 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0006051 (43) 공개일자 2012년01월17일
<p>(51) Int. Cl. <i>C07D 401/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/4427</i> (2006.01) <i>A61P 3/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7026820</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2010년04월15일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년11월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2010/031255</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/121036 국제공개일자 2010년10월21일</p> <p>(30) 우선권주장 61/170,225 2009년04월17일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인 얀센 파마슈티카 엔.브이. 벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30</p> <p>(72) 발명자 장 쉼 미국 펜실베이니아 19403 아우듀본 오스프리 드라이브 1728 후프나젤 헤더 레이 미국 펜실베이니아 19343 글렌머어 글렌 마노 레인 64 수이 지후아 미국 펜실베이니아 19477 스포링 하우스 웰시 앤드 매킨 로즈</p> <p>(74) 대리인 이은선, 최규팔</p>

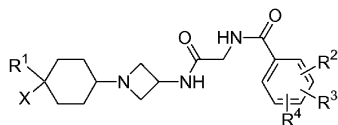
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) C C R2의 4-아제티디닐-1-헤테로원자 연결된 사이클로헥산 길항제

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[화학식 I]



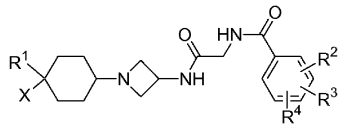
상기 식에서, X, R¹, R², R³ 및 R⁴는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 본 발명은 또한, II형 당뇨병, 비만 및 천식인 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 개선시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한, 치료적 유효량의, 적어도 하나의 화학식 I의 화합물의 투여에 의해 포유동물에서 CCR2 활성을 억제시키는 방법을 포함한다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머 (tautomer) 및 약제학적으로 허용가능한 염:

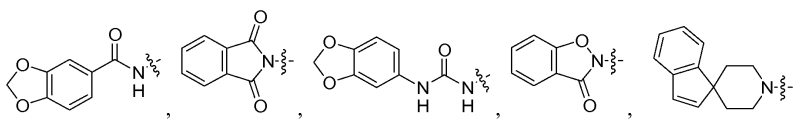
[화학식 I]



상기 식에서,

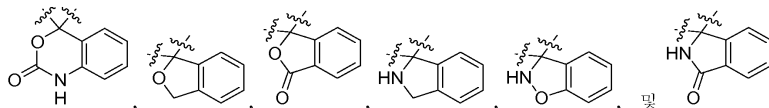
X는 H, F, OH, 또는 NH₂이고;

R¹은



-O-벤조아이소티아졸-3-일, -O-벤조아
이속사졸릴, -O-벤조티아졸릴, -O-벤조사졸릴, -O-벤조푸릴, -O-인돌릴, -O-벤조이미다졸릴, -O-인다졸릴, -O-
푸릴, -O-이미다졸릴, -O-옥사졸릴, -O-아이속사졸릴, -O-티오펜, -O-벤조티오펜, -O-티아졸릴, -O-아이소
티아졸릴, -O-피리다질, -O-피라졸릴, -O-피롤릴, -O-벤조[1,3]다이옥솔릴, -O-피리미딜, 인다졸-1-일, -O-피리
딜, 이미다졸-1-일, 피리돈-1-일, 피리미돈-1-일, 피라졸-1-일, 인돌-1-일, 피리다즈-1-일, 또는 피롤-1-일이거
나;

대안적으로, R¹ 및 X 둘 모두는 이들이 부착된 탄소와 함께,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리
를 형성할 수 있고;

임의의 R¹ 기는 2개 이하의 메틸 기, 또는 OC₍₁₋₄₎알킬, OC₍₃₋₆₎사이클로알킬, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, I, CN, Cl,
OCF₃, CF₃, CH₂CN, C₍₁₋₄₎알킬, CH₂CF₃, N(C₍₁₋₄₎알킬)₂, C₍₁₋₄₎알킬OH, Si(CH₃)₃, $\equiv\text{C}-$, (CH₃)₃Si $\equiv\text{C}-$, SCH₃,
S(O)CH₃, SO₂CH₃, 피롤리디닐, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂C₍₁₋₄₎알킬, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃,
NHC₍₁₋₄₎알킬, NHCO₂H, NHCO₂C₍₁₋₄₎알킬, NHCOC₍₁₋₄₎알킬, NHCONH₂, NHCONHC₍₁₋₄₎알킬 및 Br로 이루어진 군으로부터 선
택되는 하나의 치환기로 치환될 수 있으며;

R²는 C₍₁₋₄₎알킬, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(C₍₁₋₄₎알킬)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, 사이클로알킬, 헤테로사
이클릴, OCF₃, OCF₂H, CF₂H 또는 OC₍₁₋₄₎알킬이고;

R³은 H, F, Cl, CF₃ 또는 OC₍₁₋₄₎알킬이거나; 대안적으로, R² 및 R³은 이들이 부착된 페닐과 함께 벤조[1,3]다이옥
솔릴, 2,3-다이하이드로-벤조푸라닐 또는 2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥시닐 기를 형성할 수 있으며;

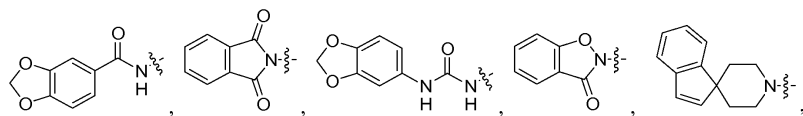
R⁴는 H, OC₍₁₋₄₎알킬 또는 F이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

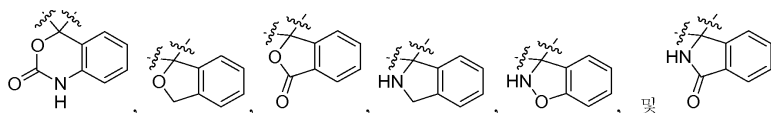
X가 H, F 또는 OH이고;

R¹이



-O-벤조아이소티아졸-3-일, -O-벤조아이속사졸릴, -O-벤조티아졸릴, -O-벤족사졸릴, -O-벤조푸릴, -O-인돌릴, -O-벤조이미다졸릴, -O-인다졸릴, -O-푸릴, -O-이미다졸릴, -O-옥사졸릴, -O-아이속사졸릴, -O-티오펜릴, -O-벤조티오펜릴, -O-티아졸릴, -O-아이소티아졸릴, -O-피리다질, -O-피라졸릴, -O-피롤릴, -O-벤조[1,3]다이옥솔릴, -O-피리미딜, 인다졸-1-일, -O-피리딜, 이미다졸-1-일, 피리돈-1-일, 피리미돈-1-일, 피라졸-1-일, 인돌-1-일, 피리다즈-1-일, 또는 피롤-1-일이며; 여기서, 상기 -O-피리딜이 Br, F, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, OC₍₁₋₄₎알킬 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 이미다졸-1-일이 2개 이하의 CH₃ 기로 임의로 치환되며; 상기 피리돈-1-일 또는 상기 -O-피리미딜이 Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, C₍₁₋₄₎알킬, F, I 또는 OC₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 피리미돈-1-일이 Br, F, I, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, OC₍₁₋₄₎알킬 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 피라졸-1-일이 F, I, ≡, (CH₃)₃Si≡ 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되거나;

대안적으로, R¹ 및 X 둘 모두는 이들이 부착된 탄소와 함께,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리를 형성할 수 있고;

R²가 C₍₁₋₄₎알킬, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(C₍₁₋₄₎알킬)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, 피롤리디닐, OCF₃, OCF₂H, CF₂H, 또는 OC₍₁₋₄₎알킬이고;

R³이 H, F, Cl, CF₃ 또는 OC₍₁₋₄₎알킬이거나; 대안적으로, R² 및 R³은 이들이 부착된 페닐과 함께 벤조[1,3]다이옥솔릴 기를 형성할 수 있으며;

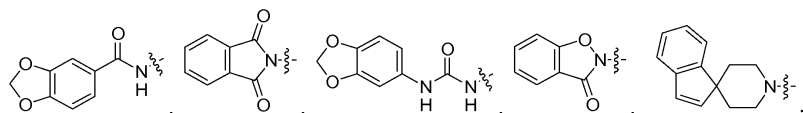
R⁴가 H, OCH₃ 또는 F인 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머 및 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서,

X가 H 또는 F이고;

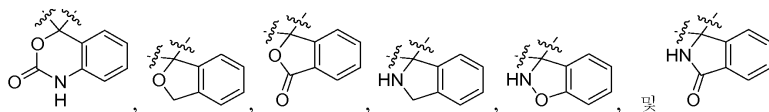
R¹이



-O-벤조아이소티아졸-3-일, -O-벤조아이속사졸릴, -O-벤조[1,3]다이옥솔릴, -O-피리미딜, 인다졸-1-일, -O-피리딜, 이미다졸-1-일, 피리돈-1-일, 피리미돈-1-일 또는 피라졸-1-일이며, 여기서, 상기 -O-피리딜이 Br, F, I, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, OC₍₁₋₄₎알킬 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 이미다졸-1-일이 2개 이하의 CH₃ 기로 임의로 치환되며; 상기 피리돈-1-일 또는 상기 피리미돈-1-일 또는 상기 피라졸-1-일이 Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, C₍₁₋₄₎알킬, F 또는 OC₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 피리미돈-1-일 또는 상기

-O-피리미딜이 Br, F, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, OC₍₁₋₄₎알킬 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되며; 상기 피라졸-1-일이 F, \equiv , (CH₃)₃Si- \equiv 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되거나;

대안적으로, R¹ 및 X 둘 모두는 이들이 부착된 탄소와 함께,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리

를 형성할 수 있고;

R²가 NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, 피리디닐, 피롤리디닐 또는 OCH₃이며;

R³이 H, F, Cl, CF₃ 또는 OCH₃이거나; 대안적으로, R² 및 R³은 이들이 부착된 페닐과 함께 벤조[1,3]다이옥솔릴기를 형성할 수 있으며;

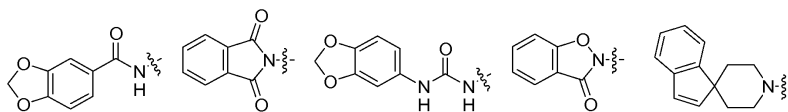
R⁴가 H 또는 F인 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머 및 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

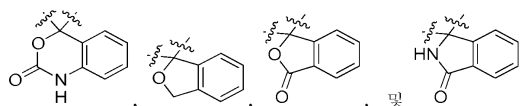
X가 H이고;

R¹이



-O-벤조아이소티아졸-3-일, -O-벤조아이속사졸릴, -O-벤조[1,3]다이옥솔릴, -O-피리미딜, 인다졸-1-일, -O-피리딜, 이미다졸-1-일, 피리돈-1-일, 피리미돈-1-일 또는 피라졸-1-일이며, 여기서, 상기 -O-피리미딜이 OC₍₁₋₄₎알킬 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 이미다졸-1-일이 2개 이하의 CH₃ 기로 임의로 치환되며; 상기 피리돈-1-일이 Cl, OH, CN, CF₃, C₍₁₋₄₎알킬, F 또는 OC₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 피리미돈-1-일 또는 상기 -O-피리미딜이 Br로 임의로 치환되며; 상기 피라졸-1-일이 F, \equiv , (CH₃)₃Si- \equiv 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되거나;

대안적으로, R¹ 및 X 둘 모두는 이들이 부착된 탄소와 함께,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리를 형성할 수 있고;

R²가 F, Br, CF₃, NO₂, NH₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, 피롤리디닐, 피리디닐, OCH₃이며;

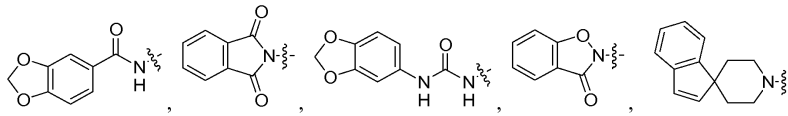
R³이 H이고;

R⁴가 H인 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머 및 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

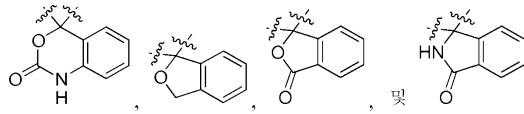
제4항에 있어서,

R¹이



, -O-벤조아이소티아졸-3-일, -O-벤조아
이속사졸릴, -O-벤조[1,3]다이옥솔릴, -O-피리미딜, 인다졸-1-일, -O-피리딜, 이미다졸-1-일, 피리돈-1-일, 피
리미돈-1-일 또는 피라졸-1-일이며; 여기서, 상기 -O-피리딜이 OCH_3 또는 CH_3 으로 임의로 치환되고; 상기 이미다
졸-1-일이 2개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되며; 상기 피리돈-1-일이 Cl , OH , CN , CF_3 , CH_3 , F 또는 OCH_3 으로
임의로 치환되고; 상기 피리미돈-1-일 또는 상기 -O-피리미딜이 Br 로 임의로 치환되며; 상기 피라졸-1-일이 F ,
 \equiv , $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\equiv$ 또는 CH_3 으로 임의로 치환되거나;

대안적으로, R^1 및 X 둘 모두는 이들이 부착된 탄소와 함께,

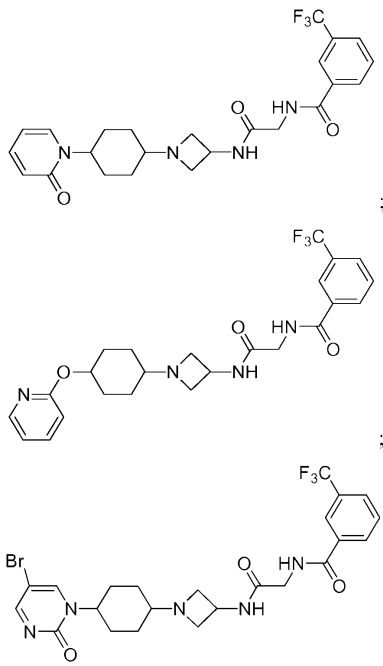


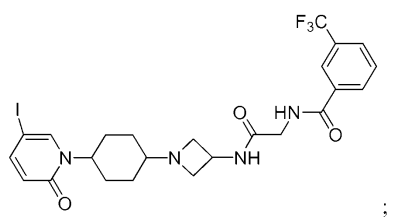
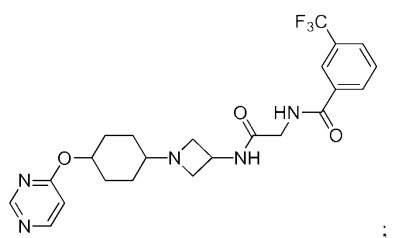
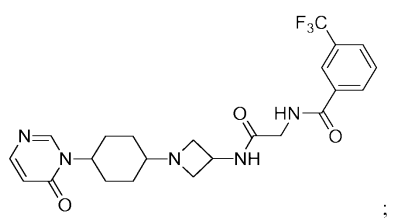
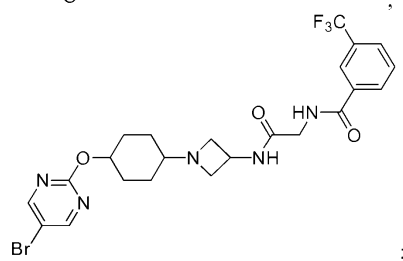
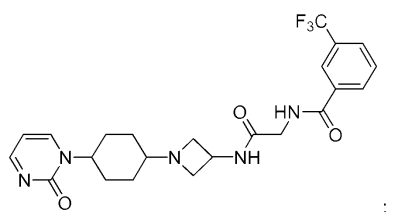
로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리를 형성할 수 있고;

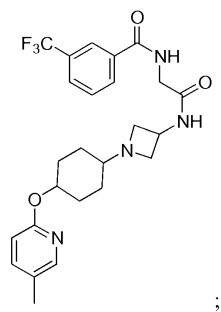
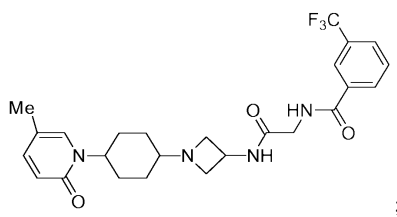
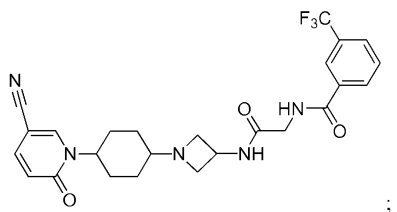
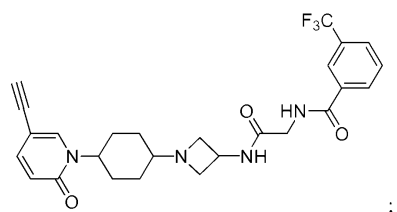
R^2 가 CF_3 인 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머 및 약제학적으로 허용가능한 염.

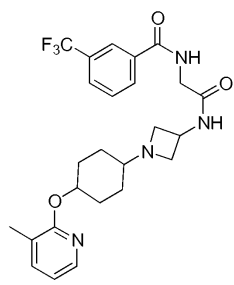
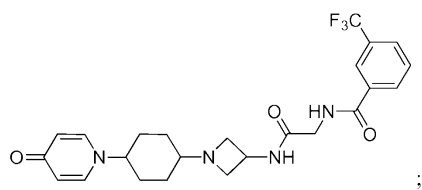
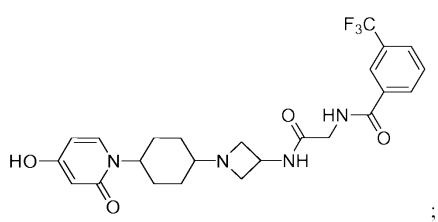
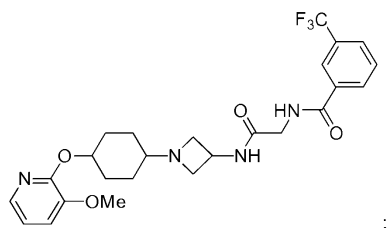
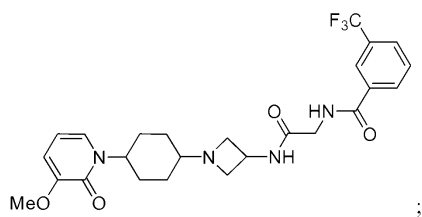
청구항 6

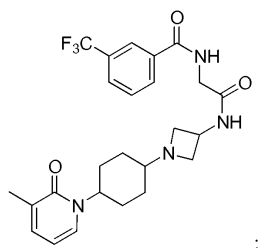
하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머, 프로드럭 (prodrug) 및 약제
학적으로 허용가능한 염:



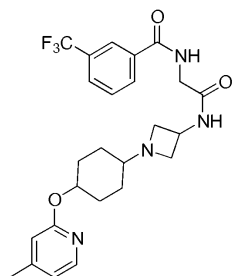




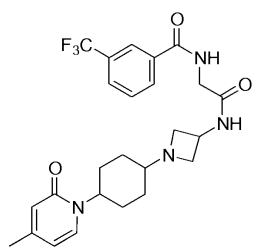




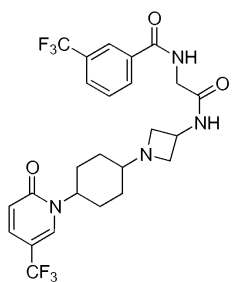
;



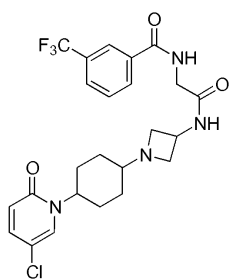
;



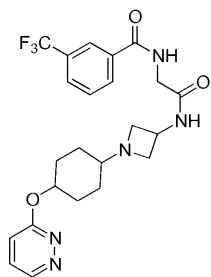
;



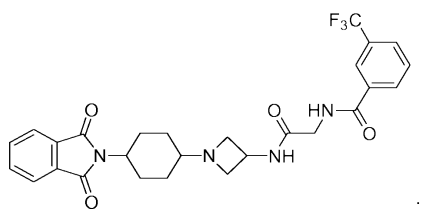
;



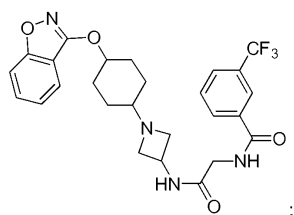
;



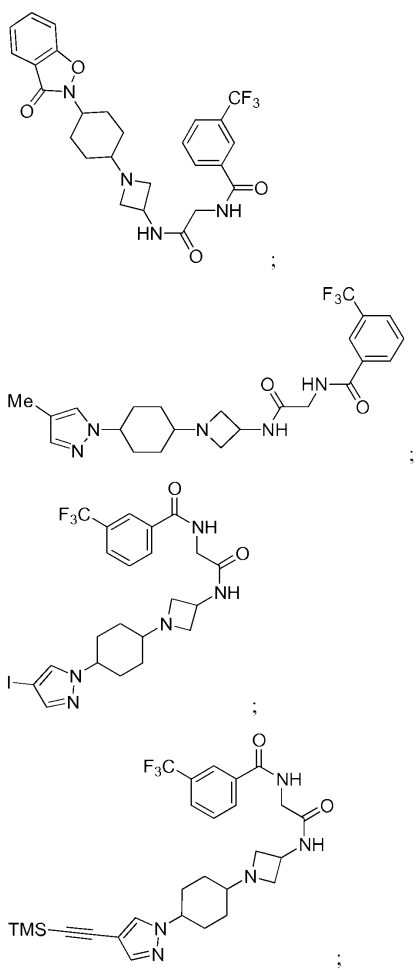
;

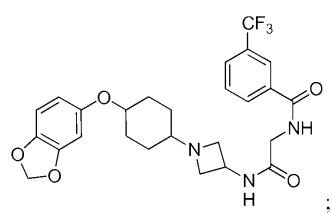
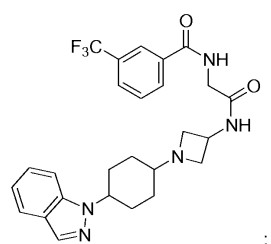
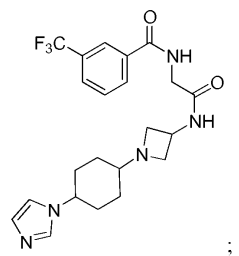
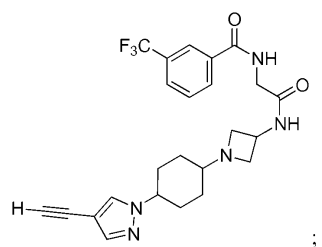


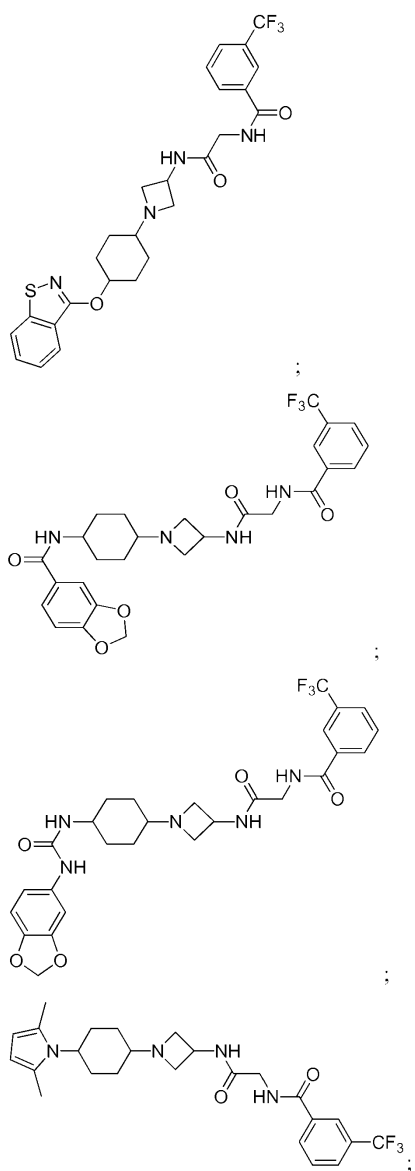
;

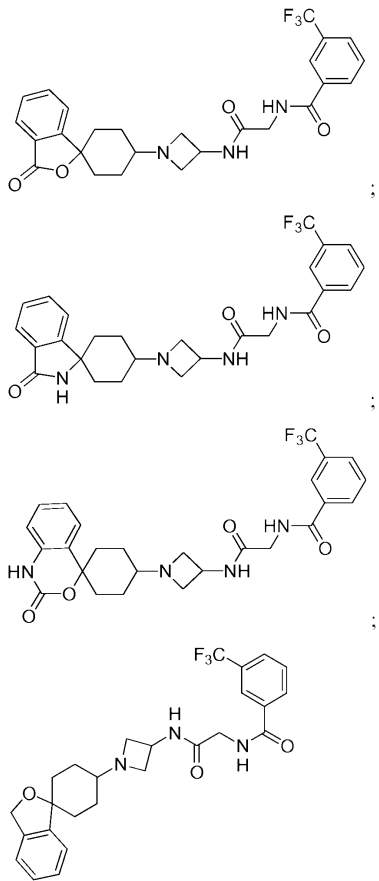


;



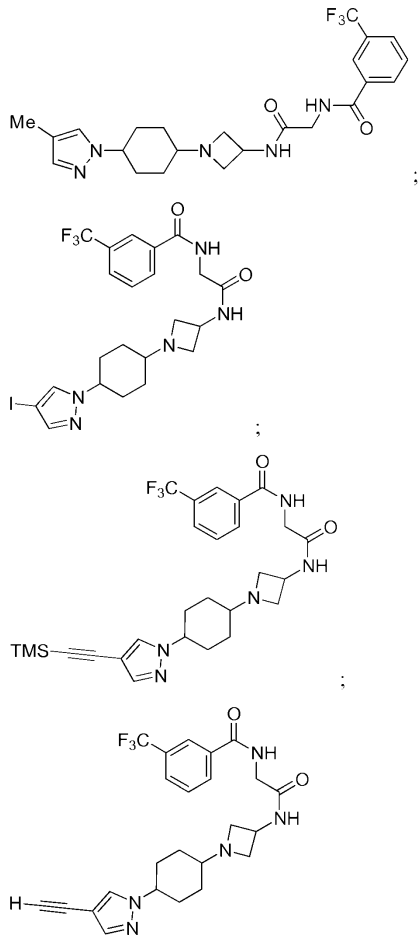






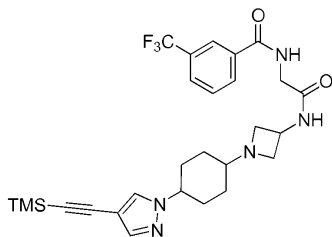
청구항 7

제6항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 8

제7항에 있어서, 하기의 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토토머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 9

제1항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하여 제조되는 약제학적 조성물.

