 1 eq) 및 DBU (26 μ l, 0.17 mmol, 2.2 eq)의 TFA 염 용액을 화합물 7c (19 mg, 0.075 mmol, 1 eq)로 처리하여, 24 시간 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 MeCN로 희석하여, 황갈색 침전물을 생성하였다. 침전물을 여과하여 모으고, MeCN로 세정하여, 건조시켜, 황갈색 고체로서 화합물 51 (28 mg, 55%)의 DBU 염을 얻었다. MS m/z 524 (M+H)⁺; 546 (M+Na)⁺; ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ : 10.76 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.33 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 6.94 (1H, app t, J=7.2 Hz), 3.49 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.24 (2H, m), 2.94-2.80 (3H, m), 2.77-2.59 (5H, m), 2.49 (흐릿함)-2.40 (1H, m), 1.99-1.82 (6H, m), 1.74 (1H, m), 1.70-1.48 (8H, m), 1.08 (2H, m).

실시예 7의 절차, 및 공지의 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

Cpd	명칭	MS
50	{1-[(3,4-디클로로-벤조일아미노)-이미노-메틸]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	556
52	{1-[이미노-(3,4,5-트리플루오로-벤조일아미노)-메틸]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	542
54	{1-[(3-플루오로-벤조일아미노)-이미노-메틸]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	506
73	{1-[이미노-(3-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-메틸]-피페리딘-4-일}-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-아세트산	556

실시예 8:

[4-(1-아세틸-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 (Cpd 21)



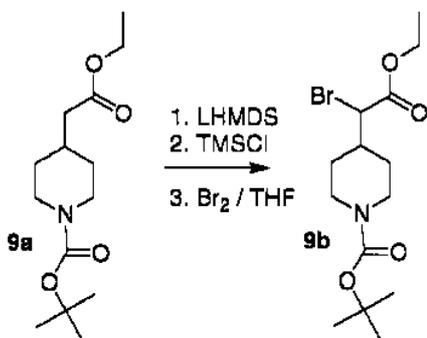
DMF (3 mL) 중의 4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 8a (95 mg, 0.32 mmol, 1 eq)의 용액을 NaH (17 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq)로 처리하여, 30 분간 교반하였다. 무수 아세트산 (33 μ l, 0.35 mmol, 1.1 eq)을 가해, 반응 혼합물 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 물에 분배하여, 수층을 버렸다. 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하여, 여액을 증발시켰다. 조 (crude) 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (2:1 헥산:EtOAc), 오일로서 4-(1-아세틸-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 8b (98 mg, 89%)를 얻었다. MS: m/z 365 (M+ Na)⁺.

CH₂Cl₂ (1.5 mL) 중의 화합물 8b (59 mg, 0.17 mmol, 1 eq)의 용액을 0°C로 냉각하고 교반하면서 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 4 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 휘발물을 제거하여, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 오일로서의 4-(1-아세틸-1H-인돌-3-일)-피페리딘 화합물 8c의 TFA 염을 얻었다. MS m/z 243 (M+ H⁺).

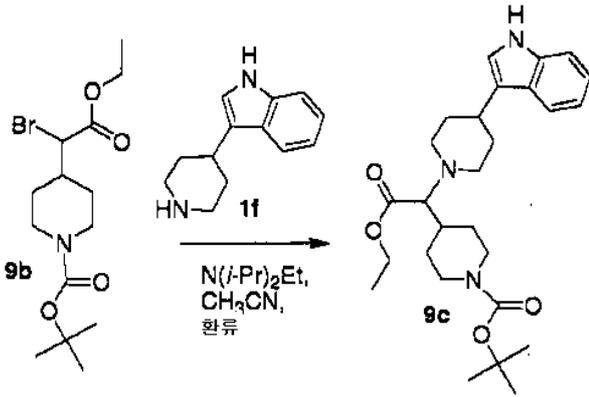
실시에 1의 절차를 이용하고, 화합물 8c를 화합물 1f 대신에 사용하여 반응을 진행하여 화합물 21을 얻었다. MS m/z 550 (M+ H)⁺.

실시에 9:

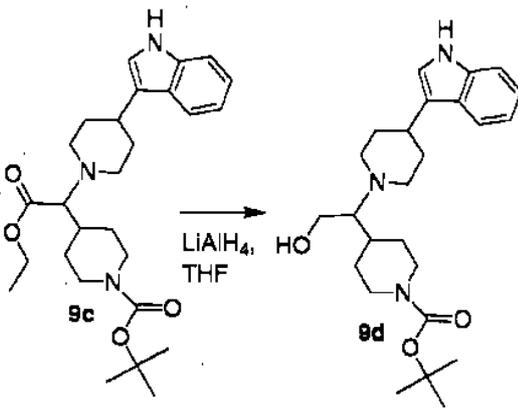
(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논 (Cpd 112)



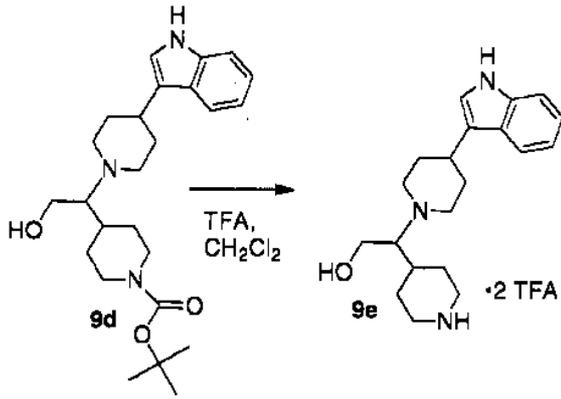
4-에톡시카보닐메틸-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 9a (12.4 g, 45.7 mmol, 1 eq)를 THF (40 mL)에 용해시켜 -78°C로 냉각시켰다. LHMDS (THF 중의 1 M 용액, 82 mL, 82.3 mmol, 1.8 eq)을 교반하면서 적가하였다. 45분 후에, TMSCl (10.4 mL, 82.3 mmol, 1.8 eq)을 리튬 에놀레이트에 가해, 생성된 용액을 -78°C에서 1 시간 교반하였다. 그 다음에, 브롬 (2.3 mL, 45.7 mmol, 1 eq)을 가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 2 시간 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 30분간 걸쳐서 실온으로 가온하고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 켄칭 (quenching)하여, EtOAc와 포화 NaHCO₃ 수용액에 분배하였다. 수층을 제거하고, EtOAc로 다시 추출하였다. 유기층을 합해, 염수로 2회 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과, 증발시켜, 진한 오렌지색의 오일을 얻고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (4:1 내지 1:1 헥산:EtOAc), 담황색 오일로서 4-(브로모-에톡시카보닐-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 9b (12.3 g, 82%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.06 (2H, q, J=6.9 Hz); 3.96 (2H, broad m); 3.81 (1H, d, J=8.5 Hz); 2.53 (2H, m); 1.86 (2H, m); 1.47 (1H, m); 1.28 (9H, s); 1.13 (3H, t, J=6.9 Hz); 1.14-0.96 (2H, m).



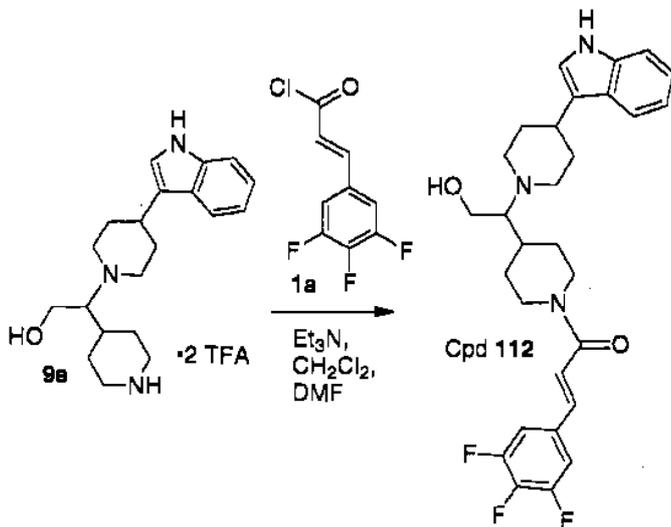
화합물 9b (7.25 g, 20.7 mmol, 1 eq), 3-피페리딘-4-일-1H-인돌 화합물 1f (4.14 g, 20.7 mmol, 1 eq) 및 디이소프로필에틸아민 (10.8 mL, 62.1 mmol, 3 eq)을 MeCN (60 mL)에 가하고, 생성된 용액을 48 시간 가열 환류하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여, 용액으로부터 미반응 화합물 1f를 침전시켰다. 침전물을 여과에 의해 제거하고 여액을 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (3:2:1 내지 3:1.5:1 CH₂Cl₂:헥산:EtOAc)로, 옅은 폼 (foam)으로서 4-{에톡시카보닐-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-메틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 9c (4.73 g, 49%)를 얻었다. MS: m/z 470 (M+H)⁺, 492 (M+Na)⁺.



화합물 9c (646 mg, 1.38 mmol, 1 eq)를 THF (12 mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 0°C로 냉각하였다. THF (2 mL) 중의 LiAlH₄ (2.06 mmol, 1.5 eq)의 1 M 용액을 화합물 9c의 용액에 적가하였다. 혼합물을 1.5 시간 교반한 후, 추가의 LiAlH₄ 용액 (0.5 mL)을 가하고, 반응 혼합물을 추가로 1 시간 교반하였다. 물 (0.1 mL), 15% NaOH (0.1 mL) 및 물 (0.3 mL)을 순차적으로 가해, 반응 혼합물을 켄칭하였다. 혼합물을 30 분간 교반하여, 침전물을 형성하였다. 침전물을 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 그 다음에, 패드를 EtOAc로 세정하고, 얻어진 여액을 염수로 2회 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과시키고, 여액을 증발시켜, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 백색 폼으로서의 4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 9d (492 mg, 83%)를 얻었다. MS m/z 428 (M+H)⁺.



화합물 9d (273 mg, 0.64 mmol, 1 eq)를 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해시켜 0°C 로 냉각시켰다. TFA (0.5 mL)를 교반하면서 적가하고, 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온시켰다. 3 시간 후에, 휘발물을 진공하에 제거하여, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 오렌지색 오일로서의 2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-피페리딘-4-일-에탄올 화합물 9e의 비스-트리플루오로아세테이트염을 얻었다. MS m/z 328 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.



화합물 9e (805 mg, 1.45 mmol, 1 eq)를 CH_2Cl_2 (10 mL) 및 DMF (2 mL)에 용해시키고, 0°C 로 냉각시켰다. TEA (0.8 mL, 5.80 mmol, 4 eq)를 가한 후, CH_2Cl_2 (2 mL) 및 DMF (3 mL) 중의 3,4,5-트리플루오로-신나모일 클로라이드 화합물 1a (320 mg, 1.45 mmol, 1 eq)의 용액을 서서히 가하였다. 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 휘발물을 진공하에 제거하여, 얻어진 잔사를 CH_2Cl_2 에 용해시켰다. 용액을 포화 NaHCO_3 수용액 및 염수로 세정하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하여, 고체를 제거하였다. 여액을 증발시키고, 얻어진 잔사를 PTLC (CH_2Cl_2 중의 8% MeOH)를 사용하여 크로마토그래피로 분석하였다. 생성물 밴드의 분리 후에, CH_2Cl_2 중의 10 내지 15% MeOH로 용리를 행하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 메탄올로 트리츄레이트 (triturate)하여, 백색 고체로서 화합물 112 (154 mg, 21%)를 얻었다. MS m/z 512 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; 534 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺; ¹H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz) δ : 10.74 (1H, s), 7.81 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.39 (2H, s), 7.32 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.09-7.01 (2H, m), 6.95 (1H, app t, $J=7.4$ Hz), 4.47 (1H, broad t, $J=11.3$ Hz), 4.35-4.27 (2H, m), 3.70-3.62 (1H, m), 3.62-3.54 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.94-2.81 (2H, m), 2.77-2.59 (3H, m), 2.55 (1H, t (부분적으로 흐릿함), $J=11.3$ Hz), 2.22 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.96-1.74 (4H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.25-0.99 (2H, m).

실시에 9의 절차, 및 공지된 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

Cpd	명칭	MS

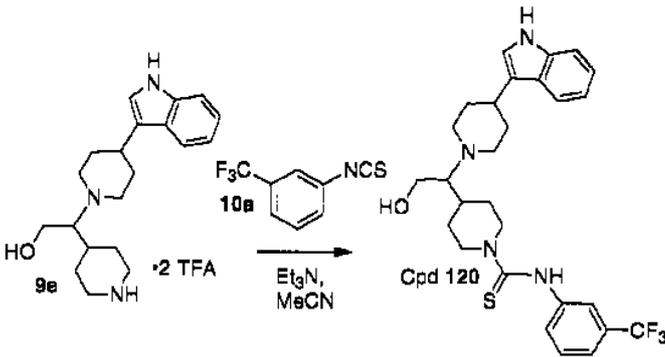
113	(2E)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	494
116	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	494
119	(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-프로페논	526
121	(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	526
123	4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산(3,4-디클로로-페닐)-아미드	515
129	4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산(3,5-디플루오로-페닐)-아미드	483
131	4-{2-하이드록시-1-[4-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르	458
132	(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	542
133	(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	542
137	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	485
138	(2E)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	485
139	(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	517
140	(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(2,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	503
141	4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산(3,4-디플루오로-페닐)-아미드	474
153	(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	513
154	벤조푸란-2-일-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-메타논	472
155	(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-피라졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	477
156	(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-피라졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	463
157	(5-클로로-벤조푸란-2-일)-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-메타논	506
158	(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	503
159	(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-페닐-프로페논	449
160	(5-클로로-벤조푸란-2-일)-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-메타논	497
161	(2E)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	545
162	(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	556
163	(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	556
164	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	524
165	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	524
166	(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	542
167	(2E)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	542

168	(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{1-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	544
169	(2E)-1-(4-{1-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(4-플루오로-페닐)-프로페논	494
170	(2E)-1-(4-{1-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	530
171	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{1-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	512
172	(2E)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-1-(4-{1-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	572
173	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인다졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	495
174	(2E)-1-(4-{1-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-프로페논	495
175	(2E)-1-(4-{1-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	513
176	(2E)-1-(4-{1-[4-(1H-벤조이미다졸-2-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4-디클로로-페닐)-프로페논	527
182	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[4,4']비피리디닐-1-일)-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	456
183	(2E)-1-{4-[2-하이드록시-1-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[4,4']비피리디닐-1-일)-에틸]-피페리딘-1-일}-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	474
184	(2E)-1-{4-[2-하이드록시-1-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[4,4']비피리디닐-1-일)-에틸]-피페리딘-1-일}-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-프로페논	488
185	(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[4,4']비피리디닐-1-일)-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	488
186	(2E)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[4,4']비피리디닐-1-일)-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	516
191	(2E)-1-(4-{1-[4-(5-아미노-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	528
198	N-{3-[1-(1-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-하이드록시-에틸)-피페리딘-4-일]-1H-인돌-5-일}-메탄술폰아미드	619
201	N-{3-[1-(2-하이드록시-1-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일]-에틸)-피페리딘-4-일]-1H-인돌-5-일}-메탄술폰아미드	605
202	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	495
205	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(7-옥시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	511
208	(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	527
209	N-{4-[1-(2-하이드록시-1-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일]-에틸)-피페리딘-4-일]-페닐}-메탄술폰아미드	566
210	N-{4-[1-(1-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-하이드록시-에틸)-피페리딘-4-일]-페닐}-메탄술폰아미드	580
212	[2-(3,4-디클로로-페닐)-사이클로프로필]-(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-메탄논	540
244	(2E)-1-(4-{1-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4-디클로로-페닐)-프로페논	521
246	(2E)-1-(4-{1-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	507
251	(2E)-3-(4-니트로-페닐)-아크릴산 2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(4-니트로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸 에스테르	678
253	1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로피논	501
254	(2E)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-1-(4-{1-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	512

256	(2E)-1-(4-{1-[4-(5,6-디클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-프로페논	563
257	(2E)-1-(4-{1-[4-(5,6-디클로로-1H-벤조이미다졸-2-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	581
258	(2E)-3-(4-클로로페닐)-1-(4-{1-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	487
259	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	510

실시예 10:

4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카보티오산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드 (Cpd 120)



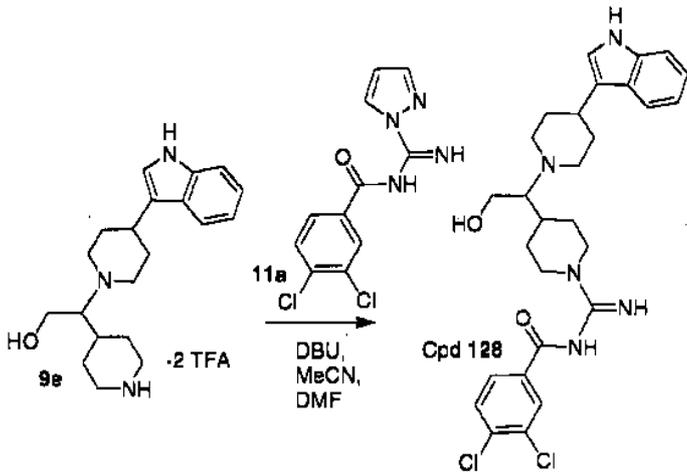
2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-피페리딘-4-일-에탄올, 비스-트리플루오로아세트이트륨 화합물 9e (61 mg, 0.11 mmol, 1 eq) 및 TEA (46 μ L, 0.33 mmol, 3 eq)을 아세토니트릴 (1 mL)에 용해시켰다. 3-트리플루오로메틸-페닐이소티오시아네이트 화합물 10a (17 μ L, 0.11 mmol, 1 eq)를 가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 포화 NaHCO_3 수용액으로 1회 세정한 다음, 염수로 2회 세정하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여액을 증발시켜, 오일을 얻은 다음, PTLC (CH_2Cl_2 중의 8% MeOH)를 이용하여 크로마토그래피로 분석하였다. 생성물 밴드의 분리 후에, CH_2Cl_2 중의 10 내지 15% MeOH로 용리를 행하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 황색 고체로서 화합물 120 (35 mg, 60%)을 얻었다. MS m/z 531 (M+H)⁺.

