



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년04월23일

(11) 등록번호 10-2242742

(24) 등록일자 2021년04월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/06 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7003321
(22) 출원일자(국제) 2014년07월14일
심사청구일자 2019년07월08일
(85) 번역문제출일자 2016년02월05일
(65) 공개번호 10-2016-0030556
(43) 공개일자 2016년03월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/046515
(87) 국제공개번호 WO 2015/009616
국제공개일자 2015년01월22일
(30) 우선권주장
61/846,355 2013년07월15일 미국(US)
61/977,028 2014년04월08일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02012093101 A1

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
아담스, 크리스토퍼
미국 02139 매사추세츠주 캄브리지 테크놀로지 스
퀘어 100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치, 인크.
카파렐리, 마이클 폴
미국 02139 매사추세츠주 캄브리지 테크놀로지 스
퀘어 100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치, 인크.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 23 항

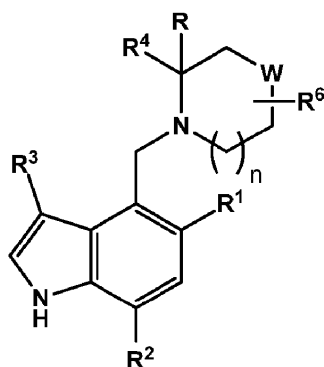
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **피페리딘일 인돌 유도체 및 보체 인자 B 억제제로서 그의 용도**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 본 발명의 화합물을 제작하는 방법, 보체 대체 경로의, 특히 인자 B의 억제제로서 그의 치료 용도를 제공한다. 본 발명은 추가로 약리학적 활성제의 조합물 및 제약 조성물을 제공한다.

<화학식 I>



(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/06 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 417/14 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

에하라, 타케루

미국 02139 유에스 캠프리지 테크놀로지 스쿼어
100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치,
인크.

카르키, 라제쉬리 가네쉬

미국 02139 매사추세츠주 캠프리지 테크놀로지 스
쿼어 100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
서치, 인크.

마이놀피, 넬로

미국 02139 매사추세츠주 캠프리지 테크놀로지 스
쿼어 100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
서치, 인크.

장, 춘

미국 02139 매사추세츠주 캠프리지 테크놀로지 스
쿼어 100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
서치, 인크.

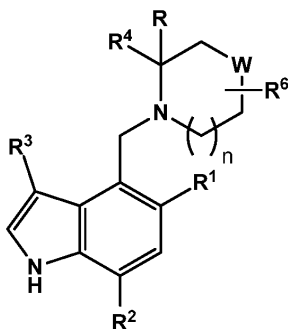
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서

n은 0, 1 또는 2이고;

R은 수소, C₁-C₄알킬, 또는 히드록시C₁-C₄알킬이고;

R¹은 할로젠, 히드록시, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₃-C₆시클로알킬, C₁-C₆알콕시, 할로C₁-C₆알킬, 히드록시C₁-C₆알킬, 아미노C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시C₁-C₆알콕시, C₃-C₆시클로알킬C₁-C₆알콕시, 할로C₁-C₆알콕시, -S(O)_pC₁-C₆알킬, -CH₂NHC(O)C₁-C₄알킬 또는 -OCH₂C(O)R⁷이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R²는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 히드록시C₁-C₆알킬 또는 할로젠이고;

R³은 수소, 할로젠, 시아노, C₁-C₄알킬, 할로C₁-C₄알킬, -CH₂C(O)R⁷, 페닐, 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 0, 1, 또는 2개의 C₁-C₄알킬 기로 치환되고, 여기서 알킬 및 할로알킬은 0 또는 1개의 히드록시로 치환되고;

R⁴는 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 또는 R⁵에 의해 치환되고 할로젠, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 히드록시 C₁-C₄알킬, 히드록시 및 시아노 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 치환기에 의해 추가로 치환되고;

R⁵는 -C(O)R⁸, -CH₂C(O)R⁸, R⁹, -C(O)NHSO₂C₁-C₄알킬, -SO₂NHC(O)C₁-C₄알킬, -SO₂N(H)_m(C₁-C₄알킬)_{2-m}, -SO₂C₁-C₄알킬, 시아노, 할로젠, 히드록시C₁-C₄알킬, 또는 1-4개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 고리 황 또는 산소 원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

W는 0 또는 C(R⁶)₂이고;

각각의 R^6 은 독립적으로 수소, 히드록시, 아미노, 모노- 및 디- C_1 - C_4 알킬아미노, C_1 - C_4 알킬, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 시아노 C_1 - C_4 알킬, 및 C_1 - C_4 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

$C(R^6)_2$ 는 조합되어 3 내지 6개의 고리 원자를 갖는 스피로시클릭 카르보사이클을 형성하고;

R^7 은 히드록시, C_1 - C_4 알콕시, 아미노 또는 모노- 및 디- C_1 - C_4 알킬아미노이고;

R^8 은 히드록시, C_1 - C_4 알콕시, 아미노, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 헤테로사이클이거나; 또는

R^8 은 비치환되거나 또는 할로젠, 히드록시 또는 C_1 - C_4 알킬로 치환된 모노- 및 디- C_1 - C_4 알킬아미노이고;

R^9 는 1 내지 4개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 고리 산소 또는 황 원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 상기 헤테로사이클은 0 내지 2개의 C_1 - C_4 알킬 기에 의해 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, n 이 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, W 가 CHR^6 또는 $C(CH_3)R^6$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, 또는 시클로프로필인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3 이 수소, 할로젠 또는 C_1 - C_4 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

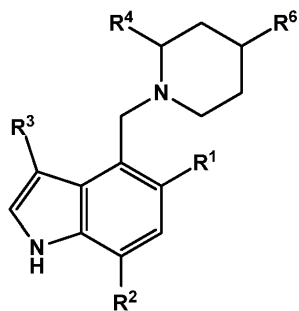
청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3 이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

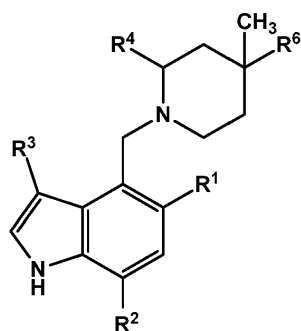
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 IIa 또는 IIb에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IIa>



또는

<화학식 IIb>

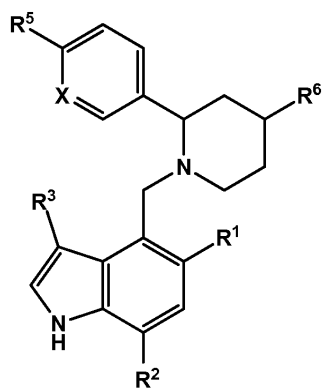


상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁶의 정의는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 9

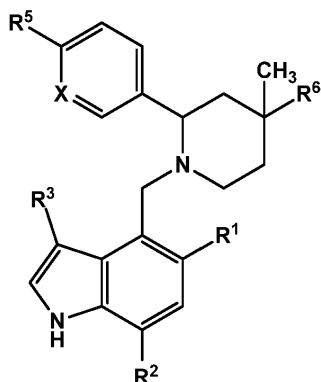
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 IIIa 또는 IIIb에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IIIa>



또는

<화학식 IIIb>



상기 식에서, X는 N 또는 CH이고, R¹, R², R³, R⁵ 및 R⁶의 정의는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, R⁴가 R⁵로 피페리딘 고리에 대해 파라 치환된 피리딘-3-일인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, R⁴가, R⁵로 피페리딘 고리에 대해 파라 치환되고, 플루오로, 메톡시, 히드록시메틸 또는 히드록시로 치환 또는 비치환된 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제11항에 있어서, R⁴가 R⁵로 피페리딘 고리에 대해 파라 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, R⁵가 CO₂H, CONH₂, SO₂NH₂ 또는 테트라졸릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서,

- 1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올;
- 4-((4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌;
- 5,7-디메틸-4-((2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;
- 1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐-피페리딘-4-일)메탄올;
- 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤젠술폰아미드;
- 3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤젠술폰아미드;
- 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤젠술폰아미드;
- 3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤젠술폰아미드;
- 4-((2-(4-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌;
- (1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-2-일)메탄올;
- (4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올;
- 5,7-디메틸-4-((2-(4-(메틸술폰닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;

4-((2-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌;
 1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-아민;
 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
 4-(1-((5-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤즈아미드;
 4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤즈아미드;
 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(1-((5-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 메틸 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트;
 4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-2-플루오로벤조산;
 4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피롤리딘-2-일)벤조산;
 5-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피콜린산;
 4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-3-메톡시벤조산;
 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 5-메톡시-7-메틸-4-((2-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;
 5-메톡시-7-메틸-4-((2-(피리딘-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;
 3-플루오로-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(4-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)모르폴린-3-일)벤조산;
 6-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)니코틴산;
 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-프로폭시피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(4-히드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-3-메틸벤조산;
 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에틸피페리딘-2-일)벤조산;
 2-(4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)아세트산;
 2-(3-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)아세트산;
 5-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)피콜린산;
 2-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)티아졸-4-카르복실산;
 2-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실산;
 3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)아제판-2-일)벤조산;
 4-((2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌;
 4-((2-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌;
 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-1-나프토산;
 1-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)에틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 2-메톡시-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;

2-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)아세트니트릴;
 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 5-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피콜린산;
 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4,4-디메틸피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조니트릴;
 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 4-((4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
 4-(5-히드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-N-메틸-2-페닐피페리딘-4-아민;
 (4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄아민;
 (4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올;
 4-((2-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌;
 3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
 (3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올;
 (4-((2-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-4-에톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌;
 4-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드;
 4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤즈아미드;
 4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N,N-디메틸벤즈아미드;
 (4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)(모르폴리노)메타논;
 N-(2-히드록시에틸)-4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
 4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드;
 N-((4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)술포닐)아세트아미드;
 4-(6-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)벤조산;
 4-(4-에틸-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
 에틸 4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조에이트; 및
 에틸 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트
 로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항에 있어서, 4-((2S,4S)-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일))벤조산인 화합

물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 제1항, 제2항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유천포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 다발성 경화증, 졸중, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 질환 또는 장애와 연관된 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 패혈증, 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 조직 재생, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 기관지수축, 과민성 폐장염, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 항인지질 증후군, 사구체신염, 또는 비만의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 17

1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 제1항, 제2항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 연령-관련 황반 변성의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 18

1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 제1항, 제2항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 발작성 야간 혈색소뇨 (PNH)의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 19

1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 제1항, 제2항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 비정형 용혈성 요독성 증후군 (aHUS)의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 20

치료 유효량의 제1항, 제2항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제2 치료 활성제를 포함하는, 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유천포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 다발성 경화증, 졸중, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 질환 또는 장애와 연관된 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 패혈증, 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 조직 재생, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 기관지수축, 과민성 폐장염, 대체 보체 경로의 인자 B에 의해 매개되는 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 항인지질 증후군, 사구체신염, 또는 비만의 치료에 사용하기 위한 조합물.

