



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년11월22일

(11) 등록번호 10-1800595

(24) 등록일자 2017년11월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/407** (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01) **A61K 31/4545** (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/407 (2013.01)
(21) 출원번호 **10-2017-7014649(분할)**
(22) 출원일자(국제) **2009년08월26일**
심사청구일자 **2017년05월29일**
(85) 번역문제출일자 **2017년05월29일**
(65) 공개번호 **10-2017-0063992**
(43) 공개일자 **2017년06월08일**
(62) 원출원 특허 **10-2011-7006863**
원출원일자(국제) **2009년08월26일**
심사청구일자 **2014년08월25일**
(86) 국제출원번호 **PCT/US2009/004851**
(87) 국제공개번호 **WO 2010/027431**
국제공개일자 **2010년03월11일**
(30) 우선권주장
61/190,311 2008년08월27일 미국(US)
61/269,519 2009년06월24일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02008074821 A1
W02007129473 A1

(73) 특허권자
아레나 파마슈티칼스, 인크.
미국 92121 캘리포니아주 산 디에고 낸시 릿지 드 라이브 6154
(72) 발명자
존스, 로버트, 엠.
미국 92130 캘리포니아주 샌 디에이고 코르테 루스 델 솔 10937
버자드, 대니얼, 제이.
미국 92129 캘리포니아주 샌 디에이고 자날 웨이 14494
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 52 항

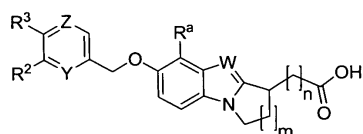
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **자가면역 및 염증성 장애의 치료에 유용한, S1P1 수용체 효능제로서의 치환된 트리시클릭 산 유도체**

(57) 요약

본 발명은 유용한 약리학적 특성, 예를 들어, S1P1 수용체의 효능제로서의 유용한 약리학적 특성을 나타내는, 하기 화학식 I의 특정 치환된 트리시클릭 산 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 또한 본 발명은 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 S1P1-관련 장애, 예를 들어, 건선, 류마티스양 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 제I형 당뇨병, 여드름, 심근 허혈-재관류 손상, 고혈압성 신장병증, 사구체경화증, 위염, 다발성근염, 갑상선염, 백반증, 간염, 담즙성 간경변증, 미생물 감염 및 관련 질환, 바이러스 감염 및 관련 질환, 림프구에 의해 매개되는 질환 및 장애, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 암의 치료에 있어서의 본 발명의 화합물 및 조성물의 사용 방법을 제공한다.

<화학식 I>



(52) CPC특허분류

A61K 31/4162 (2013.01)

A61K 31/4545 (2013.01)

(72) 발명자

가와사키, 앤드류, 엠.

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에이고 애발론 랜딩
테라스 10554

김, 선 희

미국 92126 캘리포니아주 샌 디에이고 레벨스토크
웨이 8936

토레센, 라르스

미국 92122 캘리포니아주 샌 디에이고 쇼어라인
드라이브 7130 넘버 1110

레만, 위르크

미국 92129 캘리포니아주 샌 디에이고 라 토르톨라
코트 9840

주, 시우웬

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에이고 블랙 쿨트
레인 11367

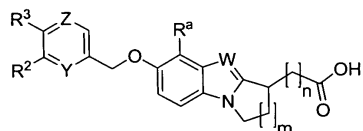
명세서

청구범위

청구항 1

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

<화학식 I>



상기 식에서,

m은 1 또는 2이고;

n은 1이고;

Y는 CR¹이고;

Z는 CR⁴이고;

W는 N 또는 CR⁵이고;

R^a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술포닐, 카르복스아미드, 시아노, C₃-C₇ 시클로알콕시, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, 할로겐 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시는 각각 1개의 C₃-C₇ 시클로알킬기로 임의로 치환되고;

R⁵는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₃-C₇ 시클로알킬, 할로겐 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 헤테로아릴은 5 또는 6원 방향족 고리계이고, 여기서 1개 이상의 방향족 고리 원자는 O, S 및 N으로 이루어진 군로부터 선택되며, 여기서 N은 H, C₁-C₄ 아실 또는 C₁-C₄ 알킬로 치환될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, m이 1인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, m이 2인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^a가 H인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R¹이 H 또는 C₁-C₆ 할로알킬인 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서, R^1 이 H인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 H, C_1-C_6 알콕시, 시아노, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 H, 클로로, 시아노, 에톡시, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술폰닐, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시가 각각 1개의 C_3-C_7 시클로알킬기로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H, 클로로, 카르복스아미드, 시아노, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 시클로펜틸옥시, 시클로펜틸, 시클로프로필메톡시, 1,3-디플루오로프로판-2-일옥시, 에톡시, 플루오로메톡시, 이소부틸, 이소프로폭시, 메톡시 및 메틸술폰닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소부틸 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H, 시아노, C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R^4 가 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서, R^4 가 H 또는 시아노인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, W가 CR^5 인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R^5 가 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 할로겐 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 17

제15항에 있어서, R^5 가 C_1-C_6 알킬술폰닐인 화합물.

청구항 18

제15항에 있어서, R^5 가 H, 브로모, 클로로, 시클로부틸, 시클로프로필, 에틸, 플루오로, 요오도, 메틸, 메틸술폰 및 피리딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

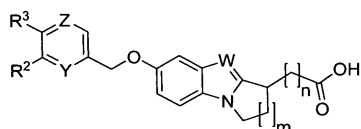
청구항 19

제15항에 있어서, R^5 가 H, 브로모, 클로로, 시클로부틸, 시클로프로필, 플루오로, 요오도 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

m은 1 또는 2이고;

n은 1이고;

Y는 CR^1 이고;

Z는 CR^4 이고;

W는 N 또는 CR^5 이고;

R^1 은 H이고;

R^2 는 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

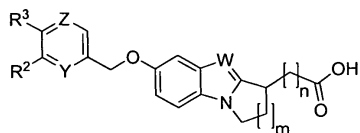
R^4 는 H 또는 시아노이고;

R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 21

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

m은 1 또는 2이고;

n은 1이고;

Y는 CR¹이고;

Z는 CR⁴이고;

W는 N 또는 CR⁵이고;

R¹은 H이고;

R²는 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³은 H, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소부틸 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

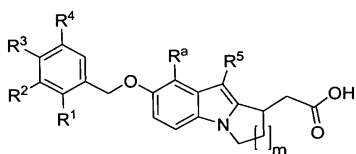
R⁴는 H 또는 시아노이고;

R⁵는 H, 브로모, 클로로, 시클로부틸, 시클로프로필, 플루오로, 요오도 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 22

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ij의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Ij>



상기 식에서,

m은 1 또는 2이고;

R^a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R¹은 H 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고;

R²는 H, C₁-C₆ 알콕시, 시아노, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³은 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술포닐, 카르복스아미드, 시아노, C₃-C₇ 시클로알콕시, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시는 각각 1개의 C₃-C₇ 시클로알킬기로 임의로 치환되고;

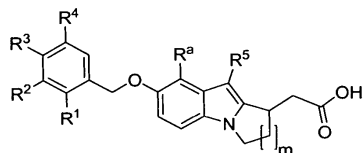
R^4 는 H, 시아노, C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술포닐, C_3-C_7 시클로알킬, 할로젠 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 23

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ij의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Ij>



상기 식에서,

m은 1 또는 2이고;

R^a 는 H 또는 메틸이고;

R^1 은 H 또는 트리플루오로메틸이고;

R^2 는 H, 클로로, 시아노, 에톡시, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 은 H, 클로로, 카르복스아미드, 시아노, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 시클로펜틸옥시, 시클로펜틸, 시클로프로필메톡시, 1,3-디플루오로프로판-2-일옥시, 에톡시, 플루오로메톡시, 이소부틸, 이소프로폭시, 메톡시 및 메틸술포닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

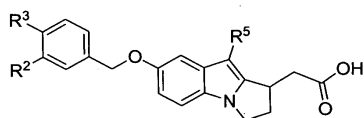
R^4 는 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 H, 브로모, 클로로, 시클로부틸, 시클로프로필, 에틸, 플루오로, 요오도, 메틸, 메틸술포닐 및 피리딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 24

제1항에 있어서, 하기 화학식 Im의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Im>



상기 식에서,

R^2 는 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

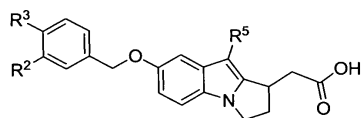
R^3 은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 25

제1항에 있어서, 하기 화학식 Im의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Im>



상기 식에서,

R²는 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³은 H, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소부틸 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁵는 H, 브로모, 클로로, 시클로부틸, 시클로프로필, 플루오로, 요오도 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 26

제1항에 있어서,

2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(9-클로로-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-이소부틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-플루오로-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(9-브로모-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-시클로프로필-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(9-시클로부틸-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; 및

2-(6-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세트산

의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서,

2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-에틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-(피리딘-2-일)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-카르바모일-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-(메틸술포닐)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(9-클로로-7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(9-클로로-7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(9-클로로-7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(3-시아노-4-시클로펜틸벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(3,4-디에톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(9-클로로-7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-(메틸술포닐)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산;

2-(2-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산;

2-(2-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산;
 2-(2-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산;
 2-(2-(3,4-디에톡시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산;
 2-(2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산; 및
 2-(2-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산
 의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제3항 및 제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 C(1) 고리 탄소에 대한 입체 화학이 R이고, C(1) 고리 탄소는 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 기가 결합되어 있는 고리 탄소인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제3항 및 제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 C(1) 고리 탄소에 대한 입체 화학이 S이고, C(1) 고리 탄소는 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 기가 결합되어 있는 고리 탄소인 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, (R)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 32

제1항에 있어서, (R)-2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 33

제1항에 있어서, (S)-2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 34

제1항에 있어서, (R)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 35

제1항에 있어서, (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 36

제1항에 있어서, (R)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 37

제1항에 있어서, (S)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 38

제1항에 있어서, (R)-2-(9-클로로-7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로 [1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 39

제1항에 있어서, (S)-2-(9-클로로-7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로 [1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 40

제1항에 있어서, (R)-2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로 [1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 41

제1항에 있어서, (S)-2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로 [1,2-a]인돌-1-일)아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 42

제26항, 제27항 및 제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 개체에서 아토피성 피부염을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 43

치료 유효량의 제26항, 제27항 및 제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 개체에서 천식, 기도 염증 또는 기관지 과민반응을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 44

치료 유효량의 제26항, 제27항 및 제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 개체에서 이식 거부반응, 제I형 당뇨병, 고혈압성 신장병증, 사구체경화증, 심근 허혈-재관류 손상 및 여드름으로 이루어진 군 으로부터 선택된 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 45

치료 유효량의 제26항, 제27항 및 제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 개체에서 담즙 성 간경변증, 건선, 건선성 관절염, 류마티스양 관절염, 크론병, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 46

치료 유효량의 제26항, 제27항 및 제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 개체에서 여드 림, 건선, 류마티스양 관절염, 크론병, 이식 거부, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 제I형 당뇨병, 심근 허혈-재관류 손상, 고혈압 신장병증, 사구체경화증, 위염, 다발성근염, 갑상선염, 백반증, 간염, 담즙성 간경변증, 암, 자가면역 질환 또는 장애, 급성 또는 만성 염증 증상, 종양 발생, 아테롬성동맥경화증, 조직 또는 실질 기관 이식, 관절염, 건선성 관절염, 당뇨병, 탈수초성 질환, 허혈-재관류 손상, 신장 허혈-재관 류 손상, 심장 허혈-재관류 손상, 염증성 피부 질환, 아토피성 피부염, 과다증식성 피부 질환, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 천식, 포도막염, 심근염, 알레르기, 알츠하이머병, 외상성 뇌 손상에 따른 뇌 염증 반응, 척수 손상, 뇌경색, 원발성 및 전이성 종양 성장으로부터의 병리학적 혈관신생, 당뇨병성 망막병증, 만성 폐 질환, 급성 폐 손상, 급성 호흡기 질환 증후군 및 폐혈증의 군에서 선택되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제약 조 성물.

청구항 47

치료 유효량의 제26항, 제27항 및 제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 개체에서 자가

면역 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 48

치료 유효량의 제26항, 제27항 및 제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 개체에서 염증성 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 49

치료 유효량의 제26항, 제27항 및 제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 개체에서 건선을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 50

치료 유효량의 제26항, 제27항 및 제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 개체에서 다발성 경화증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 51

치료 유효량의 제26항, 제27항 및 제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 개체에서 담즙성 간경변증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 52

제26항, 제27항 및 제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 조성물의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 유용한 약리학적 특성, 예를 들어 S1P1 수용체의 효능제로서의 유용한 약리학적 특성을 나타내는, 화학식 I의 특정 치환된 트리시클릭 산 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0002] 또한 본 발명은 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 S1P1-관련 장애, 예를 들어 건선, 류마티스관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 제I형 당뇨병, 여드름, 심근 허혈-재관류 손상, 고혈압 신장병증, 사구체경화증, 위염, 다발성근염, 갑상선염, 백반증, 간염, 담즙성 간경변증, 미생물 감염 및 관련 질환, 바이러스 감염 및 관련 질환, 림프구에 의해 매개되는 질환 및 장애, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 암의 치료에서 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

배경 기술

- [0003] 본 발명은 예를 들어 백혈구 트래픽킹의 조절, 2차 림프관 조직에서의 림프구의 격리 및/또는 혈관 완전성의 개선에 의해서, 적어도 면역억제성, 항-염증성 및/또는 지혈 활성을 갖는 S1P1 수용체 효능제인 화합물에 관한 것이다.
- [0004] 본원은 부분적으로는 적어도 자가면역 질환 및 장애, 염증성 질환 및 장애 (예를 들어, 급성 및 만성 염증성 상태), 이식 거부반응, 암, 및/또는 혈관 완전성에서 잠재적 결함을 갖거나 또는 전신 감염에 대한 면역 반응의 손상과 같은 부작용을 적게 가지면서도 병리학적인 수 있는 (예를 들어, 염증, 종양 발생 및 아테롬성동맥경화증에서 일어날 수 있는) 혈관신생과 관련된 상태에 대해 치료학적 효능을 갖는, 경로로 이용가능할 수 있는 바와 같은 면역억제제에 대한 충족되지 않은 필요를 제기하는 것에 초점을 맞춘다.
- [0005] 스핑고신-1-포스페이트 (S1P) 수용체 1 내지 5는 7개의 막횡단 도메인을 갖는 G 단백질-커플링된 수용체의 패밀리를 구성한다. S1P1 내지 S1P5 (각각 내피 분화 유전자 (EDG) 수용체-1, -5, -3, -6 및 -8로 이전에 명명됨; 문헌 [Chun *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 54:265-269, 2002])로서 언급되는 상기 수용체는 스핑고신 키나제-촉매화되는 스핑고신의 인산화에 의해 생성된 스핑고신-1-포스페이트에 의한 결합을 통해 활성화된다. S1P1, S1P4 및 S1P5 수용체는 Gi를 활성화시키지만 Gq는 활성화시키지 않는 반면에, S1P2 및 S1P3 수용체는 Gi

및 Gq를 둘 다 활성화시킨다. S1P3 수용체는 세포내 칼슘의 증가로 효능제에 반응하지만, S1P1 수용체는 그렇지 않다.

- [0006] S1P1 수용체에 대해 효능제 활성을 갖는 S1P 수용체 효능제는 신속하게 및 가역적으로 림프구감소증 (말초 림프구 저하 (PLL)로서 또한 언급됨; 문헌 [Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004])을 유도하는 것으로 나타났다. 이는 2차 림프양 조직 (림프절 및 파이어판) 내에서 T- 및 B-세포를 격리시켜 염증 부위 및 장기 이식편 부위로부터 멀어지게 하는 것에 의한 임상적으로 유용한 면역억제에 의해 수반된다 (문헌 [Rosen *et al.*, *Immunol. Rev.*, 195:160-177, 2003]; [Schwab *et al.*, *Nature Immunol.*, 8:1295-1301, 2007]). 상기 림프구 격리는, 예를 들어 림프절 내에서, T-세포에 대한 S1P1 수용체의 동시발생적인 효능제-추진된 기능성 길항작용 (이에 의해 T-세포를 림프절 밖으로 이동시키는 S1P의 능력이 감소함) 및 림프절 내피에 대한 S1P1 수용체의 지속적인 효능작용 (그 결과 림프구의 침투에 대립하는 장벽 기능이 증가함)의 결과인 것으로 생각된다 (문헌 [Matloubian *et al.*, *Nature*, 427:355-360, 2004]; [Baumruker *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007]). S1P1 수용체의 효능작용이 단독으로 충분히 림프구 격리를 달성할 수 있고 (문헌 [Sanna *et al.*, *J Biol Chem.*, 279:13839-13848, 2004]), 이것이 전신 감염에 대한 면역 반응의 손상 없이 발생한다 (문헌 [Brinkmann *et al.*, *Transplantation*, 72:764-769, 2001]; [Brinkmann *et al.*, *Transplant Proc.*, 33:530-531, 2001])는 것으로 보고되었다.
- [0007] 내피 S1P1 수용체의 효능작용이 혈관 완전성을 촉진함에 있어 더 광범위한 역할을 한다는 것은, S1P1 수용체를 마우스 피부 및 폐 내의 모세혈관 완전성에 관련시키는 작용에 의해서 지지된다 (문헌 [Sanna *et al.*, *Nat Chem Biol.*, 2:434-441, 2006]). 혈관 완전성은, 예를 들어 급성 폐 손상 또는 호흡 곤란 증후군을 유도하도록 하는 패혈증, 주요 외상 및 수술로부터 유래될 수 있는 바와 같은 염증 과정에 의해 손상될 수 있다 (문헌 [Johan Groeneveld, *Vascul. Pharmacol.*, 39:247-256, 2003]).
- [0008] S1P1 수용체에 대해 효능제 활성을 갖는 예시적인 S1P 수용체 효능제는 현재 임상 시험 중인 면역억제제인 FTY720 (펑골리모드)이다 (문헌 [Martini *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:505-518, 2007]). FTY720은 생체내에서 인산화되는 전구약물로서 작용하고; 인산화 유도체는 S1P1, S1P3, S1P4 및 S1P5 수용체에 대한 효능제이다 (S1P2 수용체에 대한 효능제는 아님) (문헌 [Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108:308-319, 2005]). FTY720은 신속하게 및 가역적으로 림프구감소증을 유도하는 것으로 나타났다 (말초 림프구 저하 (PLL)로서 또한 언급됨; 문헌 [Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004]). 이는 T- 및 B-세포를 2차 림프양 조직 (림프절 및 파이어판) 내에서 격리시켜 염증 부위 및 장기 이식편 부위로부터 멀어지게 하는 것에 의한 임상적으로 유용한 면역억제에 의해 수반된다 (문헌 [Rosen *et al.*, *Immunol. Rev.*, 195:160-177, 2003]; [Schwab *et al.*, *Nature Immunol.*, 8:1295-1301, 2007]).
- [0009] 임상 시험에서, FTY720은 S1P3 수용체의 효능작용으로 인한 부작용 (예를 들어, 일시적인 무증상 서맥)을 도출한다 (문헌 [Budde *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 13:1073-1083, 2002]; [Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004]; [Ogawa *et al.*, *BBRC*, 361:621-628, 2007]).
- [0010] FTY720은 적어도 자가면역 심근염에 대한 래트 모델 및 급성 바이러스성 심근염에 대한 마우스 모델 (문헌 [Kiyabayashi *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 35:410-416, 2000]; [Miyamoto *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37:1713-1718, 2001]); 결장염을 비롯한 염증성 장 질환에 대한 마우스 모델 (문헌 [Mizushima *et al.*, *Inflamm. Bowel Dis.*, 10:182-192, 2004]; [Deguchi *et al.*, *Oncology Reports*, 16:699-703, 2006]; [Fujii *et al.*, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 291:G267-G274, 2006]; [Daniel *et al.*, *J. Immunol.*, 178:2458-2468, 2007]); 진행형 사구체간질증식성 사구체신염에 대한 래트 모델 (문헌 [Martini *et al.*, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 292:F1761-F1770, 2007]); 주로 S1P1 수용체를 통해 S1P1 수용체 효능제 SEW2871을 이용하는 작용에 기초하는 것으로 제시되는, 천식에 대한 마우스 모델 (문헌 [Idzko *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 116:2935-2944, 2006]); 기도 염증 및 기관지 과민반응 유도에 대한 마우스 모델 (문헌 [Sawicka *et al.*, *J. Immunol.*, 171:6206-6214, 2003]); 아토피성 피부염에 대한 마우스 모델 (문헌 [Kohno *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, 27:1392-1396, 2004]); 허혈-재관류 손상에 대한 마우스 모델 (문헌 [Kaudel *et al.*, *Transplant. Proc.*, 39:499-502, 2007]); 전신 홍반성 루푸스 (SLE)에 대한 마우스 모델 (문헌 [Okazaki *et al.*, *J. Rheumatol.*, 29:707-716, 2002]; [Herzinger *et al.*, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 8:329-336, 2007]); 류마티스관절염에 대한 래트 모델 (문헌 [Matsuura *et al.*, *Int. J. Immunopharmacol.*, 22:323-331, 2000]; [Matsuura *et al.*, *Inflamm. Res.*, 49:404-410, 2000]); 자가면역 포도막염에 대한 래트 모델 (문헌 [Kurose *et al.*, *Exp. Eye Res.*, 70:7-15, 2000]); 제I형 당뇨병에 대한 마우스 모델 (문헌 [Fu *et al.*, *Transplantation*, 73:1425-1430, 2002]; [Maki *et al.*, *Transplantation*, 74:1684-1686, 2002]; [Yang *et*

al., *Clinical Immunology*, 107:30-35, 2003]; [Maki *et al.*, *Transplantation*, 79:1051-1055, 2005]); 아테롬성동맥경화증에 대한 마우스 모델 (문헌 [Nofer *et al.*, *Circulation*, 115:501-508, 2007]; [Keul *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:607-613, 2007]); 외상성 뇌 손상 (TBI)에 따른 뇌 염증 반응에 대한 래트 모델 (문헌 [Zhang *et al.*, *J. Cell. Mol. Med.*, 11:307-314, 2007]); 및 이식편 관상 동맥 질환 및 이식편-대-숙주 질환 (GVHD)에 대한 마우스 모델 (문헌 [Hwang *et al.*, *Circulation*, 100:1322-1329, 1999]; [Taylor *et al.*, *Blood*, 110:3480-3488, 2007])에서 치료학적 효능을 갖는 것으로 보고되었다. 시험관내 결과는 FTY720이 알츠하이머병을 비롯한 β -아밀로이드-관련 염증성 질환에 대한 치료학적 효능을 가질 수 있음을 시사한다 (문헌 [Kaneider *et al.*, *FASEB J.*, 18:309-311, 2004]). S1P 수용체에 대해 효능제 활성을 갖는 S1P 수용체 효능제인 KRP-203은 자가면역 심근염에 대한 래트 모델에서 치료학적 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Ogawa *et al.*, *BBRC*, 361:621-628, 2007]). S1P 수용체 효능제 SEW2871을 사용하여, 내피 S1P 수용체의 효능작용이 제I형 당뇨병성 혈관 내피에서 전염증성 단백질/내피 상호작용을 예방하고 (문헌 [Whetzel *et al.*, *Circ. Res.*, 99:731-739, 2006]), TNF α -매개 단백질/내피 상호작용에 대해 혈관계를 보호하는 것 (문헌 [Bolick *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25:976-981, 2005))으로 나타났다.

[0011] 추가로, FTY720은 인간 다발성 경화증에 대한 모델인 래트 및 마우스에서의 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)에서 치료학적 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Brinkmann *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 277:21453-21457, 2002]; [Fujino *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305:70-77, 2003]; [Webb *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 153:108-121, 2004]; [Rausch *et al.*, *J. Magn. Reson. Imaging*, 20:16-24, 2004]; [Kataoka *et al.*, *Cellular & Molecular Immunology*, 2:439-448, 2005]; [Brinkmann *et al.*, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007]; [Baumruker *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007]; [Balatoni *et al.*, *Brain Research Bulletin*, 74:307-316, 2007]). 게다가, FTY720은 임상 시험에서 다발성 경화증에 대해 치료학적 효능을 갖는 것으로 밝혀졌다. 재발-완화성 다발성 경화증에 대한 제II상 임상 시험에서, FTY720은 다발성 경화증을 갖는 환자에서 자기 공명 영상화 (MRI)에 의해 감지된 병변의 수 및 임상 질환의 활성을 감소시키는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Kappos *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 355:1124-1140, 2006]; [Martini *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:505-518, 2007]; [Zhang *et al.*, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7:845-850, 2007]; [Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007]). FTY720은 현재 완화-재발성 다발성 경화증의 제III상 연구 중에 있다 (문헌 [Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007]; [Baumruker *et al.*, *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007]; [Dev *et al.*, *Pharmacology and Therapeutics*, 117:77-93, 2008]).

[0012] 최근에, FTY720은 항-바이러스성 활성을 갖는 것으로 보고되었다. 구체적인 데이터가 림프구성 맥락수막염 바이러스 (LCMV) 마우스 모델에서 제시되어 있고, 여기서 마우스는 LCMV의 암스트롱(Armstrong) 또는 클론 13 균주 중 어느 하나로 감염되었다 (문헌 [Premenko-Lanier *et al.*, *Nature*, 454, 894, 2008]).

[0013] FTY720은 종격 림프절에 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*)로 감염된 수지상 세포의 이동을 손상시킨다고 보고되어 있으며, 그로 인해 그의 박테리아 콜로니화를 감소시킨다. 프란시셀라 툴라렌시스는 야토병, 폐양선성 감염, 호흡 감염 및 장티푸스성 질환과 관련된다 (문헌 [E. Bar-Haim *et al.*, *PLoS Pathogens*, 4(11): e1000211. doi:10.1371/journal.ppat.1000211, 2008]).

[0014] 단기 고용량의 FTY720이 실험적 자가면역 포도막망막염에서 안구 침윤물을 신속하게 감소시키는 것이 또한 최근에 보고되었다. 안구 염증의 초기 단계에서 투여받은 경우, FTY720은 망막 손상을 신속하게 예방하였다. 이는 표적 기관의 침윤을 예방하는 것 뿐만 아니라, 기존 침윤을 감소시키는 것으로도 보고되었다 (문헌 [Raveney *et al.*, *Arch. Ophthalmol.* 126(10), 1390, 2008]).

[0015] FTY720을 이용한 치료가 골 표면에 부착된 성숙 파골세포의 수를 감소시킴으로써 마우스에서 난소절제술-유도성 골다공증을 경감시킨다는 것이 보고되었다. 데이터는 S1P가 파골세포 전구체의 이동성 거동을 제어하여, 골 무기물 항상성을 역동적으로 조절한다는 증거를 제공하였다 (문헌 [Ishii *et al.*, *Nature*, advance online publication, 8 February 2009, doi:10.1038/nature07713]).

[0016] S1P 수용체의 효능작용은 회소돌기아교세포 전구 세포의 생존의 향상과 관련되어 있다. 회소돌기아교세포 전구 세포의 생존은 재수초화 과정의 필요한 성분이다. 다발성 경화증 병변의 재수초화는 임상적 재발로부터 회복을 촉진하는 것으로 간주된다 (문헌 [Miron *et al.*, *Ann. Neurol.*, 63:61-71, 2008]; [Coelho *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 323:626-635, 2007]; [Dev *et al.*, *Pharmacology and Therapeutics*, 117:77-93, 2008]). S1P 수용체가 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF)-유도성 회소돌기아교세포 전구 세포 유사분열에서 역할

을 하는 것으로 또한 나타났다 (문헌 [Jung *et al.*, *Glia*, 55:1656-1667, 2007]).

- [0017] S1P 수용체의 효능작용은 또한, 척수 손상의 래트 모델에서를 포함하여 중추신경계 (CNS)의 손상된 영역으로의 신경 줄기 세포의 이동을 매개하는 것으로 보고되었다 (문헌 [Kimura *et al.*, *Stem Cells*, 25:115-124, 2007]).
- [0018] S1P 수용체의 효능작용은 각질세포 증식의 억제와 관련되어 있고 (문헌 [Sauer *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279:38471-38479, 2004]), 이는 S1P가 각질세포 증식을 억제한다는 보고와 일관된다 (문헌 [Kim *et al.*, *Cell Signal*, 16:89-95, 2004]). 모낭 입구에서의 각질세포의 과다증식 (이는 이후에 차단될 수 있음) 및 연관된 염증은 여드름의 유익한 병원성 인자이다 (문헌 [Koreck *et al.*, *Dermatology*, 206:96-105, 2003]; [Webster, *Cutis*, 76:4-7, 2005]).
- [0019] FTY720은 종양 발생에서 일어날 수 있는 바와 같은 병리학적 혈관신생을 억제함에 있어 치료학적 효능을 갖는 것으로 보고되었다. FTY720에 의한 혈관신생의 억제는 S1P 수용체의 효능작용을 수반하는 것으로 생각된다 (문헌 [Oo *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 282:9082-9089, 2007]; [Schmid *et al.*, *J. Cell Biochem.*, 101:259-270, 2007]). FTY720은 흑색종의 마우스 모델에서 원발성 및 전이성 종양 성장을 억제하는 데 치료학적 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [LaMontagne *et al.*, *Cancer Res.*, 66:221-231, 2006]). FTY720은 전이성 간세포 암종에 대한 마우스 모델에서 치료학적 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Lee *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 11:84588466, 2005]).
- [0020] 마우스에 대한 FTY720의 경구 투여가 혈관신생, 염증 및 병리 상태, 예컨대 패혈증, 저산소증 및 충실성 종양 성장과 연관된 중요한 과정인 VEGF-유도성 혈관 투과성을 강력하게 차단한다는 것이 보고되었다 (문헌 [T Sanchez *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 278(47), 47281-47290, 2003]).
- [0021] 시클로스포린 A 및 FK506 (칼시뉴린 억제제)은 이식된 장기의 거부반응을 예방하는 데 사용되는 약물이다. 이들은 이식 거부반응의 지연 또는 억제에 있어 효과적이지만, 종래의 면역억제제, 예컨대 시클로스포린 A 및 FK506은 신독성, 신경독성, β -세포 독성 및 위장 불편감을 포함한 몇몇의 바람직하지 않은 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다. 단독요법으로서 또는, 예를 들어 동종항원-반응성 T-세포의 이식된 조직으로의 이동을 억제하여 이식편 생존을 연장하기 위한 종래의 면역억제제와의 조합으로 효과적인, 상기 부작용이 없는 면역억제제에 대한 충족되지 않은 필요가 장기 이식 시에 존재한다.
- [0022] FTY720은 단독요법으로서, 및 시클로스포린 A, FK506 및 RAD (mTOR 억제제)를 비롯한 종래의 면역억제제와의 상승 조합에서 모두 이식 거부반응에서 치료학적 효능을 갖는 것으로 나타났다. 종래의 면역억제제인 시클로스포린 A, FK506 및 RAD와는 달리, FTY720은 일반적인 면역억제제를 유도하지 않고 이식편 생존을 연장하는 데 효능을 갖는 것으로 나타났고, 약물 작용에서의 상기 상이함은 조합물에 대해 관찰된 상승작용과 관련된 것으로 여겨진다 (문헌 [Brinkmann *et al.*, *Transplant Proc.*, 33:530-531, 2001]; [Brinkmann *et al.*, *Transplantation*, 72:764-769, 2001]).
- [0023] S1P 수용체의 효능작용은 마우스 및 래트 피부 동종이식편 모델에서 동종이식편 생존을 연장하는 데 치료학적 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Lima *et al.*, *Transplant Proc.*, 36:1015-1017, 2004]; [Yan *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 16:3679-3683, 2006]). FTY720은 래트 심장 동종이식편 모델에서 동종이식편 생존을 연장하는 데 치료학적 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Suzuki *et al.*, *Transpl. Immunol.*, 4:252-255, 1996]). FTY720은 시클로스포린 A와 상승적으로 작용하여 래트 피부 동종이식편 생존을 연장하고 (문헌 [Yanagawa *et al.*, *J. Immunol.*, 160:5493-5499, 1998]), 시클로스포린 A 및 FK506과 상승적으로 작용하여 래트 심장 동종이식편 생존을 연장하며, 시클로스포린 A와 상승적으로 작용하여 개 신장 동종이식편 생존 및 원숭이 신장 동종이식편 생존을 연장하는 (문헌 [Chiba *et al.*, *Cell Mol. Biol.*, 3:11-19, 2006]) 것으로 보고되었다. S1P 수용체 효능제인 KRP-203은 래트 피부 동종이식편 모델에서 동종이식편 생존을 연장하는 데 치료학적 효능을 갖고, 래트 심장 동종이식편 모델에서 단독요법으로서 및 시클로스포린 A와의 상승작용적 조합으로 모두 치료학적 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Shimizu *et al.*, *Circulation*, 111:222-229, 2005]). KRP-203은 또한 미코페놀레이트 모페틸 (MMF; 이에 대한 활성 대사물이 퓨린 생합성의 억제제인 미코페놀산인 전구약물)과 조합으로, 래트 신장 동종이식편 모델 및 래트 심장 동종이식편 모델에서 모두 동종이식편 생존을 연장하는 데 치료학적 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Suzuki *et al.*, *J. Heart Lung Transplant*, 25:302-209, 2006]; [Fujishiro *et al.*, *J. Heart Lung Transplant*, 25:825-833, 2006]). S1P 수용체의 효능제인 AUY954가 치료 용량 이하 용량의 RAD001 (세르티칸(Certican)/에버롤리무스(Everolimus), mTOR 억제제)과 조합으로 래트 심장 동종이식편 생존을 연장할 수 있는 것으로 보고되었다 (문헌 [Pan *et al.*, *Chemistry*

& Biology, 13:1227-1234, 2006]). 래트 소장 동종이식편 모델에서, FTY720은 시클로스포린 A와 상승적으로 작용하여 소장 동종이식편 생존을 연장하는 것으로 보고되었다 (문헌 [Sakagawa et al., Transpl. Immunol., 13:161-168, 2004]). FTY720이 마우스의 소도 이식편 모델 (문헌 [Fu et al., Transplantation, 73:1425-1430, 2002]; [Liu et al., Microsurgery, 27:300-304; 2007]) 및 인간의 소도 세포를 이용한 연구에서 치료학적 효능을 가져 인간의 소도 기능에 대해 어떠한 악영향을 주지 않는다는 것을 증명하였다 (문헌 [Truong et al., American Journal of Transplantation, 7:2031-2038, 2007]).