실시예 10의 절차, 및 공지된 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

Cpd	명칭	MS
122	4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카보티오산 (3,4-디클로로-페닐)-아미드	531
124	4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카보티오산 (3,5-디플루오로-페닐)-아미드	499

실시예 11:

3,4-디클로로-N-[(4-{2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-이미노-메틸]-벤즈아미드 (Cpd 128)

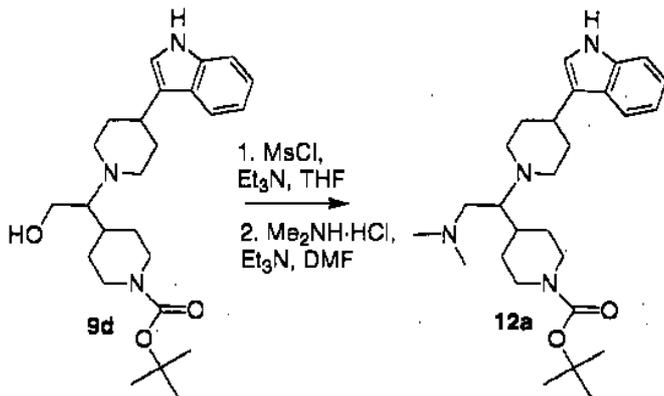


2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-피페리딘-4-일-에탄올, 비스-트리플루오로아세테이트염 화합물 9e (56 mg, 0.10 mmol, 1 eq) 및 DBU (49 μ l, 0.33 mmol, 3.3 eq)를 DMF (1 mL)에 용해시켰다. 3,4-디클로로-N-(이미노-피라졸-1-일-메틸)-벤즈아미드 화합물 11a (31 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq)을 가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고, 얻어진 잔사를 CH_2Cl_2 에 용해시켰다. 용액을 포화 NaHCO_3 수용액으로 세정한 다음, 염수로 2회 세정하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 다음, 여과하여 고체를 제거하였다. 여액을 증발시키고, 얻어진 잔사를 PTLC (CH_2Cl_2 중의 8% MeOH)를 사용하여 크로마토그래피로 분석하였다. 생성물 밴드의 분리 후에, CH_2Cl_2 중의 10 내지 15% MeOH로 용리를 행하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 오일로서 화합물 128을 얻었다.

오일을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 디옥산 중의 4 N HCl을 가해, 침전물을 생성시켜, 여과에 의해 모으고 디클로로메탄으로 세정하여, 백색 고체로서의 화합물 128 (28 mg, 48%)의 염산염을 얻었다. MS m/z 542 ($\text{M}+\text{H}^+$).

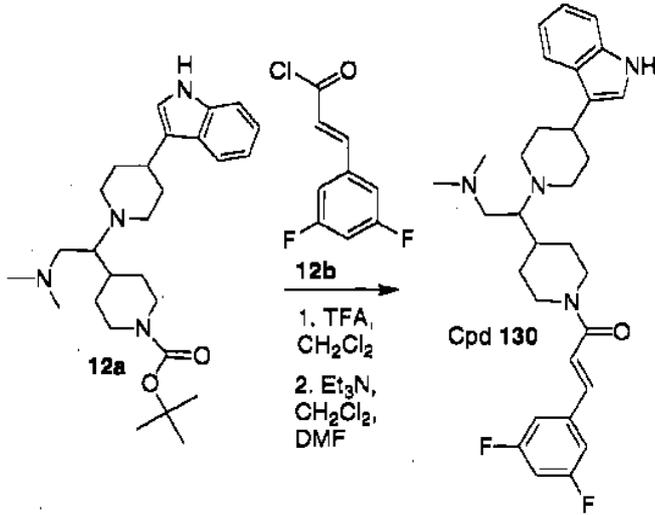
실시에 12:

(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-디메틸아미노-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논 (Cpd 130)



4-(2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 9d (91 mg, 0.21 mmol, 1 eq) 및 Et_3N (88 μ l, 0.63 mmol, 3 eq)을 THF (2 mL)에 용해시켜, 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. MsCl (18 μ l, 0.23 mmol, 1.1 eq)를 적가하고, 반응 혼합물을 1.5 시간 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 잔사를 DMF (2 mL)에 용해시켰다. Et_3N (88 μ l, 0.63 mmol, 3 eq) 및 디메틸아민 염산염 (43 mg, 0.53 mmol, 2.5 eq)을 가하고, 혼합물을 16 시간 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하여, 얻어진 잔사를 CH_2Cl_2 에 용해시켰다. 포화 NaHCO_3 수용액 및 염수로 세정한 후에, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시켜 여과시켰다. 여액을 증발시켜 조 오일을 얻은 다음, 실리카 겔 칼럼 크로마

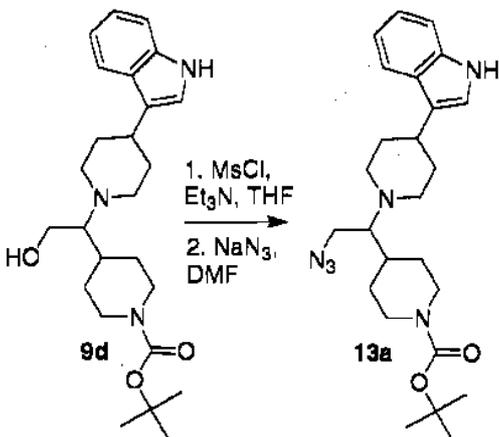
토그래피로 정제하여 (CH₂Cl₂ 중의 10% 2 N 메탄올성 암모니아), 오일로서 4-{2-디메틸아미노-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 12a (59 mg, 62%)를 얻었다. MS m/z 455 (M+H)⁺.



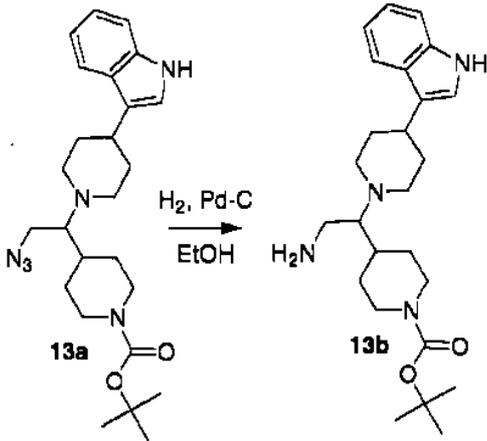
화합물 12a (59 mg, 0.13 mmol, 1 eq) CH₂Cl₂ (1.5 mL)에 용해시켜, 0℃로 냉각시켰다. TFA (0.5 mL)를 교반하면서 적가하고, 반응 혼합물을 3 시간에 걸쳐서 실온으로 가온하였다. 휘발물을 진공하에 제거하여, 얻어진 잔사를 DMF (1 mL) 및 CH₂Cl₂ (1 mL)에 용해시켰다. Et₃N (54 μl, 0.39 mmol, 3 eq)를 가하고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일 클로라이드 화합물 12b (26 mg, 0.13 mmol, 1 eq)를 가하고, 혼합물을 48 시간 교반하였다. 반응 혼합물 실온으로 가온시키고, 용매를 진공하에 제거하여, 얻어진 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 용액을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세정하고 염수로 2번 세정한 다음에, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 원유를 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (CH₂Cl₂ 중의 10 내지 15% 2 N 메탄올성 암모니아), 옅은 폼으로서 화합물 130 (30 mg, 44%)을 얻었다. MS m/z 521 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.98 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=1 Hz), 7.18 (1H, ddd, J=1.1, 8.2, 8.2 Hz), 7.10 (1H, ddd, J=1.0, 8.2, 8.2), 7.04-6.94 (3H, m), 6.78 (1H, m), 4.69 (1H, broad s), 4.08 (1H, d, J=12.7 Hz), 3.11 (1H, app t, J=12.3 Hz), 2.95 (1H, m), 2.87-2.75 (3H, m), 2.70 (1H, m), 2.61-2.43 (2H, m), 2.43-2.32 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.27-2.15 (1H, m), 2.12-1.94 (3H, m), 1.93-1.82 (1H, m), 1.80-1.58 (3H, m), 1.47-1.23 (2H, m).

실시예 13:

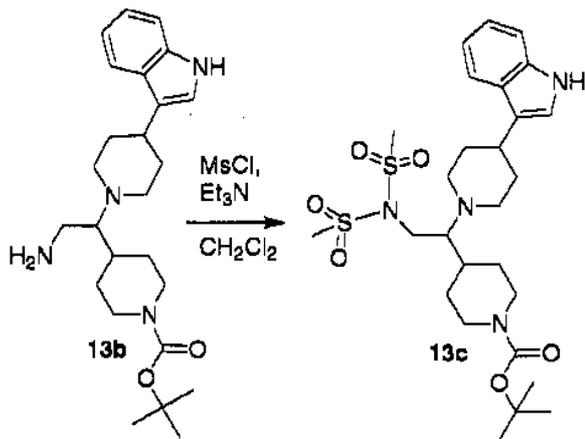
N-{2-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-N-메탄술포닐-메탄술폰아미드 (Cpd 134)



4-(2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 9d (869 mg, 2.03 mmol, 1 eq) 및 Et₃N (854 μ l, 6.09 mmol, 3 eq)을 THF (21 mL)에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. MsCl (172 μ l, 2.22 mmol, 1.1 eq)를 적가하여, 혼합물을 2 시간 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여 잔사를 DMF (7 mL)에 용해시켰다. 아지화나트륨 (330 mg, 5.08 mmol, 2.5 eq)을 가하여, 반응 혼합물 실온에서 16 시간 교반시켰다. 용매를 진공하에 제거하여, 얻어진 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 용액을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세정한 다음에, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 원유를 얻고, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (3:1.5:1 내지 3:1:1.5 CH₂Cl₂:헥산:EtOAc), 얻은 폼으로서 4-{2-아지도-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 13a (560 mg, 61%)를 얻었다. MS m/z 453 (M+H)⁺.

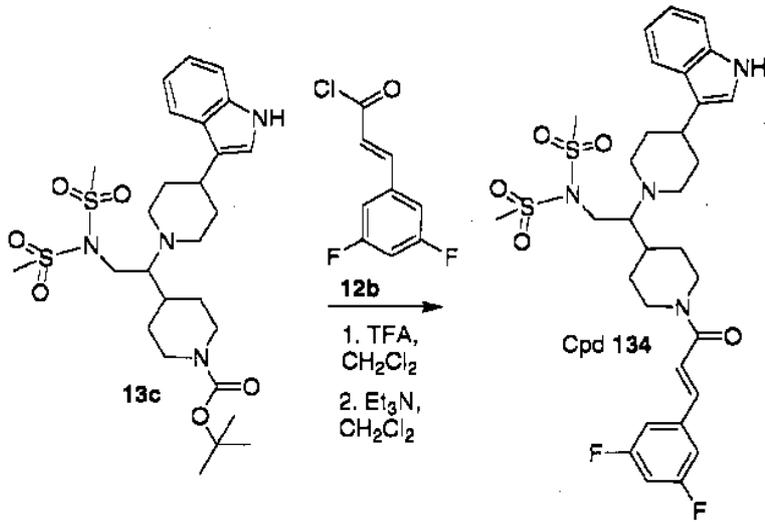


바틀 내의 무수 에탄올 (20 mL) 중의 화합물 13a (560 mg, 1.24 mmol, 1 eq)의 용액을 10 분간 질소로 퍼징하였다. Pd-C (탄소 상의 팔라듐) (10 중량%, 264 mg, 0.25 mmol, 0.2 eq)를 가하고, 바틀을 수소로 60 psi로 가압하였다. 압력을 방출하고 나서, 바틀을 다시 수로로 60 psi로 재충전하였다. 가압 및 방출을 2회 이상 반복한 다음, 바틀을 실온에서 60 psi H₂로 4 시간 진탕시켰다. 수소 압력을 방출한 후에, 용액을 질소로 퍼징하고 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 진공하에서 증발시켜, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 얻은 폼으로서의 4-{2-아미노-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 13b (510 mg, 96%)를 얻었다. MS m/z 427 (M+H)⁺.



화합물 13b (79 mg, 0.19 mmol, 1 eq) 및 Et₃N (53 μ l, 0.38 mmol, 2 eq)을 CH₂Cl₂ (1 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, MsCl (16 μ l, 0.20 mmol, 1.1 eq)를 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 48 시간 교반한 다음, 휘발물을 진공하에 제거하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피 (3:1:1 CH₂Cl₂:EtOAc:헥산)로 분석하여, 얻은 폼으로서 4-{1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-(디메탄술포닐)-아미노-에틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 13c (81 mg, 73%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.97 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.36 (1H, d,

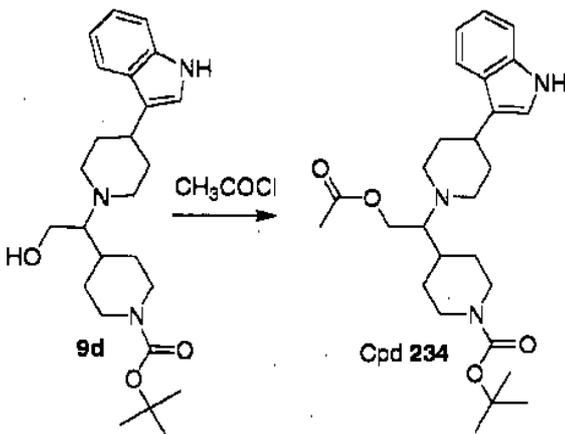
J=8.0 Hz), 7.19 (1H, app dt, J=0.9, 7.8, 7.8 Hz), 7.10 (1H, app dt, J=0.9, 7.8, 7.8 Hz), 6.94 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.25-4.07 (1H, broad m), 4.05 (1H, dd, J=15.4, 11.1 Hz), 3.46 (6H, s), 3.17 (1H, d, J=10.4 Hz), 2.97 (1H, app t, J=11.7), 2.92-2.78 (3H, m), 2.78-2.59 (2H, m), 2.45 (1H, t, J=10.1 Hz), 2.19-2.04 (2H, app t), 1.99-1.84 (1H, m), 1.81-1.50 (5H, m), 1.51-1.37 (1H, m (9H 단일선에 의해 흐릿함)), 1.47 (9H, s), 1.35-1.17 (2H, m).