청구항 21

치료 유효량의 제1항, 제2항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제2 치료 활성제를 포함하는, 연령-관련 황반 변성의 치료에 사용하기 위한 조합물.

청구항 22

치료 유효량의 제1항, 제2항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제2 치료 활성제를 포함하는, 발작성 야간 혈색소뇨 (PNH)의 치료에 사용하기 위한 조합물.

청구항 23

치료 유효량의 제1항, 제2항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제2 치료 활성제를 포함하는, 비정형 용혈성 요독성 증후군 (aHUS)의 치료에 사용하기 위한 조합물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 보체 대체 경로 활성화와 연관된 상태 및 질환, 예컨대 연령-관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증 및 관련 안과 질환을 앓는 환자에서의 보체 대체 경로의 억제, 특히 인자 B의 억제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 보체계는 선천성 면역계의 중요한 성분이고, 통상적으로 불활성 상태로 존재하는 단백질 군을 포함한다. 이들 단백질은 3가지 활성화 경로인 전형적, 렉틴 및 대체 경로에서 조직화되어 있다 (V. M. Holers, In Clinical Immunology: Principles and Practice, ed. R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). 미생물로부터의 분자, 항체 또는 세포 성분은 이들 경로를 활성화시켜, C3-컨버타제 및 C5-컨버타제로서 공지되어 있는 프로테아제 복합체의 형성을 야기할 수 있다. 전형적 경로는 칼슘/마그네슘-의존성 캐스케이드이고, 이는 통상적으로 항원-항체 복합체의 형성에 의해 활성화된다. 또한, 이는 리간드와 복합체화된 C-반응성 단백질의 결합에 의해 및 그람-음성 박테리아를 비롯한 많은 병원체에 의해 항체-비의존성 방식으로 활성화될 수 있다. 대체 경로는 특정 감수성 표면 (예를 들어, 효모 및 박테리아의 세포벽 폴리사카라이드, 및 특정 생체중합체 물질) 상에서의 C3의 침착 및 활성화에 의해 활성화되는 마그네슘-의존성 캐스케이드이다.

[0003] 인자 B는 이러한 보체 경로 증폭의 억제에 적합한 표적일 수 있는데, 이는 인간에서의 그의 혈장 농도가 전형적으로 약 200 $\mu\text{g/mL}$ (또는 약 2 μM)이고, 그것이 대체 보체 경로의 활성화에 결정적인 효소인 것으로 밝혀졌기 때문이다 (P.H. Lesavre and H.J. Mueller-Eberhard. J. Exp. Med., 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis et al., New Eng. J. Med., 1985; 312:395-401).

[0004] 황반 변성은 브루크막, 맥락막, 신경 망막 및/또는 망막 색소 상피의 이상과 연관된 중심 시각의 진행성 상실을 특징으로 하는 질환 부류를 기재하는데 사용되는 임상 용어이다. 망막의 중심에 황반이 있으며, 이는 직경이 약 $\frac{1}{3}$ 내지 $\frac{1}{2}$ cm이다. 황반은 특히 중심 (중심와)에서 상세한 시각을 제공하는데, 이는 보다 높은 추상체의 밀도 및 광수용체 세포에 대한 신경절 세포의 높은 비 때문이다. 혈관, 신경절 세포, 내핵층 및 세포, 및 총상층은 모두 (광수용체 세포 위에 남아있기보다는) 측면으로 변위되고, 그에 의해 추상체로의 보다 직접적인 경로를 빛에 허용한다. 망막 아래에는 포도막계의 일부인 맥락막, 및 신경 망막과 맥락막 사이에는 망막 색소 상피 (RPE)가 있다. 맥락막 혈관은 망막 및 그의 시각 세포에 영양을 제공한다.

[0005] 황반 변성의 가장 보편적인 형태인 연령-관련 황반 변성 (AMD)은 시야의 중심 부분에서의 진행성 시력 상실, 색각에서의 변화, 및 비정상적 암순응 및 감수성과 연관된다. AMD의 2가지 주요 임상 징후는 건성 또는 위축성

형태 및 신생혈관성 또는 삼출성 형태로서 기재되어 있다. 건성 형태는 읽기, 운전 또는 안면 인식과 같은 활동에 사용되는 미세 시각에 필요한 중심 망막 또는 황반의 위축성 세포 사멸과 연관된다. 이들 AMD 환자의 약 10-20%는 신생혈관성 AMD로서 공지된 제2 형태의 AMD (습성 AMD로도 지칭됨)로 진행된다.

[0006] 신생혈관성 AMD는 망막의 변위, 출혈 및 반흔형성을 야기하는 황반 및 혈관 누출 하의 혈관의 비정상적 성장을 특징으로 한다. 이는 수주 내지 수년의 기간에 걸쳐 시력 저하를 야기한다. 신생혈관성 AMD 사례는 중간 또는 진행된 건성 AMD로부터 비롯된다. 신생혈관성 형태는 AMD로 인한 법적 실명의 85%를 차지한다. 신생혈관성 AMD에서, 비정상적 혈관이 유체 및 혈액을 누출시킴에 따라, 중심 망막을 파괴하는 반흔 조직이 형성된다.

[0007] 신생혈관성 AMD에서 새로운 혈관은 통상적으로 맥락막으로부터 유래되고, 맥락막 신생혈관화 (CNV)로서 지칭된다. 새로운 맥락막 혈관의 발병기전은 잘 이해되지 않지만, 염증, 허혈, 및 혈관신생 인자의 국부 생산과 같은 인자가 중요한 것으로 여겨진다. 공개된 연구는 마우스 레이저 모델에서 CNV가 보체 활성화에 의해 유발됨을 시사한다 (Bora P.S., J. Immunol. 2005;174: 491-497).

[0008] 인간 유전적 증거는 연령-관련 황반 변성 (AMD)의 발병기전에서의 보체계, 특히 대체 경로의 관여를 암시한다. AMD와 보체 인자 H (CFH)에서의 다형성 사이 (Edwards AO, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):421-4; Hageman GS, et al A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 May 17;102(20):7227-32; Haines JL, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):419-21; Klein RJ, et al Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):385-9; Lau LI, et al. Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Aug;47(8):3242-6; Simonelli F, et al. Polymorphism p.402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population.Br J Ophthalmol. 2006 Sep;90(9):1142-5; 및 Zarepari S, et al Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32with susceptibility to age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. 2005 Jul;77(1):149-53.), 보체 인자 B (CFB)와 보체 C2 사이 (Gold B, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet. 2006 Apr;38(4):458-62 및 Jakobsdottir J, et al. C2 and CFB genes inage-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. PLoS One. 2008 May 21;3(5):e2199), 및 가장 최근에 보체 C3에서 (Despriet DD, et al Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2009 Mar;116(3):474-480.e2; Maller JB, et al Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. 2007 Oct;39(10):1200-1 및 Park KH, et al Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Jul;50(7):3386-93. Epub 2009 Feb 21.) 유의한 연관성이 발견되었다. 종합하면, 대체 경로 성분 CFH, CFB 및 C3에서의 유전자 변이는 사례 중 거의 80%에서 임상 결과를 예측할 수 있다.

[0009] 현재 건성 AMD에 대한 입증된 의료 요법이 없고, 신생혈관성 AMD를 가진 많은 환자가 항-VEGF 작용제, 예컨대 루센티스(Lucentis)를 사용한 현행 요법에도 불구하고 법적 맹인이 된다. 따라서, 보체 매개 질환의 치료 또는 예방, 특히 AMD의 치료를 위한 치료제를 제공하는 것이 바람직할 것이다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 대체 보체 경로의 활성화를 조절하는, 바람직하게는 억제하는 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 인자 B 활성화 및/또는 인자 B 매개 보체 경로 활성화를 조절하는, 바람직하게는 억제하는 화합물을 제공한다. 이러한 인자 B 조절제는 바람직하게는 보체 인자 B, 예컨대 영양류 인자 B, 특히 인간 인자 B의 촉매 활성을 억제하는 고친화성 인자 B 억제제이다.

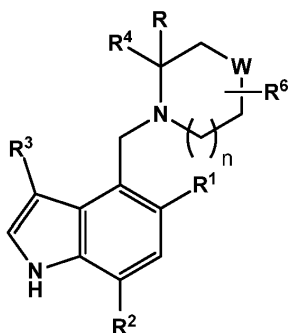
[0011] 본 발명의 화합물은 활성화 (예를 들어, 전형적, 렉틴 또는 대체 경로의 활성화 포함)의 초기 메카니즘에 관계없이 C3 활성화에 의해 유발되는 보체계의 증폭을 억제 또는 저해한다.

[0012] 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 각 실시양태에 명시된 특징은 다른 명시된 특징과 조합되어 추가의 실시양태를 제공할 수 있는 것으로 인지될 것이다.