[0024] FTY720은 프로스타글란딘 합성에 의존적이지 않은, 신경병증성 통증에 대한 여분의 신경 손상 모델에서 침해수용성 행동을 감소시키는 것으로 보고되었다 (문헌 [O. Costu et al., Journal of Cellular and Molecular Medicine 12(3), 995-1004, 2008]).

[0025] FTY720은 류린 접촉 과민반응 (CHS)의 개시를 손상시키는 것으로 보고되었다. 감작기 동안 FTY720으로 처리된 마우스로부터의 면역화된 림프절 세포의 입양 전이는 실질적으로 수용자에서 CHS 반응을 유도할 수 없었다 (문헌 [D. Nakashima et al., J. Investigative Dermatology (128(12), 2833-2841, 2008)]).

[0026] FTY720의 예방학적 경구 투여 (1 mg/kg, 주 3회)가 C57BL/6 마우스에서 실험적 자가면역 중증 근무력증 (EAMG)의 발생을 완전히 예방하는 것으로 보고되었다 (문헌 [T. Kohono et al., Biological & Pharmaceutical Bulletin, 28(4), 736-739, 2005]).

[0027]

발명의 내용

해결하려는 과제

[0028] 한 실시양태에서, 본 발명은 S1P3 수용체에 대해 선택성을 갖는 S1P1 수용체의 효능제인 화합물을 포함한다. S1P3 수용체는 서맥과 직접 관련되지만, S1P1 수용체는 그렇지 않다 (문헌 [Sanna et al., J. Biol. Chem., 279:13839-13848, 2004]). 적어도 S1P3 수용체에 대해 선택적인 S1P1 수용체 효능제는 향상된 치료역에 의해 현행 요법에 대해 이점을 갖고, 보다 높은 용량으로 보다 양호한 내약성을 허용하며, 따라서 요법으로서의 효능을 개선한다. 본 발명은 S1P1 수용체의 효능제이고 서맥에 대해 활성을 나타내지 않거나 또는 실질적으로 활성을 나타내지 않는 화합물을 포함한다.

[0029] S1P1 수용체 효능제는 면역계의 억제 또는 S1P1 수용체의 효능작용이 순서대로 일어나는 상태, 예컨대 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 이식 거부반응, 자가면역 질환 및 장애, 염증성 질환 및 장애, 및 혈관 완전성에서 잠재적 결함을 갖거나 병리학적인 수 있는 바와 같은 혈관신생과 관련된 상태를 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

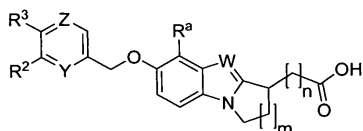
[0030] 한 실시양태에서, 본 발명은 우수한 전체적인 물리적 특성 및 생물학적 활성을 갖고 실질적으로 S1P1 수용체에 서 활성을 갖는 선행 화합물의 효과 이상을 갖는 S1P1 수용체의 효능제인 화합물을 포함한다.

[0031] 본원을 통한 임의의 참고문헌의 인용은 그러한 참고문헌이 본원에 선행 기술의 승인으로서 여겨지지는 않는다.

과제의 해결 수단

[0032] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0033] <화학식 I>



[0034]

[0035] 상기 식에서,

[0036] m은 1 또는 2이고;

[0037] n은 1 또는 2이고;

[0038] Y는 N 또는 CR¹이고;

[0039] Z는 N 또는 CR⁴이고;

[0040] W는 N 또는 CR⁵이고;

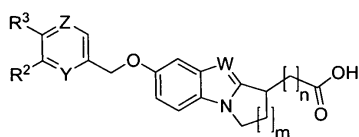
[0041] R³는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0042] R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C₃-C₇ 시클로알콕시, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시는 각각 1개의 C₃-C₇ 시클로알킬기로 임의로 치환되고;

[0043] R⁵는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술포닐, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0044] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:

[0045] <화학식 Ia>



[0046]

[0047] 상기 식에서,

[0048] m은 1 또는 2이고;

[0049] n은 1 또는 2이고;

[0050] Y는 N 또는 CR¹이고;

[0051] Z는 N 또는 CR⁴이고;

[0052] W는 N 또는 CR⁵이고;

[0053] R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C₃-C₇ 시클로알콕시, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시는 각각 1개의 C₃-C₇ 시클로알킬기로 임의로 치환되고;

[0054] R⁵는 H, C₁-C₆ 알킬, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0055] 본 발명은, 예를 들어 백혈구 트래핑의 조절, 2차 림프양 조직내 림프구의 격리, 및/또는 혈관 완전성의 향상에 의해 적어도 면역억제성, 항-염증성 및/또는 지혈 활성을 갖는 S1P1 수용체 효능제인 화합물을 포함한다.

[0056] S1P1 수용체 효능제는 면역계의 억제 또는 S1P1 수용체의 효능작용이 순서대로 일어나는 상태, 예컨대 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 이식 거부반응, 자가면역 질환 및 장애, 염증성 질환 및 장애 (예를 들어, 급성 및 만성 염증성 상태), 암, 및 혈관 완전성에서 잠재적 결함을 갖거나 또는 병리학적인 수 있는 바와 같은 (예를 들어, 염증, 종양 발생 및 아테롬성동맥경화증에서 일어날 수 있는 바와 같은) 혈관신생과 관련된 상태를 치료 또는 예방하는 데 유용하다. 면역계의 억제 또는 S1P1 수용체의 효능작용이 순서대로 일어나는 이러한 상태

는 림프구에 의해 매개되는 질환 및 장애, 혈관 완전성에서 잠재적 결함을 갖는 상태, 자가면역 질환 및 장애, 염증성 질환 및 장애 (예를 들어, 급성 및 만성 염증성 상태), 세포, 조직 또는 실질 기관 이식편의 급성 또는 만성 거부반응, 건선성 관절염 및 류마티스양 관절염을 비롯한 관절염, 제I형 당뇨병을 비롯한 당뇨병, 다발성 경화증을 비롯한 탈수초성 질환, 신장 및 심장 허혈-재관류 손상을 비롯한 허혈-재관류 손상, 건선, 아토피성 피부염 및 여드름을 비롯한 염증성 피부 질환, 여드름을 비롯한 과다증식성 피부 질환, 크론병 및 궤양성 결장염을 비롯한 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 천식, 포도막염, 심근염, 알레르기, 아테롬성동맥경화증, 알츠하이머병, 및 외상성 뇌 손상에 따른 뇌 염증 반응을 비롯한 뇌 염증, 척수 손상 또는 뇌경색을 비롯한 중추 신경계 질환, 원발성 및 전이성 종양 성장에서 일어날 수 있는 바와 같은 질환을 비롯한 병리학적 혈관신생, 류마티스양 관절염, 당뇨병성 망막병증 및 아테롬성동맥경화증, 암, 만성 폐 질환, 급성 폐 손상, 급성 호흡기 질환 증후군, 패혈증 등을 포함한다.

- [0057] 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0058] 본 발명의 한 측면은 S1P1 수용체와 관련된 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 S1P1 수용체와 관련된 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0059] 본 발명의 한 측면은 S1P1 수용체-관련 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 S1P1 수용체-관련 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0060] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0061] 본 발명의 한 측면은 자가면역 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0062] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 염증성 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0063] 본 발명의 한 측면은 미생물 또는 바이러스 감염 또는 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 미생물 또는 바이러스 감염 또는 질환을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0064] 본 발명의 한 측면은 암의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0065] 본 발명의 한 측면은 건선, 류마티스양 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 제I형 당뇨병, 고혈압 신장병증, 사구체경화증, 심근 허혈-재관류 손상 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체-관련 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 S1P1 수용체-관련 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0066] 본 발명의 한 측면은 건선, 류마티스양 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 상기 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0067] 본 발명의 한 측면은 건선의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 건선을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0068] 본 발명의 한 측면은 류마티스양 관절염의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 류마티스양 관절염을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

- [0069] 본 발명의 한 측면은 크론병의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 크론병의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0070] 본 발명의 한 측면은 이식 거부반응의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 이식 거부반응을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0071] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 다발성 경화증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0072] 본 발명의 한 측면은 전신 홍반성 루푸스의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전신 홍반성 루푸스를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0073] 본 발명의 한 측면은 궤양성 결장염의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 궤양성 결장염을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0074] 본 발명의 한 측면은 제I형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 제I형 당뇨병을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0075] 본 발명의 한 측면은 고혈압 신장병증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 고혈압 신장병증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0076] 본 발명의 한 측면은 사구체경화증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 사구체경화증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0077] 본 발명의 한 측면은 심근 허혈-재관류 손상의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 심근 허혈-재관류 손상을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0078] 본 발명의 한 측면은 여드름의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 여드름을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0079] 본 발명의 한 측면은 S1P1 수용체-관련 장애의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0080] 본 발명의 한 측면은 건선, 류마티스양 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 제I형 당뇨병, 고혈압 신장병증, 사구체경화증, 심근 허혈-재관류 손상 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체-관련 장애의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0081] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0082] 본 발명의 한 측면은 자가면역 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0083] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0084] 본 발명의 한 측면은 미생물 또는 바이러스 감염 또는 질환의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0085] 본 발명의 한 측면은 암의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0086] 본 발명의 한 측면은 건선, 류마티스양 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체-관련 장애의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0087] 본 발명의 한 측면은 건선의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0088] 본 발명의 한 측면은 류마티스양 관절염의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한

것이다.

- [0089] 본 발명의 한 측면은 크론병의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0090] 본 발명의 한 측면은 이식 거부반응의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0091] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0092] 본 발명의 한 측면은 전신 홍반성 루푸스의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0093] 본 발명의 한 측면은 궤양성 결장염의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0094] 본 발명의 한 측면은 제I형 당뇨병의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0095] 본 발명의 한 측면은 고혈압 신장병증의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0096] 본 발명의 한 측면은 사구체경화증의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0097] 본 발명의 한 측면은 심근 허혈-재관류 손상의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0098] 본 발명의 한 측면은 여드름의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0099] 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인체 또는 동물체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 방법의 화합물에 관한 것이다.
- [0100] 본 발명의 한 측면은 건선, 류마티스양 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 제I형 당뇨병, 고혈압 신장병증, 사구체경화증, 심근 허혈-재관류 손상 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체-관련 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0101] 본 발명의 한 측면은 S1P1 수용체-관련 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0102] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0103] 본 발명의 한 측면은 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0104] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0105] 본 발명의 한 측면은 미생물 또는 바이러스 감염 또는 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0106] 본 발명의 한 측면은 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0107] 본 발명의 한 측면은 건선, 류마티스양 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체-관련 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0108] 본 발명의 한 측면은 건선을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0109] 본 발명의 한 측면은 류마티스양 관절염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

- [0110] 본 발명의 한 측면은 크론병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0111] 본 발명의 한 측면은 이식 거부반응을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0112] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0113] 본 발명의 한 측면은 전신 홍반성 루푸스를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0114] 본 발명의 한 측면은 궤양성 결장염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0115] 본 발명의 한 측면은 제I형 당뇨병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0116] 본 발명의 한 측면은 고혈압 신장병증을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0117] 본 발명의 한 측면은 사구체경화증을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0118] 본 발명의 한 측면은 심근 허혈-재관류 손상을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0119] 본 발명의 한 측면은 여드름을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0120] 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0121] 본원에 개시된 본 발명의 상기 측면 및 다른 측면들은 특허 개시가 진행됨에 따라 보다 자세히 제시될 것이다.

발명의 효과

- [0122] 본 발명은 유용한 약리학적 특성, 예를 들어, S1P1 수용체의 효능제로서의 유용한 약리학적 특성을 나타내는, 하기 화학식 I의 특정 치환된 트리시클릭 산 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 또한 본 발명은 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 S1P1-관련 장애, 예를 들어, 건선, 류마티스관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 제I형 당뇨병, 여드름, 심근 허혈-재관류 손상, 고혈압성 신장병증, 사구체경화증, 위염, 다발성근염, 갑상선염, 백반증, 간염, 담즙성 간경변증, 미생물 감염 및 관련 질환, 바이러스 감염 및 관련 질환, 림프구에 의해 매개되는 질환 및 장애, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 암의 치료에 있어서의 본 발명의 화합물 및 조성물의 사용 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0123] 도 1은 에틸 5-브로모-1H-인돌-2-카르복실레이트의 부틸 아크릴레이트로의 처리 및 후속적인 탈카르복실화, 이어서 올레핀화, 브로모기의 히드록실기로의 전환, 및 이중 결합의 환원에 의한, 화학식 I의 화합물의 제조 시 유용한 중간체로서의 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 유도체의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다.
- 도 2는 에틸 5-(벤질옥시)-1H-인돌-2-카르복실레이트의 부틸 아크릴레이트로의 처리 및 후속적인 탈카르복실화, 이어서 올레핀화 및 환원/탈보호에 의한, 화학식 I의 화합물의 제조 시 유용한 중간체로서의 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 유도체의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다.
- 도 3은 tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트의 알킬화, 이어서 N-아릴화, 환원/탈보호 및 고리화에 의한, 화학식 I의 화합물의 제조 시 유용한 중간체로서의 2-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세테이트 유도체의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다.
- 도 4는 아릴 메틸 할라이드 또는 알콜과 2,3-디히드로-1H-피롤로 아세테이트 유도체와의 커플링을 통한 트리시클릭 산 유도체의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 후속적인 탈보호 및/또는 할로젠화로 화학식 I의 화합물을 수득한다.
- 도 5는 트리시클릭 에스테르 유도체의 요오드화를 통한 트리시클릭 산 유도체의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 후속적인 금속-촉매화 커플링 반응 및 탈보호로 화학식 I의 화합물을 수득한다.
- 도 6은 에틸 5-브로모-1H-인돌-2-카르복실레이트의 부틸 아크릴레이트로의 처리 및 후속적인 탈카르복실화, 이어서 올레핀화, 브로모기의 히드록실기로의 전환 및 이중 결합의 환원에 의한, 화학식 Ia의 화합물의 제조 시

유용한 중간체로서의 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 유도체의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다.

도 7은 에틸 5-(벤질옥시)-1H-인돌-2-카르복실레이트의 부틸 아크릴레이트로의 처리 및 후속적인 탈카르복실화, 이어서 올레핀화 및 환원/탈보호에 의한, 화학식 Ia의 화합물의 제조 시 유용한 중간체로서의 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 유도체의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다.

도 8은 tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트의 알킬화, 이어서 N-아릴화, 환원/탈보호 및 고리화에 의한, 화학식 Ia의 화합물의 제조 시 유용한 중간체로서의 2-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세테이트 유도체의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다.

도 9는 아릴 메틸 할라이드 또는 알콜과 2,3-디히드로-1H-피롤로 아세테이트 유도체와의 커플링을 통한 트리시클릭 산 유도체의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 후속적인 탈보호 및/또는 할로겐화로 화학식 Ia의 화합물을 수득한다.

도 10은 트리시클릭 에스테르 유도체의 요오드화를 통한 트리시클릭 산 유도체의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 후속적인 금속-촉매화 커플링 반응 및 탈보호로 화학식 Ia의 화합물을 수득한다.

도 11은 비히클과 비교하여 마우스에서 말초 림프구의 절대수를 저하시키는 화합물 2의 능력을 측정한 실험의 결과를 나타낸다.

도 12는 비히클과 비교하여 래트에서 말초 림프구의 절대수를 저하시키는 화합물 12의 제1 거울상이성질체 (실시에 1.3에서 보고된 조건 당 15 분의 체류 시간으로 HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)의 능력을 측정한 실험의 결과를 나타낸다.

도 13은 비히클과 비교하여 래트에서 말초 림프구의 절대수를 저하시키는 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시에 1.3에서 보고된 조건 당 18 분의 체류 시간으로 HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)의 능력을 측정한 실험의 결과를 나타낸다.

도 14는 비히클과 비교하여 래트에서 평균 발목 직경을 감소시키는, 3가지 상이한 용량의 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시에 1.3에서 보고된 조건 당 18 분의 체류 시간으로 HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)의 능력을 측정한 실험의 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0124] 정의
- [0125] 명확성 및 일관성을 위해, 하기 정의를 본원 전체에 걸쳐 사용할 것이다.
- [0126] 용어 "효능제"는 G-단백질-커플링된 수용체, 예컨대 S1P1 수용체와 상호작용하여 활성화시키고, 이에 따라 상기 수용체의 생리학적 또는 약리학적 반응 특성을 개시할 수 있는 잔기를 의미한다. 예를 들어, 효능제는 수용체에 결합 시 세포내 반응을 활성화시키거나 또는 막에 대한 GTP 결합을 향상시킨다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 효능제는 지속적인 S1P1 수용체 내재화를 촉진할 수 있는 S1P1 수용체 효능제이다 (예를 들어, 문헌 [Matloubian *et al.*, Nature, 427, 355, 2004]을 참조함).
- [0127] 용어 "길항제"는 효능제 (예를 들어, 내인성 리간드)와 동일한 부위에서 수용체에 경쟁적으로 결합하되, 수용체의 활성 형태에 의해 개시되는 세포내 반응을 활성화시키지 않으며, 이에 따라 효능제 또는 부분 효능제에 의한 세포내 반응을 억제할 수 있는 잔기를 의미한다. 길항제는 효능제 또는 부분 효능제의 부재 시 기준 세포내 반응을 감소시키지 않는다.
- [0128] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "수화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 물을 더 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다.
- [0129] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "용매화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 바람직한 용매는 휘발성, 비-독성 및/또는 미량으로 인간에 대한 투여가 허용되는 것이다.
- [0130] 용어 "치료를 필요로 하는" 및 치료를 의미하는 경우 용어 "그를 필요로 하는"은 상호교환적으로 사용되어 개체 또는 동물이 치료가 필요하거나 또는 치료로부터 유익할 것이라는 의료진 (예를 들어, 인간의 경우 의사, 간호사, 전문 간호사 등; 비-인간 포유동물을 비롯한 동물의 경우 수의사)에 의해 이루어진 판단을 의미한다. 이러

한 판단은 간병인의 전문적 기술의 범주 내에 있되, 본 발명의 화합물에 의해 치료가능한 질환, 상태 또는 장애의 결과로서 개체 또는 동물이 병들거나 또는 병에 걸리게 될 것이라는 지식을 포함하는 다양한 인자를 기초로 이루어진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 보호 또는 예방 방식에서 사용할 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물은 질환, 상태 또는 장애의 완화, 억제 또는 개선에 사용할 수 있다.

- [0131] 용어 "개체"는 포유동물을 비롯한 임의의 동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.
- [0132] 용어 "억 효능제"는 수용체의 내인성 형태 또는 수용체의 구성적으로 활성화된 형태에 결합하며, 효능제 또는 부분 효능제의 부재 시 관찰되는 활성의 정상 기저 수준 미만의 수용체의 활성 형태에 의해 개시되는 기준 세포 내 반응을 억제하거나, 또는 막으로의 GTP 결합을 감소시키는 잔기를 의미한다. 일부 실시양태에서, 기준 세포 내 반응은 억 효능제의 존재 하에 적어도 30% 억제된다. 일부 실시양태에서, 기준 세포 내 반응은 억 효능제의 존재 하에 적어도 50% 억제된다. 일부 실시양태에서, 기준 세포 내 반응은 억 효능제의 부재 하의 기준 반응과 비교하여 억 효능제의 존재 하에 적어도 75% 억제된다.
- [0133] 용어 "조절하다 또는 조절하는"은 특정 활성, 기능 또는 분자의 양, 질, 반응 또는 효과의 증가 또는 감소를 의미한다.
- [0134] 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 조성물을 의미하며, 이에 따라 상기 조성물은 포유동물 (예를 들어, 비제한적으로 인간)에서의 명시된 유효한 결과에 대한 연구에 적합하다. 당업자들은 활성 성분이 당업자들의 필요를 기초로 바람직한 유효한 결과를 갖는지의 여부를 측정하기 위한 적절한 기술을 이해하고 인지할 것이다.
- [0135] 용어 "치료 유효량"은 연구자, 의사, 의사 또는 다른 임상의, 의료진 또는 개체에 의해 발견되는 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 제약 작용제의 양을 의미하며, 여기에는 하기 중 하나 이상이 포함된다:
- [0136] (1) 질환의 예방, 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애에 걸리기 쉬우나, 아직 질환의 병리상태 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내지 않은 개체에서 질환, 상태 또는 장애의 예방;
- [0137] (2) 질환의 억제, 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애의 병리상태 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 상태 또는 장애의 억제 (즉, 병리상태 및/또는 증상의 추가 발생의 억제); 및
- [0138] (3) 질환의 개선, 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애의 병리상태 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 상태 또는 장애의 개선 (즉, 병리상태 및/또는 증상의 역전).
- [0139] 화학적 기, 잔기 또는 라디칼
- [0140] 용어 " C_1-C_6 알콕시"는 산소 원자에 직접 부착된, 본원에서 정의된 바와 같은 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미한다. 일부 실시양태는 1개 내지 5개의 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 4개의 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 내지 3개의 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 또는 2개의 탄소이다. 그 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 등을 포함한다.
- [0141] 용어 " C_1-C_6 알킬"은 1개 내지 6개의 탄소를 함유하는 직쇄 또는 분지형 탄소 라디칼을 의미한다. 일부 실시양태는 1개 내지 5개의 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 4개의 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 내지 3개의 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 또는 2개의 탄소이다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, neo-펜틸, 1-메틸부틸 [즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-메틸부틸 [즉, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], n-헥실 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0142] 용어 " C_1-C_6 알킬아미노"는 $-NH-$ 라디칼에 부착된 1개의 알킬 라디칼을 의미하고, 여기서 상기 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 일부 예는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노, n-부틸아미노, sec-부틸아미노, 이소부틸아미노, tert-부틸아미노 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0143] 용어 " C_1-C_6 알킬술포닐"은 화학식 $-S(O)_2-$ 를 갖는 술포 라디칼의 황에 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 상기 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 그 예는 메틸술포닐, 에틸술포닐, n-프로필술포닐, 이소프로필술포닐, n-부틸술포닐, sec-부틸술포닐, 이소부틸술포닐, tert-부틸술포닐 등을 포함하

나, 이에 제한되는 것은 아니다.

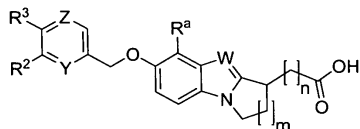
- [0144] 용어 " C_1-C_6 알킬티오"는 황 원자 (즉, -S-)에 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하고, 여기서 상기 알킬 라디칼은 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 그 예는 메틸술폰닐 (즉, CH_3S-), 에틸술폰닐, n-프로필술폰닐, 이소프로필술폰닐, n-부틸술폰닐, sec-부틸술폰닐, 이소부틸술폰닐, t-부틸술폰닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0145] 용어 "카르복스아미드"는 기 $-CONH_2$ 를 의미한다.
- [0146] 용어 "시아노"는 기 $-CN$ 를 의미한다.
- [0147] 용어 " C_3-C_7 시클로알콕시"는 산소 원자에 직접 결합한 3개 내지 7개의 탄소를 함유하는 포화 고리 라디칼을 의미한다. 일부 예는 시클로프로필-O-, 시클로부틸-O-, 시클로펜틸-O-, 시클로헥실-O- 등을 포함한다.
- [0148] 용어 " C_3-C_7 시클로알킬"은 3개 내지 7개의 탄소를 함유하는 포화 고리 라디칼을 의미한다. 일부 실시양태는 3개 내지 6개의 탄소를 함유한다. 일부 실시양태는 3개 내지 5개의 탄소를 함유한다. 일부 실시양태는 5개 내지 7개의 탄소를 함유한다. 일부 실시양태는 3개 또는 4개의 탄소를 함유한다. 그 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함한다.
- [0149] 용어 " C_1-C_6 할로알콕시"는 산소 원자에 직접 부착된, 본원에서 정의된 바와 같은 C_1-C_6 할로알킬을 의미한다. 그 예는 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0150] 용어 " C_1-C_6 할로알킬"은 본원에서 정의된 C_1-C_6 알킬기를 의미하며, 여기서 상기 알킬은 할로젠 1개로 치환되는 내지 할로젠으로 완전히 치환되고, 여기서 완전히 치환된 C_1-C_6 할로알킬은 화학식 C_zL_{2z+1} 로 나타낼 수 있으며, 이때 L은 할로젠이고, "z"는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 1개 초과 할로젠이 존재하는 경우, 할로젠은 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 플루오로이다. 일부 실시양태는 1개 내지 5개의 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 4개의 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 내지 3개의 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 또는 2개의 탄소이다. 할로알킬기의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0151] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 기를 의미한다.
- [0152] 용어 "헤테로아릴"은 단일 고리, 2개의 융합된 고리 또는 3개의 융합된 고리일 수 있는 5개 내지 14개의 방향족 고리 원자를 함유한 방향족 고리계를 의미하고, 여기서 1개 이상의 방향족 고리 원자는, 예를 들어 O, S 및 N으로 이루어진 군 (이에 제한되지는 않음)으로부터 선택되는 헤테로원자이며, 여기서 N은 H, C_1-C_4 아실 또는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태는 5개 또는 6개의 고리 원자를 함유하는, 예를 들어 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐 등이다. 일부 실시양태는 8개 내지 14개의 고리 원자를 함유하는, 예를 들어 퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 트리아지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸란 등이다.
- [0153] 용어 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 3개 내지 8개의 고리 원자를 함유하는 비-방향족 고리를 의미하며, 여기서 1개, 2개 또는 3개의 고리 원자는, 예를 들어 O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로원자이며, 여기서 N은 본원에서 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 질소는 임의로 C_1-C_4 아실 또는 C_1-C_4 알킬로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 탄소 원자는 임의로 옥소로 치환되어 카르보닐기를 형성한다. 일부 실시양태에서, 고리 황 원자는 임의로 옥소 원자로 치환되어 티오카르보닐기를 형성한다. 헤테로시클릭기는 임의의 사용가능한 고리 원자, 예를 들어 고리 탄소, 고리 질소 등에 부착/결합될 수 있다. 일부 실시양태에서 헤테로시클릭기는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리이다. 헤테로시클릭기의 예는 아지리딘-1-일, 아지리딘-2-일, 아제티딘-1-일, 아제티딘-2-일, 아제티딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-

일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-2-일, 모르폴린-3-일, 모르폴린-4-일, 피페르진-1-일, 피페르진-2-일, 피페르진-3-일, 피페르진-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, [1,3]-디옥솔란-2-일, 티오모르폴린-4-일, [1,4]옥사제판-4-일, 1,1-디옥소티오모르폴린-4-일, 아제판-1-일, 아제판-2-일, 아제판-3-일, 아제판-4-일, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0154] 본 발명의 화합물:

[0155] 본 발명의 한 측면은 특정 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:

[0156] <화학식 I>

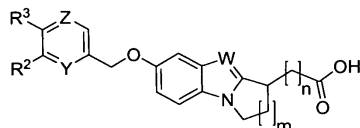


[0158] 상기 식에서,

[0159] m, n, R^a, R², R³, W, Y 및 Z는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는다.

[0160] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:

[0161] <화학식 Ia>



[0163] 상기 식에서,

[0164] m은 1 또는 2이고;

[0165] n은 1 또는 2이고;

[0166] Y는 N 또는 CR¹이고;

[0167] Z는 N 또는 CR⁴이고;

[0168] W는 N 또는 CR⁵이고;

[0169] R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬티오, 카르복시아미드, 시아노, C₃-C₇ 시클로알콕시, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시는 각각 1개의 C₃-C₇ 시클로알킬기로 임의로 치환되고;

[0170] R⁵는 H, C₁-C₆ 알킬, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0171] 본 발명은 화합물, 화합물의 용매화물 및/또는 수화물, 화합물의 제약상 허용되는 염, 및 화합물의 제약상 허용되는 염의 용매화물 및/또는 수화물을 포함하는 것으로 이해되며, 여기서 상기 화합물은 본원에서 기재된 바와 같다.

[0172] 명확성을 위하여 별도의 실시양태의 본문에서 기재되는 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 실시양태로 조합하여 제공될 수 있다는 것이 알려져 있다. 반대로, 간결성을 위하여 단일 실시양태의 본문에서 기재되는 본 발명의 다양한 특징을 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공할 수 있다. 본원에서 기재된 일반 화학식 (예를 들어, I, Ia, Ic, Ie, Ig, Ii, Ij, Ik, Im, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIg, IIh, IIf, IIi 등)에 함유되는 변수 (예를 들어, m, n, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, W, Y, Z 등)에 의해 표시되는 화학적 기에 관한 실시

양태의 모든 조합은 각각 및 모든 조합이 개별적으로 명백히 기술되어 있는 것처럼, 이러한 조합이 안정한 화합물 (즉, 생물학적 활성에 대해 단리되고 특정화되고 시험될 수 있는 화합물)을 포함하는 정도로 본 발명에 의해 구체적으로 포함된다. 또한, 상기 변수를 기재하는 실시양태에서 열거된 화학적 기의 모든 하위조합 뿐만 아니라 본원에서 기재된 용도 및 의학적 징후의 모든 하위조합 또한, 각각 및 모든 하위조합의 화학적 기, 및 용도 및 의학적 징후의 하위조합이 개별적으로 및 명백히 본원에서 기술되는 것처럼, 본 발명에 의해 구체적으로 포함된다.

[0173] 본원에서 사용된 바와 같은 "치환된"은 화학적 기 중 1개 이상의 수소 원자를 비-수소 치환기 또는 기에 의해 대체하는 것을 나타낸다. 비-수소 치환기 또는 기는 1가 또는 2가일 수 있다. 치환기 또는 기가 2가인 경우, 상기 기는 또 다른 치환기 또는 기로 더 치환될 수 있다고 이해된다. 본원의 화학적 기가 "치환되는" 경우, 이는 완전 원자가까지 치환될 수 있으며, 예를 들어, 메틸기는 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 메틸렌기는 1개 또는 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있으며, 페닐기는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 나프틸기는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 등이다. 유사하게, "1개 이상의 치환기로 치환된"은 1개의 치환기 내지 기에 의해 물리적으로 허용되는 치환기의 총 개수 이하를 갖는 기의 치환을 의미한다. 추가로, 기가 1개 초과인 치환기로 치환되는 경우, 상기 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0174] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성질체 형태, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체 등을 포함한다. 호변이성질체 형태는 평형상태에 있을 수 있거나 또는 적절한 치환에 의해 한 형태로 입체적으로 고정될 수 있다. 다양한 호변이성질체 형태가 본 발명의 화합물의 범주 내에 있는 것으로 이해된다.

[0175] 본 발명의 화합물은 또한 중간체 및/또는 최종 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖되 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다.

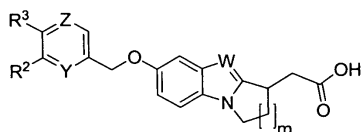
[0176] 화학식 I 및 Ia의 화합물 및 이와 관련된 화학식들은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 이에 따라 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다는 것이 이해되며 인지된다. 본 발명은 모든 이러한 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 라세미체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 이들의 혼합물로 확장하여 포함하는 것으로 이해된다. 달리 명시하거나 또는 나타내지 않는다면, 화학식 I 및 Ia, 및 본 개시 전체에 걸쳐 사용된 화학식은 모든 개별적인 거울상이성질체 및 그의 혼합물을 나타내는 것으로 이해된다.

[0177] 변수 "n"

[0178] 일부 실시양태에서, n은 1이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 도시된 바와 같은 화학식 Ic으로 표시된다:

[0180] <화학식 Ic>



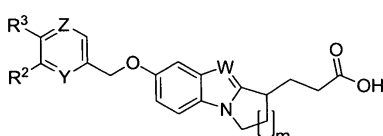
[0181]

[0182] 상기 식에서, 화학식 Ic에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0183] 일부 실시양태에서, n은 2이다.

[0184] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 도시된 바와 같은 화학식 Ie로 표시된다:

[0185] <화학식 Ie>



[0186]

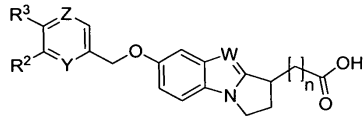
[0187] 상기 식에서, 화학식 Ie에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0188] 변수 "m"

[0189] 일부 실시양태에서, m은 1이다.

