



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년01월31일
(11) 등록번호 10-1109348
(24) 등록일자 2012년01월17일

(51) Int. Cl.

C07D 491/044 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7008518

(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년11월12일

심사청구일자 2008년11월12일

(85) 번역문제출일자 2005년05월12일

(65) 공개번호 10-2005-0074609

(43) 공개일자 2005년07월18일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/035817

(87) 국제공개번호 WO 2004/043965

국제공개일자 2004년05월27일

(30) 우선권주장

60/425,947 2002년11월13일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20020119973 A1

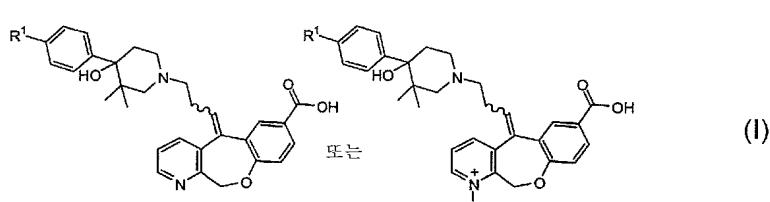
전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 정현아

(54) I . A. 탈수초성 염증 질환을 치료하기 위한 C C R 1 길항제

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물을 제공한다:



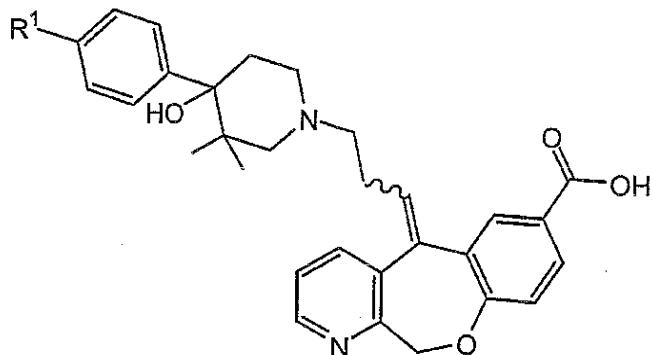
상기 식에서, R¹은 할로겐이다.

또한, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물 및 하나 이상의 화합물을 치료가 요망되는 환자에게 투여하는 것을 포함하여 질병 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 CCR1 길항제 활성을 갖는다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R^1 은 할로겐이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R^1 이 클로로, 플루오로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 3

제 2항에 있어서, R^1 이 클로로인 화합물.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제 조성물로서, 이러한 약제 조성물이 급성 또는 만성 염증 질환, 염증성 관절염, 염증성 탈수초성 질환, 아테롬성 경화증, 동맥경화증, 협착증, 허혈/재관류손상, 당뇨병, 건선, 염증성 장질환, 이식편 거부반응, 이식편대숙주 질환, 알레르기 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료에 사용되는, 약제 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 질환이 염증성 관절염인 약제 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 염증성 관절염이 류마티스 관절염인 약제 조성물.

청구항 7

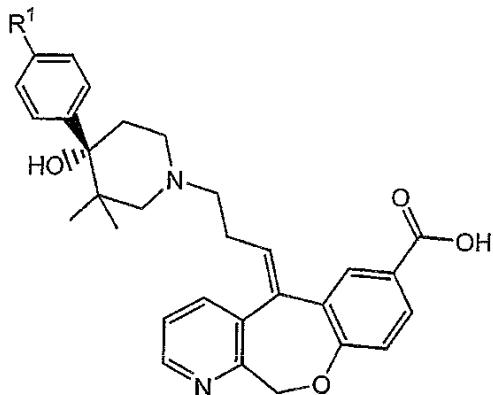
제 4항에 있어서, 상기 질환이 염증성 탈수초성 질환인 약제 조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 염증성 탈수초성 질환이 다발성 경화증인 약제 조성물.

청구항 9

하기 구조식을 갖는 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R^1 은 할로겐이다.

청구항 10

제 9항에 있어서, R^1 이 클로로, 플루오로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

제 10항에 있어서, R^1 이 클로로인 화합물.

청구항 12

제 9항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제 조성물로서, 이러한 약제 조성물이 급성 또는 만성 염증 질환, 염증성 관절염, 염증성 탈수초성 질환, 아테롬성 경화증, 동맥경화증, 협착증, 허혈/재관류손상, 당뇨병, 건선, 염증성 장질환, 이식편 거부반응, 이식편대 숙주 질환, 알레르기 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료에 사용되는, 약제 조성물.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 질환이 염증성 관절염인 약제 조성물.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 염증성 관절염이 류마티스 관절염인 약제 조성물.

청구항 15

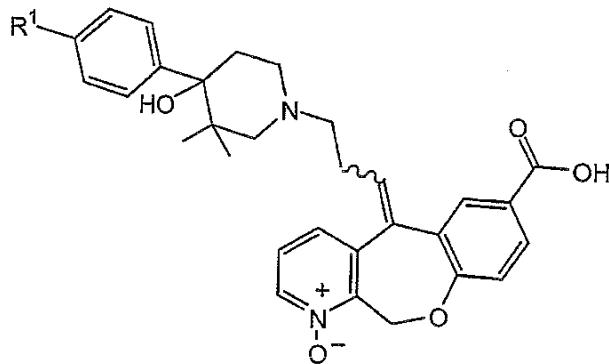
제 12항에 있어서, 상기 질환이 염증성 탈수초성 질환인 약제 조성물.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 염증성 탈수초성 질환이 다발성 경화증인 약제 조성물.

청구항 17

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R¹은 할로겐이다.

청구항 18

제 17항에 있어서, R¹이 클로로, 플루오로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 19

제 18항에 있어서, R¹이 클로로인 화합물.

청구항 20

제 17항 내지 제 19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제 조성물로서, 이러한 약제 조성물이 급성 또는 만성 염증 질환, 염증성 관절염, 염증성 탈수초성 질환, 아테롬성 경화증, 동맥경화증, 협착증, 혀혈/재관류손상, 당뇨병, 건선, 염증성 장질환, 이식편 거부반응, 이식편대숙주 질환, 알레르기 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료에 사용되는 약제 조성물.

청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 질환이 염증성 관절염인 약제 조성물.

청구항 22

제 21항에 있어서, 상기 염증성 관절염이 류마티스 관절염인 약제 조성물.

청구항 23

제 20항에 있어서, 상기 질환이 염증성 탈수초성 질환인 약제 조성물.

청구항 24

제 23항에 있어서, 상기 염증성 탈수초성 질환이 다발성 경화증인 약제 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

명세서

배경기술

[0001]

화학주성 시토킨 또는 케모카인은 T 림프구와 같은 백혈구의 다중 연계(lineage)의 동원(recruitment) 및 활성화를 촉진시키는 염증 유발 매개체의 일종이다. 케모카인은 활성화된 이후에 많은 종류의 조직 세포에 의해 방출될 수 있다. 염증 부위에서의 케모카인의 연속적인 방출은 만성 염증 상태의 이팩터 세포의 진행적 이동을 매개한다. 케모카인은 일차 구조와 관련되어 있으며, 이들은 S-S 결합을 형성하는 4개의 보존된 시스테인을 함유한다. 케모카인 종은 C-X-C 케모카인(α -케모카인)과 C-C 케모카인(β -케모카인)으로 불리워지는 2개의 주요 부분으로 나누어지며, 여기에서 첫 번째 2개의 보존된 시스테인은 각각 개재 잔기 또는 인접 잔기에 의해 분리된다[참조 : Baggiolini, M. and Dahinden, C. A., *Immunology Today*, 15:127-133 (1994)].

[0002]

케모카인 수용체는 신호 변환 작용의 일반적인 메카니즘을 반영하는 구조적 특징을 공유하고 있는 G 단백질-결합 수용체(GPCR)의 상위 분류이다[참고문헌 : Gerard, C. and Gerard, N. P., *Annu Rev. Immunol.*, 12:775-808 (1994); Gerard, C. and Gerard, N. P., *Curr. Opin. Immunol.*, 6:140-145 (1994)]. 보존된 특징은 친수성의 세포외 및 세포내 루프에 의해 연결되어 있는 원형질 막을 연결시키는 7개의 소수성 도메인을 포함하고 있다. 대부분의 1차 서열 상동성은 좀 더 다양한 친수성 부위와 함께 소수성의 막을 관통하는 부위에서 나타난다. 클로닝되어 발현된 C-C 케모카인에 대한 첫번째 수용체는 케모카인 MIP-1 α 및 RANTES와 결합한다. 따라서, 이 MIP-1 α /RANTES 수용체를 C-C 케모카인 수용체 1(또한 CCR-1 또는 CKR-1이라고도 부른다[참고문헌 : Neote, K., et al., *Cell*, 72:415-425 (1993); Horuk, R. et al., WO 94/11504, May 26, 1994; Gao, J.-I. et al., *J. Exp. Med.*, 177:1421-1427 (1993)])로 표기한다. 또한, CCR1은 케모카인 CCL2(MCP-1) CCL4(MIP-1 β), CCL7(MCP-3), CCL8(MCP-2), CCL13(MCP-4), CCL14(HCC-1), CCL15(Lkn-1), CCL23(MPIF-1)와 결합한다[참조: Murphy P.M. et al., International Union of Pharmacology. XXII. 케모카인 수용체에 대한 명명법: Pharmacol. Reviews, 52:145-176(2000)]. 단핵 세포의 지향 이동을 유도하는 RANTES 및 MIP-1 α 와 같은 케모카인의 능력과 순환하는 T-세포의 기억 군집은, 만성적인 염증 질환이 T 세포와 단핵 세포의 과정적인 침투를 특징으로 하기 때문에 케모카인과 이것의 수용체가 만성적인 염증 질환에서 중요한 역할을 할 수도 있다는 것을 암시하는 것이다[참조예 : Schall, T. et al., *Nature*, 347:669-71 (1990)].