- [0013] 특정 측면 내에서, 본원에 제공된 인자 B 조절제는 화학식 I의 화합물 및 그의 염 및 호변이성질체이다.
- [0014] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I 또는 그의 하위화학식의 정의에 따른 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0015] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I 또는 그의 하위화학식의 정의에 따른 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료 활성제를 포함하는 조합물, 특히 제약 조합물을 제공한다.
- [0016] 본 발명은 추가로 보체 조절 요법을 필요로 하는 환자를 확인하는 단계 및 화학식 I 또는 그의 하위화학식의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 보체 매개 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 보체 매개 질환은 안과 질환 (초기 또는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 및 지도형 위축 포함), 자가면역 질환 (관절염, 류마티스 관절염 포함), 호흡기 질환, 심혈관 질환을 포함한다.
- [0017] 본 발명의 다른 측면은 하기에 논의된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

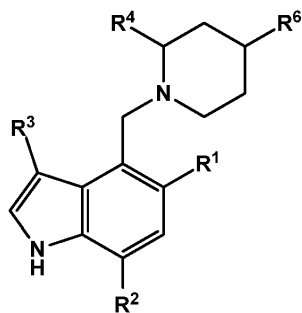
- [0018] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 보체계의 인자 B 활성화 및/또는 인자 B-매개 신호 전달을 조절하는 화합물을 제공한다. 이러한 화합물은 다양한 상황에서 인자 B 활성을 시험관내 또는 생체내 조절 (바람직하게는 억제)하는데 사용될 수 있다.
- [0019] 제1 실시양태에서, 본 발명은 보체계의 대체 경로를 조절하는 화학식 I의 화합물 및 그의 염 및 호변이성질체를 제공한다. 화학식 I의 화합물은 하기 구조에 의해 나타내어진다:
- [0020] <화학식 I>



- [0021]
- [0022] 상기 식에서
- [0023] n은 0, 1 또는 2이고;
- [0024] R은 수소, C₁-C₄알킬, 또는 히드록시C₁-C₄알킬이고;
- [0025] R¹은 할로젠, 히드록시, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₃-C₆시클로알킬, C₁-C₆알콕시, 할로C₁-C₆알킬, 히드록시C₁-C₆알킬, 아미노C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시C₁-C₆알콕시, C₃-C₆시클로알킬C₁-C₆알콕시, 할로C₁-C₆알콕시, -S(O)_pC₁-C₆알킬, -CH₂NHC(O)C₁-C₄알킬 또는 -OCH₂C(O)R⁷이고,
- [0026] p는 0, 1, 또는 2이고;
- [0027] R²는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 히드록시C₁-C₆알킬 또는 할로젠이고;
- [0028] R³은 수소, 할로젠, 시아노, C₁-C₄알킬, 할로C₁-C₄알킬, -CH₂C(O)R⁷, 페닐, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 0, 1, 또는 2개의 C₁-C₄알킬 기로 임의로 치환되고, 여기서 알킬 및 할로알킬은 0 또는 1개의 히드록시로 임의로 치환되고;

- [0029] R^4 는 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 R^5 에 의해 임의로 치환되고 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 히드록시, 및 시아노메틸로부터 선택된 0 또는 1개의 치환기에 의해 추가로 치환되고;
- [0030] R^5 는 $-C(O)R^8$, $-CH_2C(O)R^8$, R^9 , $-C(O)NHSO_2C_1-C_4$ 알킬, $-SO_2NHC(O)C_1-C_4$ 알킬, $-SO_2N(H)_m(C_1-C_4$ 알킬) $_{2-m}$, $-SO_2C_1-C_4$ 알킬, 시아노, 할로젠, 히드록시 C_1-C_4 알킬 및 1-4개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 고리 황 또는 산소 원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고;
- [0031] m은 0, 1, 또는 2이고;
- [0032] W는 0 또는 $C(R^6)_2$ 이고;
- [0033] R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소, 히드록시, 아미노, 모노- 및 디- C_1 - C_4 알킬아미노, C_1 - C_4 알킬, 히드록시 C_1-C_4 알킬, 시아노 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는
- [0034] $C(R^6)_2$ 는 조합되어 3 내지 6개의 고리 원자를 갖는 스피로시클릭 카르보사이클을 형성하고;
- [0035] R^7 은 히드록시, C_1 - C_4 알콕시, 아미노 또는 모노- 및 디- C_1 - C_4 알킬아미노이고;
- [0036] R^8 은 히드록시, C_1 - C_4 알콕시, 아미노, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 헤테로사이클이거나; 또는
- [0037] R^8 은 비치환되거나 또는 할로젠, 히드록시 또는 C_1 - C_4 알킬로 치환된 모노- 및 디- C_1 - C_4 알킬아미노이고;
- [0038] R^9 는 1 내지 4개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 고리 산소 또는 황 원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 상기 헤테로사이클은 0 내지 2개의 C_1 - C_4 알킬 기에 의해 임의로 치환된다.
- [0039] 제2 실시양태에서, 본 발명은 n이 0 또는 1인 제1 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다. 제2 실시양태의 특정 화합물에서, n은 1이다.
- [0040] 제3 실시양태에서, 본 발명은 W가 CHR^6 또는 $C(CH_3)R^6$ 인 제1 또는 제2 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.
- [0041] 제4 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 수소, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, 또는 시클로프로필인 제1 내지 제3 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.
- [0042] 제5 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 C_1 - C_4 알킬인 제1 내지 제4 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다. 제5 실시양태의 특정 화합물에서, R^2 는 메틸이다.
- [0043] 제6 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 수소, 할로젠 또는 C_1 - C_4 알킬인 제1 내지 제5 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다. 제6 실시양태의 특정 화합물에서, R^3 은 수소이거나, R^3 은 클로로 또는 브로모이거나, 또는 R^3 은 메틸이다. 제6 실시양태의 특정의 다른 화합물에서, R^3 은 수소이다.
- [0044] 제7 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 수소인 제1 내지 제6 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.
- [0045] 제8 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IIa 또는 IIb에 의해 나타내어지는 제1 내지 제7 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.

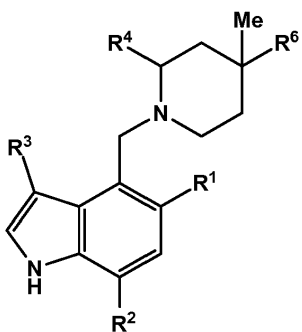
[0046] <화학식 IIa>



[0047]

[0048] 또는

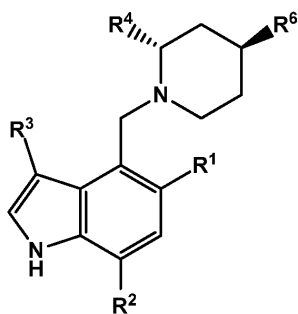
[0049] <화학식 IIb>



[0050]

[0051] 제8 실시양태의 특징의 바람직한 화합물은 하기 화학식 IIc, IId 또는 IIe에 의해 나타내어지는 화합물을 포함한다:

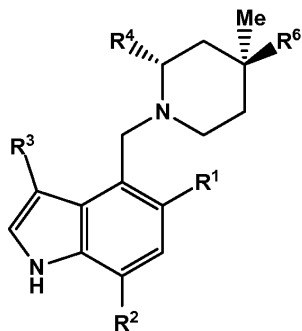
[0052] <화학식 IIc>



[0053]

[0054] 또는

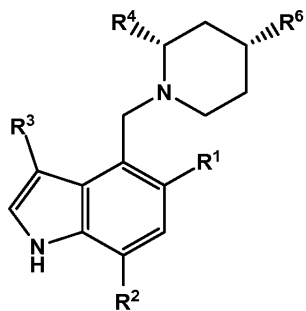
[0055] <화학식 IId>



[0056]

[0057] 또는

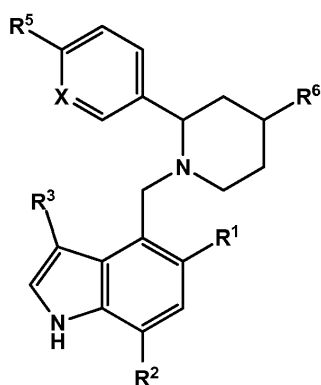
[0058] <화학식 IIe>



[0059]

[0060] 제9 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IIIa 또는 IIIb에 의해 나타내어지는 제1 내지 제8 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.

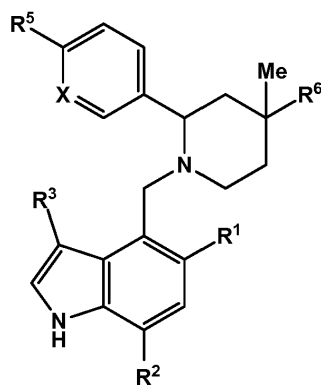
[0061] <화학식 IIIa>



[0062]

[0063] 또는

[0064] <화학식 IIIb>

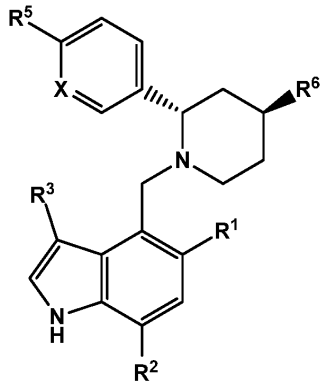


[0065]

[0066] 상기 식에서 X는 N 또는 CH이다.

[0067] 제9 실시양태의 특징의 바람직한 화합물은 하기 화학식 IIIc, IIId 또는 IIIe에 의해 나타내어지는 화합물을 포함한다.

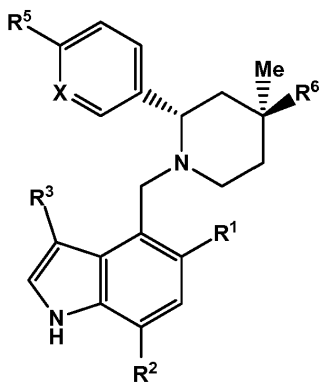
[0068] <화학식 IIIc>



[0069]

[0070] 또는

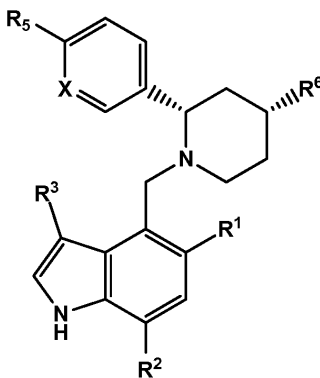
[0071] <화학식 IIId>



[0072]

[0073] 또는

[0074] <화학식 IIIe>



[0075]

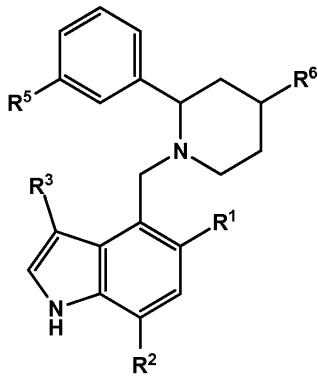
[0076] 제10 실시양태에서, 본 발명은 R^4 가 R^5 로 피페리딘 고리에 대해 파라 치환된 피리딘-3-일인 제1 내지 제8 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.

[0077] 제11 실시양태에서, 본 발명은 R^4 가 R^5 로 피페리딘 고리에 대해 파라 치환되고, 플루오로, 메톡시, 히드록시메틸 또는 히드록시로 임의로 치환된 페닐인 제1 내지 제8 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.