[0190] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 도시된 바와 같은 화학식 Ig로 표시된다:

[0191] <화학식 Ig>



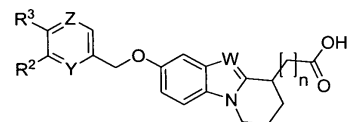
[0192]

[0193] 상기 식에서, 화학식 Ig에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0194] 일부 실시양태에서, m은 2이다.

[0195] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 도시된 바와 같은 화학식 Ii로 표시된다:

[0196] <화학식 Ii>



[0197]

[0198] 상기 식에서, 화학식 Ii에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0199] 변수 Y, Z 및 W

[0200] 일부 실시양태에서, Y는 N 또는 CR¹이고, Z는 N 또는 CR⁴이고, W는 N 또는 CR⁵이다.

[0201] 일부 실시양태에서, Y는 N이고, Z는 N이고, W는 N이다.

[0202] 일부 실시양태에서, Y는 N이고, Z는 N이고, W는 CR⁵이다.

[0203] 일부 실시양태에서, Y는 N이고, Z는 CR⁴이고, W는 N이다.

[0204] 일부 실시양태에서, Y는 CR¹이고, Z는 N이고, W는 N이다.

[0205] 일부 실시양태에서, Y는 N이고, Z는 CR⁴이고, W는 CR⁵이다.

[0206] 일부 실시양태에서, Y는 CR¹이고, Z는 N이고, W는 CR⁵이다.

[0207] 일부 실시양태에서, Y는 CR¹이고, Z는 CR⁴이고, W는 N이다.

[0208] 일부 실시양태에서, Y는 CR¹이고, Z는 CR⁴이고, W는 CR⁵이다.

[0209] 일부 실시양태에서, Y는 N이다.

[0210] 일부 실시양태에서, Y는 CR¹이다.

[0211] 일부 실시양태에서, Z는 N이다.

[0212] 일부 실시양태에서, Z는 CR⁴이다.

[0213] 일부 실시양태에서, W는 N이다.

[0214] 일부 실시양태에서, W는 CR⁵이다.

[0215] 기 R^a

- [0216] 일부 실시양태에서, R^a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0217] 일부 실시양태에서, R^a 는 H 또는 메틸이다.
- [0218] 일부 실시양태에서, R^a 는 H이다.
- [0219] 기 R^1
- [0220] 일부 실시양태에서, R^1 은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 1개의 C_3-C_7 시클로알킬기로 임의로 치환된다.
- [0221] 일부 실시양태에서, R^1 은 H 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0222] 일부 실시양태에서, R^1 은 H 또는 트리플루오로메틸이다.
- [0223] 일부 실시양태에서, R^1 은 H이다.
- [0224] 일부 실시양태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다.
- [0225] 기 R^2
- [0226] 일부 실시양태에서, R^2 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 1개의 C_3-C_7 시클로알킬기로 임의로 치환된다.
- [0227] 일부 실시양태에서, R^2 는 H, C_1-C_6 알콕시, 시아노, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0228] 일부 실시양태에서, R^2 는 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0229] 일부 실시양태에서, R^2 는 H, 클로로, 시아노, 에톡시, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0230] 일부 실시양태에서, R^2 는 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0231] 일부 실시양태에서, R^2 는 시아노이다.
- [0232] 일부 실시양태에서, R^2 는 트리플루오로메톡시이다.
- [0233] 일부 실시양태에서, R^2 는 트리플루오로메틸이다.
- [0234] 일부 실시양태에서, R^2 는 클로로이다.
- [0235] 일부 실시양태에서, R^2 는 에톡시이다.
- [0236] 기 R^3
- [0237] 일부 실시양태에서, R^3 은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카

르복스아미드, 시아노, C₃-C₇ 시클로알콕시, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시는 각각 1개의 C₃-C₇ 시클로알킬기로 임의로 치환된다.

[0238] 일부 실시양태에서, R³은 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술포닐, 카르복스아미드, 시아노, C₃-C₇ 시클로알콕시, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시는 각각 1개의 C₃-C₇ 시클로알킬기로 임의로 치환된다.

[0239] 일부 실시양태에서, R³은 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술포닐, 카르복스아미드, 시아노, C₃-C₇ 시클로알콕시, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시는 각각 1개의 C₃-C₇ 시클로알킬기로 임의로 치환된다.

[0240] 일부 실시양태에서, R³은 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₇ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0241] 일부 실시양태에서, R³은 H, 클로로, 카르복스아미드, 시아노, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 시클로펜틸옥시, 시클로펜틸, 시클로프로필메톡시, 1,3-디플루오로프로판-2-일옥시, 에톡시, 플루오로메톡시, 이소부틸, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸술포닐, 피라졸릴 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0242] 일부 실시양태에서, R³은 H, 클로로, 카르복스아미드, 시아노, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 시클로펜틸옥시, 시클로펜틸, 시클로프로필메톡시, 1,3-디플루오로프로판-2-일옥시, 에톡시, 플루오로메톡시, 이소부틸, 이소프로폭시, 메톡시 및 메틸술포닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0243] 일부 실시양태에서, R³은 H, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소부틸 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0244] 일부 실시양태에서, R³은 H이다.

[0245] 일부 실시양태에서, R³은 클로로이다.

[0246] 일부 실시양태에서, R³은 카르복스아미드이다.

[0247] 일부 실시양태에서, R³은 시아노이다.

[0248] 일부 실시양태에서, R³은 시클로헥실이다.

[0249] 일부 실시양태에서, R³은 시클로헥실메틸이다.

[0250] 일부 실시양태에서, R³은 시클로펜틸옥시이다.

[0251] 일부 실시양태에서, R³은 시클로펜틸이다.

[0252] 일부 실시양태에서, R³은 시클로프로필메톡시이다.

[0253] 일부 실시양태에서, R³은 1,3-디플루오로프로판-2-일옥시이다.

[0254] 일부 실시양태에서, R³은 에톡시이다.

[0255] 일부 실시양태에서, R³은 플루오로메톡시이다.

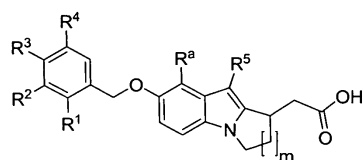
[0256] 일부 실시양태에서, R³은 이소부틸이다.

[0257] 일부 실시양태에서, R³은 이소프로폭시이다.

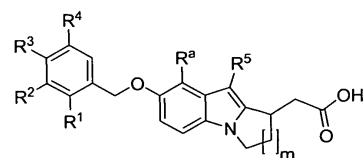
- [0258] 일부 실시양태에서, R^3 은 메톡시이다.
- [0259] 일부 실시양태에서, R^3 은 메틸술포닐이다.
- [0260] 일부 실시양태에서, R^3 은 트리플루오로메틸이다.
- [0261] 일부 실시양태에서, R^3 은 피라졸릴이다.
- [0262] 기 R^4
- [0263] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 1개의 C_3-C_7 시클로알킬기로 임의로 치환된다.
- [0264] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 시아노, C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0265] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0266] 일부 실시양태에서, R^4 는 H 또는 시아노이다.
- [0267] 일부 실시양태에서, R^4 는 H이다.
- [0268] 일부 실시양태에서, R^4 는 시아노이다.
- [0269] 기 R^5
- [0270] 일부 실시양태에서, R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, 시아노, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0271] 일부 실시양태에서, R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, 시아노, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0272] 일부 실시양태에서, R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술포닐, C_3-C_7 시클로알킬, 할로젠 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0273] 일부 실시양태에서, R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0274] 일부 실시양태에서, R^5 는 H, 브로모, 클로로, 시클로부틸, 시클로프로필, 에틸, 플루오로, 요오도, 메틸, 메틸술포닐 및 피리딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0275] 일부 실시양태에서, R^5 는 H, 브로모, 클로로, 시클로부틸, 시클로프로필, 플루오로, 요오도 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0276] 일부 실시양태에서, R^5 는 H이다.
- [0277] 일부 실시양태에서, R^5 는 브로모이다.
- [0278] 일부 실시양태에서, R^5 는 클로로이다.
- [0279] 일부 실시양태에서, R^5 는 시클로부틸이다.

- [0280] 일부 실시양태에서, R^5 는 시클로프로필이다.
- [0281] 일부 실시양태에서, R^5 는 에틸이다.
- [0282] 일부 실시양태에서, R^5 는 플루오로이다.
- [0283] 일부 실시양태에서, R^5 는 요오도이다.
- [0284] 일부 실시양태에서, R^5 는 메틸이다.
- [0285] 일부 실시양태에서, R^5 는 메틸술폰닐이다.
- [0286] 일부 실시양태에서, R^5 는 피리딘-2-일이다.
- [0287] 특정 조합
- [0288] 본 발명의 일부 실시양태는
- [0289] m 이 1 또는 2이고;
- [0290] n 이 1 또는 2이고;
- [0291] Y 가 N 또는 CR^1 이고;
- [0292] Z 가 N 또는 CR^4 이고;
- [0293] W 가 N 또는 CR^5 이고;
- [0294] R^1 이 H 이고;
- [0295] R^2 가 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0296] R^3 이 H , C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0297] R^4 가 H 또는 시아노이고;
- [0298] R^5 가 H , C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것
- [0299] 인 화학식 Ia의 화합물로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.
- [0300] 본 발명의 일부 실시양태는
- [0301] m 이 1 또는 2이고;
- [0302] n 이 1 또는 2이고;
- [0303] Y 가 N 또는 CR^1 이고;
- [0304] Z 가 N 또는 CR^4 이고;
- [0305] W 가 N 또는 CR^5 이고;
- [0306] R^1 이 H 이고;
- [0307] R^2 가 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0308] R^3 이 H , 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소부틸 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0309] R^4 가 H 또는 시아노이고;
- [0310] R^5 가 H, 브로모, 클로로, 시클로부틸, 시클로프로필, 플루오로, 요오도 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것
- [0311] 인 화학식 Ia의 화합물로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.
- [0312] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Ij의 화합물로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:
- [0313] <화학식 Ij>



- [0314]
- [0315] 상기 식에서,
- [0316] m은 1 또는 2이고;
- [0317] R^1 은 H 또는 C_1 - C_6 할로알킬이고;
- [0318] R^2 는 H, C_1 - C_6 알콕시, 시아노, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 할로알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0319] R^3 은 H, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬술포닐, 카르복스아미드, 시아노, C_3 - C_7 시클로알콕시, C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 알콕시는 각각 1개의 C_3 - C_7 시클로알킬기로 임의로 치환되고;
- [0320] R^4 는 H, 시아노, C_1 - C_6 할로알킬 및 C_1 - C_6 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0321] R^5 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬술포닐, C_3 - C_7 시클로알킬, 할로겐 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0322] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Ij의 화합물로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:
- [0323] <화학식 Ij>



- [0324]
- [0325] 상기 식에서,
- [0326] m은 1 또는 2이고;
- [0327] R^1 은 H 또는 트리플루오로메틸이고;
- [0328] R^2 는 H, 클로로, 시아노, 에톡시, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0329] R^3 은 H, 클로로, 카르복스아미드, 시아노, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 시클로펜틸옥시, 시클로펜틸, 시클로프로필메톡시, 1,3-디플루오로프로판-2-일옥시, 에톡시, 플루오로메톡시, 이소부틸, 이소프로폭시, 메톡시 및 메

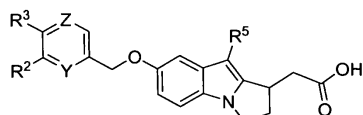
틸술포닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0330] R^4 는 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0331] R^5 는 H, 브로모, 클로로, 시클로부틸, 시클로프로필, 에틸, 플루오로, 요오도, 메틸, 메틸술포닐 및 피리딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0332] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Ik의 화합물로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:

[0333] <화학식 Ik>



[0334]

[0335] 상기 식에서,

[0336] Y는 N 또는 CR^1 이고;

[0337] Z는 N 또는 CR^4 이고;

[0338] R^1 은 H이고;

[0339] R^2 는 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0340] R^3 은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0341] R^4 는 H 또는 시아노이고;

[0342] R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0343] 본 발명의 일부 실시양태는

[0344] Y가 N 또는 CR^1 이고;

[0345] Z가 N 또는 CR^4 이고;

[0346] R^1 이 H이고;

[0347] R^2 가 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0348] R^3 이 H, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소부틸 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

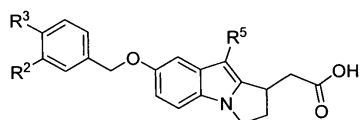
[0349] R^4 가 H 또는 시아노이고;

[0350] R^5 가 H, 브로모, 클로로, 시클로부틸, 시클로프로필, 플루오로, 요오도 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것

[0351] 인 화학식 Ik의 화합물로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0352] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Im의 화합물로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:

[0353] <화학식 Im>



[0354]

[0355] 상기 식에서,

[0356] R^2 는 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0357] R^3 은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0358] R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0359] 본 발명의 일부 실시양태는

[0360] R^2 가 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0361] R^3 이 H, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소부틸 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

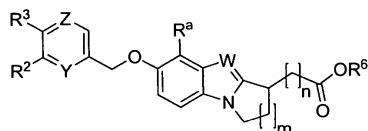
[0362] R^5 가 H, 브로모, 클로로, 시클로부틸, 시클로프로필, 플루오로, 요오도 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것

[0363] 인 화학식 Im의 화합물로부터 선택된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0364] 에스테르 및 전구약물

[0365] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 I의 화합물의 전달에 유용한 전구약물의 제조 시 유용한 합성 중간체로서의 하기 화학식 II의 화합물에 관한 것이다:

[0366] <화학식 II>



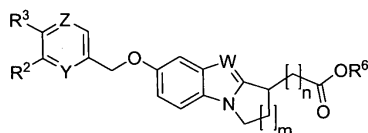
[0367]

[0368] 상기 식에서,

[0369] m, n, R^a , R^2 , R^3 , Y, Z 및 W는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖고, R^6 은 C_1-C_6 알킬이다.

[0370] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia의 화합물 및/또는 화학식 Ia의 화합물의 전달에 유용한 전구약물의 제조 시 유용한 합성 중간체로서의 하기 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다:

[0371] <화학식 IIa>



[0372]

[0373] 상기 식에서,

[0374] m, n, R^2 , R^3 , Y, Z 및 W는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖고, R^6 은 C_1-C_6 알킬이다.

[0375] 화학식 I 및 II의 화합물 사이에 공유된 공통의 변수, 즉, m, n, R^a , R^2 , R^3 , Y, Z 및 W와 관련된 본원의 상기 및 하기에 기재된 모든 실시양태가 화학식 II에 대한 특정 참조와 함께 본원에 각각 개별적으로 개시되어 있는

바와 같은 화학식 II의 화합물에 적용됨을 인지한다.

[0376] 본 발명의 한 측면은 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0377] 본 발명의 한 측면은 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다.

[0378] 일부 실시양태에서, R⁶은 에틸이다.

[0379] 일부 실시양태에서, R⁶은 tert-부틸이다.

[0380] 화학식 Ia 및 IIa의 화합물 사이에 공유된 공통의 변수, 즉, m, n, R², R³, Y, Z 및 W와 관련된 본원의 상기 및 하기에 기재된 모든 실시양태가 화학식 IIa에 대한 특정 참조와 함께 본원에 각각 개별적으로 개시되어 있는 바와 같은 화학식 IIa의 화합물에 적용됨을 인지한다.

[0381] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물의 제조 시 유용한 합성 중간체로서의 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0382] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia의 화합물의 제조 시 유용한 합성 중간체로서의 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다.

[0383] 본 발명의 한 측면은 본원에 기재되고 나타낸 화합물의 에스테르로서의 화학식 II의 화합물, 예컨대 표 A에서 R⁶이 에틸인 화합물에 관한 것이다.

[0384] 본 발명의 한 측면은 본원에 기재되고 나타낸 화합물의 에스테르로서의 화학식 IIa의 화합물, 예컨대 표 A에서 R⁶이 에틸인 화합물에 관한 것이다.

[0385] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물의 전달에 유용한 전구약물로서의 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

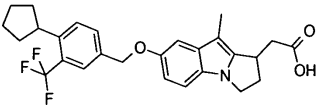
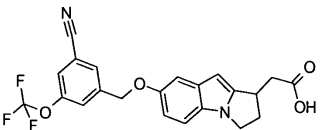
[0386] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia의 화합물의 전달에 유용한 전구약물로서의 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다.

[0387] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물의 전구약물로서 유용한 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0388] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia의 화합물의 전구약물로서 유용한 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다.

[0389] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 표 A에 나타낸 하기하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다.

[0390] <표 A>

화합물 번호	화학 구조	화학적 명칭
1		2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
2		2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산

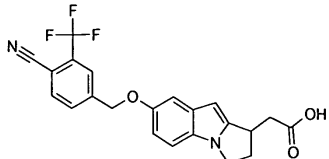
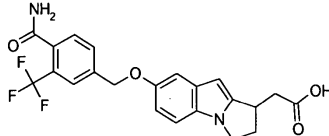
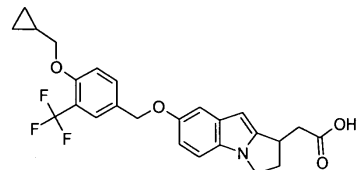
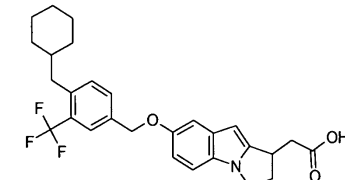
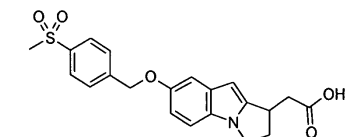
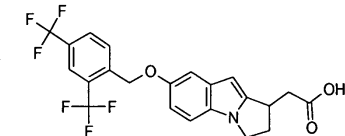
[0391]

화합물 번호	화학 구조	화학적 명칭
3		2-(9-클로로-7-(4- 시클로펜틸-3- (트리플루오로메틸)벤질옥시)- 2,3-디히드로-1H-피콜로 [1,2-a]인돌-1-일)아세트산
4		2-(7-(4-이소부틸-3- (트리플루오로메틸)벤질옥시)- 2,3-디히드로-1H-피콜로 [1,2-a]인돌-1-일)아세트산
5		2-(7-(4-시클로펜틸-3- (트리플루오로메틸)벤질옥시)- 9-플루오로-2,3-디히드로- 1H-피콜로[1,2-a] 인돌-1-일)아세트산
6		2-(7-(3-시아노-4- 이소프로폭시벤질옥시)-2,3- 디히드로-1H-피콜로[1,2-a] 인돌-1-일)아세트산
7		2-(9-브로모-7- (4-시클로펜틸-3- (트리플루오로메틸)벤질옥시)- 2,3-디히드로-1H-피콜로 [1,2-a]인돌-1-일)아세트산
8		2-(9-클로로-7-(3-시아노- 4-이소프로폭시벤질옥시)- 2,3-디히드로-1H-피콜로 [1,2-a]인돌-1-일)아세트산
9		2-(7-(4-시클로펜틸-3- (트리플루오로메틸)벤질옥시)- 9-시클로프로필-2,3- 디히드로-1H-피콜로 [1,2-a]인돌-1-일)아세트산
10		2-(7-(4-시클로펜틸-3- (트리플루오로메틸)벤질옥시)- 9-요오도-2,3-디히드로- 1H-피콜로[1,2-a]인돌-1-일) 아세트산

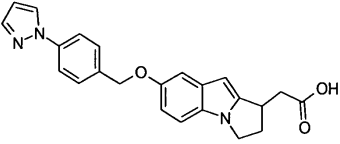
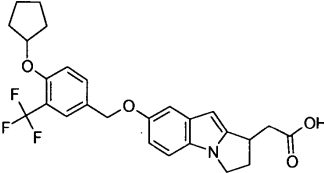
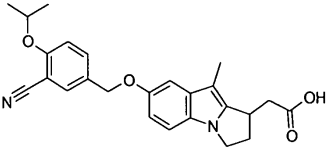
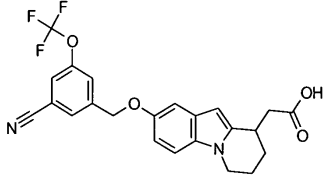
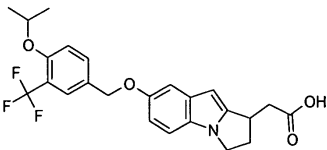
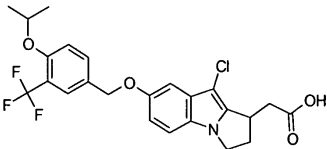
[0392]

화합물 번호	화학 구조	화학적 명칭
11		2-(9-시클로부틸-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
12		2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
13		2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
14		2-(6-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세트산
15		2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-에틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
16		2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-(피리딘-2-일)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
17		2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산

[0393]

화합물 번호	화학 구조	화학적 명칭
18		2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피콜로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
19		2-(7-(4-카르바모일-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피콜로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
20		2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피콜로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
21		2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피콜로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
22		2-(7-(4-(메틸술포닐)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피콜로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
23		2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피콜로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산

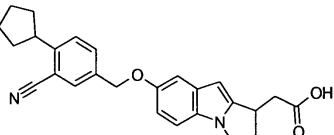
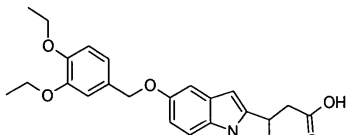
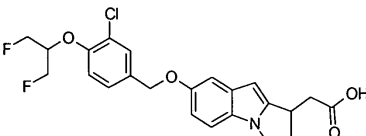
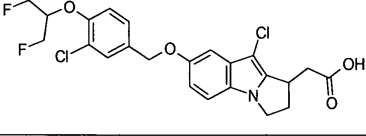
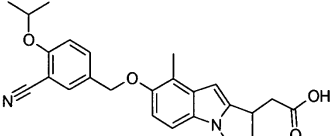
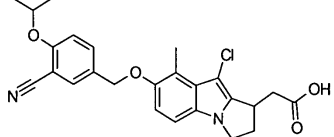
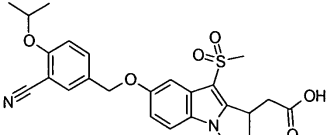
[0394]

화합물 번호	화학 구조	화학적 명칭
24		2-(7-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
25		2-(7-(4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
26		2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
27		2-(2-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산
28		2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
29		2-(9-클로로-7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산

[0395]

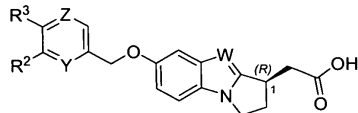
화합물 번호	화학 구조	화학적 명칭
30		2-(9-클로로-7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
31		2-(7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
32		2-(9-클로로-7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
33		2-(7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
34		2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
35		2-(7-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
36		2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산

[0396]

화합물 번호	화학 구조	화학적 명칭
37		2-(7-(3-시아노-4-시클로펜틸벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
38		2-(7-(3,4-디에톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
39		2-(7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
40		2-(9-클로로-7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
41		2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
42		2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산
43		2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-(메틸술포닐)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산

[0397]

[0408] <화학식 IIc>

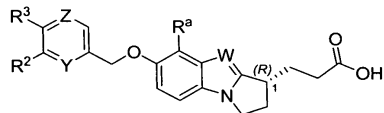


[0409]

[0410] 상기 식에서, 화학식 IIc에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0411] 본 발명의 일부 실시양태는 화학식 IIId의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:

[0412] <화학식 IIId>

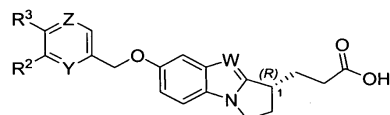


[0413]

[0414] 상기 식에서, 화학식 IIId에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0415] 본 발명의 일부 실시양태는 화학식 IIe의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:

[0416] <화학식 IIe>



[0417]

[0418] 상기 식에서, 화학식 IIe에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0419] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다: (R)-2-(7-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(9-클로로-7-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-이소부틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-플루오로-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(9-브로모-7-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-시클로프로필-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(9-시클로부틸-7-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; 및 (R)-2-(6-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세트산.

[0420] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다: (R)-2-(7-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-에틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-(피리딘-2-일)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-카르바미도-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트

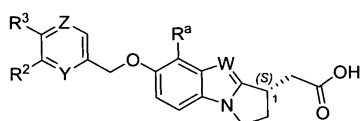
산; (R)-2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-(메틸술폰닐)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-(시클로헥틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(9-클로로-7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(9-클로로-7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(9-클로로-7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(3-시아노-4-시클로헥틸벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(3,4-디에톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(9-클로로-7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-(메틸술폰닐)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (R)-2-(2-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산; (R)-2-(2-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산; (R)-2-(2-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산; (R)-2-(2-(3,4-디에톡시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산; (R)-2-(2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산; 및 (R)-2-(2-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산.

[0421] B. C(1) 고리 탄소 "S" 입체화학

[0422] 일부 실시양태에서, C(1) 고리 탄소의 입체화학은 S이다.

[0423] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 IIf의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:

[0424] <화학식 IIf>

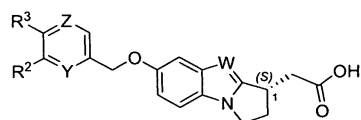


[0425]

[0426] 상기 식에서, 화학식 IIf에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0427] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 IIg의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:

[0428] <화학식 IIg>



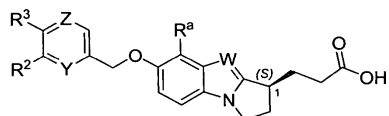
[0429]

[0430] 상기 식에서, 화학식 IIg에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0431] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 IIh의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한

것이다:

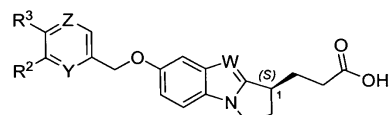
<화학식 IIh>



상기 식에서, 화학식 IIh에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 IIi의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:

<화학식 IIi>



상기 식에서, 화학식 IIi에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

본 발명의 일부 실시양태는 하기하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다: (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(9-클로로-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-이소부틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-플루오로-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(9-브로모-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-시클로프로필-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(9-시클로부틸-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; 및 (S)-2-(6-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세트산.

본 발명의 일부 실시양태는 하기하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다: (S)-2-(2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-(피리딘-2-일)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-카르바모일-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-(메틸술포닐)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(9-클로로-7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(9-클로로-7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산.

일)아세트산; (S)-2-(7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(9-클로로-7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(3-시아노-4-시클로펜틸벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(3,4-디에톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(9-클로로-7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-(메틸술포닐)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산; (S)-2-(2-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산; (S)-2-(2-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산; (S)-2-(2-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산; (S)-2-(2-(3,4-디에톡시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산; (S)-2-(2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산; 및 (S)-2-(2-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산.

[0441] 추가적으로, 본 발명의 개별 화합물 및 화학 종, 예를 들어 그의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체를 비롯한 표 A에 나타난 그러한 화합물은 그의 모든 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0442] 본 발명은 각각 개별적으로 각 키랄 탄소에 대한 구체적인 입체화학 표시로 개시되는 것처럼, 본원에 개시된 각 화합물 및 일반 화학식의 각각의 부분입체이성질체, 각각의 거울상이성질체 및 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다. 개별 이성질체의 분리 (예컨대, 키랄 HPLC, 부분입체이성질체 혼합물의 재결정화 등에 의해) 또는 개별 이성질체의 선택적 합성 (예컨대, 거울상이성질체 선택적 합성 등에 의해)을 당업자들에게 잘 공지되어 있는 다양한 방법의 적용에 의해 달성한다.

[0443] 본 발명의 화학식 Ia의 화합물은 당업자에 의해 사용되는 관련된 공개 문헌의 절차에 따라 제조될 수 있다. 이들 반응에 대한 예시적인 시약 및 절차는 이후 작업 실시예에 나타난. 보호 및 탈보호는 당업계에 일반적으로 공지된 절차에 의해 수행할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, 1999 [Wiley]]을 참조하며, 그의 전문은 본원에 참고로 포함됨).

[0444] 제약 조성물

[0445] 본 발명의 추가 측면은 본원에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태는 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0446] 본 발명의 일부 실시양태는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.

[0447] 제제는 임의의 적합한 방법에 의해, 전형적으로 활성 화합물(들)을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 필요한 비율로 균일하게 혼합하고, 이어서 필요에 따라 생성된 혼합물을 원하는 형태로 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0448] 통상의 부형제, 예컨대 결합제, 충전제, 허용되는 습윤제, 정제화 윤활제 및 봉해제는 경구 투여용 정제 및 캡슐제로 사용될 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 용액제, 에멀전제, 수성 또는 유성 현탁액제, 및 시럽제의 형태일 수 있다. 별법으로, 경구 제제는 사용 전에 물 또는 또 다른 적합한 액체 비히클과 재구성될 수 있는 건조 분말의 형태일 수 있다. 추가의 첨가제, 예컨대 현탁화제 또는 유화제, 비-수성 비히클 (식용 오일 포함), 보존제, 및 향미제 및 착색제는 액체 제제에 첨가될 수 있다. 비경구 투여 형태는, 본 발명의 화합물을 적합한 액체 비히클 중에 용해시키고, 상기 용액을 여과 멸균시킨 후에 적절한 바이알 또는 앰플을 채우고 밀봉함으로써 제조될 수 있다. 투여 형태를 제조하기 위해 당업계에 공지된 많은 적절한 방법의 몇몇 예가 존재한다.

- [0449] 본 발명의 화합물은 당업자들에게 공지된 기술을 이용하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 제약상 허용되는 담체가 당업계에 공지되어 있고; 예를 들어, 문헌 [Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*)]을 참조한다.
- [0450] 예방 또는 치료에서의 용도를 위해, 본 발명의 화합물이 별법의 용도에서 원료 화학물질 또는 순수한 화학물질로서 투여될 수 있는 것이 가능하지만, 본 발명의 화합물 또는 활성 성분이 제약상 허용되는 담체를 더 포함하는 제약 제제 또는 조성물로서 존재하는 것이 바람직하다.
- [0451] 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 하나 이상의 그의 제약상 허용되는 담체 및/또는 예방학적 성분과 함께 포함하는 제약 제제를 제공한다. 담체(들)는, 제제의 다른 성분과 용화성이고 그의 수용자에게 과도하게 유해하지 않아야 한다는 관점에서 "허용되는"이어야만 한다.
- [0452] 제약 제제는 경구, 직장, 비내, 국소 (협측 및 설하 포함), 질 또는 비경구 (근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적합하거나, 또는 흡입, 취입에 의한 또는 경피 패치에 의한 투여에 적합한 형태로 포함한다. 경피 패치는 약물을 최소 분해시키는 효과적인 방식으로 흡수되는 약물을 제시함으로써 약물을 제어된 속도로 분배한다. 전형적으로, 경피 패치는 불침투성 후면층, 단일 감압성 점착제, 및 방출 라이너를 갖는 제거가능한 보호층을 포함한다. 당업계의 일반적인 기술자는 당업자의 필요에 따라 목적하는 효율적인 경피 패치를 제조하기 위한 적합한 기술을 이해하고 인지할 것이다.
- [0453] 따라서, 본 발명의 화합물은 통상의 보조제, 담체 또는 희석제와 함께 제약 제제 및 그의 단위 투여 형태로 놓일 수 있고, 이러한 형태에서 고체, 예컨대 정제 또는 충전 캡슐제, 또는 액체, 예컨대 용액제, 현탁액제, 에멀전제, 엘릭시르, 젤제, 또는 이것으로 충전된 캡슐제로서의, 경구 사용을 위한 모든 형태; 직장 투여를 위한 좌제의 형태; 또는 비경구 (피하 포함) 사용을 위한 멸균 주사가능한 용액제의 형태로 사용될 수 있다. 상기 제약 조성물 및 그의 단위 투여 형태는 추가의 활성 화합물 또는 성분을 함유한 또는 함유하지 않은 통상의 비율의 통상의 성분을 포함할 수 있고, 이러한 단위 투여 형태는 사용되는 의도된 일일 투여량 범위에 해당하는 임의의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0454] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐제, 현탁액제 또는 액체의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 제약 조성물은 특정량의 활성 성분을 함유한 투여 단위의 형태로 제조된다. 이러한 투여 단위의 예는, 통상의 첨가제, 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제, 예컨대 결합질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스; 및 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘을 함유한 캡슐제, 정제, 산제, 과립제 또는 현탁액제이다. 활성 성분은 또한 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있고, 여기서, 예를 들어 염수, 텍스트로스 또는 물이 적합한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다.
- [0455] 본 발명의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 수화물 또는 생리학적 기능성 유도체는 제약 조성물 중의 활성 성분으로서, 특히 S1P1 수용체 조절제로서 사용될 수 있다. 용어 "활성 성분"은 "제약 조성물" 부분에서 정의되고, 일반적으로 제약상 이점을 제공하지 않는 것으로 인지되는 "불활성 성분"과 반대로 주요 약리 효과를 제공하는 제약 조성물의 성분을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0456] 본 발명의 화합물을 사용하는 경우의 용량은 광범위한 한계 내에서 다양할 수 있고, 통상적이고 의사에게 공지되어 있는 바와 같이, 상기 용량이 각각의 개별적인 경우에 개별 상태에 대해 적합해지도록 한다. 이것은, 예를 들어, 치료하고자 하는 질병의 본질 및 중증도에 따라, 환자의 상태에 따라, 사용되는 화합물에 따라, 또는 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 또는 예방이 수행되는지에 따라, 또는 본 발명의 화합물 이외에도 추가의 활성 화합물이 투여되는지에 따라 좌우된다. 본 발명의 대표적인 용량은, 이들로 제한되지는 않지만, 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 2500 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 0.001 mg 내지 약 500 mg, 0.001 mg 내지 약 250 mg, 약 0.001 mg 내지 100 mg, 약 0.001 mg 내지 약 50 mg, 및 약 0.001 mg 내지 약 25 mg을 포함한다. 다중 용량, 예를 들어 2, 3 또는 4회 용량은, 특히 상대적으로 대량이 필요할 것으로 여겨지는 경우, 하루 동안 투여될 수 있다. 개체에 따라, 및 환자의 주치의 또는 간병인에 의해 적절한 것으로 여겨지는 바와 같이, 본원에서 기재된 용량의 이상 또는 이하로 다양하게 할 필요가 있을 수 있다.
- [0457] 치료에 사용하기 위해 필요한 활성 성분의 양 또는 그의 활성 염, 용매화물 또는 수화물 유도체의 양은 선택된 특정 염 뿐만 아니라 투여 경로, 치료되는 상태의 본질, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 다양할 것이고, 궁극적

으로 주치의 또는 임상치의 판단에 따를 것이다. 일반적으로, 당업자는 하나의 모델 시스템, 전형적으로 동물 모델에서 얻어진 생체내 데이터를 인간과 같은 또 다른 모델에서의 데이터로 추정하는 방법을 이해한다. 일부 상황에서, 이러한 추정은 단지 포유동물, 바람직하게는 인간과 같은 또 다른 모델에 필적하는 동물 모델의 체중을 기준으로 할 수 있지만, 보다 빈번하게는, 이러한 추정은 단순히 체중만을 기준으로 하지 않으며, 다양한 인자를 기준으로 한다. 대표적인 인자는 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식이상태 및 의료 상태, 질환의 중증도, 투여 경로, 약리학적 고려사항, 예컨대 사용된 특정 화합물의 활성, 효능, 약동학 및 독성학 프로파일, 약물 전달 시스템이 활용되는지, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지, 또는 예방이 수행되는지, 또는 본 발명의 화합물 이외에 및 약물 조합물의 부분으로서 추가의 활성 화합물이 투여되는지를 포함한다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위한 투여 요법은 상기 언급된 인자를 비롯한 다양한 인자에 따라 선택된다. 따라서, 사용된 실제 투여 요법은 매우 다양할 수 있고, 이에 따라 바람직한 투여 요법으로부터 벗어날 수 있고, 당업자는, 이러한 전형적인 범위를 벗어나는 투여량 또는 투여 요법이 시험될 수 있고, 적절한 경우 본 발명의 방법에 사용될 수 있음을 인지할 것이다.