화합물 13c (75 mg, 0.13 mmol, 1 eq)를 CH₂Cl₂ (3 mL)에 용해시켜, 0°C로 냉각시켰다. TFA (1 mL)를 교반하면서 적가 하여, 반응 혼합물을 3 시간에 걸쳐서 실온으로 가온하였다. 휘발물을 진공하에 제거하여, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 오일을 얻었다. 탈보호 화합물 13c (41 mg, 0.065 mmol, 1 eq)를 CH₂Cl₂ (1 mL)에 용해시켰다. Et₃N (27 μ l, 0.20 mmol, 3 eq)을 용액에 가한 다음, 3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일 클로라이드 화합물 12b (17 mg, 0.085 mmol, 1.3 eq)를 가하였다. 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석한 다음에, 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세정하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하여 여액을 증발시켜 원유를 얻고, 이를 PTLC (3:2.5:1 CH₂Cl₂:EtOAc:hexan)를 이용하여 크로마토그래피로 분석하였다. 생성물 밴드의 분리 후에, 3:2 CH₂Cl₂:EtOAc로 용리를 행하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 옅은 폼으로서 화합물 134 (21 mg)를 얻었다. MS m/z 649 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.00 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, ddd, J=7.1, 7.1, 1.1 Hz), 7.10 (1H, ddd, J=7.8, 7.8, 1.1 Hz), 7.02 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.89 (1H, d, 15.2 Hz), 6.80 (1H, m), 4.76 (1H, broad t, J=11.5 Hz), 4.20-4.10 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J=14.9, 10.9 Hz), 3.45 (6H, s), 3.25-3.08 (2H, m), 3.04-2.78 (4H, m), 2.68 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.11 (3H, m), 1.85 (1H, m), 1.81-1.61 (3H, m), 1.55 (1H, m), 1.35 (1H, m).

실시예 14:

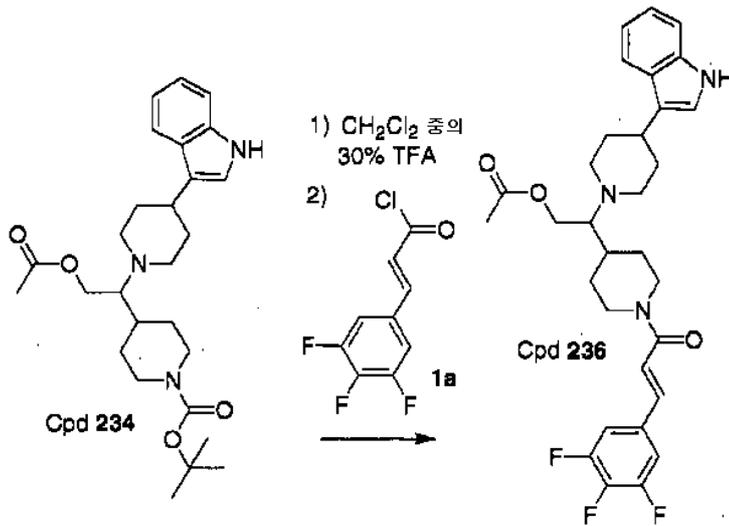
4-(2-아세톡시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (Cpd 234)



TEA (0.2 g, 2.0 mmol) 및 염화아세트 (0.1 mL, 1.4 mmol)을, 염화메틸렌 (15.0 mL) 중의 4-(2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 9d (0.43 g, 1.0 mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 교반한 다음, 반응 혼합물을 물로 킨칭하였다. 유기층을 0.5 N HCl (5.0 mL), 물 (5.0 mL) 및 염수 (5.0 mL)로 세정한 다음, Na₂SO₄로 건조시켰다. 염화메틸렌을 증발시켜, 백색 고체로서 화합물 234 (0.47 g, 99%)를 얻었다. MS m/z 470 (M+H)⁺.

실시에 15:

아세트산 2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸 에스테르 (Cpd 236)



TFA (3.0 mL)를 염화메틸렌 (7.0 mL) 중의 화합물 234 (0.1 g, 0.21 mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 2 시간 교반한 다음, 진공하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 염화메틸렌 (10.0 mL)에 용해시키고, TEA (0.1 g) 및 3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일 클로라이드 화합물 1a (0.05 g, 0.23 mmol)를 가하였다. 조 생생물을 제조한 다음에, 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 50% EtOAc로 용리), 화합물 236 (0.08 g, 68%)을 얻었다. MS m/: 554 (M+H)⁺.

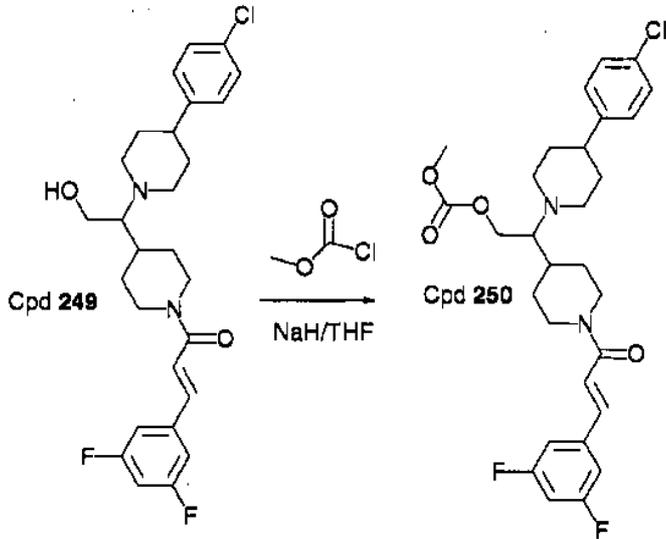
실시에 15의 절차, 및 공지된 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

Cpd	명칭	MS
199	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴산 2-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(5-메탄술폰닐아미노-1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸 에스테르	753
235	아세트산 2-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸 에스테르	536
237	아세트산 2-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸 에스테르	568
242	아세트산 2-[1-(3,4-디클로로-페닐카바모일)-피페리딘-4-일]-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸에스테르	557
243	아세트산 2-[4-[5-(아세틸-메탄술폰닐-아미노)-1H-인돌-3-일]-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸에스테르	671

실시에 16:

(2E)-1-(4-{1-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-프로페논 (Cpd 249)

탄산 2-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸 에스테르 메틸 에스테르 (Cpd 250)

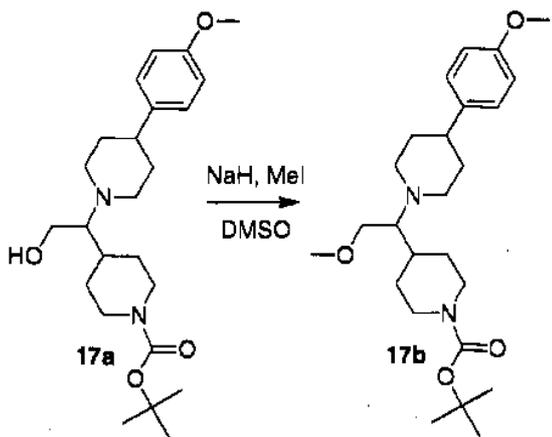


실시예 9의 절차를 이용하고, 3-피페리딘-4-일-1H-인돌 화합물 1f 대신에 4-(4-클로로-페닐)-피페리딘을 사용하여, 화합물 249를 제조하였다. MS m/z 489 (M+H)⁺.

NaH (5 mg, 0.21 mmol) 및 클로로포름산메틸 (10 mg, 0.11 mmol)을, THF (8 mL) 중의 화합물 249 (40 mg, 0.082 mmol)에 가하였다. 혼합물을 24 시간 환류시킨 다음에, 0.5 시간 동안 진공하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 분취용 TLC (50% EtOAc/헥산 중)에 의해 정제하여, 화합물 250 (15 mg, 33%)을 얻었다. MS m/z 547 (M+H)⁺.

실시예 17:

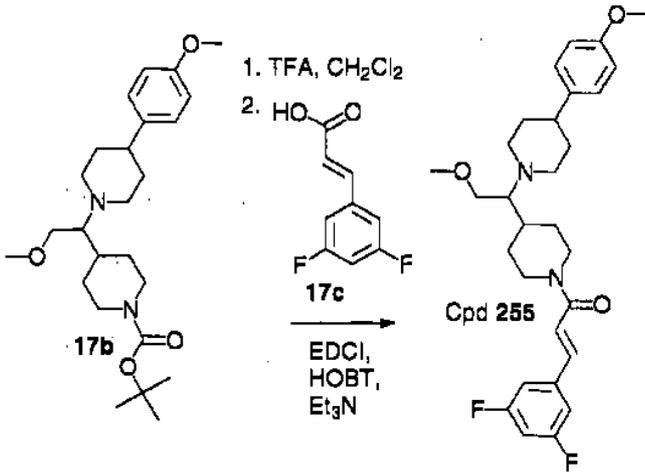
(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-메톡시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논 (Cpd 255)



실시예 9의 절차를 이용하고, 3-피페리딘-4-일-1H-인돌 화합물 1f 대신에 4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘을 사용하여, 4-{2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 17a를 얻었다.

화합물 17a (150 mg, 0.36 mmol, 1 eq)를 질소하에 DMSO (3 mL)에 용해시켰다. 수소화나트륨 (광유 중의 50%, 22 mg, 0.47 mmol, 1.3 eq)을 실온에서 가하여, 얻어진 현탁액을 30 분간 교반하였다. 요오드화메틸 (29 μ l, 0.47 mmol, 1.3 eq)을 가하고, 용액을 16 시간 교반하였다. 추가량의 수소화나트륨 (22 mg, 1.3 eq)을 가한 후, 추가의 요오드화메틸 (29 μ l,

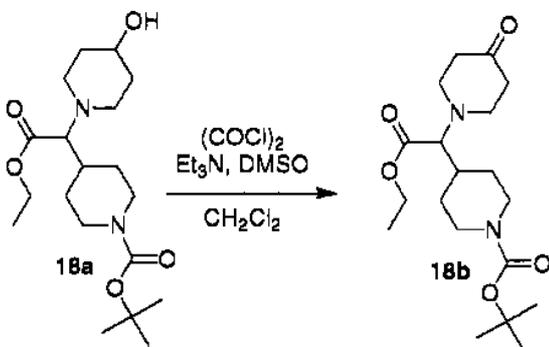
0.47 mmol, 1.3 eq)을 가하여, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 최종 부분의 수소화나트륨 (22 mg, 1.3 eq)을 가하고, 현탁액을 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수와 EtOAc에 분배하였다. 유기층을 제거하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합해 묶은 염수로 세정하고 황산나트륨으로 건조한 다음, 여과하여 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔에 의해 정제하여 (1:1 헥산:EtOAc 내지 100% EtOAc), 점성 오일로서 4-{2-메톡시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 17b (47 mg, 30%)를 얻었다. MS m/z 433 (M+H)⁺.



화합물 17b (47 mg, 0.11 mmol, 1 eq)를 CH₂Cl₂ (2 mL)에 용해시키고, TFA (500 μl)로 적가하여 처리하였다. 혼합물을 2 시간 교반하고, 용매를 증발시켜, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 조 잔사를 얻었다. 잔사를 CH₂Cl₂ (1 mL) 및 DMF (100 μl)에 용해시켰다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴산 화합물 17c (20 mg, 0.11 mmol, 1 eq)를 가한 후, HOBt (16 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq), Et₃N (46 μl, 0.33 mmol, 3 eq) 및 EDCI (23 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온시켜, 3 일간 교반하였다. 용매를 증발시켜, 잔사를 얻고, 이를 CH₂Cl₂와 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 유기층을 제거한 다음, 염수로 세정하고 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용액을 여과한 다음, 여액을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (1:1 내지 1:3 헥산:EtOAc), 옅은 폼으로서 화합물 255 (41 mg, 82%)를 얻었다. MS m/z 499 (M+H)⁺.

실시에 18:

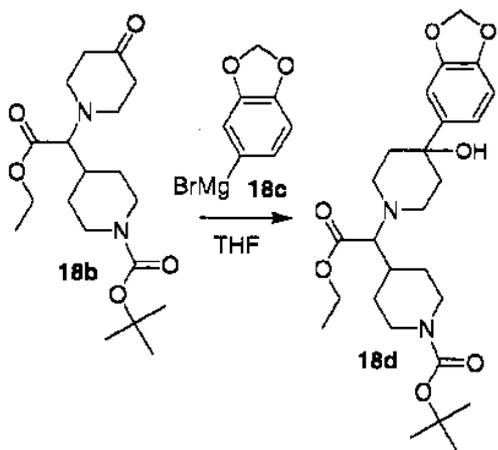
(2E)-1-{4-[1-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일}-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논 (Cpd 189)



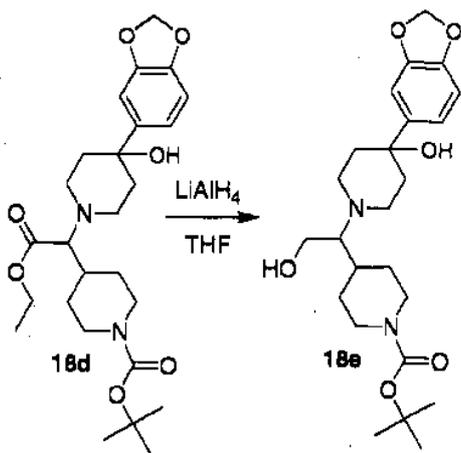
CH₂Cl₂ (10 mL) 중의 DMSO (493 μl, 6.95 mmol, 4.4 eq)의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 염화옥살릴 (276 μl, 3.16 mmol, 2 eq)을 적가하여, 혼합물을 25 분간 교반하였다.

실시에 9의 절차를 이용하고, 3-피페리딘-4-일-1H-인돌 화합물 1f 대신에 피페리딘-4-올을 사용하여, 4-[에톡시카보닐-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 18a를 제조하였다.

CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 화합물 18a (586 mg, 1.58 mmol, 1 eq)의 용액을 -78°C에서 DMSO 중의 염화옥살릴 용액에 가하였다. 혼합물을 20 분간 교반하고, Et₃N (1.3 mL, 9.48 mmol, 6 eq)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 다음, CH₂Cl₂와 염수에 분배하였다. 유기층을 제거하고, 수층을 2.5 N NaOH로 더욱 염기성이 되게 하여, CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 유기층을 합해 염수로 세정하고 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과, 증발시켜 조 잔사를 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (3:1 헥산:EtOAc 내지 2:3 헥산:EtOAc), 결정성 고체로서 4-[에톡시카보닐-(4-옥소-피페리딘-1-일)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 18b (503 mg, 86%)를 얻었다. MS m/z 387 (M+H+H₂O)⁺.

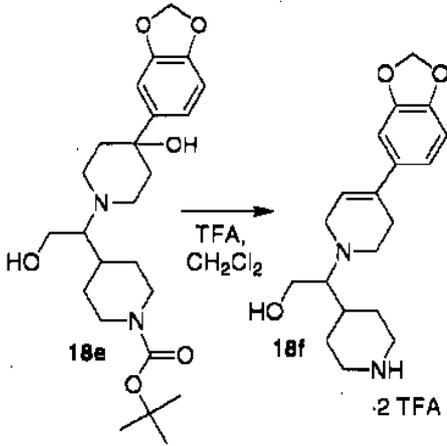


벤조[1,3]디옥솔-5-일 마그네슘 브로마이드 화합물 18c (1:1 톨루엔:THF 중의 1 M, 1.03 mL, 1.03 mmol, 1 eq)를, 0°C에서 THF (6 mL) 중의 화합물 18b (378 mg, 1.03 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 적가하였다. 1 시간 후에, 추가의 화합물 18c (600 μl)를 가하고, 혼합물을 추가로 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 킨칭하고, 포화 NaHCO₃와 EtOAc에 분배하였다. 유기층을 제거하고 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합해, 염수로 세정하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과, 증발시켜 조 생성물을 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (2:1 헥산:EtOAc 내지 50:50 헥산:EtOAc), 4-[(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-4-하이드록시-피페리딘-1-일)-에톡시카보닐-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 18d (335 mg, 66%)를 얻었다. MS m/z 491 (M+H)⁺.

