



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0063828
(43) 공개일자 2017년06월08일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) C07C 235/40 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/445 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7011302</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년10월22일
심사청구일자 2017년04월26일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년04월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/056955</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/069374
국제공개일자 2016년05월06일</p> <p>(30) 우선권주장
62/072,140 2014년10월29일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포
레이트 센터</p> <p>(72) 발명자
피셔, 매튜 조셉
미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피.
오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
커클리쉬, 스티븐 리
미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피.
오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 김영</p> |
|--|--|

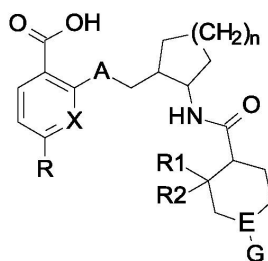
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 마이크로솜 프로스타글란딘 E2 신타제-1을 억제하는데 유용한 신규한 카르복실산 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 상기 화합물의 제조 방법, 및 통증 및/또는 염증을 치료하기 위한 화합물의 용도에 관한 것이다.

<화학식 1>



(상기 식에서, R, X, A, E 및 G는 본원에 기재된 바와 같음).

(52) CPC특허분류

A61K 31/4725 (2013.01)

C07C 235/40 (2013.01)

C07D 211/62 (2013.01)

C07D 401/12 (2013.01)

(72) 발명자

페트리지, 캐서린 마리

미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피.
오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내

요크, 제레미 슬렌버그

미국 46206-6288 인디애나주 인디애나폴리스 피.
오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내

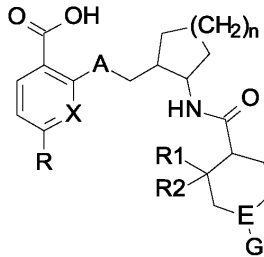
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 1>



상기 식에서,

n은 1 또는 2이고;

A는 -CH₂-, -NH- 및 -O-로부터 선택되고;

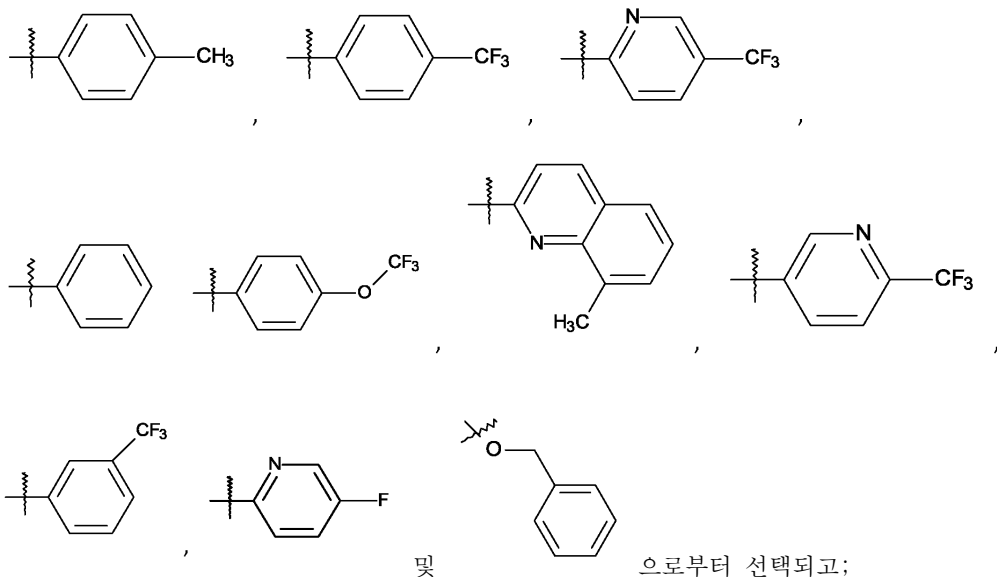
E는 CH 또는 N이고;

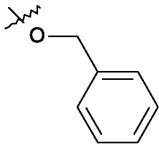
X는 N 또는 CH이고;

R은 H, -CH₃, F 및 Cl로부터 선택되고;

R1 및 R2는 각각 독립적으로 H 또는 CH₃이고;

G는



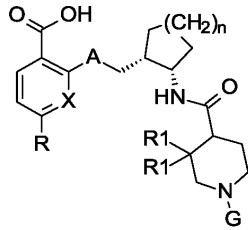
단 G가  인 경우 E는 CH이고;

단 A가 -NH- 또는 -O-인 경우 X는 CH이다.

청구항 2

하기 화학식 2에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 2>



상기 식에서,

n은 1 또는 2이고;

A는 -CH₂-, -NH- 및 -O-로부터 선택되고;

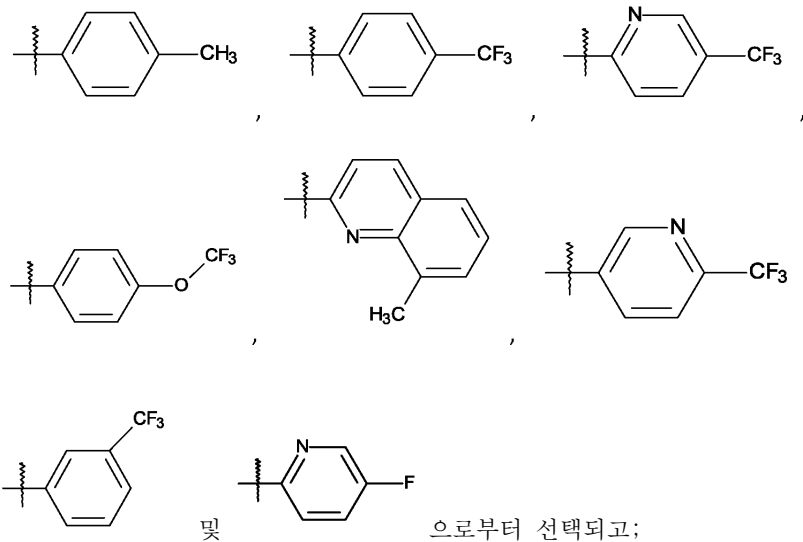
X는 N 또는 CH이고;

A는 -CH₂-, -NH- 및 -O-로부터 선택되고;

R은 H, -CH₃, F 및 Cl로부터 선택되고;

각각의 R1은 독립적으로 H 또는 CH₃이고;

G는



단 A가 -NH- 또는 -O-인 경우 X는 CH이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, n이 1인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, E가 N인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R이 H, -CH₃ 및 F로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R이 H인 화합물.

청구항 7

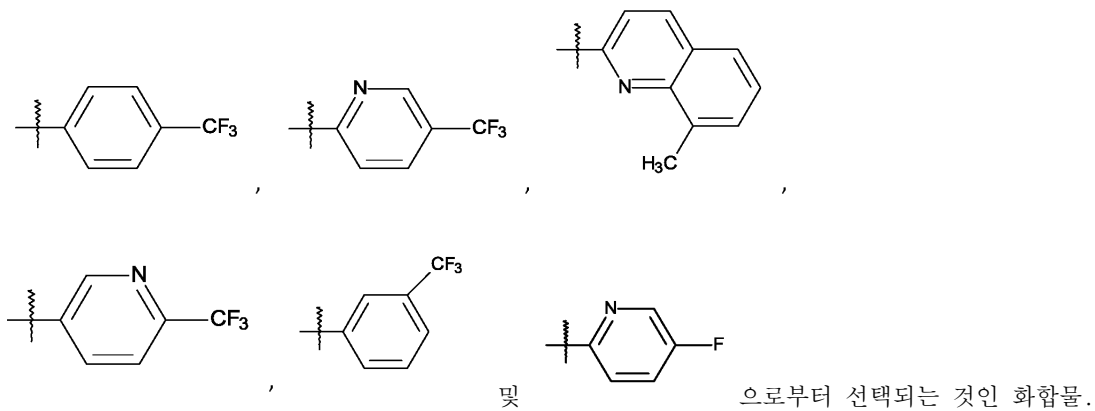
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, A가 -O- 또는 -CH₂-인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A가 -CH₂-인 화합물.

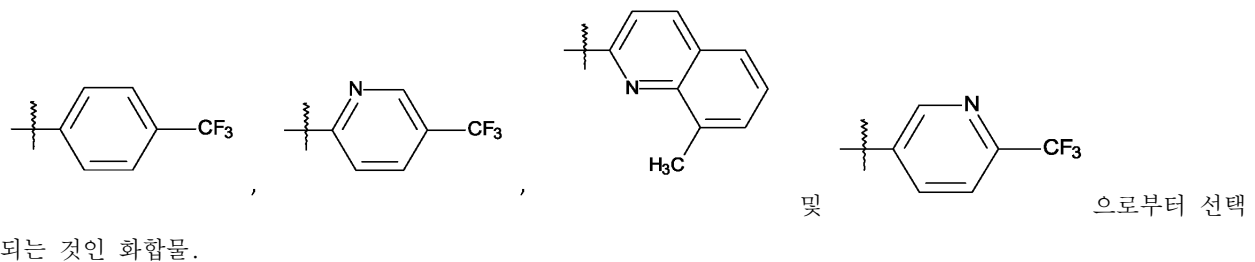
청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, G가

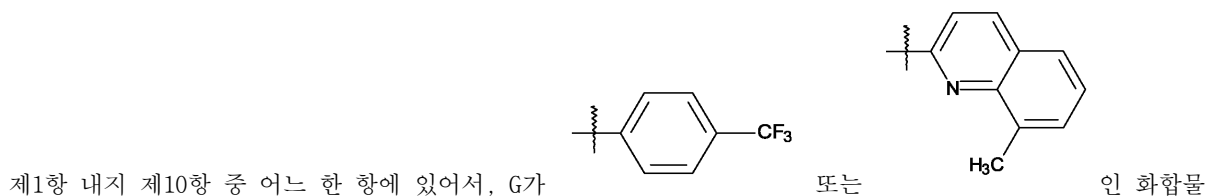


청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, G가



청구항 11



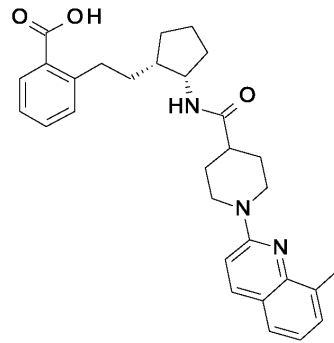
청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -CH-인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R1 및 R2가 H인 화합물.

청구항 14



제1항 또는 제2항에 있어서,

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 염이 나트륨 염인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 중 적어도 하나를 포함하는 제약상 허용되는 조성물.

청구항 17

관절염과 관련된 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 관절염과 관련된 통증의 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법.

청구항 18

골관절염과 관련된 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 골관절염과 관련된 통증의 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법.

청구항 19

관절염과 관련된 염증에 대한 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 관절염과 관련된 염증에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법.

청구항 20

골관절염과 관련된 염증에 대한 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 골관절염과 관련된 염증에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법.

청구항 21

관절염과 관련된 통증 또는 염증에 대한 치료를 필요로 하는 환자에게 제16항에 따른 제약상 허용되는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 관절염과 관련된 통증 또는 염증에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법.

청구항 22

골관절염과 관련된 통증 또는 염증에 대한 치료를 필요로 하는 환자에게 제16항에 따른 제약상 허용되는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 골관절염과 관련된 통증 또는 염증에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 치

료 방법.

청구항 23

의약의 제조를 위한 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

요법에 사용하기 위한 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

관절염과 관련된 통증의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

골관절염과 관련된 통증의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

관절염과 관련된 염증의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

골관절염과 관련된 염증의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

관절염과 관련된 통증 또는 염증을 치료하는 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 카르복실산 화합물, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 관절염과 관련된 통증 및/또는 염증을 치료하기 위한 화합물의 사용 방법, 및 화합물의 합성에 유용한 중간체 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 관절염은 관절의 염증을 수반하며, 종종 통증 및 경직이 수반된다. 관절염의 가장 흔한 형태인 골관절염은 관절 연골; 뼈, 윤활막 및 관련된 섬유 관절 조직을 포함한 관절주위 구조의 진행성 파괴; 다양한 정도의 염증을 특징으로 하는 관절의 복합 퇴행성 질환이다. 비-스테로이드성, 항-염증성 약물 (NSAID) 및 시클로옥시게나제-2 억제제 (COX-2 억제제)를 사용하는 기존의 약물 요법은 골관절염과 관련된 통증을 감소시킬 수 있으나, 시간이 경과함에 따라 단지 중간 정도로 효과적일 수 있으며, 각각 가변적인 위험/편익 고려점을 갖는다.

[0003] NSAID 및 COX-2 억제제는 COX-2 효소의 억제를 통하여 염증 및 통증을 감소시킨다. 전염증성 자극에 반응하여, COX-2 효소는 아라키돈산을 프로스타글란딘 H_2 (PGH₂)로 대사시킨다. PGH₂는 각종 효소에 의하여 프로스타글란딘 E₂ (PGE₂), 프로스타글란딘 I₂ (PGI₂), 프로스타글란딘 F_{2α} (PGF_{2α}), 프로스타글란딘 D₂ (PGD₂) 및 트롬복산 A₂ (TXA₂)를 포함한 기타 에이코사노이드로 추가로 대사된다. 이러한 대사산물은 생리학적 및 병리생리학적 효과를 유발하는 것으로 공지되어 있다. PGI₂ 및 TXA₂의 약물-매개된 불균형이 NSAID 및 COX-2 억제제가 해로운 위장관 및 심혈관 부작용을 초래하는 이유를 설명할 수 있는 것으로 판단된다. 결론적으로, 이러한 유형의 약물은 기존의 또는 신생 심혈관 및/또는 위장관 병태로 인하여 다수의 환자에게서 사용이 금지될 수 있다. 추가로, 환자는 특정한 약물 치료에 대하여 시간 경과에 대하여 무반응성이 될 수 있다.

[0004] 아라키돈산 대사산물 중에서, PGE_2 는 골관절염과 관련된 병태, 예를 들면 열, 통증 및 염증의 중요한 매개체로서 확인되어 왔다. 프로스타글란딘 E_2 는 구체적으로 PGH_2 의 대사를 통하여 마이크로솜 프로스타글란딘 E_2 신타제-1 (mPGES-1)에 의하여 생성된다. mPGES-1을 선택적으로 억제하는 것은 관절염을 앓고 있는 환자에 대한 새로운 치료 선택을 제공할 수 있는 것으로 판단된다.

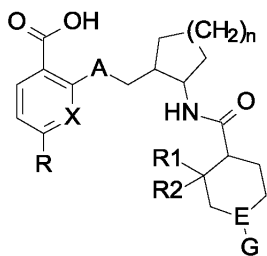
[0005] 공개 공보 W0 2013/146970에는 삼치환된 퀴놀린 화합물이 개시되어 있으며, 개시된 화합물은 특히 염증성 질환의 치료에 유용할 수 있다는 것을 시사한다. 그러나, 공개 공보는 본원에서 청구한 바와 같은 화합물은 개시하지 않는다.

[0006] 염증을 치료하며, 관절염과 관련된 통증을 완화시키는 추가의 선택에 대한 수요가 존재한다. 본 발명은 mPGES-1을 억제하며, 관절염 및 특히 골관절염을 앓고 있는 환자를 치료하는데 이로울 수 있는 신규한 화합물을 제공한다.

발명의 내용

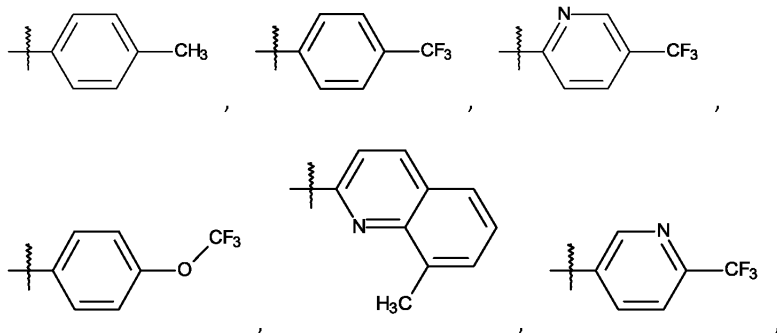
[0007] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0008] <화학식 1>

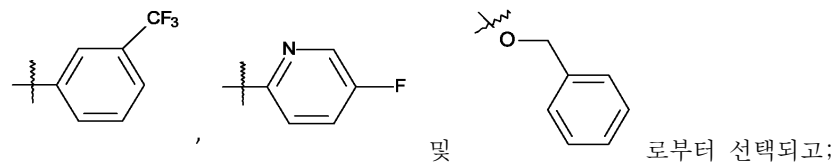


[0009]

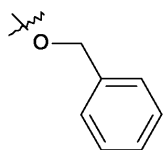
[0010] (상기 식에서, n은 1 또는 2이고; A는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ 및 $-\text{O}-$ 로부터 선택되며; E는 $-\text{CH}-$ 또는 N이고; X는 N 또는 CH이고; R은 H, $-\text{CH}_3$, F 및 Cl로부터 선택되며; R1 및 R2는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이며; G는



[0011]



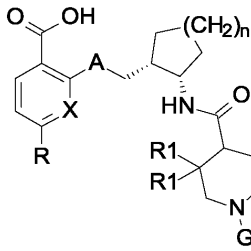
[0012]



[0013] 단 G가 인 경우 E는 CH이며; A가 $-\text{NH}-$ 또는 $-\text{O}-$ 인 경우 X는 CH이다.