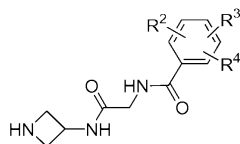
청구항 11

제1항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법.

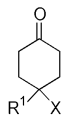
청구항 12

화학식 V의 화합물을 환원제의 존재 하에서 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공하는 것을 포함하는 제1항의 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

[화학식 V]



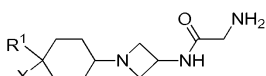
[화학식 VI]



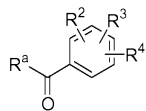
청구항 13

제12항의 방법에 의해 제조된 생성물.

청구항 14

화학식 XIII의 화합물을 HOBt/EDCI 또는 Et₃N의 존재 하에서  과 반응시켜, 화학식 I의 화합물을 제공하는 것을 포함하는 제1항의 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

[화학식 XIII]



상기 식에서, R^a는 OH 또는 Cl이다.

청구항 15

제14항의 방법에 의해 제조된 생성물.

청구항 16

치료적 유효량의 제1항의 화합물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여, CCR2 매개 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 개선시키는 방법.

청구항 17

유효량의 제1항의 화합물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여, 상승된 MCP-1 발현 또는 MCP-1 과발현과 연관되거나, 또는 상승된 MCP-1 발현 또는 MCP-1 과발현과 연관된 증후군, 장애 또는 질환을 수반하는 염증 병상인 CCR2 매개 염증 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 개선시키는 방법.

청구항 18

유효량의 제1항의 화합물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 안과 질환, 포도막염, 죽상 동맥 경화증, 류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염, 다발성 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 신장염, 기관 동종이식거부, 폐섬유증, 신부전, I형 당뇨병, II형 당뇨병 및 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 망막염, 당뇨병성 미세혈관병증, 과체중, 비만, 비만 관련 인슐린 내성, 결핵, 만성 폐쇄성 폐질환, 사코이드증, 침습성 스타필로코커시아 (*invasive staphylococcia*), 백내장 수술 후의 염증, 알러지성 비염, 알러지성 결막염, 만성 두드러기, 천식, 알러지성 천식, 치주 질환, 치주염, 치은염, 잇몸 질환, 확장성 심근병증, 심근 경색증, 심근염, 만성 심부전, 혈관 협착, 재협착, 재관류 장애, 사구체신염, 고형 종양 및 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 악성 골수종,

호지킨병, 및 방광, 유방, 경부, 결장, 폐, 전립선, 또는 위의 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 개선시키는 방법.

청구항 19

치료적 유효량의 제1항의 화합물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여, II형 당뇨병 및 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 망막염, 당뇨병성 미세혈관병증, 비만, 천식 및 알러지성 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 개선시키는 방법.

청구항 20

치료적 유효량의 제1항의 화합물을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여, II형 당뇨병, 비만 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애를 치료하는 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 실시예 1 내지 41 중 임의의 실시예의 보다 극성이 작은 이성질체인 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, 실시예 29의 보다 극성이 작은 이성질체인 화합물.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 주화성 사이토카인 수용체 2 (CCR2)에 대한 길항제인 치환된 다이피페리딘 화합물, 그의 약제학적 조성물, 및 사용 방법에 관한 것이다. 특히, CCR2 길항제는 CCR2 매개 증후군, 장애 또는 질환의 예방, 치료 또는 개선에 유용한 치환된 피페리딘 아크릴아미드 화합물이다.
- [0002] CCR2는 모두 공지된 케모카인 수용체인 GPCR 수용체 패밀리의 구성원이고, 단핵구 및 기억 T-림프구에 의해 발현된다. CCR2 신호화 캐스케이드는 포스포리파아제 (PLC β 2), 단백질 키나아제 (PKC), 및 지질 키나아제 (PI-3 키나아제)의 활성화를 수반한다.
- [0003] 주화성 사이토카인 (즉, 케모카인)은 상대적으로 작은 단백질 (8-10 kD)이며, 세포의 이동을 자극한다. 케모카인 패밀리는 제 1 및 제 2의 고도로 보존된 시스테인 간의 아미노산 잔기의 수를 바탕으로 4개의 서브패밀리로 구분된다.
- [0004] 단핵구 주화성 단백질-1 (MCP-1)은 CC 케모카인 서브패밀리 (여기서, CC는 인접한 제 1 및 제 2 시스테인을 갖는 서브패밀리를 나타냄)의 구성원이고, 세포 표면 케모카인 수용체 2 (CCR2)에 결합된다. MCP-1은 강력한 주화성 인자로서, CCR2에 결합한 후 염증 부위로의 단핵구 및 림프구 이동 (즉, 주화성)을 매개한다. MCP-1은 또한 심장근 세포, 혈관 내피 세포, 섬유아세포, 연골 세포, 평활근 세포, 메산쥬 (mesangial) 세포, 폐포 세포, T-림프구, 대식 세포 등에 의해 발현된다.
- [0005] 단핵구가 염증 조직에 들어가고 대식 세포로 분화한 후, 단핵구 분화는 종양 괴사 인자- α (TNF- α), 인터루킨-1 (IL-1), IL-8 (CXC 케모카인 서브패밀리의 구성원, 여기서 CXC는 제 1 및 제 2 시스테인 간의 하나의 아미노산 잔기를 나타냄), IL-12, 아라키돈산 대사물 (예를 들어, PGE $_2$ 및 LTB $_4$), 산소 유도 유리 라디칼, 매트릭스 메탈로프로테이나아제, 및 보체 성분을 포함한, 여러 전염증성 조절제의 제 2 공급원을 제공한다.
- [0006] 만성 염증성 질환의 동물 모델 연구에 의해, 길항제에 의한 MCP-1과 CCR2 사이의 결합의 억제에 염증 반응을 저해하는 것으로 입증되었다. MCP-1 및 CCR2 간의 상호작용은 염증성 질환 병태에서 나타났으며 (문헌 [Rollins B J, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, Mol. Med. Today, 1996, 2:198]; 및 [Dawson J, et al., Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in disease, Expert Opin. Ther. Targets, 2003 Feb. 7 (1):35-48]), 이러한 염증성 질환 병태는 예를 들어, 건선, 포도막염, 죽상 동맥 경화증, 류마티스 관절염 (RA), 다발성 경화증, 크론병, 신장염, 기관 동종이식거부, 폐섬유증, 신부전, II형 당뇨병 및 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 망막염, 당뇨병성 미세혈관병증, 결핵, 사코이드증, 침습성 스태필로코커시아 (invasive staphylococcia), 백내장 수술 후의 염증, 알러지성 비염, 알러지성 결막염, 만성 두드러기, 만성 폐쇄성 폐질환

환 (COPD), 알러지성 천식, 치주 질환, 치주염, 치은염, 잇몸 질환, 확장성 심근병증, 심근경색, 심근염, 만성 심부전, 혈관 협착, 재협착, 재관류 장애, 사구체신염, 고형 종양 및 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 악성 골수종, 호지킨병, 및 방광, 유방, 경부, 결장, 폐, 전립선, 및 위의 암종이 있다.

[0007] 단핵구 이동은 관절염, 천식, 및 포도막염의 발생을 억제시키는 것으로 나타난 MCP-1 길항제 (MCP-1의 항체 또는 가용성, 불활성 단편)에 의해 억제된다. MCP-1 및 CCR2 녹아웃 (KO) 마우스는 염증 병변으로의 단핵구 침윤이 유의하게 감소됨을 나타내었다. 또한, 그러한 KO 마우스는 실험적 알러지성 뇌척수염 (EAE, 인간 MS 모델), 바퀴벌레 알러지원 유도 천식, 죽상 동맥 경화증, 및 포도막염의 발생에 대하여 내성을 나타낸다. 류마티스 관절염 및 크론병 환자는 MCP-1 발현 및 침윤성 대식 세포수의 감소와 상호연관된 용량 레벨에서 TNF- α 길항제 (예를 들어, 모노클로날 항체 및 가용성 수용체)를 사용한 치료 동안에 향상되었다.

[0008] MCP-1은 대부분의 먼지 진드기 알러지 환자의 코 점막에서 발견되었던, 계절성 및 만성 알러지성 비염의 병태에서 나타났다. MCP-1은 또한, 시험관 내에서 호염기구로부터의 히스타민 방출을 유도하는 것으로 발견되었다. 알러지성 병상 동안에, 알레르겐 및 히스타민 둘 다 알러지성 비염을 가진 사람의 코 점막에서 MCP-1 및 다른 케모카인의 발현을 유도하는 (즉, 상향조절하는) 것으로 나타났으며, 이는 그러한 환자에서의 양성 피드백 루프의 존재를 제시한다.

[0009] 염증 부위로의 MCP-1 유도 단핵구 및 림프구 이동으로 인한 CCR2 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질환의 예방, 치료 또는 개선을 위해 소분자 CCR2 길항제가 필요하다.

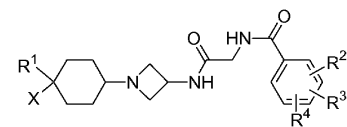
[0010] 본 명세서에 언급된 모든 문서는 참조로 포함된다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

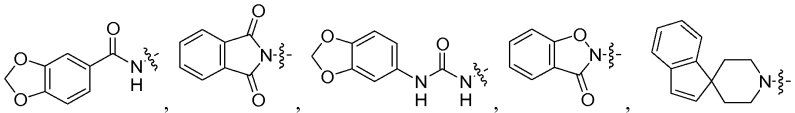
[0011] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머 (tautomer) 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0012] [화학식 I]

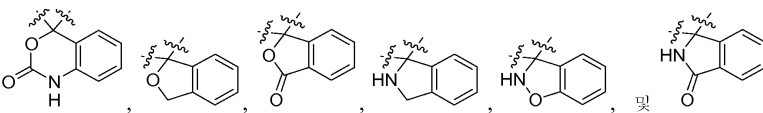


[0013]

[0014] 상기 식에서, X는 H, F, OH, 또는 NH₂이고;

[0015] R¹은 , -O-벤조아이소티아졸-3-일, -O-벤조아이속사졸릴, -O-벤조티아졸릴, -O-벤조사졸릴, -O-벤조푸릴, -O-인돌릴, -O-벤조이미다졸릴, -O-인다졸릴, -O-푸릴, -O-이미다졸릴, -O-옥사졸릴, -O-아이속사졸릴, -O-티오펜일, -O-벤조티오펜일, -O-티아졸릴, -O-아이소티아졸릴, -O-피리다질, -O-피라졸릴, -O-피롤릴, -O-벤조[1,3]다이옥솔릴, -O-피리미딜, 인다졸-1-일, -O-피리딜, 이미다졸-1-일, 피리돈-1-일, 피리미돈-1-일, 피라졸-1-일, 인돌-1-일, 피리다즈-1-일, 또는 피롤-1-일이거나;

[0016] 대안적으로, R¹ 및 X 둘 모두는 이들이 부착된 탄소와 함께,

[0017]  로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리를 형성할 수 있고; 임의의 R¹ 기는 2개 이하의 메틸 기, 또는 OC₍₁₋₄₎알킬, OC₍₃₋₆₎사이클로알킬, OCH₂CF₃, OCH₂Ph,

F, I, CN, Cl, OCF₃, CF₃, CH₂CN, C₍₁₋₄₎알킬, CH₂CF₃, N(C₍₁₋₄₎알킬)₂, C₍₁₋₄₎알킬OH, Si(CH₃)₃, $\equiv\text{---}\frac{\text{---}}{\text{---}}$, (CH₃)₃Si $\text{---}\frac{\text{---}}{\text{---}}$, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, 피롤리디닐, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂C₍₁₋₄₎알킬, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NHC₍₁₋₄₎알킬, NHCO₂H, NHCO₂C₍₁₋₄₎알킬, NHCOC₍₁₋₄₎알킬, NHCONH₂, NHCONHC₍₁₋₄₎알킬 및 Br로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 치환기로 치환될 수 있으며;

[0018] R²는 C₍₁₋₄₎알킬, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(C₍₁₋₄₎알킬)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, OCF₃, OCF₂H, CF₂H 또는 OC₍₁₋₄₎알킬이고;

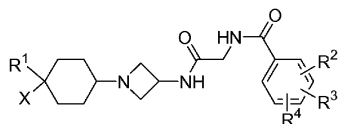
[0019] R³은 H, F, Cl, CF₃ 또는 OC₍₁₋₄₎알킬이거나; 대안적으로, R² 및 R³은 이들이 부착된 페닐과 함께 벤조[1,3]다이옥솔릴, 2,3-다이하이드로-벤조푸라닐 또는 2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥시닐 기를 형성할 수 있으며;

[0020] R⁴는 H, OC₍₁₋₄₎알킬 또는 F이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토토머 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

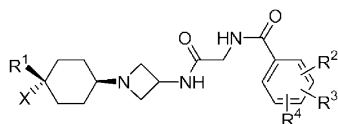
[0022] [화학식 I]



[0023] [0024] 상기 식에서, X, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기에서 정의된 바와 같다.

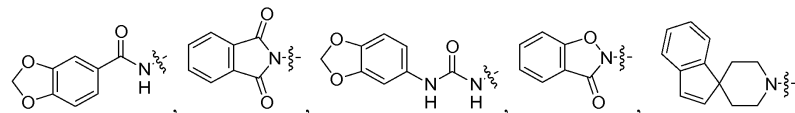
[0025] 본 발명의 또 다른 실시형태는 화학식 Ia의 화합물을 포함한다:

[0026] [화학식 Ia]

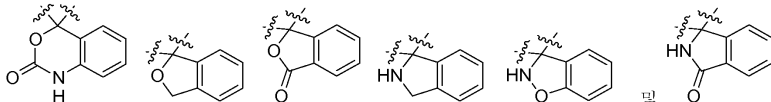
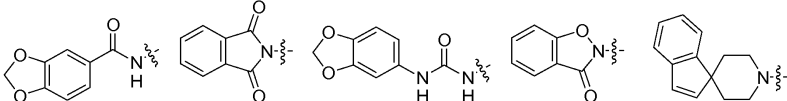
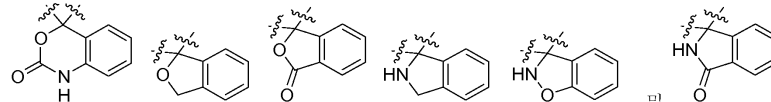


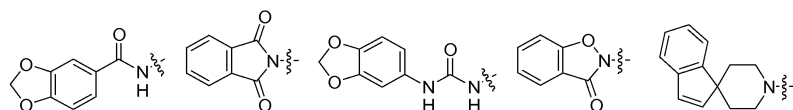
[0027] [0028] 상기 식에서, X, R¹, R², R³ 및 R⁴는 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같다.








[0029] 본 발명의 또 다른 실시형태는 X가 H, F 또는 OH이고;

[0030] R¹이 , -O-벤조아이소티아졸-3-일, -O-벤조아이속사졸릴, -O-벤조티아졸릴, -O-벤조사졸릴, -O-벤조푸릴, -O-인돌릴, -O-벤조이미다졸릴, -O-인다졸릴, -O-푸릴, -O-이미다졸릴, -O-옥사졸릴, -O-아이속사졸릴, -O-티오펜릴, -O-벤조티오펜릴, -O-티아졸릴, -O-아이소티아졸릴, -O-피리다질, -O-피라졸릴, -O-피롤릴, -O-벤조[1,3]다이옥솔릴, -O-피리미딜, 인다졸-1-일, -O-피리딜, 이미다졸-1-일, 피리돈-1-일, 피리미돈-1-일, 피라졸-1-일, 인돌-1-일, 피리다즈-1-일, 또는 피롤-1-일이며; 상기-O-피리딜이 Br, F, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, OC₍₁₋₄₎알킬 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 이미다졸-1-일이 2개 이하의 CH₃ 기로 임의로 치환되며; 상기 피리돈-1-일 또는 상기 -O-피리미딜이 Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, C₍₁₋₄₎알킬, F, I 또는 OC₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 피리미돈-1-일이 Br, F, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, OC₍₁₋₄₎알킬 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되며;

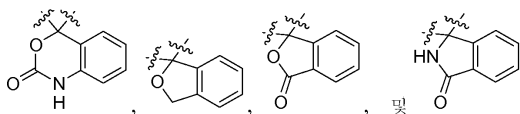
[0031] 상기 피라졸-1-일이 F, I, $\equiv\text{---}\frac{\text{---}}{\text{---}}$, (CH₃)₃Si $\text{---}\frac{\text{---}}{\text{---}}$ 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되거나;

- [0032] 대안적으로, R^1 및 X 둘 모두가 이들이 부착된 탄소와 함께,
- 
- 로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리를 형성할 수 있고;
- [0033] R^2 가 $C_{(1-4)}$ 알킬, NH_2 , NO_2 , $NHCH_2CH_2OH$, $N(C_{(1-4)}알킬)_2$, $N(SO_2CH_3)_2$, CN , F , Cl , Br , CF_3 , 피롤리디닐, OCF_3 , OCF_2H , CF_2H , 또는 $OC_{(1-4)}알킬$ 이고;
- [0034] R^3 이 H , F , Cl , CF_3 또는 $OC_{(1-4)}알킬$ 이거나; 대안적으로, R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 페닐과 함께 벤조[1,3]다이옥솔릴 기를 형성할 수 있으며;
- [0035] R^4 가 H , OCH_3 또는 F인 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머, 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0036] 본 발명의 다른 실시형태는
- [0037] X가 H 또는 F이고;
- [0038] R^1 이
- 
- O-벤조아이소티아졸-3-일, -O-벤조아이속사졸릴, -O-벤조[1,3]다이옥솔릴, -O-피리미딜, 인다졸-1-일, -O-피리딜, 이미다졸-1-일, 피리돈-1-일, 피리미돈-1-일 또는 피라졸-1-일이며, 상기 -O-피리딜이 Br , F , Cl , OH , CN , OCF_3 , CF_3 , $OC_{(1-4)}알킬$ 또는 $C_{(1-4)}알킬$ 로 임의로 치환되고; 상기 이미다졸-1-일이 2개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되며; 상기 피리돈-1-일이 Cl , OH , CN , OCF_3 , CF_3 , $C_{(1-4)}알킬$, F 또는 $OC_{(1-4)}알킬$ 로 임의로 치환되고; 상기 피리미돈-1-일 또는 상기 -O-피리미딜이 Br , F , Cl , OH , CN , OCF_3 , CF_3 , $OC_{(1-4)}알킬$ 또는 $C_{(1-4)}알킬$ 로 임의로 치환되며; 상기 피라졸-1-일이 F , \equiv , $(CH_3)_3Si-\equiv$ 또는 $C_{(1-4)}알킬$ 로 임의로 치환되거나;
- [0039] 대안적으로, R^1 및 X 둘 모두는 이들이 부착된 탄소와 함께,
- 
- 로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리를 형성할 수 있고;
- [0041] R^2 가 NH_2 , NO_2 , $NHCH_2CH_2OH$, $N(CH_3)_2$, $N(SO_2CH_3)_2$, CN , F , Cl , Br , CF_3 , 피리디닐, 피롤리디닐 또는 OCH_3 이며;
- [0042] R^3 이 H , F , Cl , CF_3 또는 OCH_3 이거나; 대안적으로, R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 페닐과 함께 벤조[1,3]다이옥솔릴 기를 형성할 수 있으며;
- [0043] R^4 가 H 또는 F인 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머, 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0044] 본 발명의 다른 실시형태는
- [0045] X가 H이고;



[0046] R¹이 , , , , , , -0-벤조아이소티아졸-3-일, -0-벤조아이속사졸릴, -0-벤조[1,3]다이옥솔릴, -0-피리미딜, 인다졸-1-일, -0-피리딜, 이미다졸-1-일, 피리돈-1-일, 피리미돈-1-일 또는 피라졸-1-일이며; 상기 -0-피리딜이 OC₍₁₋₄₎알킬 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 이미다졸-1-일이 2개 이하의 CH₃ 기로 임의로 치환되며; 상기 피리돈-1-일이 Cl, OH, CN, CF₃, C₍₁₋₄₎알킬, F 또는 OC₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 피리미돈-1-일 또는 상기 -0-피리미딜이 Br로 임의로 치환되며; 상기 피라졸-1-일이 F, , 또는 C₍₁₋₄₎알킬로 임의로 치환되거나;

[0047] 대안적으로, R¹ 및 X 둘 모두는 이들이 부착된 탄소와 함께,



[0048] H, , O, 및 O 로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리를 형성할 수 있고;

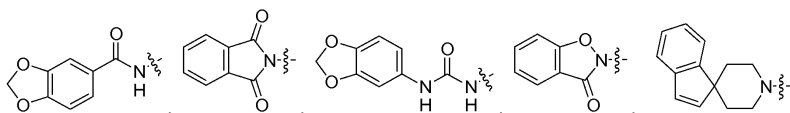
[0049] R²가 F, Br, CF₃, NO₂, NH₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, 피롤리디닐, 피리디닐, OCH₃이며;







[0050] R³은 H일 수 있다;

[0051] R⁴가 H인 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머, 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

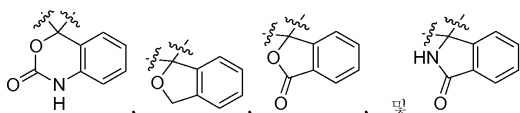
[0052] 본 발명의 다른 실시형태는

[0053] X가 H이고;



[0054] R¹이 , , , , , -O-벤조아이소티아졸-3-일, -O-벤조아이속사졸릴, -O-벤조[1,3]다이옥솔릴, -O-피리미딜, 인다졸-1-일, -O-피리딜, 이미다졸-1-일, 피리돈-1-일, 피리미돈-1-일 또는 피라졸-1-일이며; 상기 -O-피리딜이 OCH₃ 또는 CH₃으로 임의로 치환되고; 상기 이미다졸-1-일이 2개 이하의 CH₃ 기로 임의로 치환되며; 상기 피리돈-1-일이 Cl, OH, CN, CF₃, CH₃, F 또는 OCH₃으로 임의로 치환되고; 상기 피리미돈-1-일 또는 상기 -O-피리미딜이 Br로 임의로 치환되며; 상기 피라졸-1-일이 F, , 또는 CH₃으로 임의로 치환되거나;

[0055] 대안적으로, R¹ 및 X 둘 모두는 이들이 부착된 탄소와 함께,



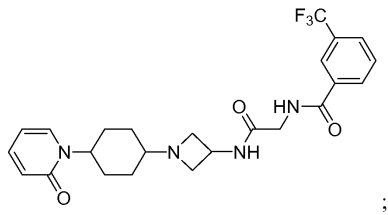
[0056] H, , O, 및 O 로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리를 형성할 수 있고;

[0057] R²가 CF₃이며;

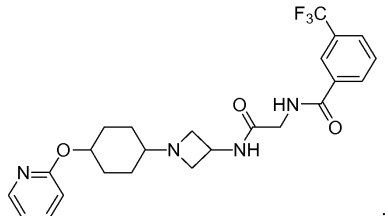
[0058] R³이 H일 경우;