[0078] 제12 실시양태에서, 본 발명은 R^4 가 R^5 로 피페리딘 고리에 대해 파라 치환된 페닐인 제1 내지 제8 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.

[0079] 제13 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IVa 또는 IVb인 제1 내지 제8 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.

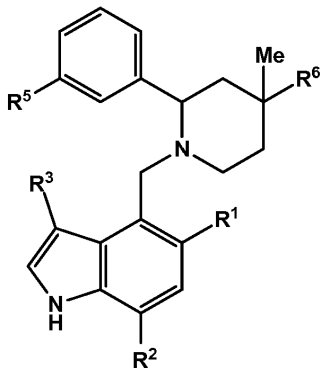
[0080] <화학식 IVa>



[0081]

[0082] 또는

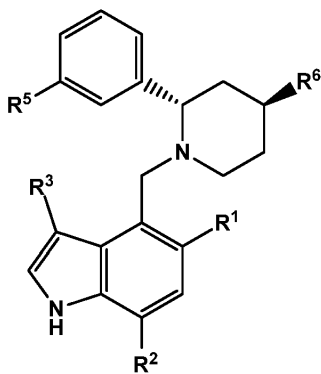
[0083] <화학식 IVb>



[0084]

[0085] 제13 실시양태의 특징의 바람직한 화합물은 하기 화학식 IVc, IVd 또는 IVe에 의해 나타내어지는 화합물을 포함한다.

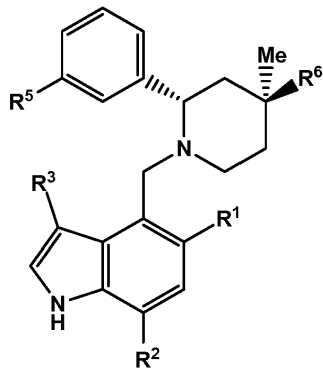
[0086] <화학식 IVc>



[0087]

[0088] 또는

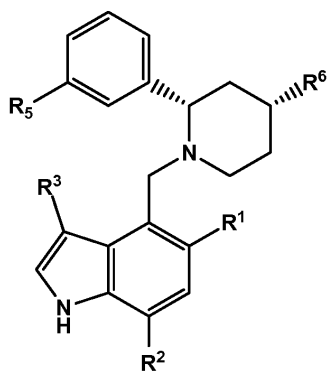
[0089] <화학식 IVd>



[0090]

[0091] 또는

[0092] <화학식 IVe>



[0093]

[0094] 제14 실시양태에서, 본 발명은 R⁵가 CO₂H, CO₂NH₂, SO₂NH₂ 또는 테트라졸릴인 제1 내지 제13 실시양태 중 어느 한 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.

[0095] 제15 실시양태에서, 본 발명은

[0096] 1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올;

[0097] 4-((4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌;

[0098] 5,7-디메틸-4-((2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;

[0099] 1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐-피페리딘-4-일)메탄올;

[0100] 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤젠술포아미드;

[0101] 3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤젠술포아미드;

[0102] 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤젠술포아미드;

[0103] 3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤젠술포아미드;

[0104] 4-((2-(4-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌;

[0105] (1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-2-일)메탄올;

[0106] (4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올;

[0107] 5,7-디메틸-4-((2-(4-(메틸술포닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;

[0108] 4-((2-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌;

[0109] 1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-아민;

- [0110] 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0111] 4-(1-((5-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0112] 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0113] 4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0114] 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0115] 4-(1-((5-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0116] 메틸 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트;
- [0117] 4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-2-플루오로벤조산;
- [0118] 4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피롤리딘-2-일)벤조산;
- [0119] 5-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피콜린산;
- [0120] 4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-3-메톡시벤조산;
- [0121] 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0122] 5-메톡시-7-메틸-4-((2-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;
- [0123] 5-메톡시-7-메틸-4-((2-(피리딘-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;
- [0124] 3-플루오로-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0125] 4-(4-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)모르폴린-3-일)벤조산;
- [0126] 6-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)니코틴산;
- [0127] 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-프로폭시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0128] 4-(4-히드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0129] 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-3-메틸벤조산;
- [0130] 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조산;
- [0131] 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에틸피페리딘-2-일)벤조산;
- [0132] 2-(4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)아세트산;
- [0133] 2-(3-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)아세트산;
- [0134] 5-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)피콜린산;
- [0135] 2-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)티아졸-4-카르복실산;
- [0136] 2-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실산;
- [0137] 3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0138] 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)아제판-2-일)벤조산;
- [0139] 4-((2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌;
- [0140] 4-((2-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌;
- [0141] 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-1-나프토산;
- [0142] 1-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)에틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0143] 2-메톡시-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0144] 2-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)아세트니트릴;
- [0145] 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산;

- [0146] 4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0147] 5-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피콜린산;
- [0148] 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4,4-디메틸피페리딘-2-일)벤조산;
- [0149] 4-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조니트릴;
- [0150] 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0151] 4-((4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0152] 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0153] 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0154] 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0155] 4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0156] 4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0157] 4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0158] 4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0159] 4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0160] 4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0161] 4-(5-히드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0162] 1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-N-메틸-2-페닐피페리딘-4-아민;
- [0163] (4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄아민;
- [0164] (4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올;
- [0165] 4-((2-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌;
- [0166] 3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0167] (3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올;
- [0168] (4-((2-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-4-에톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌;
- [0169] 4-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드;
- [0170] 4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤즈아미드;
- [0171] 4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N,N-디메틸벤즈아미드;
- [0172] (4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)(모르폴리노)메탄올;
- [0173] N-(2-히드록시에틸)-4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0174] 4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드;
- [0175] N-((4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)술포닐)아세트아미드;
- [0176] 4-(6-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)벤조산;
- [0177] 4-에틸-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0178] 에틸 4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조에이트;
- [0179] 에틸 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 및 그의 염, 입체 이성질체 및 호변이성질체
- [0180] 로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.

- [0181] 제16 실시양태에서, 본 발명은
- [0182] (-)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체-2);
- [0183] (±)-4-((4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌 (부분입체이성질체-1);
- [0184] (-)-4-((4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌 (부분입체이성질체-2);
- [0185] (±)-5,7-디메틸-4-((2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;
- [0186] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐-피페리딘-4-일)메탄올 (부분입체이성질체-1);
- [0187] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐-피페리딘-4-일)메탄올 (부분입체이성질체-2);
- [0188] (±)-4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤젠술폰아미드;
- [0189] (±)-3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤젠술폰아미드;
- [0190] (±)-4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤젠술폰아미드;
- [0191] (±)-3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤젠술폰아미드;
- [0192] (±)-4-((2-(4-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌;
- [0193] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-2-일)메탄올;
- [0194] 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올;
- [0195] (±)-5,7-디메틸-4-((2-(4-(메틸술폰닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;
- [0196] (±)-4-((2-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌;
- [0197] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-아민 (부분입체이성질체-1);
- [0198] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-아민 (부분입체이성질체-2);
- [0199] (±)-4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0200] (±)-4-(1-((5-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0201] (±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0202] (±)-4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤즈아미드 (단일 부분입체이성질체);
- [0203] (±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0204] (±)-4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0205] (±)-4-(1-((5-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0206] (±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트;
- [0207] (±)-메틸 4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트;
- [0208] (-)-(S)-4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-2-플루오로벤조산;
- [0209] (-)-(S)-4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0210] (±)-4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피롤리딘-2-일)벤조산;
- [0211] (-)-(S)-5-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피콜린산;
- [0212] (-)-(S)-4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-3-메톡시벤조산;
- [0213] (-)-(S)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0214] (±)-5-메톡시-7-메틸-4-((2-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;
- [0215] (±)-5-메톡시-7-메틸-4-((2-(피리딘-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌;

- [0216] (+)-(S)-3-플루오로-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0217] (-)-(R)-4-(4-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)모르폴린-3-일)벤조산;
- [0218] (-)-(S)-6-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)니코틴산;
- [0219] (-)-4-((2S, 4S)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-프로폭시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0220] (-)-4-((2S, 4S)-4-히드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0221] (±)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-3-메틸벤조산;
- [0222] (±)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조산 (단일 부분입체이성질체);
- [0223] (±)-4-(rel-(2S, 4R)-4-에틸-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0224] (±)-2-(4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)아세트산;
- [0225] (±)-2-(3-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)아세트산;
- [0226] (±)-5-(rel-(2S, 4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)피콜린산;
- [0227] (±)-2-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)티아졸-4-카르복실산;
- [0228] (±)-2-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실산;
- [0229] (±)-3-(1-((5, 7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0230] (±)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)아제판-2-일)벤조산;
- [0231] (-)-(S)-4-((2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌;
- [0232] (-)-(S)-4-((2-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌;
- [0233] (±)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-1-나프토산;
- [0234] 4-((2S)-1-(2, 2, 2-트리플루오로-1-(5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)에틸)피페리딘-2-일)벤조산 (부분입체이성질체-1);
- [0235] (±)-2-메톡시-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0236] (±)-4-(6-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)벤조산;
- [0237] (±)-4-(rel-(2S, 4S)-4-에틸-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0238] (±)-2-(1-((5, 7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)아세토니트릴 (부분입체이성질체-1);
- [0239] (+)-4-((2S, 4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산;
- [0240] (-)-4-((2R, 4S)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산;
- [0241] (+)-4-((2R, 4R)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0242] (-)-4-((2S, 4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0243] (-)-5-(rel-(2S, 4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피콜린산;
- [0244] (+)-5-(rel-(2S, 4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피콜린산;
- [0245] (+)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4, 4-디메틸피페리딘-2-일)벤조산;
- [0246] (-)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4, 4-디메틸피페리딘-2-일)벤조산;
- [0247] (-)-4-(rel-(2S, 4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조니트릴;
- [0248] (+)-4-(rel-(2S, 4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0249] (+)-4-(1-((5, 7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0250] (-)-4-(1-((5, 7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;