[0014] 또한, 본 발명은 하기 화학식 2에 의한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

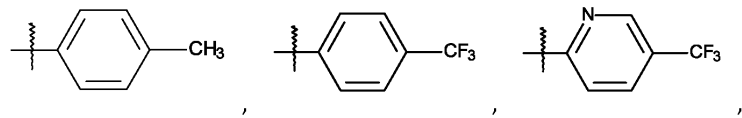
[0015] <화학식 2>



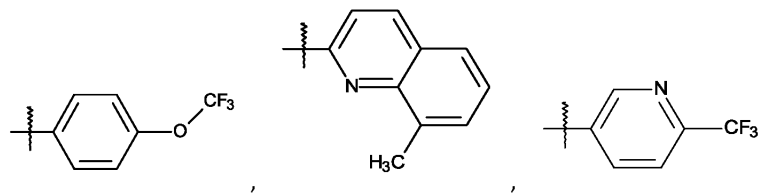
[0016]

[0017] (상기 식에서, n은 1 또는 2이고; A는 -CH₂-, -NH- 및 -O-로부터 선택되며; X는 N 또는 CH이고; R은 H, -CH₃, F 및 Cl로부터 선택되며; 각각의 R1은 H 또는 -CH₃으로부터 독립적으로 선택되며; G는

[0018]

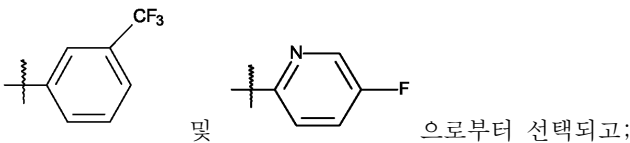


[0019]



[0019]

[0020]



[0021]

단 A가 -NH- 또는 -O-인 경우 X는 -CH-이다.

[0022]

또 다른 형태에서, 본 발명은 n이 1인 화학식 1 또는 2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0023]

또 다른 형태에서, 본 발명은 E가 N인 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0024]

또 다른 형태에서, 본 발명은 R이 H, -CH₃ 및 F로부터 선택된 화학식 1 또는 2에 의한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명의 더욱 바람직한 화합물의 경우 R은 H이다.

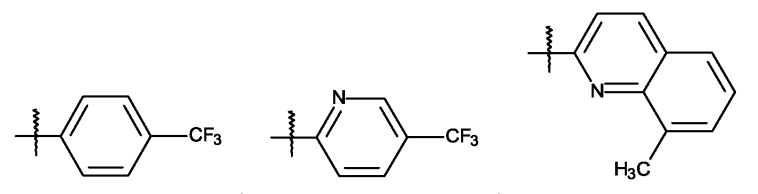
[0025]

또 다른 형태에서, 본 발명은 A가 -O- 또는 -CH₂-인 화학식 1 또는 2에 의한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명의 더욱 바람직한 화합물의 경우 A는 -CH₂-이다.

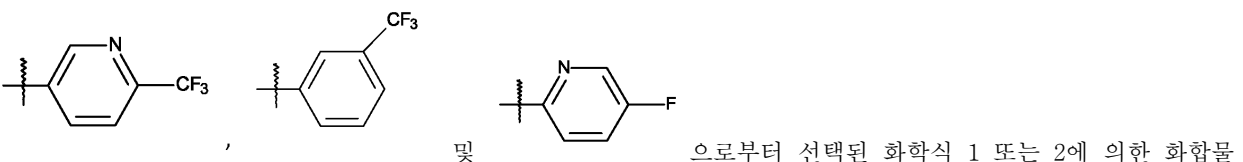
[0026]

또 다른 형태에서, 본 발명은 G가

[0027]

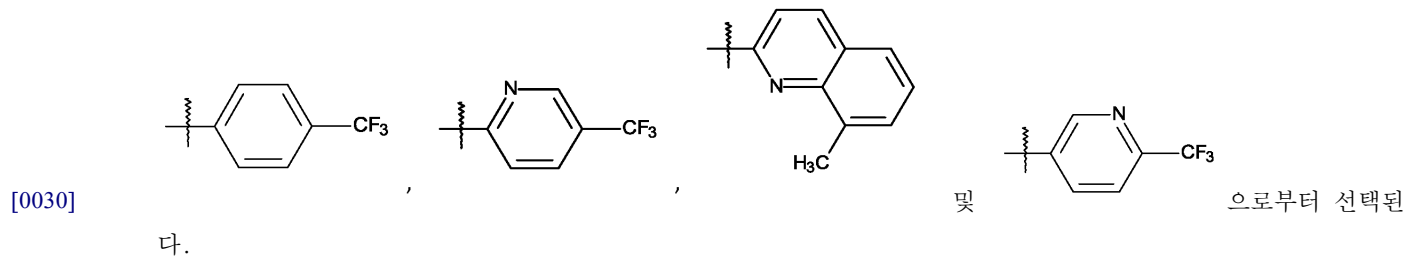


[0028]

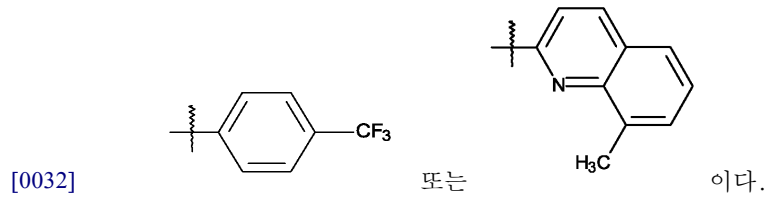


또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0029] 본 발명의 더욱 바람직한 화합물의 경우, G는



[0031] 본 발명의 더욱 바람직한 화합물의 경우, G는

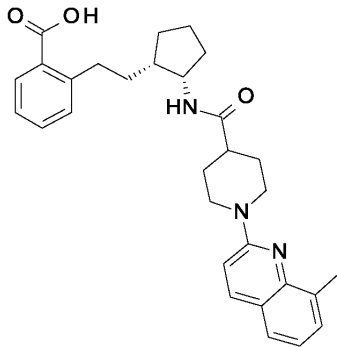


[0033] 또 다른 형태에서, 본 발명은 X가 -CH-인 화학식 1 또는 2에 의한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0034] 또 다른 형태에서, 본 발명은 R1 및 R2가 H인 화학식 1 또는 2에 의한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0035] 또 다른 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0036] <화학식 3>



[0037] 또 다른 형태에서, 본 발명은 화학식 1, 2 또는 3의 화합물의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 제약상 허용되는 염은 염기, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 첨가에 의하여 생성된다. 한 실시양태에서, 화학식 1, 2 또는 3의 화합물은 나트륨 염으로서 제공된다.

[0039] 또 다른 형태에서, 본 발명은 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 중 적어도 하나를 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.

[0040] 또한, 본 발명은 관절염과 관련된 통증에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법을 제공한다. 그러한 방법은 환자에게 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 추가로 골관절염과 관련된 통증의 치료 방법을 제공한다. 그러한 방법은 환자에게 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

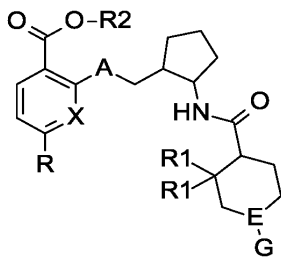
[0041] 또한, 본 발명은 관절염과 관련된 염증에 대한 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 골관절염과 관련된 염증의 치료 방법을 제공한다. 그러한 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

- [0042] 또한, 본 발명은 관절염과 관련된 통증 또는 염증에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법을 제공한다. 그러한 방법은 환자에게 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 함유하는 제약상 허용되는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0043] 또한, 본 발명은 골관절염과 관련된 통증 또는 염증에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법을 제공한다. 그러한 방법은 환자에게 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 함유하는 제약상 허용되는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0044] 또한, 본 발명은 의약의 제조를 위한 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0045] 또한, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0046] 또한, 본 발명은 관절염과 관련된 통증의 치료에 사용하기 위한 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 형태에서, 본 발명은 또한 골관절염과 관련된 통증의 치료에 사용하기 위한 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0047] 또한, 본 발명은 관절염과 관련된 염증의 치료에 사용하기 위한 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 형태에서, 본 발명은 골관절염과 관련된 염증의 치료에 사용하기 위한 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0048] 또한, 본 발명은 의약의 제조를 위한 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 의약은 관절염과 관련된 통증을 치료하기 위한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 의약은 골관절염과 관련된 통증을 치료하기 위한 것이다.
- [0049] 또한, 본 발명은 의약의 제조를 위한 화학식 1, 2 또는 3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 의약은 관절염과 관련된 염증을 치료하기 위한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 의약은 골관절염과 관련된 염증을 치료하기 위한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0050] 또한, 본 발명은 하기 화학식 4에 의한 화합물을 제공한다:

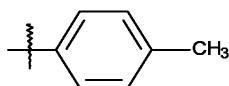
[0051] <화학식 4>



- [0052]
- [0053] (상기 식에서, R, X, A, E 및 G는 상기 정의된 바와 같으며, R2는 C₁₋₄ 알킬, -CH₂CH=CH₂, C₁₋₄ 할로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₄알킬-C₃₋₆시클로알킬, 페닐 또는 C₁₋₅ 알킬페닐 및 테트라히드로피란으로부터 선택됨).
- [0054] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료하기"는 존재하는 증상 또는 질병, 특히 관절염 또는 바람직하게는 골관절염과 관련된 통증 및/또는 염증의 중증도를 중지 또는 감소시키는 것을 포함한다.
- [0055] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "환자"는 포유동물, 예컨대 인간뿐 아니라, 마우스, 기니 피그, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 양 및 염소 또는 가금류, 예컨대 닭 및 오리를 지칭한다. 바람직한 환자는 인간이다.
- [0056] 본 발명의 예시된 화합물은 허용된 관행에 따라 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 제약상 허용되는 담체, 부형제 및 희석제의 예는 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co. Easton Pa., 1990)에서 찾아볼 수 있다. 비제한적인 예는 전분, 당, 만니톨 및 실리카 유도체; 결합제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스 및 기타 셀룰로스 유도체, 글리세롤 모노스테아레이트; 흡착 담체, 예컨대 카올린 및 벤토나이트; 및 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 및 마그네슘 스테아레이트 및 고체 폴리에틸 글리콜을 포함한다. 한 형태에

서, 제약 제제는 500 mM pH 8 포스페이트 완충제 중의 20% 캡티솔(Captisol)TM을 포함한다.

- [0057] 바람직한 제약 조성물은 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐로서 또는 주사 가능한 액체로서 제제화될 수 있다. 정제, 캡슐 또는 액체는 본 발명의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자를 치료하기에 효과적인 양으로 포함할 것이다.
- [0058] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 환자에게 단일 또는 복수 투여량 투여시 원하는 효과, 예컨대 진단 또는 치료 하의 환자에서의 통증 및/또는 염증의 감소 또는 배제를 제공하는 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양 또는 투여량을 지칭한다.
- [0059] 유효량은 주치의, 수의사 또는 기타 진단 의사에 의하여 공지의 기술을 사용하며, 유사 환경 하에서 얻은 결과를 관찰하여 용이하게 결정될 수 있다. 환자에 대한 유효량을 결정하는데 있어서, 포유동물, 가금류 또는 가축의 종; 그의 크기, 연령 및 일반적인 건강; 관련된 특정 질환 또는 질병, 예를 들면 관절염 또는 골관절염과 관련된 통증 및/또는 염증; 질환 또는 질병의 정도 또는 관여 또는 중증도; 개개의 환자의 반응; 투여 방식; 선택된 투여 요법에서 제제화된 약물 생성물로서 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 생체이용률 특징; 수반되는 투약의 사용; 및 기타 관련 상황을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 요인을 고려할 수 있다.
- [0060] 한 실시양태에서, 유효량은 체중 1 kg당 약 0.0005 mg 내지 약 100 mg/kg일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 유효량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg일 수 있다. 더욱 바람직하게는 유효량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 20 mg/kg일 수 있다.
- [0061] 본 발명의 화합물은 기타 치료 방법 및/또는 추가의 치료제, 바람직하게는 관절염 및/또는 골관절염의 치료를 위한 작용제와 조합될 수 있다. 예로는 NSAID 또는 COX-2 억제제, 예컨대 이부프로펜, 아스피린, 아세트아미노펜, 셀레콕싯, 나프록센 및 케토프로펜; 아편유사제, 예컨대 옥시코돈 및 펜타닐; 및 코르티코스테로이드, 예컨대 히드로코르티손, 프레드니솔론 및 프레드니손을 포함한다.
- [0062] 예시된 화합물 및 추가의 치료제(들)는 동일한 전달 경로 및 장치, 예컨대 단일 환제, 캡슐, 정제 또는 액체를 통하여 함께 투여될 수 있거나 또는 별도의 전달 장치로 동시에 또는 순차적으로 별도로 투여될 수 있다.
- [0063] 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다. "제약상 허용되는 염"은 임상 및/또는 수의 용도를 위하여 허용되는 것으로 간주되는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염 및 그를 제조하기 위한 통상의 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들면 (P. Stahl, et al., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977)을 참조한다.
- [0064] 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 관련 기술분야에 공지된 각종 절차에 의하여 생성될 수 있으며, 그의 일부는 하기 반응식, 제조예 및 실시예에 예시되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자 중 하나는 기재된 각각의 경로에 대한 특정한 합성 단계가 상이한 방식으로 또는 상이한 반응식으로부터의 단계와 함께 조합되어 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 생성할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 하기 반응식에서 각각의 단계의 생성물은 추출, 증발, 침전, 크로마토그래피, 초임계 유체 크로마토그래피, 여과, 분쇄 및 결정화를 포함한 통상의 방법에 의하여 회수 또는 정제할 수 있다.
- [0065] 개개의 이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 관련 기술분야의 통상의 기술자 중 하나에 의하여 방법, 예컨대 선택적 결정화 기술 또는 키랄 크로마토그래피 (예를 들면 J. Jacques, et al., "*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen, "*Stereochemistry of Organic Compounds*", Wiley-Interscience, 1994) 참조)에 의한 합성에서 임의의 간편한 시점에서 분리 또는 분해될 수 있다. 추가로, 하기 제조에 기재된 중간체는 질소 및 산소 보호기를 함유한다. 보호 및 탈보호 조건은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며, 문헌에 기재되어 있다 (예를 들면 ("*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*", Fourth Edition, by Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007)을 참조한다).
- [0066] 시약 및 출발 물질은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 쉽게 입수 가능하다. 기타는 유기 또는 헤테로시클릭 화학의 표준 기술에 의하여 또는 제조예 및 실시예에 기재된 절차에 의하여 생성될 수 있다.
- [0067] 하기 예시된 바와 같이 톱니모양의 선으로 결합을 표시하는 것은 분자의 나머지로의 치환기의 부착 지점을 나타낸다.



[0068]

[0069]

교차된 결합  의 표시는 E, Z 부분입체이성질체의 혼합물을 나타낸다.

