



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년01월29일
 (11) 등록번호 10-0799061
 (24) 등록일자 2008년01월22일

(51) Int. Cl.

C07D 211/58 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7017281
 (22) 출원일자 2002년12월18일
 심사청구일자 2006년03월14일
 번역문제출일자 2002년12월18일
 (65) 공개번호 10-2003-0017548
 (43) 공개일자 2003년03월03일
 (86) 국제출원번호 PCT/SE2001/001377
 국제출원일자 2001년06월14일
 (87) 국제공개번호 WO 2001/98273
 국제공개일자 2001년12월27일

(30) 우선권주장
 0002331-7 2000년06월20일 스웨덴(SE)
 0004480-0 2000년12월05일 스웨덴(SE)

(56) 선행기술조사문헌
 WO 99/25686 A

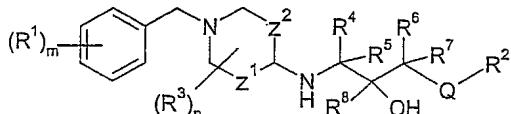
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이민정

(54) 신규 화합물**(57) 요 약**

본 발명은 m, n, Q, Z¹, Z², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸이 명세서에 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 치료에 있어서의 그의 용도를 제공한다.

<화학식 I>



(81) 지정국

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

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

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

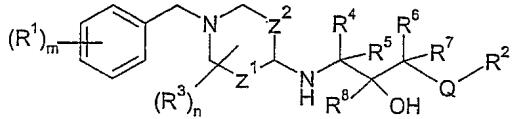
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

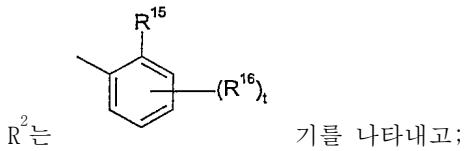
m 은 1 또는 2이고;

R^1 은 각각 독립적으로 할로겐이고;

Z^1 은 결합 또는 CH_2 나타내고;

Z^2 는 결합 또는 CH_2 기를 나타내는데, 단 Z^1 과 Z^2 둘 다 동시에 결합을 나타낼 수는 없고;

Q 는 산소 원자를 나타내고;



n 은 0이고;

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 원자를 나타내고;

R^8 은 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고;

R^{15} 는 아세틸아미노, 이소부티릴아미노, 피발로일아미노, 벤조일아미노, 메틸아미노카르보닐 또는 3,5-디메틸-1H-피롤-2-카르보닐아미노를 나타내고;

t 는 0, 1 또는 2이고;

R^{16} 은 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, 히드록실, 페닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬카르보닐 또는 C_1-C_6 알킬을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, m 이 1 또는 2인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^1 이 각각 할로겐 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Q 가 산소 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁶이 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, 페닐 또는 C₁-C₄ 알킬인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)페닐]아세트아미드,

N-[5-클로로-2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-메틸페닐]아세트아미드,

N-[4-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)[1,1'-비페닐]-3-일]아세트아미드,

N-[3-아세틸-2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-메틸페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-4-플루오로페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-플루오로페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-시아노페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)페닐]-아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)페닐]-이소부티르아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)페닐]-2-2-디메틸-프로페온아미드,

N-[5-클로로-2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-메틸페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-4-메틸페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-4-플루오로페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-시아노페닐]아세트아미드,

N-(2-{[(2S)-3-(-[(4-클로로페닐)메틸]-4-피페리디닐]아미노)-2-히드록시프로필]옥시}페닐)아세트아미드비(트리플루오로아세테이트),

N-(2-{(2R)-3-[1-(4-클로로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로폭시}-페닐)-아세트아미드,

N-(2-{[3-({1-[(4-클로로페닐)메틸]-4-피페리디닐}아미노)-2-히드록시-2-메틸프로필]옥시}페닐)아세트아미드,

N-(2-{(2S)-3-[1-(4-클로로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로폭시}-페닐)-아세트아미드,

N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로필]옥시}페닐)아세트아미드,

N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로필]옥시}-4-플루오로페닐)아세트아미드,

N-{4-플루오로-2-[(2S)-3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로필]옥시}페닐)아세트아미드,

N-{2-[(2S)-3-{[(3S)-1-(4-클로로벤질)피롤리디닐]아미노}-2-히드록시프로필]옥시}-4-플루오로페닐)아세트아

미드,

N-{2-[((2S)-3-{[(3R)-1-(4-클로로벤질)페롤리디닐]아미노}-2-히드록시프로필)옥시]-4-플루오로페닐}아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포시)페닐]아세트아미드,

N-[4-플루오로-2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포시)페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포시)-4-메틸페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포시)-4-메틸페닐]아세트아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포시)페닐]벤즈아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포시)페닐]벤즈아미드,

N-[2-(3-{[(3S)-1-(4-클로로벤질)페롤리디닐]아미노}-2-히드록시프로포시)페닐]벤즈아미드,

N-[2-(3-{[(3R)-1-(4-클로로벤질)페롤리디닐]아미노}-2-히드록시프로포시)페닐]벤즈아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-브로모벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포시)페닐]벤즈아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포시)페닐]벤즈아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포시)페닐]벤즈아미드,

N-[2-(3-{[(3R)-1-(4-클로로벤질)페롤리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포시)페닐]벤즈아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-브로모벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포시)페닐]벤즈아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포시)페닐]벤즈아미드,

N-[2-(3-{[1-(4-클로로-4-페리디닐)-4-페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포시}-페닐)-벤즈아미드,

N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포시}-페닐)-벤즈아미드,

N-(2-{3-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포시}-페닐)-벤즈아미드,

N-(2-{3-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포시}-페닐)-벤즈아미드,

N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포시}-6-메틸-페닐)-아세트아미드,

N-(2-{3-[1-(4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포시}-6-메틸-페닐)-아세트아미드,

N-(2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로포시}-페닐)-아세트아미드,

N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸프로포시}-페닐)-아세트아미드,

N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로포시}-페닐)-아세트아미드,

N-(2-{3-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로포시}-페닐)-아세트아미드,

N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로포시}-페닐)-아세트아미드,

N-(2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포시}-N-메틸-벤즈아미드,

N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포시}-N-메틸-벤즈아미드,

N-(2-{3-[1-(4-클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포시}-N-메틸-벤즈아미드,

N-(2-{3-[1-(4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포시}-N-메틸-벤즈아미드,

3,5-디메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포시}-페

닐)-아미드,

3,5-디메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (2-{3-[1-(3-클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아미드,

3,5-디메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (2-{3-[1-(3-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아미드,

N-(2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드,

N-(2-{3-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드,

N-(2-{3-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드, 및

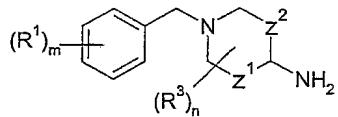
N-(2-{3-[1-(4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드

로부터 선택되는 화학식 I의 화합물, 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물.

청구항 9

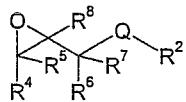
(a) 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계, 또는

<화학식 II>



(식 중, m, n, Z¹, Z², R¹ 및 R³은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

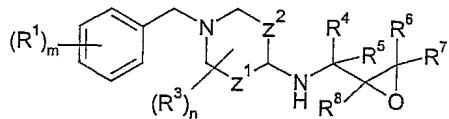
<화학식 III>



(식 중, Q, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

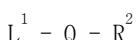
(b) 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시키는 단계, 또는

<화학식 IV>



(식 중, m, n, Z¹, Z², R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

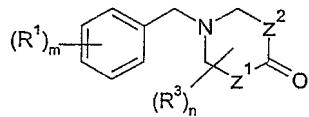
<화학식 V>



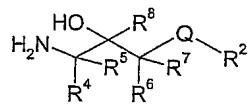
(식 중, L¹은 수소 원자 또는 이탈기를 나타내고, Q 및 R²는 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

(c) 화학식 VI의 화합물을 화학식 VII의 화합물과 반응시키는 단계

<화학식 VI>

(식 중, m, n, Z¹, Z², R¹ 및 R³은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

<화학식 VII>

(식 중, Q, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

를 포함하며, (a), (b) 또는 (c) 단계 이후에 임의로 화학식 I의 화합물을 치환체가 다른 화학식 I 화합물로 전환시키고(시키거나), 화학식 I 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 형성하는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

제1항에 있어서, Z^1 과 Z^2 둘 다가 CH_2 인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, 또는 페닐인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, m 이 1 또는 2이고, R^1 이 할로겐 원자를 나타내고, Q가 산소 원자를 나타내고, R^{15} 가 아세틸아미노, 이소부티릴아미노, 피발로일아미노, 벤조일아미노, 메틸아미노카르보닐 또는 3,5-디메틸-1H-피롤-2-카르보닐아미노를 나타내고, Z^1 과 Z^2 둘 다가 CH_2 인 화합물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

제1항에 있어서, m 이 1이고, n 이 0이고, R^1 이 염소 원자를 나타내고, Z^1 및 Z^2 가 CH_2 기를 나타내고, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 이 수소 원자를 나타내고, R^8 이 메틸기를 나타내고, R^{15} 가 아세틸아미노를 나타내는 것인 화합물.

청구항 27

제9항에 있어서, 얻은 화학식 I의 화합물이 m 이 1이고, n 이 0이고, R^1 이 염소 원자를 나타내고, Z^1 및 Z^2 가 CH_2 기를 나타내고, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 이 수소 원자를 나타내고, R^8 이 메틸기를 나타내고, R^{15} 가 아세틸아미노를 나타내는 구조를 갖는 화합물인 방법.

명세서

<1> 본 발명은 신규 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제약 조성물 및 치료에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.

<2> 케모카인 (chemokine)은 천식 및 알레르기성 질환을 비롯한 각종 질환 및 장애에서의 면역 및 염증 반응, 및 류마티스성 관절염 및 아테롬성 동맥경화증과 같은 자가면역 병리에 있어서 중요한 역할을 한다. 분비되는 이들 소분자들은 보존적인 4개의 시스테인 모티프에 특징이 있는 8 내지 14 kDa 단백질들로 이루어진, 범위가 점점 커지는 상과(上科)이다. 케모카인 상과는 특징적인 구조 모티프를 나타내는 2개의 주그룹, 즉 Cys-X-Cys (C-X-C)과와 Cys-Cys (C-C)과로 분류할 수 있다. 이들은 시스테인 잔기의 NH-인접쌍 사이의 단일 아미노산의 삽입 및 서열 유사성을 기초로 구별된다.

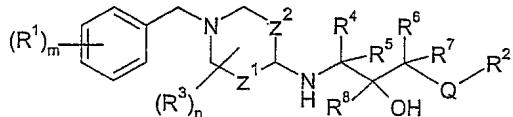
<3> C-X-C 케모카인에는 인터루킨-8 (IL-8) 및 호중구-활성화 웨პ티드 2 (NAP-2)와 같은 호중구의 몇몇 효능있는 화학유인물질 및 활성화제가 포함된다.