[0458] 바람직한 용량은 편리하게는 단일 용량으로, 또는 적절한 간격으로, 예를 들어, 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 초과로 하위-용량으로 투여되는 분할 용량으로서 제시될 수 있다. 하위-용량 자체는 추가로, 예를 들어 다수의 불연속적인 느슨하게 간격이 있는 투여로 더 분할될 수 있다. 일일 용량은, 특히 상대적으로 대량을 투여하는 경우, 적절하다면 수회, 예를 들어 2회, 3회 또는 4회 부분 투여로 분할될 수 있다. 적절한 경우, 개체의 거동에 따라, 표시된 일일 용량의 이상 또는 이하를 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0459] 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위해, 적합한 제약상 허용되는 담체는 고체, 액체, 또는 둘 다의 혼합물일 수 있다. 고체 형태 제제는 산제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌제 및 분산성 과립제를 포함한다. 고체 담체는 하나 이상의 성분일 수 있고, 이것은 또한 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁화제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있다.

[0460] 산제에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물 중에 있는 미분된 고체이다.

[0461] 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합능을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고, 목적하는 외형 및 크기로 압축된다.

[0462] 산제 및 정제는 다양한 백분율 양의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 산제 또는 정제 중의 대표량은 활성 화합물의 0.5 내지 약 90%일 수 있다. 그러나, 당업자는 이들 범위 이외의 양이 필요한 경우도 인지할 것이다. 산제 및 정제를 위한 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 용어 "제제"는 캡슐제를 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과 활성 화합물의 제제를 포함하며, 여기서 담체를 함유한 또는 함유하지 않은 활성 성분은 담체에 의해 둘러싸여 있고, 따라서 담체와 연합되어 있다. 유사하게, 카세제 및 로젠지제가 포함된다. 정제, 산제, 캡슐제, 환제, 카세제 및 로젠지제는 경구 투여에 적합한 고체 형태로서 사용될 수 있다.

[0463] 좌제를 제조하기 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터와의 혼합물을 먼저 용융시키고, 활성 성분을 그 안에서 (예를 들어, 교반에 의해) 균질하게 분산시킨다. 그 다음, 용융된 균질 혼합물을 통상의 크기의 주형에 붓고 냉각시킴으로서 고체화시킨다.

[0464] 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분 이외에도 당업계에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유한 페사리, 탐폰, 크림제, 젤제, 페이스트, 발포제 또는 분무제로서 존재할 수 있다.

[0465] 액체 형태 제제는 용액제, 현탁액제 및 에멀전제, 예를 들어, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액제를 포함한다. 예를 들어, 비경구 주사 액체 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액제로서 제제화될 수 있다. 주사가 가능한 제제, 예를 들어, 주사가 가능한 멸균 수성 또는 유성 현탁액제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여, 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 주사가 가능한 멸균 제제는 또한 비경구로 허용되는 비독성 희석제 또는 용매, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중 용액로서의 주사가 가능한 멸균 용액제 또는 현탁액제일 수 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 배합 고정유가 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산은 주사제의 제조에서의 용도가 밝혀져 있다.

[0466] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 (예를 들어, 주사, 예를 들어 블루스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투

여를 위해 제제화될 수 있고, 앰플, 미리 채워진 주사기, 적은 부피 주입에서의 단위 투여 형태, 또는 첨가된 보존제를 함유한 다중-투여 용기로 존재할 수 있다. 제약 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액제, 용액제 또는 에멀전제와 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 형태화제를 함유할 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 멸균 고체의 무균 단리 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 얻어진 산제 형태일 수 있고, 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원-무함유수로 구성한다.

[0467] 경구 사용에 적합한 수성 제제는 물 중에 활성 성분을 용해시키거나 현탁시키고 필요에 따라 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다.

[0468] 경구 사용에 적합한 수성 현탁액제는 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 또는 기타 공지되어 있는 현탁화제와 함께 물 중에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0469] 또한, 사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되는 것으로 의도되는 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태는, 용액제, 현탁액제 및 에멀전제를 포함한다. 이들 제제는 활성 성분 이외에도 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0470] 표피로의 국소 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 연고제, 크림제 또는 로션제로서, 또는 경피 패치로서 제제화될 수 있다.

[0471] 연고제 및 크림제는, 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 겔화제가 첨가된 수성 또는 유성 기재와 함께 제제화될 수 있다. 로션제는 수성 또는 유성 기재와 함께 제제화될 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁화제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다.

[0472] 구강으로의 국소 투여에 적합한 제제는 향미 기재, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성제를 포함하는 로젠지제; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 기재 중에 활성 성분을 포함하는 파스틸; 및 적합한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함한 구강세척제를 포함한다.

[0473] 용액제 또는 현탁액제는 통상의 수단, 예를 들어 점적기, 피펫 또는 분무기를 사용하여 비강에 직접 도포된다. 제제는 단일 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 다중 투여 형태에서, 이것은 용액제 또는 현탁액제의 적절한 미리 결정된 부피를 환자에게 투여함으로써 달성될 수 있다. 분무기의 경우에, 이것은 예를 들어 계량 원자화 분무 펌프에 의해 달성될 수 있다.

[0474] 기도로의 투여는 또한 에어로졸 제제에 의해 달성될 수 있고, 여기서 활성 성분은 적합한 추진체를 함유한 가압 팩으로 제공된다. 본 발명의 화합물 또는 그를 포함한 제약 조성물이 에어로졸 (예를 들어, 흡입에 의한 비내 에어로졸)로서 투여되는 경우, 이것은 분무기, 네블라이저, 펌프 네블라이저, 흡입기, 계량 흡입기 또는 건조 분말 흡입기를 이용하여 수행될 수 있다. 에어로졸로서의 본 발명의 화합물의 투여를 위한 제약 형태는 당업자에게 공지된 과정에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 유도체의 용액제 또는 분산액제는 물, 물/알콜 혼합물 또는 적합한 염수 용액 중에서, 예를 들어 통상의 첨가제 (예를 들어 벤질 알콜 또는 기타 적합한 보존제), 생체이용률을 증가시키기 위한 흡수 증진제, 가용화제, 분산제 등을 이용하여 사용될 수 있고, 적절한 경우, 통상의 추진체 (예를 들어, 이산화탄소, CFC, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄 등)를 이용하여 사용될 수 있다. 에어로졸은 편리하게는 계면활성제, 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브의 제공에 의해 제어될 수 있다.

[0475] 비내 제제를 비롯한, 기도로의 투여를 위해 의도된 제제에서, 화합물은 일반적으로 작은 입자 크기, 예를 들어 10 마이크로미터 이하의 차수를 가질 것이다. 이러한 입자 크기는 당업계에 공지된 수단, 예를 들어 미세화에 의해 얻어질 수 있다. 목적하는 경우, 활성 성분의 지속 방출을 제공하기 위해 적용되는 제제가 사용될 수 있다.

[0476] 별법으로, 활성 성분은 건조 분말 (예를 들어, 적합한 분말 기재, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP))의 형태로 제공될 수 있다. 편리하게는 분말 담체는 비강에서 겔을 형성할 것이다. 분말 조성물은 흡입기에 의해 분말이 투여될 수 있는 젤라틴 또는 블리스터 팩에 대해서와 같은 단위 투여 형태 (예를 들어, 캡슐 또는 카트리지)로 존재할 수 있다.

[0477] 제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유한 단위 용량으로 하위분할된다. 단위 투여 형태는 패키징된 제제일 수 있고, 상기 패키지는 분리된 양의 제제, 예

컨대 패킷된 정제, 캡슐제, 및 바이알 또는 앰플 중의 산제를 함유한다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐제, 정제, 카세트 또는 로젠지제 자체일 수 있거나, 또는 이것은 적절한 수의 임의의 포장된 형태일 수 있다.

[0478] 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐제이다.

[0479] 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내 투여를 위한 액체이다.

[0480] 본 발명에 따른 화합물은 임의로는 무기 및 유기 산을 비롯한 제약상 허용되는 비-독성 산으로부터 제조된 제약상 허용되는 산 부가염을 비롯한 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 대표적인 산은 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 옥살산, p-톨루엔술폰산 등, 예컨대 문헌 [Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977)] (전문이 본원에 참고로 포함됨)에 열거된 이러한 제약상 허용되는 염에 대한 것들을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0481] 산 부가염은 화합물 합성의 직접적인 생성물로서 수득될 수 있다. 별법으로, 유리 염기는 용매를 증발시키거나 또는 다르게는 염 및 용매를 분리함으로써 분리되는 염 및 적절한 산을 함유한 적합한 용매 중에 용해될 수 있다. 본 발명의 화합물은 당업자들에게 공지된 방법을 이용하여 표준 저분자량 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다.

[0482] 본 발명의 화합물은 "전구약물"로 전환될 수 있다. 용어 "전구약물"은 당업계에 공지된 특정 화학적 기를 갖도록 개질된 화합물을 지칭하며, 개체에 투여되는 경우 생체내변환을 경험하여 모 화합물을 제공한다. 따라서, 전구약물은 일시적인 방식으로 사용되는 하나 이상의 특수화된 비독성 보호기를 함유하여 화합물의 성질을 변경시키거나 제거하는 본 발명의 화합물로서 여겨질 수 있다. 일반적인 측면에서, "전구약물" 접근법은 경구 흡수를 용이하게 하기 위해 활용된다. 철저한 논의가 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series]; 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되며, 상기 두 문헌은 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0483] 본 발명의 일부 실시양태는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 공지된 제약 작용제 및 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 것을 포함하는 "조합-요법"을 위한 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.

[0484] S1P1 수용체 효능제를 제약 조성물 중 활성 성분으로서 활용하는 경우, 인간에서 뿐만 아니라 기타 비-인간 포유동물에서의 사용을 의도함을 주의한다. 사실, 동물 보건 영역에서의 최근 진보는 애완 동물 (예를 들어, 고양이, 개 등) 및 가축 (예를 들어, 소, 닭, 어류 등)에서의 S1P1 수용체-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 활성제, 예컨대 S1P1 수용체 효능제의 사용을 위해 제공된 고려사항을 요구한다. 당업자들은 이러한 설정에서 상기 화합물의 유용성에 대해 용이하게 이해하는 것으로 여겨진다.

[0485] 수화물 및 용매화물

[0486] 어구 "제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물"이 본원의 특정 화학식에 대한 참조로 사용되는 경우, 이는 특정 화학식의 화합물의 용매화물 및/또는 수화물, 특정 화학식의 화합물의 제약상 허용되는 염, 뿐만 아니라 특정 화학식의 화합물의 제약상 허용되는 염의 용매화물 및/또는 수화물을 포함하도록 의도되는 것으로 이해된다.

[0487] 본 발명의 화합물은 매우 다양한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 하기 투여 형태가 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물 또는 수화물을 활성 성분으로서 포함할 수 있다는 것이 당업자에게 명백하다. 추가로, 본 발명의 화합물 및 그의 염의 다양한 수화물 및 용매화물은 제약 조성물의 제조에서 중간체로서 사용되는 것으로 밝혀질 것이다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 수화물 및 용매화물을 제조 및 확인하기 위한 전형적인 절차가 당업자에게 공지되어 있고; 예를 들어, 문헌 [K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999]의 페이지 202-209를 참조하며, 그의 전문은 본원에 참고로 포함된다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 본원에서 기재된 바와 같은 화학식 I 및 Ia의 화합물 또는 화학식 II 및 IIa의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 수화물 및 용매화물에 관한 것이며, 이들은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 열중량 분석 (TGA), TGA-질량 분광분석법, TGA-적외선 분광분석법, 분말 X-선 회절 (XRPD), 칼 피셔 적정법, 고해상도 X-선 회절 등에 의해 분리되고 특정

화될 수 있다. 용매화물 및 수화물을 확인하기 위한 빠르고 효과적인 서비스를 정기적 체제로 제공하는 여러 통상의 실체가 존재한다. 상기 서비스를 제공하는 회사의 예는 윌밍턴 파마테크(Wilmington PharmaTech)(델라웨어주 윌밍턴 소재), 아반티움 테크놀로지스(Avantium Technologies)(암스테르담 소재) 및 애플루이트(Aptuit)(코네티컷주 그리니치 소재)를 포함한다.

[0488] 기타 유용성

[0489] 본 발명의 또 다른 목적은, 인간을 비롯한 조직 샘플에서 SIP1 수용체를 편재화시키고 정량화하기 위해, 및 SIP1 수용체 리간드를 방사능표지된 화합물의 억제 결합에 의해 확인하기 위해, 방사능-영상화에서 뿐만 아니라 시험관내 및 생체내 분석 둘 다에서도 유용한 방사능표지된 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 추가로, 본 발명의 목적은 이러한 방사능표지된 화합물을 포함한 신규 SIP1 수용체 검정법을 개발하는 것이다.

[0490] 본 발명은 동위원소-표지된 본 발명의 화합물을 포함한다. 동위원소적으로 또는 방사능표지된 화합물은 하나 이상의 원자는 자연에서 가장 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되거나 치환된다는 사실을 제외하고는 본원에 개시된 화합물과 동일한 것이다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 적합한 방사성핵종은, 이들로 제한되는 않지만, ^2H (또한 중수소에 대해 D로 기재됨), ^3H (또한 삼중수소에 대해 T로 기재됨), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 및 ^{131}I 를 포함한다. 즉시 방사능표지된 화합물에 혼입되는 방사성핵종은 방사능표지된 화합물의 특정 적용에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 시험관내 SIP1 수용체 표지화 및 경쟁 검정을 위해, ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I 또는 ^{35}S 를 혼입한 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사능-영상화 적용을 위해서는, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br 또는 ^{77}Br 이 일반적으로 가장 유용할 것이다.

[0491] "방사선-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 하나 이상의 방사성핵종을 함유하는 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들어 화학식 I, Ia, Ic, Ie, Ig, Ii, Ij, Ik, Im, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg, IIh 또는 IIi의 화합물, 또는 표 A의 화합물인 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S 및 ^{82}Br 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0492] 특정 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 일부 실시양태에서, 방사성핵종 ^3H 및/또는 ^{14}C 동위원소는 이러한 연구에서 유용하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^2H)로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특성의 치료 이점 (예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건의 감소)을 수득할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약에 대해 동위원소 표지된 시약을 치환함으로써 도 1 내지 10 및 하기 실시예에 개시된 절차와 유사한 하기 절차에 의해 제조될 수 있다. 유용한 기타 합성 방법은 하기에 논의된다. 추가로, 본 발명의 화합물에서 나타난 모든 원자가 이러한 원자의 가장 일반적으로 발생하는 동위원소 또는 더 적은 방사성-동위원소 또는 비방사성활성 동위원소일 수 있음을 이해해야 한다.

[0493] 방사성-동위원소를 유기 화합물 내로 혼입하는 합성 방법은 본 발명의 화합물에 적용가능하고 당업계에 공지되어 있다. 특정 합성 방법, 예를 들어, 활성 수준의 삼중수소를 표적 분자 내로 혼입하는 합성 방법은 하기와 같다:

[0494] A. 삼중수소 기체를 사용한 촉매적 환원: 이 절차는 보통 높은 특이적 활성 생성물을 수득하고, 할로젠화 또는 불포화 전구체를 필요로 한다.

[0495] B. 수소화붕소나트륨 [^3H]를 사용한 환원: 이 절차는 다소 저렴하고, 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유한 전구체를 필요로 한다.

[0496] C. 리튬 알루미늄 하이드라이드 [^3H]를 사용한 환원: 이 절차는 거의 이론상의 특이적 활성으로 생성물을 제공한다. 이는 또한 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유하는 전구체를 필요로 한다.

[0497] D. 삼중수소 기체 노출 표지: 이 절차는 적합한 촉매의 존재 하에 삼중수소 기체에 대해 교환가능한 양성자를 함유한 전구체를 노출시키는 것을 포함한다.

- [0498] E. 메틸 요오다이드 [^3H]을 사용한 N-메틸화: 이 절차는 보통 적절한 전구체를 높은 특이적 활성의 메틸 요오다이드 [^3H]로 처리함으로써 O-메틸 또는 N-메틸 [^3H] 생성물을 제조하기 위해 사용된다. 이 방법은 일반적으로 더 높은 특이적 활성, 예컨대 예를 들어, 약 70 내지 90 Ci/mmol을 위해 허용된다.
- [0499] 활성 수준의 ^{125}I 를 표적 분자에 혼입하는 합성 방법은 다음을 포함한다:
- [0500] A. 샌드마이어(Sandmeyer) 및 유사 반응: 이 절차는 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민을 디아조늄 염, 예컨대 디아조늄 테트라플루오로보레이트 염으로 변형시키고, 후속적으로 Na^{125}I 를 사용하여 ^{125}I 표지된 화합물로 변형시킨다. 대표적인 절차는 문헌 [Zhu, G-D. and co-workers in *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948]에 보고되어 있다.
- [0501] B. 페놀의 오르토 ^{125}I 요오드화: 이 절차는 문헌 [Collier, T. L. and co-workers in *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266]에 보고된 바와 같이 페놀의 오르토 위치에 ^{125}I 의 혼입을 위해 허용된다.
- [0502] C. ^{125}I 를 사용한 아릴 및 헤테로아릴 브로마이드 교환: 이 방법은 일반적으로 2단계 방법이다. 제1 단계는, 트리알킬주석할라이드 또는 헥사알킬이주석 [예를 들어, $(\text{CH}_3)_3\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$]의 존재 하에, 예를 들어, Pd 촉매화 반응 [즉, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$]을 이용하여 또는 아릴 또는 헤테로아릴 리튬을 통해 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드를 상응하는 트리-알킬 주석 중간체로 전환시키는 것이다. 대표적인 절차는 문헌 [Le Bas, M.-D. and co-workers in *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282]에 보고된 바 있다.
- [0503] 화학식 I 또는 Ia, 또는 화학식 II 또는 IIa의 화합물의 방사능표지된 S1P1 수용체 화합물은 화합물을 확인/평가하기 위한 스크리닝 검정에 사용될 수 있다. 일반적인 용어에서, 새로 합성된 또는 확인된 화합물 (즉, 시험 화합물)은 그의 능력이 "화학식 I 또는 Ia, 또는 화학식 II 또는 IIa의 방사능표지된 화합물"의 S1P1 수용체로의 결합을 감소시키는 것으로 평가될 수 있다. 따라서, S1P1 수용체에 결합하는, "화학식 I 또는 Ia, 또는 화학식 II 또는 IIa의 방사능표지된 화합물"과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 그의 결합 친화성과 직접 관련된다.
- [0504] 본 발명의 표지 화합물은 S1P1 수용체에 결합한다. 한 실시양태에서, 표지 화합물의 IC_{50} 은 약 500 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 100 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 10 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 1 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서 표지된 억제제의 IC_{50} 은 약 0.1 μM 미만이다.
- [0505] 개시된 수용체 및 방법의 기타 용도는 그 중에서도 본 개시내용의 검토를 기준으로 당업자들에게 명백해질 것이다.
- [0506] 인지될 것과 같이, 본 발명의 방법의 단계는 임의의 특정 횟수 또는 임의의 특정 순서로 수행될 필요가 없다. 추가의 목적, 이점 및 본 발명의 신규 특징은 하기하는 실시예의 실험에 따라 당업자들에게 명백할 것이고, 이것은 설명적인 것으로 의도되지만, 제한을 의도하지는 않는다.
- [0507] 실시예
- [0508] 실시예 1: 본 발명의 화합물의 합성.
- [0509] 본 발명의 화합물에 대한 설명적인 합성은 도 1 내지 도 10에 나타냈고, 여기서 변수는 본 개시물 전체에 사용된 것과 동일한 정의를 가진다.
- [0510] 본 발명의 화합물 및 그의 합성은 추가로 하기 실시예에 의해 설명된다. 하기 실시예는 본 발명을 추가 정의하기 위해 제공되지만, 본 발명은 이들 실시예의 상세사항에 제한되지는 않는다. 본원의 상기 및 하기에 기재된 화합물은 오토놈 버전 2.2, CS 켐드로우 울트라 버전 9.0.7에 따라 명명된다. 특정 경우에 일반명이 사용되고, 이러한 일반명이 당업자들에 의해 인지될 것으로 이해된다.
- [0511] 화학: 양성자 핵 자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼은 QNP (Quad Nucleus Probe) 또는 BBI (Broad Band Inverse) 및 z-구배가 장착된 브루커 어벤스-400 상에서 기록하였다. 양성자 핵 자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼은 또한 BBI

(Broad Band Inverse) 및 z -구배가 장착된 브루커 어벤스-500 상에서 기록하였다. 화학적 이동은 기준으로서 사용된 잔류 용매 신호에 대해 백만 당 부 (ppm)로 나타냈다. NMR 약어는 하기와 같이 사용된다: s = 단일선, d = 이중선, dd = 이중선의 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, bs = 넓은 단일선. 마이크로파 조사는 스미쓰 신티사이저(Smith Synthesizer)TM 또는 엠리스 옵티마이저(Emrys Optimizer)TM(바이오타지(Biotage))를 이용하여 수행하였다. 박층 크로마토그래피 (TLC)는 실리카 겔 60 F₂₅₄ (머크) 상에서 수행하고, 정제용 박층 크로마토그래피 (정제용 TLC)는 PK6F 실리카 겔 60 A 1 mm 플레이트 (와트만) 상에서 수행하고, 칼럼 크로마토그래피는 규조토 60, 0.063-0.200 mm (머크)을 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 수행하였다. 증발을 감압 하에 부치 회전 증발기 상에서 수행하였다. 셀라이트® 545는 팔라듐의 여과에 사용하였다.

[0512] LCMS 분광법: HPLC-펌프: LC-10AD VP, 시마즈 인크.; HPLC 시스템 컨트롤러: SCL-10A VP, 시마즈 인크.; UV-검출기: SPD-10A VP, 시마즈 인크.; 오토샘플러: CTC HTS, PAL, 리프 사이언티픽; 질량 분석계: 터보 이온 스프레이 공급원을 갖는 API 150EX, AB/MDS 사이엑스; 소프트웨어: 애널리스트 1.2. 초임계 유체 키랄 분리에 의한 화합물 6의 분할 (실시에 1.2): 키랄 테크놀로지스, 인크. (USA).

[0513] 실시예 1.1: 2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 2)의 제조.

[0514] 단계 A: 7-브로모-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-온의 제조.

[0515] 톨루엔 (500 mL) 중 에틸 5-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트 (30 g, 112 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 9.40 g, 235 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 격렬한 기체 발생이 관찰되었다. 생성된 백색 현탁액을 110°C로 가열하였다. 부틸 아크릴레이트 (35.1 mL, 246 mmol)를 24 시간에 걸쳐 적가하면서 (주사기 펌프 이용), 내부 온도 110°C에서 격렬하게 교반하였다. 추가의 부틸 아크릴레이트 (10 mL)를 한 번에 첨가하고, 110°C에서 4 시간 동안 교반을 계속한 다음, 추가의 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 5 g) 및 부틸 아크릴레이트 (10 mL)를 첨가하였다. 4 시간 후에, 부틸 아크릴레이트 (6 mL)를 첨가하였다. 110°C에서 총 48 시간 동안 계속 교반하였다. 반응물을 빙조에서 냉각시키고, 2 M HCl (400 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였다 (2×200 mL). 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성된 오렌지색 잔류물을 아세트산 (900 mL) 및 물 (100 mL) 중에 용해시켰다. 오렌지색 용액을 16 시간 환류시킨 후에, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄 (300 mL)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 디클로로메탄으로 2회 세정하여 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS m/z =

250.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0516]

[0517] 단계 B: tert-부틸 2-(7-브로모-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일리덴)아세테이트의 제조.

[0518] THF (10 mL) 중 7-브로모-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-온 (0.50 g, 1.999 mmol)의 용액에 (tert-부톡시카르보닐메틸렌)트리페닐포스포란 (1.881 g, 5.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 16 시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.50 g).

[0519] LCMS m/z = 348 [M+H]⁺.

[0520] 단계 C: tert-부틸 2-(7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일리덴)아세테이트의 제조.

[0521] 디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 2-(7-브로모-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일리덴)아세테이트 (300 mg, 0.86 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (296 mg, 3.02 mmol)의 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (241 mg, 0.95 mmol)을 첨가하였다. 질소를 10 분 동안 혼합물을 통해 버블링시켰다. PdCl₂(dppf) (31.5 mg, 0.04 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 90°C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (340 mg).

- [0522] LCMS $m/z = 396.3$ $[M+H]^+$.
- [0523] 단계 D: tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일리덴)아세테이트의 제조.
- [0524] THF (10 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일리덴)아세테이트 (330 mg, 0.835 mmol)의 용액에 2.0 M 수산화나트륨 수용액 (4.17 mL, 8.35 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 과산화수소 (30 wt% 수용액, 0.853 mL, 8.35 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 23°C에서 25 분 동안 교반한 후에, 0.5 M HCl (50 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다 (2×35 mL). 합한 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다 (186 mg).
- [0525] LCMS $m/z = 286.3$ $[M+H]^+$.
- [0526] 단계 E: tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.
- [0527] tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일리덴)아세테이트 (230 mg, 0.806 mmol)를 에틸 아세테이트 (5 mL) 중에 용해시켰다. 데구사(Degussa) 습윤 (50 wt% 물) 10% Pd/C (223 mg, 0.105 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 수소화 반응기 내 수소 95 psi 하에 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (131 mg).
- [0528] LCMS $m/z = 288.3$ $[M+H]^+$.
- [0529] 단계 F: tert-부틸 2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.
- [0530] THF (3 mL) 중 tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (131 mg, 0.456 mmol), 3-(히드록시메틸)-5-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴 (114 mg, 0.524 mmol) 및 트리페닐포스핀 (179 mg, 0.684 mmol)의 빙냉 용액에 디이소프로필 디아젠-1,2-디카복실레이트 (0.135 mL, 0.684 mmol)를 적가하였다. 0°C에서 15 분 동안 교반한 후에, 냉각조를 제거하고, 혼합물을 23°C에서 3 시간 동안 교반한 후에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (50 mg).
- [0531] LCMS $m/z = 487.4$ $[M+H]^+$.
- [0532] 단계 G: 2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.
- [0533] 디클로로메탄 (1 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (50 mg, 0.103 mmol) 및 티오아니솔 (0.121 mL, 1.028 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.305 mL, 4.11 mmol)을 첨가하였다. 용액을 23°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로 연화처리하고, HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (19 mg).
- LCMS $m/z = 431.2$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.27-2.36 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 16.6, 8.2$ Hz, 1H), 2.87-2.96 (m, 2H), 3.76 (오중선, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).
- [0534]
- [0535] 실시예 1.2: 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 6)의 제조.
- [0536] 단계 A: 7-(벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-온의 제조.
- [0537] 에틸 5-(벤질옥시)-1H-인돌-2-카복실레이트 (25 g, 85 mmol)를 톨루엔 (125 mL) 중에 용해시키고, 광유 중 60% 수산화나트륨 (7.79 g, 195 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응물을 50 분 동안 교반하고, 부틸 아크릴레이트 (26.6 mL, 186 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1.5 시간 동안 실온에서 교반하고, 추가의 부틸 아크릴레이트 (20 mL)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 용액을 70°C로 가온시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 수산화나트륨 (4.0 g)을 첨가하였다. 반응물을 70°C로 가온시켜 반응물을 환류시켰다.

가열원을 제거하고, 부틸 아크릴레이트 (15 mL)를 첨가하고, 70℃에서의 가열을 다시 시작하였다. 30 분 후에, 가열원을 제거하고, 반응물을 16 시간 동안 교반되도록 두었다. 물 (25 mL)에 이어 1.0 M HCl (250 mL) 및 12 M HCl (50 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 제거하고, 톨루엔을 물 (100 mL)로 2회 세척하였다. 톨루엔 층을 감압 하에 농축시키고, 농축물을 아세트산 (120 mL) 및 물 (12 mL) 중에 녹였다. 반응 혼합물을 환류 하에 가열하고, 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (200 mL)을 첨가하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올로부터의 결정화에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (8.0 g).

LCMS

$m/z = 278.2 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.41 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.44-7.49 (m, 2H).

[0538]

단계 B: tert-부틸 2-(7-(벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일리덴)아세테이트의 제조.

[0539]

7-(벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-온 (3.6 g, 12.98 mmol) 및 (tert-부톡시카르보닐메틸렌)트리페닐포스포란 (5.86 g, 15.58 mmol)을 톨루엔 (40 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 환류 하에 가열하고, 24 시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 추가의 백색 고체를 수득하였다. 상기 과정을 반복하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.391 g).

[0540]

LCMS $m/z = 376.4 [M+H]^+$.

[0541]

단계 C: tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0542]

tert-부틸-2-(7-(벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일리덴)아세테이트 (1.391 g, 3.70 mmol)를 THF (25 mL) 중에 용해시키고, 10% 탄소상 팔라듐 (물 중 50%, 217 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 225 psi 하에 수소화 반응기 내에서 24 시간 동안 두었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 2-(7-(벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트를 수득하였다. 상기 물질을 THF (20 mL) 및 EtOH (20 mL)의 혼합물 중에 녹이고, Pd(OH)₂/C (250 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 200 psi 하에 수소화 반응기 내에서 2 일 동안 두었다. 추가의 Pd(OH)₂/C (250 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 300 psi 하에 수소화 반응기 내에서 24 시간 동안 두었다. Pd(OH)₂/C (250 mg)를 다시 첨가하고, 용기를 수소 500 psi 하에 수소화 반응기 내에서 24 시간 동안 두었다. 수소화 반응기를 8 시간 동안 50℃로 가온시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, AcOH (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 500 psi 하에 16 시간 동안 두었다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 및 tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3,9,9a-테트라히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 혼합물을 제공하였다. 표제 화합물 (150 mg)을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 분리하였다. tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3,9,9a-테트라히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (600 mg)를 톨루엔 (100 mL) 중에 용해시키고, Pd/C (1.0 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가온시키고, 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 표제 화합물 (250 mg)을 여과물의 농축 동안 침전물로부터 생성된 백색 고체로서 분리하였다.

[0543]

LCMS $m/z = 288.3 [M+H]^+$.

[0544]

단계 D: tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0545]

tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (461 mg, 1.60 mmol)를 DMF (3.0 mL) 중에 용해시키고, 5-(클로로메틸)-2-이소프로폭시벤조니트릴 (337 mg, 1.60 mmol) 및 탄산세슘 (533 mg, 1.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기물을 제거하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류 오일을 메탄올 (10 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였

[0546]

다 (462 mg).

LCMS m/z =

461.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.51-2.68 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 4.78 (칠중선, J = 6.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

[0547]

단계 E: 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0548]

tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (452 mg, 0.981 mmol)를 TFA (5 mL) 중 2-아미노-3-메르캅토프로판산 (214 mg, 1.767 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 부었다. 백색 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다 (342 mg).

[0549]

LCMS m/z = 405.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.40 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 16.4, 8.5 Hz, 1H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.65 (칠중선, J = 6.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

[0550]

키랄 HPLC에 의한 화합물 6의 분할.