[0070]

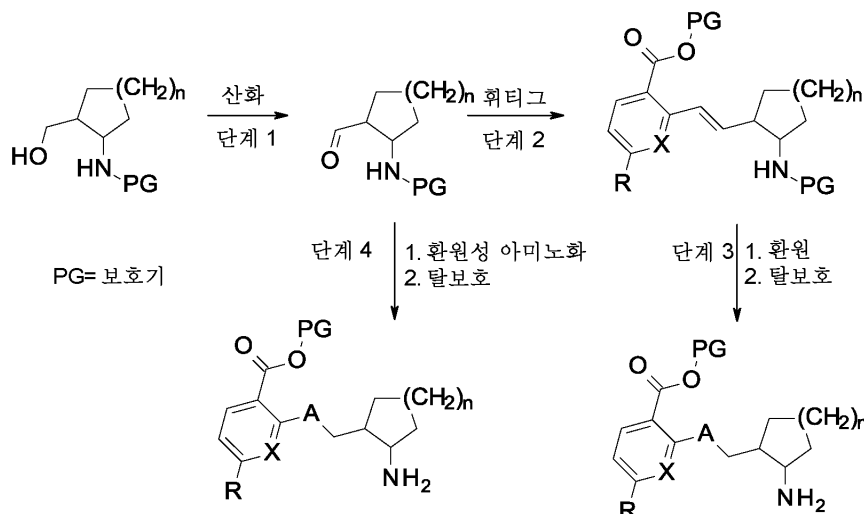
본원에 사용된 약어는 (*Aldrichimica Acta*, Vol. 17, No. 1, 1984)에 의하여 정의된다. 기타 약어는 하기와 같이 정의된다: "δ"는 테트라메틸실란으로부터 백만부당 부의 다운-필드를 지칭하며; "ATCC"는 미국 미생물 보존 센터(American type culture collection)를 지칭하며; "BOP"는 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트를 지칭하며; "BSA"는 소 혈청 알부민을 지칭하며; "CDI"는 1,1'-카르보닐 디이미다졸을 지칭하며; "DCC"는 1,3-디시클로헥실카르보디이미드를 지칭하며; "DIC"는 1,3-디이소프로필카르보디이미드를 지칭하며; "DMSO"는 디메틸설폭시드를 지칭하며; "EDCI"는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드를 지칭하며; "EDTA"는 에틸렌디아민테트라아세트산을 지칭하며; "EIA"는 효소 면역-검정을 지칭하며; "EIMS"는 전자 이온화 질량 분광학을 지칭하며; "ESMS"는 전기분무 질량 분광학을 지칭하며; "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 지칭하며; "HATU"는 (디메틸아미노)-N,N-디메틸(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메탄이미늄 헥사플루오로포스페이트를 지칭하며; "HBTU"는 (1H-벤조트리아졸-1-일옥시)(디메틸아미노)-N,N-디메틸메탄이미늄 헥사플루오로포스페이트를 지칭하며; "HOAT"는 1-히드록시-7-아조벤조트리아졸을 지칭하며; "HOBT"는 1-히드록실벤조트리아졸 수화물을 지칭하며; "IC₅₀"은 해당 작용제에 대하여 가능한 최대 억제 반응의 50%를 생성하는 시약의 농도를 지칭하며; "LPS"는 지질다당류를 지칭하며; "NSAID"는 비스테로이드성 항염증 약물을 지칭하며; "PBS"는 포스페이트 완충된 염수를 지칭하며; "PGE₂"는 프로스타글란딘 E₂를 지칭하며; "PGH₂"는 프로스타글란딘 H₂를 지칭하며; "PGI₂" 프로스타글란딘 I₂를 지칭하며; "PyBOP"는 (벤조트리아졸-1-일-옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트를 지칭하며; "PyBrOP"는 브로모(트리-피롤리딘)포스포늄 헥사플루오로포스페이트를 지칭하며; "rhIL-1β"는 재조합 인간 인터류킨 1β를 지칭하며; "SFC"는 초임계 유체 크로마토그래피를 지칭하며; "TBME"는 t-부틸 메틸 에테르를 지칭하며; "t_r"은 체류 시간을 지칭한다.

[0071]

하기 반응식, 제조예 및 실시예는 본 발명을 추가로 예시한다.

[0072]

<반응식 1>



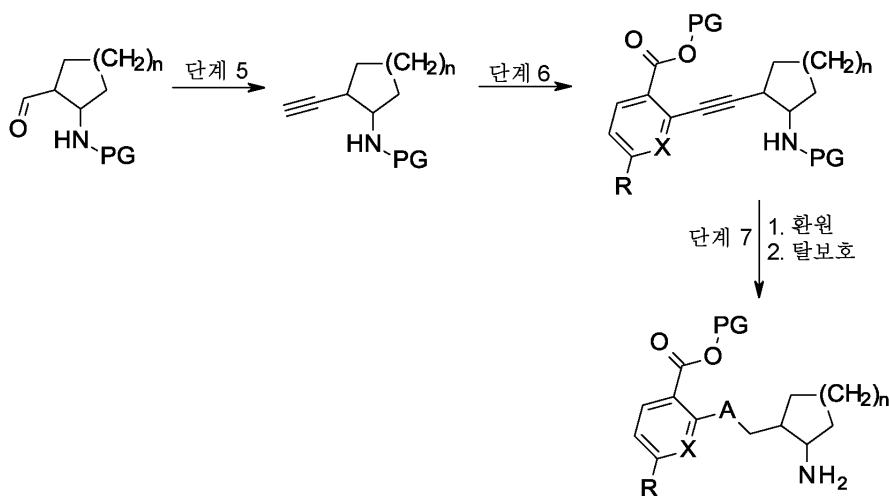
[0073]

[0074]

반응식 1, 단계 1에서, 1급 알콜의 산화는 관련 기술분야에 널리 공지된 조건 하에서, 예를 들면 산화제로서 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin Periodinane)TM을 사용하여 단계 1의 알데히드 생성물을 제공하여 달성된다. "PG"는 아미노 또는 카르복시 기, 예컨대 카르바메이트, 아마이드 및 에스테르에 대하여 개발된 보호기이다. 상기 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지 및 인지되어 있다. 대안으로 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-N-옥시드는 산화제로서 브로민화칼륨과 함께 사용될 수 있으며, 혼합물을 약 -10℃로 냉각시킨 후, 차아염소산나트륨을 첨가하여 단계 1의 알데히드 생성물을 얻을 수 있다. A = CH₂인 경우, 알데히드는 염기, 예컨대 포타슘 tert-부톡시드와 함께 적절한 휘티그(Wittig) 시약과 반응하여 단계 2의 알켄 생성물을 얻을 수 있다. 단계 2의 휘티그

그 생성물은 적절한 (5-치환된-2-보호된 카르복시)벤질 또는 피리딜 트리페닐포스포늄 브로마이드를 강염기로 약 0℃의 온도에서 처리한 후, 2-포르밀시클로알킬 카르바메이트를 적가하여 생성될 수 있다. 대안으로, 단계 4에서, A = N인 경우, 알데히드를 환원성 아미노화 조건 하에서 산 공급원, 예컨대 아세트산 및 환원제, 예컨대 소듐 트리아세톡시보로하이드리드와 함께 적절한 아nil린으로 약 0℃ 내지 실온에서 약 60℃로 가열의 존재하에서 또는 부재하에서 처리하여 단계 4, 하위단계 1의 커플링된 생성물을 얻을 수 있다. 그 후 이러한 생성물을 관련 기술분야에 널리 공지된 조건 하에서, 예컨대 아이오도트리메틸실란을 사용하여 탈보호시켜 아민 보호기를 제거하거나 또는 산성 조건 하에서, 예컨대 1,4-디옥산 중의 4 M HCl 용액을 사용하여 단계 4, 하위단계 2의 생성물을 얻을 수 있다. 단계 3, 하위단계 1에서, A = CH₂인 경우, 단계 2 생성물의 이중 결합을 관련 기술분야에 널리 공지된 조건 하에서, 예컨대 용매, 예컨대 EtOAc 및/또는 메탄올 중의 5%-10% Pd/C 또는 5% Pt/C의 촉매를 약 101 내지 413 kPa에서 사용하는 수소화에 의하여 환원되어 단계 3의 생성물을 얻을 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이중 결합을 환원시키는데 사용될 수 있는 상이한 Pd 촉매, 용매 조건 및 수소화 조건이 존재한다는 것을 인지할 것이다. 단계 3, 하위단계 1의 생성물은 반응식 1, 하위단계 2에 기재된 바와 같이 하위단계 2에서 탈보호되어 단계 3, 하위단계 2의 생성물을 얻을 수 있다.

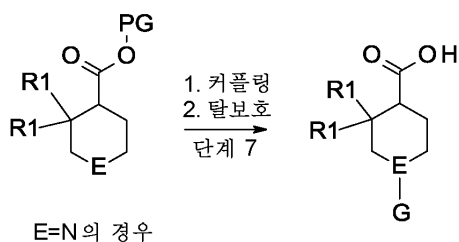
[0075] <반응식 2>



[0076]

[0077] 대안으로, 반응식 2에서, 반응식 1의 단계 1의 알데히드는 용매, 예컨대 메탄올 중의 1-디아조-1-디메톡시포스포릴-프로판-2-온 및 무기 염기, 예컨대 탄산칼륨을 사용하여 삼중 결합으로 전환되어 단계 5의 생성물을 얻을 수 있다. 단계 5의 생성물은 팔라듐 조건 하에서 임의로 치환된 할로벤조에이트 (예컨대 아이오도벤조에이트)로 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 아이오딘화구리 (I) 및 팔라듐 촉매, 예컨대 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 클로라이드로 커플링시켜 단계 6의 생성물을 얻을 수 있다. 삼중 결합은 반응식 1, 단계 3, 하위단계 1에 기재된 바와 같이 수소화 조건 하에서 환원시켜 단계 7, 하위단계 1의 생성물을 얻을 수 있다. 그 후, 아민을 반응식 1, 단계 4, 하위단계 2에 기재된 바와 같이 탈보호하여 단계 7, 하위단계 2의 생성물을 얻을 수 있다.

[0078] <반응식 3>

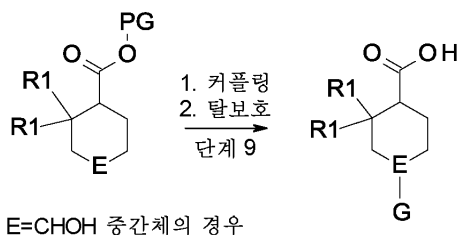


[0079]

[0080] 반응식 3에서, E = NH의 경우, 3-치환된 카르복시 보호된 피페리딘은 각종 조건 하에서 할로젠-치환된 G 기를 사용한 친핵성 방향족 치환을 수행한다. 예를 들면 무기 염기, 예컨대 탄산칼륨 또는 유기 염기, 예컨대 N,N-디이소프로필에틸아민 또는 피리딘 및 약 130-150℃로의 가열에 의하여 단계 8, 하위단계 1의 생성물을 얻는다.

이는 표준 조건 하에서 용매, 예컨대 메탄올 및 테트라히드로푸란 중의 무기 염기, 예컨대 수성 수산화나트륨 또는 수산화리튬을 사용한 표준 조건 하에서 피페리딘 카르복시 기의 탈보호를 수행하여 단계 8, 하위단계 2의 생성물을 얻을 수 있다. 산성 조건, 예컨대 1 N HCl, 1,4-디옥산 중의 4 M HCl 또는 수성 황산을 또한 사용하여 보호된 카르복시 기를 탈보호시킬 수 있다. 또한, 친핵성 방향족 치환은 마이크로파를 사용한 니트 조건 하에서 및 약 200℃로의 가열을 수행하여 단계 8, 하위단계 1의 생성물을 얻을 수 있다. 대안으로, 치환된 4-카르복시 피페리딘은 팔라듐 및 염기, 예컨대 소듐 tert-부톡사이드 및 촉매, 예컨대 (2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트를 사용하여 환류 조건 하에서 커플링시켜 카르복실산이 보호되지 않은 단계 8의 생성물을 얻을 수 있다.

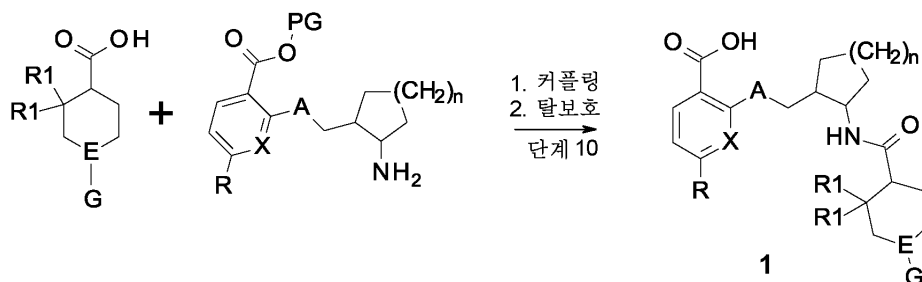
[0081] <반응식 4>



[0082]

[0083] E = CHOH인 반응식 4에서, 중간체 4-카르복시 보호된 시클로헥산을 유기 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민을 사용하여 벤질 브로마이드로 알킬화시켜 E = CH(OCH₂)인 단계 9의 생성물을 얻을 수 있다.

[0084] <반응식 5>



[0085]

[0086] 그 후, 단계 8 및 단계 9의 생성물을 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민, 커플링제, 예컨대 1-프로판포스포산 시클릭 무수물을 사용하는 amid화 조건 하에서 반응식 1, 단계 4, 하위단계 2; 반응식 1, 단계 3, 하위단계 2; 또는 반응식 2, 단계 7, 하위단계 2의 적절한 생성물과 반응시켜 단계 10, 하위단계 1의 생성물을 얻을 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 카르복실산 및 아민의 반응으로부터 생성된 amid 형성을 위한 다수의 방법 및 시약이 존재한다는 것을 인지할 것이다. 예를 들면 커플링제의 존재하에서 유기 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민의 존재 또는 부재하에서 아민 화합물과 적절한 카르복실산의 반응은 화학식 1의 화합물을 제공할 수 있다. 커플링제는 카르보디이미드, 예컨대 DCC, DIC, EDCI 또는 카르보닐디이미다졸, 예컨대 CDI를 포함한다. amid 커플링 첨가제, 예컨대 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 및 HOAt는 또한 반응을 향상시키는데 사용될 수 있다. 추가로, 비-친핵성 음이온의 우로늄 또는 포스포늄 염, 예컨대 HBTU, HATU, BOP, PyBOP 및 PyBrOP는 더욱 통상적인 커플링제 대신에 사용될 수 있다. 첨가제, 예컨대 DMAP는 반응을 향상시키는데 사용될 수 있다. 그 후, 단계 10, 하위단계 1의 생성물은 반응식 3, 단계 8, 하위단계 2에 기재된 바와 같은 염기성 조건 하에서 탈보호시켜 화학식 1의 화합물을 얻을 수 있다.

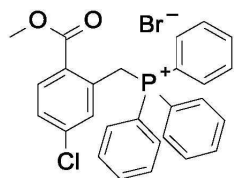
[0087] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염, 예컨대 히드로클로라이드 염은 적절한 용매, 예컨대 디에틸 에테르 중 에서 관련 기술분야에 널리 공지된 표준 조건 하에서 예를 들면 화학식 1, 2 또는 3의 적절한 유리 염기와 적절한 제약상 허용되는 산, 예컨대 염산의 반응에 의하여 형성될 수 있다. 추가로, 상기 염의 형성은 부수적으로 질소 보호기의 탈보호와 함께 발생될 수 있다. 상기 염의 형성은 관련 기술분야에 널리 공지 및 인지되어 있다. 예를 들면 (Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs," *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435

(2000); and Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, (1977))을 참조한다.

[0088] 하기 제조예 및 실시예는 본 발명을 추가로 예시한다.

[0089] 제조예 1

[0090] (5-클로로-2-(메톡시카르보닐)벤질)트리페닐포스포늄 브로마이드



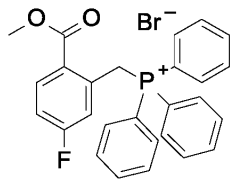
[0091]

[0092] 메틸 2-(브로모메틸)-5-클로로벤조에이트 (120 g, 455 mmol) 및 트리페닐포스핀 (131 g, 501 mmol)을 톨루엔 (1.1 ℓ) 중에서 합하였다. 혼합물을 밤새 교반하면서 환류 가열하였다. 불균질한 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하여 백색 침전물을 수집하였다. 그 후, 필터 케이크를 톨루엔 (500 mL) 및 헥산 (2×500 mL)으로 순차적으로 세정하였다. 고체를 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (225 g, 94%). ESMS (m/z) 445 (M⁺).

[0093] 제조예 2

[0094] (5-플루오로-2-(메톡시카르보닐)벤질)트리페닐포스포늄 브로마이드

[0095] AVH-E12672-005

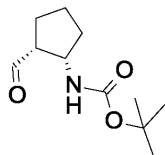


[0096]

[0097] 본질적으로 제조예 1의 방법에 의하여 표제 화합물을 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 7.80-7.56 (m, 16H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.20 (d, J = 15.4 Hz, 2 H), 3.48 (s, 3H).