[0003]

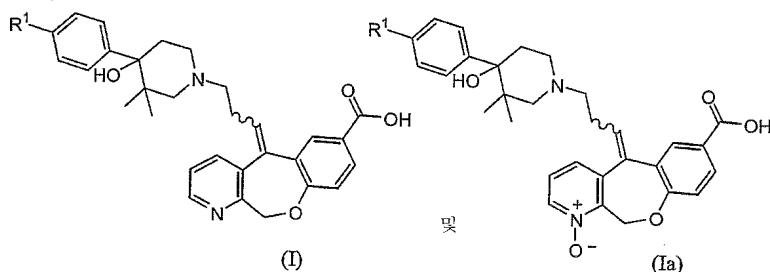
RANTES와 MIP-1 α 를 포함하는 C-C 케모카인 수용체(예컨대, CCR1)와 이의 리간드간의 상호작용의 소분자 길항제는 수용체-리간드 상호작용에 의해 "유발된" 유해한 염증 반응을 억제하기 위한 유용한 화합물일 뿐만 아니라 수용체-리간드 상호작용의 연구를 위한 유용한 도구도 제공한다.

[0004]

발명의 개요

[0005]

본 발명은 하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



〔0006〕

[0007]

상기 식에서, R^1 은 할로겐이다.

[0008]

본 발명은 또한 병원성 백혈구 동원, 병원성 백혈구 활성화 또는 병원성 백혈구 동원 및 활성화에 의해 특징되는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 본원에 기재된 유효량의 화합물을 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0009]

본 발명은 또한 본원에 기술된 화합물 및 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0010]

본 발명은 또한 치료 (완화적, 치유적 및 예방적 치료를 포함하는) 또는 진단시 본원에서 기술된 화합물의 용도, 및 본원에 기술된 바와 같은 특정 질환 또는 상태(예를 들어, 염증성 관절염(예를 들어, 류마티스 관절염), 염증성 탈수초성 질환(예를 들어, 경화증))의 치료를 위한 약제의 제조에서의 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

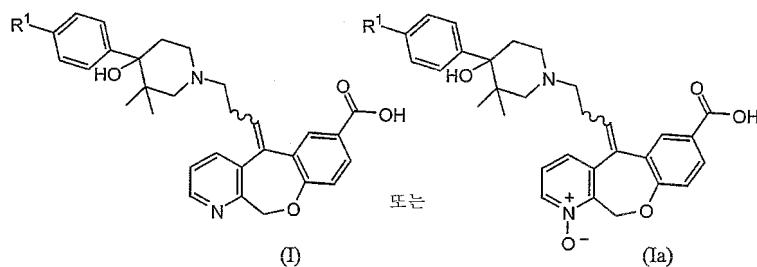
발명의 상세한 설명

[0011]

본 발명은 C-C 케모카인 수용체 1(CCR1)의 길항제인 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물 및 하나 이상의 이러한 화합물을 투여하는 것을 포함하여 질병 또는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 길항제 화합물은 리간드(예를 들어, CCL2(MCP-1), CCL3(MIP-1 α), CCL4(MIP-1 β), CCL5(RANTES), CCL7(MCP-3), CCL8(MCP-2), CCL13(MCP-4), CCL14(HCC-1), CCL15(Lkn-1), CCL23(MPIF-1)와 같은 케모카인 리간드)가 CCR1과 결합하는 것을 억제할 수 있다. 따라서, 백혈구 이동, 인테그린 활성화, 세포내 유리 칼슘[Ca⁺⁺]의 농도에서의 일시적 증가 및/또는 염증 유발 매개체의 과립 방출을 포함하는, 케모카인의 CCR1로의 결합에 의해 매개되는 과정 또는 세포 반응이 억제(전체적으로 또는 부분적으로 감소되거나 방지)될 수 있다.

[0012]

본 발명은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0013]

〔0014〕

상기 식에서, R^1 은 할로겐이다. 바람직하게는, 할로겐은 클로로, 브로모 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되다. 보다 바람직하게는 할로겐은 클로로이다.

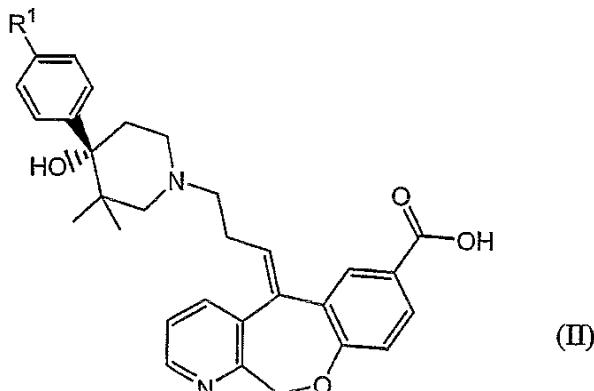
[0015]

본원에서 기술된 바와 같이, 화학식(I) 및 화학식(Ia)의 화합물은 라세미체로서 또는 실질적으로 순수한 거울상 이성질체(>99% 거울상 이성질체 과량)로서 제조될 수 있다. 화학식(I) 및 화학식(Ia)의 화합물의 입체 이성질체의 광학 배치는 칸-인글드-프레로그 (Cahn-Ingold-Prelog)의 (R),(S) 방법을 이용하여 정해진다 [참조예: J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4th Edition, Wiley Interscience, New York, pp. 109-111 (1992).]

[0016]

바람직한 구체예에서 화학식(1)의 화합물을 (S) -거울상 이성질체이며, 하기 구조식 또는 이의 대체화학식으로 허

용되는 염이다:



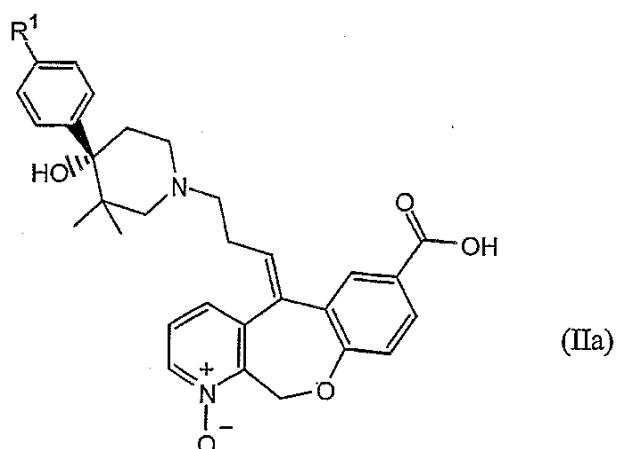
[0017]

[0018] 상기 식에서, R^1 은 할로겐이다.

[0019] 특히 바람직한 구체예에서, 화합물은 R^1 이 클로로인 화학식(II)의 화합물이다.

[0020]

다른 바람직한 구체예에서, 화학식(Ia)의 화합물은 하기 구조식을 갖는 (S)-거울상이성질체 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염이다:



[0021]

[0022] 상기 식에서, R^1 은 할로겐이다.

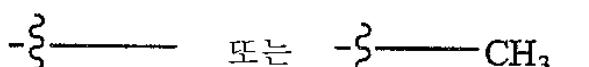
[0023] 특히 바람직한 구체예에서, 화합물은 R^1 이 클로로인 화학식(IIa)의 화합물이다.

[0024]

본 발명의 (S)- 및 (R)-거울상이성질체는 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 거울상 이성질체는 키랄 크로마토그래피 또는 재결정화를 사용하여 라세미체로부터 분해될 수 있다. 바람직하게는, (S)- 및/또는 (R)-거울상이성질체는 본원에서 기술된 바와 같이 입체특이적 합성법에 의해 제조된다.

[0025]

화합물의 구조식을 나타내기 위한 통상적인 방법에 따르면, 본원에 기술된 화합물 중 말단 메틸기는 말단에 " CH_3 "가 존재하거나 부재하여 직선으로서 나타낼 수 있다.