[0551]

칼럼: 정상 정제용 키랄팩 AD-H 칼럼, 5×25 cm ID

[0552]

용리액: 65% CO₂/35% IPA

[0553]

압력: 270 bar (유입구) 및 100 bar (후면)

[0554]

구배: 등용매

[0555]

유속: 400 mL/분

[0556]

온도: 25℃

[0557]

검출기: 230 nm

[0558]

채류 시간: 제1 거울상이성질체: 6.7 분; 제2 거울상이성질체: 9.2 분.

[0559]

실시에 1.3: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 12)의 제조.

[0560]

단계 A: tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0561]

DMF (4 mL) 중 tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.563 g, 1.960 mmol), 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.515 g, 1.960 mmol) 및 탄산세슘 (0.703 g, 2.156 mmol)을 16 시간 동안 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통한 진공 여과에 의해 여과하고, EtOAc (3×10 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (25 mL) 중에 녹이고, 물 (2×25 mL) 및 포화 NaCl (20 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 점성 오일을 수득하였다. 헥산을 오일에 첨가함으로써 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 헥산 (3×20 mL)으로 세척하고, 건조시켜 (진공 오븐) 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.6273 g).

[0562]

- LCMS $m/z = 514.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.44 (s, 9H), 1.57-1.72 (m, 4H), 1.81-1.87 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.57 (오중선, $J = 7.75$ Hz, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.65, 2.08$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H) 7.68-7.70 (m, 2H).
- [0563]
- [0564] 단계 B: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.
- [0565] tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트이트 (0.800 g, 1.558 mmol)를 TFA (10 mL) 중 2-아미노-3-메르캅토프로판산 (0.189 g, 1.558 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 15 분 동안 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 교반하였다. 15 분 후에 반응 혼합물을 빙수에 부었고, 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 헥산 (3×20 mL)으로 세척하고, 건조시켜 (진공 오븐) 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.595 g).
- LCMS $m/z = 458.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.53-1.74 (m, 4H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.51-2.69 (m, 2H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.58 (오중선, $J = 7.20$ Hz, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 12.27 (s, 1H).
- [0566]
- [0567] 키랄 HPLC에 의한 화합물 12의 분할.
- [0568] 칼럼: 정상 정제용 키랄팩 AD-H 칼럼, 20×250 mm ID, 5 μ m 입자 크기
- [0569] 용리액: 아세트오닐트릴 100%
- [0570] 구배: 등용매
- [0571] 유속: 7 mL/분
- [0572] 검출기: 280 nm
- [0573] 체류 시간: 제1 거울상이성질체: 15 분; 제2 거울상이성질체: 18 분.
- [0574] 실시예 1.4: 2-(9-클로로-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 3)의 제조.
- [0575] DCM (0.500 mL) 중에 용해시키고 0°C로 냉각시킨 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (34 mg, 0.074 mmol)의 용액에 NCS (9.92 mg, 0.074 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 15 분 동안 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 교반하였다. 15 분 후에, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하고 (2×10 mL), 티오황산나트륨 오수화물 (수성) (2×10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (32 mg).
- LCMS $m/z = 492.3$ $[M+H]^+$;
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.54-1.73 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 16.36, 4.11$ Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.87 (dd, $J = 8.78, 2.46$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 12.35 (bs, 1H).
- [0576]
- [0577] 실시예 1.5: 2-(9-브로모-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 7)의 제조.
- [0578] 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 및 NBS로부터, 실시예 1.4에 기재된 것과 유사한 방식으로, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 536.6$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.55-1.71 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 1H), 2.98 (dd, $J = 16.42, 3.66$ Hz, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.84, 2.40$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 12.33 (bs, 1 H).

[0579]

실시예 1.6: 2-(6-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세트산 (화합물 14)의 제조.

[0580]

단계 A: 에틸 2-(2-옥소피롤리딘-3-일)아세테이트의 제조.

[0581]

tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 54.0 mmol)를 THF (75 mL) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. LDA (THF/헵탄 중 1.8 M, 30.0 mL, 54.0 mmol)를 첨가하고, 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 에틸 2-브로모아세테이트 (9.02 g, 54.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 실온으로 가온되도록 하고, 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 추출물을 건조시키고 (황산나트륨), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 부분 정제된 tert-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트를 제공하였다. tert-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (4.72 g, 17.40 mmol)를 EtOH (30 mL) 및 TFA (10 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, TFA 20 mL를 첨가하였다. 추가 2 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.77 g).

[0582]

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.35-2.49 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 16.4, 3.9$ Hz, 1H), 3.31-3.40 (m, 2H), 4.09-4.21 (m, 2H), 5.96 (bs, 1H).

[0583]

단계 B: 에틸 2-(1-(4-(벤질옥시)-2-니트로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)아세테이트의 제조.

[0584]

에틸 2-(2-옥소피롤리딘-3-일)아세테이트 (1.77 g, 10.34 mmol)를 DMF (20 mL) 중에 용해시키고, 0°C 로 냉각시켰다. 수산화나트륨 (광유 중 60%, 0.414 g, 10.34 mmol)을 첨가하였다. 몇분 동안 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 10 분 동안 교반하였다. 4-(벤질옥시)-1-플루오로-2-니트로벤젠 (2.56 g, 10.34 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 21 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, 1.0 M HCl을 사용하여 pH 5로 산성화시켰다. 수성 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.09 g).

[0585]

LCMS $m/z = 399.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.97-2.01 (m, 1H), 2.46-2.59 (m, 2H), 2.95 (dd, $J = 12.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 5H), 8.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).

[0586]

단계 C: 에틸 2-(1-(2-아미노-4-히드록시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)아세테이트의 제조.

[0587]

에틸 2-(1-(4-(벤질옥시)-2-니트로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)아세테이트 (1.09 g, 2.73 mmol)를 EtOH 및 THF (1:1 혼합물, 40 mL) 중에 녹이고, Pd/C (500 mg)를 첨가하였다. 반응물을 bombs 반응기에서 수소 (500 psi)로 가압하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (752 mg).

[0588]

LCMS $m/z = 279.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 16.9, 7.7$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 17.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.63-3.79 (m, 2H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

[0589]

단계 D: 에틸 2-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세테이트의 제조.

[0590]

에틸 2-(1-(2-아미노-4-히드록시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)아세테이트 (0.740 g, 2.66 mmol)를 AcOH (50 mL)

[0591]

중에 용해시키고, 75℃로 가온시키고, 8 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 중에 녹이고, 다시 농축시켰다. 흑색 농축물을 DCM 중 10% MeOH로 용리하는 실리카 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (666 mg).

LCMS $m/z = 261.2$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 16.4, 8.8$ Hz, 1H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.02-4.14 (m, 2H), 6.61 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.11 (bs, 1H).

[0592]

단계 E: 에틸 2-(6-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세테이트의 제조.

[0593]

에틸 2-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세테이트 (0.1 g, 0.384 mmol)를 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 탄산세슘 (0.150 g, 0.461 mmol) 및 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.111 g, 0.423 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 다음, 40℃로 가온시켰다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (126 mg).

[0594]

LCMS $m/z = 487.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 16.4, 9.7$ Hz, 1H), 2.97-3.07 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 16.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.09-4.21 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.68 (s, 1H).

[0595]

단계 F: 2-(6-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세트산의 제조.

[0596]

에틸 2-(6-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)아세테이트 (0.109 g, 0.224 mmol)를 디옥산 (2.5 mL) 중에 용해시키고, 1.0 M 수성 수산화리튬 (0.672 mL, 0.672 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 다음, 1.0 M HCl을 사용하여 산성화시켰다 (pH 2). 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (103 mg).

[0597]

LCMS $m/z = 459.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.54-1.65 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.42-2.53 (m, 1H), 2.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.95-3.22 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H).

[0598]

실시예 1.7: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-플루오로-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 5)의 제조.

[0599]

2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (0.051 g, 0.111 mmol)을 무수 DCM (2.0 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, N-플루오로피리디늄 트리플레이트 (0.029 g, 0.105 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 25℃로 가온되도록 하였다. 25℃에서 5 시간 후에, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 추가의 N-플루오로피리디늄 트리플레이트 (4 mg, 0.01 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25℃로 가온되도록 하였다. 5 시간 후에, 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (10 mL×2), 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 오일성 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 오일 (0.015 g)을 얻었다. 상기 오일을 DCM 중에 용해시키고, 과량의 핵산과 공동증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0600]

LCMS $m/z = 476.3$ $[M+H]^+$; ^1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.66 (d, $J = 6.69$ Hz, 4H), 1.84 (d, $J = 2.53$ Hz, 2H), 1.94-2.06 (m, 3H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.83 (dd, $J = 8.84, 2.40$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.97, 2.27$ Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 12.31 (bs, 1H).

[0601]

키랄 HPLC를 통한 분할

[0602]

칼럼: 정상 정제용 키랄셀 IC, 20×250 mm ID, 5 μ m 입자 크기

[0603]

용리액: 트리플루오로아세트산을 함유하지 않은 50:50 MTBE:헥산

[0604]

구배: 등용매

[0605]

유속: 12 mL/분

[0606]

검출기: 280 nm

[0607]

채류 시간: 제1 거울상이성질체: 12 분; 제2 거울상이성질체: 16 분.

[0608]

실시에 1.8: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 10)의 제조.

[0609]

2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 및 1-요오도피롤리딘-2,5-디온으로부터, 실시에 1.4에 기재된 것과 유사한 방식으로, 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0610]

LCMS $m/z =$

584.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.55-1.73 (m, 4H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 16.36, 3.35$ Hz, 1H), 3.20-3.29 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.13-4.23 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.78, 2.34$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 12.30 (bs, 1H).

[0611]

실시에 1.9: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 1)의 제조.

[0612]

단계 A: tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0613]

DCM (2 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (100 mg, 0.195 mmol)의 용액에 1-요오도피롤리딘-2,5-디온 (43.8 mg, 0.195 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 반응이 0℃에서 30 분 동안 20 mL 밀폐된 섬광 바이알에서 계속되도록 하였다. 30 분 후에, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 (3×10 mL), 티오황산나트륨 오수화물 (수성) (2×10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (118 mg).

[0614]

LCMS $m/z =$

640.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38 (s, 9H), 1.55-1.73 (m, 4H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 15.92, 3.41$ Hz, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.99-4.08 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.79 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.78, 2.46$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.70-7.77 (m, 2H).

[0615]

단계 B: tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0616]

THF (1 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (50.0 mg, 0.078 mmol)의 용액에 두꺼운 벽의 밀폐된 마이크로파 튜브 (0.5-2.0 mL)에서 N₂ 하에 메틸아연(II) 클로라이드 (THF 중 2.0 M, 0.055 mL, 0.109 mmol) 및 비스(트리-t-부틸포스핀)

[0617]

팔라듐(0) (3.60 mg, 7.04 μ mol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 2 시간 동안 70℃로 가열하고, 포화 NaHCO_3 으로 켄칭하고, 셀라이트® 패드를 통한 진공 여과에 의해 여과하였다. 셀라이트® 패드를 EtOAc (2×5 mL)로 세척하였다. 여과물을 EtOAc (3×5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 NaCl (1×10 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공 여과에 의해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (21.1 mg).

LCMS

$m/z = 528.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.45 (s, 9H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.41 (dd, $J = 15.66, 10.11$ Hz, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.31-3.44 (m, 1H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.99-4.12 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.85 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.39$ Hz, 1H).

[0618]

단계 C: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0619]

tert-부틸

[0620]

2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (17.5 mg, 0.033 mmol)를 TFA (1 mL) 중 2-아미노-3-메르캅토프로판산 (4.02 mg, 0.033 mmol)의 용액에 첨가하고, 23℃에서 15 분 동안 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 교반하였다. 15 분 후에, 반응 혼합물을 빙수 약 4 mL에 부었다. 침전물이 형성되고, 이것을 진공 여과에 의해 수집하였다. 고체를 n-헥산 (3×5 mL)으로 세척하고 건조시켜 (진공 오븐) 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다 (13 mg).

LCMS $m/z = 472.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.54-1.73

(m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.69-2.83 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.76 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 12.33 (bs, 1H).

[0621]

실시예 1.10: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-시클로프로필-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 9)의 제조.

[0622]

단계 A: tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-시클로프로필-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0623]

THF (1 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (50.0 mg, 0.078 mmol)의 용액에 2.0 mL 두꺼운 벽의 밀폐된 마이크로파 튜브에서 N_2 하에 시클로프로필아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.5 M 용액, 0.219 mL, 0.109 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸 포스핀)팔라듐(0) (3.60 mg, 7.04 μ mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 70℃로 가열하고, 포화 NaHCO_3 으로 켄칭하고, 셀라이트®를 통해 진공 여과에 의해 여과하였다. 셀라이트®를 EtOAc (2×5 mL)로 세척하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하였다 (3×5 mL). 유기 층을 합하고, 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공 여과에 의해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC로 정제하여 표제 화합물을 호박색 오일로서 수득하였다 (9.2 mg).

LCMS $m/z = 554.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0625]

단계 B: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-시클로프로필-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0626]

tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-시클로프로필-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (9.2 mg, 0.017 mmol)를 TFA (1 mL) 중 2-아미노-3-메르캅토프로판산 (2.013 mg, 0.017 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15 분 동안 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 교반하였다. 15 분 후에, 반응 혼합물을 빙수 대략 4 mL에 부었다. 침전물이 형성되었고, 이것을 진공 여과에 의해 수집하였다. 고체를 n-헥산 (3×5 mL)으로 세척하고, 건조시켜 (진공 오븐) 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득

[0627]

하였다 (5.5 mg).

LCMS m/z =

498.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.35-0.43 (m, 1H), 0.55-0.64 (m, 1H), 0.74-0.88 (m, 2H), 1.55-1.78 (m, 5H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.69-2.81 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 15.92, 3.79 Hz, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 1H), 3.97-4.07 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.76 (dd, J = 8.59, 2.27 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.67-7.77 (m, 2H), 12.28 (bs, 1H).

[0628]

실시예 1.11: 2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 8)의 거울상이성질체의 제조.

[0629]

DCM (0.500 mL) 중 키랄 HPLC에 의한 화합물 6의 분할 동안 수득된 제1 거울상이성질체 (실시예 1.2에 보고된 조건 당 체류 시간이 6.7 분인 단리된 거울상이성질체로서 기재됨) (20 mg, 0.049 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. NCS (6.60 mg, 0.049 mmol)를 첨가하고, 반응이 0°C에서 15 분 동안 20 mL 밀폐된 설파이드 바이알에서 계속되도록 하였다. 15 분 후에, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 (2×10 mL)로 세척한 다음, 티오황산나트륨 오수화물 (수정) (2×10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 여과에 의해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 화합물 8의 거울상이성질체를 황색 고체로서 수득하였다 (16.7 mg).

[0630]

LCMS m/z = 439.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (d, J = 5.94

Hz, 6H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 16.29, 4.17 Hz, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.76-4.83 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.86 (dd, J = 8.84, 2.40 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.66 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.66 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.72, 2.27 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 12.32 (bs, 1H).

[0631]

실시예 1.12: 2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 8)의 거울상이성질체의 제조.

[0632]

키랄 HPLC에 의한 화합물 6의 분할 동안 수득된 제2 거울상이성질체 (실시예 1.2에 보고된 조건 당 체류 시간이 9.2 분인 단리된 거울상이성질체로서 기재됨) (20 mg, 0.049 mmol)로부터 실시예 1.11에 기재된 바와 유사한 방식으로, 화합물 8의 거울상이성질체를 황색 고체로서 수득하였다.

[0633]

LCMS m/z =

439.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (d, J = 6.06 Hz, 6H), 2.24-2.36 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 16.36, 4.11 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.86 (dd, J = 8.84, 2.40 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.54 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.78, 2.21 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 12.32 (bs, 1H).

[0634]

실시예 1.13: 2-(9-시클로부틸-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 11)의 제조.

[0635]

단계 A: tert-부틸 2-(9-시클로부틸-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0636]

tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (50 mg, 0.078 mmol)를 두꺼운 벽의 밀폐된 마이크로파 튜브 (0.5-2.0 mL)에서 N₂ 하에 THF (1.0 mL) 중에 용해시켰다. 시클로부틸아연(II) 브로마이드 (0.156 mL, 0.078 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (3.60 mg, 7.04 μ mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 70°C로 가열하고, 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 이어서, 여과물을 EtOAc로 추출하였다 (3×5 mL). 유기 층을 합하고, 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC로 정제하여 표제 화합물을 호박색 오일로서 수득하였다 (17.3 mg).

[0637]

LCMS m/z = 568.8 [M+H]⁺.

[0638]

단계 B: 2-(9-시클로부틸-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌

[0639]

-1-일)아세트산의 제조.

[0640] tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-시클로부틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (17.2 mg, 0.031 mmol)를 TFA (1 mL) 중 2-아미노-3-메르캅토프로판산 (3.76 mg, 0.031 mmol)의 용액에 첨가하고, 23℃에서 15 분 동안 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 교반하였다. 15 분 후에, 반응 혼합물을 빙수 약 4 mL에 부었다. 생성물이 침전되고, 이것을 진공 여과에 의해 수집하였다. 고체를 n-헥산 (3×5 mL)으로 세척하고 건조시켜 (진공 오븐) 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (6.7 mg).

LCMS $m/z = 512.5$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 1.53-1.72 (m, 4H), 1.80-1.91 (m, 3H), 1.93-2.04 (m, 3H), 2.17-2.36 (m, 5H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 15.98, 3.98$ Hz, 1H), 2.69-2.78 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 2H), 3.90-4.02 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.76 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.09$ Hz, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 12.26 (bs, 1H).

[0641]

[0642] 실시예 1.14: 2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 13)의 제조.

[0643] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0644] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (40 mg, 0.139 mmol) 및 5-(클로로메틸)-2-시클로헥실벤조이트릴 (35.8 mg, 0.153 mmol)의 용액에 탄산세슘 (54.4 mg, 0.167 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 발포체로서 수득하였다 (57.4 mg).

LCMS $m/z = 485.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24-1.34 (m,

1H), 1.43-1.53 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.80 (dd, $J = 12.88, 1.26$ Hz, 1H), 1.89 (t, $J = 10.86$ Hz, 4H), 2.22-2.34 (m, 1H), 2.50 (dd, $J = 15.73, 8.40$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 15.79, 6.44$ Hz, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.99 (t, $J = 3.09$ Hz, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 1H), 4.07-4.16 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.15, 1.71$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

[0645]

[0646] 단계 B: 2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0647] tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (51.4 mg, 0.106 mmol)에 트리플루오로아세트산 (1 mL) 중 DL-시스테인 (19.87 mg, 0.159 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 부어 고체를 형성시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (41.8 mg).

LCMS

$m/z = 429.6$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19-1.31 (m, 1H), 1.32-1.55 (m, 4H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 4H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 12.00, 8.00$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 12.00, 8.00$ Hz, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 1H), 3.57 (t, $J = 7.39$ Hz, 1H), 3.87-3.99 (m, 1H), 4.02-4.16 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.21, 1.64$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 12.26 (bs, 1H).

[0648]

[0649] 실시예 1.15: 2-(7-(4-이소부틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 4)의 제조.

[0650] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(4-이소부틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0651] tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.04 g, 0.139 mmol)를 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 탄산세슘 (0.045 g, 0.139 mmol) 및 4-(클로로메틸)-1-이소부틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.035 g, 0.139 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반한 다음, 셀라이트®

를 통해 여과하였다. 여과물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 더 추출하고, 합한 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (58 mg).

[0652] LCMS $m/z = 502.6$ $[M+H]^+$.

[0653] 단계 B: 2-(7-(4-이소부틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0654] TFA (600 μ L, 7.79 mmol) 중 2-아미노-3-메르캅토프로판산 (0.042 g, 0.347 mmol)의 용액을 순수한 tert-부틸 2-(7-(4-이소부틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.058 g, 0.116 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 얼음 및 물로 희석시켜 황갈색 고체를 침전시켰다. 수성 혼합물을 황갈색 고체로부터 경사분리하고, 고체를 물로 세정하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (37 mg).

LCMS $m/z = 446.7$

$[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.53-2.82 (m, 5H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H).

[0655]

[0656] 실시예 1.16: 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 17)의 제조.

[0657] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0658] DMF (1 mL) 중 tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.053 g, 0.183 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (0.071 g, 0.219 mmol)에 이어 4-(브로모메틸)-1-클로로-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.050 g, 0.183 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.048 g).

LCMS $m/z = 480.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (s,

9H), 2.21-2.34 (m, 1H), 2.50 (dd, $J = 15.73, 8.40$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 15.79, 6.32$ Hz, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.64-3.77 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.84 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.79 (s, 1H).

[0659]

[0660] 단계 B: 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0661] TFA (0.9 mL) 중 D,L-시스테인 (0.056 g, 0.460 mmol)의 용액에 tert-부틸 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.079 g, 0.153 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 교반하고, 빙수에 부었다. 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 424.1$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.14-2.27 (m, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.29, 7.96$ Hz, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 1H), 4.05-4.17 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.69-7.81 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 12.24 (bs, 1H).

[0662]

[0663] 실시예 1.17: 2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 18)의 제조.

[0664] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0665] 4-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴로부터, 표제 화합물을 실시예 1.16, 단계 A에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

LCMS $m/z = 471.2$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (s, 9H), 2.22-2.34 (m, 1H), 2.50 (dd, $J = 15.73, 8.27$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 15.79, 6.44$ Hz, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.85 (dd, $J = 8.59, 2.40$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.91 (s, 1H).

[0666]

[0667] 단계 B: 2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0668] tert-부틸 2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트로부터, 표제 화합물을 실시예 1.16, 단계 B에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

LCMS $m/z = 415.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.15-2.27 (m, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.17, 7.96$ Hz, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 12.27 (bs, 1H).

[0669]

[0670] 실시예 1.18: 2-(7-(4-카르바모일-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 19)의 제조.

[0671] 디옥산 (1 mL) 중 2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (15.0 mg, 0.036 mmol)의 용액에 1 M LiOH (수성) (3.0 mL)를 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 48 시간 동안 교반하였다. 1 M HCl (수성)을 pH = 3까지 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 정제용 HPLC/MS로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (3.1 mg).

LCMS $m/z = 433.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.14-2.27 (m, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.23, 8.02$ Hz, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 12.28 (bs, 1H).

[0672]

[0673] 실시예 1.19: 2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 20)의 제조.

[0674] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조

[0675] 4-(클로로메틸)-1-(시클로프로필메톡시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.16, 단계 A에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

LCMS $m/z = 516.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.31-0.38 (m, 2H), 0.52-0.60 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 1H), 3.51-3.63 (m, 1H), 3.90-4.02 (m, 3H), 4.04-4.14 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.72, 2.27$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.61-7.70 (m, 2H).

[0676]

[0677] 단계 B: 2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0678] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (48.4 mg, 0.094 mmol)의 용액에 아니솔 (0.110 mL, 0.939 mmol) 및 TFA (0.209 mL, 2.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC/MS로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (3.8 mg).

LCMS $m/z = 460.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.29-0.38 (m, 2H), 0.50-0.61 (m, 2H), 1.14-1.28 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.89-4.03 (m, 3H), 4.04-4.16 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 12.27 (bs, 1H).

[0679]

[0680] 키랄 HPLC를 통한 분할.

[0681] 칼럼: 정상 키랄팩 IA 칼럼, 20 mm ID×250 mm L, 5 μ m 입자 크기

[0682] 용리액: 0.1% TFA를 함유한 20% IPA/헥산

[0683] 구배: 등용매

[0684] 유속: 10 mL/분

[0685] 검출기: 280 nm

[0686] 체류 시간: 제1 거울상이성질체: 17.1 분; 제2 거울상이성질체: 18.8 분.

[0687] 실시예 1.20: 2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 21)의 제조.

[0688] 단계 A: 메틸 4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조.

[0689] THF (2 mL) 중 메틸 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (238 mg, 1.0 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (51 mg, 0.10 mmol)의 교반 용액에 (시클로헥실메틸)아연(II) 브로마이드 (6 mL, 3.00 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류 하에 가열하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (280 mg).

[0690] LCMS $m/z = 301.4$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96-1.06 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 6H), 2.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H).

[0691] 단계 B: (4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올의 제조.

[0692] 디옥산 (8 mL) 중 메틸 4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (280 mg, 0.93 mmol)의 교반 용액에 THF 용액 중 2 M 리튬 보로하이드라이드 (0.93 mL, 1.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 물에 붓고, 1 M HCl 수용액을 사용하여 pH 4로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 물로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (190 mg).

[0693] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96-1.06 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 6H), 2.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.0$ and 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

[0694] 단계 C: 4-(클로로메틸)-1-(시클로헥실메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제조.

[0695] 톨루엔 (2 mL) 중 (4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (0.060 g, 0.220 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (1.32 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3 시간 동안 75℃로 가열하고, 0℃에서 물로 켄칭하였다. 혼합물을 헥산으로 추출하였다 (2회). 합한 유기물을 포화 $NaHCO_3$ (수성)으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (0.220 mmol).

[0696] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91-1.06 (m, 2H), 1.12-1.23 (m, 3H), 1.61-1.74 (m, 6H), 2.66 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.30 (d, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H).

[0697] 단계 D: tert-부틸 2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0698] DMA (1 mL) 중 tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.045 g, 0.157 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (0.077 g, 0.235 mmol)에 이어 4-(클로로메틸)-1-(시클로헥실메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.050 g, 0.172 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.053 g).

LCMS $m/z = 542.5$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90-1.03 (m, 2H), 1.09-1.19 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.53-1.69 (m, 6H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 3H), 2.71-2.81 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

[0699]

[0700] 단계 E: 2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0701] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (50 mg, 0.092 mmol)의 용액에 티오아니솔 (0.738 mmol) 및 TFA (1.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC/MS로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (26.1 mg).

LCMS $m/z = 486.4$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90-1.04 (m, 2H), 1.08-1.20 (m, 3H), 1.54-1.70 (m, 6H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.55 (dd, *J* = 16.29, 8.08 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 12.27 (bs, 1H).

[0702]

[0703] 실시예 1.21: 2-(7-(4-(메틸술폰닐)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 2)의 제조.

[0704] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(4-(메틸술폰닐)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0705] 1-(브로모메틸)-4-(메틸술폰닐)벤젠으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.20, 단계 B에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

LCMS $m/z = 456.5$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.44 (s, 9H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H).

[0706]

[0707] 단계 B: 2-(7-(4-(메틸술폰닐)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0708] tert-부틸 2-(7-(4-(메틸술폰닐)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트로부터, 표제 화합물을 실시예 1.20, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

LCMS $m/z = 400.4$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.15-2.27 (m, 1H), 2.55 (dd, *J* = 16.23, 8.02 Hz, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.46 Hz, 2H), 12.28 (bs, 1H).

[0709]

[0710] 실시예 1.22: 2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산

(화합물 23)의 제조.

[0711] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0712] 1-(브로모메틸)-2,4-비스(트리플루오로메틸)벤젠으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.20, 단계 B에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

LCMS

$m/z = 514.3$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.44 (s, 9H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.78, 2.34$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 8.02-8.09 (m, 2H), 8.12 (d, 1H).

[0713]

[0714] 단계 B: 2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0715] tert-부틸 2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트로부터, 표제 화합물을 실시예 1.20, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

LCMS $m/z = 458.3$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.16-2.27 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 8.02-8.09 (m, 2H), 8.10-8.14 (m, 1H), 12.28 (bs, 1H).

[0716]

[0717] 실시예 1.23: 2-(7-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 24)의 제조.

[0718] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0719] 1-(4-(브로모메틸)페닐)-1H-피라졸로부터, 표제 화합물을 실시예 1.20, 단계 B에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

LCMS $m/z = 444.4$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.49 (s, 9H), 2.21-2.33 (m, 1H), 2.49 (dd, $J = 15.73, 8.40$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 15.79, 6.32$ Hz, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.65-3.76 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.46-6.48 (m, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.46$ Hz, 2H), 7.68-7.75 (m, 3H), 7.92 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H).

[0720]

[0721] 단계 B: 2-(7-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0722] tert-부틸 2-(7-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트로부터, 표제 화합물을 실시예 1.20, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

LCMS $m/z = 388.4$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.14-2.28 (m, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.23, 8.02$ Hz, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.89-4.01 (m, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.51-6.57 (m, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.65, 2.34$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 12.27 (bs, 1H).

[0723]

[0724] 실시예 1.24: 2-(7-(4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 25)의 제조.

[0725] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0726] 4-(클로로메틸)-1-(시클로펜틸옥시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.20, 단계 B에

기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

LCMS $m/z = 530.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (s, 9H), 1.53 (bs, 2H), 1.63 (bs, 2H), 1.77-1.97 (m, 4H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.49 (dd, $J = 15.79$, 8.46 Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 15.79$, 6.44 Hz, 1H), 2.79-2.94 (m, 1H), 3.65-3.76 (m, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.84-4.91 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.84 (dd, $J = 8.72$, 2.27 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.46$ Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.46$, 1.89 Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.64$ Hz, 1H).

[0727]

단계 B: 2-(7-(4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0728]

tert-부틸 2-(7-(4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트로부터, 표제 화합물을 실시예 1.20, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

[0729]

LCMS $m/z = 474.6$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.54-1.78 (m, 6H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 4.98-5.03 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.72$, 2.40 Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.22$ Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 12.27 (bs, 1H).

[0730]

실시예 1.25: 2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 28)의 제조.

[0731]

단계 A: 이소프로필 4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조.

[0732]

DMA (60 mL) 중 4-히드록시-3-(트리플루오로메틸)벤조산 (14.55 mmol) 및 탄산세슘 (43.7 mmol)의 혼합물에 2-브로모프로판 (36.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 물에 이어 염수로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 수득하였다 (13.1 mmol).

[0733]

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (d, $J = 6.32$ Hz, 6H), 1.39 (d, $J = 6.06$ Hz, 6H), 4.72 (칠중선, $J = 6.06$ Hz, 1H), 5.24 (칠중선, $J = 6.25$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.26 (s, 0H), 8.15 (dd, $J = 8.72$, 2.15 Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H).

[0734]

단계 B: (4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올의 제조.

[0735]

DCM (85 mL) 중 4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (13.1 mmol)의 냉각된 (-78°C) 용액에 질소 하에 LAH의 2.0 M 용액 (19.0 mmol)을 주사기를 통해 첨가하였다. 반응물을 실온으로 복귀시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, 물 (0.95 mL) 및 10% NaOH (수성) (1.90 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (11.27 mmol).

[0736]

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.27 (d, $J = 6.06$ Hz, 6H), 4.46 (d, $J = 5.81$ Hz, 2H), 4.75 (칠중선, $J = 6.02$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 5.75$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.46$ Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H).

[0737]

단계 C: 4-(클로로메틸)-1-이소프로폭시-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제조.

[0738]

톨루엔 (20 mL) 중 (4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (11.27 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (67.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 75°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 헥산으로 희석하고, 물 (2회), 포화 $NaHCO_3$ 으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (10.4 mmol).

[0739]

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.29 (d, $J = 6.06$ Hz, 6H), 4.75-4.85 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.46$ Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H).

[0740]

[0741] 단계 D: tert-부틸 2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0742] DMA (7.45 mL) 중 tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (1.86 mmol) 및 탄산세슘 (2.8 mmol)의 혼합물에 4-(클로로메틸)-1-이소프로폭시-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (1.96 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 504.2$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28

(d, $J = 5.94$ Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.22$ Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H).

[0743]

[0744] 단계 E: 2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0745] 디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.418 g, 0.830 mmol)의 용액에 LiOH의 1.0 M 용액 (수정, 2.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 4 시간 동안 교반하고, 1M HCl (수정)을 사용하여 pH 3.0으로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (137 mg).

LCMS $m/z = 448.4$

$[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (d, $J = 5.94$ Hz, 6H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 4.74-4.82 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 12.28 (bs, 1H).

[0746]

[0747] 키랄 HPLC를 통한 분할.

[0748] 칼럼: 정상 키랄팩 IA 칼럼, 20 mm ID×250 mm L, 5 μ m 입자 크기

[0749] 용리액: 0.1% TFA를 함유한 10% IPA /헥산

[0750] 구매: 등용매

[0751] 유속: 12 mL/분

[0752] 검출기: 280 nm

[0753] 체류 시간: 제1 거울상이성질체: 29.8 분; 제2 거울상이성질체: 33.1 분.

[0754] 실시예 1.26: 2-(9-클로로-7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 29)의 제1 거울상이성질체의 제조.

[0755] DCM (0.5 mL) 중 2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (0.049 mmol)의 제1 거울상이성질체 (실시예 1.25에 보고된 조건 당 체류 시간이 29.8 분인 단리된 거울상이성질체로서 기재됨)의 용액에 0℃에서 NCS (0.049 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 15 분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 (2회) 및 포화 티오황산나트륨 (수정)으로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 482.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (d, $J = 6.06$ Hz, 6H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 16.36, 4.11$ Hz, 1H), 3.62-3.74 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.74-4.83 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.86 (dd, $J = 8.78, 2.34$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 12.35 (bs, 1H).

[0756]

[0757] 실시예 1.27: 2-(9-클로로-7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 29)의 제2 거울상이성질체의 제조.

[0758] 2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.25에 보고된 조건 당 체류 시간이 33.1 분인 단리된 거울상이성질체로서 기재됨)로부터, 표제 화합물을 실시예 1.26에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

LCMS $m/z = 482.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.32 (d, $J = 6.06$ Hz, 6H), 2.29-2.40 (m, 1H), 2.58 (dd, $J = 16.48, 9.66$ Hz, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 16.48, 4.23$ Hz, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.69-4.80 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.86 (dd, $J = 8.84, 2.40$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 9.05 (bs, 1H).