[0098] 제조예 3

[0099] tert-부틸 ((1S,2R)-2-포르밀시클로헥틸)카르바메이트

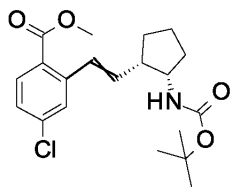


[0100]

[0101] tert-부틸 ((1S,2R)-2-(히드록시메틸)시클로헥틸)카르바메이트 (Hanselmann, R. Zhou, J. Ma, P. Confalone, P.N. *J. Org. Chem.* 2003, 68 (22) 8739-8741) (65 g, 0.30 mol)를 디클로로메탄 (1.3 ℓ) 중에서 용해시켰다. 용액을 -5℃로 냉각시키고, 3,3,3-트리아세톡시-3-아이오도프탈리드 (185 g, 436 mmol)를 여러 부분으로 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (2 ℓ)으로 희석하였다. 혼합물을 20 중량% 수성 Na₂S₂O₃ (3×2 ℓ) 및 포화 수성 NaHCO₃ (2×2 ℓ)으로 순차적으로 세정하였다. 디클로로메탄 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다 (65 g, 100%). EIMS (m/z) 213 (M⁺).

[0102] 제조예 4

[0103] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐)-4-클로로벤조에이트)



[0104]

[0105] (5-클로로-2-메톡시카르보닐)벤질)트리페닐포스포늄 브로마이드 (225 g, 428 mmol)를 테트라히드로푸란 (1.6 ℓ) 중에 현탁시켰다. 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 포타슘 tert-부톡시드 (45 g, 401 mmol)를 여러 부분으로 2 분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 황색 용액의 온도를 0℃에서 유지하였다. tert-부틸 ((1S,2R)-2-포르밀시클로펜틸)카르바메이트 (65 g, 305 mmol)를 테트라히드로푸란 (300 ml) 중의 용액으로서 20 분에 걸쳐 반응 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (2 ℓ)로 희석하고, EtOAc (2×1.5 ℓ)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 합한 추출물을 물 (3 ℓ)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켜 미정제 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 2개의 부분으로 나누었다. 미정제 잔류물의 제1의 부분을 25% 내지 50% 헥산:디클로로메탄 중의 10% TMBE의 구배로 및 제2의 부분을 25% 내지 35% 헥산:디클로로메탄 중의 10% TMBE의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물의 4:1 E:Z 혼합물을 정지시 백색 고체로 고화되는 황색 오일로서 제공하였다 (99.5 g, 262 mmol, 86%). ESMS (m/z) 402 (M+Na)⁺.

[0106] 하기 표 1의 화합물은 본질적으로 제조에 4의 방법에 의하여 적절히 치환된 트리페닐포스포늄 브로마이드 시약을 사용하여 생성할 수 있다.

[0107] <표 1>

제조예 번호	화합물 명칭	구조	ESMS (m/z)
5 ¹	메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐)나코티네이트 (E:Z 1:1)		361 (M+H) ⁺
6 ²	메틸 4-브로모-2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐)벤조에이트		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 446/448 (M+Na) ⁺
7 ²	메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐)벤조에이트 (E:Z 6:1)		368 (M+Na) ⁺
8 ³	메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐)-4-플루오로벤조에이트		386 (M+Na) ⁺

[0108]

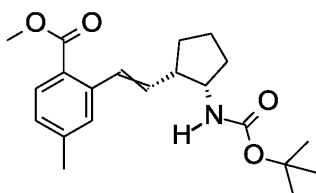
[0109] ¹ 디클로로메탄 중의 10% 내지 50% EtOAc의 구배의 크로마토그래피

[0110] ² 헥산 중의 10% 내지 50% EtOAc의 구배의 크로마토그래피

[0111] ³ 헥산 중의 15% 내지 60% EtOAc의 구배의 크로마토그래피

[0112] 제조예 9

[0113] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐)-4-메틸벤조에이트

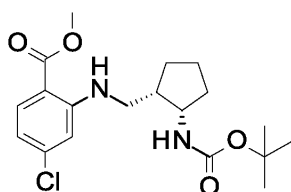


[0114]

[0115] 메틸 4-브로모-2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐) 벤조에이트 (0.73 g, 1.72 mmol) 및 1,4-디옥산 (20 ml)을 마이크로파 용기에 첨가한 후, 용기에 질소를 30 분 동안 살포하였다. 탄산칼륨 (310 mg, 2.24 mmol), 메틸보론산 (514 mg, 8.59 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (115 mg, 0.099 mmol)을 첨가하였다. 용기를 마이크로파 중에서 45 분 동안 150℃에서 가열하였다. 생성된 미정제 혼합물을 본질적으로 동일한 절차에 의하여 5.13 mmol의 합한 이론치 수율에 대하여 생성된 2개의 추가의 로트와 합하였다. 합한 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에 분배시키고, 유기 상을 수성 상으로부터 분리하였다. 유기 상을 포화 중탄산나트륨 (2×) 및 포화 수성 염화나트륨으로 순차적으로 세정하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 농축 건조시켰다. 생성된 흑색 오일을 10/90 내지 40/60 EtOAc/헥산의 구배로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.13 g, 3.14 mmol, 61% 총 수율). ESMS (m/z) 382 (M+Na)⁺.

[0116] 제조예 10

[0117] 메틸 2-(((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)메틸)아미노)-4-클로로벤조에이트

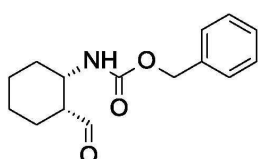


[0118]

[0119] 메틸 2-아미노-4-클로로벤조에이트 (1.9 g, 10 mmol) 및 Na₂SO₄ (1.4 g, 9.8 mmol)을 합하였다. tert-부틸 ((1S,2R)-2-포르밀시클로펜틸)카르바메이트 (2.0 g, 9.4 mmol)를 1,2-디클로로에탄 중의 용액 (30 ml)으로서 첨가하였다. 교반 중인 용액을 0℃로 냉각시키고, 소듐 트리야세톡시보로하이드리드 (4 g, 19 mmol)를 여러 부분으로 나누어 첨가하였다. 아세트산 (0.9 ml, 16 mmol)을 적가하였다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 ml) 및 포화 수성 중탄산나트륨 (200 ml)으로 희석한 후, 혼합물을 디클로로메탄 (2×300 ml)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 수집하고, 여과액을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 중의 0-100% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (1.8 g, 50%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 383/385 (M+H)⁺.

[0120] 제조예 11

[0121] 벤질 N-[(1S,2R)-2-포르밀시클로헥실]카르바메이트

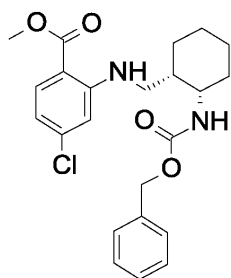


[0122]

[0123] 벤질 N-[(1S,2R)-2-(히드록시메틸)시클로헥실]카르바메이트 (4.312 g, 16.37 mmol) (Peter, M.; Van Der Eycken, J.; Bernath, G.; Fueleop, F. *Tet. Asymm.* 1998, 9 (13) 2339-2347)를 디클로로메탄 (5.57 ml) 중에 용해시켰다. 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-N-옥시드 (0.0259 g 0.0164 mmol) 및 브로민화칼륨 (0.197 g, 1.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -10℃로 냉각시켰다. 차아염소산나트륨 (물 중의 0.77 M, 23.36 ml, 18.01 mmol)을 15 분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 (50 ml)을 첨가하고, 혼합물 30 분 동안 교반하였다. 실온으로 가온시키고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 차아염소산나트륨 (물 중의 0.77 M, 15 ml, 11.55 mmol)을 10 분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 상을 분리시키고, 수성 상을 디클로로메탄 (2×100 ml)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하였다. 아이오딘화칼륨 (1 g)을 1 M 수성 HCl (150 ml) 중에 용해시켜 염화수소/아이오딘화칼륨 용액을 생성하였다. 합한 유기 추출물을 염화수소/아이오딘화칼륨 용액에 이어서 2 M 수성 티오황산나트륨 (100 ml)에 이어서 물 (100 ml)로 세정하였다. 상을 분리하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 미정제 물질을 5% 디클로로메탄/헥산 내지 75% 디클로로메탄/헥산의 구배로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 30 분에 걸쳐 처리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (3.563 g, 84%). ESMS (m/z) 262 (M+H)⁺, 284 (M+Na)⁺.

[0124] 제조예 12

[0125] 메틸 2-((((1S,2S)-2-((벤질옥시)카르보닐)아미노)시클로헥실)메틸)아미노)-4-클로로벤조에이트

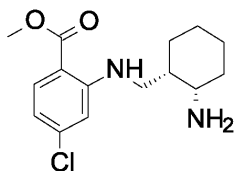


[0126]

[0127] 메틸 2-아미노-4-클로로벤조에이트 (0.799 g, 4.22 mmol) 및 벤질 N-[(1S,2R)-2-포르밀시클로헥실]카르바메이트 (1.16 g 4.44 mmol)를 디클로로메탄 (10 ml) 중에 용해시켰다. 아세트산 (2 ml, 34.90 mmol)을 첨가하고, 30 분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (1.96 g; 8.89 mmol)를 한번에 첨가하고, 밤새 교반하였다. 얼음 (~15 g)을 혼합물에 첨가하고, 얼음이 녹을 때까지 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3×50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨 (50 ml)으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 농축 건조시켰다. 미정제 물질을 헥산 내지 35% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였다 (1.15 g, 60%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 431/433 (M+H)⁺.

[0128] 제조예 13

[0129] 메틸 2-[[[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]메틸아미노]-4-클로로벤조에이트



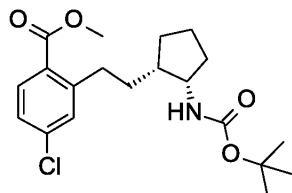
[0130]

[0131] 메틸 2-((((1S,2S)-2-((벤질옥시)카르보닐)아미노)시클로헥실)메틸) 아미노)-4-클로로벤조에이트 (1.15 g, 2.66 mmol)를 아세트니트릴 (20 ml) 중에 용해시켰다. 아이오도트리메틸실란 (0.42 ml, 2.92 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 35 분 동안 교반하였다. 아이오도트리메틸실란 (0.42 ml, 2.92 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 추가의 아이오도트리메틸실란 (0.42 ml, 2.92 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 ml)로 희석하였다. 유기물을 2 M 수성 티오황산나트륨 (20 ml)으로 세정하였다. 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (2×15 ml)로 추출하였다. 유기 상 및 유기 추출물을 합하고, 2

M 수성 티오황산나트륨 (20 ml)에 이어서 포화 중탄산나트륨 (50 ml)으로 세정하였다. MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 내지 10% 메탄올/디클로로메탄의 구배로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 25 분에 걸쳐 처리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (0.472 g, 60%). ESMS (m/z) ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 297/299 (M+H) $^+$.

[0132] 제조예 14

[0133] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)에틸)-4-클로로벤조에이트

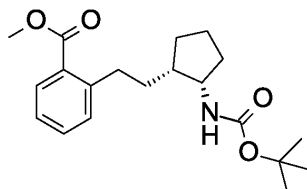


[0134]

[0135] 파르(PARR) $^{\text{TM}}$ 반응 용기 내에서 5% Pt/C (1.1 g, 0.71 mmol)를 EtOAc (100 ml) 중에 현탁시킨 후, 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐)-4-클로로벤조에이트 (45 g, 26 mmol) 및 추가의 EtOAc (100 ml)를 첨가하였다. 용기를 밀봉시키고, 퍼징하고, 혼합물을 수소 기체로 207 kPa로 가압시켰다. 30 분 후, 환기시키고, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 수집하였다. 여과액을 45 g, 5 g 및 5 g의 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐)-4-클로로벤조에이트를 출발 물질로 하여 유사한 절차에 의하여 생성된 물질과 합하였다. 용매를 합한 용액으로부터 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 (99 g, 배취-비레 기준으로 계산하여 총 99%)을 백색 고체로서 제공하였다. ESMS (m/z) ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 404/406 (M+Na) $^+$.

[0136] 제조예 15

[0137] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)에틸)벤조에이트

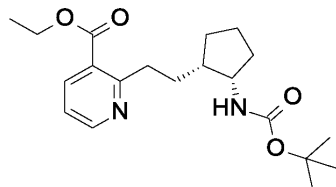


[0138]

[0139] 표제 화합물을 본질적으로 제조예 14에 대한 방법에 따라 생성하였다. ESMS (m/z) 370 (M+Na) $^+$.

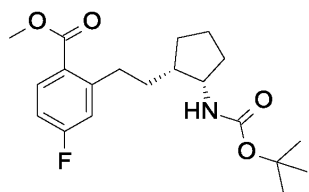
[0140] 제조예 16

[0141] 에틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)에틸)니코티네이트



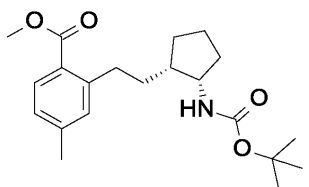
[0142]

[0143] 질소 대기 하에서 10% Pd/C (501 mg, 0.471 mmol)를 최소 부피의 EtOAc로 처리하여 고체를 자유로이 현탁시켰다. 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐)니코티네이트 (1.7 g, 4.9 mmol) 및 메탄올 (47 ml)을 첨가하였다. 용기를 밀봉시키고, 수소 기체로 퍼징하고, 수소 대기 하에서 교반하였다. 1 시간 후, 용기를 질소로 플러쉬 처리하고, 혼합물을 여과하였다. 고체를 EtOAc로 세정하였다. 여과액을 수집 및 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 약 90% 순도로 제공하였다 (1.76 g, 4.37 mmol, 93%). ESMS (m/z) 363 (M+H) $^+$.

[0144] 제조예 17[0145] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)에틸)-4-플루오로벤조에이트

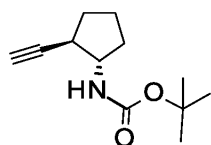
[0146]

[0147] 가압 용기에 10% Pd/C (0.17 g)를 첨가하고, 고체를 메탄올 (50 ml)로 덮었다. 메탄올 (50 ml) 중의 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐)-4-플루오로벤조에이트 (1.7 g, 4.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 용기를 질소에 이어서 수소로 퍼징시켰다. 용기를 수소로 413 kPa로 가압하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 및 여과하여 미립자를 제거하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였다 (1.7 g, 4.7 mmol, 100%). ESMS (m/z) 388 (M+Na)⁺.

[0148] 제조예 18[0149] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)에틸)-4-메틸벤조에이트

[0150]

[0151] 10% Pd/C (0.23 g)를 최소 부피의 EtOAc 중에 현탁시킨 후, 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)비닐)-4-메틸벤조에이트 (1.13 g, 3.14 mmol)를 메탄올 (63 ml) 중의 용액으로서 첨가하였다. 용기를 수소로 플러쉬 처리하고, 수소 대기 하에서 4 시간 동안 교반하였다. 별도의 가압 용기 내에서 10% 탄소상 팔라듐 (0.67 g)을 최소량의 메탄올로 처리하여 고체를 자유로이 현탁시켰다. 초기 반응 혼합물을 질소 하에서 새로이 젖은 팔라듐에 첨가하였다. 용기를 질소에 이어서 수소로 순차적으로 플러쉬 처리하였다. 용액을 상온에서 413 kPa 수소 하에 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 규조토를 통하여 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 및 EtOAc로 세정하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였다 (0.85 g, 2.35 mmol, 75%). ESMS (m/z) 384 (M+Na)⁺.

[0152] 제조예 19[0153] (±)-tert-부틸 N-(트랜스-2-에티닐시클로펜틸)카르바메이트

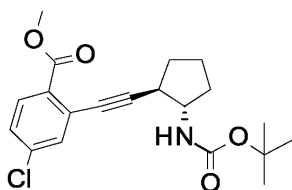
[0154]

[0155] 1-디아조-1-디메톡시포스포릴-프로판-2-온 (1.49 ml, 6.98 mmol)을 메탄올 (50 ml) 중의 (±)-tert-부틸 N-[시스-2-포르밀시클로펜틸]카르바메이트 (1.24 g, 5.81 mmol) 및 탄산칼륨 (1.61 g, 11.63 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 잔류물을 제공하였다. 미정제 잔류물을 EtOAc (100 ml)로 희석하고, 중탄산나트륨의 포화 수용액 (50 ml)으로 세정하고, 층을 분리시키고, 유기층을 수집하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0% 내지 100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (0.66 g, 54%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.71 (app quint J = 7.3 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.60-1.46

(m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.37-1.29 (m, 2H).

[0156] 제조예 20

[0157] 메틸 2-((트랜스-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)에틸)-4-클로로벤조에이트

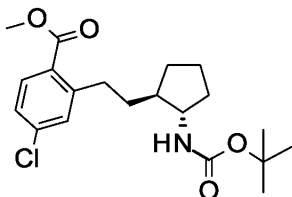


[0158]

[0159] 디이소프로필아민 (0.44 ml, 3.11 mmol)을 테트라히드로푸란 (12 ml) 중의 (±)-tert-부틸 N-(트랜스-2-에틸닐시클로펜틸)카르바메이트 (0.65 g, 3.11 mmol) 및 메틸 4-클로로-2-아이오도벤조에이트 (1.11 g, 3.73 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 질소로 5 분 동안 퍼징시켰다. 아이오딘화구리 (I) (11.8 mg, 0.062 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) 클로라이드 (43 mg, 0.062 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물 (50 ml)로 퀀칭시키고, EtOAc (3×50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수 (50 ml)로 세정하고, 유기층을 수집하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 미정제 물질을 헥산 중의 0% 내지 50% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 얻었다 (0.57 g, 49%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 400/402 (M+Na)⁺.