[0026]

본원에 기술된 화합물은 E-배치 및 Z-배치 이성질체로서 수득될 수 있다. 본 발명은 트리시클릭 부분이 이 분자의 나머지에 연결된 이중 결합 주위에 E-배치 및 Z-배치의 화합물 및 E-배치, Z-배치의 화합물 및 이의 혼합물을 사용하여 대상을 치료하는 방법을 포함함을 명백히 하고자 한다. 이에 따라, 본원에서 제시된 화학식에서, 기호 :



[0028]

[0029] 가 E-배치와 Z-배치 모두를 나타내기 위해 사용된다. 어느 한 배치가 다른 것보다 보다 큰 활성을 가질 수 있다. 바람직하게는, 피리딜 고리 및 피페리디닐 고리는 화학식(II) 및 화학식(IIa)에 도시된 바와 같은 시스 배치로 존재한다.

[0030]

본 발명은 기재된 화합물의 모든 이성질 형태 및 라세미 혼합물, 및 순수한 이성질체 및 이의 라세미 혼합물을 포함하는 혼합물로 대상을 치료하는 방법을 포함한다.

[0031]

본원에서 기술된 화합물은 제조되어 중성 화합물, 염, 에스테르, 아미드, 및/또는 전구약물로서 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 "약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 염, 에스테르, 아미드 및 전구약물"은 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 대상의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 이점/위험 비가 균형을 이루고, 의도하는 용도에 효과적인, 본원 발명의 염(예를 들어, 카르복실레이트 염, 아미노산 부가염), 에스테르, 아미드 및 전구약물 뿐만 아니라 경우에 따라 본원 발명의 화합물의 쓰비터이온(zwitterionic) 형태이다.

[0032]

본원에서 기술된 화합물의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 산부가염은 비독성 무기산, 예컨대, 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 불화수소산, 아인산 등으로부터 유도된 염, 및 비독성 유기산, 예컨대, 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐 치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 알칸디오산, 방향족산, 지방족산 및 방향족 셀론산 등으로부터 유도된 염을 포함한다. 이러한 산 부가염은 예를 들어, 셀페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 셀파이트, 비설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드겐포스페이트, 디하이드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 만넬레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠설포네이트, 툴루엔설포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트 및 메탄설포네이트 염을 포함한다. 또한, 아르기네이트, 글루코네이트, 갈락투로네이트 등과 같은 아미노산의 염이 고려된다[참조예: Berge S.M. 등, "Pharmaceutical Salts", J. Pharma. Sci., 66:1 (1977).]

[0033]

염기성 기(예를 들어, 아민)을 함유하는 화합물의 산부가염은 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 유리 염기 형태를 충분량의 목적하는 산과 접촉시켜 통상적인 방식으로 염을 생성하므로써 제조될 수 있다. 유리 염기 형태는 염 형태를 염기와 접촉시키고, 유리 염기를 통상적인 방식으로 분리시키므로써 재생될 수 있다. 화합물의 유리 염기 형태는 극성 용매 중에서의 용해도와 같은 특정 물성에 있어서 다소 염 형태와 다를 수 있다.

[0034]

약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 염기 부가염은 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민과 같은 적합한 금속 또는 아민으로 형성될 수 있다. 염기 부가 염에서 양이온으로서 사용하기에 적합한 금속의 예로는, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등이 포함된다. 염기 부가염에서 양이온으로서 사용하기에 적합한 아민으로는, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 디시클로헥실아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민 및 프로카인이 포함된다[참조예: Berge S.M. 등, "Pharmaceutical Salts", J. Pharma. Sci., 66:1 (1977).]

[0035]

산성 기(예를 들어, 카르복실산)를 함유하는 화합물의 염기 부가염은 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 유리 산 형태는 충분량의 목적하는 염기와 접촉하여 통상적인 방식으로 염을 생성할 수 있다. 유리 산 형태는 이 염 형태를 적합한 산과 접촉시키고, 통상적인 방식으로 유리 산을 분리시키므로써 재생될 수 있다. 화합물의 유리 산 형태는 극성 용매 중에서의 용해도와 같은 특정 물성에 있어서 염기 부가염 형태와 다소 다를 수 있다.

[0036]

용어 "전구약물"은 대사 과정 또는 그 밖의 과정에 의해 생체내(예를 들어, 동물에 투여된 후)에서 변형되어 예를 들어 혈액 중 가수분해에 의해 상기 화학식의 화합물을 수득할 수 있는 화합물을 나타낸다. 이에 대해서는 본원에서 참고 문헌으로 인용되는 문헌(T. Higuchi and V. Stell, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)에 충분히 논의되어 있다. 적합한 전

구약물에는 본원에 기재된 화합물의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 에스테르 및 아미드가 포함된다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 에스테르의 예에는 C₁-C₆ 알킬 에스테르가 포함된다. 특정 구체예에서, 알킬 에스테르의 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알킬기이다. 또한, 허용되는 알킬 에스테르는 C₅-C₇ 시클로알킬 에스테르 뿐만 아니라 아릴알킬 에스테르, 예컨대 벤질을 포함하나 이로 제한되는 것은 아니다. C₁-C₄ 에스테르가 바람직하다. 본 발명의 화합물의 에스테르는 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0037] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 아미드의 예에는 암모니아로부터 유도된 아미드, 일차 C₁-C₆ 알킬 아민 및 2차 C₁-C₆ 디알킬 아민(여기에서, 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄이다)이 포함된다. 2차 아민의 경우, 아민은 또한 하나의 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클의 형태로 존재할 수 있다. 암모니아로부터 유도된 아미드, C₁-C₃ 알킬 1차 아민 및 C₁-C₂ 디알킬 2차 아민이 바람직하다. 본 발명의 아미드 화합물은 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

조성물

[0039] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 함유하는 약제학적 및/또는 생리학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 임의의 바람직한 경로, 예컨대, 경구적으로, 국부적으로, 흡입(예를 들어, 기관지내, 비강내, 경구 흡입액 또는 비강내 점적액)에 의해, 직장 투여로, 경피적으로 또는 비경구적으로 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물(즉, 하나 이상의 화합물) 및 (하나 이상의) 적합한 담체, 희석제, 부형제, 애주번트 및/또는 방부제를 포함한다. 투여되는 화합물의 제형은 선택된 투여경로에 따라 달라질 것이다(예를 들어, 용액, 액체, 캡슐). 표준 약제학적 제형 기술이 사용될 수 있다[참조예: "Remington's Pharmaceutical Science," 18th Edition, Mack Publishing. (1990); Baker et al., "Controlled Release of Biological Active Agents" John Wiley and Sons(1986), 두 문헌의 내용 전부는 참고문헌으로 인용됨].

[0040] 조성물내 미생물의 존재는 여러가지 항세균 및/또는 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 알코올(예를 들어, 페놀, 벤질 알코올), 소르브산 등에 의해 억제될 수 있다. 또한, 등장제, 예를 들어, 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다.

[0041] 비경구 주입에 적합한 조성물은 생리학적으로 허용되는 무균성 수용액 또는 비수용액, 분산액, 혼탁액 또는 액체, 및 무균성 주사가능한 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 무균성 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매, 부형제 또는 비히클의 예에는 생리 염수, 포스페이트 완충 염수, 헤크 용액, 링거 락테이트 등, 에탄올, 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤 등), 식물성 오일(예컨대, 올리브유), 및 에틸 올레아이트와 같은 주사가능한 유기 에스테르, 또는 이들의 임의의 적합한 혼합물이 포함된다. 유동성은, 예를 들어, 렉시틴과 같은 코팅제를 사용하므로써, 분산액의 경우에 요구되는 입도를 유지시키므로써, 그리고, 계면활성제를 사용하므로써 조절될 수 있다. 주사가능한 약제학적 조성물의 장기간 흡수가 요망되는 경우, 흡수를 지연시키는 제(agent), 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴이 포함될 수 있다.

[0042] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태에는 예를 들어, 캡슐, 정제, 환약, 분말, 및 과립이 포함된다. 이러한 고체 투여 형태에 있어서, 활성 성분(즉, 하나 이상의 본 발명의 화합물)은 하나 이상의 담체 또는 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘과 같은 부형제; (a) 충전제, 또는 확장제, 예를 들어, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 실리식산(silicic acid), 폴리에틸렌글리콜 등; (b) 결합제, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 및 아카시아; (c) 흡습성 물질, 예를 들어, 글리세롤; (d) 봉해제, 예를 들어, 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 착물 및 탄산나트륨; (e) 용액 지연제, 예를 들어, 파라핀; (f) 흡수 촉진제, 예를 들어, 4차 암모늄 화합물; (g) 습윤화제, 예를 들어, 세틸 알코올, 및 글리세롤 모노스테아레이트; (h) 흡착제, 예를 들어, 카올린 및 벤토나이트; 및 (i) 윤활제, 예를 들어, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설레이트, 또는 이들의 혼합물과 혼합될 수 있다. 이러한 고체 조성물 또는 상기 기재된 바와 유사한 고체 조성물은 요망에 따라 연질 또는 경질 충전 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다.