- [0251] (+)-4-((2S,4S)-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일))벤조산;
- [0252] (-)-4-((2R,4R)-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일))벤조산;
- [0253] (+)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0254] (-)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0255] (+)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0256] (-)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0257] (-)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0258] (+)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0259] (+)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0260] (-)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산;
- [0261] (±)-4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 (부분입체이성질체-1);
- [0262] (±)-4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드 (부분입체이성질체-1);
- [0263] (±)-4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 (부분입체이성질체-2);
- [0264] (±)-4-(5-히드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 (부분입체이성질체-1);
- [0265] (±)-4-(5-히드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 (부분입체이성질체-2);
- [0266] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-N-메틸-2-페닐피페리딘-4-아민 (부분입체이성질체-1);
- [0267] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-N-메틸-2-페닐피페리딘-4-아민 (부분입체이성질체-2);
- [0268] (±)-(4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄아민;
- [0269] (4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올;
- [0270] (±)-4-((2-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌;
- [0271] (±)-3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0272] (±)-(3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올;
- [0273] (±)-(4-(rel-(2S,4S)-(2-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-4-에톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌;
- [0274] (+)-4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드;
- [0275] 4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤즈아미드;
- [0276] 4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N,N-디메틸벤즈아미드;
- [0277] (4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)(모르폴리노)메타논;
- [0278] N-(2-히드록시에틸)-4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드;
- [0279] 4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드;
- [0280] (±)-N-((4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)술포닐)아세트아미드;
- [0281] 에틸 4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조에이트;
- [0282] 에틸 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 및 그의 염, 입체이성질체 및 호변이성질체
- [0283] 로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 실시양태의 화합물, 그의 염 및 그의 호변이성질체를 제공한다.
- [0284] 또 다른 실시양태에서, 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 화학식 I, II, III 또는 IV 또는 그의 하위화학식 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

- [0285] 또 다른 실시양태에서, 치료 유효량의 화학식 I, II, III 또는 IV 또는 그의 하위화학식 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 조합물, 특히 제약 조합물이 제공된다.
- [0286] 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I, II, III 또는 IV 또는 그의 하위화학식 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 보체 대체 경로 활성을 조절하는 방법이 제공된다.
- [0287] 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I, II, III 또는 IV 또는 그의 하위화학식 중 어느 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0288] 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I, II, III 또는 IV 또는 그의 하위화학식 중 어느 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 연령 관련 황반 변성을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0289] 또 다른 측면에서, 본 발명은 의약의 제조에 사용하기 위한, 보다 특히 대상체에서 보체 활성화 또는 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환을 치료하기 위한 의약의 제작에 사용하기 위한, 화학식 I, II, III, IV 또는 그의 하위화학식 중 어느 하나의 화합물의 용도를 제공한다. 특정의 다른 측면에서, 본 발명은 연령-관련 황반 변성의 치료에서의 화학식 I, II, III, IV 또는 그의 하위화학식 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- [0290] 한 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I, Ia 또는 그의 하위화학식의 정의에 따른 화합물 또는 본 발명의 구체적으로 개시된 화합물 중 어느 하나, 및 1종 이상의 치료 활성제 (바람직하게는 하기 열거된 것으로부터 선택됨)를 포함하는 조합물, 특히 제약 조합물을 제공한다.
- [0291] 본 명세서를 해석하기 위한 목적으로 하기 정의가 적용될 것이고, 적절한 경우에는 언제라도, 단수형으로 사용된 용어는 복수형을 또한 포함할 것이고, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.
- [0292] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 20개 이하의 탄소 원자를 갖는 완전 포화 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 달리 제공되지 않는 한, 알킬은 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0293] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 상기 본원에 정의된 바와 같은 2가 알킬 기를 지칭한다. 이는 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 달리 제공되지 않는 한, 알킬렌은 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모이어티를 지칭한다. 알킬렌의 대표적인 예는 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, 이소-프로필렌, n-부틸렌, sec-부틸렌, 이소-부틸렌, tert-부틸렌, n-펜틸렌, 이소펜틸렌, 네오펀틸렌, n-헥실렌, 3-메틸헥실렌, 2,2-디메틸펜틸렌, 2,3-디메틸펜틸렌, n-헵틸렌, n-옥틸렌, n-노닐렌, n-데실렌 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0294] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 기에 의해 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭한다. 할로알킬은 모노할로알킬, 디할로알킬, 또는 퍼할로알킬을 비롯한 폴리할로알킬일 수 있다. 모노할로알킬은 알킬 기 내에 1개의 아이오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가질 수 있다. 디할로알킬 및 폴리할로알킬 기는 알킬 내에 2개 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 기의 조합을 가질 수 있다. 전형적으로 폴리할로알킬은 12, 또는 10, 또는 8, 또는 6, 또는 4, 또는 3, 또는 2개 이하의 할로 기를 함유한다. 할로알킬의 비제한적 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. 퍼할로알킬은 모든 수소 원자가 할로 원자로 대체된 알킬을 지칭한다.
- [0295] 용어 "아릴"은 고리 부분에 6-20개의 탄소 원자를 갖는 방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 전형적으로, 아릴은 6-20개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 아릴이다.
- [0296] 또한, 본원에 사용된 용어 "아릴"은 단일 방향족 고리, 또는 함께 융합된 다중 방향족 고리일 수 있는 방향족 치환기를 지칭한다.
- [0297] 비제한적 예는 페닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸을 포함하며, 이들 각각은 1-4개의 치환기, 예컨대 알킬, 트리플루오로메틸, 시클로알킬, 할로젠, 히드록시, 알콕시, 아실, 알킬-C(=O)-O-, 아릴-O-, 헤테로아릴-O-, 아미

노, 티올, 알킬-S-, 아릴-S-, 니트로, 시아노, 카르복시, 알킬-O-C(O)-, 카르바모일, 알킬-S(O)-, 술폰닐, 술폰아미도, 페닐 및 헤테로시클릴에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0298] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 지칭하고, 여기서 알킬은 상기 본원에 정의되어 있다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 시클로프로필옥시-, 시클로헥실옥시- 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전형적으로, 알콕시 기는 약 1-7개, 보다 바람직하게는 약 1-4개의 탄소를 갖는다.

[0299] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로"는, 예를 들어 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노시클릭, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 비시클릭, 또는 10-, 11-, 12-, 13-, 14- 또는 15-원 트리시클릭 고리계이고, O, S 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하고, 여기서 N 및 S는 또한 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있는 것인 포화 또는 불포화 비-방향족 고리 또는 고리계를 지칭한다. 헤테로시클릭 기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴은 융합된 또는 가교된 고리 뿐만 아니라 스피로시클릭 고리를 포함할 수 있다. 헤테로사이클의 예는 테트라히드로푸란 (THF), 디히드로푸란, 1,4-디옥산, 모르폴린, 1,4-디티안, 피페라진, 피페리딘, 1,3-디옥솔란, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피롤린, 피롤리딘, 테트라히드로피란, 디히드로피란, 옥사티올란, 디티올란, 1,3-디옥산, 1,3-디티안, 옥사티안, 티오모르폴린 등을 포함한다.

[0300] 용어 "헤테로시클릴"은 추가로 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 기를 지칭한다:

- [0301] (a) 알킬;
- [0302] (b) 히드록시 (또는 보호된 히드록시);
- [0303] (c) 할로;
- [0304] (d) 옥소, 즉 =O;
- [0305] (e) 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노;
- [0306] (f) 알콕시;
- [0307] (g) 시클로알킬;
- [0308] (h) 카르복실;
- [0309] (i) 헤테로시클로옥시, 여기서 헤테로시클로옥시는 산소 가교를 통해 결합된 헤테로시클릭 기를 나타냄;
- [0310] (j) 알킬-O-C(O)-;
- [0311] (k) 메르캅토;
- [0312] (l) 니트로;
- [0313] (m) 시아노;
- [0314] (n) 술폰모일 또는 술폰아미도;
- [0315] (o) 아릴;
- [0316] (p) 알킬-C(O)-O-;
- [0317] (q) 아릴-C(O)-O-;
- [0318] (r) 아릴-S-;
- [0319] (s) 아릴옥시;
- [0320] (t) 알킬-S-;
- [0321] (u) 포르밀, 즉 HC(O)-;
- [0322] (v) 카르바모일;
- [0323] (w) 아릴-알킬-; 및

- [0324] (x) 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬-C(O)-NH-, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 할로겐으로 치환된 아릴.
- [0325] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3-12개 탄소 원자의 포화 또는 불포화 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 달리 제공되지 않는 한, 시클로알킬은 3 내지 9개의 고리 탄소 원자 또는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클릭 탄화수소 기를 지칭하며, 이들 각각은 알킬, 할로, 옥소, 히드록시, 알콕시, 알킬-C(O)-, 아실아미노, 카르바모일, 알킬-NH-, (알킬)₂N-, 티올, 알킬-S-, 니트로, 시아노, 카르복시, 알킬-O-C(O)-, 술폰일, 술폰아미도, 술파모일 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 또는 3개, 또는 그 초과와 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 예시적인 모노시클릭 탄화수소 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 비시클릭 탄화수소 기는 보르닐, 인딜, 헥사히드로인딜, 테트라히드로나프틸, 테카히드로나프틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸 등을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 탄화수소 기는 아다만틸 등을 포함한다.
- [0326] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 갖는 5-14원 모노시클릭- 또는 비시클릭- 또는 트리시클릭-방향족 고리계를 지칭한다. 전형적으로, 헤테로아릴은 5-10원 고리계 (예를 들어, 5-7원 모노사이클 또는 8-10원 비사이클) 또는 5-7원 고리계이다. 전형적인 헤테로아릴 기는 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-피롤릴, 2-, 4-, 또는 5-이미다졸릴, 3-, 4-, 또는 5-피라졸릴, 2-, 4-, 또는 5-티아졸릴, 3-, 4-, 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 4-, 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4-, 또는 5-이속사졸릴, 3- 또는 5-1,2,4-트리아졸릴, 4- 또는 5-1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-, 3-, 또는 4-피리딜, 3- 또는 4-피리다지닐, 3-, 4- 또는 5-피라지닐, 2-피라지닐, 및 2-, 4- 또는 5-피리미디닐을 포함한다.
- [0327] 용어 "헤테로아릴"은 또한 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 지칭하며, 여기서 부착 라디칼 또는 지점은 헤테로방향족 고리 상에 있다. 비제한적 예는 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-인돌리지닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-이소인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-인다졸릴, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-푸리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-퀴놀리지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-이소퀴놀리닐, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-프탈리지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 6-나프티리디닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-퀴나졸리닐, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 6-, 또는 7-프테리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-4aH 카르바졸릴, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-카르바졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-카르볼리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, 또는 10-페난트리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-아크리디닐, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-페리미디닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 또는 10-페나트롤리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-페나지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, 또는 10-페노티아지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, 또는 10-페녹사지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 또는 10-벤즈이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4-, 또는 티에노[2,3-b]푸라닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 또는 11-7H-피라지노[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 5-, 6-, 또는 7-2H-푸로[3,2-b]-피라닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, 또는 8-5H-피리도[2,3-d]-o-옥사지닐, 1-, 3-, 또는 5-1H-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 2-, 4-, 또는 5-4H-이미다조[4,5-d] 티아졸릴, 3-, 5-, 또는 8-피라지노[2,3-d]피리다지닐, 2-, 3-, 5-, 또는 6-이미다조[2,1-b]티아졸릴, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-푸로[3,4-c]신놀리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, 또는 11-4H-피리도[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 6-, 또는 7-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아지닐, 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-벤족사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-벤즈이미다졸릴, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-벤조티아졸릴, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-벤족사피닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-벤족사지닐, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 또는 11-1H-피롤로[1,2-b][2]벤즈아자피닐을 포함한다. 전형적인 융합된 헤테로아릴 기는 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-벤족사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-벤즈이미다졸릴, 및 2-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-벤조티아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0328] 헤테로아릴 기는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환될 수 있다:
- [0329] (a) 알킬;
- [0330] (b) 히드록시 (또는 보호된 히드록시);