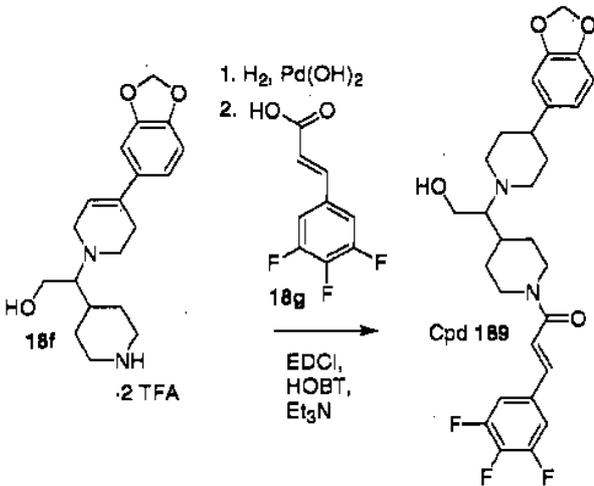


THF (2.5 mL) 중의 화합물 18d (163 mg, 0.33 mmol, 1 eq)의 용액을 0°C로 냉각시키고, LiAlH₄ (THF 중의 1 M, 500 μl, 0.50 mmol, 1.5 eq)로 처리하였다. 혼합물을 2 시간 교반하고, 그 때 빙욕에서 용융시켜, 반응 혼합물을 물 (22 μl), 15% NaOH (22 μl) 및 물 (66 μl)로 순차적으로 킨칭하였다. 킨칭된 반응 혼합물을 30 분간 교반한 다음, 고체를 셀라이트를 통해 여과하여 제거하고, 계속해서 EtOAc로 세정하였다. 여액을 증발시켜, 조 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정

제하여 (CH₂Cl₂ 중의 5% 내지 10% 2 M MeOH/NH₃), 오일로서 4-[1-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-하이드록시-에틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 18e (72 mg, 49%)를 얻었다. MS m/z 449 (M+H)⁺.



TFA (0.5 mL)를 CH₂Cl₂ (1 mL) 중의 화합물 18e (72 mg, 0.16 mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 30 분간 교반한 다음, 증발시켜, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 황색 오일로서의 2-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일)-2-피페리딘-4-일-에탄올 화합물 18f (89 mg, 임의량)의 비스-트리플루오로아세트이트염을 얻었다. MS m/z 331 (M+H)⁺.



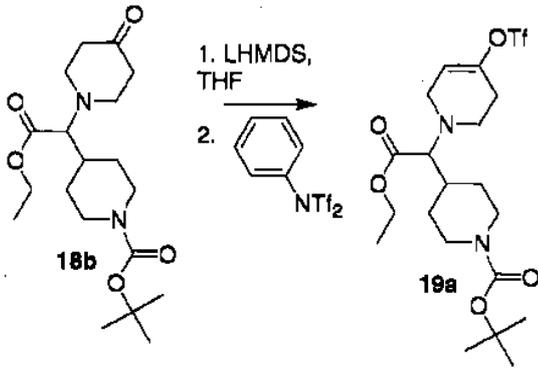
화합물 18f (89 mg, 0.16 mmol, 1 eq)를 메탄올 (10 mL)에 용해시키고, 수산화팔라듐 (탄소 상의 20%, 50% w/w (물), 40 mg, 0.028 mmol, 0.2 eq)을 주입하였다. 혼합물을 질소 및 수소로 순차적으로 퍼징한 다음, 수소 (50 psi) 하에 4 시간 동안 진탕시켰다. 질소로 퍼징한 후에, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발시켜 점성 오일을 얻었다. 일부의 조 생성물 (45 mg, 0.08 mmol, 1 eq)을 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 및 DMF (0.5 mL)에 용해시켰다. 3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴산 화합물 18g (16 mg, 0.08 mmol, 1 eq)를 가한 후, HOBT (12 mg, 0.088 mmol, 1.1 eq), EhN (45 μl, 0.32 mmol, 4 eq) 및 EDCI (17 mg, 0.088 mmol, 1.1 eq)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 얻어진 잔사를 CH₂Cl₂와 포화 NaHCO₃에 분배시켰다. 유기층을 제거하고, 수층을 다시 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 합해 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과, 증발시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중의 4% 내지 12% 2 M NH₃·MeOH)로 정제하여, 황갈색 폼으로서 화합물 189 (24 mg, 58%)를 얻었다. MS m/z 517 (M+H)⁺.

실시에 18의 절차, 및 공지된 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

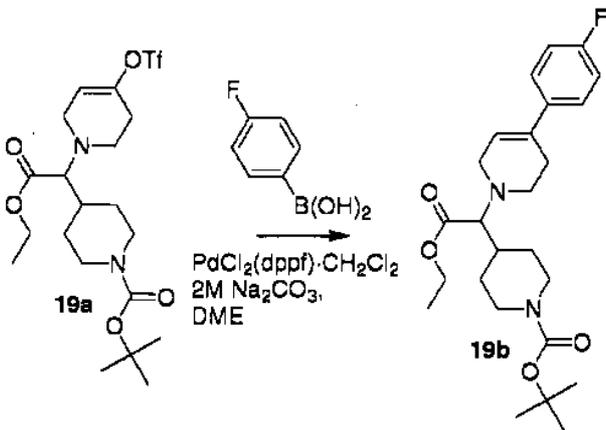
Cpd	명칭	MS
190	(2E)-1-{4-[1-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-피페리딘-1-일)-2-하이드록시-에틸]-피페리딘-1-일}-3-(3,5-디플루오로-페닐)-프로페논	499

실시에 19:

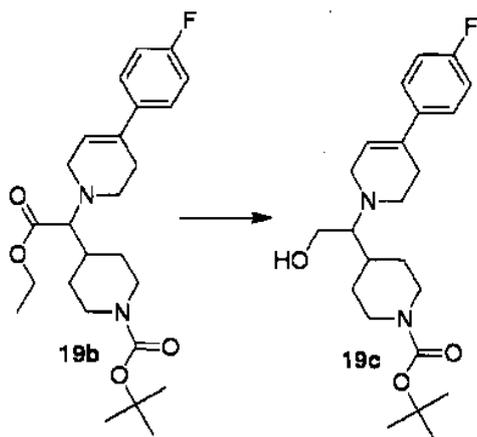
(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{1-[4-(4-플루오로-페닐)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논 (Cpd 192)



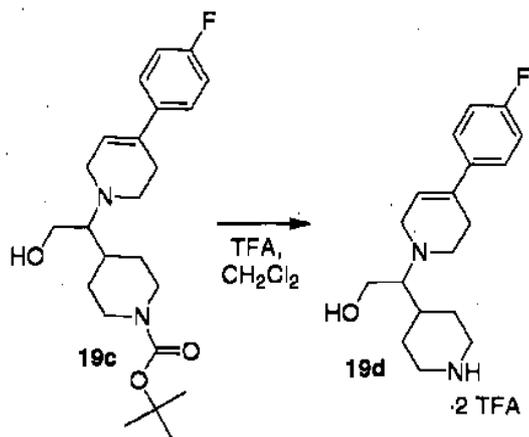
[4-[에톡시카보닐-(4-옥소-피페리딘-1-일)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 18b (503 mg, 1.37 mmol, 1 eq)를 THF (10.5 mL)에 용해시키고 -78°C로 냉각시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1 M, 1.5 mL, 1.5 mmol, 1.1 eq)를 화합물 18b 용액에 적가하여, -78°C에서 20 분간 교반하였다. THF (5 mL) 중의 N-페닐-트리플루오로메탄술포나이드 (536 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 0°C로 가온하여, 0°C에서 3 시간 교반하였다. 용매를 진공하에 제거시키고, 얻어진 잔사를 중성 알루미나 상에서 크로마토그래피로 정제하여 (3:1 헥산:EtOAc), 점성 오일로서 4-[에톡시카보닐-(4-트리플루오로메탄술포닐옥시-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 19a (432 mg, 63%)를 얻었다. MS m/z 523 (M+ Na)⁺.



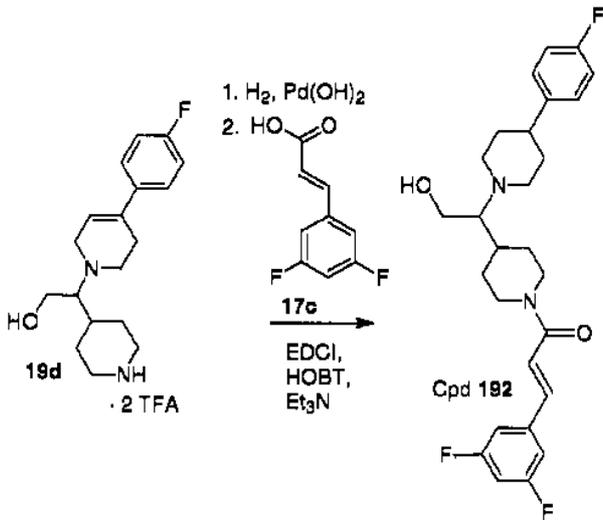
DME (3.3 mL) 중의 화합물 19a (170 mg, 0.34 mmol, 1 eq) 및 4-플루오로-페닐 보론산 (52 mg, 0.37 mmol, 1.1 eq)의 용액에, 2 M Na₂CO₃ (0.68 mL) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐 디클로로메탄 부가물 (20 mg, 0.027 mmol, 0.08 eq)을 주입하였다. 혼합물을 2.5 시간 동안 가열 환류한 후, 냉각하여, EtOAc와 염수에 분배하였다. 유기층을 제거하고, 수층을 다시 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합해 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과, 증발한 후에, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (4:1 헥산:EtOAc 내지 1:1 헥산:EtOAc), 점성 오일로서 4-{에톡시카보닐-[4-(4-플루오로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일]-메틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 19b (79 mg, 52%)를 얻었다. MS m/z 447 (M+ H)⁺.



THF (1.4 mL) 중의 화합물 19b (79 mg, 0.18 mmol, 1 eq)의 용액을 LiAlH_4 (THF 중의 1 M, $270 \mu\text{l}$, 0.27 mmol, 1.5 eq)로 처리하여, 2 시간 교반한 다음, 물 ($13 \mu\text{l}$), 15% NaOH ($13 \mu\text{l}$) 및 물 ($39 \mu\text{l}$)을 순차적으로 가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 교반한 다음, 켄칭된 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 패드를 EtOAc로 세정하였다. 합한 여액을 증발시켜, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 4-{1-[4-(4-플루오로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 19c (65 mg (89%))를 얻었다. MS m/z 405 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.



CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 화합물 19c (65 mg, 0.16 mmol)의 용액을 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 용매를 진공하에 제거하여, 추가로 정제하지 않고서 사용되는 점성 오일로서의 2-[4-(4-플루오로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일]-2-피페리딘-4-일-에탄올 화합물 19d (88 mg, 임의량)의 비스-트리플루오로아세테이트염을 얻었다. MS m/z 305 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.



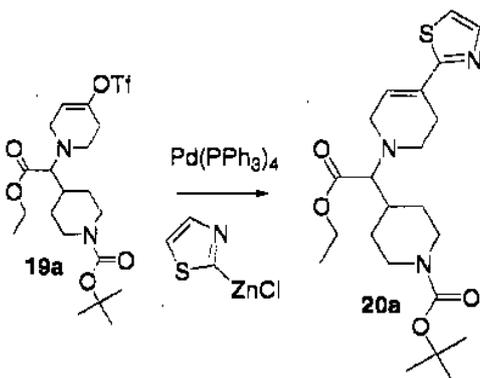
메탄올 (10 mL) 중의 화합물 19d (88 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) 및 수산화팔라듐 (40 mg, 0.029 mmol, 0.18 eq)의 용액을 질소 및 수소로 순차적으로 퍼징한 다음, 수소 (50 psi) 하에 16 시간 진탕시켰다. 질소 퍼징 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발시켜, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 2-[4-(4-플루오로-페닐)-피페리딘-1-일]-2-피페리딘-4-일-에탄올 화합물 19e의 비스-트리플루오로아세트염을 얻었다. 일부의 화합물 19e (43 mg, 0.08 mmol, 1 eq)를 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 및 DMF (0.5 mL)에 용해시켰다. 3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴산 화합물 17c (5 mg, 0.08 mmol, 1 eq)를 가한 후, HOBt (12 mg, 0.088 mmol, 1.1 eq), Et₃N (45 μ l, 0.32 mmol, 4 eq) 및 EDCI (17 mg, 0.088 mmol, 1.1 eq)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 72 시간 교반하였다. 용매를 증발시켜, 잔사를 얻고, 이를 CH₂Cl₂와 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 유기층을 제거하고, 수층을 CH₂Cl₂로 다시 추출하였다. 유기층을 합해 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과, 증발시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (CH₂Cl₂ 중의 4% 내지 12% 2 M NH₃·MeOH), 황갈색 폼으로서 화합물 192 (11 mg, 29%)를 얻었다. MS m/z 473 (M+H)⁺.

실시에 19의 절차, 및 공지된 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

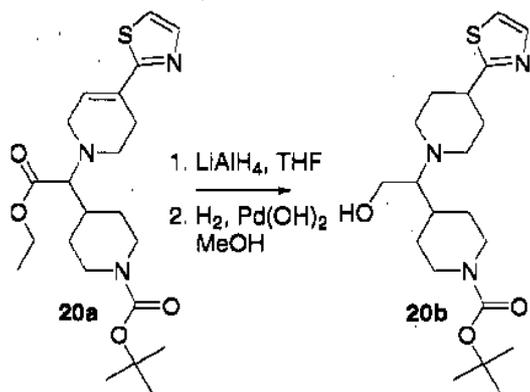
Cpd	명칭	MS
193	(2E)-1-(4-{1-[4-(4-플루오로-페닐)-피페리딘-1-일]-2-하이드록시-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	491
197	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(3-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논	507 (M+Na)

실시에 20:

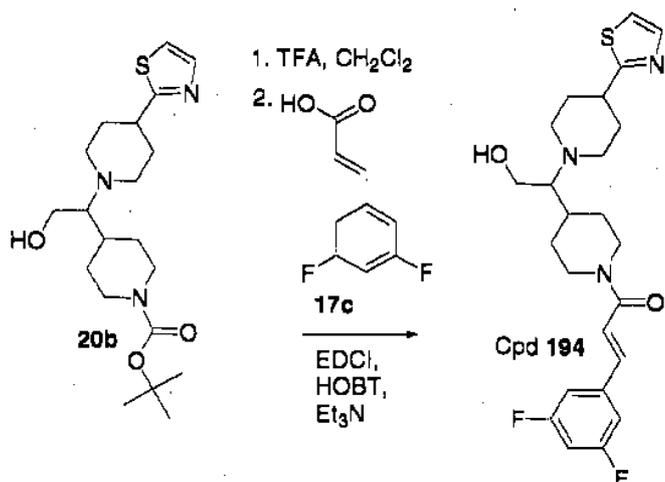
(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-{4-[2-하이드록시-1-(4-티아졸-2-일-피페리딘-1-일)-에틸]-피페리딘-1-일}-프로페논 (화합물 194)



n-부틸 리튬 용액 (헥산 중의 1.05 M, 695 mL, 1.7 eq)을, -78°C에서 THF (1 mL) 중의 티아졸 (43 μ l, 0.60 mmol, 1.4 eq)의 용액에 적가하여, 혼합물을 20 분간 교반하였다. 새로운 분말상 염화아연 (246 mg, 1.81 mmol, 4.2 eq)를 가하고, 혼합물을 교반하면서 실온으로 가온시켰다. THF (2 mL) 중의 4-[에톡시카보닐-(4-트리플루오로메탄술포닐옥시-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 19a (216 mg, 0.43 mmol, 1 eq)의 용액 및 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐 (50 mg, 0.043 mmol, 0.1 eq)을 용액에 가하였다. 혼합물을 1 시간 가열 환류한 다음, 냉각시켜, EtOAc와 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 유기층을 제거하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과, 증발시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (3:2 내지 2:3 헥산:EtOAc), 황색 폼으로서 4-[에톡시카보닐-(4-티아졸-2-일-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 20a (174 mg, 93%)를 얻었다. MS m/z 438 (M+ H)⁺.