[0160] 제조예 21

[0161] 메틸 2-(2-(트랜스-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)에틸)-4-클로로벤조에이트

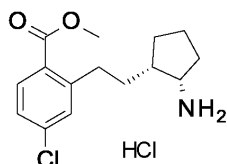


[0162]

[0163] 10% 탄소상 팔라듐 (0.40 g, 0.38 mmol)을 EtOAc (20 ml) 중의 메틸 2-((트랜스-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)에틸)-4-클로로벤조에이트 (0.57 g, 1.51 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 수소로 퍼징하고, 수소 대기 하에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토를 통하여 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 ¹H NMR에 의하여 약 90% 순도로 제공하였다 (0.56 g, 87%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 404/406 (M+Na)⁺.

[0164] 제조예 22

[0165] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-아미노시클로펜틸)에틸)-4-클로로벤조에이트 히드로클로라이드



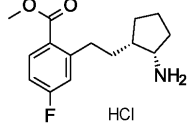
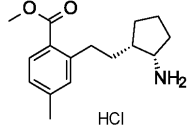
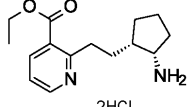
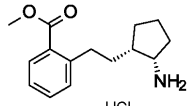
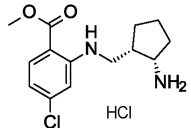
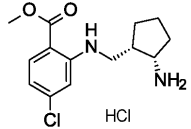
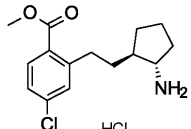
[0166]

[0167] 2-(2-((1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)에틸)-4-클로로벤조에이트 (99 g, 260 mmol)를 1,4-디옥산 (500 ml) 중에 용해시키고, 염화수소 (1,4-디옥산 중의 4.0 M 용액, 1.0 l, 4.0 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 TBME (500 ml)로 희석하고, 여과하여 생성된 백색 침전물을 수집하였다. 침전물을 TBME (3×300 ml)로 세정하였다. 여과액을 수집 및 농축시켜 추가량의 백색 고체를 제공하였다. 혼합물을 여과하여 백색 고체를 수집하고, 고체를 TBME (3×300 ml)로 세정하였다. 백색 고체의 수

집물 모두를 합하여 표제 화합물을 제공하였다 (67.4 g, 96%). ESMS (m/z) 282 ($M+H$)⁺.

본질적으로 제조예 22에 대한 절차에 따라 하기 표 2의 화합물을 생성하였다.

<표 2>

제조예 번호	화합물 명칭	구조	ESMS (m/z) ($M+1$) ⁺
23 ^{1,2}	메틸 2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-아미노시클로펜틸)에틸)-4-플루오로벤조에이트 히드로클로라이드		266
24 ^{1,3}	메틸 2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-아미노시클로펜틸)에틸)-4-메틸벤조에이트 히드로클로라이드		262
25 ^{3,4}	에틸 2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-아미노시클로펜틸)에틸)니코티네이트 디히드로클로라이드		263
26 ^{1,2,5}	메틸 2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-아미노시클로펜틸)에틸)벤조에이트 히드로클로라이드		248
27 ^{3,4}	메틸 2-((((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-아미노시클로펜틸)메틸)아미노)-4-클로로벤조에이트 히드로젠 클로라이드		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 283/285
28 ^{1,3}	(±)-2-((((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-아미노시클로펜틸)메틸)아미노)-4-클로로벤조에이트 히드로젠 클로라이드		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 283/285
29 ^{1,2}	(±)-메틸 2-(2-(<i>트랜스</i> -2-아미노시클로펜틸)에틸)-4-클로로벤조에이트 히드로클로라이드		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 283/285

¹ 4 N HCl을 디옥산 중에 첨가하기 전 출발 물질을 디클로로메탄 중에 현탁시킴

² 디에틸 에테르를 사용한 침전 및 여과에 의하여 표제 화합물을 분리시킴

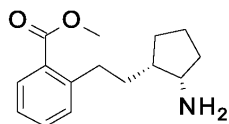
³ 미정제 반응 혼합물의 농축에 의하여 표제 화합물을 분리시킴

⁴ 출발 물질을 직접 디옥산 중의 4.0 M HCl 중에 현탁시킴

⁵ 디옥산 중의 4 N HCl을 출발 물질에 5°C에서 첨가하고, 상온으로 가온되도록 함

제조예 30

[0177] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-아미노시클로펜틸)에틸)벤조에이트

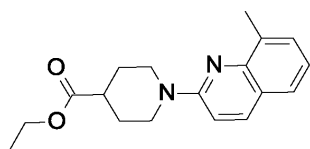


[0178]

[0179] 파르™ 플라스크 내에서 5% Pd/C (0.82 g, 0.4 mmol)을 메탄올 (20 ml) 중에 현탁시킨 후, 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-아미노시클로펜틸)에틸)-4-클로로벤조에이트 히드로클로라이드 (8.0 g, 25 mmol), 메탄올 (180 ml) 및 트리에틸아민 (14 ml, 99 mmol)을 현탁액에 첨가하였다. 플라스크를 밀봉시키고, 퍼징시키고, 플라스크를 427 kPa로 수소 기체로 가압시켰다. 필요할 경우 플라스크를 수소로 재가압시켰다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물 (100 ml)로 희석하고, 디클로로메탄 (3×250 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물을 97% 순도로 (65 g, 26 mmol, 105%) 백색 고체로서 제공하였다. ESMS (m/z) 248 (M+H)⁺

[0180] 제조예 31

[0181] 에틸 1-(8-메틸퀴놀린-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트

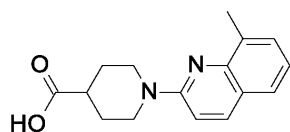


[0182]

[0183] 2-클로로-8-메틸-퀴놀린 (50 g, 281 mmol) 및 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (67 g, 426 mmol)를 DMSO (400 ml) 중에서 합하였다. 탄산칼륨 (80 g, 579 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 130℃로 가열한 후, 밤새 130℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (2.0 l)로 희석하고, EtOAc (2×1.5 l)로 추출하였다. 추출물을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여 고체를 제거하고, 여과액을 수집하고, 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 10/90 내지 20/80 헥산/TBME의 구배로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물을 점성 오렌지색 오일로서 제공하였다 (75.5 g, 90%). ESMS (m/z) 299 (M+H)⁺

[0184] 제조예 32

[0185] 1-(8-메틸퀴놀린-2-일)피페리딘-4-카르복실산

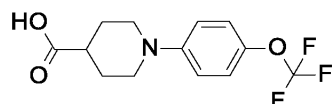


[0186]

[0187] 에틸 1-(8-메틸퀴놀린-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (75.5 g, 253 mmol), 테트라히드로푸란 (1.0 l) 및 메탄올 (500 ml)을 합한 후, 5 M 수성 수산화나트륨 (510 ml, 2.55 mol)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 물 (500 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 5℃로 냉각시켰다. 혼합물을 pH 6-7로 5 M 수성 HCl을 사용하여 산성화하여 침전을 유도하였다. 고체를 여과에 의하여 분리하였다. 고체를 물로 충분히 세정하였다. 고체를 진공 오븐 내에서 40℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다 (65 g, 95%). ESMS (m/z) 271 (M+H)⁺.

[0188] 제조예 33

[0189] 1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피페리딘-4-카르복실산

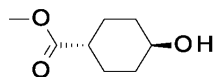


[0190]

[0191] 피페리딘-4-카르복실산 (1.00 g, 7.74 mmol), p-브로모페닐 트리플루오로메틸 에테르 (1.87 g, 7.74 mmol), 소듐 tert-부톡사이드 (1.86 g, 19.4 mmol) 및 1,4-디옥산 (77 ml)을 합하였다. 질소로 30 분 동안 살포하였다. (2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트를 첨가하고, 밤새 환류시켰다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성 층을 pH 4로 3 N HCl을 사용하여 산성화하고, EtOAc (3×100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaCl로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 농축시켜 표제 화합물을 제공하였다 (1.39 g, 4.81 mmol, 62%). ESMS (m/z) 290 (M+H)⁺.

[0192] 제조예 34

[0193] 메틸 트랜스-4-히드록시시클로헥산-1-카르복실레이트

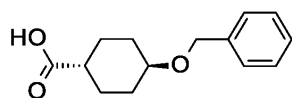


[0194]

[0195] (트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중의 2.0 M, 7.6 ml, 15 mmol)을 여러 부분으로 나누어 15 분에 걸쳐 무수 톨루엔 (30 ml) 및 메탄올 (10 ml) 중의 트랜스-4-히드록시시클로헥산-1-카르복실산 (2.0 g, 13.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 후, 아세트산 (1.0 mg, 0.017 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시켜 오일을 제공하였다. 오일을 감압 하에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다 (2.14 g, 97%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 4.54 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 4H), 1.30 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

[0196] 제조예 35

[0197] 트랜스-4-(벤질옥시)시클로헥산-1-카르복실산

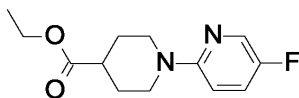


[0198]

[0199] 메틸 트랜스-4-히드록시시클로헥산-1-카르복실레이트 (1.0 g, 6.3 mmol), 벤질브로마이드 (0.76 ml, 6.4 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.5 ml, 14 mmol)의 밀봉된 혼합물을 150℃로 1 시간 동안 가열하였다. 1 N HCl (25 ml)을 생성된 불균질한 혼합물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다 (3×). 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 오렌지색 오일로 농축시켰다. 잔류 오렌지색 오일을 메탄올 (10 ml) 및 테트라히드로푸란 (10 ml) 중에 용해시켰다. 5 N 수산화나트륨 (3.0 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 용액을 5 N HCl (3.0 ml)로 중화시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 고체를 EtOAc 및 물 중에 용해시켰다. 층을 분리시키고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다 (2×). 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 농축시켜 표제 화합물을 고체로서 제공하였다 (1.16 g, 4.95 mmol, 78%). ESMS (m/z) 233 (M-H).

[0200] 제조예 36

[0201] 에틸 1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트



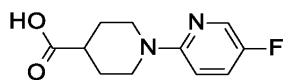
[0202]

[0203] 에틸 피페리딘 4-카르복실레이트 (2.8 ml, 18 mmol) 및 2,5-디플루오로피리딘 (2.0 ml, 25 mmol) 및 피리딘 (2.0 ml)을 용기 내에서 합하였다. 용기를 밀봉시키고, 200℃로 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 물 (15 ml) 및 EtOAc (50 ml)로 희석하고, 상을 분리하였다. EtOAc 층을 포화 수성 NaCl (15 ml)로 세정하였다. EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 용액을 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다. 갈색 오일을 90:10 내지 70:30 헥산:에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였다 (2.32 g, 9.2 mmol, 52%). ESMS

(m/z) 253 (M+H)⁺.

[0204] 제조예 37

[0205] 1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복실산

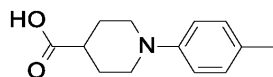


[0206]

[0207] 2.0 M 수성 수산화나트륨 (12 ml, 24 mmol)을 테트라히드로푸란 (9 ml) 및 메탄올 (18 ml) 중의 에틸 1-(5-플루오로-2-피리딜)피페리딘-4-카르복실레이트 (2.32 g, 9.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 상온에서 5 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 5 N 수성 HCl (4.8 ml, 24 mmol)로 처리하여 침전을 유발하였다. 현탁액을 여과하고, 백색 침전물을 수집하고, 감압 하에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (1.9 g, 84 mmol, 92%). ESMS (m/z) 225 (M+H)⁺.

[0208] 제조예 38

[0209] 1-(p-톨릴)피페리딘-4-카르복실산

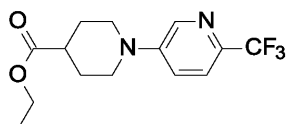


[0210]

[0211] 1,4-디옥산 (60 ml)을 질소 기체와 함께 10 분 동안 살포하였다. 이소니페코트산 (750 mg, 5.81 mmol), 4-브로모톨루엔 (1.0 g, 5.85 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (1.4 g, 13 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 다시 혼합물을 질소와 함께 살포하였다. (2-디시클로헥실포스포노-2',6'-다이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트를 혼합물에 첨가하고, 밤새 질소 대기 하에서 환류시켰다. 용액을 EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 3 N HCl을 사용하여 수성 층을 pH 4로 산성화하였다. 수성 층을 EtOAc (3×35 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaCl로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과액을 수집하고, 농축시켜 표제 화합물을 제공하였다 (545 mg, 2.49 mmol, 43%). ESMS (m/z) 220 (M+H)⁺.

[0212] 제조예 39

[0213] 에틸 1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-4-카르복실레이트

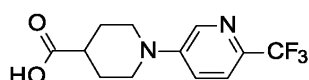


[0214]

[0215] 에틸 피페리딘 4-카르복실레이트 (0.93 ml, 6.1 mmol) 및 5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (1.0 g, 6.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소와 함께 5 분 동안 살포한 후, 바이오테이지(BIOTAGE)TM 개시기 마이크로파에서 90 분 동안 200℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 100% 헥산 내지 헥산 중의 40% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (1.27 g, 4.2 mmol, 69%). ESMS (m/z) 303 (M+H)⁺.

[0216] 제조예 40

[0217] 1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-4-카르복실산



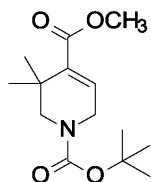
[0218]

[0219] 에틸 1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (1.27 g, 4.20 mmol)를 메탄올 (2 ml), 테트라히드로푸란 (10 ml) 및 수성 NaOH (5 M, 1.68 ml, 8.40 mmol) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 백색 고체를 제공하고, 물 (20 ml)로 희석하고, 5 N HCl을 사용하여 pH를 5로

조절하였다. 용액을 농축시켜 백색 고체를 제공하였다. 고체를 에탄올 (100 ml) 중에서 슬러리로 만들고, 여과하여 염을 제거하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (1.10 g, 4.01 mmol, 95%). ESMS (m/z) 278 (M+H)⁺.

[0220] 제조예 41

[0221] 01-tert-부틸-04-메틸 3,3-디메틸-2,6-디히드로피리딘-1,4-디카르복실레이트

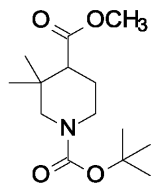


[0222]

[0223] 아세트산팔라듐 (II) (4.40 g, 20.0 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 (13.3 g, 22.8 mmol), tert-부틸 3,3-디메틸-4-(트리플루오로메틸술폰포닐옥시)-2,6-디히드로피리딘-1-카르복실레이트 (72.0 g, 150 mmol), 무수 아세트니트릴 (850 ml), 무수 메탄올 (570 ml) 및 트리에틸아민 (36.0 ml, 245 mmol)을 기계 교반기가 장착된 2 ℓ 파르™ 오토클레이브에 첨가하였다. 반응기를 밀봉시키고, 퍼징하고, 일산화탄소로 689 kPa로 가압시켰다. 혼합물을 65℃로 2.25 시간 동안 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 반응 용기를 조심스럽게 환기시켰다 (독성 가스! 주의!). 감압 하에서 농축시켰다. 그러한 물질을 본질적으로 유사한 규모로 동일한 절차에 의하여 생성된 물질의 5개의 다른 배치와 합하고, 합한 물질을 헥산 중의 0% 내지 20% TBME의 구배로 용출시키는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물을 황색 오일로서 질량에 의하여 약 83% 순도로 제공하였다 (260 g, 88%). ESMS (m/z) 214 (M - t-Bu + 2H)⁺.

[0224] 제조예 42

[0225] 01-tert-부틸-04-메틸 3,3-디메틸피페리딘-1,4-디카르복실레이트

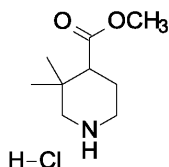


[0226]

[0227] 팔라듐 (탄소상 10 wt%, 5.4 g, 5.1 mmol)을 메탄올 (700 ml) 중에 현탁시킨 후, 메탄올 (700 ml) 중의 01-tert-부틸-04-메틸 3,3-디메틸-2,6-디히드로피리딘-1,4-디카르복실레이트 (130 g, 396 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 용기 내에서 밀봉시키고, 용기를 질소에 이어서 수소로 순차적으로 퍼징하였다. 용기를 414 kPa의 수소로 가압시키고, 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 가압을 해제하고, 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하였다. 여과액을 유사한 절차에 의하여 생성된 또 다른 반응으로부터의 것과 합하고, 휘발성 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물을 황색 오일로서 질량에 의하여 약 85% 순도로 제공하였다 (240 g, 95%). ESMS (m/z) 216 (M - t-Bu + 2H)⁺.