[0043] 정제, 드라제, 캡슐, 환약 및 과립과 같은 고체 투여 형태는 장용 코팅제 또는 그 밖의 적합한 코팅제 또는 헬과 같은 코팅제 및 쉘(shell)로 제조될 수 있다. 여러 코팅제 및/또는 쉘이 당해 공지되어 있으며, 이들은 불

투명화제를 함유할 수 있고, 또한, 지연되는 방식으로 장내 일부에 활성 화합물 또는 화합물들을 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 내재 조성물의 예에는 중합성 물질 및 왁스가 있다. 또한, 활성 화합물은 경우에 따라, 예를 들어, 하나 이상의 상기 언급된 담체 또는 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태로 사용될 수 있다.

[0044] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용되는 에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 일릭서가 포함된다. 활성 성분 이외에, 액체 투여 형태는 적합한 담체 또는 부형제, 예컨대, 물 또는 그 밖의 용매, 가용화제 및 에멀젼화제, 예를 들어, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히 목화씨유, 땅콩유, 옥수수배오일, 올리브유, 캐스터유 및 참기름, 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 또는 이들 물질의 혼합물을 등이 포함된다. 요망에 따라, 조성물은 또한 습윤화제, 에멀젼화제, 혼탁화제, 감미제, 향미제 및/또는 가향제를 포함할 수 있다. 혼탁액은 혼탁화제, 예를 들어, 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가-아가, 트라가칸트 등을 함유할 수 있다. 혼탁화제의 혼합물이 요망에 따라 사용될 수 있다. 좌제(예를 들어, 직장 또는 질내 투여용)는 하나 이상의 본 발명의 화합물을, 적합한 비자극 부형제 또는 담체, 예컨대, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 체온에서는 액체 상태이나 실온에서는 고체 상태이고, 직장 또는 질내에서 녹아 활성 성분을 방출시키는 좌제용 왁스와 혼합하므로써 제조될 수 있다.

[0045] 국부 투여를 위한 투여 형태에는 연고, 분말, 스프레이 및 흡입제가 포함된다. 활성 성분은 적합한 조건(예를 들어, 무균 조건) 하에 생리학적으로 허용되는 담체와 혼합될 수 있으며, 임의의 방부제, 완충제 또는 추진제가 필요할 수 있다. 안과 제형, 눈 연고, 분말 및 용액이 또한, 예를 들어, 적합한 담체 또는 부형제를 사용하여 제조될 수 있다. 흡입을 위해서는, 화합물이 용해되어 투여를 위한 적합한 분배기(예를 들어, 분무기, 네뷸라이저 또는 가압식 에어로졸 분배기)에 적재될 수 있다.

[0046] 조성물 중의 활성 성분(하나 이상의 본 발명의 화합물)의 양은 약 0.1중량% 내지 약 99.9중량% 범위일 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분의 양은 약 10중량% 내지 약 90중량%, 또는 약 20중량 내지 약 80중량%이다. 단위 용량 제제는 1mg 내지 약 1000mg의 활성 성분, 바람직하게는 약 10mg 내지 약 100mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 또한, 경우에 따라, 조성물은 그 밖의 적합성 치료제, 예컨대, 테오필린, β -아드레날린성 기관지확장제, 코르티코스테로이드, 항히스타민제, 항알러지제, 면역억제제(예를 들어, 시클로스포린 A, FK-506, 프레드니손, 메틸프레드니솔론), 호르몬(예를 들어, 아드레노코르티코트로프 호르몬(ACTH)), 시토킨(예를 들어, 인터페론(예를 들어, IFN β -1a, IFN β -1b)) 등을 함유할 수 있다.

[0047] 일 구체예에서, 본 조성물은 (S)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리덴}-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산 및 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 다른 구체예에서, 조성물은 사실상 (R)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리덴}-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산을 함유하지 않는다(약 98% 이상 또는 약 99% 이상의 거울상이성질체 과량의 (S)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리덴}-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산을 함유한다).

[0048] 또 다른 구체예에서, 조성물은 (S)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리덴}-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산, (R)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리덴}-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산 및 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 일 구체예에서, 조성물은 라세미 5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리덴}-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산을 포함한다. 일 구체예에서, (S)-거울상이성질체:(R)-거울상이성질체(w/w)은 적어도 약 2:1, 약 5:1, 약 10:1, 약 20:1 또는 약 50:1이다.

[0049] 일 구체예에서, 조성물은 (S)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리덴}-1-옥시-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산 및 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 일 구체예에서, 조성물은 (R)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리덴}-1-옥시-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산을 함유하지 않는다(약 98% 이상 또는 약 99% 이상의 거울상이성질체 과량의 (S)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리덴}-1-옥시-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르

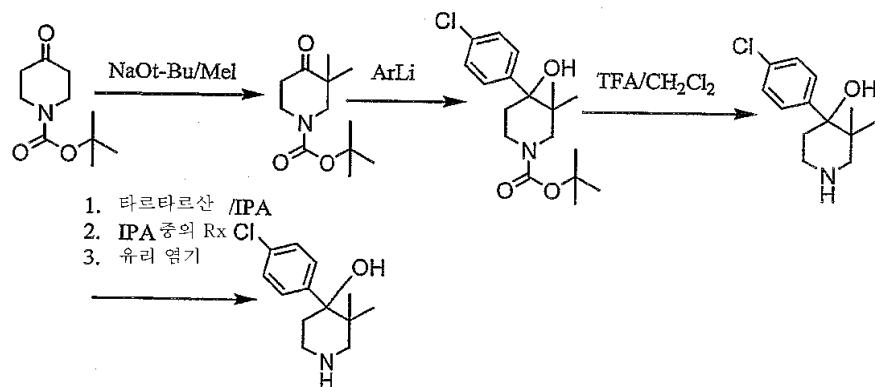
복실산을 함유한다).

[0050]	또 다른 구체예에서,	조성물은
	(S)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-페리딘-1-일]-프로필리덴}-1-옥시-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산, (R)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-페리딘-1-일]-프로필리덴}-1-옥시-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산 및 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 일 구체예에서, 조성물은 라세미 5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-페리딘-1-일]-프로필리덴}-1-옥시-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산을 포함한다. 일 구체예에서, (S)-거울상이성질체:(R)거울상이성질체(w/w)은 적어도 약 2:1, 약 5:1, 약 10:1, 약 20:1 또는 약 50:1이다.	
[0051]	치료 방법	
[0052]	본 발명은 케모카인 또는 케모카인 수용체 기능에 의해 매개되는 만성 및 급성 염증 질환을 포함하는 병원성 백혈구 동원, 활성화 또는 동원 및 활성화와 관련된 질병 또는 질환을 치료(예를 들어, 완화, 치료, 예방)하는 방법에 관한 것이다.	
[0053]	본원에서 사용되는 "병원성 백혈구 동원, 활성화 또는 동원 및 활성화"는 치료되어야 하는 상태, 과정 또는 질병 또는 질환의 결과에 기여하는 백혈구 동원(예를 들어, 염증 또는 손상에서의 백혈구 축적) 및/또는 활성화(예를 들어, 백혈구가 이펙터 기능을 수행하는 생리학적 상태)를 나타낸다. 예를 들어, 다발성 경화증을 앓고 있는 대상에 있어서, 중추신경계내 T 세포의 동원 및/또는 활성화는, 동원되고 활성화된 T 세포가 질병의 탈수초성 특성에 기여하기 때문에, "병원성 백혈구 동원, 병원성 백혈구 활성화 또는 병원성 백혈구 동원 및 활성화"로 간주된다. 유사하게, 류마티스 관절염을 앓고 있는 대상에 있어서, 관절(예를 들어, 활액 또는 활액조직) 내 T 세포의 동원 및/또는 활성화는, 동원되고 활성화된 T 세포가 류마티스 관절염의 조직 파괴 특성에 기여하기 때문에 "병원성 백혈구 동원, 병원성 백혈구 활성화 또는 병원성 백혈구 동원 및 활성화"로 간주된다.	
[0054]	본원에서 기술된 방법에 따라 치료될 수 있는, 병원성 백혈구 동원, 병원성 백혈구 활성화 또는 병원성 백혈구 동원 및 활성화에 의해 특징되는 질병 및 질환에는 예를 들어, CCL2(MCP-1), CCL3(MIP-1 α), CCL4(MIP-1 β), CCL5(RANTES), CCL7(MCP-3), CCL8(MCP-2), CCL13(MCP-4), CCL14(HCC-1), CCL15(Lkn-1), 및/또는 CCL23(MIPF-1) 반응성 세포, 예컨대 T 세포, 단핵구 또는 호산구의 존재에 의해 특징되는 급성 및 만성 염증 질환이 포함된다. 이러한 질병 또는 질환의 예에는 염증성 관절염(예를 들면, 류마티스 관절염), 염증성 탈수초성 질환(예를 들어, 다발성 경화증), 아테롬성경화증, 동맥경화증, 협착증, 허혈/재판류손상, 당뇨병(예를 들면, 당뇨병 타입1), 건선, 궤양성 대장염 및 크론병과 같은 염증성 장질환, 이식된 기관 및 조직의 거부반응(급성 또는 만성)(예를 들면, 급성 타가이식 거부반응, 만성 타가이식 거부반응), 이식편대숙주 질환 뿐만 아니라 알레르기 및 천식을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 본원에 기술된 방법을 사용하여 치료(예방치료 포함)될 수 있는 비정상적인 백혈구의 동원 및/또는 활성화와 관련된 그 밖의 질환으로는 바이러스(예를 들어, 사람 면역 결핍 바이러스(HIV)), 세균 또는 진균 감염과 관련된 염증 질환, 예컨대 AIDS 관련 뇌염, AIDS 관련 반점구진성 발진, AIDS 관련 간질성 폐렴, AIDS 관련 장질환, AIDS 관련 문맥주위의 간염 및 AIDS 관련 사구체성 신염이 있다. 본 발명의 방법은 치료가 필요한 대상에게 본원에 기재된 유효량의 화합물(예를 들면, 하나 이상의 화합물)을 투여하는 것을 포함한다.	
[0055]	본원에서 사용되는 "염증성 탈수초성 질병"은 중추신경계 조직의 탈수초에 의해 특징되는 급성 및 만성 염증 질환이다. 염증성 탈수초 질병은 급성 염증성 탈수초 질병, 예를 들어, 급성 산재성 뇌척수염, 길랑-바레 증후군 또는 급성 출혈성 백질뇌염일 수 있다. 다른 구체예에서, 염증성 탈수초 질병은 만성 염증성 탈수초 질병, 예를 들어, 다발성 경화증, 만성 염증성 탈수초 다발성신경근병일 수 있다.	
[0056]	바람직한 구체예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상에서 유효량의 화학식(I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 다발성 경화증을 치료하는 방법을 제공한다. 다발성 경화증은 다양하게 드러나며, 다발성 경화증의 임상적 과정은 4가지 분류로 나뉘어질 수 있다: 재발 완화형, 일차 진행형, 이차 진행형 및 진행 재발형. 본 발명의 방법은 상기 인지된 각각의 임상 과정으로 나타나는 다발성 경화증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 신경성 손상의 진행을 지연 또는 예방하기 위해 다발성 경화증이 진행 과정에 있는 환자에게 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 재발 완화형, 2차 진행형 또는 진행 재발형 다발성 경화증이 있는 대상에게 재발을 억제(예를 들어, 급성 발작)하기 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 재발 완화형 다발성 경화증이 있는 환자에게 질병의 완화 단계 동안에 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 투여될 수 있다.	