THF (3 mL) 중의 화합물 20a (165 mg, 0.38 mmol, 1 eq)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 교반하면서 LiAlH₄ (THF 중의 1 M, 570 μ l, 1.5 eq)로 처리하였다. 혼합물을 1 시간 교반한 다음, 실온으로 가온하여, 추가로 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 μ l), 15% NaOH (30 μ l) 및 물 (90 μ l)로 순차적으로 켄칭하였다. 켄칭된 반응 혼합물을 30 분간 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc로 세정하였다. 여액을 증발시켜, 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (CH₂Cl₂ 중의 4% 내지 12% 2 M MeOH-NH₃), 조생성물인 분리할 수 없는 혼합물을 얻었다. 생성물 혼합물을 MeOH 및 Pd(OH)₂ (35 mg, 0.025 mmol, 0.12 eq)에 용해시키고, 질소로 퍼징하였다. 수소를 혼합물을 통해 버블링시키고, 혼합물을 수소하에서 3 시간 교반하였다. 혼합물을 질소로 퍼징한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고 증발시켜, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 열은 폼으로서의 4-[2-하이드록시-1-(4-티아졸-2-일-피페리딘-1-일)-에틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 20b (82 mg, 55%)를 얻었다 (2 단계로). MS m/z 396 (M+ H)⁺.



화합물 20b (82 mg, 0.21 mmol, 1 eq)를 CH₂Cl₂ (2 mL)에 용해시키고, 교반하면서 0°C로 냉각시켰다. TFA (0.5 mL)를 적가하여, 혼합물을 실온으로 가온하는 동안에 3 시간 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 추가로 정제하지 않고서 다

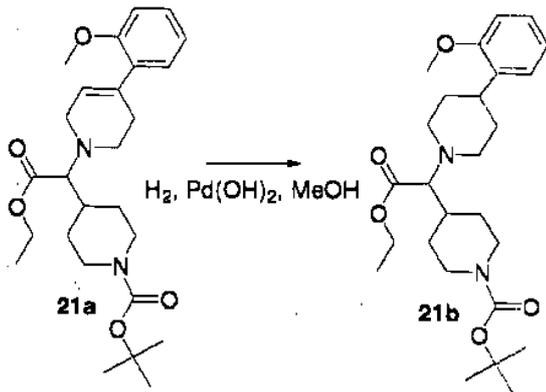
음 단계에 사용되는 조 잔사를 얻었다. 일부의 잔사 (37 mg, 0.07 mmol, 1 eq)를 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 및 DMF (0.5 mL)에 용해시켰다. 3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴산 화합물 17b (13 mg, 0.07 mmol, 1 eq)를 가한 다음에, HOBt (10 mg, 0.077 mmol, 1.1 eq), Et₃N (39 μl, 0.28 mmol, 4 eq) 및 EDCI (15 mg, 0.077 mmol, 1.1 eq)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 얻어진 잔사를 CH₂Cl₂와 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 유기층을 제거하고, 수층을 CH₂Cl₂로 다시 추출하였다. 유기층을 합해 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음에, 여과, 증발시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (CH₂Cl₂ 중의 2% 내지 10% 2 M NH₃·MeOH), 황갈색 폼으로서 화합물 194 (11 mg, 34%)를 얻었다. MS m/z 462 (M+H)⁺.

실시에 20의 절차, 및 공지된 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

Cpd	명칭	MS
195	(2E)-1-{4-[2-하이드록시-1-(4-티아졸-2-일-피페리딘-1-일)-에틸]-피페리딘-1-일}-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논	480
196	(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-1-{4-[2-하이드록시-1-(4-티아졸-2-일-피페리딘-1-일)-에틸]-피페리딘-1-일}-프로페논	494

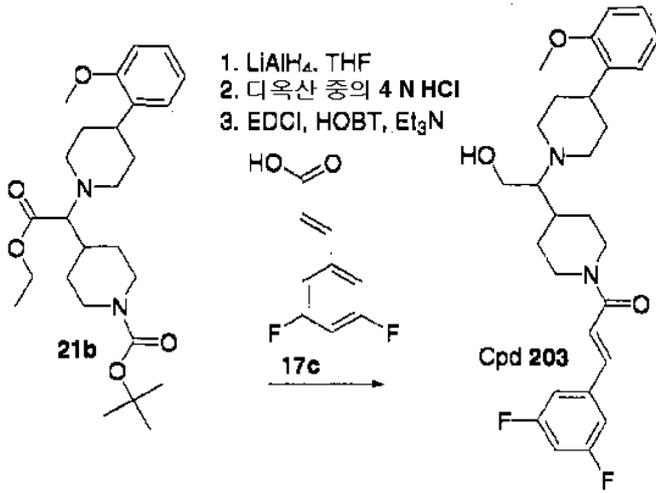
실시에 21:

(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-{2-하이드록시-1-[4-(2-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-프로페논 (화합물 203)



실시에 20의 절차를 이용하고, 티아졸-2-일 및 염화아연 대신에, 2-메톡시-페닐 및 요오드화아연을 사용하여, 4-{에톡시카보닐-[4-(2-메톡시-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일]-메틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 21a를 얻었다.

메탄올 (3 mL) 중의 화합물 21a (200 mg, 0.44 mmol, 1 eq) 및 수산화팔라듐 (탄소 상의 20%, 50 중량% H₂O, 70 mg, 0.05 mmol, 0.11 eq)의 용액을 질소 및 수소로 순차적으로 퍼징한 다음, 수소 (50 psi) 하에서 가압하여, 혼합물을 24 시간 진탕시켰다. 질소로 퍼징한 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 플러그를 통해 여과하여 (3:2:1 내지 3:1:1 CH₂Cl₂:헥산:EtOAc), 점성 오일로서의 4-{에톡시카보닐-[4-(2-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-메틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 21b (58 mg, 29%)를 얻었다. MS m/z 462 (M+H)⁺.



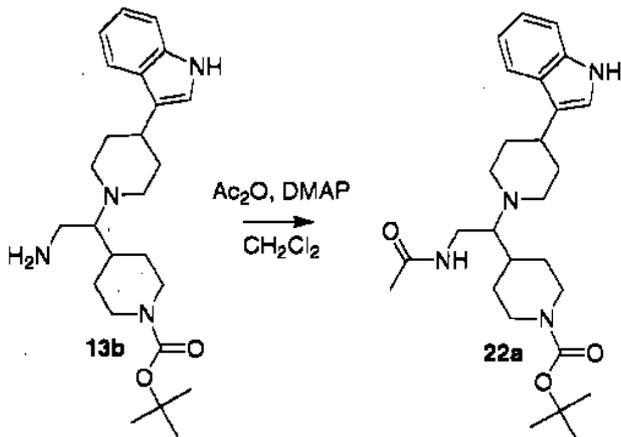
THF (1 mL) 중의 화합물 21b (58 mg, 0.13 mmol, 1 eq)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 교반하면서 LiAlH₄ (THF 중의 1 M, 190 μ l, 1.5 eq)로 처리하였다. 1 시간 후에, 혼합물을 실온으로 가온시켜, 추가로 1 시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (9 μ l), 15% NaOH (9 μ l) 및 물 (27 μ l)로 순차적으로 켄칭하였다. 혼합물을 30 분간 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 패드를 EtOAc로 세정하였다. 여액을 증발시키고, 메탄올 (2 mL)에 용해시켰다. 디옥산 중의 4 N HCl 용액을 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 용매를 진공하에 제거하여, 잔사를 DMF (1 mL)에 용해시켰다. 3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴산 화합물 17c (20 mg, 0.11 mmol, 1 eq)를 가한 후에, HOBT (16 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq), Et₃N (46 μ l, 0.33 mmol, 3 eq) 및 EDCI (23 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 교반하였다. 용매를 증발시켜, 잔사를 얻고, 이를 CH₂Cl₂와 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 유기층을 제거하고, 수층을 CH₂Cl₂로 다시 추출하였다. 유기층을 합해 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과, 증발시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (CH₂Cl₂ 중의 2% 내지 10% 2 M NH₃·MeOH), 열은 폼으로서 화합물 203 (12 mg, 23%)을 얻었다. MS m/z 485 (M+H)⁺.

실시에 21의 절차, 및 공지의 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

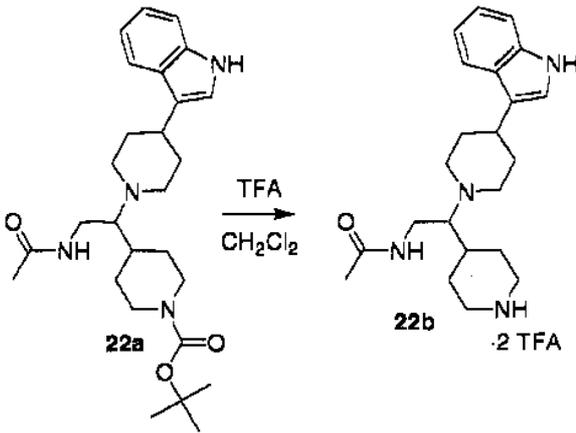
Cpd	명칭	MS
200	3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-{4-[2-하이드록시-1-(3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[2,4']비피리디닐-1'-일)-에틸]-피페리딘-1-일}-프로페논	456

실시에 22:

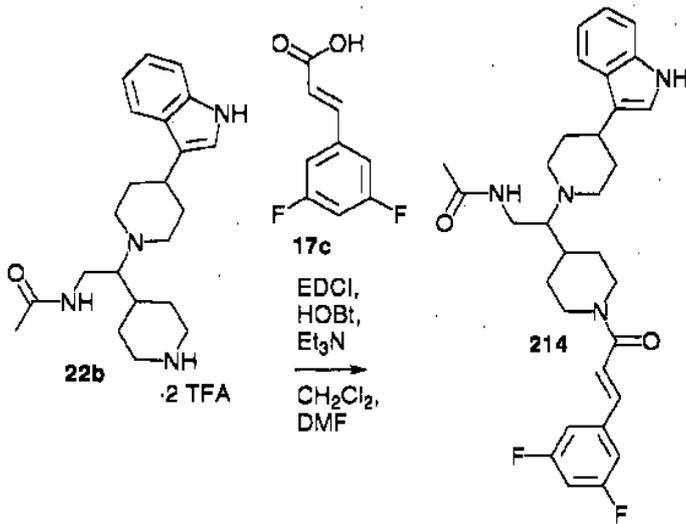
N-{2-[1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일]-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-아세트아미드 (Cpd 214)



CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 4-{2-아미노-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 13b (431 mg, 1.01 mmol, 1 eq)의 용액을 무수 아세트산 (572 μ l, 6.06 mmol, 6 eq)을 적가하여 처리한 다음, DMAP (12 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq)를 가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 휘발물을 진공하에 제거하여, 얻어진 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 포화 중탄산나트륨으로 세정한 후에, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과, 증발시켰다. 조 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 분석하여 (CH₂Cl₂ 중의 2% 내지 10% 2 M MeOH·NH₃), 백색 폼으로서 4-{2-아세틸아미노-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 22a (385 mg, 817c)를 얻었다. MS m/z 469 (M+H)⁺.



CH₂Cl₂ (6 mL) 중의 화합물 22a (352 mg, 0.75 mmol)를 TFA (1 mL)로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시켜, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 다크 오일로서의 N-{2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-피페리딘-4-일-에틸}-아세트아미드, 비스-트리플루오로아세테이트염 화합물 22b (442 mg, 99%)를 얻었다. MS m/z 369 (M+H)⁺.



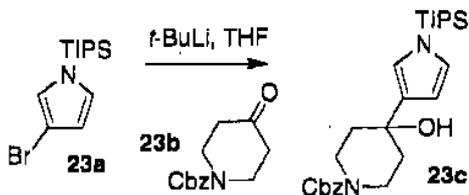
CH₂Cl₂ (1 mL) 및 DMF (0.5 mL) 중의 화합물 22b (66 mg, 0.11 mmol, 1 eq) 및 3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴산 화합물 17c (24 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq)의 용액을 트리에틸아민 (61 μ l, 0.44 mmol, 4 eq), HOBt (16 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq) 및 EDCI (23 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq)으로 처리하여, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 교반하였다. 용매를 진공하에 제거시켜, 얻어진 잔사를 CH₂Cl₂와 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 유기층을 제거하고, 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 추출물을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과, 증발시켜, 조 잔사를 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (CH₂Cl₂ 중의 2 M MeOH·NH₃의 2% 내지 10% 그레디언트), 황갈색 폼으로서 화합물 214 (29 mg, 49%)를 얻었다. MS m/z 535 (M+H)⁺.

실시예 22의 절차, 및 공지의 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

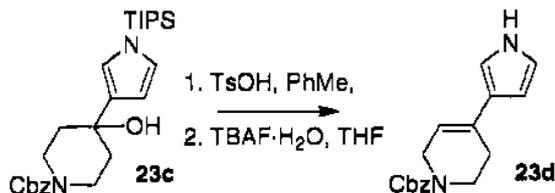
Cpd	명칭	MS
213	N-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-아세트아미드	553
215	N-{2-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-아세트아미드	567
216	N-({2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-m-톨릴-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-아세트아미드	513
217	4-{2-아세트아미노-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산(3,4-디클로로-페닐)-아미드	556
218	N-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-아세트아미드	567
219	N-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-티오펜-3-일-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-아세트아미드	505
220	N-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-포름아미드	539
221	N-{2-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-포름아미드	521
222	N-{2-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-포름아미드	553
223	N-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-m-톨릴-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-포름아미드	499
224	N-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-포름아미드	553
225	N-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-티오펜-3-일-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-포름아미드	491
226	4-{2-포름아미노-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-카복실산(3,4-디클로로-페닐)-아미드	542
228	1-에틸-3-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-우레아	582
229	1-{2-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-3-에틸-우레아	564
230	1-{2-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-3-에틸-우레아	596
231	1-에틸-3-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-m-톨릴-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-우레아	542
232	1-에틸-3-(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-우레아	596
233	1-{2-{1-[(2E)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-3-에틸-우레아	624
238	(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-카르복산 메틸 에스테르	569
239	{2-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-카르복산 메틸 에스테르	551
240	{2-{1-[(2E)-3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-카르복산 메틸 에스테르	583
241	(2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-2-{1-[(2E)-3-m-톨릴-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-에틸)-카르복산 메틸 에스테르	529
252	N-{2-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-2-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸}-2-디메틸아미노-아세트아미드	578

실시예 23:

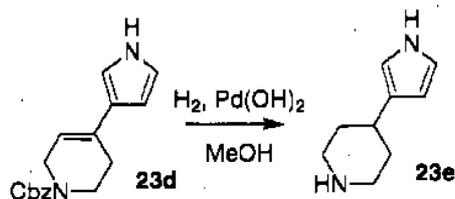
[4-(1H-피롤-3-일)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 (Cpd 150)



THF (80 mL) 중의 3-브로모-1-트리이소프로필실라닐-1H-피롤 화합물 23a (2.42 g, 8.00 mmol, 1 eq) 의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. tert-부틸 리튬 (헵탄 중의 1.7 M, 9.6 mL, 16.00 mmol, 2 eq)을 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 20 분간 교반하고, 4-옥소-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스테르 화합물 23b (1.87 g, 8.00 mmol, 1 eq)를 가하여, 혼합물을 추가로 20 분간 교반하였다. 용액을 1.5 시간 동안 교반하면서 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물에 분배하고, 수층을 제거하였다. 수층을 EtOAc로 추출한 후에, 유기층을 합해, 염수로 2회 세정하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하였다. 여액을 증발시켜, 조생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (2:1 헥산:EtOAc), 투명한 오일로서 4-하이드록시-4-(1-트리이소프로필실라닐-1H-피롤-3-일)-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스테르 화합물 23c (2.71 g, 74%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.39-7.28 (5H, m), 6.72 (1H, dd, J=2.6, 2.6 Hz), 6.68 (1H, dd, J=1.7, 1.7 Hz), 6.27 (1H, dd, J=3.0, 1.5 Hz), 5.14 (2H, s), 3.84 (2H, broad s), 3.46 (2H, app t, J=10.3 Hz), 2.04-1.81 (4H, m), 1.42 (3H, m), 1.08 (18H, d, J=7.5 Hz).