- [0331] (c) 할로;
- [0332] (d) 옥소, 즉 =O;
- [0333] (e) 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노;
- [0334] (f) 알콕시;
- [0335] (g) 시클로알킬;
- [0336] (h) 카르복실;
- [0337] (i) 헤테로시클로옥시, 여기서 헤테로시클로옥시는 산소 가교를 통해 결합된 헤테로시클릭 기를 나타냄;
- [0338] (j) 알킬-O-C(O)-;
- [0339] (k) 메르캅토;
- [0340] (l) 니트로;
- [0341] (m) 시아노;
- [0342] (n) 술포모일 또는 술폰아미도;
- [0343] (o) 아릴;
- [0344] (p) 알킬-C(O)-O-;
- [0345] (q) 아릴-C(O)-O-;
- [0346] (r) 아릴-S-;
- [0347] (s) 아릴옥시;
- [0348] (t) 알킬-S-;
- [0349] (u) 포르밀, 즉 HC(O)-;
- [0350] (v) 카르바모일;
- [0351] (w) 아릴-알킬-; 및
- [0352] (x) 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬-C(O)-NH-, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 할로겐으로 치환된 아릴.
- [0353] 본원에 사용된 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 지칭한다.
- [0354] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된"은 달리 명시되지 않는 한, 비치환되거나 또는 1개 이상, 전형적으로 1, 2, 3 또는 4개의, 각각 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적합한 비-수소 치환기에 의해 치환된 기를 지칭한다:
- [0355] (a) 알킬;
- [0356] (b) 히드록시 (또는 보호된 히드록시);
- [0357] (c) 할로;
- [0358] (d) 옥소, 즉 =O;
- [0359] (e) 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노;
- [0360] (f) 알콕시;
- [0361] (g) 시클로알킬;
- [0362] (h) 카르복실;
- [0363] (i) 헤테로시클로옥시, 여기서 헤테로시클로옥시는 산소 가교를 통해 결합된 헤테로시클릭 기를 나타냄;

- [0364] (j) 알킬-O-C(O)-;
- [0365] (k) 메르캅토;
- [0366] (l) 니트로;
- [0367] (m) 시아노;
- [0368] (n) 술파모일 또는 술폰아미도;
- [0369] (o) 아릴;
- [0370] (p) 알킬-C(O)-O-;
- [0371] (q) 아릴-C(O)-O-;
- [0372] (r) 아릴-S-;
- [0373] (s) 아릴옥시;
- [0374] (t) 알킬-S-;
- [0375] (u) 포르밀, 즉 HC(O)-;
- [0376] (v) 카르바모일;
- [0377] (w) 아릴-알킬-; 및
- [0378] (x) 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록시, 아미노, 알킬-C(O)-NH-, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 할로겐으로 치환된 아릴.
- [0379] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 동일한 분자식을 갖지만 원자의 배열 및 배위가 상이한 것인 상이한 화합물을 지칭한다. 또한 본원에 사용된 용어 "광학 이성질체" 또는 "입체이성질체"는 본 발명의 주어진 화합물에 대해 존재할 수 있는 다양한 입체 이성질체 배위 중 임의의 것을 지칭하고, 기하 이성질체를 포함한다. 치환기는 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다. "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 용어는 적절한 경우에 라세미 혼합물을 지정하는데 사용된다. "rel"의 사용은 부분입체이성질체 배향은 공지되어 있지만 절대 입체화학은 그렇지 않다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 본원에 사용된 별칭 "rel-2S,4S"는 2 및 4 위치에서의 상대 입체화학이 2S,4S 또는 대안적으로 2R,4R임을 나타낸다. 절대 입체화학은 결정되지 않았지만 광회전 및/또는 키랄 크로마토그래피 조건은 이성질체가 존재함을 나타낼 것이다. "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 명시된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우에, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 명시될 수 있다. 절대 배위가 공지되어 있지 않은 분해된 화합물은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향 (우선성 또는 좌선성) 또는 키랄 크로마토그래피 분리에서 체류 시간에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 또는 축을 함유하고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로서 또는 (+) 또는 (-) 부호로 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함하는 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 또는 통상의 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우에, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환된 시클로알킬을 함유하는 경우에, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다.
- [0380] 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되도록 의도된다.
- [0381] 본원에 사용된 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "제약상 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은, 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고 전형적으로 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 많은 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

- [0382] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산을 사용하여 형성될 수 있다.
- [0383] 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.
- [0384] 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 술폰살리실산 등을 포함한다.
- [0385] 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기를 사용하여 형성될 수 있다.
- [0386] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 암모늄 염 및 주기율표의 I 내지 XII족으로부터의 금속을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.
- [0387] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1급, 2급, 및 3급 아민, 자연 발생의 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자민, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.
- [0388] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬술폰산, 벤젠술폰산, 또는 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0389] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 (-)-(S)-4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬 술폰산, 벤젠술폰산, 또는 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0390] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 (-)-4-((2S,4S)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-프로폭시피페리딘-

2-일)벤조산을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬 술폰산, 벤젠술폰산, 또는 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0391] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우틸술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 (+)-4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬 술폰산, 벤젠술폰산, 또는 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0392] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우틸술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 (-)-4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬 술폰산, 벤젠술폰산, 또는 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0393] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우틸술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 (-)-5-(rel-(2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피콜린산을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬 술폰산, 벤젠술폰산, 또는 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0394] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우틸술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트

또는 크시나포에이트 염 형태의 (-)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4,4-디메틸피페리딘-2-일)벤조산을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬 술폰산, 벤젠술폰산, 또는 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0395] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 4-((2S,4S)-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일))벤조산 ((+)-TFA 염으로서)을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0396] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 (-)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0397] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산 ((+)-TFA 염으로서)을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0398] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트,

숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 (-)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬 술폰산, 벤젠술폰산, 또는 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0399] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 (+)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 C₁-C₄알킬 술폰산, 벤젠술폰산, 또는 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬 치환된 벤젠 술폰산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0400] 본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁴I, ¹²⁵I를 포함한다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예컨대 ³H, ¹³C, 및 ¹⁴C와 같은 방사성 동위원소가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (¹⁴C 사용), 반응 동역학 연구 (예를 들어, ²H 또는 ³H 사용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 비롯한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, ¹⁸F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물 및 그의 염은 일반적으로 용이하게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 비-동위원소 표지된 시약을 치환하여 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0401] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, ²H 또는 D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수에서의 개선으로부터 발생하는 특성의 치료 이점을 제공할 수 있다. 이와 관련하여 중수소는 화학식 I의 화합물의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는, 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 명시된 동위원소의 동위원소 존재비와 천연 존재비 사이의 비율을 의미한다. 본 발명의 화합물 내의 치환기가 표시된 중수소인 경우에, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0402] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 선택적 중수소화는 R¹, R³, R⁵ 및/또는 R⁶의 중수소화를 포함하며, 예를 들어 임의의 R¹, R³, R⁵ 및/또는 R⁶이 메틸, 메톡시 또는 에톡시인 경우에 알킬 잔기는 바람직하게는 중수소화되어 예를 들어 CD₃, OCD₃ 또는 OC₂D₅이고, R³이 알카노일인 경우에는 예를 들어 C(O)CD₃이다.

[0403] 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 통상의 기술자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 첨부된 실시예 및 제조예에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

- [0404] 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 용매 (물 포함)와 용매화물을 형성할 수 있다. 따라서, 본 발명은 용매화 형태 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)과 하나 이상의 용매 분자의 분자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 수용자에 무해한 것으로 공지된, 통상적으로 제약 기술분야에서 사용되는 것들, 예를 들어 물, 에탄올, 디메틸설폭시드, 아세톤 및 다른 통상의 유기 용매이다. 용어 "수화물"은 본 발명의 화합물 및 물을 포함하는 분자 복합체를 지칭한다. 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것, 예를 들어 D₂O, d₆-아세톤, d₆-DMSO를 포함한다.
- [0405] 수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 화합물은 적합한 공-결정 형성제에 의해 공-결정을 형성할 수 있다. 이들 공-결정은 공지된 공-결정 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 결정화 조건 하에 용액 중에서 화학식 I의 화합물을 공-결정 형성제와 접촉시키고, 그에 의해 형성된 공-결정을 단리시키는 것을 포함한다. 적합한 공-결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것들을 포함한다. 따라서 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 공-결정을 추가로 제공한다.
- [0406] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 임의의 및 모든 용매, 분산매질, 코팅, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 윤활제, 감미제, 향미제, 염료 등, 및 그의 조합을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조). 임의의 통상의 담체가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 치료 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.
- [0407] 본 발명의 화합물의 용어 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 둔화 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우에 (1) (i) 인자 B에 의해 매개되거나, 또는 (ii) 인자 B 활성화와 연관되거나, 또는 (iii) 보체 대체 경로의 활성화 (정상적 또는 비정상적)를 특징으로 하는 상태 또는 장애 또는 질환 또는 생물학적 과정 (예를 들어, 조직 재생 및 재생산)을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방, 및/또는 개선하는데 유효하거나; 또는 (2) 인자 B의 활성을 감소 또는 억제하는데 유효하거나; 또는 (3) 인자 B의 발현을 감소 또는 억제하는데 유효하거나; 또는 (4) 보체계의 활성화를 감소 또는 억제하고, 특히 C3a, iC3b, C5a의 생성, 또는 보체 대체 경로의 활성화에 의해 생성된 막 공격 복합체를 감소 또는 억제하는데 유효한 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 세포 또는 조직 또는 비-세포 생물학적 물질 또는 배지에 투여된 경우에 인자 B 및/또는 보체 대체 경로의 활성을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 유효하거나; 또는 인자 B 및/또는 보체 대체 경로의 발현을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 유효한 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 용어 "치료 유효량"의 의미는 인자 B 및/또는 보체 대체 경로에 대한 상기 실시양태에 예시된 바와 같다.
- [0408] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한, 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0409] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상, 또는 장애, 또는 질환의 감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성의 유의한 감소를 지칭한다.
- [0410] 본원에 사용된 용어, 임의의 질환 또는 장애를 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 한 실시양태에서 질환 또는 장애의 개선 (즉, 질환 또는 그의 임상 증상 중 적어도 하나의 발생의 둔화 또는 정지 또는 감소)을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 식별가능하지 않을 수 있는 것들을 포함하는 적어도 하나의 물리적 파라미터의 완화 또는 개선을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를, 물리적으로 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화), 또는 이들 둘 다로 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발생 또는 진행을 예방 또는 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0411] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 유익할 경우

에, 이러한 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".