<4> C-C 케모카인에는 단핵구 및 림프구에는 효능이 있지만 호중구에는 효능이 없는 화학유인물질들, 예컨대 인간 단핵구 화학주성 단백질 1-3 (MCP-1, MCP-2 및 MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), 에오팩신 (eotaxin) 및 대식세포 염증 단백질 1 α 및 1 β (MIP-1 α 및 MIP-1 β)가 포함된다.

<5> 케모카인의 작용이 G 단백질-결합 수용체 아파(亞科)에 의해 매개된다는 것이 연구에 의해 증명되었는데, 이와 같은 수용체로는 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 및 CXCR4로 명명되는 것들이 있다. 이들 수용체를 조절하는 제제는 상기 언급한 바와 같은 장애 및 질환의 치료에 유용할 수 있기 때문에, 이들 수용체는 의약 개발에 좋은 표적으로 제시되고 있다.

<6> 따라서, 본 발명에 따라 하기 화학식 I의 화합물, 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물이 제공된다.

화학식 I



<7>

<8> 상기 식에서,

<9> m은 0, 1, 2 또는 3이고;

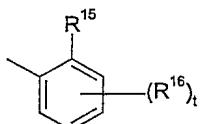
<10> R¹은 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, 니트로, 카르복실, 히드록실, C₃-C₆ 시클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, -NR⁹R¹⁰, C₃-C₆ 시클로알킬아미노, C₁-C₆ 알킬티오, C₁-C₆ 알킬카르보닐, C₁-C₆ 알킬카르보닐아미노, 술폰아미도 (-SO₂NH₂), C₁-C₆ 알킬술포닐, -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹³C(O)-(NH)_pR¹⁴, 페닐, 또는 카르복실 또는 Q-C₆ 알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C-C₆ 알킬이고;

<11> p는 0 또는 1이고;

<12> Z¹은 결합 또는 (CH₂)_q기 (q는 1 또는 2임)를 나타내고;

<13> Z²는 결합 또는 CH₂기를 나타내는데, 단 Z¹과 Z² 둘 다 동시에 결합을 나타낼 수는 없고;

<14> Q는 산소 원자, 황 원자, CH₂기 또는 NH기를 나타내고;



<15> R²는 기를 나타내고;

<16> n은 0, 1 또는 2이고;

<17> R³은 각각 독립적으로 Q-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시카르보닐, -CH₂OH 또는 카르복실기를 나타내고;

<18> R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기를 나타내거나, 또는 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷이 함께 자신들이 부착된 2개의 탄소 원자를 연결하는 C₁-C₄ 알킬렌 쇄를 나타내어 4 내지 7원 포화 카르보고리를 형성하거나, 또는 R⁵, R⁶ 및 R⁷이 각각 수소 원자를 나타내며 R⁴와 R⁸이 자신들이 부착된 탄소 원자와 함께 5 내지 6원 포화 카르보고리를 형성하고;

<19> R⁸은 수소 원자 또는 Q-C₆ 알킬기를 나타내거나, 또는 상기 정의한 바와 같이 R⁴에 연결되고;

<20> R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기를 나타내거나, 또는 R⁹와 R¹⁰이 자신들이 부착된 질소 원자와 함께 4 내지 7원 포화 헤테로고리를 형성하고;

<21> R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 C₁-C₆ 알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₁-C₆ 알킬기를 나타내고;

- <22> R^{13} 은 수소 원자 또는 $G-C_6$ 알킬기를 나타내고;
- <23> R^{14} 는 수소 원자, 또는 카르복실, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고;
- <24> R^{15} 는 카르복실, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬카르보닐, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시카르보닐 $G-C_6$ 알킬, $-NR^{17}R^{18}$ 기], $-NHSO_2CH_3$ 기], $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 기], $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$ 기], $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 기], $-OCH_2C(O)NR^{17}R^{18}$ 기], $-NHC(O)OR^{19}$ 기] 또는 $-NHC(O)OR^{20}$ 기를 나타내고;
- <25> t는 0, 1, 2 또는 3이고;
- <26> R^{16} 은 각각 독립적으로 할로겐, 시아노, 니트로, 카르복실, 히드록실, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, $-NR^{21}R^{22}$, C_3-C_6 시클로알킬아미노, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬카르보닐, C_1-C_6 알킬카르보닐아미노, 술폰아미도 ($-SO_2NH_2$), C_1-C_6 알킬술포닐, $-C(O)NR^{23}R^{24}$, $-NR^{25}C(O)(NH)_vR^{26}$, 폐닐, 또는 카르복실 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬을 나타내고;
- <27> R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 카르복실 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬기를 나타내거나, 또는 R^{17} 과 R^{18} 이 자신들이 부착된 질소 원자와 함께 4 내지 7원 포화 헤테로고리를 형성하고;
- <28> R^{19} 는 수소 원자, 또는 카르복실 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고;
- <29> R^{20} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_6 시클로알킬, 아다만틸, C_5-C_6 시클로알케닐, 폐닐, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5 내지 10원 헤테로고리계를 나타내며, 이들은 각각 니트로, 히드록실, 옥소, 할로겐, 카르복실, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬카르보닐, C_1-C_6 알콕시카르보닐, 폐닐 및 $-NHC(O)-R^{27}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있고;
- <30> R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기를 나타내거나, 또는 R^{21} 과 R^{22} 가 자신들이 부착된 질소 원자와 함께 4 내지 7원 포화 헤�테로고리를 형성하고;
- <31> R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고;
- <32> v는 0 또는 1이고;
- <33> R^{25} 는 수소 원자 또는 $G-C_6$ 알킬기를 나타내고;
- <34> R^{26} 은 수소 원자, 또는 카르복실, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬기를 나타내며;
- <35> R^{27} 은 C_1-C_6 알킬, 아미노 ($-NH_2$) 또는 폐닐기를 나타낸다.
- <36> 본 명세서에 있어서, 치환기 중의 알킬 치환기 또는 알킬 잔기는 적쇄 또는 분지쇄일 수 있다. R^9 및 R^{10} (또는

R^{17} 및 R^{18} , 또는 R^{21} 및 R^{22})이 포화 헤테로고리를 나타내는 경우, 존재하는 헤테로 원자는 R^9 및 R^{10} (또는 R^{17} 및 R^{18} , 또는 R^{21} 및 R^{22})이 부착되는 질소 원자임을 이해해야 한다. R^{20} 의 정의에서, 포화 또는 불포화 5 내지 10원 헤테로고리계는 지방족 또는 방향족일 수 있음을 알아야 한다.

<37> 정수 m 은 1 또는 2인 것이 바람직하다.

<38> R^1 은 각각 독립적으로 할로겐 (예를 들어, 염소, 불소, 브롬 또는 요오드), 시아노, 니트로, 카르복실, 히드록실, C_3-C_6 시클로알킬 (시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실), C_1-C_6 알콕시, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n -프로폭시 또는 n -부톡시), C_1-C_6 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐), C_1-C_6 할로알킬, 바람직하게는 C_1-C_4 할로알콕시 (예를 들어, 트리플루오로메톡시), $-NR^9R^{10}$, C_3-C_6 시클로알킬아미노 (예를 들어, 시클로프로필아미노, 시클로부틸아미노, 시클로펜틸아미노 또는 시클로헥실아미노), C_1-C_6 알킬티오, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬티오 (예를 들어, 메틸티오 또는 에틸티오), C_1-C_6 알킬카르보닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬카르보닐 (예를 들어, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, n -프로필카르보닐, 이소프로필카르보닐, n -부틸카르보닐, n -펜틸카르보닐 또는 n -헥실카르보닐), C_1-C_6 알킬카르보닐아미노, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬카르보닐아미노 (예를 들어, 메틸카르보닐아미노 또는 에틸카르보닐아미노), 술폰아미도, C_1-C_6 알킬술포닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬술포닐 (예를 들어, 메틸술포닐, 에틸술포닐, n -프로필술포닐, 이소프로필술포닐, n -부틸술포닐, n -펜틸술포닐 또는 n -헥실술포닐), $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{13}C(O)-(NH)_pR^{14}$, 페닐, 또는 카르복실 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐)에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, tert-부틸, n -펜틸 또는 n -헥실)을 나타낸다.

<39> 가장 바람직하게는, R^1 은 각각 독립적으로 할로겐 (구체적으로, 염소 또는 불소), 시아노, 니트로, C_1-C_6 알콕시 (특히, 메톡시), C_1-C_6 알킬카르보닐 (특히, 메틸카르보닐) 또는 C_1-C_6 알킬카르보닐아미노 (구체적으로, 메틸카르보닐아미노)를 나타낸다. 각 R^1 은 특히 할로겐 원자를 나타낸다.

<40> Q는 바람직하게는 산소 원자를 나타낸다.

<41> R^3 은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, tert-부틸, n -펜틸 또는 n -헥실), C_1-C_6 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐), $-CH_2OH$ 또는 카르복실기를 나타낸다. R^3 이 메틸, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, $-CHOH$ 또는 카르복실기를 나타내는 것이 바람직하다.

<42> R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, tert-부틸, n -펜틸 또는 n -헥실)를 나타내거나, 또는 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 이 함께 자신들이 부착된 2개의 탄소 원자를 연결하는 C_1-C_4 알킬렌 쇄를 나타내어 4 내지 7원 포화 카르보고리 (예를 들어, 시클로헥실, 또는 바람직하게는 시클로펜틸)를 형성하거나, 또는 R^5 , R^6 및 R^7 이 각각 수소 원자를 나타내며 R^4 와 R^8 이 자신들이 부착된 탄소 원자와 함께 5 내지 6원 포화 카르보고리 (바람직하게는 시클로펜틸)를 형성한다.

<43> R^8 은 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, tert-부틸, n -펜틸 또는 n -헥실)를 나타내거나, 또는 상기 정의한 바와 같이 $^4R^4$ 연결된다.