[0059] R⁴가 H인 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머, 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

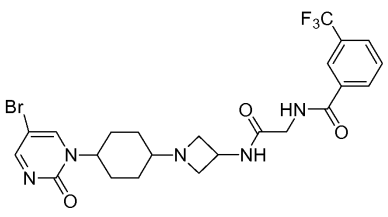
[0060] 본 발명의 다른 실시형태는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머, 프로드럭 (prodrug) 및 약제학적으로 허용가능한 염이다:



;

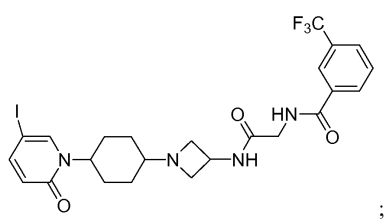
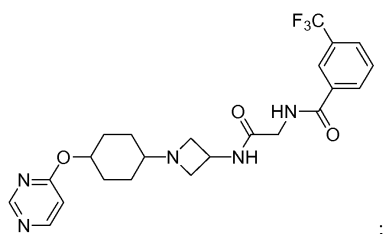
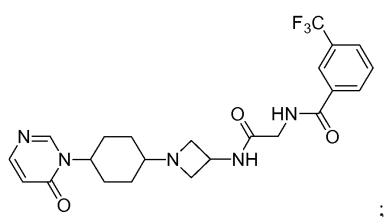
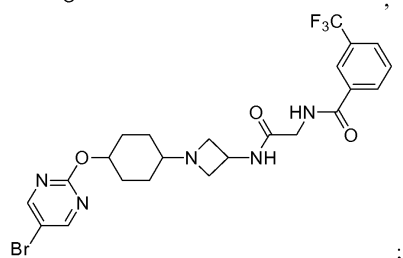
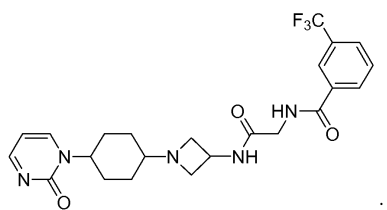


;

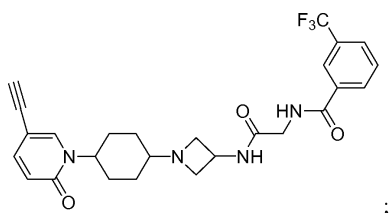


;

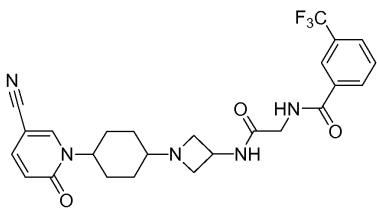
[0061]



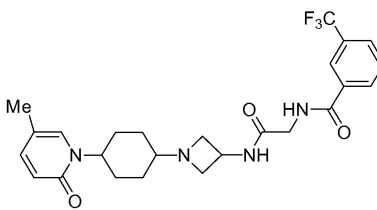
[0062]



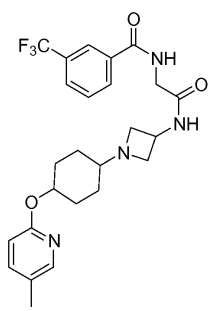
;



;

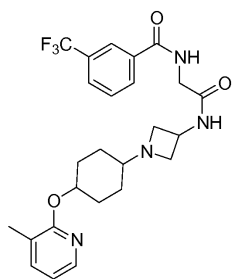
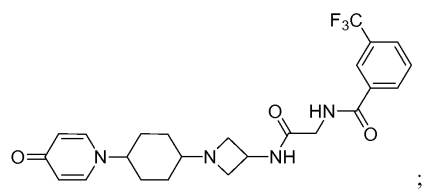
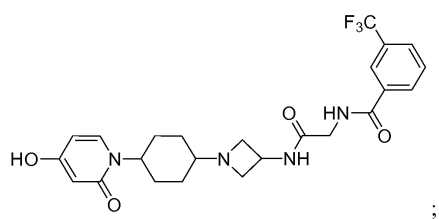
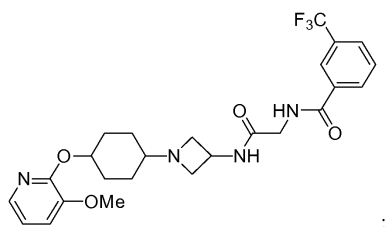
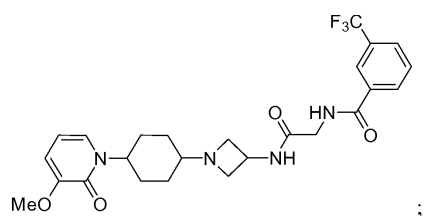


;

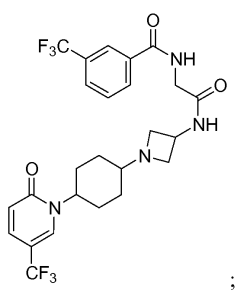
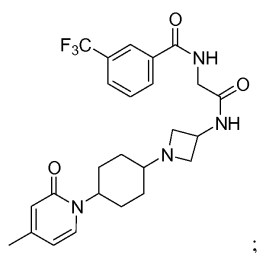
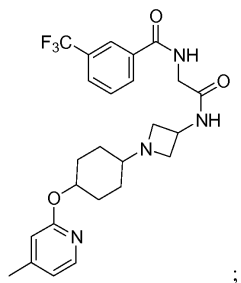
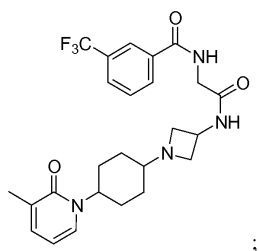


;

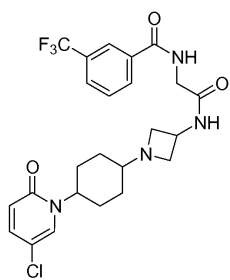
[0063]



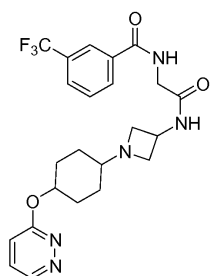
[0064]



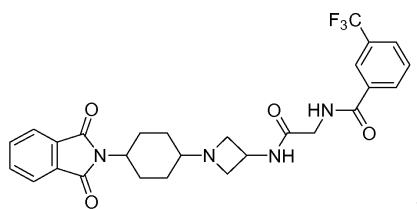
[0065]



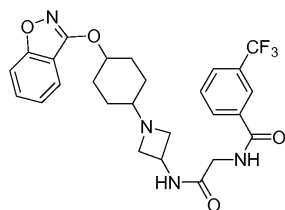
;



;

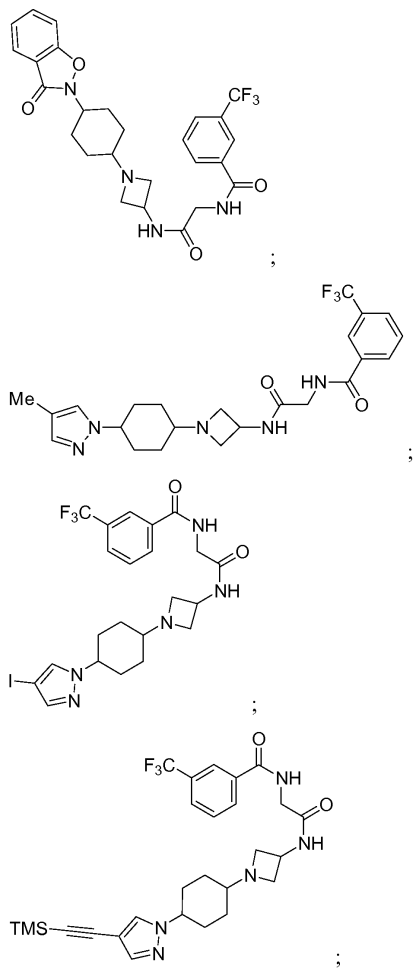


;

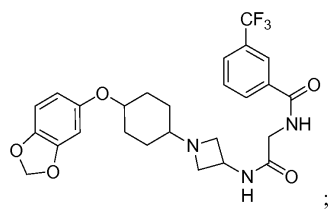
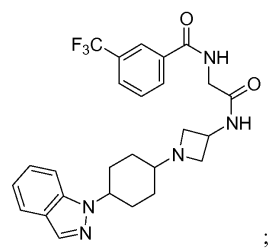
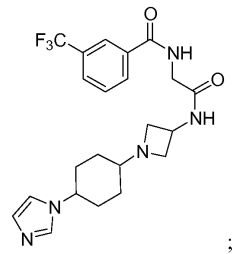
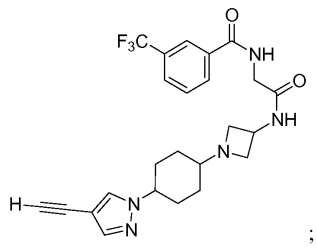


;

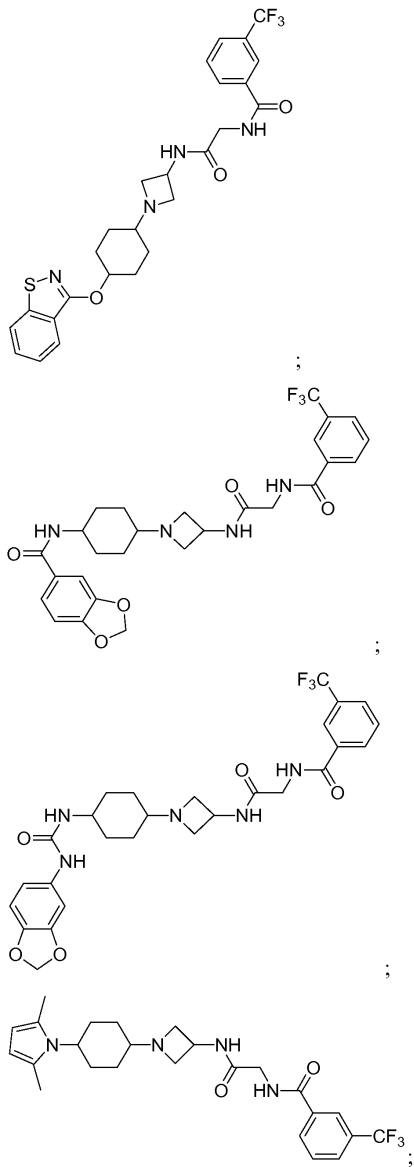
[0066]



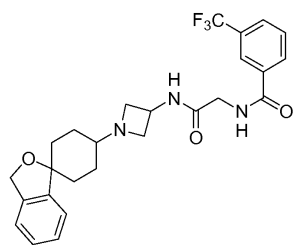
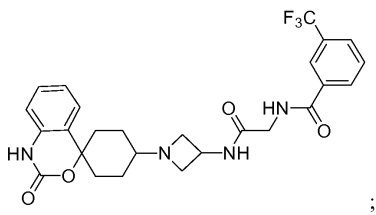
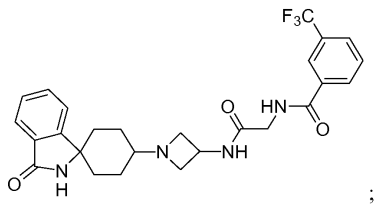
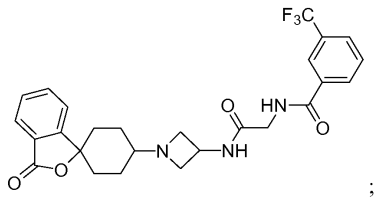
[0067]



[0068]

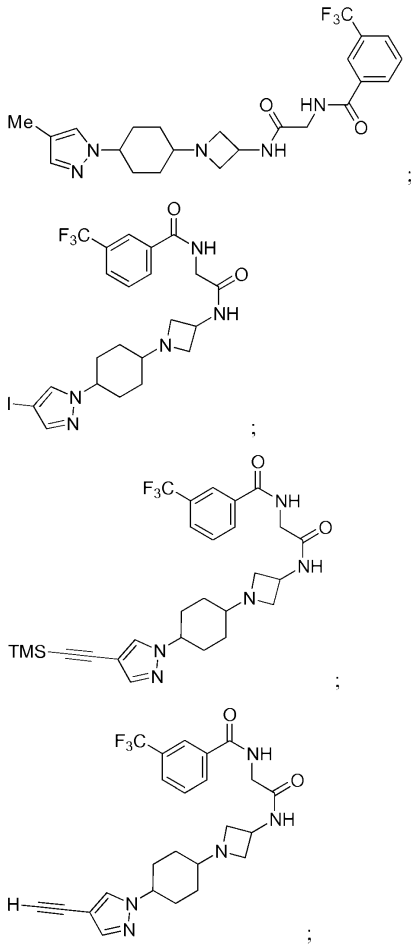


[0069]



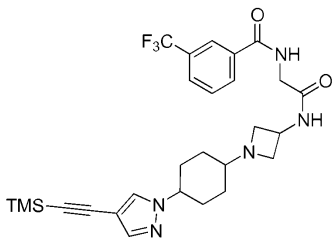
[0070]

[0071] 본 발명의 다른 실시형태는,



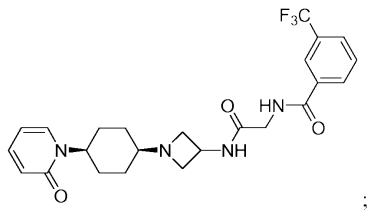
[0072]

[0073] 본 발명의 다른 실시형태는 하기 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용가능한 염이다:

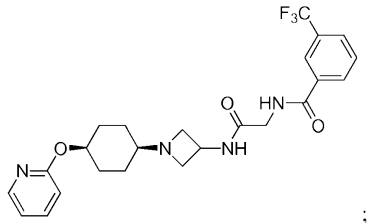


[0074]

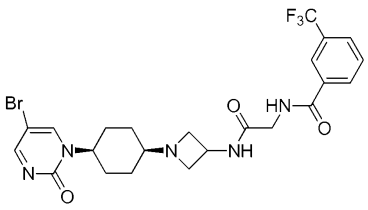
[0075] 본 발명의 다른 실시형태는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용가능한 염이다:



;

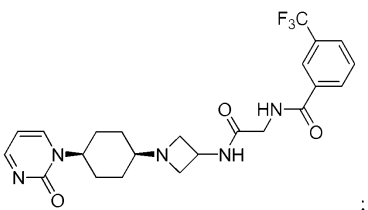


;

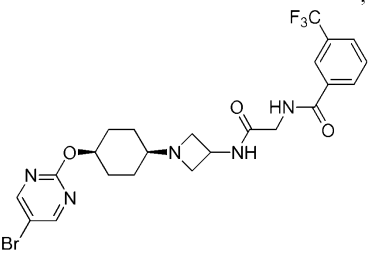


;

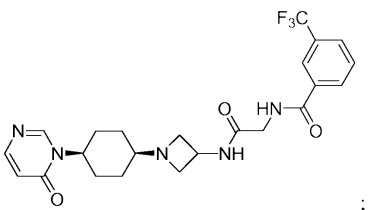
[0076]



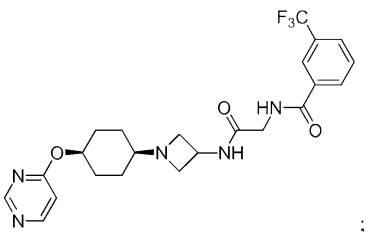
;



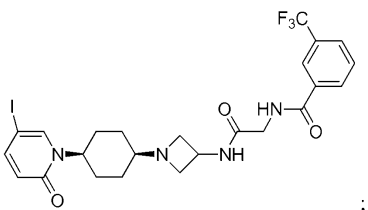
;



;

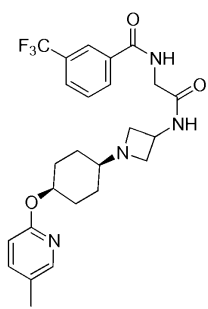
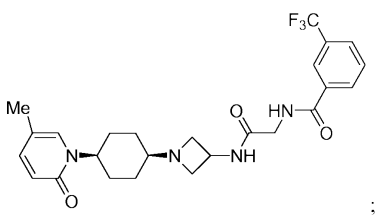
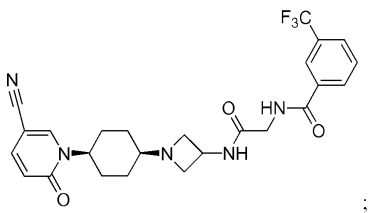
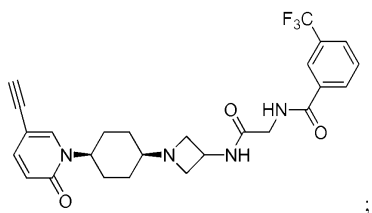


;

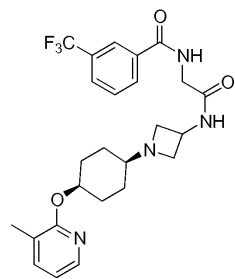
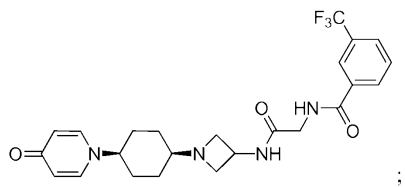
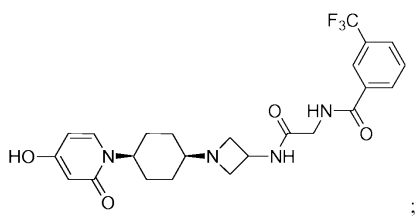
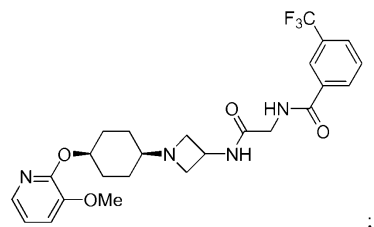
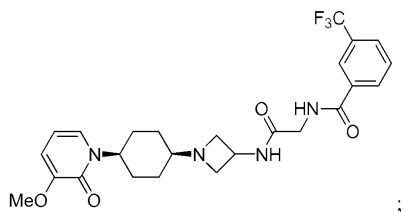


;

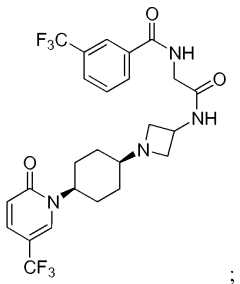
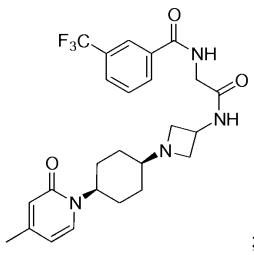
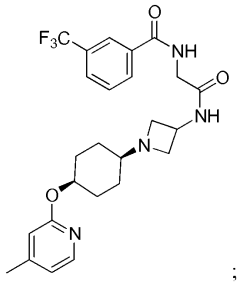
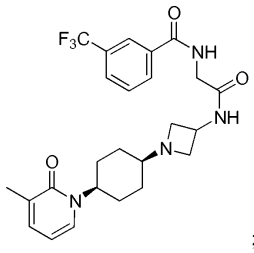
[0077]



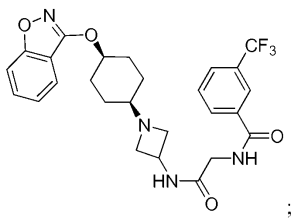
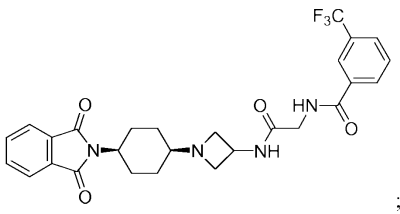
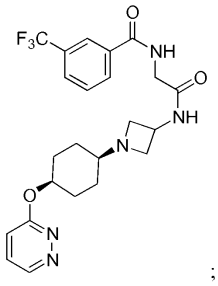
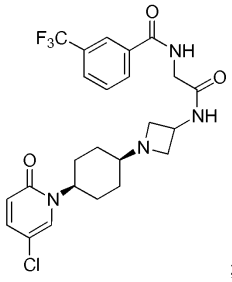
[0078]



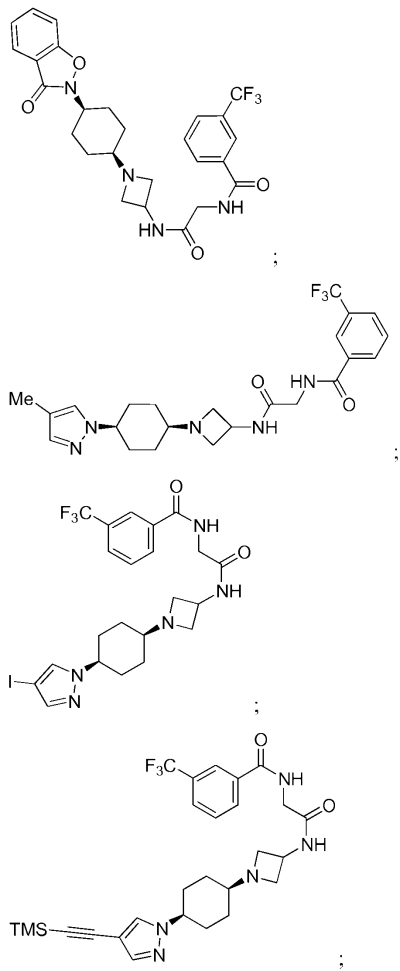
[0079]



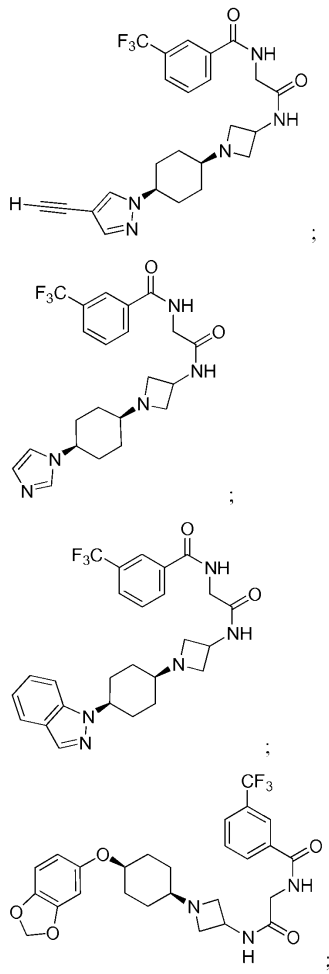
[0080]



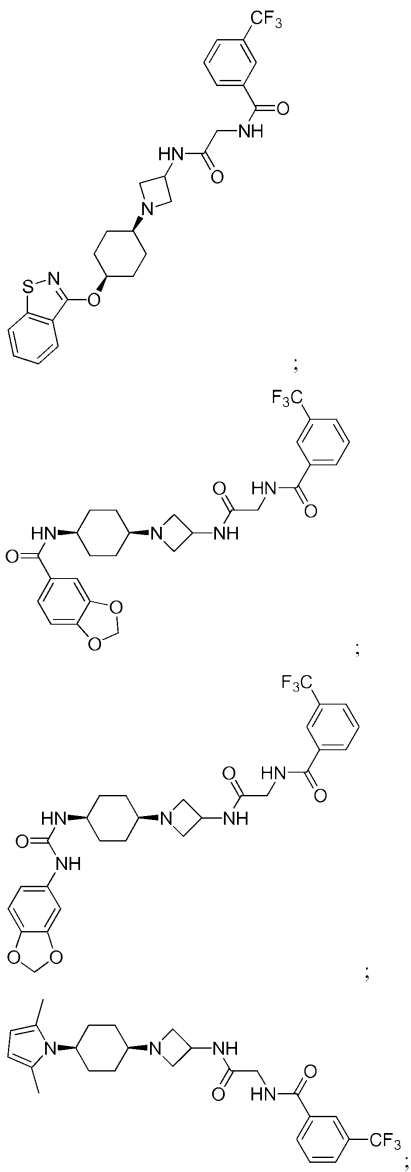
[0081]



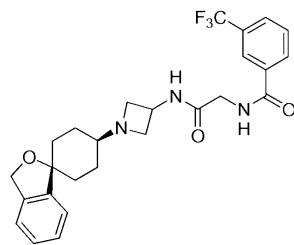
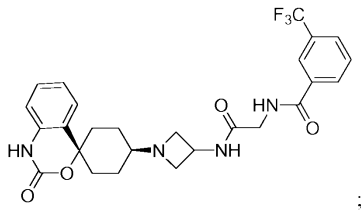
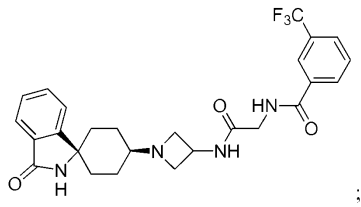
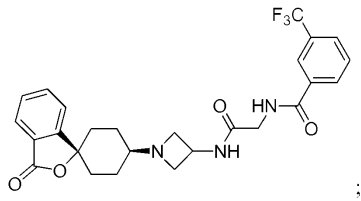
[0082]



[0083]



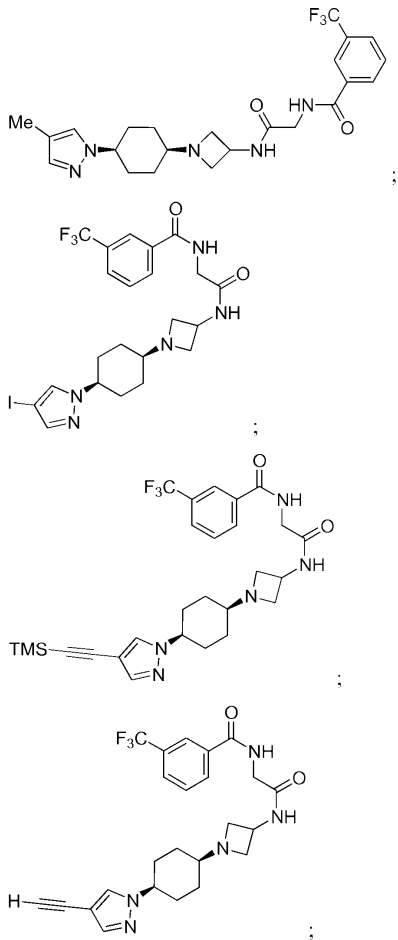
[0084]



[0085]

[0086]

본 발명의 다른 실시형태는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0087]

[0088]

본 발명의 다른 실시형태는 하기 화합물, 및 그의 용매화물, 수화물, 토포머, 프로드럭 및 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[0089]

[0090]

본 발명의 다른 실시형태는 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0091]

본 발명의 다른 실시형태는 본 명세서의 실시예 부분에 열거된 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0092]

본 발명은 또한 치료적 유효량의 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 형태, 조성물 또는 약제를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하며, CCR2 매개 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 개선시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시형태에서, CCR2 매개 증후군, 장애 또는 질환은 염증성 증후군, 장애 또는 질환이다.