- [0412] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 문맥에서 (특히 청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어들은, 본원에 달리 나타내거나 또는 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0413] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내거나 또는 달리 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 예시하기 위해 의도된 것이고, 달리 청구된 본 발명의 범위에 대한 제한을 제시하는 것은 아니다.
- [0414] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예를 들어, 탄소 등)는 라세미 또는 거울상이성질체적으로 풍부한, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)- 배위로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)- 배위에서 적어도 50% 거울상이성질체 과잉률, 적어도 60% 거울상이성질체 과잉률, 적어도 70% 거울상이성질체 과잉률, 적어도 80% 거울상이성질체 과잉률, 적어도 90% 거울상이성질체 과잉률, 적어도 95% 거울상이성질체 과잉률 또는 적어도 99% 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 불포화 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능한 경우에 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.
- [0415] 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변 이성질체 또는 그의 혼합물 중 하나의 형태, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (대장체), 라세미체 또는 그의 혼합물일 수 있다.
- [0416] 이성질체의 임의의 생성된 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.
- [0417] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체는 공지된 방법에 의해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 수득된 그의 부분입체이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 대장체로 분해될 수 있다. 특히, 염기성 모이머는 따라서, 예를 들어 광학 활성 산, 예를 들어 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산을 사용하여 형성된 염의 분별 결정화에 의해, 본 발명의 화합물을 그의 광학 대장체로 분해하는데 사용될 수 있다. 라세미 생성물은 또한 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 키랄 흡착제를 사용하는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 또는 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)에 의해 분해될 수 있다.
- [0418] 또한, 본 발명의 화합물의 염을 비롯한 본 발명의 화합물은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다.
- [0419] 본문의 범위 내에서, 문맥이 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 특정한 목적하는 최종 생성물의 구성 성분이 아닌, 단지 용이하게 제거가능한 기는 "보호기"로 지정된다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 그 자체, 및 그의 절단 반응은, 예를 들어 표준 참조 문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, 및 in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다. 보호기의 특징은, 이들이 예를 들어 가용매분해, 환원, 광분해에 의해 또는 대안적으로 생리학적 조건 하에 (예를 들어, 효소적 절단에 의해) 용이하게 (즉, 원치 않는 2차 반응의 발생 없이) 제거될 수 있다는 것이다.
- [0420] 적어도 1개의 염-형성 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은 통상의 기술자에게 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 산 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은, 예를 들어 화합물을 금속 화합물, 예컨대 적합한 유기 카르복실산의 알칼리 금속 염, 예를 들어 2-에틸헥산산의 나트륨 염으로, 유기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 화합물, 예컨대 상응하는 수산화물, 탄산염 또는 탄산수소염, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨으로, 상응하는 칼슘 화합물로, 또는 암모니아 또는 적

합한 유기 아민으로 처리함으로써 형성될 수 있으며, 바람직하게는 화학량론적 양 또는 단지 약간 과량의 염-형성제가 사용된다. 본 발명의 화합물의 산 부가염은 통상의 방식으로, 예를 들어 상기 화합물을 산 또는 적합한 음이온 교환 시약으로 처리함으로써 수득된다. 산 및 염기성 염-형성 기, 예를 들어 유리 카르복시 기 및 유리 아미노 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 내부 염은, 예를 들어 산 부가염과 같은 염을, 예를 들어 약염기를 사용하여 등전점으로 중화시키거나, 또는 이온 교환체로 처리함으로써 형성될 수 있다.

[0421] 염은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 유리 화합물로 전환될 수 있다. 금속 및 암모늄 염은, 예를 들어 적합한 산으로 처리함으로써 전환될 수 있고, 산 부가염은, 예를 들어 적합한 염기성 작용제로 처리함으로써 전환될 수 있다.

[0422] 본 발명에 따라 수득가능한 이성질체의 혼합물은 통상의 기술자에게 공지된 방식으로 개별 이성질체로 분리될 수 있고; 부분입체이성질체는 예를 들어 다상 용매 혼합물 사이의 분배, 재결정화 및/또는 예를 들어 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피 분리, 또는 예를 들어 역상 칼럼 상에서의 중압 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있고, 라세미체는 예를 들어 광학적으로 순수한 염-형성 시약을 사용한 염 형성 및 이와 같이 수득가능한 부분입체이성질체의 혼합물의 분리에 의해, 예를 들어 분별 결정화에 의해 또는 광학 활성 칼럼 물질 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

[0423] 중간체 및 최종 생성물은 표준 방법에 따라, 예를 들어 크로마토그래피 방법, 분배 방법, (재-) 결정화 등을 사용하여 후처리 및/또는 정제될 수 있다.

[0424] 다음은 상기 및 하기 본원에 언급된 모든 공정에 일반적으로 적용된다.

[0425] 모든 상기 언급된 공정 단계는 구체적으로 언급된 것을 비롯하여 통상의 기술자에게 공지된 반응 조건 하에, 예를 들어 사용되는 시약에 대해 불활성이고 이를 용해시키는 용매 또는 희석제를 비롯한 용매 또는 희석제의 부재 하에 또는 통상적으로는 존재 하에, 촉매, 촉합제 또는 중화제, 예를 들어 반응 및/또는 반응물의 속성에 따른 이온 교환체, 예컨대 양이온 교환체, 예를 들어 H⁺ 형태의 부재 또는 존재 하에, 감소된, 통상의 또는 상승된 온도에서, 예를 들어 대략 -80℃ 내지 대략 250℃, 예를 들어 -80 내지 -60℃에서, 실온에서, -20 내지 40℃에서, 또는 환류 온도에서를 비롯한 예를 들어 약 -100℃ 내지 약 250℃의 온도 범위에서, 대기압 하에 또는 밀폐된 용기 내에서, 적절한 경우에 압력 하에 및/또는 불활성 분위기에서, 예를 들어 아르곤 또는 질소 분위기 하에 수행될 수 있다.

[0426] 반응의 모든 단계에서, 형성된 이성질체의 혼합물은 예를 들어 "추가 공정 단계" 하에 기재된 방법과 유사하게, 개별 이성질체, 예를 들어 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체로, 또는 임의의 목적하는 이성질체의 혼합물, 예를 들어 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 분리될 수 있다.

[0427] 선택될 수 있는 임의의 특정한 반응에 적합한 용매로부터의 이들 용매는 구체적으로 언급된 것들, 또는 공정의 설명에서 달리 나타내지 않는 한, 예를 들어 물, 에스테르, 예컨대 저급 알킬-저급 알카노에이트, 예를 들어 에틸 아세테이트, 에테르, 예컨대 지방족 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 액체 방향족 탄화수소, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 또는 1- 또는 2-프로판올, 니트릴, 예컨대 아세토니트릴, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름, 산 아미드, 예컨대 디메틸포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드, 염기, 예컨대 헥사메틸시클릭 질소 염기, 예를 들어 피리딘 또는 N-메틸피롤리딘-2-온, 카르복실산 무수물, 예컨대 저급 알칸산 무수물, 예를 들어 아세트산 무수물, 시클릭, 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 시클로헥산, 헥산 또는 이소헵탄, 메틸시클로헥산, 또는 이들 용매의 혼합물, 예를 들어 수용액을 포함한다. 이러한 용매 혼합물은 후처리에서, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분배에 의해 사용될 수 있다.

[0428] 화합물의 염을 비롯한 화합물은 또한 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정은, 예를 들어 결정화에 사용된 용매를 포함할 수 있다. 상이한 결정질 형태가 존재할 수 있다.

[0429] 본 발명은 또한 임의의 공정 단계에서 중간체로서 수득가능한 화합물을 출발 물질로서 사용하고 나머지 공정 단계가 수행되는 공정, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 형성되거나 또는 유도체의 형태, 예를 들어 보호된 형태로 또는 염의 형태로 사용되는 공정, 또는 본 발명에 따른 방법에 의해 수득가능한 화합물이 공정 조건 하에 생성되고 추가로 계내 가공되는 공정의 이들 형태에 관한 것이다.

[0430] 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 상업적으로 입수가능하거나 또는 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성 방법 (Houben-Weyl 4th Ed. 1952,

Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21)에 의해 생성될 수 있다.

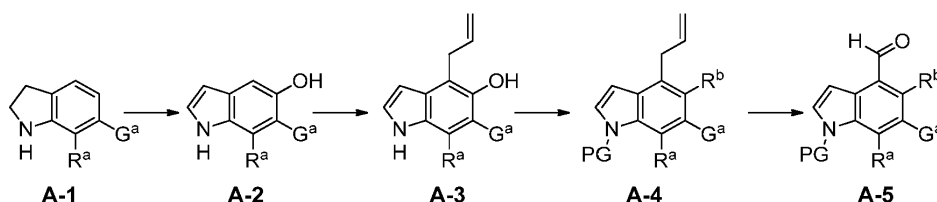
[0431] 일반적 합성 측면

[0432] 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 이를 예시하는 역할을 한다.

[0433] 전형적으로, 화학식 I의 화합물은 하기 제공되는 반응식에 따라 제조할 수 있다.