- <44> R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)를 나타내거나, 또는 R^9 와 R^{10} 이 자신들이 부착된 질소 원자와 함께 4 내지 7원 포화 헤테로고리 (바람직하게는 피롤리디닐 또는 피페리디닐)를 형성한다.
- <45> R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카르보닐 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)를 나타낸다.
- <46> R^{13} 은 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)를 나타낸다.
- <47> R^{14} 는 수소 원자, 또는 카르복실, C_1-C_6 알콕시, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)를 나타낸다.
- <48> R^{15} 는 카르복실, C_1-C_6 알콕시, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로포시 또는 n-부톡시), C_1-C_6 알킬카르보닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬카르보닐 (예를 들어, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, n-프로필카르보닐, 이소프로필카르보닐, n-부틸카르보닐, n-펜틸카르보닐 또는 n-헥실카르보닐), C_1-C_6 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐), C_1-C_6 알콕시카르보닐G-C₆ 알킬, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카르보닐G-C₄ 알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐메틸 또는 메톡시카르보닐에틸), -NR¹⁷R¹⁸기, -NHSO₂CH₃기, -C(O)NR¹⁷R¹⁸기, -NHC(O)NR¹⁷R¹⁸기, -OC(O)NR¹⁷R¹⁸기, -OCH₂C(O)NR¹⁷R¹⁸기, -NHC(O)OR¹⁹기 또는 -NHC(O)R²⁰기를 나타낸다.
- <49> 바람직하게는, R^{15} 는 C_1-C_4 알콕시 (특히, 메톡시), C_1-C_4 알킬카르보닐 (특히, 메틸카르보닐 또는 에틸카르보닐), C_1-C_4 알콕시카르보닐G-C₄ 알킬 (구체적으로, 메톡시카르보닐메틸 또는 메톡시카르보닐에틸), -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NHSO₂CH₃, -NHC(O)NR¹⁷R¹⁸, 또는 특히 -NHC(O)R²⁰을 나타낸다.
- <50> R^{16} 은 각각 독립적으로 할로젠 (예를 들어, 염소, 불소, 브롬 또는 요오드), 시아노, 니트로, 카르복실, 히드록실, C_3-C_6 시클로알킬 (시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실), C_1-C_6 알콕시, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로포시 또는 n-부톡시), C_1-C_6 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐), C_1-C_6 할로알킬, 바람직하게는 C_1-C_4 할로알킬 (예를 들어, 트리플루오로메틸), C_1-C_6 할로알콕시, 바람직하게는 C_1-C_4 할로알콕시 (예를 들어, 트리플루오로메톡시), -NR²¹R²², C_3-C_6 시클로알킬아미노 (예를 들어, 시클로프로필아미노, 시클로부틸아미노, 시클로펜틸아미노 또는 시클로헥실아미노), C_1-C_6 알킬티오, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬티오 (예를 들어, 메틸티오 또는 에틸티오), C_1-C_6 알킬카르보닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬카르보닐 (예를 들어, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, n-프로필카르보닐, 이소프로필카르보닐, n-부틸카르보닐, n-펜틸카르보닐 또는 n-헥실카르보닐), C_1-C_6 알킬카르보닐아미노, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬카르보닐아미노 (예를 들어, 메틸카르보닐아미노 또는 에틸카르보닐아미노), 술폰아미도, C_1-C_6 알킬술포닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬술포닐 (예를 들어, 메틸술포닐, 에틸술포닐, n-프로필술포닐, 이소프로필술포닐, n-부틸술포닐, n-펜틸술포닐 또는 n-헥실술포닐), -C(O)NR²³R²⁴, -NR²⁵C(O)-(NH)_nR²⁶, 폐닐, 또는 카르복실 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C_1-C_4 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐)에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬 (예를 들어, 메틸,

에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)을 나타낸다.

<51> 바람직하게는, R¹⁶은 각각 독립적으로 할로겐 (구체적으로, 염소 또는 불소), 시아노, C₁-C₄ 알콕시 (특히, 메톡시), C₁-C₄ 알콕시카르보닐 (특히, 메톡시카르보닐), C₁-C₄ 할로알킬 (특히, 트리플루오로메틸), C₁-C₄ 알킬카르보닐 (구체적으로, 메틸카르보닐), 폐닐 또는 C-C₄ 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 tert-부틸)을 나타낸다.

<52> R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 카르복실 또는 보다 바람직하게는 C₁-C₆ 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐, 특히 메톡시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₁-C₆ 알킬기, 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)이거나, 또는 R¹⁷과 R¹⁸이 자신들이 부착된 질소 원자와 함께 4 내지 7원 포화 헤테로고리 (바람직하게는 피롤리디닐 또는 피페리디닐)를 형성한다.

<53> R¹⁹는 수소 원자를 나타내거나, 또는 카르복실, 또는 보다 바람직하게는 C₁-C₆ 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐, 특히 메톡시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₁-C₆ 알킬기, 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)를 나타낸다.

<54> R²⁰은 C₁-C₆ 알킬기, 바람직하게는 C₁-C₅ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실), C₂-C₆ 알케닐, 바람직하게는 C₂-C₄ 알케닐, C₃-C₆ 시클로알킬 (시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실), 아다만틸, C₅-C₆ 시클로알케닐, 폐닐, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로 원자 (예를 들어, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤�테로 원자)를 포함하는 포화 또는 불포화 5 내지 10원 헤테로고리계를 나타내며, 이들은 각각 니트로, 히드록실, 옥소, 할로겐 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 카르복실, C₁-C₆ 알킬, 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실), C₁-C₆ 알콕시, 바람직하게는 C₁-C₄ 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로포시 또는 n-부톡시), C₁-C₆ 알킬티오, 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬티오 (예를 들어, 메틸티오 또는 에틸티오), C₁-C₆ 알킬카르보닐, 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬카르보닐 (예를 들어, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, n-프로필카르보닐, 이소프로필카르보닐, n-부틸카르보닐, n-펜틸카르보닐 또는 n-헥실 카르보닐), C₁-C₆ 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐), 폐닐 및 -NHC(O)-R²⁷로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 2개, 3개 또는 4개)의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다.

<55> 포화 또는 불포화 5 내지 10원 헤�테로고리계는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭)일 수 있으며, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 사용 가능한 고리계의 예로는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 티아졸리디닐, 티에닐, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 티아졸릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 피리디닐이 포함된다.

<56> R²¹ 및 R²²는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기, 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)를 나타내거나, 또는 R²¹과 R²²가 자신들이 부착된 질소 원자와 함께 4 내지 7원 포화 헤�테로고리 (바람직하게는 피롤리디닐 또는 피페리디닐)를 형성한다.

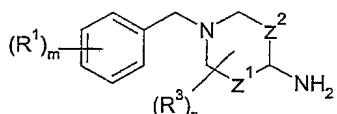
<57> R²³ 및 R²⁴는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 C₁-C₆ 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₁-C₆ 알킬기, 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)를 나타낸다.

- <58> R²⁵는 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기, 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)를 나타낸다.
- <59> R²⁶은 수소 원자, 또는 카르복실, C₁-C₆ 알콕시, 바람직하게는 C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₆ 알콕시카르보닐, 바람직하게는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₁-C₆ 알킬기, 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)를 나타낸다.
- <60> R²⁷은 C₁-C₆ 알킬기, 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실), 아미노 또는 폐닐기를 나타낸다.
- <61> 본 발명의 바람직한 화합물에는
- <62> N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)페리디닐]아미노}하드록시프로폭시)페닐]아세트아미드,
- <63> N-[5-클로로-2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)페닐]아세트아미드,
- <64> N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)-5-메틸페닐]아세트아미드,
- <65> N-[4-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)[1,1'-비페닐]-3-일]아세트아미드,
- <66> N-[3-아세틸-2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)-5-메틸페닐]아세트아미드,
- <67> N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)-4-플루오로페닐]아세트아미드,
- <68> N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)-5-플루오로페닐]아세트아미드,
- <69> N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)-5-시아노페닐]아세트아미드,
- <70> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)페닐]-아세트아미드,
- <71> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-하드록시프로폭시)페닐]-이소부티르아미드,
- <72> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)페닐]-2-2-디메틸-프로페온아미드,
- <73> N-[5-클로로-2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)페닐]아세트아미드,
- <74> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)-5-메틸페닐]아세트아미드,
- <75> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)-4-메틸페닐]아세트아미드,
- <76> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)-4-플루오로페닐]아세트아미드,
- <77> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로폭시)-5-시아노페닐]아세트아미드,
- <78> N-(2-{[(2S)-3-(-[(4-클로로페닐)메틸]-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로필)옥시}페닐)아세트아미드비(트리플루오로아세테이트),
- <79> N-(2-{[(2R)-3-[1-(4-클로로-벤질)-페리딘-4-일]아미노}-2-하드록시-2-메틸-프로폭시)-페닐)-아세트아미드,
- <80> N-(2-{[3-({1-[(4-클로로페닐)메틸]-4-페리디닐}아미노)-2-하드록시-2-메틸프로필]옥시}페닐)아세트아미드,
- <81> N-(2-{[(2S)-3-[1-(4-클로로-벤질)-페리딘-4-일]아미노}-2-하드록시-2-메틸-프로폭시)-페닐)-아세트아미드,
- <82> N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-플루오로-벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로필)옥시]}페닐)아세트아미드,
- <83> N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-클로로-벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로필)옥시]-4-플루오로페닐}아세트아미드,
- <84> N-{4-플루오로-2-[(2S)-3-{[1-(4-플루오로-벤질)-4-페리디닐]아미노}-2-하드록시프로필)옥시]}페닐}아세트아미드,
- <85> N-{2-[(2S)-3-{[(3S)-1-(4-클로로-벤질)페리디닐]아미노}-2-하드록시프로필)옥시]-4-플루오로페닐}아세트아미드,

- <86> N-{2-[((2S)-3-{[(3R)-1-(4-클로로벤질)페롤리디닐]아미노}-2-히드록시프로필)옥시]-4-플루오로페닐}아세트아미드,
- <87> N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)페닐]아세트아미드,
- <88> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)-4-플루오로페닐]아세트아미드,
- <89> N-[4-플루오로-2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)페닐]아세트아미드,
- <90> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)-4-메틸페닐]아세트아미드,
- <91> N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)-4-메틸페닐]아세트아미드,
- <92> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)페닐]벤즈아미드,
- <93> N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)페닐]벤즈아미드,
- <94> N-[2-(3-{[(3S)-1-(4-클로로벤질)페롤리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)페닐]벤즈아미드,
- <95> N-[2-(3-{[(3R)-1-(4-클로로벤질)페롤리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)페닐]벤즈아미드,
- <96> N-[2-(3-{[1-(4-브로모벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)페닐]벤즈아미드,
- <97> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)페닐]벤즈아미드,
- <98> N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)페닐]벤즈아미드,
- <99> N-[2-(3-{[(3R)-1-(4-클로로벤질)페롤리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)페닐]벤즈아미드,
- <100> N-[2-(3-{[1-(4-브로모벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)페닐]벤즈아미드,
- <101> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)-4-메톡시페닐]아세트아미드,
- <102> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)-6-플루오로페닐]아세트아미드,
- <103> N-[2-플루오로-6-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)페닐]아세트아미드,
- <104> 2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)-N-메틸벤즈아미드,
- <105> N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포ksi)-페닐)-벤즈아미드,
- <106> N-(2-{3-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포ksi)-페닐)-벤즈아미드,
- <107> N-(2-{3-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포ksi)-페닐)-벤즈아미드,
- <108> N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포ksi}-6-메틸-페닐)-아세트아미드,
- <109> N-(2-{3-[1-(4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포ksi}-6-메틸-페닐)-아세트아미드,
- <110> N-(2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로포ksi)-페닐)-아세트아미드,
- <111> N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)-페닐)-아세트아미드,
- <112> N-(2-{3-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로포ksi)-페닐)-아세트아미드,
- <113> N-(2-{3-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로포ksi)-페닐)-아세트아미드,
- <114> 2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포ksi}-N-메틸-벤즈아미드,
- <115> 2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포ksi}-N-메틸-벤즈아미드,
- <116> 2-{3-[1-(4-클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포ksi}-N-메틸-벤즈아미드,
- <117> 2-{3-[1-(4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포ksi}-N-메틸-벤즈아미드,
- <118> 3,5-디메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로포ksi)-페닐)-아미드,