[0093]

본 발명은 또한, 치료적 유효량의 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 형태, 조성물 또는 약제를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하며, CCR2 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 개선시키는 방법을 제공하며, 여기서, 증후군, 장애 또는 질환은 상승된 MCP-1 발현 또는 MCP-1 과발현과 관련되거나, 또는 상승된 MCP-1 발현 또는 MCP-1 과발현과 관련된 증후군, 장애 또는 질환을 수반하는 염증 병상이

다.

[0094] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 형태, 조성물 또는 약제를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여, 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 개선시키는 방법을 제공하며, 여기서 상기 증후군, 장애 또는 질환은 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 안과 질환, 포도막염, 죽상 동맥 경화증, 류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염, 다발성 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 신장염, 기관 동종이식거부, 폐섬유증, 신부전, II형 당뇨병 및 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 신장병증, 비만, 체중 장애, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 망막염, 당뇨병성 미세혈관병증, 결핵, 만성 폐쇄성 폐질환, 사코이드증, 침습성 스타필로코커시아, 백내장 수술 후의 염증, 알러지성 비염, 알러지성 결막염, 만성 두드러기, 천식, 알러지성 천식, 치주 질환, 치주염, 치은염, 잇몸 질환, 확장성 심근병증, 심근 경색증, 심근염, 만성 심부전, 혈관 협착, 재협착, 재관류 장애, 사구체신염, 고형 종양 및 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 악성 골수종, 호지킨병, 및 방광, 유방, 경부, 결장, 폐, 전립선, 또는 위의 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0095] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 형태, 조성물 또는 약제를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여, 증후군, 장애 또는 질환을 치료 또는 개선시키는 방법을 제공하며, 여기서 상기 증후군, 장애 또는 질환은 안과 질환, 류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염, 만성 폐쇄성 폐질환, 알러지성 비염, 천식, 알러지성 천식, 및 치주 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0096] 본 발명은 또한 유효량의 적어도 하나의 화학식 I 및/또는 Ia의 화합물을 투여함으로써 포유동물에서 CCR2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

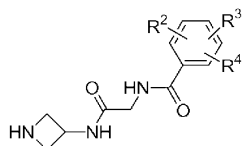
[0097] 다른 실시형태에서, 본 발명은 실시예 1 내지 실시예 41 중 임의의 실시예의 방법에 의해 제조된 생성물에 관한 것이다.

[0098] 다른 실시형태에서, 본 발명은 실시예 1 내지 41 중 임의의 실시예의 보다 극성이 작은 이성질체인 화합물에 관한 것이다.

[0099] 다른 실시형태에서, 본 발명은 실시예 29의 보다 극성이 작은 이성질체인 화합물에 관한 것이다.

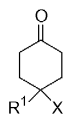
[0100] 다른 실시형태에서, 본 발명은 화학식 V의 화합물을 환원제의 존재 하에서 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공하는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0101] [화학식 V]



[0102]

[0103] [화학식 VI]

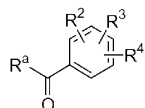


[0104]

[0105] 다른 실시형태에서, 본 발명은 상기 방법에 의해 제조된 생성물에 관한 것이다.

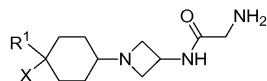
[0106] 다른 실시형태에서, 본 발명은 화학식 XIII의 화합물을 HOBT/EDCI 또는 Et₃N의 존재 하에서 화학식 XII의 화합물과 반응시켜, 화학식 I의 화합물을 제공하는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0107] [화학식 XIII]



[0108]

[0109] [화학식 XII]



[0110]

[0111] 상기 식에서, R^a는 OH 또는 Cl이다.

[0112] 다른 실시형태에서, 본 발명은 상기 방법에 의해 제조된 생성물에 관한 것이다.

[0113] 다른 실시형태에서, 본 발명은 천식의 치료 시에 사용되는 CCR2의 소분자 길항제를 확인하기 위한 hCCR2 녹-인(knock-in) 마우스의 용도에 관한 것이다.

[0114] 다른 실시형태에서, 본 발명은 비만의 치료 시에 사용되는 CCR2의 소분자 길항제를 확인하기 위한 hCCR2 녹-인 마우스의 용도에 관한 것이다.

[0115] 다른 실시형태에서, 본 발명은 실시예 46에 기재된 바와 같이 CCR2의 소분자 길항제를 확인하기 위한 hCCR2 녹-인 마우스의 용도에 관한 것이다.

[0116] 다른 실시형태에서, 본 발명은 실시예 47에 기재된 바와 같이 CCR2의 소분자 길항제를 확인하기 위한 hCCR2 녹-인 마우스의 용도에 관한 것이다.

[0117] 다른 실시형태에서, 본 발명은 실시예 48에 기재된 바와 같이 CCR2의 소분자 길항제를 확인하기 위한 hCCR2 녹-인 마우스의 용도에 관한 것이다.

[0118] 정의

[0119] 용어 "알킬"은 달리 나타내지 않으면 12개 이하의 탄소 원자, 바람직하게는 6개 이하의 탄소 원자의 선형 및 분지쇄 라디칼 둘 모두를 말하며, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 헥실, 아이소헥실, 헵틸, 옥틸, 2,2,4-트라이메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실 및 도데실을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0120] 용어 "C_(a-b)" (여기서, a 및 b는 탄소 원자의 지정된 수를 말하는 정수임)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 사이클로알킬 라디칼 또는 알킬이 a 내지 b 탄소 원자를 포함하는 접두사 어근으로 나타나는 라디칼의 알킬 부분을 말한다. 예를 들어, C₍₁₋₄₎는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 포함하는 라디칼을 나타낸다.

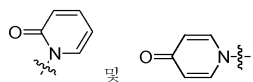
[0121] 용어 "사이클로알킬"은 단일 고리 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도된 포화 또는 부분 불포화 단환식 또는 이환식 탄화수소 고리 시스템을 라디칼을 의미한다. 전형적인 사이클로알킬 라디칼은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 추가의 예에는 C₍₃₋₈₎사이클로알킬, C₍₅₋₈₎사이클로알킬, C₍₃₋₁₂₎사이클로알킬, C₍₃₋₂₀₎사이클로알킬, 데카하이드로나프탈레닐, 및 2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-인데닐이 포함된다.


[0122] 용어 "헤테로사이클릴"은 1 내지 3개의 고리 탄소 원자가 N, O 또는 S로부터 선택되는 헤테로원자로 대체된 포화 또는 부분 불포화 단환식 사이클로알킬 고리 라디칼을 말한다. 상기 헤테로원자는 임의의 허용된 산화 상태로 존재할 수 있다. 라디칼은 탄소 또는 질소 원자로부터 수소 원자를 제거함에 의해 유도될 수 있다. 전형적인 헤테로사이클릴 라디칼은 2H-피롤릴, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤리디닐, 1,3-다이옥솔라닐, 2-이미다졸리닐 (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸릴로도 불림), 이미다졸리디닐, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 테트라졸릴, 피페리디닐, 1,4-다이옥사닐, 모르폴리닐, 1,4-다이티아닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 아제파닐, 헥사하이드로-1,4-다이아제피닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.


[0123] 용어 "헤테로 방향족" 또는 "헤테로아릴"은 N, O, 또는 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원 단환식 또는 8원 내지 10원 이환식 방향족 고리 시스템을 말하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의


의 허용되는 산화 상태로 존재할 수 있다. 예에는, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 푸릴, 이미다졸릴, 아이소티아졸릴, 아이속사졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 티아졸릴 및 티에닐이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0124] 용어 "헤테로원자"는 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 말하고, 여기서, 질소 및 황 원자는 임의의 허용된 산화 상태로 존재할 수 있다.



[0125] 용어 "피리돈-1-일"은 작용기  를 말한다.

[0126] 용어 "피리미돈-1-일"은 작용기  를 말한다.

[0127] 용어 "옥소"는 작용기  를 말한다.

[0128] 약제에서 사용하기 위해, 본 발명의 화합물의 염은 비-독성의 "약제학적으로 허용가능한 염"을 말한다. FDA가 승인한 약제학적으로 허용가능한 염 형태 (문헌[International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, Jan, 66(1), p1] 참조)는 약제학적으로 허용가능한 산성/음이온성 또는 염기성/양이온성 염을 포함한다.

[0129] 본 명세서를 통해, 화합물은 분취용 박층 크로마토그래피, 또는 고압 또는 저압 액체 크로마토그래피도 사용될 수 있지만, 통상 실리카 겔 컬럼에 의해 분리되는 것으로 기재되어 있다. 일반적으로, 화합물을 실리카 겔형 분리 매체를 통해 용리하는 경우, 최소 극성을 갖는 화합물이 보다 극성이 큰 화합물 보다 먼저 용리되는 것으로 인정된다. 따라서, 용어 "보다 극성이 작은 이성질체"는 실리카 겔형 분리 매체로부터 먼저 용리될 이성질체를 말한다.

[0130] 약어

[0131] 하기의 약어가 본 명세서에서 그리고 본 출원서에 사용될 수 있다.

[0132] BOC 또는 Boc tert-부틸옥시카보닐

[0133] Bu 부틸

[0134] DAST 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드

[0135] DCC 다이사이클로헥실카보다이어미드

[0136] DCM 다이클로로메탄

[0137] DMF 다이메틸포름아미드

[0138] EDCI 1-에틸-3-(3'-다이메틸아미노프로필)카보다이어미드

[0139] Et 에틸

[0140] EtOAc 에틸 아세테이트

[0141] DIEA 다이아이소프로필에틸아민

[0142] DPPA 다이페닐포스포릴아자이드

[0143] HOBt 하이드록시벤조트라이아졸

[0144] IPA 아이소프로필 알코올

[0145] Me 메틸

[0146] Ms 메실레이트

[0147] M.S. 분자체

[0148] OAc 아세테이트

- [0149] $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)
- [0150] PPh_3 트라이페닐포스핀
- [0151] iPr 아이소프로필
- [0152] PyBrop 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0153] RT 또는 rt 실온
- [0154] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [0155] TEA 트라이에틸아민
- [0156] TFA 트라이플루오로아세트산
- [0157] THF 테트라하이드로푸란
- [0158] Ts 토실레이트
- [0159] 약제학적으로 허용가능한 산성/음이온성 염에는, 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이트르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에테데이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 다이하이드로클로라이드, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글리셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아사닐레이트, 헥실레소시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트/다이포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 설페이트, 타네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트 및 트라이에티오다이드가 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 유기 또는 무기 산에는 또한, 요오드화수소산, 과염소산, 황산, 인산, 프로피온산, 글리콜산, 메탄설폰산, 하이드록시메탄설폰산, 옥살산, 2-나프탈렌설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클로헥산설폰산, 사카린산 또는 트라이플루오로아세트산이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.
- [0160] 약제학적으로 허용가능한 염기성/양이온성 염에는 알루미늄, 2-아미노-2-하이드록시메틸-프로판-1,3-다이올 (또한, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트로메탄 또는 "트리스 (TRIS)"로서 알려져 있음), 암모니아, 벤자틴, t-부틸아민, 칼슘, 칼슘 글루코네이트, 수산화칼슘, 클로로프로카인, 콜린, 콜린 바이카보네이트, 콜린 클로라이드, 사이클로헥실아민, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 리튬, LiOMe, L-라이신, 마그네슘, 메글루민, NH_3 , NH_4OH , N-메틸-D-글루카민, 피페리딘, 칼륨, 칼륨-t-부톡사이드, 수산화칼륨(수성), 프로카인, 퀴닌, 나트륨, 탄산나트륨, 나트륨-2-에틸헥사노에이트(SEH), 수산화나트륨, 트라이에탄올아민 또는 아연이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.
- [0161] 사용 방법
- [0162] 본 발명은 유효량의 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 형태, 조성물 또는 약제를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여, CCR2 매개 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 개선시키는 방법에 관한 것이다.
- [0163] 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물이 유용한 증후군, 장애 또는 질환의 예에는 안과 질환, 포도막염, 죽상동맥 경화증, 류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염, 다발성 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 신장염, 기관 동종이식거부, 폐섬유증, 신부전, I형 당뇨병, II형 당뇨병 및 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 망막염, 당뇨병성 미세혈관병증, 과체중, 비만, 비만 관련 인슐린 내성, 결핵, 만성 폐쇄성 폐질환, 사코이드증, 침습성 스타필로코커시아, 백내장 수술 후의 염증, 알러지성 비염, 알러지성 결막염, 만성 두드러기, 천식, 알러지성 천식, 치주 질환, 치주염, 치은염, 잇몸 질환, 확장성 심근병증, 심근경색, 심근염, 만성 심부전, 혈관 협착, 재협착, 재관류 장애, 사구체신염, 고형 종양 및 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 악성 골수종, 호지킨병, 방광, 유방, 경부, 결장, 폐, 전립선, 또는 위의 암종이 포함된다.
- [0164] 본 발명의 방법과 관련해서 용어 "투여하는"은 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 형태, 조성물 또는 약제를 사용함으로써, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 증후군, 장애 또는 질환을 치료적으로 또는 예방적

으로 예방, 치료 또는 개선시키는 방법을 의미한다. 이러한 방법은 유효량의 상기 화합물, 화합물 형태, 조성물 또는 약제를 치료 과정에서 다른 시간에 또는 배합 형태로 동시에 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법은 모두 공지된 치료상 처치 요법을 포함하는 것으로 이해할 수 있다.

[0165] 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되어 왔던 동물, 전형적으로 포유동물, 전형적으로 인간인 환자를 말한다. 본 발명의 한 측면에서, 대상은 상승된 MCP-1 발현 또는 MCP-1 과발현과 관련된 증후군, 장애 또는 질환이 발생할 위험에 있거나 (발생하기 쉽거나), 상승된 MCP-1 발현 또는 MCP-1 과발현과 관련된 증후군, 장애 또는 질환을 수반하는 염증 병상을 갖는 환자이다.

[0166] 용어 "치료적 유효량"이란 연구원, 의사, 또는 기타 임상의가 추구하고 있는 치료 중인 증후군, 장애 또는 질환의 징후를 예방, 치료 또는 개선시키는 것을 포함하는, 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

[0167] 용어 "포도막염"은 일반적으로 눈과 관련된 임의의 염증성 질환을 말한다. 포도막염은 염증이 존재하는 눈의 부분을 기준으로 임상적으로 구별되는 하위유형으로 구분될 수 있다(%는 이들 범주에 맞춰지는 것으로 알려진 환자에 상응함): 전방부(51%), 중간부(13%), 후방부(20%), 또는 범포도막염(16%), 질환의 경과에 따라, 급성(16%), 재발성(26%), 또는 만성(58%). 전부 포도막염의 경우 (19%)는 결국, 한쪽 눈막 (9%), 양쪽 눈막 (2%), 또는 한쪽 또는 양쪽 시력 장애 (8%)와 같이, 적극적인 치료에도 불구하고 회복불가능한 시력 손상을 발생시킨다. 포도막염의 대부분의 경우는 특발성 질환이지만, 알려진 원인은 감염 (예를 들어, 톡소플라스마증, 사이토메갈로바이러스 등) 또는 전신 염증성 및/또는 자가 면역 장애 (예를 들어, 소아 RA, HLA-B27 관련 척추관절염증, 사코이드증 등)의 구성분으로서의 발현이 포함된다. (HLA-B27: 인간 백혈구 항원 B*27-은 6번 염색체 상의 주요 조직 적합성 복합체 (MHC) 내의 B 유전자 좌에 의해 인코딩되는 부류 I 표면 항원이며, 미생물 항원을 T 세포에 제시한다. HLA-B27은 혈청 반응 음성 척추관절염증으로 불리우는 자가 면역 질환의 특정 세트와 크게 관련되어 있다).

[0168] CCR2 억제제로서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 단일 또는 분할된 일일 용량으로서, 약 0.5 mg 내지 약 10 g, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 약 5 g의 용량 범위 내의 유효량으로 투여될 수 있다. 투여되는 용량은 투여 경로, 수용자의 건강, 체중 및 연령, 치료 빈도, 및 병용 및 무관한 치료의 여부와 같은 인자들에 의해 영향을 받을 것이다.

[0169] 또한, 본 발명의 화합물 또는 그 약제학적 조성물의 치료적 유효량은 원하는 효과에 따라 변할 것임이 당업자에게 명백하다. 따라서, 투여될 최적 용량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 사용되는 특정 화합물, 투여 방식, 제제의 강도 및 병상의 진행 정도에 따라 변할 것이다. 또한, 대상 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 비롯한 치료될 특정 대상과 관련된 인자에 의해, 용량을 적절한 치료 레벨로 조정하는 것이 필요하게 될 것이다. 따라서, 상기 용량은 평균적인 경우의 예이다. 물론 더 많거나 더 적은 용량 범위가 유익한 개별적인 경우가 있을 수 있으며, 그러한 경우도 본 발명의 범주 내이다.

[0170] 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물은 임의의 공지된 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 예시적인 담체는 임의의 적절한 용매, 분산 매질, 코팅, 항세균제 및 항진균제 및 등장제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 또한 제형의 성분일 수 있는 예시적인 부형제는 충전제, 결합제, 붕해제 및 윤활제를 포함한다.

[0171] 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 통상적인 비독성 염 또는 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 형성되는 4차 암모늄염을 포함한다. 그러한 산부가염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 시트레이트, 캄포레이트, 도데실설페이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 락테이트, 말레레이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 설페이트 및 타르트레이트를 포함한다. 염기 염은 암모늄염, 나트륨 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 다이사이클로헥실아미노 염과 같은 유기 염기와 염 및 아르기닌과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 또한, 염기성 질소 함유 기는 예를 들어, 알킬 할라이드로 사차화될 수 있다.

[0172] 본 발명의 약제학적 조성물은 그들의 의도한 목적을 달성하는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 예로는 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 구강 (buccal) 또는 안구 경로에 의한 투여가 포함된다. 대안적으로 또는 동시에, 경구 경로에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적절한 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액, 예를 들어, 수용성 염, 산성 용액, 알칼리성 용액, 텍스트로오스-물 용액, 등장성 탄수화물 용

액 및 사이클로텍스트린 포접 복합체를 포함한다.

[0173] 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 것을 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법을 포함한다. 따라서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체를 본 발명의 임의의 화합물과 함께 혼합함으로써 제조되는 약제학적 조성물을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 생성물, 및 특정량의 특정 성분들의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0174] 다형체 및 용매화물

[0175] 더욱이, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다형체 또는 무정형 결정질 형태를 가질 수 있으며, 이들은 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 화합물은 예를 들어, 물 (즉, 수화물) 또는 통상의 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자와의 물리적 결합을 의미한다. 이러한 물리적 결합은 수소 결합을 비롯한 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합과 관련된다. 경우에 따라서는, 용매화물은 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 포함될 경우, 분리될 수 있을 것이다. 용어 "용매화물"은 용액상 및 분리가능한 용매화물 둘 모두를 포함하고자 한다. 적절한 용매화물의 비한정적인 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다.

[0176] 본 발명은 본 발명의 화합물의 다형체 및 용매화물을 그의 범주 내에 포함하고자 한다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여하는"은, 본 발명의 화합물 또는 그의 다형체 또는 용매화물을 사용하여 본 명세서에 기술된 증후군, 장애 또는 질환을 치료, 개선 또는 예방하는 수단을 포함할 것이고, 이는 구체적으로 개시되지 않지만 본 발명의 범주 내에 명확하게 포함될 것이다.

[0177] 다른 실시형태에서, 본 발명은 의약으로 사용하기 위한 실시예에 기재된 화합물 또는 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물에 관한 것이다.

[0178] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 상승된 또는 부적절한 CCR2 활성화와 관련된 질환의 치료용 약제의 제조를 위한, 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 실시예에 기재된 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0179] 본 발명은 본 발명의 화합물의 프로드럭을 그 범주 내에 포함한다. 일반적으로, 그러한 프로드럭은 생체 내에서, 요구되는 화합물로 용이하게 전환가능한 화합물의 작용성 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여하는"은 명확히 개시된 화합물을 이용하거나 또는 명확히 개시되지 않았으나 환자에게 투여 후 생체 내에서 명시된 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 이용하는, 기술된 다양한 장애의 치료를 포함할 것이다. 적합한 프로드럭 유도체의 선택과 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어, 문헌["Design of Prodrugs", Ed. H.Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.

[0180] 본 발명에 따른 화합물이 적어도 1개의 키랄 중심을 가지는 경우, 이에 따라서 그들은 에난티오머로서 존재할 수 있다. 화합물이 2개 이상의 키랄 중심을 가지는 경우, 그들은 게다가 다이아스테레오머로서 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 및 그의 혼합물이 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0181] 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법이 입체 이성질체의 혼합물을 형성하는 경우, 이들 이성질체는 분취용 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있다. 화합물은 라세미체로 제조되거나, 개별 에난티오머는 에난티오특이적 합성 (enantiospecific synthesis) 또는 분할 (resolution)에 의해 제조될 수 있다. 화합물은 예를 들어, 표준 기술, 예를 들어, (-)-다이-p-톨루오일-D-타르타르산 및/또는 (+)-다이-p-톨루오일-L-타르타르산과 같은 광학 활성 산을 이용한 염 생성과, 이어서 분별 결정 및 유리 염기의 재생에 의한 다이아스테레오머 쌍의 생성에 의해 그들의 구성성분 에난티오머로 분할될 수 있다. 화합물은 또한 다이아스테레오머 에스테르 또는 아미드의 생성, 이어서 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조물의 제거에 의해 분할될 수 있다. 대안적으로, 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 화합물을 분할할 수 있다.

[0182] 본 발명의 화합물의 제조 방법 중 임의의 방법 중에, 임의의 관심 분자 상의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 문헌[Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973]; 및 문헌 [T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]과 같은 문헌에서 찾을 수 있다. 보호기는 당업계에서 알려진 방법을 이용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

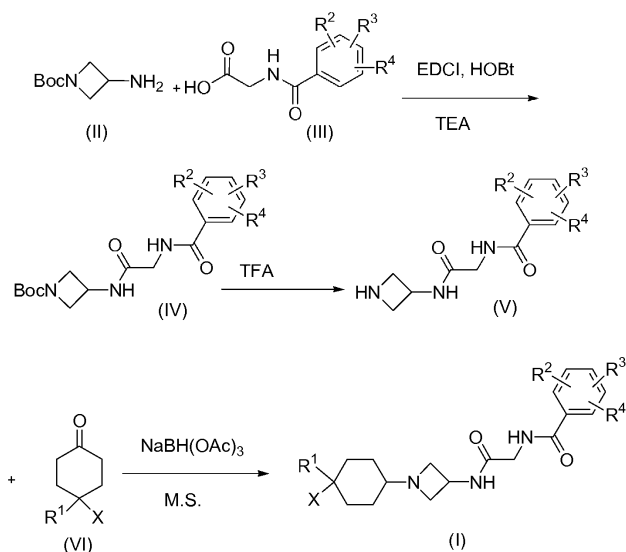
[0183] 일반적인 반응식

[0184] 본 발명의 대표적인 화합물은 하기에 기재된 일반적인 합성 방법에 따라 합성될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물

은 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 반응식은 단지 본 발명의 실시예를 나타내고자 하는 것으로, 본 발명을 제한하는 것으로 의미되지 않는다.