[0228] 제조예 43

[0229] 메틸 3,3-디메틸피페리딘-4-카르복실레이트 히드로클로라이드



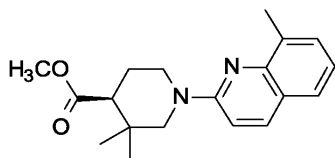
[0230]

[0231] HCl (1,4-디옥산 중의 4.0 M 용액, 2.0 ℓ, 8.0 mol)을 1,4-디옥산 (500 ml) 중의 01-tert-부틸-04-메틸 3,3-디메틸피페리딘-1,4-디카르복실레이트 (240 g, 752 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤

새 교반한 후, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 TBME (500 ml)로 희석하고, 고체를 여과에 의하여 분리시켰다. 필터 케이크를 TBME (2×400 ml)로 행구고, 고체를 35℃ 진공 오븐 내에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (144 g, 92%). ESMS (m/z) 172 (M+H)⁺.

[0232] 제조예 44

[0233] (-)-메틸 (4S)-3,3-디메틸-1-(8-메틸-2-퀴놀릴)피페리딘-4-카르복실레이트

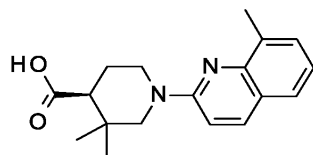


[0234]

[0235] 메틸 3,3-디메틸피페리딘-4-카르복실레이트 히드로클로라이드 (144 g, 693 mmol), 2-클로로-8-메틸퀴놀린 (125 g, 704 mmol), DMSO (1.4 l) 및 K₂CO₃ (210 g, 1.52 mol)을 합하였다. 생성된 혼합물을 131±1℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 고체를 제거하고, 물 (2 l)로 희석하고, EtOAc (2×3 l)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (3×1.5 l)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 미정제 물질을 헥산 중의 25% 내지 30% (DCM 중의 10% TBME)의 구배로 용출시키는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물을 라세메이트로서 제공하였다. 그러한 물질을 메탄올 (7.5 l) 중에 용해시키고, 용액을 여과하였다. 여과액을 "용액 A"로서 표지하였다. 5 ml의 용액 A를 모든 물질이 소비될 때까지 95 초마다 주입하여 상기 물질을 이동상으로서 CO₂ 중의 15% (i-PrOH 중의 0.2% 디메틸에틸아민)를 사용하여 400 g/min의 유량으로 키랄 SFC (키랄팩(Chiralpak) OJ-H, 50 mm×250 mm×5 μm)로 처리하였다. 각각의 주입의 경우, 제1의 분획을 수집하여 용출시키며 (t_R = 2.57 min, SFC 방법 1에 의함), 제2의 분획을 버렸다 (t_R = 3.17 min, SFC 방법 1에 의함). 수집된 분획을 이전의 반응으로부터 분리된 것과 합하고, 휘발물을 제거하여 98 g의 미정제 메틸 3,3-디메틸피페리딘-4-카르복실레이트 히드로클로라이드를 제공하였다. 상기 물질을 고온 에탄올 (1.38 l)로부터 재결정시키고, 결정을 여과에 의하여 분리시키고, 40℃ 진공 오븐 내에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 백색 결정질 고체로서 제공하였다 (156 g, 배취-비레 기준으로 43% 수율). ESMS (m/z) 313 (M+H)⁺, [α]_D²⁰ -45° (c 0.21, CH₂Cl₂). ee = >99%, SFC 방법 1에 의하여 측정함. SFC 방법 1의 경우: 분석은 다이셀 키랄팩(DaiceI ChiralPak) OJ-H 컬럼 (100 mm, 길이, 4.6 mm 내경, 5 μm 입자 크기) 상에서 실시하였다. 사용된 이동상은 100 bar의 압력에서 8% (i-PrOH 중의 20 mM NH₃) 및 92% CO₂ (scf)이다. 실시는 35℃의 온도 및 3 ml/분의 유량에서 수행하였다. UV (DAD) 획득은 220 nm의 파장에서 수행하였다.

[0236] 제조예 45

[0237] (-)-(4S)-3,3-디메틸-1-(8-메틸-2-퀴놀릴)피페리딘-4-카르복실산



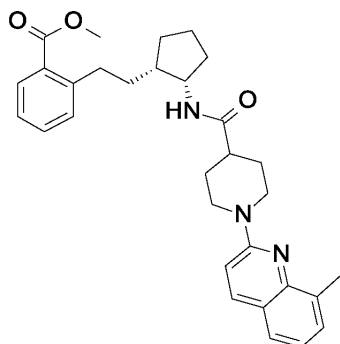
[0238]

[0239] 메틸 (4S)-3,3-디메틸-1-(8-메틸-2-퀴놀릴)피페리딘-4-카르복실레이트 (154 g, 493 mmol)를 황산 (물 중의 10% v/v, 2.31 l, 2.75 mol)으로 처리하였다. 혼합물을 밤새 교반하면서 환류 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, NaOH (물 중의 50 중량%)를 pH가 13이 될 때까지 첨가하였다. TBME (500 ml)를 첨가하여 삼중상 혼합물을 얻었다. 상부로부터 하부로 층을 "층 A", "층 B" 및 "층 C"로 표지하였다. 층 C를 제거하였다. 층 A 및 B에 물 (600 ml)을 첨가한 후, 유기층을 방치하였다. 수성층을 층 C와 합하였다. 층 C를 TBME (500 ml)로 추출하고, 유기층을 방치하였다. HCl (물 중의 5.0 M)을 층 C에 pH가 6.5에 도달할 때까지 첨가하였다. 층 C를 TBME (2×400 ml)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 96% 순도로 제공하였다 (145 g, 95%). ESMS

(m/z) 299 (M+H)⁺, [α]_D²⁰ -59.6° (c 3.12, CH₃OH).

[0240] 제조예 46

[0241] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(8-메틸퀴놀린-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트

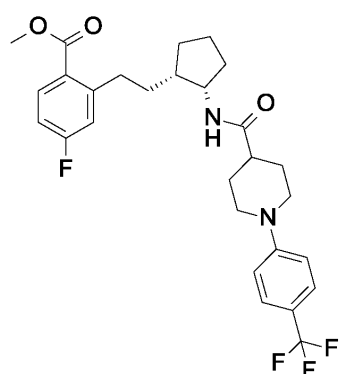


[0242]

[0243] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-아미노시클로펜틸)에틸)벤조에이트 (6.5 g, 26 mmol, 97% 순도) 및 1-(8-메틸퀴놀린-2-일)피페리딘-4-카르복실산 (7.8 g, 29 mmol)을 디클로로메탄 (350 ml) 중에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 디이소프로필에틸아민 (10 ml, 57 mmol)을 첨가하였다. 반응의 내부 온도를 0℃ 및 4℃ 사이에서 유지하는 비율로 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (EtOAc 중의 50 wt%, 25 ml, 41.6 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온으로 밤새 가온되도록 하였다. 혼합물을 수성 NaHCO₃ (1.0 l)에 조심스럽게 부었다. 층을 분리시키고, 수성층을 디클로로메탄 (500 ml)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 합한 유기층을 포화, 수성 NaCl (200 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 여과액을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 디클로로메탄 및 헥산의 1:1 혼합물 중의 20 내지 29% TBME의 구배로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 처리하였다. 혼합된 분획을 디클로로메탄 내지 디클로로메탄 중의 25% TBME의 구배로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의하여 재정제시켜 표제 화합물을 얻었다 (10.8 g, 84%). ESMS (m/z) 500 (M+H)⁺.

[0244] 제조예 47

[0245] 메틸 4-플루오로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트



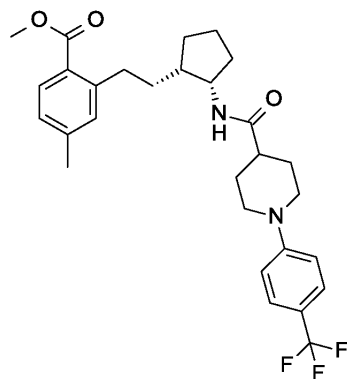
[0246]

[0247] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-아미노시클로펜틸)에틸)-4-플루오로벤조에이트 히드록로라이드 (0.15 g, 0.50 mmol), 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복실산 (0.14 g, 0.52 mmol) 및 EtOAc (5 ml)를 합하였다. 디이소프로필에틸아민 (0.26 ml, 1.5 mmol) 및 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (EtOAc 중의 50% 용액, 0.51 ml, 0.99 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 포화 수성 NaHCO₃로 희석하고, 30 분 동안 교반하였다. 유기층을 EtOAc (10 ml)로 희석하고, 분배시켰다. 유기층을 다시 포화 수성 NaHCO₃로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 백색 고체로 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 10% 내지 50% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물

을 제공하였다 (0.127 mg, 0.24 mmol, 49%). ESMS (m/z) 521 (M+H)⁺.

[0248] 제조예 48

[0249] 메틸 4-메틸-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트

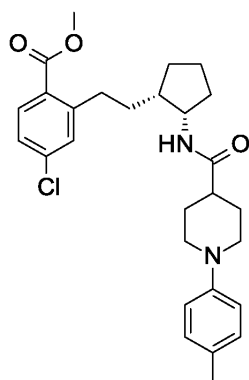


[0250]

[0251] 표제 화합물을 본질적으로 제조예 48에 대하여 기재된 절차에 따라 생성하였다. ESMS (m/z) (M+1)⁺ 517.

[0252] 제조예 49

[0253] 메틸 4-클로로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(p-톨릴)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트



[0254]

[0255] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-아미노시클로펜틸)에틸)-4-클로로벤조에이트 히드로클로라이드 (100 mg, 0.314 mmol), 1-(p-톨릴)피페리딘-4-카르복실산 (75 mg, 0.342 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (12 mg, 0.087 mmol)을 디클로로메탄 (5 ml) 및 트리에틸아민 (0.150 ml, 1.08 mmol) 중에서 합하여 슬러리를 제공하였다. EDCI (100 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 50/50 EtOAc/헵탄으로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물을 제공하였다 (95 mg, 0.196 mmol, 62%). ESMS (m/z) 483 (M+H)⁺, 백색 고체로서.

[0256] 하기 표 3에서의 화합물은 본질적으로 제조예 49에 대하여 상기 제시된 절차에 따라 생성하였다.

[0257] <표 3>

제조예 번호	화합물 명칭	구조	ESMS (<i>m/z</i>) ⁺ (M+1) ⁺
50 ¹	메틸 4-클로로-2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트		488
51	메틸 2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-((트랜스)-4-(벤질옥시)시클로헥산-1-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)-4-클로로벤조에이트		498

[0258]

제조예 번호	화합물 명칭	구조	ESMS (<i>m/z</i>) ⁺ (M+1) ⁺
52 ³	메틸 2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트		519
53 ²	메틸 2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트		504

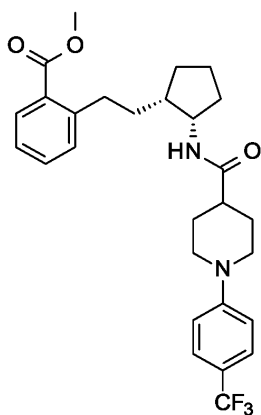
[0259]

[0260] ¹ 95:5 내지 50:50 헥산:에틸 아세테이트의 구배의 크로마토그래피 용출

[0261] ² 100:0 내지 50:50 헥산:에틸 아세테이트의 구배의 크로마토그래피 용출

[0262] 제조예 54

[0263] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트



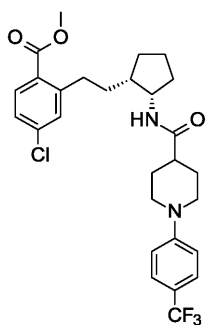
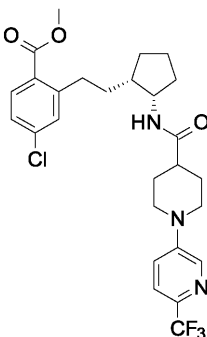
[0264]

[0265] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-아미노시클로펜틸)에틸) 벤조에이트 히드로클로라이드 (0.25 g, 0.88 mmol), 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 피페리딘-4-카르복실산 (0.25 g, 0.88 mmol) 및 디메틸포름아미드 (4.4 ml)를 합하였다. BOP (0.52 g, 1.1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.43 ml, 3.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물로 희석하고, EtOAc (3×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 염화나트륨으로 세정하고; MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켰다. 농축된 잔류물을 10/90 내지 75/25 EtOAc/헥산의 구배로 용출시키는 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물을 제공하였다 (0.3 g, 70%). ESMS (m/z) 503 (M+H)⁺.

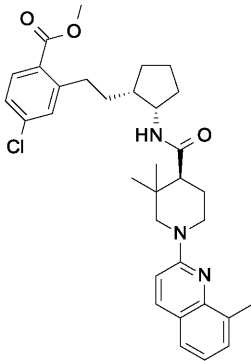
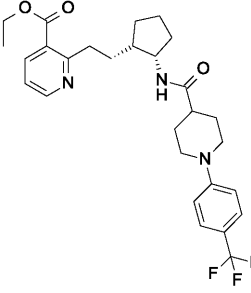
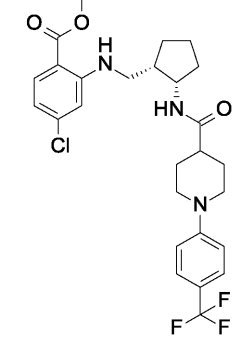
[0266] 하기 표 4의 화합물을 본질적으로 제조예 54에 대하여 상기 기재된 절차에 따라 생성하였다.

[0267]

<표 4>

제조예 번호	화합물 명칭	구조	ESMS (m/z) (M+1) ⁺
55 ¹	메틸 4-클로로-2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 537/539
56 ^{2,3}	메틸 4-클로로-2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 538/540

[0268]

제조에 번호	화합물 명칭	구조	ESMS (m/z) ($M+1$) ⁺
57 ⁴	메틸 4-클로로-2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-3,3-디메틸-1-(8-메틸퀴놀린-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 562/564
58 ^{2,5}	에틸 2-(2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)니코티네이트		518
59 ⁶	메틸 4-클로로-2-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)메틸)아미노)벤조에이트		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 537/539

[0269]

제조예 번호	화합물 명칭	구조	ESMS (m/z) ($M+1$) ⁺
60 ^{2,7}	메틸 2-[[[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-아미노시클로헥실]메틸아미노]-4-클로로벤조에이트		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 552/554
61 ⁶	(±)-메틸 4-클로로-2-(2-(트랜스-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 536/538

[0270]

[0271] ¹ 0:100 내지 25:75 디클로로메탄:EtOAc의 구배를 사용하는 크로마토그래피를 수행함

[0272] ² 염기로서 디이소프로필에틸아민을 사용함

[0273] ³ 10:90 내지 20:80 헥산: EtOAc의 구배를 사용하는 크로마토그래피를 수행함

[0274] ⁴ 10:90 내지 0:100 헥산:EtOAc의 구배를 사용하는 크로마토그래피를 수행함.

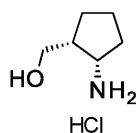
[0275] ⁵ 0:100 내지 50:50 디클로로메탄:에틸 아세테이트의 구배를 사용하는 크로마토그래피를 수행함

[0276] ⁶ 10:90 내지 0:100 헥산:EtOAc의 구배를 사용하는 크로마토그래피를 수행함. 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 후, 0.1% 포름산으로 변형된 아세토니트릴 및 물로 용출시키는 역상 크로마토그래피에 의하여 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 얻음

[0277] ⁷ 용출제로서 100:0 내지 85:15 디클로로메탄:에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 미정제 잔류물을 2회 정제함. 생성된 잔류물을 다시 100:0 내지 10:90 디클로로메탄:EtOAc의 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제함

[0278] 제조예 62

[0279] ((1*R*,2*S*)-2-아미노시클로펜탄)메탄올 히드로클로라이드

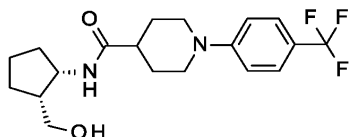


[0280]

[0281] tert-부틸 ((1*S*,2*R*)-2-(히드록시메틸)시클로펜틸)카르바메이트 (1.15 g, 5.34 mmol) 및 HCl (디옥산 중의 4.0 M, 62 ml)을 합하였다. 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (802 mg, 5.29 mmol). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 3.00 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 1H), 1.14-0.72 (m, 5 H).