- <119> 3,5-디메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (2-{3-[1-(3-클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아미드,
- <120> 3,5-디메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (2-{3-[1-(3-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아미드,
- <121> N-(2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드,
- <122> N-(2-{3-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드,
- <123> N-(2-{3-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드, 및
- <124> N-(2-{3-[1-(4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드가 포함된다.
- <125> 또한, 본 발명은
- <126> (a) 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계, 또는

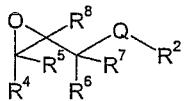
화학식 II



<127>

<128> (식 중, m, n, Z¹, Z², R¹ 및 R³은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

화학식 III



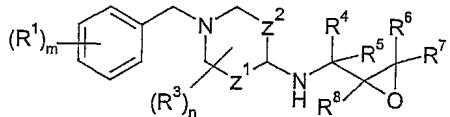
<129>

<130> (식 중, Q, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

<131>

(b) 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시키는 단계, 또는

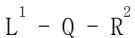
화학식 IV



<132>

<133> (식 중, m, n, Z¹, Z², R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

화학식 V



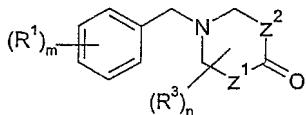
<134>

<135> (식 중, L¹은 수소 원자 또는 이탈기 (예를 들어, Q가 CH₂인 경우에 Li)를 나타내고, Q 및 R²는 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

<136>

(c) 화학식 VI의 화합물을 화학식 VII의 화합물과 반응시키는 단계

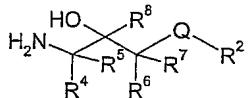
화학식 VI



<137>

<138> (식 중, m , n , Z^1 , Z^2 , R^1 및 R^3 은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

화학식 VII



<139>

<140> (식 중, Q , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

<141>

를 포함하며, (a), (b) 또는 (c) 단계 이후에 임의로 화학식 I의 화합물을 치환체가 다른 화학식 I 화합물로 전환시키고(시키거나), 화학식 I 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 형성하는 단계를 포함하는, 상기 정의된 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

<142>

본 발명의 방법은 알콜 (예를 들어, 메탄올 또는 에탄올), 탄화수소 (예를 들어, 톨루엔) 또는 아세토니트릴과 같은 유기 용매 등의 용매 중에서, 예를 들어 20 내지 120°C 범위와 같은 15°C 이상의 온도에서 용이하게 수행할 수 있다.

<143>

화학식 II, III, IV, V, VI 및 VII의 화합물은 상업적으로 입수하거나, 문헌에 잘 공지되어 있거나, 또는 공지된 기술을 이용하여 용이하게 제조할 수 있다.

<144>

화학식 I의 화합물은 표준 절차를 이용하여 치환체가 다른 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, R^{15} 가 $-\text{NHC(O)CH}_3$ 을 나타내는 화학식 I의 화합물은 염산 존재하의 가수분해 반응에 의해 R^{15} 가 $-\text{NH}_2$ 를 나타내는 치환체가 다른 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

<145>

당업자에게는 본 발명의 방법에서 출발 물질 또는 중간체 화합물의 히드록실 또는 아미노기와 같은 특정 관능기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음이 명백할 것이다. 따라서, 화학식 I 화합물의 제조 방법은 적당한 단계에서 1종 이상의 보호기를 제거하는 단계를 포함할 수 있다.

<146>

관능기의 보호 및 탈보호는 문헌 ['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973)] 및 ['Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)]에 기재되어 있다.

<147>

화학식 I의 화합물은 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물, 바람직하게는 염산염, 브롬화수소산염, 인산염, 아세트산염, 푸마르산염, 말레산염, 타르타르산염, 시트르산염, 옥살산염, 메탄술폰산염 또는 p-톨루엔술폰산염과 같은 산부가염으로 전환될 수 있다.

<148>

화학식 I의 화합물은 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명이 라세미체를 비롯한 화학식 I 화합물의 모든 기하 및 광학 이성질체 및 그의 혼합물을 사용하는 것을 포함한다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 또한, 호변 이성질체 및 그의 혼합물을 사용하는 것도 본 발명의 한 측면을 형성한다. 바람직한 광학 이성질체는 (S)-거울 이성질체이다.

<149>

화학식 I의 화합물은 제약 활성, 구체적으로는 케모카인 수용체 (특히 MIP-1α 케모카인 수용체) 활성의 조절제로서의 활성을 가지며, 자가면역 질환, 염증성 질환, 중식성 질환, 과다증식성 질환, 및 이식된 기관 또는 조직의 거부반응 및 후천성 면역결핍 종후군 (AIDS)을 비롯한 면역학적 매개 질환의 치료에 사용될 수 있다.

<150>

이들 증상의 예는 다음과 같다:

<151>

(1) (호흡기) 비가역성 만성 폐색성 폐질환 (COPD)과 같은 COPD를 비롯한 기도 질환; 기관지, 알레르기성, 내인성, 외인성 및 먼지 천식, 구체적으로는 만성 또는 고질적인 천식 (예, 지발성 천식 및 기도 과민반응)과 같은

천식; 기관지염; 건락성 비염, 비후성 비염, 화성농 비염, 건조성 비염 및 약물성 비염을 비롯한 급성, 알레르기성, 위축성 비염 및 만성 비염; 크루프성, 섬유소성 및 가막성 비염을 비롯한 막성 비염 및 선병성 비염; 신경성 비염(고초열) 및 혈관운동성 비염을 비롯한 계절성 비염; 유육종증, 농부폐 및 관련 질환, 폐섬유증 및 특발성 간질성 폐렴;

<152> (2) (콜 및 관절) 류마티스성 관절염, 혈청반응음성 척추관절증 (강직성 척추염, 건선 관절염 및 라이터병 (Reiter's disease) 포함), 베체트병 (Behcet's disease), 쇼그렌증후군 (Sjogren's syndrome) 및 전신성 경화증;

<153> (3) (피부) 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 및 기타 습진성 피부염, 지루성 피부염, 편평태선, 천포창, 수포성 천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 맥관염, 홍반, 피부의 호산구 증가증, 포도막염, 원형 탈모증 및 춘계 결막염;

<154> (4) (위장관) 복강 질환, 직장염, 호산구 증가성 위장관염, 비만세포증, 크론병, 궤양성 대장염, 장과는 관계가 없는 음식 관련 알레르기, 예를 들면 편두통, 비염 및 습진;

<155> (5) (기타 조직 및 전신성 질환) 다발성 경화증, 아테롬성 동맥경화증, 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS), 홍반성 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 하시모또 갑상선염 (Hashimoto's thyroiditis), 중증 근무력증, I형 당뇨병, 신증후군, 호산구 증가성 근막염, 파다 IgE 증후군, 나종나 (癞腫癩), 세자리 (sezary) 증후군 및 특발성 혈소판 감소성 자반병;

<156> (6) (동종이식 거부) 급성 및 만성 추종, 예를 들면 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 및 각막의 이식; 및 만성 이식편 대 속주 질환;

<157> (7) 암, 특히 비-소세포 폐암 (NSCLC) 및 편평세포 암종;

<158> (8) 신생혈관 형성이 케모카인의 양 증가와 관련된 질환들 (예를 들어, NSCLC); 및

<159> (9) 낭성 섬유증, 뇌졸중, 심장, 뇌, 말초 사지의 재판류 손상, 및 패혈증.

<160> 따라서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한, 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다.

<161> 다른 측면에서, 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물의, 치료에 사용하기 위한 의약 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

<162> 본 명세서에서 "치료"란 용어에는 특별히 다르게 명시하지 않는 한 "예방"도 포함된다. "치료상" 및 "치료상으로"란 용어도 이와 같이 해석해야 한다.

<163> 또한, 본 발명은 염증성 질환을 앓고 있거나 염증성 질환의 위험이 있는 환자에게 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

<164> 또한, 본 발명은 기도 질환을 앓고 있거나 기도 질환의 위험이 있는 환자에게 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 기도 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

<165> 상기한 치료 용도에 있어서, 물론 투여되는 투여량은 사용되는 화합물, 투여 방식, 원하는 치료 및 제시되는 질환에 따라 달라질 것이다. 화학식 I의 화합물의 일일 투여량은 0.001 mg/kg 내지 30 mg/kg의 범위일 수 있다.

<166> 화학식 I의 화합물, 및 제약상 허용되는 그의 염 및 용매화물은 그 자체로 사용할 수도 있지만, 일반적으로는 화학식 I의 화합물/염/용매화물 (활성 성분)이 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함된 제약 조성물의 형태로 투여된다. 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99 중량%, 보다 바람직하게는 0.05 내지 80 중량%, 보다 더 바람직하게는 0.10 내지 70 중량% 및 더욱 더 바람직하게는 0.10 내지 50 중량%의 활성 성분을 포함하며, 모든 중량%는 조성물의 총량을 기준으로 한다.

<167> 또한, 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물을 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

<168> 또한, 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물을 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 혼합하는 것을 포함하는, 본 발명의 제약 조성물의 제조 방법

을 제공한다.

<169> 제약 조성물은 용액, 혼탁액, 헵타플루오로알칸 에어로졸 및 건조 분말 제제의 형태로 국소 투여 (예를 들어, 폐 및(또는) 기도로, 또는 피부로 투여)하거나; 또는 전신 투여, 예를 들면 정제, 캡슐, 시럽, 분말제 또는 입제의 형태로 경구 투여, 또는 용액 또는 혼탁액의 형태로 비경구 투여, 또는 좌약의 형태로 직장 투여, 또는 경피 투여할 수 있다.

<170> 본 발명은 하기 예시적인 실시예를 참고로 더 설명될 것이며, 실시예에서 ^1H NMR 스펙트럼은 배리언 유니티 이노바 (Varian Unity Inova) 400에서 기록하였다. 클로로포름-d의 중앙 용매 피크 (δ_{H} 7.27 ppm)를 내부 표준으로 이용하였다. 저해상도 질량 스펙트럼 및 정밀 질량 측정은 APCI/ESI 이온화 챔버가 구비된 휴렛-팩커드 (Hewlett-Packard) 1100 LC-MS 시스템에서 기록하였다. 모든 용매 및 시판되는 시약은 실험실 등급이었으며, 입수한 그대로 사용하였다. 화합물에 대해 이용된 명명법은 ACD/IUPAC Name Pro.로 생성하였다.