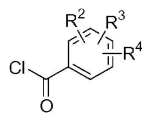
[0185] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 1에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0186] 반응식 1



[0187]

[0188] 반응식 1은 화학식 (I)의 화합물을 생성하는 합성 루트를 예시한다. 시판용 아세트딘 (II)을 산 (III)



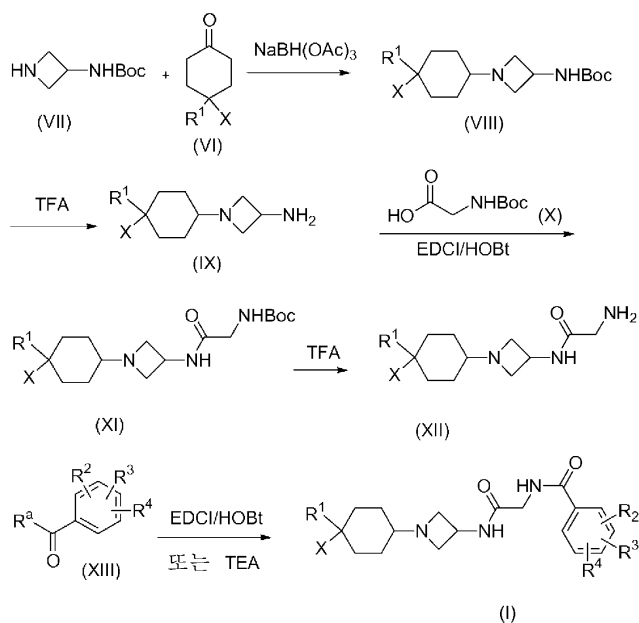
(여기서, (III)은 염화벤조일 대신에 시판용 ClC(=O)c1ccc(R2)c(R3)c1R4로 치환하여, 문헌 [Ingersoll, A. W. et. al., Organic Syntheses 1932, XII, 40-2]에 기재된 절차에 따라 제조됨)과 커플링 시약, 예컨대 EDCI/HOBt, PyBrop 또는 DCC의 존재 하에, 유기 용매, 예컨대 THF, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄 중에서 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 반응시켜, 대응하는 아미드 (IV)를 얻는다.

[0189] 아미드 (IV)를 유기 용매, 예컨대 디에틸 에테르, THF, 다이클로로메탄 또는 다이옥산 중에서 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 산, 예컨대 1N HCl, 1N H₂SO₄ 또는 트라이플루오로아세트산과 반응시켜, 아민 (V)을 얻는다.

[0190] 아민 (V)을 환원제, 예컨대 NaBH₄, NaBH(CN)₃ 또는 NaBH(OAc)₃의 존재하에 유기 염기, 예컨대 트라이에틸아민, 디에틸프로필아민 또는 N-메틸모르폴린 중에서 분자체를 사용하거나 또는 사용하지 않고서, 유기 용매, 예컨대 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄 또는 THF 중에서 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 적절히 치환된 케톤 (VI)과 반응시켜, 대응하는 아세트딘 (I)을 얻는다.

[0191] 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 2에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0192] 반응식 2



[0193]

[0194] 시판용 아제티딘 (VII)을 환원제, 예컨대 NaBH₄, NaBH(CN)₃ 또는 NaBH(OAc)₃의 존재하에 유기 염기, 예컨대 트라이에틸아민, 다이에틸프로필아민 또는 N-메틸모르폴린 중에서 분자체를 사용하거나 또는 사용하지 않고서, 유기 용매, 예컨대 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄 또는 THF 중에서 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 적절히 치환된 케톤 (VI)과 반응시켜, 대응하는 아제티딘 (VIII)을 얻는다.

[0195] 아제티딘 (VIII)을 유기 용매, 예컨대 다이에틸 에테르, THF, 다이옥산 또는 다이클로로메탄 중에서 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 1N HCl, 1N H₂SO₄ 또는 트라이플루오로아세트산과 반응시켜, 대응하는 아민 (IX)을 얻는다.

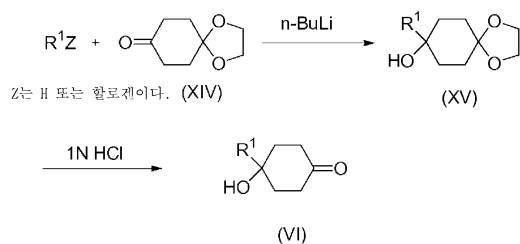
[0196] 아민 (IX)을 커플링제, 예컨대 EDCI/HOBt, PyBrop 또는 DCC의 존재하에 유기 용매, 예컨대 THF, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄 중에서 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 산 (X)과 반응시켜, 대응하는 아제티딘 (XI)을 얻는다.

[0197] 아제티딘 (XI)을 유기 용매, 예컨대 다이에틸 에테르, THF 또는 다이옥산 중에서 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 1N HCl, H₂SO₄ 또는 트라이플루오로아세트산으로 처리하여, 아민 (XII)을 얻는다.

[0198] 아민 (XII)을 산 (XIII)과 반응시킨다. R^a가 OH인 경우, 반응을 커플링 시약, 예컨대 EDCI/HOBt, PyBrop 또는 DCC의 존재 하에, 유기 용매, 예컨대 THF, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄 중에서, 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 수행한다. R^a가 Cl인 경우, 반응을 유기 염기, 예컨대 트라이에틸아민, 다이에틸프로필아민 또는 N-메틸모르폴린의 존재 하에, 유기 용매, 예컨대 THF, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄 중에서, 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 수행하여, 대응하는 아제티딘 (I)을 얻는다.

[0199] 화학식 (I)의 화합물은 케톤 (VI)으로부터 유도될 수 있다. (VI)의 제법은 반응식 3에 요약되어 있다.

[0200] 반응식 3



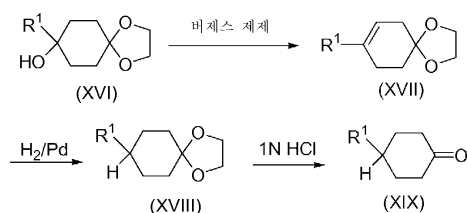
[0201]

[0202] 시판용 아릴 할라이드 또는 아릴 알칸 R^1Z (여기서, R^1 은 화학식 I에 정의한 바와 같음)를 유기금속 물질 (organometallic agent), 예컨대 $n\text{-BuLi}$, $i\text{-PrMgBr}$ 또는 $i\text{-PrMgCl}$ 의 존재 하에, 유기 용매, 예컨대 에테르, THF 또는 다이옥산 중에서, 약 -78°C 내지 약 0°C 범위의 온도에서 시판용 케톤 (XIV)과 반응시켜, 대응하는 케탈 (XV)을 얻는다.

[0203] 케탈 (XV)을 유기 용매, 예컨대 아세톤, 아세토니트릴 또는 THF 중에서 약 0°C 내지 약 25°C 범위의 온도에서 산, 예컨대 $1N\text{ HCl}$ 또는 $1N\text{ H}_2\text{SO}_4$ 로 처리하여, 대응하는 케톤 (VI)을 얻는다.

[0204] 화학식 I의 화합물은 케톤 (XIX)으로부터 유도될 수 있다. (XIX)의 제법은 반응식 4에 약술되어 있다.

[0205] 반응식 4



[0206]

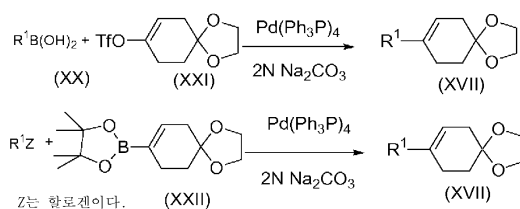
[0207] 케탈 (XVI)을 유기 용매, 예컨대 에테르, THF 또는 다이옥산 중에서, 약 0°C 내지 약 25°C 범위의 온도에서, 탈수제, 예컨대 버제스 (Burgess) 시약으로 처리하여, 대응하는 알켄 (XVII)을 얻는다.

[0208] 알켄 (XVII)을 유기 용매, 예컨대 메탄올 중에서, 약 25°C 내지 약 50°C 범위의 온도에서, 5-10% Pd/C 로 촉매작용시켜, 34.5 내지 344.7 kPa (5 내지 50 psi)의 압력 하에 수소 기체로 처리하여, 대응하는 알칸 (XVIII)을 얻는다.

[0209] 알칸 (XVIII)을 유기 용매, 예컨대 아세톤, 아세토니트릴 또는 THF 중에서, 약 0°C 내지 약 25°C 범위의 온도에서, $1N\text{ HCl}$ 또는 $1N\text{ H}_2\text{SO}_4$ 로 처리하여, 대응하는 케톤 (XIX)을 얻는다.

[0210] 대안적으로, 화합물 (XVII)은 반응식 5에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0211] 반응식 5



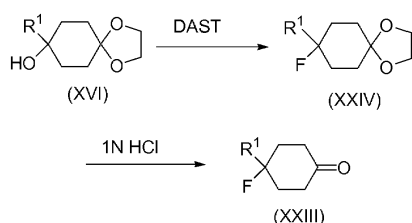
[0212]

[0213] 시판용 아릴 보론산 (XX) (여기서, R^1 은 화학식 I에 정의된 바와 같음)을 $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$, $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P)}_2$ 또는 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 와 같은 촉매 및 $2N\text{ Na}_2\text{CO}_3$ 또는 K_2CO_3 과 같은 염기의 존재 하에, 유기 용매, 예컨대 톨루엔, 다이옥산 또는 THF 중에서, 약 80°C 내지 약 120°C 범위의 온도에서, 문헌[Pearson, W. et. al., J. Org. Chem. 2004, 69, 9109-9122]의 절차에 따라 제조된 비닐 트라이플레이트(XXI)와 반응시켜, 대응하는 알켄 (XVII)을 얻는다.

[0214] 대안적으로, 시판용 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드 R^1Z 를 $Pd(Ph_3P)_4$, $PdCl_2(Ph_3P)_2$ 또는 $PdCl_2(dppf)$ 와 같은 촉매 및 2N Na_2CO_3 또는 K_2CO_3 과 같은 염기의 존재 하에, 유기 용매, 예컨대 톨루엔, 다이옥산 또는 THF 중에서, 약 80℃ 내지 약 120℃ 범위의 온도에서, Birch, A.M. 등의 PCT 국제 특허 출원 (2006) WO 2006064189호에 따라 제조된 비닐 보르산 에스테르 (XXII)와 반응시켜, 대응하는 알켄 (XVII)을 얻는다.

[0215] 화학식 I의 화합물은 케톤 (XXIII)으로부터 유도될 수 있다. 케톤 (XXIII)은 반응식 6에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0216] 반응식 6



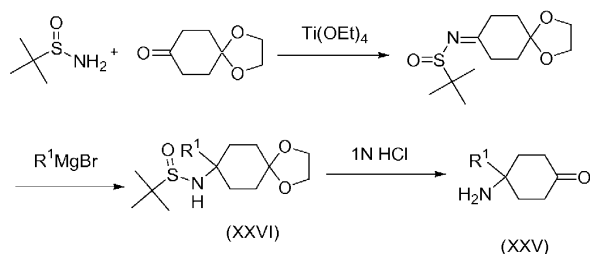
[0217]

[0218] 케탈 (XVI)을 유기 용매, 예컨대 다이클로로메탄, THF 또는 다이옥산 중에서, 약 -78℃ 내지 약 0℃ 범위의 온도에서, 플루오르화제, 예컨대 DAST 또는 트라이플루오로설포닐 플루오라이드로 처리하여, 대응하는 플루오라이드 (XXIV)를 얻는다.

[0219] 플루오라이드 (XXIV)를 유기 용매, 예컨대 아세톤, 아세토니트릴 또는 THF 중에서, 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서, 산, 예컨대 1N HCl 또는 1N H_2SO_4 로 처리하여, 대응하는 케톤 (XXIII)을 얻는다.

[0220] 화학식 I의 화합물은 케톤 (XXV)으로부터 유도될 수 있다. 케톤 (XXV)은 반응식 7에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0221] 반응식 7



[0222]

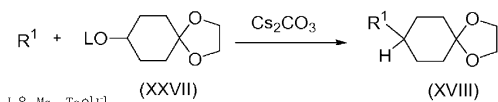
[0223] 시판용 2-메틸-프로판-2-설피산 아마이드를 커플링 시약, 예컨대 $Ti(OEt)_4$ 또는 $CuSO_4$ 의 존재 하에, 유기 용매, 예컨대 다이클로로메탄, THF 또는 다이옥산 중에서, 약 25℃ 내지 약 80℃ 범위의 온도에서, 시판용 1,4-다이옥사-스피로[4.5]데칸-8-온과 반응시켜, 2-메틸-프로판-2-설피산(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일리덴)-아미드를 얻는다.

[0224] 2-메틸-프로판-2-설피산(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일리덴)-아미드를 유기 용매, 예컨대 에테르, THF 또는 다이옥산 중에서, 약 -78℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서, 유기금속 물질, 예컨대 R^1MgBr 또는 R^1Li 로 처리하여, 대응하는 설피아미드 (XXVI)를 얻는다.

[0225] 설피아미드 (XXVI)를 유기 용매, 예컨대 아세톤, 아세토니트릴 또는 THF 중에서, 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서, 산, 예컨대 1N HCl 또는 1N H_2SO_4 로 처리하여, 대응하는 케톤 (XXV)을 얻는다.

[0226] 화학식 I의 화합물 (여기서, R^1 은 N 또는 O를 통해 사이클로헥실 고리와 연결됨)은 반응식 8에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0227] 반응식 8

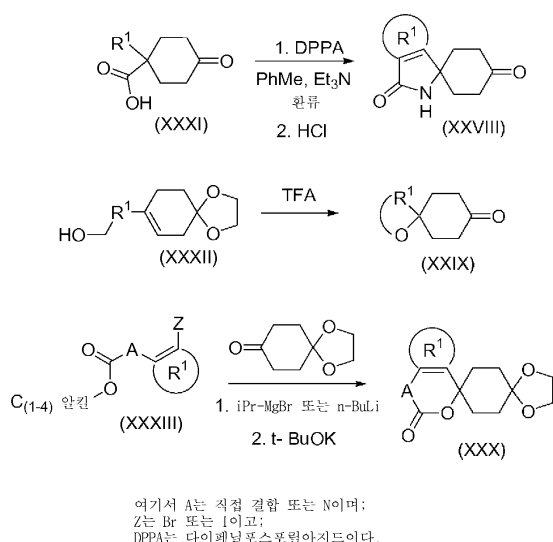


[0228]

[0229] 시판용 OH 또는 NH 치환된 R¹을 무기 염기, 예컨대 K₂CO₃, Cs₂CO₃ 또는 NaH의 존재 하에, 유기 용매, 예컨대 DMF 또는 THF 중에서, 약 25℃ 내지 약 80℃ 범위의 온도에서, 알킬 토실레이트 또는 알킬 메실레이트 (XXVII)와 반응시켜, 대응하는 케탈 (XVIII)을 얻는다.

[0230] R¹ 및 X가 5 또는 6원 고리를 형성하는 화학식 I의 화합물을 화합물 (XXVIII), (XXIX) 또는 (XXX)로부터 제조할 수 있다. R¹ 및 X가 5 또는 6원 고리를 형성하는 화학식 (XXVIII), (XXIX) 및 (XXX)의 화합물은 반응식 9에 약술된 과정에 따라 제조할 수 있다.

[0231] 반응식 9



[0232]

[0233] 스피로 케톤 (XXVIII)은 트라이에틸아민과 같은 염기의 존재 하에, 톨루엔과 같은 용매 중에서, 승온에서, 화학식 (XXXI)의 화합물 (여기서, R¹은 페닐, 치환된 페닐, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴임)을 다이페닐포스포릴아지드와 반응시키고, 이어서 HCl과 같은 산으로 처리함으로써 접근될 수 있다.

[0234] 다른 방법으로, 화학식 (XXXII)의 케탈 (여기서, R¹은 아릴 또는 CH₂OH로 치환된 헤테로아릴임)을 유기 용매, 예컨대 다이클로로메탄 또는 클로로포름 중에서, 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 진한 TFA, HCl, 6N H₂SO₄ 또는 메틸설포산과 같은 강산으로 처리하여, 대응하는 케톤 (XXXIX)을 얻는다.

[0235] 마지막으로, 화학식 (XXX)의 화합물에 접근하기 위하여, 오르쏘 치환된 에스테르 또는 카바산 에스테르를 갖는 헤테로아릴 할라이드 및 아릴을 -78℃ 내지 약 0℃의 온도에서, 시판용 1,4-다이옥사-스피로[4.5]데칸-8-온 및 금속화 시약 (metallating agent), 예컨대 n-부틸 리튬 또는 아이소프로필 마그네슘 브로마이드와 반응시키고, 이어서, 염기, 이를 테면 포타슘 tert-부톡사이드로 처리한다. 당업자는 아릴 및 헤테로아릴 브로마이드가 일반적으로 n-부틸 리튬과 쌍을 이루며, -78℃에 가까운 온도에서 첨가되는 한편, 아릴 및 헤테로아릴 아이오다이드는 0℃에 가까운 온도에서 아이소프로필 마그네슘 브로마이드와 더욱 통상적으로 반응함을 인식할 것이다.

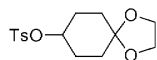
[0236] 실시예

[0237] 본 발명의 대표적인 화합물은 본 명세서에 기재된 일반적인 합성 방법에 따라 합성될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 실시예는 단지 본 발명의 실시예를 나타내고자

하는 것으로, 본 발명을 제한하는 것으로 의미되지 않는다.

[0238] 실시예 1: N-({1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0239] 단계 A: 톨루엔-4-설펜산 1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일 에스테르

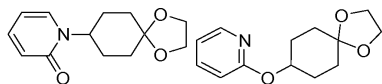


[0240]

[0241] 0℃에서 DCM (100 mL) 중의 1,4-다이옥사-스피로[4.5]데칸-8-올 (문헌 [Kayser, Margaret M.; Clouthier, Christopher M. Journal of Organic Chemistry (2006), 71(22), 8424-8430]의 절차에 따라 제조, 11 g, 70 mmol)의 용액을 TEA (11 mL, 77 mmol)에 이어서 TsCl (Aldrich, 13.3 g, 70 mmol)로 천천히 처리하였다. 반응물을 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 용액을 DCM과 물에 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 백색 고형물을 얻은 다음에, 헥산 및 에틸 아세테이트 (10% 에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 콤비플래시 (CombiFlash)[®] 시스템 (Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE) 상에서 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 백색 고형물로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0242] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 1.85 (m, 6H), 1.55 (m, 2H).

[0243] 단계 B: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피리딘-2-온 및 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리딘



[0244]

[0245] DMF (10 mL) 중의 톨루엔-4-설펜산 1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일 에스테르 (전단계에서 제조된 바와 같음, 3.25 g, 10.3 mmol) 및 1H-피리딘-2-온 (Aldrich, 975 mg, 10.3 mmol)의 용액을 Cs₂CO₃ (Aldrich, 3.36 g, 10.3 mmol)의 존재 하에서 3시간 동안 80℃로 가열시키고, 냉각되게 하였다. 고형물을 여과해내고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, 헥산 및 에틸 아세테이트 (10% 에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 콤비플래시[®] 시스템 상에서 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 백색 고형물로서의 표제 화합물, 즉, 보다 극성이 작은 분획 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리딘 및 보다 극성이 큰 분획 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피리딘-2-온을 얻었다.

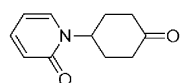
[0246] 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피리딘-2-온

[0247] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.01 (s, 4H), 1.90 (m, 8H).

[0248] 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리딘

[0249] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.95 (s, 4H), 2.01 (m, 6H), 1.75 (m, 2H).

[0250] 단계 C: 1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온



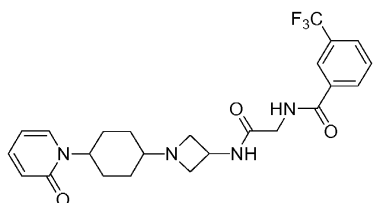
[0251]

[0252] 아세톤 (10 mL) 중의 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음, 약 300 mg, 1.28 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 1N HCl (2 mL)로 처리하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨을 사용하여 후작업하여, pH를 중성으로 조정하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 잔류물을 에틸 아세테이트와

물에 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 고형물로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0253] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 2H), 6.60 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.01 (m, 2H).

[0254] 단계 D: N-((1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일)-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0255]

[0256] DCM (10 mL) 중의 1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음, 150 mg, 0.79 mmol) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 HCl 염 (실시에 2 단계 C에서 제조된 바와 같음, 400 mg, 1.18 mmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 TEA (340 μl , 2.40 mmol)에 이어서, 추가 4시간 동안 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (Aldrich, 510 mg, 2.40 mmol)로 처리하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨으로 키텅하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 클로로포름/IPA "각테일" (약 3:1, v/v)로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 조생성물을 얻은 다음에, 용리액 (순수 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트 중의 MeOH 중의 5% 7N NH_3)으로서 에틸 아세테이트 및 MeOH 중의 7N NH_3 를 사용하여 콤비플렉시® 시스템으로 정제하여, 백색 고형물로서의 2개의 표제 화합물을 얻었다: 보다 극성이 작은 이성질체 및 보다 극성이 큰 이성질체.

[0257] 1a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

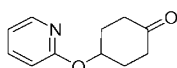
[0258] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.15 (s, br, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

[0259] 1b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0260] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

[0261] 실시예 2: N-((1-[4-(피리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일)-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0262] 단계 A: 4-(피리딘-2-일옥시)-사이클로헥사논

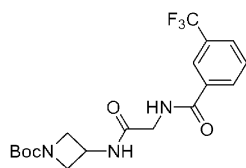


[0263]

[0264] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리딘 (실시에 1, 단계 B에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0265] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H).

[0266] 단계 B: 3-[2-(3-트라이플루오로메틸-벤조일아미노)-아세틸아미노]-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르

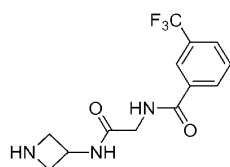


[0267]

[0268] 3-아미노-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (AstaTech, 1.2 g, 6.97 mmol) 및 (3-트라이플루오로메틸-벤조일아미노)-아세트산 (Bionet Building Blocks, 1.57 g, 6.36 mmol)을 실온에서 4 시간 동안 DCM (10 mL) 중의 EDCI (Aldrich, 1.57 g, 6.36 mmol), HOBT (Aldrich, 1.22 g, 6.36 mmol)로 처리하였다. 반응 용액을 DCM 과 물에 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 황색 오일을 얻은 다음에, 헥산 및 에틸 아세테이트 (10% 에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 콤비플래시® 시스템 상에서 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 백색 고형물로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0269] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0270] 단계 C: N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 유리 염기, HCl 및 TFA 염



[0271]

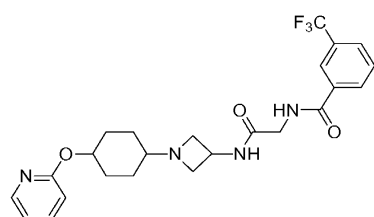
[0272] 실온에서 전단계에서 제조된 3-[2-(3-트라이플루오로메틸-벤조일아미노)-아세틸아미노]-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (7.5 g, 18.7 mmol)를 다이옥산 (5 mL) 및 MeOH (20 mL) 중의 4N HCl에 용해시켰다. 반응 물을 추가로 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 잔류물을 건조시켜, HCl 염 (황색 폼 (foam))으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0273] 실온에서 3-[2-(3-트라이플루오로메틸-벤조일아미노)-아세틸아미노]-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (2.10 g, 5.24 mmol)를 1:1의 TFA와 DCM의 혼합 용액 (10 mL)에 용해시켰다. 반응물을 추가로 2 시간 동안 교 반하였다. 용매를 제거하여, 잔류물을 건조시켜, 추가의 TFA (무색 오일)를 함유하는 TFA 염으로서의 표제 화합 물을 얻었다.

[0274] MeOH 중의 염을 고체 Na₂CO₃으로 하룻밤 동안 처리하여, 유리 염기를 얻었다. 고형물을 여과하여, 잔류물을 건조 시켜, 분석 특성화를 위한 표제 화합물을 얻었다. HCl 또는 TFA 염을 추가의 반응에 통상 사용하였다.