- [0057] 본원에서 사용된 "염증성 관절염"은 면역계가 관절내 염증을 유발하거나 악화시키는 관절의 질병을 나타내며, 류마티스 관절염, 연소성 류마티스 관절염 및 척추골관절염, 예컨대 강직성 척추염, 반응성 관절염, 라이터 증후군, 건선성 관절염, 건선성 척추염, 장병증성 관절염, 장병증성 척추염, 유년기발병 척추골관절염, 및 미분화 척추골관절염이 포함된다. 염증성 관절염은 일반적으로 백혈구에 의한 활액 조직 및/또는 활액의 침윤에 의해 특징된다.
- [0058] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상에게 유효량의 화학식(I), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0059] "대상"은 바람직하게는 조류 또는 포유 동물, 예컨대 사람(호모 사피엔스)이나, 수의적 치료가 요망되는 동물(예를 들어, 애완 동물(예컨대, 동물, 고양이 등), 가축(예를 들어, 소, 양, 닭, 돼지, 말 등), 실험용 동물(예를 들어, 래트, 마우스, 기니아 피그 등))일 수 있다.
- [0060] 화합물의 "유효량"은 수용체(예를 들어, CCR1)로의 케모카인의 결합을 억제하여, 이로써 병원성 백혈구 동원, 병원성 백혈구 활성화 또는 병원성 백혈구 동원 및 활성화와 관련된 질병을 갖는 대상에서 결합에 의해 매개되는 하나 이상의 과정을 억제하는 양이다. 이러한 과정의 예에는 백혈구 이동, 인테그린 활성화, 세포내 유리 칼슘[Ca²⁺] 농도의 일시적 증가 및 염증유발 매개체의 과립 방출을 포함한다. 화합물의 "유효량"은 목적하는 치료적 및/또는 예방적 효과를 달성할 수 있는, 병원성 백혈구 동원, 병원성 백혈구 활성화 또는 병원성 백혈구 동원 및 활성화와 관련된 질병과 관련된 증상을 억제 또는 감소시키는 양이다.
- [0061] 개체에게 투여되는 화합물의 양은 질병의 타입 및 중증도, 및 성별, 체중 및 약물 내성과 같은 개체의 특성에 따를 것이다. 또한, 질병의 정도, 중증도 및 유형에 따를 것이다. 당업자들은 이러한 인자 및 그 밖의 인자에 따라 적합한 용량을 측정할 수 있을 것이다. 또한, 케모카인 수용체 기능에 대한 길항제가 하나 이상의 추가의 치료제, 예컨대, 테오필린, β -아드레날린성 기관지확장제, 코르티코스테로이드, 항히스타민제, 항알러지제, 면역억제제(예를 들어, 시클로스포린 A, FK-506, 프레드니손, 메틸프레드니솔론), 호르몬(예를 들어, 아드레노코르티코트로포 호르몬(ACTH)), 시토킨(예를 들어, 인터페론(예를 들어, IFN β -1a, IFN β -1b) 등과 함께 투여될 수 있다.
- [0062] 본 발명의 화합물이 또 다른 치료제와 함께 투여되는 경우, 화합물 및 치료제는 약리학적 활성이 중복되게 하는 방식으로 예를 들어, 동시에 또는 연속해서 투여될 수 있다.
- [0063] 본 발명의 화합물은 예를 들어, 캡슐, 혼탁액 또는 정제로 경구적으로 또는 비경구적 투여에 의한 경로를 포함하는 임의의 적합한 경로에 의해 투여될 수 있다. 비경구적 투여에는, 예를 들어, 전신 투여, 예컨대, 근육내, 정맥내, 피하 또는 복강내 주입을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 치료되는 질병 또는 상태에 따라, 경구적으로(예를 들어, 식이요법), 경피적으로, 국소적으로, 흡입(예를 들어, 기관지내, 비강내, 경구 흡입 또는 비강내 점적액)에 의해 투여되거나, 또는 직장 투여될 수 있다. 경구 투여 또는 비경구 투여가 투여의 바람직한 형태이다. 본 발명의 화합물은 약제학적 또는 생리학적 조성물의 일부로서 개체에 투여될 수 있다.
- [0064] 본 발명의 화합물의 활성은 적합한 검정, 예컨대, 수용체 결합 검정 또는 화학주성 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 실시예에서 기술되는 바와 같이, MIP-1 α 결합에 대한 소분자 길항제는 THP-1 세포 막을 이용하여 검정되었다. 구체적으로, THP-1 세포 막에 대한 ¹²⁵I-MIP-1 α 결합을 모니터링하는 고전송 수용체 결합 검정을 MIP-1 α 의 결합을 블록킹하는 소분자 길항제를 동정하는 데 사용되었다. 또한, 본 발명의 화합물은 케모카인(예를 들어, CCL2(MCP-1), CCL3(MIP-1 α), CCL4(MIP-1 β), CCL5(RANTES), CCL7(MCP-3), CCL8(MCP-2), CCL13(MCP-4), CCL14(HCC-1), CCL15(Lkn-1), CCL23(MPIF-1))의 이의 수용체(CCR-1)로의 결합에 의해 유발되는 활성화 단계, 예컨대, 화학주성, 인테그린 활성화 및 과립 매개체의 방출을 억제하는 능력에 의해 동정될 수 있다. 또한, 이를 화합물은 HL-60 세포, T-세포, 말초혈 단핵구 세포 또는 호산구의 케모카인(예를 들어, CCL2(MCP-1), CCL3(MIP-1 α), CCL4(MIP-1 β), CCL5(RANTES), CCL7(MCP-3), CCL8(MCP-2), CCL13(MCP-4), CCL14(HCC-1), CCL15(Lkn-1), CCL23(MPIF-1)) 유도된 화학주성을 블록킹하는 능력에 의해 동정될 수 있다.
- [0065] 실시예

[0066]