[0759]

[0760] 실시예 1.28: 2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 36)의 제조.

[0761] 단계 A: tert-부틸 2-(9-요오도-7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0762] DCM (24 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.722 g, 1.434 mmol)의 용액에 0°C에서 NIS (1.434 mmol)를 첨가하였다. 5 분 후에, 반응물을 DCM으로 희석하고, 물 (2회) 및 포화 티오황산나트륨 (수성)으로 세척하였다. 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 630.5$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.29 (d, $J = 6.06$ Hz, 6H), 1.38 (s, 9H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 15.92, 3.41$ Hz, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.74-4.83 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.78 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H).

[0763]

[0764] 단계 B: tert-부틸 2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0765] THF (12.3 mL) 중 tert-부틸 2-(9-요오도-7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.778 g, 1.236 mmol)의 용액에 질소 하에 디메틸아연의 2 M 용액 (1.854 mL, 3.71 mmol)에 이어 비스(트리-*t*-부틸포스핀)Pd(0) (0.057 g, 0.111 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 으로 서서히 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 유기물을 물 (2회), 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.366 g).

LCMS $m/z = 518.6$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.28 (d, $J = 5.94$ Hz, 6H), 1.38 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.69-2.81 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.73-4.84 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.74 (dd, $J = 8.65, 2.34$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H).

[0766]

[0767] 단계 C: 2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0768] 디옥산 중 tert-부틸 2-(7-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.366 g, 0.707 mmol)의 용액에 수성 LiOH (3.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 75°C에서 16 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 1M HCl (수성)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로 연화처리하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.313 g).

- [0769] LCMS $m/z = 462.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (d, $J = 5.94$ Hz, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.86-3.97 (m, 1H), 3.97-4.08 (m, 1H), 4.73-4.84 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.74 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.22$ Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 12.26 (bs, 1H).
- [0770] 키랄 HPLC를 통한 분할.
- [0771] 칼럼: 정상 키랄팩 IA 칼럼, 20 mm ID×250 mm L, 5 μ m 입자 크기
- [0772] 용리액: 0.1% TFA를 함유한 10% IPA/헥산
- [0773] 구배: 등용매
- [0774] 유속: 10 mL/분
- [0775] 검출기: 280 nm
- [0776] 체류 시간: 제1 거울상이성질체: 17.6 분; 제2 거울상이성질체: 20.7 분.
- [0777] 실시예 1.29: 2-(9-클로로-7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 30)의 제1 거울상이성질체의 제조.
- [0778] 2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (실시예 1.19에 보고된 조건 당 체류 시간이 17.1 분인 단리된 거울상이성질체로서 기재됨)의 제1 거울상이성질체로부터, 표제 화합물을 실시예 1.26에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.
- [0779] LCMS $m/z = 494.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 0.32-0.39 (m, 2H), 0.55-0.63 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.05 (dd, $J = 16.48, 4.23$ Hz, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 6.69$ Hz, 2H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.86 (dd, $J = 8.78, 2.46$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.46$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.89$ Hz, 1H).
- [0780] 실시예 1.30: 2-(9-클로로-7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 30)의 제2 거울상이성질체의 제조.
- [0781] 2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (실시예 1.19에 보고된 조건 당 체류 시간이 18.8 분인 단리된 거울상이성질체로서 기재됨)의 제2 거울상이성질체로부터, 표제 화합물을 실시예 1.26에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.
- [0782] LCMS $m/z = 494.5$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 아세트ونی트릴- d_3) δ ppm 0.32-0.39 (m, 2H), 0.55-0.62 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 1H), 2.29-2.39 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 1H), 3.05 (dd, $J = 16.55, 4.17$ Hz, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 6.69$ Hz, 2H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.86 (dd, $J = 8.84, 2.40$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.40, 1.96$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.89$ Hz, 1H).
- [0783] 실시예 1.31: 2-(7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 31)의 제조.
- [0784] 단계 A: 메틸 4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조.
- [0785] 압력 용기에서 DMF 중 메틸 4-히드록시-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (2.45 g, 11.13 mmol) 및 탄산세슘 (5.44 g, 16.7 mmol)의 냉각된 (-78°C) 혼합물에 클로로플루오로메탄 (7.00 g, 102 mmol)을 버블링시켰다. 용기를 밀봉하고, 반응물을 실온에서 120 시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 EtOAc로 희석하고, 물 (4회)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (2.44 g).

LCMS $m/z = 253.4$ $[M+H]^+$; ^1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.88 (s, 3H), 5.98-6.20 (d, $J = 52.5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.84, 2.15$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -153.52 (s, 1F), -61.08 (s, 3F).

[0786]

단계 B: (4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올의 제조.

[0787]

DCM 중 메틸 4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (2.44 g, 9.68 mmol)의 냉각된 (-78°C) 용액에 질소 하에 2.0 M LAH (4.84 mL, 9.68 mmol)를 주사기를 통해 첨가하였다. 반응물을 15 분 동안 교반하였다. 반응물을 물 (0.484 mL) 및 10% NaOH (0.968 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (1.84 g).

[0788]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.52 (d, $J = 5.68$ Hz, 2H),

5.32 (t, $J = 5.75$ Hz, 1H), 5.85-6.08 (d, $J = 53.44$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.46$ Hz, 1H), 7.56-7.69

(m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -151.41 (s, 1F), -60.26 (s, 3F).

[0789]

단계 C: 4-(클로로메틸)-1-(플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제조.

[0790]

(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (1.84 g, 8.21 mmol)을 티오닐 클로라이드 (8.09 mL, 111 mmol) 중에 용해시키고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 헥산 중에 녹이고, 물 (2회), 포화 $NaHCO_3$ 및 물로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (1.60 g).

[0791]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.83 (s, 2H), 5.83-6.14 (d, $J = 53.1$ Hz, 2H),

7.46 (d, $J = 8.46$ Hz, 1H), 7.69-7.87 (m, 2H).

[0792]

단계 D: tert-부틸 2-(7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0793]

4-(클로로메틸)-1-(플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.25, 단계 D에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

[0794]

LCMS $m/z = 494.6$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (s, 9H), 2.19-2.34

(m, 1H), 2.49 (dd, $J = 15.79, 8.34$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 15.79, 6.44$ Hz, 1H), 2.80-2.93 (m,

1H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.99 (bs, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.68-5.81 (d, $J = 53.93$

Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J =$

8.72 Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.46$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.34, 1.77$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.77$ Hz,

1H).

[0795]

단계 E: 2-(7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0796]

tert-부틸 2-(7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트로부터, 표제 화합물을 실시예 1.28, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

[0797]

LCMS $m/z = 438.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.15-2.26 (m, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.29, 7.96$ Hz, 1H), 2.64-2.72

(m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 5.12 (s,

2H), 5.92-6.05 (d, $J = 53.28, 2H$), 6.01 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J =$

2.40 Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.22$ Hz, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 12.26 (bs,

1H).

[0798]

실시예 1.32: 2-(9-클로로-7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 32)의 제조.

[0799]

2-(7-(4-(플루오로메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.26에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 고체로서 제조하였다.

[0800]

LCMS $m/z = 472.0$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 2.22-2.35 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.90 (dd, $J = 16.11, 3.98$ Hz, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.92-6.06 (d, $J = 53.27$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J = 8.84, 2.40$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H).

[0801]

[0802]

실시예 1.33: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 1)의 제조.

[0803]

단계 A: 메틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0804]

메틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.923 g, 1.54 mmol)를 무수 THF (15.4 mL) 중에 대부분 용해시켜 탁한 현탁액을 얻고, 이것을 N_2 로 약 15 분 동안 탈기시켰다. 비스(트리- t -부틸포스핀)Pd(0) (0.071 g, 0.139 mmol) 및 THF 중 2.0 M 메틸아연 클로라이드 (2.318 mL, 4.64 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 70°C에서 가열하여 암색 현탁액을 얻었다. 70°C에서 2 시간 후에, 반응 혼합물을 25°C로 냉각시키고, $NaHCO_3$ (4 mL)으로 켄칭하고, 5 분 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 MTBE로 희석시키고, H_2O (2회), 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜 고체를 얻었다. 고체를 DCM/헥산 (1:1) 중에 용해시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.582 g).

LCMS $m/z = 486.5$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58-1.66 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.51 (dd, $J = 15.92, 10.11$ Hz, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 15.79, 4.67$ Hz, 1H), 3.32-3.43 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.86 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

[0805]

[0806]

단계 B: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0807]

메틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (0.579 g, 1.192 mmol)를 1,4-디옥산 (10.74 mL) 중에 용해시켰다. 수성 1.0 M 수산화리튬 (3.58 mL, 3.58 mmol)을 25°C에서 첨가하여 약간 탁한 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 60°C에서 1 시간 동안 교반하고, 25°C로 냉각시켰다. 용매를 진공 하에 25°C에서 4 mL의 부피로 증발시키고, 0.5 M 시트르산 (14 mL) 및 MTBE (75 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 진탕시켰다. 유기 층을 분리하고, H_2O (2×20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 백색 결정으로서 수득하였다 (0.540 g).

LCMS $m/z = 472.3$ $[M+H]^+$; ^1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.55-1.73 (m, 4H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.76 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 12.26 (bs, 1H).

[0808]

[0809]

키랄 HPLC를 통한 분할.

[0810]

칼럼: 정상 키랄팩 IA 칼럼, 20 mm ID $\times$ 250 mm L, 5 μ m 입자 크기

[0811]

용리액: 0.1% TFA를 함유한 10% IPA/헥산

[0812]

구배: 등-용매

[0813]

유속: 6 mL/분

[0814]

체류 시간: 제1 거울상이성질체: 21.9 분; 제2 거울상이성질체: 25.3 분.

[0815]

실시예 1.34: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-(피리딘-2-일)-2,3-디히드로-1H-피롤로

[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 16)의 제조.

[0816] 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제1 거울상이성질체 (실시에 1.7에서 보고된 조건에 따라 체류 시간이 15 분인 단리된 거울상이성질체로서 기재됨) (0.100 g, 0.219 mmol)를 플라스틱 바이알을 이용하여 무수 DCM (2.2 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, N-플루오로피리디늄 트리플레이트 (0.073 g, 0.295 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃로 가온시키고, 4 시간 후 암색 용액이 되었다. 반응물을 EtOAc (40 mL)로 희석하고, 물/염수 (2×10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.011 g).

[0817] LCMS $m/z = 535.5$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.54-1.78 (m, 4H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.05 (dd, $J = 9.92, 4.48$ Hz, 2H), 2.43-2.53 (m, 2H), 2.57-2.73 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 1H), 4.09-4.28 (m, 3H), 5.17 (d, $J = 3.54$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 8.84, 2.27$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 6.25$ Hz, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 8.23 (td, $J = 7.86, 1.58$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.42$ Hz, 1H).

[0818] 실시에 1.35: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-에틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 15)의 제조.

[0819] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-에틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0820] THF (0.500 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (17 mg, 0.027 mmol)의 용액에 0.5-2.0 mL 두꺼운 벽의 마이크로파 밀폐된 튜브에서 N₂ 하에 디에틸아연 (0.074 mL, 0.037 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0) (1.223 mg, 2.393 μ mol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 2 시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, 셀라이트®를 통해 진공 여과에 의해 여과하고, EtOAc (2×5 mL)로 세척하였다. 이어서, 여과물을 EtOAc로 추출하였다 (3×5 mL). 유기 층을 합하고, 포화 NaCl (1×10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 유리 섬유지를 통해 진공 여과에 의해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC로 정제하여 표제 화합물을 호박색 오일로서 수득하였다 (6.6 mg).

[0821] LCMS $m/z = 542.6$ [M+H]⁺.

[0822] 단계 B: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-에틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0823] tert-부틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-9-에틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (6.6 mg, 0.012 mmol)를 TFA (1 mL) 중 2-아미노-3-메르캅토프로판산 (1.476 mg, 0.012 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 23℃에서 15 분 동안 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 교반하였다. 혼합물을 빙수 약 4 mL에 부었다. 침전물을 유리 섬유지를 통해 진공 여과에 의해 수집하고, n-헥산 (3×5 mL)으로 세척하고, 건조시켜 (진공 오븐) 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다 (0.8 mg).

[0824] LCMS $m/z = 486.3$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.09 (t, $J = 7.52$ Hz, 3H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.70 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.57 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.14$ Hz, 1H), 8.95 (bs, 1H).

[0825] 실시에 1.36: 2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 8)의 제조.

[0826] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

- [0827] tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.287 g, 1.000 mmol), 탄산세슘 (0.489 g, 1.500 mmol) 및 5-(클로로메틸)-2-이소프로폭시벤조니트릴 (0.315 g, 1.500 mmol)을 DMF (2.0 mL) 중에 녹이고, 16 시간 동안 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 60℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 에테르 내로 추출하였다 (2×5 mL). 유기 층을 합하고, 물 (3×5 mL), 포화 NaCl (1×5 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 유리 섬유지를 통해 진공 여과에 의해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (0.301 g).
- [0828] LCMS m/z =461.5 [M+H]⁺.
- [0829] 단계 B: 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.
- [0830] TFA (3.15 mL) 중 2-아미노-3-메르캅토프로판산 (0.229 g, 1.889 mmol)의 용액을 제조하고, 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.290 g, 0.630 mmol)에 첨가하고, 23℃에서 15 분 동안 교반하였다. 15 분 후에, 용액을 빙수에 붓고, 30 분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 물 (2×5 mL) 및 n-헥산 (3×5 mL)으로 세척하고, 건조시켜 (진공 오븐) 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (0.202 g).
- [0831] LCMS m/z = 405.5 [M+H]⁺.
- [0832] 단계 C: 2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.
- [0833] 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (50 mg, 0.124 mmol)을 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. NCS (16.51 mg, 0.124 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 15 분 동안 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 (2×10 mL), Na₂S₂O₃ (수정) (2×10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 유리 섬유지를 통해 진공 여과에 의해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (50.1 mg).
- LCMS m/z = 439.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm 1.32 (d, *J* = 6.06 Hz, 6H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 16.29, 4.04 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.79 (dt, *J* = 12.09, 6.02 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.86 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.84, 3.79 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.78, 2.21 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.15 Hz, 1H), 12.35 (s, 1H).
- [0834]
- [0835] 실시예 1.37: 2-(2-(3,4-디에톡시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산 (화합물 47)의 제조.
- [0836] 단계 A: 에틸 2-(2-(3,4-디에톡시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트의 제조.
- [0837] 에틸 2-(2-히드록시-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (0.100 g, 0.366 mmol), 탄산세슘 (0.179 g, 0.549 mmol) 및 4-(클로로메틸)-1,2-디에톡시벤젠 (0.118 g, 0.549 mmol)을 DMA (2 mL) 중에 녹이고, 16 시간 동안 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 60℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 유리 섬유지를 통해 진공 여과에 의해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (0.103 g).
- [0838] LCMS m/z = 452.3 [M+H]⁺.
- [0839] 단계 B: 2-(2-(3,4-디에톡시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산의 제조.
- [0840] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 에틸 2-(2-(3,4-디에톡시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (0.100 g, 0.221 mmol)의 용액에 1.0 M LiOH (수정) (1.107 mL, 1.107 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 23℃에서 16 시간 동안 20 mL 밀폐된 선팅 바이알에서 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl에 붓고, EtOAc로 추출하였다 (3×5 mL). 유기 층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 유리 섬유지를 통해 진공 여과에 의해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다 (0.0831 g).

- LCMS $m/z = 424.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
 1.27-1.36 (m, 6H), 1.49 (d, $J = 11.37$ Hz, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.07-2.16
 (m, 1H), 2.40-2.49 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 3.24-3.35 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.96-4.06
 (m, 4H), 4.07-4.16 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.78$, 2.34 Hz, 1H), 6.88-
 6.96 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 12.27 (s, 1H).
- [0841]
- [0842] 실시예 1.38: 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 26)의 제조.
- [0843] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.
- [0844] tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.576 g, 1.251 mmol)를 DCM (12.51 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, NIS (0.295 g, 1.313 mmol)를 첨가하면서 교반하였다. 0℃에서 50 분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 MTBE (60 mL)로 희석하고, 물 (2×20 mL), 2 M 티오황산나트륨 (2×12.5 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 추가 정제 없이 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (0.723 g).
- LCMS $m/z = 587.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.36 (d, $J = 6.06$ Hz, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.34-2.45 (m, 1H), 2.52 (dd, $J = 15.92$, 9.85 Hz, 1H), 2.87 (dt, $J = 18.60$, 8.45 Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 15.92$, 3.54 Hz, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.75 (dt, $J = 12.13$, 6.06 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.83-6.85 (m, 1H), 6.85-6.89 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.72$, 2.15 Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H).
- [0845]
- [0846] 단계 B: tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.
- [0847] tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.717 g, 1.223 mmol)를 무수 THF (12.2 mL, 1.223 mmol) 중에 용해시켰다. 용액을 주사기 니들을 이용하여 약 5 분 동안 질소로 탈기시켰다. 비스(트리-*t*-부틸포스핀)Pd(0) (0.056 g, 0.110 mmol) 및 THF 중 2.0 M 메틸아연 클로라이드 (1.83 mL, 3.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 질소로 퍼징하고, 밀봉시키고, 70℃에서 가열하였다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ (5 mL)을 서서히 첨가하였다. 약 5 분 동안 교반한 후에, 반응물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 EtOAc (3×20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 물 (2×20 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (0.470 g).
- LCMS $m/z = 475.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 아세토나이트릴- d_3) δ ppm 1.36 (d, $J = 5.94$ Hz, 6H), 1.41 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.46 (dd, $J = 15.66$, 9.22 Hz, 1H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.75 (dt, $J = 12.13$, 6.06 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.77 (dd, $J = 8.72$, 2.40 Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).
- [0848]
- [0849] 단계 C: 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.
- [0850] tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.308 g, 0.649 mmol)을 함유한 사전 냉각된 플라스크에 TFA (6.49 mL, 0.649 mmol) 중 D/L-2-아미노-3-메르캅토프로판산 (0.079 g, 0.649 mmol)의 사전 냉각된 용액을 0℃에서 첨가하였다. 3 시간 동안 0℃에서 교반한 후에, 빙냉수 (65 mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 Et₂O (130 mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (2×30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 25℃에서 톨루엔 (25 mL)과 공동 증발시켰다. 잔류물을 다시 톨루엔 (20 mL)과 공동 증발시켜 오일을 얻었다. 오일을 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, 헥산 (25 mL)과 공동 증발시켜 표제 화합물을 희색 고체로서 수득하였다 (0.299 g).

LCMS m/z = 419.4

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (d, J = 6.06 Hz, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.47 (d, J = 6.69 Hz, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.03 (dt, J = 8.05, 1.91 Hz, 1H), 4.79 (dt, J = 12.13, 6.06 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.74 (dd, J = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.78, 2.21 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 12.27 (bs, 1H).

[0851]

[0852] 키랄 HPLC를 통한 분할

[0853] 칼럼: 정상 키랄팩 IA, 250×20 mm ID, 5 μ m 입자 크기

[0854] 용리액: 0.1% TFA를 함유한 1% MeOH/DCM

[0855] 구배: 등용매

[0856] 유속: 6 mL/분

[0857] 검출기: 280 nm

[0858] 채류 시간: 제1 거울상이성질체: 25 분; 제2 거울상이성질체: 28 분.

[0859] 실시예 1.39: 2-(2-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산 (화합물 45)의 제조.

[0860] 단계 A: 에틸 2-(2-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트의 제조.

[0861] 에틸 2-(2-히드록시-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (0.107 g, 0.391 mmol)를 무수 DMF (3.91 mL, 0.391 mmol) 중에 용해시켰다. 탄산세슘 (0.166 g, 0.509 mmol)에 이어 4-(클로로메틸)-1-이소프로폭시-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.122 mL, 0.587 mmol)을 첨가하여 현탁액을 얻었다. 반응물을 50℃에서 5 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 EtOAc (50 mL) 및 물 (20 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜 오일을 얻고, 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (0.154 g).

LCMS m/z = 490.4

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 아세트니트릴-*d*₃) δ ppm 1.24 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.06 Hz, 6H), 1.50-1.64 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.55 (dd, J = 15.73, 8.02 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 15.66, 5.94 Hz, 1H), 3.33-3.47 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 4.06-4.21 (m, 3H), 4.74 (dt, J = 12.09, 6.02 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 8.78, 2.46 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.89 Hz, 1H).

[0862]

[0863] 단계 B: 2-(2-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산의 제조.

[0864] 에틸 2-(2-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (0.147 g, 0.3 mmol)를 1,4-디옥산 (4.5 mL) 중에 용해시켰다. LiOH (1.0 M, 1.501 mL)를 25℃에서 첨가하여 약간 탁한 용액을 얻었다. 반응물을 50℃에서 2 시간 동안 가열하고, 24℃로 냉각시키고, 0.5 M 시트르산 (6.01 mL, 3.00 mmol)으로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (2×10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜 오일을 얻고, 이것을 25℃에서 DCM 및 헥산 (과량)과 공동 증발시켜 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다 (147 mg).

LCMS m/z = 462.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 (d, J = 6.06 Hz, 6H), 1.39-1.57 (m, 1H), 1.83-2.20 (m, 3H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 15.85, 5.62 Hz, 1H), 3.73-3.86 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.78 (dt, J = 12.16, 6.11 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.22 Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 12.27 (bs, 1H).

[0865]

- [0866] 키랄 HPLC를 통한 분할
- [0867] 칼럼: 정상 키랄팩 IA, 250×20 mm ID, 5 μ m 입자 크기
- [0868] 용리액: 30% IPA/헥산
- [0869] 구매: 등용매
- [0870] 유속: 6 mL/분
- [0871] 검출기: 280 nm
- [0872] 체류 시간: 제1 거울상이성질체: 35 분; 제2 거울상이성질체: 40 분.
- [0873] 실시예 1.40: 2-(7-(3,4-디에톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 38)의 제조.
- [0874] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(3,4-디에톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.
- [0875] tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (0.150 g, 0.522 mmol), 탄산세슘 (0.255 g, 0.783 mmol) 및 4-(클로로메틸)-1,2-디에톡시벤젠 (0.168 g, 0.783 mmol)을 DMA (2 mL) 중에 녹이고, 16 시간 동안 20 mL 밀폐된 섬광 바이알에서 60℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 유리 섬유지를 통해 진공 여과에 의해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (173.1 mg).
- [0876] 단계 B: 2-(7-(3,4-디에톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.
- [0877] tert-부틸 2-(7-(3,4-디에톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (173.1 mg)를 디옥산 (4 mL) 중에 녹이고, 1.0 M 수성 LiOH (1.11 mL)를 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 16 시간 동안 교반하고, 80℃에서 추가 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 1.0 M HCl을 함유한 분별 깔때기에 부었다. 물 층을 제거하고, EtOAc 층을 물로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (131.4 mg).
- LCMS m/z = 410.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
- ppm 1.28-1.34 (m, 6H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.54 (dd, J = 16.3, 7.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 16.3, 6.7 Hz, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.91-4.93 (m, 6H), 4.95 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 12.3 (bs, 1H).
- [0878]
- [0879] 실시예 1.41: 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 41)의 제조.
- [0880] 단계 A: 에틸 4-브로모-5-메톡시-1H-인돌-2-카르복실레이트의 제조.
- [0881] 아세트산 (100 mL) 중 에틸 5-메톡시-1H-인돌-2-카르복실레이트 (5 g, 22.81 mmol)의 현탁액에 브롬 (1.169 mL, 22.81 mmol)을 실온에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 아세트산 및 헥산으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (6.8 g).
- [0882] LCMS m/z = 298.6 $[M+H]^+$.
- [0883] 단계 B: 에틸 5-메톡시-4-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트의 제조
- [0884] THF (10 mL) 중 에틸 4-브로모-5-메톡시-1H-인돌-2-카르복실레이트 (1 g, 3.35 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐 (0) (0.171 g, 0.335 mmol)의 반응 혼합물에 THF 중 메틸아연(II) 클로라이드의 2 M 용액 (5.03 mL, 10.06 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 65℃에서 2 시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하였다. 고체를 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (712 mg).

LCMS $m/z = 234.2$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 8.81 (s, 1H).

[0885]

단계 C: 7-메톡시-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-온의 제조.

[0886]

톨루엔 (10 mL) 중 에틸 5-메톡시-4-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트 (712 mg, 3.05 mmol)의 현탁액에 THF 중 KOtBu의 1 M 용액 (3.97 mL, 3.97 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하고, 메틸 아크릴레이트 (825 μ L, 9.15 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 밤새 교반하고, 1 N HCl 수용액으로 중성화시켰다. 고체를 수집하고, 3개의 마이크로파 바이알에 분할하였다. 각각에 AcOH (8 mL) 및 H₂O (1 mL)를 첨가하고, 180°C에서 15 분 동안 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (500 mg).

[0887]

LCMS $m/z = 216.2$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.45 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[0888]

단계 D: 에틸 2-(7-메톡시-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일리덴)아세테이트의 제조

[0889]

DMF (2 mL) 중 에틸 2-(디에톡스포스포릴)아세테이트 (1.38 mL, 6.97 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액) (279 mg, 6.97 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, DMF (6 mL) 중 7-메톡시-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-온 (500 mg, 2.323 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1 시간 동안 교반한 다음, 60°C에서 1 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 포화 NH₄Cl 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (361 mg).

[0890]

LCMS $m/z = 286.2$ [M+H]⁺.

[0891]

단계 E: 에틸 2-(7-메톡시-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0892]

에틸 2-(7-메톡시-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일리덴)아세테이트 (351 mg, 1.23 mmol)를 EtOAc (6 mL) 및 에탄올 (6 mL) 중에 용해시키고, 10% 탄소상 팔라듐 (120 mg)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, 수소로 충전시킨 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 추가 정제 없이 오일로서 수득하였다 (320 mg).

[0893]

LCMS $m/z = 288.2$ [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (dd, $J = 16.0$ and 8.6 Hz, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.06-4.18 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

[0894]

단계 F: 에틸 2-(7-히드록시-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조

[0895]

무수 DCM (8 mL) 중 에틸 2-(7-메톡시-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (320 mg, 1.114 mmol)의 교반 용액에 DCM 중 삼브롬화붕소의 1M 용액 (3341 μ L, 3.34 mmol)을 0°C에서 질소 보호 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 중성화시켰다. 유기 층을 분리하고, 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 맑은 황색 오일로서 수득하였다 (200 mg).

[0896]

LCMS $m/z = 274.3$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (dd, $J = 16.0$, 8.5 Hz, 1H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

[0897]

단계 G: 에틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세

[0898]

테이트의 제조.

[0899] DMF (3 mL) 중 에틸 2-(7-히드록시-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (100 mg, 0.366 mmol)의 용액에 탄산세슘 (155 mg, 0.476 mmol)에 이어 5-(클로로메틸)-2-이소프로폭시벤조니트릴 (100 mg, 0.476 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 15 시간 동안 가열하고 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 용매를 증발시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (130 mg).

LCMS m/z =

447.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (dd, J = 16.0, 8.4 Hz, 1H), 2.82-2.92 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 2H), 4.62-4.69 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

[0900]

[0901] 단계 H: 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시))-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0902] 디옥산 (2 mL) 중 에틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시))-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (130 mg, 0.291 mmol)의 용액에 1 M LiOH 수용액 (1.747 mL, 1.747 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고, 0.5 M 시트르산 수용액을 사용하여 pH 3로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 분홍색 고체로서 수득하였다 (110 mg).

LCMS m/z = 419.4 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.67 (dd, J = 16.5, 8.5 Hz, 1H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

[0903]

[0904] 키랄 HPLC를 통한 분할

[0905] 칼럼: 정상 키랄팩 IA 칼럼, 20 mm ID×250 mm L, 5 μ m 입자 크기

[0906] 용리액: 0.1% TFA를 함유한 30% IPA/헥산

[0907] 구배: 등용매

[0908] 유속: 6 mL/분

[0909] 검출기: 280 nm

[0910] 체류 시간: 제1 거울상이성질체: 22.3 분; 제2 거울상이성질체: 25.0 분.

[0911] 실시예 1.42: 2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시))-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 42)의 제조.

[0912] DCM (2 mL) 중 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시))-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (30 mg, 0.072 mmol)의 용액에 N-클로로숙신이미드 (10.1 mg, 0.075 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 상기 온도에서 40 분 동안 교반하고, DCM으로 희석하고, 수성 Na₂S₂O₃ 용액 및 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 5% MeOH/DCM을 사용하여 실리카 겔 칼럼을 통해 통과시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (23 mg).

LCMS m/z =

453.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.29-2.38 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 16.7, 3.7 Hz, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H).

[0913]

[0914] 실시예 1.43: 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시))-9-(메틸술포닐)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-

일)아세트산 (화합물 43)의 제조.

[0915] 단계 A: tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-(메틸술포닐)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트의 제조.

[0916] NMP (2 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-요오도-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (100 mg, 0.171 mmol)에 구리(I) 요오다이드 (162 mg, 0.853 mmol) 및 나트륨 메탄술포네이트 (102 mg, 0.853 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 125℃에서 질소 보호 하에 8 시간 동안 가열하였다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (36 mg).

LCMS m/z = 539.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 (s, 9H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 16.0, 9.0 Hz, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.08-3.14 (dd, J = 16.0, 3.6 Hz, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 2H), 4.62-4.69 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

[0917]

[0918] 단계 B: 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-(메틸술포닐)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0919] D/L-시스테인 (40.5 mg, 0.334 mmol)을 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 용액을 DCM (1 mL) 중 tert-부틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-9-(메틸술포닐)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (36 mg, 0.067 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 상기 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가한 다음, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 부분 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 483.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 16.7 및 9.5 Hz, 1H), 2.92-3.03 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 16.7, 3.4 Hz, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.62-4.69 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

[0920]

[0921] 실시예 1.44: 2-(2-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산 (화합물 44)의 제조.

[0922] 단계 A: 5-(벤질옥시)-1-(4-에톡시-4-옥소부틸)-1H-인돌-2-카르복실레이트의 제조.

[0923] 에틸 5-(벤질옥시)-1H-인돌-2-카르복실레이트 (10 g, 33.9 mmol)를 무수 DMF (100 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시키고, 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액) (1.80 g, 45.0 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30 분 동안 첨가하였다. 테트라부틸암모늄 요오다이드 (8.50 g, 23.02 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 에틸 4-브로모부티레이트 (7.28 mL, 50.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 호박색 오일로서 수득하였다 (13.46 g).

LCMS m/z = 410.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20-2.32 (m, 2H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 2H).

[0924]

[0925] 단계 B: 에틸 2-(벤질옥시)-9-히드록시-6,7-디히드로피리도[1,2-a]인돌-8-카르복실레이트의 제조.

[0926] THF 중 에틸 5-(벤질옥시)-1-(4-에톡시-4-옥소부틸)-1H-인돌-2-카르복실레이트 (1 g, 2.442 mmol)의 용액에

THF 중 K₂CO₃의 1 M 용액 (3.17 mL, 3.17 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 1 N HCl 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 추가 정제 없이 수득하였다 (850 mg).

LCMS $m/z = 364.3$ [M+H]⁺.

단계 C: 2-(벤질옥시)-7,8-디히드로피리도[1,2-a]인돌-9(6H)-온의 제조.

아세트산 (36 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 에틸 2-(벤질옥시)-9-히드록시-6,7-디히드로피리도[1,2-a]인돌-8-카복실레이트 (1.22 g, 3.36 mmol)의 반응 혼합물을 220℃에서 10 분 동안 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (780 mg).

LCMS $m/z = 292.3$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.38-2.45 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H).

단계 D: 에틸 2-(2-(벤질옥시)-7,8-디히드로피리도[1,2-a]인돌-9(6H)-일리덴)아세테이트의 제조.

DMF (10 mL) 중 에틸 2-(디에톡스포스포릴)아세테이트 (3.11 mL, 15.65 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액) (626 mg, 15.65 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온으로 서서히 가온시키고, 10 분 동안 교반하였다. DMF 중 2-(벤질옥시)-7,8-디히드로피리도[1,2-a]인돌-9(6H)-온 (570 mg, 1.956 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 65℃에서 2 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 포화 NH₄Cl 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (608 mg).

LCMS $m/z = 362.5$ [M+H]⁺.

단계 E: 에틸 2-(2-히드록시-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트의 제조.

에틸 2-(2-(벤질옥시)-7,8-디히드로피리도[1,2-a]인돌-9(6H)-일리덴)아세테이트 (608 mg, 1.682 mmol)를 THF/MeOH (1:1) (4 mL) 중에 용해시켰다. 암모늄 포르메이트 (648 mg, 10.28 mmol) 및 수산화팔라듐 (20 wt% 탄소상 Pd) (60 mg)을 질소 보호 하에 첨가하였다. 반응물을 환류에서 5 시간 동안 가열하였다. 고체를 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (402 mg).

LCMS $m/z = 274.3$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 15.6$ 및 8.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 15.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

단계 F: 에틸 2-(2-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트의 제조.

DMF (2 mL) 중 에틸 2-(2-히드록시-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (50 mg, 0.183 mmol) 및 탄산세슘 (89 mg, 0.274 mmol)의 혼합물에 5-(클로로메틸)-2-이소프로폭시벤조니트릴 (46 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 75℃에서 5 시간 동안 가열하고 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (70 mg).