실시예

실시예 1-16

<172> 출발 물질: 1-(3,4-디클로로벤질)-4-페페리디닐아민

<173> i) tert-부틸 4-페페리디닐카르바메이트

<174> 디-tert-부틸-디카르보네이트 (11.6 g, 53.16 mmol)을 디클로로메탄 (100 ml) 및 트리에틸아민 (2 ml) 중 1-벤질-4-페페리딘아민 (13.10 g, 68.84 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 용액에 물을 첨가하고, 유기층을 분리한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과 및 농축시켰다. 결과의 잔류물을 에탄올 중에 용해시켰다. 20% 수산화팔라듐 (500 mg)을 상기 용액에 첨가하고, 혼합물을 50 psig 수소로 48시간 동안 수소화 (parr 장치)시켰다. 이 혼합물을 셀라이트 (celite) 패드로 여과하였다. 고형물을 2부의 고온 에탄올로 세척하고 진공에서 농축시켜 8.85 g의 생성물을 수득하였다.

<175> APCI-MS: m/z 201[MH⁺]

^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 2.97-3.39 (1H, m), 3 (2H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 1.8-1.84 (2H, dd), 1.42 (9H, s), 1.27-1.37 (2H, m)

<176> ii) 1-(3,4-디클로로벤질)-4-페페리디닐아민

<178> 1,2-디클로로-4-(클로로메틸)벤젠 (390 mg, 1.99 mmol)을 DMF (25 ml) 및 트리에틸아민 (2 ml) 중 tert-부틸 4-페페리디닐카르바메이트 (400 mg, 2.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 디클로로메탄 중 고형물의 용액 (30 ml)에 트리플루오로아세트산 (6 ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 용액을 디클로로메탄으로 회석하고, 2부의 물로 세척하였다. 합해진 물 세척액을 2M NaOH로 처리하여 pH 10으로 만들고 에테르로 추출하였다. 이 에테르를 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과 및 증발시켜 황색 잔류물 (300 mg, 1.16 mmol)을 수득하였다.

<179> APCI-MS: m/z 259[MH⁺]

^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.41 (1H, d), 7.36 (1H, br d), 7.13 (1H, dd), 3.42 (2H, s), 2.97-3.01 (1H, m), 3 (2H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 1.41-1.55 (2H, dd), 1.31-1.54 (2H, m)

실시예 1

<182> N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-페페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포시)페닐]아세트아미드

<183> 에탄올 (10 ml, 99.5%) 중 N-아세틸-2-(2,3-에폭시프로포시)아닐린 (120 mg, 0.58 mmol)과 상기 출발 물질 (150 mg, 0.58 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에서 증류 제거하고, 결과의 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용출액: 디클로로메탄/메탄올 15:1)에 의해 정제하여 고무질의 표제 화합물 108 mg을 수득하였다. 1.0 M의 에테르성 HCl 용액을 첨가하여 백색 고형 생성물을 수득하였다.

<184> APCI-MS: m/z 466[MH⁺].

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.0 (1H, dd), 7.5 (1H, d), 7.45 (1H d), 7.23 (1H, dd), 6.89-7.08 (4H, m), 4.15 (1H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 3.40 (2H, S), 2.97-3.11 (1H, m), 3 (2H, m), 2.55-2.68 (2H, m), 1.39-1.55 (2H, dd), 1.31-1.44 (2H, m), 2.17 (3H, s).

<185>

<186> 하기 화합물들은 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 합성하였다.

실시예 2

<188> N-[5-클로로-2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)페닐]아세트아미드

<189> APCI-MS: m/z 500[MH⁺]

실시예 3

<191> N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-메틸페닐]아세트아미드

<192> APCI-MS: m/z 480[MH⁺]

실시예 4

<194> N-[4-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)[1,1'-비페닐]-3-일]아세트아미드

<195> APCI-MS: m/z 542[MH⁺]

실시예 5

<197> N-[3-아세틸-2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-메틸페닐]아세트아미드

<198> APCI-MS : m/z 522[MH⁺]

실시예 6

<200> N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-4-플루오로페닐]아세트아미드

<201> APCI-MS: m/z 484[MH⁺]

실시예 7

<203> N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-플루오로페닐]아세트아미드

<204> APCI-MS: m/z 484[MH⁺]

실시예 8

<206> N-[2-(3-{[1-(3,4-디클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-시아노페닐]아세트아미드

<207> APCI-MS: m/z 491[MH⁺]

실시예 9

<209> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)페닐]-아세트아미드

<210> APCI-MS: m/z 432[MH⁺]

실시예 10

<212> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-히드록시프로폭시)페닐]-아세트아미드

<213> APCI-MS: m/z 460[MH⁺]

실시예 11

<215> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)페닐]-2-2-디메틸-프로파온아미드

<216> APCI-MS: m/z 474[MH⁺]

실시예 12

<218> N-[5-클로로-2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)페닐]아세트아미드

<219> APCI-MS: m/z 466[MH⁺]

실시예 13

<221> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-메틸페닐]아세트아미드

<222> APCI-MS: m/z 446[MH⁺]

실시예 14

<224> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-4-메틸페닐]아세트아미드

<225> APCI-MS: m/z 446[MH⁺]

실시예 15

<227> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-4-플루오로페닐]아세트아미드

<228> APCI-MS: m/z 450[MH⁺]

실시예 16

<230> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-5-시아노페닐]아세트아미드

<231> APCI-MS: m/z 457[MH⁺]

실시예 17 내지 63을 위한 출발 물질

<233> 에폭시드: A

<234> N-{2-[(2S)옥시라닐메톡시]페닐}아세트아미드

<235> (2S)-2-[(2-니트로페녹시)메틸]옥시란 (1.17 g, 6 mmol)을 에틸 아세테이트 (50 ml)에 용해시켰다. 차콜 (charcoal) 상의 백금 (0.50 g)을 첨가하고, 이 혼합물을 수소 대기 중의 실온 및 대기압에서 3시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하여, 필터 상에서 에틸 아세테이트 (10 ml)로 세척하였다. 아세트산 무수물 (1.23 g, 1.13 ml, 12 mmol) 및 에틸디(i-프로필)아민 (1.55 g, 2.05 ml, 12 mmol)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 1M NaOH (2 x 50 ml) 및 염수 (2 x 50 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 n-헵탄/에틸 아세테이트 (25에서 75%까지)로 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여, 무색 결정으로서의 표제 화합물 (0.74 g, 3.57 mmol, 60%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.36 (m, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 6.8 – 7.0 (m, 3H), 4.35 (dd, 1H, J = 2.5, J = 11.3), 3.95 (dd, 1H, J = 5.9, J = 11.3), 3.39 (m, 1H), 2.95 (t, 1H, J = 4.8), 2.78 (dd, 1H, J = 2.7, J = 4.8), 2.22 (s, 3H).

<236> APCI-MS: m/z 208[MH⁺]

<238> 에폭시드: B

<239> i) [(2R)-2-메틸옥시라닐]메틸-4-메틸벤젠슬포네이트

<240> 트리에틸아민 (2 ml) 중의 (S)-2-메틸-글리시돌 (0.10 g, 1.13 mmol), 디메틸아미노페리딘 (0.5 mg, 3.8 μmol)을 냉육상에서 냉각시키고, 토실 클로라이드 (0.217 g, 1.14 mmol)를 10분 동안 일부분씩 첨가하였다. 플

라스크를 밀봉하고 -10°C에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 무수 디에틸에테르 (3.5 ml)과 함께 교반하였다. 고형물을 여과 제거하고, 디에틸에테르 (3 x 1 ml)로 세척하였다. 여액을 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 (헵탄/EtOAc 1:2) 상에서 정제하여 부제 화합물 145 mg (53%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.80 (2H, d, J8.4Hz), 7.36 (2H, d, J8.1Hz), 4.04 (1H, d, J10.7Hz), 3.95 (1H, d, J10.7Hz), 2.70 (1H, d, J4.7Hz), 2.64 (1H, d, J4.6Hz), 2.46 (3H, s), 1.36 (3H, s).

<241>

<242> ii) N-(2-{[(2R)-2-메틸옥시라닐]메톡시}페닐)아세트아미드

<243> 2-아세트아미도페놀 (90.5 mg, 0.598 mmol) 및 탄산세슘 (234 mg, 0.718 mmol)에, DMF (1 ml) 중에 용해된 [(2R)-2-메틸옥시라닐]메틸 4-메틸벤젠-솔포네이트 (145 mg, 0.598 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하였다. 추출 후, 유기상을 합하여 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 (헵탄/EtOAc 3:1에서 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 63 mg (48%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.38-8.31 (1H, m), 8.02 (1H, bs), 7.04-6.97 (2H, m), 6.93-6.86 (1H, m), 4.11 (1H, d, J10.9Hz), 4.01 (1H, d, J10.9Hz), 2.95 (1H, d, J4.7Hz), 2.78 (1H, d, J4.7Hz), 2.21 (3H, s), 1.48 (3H, s).

<244>

<245> 예폭시드: C

<246> i) [(2S)-2-메틸옥시라닐]메틸-3-니트로벤zen솔포네이트

<247> 오븐-건조된 1000 ml 용량의 3구 플라스크에 활성화된 분말 분자체 (8.0 g, 4 Å) 및 CH₂Cl₂ (440 ml, 분자체 상에서 건조됨)를 첨가하였다. D-(-)-디이소프로필 타르트레이트 (3.0 ml, 14.2 mmol) 및 2-메틸-2-프로판-1-올 (20 ml, 240 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -20°C로 냉각시켰다. 티타늄 테트라이소프로폭시드 (3.5 ml, 11.9 mmol)를 수 ml의 CH₂Cl₂와 함께 첨가하고, 혼합물을 -20°C에서 30분 동안 교반하였다. 쿠멘 하이드로퍼옥시드 (75 ml, 약 430 mmol)를, 온도를 -20°C로 유지하면서 1.5시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 상기 온도에서 밤새 교반하였다. 트리메틸포스파이트 (40 ml, 340 mmol)를, 온도를 -20°C로 유지하면서 5시간에 걸쳐 적가하였다. 트리에틸아민 (50 ml, 360 mmol) 및 DMAP (3.48 g, 28.5 mmol)를 첨가하고, 이어서 CH₂Cl₂ (400 ml) 중 3-니트로벤zen솔포닐 클로라이드 (47 g, 212 mmol)의 용액을 첨가하였다. 온도를 -10°C로 승온시키고, 혼합물을 이 온도에서 밤새 교반하였다. 외부 냉각 장치를 제거한 후, 반응 혼합물을 셀라이트 (등록상표, celite)를 통해 여과하였다. 유기상을 10% 타르타르산 (500 ml), 포화 NaHCO₃ (300 ml) 및 염수 (300 ml)로 세척하였다. 유기상을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜 황색 오일 약 150 g을 수득하였다. 상기 조 물질로 크로마토그래피 (1 kg 실리카, 헵탄/EtOAc 100:0에서 50:50으로, 극성을 점차 증가시킴)를 수행하여 황색 오일로서의 부제 화합물 48.8 g (84%)을 수득하였다. 이 화합물을 추가의 정제없이 사용할 수 있을 만큼 충분히 순수하였다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.79-8.75 (1H, m); 8.52 (1H, ddd, J1.1 2.3 8.3 Hz); 8.25 (1H, ddd, J1.1 1.8 7.8 Hz); 7.81 (1H, t, J8.5 Hz); 4.28 (1H, d, J11.3 Hz); 4.05 (1H, d, J11.3 Hz); 2.73 (1H, d, J4.4 Hz); 2.67 (1H, d, J4.4 Hz); 1.56 (3H, s)