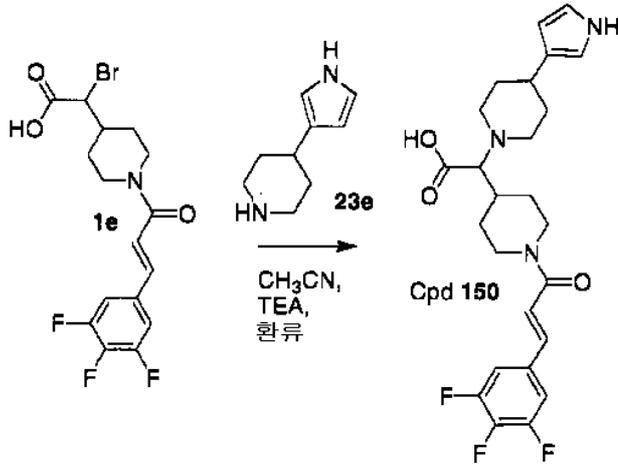


톨루엔 (36 mL) 중의 화합물 23c (557 mg, 1.21 mmol, 1 eq)의 용액을 TsOH·H₂O (19 mg, 0.098 mmol, 0.08 eq)로 처리하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 수용액에 분배하고, 수층을 버렸다. 유기층을 염수로 2회 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜, 추가로 정제하지 않고서 사용되는 갈색 오일을 얻었다. 오일 (0.61 mmol, 1 eq)을 THF (10 mL)에 용해시키고, TBAF·H₂O (190 mg, 0.73 mmol, 1.2 eq)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30 분간 교반한 다음, EtOAc와 물에 분배하였다. 수층을 버리고, 유기층을 염수로 세정하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과시켰다. 여액을 증발시켜, 황갈색 오일을 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (3:2 헥산:EtOAc), 오일로서 2 단계로 4-(1H-피롤-3-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 벤질 에스테르 화합물 23d (150 mg, 87%)를 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.38-7.26 (5H, m), 6.75 (1H, s), 6.67 (1H, dd, J=2.0, 2.7 Hz), 6.23 (1H, dd, J=1.4, 2.8 Hz), 5.78 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.05 (2H, s), 3.63 (2H, s), 2.40 (2H, s).



MeOH (13 mL) 중의 화합물 23d (64 mg, 0.23 mmol, 1 eq) 및 Pd(OH)₂ (탄소 상의 20 중량%, 40 mg, 0.057 mmol, 0.25 eq)의 용액을 질소 (10 분간) 및 수소로 순차적으로 퍼징한 다음, 수소 (60 psi)로 가압하여, 16 시간 진탕시켰다. 압

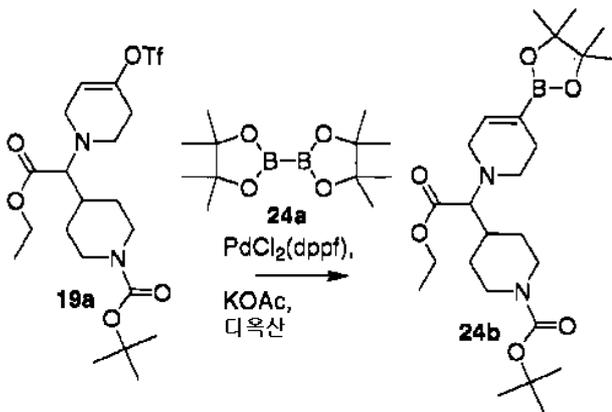
력을 방출하고, 용액을 질소로 퍼징한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고 증발시켜, 백색 고체로서 4-(1H-피롤-3-일)-피페리딘 화합물 23d (32 mg, 94%)를 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 6.63 (1H, s), 6.53 (1H, s), 5.99 (1H, s), 3.13 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.62 (1H, m), 1.93 (2H, m), 1.58 (2H, m).



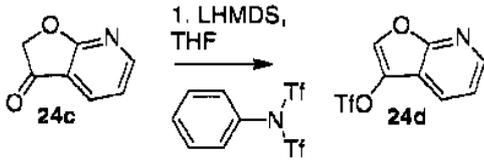
실시에 1의 절차를 이용하고, 브로모-{1-[3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 화합물 1e 대신에 화합물 23d를 사용하여, 화합물 150을 얻었다. MS m/z 476 (M+H)⁺.

실시에 24:

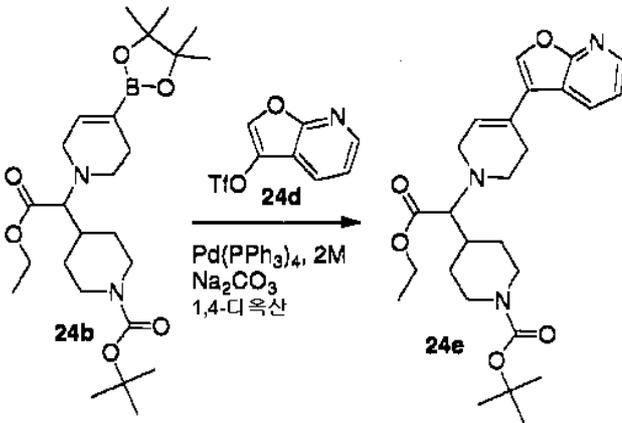
(2E)-1-{4-[1-(4-푸로[2,3-b]피리딘-3-일-피페리딘-1-일)-2-하이드록시-에틸]-피페리딘-1-일}-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논 (Cpd 248)



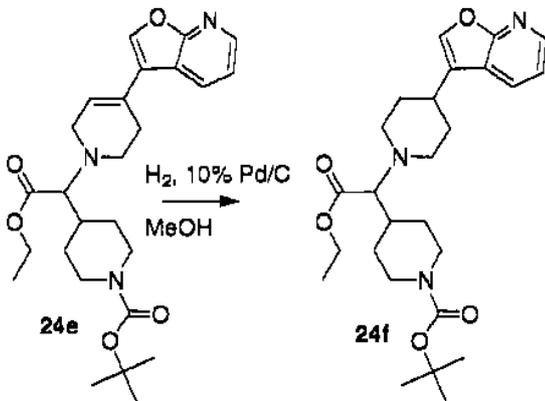
1,4-디옥산 (3 mL) 중의 4-[에톡시카보닐-(4-트리플루오로메탄술포닐옥시-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 19a (200 mg, 0.40 mmol, 1 eq), 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸[2,2']비[[1,3,2]디옥사보롤라닐](비스-피니콜라토-디보론으로도 칭함) 화합물 24a (112 mg, 0.44 mmol, 1.1 eq), 아세트산 칼륨 (118 mg, 1.20 mmol, 3 eq) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로로메탄 부가물 (10 mg, 0.012 mmol, 0.03 eq)의 용액을 80°C에서 4 시간 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EtOAc와 염수에 분배하였다. 유기층을 제거하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과, 증발시켜, 조잔사를 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (3:1 내지 2:1 헥산:EtOAc), 점성 오일로서 4-{에톡시카보닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤라닐-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일]-메틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 24a (137 mg, 72%)를 얻었다. MS m/z 479 (M+H)⁺.



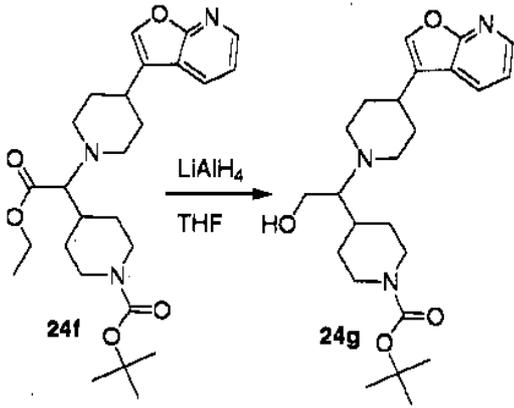
THF (7.5 mL) 중의 푸로[2,3-b]피리딘-3-온 화합물 24c (124 mg, 0.92 mmol, 1 eq)의 용액을 -78°C 로 냉각시키고, LHMDS (THF 중의 1 M, 1 mL, 1.01 mmol, 1.1 eq)를 적가하여 처리하였다. 혼합물을 30 분간 교반한 다음, N-페닐-트리플루오로메탄술폰이미드 (361 mg, 1.01 mmol, 1.1 eq)를 가하고, 반응 혼합물을 0°C 로 가온하였다. 그 다음에, 혼합물을 0°C 에서 1 시간 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 얻어진 조 잔사를 중성 알루미나 크로마토그래피로 정제하여 (3:1 헥산:EtOAc), 다음 단계에서 즉시 사용되는 트리플루오로-메탄술폰산 푸로[2,3-b]피리딘-3-일 에스테르 화합물 24d를 얻었다.



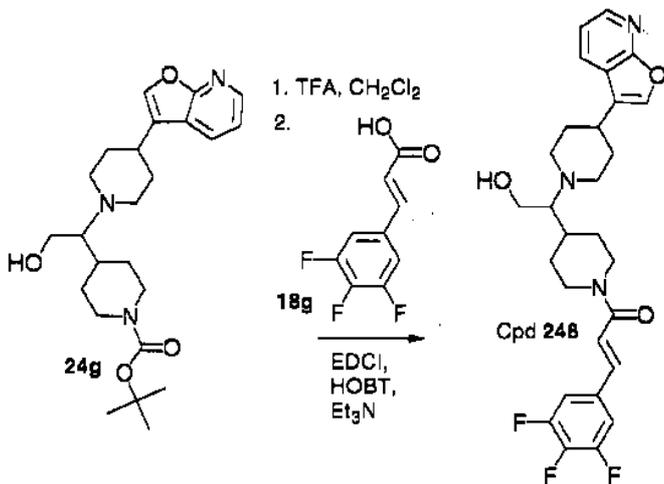
2 M 탄산나트륨 (0.4 mL) 및 1,4-디옥산 (2 mL) 중의 화합물 24b (94 mg, 0.20 mmol, 1 eq), 화합물 24d (70 mg, 0.26 mmol, 1.3 eq), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (10 mg, 0.0087 mmol, 0.04 eq)의 용액을 마이크로파 반응조에 가하였다. 용액을 마이크로파 조사 (250W pMax, 110°C , 4.5 min ramp, 5 min hold)를 행한 다음, 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc와 포화 NaHCO_3 에 분배하고, 유기층을 제거하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합해 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과, 증발시켜, 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 분석하여 (1:1 헥산:EtOAc), 4-[에톡시카보닐-(4-푸로[2,3-b]피리딘-3-일-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 24e (51 mg, 54%)를 얻었다. MS m/z 470 ($\text{M}+\text{H}^+$).



MeOH (2 mL) 중의 화합물 24e (51 mg, 0.11 mmol, 1 eq) 및 10% 탄소 상의 팔라듐 (50 mg, 0.047 mmol, 0.43 eq)의 용액을 질소 및 수소로 순차적으로 퍼징하여, 수소의 벌룬 공기 (balloon atmosphere)하에 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 셀라이트를 통해 여과한 다음, 증발시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 분석하여 (1:1:1 CH_2Cl_2 :헥산:EtOAc), 오일로서 4-[에톡시카보닐-(4-푸로[2,3-b]피리딘-3-일-피페리딘-1-일)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 24f (14 mg, 27%)를 얻었다. MS m/z 472 ($\text{M}+\text{H}^+$).



화합물 24f (14 mg, 0.030 mmol, 1 eq)를 THF에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 수소화알루미늄리튬 용액 (THF 중의 1 M, 0.045 mL, 0.045 mmol, 1.5 eq)을 교반하면서 적가한 다음, 추가의 수소화알루미늄리튬 용액 (0.075 mL)을 2 시간에 걸쳐서 적가하였다. 반응 혼합물을 물 (5 μ l), 15% NaOH (5 μ l) 및 물 (15 μ l)을 연속적으로 가하여 쉐킷하였다. 용액을 1 시간 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 고체를 EtOAc로 세정하였다. 합한 여액을 증발시켜, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 투명 필름으로서의 4-[1-(4-푸로[2,3-b]피리딘-3-일-피페리딘-1-일)-2-하이드록시-에틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 24g (13 mg, 임의량)를 얻었다. MS m/z 430 (M+H)⁺.

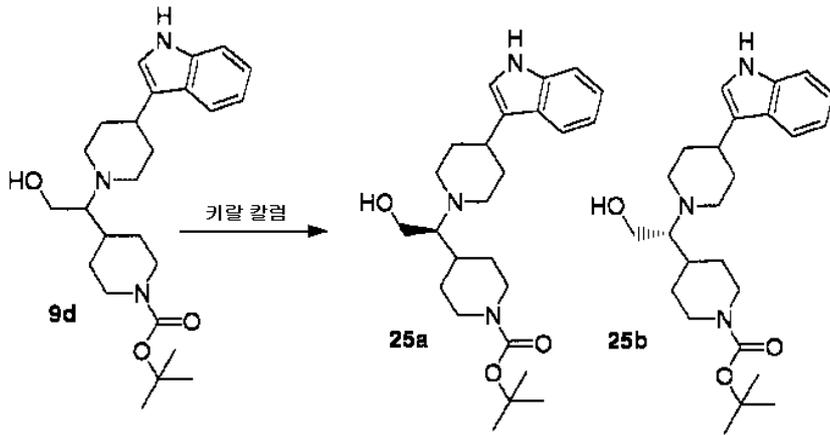


CH₂Cl₂ (4 mL) 중의 화합물 24g (13 mg, 0.030 mmol, 1 eq)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. TFA (1 mL)를 가하고, 반응 혼합물 0°C에서 1 시간 교반한 다음에, 실온에서 2 시간 교반하였다. 용매를 진공하에 제거시켜, 얻어진 잔사를 CH₂Cl₂ (1 mL) 및 DMF (0.2 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.017 mL, 0.12 mmol, 4 eq), HOBT (4 mg, 0.033 mmol, 1.1 eq) 및 3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴산 화합물 18g (6 mg, 0.030 mmol, 1 eq)을 가하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. EDCI (7 mg, 0.036 mmol, 1.2 eq)을 가하고, 반응 혼합물 16 시간 교반하여, 서서히 실온으로 가온시켰다. 용매를 진공하에 제거시킨 다음, 얻어진 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시키고, 포화 NaHCO₃에 분배시켰다. 유기층을 제거하고, 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과, 증발시켜, 조 잔사를 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 열은 폼으로서 화합물 248 (7 mg, 45%)을 얻었다.

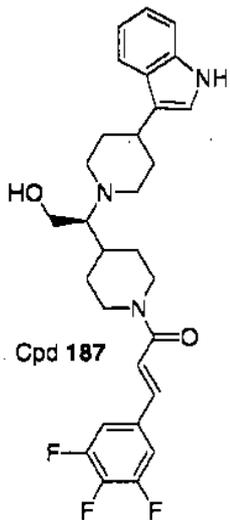
실시예 25:

(2E)-1-(4-((1S)-2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논 (Cpd 187)

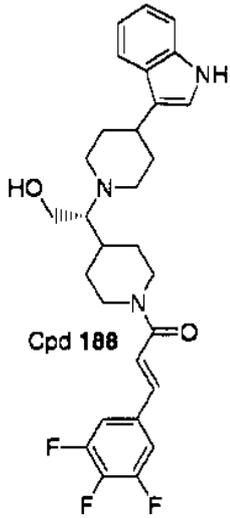
(2E)-1-(4-((1R)-2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-프로페논 (Cpd 188)



라세미체 4-(2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 9d (220 mg)를, 키랄팩 AD 칼럼 (이동상: 에탄올 중의 15% 헵탄)을 이용하는 키랄 HPLC 크로마토그래피에 의해, 거울상 이성질체로 분리하여, 4-((1S)-2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 25a (60 mg, 55%) 및 4-((1R)-2-하이드록시-1-[4-(1H-인돌-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 25b (60 mg, 55%)를 얻었다. MS m/z 428 (M+ H)⁺ (각각의 거울상 이성질체에 대하여).