[0282] 제조예 63

[0283] N-((1S,2R)-2-(히드록시메틸)시클로펜틸)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미드

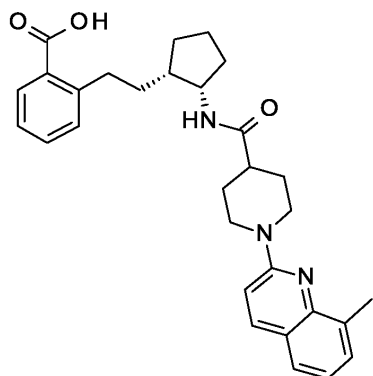


[0284]

[0285] ((1R,2S)-2-아미노시클로펜틸)메탄올 히드로클로라이드 (200 mg, 1.3 mmol)를 디메틸포름아미드 (6.6 ml) 중에 용해시키고, 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복실산 (360 mg, 1.32 mmol), 디이소프로필에틸아민 (1.38 ml, 7.91 mmol) 및 O-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (601 mg, 1.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 생성된 혼합물을 1 N 수성 HCl, 포화 수성 NaHCO₃, 5% 수성 LiCl 및 포화 수성 NaCl로 순차적으로 세정하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 황갈색 고체로서 제공하였다 (600 mg, 98%). ESMS (m/z) 371 (M+H)⁺.

[0286] 실시예 1

[0287] 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(8-메틸퀴놀린-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조산

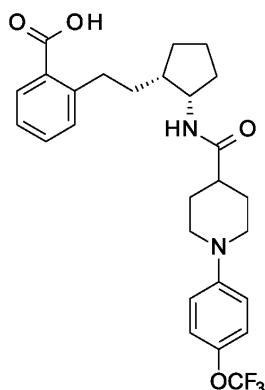


[0288]

[0289] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(8-메틸퀴놀린-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트 (10.7 g, 21.4 mmol)를 테트라히드로푸란 (150 ml) 및 메탄올 (100 ml) 중에 용해시켰다. 5 M 수성 수산화나트륨 (45 ml, 225 mmol)을 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 35℃로 가온시키고, 추가의 8 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이를 감압 하에서 농축시켰다. 잔류 물을 물 (500 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 pH 6-7로 1 N HCl을 사용하여 산성화하였다. 침전된 고체를 여과에 의하여 분리시키고, 필터 케이크를 물로 충분히 세정하였다. 고체를 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다 (10 g, 96%). ESMS (m/z) 486 (M+H)⁺.

[0290] 실시예 2

[0291] 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸)벤조산

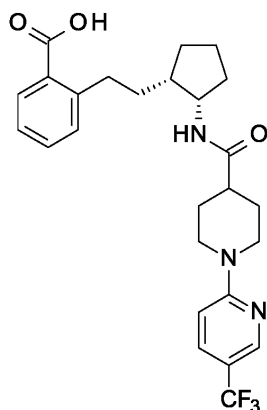


[0292]

[0293] 2 N 수성 수산화나트륨 (0.70 ml, 1.4 mmol)을 메탄올 (2.0 ml) 및 테트라히드로푸란 (2.0 ml) 중의 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸) 벤조에이트 (135 mg, 0.260 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 가열하였다. 3 시간 후, 2 N 수성 수산화나트륨 (0.70 ml, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 추가의 1 시간 동안 가열하였다. 5 N 수성 HCl (0.56 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 농축 건조시켰다. 고체를 소량의 메탄올로 분쇄시킨 후, 물을 첨가하였다. 고체를 진공 여과에 의하여 수집하여 표제 화합물을 백색 고체로서 LCMS에 의하여 93% 순도로 제공하였다 (114 mg, 0.20 mmol, 81%). ESMS (m/z) 505 (M+H)⁺.

[0294] 실시예 3

[0295] 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸)벤조산

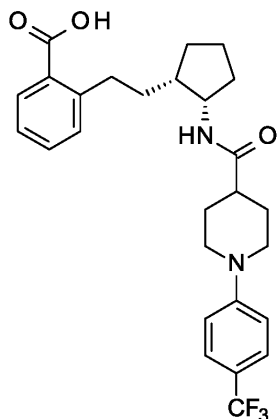


[0296]

[0297] 5 N 수성 수산화나트륨 (2 ml, 10 mmol)을 메탄올 (10 ml) 및 테트라히드로푸란 (10 ml) 중의 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸) 벤조에이트 (700 mg, 1.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 가열하였다. 3 시간 후, 5 N 수성 수산화나트륨 (2 ml, 10 mmol)을 첨가하였다. 반응을 70℃에서 추가의 2 시간 동안 가열하였다. 5 N HCl (4 ml)을 첨가하고, 농축 건조시켰다. 고체를 소량의 메탄올로 분쇄한 후, 물을 첨가하였다. 고체를 진공 여과에 의하여 수집하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (551 mg, 1.13 mmol, 82%). ESMS (m/z) 490 (M+H)⁺.

[0298] 실시예 4

[0299] 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸)벤조산

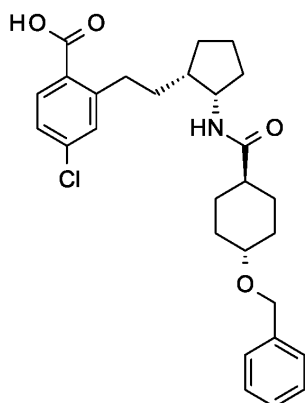


[0300]

[0301] 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸)벤조에이트 (0.3 g, 0.6 mmol)를 메탄올 (3 ml) 및 테트라히드로푸란 (10 ml) 중에 용해시켰다. 수산화리튬 (물 중의 0.5 M, 5 ml, 2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발물을 회전 증발기 상에서 제거하였다. 용액을 5 N HCl으로 산성화하여 침전을 유도하였다. 침전물을 수집하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다 (0.31 g, 0.63 mmol, 100%). ESMS (m/z) 489 (M+H)⁺.

[0302] 실시예 5

[0303] 2-(2-((1S,2S)-2-((트랜스)-4-(벤질옥시)시클로헥산-1-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸)-4-클로로벤조산

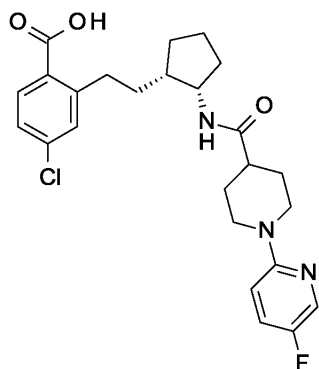


[0304]

[0305] 4 N 수성 수산화나트륨 (2.0 ml)을 메탄올 (5 ml) 및 테트라히드로푸란 (4 ml) 중의 메틸 2-(2-((1S,2S)-2-((트랜스)-4-(벤질옥시)시클로헥산-1-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸)-4-클로로벤조에이트 (518 mg, 1.04 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 가열하였다. 3 시간 후, 5 N 수성 HCl (2 ml)을 첨가하고, 농축 건조시켰다. 고체를 소량의 메탄올로 분쇄시킨 후, 물을 첨가하였다. 고체를 여과에 의하여 수집하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (425 mg, 0.878 mmol, 84%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 484/486 (M+H)⁺.

[0306] 실시예 6

[0307] 4-클로로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸)벤조산

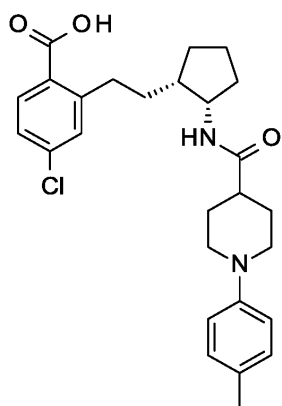


[0308]

[0309] 2.0 M 수성 수산화나트륨 (0.4 ml, 0.8 mmol)을 테트라히드로푸란 (1.0 ml) 및 메탄올 (2 ml) 중의 메틸 4-클로로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸)벤조에이트 (80 mg, 0.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 52℃로 6.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 혼합물을 얼음으로 처리하고, 1.0 N HCl을 사용하여 pH 4로 산성시켰다. 혼합물을 포화 수성 NaCl (15 ml)로 희석하고, EtOAc (20 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 겜을 최소 부피의 디에틸 에테르로 분쇄시키고, 생성된 백색 고체를 여과에 의하여 단리시켜 표제 화합물을 제공하였다 (77 mg, 0.16 mmol, 100%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 474/476 (M+H)⁺.

[0310] 실시예 7

[0311] 4-클로로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(p-톨릴)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸)벤조산

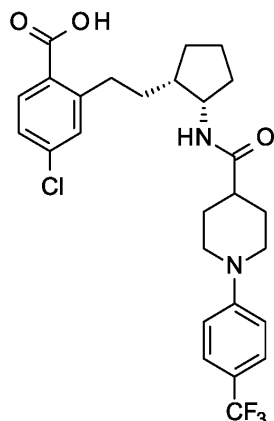


[0312]

[0313] 5.0 N 수성 수산화나트륨 (1.0 ml, 5.0 mmol)을 메탄올 (2 ml) 및 테트라히드로푸란 (2 ml) 중의 메틸 4-클로로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(p-톨릴)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로헥틸)에틸)벤조에이트 (95 mg, 0.196 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 5 N 수성 HCl (1.0 ml)을 첨가하고, 휘발물을 제거하여 고체를 제공하였다. 고체를 소량의 메탄올로 분쇄한 후, 물을 첨가하였다. 베이지색 고체를 여과에 의하여 수집하여 표제 화합물을 제공하였다 (60 mg, 0.13 mmol, 65%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 469/471 (M+H)⁺.

[0314] 실시예 8

[0315] 4-클로로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조산

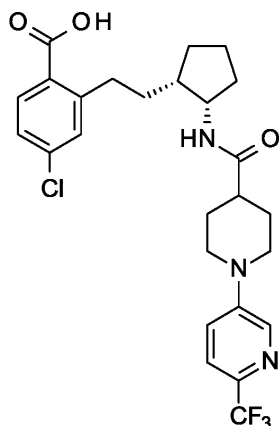


[0316]

[0317] 메틸 4-클로로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트 (1.4 g, 2.61 mmol)를 테트라히드로푸란 (26 ml) 중에 용해시켰다. 수성 LiOH (0.5 M, 21 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃로 2 시간 동안 가열한 후, 100℃에서 3.5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 100℃에서 모든 출발 물질이 소비될 때까지 (약 5 시간) 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 pH 5로 5 N 수성 HCl을 사용하여 산성화시켰다. 생성된 백색 침전물을 수집하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다 (1.34 g, 2.56 mmol, 98%). ESMS (m/z) ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 523/525 (M+H)⁺.

[0318] 실시예 9

[0319] 4-클로로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조산

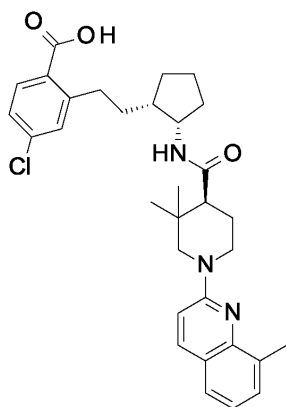


[0320]

[0321] 수성 NaOH (1.0 M, 0.5 ml)을 메탄올 (3.0 ml) 중의 메틸 4-클로로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트 (58 mg, 0.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 수성 HCl (5 M, 0.5 ml)을 첨가하였다. 감압 하에서 농축시켰다. 물을 톨루엔과 함께 공비에 의하여 제거하였다. 20% 테트라히드로푸란 중의 잔류물을 EtOAc (10 ml) 중에 현탁시키고, 포화 수성 NaCl (10 ml)으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 제공하였다 (51 mg, 0.097 mmol, 90%). ESMS (m/z) ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 524/526 (M+H)⁺.

[0322] 실시예 10

[0323] 4-클로로-2-(2-((1S,2S)-2-((S)-3,3-디메틸-1-(8-메틸퀴놀린-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조산



[0324]

[0325]

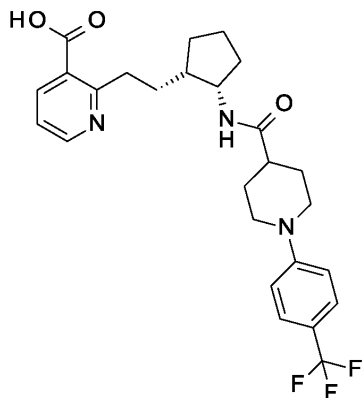
메틸 4-클로로-2-(2-((1S,2S)-2-((S)-3,3-디메틸-1-(8-메틸퀴놀린-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트 (284 mg, 0.505 mmol)를 메탄올 (3 ml) 및 테트라히드로푸란 (3 ml) 중에 용해시켰다. 수성 LiOH (0.5 M, 5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 밤새 가열하였다. 용액을 농축시켰다. 수성 혼합물을 pH 1로 1 N 수성 HCl을 사용하여 산성화시켰다. 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하고, 30 분 동안 교반하였다. 담황색 침전물을 여과에 의하여 단리시키고, 공기를 필터 케이크를 통하여 흡인시켜 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다 (174 mg, 0.318 mmol, 63%). ESMS (m/z) ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 548/550 (M+H) $^{+}$. ^1H NMR (400.13 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.09 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.83-2.82 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

[0326]

실시예 11

[0327]

2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)니코틴산



[0328]

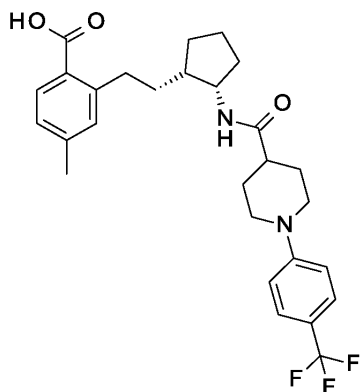
[0329]

에틸 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)니코티네이트 (146 mg, 0.282 mmol)를 테트라히드로푸란 (3 ml) 및 메탄올 (1 ml) 중에 용해시켰다. 0.5 M 수성 수산화리튬 (1.5 ml, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉시키고, 밀봉된 용기를 45℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 휘발성 유기물을 제거하였다. 혼합물을 pH 3으로 1 N 수성 HCl을 사용하여 산성화시키고, 생성된 백색 침전물을 여과에 의하여 수집하였다. 여과액을 pH 1로 추가로 산성화시켜 황색 겔을 얻었다. 모든 용액 및 분리물을 합하고, 농축시켰다. 잔류물을 10 mM $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 및 5% 메탄올로 변형된 10% 내지 55% 아세토니트릴 및 물의 구배로 용출시키는 역상 컬럼 크로마토그래피에 의하여 처리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (50 mg, 0.10 mmol, 36%). ESMS (m/z) 490 (M+H) $^{+}$.

[0330]

실시예 12

[0331] 4-메틸-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조산

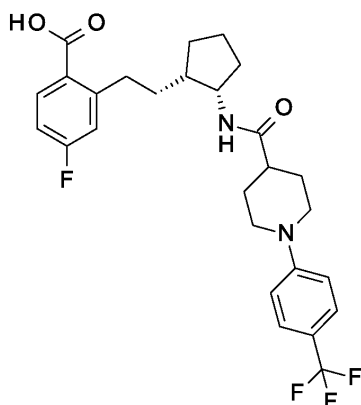


[0332]

[0333] 에틸 4-메틸-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트 (369 mg, 0.714 mmol)를 테트라히드로푸란 (30 ml) 및 메탄올 (10 ml) 중에 용해시켰다. 수성 수산화리튬 (0.5 M, 15 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 가열하고, 밤새 교반하였다. 22 시간 후, 온도를 70℃로 1 시간 동안 증가시킨 후, 혼합물을 4℃에서 가열을 재개할 때까지 보관하였다. 반응을 55℃에서 5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 5 N HCl을 첨가하여 혼합물을 pH 1로 산성화시켰다. 20 분 동안 교반하였다. 백색 침전물을 여과에 의하여 분리시켰다. 고체를 40℃ 진공 챔버 내에서 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다 (338 mg, 0.672 mmol, 94%). ESMS (m/z) 503 (M+H)⁺.