<248>

<249> ii) N-(2-{[(2S)-2-메틸옥시라닐]메톡시}페닐)아세트아미드

<250> 플라스크에, a)에서 얻은 화합물 (24.57 g, 90 mmol), 2-아세트아미도-페놀 (13.59 g, 90 mmol), Cs₂CO₃ (35.1 g, 108 mmol, 분말 무수물) 및 DMF (90 ml)를 첨가하였다. 이 플라스크를 밀봉하고, 혼합물을 자성 교반기로 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 다량의 침전물이 형성되었고, 출발 물질은 2시간 내에 전환되었다. 혼합물을 EtOAc와 물 (400 + 400 ml) 사이에서 분배하였다. 유기상을 수거하고, 수성상을 EtOAc (2 x 200 ml)로 세척하였다. 합해진 유기상을 물 (200 ml), 1M NaOH (2 x 200 ml) 및 염수 (150 ml)로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과후에 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 (헵탄/EtOAc 5:1에서 1:1로, 극성을 점차 증가시킴) 상에서 정제하여, 부제 화합물 18.5 g (92%)을 용출하였다. 키랄상 HPLC (키랄팩 (상표명,

Chiralpak), 이소-헥산/이소프로판을 95:5)에 따른 광학 순도는 97.4%였다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39-8.32 (1H, m); 8.00 (1H, bs); 7.05-6.97 (2H, m); 6.95-6.88 (1H, m); 4.12 (1H, d, AB, J 11.0 Hz); 4.02 (1H, d, AB, J 11.0 Hz); 2.96 (1H, d, J 4.6 Hz); 2.79 (1H, d, J 4.8 Hz); 2.22 (3H, s); 1.49 (3H, s)

<251>

예폭시드: D

N-{4-플루오로-2-[(2S)-옥시라닐메톡시]페닐}아세트아미드

상기 화합물은 예폭시드: A에 대해 기재된 방법에 따라 (2S)-2-[(5-플루오로-2-니트로페녹시)메틸]옥시란으로부터 제조하였다.

<255>

APCI-MS: m/z 226[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.30 (dd, 1H, J = 5.2, J = 9.0), 7.71 (br. S, 1H), 8.6-8.8 (m, 2H), 4.36 (dd, 1H, J = 2.3, J = 11.3), 3.90 (dd, 1H, J = 6.3, J = 11.3), 3.40 (m, 1H), 2.97 (t, 1H, J = 4.4), 2.78 (dd, 1H, J = 2.7, J = 4.8), 2.21 (s, 3H).

<256>

예폭시드: E

N-{2-[(2-메틸-2-옥시라닐)메톡시]페닐}벤즈아미드

N-(2-히드록시페닐)벤즈아미드 (159 mg, 0.75 mmol), 2-(클로로메틸)-2-메틸옥시란 (1.60 g, 15 mmol) 및 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (27 mg, 0.12 mmol)의 혼합물을 70 내지 75°C에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물 (2 ml)을 첨가하고, 혼합물을 격렬하게 진탕하였다. 이를 디클로로메탄 (2 x 5 ml)으로 추출하고, 합해진 유기 추출물을 NaOH 수용액 (2 M, 5 ml) 및 물 (10 ml)로 세척하였다. Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 증발시킨 후, n-헵탄/에틸 아세테이트 (에틸 아세테이트 25에서 50%)로 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여, 황색빛 고형물로서의 표제 화합물 (131 mg, 0.46 mmol, 62%)을 수득하였다.

<260>

APCI-MS: m/z 284[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.68 (br. S, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 4.19 (d, 1H, J = 10.7), 4.06 (d, 1H, J 10.7), 2.92 (d, 1H, J = 4.6), 2.78 (d, 1H, J = 4.6).

<261>

예폭시드: F

N-메틸-2-[(2-메틸-2-옥시라닐)메톡시]벤즈아미드

상기 화합물은 N-{2-[(2-메틸-2-옥시라닐)메톡시]페닐}벤즈아미드에 대해 기재된 방법에 따라 2-히드록시-N-메틸벤즈아미드 (문헌 [Cohen et al., J. Am. Chem. Soc., 1998, 20, 6277-6286]에 따라 제조)로부터 제조하였다.

<265>

APCI-MS: m/z 284[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.68 (br. S, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 4.19 (d, 1H, J = 10.7), 4.06 (d, 1H, J 10.7), 2.92 (d, 1H, J = 4.6), 2.78 (d, 1H, J = 4.6), 1.51 (s, 3H).

<267>

예폭시드: G

N-[4-메틸-2-(2-옥시라닐메톡시)페닐]아세트아미드

DMF (100 ml) 중 N-(2-히드록시-4-메틸페닐)아세트아미드 (10 g, 60 mmol), 2-(브로모메틸)옥시란 (9.86 g, 72 mmol, 6.0 ml) 및 탄산칼륨 (16.8 g, 120 mmol)의 혼합물을 55°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, HCl 수용액 (1.5%), 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하였다. 용매를 증발시키고, n-헵탄/에틸 아세테이트 (에틸 아세테이트 35에서 70%)로 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (5.65 g, 25 mmol, 43%)을 수득하였다.

<270> APCI-MS: m/z 222[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, 1H, J = 8.2), 7.78 (br. s, 1H), 6.79 (d, 1H, J = 8.2), 6.70 (s, 1H), 4.32 (dd, 1H, J = 2.5, J = 11.4), 3.93 (dd, 1H, J = 5.9, J = 11.4), 3.38 (m, 1H), 2.94 (t, 1H, J = 4.8), 2.77 (dd, 1H, J = 2.7, J = 4.8), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

<271>

<272> 에폭시드: H

<273> N-[4-메톡시-2-(2-옥시라닐메톡시)페닐]아세트아미드

<274> 상기 화합물은 탄산칼륨 대신 탄산세슘을 사용하여, N-[4-메틸-2-(2-옥시라닐메톡시)페닐]아세트아미드에 대해 기재된 방법에 따라 N-(2-히드록시-4-메톡시페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

<275> APCI-MS: m/z 238[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, 1H, J = 8.8), 7.62 (br. s, 1H), 6.4 – 6.6 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.32 (dd, 1H, J = 2.5, J = 11.3), 3.91 (dd, 1H, J = 6.1, J = 11.3), 3.77 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.94 (t, 1H, J = 4.8), 2.76 (dd, 1H, J = 2.7, J = 4.8), 2.18 (s, 3H).

<276>

<277> 에폭시드: I

<278> i) 2-아미노-3-플루오로페놀

<279> 무수 메탄올 (20 mL) 중 2,6-디플루오로니트로벤젠 (1100 mg, 6.9 mmol)의 교반 용액에 무수 메탄올 (8 mL) 중 나트륨 (180 mg, 7.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 용액을 밤새 교반하였다. 농축 후, 물을 첨가하고, 용액을 에테르로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 후에 여과 및 농축시켜 황색 잔류물 (870 mg, 5.08 mmol)을 수득하였다. 디클로로메탄 (10 mL) 중 황색 잔류물의 용액에 삼브롬화붕소 (디클로로메탄 중의 1 M, 10 mL)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 용액을 추가로 60분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 에테르로 추출하였다. 합해진 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후에 진공에서 농축시켜 갈색빛 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을 에테르에 용해시키고, 2 M 수산화나트륨 및 물로 세척하였다. 물 및 수산화나트륨의 세척액을 합하고, 6M HC1로 중화시키고, 에테르로 추출한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였으며, 상기 잔류물을 용출액으로서 EtOAc:헵탄 (1:3)을 사용한 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (720 mg, 4.6 mmol)을 수득하고, 이를 물-에탄올 (30 mL) 중의 팔라듐-차콜 (140 mg)로 직접 혼탁하였다. 나트륨 보로하이드라이드 (530 mg)을 5분의 시간에 걸쳐 첨가하고, 혼탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 촉매를 제거하였다. 여액을 6 M 염산으로 산성화시켜 임의의 잔존 보로하이드라이드를 파괴시키고, 2 M 수산화나트륨으로 중화시킨 후, 에테르로 추출하였다. 에테르성 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 증발시켰다.

<280> APCI-MS: m/z 128.2[MH⁺]

<281> ii) N-[2-플루오로-6-(2-옥시라닐메톡시)페닐]아세트아미드

<282> 물-메탄올 (10 mL) 중 2-아미노-3-플루오로페놀 (300 mg, 2.36 mmol)의 교반 용액에, 2-아미노-3-플루오로페놀이 모두 소모될 때까지 아세트산 무수물을 첨가하였다. 이 용액을 농축시켜 N-(2-플루오로-6-히드록시페닐)아세트아미드의 잔류물을 얻었다. DMF (5 mL) 중 N-(2-플루오로-6-히드록시페닐)아세트아미드 (399 mg, 2.36 mmol) 및 탄산칼륨 (652 mg, 4.72 mmol)의 혼합물에 에피브로모히드린 (388 mg, 2.8 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 분리한 후, 건조 및 농축시켰다. 결과의 잔류물을 RP-HPLC (10-40% CH₃CN)에 의해 정제하여 고형물로서의 원하는 생성물 (242 mg, 1.08 mmol)을 수득하였다.

<283> APCI-MS: m/z 226[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.15 (m, 1H), 6.87 (br. s, 1H), 6.6 - 6.8 (m, 2H), 4.30 (dd, 1H, J = 2.3, J = 11.3), 3.93 (dd, 1H, J = 5.7, J = 11.3), 3.34 (m, 1H), 2.91 (t, 1H, J = 4.4), 2.75 (dd, 1H, J = 2.8, J = 4.8), 2.20 (br. s, 3H).

<284>

<285> 예폭시드: J

<286> N-(2-옥시라닐메톡시-페닐)-벤즈아미드

<287> 에 세토니트릴 중 N-(2-히드록시-페닐)-벤즈아미드 (0.81 g, 3.80 mmol) 및 탄산세슘 (1.61 g, 4.94 mmol)의 교반 용액에 에피브로모히드린 (0.63 ml, 7.60 mmol)을 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에서 분배하였다. 유기 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 석유 에테르 및 디에틸 에테르로부터 결정화하여 생성물 (0.741 g, 73%)을 수득하였다.

<288> APCI-MS: m/z 227[MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.08 (bs, 2H), 6.96 (bs, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.02, (m, 1H), 3.41 (bs, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.80 (s, 1H).

<289>

<290> 예폭시드: K

<291> N-메틸-2-옥시라닐메톡시-벤즈아미드

<292> 아세토니트릴 중 2-히드록시-N-메틸-벤즈아미드 (0.5 g, 3.31 mmol; 문헌 [Cohen, Seth M et al J. Am. Chem. Soc., (1998), 120(25), 6277-6286]에 따라 제조) 및 탄산세슘 (2.16 g, 6.62 mmol)의 용액에 에피브로모히드린 (0.274 ml, 3.31 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 후, 물 (50 ml)과 디클로로메탄 (100 ml) 사이에서 분배하였다. 디클로로메탄을 건조 및 증발시켰다. 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 고형물로서의 생성물 0.43 g (64%)을 수득하였다.