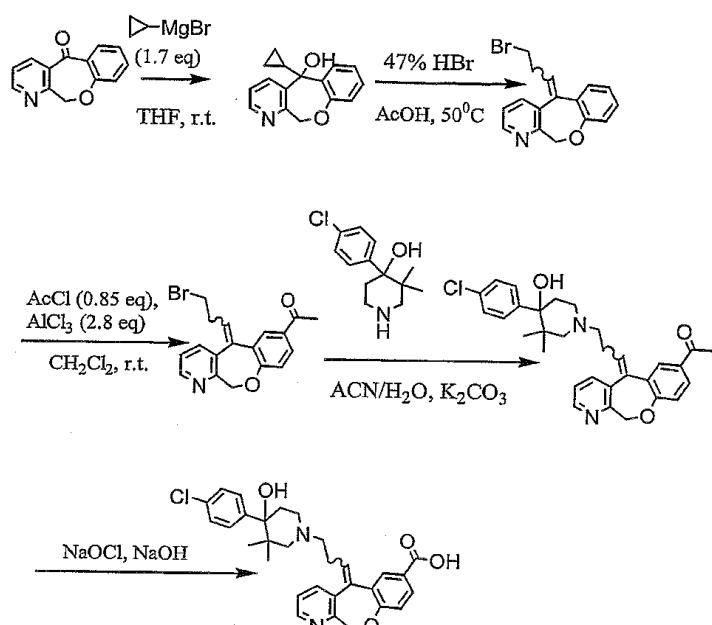
도해 1



[0067]

[0068]

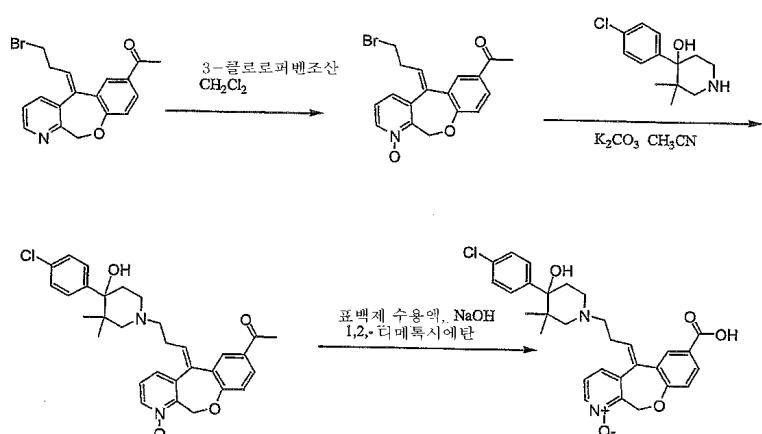
도해 2



[0069]

[0070]

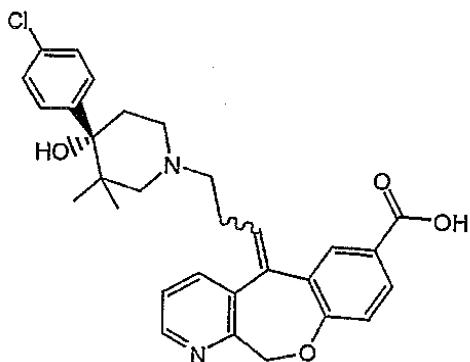
도해 3



[0071]

[0072]

실시예 1



[0073]

[0074]

(S)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리덴}-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산

[0075]

단계 1: 3,3-디메틸-4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르

[0076]

자석 교반기, 응축기 및 커다란 10°C의 수조가 구비되어 있는, 견조된 2L 가지 두개 달린 둥근 바닥 플라스크에 4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(125g, 628mmol) 및 무수 테트라하이드로푸란(1L)을 첨가하였다. 형성된 황색 용액에 메틸 요오다이드(85mL, 1365mmol)을 첨가하였다. 이후, 나트륨 t-부톡사이드(150g, 1560mmol)를 30분 동안에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 발열율을, 특히 첨가 개시 시에 검출하였다. 반응 혼합물을 온화하게 환류시켜 가온시키고, 이 속도는 염기 첨가 속도에 의해 조절하였다. 혼합물을 추가 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 오일성 잔류물을 NH₄Cl/물(500mL)로 처리하고, 에테르(3x200mL)로 추출하였다. 합친 유기물질을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 실리카 젤의 짧은 플러그를 통해 여과시켰다. 용매를 진공 하에 제거하자, 형성되는 황색 오일이 결정화되기 시작하였다. 고진공 하에서 밤새 방치시켰다. 혼합물을 헥산(50-100mL) 중에서 슬러리화시키고, 1분 동안 음파처리하였다. 황색 고형물을 여과에 의해 수거하고, 헥산(100mL)으로 세척하였다. 3,3-디메틸-4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 3차 부틸 에스테르의 제 1 수득물을 황색 고형물로서 수득하였다[참조: preparation of (37) in Vice, S. et al., J. Org. Chem., 66:2487-2492(2001)].

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.13 (s, 6 H), 1.49 (s, 9 H), 2.49 (t, 2 H), 3.43 (br s, 2 H), 3.73 (t, 2 H).

[0077]

단계 2: 4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르

[0078]

가지 두개 달린 2L 둥근 바닥 플라스크에 두개의 125mL 적하 깔대기 및 하나의 교반 막대를 장착시켰다. 이 어셈블리를 무수 질소 하에서 화염 건조시켰다. 플라스크에 THF(70mL) 및 4-브로모-클로로벤젠(33.7g, 176mmol, 2.5당량)을 충전시켰다. 형성된 용액을 드라이 아이스/아세톤 배쓰(bath) 중에서 -78°C로 냉각시켰다. 적하 깔대기 중 하나에 부틸리튬(헥산 중의 2.5M, 70mL, 175mmol, 2.5당량)을 캐뉼라를 통해 첨가하였다. 이 부틸리튬 용액을 1시간에 걸쳐 냉각된 THF 용액에 서서히 첨가하였다. 추가의 0.5시간 동안 계속 교반하여 백색의 혼탁액을 얻었다. THF(100mL) 중의 3,3-디메틸-4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(16.0g, 70.5mmol, 1 당량)의 용액을 제조하고, 이를 1.75시간에 걸쳐 제 2 적하 깔대기를 통해 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 형성된 혼합물을 2시간 동안 -78°C에서 교반하였고, 이후 반응은 TLC 분석에 의해 실질적으로 완료된 것으로 나타났다. 포화된 NH₄Cl(150mL) 수용액을 첨가하고, 반응물이 실온까지 가온되게 하였다. 물(150mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(2 +1L)로 추출하였다. 합친 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 고체 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄시키고, 여과하였다. 상청액을 농축시키고, 에테르로 분쇄시켰다. 이후, 형성된 상청액을 에테르/석유 에테르로 분쇄시켰다. 형성된 고형물을 합쳐 회백색 고형물로서 4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0080] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.82 (s, 6 H), 1.34 – 1.44 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 2.67 (ddd, 1 H), 3.10 – 3.70 (m, 3 H), 4.00 – 4.30 (m, 1H), 7.31 (d, 2 H), 7.39 (d, 2 H).

[0081] 단계 3: 4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페리딘-4-올

[0082] 메틸렌 클로라이드(300mL) 중의 4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-카르복실산 3차 부틸 에스테르(10.42g, 30.7mmol)의 냉각된(0°C) 용액에, 1.25시간에 걸쳐 트리플루오로아세트산(60mL)을 서서히 첨가하였다. 형성된 황색 용액을 추가의 1.5시간 동안 0°C 에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(1.2L) 중에 용해시키고, 수산화나트륨 수용액(1N, 150mL)으로 세척하였다. 수성층을 추가의 에틸 아세테이트(200mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 형성된 고체 잔류물을 에테르로 분쇄시켜 회백색 고형물로서 4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페리딘-4-올을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 0.73 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H), 1.42 (ddd, 1 H), 2.36 (d, 1 H), 2.61 (ddd, 1 H), 2.91 (br dd, 1 H), 3.08 – 3.19 (m, 2 H), 7.26 – 7.32 (m, 2 H), 7.44 – 7.50 (m, 2 H).

[0083] MS m/z: 240 (M + 1).

[0084] 단계 4: (S)-4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페리딘-4-올

[0085] 육안으로 깨끗한 5L의 가지 셋 달린 플라스크에 상부 교반기를 장착시키고, 20분 동안 질소로 풀려싱시켰다. 라세미 4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페리딘-4-올(202g, 843mmol), L-(+)-타르타르산(114g, 759mmol) 및 4040mL의 9:1 부타논:물 혼합물을 상기 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 가열 환류시켰다. 물(202mL)을 45분에 걸쳐 (부타논: 물 = 6:1의 비율로) 나누어 첨가하여 고체 혼합물을 완전히 용해시켰다. 추가 45분 동안 계속 환류시키고, 이후, 열원을 제거하고, 플라스크를 밤새 서서히 실온으로 냉각되게 하였다. 고형물을 흡입 여과에 의해 제거하고, 진공 하에 약 3일 동안 건조시켜 L-(+) 타르트레이트 염으로서 S-거울상이성질체를 수득하고, 이를 1M NaOH와 메틸렌 클로라이드 사이에 분배시켜 (염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켜) 유리 염기를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 0.73 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H), 1.42 (ddd, 1 H), 2.36 (d, 1 H), 2.61 (ddd, 1 H), 2.91 (br dd, 1 H), 3.08 – 3.19 (m, 2 H), 7.26 – 7.32 (m, 2 H), 7.44 – 7.50 (m, 2 H).

[0086] MS m/z: 240 (M + 1).