LCMS $m/z = 447.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
ppm 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H),
2.08-2.24 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 15.6, 5.4$ Hz, 1H), 3.45-3.54
(m, 1H), 3.82-3.92 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.61-4.68 (m, 1H), 5.00
(s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.4$ Hz,
1H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

[0939]

단계 G: 2-(2-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산의 제조.

[0940]

디옥산 (1 mL) 중 에틸 2-(2-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (70 mg, 0.157 mmol)의 용액에 1 M LiOH 수용액 (0.627 mL, 0.627 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 8 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 0.5 M 수성 시트르산 용액을 사용하여 pH 4로 산성화시켰다. 밝은 분홍색 고체를 수집하여 표제 화합물을 수득하였다 (63 mg).

[0941]

LCMS $m/z =$
419.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.98-
2.12 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.65 (dd, $J = 16.1, 8.6$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 16.1, 5.3$ Hz,
1H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.61-4.68 (m, 1H), 5.01 (s, 2H),
6.22 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H),
7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

[0942]

키랄 HPLC를 통한 분할

[0943]

칼럼: 정상 키랄팩 IA 칼럼, 20 mm ID×250 mm L, 5 μ m 입자 크기

[0944]

용리액: 30% IPA/헥산

[0945]

구배: 등용매

[0946]

유속: 12 mL/분

[0947]

검출기: 280 nm

[0948]

체류 시간: 제1 거울상이성질체: 25.1 분; 제2 거울상이성질체: 30.7 분.

[0949]

실시예 1.45:
2-(2-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산 (화합물 46)의 제조.

[0950]

단계 A: 에틸
2-(2-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트의 제조.

[0951]

DMF (2 mL) 중 에틸 2-(2-히드록시-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (107 mg, 0.391 mmol) 및 탄산세슘 (191 mg, 0.587 mmol)의 혼합물에 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (123 mg, 0.47 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 75°C에서 5 시간 동안 가열하고 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (143 mg).

[0952]

LCMS $m/z = 500.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR
(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52-1.67 (m, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.80-
1.92 (m, 2H), 2.00-2.24 (m, 5H), 2.55 (dd, $J = 15.6$ 및 8.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 15.6$ 및 5.4
Hz, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.23 (q, J
= 7.1 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.8$ 및 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.4$ Hz,
1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.1$ 및 1.3 Hz, 1H), 7.71
(d, $J = 1.4$ Hz, 1H).

[0953]

단계 B: 2-(2-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세

[0954]

트산의 제조.

[0955] 디옥산 (1.5 mL) 중 에틸 2-(2-(4-시클로헥틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (143 mg, 0.286 mmol)의 용액에 1 M LiOH 수용액 (1.15 mL, 1.145 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 일부 용매를 진공 하에 제거하였다. 남아있는 혼합물을 물로 희석하고, 0.5 M 수성 시트르산을 사용하여 pH 4로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다 (105 mg).

LCMS m/z = 472.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm 1.54-1.66 (m, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.00-2.24 (m, 5H), 2.64 (dd, J = 16.1 및 8.7 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 16.1 및 5.3 Hz, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8 및 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

[0956]

[0957] 실시예 1.46: 2-(2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산 (화합물 48)의 제조.

[0958] 단계 A: 에틸 2-(2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트의 제조.

[0959] DMF (2 mL) 중 에틸 2-(2-히드록시-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (95 mg, 0.348 mmol) 및 탄산세슘 (170 mg, 0.521 mmol)의 혼합물에 1-(브로모메틸)-3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠 (128 mg, 0.417 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 15 시간 동안 가열하고 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (145 mg).

LCMS m/z = 500.2 [M+H]⁺; ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51-1.61 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.55 (dd, J = 15.6, 8.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 15.6, 5.4 Hz, 1H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (s, 2H).

[0960]

[0961] 단계 B: 2-(2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산의 제조

[0962] 디옥산 (1.5 mL) 중 에틸 2-(2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (145 mg, 0.29 mmol)의 용액에 1 M LiOH 수용액 (1.16 mL, 1.161 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 8 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 0.5 M 수성 시트르산을 사용하여 pH 4로 산성화시켰다. 고체 침전물을 수집하여 표제 화합물을 수득하였다 (125 mg).

LCMS m/z = 471.8 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.55-1.65 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.65 (dd, J = 16.1, 8.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.1, 5.4 Hz, 1H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (s, 2H).

[0963]

[0964] 키랄 HPLC를 통한 분할

[0965] 칼럼: 정상 키랄셀 OD, 500×50 mm ID

[0966] 용리액: 20% IPA/헥산

[0967] 구매: 등용매

[0968] 유속: 60 mL/분

- [0969] 검출기: 280 nm
- [0970] 체류 시간: 제1 거울상이성질체: 29.0 분; 제2 거울상이성질체: 40.2 분.
- [0971] 실시예 1.47: 2-(2-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산 (화합물 27)의 제조.
- [0972] 단계 A: 에틸 2-(2-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트의 제조.
- [0973] DMF (2 mL) 중 에틸 2-(2-히드록시-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (75 mg, 0.274 mmol) 및 탄산세슘 (134 mg, 0.412 mmol)의 혼합물에 3-(클로로메틸)-5-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴 (78 mg, 0.329 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 75℃에서 15 시간 동안 가열하고 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (108 mg).
- LCMS m/z = 473.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR
(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51-1.62 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.55 (dd, J = 15.6, 8.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 15.6, 5.5 Hz, 1H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).
- [0974]
- [0975] 단계 B: 2-(2-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세트산의 제조.
- [0976] 디옥산 (1 mL) 중 에틸 2-(2-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-6,7,8,9-테트라히드로피리도[1,2-a]인돌-9-일)아세테이트 (108 mg, 0.229 mmol)의 용액에 1 M LiOH 수용액 (0.914 mL, 0.914 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 8 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 0.5 M 수성 시트르산을 사용하여 pH 4로 산성화시켰다. 고체 침전물을 수집하여 표제 화합물을 수득하였다 (90 mg).
- LCMS m/z = 445.3
 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.57-1.68 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.65 (dd, J = 16.1, 8.5 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 16.1, 5.4 Hz, 1H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).
- [0977]
- [0978] 키랄 HPLC를 통한 분할
- [0979] 칼럼: 정상 키랄셀 OD, 500×50 mm ID
- [0980] 용리액: 45% IPA/헥산
- [0981] 구배: 등용매
- [0982] 유속: 60 mL/분
- [0983] 검출기: 280 nm
- [0984] 체류 시간: 제1 거울상이성질체: 43.1 분; 제2 거울상이성질체: 55.2 분.
- [0985] 실시예 1.48: 2-(7-(3-시아노-4-시클로펜틸벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 37)의 제조.
- [0986] 단계 A: 5-(클로로메틸)-2-시클로펜틸벤조니트릴의 제조.
- [0987] 2-시클로펜틸벤조니트릴 (1.3 g, 7.59 mmol)을 첨가 깔때기 및 건조 질소 유입구가 장착된 2-목 RB 플라스크에 옮겼다. 출발 물질을 교반하고, -22℃ (드라이 아이스/IPA 조)로 냉각시켰다. 황산 (3.25 mL, 61.0 mmol)을 방울씩 첨가하였다. 1,3,5-트리옥산 (0.877 mL, 11.39 mmol)을 3개 배치로 첨가하였다 (배치를 하나의 배치 다음 또 다른 배치를 완전히 신속하게 첨가함). 거의 즉시, 클로로술폰산 (0.915 mL, 13.67 mmol)을 방울씩 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물 (색상이 암갈색임)을 -7℃로 가온시켰다 (대략 15 분에 걸침). 이것을 6.9℃ 내

지 -5℃ 사이에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수 내에 서서히 부음으로써 켄칭하였다. MTBE를 첨가하고, 혼합물을 잘 교반하고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 셀라이트® 층을 MTBE로 세척하고, 수성 산 층을 분리하였다. 산 층을 MTBE로 추출하였다. 합한 MTBE 층을 물에 이어 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기 층을 세척액이 pH 지에 대해 중성이 될 때까지 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0988] 단계 B: 2-(7-(3-시아노-4-시클로펜틸벤질옥시))-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.

[0989] 5-(클로로메틸)-2-시클로펜틸벤조니트릴 (38.2 mg, 0.174 mmol), tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 (50 mg, 0.174 mmol) 및 K₂CO₃ (36.1 mg, 0.261 mmol)을 DMF 중에 용해시키고, 16 시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, HPLC로 정제하였다. 중간체를 단리하고, TFA (0.2M) 중에 용해시키고, D/L-시스테인을 첨가하였다. 15 분 후에, 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS m/z = 415.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.55-1.67 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 16.5, 8.6 Hz, 1H), 2.86-2.97 (m, 2H), 3.42 (오중선, J = 8.6 Hz, 1H), 3.75 (오중선, J = 7.3 Hz, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

[0990]

[0991] 실시예 1.49: 2-(9-클로로-7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시))-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 40)의 제조.

[0992] tert-부틸 2-(7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시))-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트로부터, 표제 화합물을 실시예 1.28, 단계 A 및 실시예 1.25, 단계 E에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.32-2.41 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 2.92-3.11 (m, 1H), 3.30 (dd, J = 16.5, 3.9 Hz, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.58-4.69 (m, 3H), 4.76-4.79 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

[0993]

[0994] 실시예 1.50: 2-(7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시))-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 39)의 제조.

[0995] 단계 A: 메틸 3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤조에이트의 제조.

[0996] THF (35 mL) 중 1,3-디플루오로프로판-2-올 (2.57 g, 26.8 mmol)의 용액에 메틸 3-클로로-4-히드록시벤조에이트 (2.00 g, 10.72 mmol)에 이어, 트리페닐포스핀 (7.03 g, 26.8 mmol) 및 DIAD (5.21 mL, 26.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기물을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다 (3.743 g).

LCMS m/z = 265.1 [M+H]⁺.

[0997]

[0998] 단계 B: 3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤조산의 제조.

[0999] 디옥산 (15.11 mL) 중 메틸 3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤조에이트 (2.00 g, 7.56 mmol)의 용액에 LiOH (1.0 M 수성, 22.67 mL, 22.67 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30℃에서 1.5 시간 동안 1 L 둥근-바닥 플라스크에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl에 부었다. 침전물이 형성되고, 이것을 진공 여과에 의해 여과하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.5 g).

LCMS m/z = 250.9 [M+H]⁺.

[1000]

- [1001] 단계 C: 2-클로로-4-(클로로메틸)-1-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤젠의 제조.
- [1002] 둥근 바닥 플라스크에서 3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤조산 (1.5 g, 5.99 mmol)의 용액에 0℃에서 보란-THF (THF 중 1.0 M 용액 9.88 mL, 9.88 mmol)를 5 분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하고, 이 시간에 빙조를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃ 용액 내에 서서히 붓고, EtOAc로 추출하였다 (3×200 mL). 유기 층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 유리 섬유지를 통해 진공 여과에 의해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 고체를 톨루엔 (9.13 mL) 중에 용해시키고, 티오닐 클로라이드 (1.999 mL, 27.4 mmol)를 첨가하였다. 15 분 후에, 반응 혼합물을 0℃에서 물에 붓고, MTBE (2×100 mL) 내로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (3×100 mL)으로 세척하고 (주의! 기체가 발생함), MgSO₄ 상에서 건조시키고, 유리 섬유지를 통해 진공 여과에 의해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.75 g).
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.51 (s, 2H), 4.60-4.70 (m, 3H), 4.75-4.79 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H).
- [1003]
- [1004] 단계 D:
2-(7-(3-클로로-4-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제조.
- [1005] tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 및 2-클로로-4-(클로로메틸)-1-(1,3-디플루오로프로판-2-일옥시)벤젠으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.48, 단계 B에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.
- LCMS *m/z* =
450.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.27-2.36 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.4, 8.4 Hz, 1H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.75 (오중선, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 9.9, 8.6, 4.1 Hz, 1H), 4.56-4.69 (m, 3H), 4.75-4.78 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).
- [1006]
- [1007] 실시예 1.51: 2-(7-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 35)의 제조.
- [1008] tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 및 4-(클로로메틸)-1-메톡시-2-(트리플루오로메틸)벤젠으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.48, 단계 B에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.
- LCMS *m/z* = 420.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.31-2.39 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 16.3, 9.9 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 16.3, 4.4 Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 6.67-6.74 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).
- [1009]
- [1010] 실시예 1.52: 2-(7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 33)의 제조.
- [1011] tert-부틸 2-(7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세테이트 및 5-(클로로메틸)-2-메톡시벤조니트릴로부터, 표제 화합물을 실시예 1.16, 단계 A & B에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.
- LCMS *m/z* = 377.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.28-2.37 (m, 1H), 2.68 (dd, *J* = 16.4, 8.3 Hz, 1H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).
- [1012]
- [1013] 키랄 HPLC를 통한 분할

- [1014] 칼럼: 정상 키랄팩 IA 칼럼, 20 mm ID×250 mm L, 5 μ m 입자 크기
- [1015] 용리액: 30% IPA/헥산
- [1016] 구배: 등용매
- [1017] 유속: 12 mL/분
- [1018] 검출기: 280 nm
- [1019] 체류 시간: 제1 거울상이성질체: 9.6 분; 제2 거울상이성질체: 18.9 분.
- [1020] 실시예 1.53: 2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시))-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 34)의 제1 거울상이성질체의 제조.
- [1021] 2-(7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시))-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제1 거울상이성질체 (실시예 1.52에 보고된 조건 당 체류 시간이 9.6 분인 단리된 거울상이성질체로서 기재됨)로부터, 표제 화합물을 실시예 1.26에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.
- LCMS m/z = 411.3
- [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.32-2.41 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.31 (dd, J = 16.8, 3.9 Hz, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H).
- [1022]
- [1023] 실시예 1.54: 2-(9-클로로-7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시))-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산 (화합물 34)의 제2 거울상이성질체의 제조.
- [1024] 2-(7-(3-시아노-4-메톡시벤질옥시))-2,3-디히드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-1-일)아세트산의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.52에 보고된 조건 당 체류 시간이 18.9 분인 단리된 거울상이성질체로서 기재됨)로부터, 표제 화합물을 실시예 1.26에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.
- LCMS m/z = 411.2
- [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.32-2.41 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.31 (dd, J = 16.8, 3.9 Hz, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H).
- [1025]
- [1026] 실시예 2: 직접 cAMP 측정을 위한 균일 시간-분해 형광 (HTRF®) 검정
- [1027] 화합물은 직접 cAMP 측정 (문헌 [Gabriel *et al.*, Assay and Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003])을 위한 HTRF® 검정을 이용하여 S1P1 수용체 (예를 들어, 인간 S1P1 수용체)의 효능제에 대해 스크리닝 하고, 제조한 CHO-K1 세포는 S1P1로 안정하게 형질감염시켰다. CHO-K1 세포는 ATCC® (버지니아주 매너시스 소재; 카탈로그 # CCL-61)로부터 입수하였다. S1P1 수용체의 효능제는 직접 cAMP 측정을 위한 HTRF® 검정에서 cAMP 농도를 감소시키는 화합물로서 검출되었다. HTRF® 검정은 또한 S1P1 수용체 효능제에 대한 EC₅₀ 값을 측정하기 위해 사용되었다.
- [1028] 검정의 원리: HTRF® 검정 키트를 시스바이오-유에스, 인크. (매사추세츠주 베드포드 소재; 카탈로그 # 62AM4PEC)로부터 구매하였다. 키트에 의해 지지되는 HTRF® 검정은 CHO-K1 세포에 의해 생성되는 내인성 cAMP와 염료 d2로 표지된 추적자 cAMP 사이에서의 경쟁적 면역검정법이다. 추적자 결합은 크립테이트로 표지된 모노클로날 항-cAMP 항체에 의해 시각화된다. 특정 신호 (즉, 형광 공명 에너지 전달, FRET)는 표준 또는 샘플에서 비표지된 cAMP의 농도에 반비례한다.
- [1029] 표준 곡선: 검정에 포함된 표준 (0.17 내지 712 nM cAMP)의 형광 비율 (665 nm/620 nm)을 계산하고, 키트 제조사의 지시에 따라 cAMP 표준 곡선을 제작하는 데 이용하였다. 샘플 (시험 화합물 또는 화합물 완충액)의 형광 비율을 계산하고, cAMP 표준 곡선을 참조하여 각각의 cAMP 농도를 추론하는 데 이용하였다.
- [1030] 검정의 설정: HTRF® 검정은 본질적으로 키트 제조사의 지시에 따라 2-단계 프로토콜을 이용하여 384-웰 플레이

트 포맷 (프록시플레이트; 퍼킨엘머, 캘리포니아주 프리몬트 소재; 카탈로그 # 6008280)으로 각 웰 당 총 20 μ L 부피로 수행하였다. IBMX (250 μ M) 및 킬리프람 (20 μ M) (포스포디에스테라제 억제제; 시그마-알드리치, 미조리주 세인트 루이스 소재; 각각 카탈로그 # 15879 및 카탈로그 # R6520)으로 보충된, 염화칼슘 및 염화마그네슘을 함유한 인산염 완충 염수 (PBS+; 인비트로젠, 캘리포니아주 칼스배드 소재; 카탈로그 # 14040) 5 μ L 중 1500개 재조합 CHO-K1 세포를 각각의 실험 웰에 옮기고, 이어서 화합물 완충액 (NKH477 (수용성 포르스콜린 유도체; 시그나젠 레보리토리즈, 메릴랜드주 게이터스버그 소재; 카탈로그 # PKI-NKH477-010) 10 μ L로 보충된 PBS+) 5 μ L 중 시험 화합물 또는 화합물 완충액 5 μ L를 옮겼다. 이어서, 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 키트 제조사의 지시에 따라 용해 완충액 중 cAMP-d2 접합체 5 μ L 및 용해 완충액 중 크립테이트 접합체 5 μ L를 각각의 웰에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 더 인큐베이션하고, 그 후에 검정 플레이트를 판독하였다.

[1031] 검정 판독: HTRF® 판독은 페라스타(PHERAstar) (비엠펜 랩테크 인크., 노스 캐롤라이나주 더럼 소재) 또는 엔비전(EnVision)™ (퍼킨엘머, 캘리포니아주 프리몬트 소재) 마이크로플레이트 리더를 이용하여 수행하였다.

[1032] 본 발명의 특정 화합물 및 그의 상응하는 활성값을 하기 표 B에 나타냈다.

[1033] <표 B>

화합물 번호	EC ₅₀ S1P1 (HTRF®)
4	321 pM
6	239 pM
10	11 pM
11	5.2 nM
14	6.3 nM

[1034]

[1035] 본 발명의 특정 다른 화합물은 상기 검정에서 약 11 pM 내지 약 6.3 nM 범위의 활성값을 가졌다.

[1036] 실시예 3: S1P3 수용체에 대한 효능제 활성을 위한 세포적/기능적 Ca²⁺ 검정

[1037] 본 발명의 화합물은 mRNA 분석에 기초하여, 내인적으로 S1P3 (우세), S1P2 및 S1P5 수용체를 발현시키되, S1P1 또는 S1P4 수용체는 발현시키지 않는 인간 신경모세포종 세포주를 검정에 이용함으로써 S1P3 수용체에 대해 효능제 활성을 갖지 않거나 또는 실질적으로 갖지 않는 것으로 나타날 수 있다 (문헌 [Villullas *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, 73:215-226, 2003]). 이들 중, S1P3 및 S1P2 수용체는 세포내 칼슘 증가와 함께 효능제, 예컨대 S1P에 반응한다. 시험 화합물에 반응하여 증가하지 않거나 또는 실질적으로 증가하지 않는 세포내 칼슘은 S1P3 수용체에 대해 효능제 활성을 나타내지 않거나 또는 실질적으로 나타내지 않는 시험 화합물을 지시한다. 이러한 검정은 통상적으로, 예를 들어 캘리포 라이프사이언스 (메사추세츠주 홉킨턴 소재)에 의해 수행될 수 있다.

[1038] 검정: 인간 신경모세포종 세포를 세척하고, 생리학적 완충액 중에 재현탁시켰다. 이어서, 세포를 세포내 칼슘을 측정하는 염료와 함께 로딩한다. S1P는 참조 효능제로서 사용된다. S1P 또는 시험 화합물의 첨가 후, 적어도 60 초 동안 매 2초마다 485 nm 여기 / 525 nm 방출에서 형광을 측정한다. 이어서, 칼슘 이온운반체 A23187을 내부 양성 대조군으로서 첨가한다.

[1039] 실시예 4: 말초 림프구 저하 (PLL) 검정에서 화합물의 효과

[1040] 본 발명의 화합물은 말초 림프구 저하 (PLL)를 유도하는 것으로 나타날 수 있다.

[1041] A. 마우스 PLL 검정

[1042] 동물: 수컷 BALB/c 마우스 (찰스 리버 레보리토리즈, 메사추세츠주 윌밍턴 소재)를 케이지 당 4 마리씩 하우징하고, 음식 (하를란 테크라드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 하면서, 12 시간:12 시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)에 있는 습도-제어 (40 내지 60%) 및 온도-제어 (68 내지 72°F) 설비에서 유지하였다. 마우스를 시험 이전에 동물 설비에 1 주 습관화시켰다.

[1043] PLL 검정: 마우스에 화합물 2 또는 투여 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스)을 총 부피 10 mL/kg으로 경구 투여하였다. 말초 혈액 샘플을 투여 후 5 시간에 수집하였다. 마우스를 이소플루란으로 마취시키고, 혈액을 심장 천자를 통해 수집하였다. 림프구 수를 포함한 완전 세포 수 (CBC)를 셀-다인® 3700 (애보트 레보리토리

즈, 일리노이주 애보트 파크 소재) 기기를 이용하여 수득하였다. 결과를 도 11에 나타냈고, 여기서 말초 혈액 림프구 (PBL) 수는 5 시간 군으로 나타낸다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 PBL 수의 감소는 활성을 나타내거나 또는 말초 림프구 저하를 유도하는 시험 화합물을 지시한다. 화합물 2가 마우스에서 PBL 저하 (림프구감소증) 유도에 대해 활성을 나타낸다는 것이 도 11의 검사로부터 명백하다.

[1044] B. 래트 PLL 검정

[1045] 동물: 수컷 스프라그-돌리 래트 (찰스 리버 래보러토리즈, 캘리포니아주 홀리스터 소재)를 하우징하고, 음식 (하틀란 테크라드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 하면서, 12 시간:12 시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)에 있는 습도 (40 내지 60%) 및 온도 (68 내지 72°F) 제어 설비에서 유지하였다. 래트를 시험 이전에 동물 설비에 (대략) 1 주 습관화시켰다.

[1046] PLL 검정: 래트에 HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리된 제1 거울상이성질체 (체류 시간: 실시예 1.3에서 보고된 조건 당 15 분) 또는 투여 비히클 (40% 히드록시프로필-시클로덱스트린 (HPCD))의 1 mg/kg을 총 부피 1 mL/kg으로 정맥내 투여하였다. 말초 혈액 샘플을 투여 후 5 시간에 수집하였다. 혈액을 유지 도관을 통해 수집하였다. 림프구 수를 포함한 완전 세포 수 (CBC)를 셀-다인® 3700 (애보트 래보러토리즈, 일리노이주 애보트 파크 소재) 기기를 이용하여 수득하였다. 결과를 도 12에 나타냈고, 여기서 말초 혈액 림프구 (PBL) 수는 5 시간 군으로 나타낸다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 PBL 수의 감소는 활성을 나타내거나 또는 말초 림프구 저하를 유도하는 시험 화합물을 지시한다. HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후에 단리된 제1 거울상이성질체가 래트에서 PBL 저하 (림프구감소증) 유도에 대해 활성을 나타낸다는 것이 도 12의 검사로부터 명백하다.

[1047] 유사하게, 래트에 HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리된 제2 거울상이성질체 (체류 시간: 실시예 1.3에서 보고된 조건 당 18 분) 또는 투여 비히클 (40% 히드록시프로필-시클로덱스트린 (HPCD))의 1 mg/kg을 총 부피 1 mL/kg으로 정맥내 투여하였다. 말초 혈액 샘플을 투여 후 5 시간에 수집하였다. 혈액을 유지 도관을 통해 수집하였다. 림프구 수를 포함한 완전 세포 수 (CBC)를 셀-다인® 3700 (애보트 래보러토리즈, 일리노이주 애보트 파크 소재) 기기를 이용하여 수득하였다. 결과를 도 13에 나타냈고, 여기서 말초 혈액 림프구 (PBL) 수는 5 시간 군으로 나타낸다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 PBL 수의 감소는 활성을 나타내거나 또는 말초 림프구 저하를 유도하는 시험 화합물을 지시한다. HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후에 단리된 제2 거울상이성질체가 래트에서 PBL 저하 (림프구감소증) 유도에 대해 활성을 나타낸다는 것이 도 13의 검사로부터 명백하다.

[1048] 실시예 5: 실험적 자가면역성 뇌척수염 (EAE)에 대한 화합물의 효과

[1049] 본 발명의 화합물은 다발성 경화증에 대한 동물 모델인 실험적 자가면역성 뇌척수염 (EAE)에서 치료학적 효능을 갖는 것을 나타냄으로써, 다발성 경화증에서 치료학적 효능을 가짐을 나타낼 수 있다. 특정의 예시적인 확립 모델에서, EAE는 미엘린 회소돌기아교세포 당단백질 (MOG) 펩티드의 주사에 의해, 미엘린 염기성 단백질 (MBP)의 주사에 의해, 또는 단백질질 단백질 (PLP) 펩티드의 주사에 의해 설치류에서 유도된다.

[1050] A. 마우스 내 MOG-유도성 EAE

[1051] 동물: 암컷 C57BL/6 마우스 (연구 시작 시, 8 내지 10 주령) (잭슨 래보러토리, 메인주 바 하버 소재)를 케이지 당 4 마리씩 하우징하고, 음식 (하틀란 테크라드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 하면서, 12 시간:12 시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)에 있는 습도-제어 (40 내지 60%) 및 온도-제어 (68 내지 72°F) 시설에서 유지하였다. 마우스를 시험 이전에 동물 설비에 1 주 습관화시켰다.

[1052] EAE의 유도: 마우스를 4 mg/mL의 열사멸된 미코박테륨 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)을 함유한 완전 프로인트 아주반트와 1:1 유화시킨 총 100 μ g의 MOG₃₅₋₅₅ 펩티드로 후검 당 50 μ L로 피하 면역화시켰다. 또한, 면역화 당일 및 48 시간 후에 200 ng의 페르투시스 독소를 마우스에 복강내 투여하였다.

[1053] 임상 점수화: 질환 증상의 증증도를 하기와 같이 (증증도가 증가하는 순서로) 점수화하였다: 0 = 정상; 1 = 늘어진 꼬리 또는 후방 하지 약함; 2 = 늘어진 꼬리 및 사지 약함 / 2개 이상의 하지 약함; 3 = 중증의 사지 약함 또는 단일 사지 마비; 4 = 2개 이상의 사지 마비; 5 = 사망.

[1054] 약물 처리: 마우스에 비히클 또는 시험 화합물을, 제3일부터 제21일까지 1일 1회 경구 투여하였다. 투여 부피는 5 mL/kg이었다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다. 마우스를 매일 칭량하였다. 제7일부터 매일 질환 증상에 대해 마우스를 모니터링하였다. 제21일에 마지막 투

여 후, 질환 진행을 추가 2 주 동안 매일 모니터링하였다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 질환 증상 중증도의 감소는 EAE에서 치료학적 효능을 나타내는 시험 화합물을 지시한다.

[1055] B. 마우스 내 PLP-유도성 EAE

[1056] 동물: 암컷 SJL/J 마우스 (연구 시작 시, 8 내지 10주령) (잭슨 래보러토리, 메인주 바 하버 소재)를 케이지 당 4 마리씩 하우징하고, 음식 (하틀란 테크라드 웨스턴 리서치, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 하면서, 12 시간:12 시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)에 있는 습도-제어 (40 내지 60%) 및 온도-제어 (68 내지 72°F) 설비에서 유지하였다. 마우스를 시험 이전에 동물 설비에 1 주 습관화시켰다.

[1057] EAE의 유도: 마우스를 4 mg/mL의 열사멸된 미코박테륨 투베르쿨로시스를 함유한 완전 프로인트 아주반트와 1:1 유화시킨 100 µg의 PLP₁₃₉₋₁₅₁ 펩티드로 피하 면역화시켰다. 또한, 면역화 당일 200 ng의 페르투스 독소를 마우스에 정맥내 투여하였다.

[1058] 임상 점수화: 질환 증상의 중증도를 하기와 같이 (중증도가 증가하는 순서로) 점수화하였다: 0 = 정상; 1 = 늘어진 꼬리 또는 후방 하지 약함; 2 = 늘어진 꼬리 및 사지 약함 / 2개 이상의 사지 약함; 3 = 중증의 사지 약함 또는 단일 하지 마비; 4 = 2개 이상의 사지 마비; 5 = 사망.

[1059] 약물 처리: 마우스에 비히클 또는 시험 화합물을, 제3일부터 제21일까지 1일 1회 경구 투여하였다. 투여 부피는 5 mL/kg이었다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다. 마우스를 매일 칭량하였다. 제7일부터 매일 질환 증상에 대해 마우스를 모니터링하였다. 제21일에 마지막 투여 후, 질환 진행을 추가 2주 동안 매일 모니터링하였다.

[1060] C. 래트 내 MBP-유도성 EAE

[1061] 동물: 수컷 루이스 래트 (연구 시작 시 325-375 g) (하틀란, 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 케이지 당 2 마리씩 하우징하고, 음식 (하틀란 테크라드 웨스턴 리서치, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 하면서, 12 시간:12 시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)에 있는 습도-제어 (30 내지 70%) 및 온도-제어 (20 내지 22°C) 설비에서 유지하였다. 래트를 시험 이전에 동물 설비에 1 주 습관화시켰다. 연구 동안, 래트를 매일 칭량한 후, 오전 11시에 임상 점수화하였다.

[1062] EAE의 유도: 미엘린 염기성 단백질 (MBP; 기니아 피그)을 1 mg/mL의 농도로 멸균 염수 중에 용해시키고, 이어서 완전 프로인트 아주반트 (1 mg/mL)와 1:1 유화시켰다. 상기 에멀전 50 µL를 각각의 래트 당 양쪽 뒷발 내로 발바닥내 (ip1) 주사로 투여하였고, 래트 당 총 주사된 부피는 100 µL이고, 래트 당 총 용량은 MBP 50 µg이었다.

[1063] 임상 점수화: 질환 증상의 중증도는 체중 칭량 후 및 약물 투여 전에 매일 점수화하였다. 질환 증상의 중증도를 하기와 같이 (중증도가 증가하는 순서로) 점수화하였다: 0 = 정상; 1 = 꼬리 또는 사지 약함; 2 = 꼬리 및 사지 약함; 3 = 중증의 후방 사지 약함 또는 단일 사지 마비; 4 = 꼬리 색조의 손실 및 2개 이상의 사지 마비; 5 = 사망.

[1064] 약물 처리: 연구 지속기간 동안, 임상 점수화 후 제0일 및 그 후 매일 MBP 주사 1 시간 전에 비히클 또는 시험 화합물을 래트에 경구 투여하였다. 투여 부피는 5 mL/kg이었다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 질환 증상 중증도의 감소는 EAE에서 치료학적 효능을 나타내는 시험 화합물을 지시한다.

[1065] 실시예 6: 제I형 당뇨병에 대한 화합물의 효과

[1066] 본 발명의 화합물은 제I형 당뇨병에 대한 동물 모델, 예컨대 마우스에서의 시클로포스파미드-유도성 제I형 당뇨병을 이용하여 제I형 당뇨병에서 치료학적 효능을 가짐을 나타낼 수 있다.

[1067] 동물: 실험 개시 이전에, 기준 혈액 글루코스는 9 내지 10주령 암컷 NOD/Ltj 마우스 (잭슨 래보러토리, 메인주 바 하버 소재)로부터 측정하여, 이들이 정상혈당성 (혈액 글루코스가 80-120 mg/dL임)임을 확실하게 하였다. 혈액 글루코스는 원터치® 울트라® 미터 및 시험 용지 (라이프스캔, 캘리포니아주 밀피타스 소재)를 이용하여 꼬리 출혈로부터 측정하였다.

[1068] 제I형 당뇨병의 시클로포스파미드 유도: 제0일 및 제14일에, 정상혈당성 NOD 마우스를 0.9% 염수 중에 용해된 4 mg 시클로포스파미드 일수화물 (200 mg/kg)로 복강내 주사하였다. 마우스가 당뇨병성이면 (혈액 글루코스가

>250 mg/dL임), 이들에게는 제14일에 추가 용량의 시클로포스파미드를 투여하지 않는다.

[1069] 약물 처리: 마우스에 비히클 또는 시험 화합물을, 제0일부터 제25일까지 1일 1회 경구 투여하였다. 화합물을 소니케이터를 이용하여 0.5% 메틸 셀룰로스 비히클 중에 현탁시켜 균일한 현탁액을 확실하게 하였다. 마우스를 매주 2회 칭량하고, 체중에 따라 투여하였다. 투여 부피는 5 mL/kg이었다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다. 혈액 글루코스를 매주 2회 측정하였다. 제25일에 투여를 완결한 후, 마우스를 계속 모니터링하고, 3주 동안 매주 1회 혈액 글루코스를 측정하였다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 정상혈당의 축진은 제1형 당뇨병에서 치료학적 효능을 나타내는 시험 화합물을 지시한다.