<293> APCI-MS: m/z 208[MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (dd, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.02 (d, 3H), 2.97 (t, 1H), 2.84 (dd, 1H).

<294>

<295> 예폭시드: L

<296> N-(2-메틸-6-옥시라닐메톡시-페닐)-아세트아미드

<297> 3-메틸-2-아세트아미도페놀 (0.165 g, 1 mmol) 및 에피클로로히드린 (1.84 g, 20 mmol)의 혼합물을 70°C에서 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 이어서, 트리에틸벤질암모늄 클로라이드 (0.15 g, 1 mmol)을 첨가하고, 125°C에서 15분 동안 계속 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 1 M NaOH 용액을 첨가하고, 이 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 건조시켰다. 디클로로메탄을 증발시킨 후, 결과의 갈색빛 오일을 햅탄 중 50 내지 70% EtOAc로의 실리카 크로마토그래피를 통해 정제하여, 무색 오일로서의 생성물 (0.12 g, 0.54 mmol)을 수득하였다.

<298> APCI-MS: m/z 208[MH⁺]

<299> 예폭시드: M

<300> 3,5-디메틸-1-H-페롤-2-카르복실산 (2-옥시라닐메톡시-페닐)-아세트아미드

<301> 상기 화합물은 예폭시드: L에 대해 기재된 방법과 유사하게 3,5-디메틸-1-H-페롤-2-카르복실산-(2-페닐)-아세트아미드 (300 mg, 1.3 mmol)로부터 제조하였다.

<302> APCI-MS: m/z 287[MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.46 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.47 (m, 3H), 2.25 (m, 3H).

<303>

<304> (i) 3,5-디메틸-1-H-페롤-2-카르복실산 (2-페닐)-아세트아미드

<305> 2-아미노페놀 (545 mg, 5 mmol), 3,5-디메틸-1-H-피롤-2-카르복실산 (ii) (695 mg, 5 mmol) 및 HATU (1900 mg, 5 mmol)을 DMF (20 ml) 중에서 교반하였다. 디이소프로필에틸아민을 첨가하여 pH 8로 만들었다. 혼합물을 밤새 교반한 후에 농축시켰다. 잔류물을 C18 (아세토나트릴/물 10/90에서 40/60으로, 0.5% 트리플루오로아세트산) 상에서 정제하여 표제 화합물 (550 mg, 48%)을 수득하였다.

<306> APCI-MS: m/z 231[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.24 (s, 1H).

<307>

<308> (ii) 3,5-디메틸-1-H-피롤-2-카르복실산

<309> THF/H₂O/MeOH (5:1:1, 30 ml) 중 에틸 3,5-디메틸-2-피롤카르복실레이트 (Aldrich) (504 mg, 3 mmol)의 용액에 H₂O (12 ml) 중의 NaOH (480 mg, 12 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 75°C에서 밤새 교반하였다. 균질한 혼합물을 에테르로 세척하였다. pH가 약 3이 될 때까지 수성층에 포화 KHSO₄ 수용액을 첨가하였다. 이어서, 이 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 (에틸 아세테이트/메탄올 90/10) 상에서 정제하여 표제 화합물 (375 mg, 90%)을 수득하였다.

<310> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.38 (s, 1H).

<311> 아민: N

<312> 1-(4-클로로벤질)-피페리딘아민

<313> 1-클로로-4-(클로로메틸)벤젠 (1.61 g, 10 mmol)을, 무수 DMF (100 ml) 중 tert-부틸 4-피페리디닐카르바메이트 (2.02 g, 10.1 mmol) 및 트리에틸아민 (10 ml)의 교반 용액에 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (150 ml)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (30 ml)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 용액을 디클로로메탄 (150 ml)로 회석하고, 물 (2 x 150 ml)로 추출하였다. 2 M NaOH를 첨가하여 합해진 수성 추출물의 pH를 10으로 조정하였다. 이 용액을 에테르 (3 x 100 ml)로 추출하였다. 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 증발시켜, 황색빛 오일로서의 표제 화합물 (1.91 g, 8.5 mmol, 85%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.2 – 7.3 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.3 – 1.6 (m, 4H). APCI-MS: m/z 225 [MH⁺]

<314>

<315> 아민: O

<316> (3S)-1-(4-클로로벤질)-3-피롤리딘아민

<317> 상기 화합물은 아민: N에 대해 기재된 방법에 따라 tert-부틸 (3S)-피롤리디닐카르바메이트로부터 제조하였다.

<318>

APCI-MS: m/z 211[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.2 – 7.3 (m, 4H), 5.55 (d, 2H), 3.49 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.68 (br. s, 2H), 1.48 (m, 1H).

<319>

<320> 아민: P

<321> (3R)-1-(4-클로로벤질)-3-피롤리딘아민

<322> 상기 화합물은 아민: N에 대해 기재된 방법에 따라 tert-부틸 (3R)-피롤리디닐카르바메이트로부터 제조하였다.

<323>

APCI-MS: m/z 211[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.2 – 7.3 (m, 4H), 5.55 (d, 2H), 3.49 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.68 (br. s, 2H), 1.48 (m, 1H).

<324>

<325> 아민: Q

<326> 3-(4-클로로페녹시)피페리딘

<327> tert-부틸 3-히드록시-1-피페리딘카르복실레이트 (1.85 g, 9.18 mmol, 문헌 [Costa et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 4334-4343]에 따라 제조) (1.85 g, 9.18 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (2.41 g, 9.18 mmol)을 질소하에서 무수 THF (25 ml)에 용해시켰다. 이 용액을 0°C로 냉각시키고, 무수 THF (10 ml) 중 4-클로로페놀 (1.18 g, 9.18 mmol)의 용액을 첨가한 후, 디에틸 아조디카르복실레이트 (1.60 g, 9.18 mmol, 1.45 ml)을 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 에테르/n-헵탄 (1:2, 50 ml) 혼합물과 함께 교반하였다. 고형 트리페닐 포스핀 옥사이드를 여과 제거하고, 용액을 NaOH 수용액 (1M, 3 x 75 ml)으로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 에틸 아세테이트/n-헵탄 (에틸 아세테이트 5에서 25%)으로 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 BOC-보호된 부제 화합물을 수득하였으며, 이를 디클로로메탄 (20 ml)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (10 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 진공에서 농축시키고 생성물을 실리카겔 (MeOH/CHCl₃/NH₃, 100:100:1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일 (0.23 g, 12%)을 수득하였다.

<328> APCI-MS: m/z 212[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.19 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.7
- 2.9 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 1.7 - 1.9 (m, 2H), 1.53 (m, 1H).

<329>

아민: R

<331> 1-(4-브로모벤질)-4-피페리디닐아민

<332> 디클로로메탄 (20 ml) 및 디이소프로필에틸아민 (1 ml) 중 4-브로모 벤질브로마이드 (1.0 g, 4.1 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-피페리디닐카르바메이트 (1.0 g, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 이 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 디클로로메탄 중 50% TFA 25 ml을 결과의 백색 고형물을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 건조될 때까지 증발시켰다. 결과의 고형물을 물에 용해시키고 톨루엔으로 추출하였다. 톨루엔을 제거한 후, 수상을 1 M NaOH를 사용하여 염기성으로 만들어 pH가 13이 되게 하였다. 이어서, 수상을 디클로로메탄으로 3회 추출하고, 합해진 추출물을 건조시킨 후에 증발시켜, 연황색 오일로서의 순수한 생성물 (0.96 g, 3.6 mmol)을 수득하였다.

<333> APCI-MS: m/z 269[M⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.78 (m, 3H), 2.43
(bs, 2H), 2.10 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.44 (m, 2H).

<335> 하기의 아민들 (S, T, U)은 아민 R에 대해 기재된 방법과 유사하게 합성하였다.

<336> 아민: S

<337> 1-(3,4-디플루오로벤질)-4-피페리디닐아민

<338> APCI-MS: m/z 227[MH⁺]

<339> 아민: T

<340> 1-(3-클로로-4-플루오로벤질)-4-피페리디닐아민

<341> APCI-MS: m/z 243[MH⁺]

<342> 아민: U

<343> 1-(4-플루오로벤질)-4-피페리디닐아민

<344> APCI-MS: m/z 209[MH⁺]

<345> 실시예 17

- <346> N-(2-{[(2S)-3-({-[(4-클로로페닐)메틸]-4-피페리디닐}아미노)-2-히드록시프로필]옥시}페닐)아세트아미드비(트리플루오로아세테이트)
- <347> 에탄올 (50 mL, 99.5%) 중 1-(4-클로로벤질)-피페리딘 아민 (0.80 g, 3.57 mmol) 및 N-{2-[(2S)옥시라닐메톡시]페닐}아세트아미드 (0.74 g, 3.57 mmol)의 용액을 4시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 잔류물을 정제 HPLC (크로마실 (Kromasil) C18 컬럼; 용출액: [아세토니트릴 + 0.1% TFA/물 + 0.1% TFA])에 의해 정제하여 무색 고형물 (1.158 g, 1.75 mmol, 49%)을 수득하였다.
- <348> APCI-MS: m/z 432[MH⁺]
- 실시예 18
- <350> N-(2-{(2R)-3-[1-(4-클로로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로포시}-페닐)-아세트아미드
- <351> 에탄올 (1.5 mL) 중의 1-(4-클로로벤질)-4-피페리딘아민 (62 mg, 0.276 mmol) 및 N-(2-{[(2R)-2-메틸옥시라닐]메톡시}페닐)아세트아미드 (61 mg, 0.276 mmol)를 80°C의 밀봉 바이알에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 역상 HPLC에 의해 정제하여, 동결건조 후에 디트리플루오로아세테이트로서의 표제 화합물 130 mg (70%)을 수득하였다. 키랄팩 AD-컬럼 상의 키랄상 HPLC에 의해 측정된 광학 순도는 86%였다.
- <352> APCI-MS: m/z 446.1[M⁺]
- 실시예 19
- <354> N-(2-{[3-({1-[(4-클로로페닐)메틸]-4-피페리디닐}아미노)-2-히드록시-2-메틸프로필]옥시}페닐)아세트아미드
- <355> 상기 화합물은 실시예 18에 기재된 방법과 유사하게 라세미체 에폭시드로부터 제조하였다.
- <356> APCI-MS: m/z 446.1[M⁺]
- 실시예 20
- <358> N-(2-{(2S)-3-[1-(4-클로로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로포시}-페닐)-아세트아미드
- <359> 상기 화합물은 실시예 18에 기재된 방법에 따라 N-(2-{((2S)-2-메틸옥시라닐)메톡시}페닐)아세트아미드로부터 제조하였으며, 수율은 98%가 넘었다.
- <360> APCI-MS: m/z 446.1[M⁺]
- 일반적인 방법 (실시예 21-43)
- <362> EtOH 중의 아민 용액 (0.1 M, 0.2 mL)에 DMSO 중의 에폭시드 용액 (0.1 M, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 가열하였다.
- 실시예 21
- <364> N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로필]옥시}페닐)아세트아미드
- <365> APCI-MS: m/z 416[MH⁺]
- 실시예 22
- <367> N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로필]옥시]-4-플루오로페닐}아세트아미드
- <368> APCI-MS: m/z 450[MH⁺]
- 실시예 23
- <370> N-{4-플루오로-2-[(2S)-3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로필]옥시}페닐)아세트아미드
- <371> APCI-MS: m/z 434[MH⁺]
- 실시예 24
- <373> N-{2-[(2S)-3-{[(3S)-1-(4-클로로벤질)피롤리디닐]아미노}-2-히드록시프로필]옥시]-4-플루오로페닐}아세트아미드