[0275] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.15 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

[0276] 단계 D: N-({1-[4-(피리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0277]

[0278] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(피리딘-2-일옥시)-사이클로헥사논 (단계 A에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (전단계에서 제조된

바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0279] 2a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

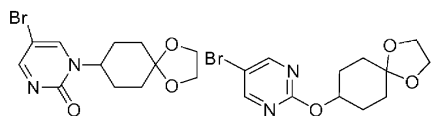
[0280] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (s, br, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

[0281] 2b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0282] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.68 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

[0283] 실시예 3: N-({1-[4-(5-브로모-2-옥소-2H-피리미딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0284] 단계 A: 5-브로모-1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피리미딘-2-온 및 5-브로모-2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리미딘



[0285]

[0286] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 5-브로모-1H-피리미딘-2-온 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

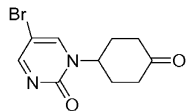
[0287] 5-브로모-1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피리미딘-2-온

[0288] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 1.90 (m, 6H), 1.67 (m, 2H).

[0289] 5-브로모-2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리미딘

[0290] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 2.05 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

[0291] 단계 B: 5-브로모-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리미딘-2-온

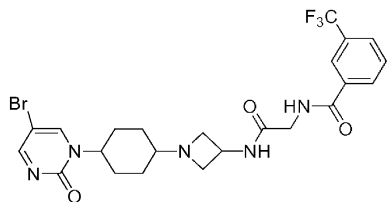


[0292]

[0293] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 5-브로모-1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피리미딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0294] ESI-MS (m/z): $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 271; 실측치: 272 ($\text{M}+\text{H}$).

[0295] 단계 C: N-({1-[4-(5-브로모-2-옥소-2H-피리미딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0296]

[0297]

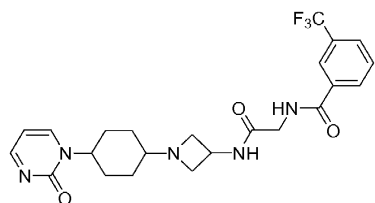
표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 5-브로모-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리미딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0298]

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.54 (m, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.96 (m, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

[0299]

실시예 4: N-({1-[4-(2-옥소-2H-피리미딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0300]

[0301]

MeOH (20 mL) 중의 N-({1-[4-(5-브로모-2-옥소-2H-피리미딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 3, 단계 C에서 제조된 바와 같음, 약 150 mg, 0.27 mmol)를 10% Pd/C 카트리지를 사용하여 실온에서 완전 수소 모드 하에서 H-큐브 (Cube)[®] 연속 흐름 수소화 반응기 (ThalesNano, Budapest, Hungary)를 통과하게 하였다. 생성된 용액을 농축시키고 용리액 (순수 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트 중의 MeOH 중의 5% 7N NH_3)으로서 에틸 아세테이트 및 MeOH 중의 7N NH_3 를 사용하여 콤비플래시[®] 시스템 상에서 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 백색 고형물로서의 표적 화합물을 얻었다.

[0302]

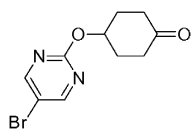
ESI-MS (m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 477; 실측치: 478 (M+H).

[0303]

실시예 5: N-({1-[4-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0304]

단계 A: 4-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-사이클로헥사논



[0305]

[0306]

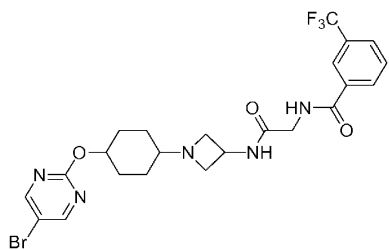
표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 5-브로모-2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리미딘 (실시예 3, 단계 A에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0307]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 2H), 5.38 (m 1H), 2.70 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.20 (m, 2H).

[0308]

단계 B: N-({1-[4-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0309]

[0310] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0311] 5a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

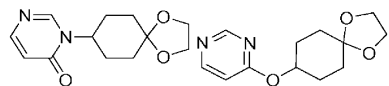
[0312] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.45 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.54 (m, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (m, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

[0313] 5b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0314] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.68 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.55 (m, 2H).

[0315] 실시예 6: N-({1-[4-(6-옥소-6H-피리미딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0316] 단계 A: 3-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-3H-피리미딘-4-온 및 4-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리미딘



[0317]

[0318] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 3H-피리미딘-4-온 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

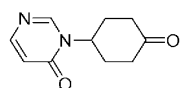
[0319] 3-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-3H-피리미딘-4-온

[0320] ESI-MS (m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 236; 실측치: 237 (M+H).

[0321] 4-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리미딘

[0322] ESI-MS (m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 236; 실측치: 237 (M+H).

[0323] 단계 B: 3-(4-옥소-사이클로헥실)-3H-피리미딘-4-온

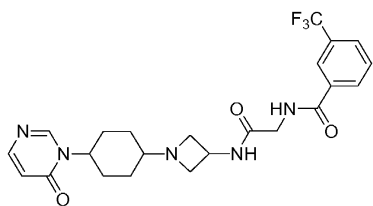


[0324]

[0325] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 3-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-3H-피리미딘-4-온 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0326] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 2.60 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.11 (m, 2H).

[0327] 단계 C: N-({1-[4-(6-옥소-6H-피리미딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0328]

[0329] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 3-(4-옥소-사이클로헥실)-3H-피리미딘-4-온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0330] 6a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

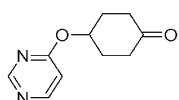
[0331] ^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, br, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.30 (m, 2H).

[0332] 6b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0333] ^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.68 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

[0334] 실시예 7: N-({1-[4-(피리미딘-4-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0335] 단계 A: 4-(피리미딘-4-일옥시)-사이클로헥사논

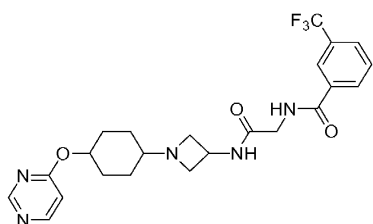


[0336]

[0337] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 4-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리미딘 (실시예 6, 단계 A에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0338] ESI-MS (m/z): $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 192; 실측치: 193 (M+H).

[0339] 단계 B: N-({1-[4-(피리미딘-4-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0340]

[0341] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(피리미딘-4-일옥시)-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0342] 7a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

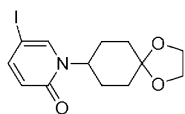
[0343] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.55 (s, 1H), 8.38 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.30 (m, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

[0344] 7b: 보다 극성이 큰 분획

[0345] ESI-MS (m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 477; 실측치: 478 (M+H).

[0346] 실시예 8: N-({1-[4-(5-아이오도-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0347] 단계 A: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-5-아이오도-1H-피리딘-2-온

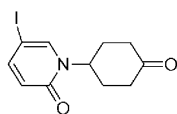


[0348]

[0349] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 5-아이오도-1H-피리딘-2-온 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0350] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.80 (m, 4H).

[0351] 단계 B: 5-아이오도-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온

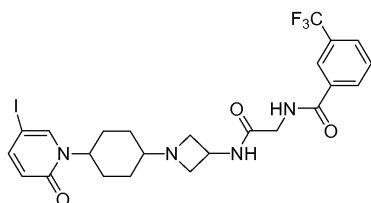


[0352]

[0353] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-5-아이오도-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0354] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.94 (m, 2H).

[0355] 단계 C: N-({1-[4-(5-아이오도-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0356]

[0357] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 5-아이오도-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0358] 8a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

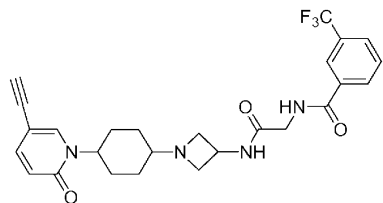
[0359] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.60 (m, 1H),

4.15 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.75 (m, 4H).

[0360] 8b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0361] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.35 (m, 2H).

[0362] 실시예 9: N-({1-[4-(5-에티닐-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

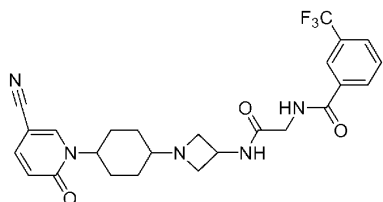


[0363]

[0364] N-({1-[4-(5-아이오도-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 8, 단계 C에서 제조된 바와 같음, 450 mg, 0.75 mmol), 에티닐-트라이메틸-실란 (Fluka, 100 mg, 1.02 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (Aldrich, 0.02 mmol), CuI (Aldrich, 0.02 mmol) 및 TEA (1 mL) 를 아르곤 하에 실온에서 THF (6 mL) 중에서 혼합하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 고형물을 여과해내고, 잔류물을 물과 클로로포름/IPA "컹테일" (약 3:1, v/v)에 분배하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조생성물을 제공하였으며, 이를 실온에서 30분 동안 TBAF (Aldrich, THF 중의 1.0 N, 2 mL)로 처리하였다. 용매를 제거하고, 이어서 용리액 (순수 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트 중의 MeOH 중의 5% 7N NH_3)으로서 에틸 아세테이트 및 MeOH 중의 7N NH_3 를 사용하여 콤비플래시® 시스템으로 정제하여, 황색 고형물로서의 표적 화합물을 얻었다.

[0365] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.18 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 1.60 (m, 4H).

[0366] 실시예 10: N-({1-[4-(5-시아노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



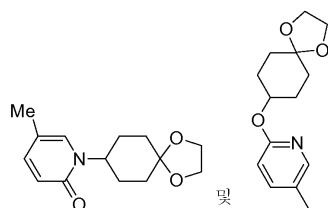
[0367]

[0368] 밀봉된 튜브에서 N-({1-[4-(5-아이오도-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 8, 단계 C에서 제조된 바와 같음, 300 mg, 0.5 mmol), CuCN (Aldrich, 1 mmol), DMF (4 mL)의 용액을 180°C에서 30분 동안 마이크로파 하에서 조사하였다. 고형물을 여과해내고, 잔류물을 물과 클로로포름/IPA "컹테일" (약 3:1, v/v)에 분배하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 조생성물을 얻은 다음에, 용리액 (순수 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트 중의 MeOH 중의 5% 7N NH_3)으로서 에틸 아세테이트 및 MeOH 중의 7N NH_3 를 사용하여 콤비플래시® 시스템으로 정제하여, 황색 고형물로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0369] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 6.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 6.5, 4.5$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

[0370] 실시예 11: N-({1-[4-(5-메틸-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0371] 단계 A: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-5-메틸-1H-피리딘-2-온 및 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-5-메틸-피리딘



[0372]

[0373] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 5-메틸-1H-피리딘-2-온 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

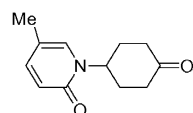
[0374] 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-5-메틸-1H-피리딘-2-온

[0375] ESI-MS (m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 249; 실측치: 250 ($\text{M}+\text{H}$).

[0376] 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-5-메틸-피리딘

[0377] ESI-MS (m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 249; 실측치: 250 ($\text{M}+\text{H}$).

[0378] 단계 B: 5-메틸-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온

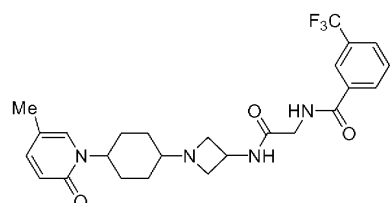


[0379]

[0380] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-5-메틸-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0381] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (m, 4H).

[0382] 단계 C: N-({1-[4-(5-메틸-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



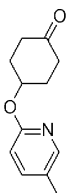
[0383]

[0384] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 5-메틸-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0385] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

[0386] 실시예 12: N-({1-[4-(5-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0387] 단계 A: 4-(5-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥사논

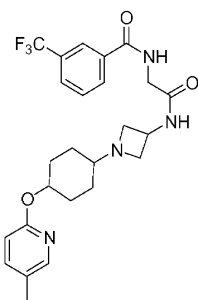


[0388]

[0389] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-5-메틸-피리딘 (실시예 11, 단계 A에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0390] ESI-MS (m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 에 대한 계산치: 205.11; 실측치: 206.6 (M+H).

[0391] 단계 B: N-({1-[4-(5-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0392]

[0393] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(5-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥사논 (전 단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0394] 12a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 이성질체

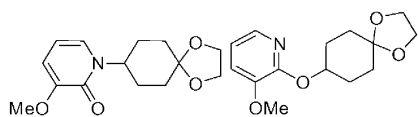
[0395] ^1H NMR (클로로포름- d) δ : 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 - 7.49 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.06 - 5.22 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.84 (br s., 2H), 2.51 (br s., 1H), 2.22 (s, 3H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 1.41 - 1.64 (m, 6H).

[0396] 12b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 이성질체

[0397] ^1H NMR (클로로포름- d) δ : 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 1H), 6.97 (br. s., 1H), 6.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.81 - 4.98 (m, 1H), 4.41 - 4.66 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.89 - 3.10 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 1.57 (br. s., 2H), 1.36 - 1.49 (m, 2H).

[0398] 실시예 13: N-({1-[4-(3-메톡시-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0399] 단계 A: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-3-메톡시-1H-피리딘-2-온 및 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-3-메톡시-피리딘



[0400]

[0401] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 3-메톡시-1H-피리딘-2-온 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

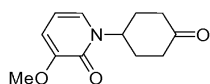
[0402] 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-3-메톡시-1H-피리딘-2-온:

[0403] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.90 (m, 8H).

[0404] 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-3-메톡시-피리딘:

[0405] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.05 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

[0406] 단계 B: 3-메톡시-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온

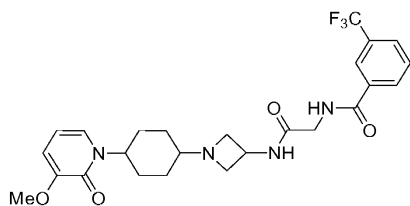


[0407]

[0408] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-3-메톡시-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0409] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.02 (m, 2H).

[0410] 단계 C: N-({1-[4-(3-메톡시-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0411]

[0412] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 3-메톡시-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0413] 13a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

[0414] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (s, br, 2H), 2.51 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 4H).

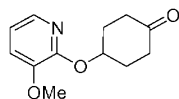
[0415] 13b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0416] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.21 (t,

$J = 6.2$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

[0417] 실시예 14: N-({1-[4-(3-메톡시-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0418] 단계 A: 4-(3-메톡시-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥사논

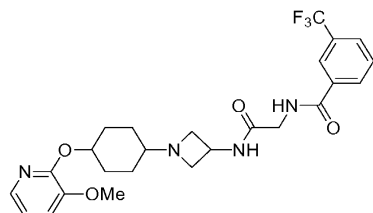


[0419]

[0420] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-3-메톡시-피리딘 (실시예 13, 단계 A에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0421] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.23 (m, 4H).

[0422] 단계 B: N-({1-[4-(3-메톡시-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



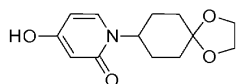
[0423]

[0424] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(3-메톡시-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0425] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.60 (m, 4H).

[0426] 실시예 15: N-({1-[4-(4-하이드록시-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0427] 단계 A: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-4-하이드록시-1H-피리딘-2-온

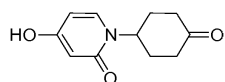


[0428]

[0429] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 4-하이드록시-1H-피리딘-2-온 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0430] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 1.90 (m, 6H), 1.67 (m, 2H).

[0431] 단계 B: 4-하이드록시-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온

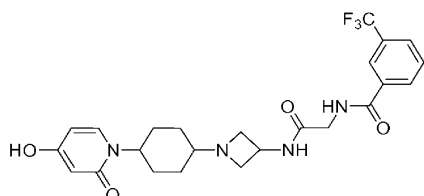


[0432]

[0433] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-4-하이드록시-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0434] ESI-MS (m/z): C₁₁H₁₃NO₃에 대한 계산치: 207; 실측치: 208 (M+H).

[0435] 단계 C: N-({1-[4-(4-하이드록시-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0436]

[0437] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-하이드록시-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0438] 15a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

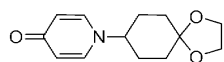
[0439] ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.65 (s, br, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).

[0440] 15b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0441] ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH) δ 9.12 (s, br, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (m, 2H).

[0442] 실시예 16: N-({1-[4-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0443] 단계 A: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피리딘-4-온

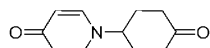


[0444]

[0445] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여 염기로서 t-BuOK (Aldrich)를 사용하여 피리딘-4-올 (Aldrich)로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0446] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 1.95 (m, 6H), 1.65 (m, 2H).

[0447] 단계 B: 1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-4-온

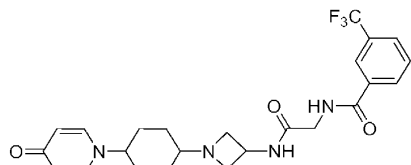


[0448]

[0449] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피리딘-4-온 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0450] ESI-MS (m/z): $C_{11}H_{13}NO_2$ 에 대한 계산치, 191; 실측치: 192 (M+H).

[0451] 단계 C: N-({1-[4-(4-옥소-4H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



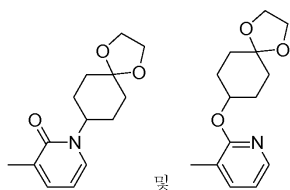
[0452]

[0453] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-4-온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0454] 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.05 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.65 (m, 2H).

[0455] 실시예 17: N-({1-[4-(3-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0456] 단계 A: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-3-메틸-1H-피리딘-2-온 및 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-3-메틸-피리딘



[0457]

[0458] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 2-하이드록시-3-메틸피리딘 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

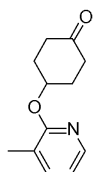
[0459] 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-3-메틸-1H-피리딘-2-온

[0460] ESI-MS (m/z): $C_{14}H_{19}NO_3$ 에 대한 계산치: 249.14; 실측치: 250.1 (M+H).

[0461] 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-3-메틸-피리딘

[0462] ESI-MS (m/z): $C_{14}H_{19}NO_3$ 에 대한 계산치: 249.14; 실측치: 250.1 (M+H).

[0463] 단계 B: 4-(3-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥사논

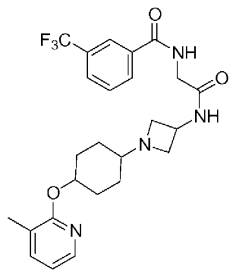


[0464]

[0465] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-3-메틸-피리딘 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0466] ESI-MS (m/z): C₁₂H₁₅NO₂에 대한 계산치: 205.11; 실측치: 206.6 (M+H).

[0467] 단계 C: N-({1-[4-(3-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0468]

[0469] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(3-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥사논 (전 단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0470] 17a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 이성질체

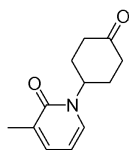
[0471] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.06 - 6.21 (m, 1H), 4.91 (dd, J = 15.8, 8.7 Hz, 1H), 4.50 - 4.65 (m, 1H), 4.14 - 4.23 (m, 2H), 3.62 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (br. s., 1H), 2.14 (s, 3H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 1.75 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.52 - 1.64 (m, 4H)

[0472] 17b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 이성질체

[0473] ¹H NMR (MeOH) δ : 8.23 (br. s., 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.91 (br s., 2H), 4.47 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 4.00 - 4.17 (m, 2H), 2.17 - 2.26 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.71 - 1.89 (m, 2H), 1.61 (br. s., 2H), 1.48 - 1.58 (m, 4H).

[0474] 실시예 18: N-({1-[4-(3-메틸-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0475] 단계 A: 3-메틸-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온

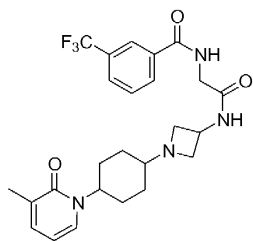


[0476]

[0477] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-3-메틸-1H-피리딘-2-온 (실시예 17, 단계 A에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0478] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 2.66 (td, J = 10.0, 5.3 Hz, 2H), 2.37 - 2.47 (m, 2H), 2.26 - 2.35 (m, 2H), 2.08 - 2.19 (m, 2H).

[0479] 단계 B: N-({1-[4-(3-메틸-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0480]

[0481]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 3-메틸-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0482]

18a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 이성질체

[0483]

^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 - 8.02 (m, 1H), 7.63 - 7.80 (m, 1H), 7.41 - 7.56 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 5.24 (br. s., 1H), 4.50 (s, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.64 - 3.77 (m, 2H), 3.05 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.98 - 2.11 (m, 2H), 1.63 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 1.49 (br. s., 2H).

[0484]

18b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 이성질체

[0485]

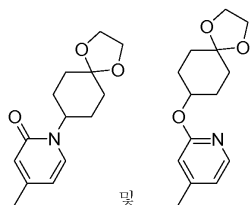
^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (br. s., 1H), 8.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 - 7.97 (m, 2H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.73 - 6.89 (m, 1H), 4.96 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 - 2.27 (m, 2H), 1.91 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.34 - 1.54 (m, 2H), 1.12 - 1.30 (m, 2H).

[0486]

실시예 19: N-({1-[4-(4-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0487]

단계 A: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-4-메틸-1H-피리딘-2-온 및 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-4-메틸-피리딘



[0488]

[0489]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 2-하이드록시-4-메틸피리딘 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0490]

1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-4-메틸-1H-피리딘-2-온

[0491]

ESI-MS (m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 251.15; 실측치: 252.1 (M+H).

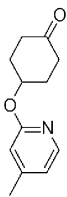
[0492]

2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-4-메틸-피리딘

[0493]

ESI-MS (m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 249.14; 실측치: 250.1 (M+H).

[0494] 단계 B: 4-(5-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥사논

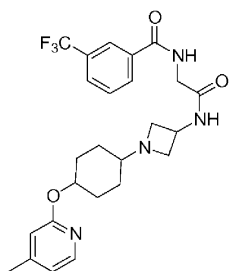


[0495]

[0496] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-4-메틸-피리딘 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0497] ESI-MS (m/z): C₁₂H₁₅NO₂에 대한 계산치: 205.11; 실측치: 206.6 (M+H).

[0498] 단계 C: N-({1-[4-(4-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



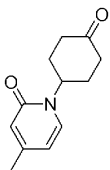
[0499]

[0500] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(4-메틸-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0501] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.58 (m, 1H), 6.65 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.95 (br s., 1H), 4.47 - 4.66 (m, 1H), 4.16 - 4.26 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 - 3.04 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04 - 2.18 (m, 1H), 1.99 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.42 - 1.63 (m, 4H).

[0502] 실시예 20: N-({1-[4-(4-메틸-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0503] 단계 A: 4-메틸-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온

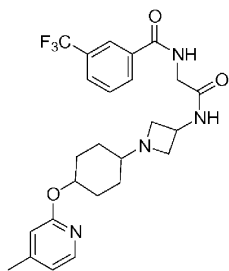


[0504]

[0505] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-4-메틸-1H-피리딘-2-온 (실시예 19, 단계 A에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0506] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 14.1, 5.6 Hz, 2H), 2.49 - 2.58 (m, 2H), 2.24 (br. s., 2H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (d, J = 15.2 Hz, 2H).

[0507] 단계 B: N-({1-[4-(4-메틸-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0508]

[0509]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-메틸-1-(4-옥소-사이클로헥실)-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0510]

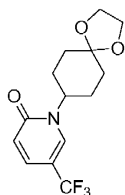
^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.57 - 4.74 (m, 1H), 4.18 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 3.17 (br. s., 2H), 2.53 (br. s., 1H), 2.16 (s, 3H), 1.89 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.84 (m, 2H), 1.53 - 1.68 (m, 4H).

[0511]

실시예 21: N-({1-[4-(2-옥소-5-트라이플루오로메틸-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0512]

단계 A: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-3-트라이플루오로메틸-1H-피리딘-2-온



[0513]

[0514]

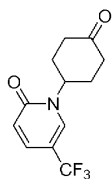
표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 2-하이드록시-5-트라이플루오로메틸피리딘 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0515]

ESI-MS (m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 303.11; 실측치: 304 (M+H).

[0516]

단계 B: 1-(4-옥소-사이클로헥실)-5-트라이플루오로메틸-1H-피리딘-2-온



[0517]

[0518]

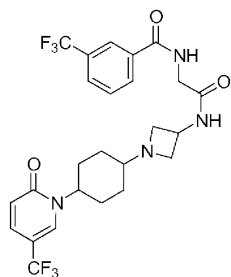
표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 1-(4-옥소-사이클로헥실)-5-트라이플루오로메틸-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0519]

^1H NMR (MeOH) δ : 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.95 (m, 1H), 2.10 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 9.5 Hz, 6H).