[1070] 실시예 7: 동종이식편 생존

[1071] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 동물 모델에서 피부 동종이식편의 생존을 연장하는데 있어 치료학적 효능을 갖는 것을 나타냄으로써 동종이식편 생존의 연장에 있어 치료학적 효능을 갖는 것으로 나타낼 수 있다.

[1072] 동물: 암컷 Balbc/J 마우스 (연구 시작 시, 6 내지 7주령) (잭슨 래보라토리, 메인주 바 하버 소재)를 케이지당 4 마리씩 하우징하고, 음식 (하틀란 테크라드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 하면서, 12 시간:12 시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)에 있는 습도-제어 (40 내지 60%) 및 온도-제어 (68 내지 72°F) 설비에서 유지하였다. 마우스를 시험 이전에 동물 설비에 1 주 습관화시켰다. 암컷 C57BL/6 마우스 (연구 시작 시, 8 내지 10주령) (잭슨 래보라토리, 메인주 바 하버 소재)를 유사하게 하우징하고 유지하였다. 마우스를 시험 이전에 동물 설비에 1 주 습관화시켰다.

[1073] 피부 동종이식편: Balbc/J 및 C57BL/6 마우스를 피부 동종이식편 이식 모델에서, 각각 공여자 및 수용자로서 이용하였다. 공여자 Balbc/J 마우스를 마취시키고, 0.5 cm - 직경의 복부 피부 전체 두께 영역을 수술로 제거하였다. Balbc/J 마우스로부터 얻은 피부 이식편을 마취된 수용자 C57BL/6 마우스의 등 부위로 봉합하였다. 봉합된 동종이식편을 7일 동안 바셀린 거즈 및 볼스터 드레싱으로 덮어두었다. 동종이식된 마우스를 각각 8 마리 마우스의 8개 군으로 분할하였다.

[1074] 임상 점수화: 피부 동종이식편을 검사하고, 거부반응 시까지 디지털 영상을 매일 기록하였으며, 상기 거부 반응은 이식편의 80% 초과가 괴사한 제1일로서 정의된다. 거부된 이식편의 조직학적 분석을 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)-착색된 부분에서 수행하였다. 임의의 관련 연구에서, 이식 후 제5일에 말초림프절 및 비장으로부터 단리된 림프구를 유세포 검정법에 의해 계수하고 활성화 마커 (예를 들어, T-세포 활성화 마커)에 대해 특징화한다. 또한 제5일에, 이식편을 이식된 수용자로부터 제거하고, 작은 단편으로 절단하고, 콜라게나제로 분해시키고, 피콜-파크 (파마시아 바이오테크, 스웨덴 읍살라 소재) 상에서 침강시켜 이식편-침윤성 림프구를 단리시키며, 이를 유세포 검정법에 의해 계수하고 활성화 마커 (예를 들어, T-세포 활성화 마커)에 대해 특징화한다. 제5일에 이식편의 조직학적 분석을 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)-착색된 부분에 대해 수행할 수 있다.

[1075] 약물 처리: 마우스에 비히클 또는 시험 화합물을, 이식일로부터 연구 종료일까지, 예를 들어 제14일, 제21일 또는 제28일까지 1일 1회 경구 투여하였다. 투여 부피는 5 mL/kg이었다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 피부 동종이식편 거부 반응의 시간 지연은 피부 동종이식편 생존의 연장에서 치료학적 효능을 나타내는 시험 화합물을 지시한다.

[1076] 실시예 8: 결장염에 대한 화합물의 효과

[1077] 본 발명의 화합물은 결장염에 대한 동물 모델을 이용하여 결장염에서 치료학적 효능을 갖는 것으로 나타낼 수 있다. 적합한 동물 모델은 당업계에 공지되어 있다 (문헌 [Boismenu *et al.*, *J. Leukoc. Biol.*, 67:267-278, 2000]). 결장염에 대한 제1의 예시적 동물 모델은 트리니트로벤젠술포산 (TNBS)-유도성 결장염이고, 이는 크론병에서의 발견과 유사한 임상적 및 조직병리학적 발견을 나타낸다 (문헌 [Neurath *et al.*, *J. Exp. Med.*, 182:1281-1290, 1995]; [Boismenu *et al.*, *J. Leukoc. Biol.*, 67:267-278, 2000]). 결장염에 대한 제2의 예시적 동물 모델은 텍스트란 술페이트 나트륨 (DSS)-유도성 결장염이고, 이는 궤양성 결장염에서의 발견과 유사한 임상적 및 조직병리학적 발견을 나타낸다 (문헌 [Okayasu *et al.*, *Gastroenterology*, 98:694-702, 1990]; [Boismenu *et al.*, *J. Leukoc. Biol.*, 67:267-278, 2000]). 화합물은, 예를 들어 잭슨 래보라토리 (메인주 바 하버 소재)에 의해 적어도 DSS-유도성 결장염 및 TNBS-유도성 결장염에서의 효능에 대해 통상적으로 시험될 수 있다.

[1078] A. 결장염에 대한 마우스 모델

- [1079] 동물: 수컷 BALB/c 마우스 (연구 시작 시, 6주령) (잭슨 래보러토리, 메인주 바 하버 소재)를 케이지 당 4 마리씩 하우징하고, 음식 (하를란 테크라드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 하면서, 12 시간:12 시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)에 있는 습도-제어 (40 내지 60%) 및 온도-제어 (68 내지 72°F) 설비에서 유지하였다. 마우스를 시험 이전에 동물 설비에 1 주 습관화시켰다.
- [1080] 결장염의 TNBS 유도: 마우스를 기준 체중에 대해 칭량하고, 그 후에 그 날 오후 6:15에 시작하여 단식시킨 다음 소동하였다 (제0일). 다음날 아침 (제1일) 대략 오전 7:30에 다시 체중을 측정하였다. 마우스를 이소플루란으로 마취시킨 다음, 결장염을 유도하였다. 꼬리에 의해 수직 위치로 유지한 마우스의 항문 내로 완전히 삽입된 삽관 바늘 (22 g, 1.5 인치)을 이용하여 50% 에탄올 중 TNBS 약 150 mg/kg (150 μ L의 부피)을 결장내 주사하여 마우스에서 결장염을 유도하였다. 마우스를 추가 30 초 동안 수직으로 유지하여, 철저히 흡수시키고 누출을 최소화하고, 그 후에 마우스를 그의 케이지로 돌려보냈다. 이어서, 대략 14 시간의 단식을 진행한 후에 마우스에게 음식을 공급하였다. 그 후 매일 아침마다 마우스를 칭량하였다. 대조군 실험에서는, 동일한 프로토콜을 이용하여 마우스에게 50% 에탄올만을 투여하였다.
- [1081] 약물 처리: 약물 처리를 제2일에 시작하였다. 마우스에 비히클 또는 시험 화합물을 제2일부터 실험의 종료일, 예를 들어 제7일, 제14일 또는 제21일까지 1일 1회 경구 투여하였다. 투여 부피는 5 mL/kg이었다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다.
- [1082] 임상 점수화: 실험의 종료시, 결장을 추출하고 측정하였다. 마우스를 CO₂로 안락사시키고, 결장을 항문부터 맹장까지 제거하였다. 절개된 결장은 전체 길이, 항문에서부터 염증 영역의 종료 지점까지의 길이, 및 염증 (환부) 영역의 길이에 대해 측정하였다. 측정 후, 결장의 배설물을 염수로 플러싱하여 제거한 다음, 더 철저히 제거하기 위해 결장을 절단하여 개방하였다. 이어서, 결장을 칭량하고, 중성의 완충 포르말린 (NBF; 10% 포르말린, pH 6.7-7.0)에서 보존하였다. 결장 조직을 파라핀 중에 포매시키고, 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)-착색된 부분에 대해 가공하였다. 질환 증상의 중증도를 착색된 부분으로부터 하기와 같이 조직학적으로 점수화하였다: 0 = 염증의 증거 없음; 1 = <10%의 고배율 시야에서 보여지는 침윤을 갖는 저수준의 백혈구 침윤, 및 구조적 변화 없음; 2 = 10% 내지 25%의 고배율 시야에서 보여지는 침윤을 갖는 중간 수준의 백혈구 침윤, 및 크립트 신장, 및 점막층 너머로 확장하지 않은 장 벽의 비후, 및 궤양 없음; 3 = 25% 내지 50%의 고배율 시야에서 보여지는 고수준의 백혈구 침윤, 및 크립트 신장, 및 점막층 너머의 침윤, 및 장 벽의 비후, 및 표재성 궤양; 4 = >50%의 고배율 시야에서 보여지는 현저한 정도의 전벽 백혈구 침윤, 및 신장되고 뒤튼린 크립트, 및 장 벽의 비후, 및 광범위한 궤양. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 질환 증상 중증도의 감소는 결장염에서 치료학적 효능을 나타내는 시험 화합물을 지시한다.
- [1083] B. 결장염에 대한 래트 모델
- [1084] 동물: 수컷 위스타 래트 (연구 시작시, 175-200 g) (찰스 리버 래보러토리즈, 메사추세츠주 월밍턴 소재)를 케이지 당 2 마리씩 하우징하고, 음식 (하를란 테크라드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 하면서, 12 시간:12 시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)에 있는 습도-제어 (40 내지 60%) 및 온도-제어 (68 내지 72°F) 설비에서 유지하였다. 마우스를 시험 이전에 동물 설비에 1 주 습관화시켰다.
- [1085] 결장염의 TNBS 유도: 래트를 기준 체중에 대해 칭량하고, 그 후에 그 날 오후 6:15에 시작하여 단식시킨 다음 소동하였다 (제0일). 다음날 아침 (제1일) 대략 오전 7:30에 다시 체중을 측정하였다. 래트를 이소플루란으로 마취시킨 다음 결장염을 유도하였다. 꼬리에 의해 수직 위치로 유지한 래트의 항문 내로 8 cm 삽입된 조립 삽관 바늘 (7.5 Fr 배꼽 도관 및 14 g 허브)을 이용하여 50% 에탄올 중 TNBS 약 60 mg/kg (500 μ L의 부피)을 결장내 주사하여 래트에서 결장염을 유도하였다. 래트를 추가 30 초 동안 수직으로 유지하여, 철저히 흡수시키고 누출을 최소화하고, 그 후에 래트를 그의 케이지로 돌려보냈다. 그 다음, 대략 14 시간의 단식을 진행한 후에 래트에게 음식을 공급하였다. 그 후 매일 아침마다 래트를 칭량하였다. 대조군 실험에서는, 동일한 프로토콜을 이용하여 래트에게 50% 에탄올만을 투여하였다.
- [1086] 약물 처리: 약물 처리를 제2일에 시작하였다. 래트에 비히클 또는 시험 화합물을, 제2일부터 실험의 종료일, 예를 들어 제7일, 제14일 또는 제21일까지 1일 1회 경구 투여하였다. 투여 부피는 5 mL/kg이었다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다.
- [1087] 임상 점수화: 실험의 종료시, 결장을 추출하고 측정하였다. 래트를 CO₂로 안락사시키고, 결장을 항문부터 맹장까지 제거하였다. 절개된 결장은 전체 길이, 항문에서부터 염증 영역의 종료 지점까지의 길이, 및 염증 (환부)

영역의 길이에 대해 측정하였다. 측정 후, 결장의 배설물을 염수로 씻어내어 제거한 다음, 더 철저히 제거하기 위해 결장을 절단하여 개방하였다. 이어서, 결장을 칭량하고, 중성의 완충 포르말린 (NBF; 10% 포르말린, pH 6.7-7.0)에서 보존하였다. 결장 조직을 파라핀에 포매시키고, 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)-착색된 부분에 대해 가공하였다. 질환 증상의 중증도를 착색된 부분으로부터 하기와 같이 조직학적으로 점수화하였다: 0 = 염증의 증거 없음; 1 = <10%의 고배율 시야에서 보여지는 침윤을 갖는 저수준의 백혈구 침윤, 및 구조적 변화 없음; 2 = 10% 내지 25%의 고배율 시야에서 보여지는 침윤을 갖는 중간 수준의 백혈구 침윤, 및 크립트 신장, 및 점막층 너머로 확장하지 않은 장 벽의 비후, 및 궤양 없음; 3 = 25% 내지 50%의 고배율 시야에서 보여지는 고수준의 백혈구 침윤, 및 크립트 신장, 및 점막층 너머의 침윤, 및 장 벽의 비후, 및 표재성 궤양; 4 = >50%의 고배율 시야에서 보여지는 현저한 정도의 전벽 백혈구 침윤, 및 신장되고 뒤틀린 크립트, 및 장 벽의 비후, 및 광범위한 궤양. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 질환 증상 중증도의 감소는 결장염에서 치료학적 효능을 나타내는 시험 화합물을 지시한다.

[1088] 실시예 9: 래트 내 심장 원격측정법에 대한 화합물의 효과

[1089] 동물: 수컷 스프라그-돌리 래트 (수술 시점에서 250 내지 300 g)를 찰스 리버 래보러토리즈 (메사추세츠주 윌밍턴 소재)에 의해 심장 전달 장치 (데이터 사이언스 피지오텔 C50-PXT)를 복막의 공간 내로 이식하고, 압력-감지 도관을 하행 대동맥 내로 삽입하였다. 래트를 1주 이상 회복시켰다. 래트를 개별 케이지에 하우징하고, 음식 (하틀란 테크라드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 하면서, 12 시간:12 시간 명/암 주기 (오전 7:00에 점등)에 있는 습도-제어 (30 내지 70%) 및 온도-제어 (20 내지 22°C) 설비에서 유지하였다. 래트를 시험 이전에 동물 설비에 1 주 습관화시켰다.

[1090] 심혈관 파라미터의 측정: 이식된 전달 장치는 자유롭게 움직이는 의식있는 동물에서 혈압 (수축기, 확장기, 평균 동맥, 맥박), 심박수, 체온 및 운동 활성의 지속적인 측정치를 전달하였다. 상기 데이터를, 데이터사이언스 아트 소프트웨어를 이용하여 평균 1분 내에 데이터를 입력하는 컴퓨터로 고주파를 통해 전달하였다. 정오에 시작하여 다음날 오전 9:00까지 지속되는 21 시간 기간에 걸친 원격측정을 기록하였다. 최대 8 마리 래트를 한번에 시험하고, 동일한 8 마리 래트를 피험자내 설계에서 모든 처리 군에 활용하였다.

[1091] 약물 처리: 래트에게 오후 1:00에 비히클 또는 화합물을 경구로 주사하였다. 전체 연구 (비히클 +3 용량)는 4개의 분리된 시험 세션을 요구하였고, 이는 월요일-목요일 및 목요일-금요일에 일어났다. 각각의 시험 세션 동안, 8 마리 래트를 4개의 처리 군으로 분할하여, 각각의 군은 임의의 주어진 세션에 대해 N = 2를 포함하였다. 래트를 후속적인 시험 세션에서 교차 설계로 재시험하여, 4개의 세션의 종료까지 모든 동물들을 슈도-랜덤 순서로 모두 처리하였고, 각각의 군은 N = 8을 포함하였다.

[1092] 예시적인 서맥 검정: 본 발명의 화합물이 서맥에 대해 활성을 갖지 않거나 또는 실질적으로 갖지 않음을 나타내는 데 래트를 사용할 수 있다는 것이 명백히 예상되었다. 제한이 아니라 설명에 의해서, 래트에게 비히클 또는 시험 화합물을 투여하고, 이어서 심박수를 120 분 기간에 걸쳐 측정하였다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 반응하는 심박수가 감소하지 않거나 또는 실질적으로 감소하지 않은 것은 시험 화합물이 서맥에 대한 활성을 나타내지 않거나 또는 실질적으로 나타내지 않음을 지시한다.

[1093] 실시예 10: 관절염에 대한 화합물의 효과

[1094] 암컷 루이스 래트를 이 연구에 사용하였다. 순응시킨 동물을 이소플루란으로 마취시키고, 제1 콜라겐 주사를 투여하였다 (제0일). 제6일에, 이들을 제2 콜라겐 주사로 다시 마취시켰다. 0.01 N 아세트산 중의 4 mg/mL 용액을 제조함으로써 콜라겐을 제조하였다. 동일한 부피의 콜라겐 및 불완전 프로인트 아주반트를, 상기 물질의 비드를 물에 넣었을 경우 비드의 형태를 유지할 때까지 수동 혼합에 의해 유화시켰다. 각각의 동물에 각 회 당 300 μ L의 혼합물을 투여하고, 등 위의 3개 피하 부위 상에 도포하였다.

[1095] 제0일에 처리 (p.o., q.d., 5 mL/kg의 투여 부피)를 시작하고, 24 시간 간격으로 투여되는 비히클 또는 화합물로 16일 동안 지속하였다. 제0일, 제3일, 제6일 및 제9일 내지 제17일에 래트를 칭량하고, 제9일 내지 제17일에 캘리퍼를 이용하여 발목을 측정하였다.

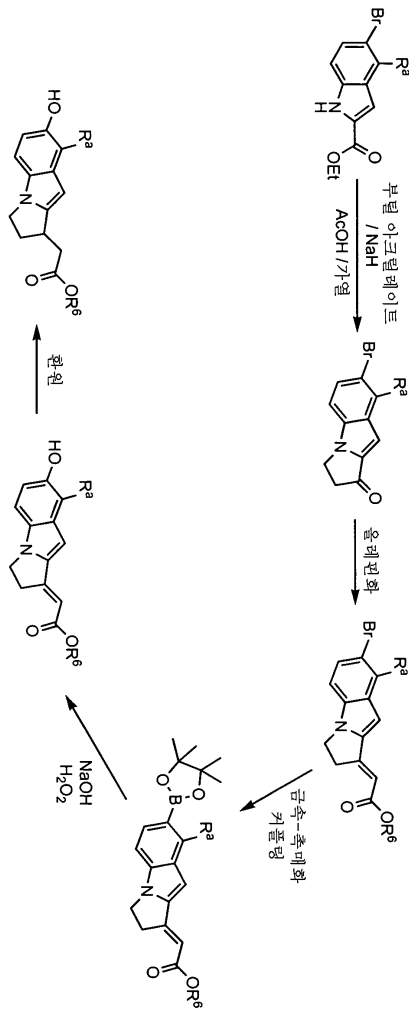
[1096] HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리된 제2 거울상이성질체 (체류 시간: 실시예 1.3에서 보고된 조건 당 18 분)를 0.3, 1 및 3 mg/kg으로 투여하였다. HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후에 단리된 제2 거울상이성질체가 래트에서 평균 발목 직경을 감소시키는 활성을 나타낸다는 것은 도 14의 검사로부터 명백하다. 비히클만 처리된 동물과 비교하여 처리군 동물의 평균 발목 직경의 감소는 화합물 12가 콜라겐-유도성 관절염 검정에서의 치료학적 효능을 나타냄을 지시한다.

[1097]

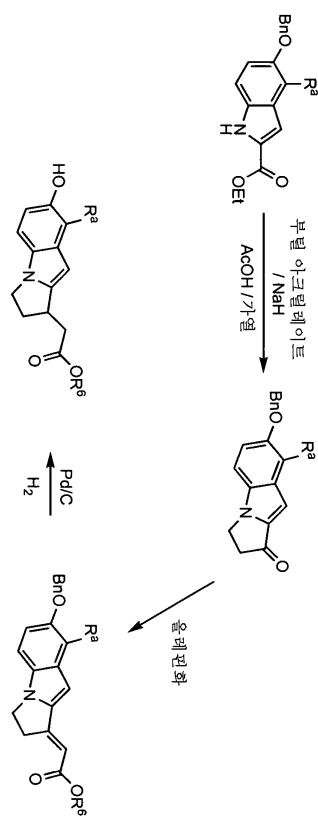
당업자는, 본원에 설명된 예시적인 실시예에 대한 다양한 변형, 부가, 치환 및 변화가 본 발명의 취지를 벗어나지 않고 이루어질 수 있으며, 따라서 이들이 본 발명의 범위내에 있는 것으로 고려됨을 인식할 것이다. 상기 언급된 모든 문헌, 예컨대 이들로 제한되지는 않지만, 인쇄된 공보 및 가 특허 출원 및 정식 특허 출원은 그의 전문이 본원에 포함된다.

도면

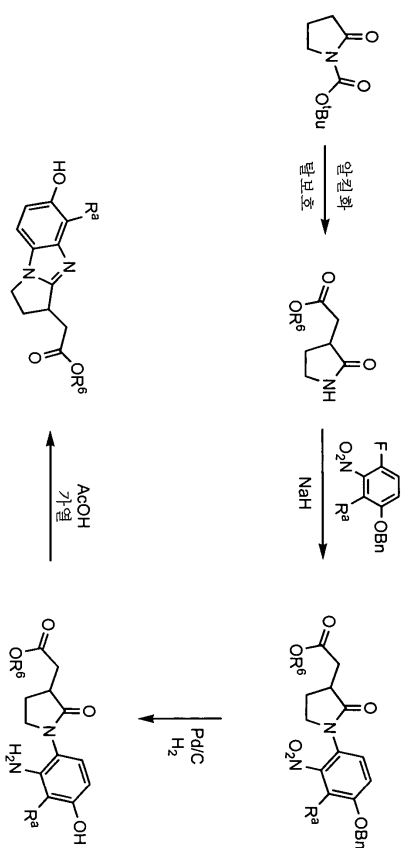
도면1



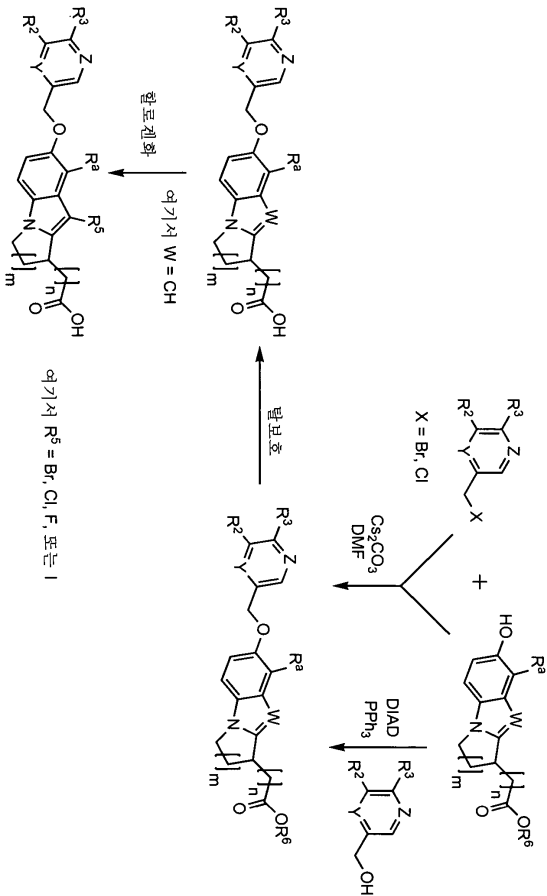
도면2



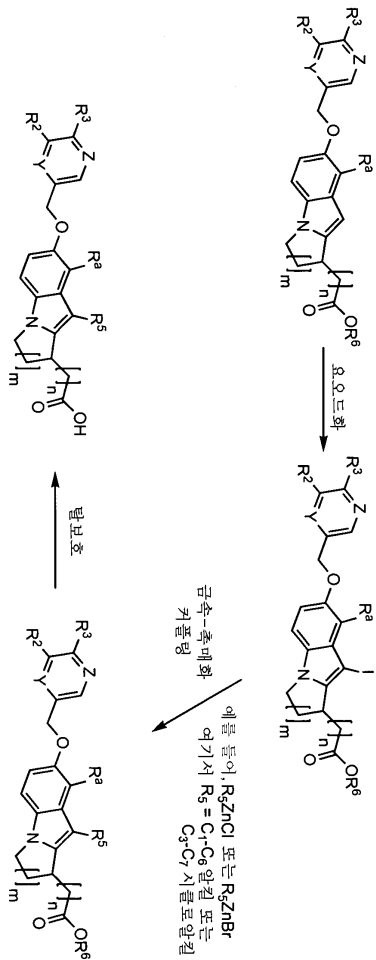
도면3



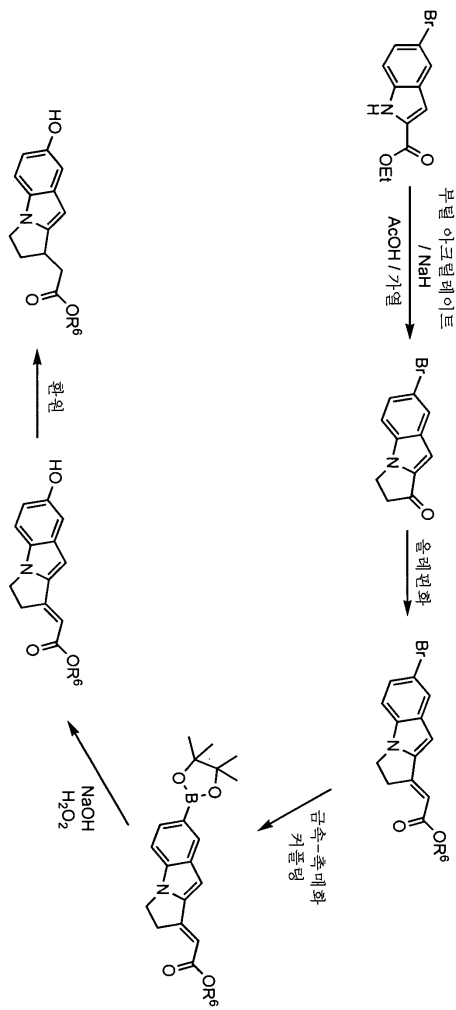
도면4



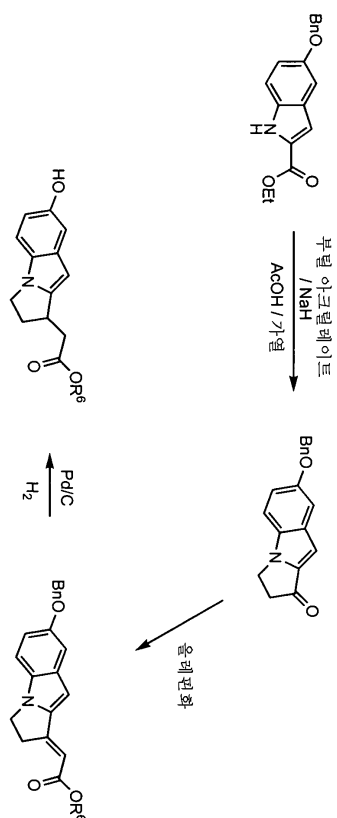
도면5



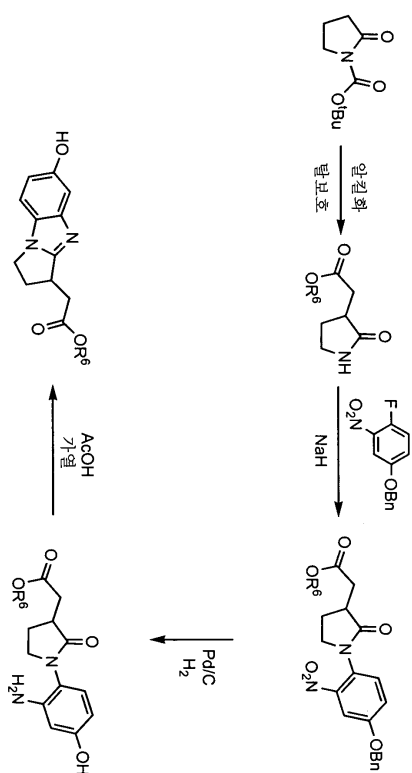
도면6



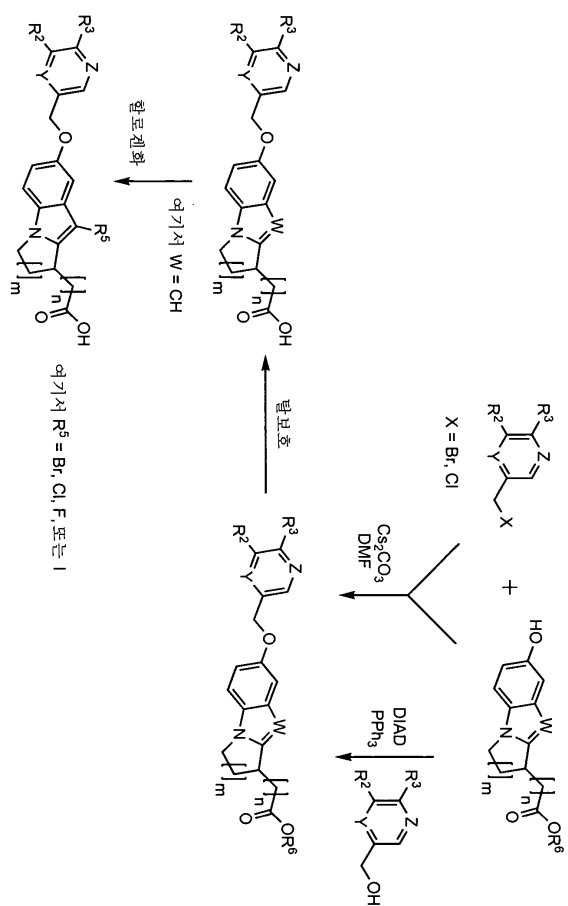
도면7



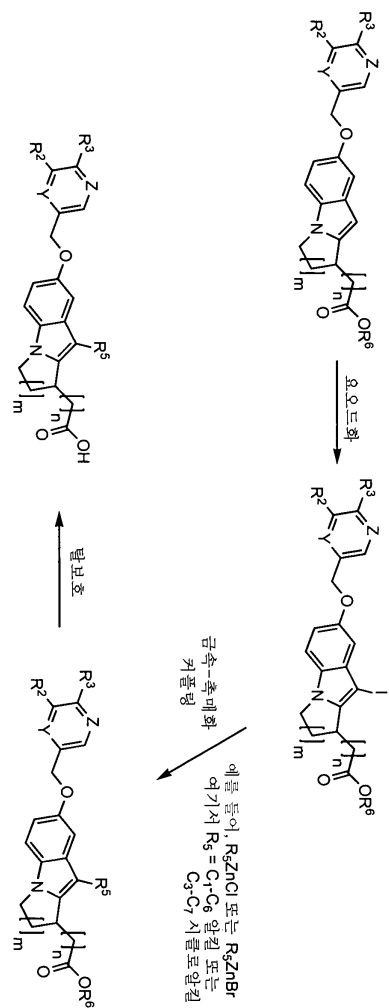
도면8



도면9

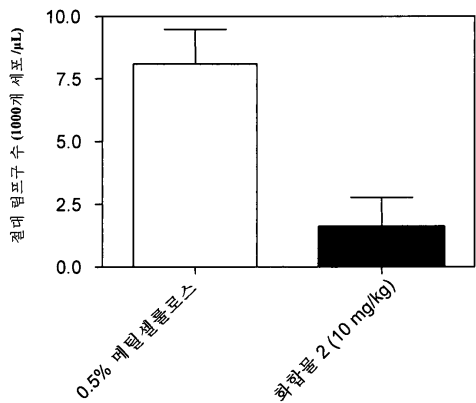


도면10

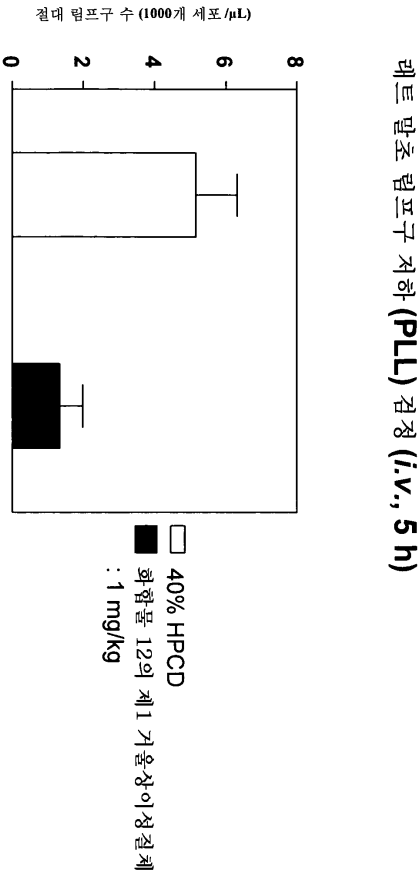


도면11

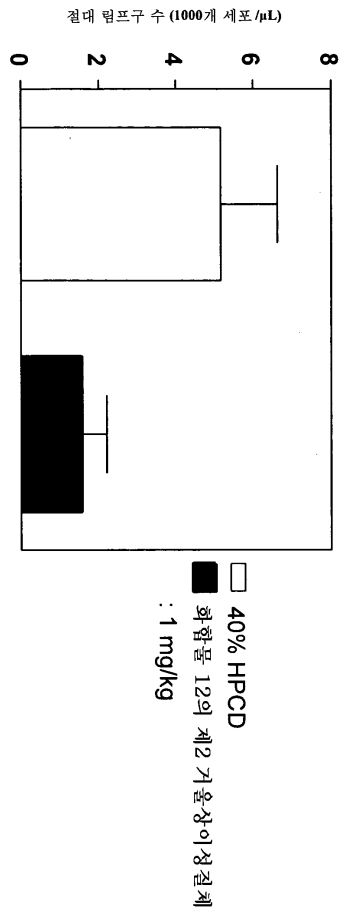
마우스 말초 림프구 저하 (PLL) 검정 (p.o., 5 h)



도면12



도면13



도면14