실시에 9의 절차를 이용하고, 화합물 9d 대신에 화합물 25a를 사용하여, 화합물 187을 얻었다. MS m/z 512 (M+ H)⁺.



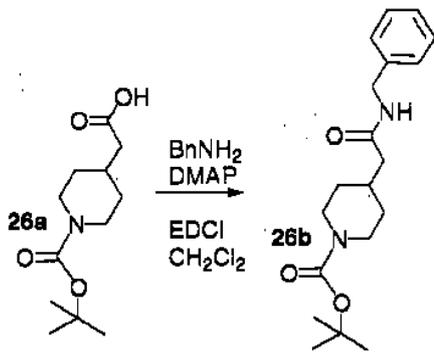
실시에 9의 절차를 이용하고, 화합물 9d 대신에 화합물 25b를 사용하여, 화합물 188을 얻었다. MS m/z 512 (M+H)⁺.

실시에 25의 절차 (이동상을 에탄올 중의 15% 헵탄에서 헵탄 중의 15% 에탄올로 변경하는 것을 제외하고는), 및 공지의 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

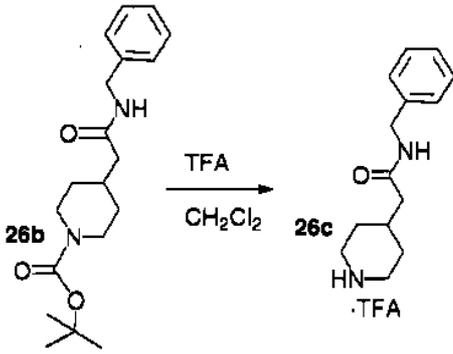
Cpd	명칭	MS
180	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-((1S)-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-일)-프로페논	485
181	(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-1-(4-((1R)-2-하이드록시-1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸)-피페리딘-1-일)-프로페논	485

실시에 26:

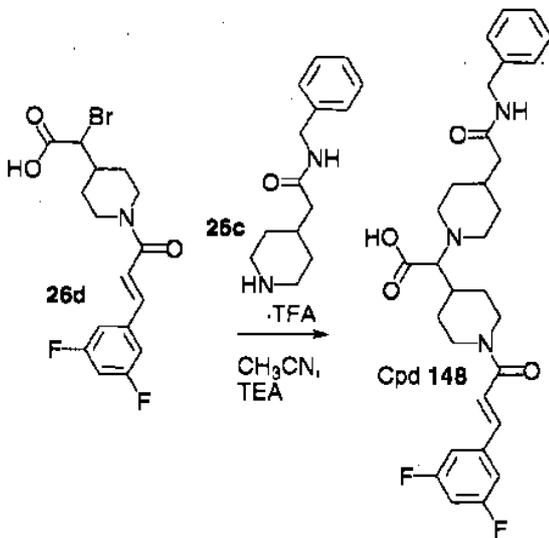
[4-(벤질카바모일-메틸)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 (Cpd 148)



CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 벤질아민 (655 mL, 6.00 mmol, 3 eq), 4-카복시메틸-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 26a (487 mg, 2.00 mmol, 1 eq) 및 DMAP (24 mg, 0.20 mmol, 0.1 eq)의 용액을 EDCI (422 mg, 2.20 mmol, 1.1 eq)로 처리하였다. 혼합물을 16 시간 교반한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc에 붓고 나서, 1 N HCl, 염수, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 순차적으로 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과, 증발시켜, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 백색 고체로서의 4-(벤질카바모일-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 화합물 26b (455 mg, 69%)를 얻었다. MS m/z 355 (M+H)⁺.



CH₂Cl₂ (1.5 mL) 중의 화합물 26b (93 mg, 0.28 mmol)의 용액을 교반하면서 0℃로 냉각시켰다. TFA (0.5 mL)를 적가하고, 반응 혼합물을 4 시간 교반하였다. 용매를 진공하에 제거시켜, 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용되는 투명 오일로서의 N-벤질-2-피페리딘-4-일-아세트아미드, 트리플루오로아세트레이트염 화합물 26c (96 mg, 99%)를 얻었다.



실시에 1의 절차를 이용하고, 3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일 클로라이드 화합물 1a 대신에 3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일 클로라이드 화합물 12b를 사용하여, 브로모-{1-[3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 화합물 26d를 얻었다.

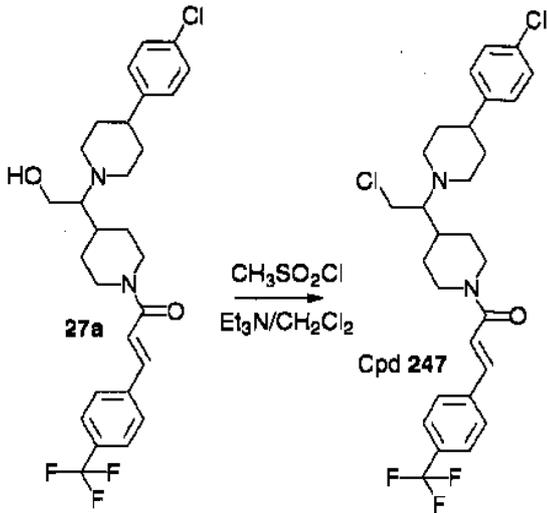
실시에 1의 절차를 이용하고, 브로모-{1-[3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 화합물 1e 대신에 화합물 26c를, 3-피페리딘-4-일-1H-인돌 화합물 1f 대신에 화합물 26c를 사용하여, 화합물 148을 얻었다. MS m/z 540 (M+H)⁺.

실시에 26의 절차, 및 공지된 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

Cpd	명칭	MS
149	[4-(벤질카바모일-메틸)-피페리딘-1-일]-{1-[(2E)-3-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산	558

실시에 27:

(2E)-1-(4-{2-클로로1-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로페논 (Cpd 247)



Et₃N (0.02 mL, 0.14 mmol) 및 메탄술포닐클로라이드 (10 mg, 0.088 mmol)을, DCM (3 mL) 중의 화합물 27a (20 mg, 0.041 mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 교반한 다음, 0.5 시간 동안 진공하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 50% EtOAc/헥산을 사용하여 분취용 TLC로 정제하여 화합물 247 (7 mg, 32%)을 얻었다. MS m/z 539 (M+ H)⁺.

실시에 27의 절차, 및 공지된 적절한 시약 및 출발물질을 사용하여, 하기의 본 발명의 화합물을 제조하였다:

Cpd	명칭	MS
245	(2E)-1-(4-{2-클로로-1-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-일]-에틸}-피페리딘-1-일)-3-(3,4-디클로로-페닐)-프로페논	539

생물 활성:

본 발명의 화합물에 대해서 각종 대표적인 동물 시험을 행하였다. 이들 시험 결과는 비한정적인 형태로 본 발명을 설명하기 위한 것이다.

실시에 28:

THP-1 세포에서의 MCP-1 수용체 결합 분석

THP-1 세포는 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA))으로부터 획득하였다. THP-1 세포는 37°C에서 습윤 5% CO₂ 분위기 중에서 10% 소 태아 혈청을 보충한 RPMI-1640에서 증식하였다. 세포 밀도는 0.5 × 10⁶ cells/ml 사이로 유지되었다.

THP-1 세포는 다양한 농도의 비표지된 MCP-1 (R & D Systems 제 (Minneapolis, MN)) 또는 시험 화합물의 존재하에 96 웰 플레이트에서 30°C에서 2시간 0.5 nM ¹²⁵I 표지된 MCP-1 (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. 제 (Boston, MA))로 배양하였다. 그 다음에, 세포를 필터 플레이트 상에 수확하고 건조 후, 각 웰에 마이크로신티 (Microscint) 20을 20 μl 가하였다. 플레이트를 TopCount NXT, Microplate Scintillation & Luminescence Counter (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. 제, (Boston, MA))에서 계수하였다. 블랭크 값 (완충액 단독)을 모든 값에서 감산하고, 약물 처리된 값을 비히클 처리된 값과 비교하였다. 1 μM 콜드 (cold) MCP-1은 비특이적 결합에 사용하였다.

하기 표 1은 본 발명의 시험 화합물에 대해 얻어진 CCR2에 대한 MCP-1 결합의 저해에 대한 IC₅₀ 값을 나타낸다. IC₅₀ 값이 특정 화합물에 대하여 얻어지지 않는 경우에는 저해율은 25 μM의 시험 농도에서 주어진다.

(표 1)

MCP-1 결합의 저해 IC₅₀ (μM)

Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀
1	0.253	87	2.802	173	0.43
2	1.83	88	0.02	174	0.15
3	3.8	89	0.095	175	0.188
4	0.37	90	0.48	176	0.07
5	0.84	91	0.305	177	3
6	0.002	92	0.04	178	0.09
7	0.02	93	0.004	179	0.23
8	0.065	94	0.01	180	0.07
9	0.035	95	0.02	181	0.04
10	8.6	96	0.12	182	0.33
11	2.167	97	0.25	183	0.47
12	0.41	98	0.89	184	1.6
13	0.001	99	0.81	185	0.84
14	0.364	100	0.43	186	0.36
15	0.015	101	0.02	187	0.0006
16	0.03	102	0.26	188	0.0295
17	0.16	103	0.07	189	0.17
18	0.004	104	0.09	190	0.21
19	0.01	105	0.09	191	0.1
20	0.024	106	0.02	192	0.22
21	3.4	107	1.8	193	0.14

Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀
22	0.025	108	0.003	194	2.3
23	0.015	109	0.02	195	3.3
24	0.01	100	6.8	196	5.7
25	0.007	111	11.2	197	1.2
26	0.02	112	0.004	198	0.0006
27	0.08	113	0.006	199	0.02
28	0.1	114	0.35	200	2
29	0.024	115	0.32	201	0.001
30	0.017	116	0.0006	202	0.0193
31	0.008	117	1	203	0.51
32	1.1	118	3.2	204	0.004
33	0.72	119	0.01	205	0.04
34	0.01	120	0.08	206	2
35	0.008	121	0.0002	207	0.21
36	0.008	122	0.04	208	0.215
37	0.655	123	0.009	209	52%
38	0.02	124	0.13	210	5
39	0.002	125	1.7	211	0.02
40	0.05	126	2.1	212	58%
41	0.014	127	0.76	213	0.08
42	0.007	128	0.32	214	0.07
43	1.1	129	0.04	215	0.09
44	2.7	130	8.55	216	0.25
45	0.14	131	3.9	217	0.21
46	0.001	132	0.05	218	0.37
47	0.01	133	0.010	219	0.34
48	0.03	134	0.3	220	0.44
49	0.025	135	0.94	221	0.41
50	0.03	136	0.08	222	0.68
51	0.3	137	0.03	223	4.1
52	0.03	138	0.172	224	54%
53	0.006	139	0.02	225	1.3
54	1.4	140	1.6	226	2.1
55	0.115	141	0.34	227	0.96
56	0.06	142	0.005	228	2.4
57	0.02	143	0.01	229	1.7
58	0.09	144	0.05	230	2.1

Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀
59	0.21	145	5.85	231	4.6
60	0.04	146	0.007	232	4
61	0.12	147	0.15	233	0.66
62	0.08	148	8.8	234	11.2
63	1.61	149	16.6	235	0.03
64	0.02	150	1.6	236	0.02
65	0.353	151	0.01	237	0.215
66	17.70	152	1.9	238	2.4
67	0.845	153	0.003	239	3
68	3.55	154	0.27	240	4.6
69	14.2	155	0.207	241	58%
70	0.003	156	0.08	242	0.23
71	0.02	157	0.44	243	0.09
72	0.03	158	0.1	244	0.26
73	0.15	159	0.27	245	2.17
74	0.005	160	56%	246	0.07
75	0.004	161	0.05	247	53%
76	0.002	162	0.007	248	1.9
77	0.07	163	0.03	249	0.02
78	0.14	164	0.01	250	2.9
79	0.008	165	0.08	251	0.39
80	0.078	166	0.006	252	5.8
81	0.03	167	0.073	253	42%
82	0.11	168	0.02	254	0.12
83	0.004	169	0.057	255	2.4
84	2.9	170	0.04	256	25%
85	0.17	171	0.0045	258	0.2
86	0.21	172	0.032	259	0.002

실시에 29:

THP-1 세포에서의 MCP-1 유발성 칼슘 동원

THP-1 세포를 8×10^5 cells/ml (100 μ l/well)의 밀도로 폴리-D 리신 코팅된 클리어 바텀 (clear bottom), 블랙 96 웰 플레이트에 평판 배양하였다. 이들 세포에 45분간 5 μ M 플로 (fluo)-3를 로딩하였다. 플로-3을 씻어 내고, 세포를 다양한 농도의 시험 화합물로 15분간 배양하였다. 0.2 μ M MCP-1 첨가 시의 칼슘 이온 농도의 변화를 FLIPR를 이용하여 구하고, 비히클과 비교하였다.

표 2는 MCP-1 유발성 칼슘 이온 유입의 저해에 대한 IC₅₀ 값을 나타낸다. IC₅₀ 값이 특정 화합물에 대하여 얻어지지 않는 경우에는 저해율은 25 μ M의 시험 농도에서 주어진다.

(표 2)

MCP-1 유발성 칼슘 이온 유입의 저해 IC₅₀ (μ M)

Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀
6	0.005	137	0.21	187	0.00005
9	0.002	138	1.29	188	0.01
13	0.004	139	0.04	189	0.16
14	1.13	141	6.9	190	0.25
65	0.12	142	0.03	191	0.17
87	0.36	143	0.08	192	0.17
88	0.41	144	1.3	193	0.14
89	0.47	146	0.05	198	0.00002
91	0.89	147	0.6	199	0.004
96	0.14	153	0.007	201	0.0006
97	0.97	154	4.8	202	0.008
98	1.85	155	0.94	203	5
99	1.6	156	50%	204	0.005
100	0.48	157	0.32	205	0.02
101	0.13	158	0.14	207	0.11
102	0.86	159	2.1	208	0.0008
103	0.49	160	33%	211	0.005
104	1.01	161	0.18	213	0.09
105	0.13	162	0.002	214	0.18
106	0.11	163	0.01	215	0.02
108	0.01	164	0.009	216	1.8
109	0.03	165	0.11	217	2
112	0.0006	166	0.008	218	1.9
113	0.001	167	0.03	219	52%
114	0.21	168	0.01	220	0.96
115	0.18	169	0.17	227	0.87
116	0.002	170	0.01	233	1.8
119	0.008	171	0.007	235	0.02
120	0.001	172	0.02	236	0.03
121	0.0001	173	21%	237	0.07
122	0.0008	175	2.30	242	0.04
123	0.004	176	2.61	244	0.08
Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀
124	0.07	178	2.35	245	0.4
127	0.82	179	2.06	246	0.02
128	0.02	180	0.12	251	0.56
129	0.02	181	0.16	253	3.9
132	0.003	182	7.87	254	0.03
133	0.0008	183	9.25	256	11
134	0.01	184	14%	258	2.3
135	7.1	185	4.6	259	88%
136	0.13	186	6.1		

실시예 30:

THP-1 세포에서의 MCP-1 유발성 주화성

MCP-1 유발성 주화성을 24-웰 주화성 챔버에 가동시켰다. MCP-1 (0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$)을 하부 챔버에 가하고, THP-1 세포 (1×10^7 cell/ml) 100 μl 를 상부 챔버에 가하였다. 각종 농도의 시험 화합물을 상부 및 하부 챔버에 가하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 3시간 주화성을 갖도록 하였다. 하부 챔버로 이동된 세포의 일정 분량을 취해 계수한 후, 비히클과 비교하였다.