[0334] 실시예 13

[0335] 4-플루오로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조산

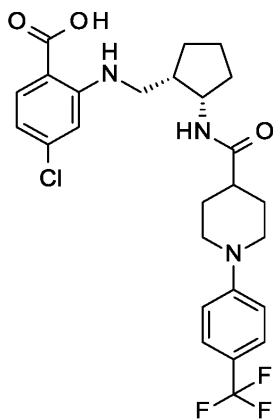


[0336]

[0337] 메틸 4-플루오로-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트 (127 mg, 0.244 mmol)를 테트라히드로푸란 (3 ml), 메탄올 (1 ml) 및 수성 수산화리튬 (0.5 M, 1.5 ml) 중에 용해시켰다. 용액을 45℃에서 밤새 가열하였다. 용액을 부분 농축시켜 유기물을 제거하고, HCl을 사용하여 수성 용액을 pH 1로 만들었다. 백색 침전물을 여과에 의하여 분리시키고, 공기를 침전물을 통하여 흡인시켜 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (116 mg, 0.229 mmol, 94%). ESMS (m/z) 507 (M+H)⁺.

[0338] 실시예 14

[0339] 4-클로로-2-((((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)메틸)아미노)벤조산



[0340]

[0341]

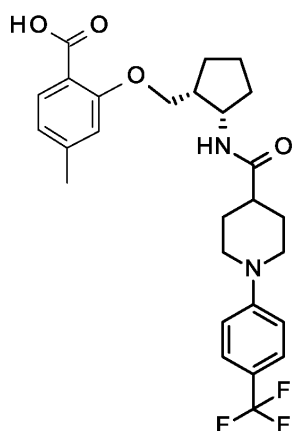
메틸 4-클로로-2-((((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)메틸)아미노)벤조에이트 (0.25 g, 0.46 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 ml) 및 메탄올 (1 ml) 중에 용해시켰다. 5.0 M 수성 수산화나트륨 (0.19 ml, 0.93 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉시키고, 바이오테이지 개시기™ 마이크로 파 내에서 100℃에서 30 분 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (50 ml)로 희석하고, 유사한 방식으로 생성된 4-클로로-2-((((1S,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)메틸)아미노)벤조산 (0.29 g, 0.52 mmol)의 제2의 로트를 첨가하였다. 1.0 N 수성 HCl을 격렬하게 교반 중인 용액에 pH가 7이 될 때까지 첨가하였다. 침전물을 여과에 의하여 분리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (0.50 g, 0.95 mmol, 84% 총 수율). ESMS (m/z) ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 537/539 (M+H)⁺.

[0342]

실시예 15

[0343]

4-메틸-2-((((1R,2S)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)메톡시)벤조산



[0344]

[0345]

2-플루오로-4-메틸벤조산 (50 mg, 0.32 mmol) 및 N-((1S,2R)-2-(히드록시메틸)시클로펜틸)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미드 (141 mg, 0.324 mmol) 및 테트라히드로푸란 (3.24 ml)을 합하였다. 수산화나트륨 (미네랄 오일 중의 60%, 97 mg, 2.43 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시켰다. EtOAc로 희석하고, 유기 및 수성 상을 분리하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물 중의 10% 내지 100% 아세트 니트릴로 용출시키는 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 처리하였다. 원하는 분획을 수집하였다. 용매를 제거하고, 생성된 잔류물을 진공 하에서 50℃에서 건조시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 얻었다 (59.4 mg, 0.117 mmol, 36%). ESMS (m/z) 505 (M+H)⁺.

[0346]

하기 표 5의 화합물을 본질적으로 실시예 15에 대하여 상기 기재된 절차에 따라 생성하였다.

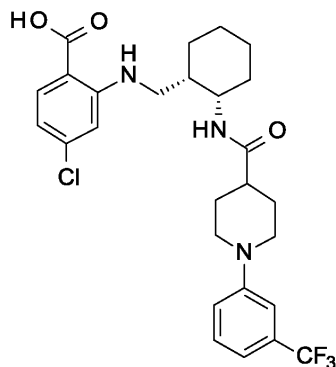
[0347] <표 5>

실시예 번호	화합물 명칭	구조	ESMS (<i>m/z</i>) (M+1) ⁺
16	2-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)메톡시)벤조산		481
17	4-클로로-2-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)메톡시)벤조산		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 525/527

[0348]

[0349] 실시예 18

[0350] 4-클로로-2-[[[(1*S*,2*S*)-2-[[1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르보닐]아미노]시클로헥실]메틸아미노]벤조산

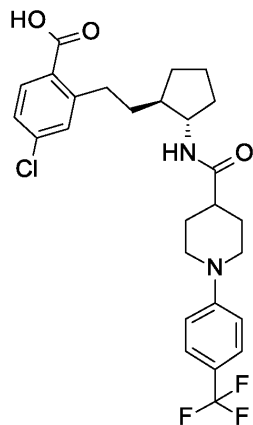


[0351]

[0352] 메틸 4-클로로-2-[[[(1*S*,2*S*)-2-[[1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르보닐]아미노]시클로헥실]메틸아미노]벤조에이트 (0.046 g, 0.083 mmol)를 테트라히드로푸란 (2 ml) 및 메탄올 (1 ml) 중에 용해시켰다. 물 중의 5 N 수산화나트륨 (1.00 ml, 5.00 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반하였다. 혼합물을 pH 7로 1 N 수성 염화수소 용액을 사용하여 산성화시켰다. 혼합물을 감압 하에서 ~3 ml의 부피로 농축시켰다. 고체를 여과에 의하여 수집하고, 고체를 물로 세정하였다. 고체를 진공 오븐 내에서 50℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (0.032 g, 71%). ESMS (*m/z*) (³⁵Cl/³⁷Cl) 538/540 (M+H)⁺.

[0353] 실시예 19

[0354] (±)-4-클로로-2-(2-(트랜스-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복스아미도)시클로펜틸)에틸)벤조산



[0355]

[0356]

메틸 4-클로로-2-(2-(트랜스-2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복사미도)시클로펜틸)에틸)벤조에이트 (0.046 g, 0.085 mmol)를 테트라히드로푸란 (2 ml) 및 MeOH (0.5 ml) 중에 용해시켰다. 수성 5M 수산화나트륨 (0.034 ml, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (5 ml)로 희석하고, 0.1M 수성 HCl을 적가하여 pH를 4로 조절하였다. 수성 층을 EtOAc (3×10 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수 (25 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 수집하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (0.041 g, 89%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 523/525 (M+H)⁺.

[0357]

생물학적 검정

[0358]

인간 mPGES-1 효소 억제 검정

[0359]

인간 mPGES-1 (인비트로젠(Invitrogen)TM (Cat# 97002RG, 클론 ID 6374722))을 pcDNA3.1로 서브클로닝시키고, HEK-293E 세포에서 일시적으로 발현시켰다. 마이크로솜은 공개된 방법에 기초하여 세포 펠릿으로부터 생성하였다 (Oullet et al., Purification and characterization of recombinant Microsomal Prostaglandin E Synthase-1, Protein Expression and Purification, 26 pp 489-495 (2002); and Thoren et al., Human Microsomal Prostaglandin E Synthase-1, *J. Biol Chem.* 278(25) pp 22199-22209 (2003)). 간략하게, 펠릿을 균질화 완충제 (15 mM 트리스-HCl, pH 8.0; 0.25 M 수크로스; 0.1 mM 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA); 1 mM 글루타티온) 중에 두고, 얼음 상에서 5×30 초 초음파처리하였다. 균질물을 5,000 × g에서 10 분 동안 4℃에서 원심분리하였다. 상청액 분획을 기울려 따르고, 벡만 퀵-시일(Beckman Quick-Seal)[®] 시험관에 로딩하고, 150,000 × g에서 90 분 동안 4℃에서 원심분리하였다. 상청액 분획을 기울려 따르기에 의하여 버리고, 펠릿을 검정 완충제 (10 mM 인산나트륨, pH 7.0; 10% 글리세롤; 2.5 mM 글루타티온; 킴플리트 프로테아제 억제제 카테일(Complete Protease Inhibitor Cocktail)TM (로슈(Roche))) 중에 재현탁시켰다. 단백질 농도는 피어스 쿠마지 플러스(Pierce Coomassie Plus)TM 시약을 사용하여 측정하였다.

[0360]

효소 검정의 경우, 마이크로솜을 검정 완충제로 희석하고, 14 μl/웰의 생성된 용액을 384 웰 검정 플레이트의 웰에 첨가하였다. 화합물 희석 플레이트 (Nunc Cat#249944)를 테칸(Tecan)_{MC384}TM 상에서 생성하고, 4 μl/웰을 검정 평판에 첨가하였다. 프로스타글란딘 H₂ (PGH₂)를 사용 직전에 검정 완충제로 희석하고, 14 μl/웰을 검정 플레이트에 첨가하였다. 최종 농도는 6.52 μg/ml 마이크로솜 및 1.67 μM PGH₂이었다. 실온에서 2.5 분 인큐베이션 후, 0.5 N HCl 중의 1 mg/ml SnCl₂의 2.5 μl/웰을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 5 μl의 중지된 반응을 45 μl의 0.1% 포름산을 함유하는 384 웰 플레이트에 옮기고, 플레이트를 -80℃에서 보관하였다. 플레이트를 PGE₂에 대한 표준 LC/MS 분석에 위하여 이전에 바이오시우스 라이프사이언시즈(Biocius Lifesciences)인 아질런트 테크놀로지즈(Agilent Technologies) (미국 01880 메사추세츠주 웨이크필드 소재)로 선적하였다. 데이터를 사용하여 IC₅₀ (μM)을 계산하였다. 실시예의 화합물은 100 nM 미만의 IC₅₀ μM 값으로 인간 mPGES-1을 억제하였다. 그러한 결과는 실시예 1의 화합물이 단리된 효소 제제에서 mPGES-1 효소의 유효한 억제제이라는 것을 입증하였다.

[0361]

아이코사노이드 선택성의 측정을 위한 세포계 검정

[0362]

인간 상피 폐 암종 세포주 A549는 ATCC (CCL-185)로부터 얻었으며, 세포 성장 배지 (케인(Kaighn) F12 세포 배

양 배지 + 10% 태아 소 혈청 (FBS)) 중에서 표준 5% CO₂ 가습 대기 하에서 37℃에서 유지하였다. 세포를 1:3에서 1주당 2회 계대접종시켰다.

[0363]

검정의 경우, 포스페이트 완충 염수 (PBS)로 1회 세정하고, 트립신(Trypsin)-EDTA로 1회 세정하여 플라스크로부터 세포를 수거하였다. 37℃에서 3-5 분 후, 세포를 세포 성장 배지 중에 현탁시키고, 2,000 rpm, 25℃에서 5 분 동안 원심분리하였다. 상청액을 흡인시키고, 세포 펠릿을 세포 성장 배지 중에 재현탁시켰다. 세포의 개수는 혈구계 상에서 PBS 및 트리판(Trypan) 블루 중에 희석시킨 세포의 분획을 계수하여 구하였다. 세포를 40,000/웰로 96 웰 팔콘 (Falcon) 플레이트 내에서 처치 전 24 시간에 플레이팅하였다. 화합물을 DMSO 중에 스크린 메이트(Screen Mates) 시험관 내에서 최종 농도의 100 배로 희석하였다. 배지를 세포로부터 제거하고, 새로운 배지 (90 μ l/웰)를 세포에 첨가하였다. 화합물을 1 μ l/웰, n = 2로 첨가하여 7종의 농도 각각을 얻었다. 세포를 화합물로 30 분 동안 37℃, 5% CO₂에서 전처리하였다. 프로스타글란딘 E₂ 생성은 세포 성장 배지 중에 최종의 10배로 희석시킨 재조합 인간 인터류킨 1 β (rhIL-1 β)의 첨가에 의하여 유발하였다. 10 μ l/웰 분액을 첨가하여 0.1 ng/ml의 최종 rhIL-1 β 농도를 얻었다. 처치 기간은 약 18 시간이었다. 상태조절된 배지를 v-바닥 폴리프로필렌 플레이트로 제거하였다. 상태조절된 배지를 제조업자의 프로토콜 (케이먼(Cayman))에 따라 특이성 효소 면역-검정 (EIA)에 의하여 PGE₂ 및 프로스타글란딘 I₂ (PGI₂)의 레벨에 대하여 검정하였다. 간략하게, 상태조절된 배지 (1 μ l)를 포획 항체로 코팅하고, 제조업자가 공급한 EIA 완충제 (49 μ l)를 함유하는 96 웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 트래이서를 EIA 완충제 (50 μ l)로 희석하였다. 검출 항체를 EIA 완충제 (50 μ l)로 희석하였다. 플레이트를 접착제 실링 필름으로 피복하고, 1 시간 동안 실온에서 케도 진탕기 상에서 100 rpm에서 인큐베이션하였다. 세정 완충제를 밀리포어(MILLIPORE) 정제수로 희석하고, 플레이트 세정기를 사용하여 플레이트를 5×350 μ l/웰로 세정하였다. 기질 (엘만(Ellman) 시약)을 밀리포어 정제수로 희석한 후, 플레이트에 200 μ l/웰로 첨가하였다. 실온에서 케도 진탕기 상에서 100 rpm에서 약 90-120 분 후, 플레이트를 A412에서 플레이트 판독기 상에서 판독하였다. PGE₂의 표준 곡선을 사용하여 샘플을 교정하였다. 실시예 1은 0.0053 μ M의 IC₅₀으로 그러한 검정에서 PGE₂ 형성을 억제하였다.

[0364]

인간 전혈 검정

[0365]

혈액을 건강한 지원 공여자로부터 나트륨 헤파린 바큐테이너(VACUTAINER) 시험관에 수집하였다. 공여자는 부분적으로 NSAID, 아스피린, 셀레브렉스(Celebrex)® 또는 글루코코르티코이드를 공여 2주 이내에 복용하지 않았다는 것의 확인에 기초하여 선택하였다. 모든 시험관/공여자를 250 ml 코닝(Corning) 원추형 원심분리 시험관에 풀링하고, 436.5 μ l/웰을 깊은 웰 폴리프로필렌 플레이트에 분배시켰다. 화합물을 DMSO 중에 최종의 100배로 희석하고, 4.5 μ l/웰을 2회 또는 3회 첨가하여 7 포인트 곡선을 얻었다. 혈액을 화합물로 37℃, 5% CO₂에서 가습 대기 중에서 전처리하고, 마이크로클라임 인바이런멘탈 마이크로플레이트(MicroClimb Environmental Microplate) 뚜껑으로 덮고, 30 분 후 1 mg/ml BSA/PBS 중의 5 mg/ml의 지질다당류 (LPS, 시그마(Sigma), 혈청형 0111:B4)의 용액의 9 μ l/웰을 첨가하여 100 μ g/ml의 최종 LPS 농도를 얻었다. 플레이트를 20-24 시간 동안 37℃, 5% CO₂에서 가습 대기 중에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 알루미늄 호일 뚜껑으로 단단히 밀폐시키고, 얼음 상에서 약 1 시간 동안 냉각시켰다. 그 후, 플레이트를 1,800 × g, 10 분, 4℃에서 에펜도르프(Eppendorf) 5810R 원심분리기로 원심분리하였다. 멸균 여과된 팁을 갖는 라이닌(Rainin) L200을 사용하여 세포층으로부터 혈장을 제거하고, v-바닥 폴리프로필렌 플레이트로 옮겼다. 100 μ l를 코스타(Costar) 클러스터 시험관 블록에 정량적으로 옮기고, 400 μ l/웰의 메탄올 중지 시약 및 내부 표준물, d₄-PGE₂, d₄-PGF_{2 α} 및 d₄-TXA₂ β 를 첨가하였다. 샘플을 5 분 동안 와류 처리하고, -20℃에서 적어도 1 시간 동안 두었다. 샘플을 10 분 동안 4,000 rpm에서 에펜도르프 5810R에서 원심분리하였다.

[0366]

고체 상 추출은 워터스 HLB 30 mg/층 96 웰 플레이트를 사용하여 진공 매니폴드 상에서 수행하였다: 단계 1, 매트릭스를 메탄올 (1 ml)에 이어서 물 중의 0.1% 포름산 (1 ml)으로 세정하고; 단계 2, 400 μ l 샘플을 물 중의 0.1% 포름산 (900 μ l)과 함께 적용하고, 5 분 동안 결합되도록 하고; 단계 3, 매트릭스를 물 중의 0.1% 포름산 (600 μ l)에 이어서 80/20 물/메탄올 (600 μ l)로 세정하고; 단계 4, 생성물을 2-500 μ l 부피의 EtOAc로 용출시키고; 단계 5, 샘플을 질소 하에서 건조시키고, 0.1% 포름산 (50 μ l)을 갖는 75/25 물/아세트ونی트릴 중에 재구성하였다. 생성물을 LC/MS/MS에 의하여 분석하였다. 실시예 1은 본 검정에서 0.0059±0.0034의 IC₅₀, n = 6, >95% 신뢰도로 PGE₂ 형성을 억제하였다. 그러한 결과는 실시예 1이 인간 전혈에서 PGE₂ 합성을 억제한다는 것을 뒷받침한다.