[0520]

단계 C: N-({1-[4-(2-옥소-5-트라이플루오로메틸-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0521]

[0522] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 1-(4-옥소-사이클로헥실)-5-트라이플루오로메틸-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0523] 21a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 이성질체

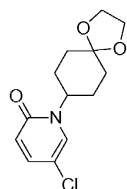
[0524] ^1H NMR (MeOH) δ : 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 1H), 4.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.70 - 3.86 (m, 2H), 3.04 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.52 (br. s., 1H), 1.83 - 1.98 (m, 4H), 1.67 (br. s., 2H), 1.60 (br. s., 2H).

[0525] 21b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 이성질체

[0526] ^1H NMR (MeOH) δ : 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (br s., 1H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 1H), 4.45 - 4.56 (m, 1H), 3.62 - 3.74 (m, 2H), 2.96 - 3.15 (m, 2H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.06 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 1.89 - 1.94 (m, 2H), 1.75 - 1.87 (m, 2H), 1.61 - 1.73 (m, 2H), 1.42 (d, J = 10.9 Hz, 2H).

[0527] 실시예 22: N-({1-[4-(2-옥소-5-트라이플루오로메틸-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0528] 단계 A: 5-클로로-1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피리딘-2-온

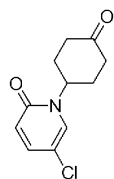


[0529]

[0530] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 2-하이드록시-5-클로로피리딘 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0531] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.89 - 5.04 (m, 4H), 1.75 - 1.94 (m, 8H).

[0532] 단계 B: 1-(4-옥소-사이클로헥실)-5-클로로-1H-피리딘-2-온

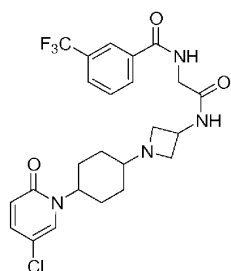


[0533]

[0534] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 5-클로로-1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0535] ESI-MS (m/z): $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{ClNO}_3$ 에 대한 계산치: 225.11; 실측치: 226.1 (M+H).

[0536] 단계 C: N-({1-[4-(2-옥소-5-클로로-2H-피리딘-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0537]

[0538] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 1-(4-옥소-사이클로헥실)-5-클로로-1H-피리딘-2-온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0539] 22a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 이성질체

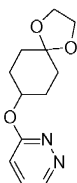
[0540] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.69 (m, 1H), 7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.93 (m, 1H), 4.50 - 4.63 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (br. s., 1H), 1.70 - 1.80 (m, 4H), 1.46 - 1.63 (m, 4H).

[0541] 22b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 이성질체

[0542] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.89 (m, 1H), 4.50 - 4.65 (m, 1H), 4.21 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 - 2.88 (m, 2H), 2.32 (br. s., 1H), 1.69 - 1.93 (m, 4H), 1.47 - 1.63 (m, 4H).

[0543] 실시예 23: N-({1-[4-(피리다진-3-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0544] 단계 A: 3-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리다진

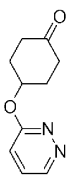


[0545]

[0546] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 피리다진-3-올 (Aldrich)로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0547] ^1H NMR (MeOH) δ : 7.90 - 8.04 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.88 - 5.04 (m, 1H), 3.97 (br s, 4H), 2.04 - 2.21 (m, 2H), 1.77 - 1.93 (m, 6H).

[0548] 단계 B: 4-(피리다진-3-일옥시)-사이클로헥사논



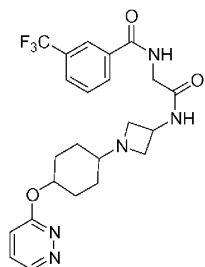
[0549]

[0550] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 3-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-피리

다진 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0551] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.27 (m, 1H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.88 - 5.04 (m, 1H), 2.49 - 2.69 (m, 4H), 2.11 - 2.35 (m, 4H).

[0552] 단계 C: N-({1-[4-(피리다진-3-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



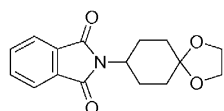
[0553]

[0554] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(피리다진-3-일옥시)-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0555] ^1H NMR (MeOH) δ : 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 4.81 - 5.04 (m, 1H), 4.43 - 4.56 (m, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.94 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.35 (br. s., 1H), 2.03 - 2.22 (m, 2H), 1.72 - 1.89 (m, 2H), 1.48 - 1.67 (m, 4H).

[0556] 실시예 24: N-({1-[4-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0557] 단계 A: 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-아이소인돌-1,3-다이온

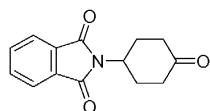


[0558]

[0559] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여 염기로서 NaH를 사용하여 아이소인돌-1,3-다이온 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0560] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.80 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.66 (m, 4H).

[0561] 단계 B: 2-(4-옥소-사이클로헥실)-아이소인돌-1,3-다이온

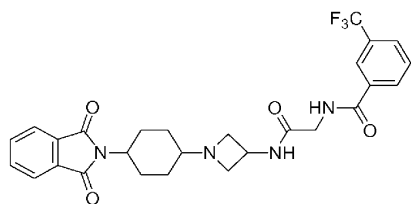


[0562]

[0563] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-아이소인돌-1,3-온 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0564] ESI-MS (m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 243; 실측치: 244 (M+H).

[0565] 단계 C: N-({1-[4-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0566]

[0567]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 2-(4-옥소-사이클로헥실)-아이소인돌-1,3-다이온 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0568]

24a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

[0569]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.82 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (m, 4H).

[0570]

24b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0571]

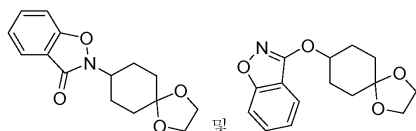
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.62 (s, br, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.40 (m, 6H).

[0572]

실시예 25: N-({1-[4-(2,3-다이하이드로-벤조[d]아이속사졸-3-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0573]

단계 A: 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-벤조[d]아이속사졸-3-온 및 3-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-벤조[d]아이속사졸



[0574]

[0575]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 벤즈아이속사졸-3-온 (Aldrich)로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0576]

2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-벤조[d]아이속사졸-3-온

[0577]

^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.87 - 4.15 (m, 4H), 2.12 (q, J = 6.1 Hz, 4H), 1.94 (dt, J = 13.5, 6.5 Hz, 2H), 1.70 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 2H).

[0578]

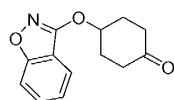
3-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-벤조[d]아이속사졸

[0579]

^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.87 - 4.15 (m, 4H), 2.12 (q, J = 6.1 Hz, 4H), 1.94 (dt, J = 13.5, 6.5 Hz, 2H), 1.70 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 2H).

[0580]

단계 B: 4-(벤조[d]아이속사졸-3-일옥시)-사이클로헥사논



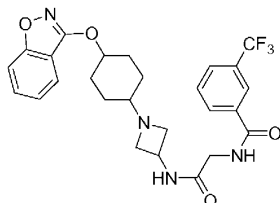
[0581]

[0582]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 3-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-벤조[d]아이속사졸 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0583] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.59 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.36 (m, 1H), 5.14 - 5.40 (m, 1H), 2.59 - 2.77 (m, 2H), 2.41 - 2.55 (m, 4H), 2.27 - 2.35 (m, 2H).

[0584] 단계 C: N-({1-[4-(벤조[d]아이속사졸-3-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0585]

[0586] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(벤조[d]아이속사졸-3-일옥시)-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0587] 25a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

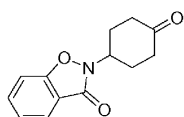
[0588] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.69 (m, 1H), 7.35 - 7.47 (m, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 1H), 4.98 - 5.11 (m, 1H), 4.44 - 4.65 (m, 1H), 4.21 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 2.09 (td, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 1.63 - 1.75 (m, 2H), 1.46 - 1.62 (m, 4H)

[0589] 25b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0590] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.69 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.68 - 4.87 (m, 1H), 4.48 (5중, J = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.01 - 3.10 (m, 2H), 2.36 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.47 - 1.65 (m, 4H), 1.13 - 1.24 (m, 2H).

[0591] 실시예 26: N-({1-[4-(3-옥소-3H-벤조[d]아이속사졸-2-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0592] 단계 A: 2-(4-옥소-사이클로헥실)-벤조[d]아이속사졸-3-온

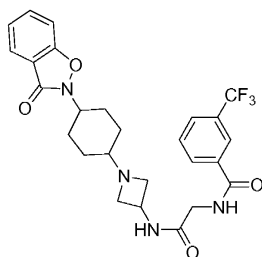


[0593]

[0594] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-벤조[d]아이속사졸-3-온 (실시예 25, 단계 A에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0595] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.85 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 1H), 2.55 - 2.61 (m, 4H), 2.21 - 2.37 (m, 4H).

[0596] 단계 B: N-({1-[4-(3-옥소-3H-벤조[d]아이속사졸-2-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0597]

[0598]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(벤조[d]아이속사졸-3-일옥시)-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0599]

26a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

[0600]

^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.69 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.70 (m, 1H), 4.41 - 4.53 (m, 1H), 4.21 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 2.13 - 2.26 (m, 2H), 1.74 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.47 - 1.58 (m, 2H).

[0601]

26b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0602]

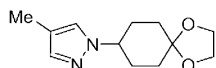
^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.90 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 2H), 4.53 - 4.70 (m, 1H), 4.41 - 4.53 (m, 2H), 4.13 - 4.22 (m, 2H), 3.53 - 3.75 (m, 2H), 2.98 - 3.12 (m, 1H), 1.95 - 2.12 (m, 2H), 1.76 - 1.93 (m, 2H), 1.16 - 1.32 (m, 2H), 0.87 - 1.09 (m, 2H).

[0603]

실시예 27: N-({1-[4-(4-메톡시-피라졸-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-1-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0604]

단계 A: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-4-메틸-1H-피라졸



[0605]

[0606]

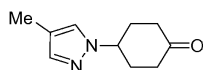
표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 3-메틸-피라졸 (Aldrich)로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0607]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).

[0608]

단계 B: 4-(4-메틸-피라졸-1-일)-사이클로헥사논



[0609]

[0610]

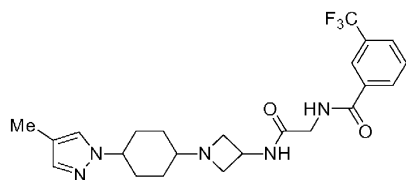
표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-4-메틸-1H-피라졸 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0611]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

[0612]

단계 C: N-({1-[4-(4-메톡시-피라졸-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0613]

[0614]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(4-메틸-피라졸-1-일)-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0615]

27a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

[0616]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.52 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.56 (m, 2H).

[0617]

27b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0618]

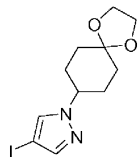
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

[0619]

실시예 28: N-({1-[4-(4-아이오도-피라졸-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0620]

단계 A: 4-아이오도-1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피라졸



[0621]

[0622]

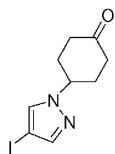
표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 4-아이오도-피라졸 (Aldrich)로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0623]

^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.49 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.90 - 4.00 (m, 4H), 1.98 - 2.20 (m, 4H), 1.82 - 1.95 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 2H).

[0624]

단계 B: 4-(4-아이오도-피라졸-1-일)-사이클로헥사논



[0625]

[0626]

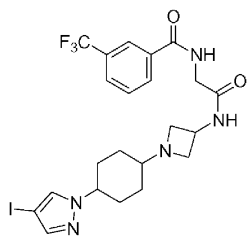
표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 4-아이오도-1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-피라졸 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0627]

^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.53 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.61 (tt, J = 10.1, 4.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.65 (m, 4H), 2.37 - 2.46 (m, 2H), 2.20 - 2.35 (m, 2H).

[0628]

단계 C: N-({1-[4-(4-아이오도-피라졸-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0629]

[0630]

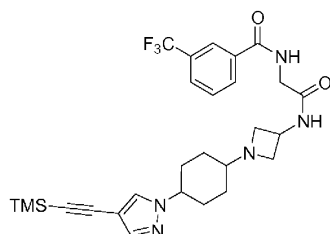
표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(4-아이오도-피라졸-1-일)-사이클로헥사논 (전 단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0631]

^1H NMR (MeOH) δ : 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.45 (5중, J = 6.9 Hz, 1H), 4.15 - 4.29 (m, 1H), 3.88 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.32 - 2.43 (m, 1H), 2.02 - 2.28 (m, 2H), 1.75 - 1.88 (m, 2H), 1.45 - 1.74 (m, 4H).

[0632]

실시예 29: 3-트라이플루오로메틸-N-({1-[4-(4-트라이메틸실라닐에티닐)-피라졸-1-일]-사이클로헥실}-아제티딘-3-일카바모일)-메틸)-벤즈아미드



[0633]

[0634]

DMF (5 mL) 중의 N-({1-[4-(4-아이오도-피라졸-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 28에서 제조된 바와 같음, 120 mg, 0.20 mmol), TMS-아세틸렌 (Fluka, 20 mg, 0.40 mmol), Pd(Cl₂)dppf (Aldrich, 16 mg, 0.02 mmol), CuI (Aldrich, 3.8 mg, 0.02 mmol) 및 Et₃N (56 μ L, 0.40 mmol)의 용액을 밤새 80°C로 가열하였다. 반응물을 컬럼 크로마토그래피 정제 (MeOH 중의 NH₃와 함께 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0635]

29a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

[0636]

^1H NMR (MeOH) δ : 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.73 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 1H), 4.26 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 1.90 - 2.06 (m, 2H), 1.58 - 1.69 (m, 2H), 1.33 - 1.53 (m, 4H), -0.01 (s, 9H).

[0637]

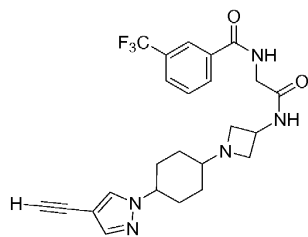
29b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0638]

^1H NMR (MeOH) δ : 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 3.75 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.40 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.75 (br. s., 2H), 1.54 - 1.66 (m, 2H), 1.51 (br. s., 2H), 1.42 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0639]

실시예 30: N-({1-[4-(4-에티닐)-피라졸-1-일]-사이클로헥실}-아제티딘-3-일카바모일)-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0640]

[0641]

THF (4 mL) 중의 3-트라이플루오로메틸-N-({1-[4-(4-트라이메틸실라닐에티닐-피라졸-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-벤즈아미드 (실시예 29에서 제조된 바와 같음, 52.5 mg, 0.09 mmol)의 용액에 TBAF (Aldrich, 47 mg, 0.18 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 컬럼 크로마토그래피 정제 (MeOH 중의 7N NH₃와 함께 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트)로 이어져, 백색 고형물로서의 표제 화합물을 생성하였다.

[0642]

30a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

[0643]

¹H NMR (MeOH) δ : 8.24 (br. s., 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.95 (m, 1H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.64 (m, 2H), 4.47 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.32 (br s, 1H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.51 (br s, 1H), 2.38 (br. s., 1H), 2.20 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.79 - 1.88 (m, 2H), 1.53 - 1.75 (m, 4H).

[0644]

30b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0645]

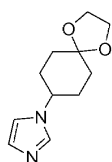
¹H NMR (MeOH) δ : 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.19 - 4.29 (m, 1H), 3.54 - 3.67 (m, 2H), 3.43 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.31 (br s, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 2H), 2.55 (br s., 1H), 2.34 - 2.46 (m, 2H), 1.84 - 1.96 (m, 2H), 1.66 - 1.78 (m, 2H), 1.40 - 1.64 (m, 2H).

[0646]

실시예 31: N-([1-(4-하이드록시-4-이미다졸-1-일-사이클로헥실)-아제티딘-3-일카바모일]-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0647]

단계 A: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-이미다졸



[0648]

[0649]

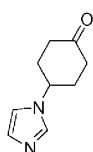
0℃에서 DMF (20 mL) 중의 이미다졸 (Aldrich, 10.0 g, 14.6 mmol)의 용액에, NaH (Aldrich, 광유 중의 60%, 300 mg)를 첨가하고 반응물을 실온으로 가온시킨 다음, 환류 냉각기가 장착된 플라스크에서 밤새 100℃로 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 얼음 위에 붓고, EtOAc로 추출하고, 물로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공 하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 정제 (MeOH 중의 NH₃ 과 함께 헥산 중의 0-50 % 에틸 아세테이트)로 이어져, 황색 오일로서의 표제 화합물을 생성하였다.

[0650]

¹H NMR (MeOH) δ : 7.76 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.98 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 2.00 - 2.14 (m, 4H), 1.87 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.69 - 1.82 (m, 2H).

[0651]

단계 B: 4-이미다졸-1-일-사이클로헥사논



[0652]

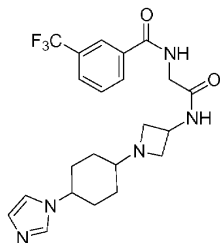
[0653]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-이미

다졸 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0654] ^1H NMR (MeOH) δ : 8.87 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 2.38 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.02 (br. s., 2H), 1.95 (br. s., 2H), 1.76 - 1.94 (m, 2H), 1.53 - 1.74 (m, 2H)

[0655] 단계 C: N-([1-(4-이미다졸-1-일-사이클로헥실)-아제티딘-3-일카바모일]-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0656]

[0657] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-이미다졸-1-일-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0658] 31a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

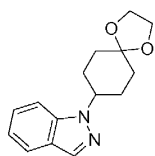
[0659] ^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.78 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.50 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 2.05 - 2.22 (m, 2H), 1.70 - 1.84 (m, 4H), 1.51 - 1.67 (m, 2H).

[0660] 31b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0661] ^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.97 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.88 (br s., 12H), 4.56 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.12 - 3.26 (m, 1H), 2.75 (br. s., 1H), 2.05 - 2.24 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 4H), 1.78 (br. s., 2H), 1.54 - 1.74 (m, 2H).

[0662] 실시예 32: N-([1-(4-인다졸-1-일-사이클로헥실)-아제티딘-3-일카바모일]-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0663] 단계 A: 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-인다졸

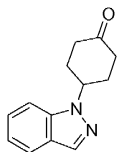


[0664]

[0665] 표제 화합물을 실시예 31의 단계 A에 기재된 절차를 이용하여, 인단 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0666] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.92 - 4.05 (m, 4H), 2.32 - 2.53 (m, 2H), 2.01 - 2.17 (m, 2H), 1.91 - 2.01 (m, 2H), 1.70 - 1.89 (m, 2H).

[0667] 단계 B: 4-인다졸-1-일-사이클로헥사논

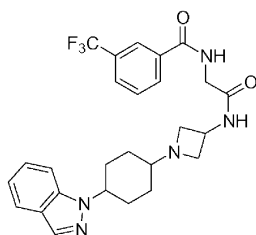


[0668]

[0669] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 1-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-인다졸 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0670] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.92 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.78 (m, 2H), 2.50 - 2.64 (m, 4H), 2.31 - 2.44 (m, 2H).

[0671] 단계 C: N-([1-(4-인다졸-1-일-사이클로헥실)-아제티딘-3-일카바모일]-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0672]

[0673] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-인다졸-1-일-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0674] 32a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

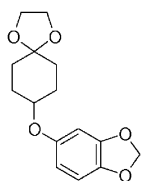
[0675] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.13 (s, 1H), 7.96 - 8.07 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.06 - 7.16 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.49 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.89 - 3.07 (m, 2H), 2.32 - 2.52 (m, 1H), 1.82 (br. s., 4H), 1.74 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.55 (t, J = 13.4 Hz, 2H).

[0676] 32b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0677] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 - 7.83 (m, 2H), 7.56 - 7.65 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.19 (m, 1H), 6.57 - 6.72 (m, 1H), 4.51 - 4.61 (m, 1H), 4.38 - 4.49 (m, 1H), 4.19 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.85 - 3.07 (m, 2H), 2.32 - 2.53 (m, 1H), 1.83 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.76 (br. s., 2H), 1.57 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 1.20 - 1.43 (m, 2H).

[0678] 실시예 33: N-([1-(4-(벤조[1,3]다이옥솔-5-일옥시)-사이클로헥실)-아제티딘-3-일카바모일]-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0679] 단계 A: 5-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-벤조[1,3]다이옥솔



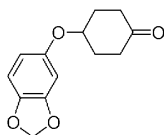
[0680]

[0681] 표제 화합물을 실시예 31의 단계 A에 기재된 절차를 이용하여, 세사몰 (Aldrich)로부터 백색 고형물로서 제조하

였다.

[0682] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 6.53 - 6.68 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.16 - 6.31 (m, 1H), 5.57 - 5.69 (m, 2H), 5.52 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 2.10 - 2.26 (m, 4H), 1.81 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

[0683] 단계 B: 4-(벤조[1,3]다이옥솔-5-일옥시)-사이클로헥사논

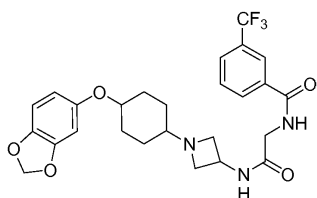


[0684]

[0685] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 5-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-벤조[1,3]다이옥솔 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0686] ESI-MS (m/z): $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 234.09; 실측치: 235.01 (M+H).

[0687] 단계 C: N-({1-[4-(벤조[1,3]다이옥솔-5-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



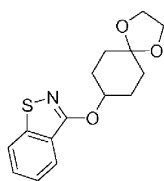
[0688]

[0689] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(벤조[1,3]다이옥솔-5-일옥시)-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0690] ^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.77 (m, 2H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.48 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.05 (br s., 2H), 3.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.90 - 3.11 (m, 2H), 2.51 (br s., 1H), 2.19 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 10.9 Hz, 2H).

[0691] 실시예 34: N-({1-[4-(벤조[d]아이소티아졸-3-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0692] 단계 A: 3-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-벤조[d]아이소티아졸

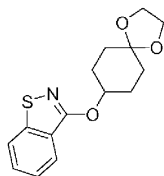


[0693]

[0694] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 B에 기재된 절차를 사용하여, 1,2-벤즈아이소티아졸-3-온 (Aldrich)으로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0695] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 5.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.79 - 4.04 (m, 4H), 2.04 - 2.15 (m, 4H), 1.91 - 2.02 (m, 2H), 1.66 - 1.77 (m, 2H).

[0696] 단계 B: 4-(벤조[d]아이소티아졸-3-일옥시)-사이클로헥사논

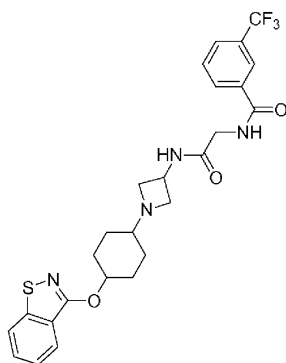


[0697]

[0698] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 3-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-8-일옥시)-벤조[d]아이소티아졸 (전단계에서 제조된 바와 같음)의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0699] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.53 - 5.62 (m, J = 5.6, 3.1, 3.1, 3.1, 3.1 Hz, 1H), 2.52 - 2.77 (m, 2H), 2.34 - 2.51 (m, 4H), 2.21 - 2.34 (m, 2H).

[0700] 단계 C: N-({1-[4-(벤조[d]아이소티아졸-3-일옥시)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0701]

[0702] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 4-(벤조[d]아이소티아졸-3-일옥시)-사이클로헥사논 (전단계에서 제조된 바와 같음) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0703] 34a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

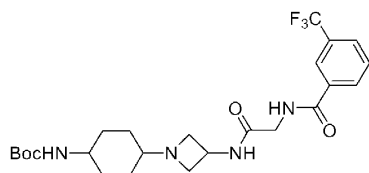
[0704] ^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 3H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 4.66 (br s., 1H), 4.42 - 4.57 (m, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.64 - 3.81 (m, 2H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 2.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.64 (br. s., 2H), 1.45 - 1.58 (m, 2H).

[0705] 34b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0706] ^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 3H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 4.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.60 (m, 1H), 4.08 (br s., 1H), 3.68 - 3.81 (m, 2H), 3.37 - 3.44 (m, 2H), 2.27 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.59 - 1.73 (m, 2H), 1.45 - 1.59 (m, 2H), 1.13 - 1.26 (m, 2H).

[0707] 실시예 35: 벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (4-{3-[2-(3-트라이플루오로메틸-벤조일아미노)-아세틸아미노]-아제티딘-1-일}-사이클로헥실)-아미드

[0708] 단계 A: {4-{3-[2-(3-트라이플루오로메틸-벤조일아미노)-아세틸아미노]-아제티딘-1-일}-사이클로헥실)-카바산 tert-부틸 에스테르



[0709]

[0710]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, (4-옥소-사이클로헥실)-카바산 tert-부틸 에스테르 (Asta) 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0711]

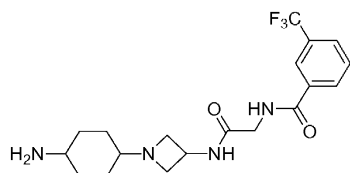
실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

[0712]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, br, 1H), 7.62 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.72 (s, br, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.92 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 2H).