표 3은 MCP-1 유발성 주화성의 저해에 대한 IC₅₀값을 나타낸다. IC₅₀값이 특정 화합물에 대하여 얻어지지 않는 경우에는 저해율은 25 μM의 시험 농도에서 주어진다.

(표 3)

MCP-1 유발성 주화성의 저해 IC₅₀ (μM)

Cpd	IC50	Cpd	IC50	Cpd	IC50
2	1.81	85	0.19	159	0.86
6	0.008	86	0.28	161	0.09
7	0.008	87	1	162	0.02
8	0.01	88	0.24	163	0.15
9	0.02	89	0.21	164	0.04
13	0.006	91	0.27	165	0.025
14	0.07	92	0.1	166	0.03
15	0.006	93	0.02	167	0.03
16	0.02	94	0.01	168	0.04
17	0.02	95	0.02	169	0.055
18	0.008	96	0.08	170	0.009
19	0.004	97	0.23	171	0.006

Cpd	IC50	Cpd	IC50	Cpd	IC50
20	0.01	98	2.2	172	0.03
22	0.004	99	2.5	173	0.13
23	0.003	100	0.94	174	0.45
24	0.0007	101	0.14	175	0.3
25	0.01	102	0.23	176	0.09
26	0.03	103	0.09	178	0.18
27	0.01	104	0.16	179	0.14
28	0.43	105	0.01	180	0.09
29	0.0004	106	0.21	181	0.07
30	0.001	108	0.02	182	0.35
31	0.002	109	0.03	183	0.4
33	0.61	112	0.004	185	0.34
34	0.006	113	0.095	186	0.96
35	0.03	114	0.29	187	0.002
36	0.0004	115	0.46	188	0.02
37	0.38	116	0.0004	189	0.72
38	0.004	119	0.01	190	0.2
39	0.0019	121	0.012	191	0.15
40	0.03	123	0.005	192	0.35
41	0.04	127	0.75	193	1.3
42	0.0008	129	0.08	198	0.0002
46	0.0002	132	0.07	199	0.03
47	0.0002	133	0.04	201	0.003
48	0.04	134	0.09	202	0.015
49	0.004	135	0.77	203	1.2
53	0.0007	136	0.14	204	0.01
57	0.003	137	0.08	205	0.04
58	0.13	138	0.217	207	0.19
59	0.09	139	0.05	208	0.013
60	0.07	141	0.76	211	0.008
61	0.08	142	0.06	213	0.17
62	0.18	143	0.08	214	0.19
65	1.6	144	0.5	215	0.46
70	0.02	146	0.053	216	0.7
71	0.007	147	0.04	217	0.62
72	0.03	151	0.03	235	0.008
74	0.006	153	0.009	236	0.02
75	0.009	154	0.16	237	0.11
76	0.01	155	0.13	242	0.27
77	0.06	156	0.12	251	0.17
81	0.03	157	0.46	254	0.02
82	0.21	158	0.1	259	0.005
83	0.03				

실시예 31:

콜라겐 유발 관절염 모델

마우스의 콜라겐 유발 관절염 모델에 있어서, DBA1 마우스를 0일째에 소 타입 II 콜라겐으로 면역성을 부여하고, 21일째에 리포 다당류 (LPS)로 피하주사하며, 20 내지 35일째에 25, 50 또는 100 mg/kg의 시험 화합물을 투여하였다 (복강 내, 1 일 2회). 체중을 모니터하여, 임상 질환 스코어를 20일째부터 시작하여 2 내지 3일마다 기록하였다.

시험 화합물을 2개의 비히클 중 하나에 투여하였다.

- 1) 10% 파머솔브 (Pharmasolve) : 20% PEG-400 : 70% 수 중의 트윈-80의 1% 용액; 또는
- 2) 30% PEG-400 : 20% 솔루톨 (Solutol) : 50% 0.1 N NaHCO₃ 용액.

100 mg/kg의 용량에서, 화합물 6 (어느 하나의 비히클)은 관절염 (35일째의 임상 질환 스코어)의 진행을 90% 이상 억제하였다.

화합물 13 (파머솔브 비히클 단독)은 각각 25, 50, 및 100 mg/kg 용량에서 관절염 (35일째의 임상 질환 스코어)의 진행을 23%, 50% 및 79%로 억제하였다. 조직학적 분석으로부터, 화합물이 관절로의 단구 및 림프구의 침윤을 상당히 억제시키지만, 다형핵 백혈구에 의한 침윤에는 그다지 영향을 주지 않는 것을 알 수 있었다.

실시에 32:

애주번트 (adjuvant) 유발 관절염 모델 (0 내지 14일간의 투여)

애주번트 유발 관절염 모델에 있어서, 생후 7주령 수컷 루이스 (Lewis) 래트를, 유동 파라핀 오일 (50 μ l) 중의 가열 살균된 마이코박테리움 부티리쿰 (*Mycobacterium Butyricum*) (0.5 mg)의 혼합물로 우측 후부 족패드에 주입하였다. 반대측 (주입되지 않은) 뒷발의 용적 증가는 관절염 중증도의 척도이다.

체중 및 뒷발 용적 (머큐리 플레티스모그래피 (mercury plethysmography) 용적 치환으로 측정됨)을 통상 0, 3, 7, 10, 12, 14, 및 16일째에 기록한다. 동물에게 0 내지 14일간 시험 화합물 6 (복강 내, 1일 2회, 100 mg/kg) 또는 비히클 대조군을 투여하였다. 저해를 위한 양성 대조군으로서, 다른 그룹의 래트에게 10 내지 14일간 인도메타신 (경구, 1일 1회, 3 mg/kg)을 주사하였다.

화합물 6을 투여한 동물에 있어서는 반대측의 발이 대수롭지 않을 정도로 발이 부풀어 오르고, 주사된 발의 부풀어 오름은 40% 감소되었음을 입증하였다. 인도메타신은 반대측 발의 부풀어 오름을 72%로 억제시키고, 애주번트로 주사된 발의 부풀어 오름은 38%로 억제되었다.

실시에 33:

애주번트 유발 관절염 모델 (7 내지 14 일간의 예방 투여)

실시에 32의 절차에 따라, 동물에게 시험 화합물 13 (복강 내, 1일 2회, 100 mg/kg) 또는 비히클 단독을 7 내지 14일간 투여하였다. 이들 조건하에서, 화합물 13은 반대측의 발의 부풀어 오름을 94%로 억제하였다.

실시에 34:

애주번트 유발 관절염 모델 (12 내지 16일간의 치료 투여)

실시에 32의 절차에 따라, 동물에게 시험 화합물 6 (복강 내, 1일 2회, 100 mg/kg) 또는 비히클 단독을 12 내지 16일간 투여하였다 (반대측의 발이 관절염의 결과로서 이미 부풀어 오르기 시작한 후에). 한편, 인도메타신 (경구, 1일 1회, 3 mg/kg)를 양성 대조군으로 사용하였다.

이들 조건하에서, 화합물 6은 반대측의 발의 부풀어 오름을 51%로 억제하고, 주사된 발의 부풀어 오름을 40%로 감소시켰다. 인도메타신은 반대측의 발의 부풀어 오름을 69%로 억제시키고, 애주번트로 주사된 발의 부풀어 오름을 40%로 억제시켰다.

실시에 35:

알레르기성 천식의 마우스 모델:

마우스의 알레르기성 천식 모델을 이용하여, 기도 염증 및 과민성의 함수로서의 천식 반응에 대한 치료 효과에 관해서 본 발명의 화합물을 시험하였다 (Malaviya, et al., J. Phar. Exp. Ther., 2000, 295: 912-926). 천식 환자에 있어서의 기도 과민성은 알레르기성 천식의 주특징으로, 지속성 기도 염증의 결과로서 계속된다. 호산구는 기도 염증에 관여하는 현저한 세포로, 타액 및 기관지 폐포 세정액에 대량으로 발견된다.

바이오시스템 플레티스모그래피 인스트루먼트 (BioSystem plethysmography instrument; BUXCO, Troy, NY)를 이용하는 비침습적 전신 플레티스모그래피에 의해, 기도 반응성을 비구속 마우스에서 측정하였다. 각 동물을 플레티스모그래피 인스트루먼트 챔버에 개별적으로 배치하고, 호흡시에 챔버에 이동되거나 가해진 흉부 용량 증가와 감소 사이의 차이의 지표로서 챔버 압력을 사용하였다. 시간에 대한 이러한 함수의 차이는 흉부 용량 증가와 코의 기류 사이의 속도차에 비례하는 의사 유동값을 산출하였다 (Hamelmann, et al., J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156: 766-775).

동물 및 방법:

3개의 처리 그룹의 BALB/c 암컷 마우스 (생후 6 내지 8주령)을 32일간의 연구에서 시험하였다:

그룹 1: 비히클 대조군 인산 완충 생리식염수 (PBS)로 감작된 마우스 및 PBS로 장애된 마우스;

그룹 2: 양성 대조군 난백 알부민 (OVA)으로 감작된 마우스 및 OVA로 장애된 마우스; 및

그룹 3: 화합물 13으로 처리된 OVA로 감작된 마우스 및 OVA로 장애된 마우스.

사용된 비히클은 20% 솔루톨, 30% PEG400 및 50% 0.1 N NaHCO₃의 혼합물이었다.

0일째 및 14일째:

그룹 1 마우스는 PBS 주사 (복강 내)로 감작되었고;

그룹 2는 2.25 mg 명반 상에 흡수된 PBS에 용해된 OVA (20 µg) 주사 (복강 내)로 OVA 감작되었다.

28일째, 29일째 및 30일째:

장애 상 (Challenge Phase)

그룹 1 마우스는 20 분간 초음파 분무에 의해 PBS로 감작되었다.

그룹 2 마우스의 제 1 서브세트는 20분간 OVA (5 mg/mL)의 초음파 분무에 의해 OVA로 장애되었다.

그룹 2 마우스의 제 2 서브세트는 또한 20분간 OVA (5 mg/mL)의 초음파 분무에 의해 OVA로 장애되었다.

치료 상 (Treatment Phase)

그룹 1 마우스를 PBS 장애 30분 전 및 6시간 후에 비히클 주사 (복강 내)로 처리되었다.

그룹 2 (제 1 서브 세트) 마우스를 OVA 장애 30분 전 및 6시간 후에 비히클 주사 (복강 내)로 처리되었다.

그룹 2 (제 2 서브세트) 마우스를 OVA 장애 30분 전 및 6시간 후에 화합물 13 (100 mg/kg) 주사 (복강 내)로 처리되었다. 그 다음에, 제 2 서브세트를 처리 그룹 3으로서 명명되었다.

31일째:

그룹 1 및 그룹 2 (제 1 서브세트) 마우스에게 비히클 단독으로 2회 투여되고, 각 그룹에 대한 제 2 투여는 제 1 투여 후 6 시간 후에 투여되며;

그룹 3 마우스는 화합물 13 (100 mg/kg)으로 2회 투여되고, 제 2 투여는 제 1 투여 후 6 시간 후에 투여되었다.

32일째:

3개의 처리 그룹은 메타콜린 흡입에 의해 기도를 통해 장애되고, 천식 반응은 기도 과민성의 함수로서 측정되었다.

기준 상 (Baseline Phase)

3개의 처리 그룹의 각 마우스에 대하여 5 분간에 걸친 기준 리딩을 플레티스모그래피 인스트루먼트에서 취한 다음, 기준 리딩을 평균하였다.

쟁애 상

그룹 1 마우스에게 2분간에 걸쳐서 점증 용량 (1 내지 30 mg/ml)으로 염수를 분무하였다.

그룹 2 (제 1 서브세트) 및 그룹 3 마우스에게 2분간에 걸쳐서 점증 용량 (1 내지 30 mg/ml)으로 메타콜린을 분무하였다.

후 장애 상 (Post-Challenge Phase)

각 마우스에 대한 5분간의 후 장애 리딩을 취해, 상기 리딩을 평균하였다.

기도 과민성 감소는 하기식에 따라 계산되었다:

$$(100\%) \times [1 - (\text{처리된 리딩}^{\text{Avg}} - \text{비히클 대조군 리딩}^{\text{Avg}}) / (\text{양성 대조군 리딩}^{\text{Avg}} - \text{비히클 대조군 리딩}^{\text{Avg}})]$$

기도 염증을 3개의 그룹의 마우스의 기관지 폐포 세정액 샘플 (1 mL) 중의 호산구 세포 카운트에 의해 측정하였다. 세정액을 원심분리하여, 상청액을 제거하였다. 세포 펠릿을 0.1 % BSA를 함유하는 염수에 재현탁시킨 다음, 사이토스핀 스미어 (cytospin smears)을 세포 현탁액으로 제조하여, 김사 (Giemsa)로 염색하였다. 호산구의 수를 계수하여, 세포 농도를 $0.1 \times 10^6/\text{mL}$ 로 조정하였다.

기도 과민성 결과:

그룹 1 마우스 (661 ± 80 ; n=4);

그룹 2 마우스 (1425 ± 128 ; n=7); 및

그룹 3 마우스 (1147 ± 49 ; n=4).

화합물 13으로 처리된 마우스에 대한 결과는 미처리 마우스와 비교하여, 기도 과민성이 근사 평균값이 36% 감소됨을 나타낸다.

호산구 침윤 결과:

그룹 1 마우스 ($0 \pm 0 \times 10^5/\text{mL}$; n=4);

그룹 2 마우스 ($0.8 \pm 0.2 \times 10^5/\text{mL}$; n=9); 및

그룹 3 마우스 ($0.2 \pm 0.1 \times 10^5/\text{mL}$; n=3).

화합물 13으로 처리된 마우스에 대한 결과는 미처리 마우스와 비교하여, 기도 염증이 평균 75% 감소됨을 나타낸다.

실시예 36:

마우스에 있어서의 난백 알부민 유발 알레르기성 비염의 억제

BALB/c 마우스는 백반에 유화된 OVA의 복강 내 주입 (0, 5, 14, 21일)에 의해 감작시켰다. 각 그룹의 마우스는 OVA의 비강 내 주입 (25 내지 35, 38일)에 의해 장애되었다. 대조군 마우스에는 비강 내 주입에 의해 동일 체적의 비히클을 주입 하였다. 비강 증상 (재채기 횟수 및 앞발에 의해 코를 문지르는 증상의 발현 횟수)을 최종 비강 내 주입 (38일) 후 5분간 계수하였다

예방 효과

시험 화합물 (PBS 중)을 비강 내 장애 (22 내지 35일) 전 1 시간 및 6시간째에 1일 2회, 비강내 장애 (36, 37일) 전 1일 1회, 이어서 비강내 장애 (38일) 전 1시간 및 6시간에 두 콧구멍에 비강 내 주입 (콧구멍당 10 및 30 μg)에 의해 투여하였다. 하나 이상의 적절한 항알레르기제를 양성 대조군으로 사용하였다.

비히클 및 양성 대조군과 비교하여, 시험 화합물은 비강 증상 (재채기/문지르기)을 억제시켰다.

치료 효과

시험 화합물의 투약은 비염 증상이 나타날 때까지 (29일) 지연되었다. 그 다음에, 시험 화합물 (PBS 중)은 비강 내 장애 (29 내지 38일) 전에 1일당 4회 두 콧구멍에 비강 내 주입 (콧구멍당 10 μg)에 의해 투여되었다. 하나 이상의 적절한 항알레르기제를 양성 대조군으로 사용하였다.

비히클 및 양성 대조군과 비교하여, 시험 화합물은 비강 증상 (재채기/문지르기)을 억제시켰다.

이상의 명세서는 예시목적으로 제공된 실시예에 의해 본 발명의 원리를 교시하고 있으나, 본 발명의 실시는 이하의 청구의 범위 및 이들의 등가물의 범위 내에 포함되는 통상의 변형, 적용 및/또는 변경예를 모두 망라한다.