[0087] 단계 5: 5-시클로프로필-5,11-디히드로[1]벤조세피노[2,3-b]피리딘-5-올

[0088] 건조된 2L 들이 가지 셋달린 둥근 바닥 플라스크에 자석 교반 막대, 유리 스탑퍼, 고무 격벽 및 아르곤 유입구를 장착시켰다. 아르곤 분위기 하에서, 50.0g의 5,11-디히드로[1]벤조세피노[3,4-b]피리딘-5-온(이노우(Inoue) 등의 방법(Synthesis 1:113-116(1997)에 따라 제조됨)(0.24mol) 및 500mL의 무수 테트라히드로푸란을 플라스크에 첨가하고, 플라스크를 얼음 배쓰로 냉각시켰다. 새로 제조된 시클로프로필마그네슘 브로마이드 테트라히드로푸란 용액(50.0g의 시클로프로필마그네슘 브로마이드는 400mL의 무수 테트라히드로푸란 중에서 시클로프로필 브로마이드(0.41mole)과 12.0g의 마그네슘 조각(0.49mole)으로부터 제조되었다)을 5분 동안에 걸쳐 주사바늘로 도입하였다. 얼음 배쓰를 제거하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 500mL의 포화된 염화암모늄 용액에 서서히 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL x 2)로 추출하고, 합친 유기 추출물을 300mL의 포화된 염산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다(흡인기 진공, 약 30°C). 잔류 고형물에 150mL의 1:1(v/v) 헥산-에틸 아세테이트 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 음파 처리하고, 여과하고, 1:1(v/v) 헥산-에틸 아세테이트 혼합물로 세척하여 연황색 고형물로서 상기 표제 화합물을 수득하였다.

[0089] 단계 6: 5-(3-브로모프로필리덴)-5,11-디히드로[1]벤조세피노[2,3-b]피리딘

[0090] 자석 교반 막대가 구비된 2L 에그플랜트(eggplant) 플라스크에 75.0g의 5-시클로프로필-5,11-디히드로[1]벤조세 피노[2,3-b]피리딘-5-올(0.30mole) 및 75mL의 아세트산을 첨가하였다. 용액을 물(약 10°C)로 냉각시키고,

120mL의 47% 브롬화수소산 수용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C로 가온시키고, 1시간 동안 교반하고, 약 200mL로 증발시켰다(진공 흡인기, 약 50°C). 반응 혼합물을 1500mL의 포화된 중탄산나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트(800mL x 2)로 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 500mL의 포화된 염화나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다(진공 흡인기, 약 30°C). 오일성 잔류물을 5:1 내지 4:1(v/v)의 헥산-에틸 아세테이트 혼합물로 용리되는 500g의 실리카겔 60 상에서 크로마토그래피하였다. 용리액을 증발시켜 상기 표제 화합물을 얇은 황색 오일로서 수득하였다.

[0091] 단계 7: 7-아세틸-5-(3-브로모프로필리텐)-5,11-디히드로[1]벤조세페노[2,3-b]페리딘

[0092] 건조된 3L의 가지 셋 달린 등근 바닥 플라스크에 자석 교반 막대, 유리 스탑퍼, 고무 격벽 및 아르곤 유입구를 장착시켰다. 아르곤 분위기 하에서, 94.0g의 5-(3-브로모프로필리텐)-5,11-디히드로[1]벤조세페노[2,3-b]페리딘(0.30mole) 및 900mL의 무수 디클로로메탄을 플라스크에 첨가하고, 플라스크를 열음 배쓰로 냉각시켰다. 이 용액에 78.5g의 염화알루미늄(0.83mol)을 서서히 첨가한 후, 17.8mL의 아세틸 클로라이드(0.25mole)을 첨가하고, 이 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1500g의 열음에 붓고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(400mL x 3)로 추출하였다. 디클로로메탄층 및 유기 추출물을 합치고, 1L의 포화된 중탄산나트륨 수용액 및 1L의 염화나트륨 수용액으로 연속해서 세척하였다. 유기 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다(진공 흡인기, 약 30°C). 오일성 잔류물을 5:1 내지 1:1(v/v)의 헥산-에틸 아세테이트 혼합물로 용리되는 800g의 실리카겔 60 상에서 크로마토그래피하였다. 용리액을 증발시켜 상기 표제 화합물을 얇은 황색 고형물로서 수득하였다.

[0093] 단계 8: (S)-1-(5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리텐}-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-일)-에타논

[0094] 아세토니트릴(200mL) 및 물(50mL) 중의 (S)-4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페리딘-4-올(5.50g, 22.94mmol)의 혼탁액에 탄산칼륨(7.17g, 51.9mmol)을 첨가한 후, 고체 1-[5-(3-브로모-프로필리텐)-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-일]-에타논(6.30g, 17.3mmol)을 첨가하였다. 이 불균질 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하고, 50°C로 가온시키고, 13시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 아세토니트릴을 감압 하에 제거하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(750mL)로 추출하고, 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(3:1 에틸 아세테이트:헥산)에 의해 정제하여 (S)-1-(5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리텐}-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-일)-에타논을 회백색 고형물로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.6-0.9 (6H, d), 1.2-1.6 (4H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.8 (2H, d), 5.3 (2H, brs), 6.25 (1H, t), 6.85 (1H, d), 7.27-7.4 (6H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.0 (1H, d), 8.5 (1H, d).

MS m/z: 517 (M + 1).

[0095] 단계 9

[0096] 단계 9

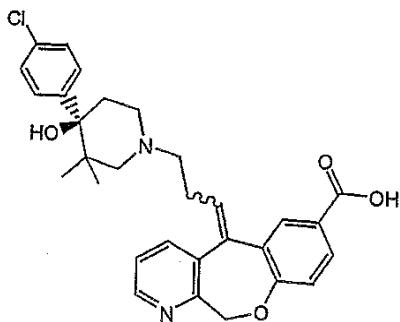
[0097] 단계 8의 생성물(500mg, 0.969mmol), NaOH(물 중의 2M, 4.84mmol, 2.42mL), 하이포아염소산나트륨(4% 입수가능한 염소, 3.6mmol) 및 DME(10vols, 5mL)를 25mL 등근 바닥 플라스크에 충전시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 12시간 후, 중이황산나트륨(5mL, 포화된 수용액)을 첨가하고, 반응물을 에틸 아세테이트(4x5mL)로 추출하고, 유기층을 합치고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켜 500mg(96% 수율)의 황색 고형물을 수득하였다. 이 고체를 물(20vols, 10mL)에 용해시키고, 아세트산을 사용하여 pH 6.15로 산성화시켰다. 산성화시, 크림색의 고형물이 침전되었고, 이 고형물을 여과하고, 진공 오븐내에 약 이를 동안 두어 상기 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.75 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 1.63 (d, 1 H), 2.49 – 2.66 (m, 2 H), 2.70 – 2.89 (m, 2 H), 2.99 – 3.23 (m, 5 H), 5.10 – 5.50 (brs, 2 H), 6.15 (t, 1 H), 6.75 (d, 2 H), 7.25 – 7.31 (m, 2 H), 7.39 – 7.47 (m, 2 H), 7.71 – 7.81 (m, 2 H), 7.98 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H).

MS m/z: 519 (M + 1).

[0099]

실시예 2



[0100]

[0101]

(R)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-하이드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리텐}-5,11-디하드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산

[0102]

파트 1: (R)-4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페리딘-4-올

[0103]

라세미 4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페리딘-4-올(0.500g, 2.086mmol)을 최소량의 고온 이소프로필 알코올(약 5mL)에 용해시켰다. 이 고온 용액을 면 플러그를 통해 여과시키고, 이소프로필 알코올(약 3mL) 중의 (1S)-(+)-10-캄포르설론산(0.484g, 2.086mmol)의 용액에 옮겼다. 이 혼합물을 수분 동안 격렬하게 교반하자, 두꺼운 침전물이 형성되었고, 이를 0.25시간 동안 실온으로 냉각시켰다. 고형물을 흡입 여과에 의해 제거하고, 진공 하에서 건조시켰다. 건조된 염을 고온의 이소프로필 알코올(약 50mL) 중에 용해시키고, 면 플러그를 통해 여과시키고 밤새 방해받지 않는 상태로 실온으로 서서히 냉각시켰다. 냉각시 형성된 고형물(95mg, 이론치의 19%)을 흡입 여과에 의해 제거하자, 분석용 HPLC에 의해 거울상이 성질체적으로 순수한 것으로 나타났다. 이 염을 에틸 아세테이트 중에 혼탁시키고, 수산화나트륨(1N)으로 중화시켰다. 균질한 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조시켜 R-4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페리딘-4-올을 수득하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 0.73 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H), 1.42 (ddd, 1 H),
2.36 (d, 1 H), 2.61 (ddd, 1 H), 2.91 (br dd, 1 H), 3.08 – 3.19 (m, 2 H), 7.26 – 7.32
(m, 2 H), 7.44 – 7.50 (m, 2 H).