[0713]

단계 B: N-([1-(4-아미노-사이클로헥실)-아제티딘-3-일카바모일]-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 TFA 염



[0714]

[0715]

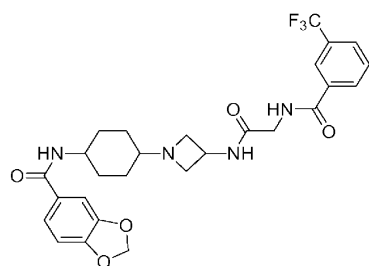
DCM 10 mL 및 TFA (10 mL) 중의 {4-{3-[2-(3-트라이플루오로메틸-벤조일아미노)-아세틸아미노]-아제티딘-1-일}-사이클로헥실)-카바산 tert-부틸 에스테르 (보다 극성이 작은 이성질체, 전단계에서 제조된 바와 같음, 5.6 g, 11.2 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜, 무색의 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0716]

ESI-MS (m/z): $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 398; 실측치: 399 (M+H).

[0717]

단계 C: 벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (4-{3-[2-(3-트라이플루오로메틸-벤조일아미노)-아세틸아미노]-아제티딘-1-일}-사이클로헥실)-아미드



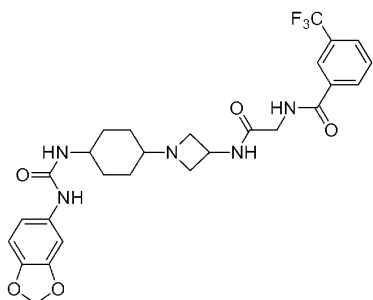
[0718]

[0719]

0°C에서 벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐 클로라이드 (Aldrich, 74 mg, 0.404 mmol)를 DCM (5 mL) 중의 N-([1-(4-아미노-사이클로헥실)-아제티딘-3-일카바모일]-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 TFA 염 (전단계에서 제조된 바와 같음, 200 mg, 0.404 mmol) 및 TEA (170 μL , 1.21 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 추가 2시간 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨으로 쉐킷하였다. 그 다음, 반응물을 DCM과 물에 분배하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 클로로포름/IPA "각테일" (약 3:1, v/v)로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조생성물을 얻은 다음에, 용리액 (순수 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트 중의 MeOH 중의 5% 7N NH_3)으로서 에틸 아세테이트 및 MeOH 중의 7N NH_3 를 사용하여 콤비플래시® 시스템으로 정제하여, 백색 고형물로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0720] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (m, 6H).

[0721] 실시예 36: N-({1-[4-(3-벤조[1,3]다이옥솔-5-일-우레이도)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

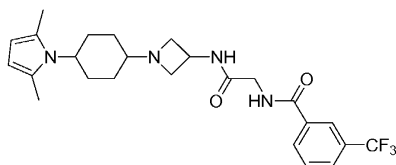


[0722]

[0723] 5-아이소시아나토-벤조[1,3]다이옥솔 (Aldrich, 50 mg, 0.302 mmol)을 DMF (3 mL) 중의 N-({1-(4-아미노-사이클로헥실)-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 TFA 염 (150 mg, 0.302 mmol) 및 TEA (127 μL , 0.906 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 포화 중탄산나트륨으로 킨칭하였다. 그 다음, 반응물을 DCM과 물에 분배하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 클로로포름/IPA "칵테일" (약 3:1, v/v)로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조생성물을 얻은 다음에, 용리액 (순수 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트 중의 MeOH 중의 5% 7N NH_3)으로서 에틸 아세테이트 및 MeOH 중의 7N NH_3 를 사용하여 콤비플래시[®] 시스템으로 정제하여, 백색 고형물로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0724] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.22 (m, 2H).

[0725] 실시예 37: N-({1-[4-(2,5-다이메틸-피롤-1-일)-사이클로헥실]-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



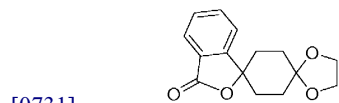
[0726]

[0727] 메탄올 (2 mL) 중의 N-({1-(4-아미노-사이클로헥실)-아제티딘-3-일카바모일}-메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 트라이플루오로아세트산 염 (실시예 35 단계 B에서 제조된 바와 같음, 0.24 g, 0.4 mmol)의 용액에 DIEA (Aldrich, 0.21 mL, 1.2 mmol) 및 아세트산 (Aldrich, 0.06 mL, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 휘발성 유기물질을 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 수 중에 용해시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 여과 및 증류로, 조생성물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액: EtOAc)로 정제하여, 백색 고형물로서의 시스 이성질체를 얻었다.

[0728] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (1H, s), 8.00-8.02 (1H, d), 7.79-7.81 (1H, d), 7.58-7.62 (1H, t), 2.23-7.27 (1H, m), 6.72-6.74 (1H, d), 5.73 (2H, s), 4.53-4.58 (1H, m), 4.17-4.18 (2H, d), 3.84-3.90 (1H, m), 3.61-3.65 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 2.25-2.35 (8H, m), 1.37-1.77 (6H, m). LC/MS: 477.2 [M+H].

[0729] 실시예 38

[0730] 단계 A:

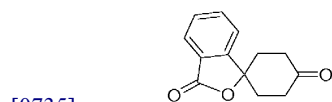


[0731]

[0732] 아이소-프로필-마그네슘 브로마이드 (Aldrich, THF 중의 2.0 M, 10 mL, 20 mmol)를 0℃에서 THF (20 mL) 중의 2-아이오도-벤조산 메틸 에스테르 (Aldrich, 5.00 g, 19.2 mmol)의 용액에 천천히 적가하였다. 첨가 후에, 반응물을 추가 30분 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중의 1,4-다이옥사-스피로[4.5]데칸-8-온 (Aldrich, 3.00 g, 19.2 mmol)의 용액을 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 추가 2시간 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl 용액으로 킨칭하고, 실온으로 가온시켰다. 용매를 진공하에 제거하여, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황색 고형물을 얻은 다음에, 헥산 및 에틸 아세테이트 (10% 에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 콤비플래시® 시스템 상에서 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 백색 고형물로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0733] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.01 (m, 4H).

[0734] 단계 B:

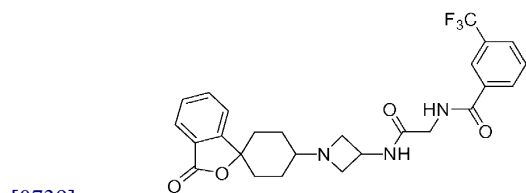


[0735]

[0736] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 실시예 38, 단계 A의 생성물의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0737] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.15 (m, 2H).

[0738] 단계 C:



[0739]

[0740] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 실시예 38 단계 B에서 제조된 케톤 및 N-(아세트티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0741] 38a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

[0742] ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

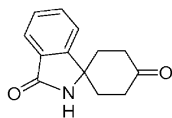
[0743] 38b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0744] ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H),

3.01 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

[0745] 실시예 39

[0746] 단계 A:

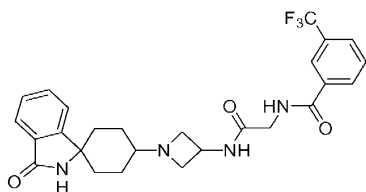


[0747]

[0748] 4-옥소-1-페닐-사이클로헥산카복실산 (Aldrich, 2.00 g, 9.17 mmol)을 환류 하에 4시간 동안 톨루엔 (10 mL) 중의 DPPA (Aldrich, 18.3 mmol) 및 TEA (2.56 mL, 18.3 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후에, 1 N HCl 수용액 (약 5 mL) 및 THF (5 mL)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨과 DCM에 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황색 고형물을 얻은 다음에, 헥산 및 에틸 아세테이트 (10% 에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 콤비플래시® 시스템 상에서 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 백색 고형물로서의 생성물 화합물을 얻었다.

[0749] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 4H), 6.56 (s, br, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.45 (m, 2H).

[0750] 단계 B:



[0751]

[0752] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 실시예 39 단계 A에서 제조된 케톤 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0753] 39a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 이성질체

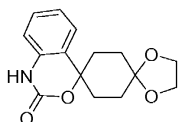
[0754] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.70 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.35 (s, br, 1H), 2.30 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

[0755] 39b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 이성질체

[0756] ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.58 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.35 (m, 1H).

[0757] 실시예 40

[0758] 단계 A:



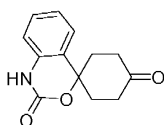
[0759]

[0760] -78°C에서 n-BuLi (헥산 중의 2.5 N, 19 mL, 46 mmol)를 THF (25 mL) 중의 (2-브로모-페닐)-카바산 tert-부틸

에스테르 (Aldrich, 5.00 g, 18.5 mmol)의 용액에 천천히 적가하였다. 첨가 후에, 반응물을 추가 30분 동안 교반하였다. -78℃에서 THF (10 mL) 중의 1,4-다이옥사-스피로[4.5]데칸-8-온 (Aldrich, 2.89 g, 18.5 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 추가 2시간 동안 교반하고, 실온으로 가온시켰다. 고형물 t-BuOK (Aldrich, 약 4 g, 37 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 그 다음, 반응물을 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황색 오일을 얻은 다음에, 헥산 및 에틸 아세테이트 (10% 에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 콤비플래시® 시스템 상에서 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 백색 고형물로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0761] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, br, 1H), 7.25 (dt, J = 7.0, 3.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.98 (m 4H), 2.20 (m, 6H), 1.67 (d, J = 6.5 Hz, 2H).

[0762] 단계 B:

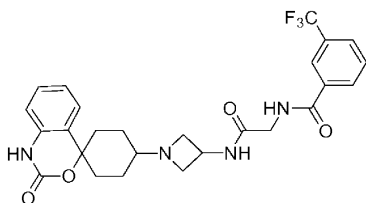


[0763]

[0764] 생성물 화합물을 실시예 1의 단계 C에 기재된 절차를 사용하여, 전단계에서 제조된 아세탈의 탈보호로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0765] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (s, br, 1H), 7.25 (dt, J = 7.0, 3.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.21 (m, 2H).

[0766] 단계 C:



[0767]

[0768] 생성물 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 단계 B에 기재된 케톤 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0769] 40a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 분획

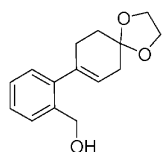
[0770] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, br, 1H), 8.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.30~2.15 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

[0771] 40b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 분획

[0772] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.85 (m, 6H).

[0773] 실시예 41: N-[(1-3'H-스피로[사이클로헥스-1,1'-아이소벤조푸란]-4-일-아제티딘-3-일카바모일)-메틸]-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드

[0774] 단계 A: [2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)-페닐]-메탄올

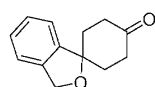


[0775]

[0776] 표제 화합물을 실시예 38의 단계 A에 기재된 절차를 이용하여, (2-아이오도-페닐)-메탄올 (Aldrich)로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0777] ESI-MS (m/z): C₁₅H₁₈O₃에 대한 계산치: 246.13; 실측치: 247.0 (M+H).

[0778] 단계 B: 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-아이소벤조푸란]-4-온

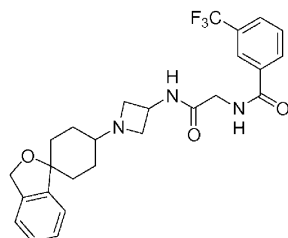


[0779]

[0780] DCM (2mL) 중의 [2-(1,4-다이옥사-스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)-페닐]-메탄올 (1 g, 4.06 mmol, 전단계에서 제조된 바와 같음)의 용액에 TFA (8 mL)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에서의 용매의 증발로 이어져, 표제 화합물을 얻었다.

[0781] ESI-MS (m/z): C₁₃H₁₄O₂에 대한 계산치: 202.02; 실측치: 202.2 (M+H).

[0782] 단계 C: N-[(1-3'H-스피로[사이클로헥스-1,1'-아이소벤조푸란]-4-일-아제티딘-3-일카바모일)-메틸]-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드



[0783]

[0784] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기재된 절차를 사용하여, 단계 B에 기재된 케톤 및 N-(아제티딘-3-일카바모일메틸)-3-트라이플루오로메틸-벤즈아미드 (실시예 2 단계 C에서 제조된 바와 같음)의 환원적 아미노화로부터 백색 고형물로서 제조하였다.

[0785] 41a: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 작은 이성질체

[0786] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 8.08 - 8.19 (m, 1H), 7.97 - 8.07 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 3H), 7.15 - 7.22 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.51 - 4.66 (m, 1H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 3.59 - 3.73 (m, 2H), 2.44 (br s, 2H), 1.90 - 2.03 (m, 1H), 1.82 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 1.51 - 1.64 (m, 4H), 1.43 (s, 2H).

[0787] 41b: 실리카 겔 컬럼으로부터의 보다 극성이 큰 이성질체

[0788] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 8.14 (br. s., 1H), 7.96 - 8.08 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.74 (m, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 1H), 7.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 5.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.48 - 4.60 (m, 1H), 4.17 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.57 - 3.74 (m, 2H), 2.83 - 3.02 (m, 2H), 1.89 - 2.04 (m, 1H), 1.82 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.49 - 1.62 (m, 2H), 1.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

[0789] 실시예 42: 시험관 내에서의 생물학적 데이터

[0790] 본 발명의 화합물에 대하여 다양한 대표적인 생물학적 시험을 행하였다.

[0791] 이들 시험의 결과는 본 발명을 비한정적인 방식으로 예시하고자 한다.

[0792] THP-1 세포에서의 MCP-1 수용체 결합 분석

[0793] 인간 단핵구 세포주 THP-1 세포를 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (American Type Culture Collection) (Manassas, Va., USA) 으로부터 수득하였다. THP-1 세포를, 10% 우태아혈청이 보충된 RPMI-1640(RPMI: 록스웰 파크 메모리얼 인스티튜트 배지(Roswell Park Memorial Institute Medium)-세포 배양 배지) 내에서, 습도조절된 5% CO₂ 분위기, 37℃에서 배양하였다. 세포 밀도를 0.5×10⁶ 개 세포/mL로 유지하였다.

[0794] THP-1 세포를 다양한 농도의 비표지된 MCP-1 (R & D Systems, Minneapolis, Minn.) 또는 시험 화합물의 존재 하에 96 웰 플레이트에서 30℃에서 2시간 동안 0.5 nM ¹²⁵I 표지된 MCP-1 (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.)과 함께 인큐베이션시켰다. 그 다음에, 세포를 필터 플레이트 상에서 수확하고, 건조시켜, 20μℓ의 마이크로신티 (Microscint) 20을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 탐카운트 NXT(TopCount NXT), 마이크로플레이트 신실레이션 앤드 루미네스스 계수기(Microplate Scintillation & Luminescence Counter)(퍼킨-엘머 라이프 사이언스, 인코포레이티드, 보스턴, 메사추세츠주) 내에서 계수하였다. 블랭크 값(완충제 단독)을 모든 값에서 제하였고, 약물 처리된 값을 비히클 처리된 값과 비교하였다. 1 μM 냉각 MCP-1을 비특이적인 결합에 대해 사용하였다.

[0795] 표 1은 본 발명의 시험 화합물에 대해 수득된, MCP-1의, CCR2에의 결합 억제에 대한 IC₅₀ 값을 열거한다. IC₅₀ 값이 특정 화합물에 대하여 얻어지지 않은 경우, 억제율은 25 μM의 시험 농도에서 제공된다.

표 1

MCP-1 결합의 억제 IC₅₀(μM)

실시예	CCR2 결합 (nM)
1a	130
2a	230
3	2,200
4	5,900
5a	24,000
6a	380
7a	2,700
8a	430
9	1,600
10	1,000
11	280
12a	820
13a	100
14	280
15a	5,400
16	7,100
17a	2,860
18a	330
19	66
20	110
21a	6,500
22a	1,100
23	410
24a	680
25a	340
26a	95
27a	170
28	110
29a	21
30a	88
31a	340
32a	510
33	410
34a	290
35	430
36	1,500
37	9,000
38a	920
39a	1,500
40a	2,200
41a	80

[0796]

- [0797] 실시예 43: 동물.
- [0798] C57BL/6 마우스에 주입된 표적 129Sv/Evbrd 배아 줄기 세포 클론을 사용하여, 마우스 CCR2 녹아웃 (knock-out) / 인간 CCR2 녹인 마우스를 발생시켰다. hCCR2 전사물 (transcript)의 발현을 동형 접합 hCCR2 녹인 마우스의 비장 및 혈액의 전체 RNA에 대하여 행해진 정량적 역전사-중합효소 연쇄 반응에 의해 확인하였다. C57BL/6 유전적 배경으로의 역교배를 제 8 대까지 계속하였다. 12 시간의 명/12 시간의 암 사이클로 유지되는 특정 병원체가 없는 온도 제어된 기관에 트랜스제닉 (transgenic) 마우스를 수용하였다. 마우스는 물 및 음식물에 자유로이 접근할 수 있었다. 실험 절차는 동물 관리에 대한 제도적 규범에 따라 행해졌으며, 기관의 동물 관리 및 사용 위원회에 의해 승인되었다.
- [0799] 실시예 44: 무린의 생체 내에서의 세포 이동 분석.
- [0800] 동물에게 비히클 또는 CCR2 길항제를 3, 10 및 30 mg/kg로 1일 2회 경구 투여하였다. 동물을 마취하여 개복을 행하였다. 소장 (길이 5 cm)의 말단 루프를 축축한 멸균 거즈 상에 조심스럽게 노출 (eventration)시켰다. 합성 인간 MCP-1 (1 mg/100 ml 멸균 PBS) 또는 단독의 PBS를 노출된 루프의 장막에 적하 투여하였다. 치료 부위의 말단부를 표시하도록 봉합 매듭을 장간막에 두었다. 24 시간 후에, 동물을 희생시켰으며, 장의 일부 및 인접 부위를 제거하였다. 장간막 가장자리 (border)를 따라 조직을 개방하여, 편평하게 핀으로 고정시켜, 점막을 제거하였다. 남아있는 근육층을 잠시 100% EtOH에 고정시킨 다음에, 행커-에이즈 (Hanker-Yates) 시약을 사용하여 염색하여, 골수세포형 과산화효소 함유 면역 세포를 검출하였다. 10 mpk, 1일 2회 경구 투여시에, 세포 이동의 억제가 비히클로 치료된 동물과 비교하여, 30%에 도달한 경우에는 화합물이 효과적인 것으로 여겨진다.
- [0801] 실시예 45: 마우스에 있어서의 티오글리콜레이트에 의한 복막염.
- [0802] 동물에게 비히클 또는 CCR2 길항제를 3, 10, 30 및 100 mg/kg로 1일 2회 경구 투여하였다. 1 시간 후에, 복막염 유발에 대하여 동물에게 멸균 티오글리콜레이트 (25 mL/kg, ip, Sigma)를 복강내 주사하였다. 동물에게 1일 2회 비히클 또는 CCR2 길항제로 경구 치료하였다. 72 시간 시점에서, 복막강을 멸균 식염수 10 mL로 세척하였다. 복막 세척액 중의 총 세포 계수를 현미경을 사용하여 행하고, 세포 분화를 김자액 (Giemsa) 염색 (Hema Tek 2000) 후에 사이토스핀 분석을 이용하여 행하였다. 티오글리콜레이트로 유도된 복막염의 억제율을 CCR2 길항제로 치료된 마우스 대 비히클로 치료된 마우스의 백혈구수의 변화를 비교함으로써 계산하였다.
- [0803] 실시예 46: 마우스의 기도세포의 MCP-1에 의한 단핵구 동원.
- [0804] 동물에게 비히클 또는 CCR2 길항제를 3, 10, 및 30 mg/kg로 1일 2회 경구 치료하였다. 1 시간 후에, 동물에게 멸균 식염수 중의 4 μ g의 MCP-1을 비강내로 투여하였다. 동물에게 1일 2회 비히클 또는 CCR2 길항제로 경구 치료하였다. 48 시간 후에, 마취 용액 (슬립어웨이 (Sleepaway)-펜토바르비탈나트륨)의 복강내 주사에 의해 마우스를 안락사시켰다. 전체 기관지 폐포 세척 (BAL)을 3 mM EDTA를 함유하는 빙냉 PBS 1.4 mL를 사용하여 행하였다. 기관지 폐포 세척액 중의 총 세포 계수를 현미경을 사용하여 행하고, 세포 분화를 김자액 염색 (Hema Tek 2000) 후에 사이토스핀 분석을 이용하여 행하였다. 억제율을 화합물로 치료된 마우스 대 비히클로 치료된 마우스의 총 백혈구수 (단핵구/대식 세포 및 림프구 포함)의 변화를 비교함으로써 계산하였다. 억제율이 30%에 도달한 경우에는 화합물이 효과적인 것으로 여겨진다.
- [0805] 실시예 47: 마우스의 고지방식에 의한 비만 및 인슐린 저항성.
- [0806] 7주령의 동물에서 10 내지 24 주간 지방질 (D-12492; Research Diets Inc.)로부터 약 60% 칼로리를 생성한 고지방식에 의해 비만을 유도하였다. 7주령 이전에, 칼로리 중 5%가 지방으로서 주어진 표준 펠릿 음식을 동물에게 주었다. 체중 및 지방량에 의해 비만 동물을 무작위로 추출하였다. 비히클 또는 CCR2 길항제를 3, 10, 및 30 mg/kg로 1일 2회 경구 투여하여 비만 동물을 경구 치료하였다. 체중 및 음식물 섭취 및 공복시 혈당치를 모니터링하였다. 체질량 (body mass)을 NMR 분석기 (Burker MiniSpec)로 측정하였다. 인슐린 내성 시험을 3시간 동안 금식시킨 동물에서 행하였다. 재조합 인간 인슐린 (1.5 U/kg)의 복강내 일시 주사 후에, 글루코미터 (Glucometer)를 사용하여 주사전 및 주사후 15, 30, 45, 60, 90 및 120 분후에 혈당 농도를 측정하였다. 하룻밤 동안 (17 시간) 금식시킨 후에, 포도당 부하 시험을 행하였다. 물 (1g/kg)에 용해된 포도당의 경구 투여 전

및 경구 투여 후 15, 30, 60, 90, 120 분 후에, 혈당 농도를 측정하였다. 에너지 소비량 분석을 완전한 실험 동물 모니터링 시스템에 의해 모니터링하였다. 비히클 또는 CCR2 길항제 치료 40일 후에, CO₂ 질식에 의해 동물을 희생시켰다. 화합물로 치료한 마우스와 비히클로 치료한 마우스의 체중 변화를 비교하여, 체중 감소율을 계산하였다.

[0807] 실시예 48: 알러지성 천식의 마우스 모델.

[0808] 0 및 5일째에 100 μ l 인산염 완충 식염수 (PBS)에서 1 mg 임젝트 (Imject)[®]

에 흡수된 10 μ g 계란 알부민 (OVA)의 복강내 주사에 의해 동물을 감작시켰다. 대조군 동물에 PBS를 복강내 접종하였다. 12, 16 및 20일째에 초음파 분무기에 의해 10 분에 걸친 0.5% OVA 에어로졸의 흡입에 의해 OVA 면역화 동물을 접종하였다. 대조군 동물을 유사한 방식으로 PBS로 접종하였다. 비히클 (0.5% 메토셀) 또는 CCR2 길항제를 9 내지 20일부터, 1일 2회, 그리고 21일째 희생되기 2시간 전에 1일 1회 3, 10, 30 mg/kg으로 OVA로 감작된 동물에게 경구로 투여하였다. 텍사메타손 (5 mg/kg) 및 몬테루카스트 (1 mg/kg)를 1일 1회 경구 투여하였다. 21일째에, CCR2 화합물의 최종 투여 2 시간 후에, 북스코 (Buxco) 진신 혈량측정법을 이용하여, 에어로졸화된 메타콜린에 대한 기관지 반응성을 측정하였다. 21일째에, 동물을 희생시켰다. 기관지폐포 세척액을 수집하여 (1 mL), 총세포수를 계산하였다. 호산구, 림프구, 단핵구 및 호중구의 수를 김자액 염색 (Hema Tek 2000) 후에 사이토스핀 분석을 이용하여 측정하였다. 화합물로 치료된 마우스를 비히클로 치료된 마우스와 비교함으로써 총 BAL 백혈구수 (및 호산구수)의 억제율을 계산하였다. 억제율이 30%에 도달한 경우에는 화합물이 효과적인 것으로 여겨진다.

[0809] 전술한 명세서가 설명을 목적으로 제공된 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 교시한다고 하더라도, 발명의 실행이 하기 특허청구범위 및 그들의 등가물의 범주 내에 속하는 모든 통상적인 변형, 개조 및/또는 변경을 포함하는 것으로 이해될 것이다.