<374> APCI-MS: m/z 436[MH⁺]

실시예 25

<376> N-{2-[((2S)-3-{[(3R)-1-(4-클로로벤질)페롤리디닐]아미노}-2-히드록시프로필)옥시]-4-플루오로페닐}아세트아미드

<377> APCI-MS: m/z 436[MH⁺]

실시예 26

<379> N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)페닐]아세트아미드

<380> APCI-MS: m/z 430[MH⁺]

실시예 27

<382> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)-4-플루오로페닐]아세트아미드

<383> APCI-MS: m/z 464[MH⁺]

실시예 28

<385> N-[4-플루오로-2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로포ksi)페닐]아세트아미드

<386> APCI-MS: m/z 448[MH⁺]

실시예 29

<388> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)-4-메틸페닐]아세트아미드

<389> APCI-MS: m/z 446[MH⁺]

실시예 30

<391> N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)-4-메틸페닐]아세트아미드

<392> APCI-MS: m/z 430[MH⁺]

실시예 31

<394> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)페닐]벤즈아미드

<395> APCI-MS: m/z 494[MH⁺]

실시예 32

<397> N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)페닐]벤즈아미드

<398> APCI-MS: m/z 478[MH⁺]

실시예 33

<400> N-[2-(3-{[(3S)-1-(4-클로로벤질)페롤리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)페닐]벤즈아미드

<401> APCI-MS: m/z 480[MH⁺]

실시예 34

<403> N-[2-(3-{[(3R)-1-(4-클로로벤질)페롤리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)페닐]벤즈아미드

<404> APCI-MS: m/z 480[MH⁺]

실시예 35

<406> N-[2-(3-{[1-(4-브로모벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로포ksi)페닐]벤즈아미드

<407> APCI-MS: m/z 540[MH⁺]

실시예 36

<409> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐]벤즈아미드

<410> APCI-MS: m/z 508[MH⁺]

실시예 37

<412> N-[2-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐]벤즈아미드

<413> APCI-MS: m/z 492[MH⁺]

실시예 38

<415> N-[2-(3-{[(3R)-1-(4-클로로벤질)파롤리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐]벤즈아미드

<416> APCI-MS: m/z 494[MH⁺]

실시예 39

<418> N-[2-(3-{[1-(4-브로모벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐]벤즈아미드

<419> APCI-MS: m/z 554[MH⁺]

실시예 40

<421> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-4-메톡시페닐]아세트아미드

<422> APCI-MS: m/z 462[MH⁺]

실시예 41

<424> N-[2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)-6-플루오로페닐]아세트아미드

<425> APCI-MS: m/z 450[MH⁺]

실시예 42

<427> N-[2-플루오로-6-(3-{[1-(4-플루오로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시프로폭시)페닐]아세트아미드

<428> APCI-MS: m/z 434[MH⁺]

실시예 43

<430> 2-(3-{[1-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐]아미노}-2-히드록시-2-메틸프로폭시)-N-메틸벤즈아미드

<431> APCI-MS: m/z 446[MH⁺]

실시예 44

<433> N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-벤즈아미드

<434> N-(2-옥시라닐메톡시-페닐)-벤즈아미드의 용액 (0.2 mL, DMSO 중의 0.1 M)에 1-(3,4-디클로로-벤질)-피페리딘-4-일아민 (0.2 mL, EtOH 중의 0.1 M)을 첨가하였다. 결과의 혼합물을 75 내지 80°C에서 24시간 동안 가열하였다. 에탄올을 제거하고, 정제 LC/MS로 생성물을 정제하였다.

<435> APCI-MS: m/z 529[MH⁺]

<436> 하기 실시예 45 내지 63은 실시예 44에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 합성하였다.

실시예 45

<438> N-(2-{3-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-벤즈아미드

<439> APCI-MS: m/z 513[MH⁺]

실시예 46

<441> N-(2-{3-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-벤즈아미드

<442> APCI-MS : m/z 496[MH⁺]실시예 47

<444> N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-6-메틸-페닐)-아세트아미드

<445> APCI-MS: m/z 481[MH⁺]실시예 48

<447> N-(2-{3-[1-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-6-메틸-페닐)-아세트아미드

<448> APCI-MS: m/z 430[MH⁺]실시예 49

<450> N-(2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로폭시}-페닐)-아세트아미드

<451> APCI-MS: m/z 490[M+]

실시예 50

<453> N-(2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로폭시}-페닐)-아세트아미드

<454> APCI-MS: m/z 481[MH⁺]실시예 51

<456> N-(2-{3-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸프로폭시}-페닐)-아세트아미드

<457> APCI-MS: m/z 464[MH⁺]실시예 52

<459> N-(2-{3-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-2-메틸-프로폭시}-페닐)-아세트아미드

<460> APCI-MS: m/z 448[MH⁺]실시예 53

<462> 2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-N-메틸벤즈아미드

<463> APCI-MS: m/z 476[M⁺]실시예 54

<465> 2-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-N-메틸-벤즈아미드

<466> APCI-MS: m/z 467[M⁺]실시예 55

<468> 2-{3-[1-(4-클로로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-N-메틸-벤즈아미드

<469> APCI-MS: m/z 432[MH⁺]실시예 56

<471> 2-{3-[1-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-N-메틸-벤즈아미드

<472> APCI-MS: m/z 416[MH⁺]실시예 57

<474> 3,5-디메틸-1H-피롤-2-카르복실산 (2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-피페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페

닐)-아미드

<475> APCI-MS: m/z 456[MH⁺]

실시예 58

<477> 3,5-디 메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (2-{3-[1-(3-클로로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아미드

<478> APCI-MS: m/z 512[MH⁺]

실시예 59

<480> 3,5-디 메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (2-{3-[1-(3-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아미드

<481> APCI-MS: m/z 495[MH⁺]

실시예 60

<483> N-(2-{3-[1-(4-브로모-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드

<484> APCI-MS: m/z 476[M⁺]

실시예 61

<486> N-(2-{3-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드

<487> APCI-MS: m/z 450[MH⁺]

실시예 62

<489> N-(2-{3-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드

<490> APCI-MS: m/z 434[MH⁺]

실시예 63

<492> N-(2-{3-[1-(4-플루오로-벤질)-페페리딘-4-일아미노]-2-히드록시-프로폭시}-페닐)-아세트아미드

<493> APCI-MS: m/z 416[MH⁺]

THP-1 화학주성 분석

서론

<496> 이 분석으로 인간 단핵구 세포주 THP-1에서 MIP-1 α 케모카인에 의해 야기되는 화학주성 반응을 측정하였다. 실시예의 화합물들을 표준 농도의 MIP-1 α 케모카인에 대한 화학주성 반응을 저하시키는 그들의 능력에 의해 평가하였다.

방법

THP-1 세포의 배양

<499> 냉동된 분취량으로부터의 세포를 37°C에서 신속하게 해동하고 항생물질 없이 글루타맥스 (Glutamax) 및 10% 열 불활성화된 우태아 혈청으로 보충된 5 ml의 RPMI-1640 배지 (RPMI + 10% HIFCS)를 함유하는 25 cm 플라스크에 재현탁하였다. 3일째에, 배지를 버리고 새로운 배지로 바꾸었다.

<500> THP-1 세포를 항생물질 없이 10% 열 불활성화된 우태아 혈청 및 글루타맥스로 보충된 RPMI-1640 배지에서 통상적으로 배양하였다. 최상의 세포 성장은 세포를 매 3일 마다 계대시키고 최소 계대배양 밀도는 $4 \times 10^{+5}$ 세포 /ml인 것을 필요로 하였다.

화학주성 분석

<502> 세포를 플라스크로부터 꺼내어 RPMI + 10% HIFCS + 글루타맥스 중 원심분리에 의해 세척하였다. 이어서, 세포를 칼세인-AM ($5 \mu\text{l}$ 의 원액을 1 ml 로 만들어 최종 농도를 $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 로 함)이 첨가된 새로운 배지 (RPMI + 10% HIFCS + 글루타맥스) 중 $2 \times 10^{+7}$ 세포/ ml 로 재현탁하였다. 부드럽게 혼합한 후, 세포를 37°C 에서 CO_2 인큐베이터 중 30 분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 배지를 사용하여 50 ml 로 희석하고 400 xg 에서 원심분리에 의해 2회 세척하였다. 표지된 세포를 세포 농도 $1 \times 10^{+7}$ 세포/ ml 로 재현탁하고 동일한 부피의 MIP-1 α 길항제 (10^{-10} M 내지 10^{-6} M 최종 농도)와 함께 30 분 동안 37°C 에서 가습된 CQ 인큐베이터 중 인큐베이션하였다.

<503> $8 \mu\text{m}$ 필터 (cat no. 101-8)를 사용한 뉴로프로브 (Neuroprobe) 96-웰 화학주성 플레이트를 사용하여 화학주성이 수행되었다. 다양한 농도의 길항제 또는 비히클로 보충된 $30 \mu\text{l}$ 의 화학주성 인자를 플레이트의 하부 웰에 3배 수로 첨가하였다. 이어서 필터를 조심스럽게 최상부에 놓고 상응하는 농도의 길항제 또는 비히클로 예비인큐베이션된 $25 \mu\text{l}$ 의 세포를 필터의 표면에 첨가하였다. 플레이트를 이어서 2 시간 동안 37°C 에서 가습된 CO_2 인큐베이터 중 인큐베이션하였다. 표면에 남아있는 세포를 흡착에 의해 제거하고 전체 플레이트를 2000 rpm 에서 10 분 동안 원심분리하였다. 이어서 필터를 제거하고 하부 웰로 이동된 세포를 칼세인-AM과 결합된 세포의 형광체에 의해 정량하였다. 세포 이동은 블랭크 시약을 뺀 후 형광체 단위로 나타내었고, 형광체 값을 알고 있는 수의 표지된 세포의 값을 비교함으로써 값을 % 이동으로 표준화하였다. 길항제의 효과는 이동된 세포의 수를 비히클과 비교시 % 억제로 계산하였다.