MS m/z: 240 (M + 1).

[0104]

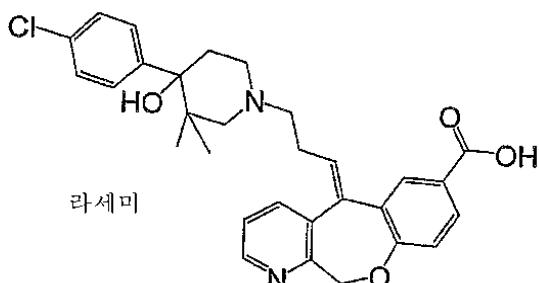
파트 2

[0105]

화합물을, (S)-4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페리딘-4-올을 (R)-4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페리딘-4-올로 대체한 것을 제외하고, 실질적으로 실시예 1의 단계 5-9에서 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0107]

실시예 3



[0108]

[0109]

라세미-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-하이드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리텐}-5,11-디하드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산

[0110]

라세미 물질을, (S)-4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페리딘-4-올을 라세미-4-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-피페

리딘-4-올로 대체한 것을 제외하고, 실질적으로 실시예 1의 단계 5-9에서 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0111] 실시예 4

[0112] THP-1 세포막 제조 및 결합 검정

막을, THP-1 세포(ATCC. #TIB202)로부터 준비하였다. 세포를 원심분리에 의해 수거하고, PBS(인산염 완충 염수)로 2회 세척하고, 세포 펠릿을 -70 내지 -85°C에서 동결시켰다. 동결된 펠릿을 5mM HEPES(N-2-히드록시에틸페페라진-N'-2-에탄-실론산) pH 7.5, 2mM EDTA(에틸렌디아민테트라아세트산), 각각 5 μ g/ml의 아프로티닌, 류펩틴, 및 키모스타틴(프로테아제 억제제) 및 100 μ g/ml의 PMSF(페닐 메탄 설포닐 플루오라이드 - 또한, 프로테아제 억제제임)로 이루어진 냉장 용해 완충액 중에서 1 내지 5 x 10⁷ 세포/ml의 농도로 해동시켰다. 이 절차는 세포 용해를 일으켰다. 혼탁액을 웰에서 혼합시켜 동결된 세포 펠릿 전부를 재현탁시켰다. 핵 및 세포 부스러기를 4°C에서 10분 동안 400 x g의 원심분리에 의해 분리하였다. 상청액을 새로운 관에 옮기고, 막 분획을 4°C에서 30분 동안 25,000xg에서의 원심 분리에 의해 수거하였다. 상청액을 흡인시키고, 펠릿을 10mM HEPES pH 7.5, 300mM의 수크로오스, 각각 1 μ g/ml의 아프로티닌, 류펩틴, 및 키모스타틴, 및 10 μ g/ml의 PMSF(각각 10⁸ 세포에 대해 약 0.1mL)으로 이루어진 동결 완충액 중에 재현탁시켰다. 모든 냉동리를 미니균질화기를 사용하여 분해시키고, 총 단백질 농도를 단백질 검정 킷(Bio-Rad, Hercules, CA, cat #500-0002)을 사용하여 측정하였다. 막 용액을 할당하고, 필요할 때까지 -70 내지 -85°C로 동결시켰다.

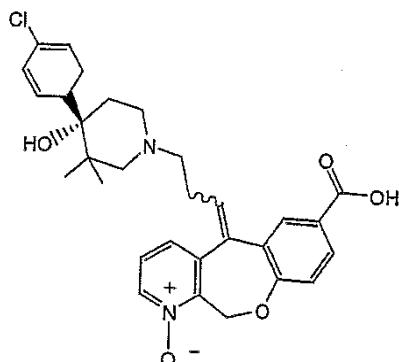
[0114] 결합 검정에 상기 기술된 막을 사용하였다. 막 단백질(2 내지 20 μ g의 총 막 단백질)을 비표지된 경쟁물질(MIP-1 α), 또는 여러 농도의 화합물과 함께 또는 없이 0.1 내지 0.2nM ¹²⁵I-표지된 MIP-1 α 과 함께 인큐베이팅시켰다. 결합 반응을 실온에서 60분 동안 10mM HEPES pH 7.2, 1mM CaCl₂, 5mM MgCl₂, 및 0.5% BSA(우혈청 알부민)로 이루어진 60 내지 100 μ l의 결합 완충액 중에서 수행하였다. 0.3% 폴리에틸렌이민 중에 사전 침지된 유리 섬유 필터(GF/B 또는 GF/C, Packard)를 통해 신속히 여과시키므로써 막을 수거하여 결합 반응을 종료시켰다. 0.5M NaCl을 함유하는 약 600 μ l의 결합 완충액으로 필터를 헹구고, 건조시키고, 결합된 방사활성의 양을 신틸레이션 카운팅(scintillation counting)에 의해 측정하였다. 시험 화합물의 활성을 표에 기재된다.

[0115] 실시예 5

[0116] 생체내 효능 모델

[0117] MIP-1 α 에 반응하는 호중구 동원의 동물 모델을 사용하여 화합물의 생물학적/약력학적 활성을 평가하였다. 쥐과 MIP-1 α (100pmol/부위) 또는 인산염 완충된 염수(PBS)의 피내 주입 30분 전에 암컷 하틀리기니아 피크에 경구적으로(약 0.5mg/kg 내지 약 5.0mg/kg) 투여하였다. 5시간 후에 피부 편치 생검물질을 취하여 미엘로페옥시다아제(MPO) 측정을 위해 처리하였다. 주입 부위에 대한 호중구 동원을 위한 지표로서 MPO 활성을 사용하였다. 결과가 표에 제시된다.

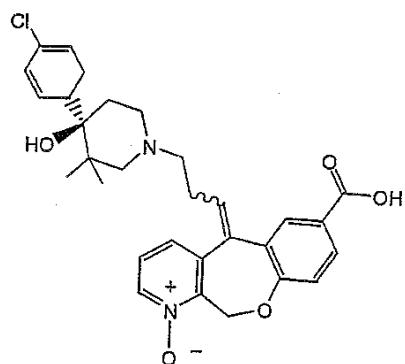
[0118] 실시예 6



[0119] [0120] (S)-5-[3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-파페리딘-1-일]-프로필리덴]-1-옥시-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산

[0121]

실시예 7



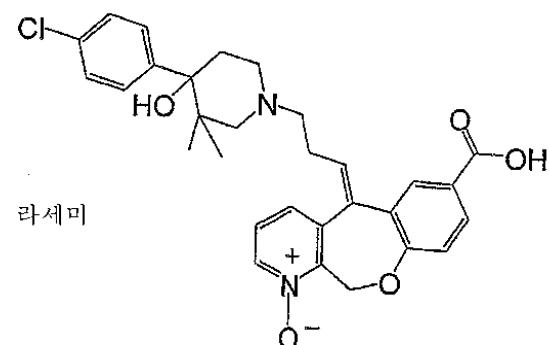
[0122]

[0123]

(R)-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리텐}-1-옥시-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산

[0124]

실시예 8



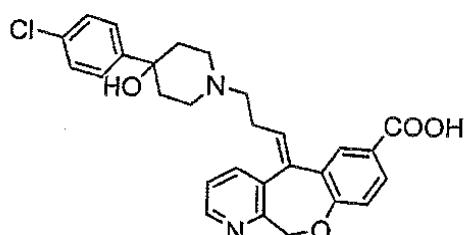
[0125]

[0126]

라세미-5-{3-[4-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸-피페리딘-1-일]-프로필리텐}-1-옥시-5,11-디히드로-10-옥사-1-아자-디벤조[a,d]시클로헵텐-7-카르복실산

[0127]

비교예



[0128]

[0129]

본 비교예는 WO 01/09138에 기술된 바와 같이 제조된 것이다.

[0130]

표

[0131]

실시예	THP-1 세포 막에 대한 ^{125}I -MIP-1 a 결합의 억제율 ($\text{Ki}(\text{nM})$)	효능: 기니아 피그 호산구 동원 (ED50(mg/kg))
1	2.3	0.12
2	>1000	측정되지 않음
3	3	2.5 mg/kg 에서 99% 억제율
비교예	7.8	3.6

[0132]

표에 제시된 데이터는 실시예 1 및 3이 비교예의 구조적으로 관련된 화합물과 비교하여 경구적 생체이용율 및

효능이 보다 우수함을 입증한다. 또한, 실시예 1 및 3은 다른 G 단백질 커플링된 수용체 및 이온 채널 상에서 검정된 경우, 구조적으로 관련된 화합물과 비교하여 선택성이 보다 큰 것으로 나타났다.

[0133] 본 발명은 특히 바람직한 구체예를 참조하여 기재되어 있으나, 당업자들은 첨부되는 청구의 범위에 의해 포함되는 본 발명의 범주로부터 출발하지 않고 형태 및 세부 사항에 있어서 여러가지 변경이 이루어질 수 있음을 이해 할 것이다.