[0434] PG가 보호기 (바람직하게는 Boc 또는 Ts)이고, R^a 가 할로 또는 알킬이고, R^b 가 알콕시이고, G^a 가 수소 또는 플루오로인 A-5와 같은 화합물은 반응식 1에 개략된 일반적 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0435] <반응식 1>

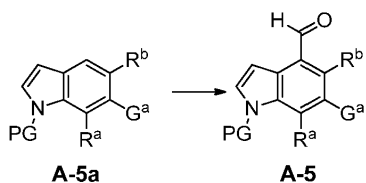


[0436]

[0437] 인돌 A-1의 상응하는 5-히드록시인돌 A-2로의 변환은 0°C 또는 실온에서 바람직하게는 pH=7의 아세트/수성 완충제의 용매 혼합물 중에서의 포타슘 니트로소디술포네이트에 의한 처리에 의해 달성할 수 있다. 이어서, 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 알릴 알콜에 의한 미츠노부(Mitsunobu)-유형 반응을 사용하여 A-2의 히드록시기를 알킬화할 수 있다. 이어서, 용매를 사용하지 않고 200°C 내지 250°C의 온도에서, 열 촉진된 시그마결합 재배열에 의해 생성물을 C-알릴 유도체, 예컨대 A-3으로 전환시킬 수 있다. 이어서, 미츠노부-유형 조건을 사용하여 화합물 A-3을 알콜 (예를 들어, MeOH, BnOH)과 반응시켜 R^b 에서의 차별화를 허용할 수 있다. 후속적으로, TsCl 및 적절한 염기, 바람직하게는 NaH를 사용하거나 또는 대안적으로 촉매량의 DMAP의 존재 하에 Boc₂O를 사용하여 인돌의 질소를 보호함으로써 A-4와 같은 화합물을 수득할 수 있다. A-4의 이중 결합의 이성질체화는 헥사플루오로이소프로필 알콜 (HFIPA) 중에서 Pd(OAc)₂로의 처리를 통해 달성할 수 있다. 이어서, 사산화오스뮴 및 과아이오딘산나트륨과의 반응에 의해 올레핀의 절단을 실행하여 A-5를 수득할 수 있다.

[0438] 대안적으로, PG가 보호기 (바람직하게는 Boc)이고, R^a 가 알킬이고, R^b 가 알콕실이고, G^a 가 수소인 A-5와 같은 화합물은 또한 반응식 1b에 제시된 바와 같이 0°C 내지 실온의 온도에서 아세트니트릴 중 빌스마이어(Vilsmeier)-유형 시약, 예컨대 N-(클로로메틸렌)-N-메틸벤젠아미늄 클로라이드를 사용하여 인돌 A-5a를 포르밀화함으로써 제조할 수 있다.

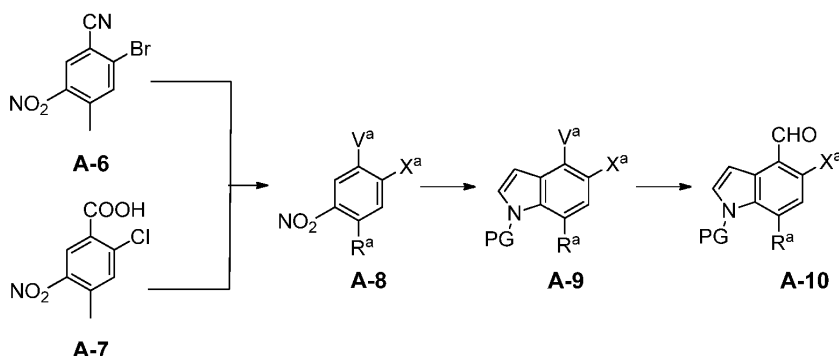
[0439] <반응식 1b>



[0440]

[0441] X^a 가 Cl, Br, 또는 SMe인 A-10과 같은 화합물은 반응식 2에 따라 제조할 수 있다.

[0442] <반응식 2>

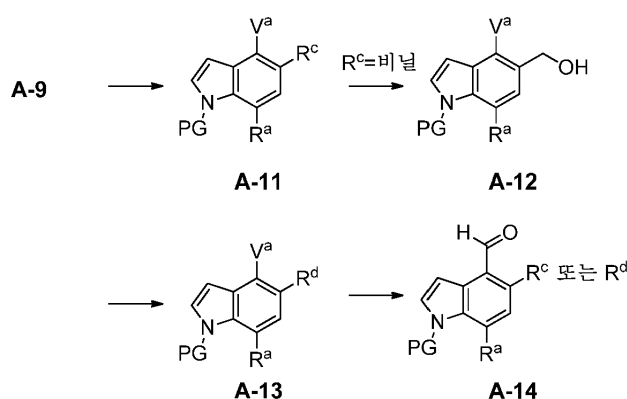


[0443]

[0444] A-6 (CAS: 1202858-65-8)의 친핵성 방향족 치환은 60℃에서 DMF 중 소듐 티오메톡시드에 의해 달성하여 8 ($X^a = SMe$)을 수득할 수 있다. 대안적으로, A-7 (CAS: 101580-96-5)은 1,1,1-트리클로로-2-메틸프로판-2-일 카르보노클로리데이트 및 $NaBH_4$ 를 사용한 환원에 이어 생성된 히드록시의 TsOH의 존재 하에서의 3,4-디히드로-2H-피란에 의한 보호에 의해 A-8 ($X^a = Cl$, $V^a = CH_2OTHP$)로 변환시킬 수 있다. A-8 (V^a 는 CN 또는 CH_2OTHP 임) 인돌 A-9로의 변환은 -78℃ 내지 실온 범위의 온도에서 THF 중 비닐마그네슘 브로마이드를 사용한 바르톨리(Bartoli) 반응에 이어 인돌의 보호에 의해 달성할 수 있다. 보호는 TsCl 및 적절한 염기, 바람직하게는 NaH를 사용하여 실행할 수 있거나, 또는 대안적으로 보호는 촉매량의 DMAP의 존재 하에 Boc_2O 를 사용하여 달성할 수 있다. $V^a = CN$ 인 경우에는, DIBAL에 의한 환원에 이어서 바람직하게는 수성 HCl을 사용한 산 가수분해에 의해 알데히드 A-10에 접근할 수 있다. 대안적으로, $V^a = CH_2OTHP$ 인 경우에는, 바람직하게는 EtOH 중 TsOH를 사용한 산 매개 가수분해를 통한 THP 보호기의 탈보호에 이어서 바람직하게는 MnO_2 또는 SO_2 -피리딘 복합체를 사용한 산화에 의해 A-10에 접근할 수 있다.

[0445] R^c 가 알킬이고 R^d 가 CH_2O -알킬 또는 CH_2 -프탈로일인 A-14와 같은 화합물은 반응식 3에 따라 제조할 수 있다.

[0446] <반응식 3>



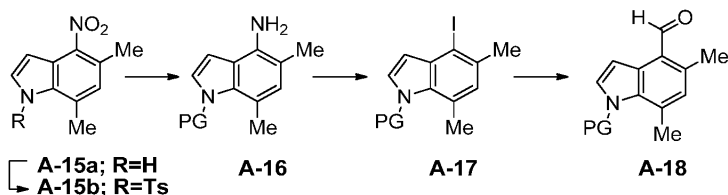
[0447]

[0448] 인돌 A-9 ($X^a = Cl$ 또는 Br , $V^a = CN$ 또는 CH_2OTHP)는, 적절한 보로네이트 (예컨대, 알킬 트리플루오로보레이트 또는 2,4,6-트리비닐시클로트리보록산-피리딘 복합체)와의 스즈키(Suzuki)-커플링을 사용하여 $R^c =$ 알킬 또는 비닐인 A-11로 변환시킬 수 있다. 대안적으로, 스즈키 반응 대신 알킬아연 할라이드를 사용하는 네기시(Negishi)-유형 커플링을 사용할 수 있다. A-11 ($R^c =$ 비닐)은, 바람직하게는 ADmix-a를 사용한 디히드록실화에 이어서 $NaIO_4$ 를 사용한 산화성 절단 및 $NaBH_4$ 에 의한 생성된 알데히드의 환원에 의해 A-12로 추가로 변환시킬 수 있다. 적절한 염기, 바람직하게는 NaH로 탈보호 및 적절한 친전자체, 예컨대 MeI 또는 SEM-Cl과의 반응에 의해 A-12의 히드록시 기의 알킬화를 달성하여 A-13을 수득할 수 있다. 대안적으로, A-12는 프탈이미드와 미즈노부 반응

을 거칠 수 있다. 마지막으로, 반응식 2 (즉, A-9 → A-10)에 따라 유형 A-13의 인돌을 A-14로 전환시킬 수 있다.

[0449] A-18과 같은 알데히드는 반응식 4에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0450] <반응식 4>

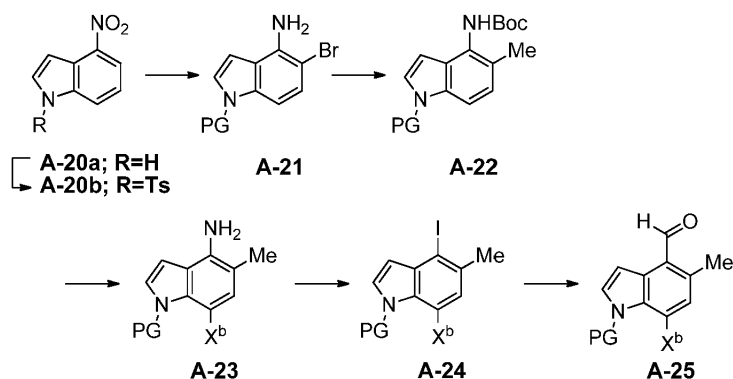


[0451]

[0452] 인돌 A-15a (CAS: 1190314-35-2)를 TsCl 및 적절한 염기, 바람직하게는 NaH를 사용하여 보호하여 A-15b를 수득할 수 있다. 바람직하게는 EtOAc/MeOH의 용매 혼합물 중 아연 금속을 사용하여 니트로 관능기를 환원시켜 아닐린 A-16을 수득할 수 있고, NaNO₂에 이어서 I₂로 처리하여 이를 아이오다이드 A-17로 전환시킬 수 있다. DMF의 존재 하에 A-17을 부틸 리튬으로 처리하여 알데히드 A-18을 제공할 수 있다.

[0453] X^b = Cl 또는 Br인 A-25와 같은 화합물은 반응식 5에 기재된 순서에 의해 제조할 수 있다.

[0454] <반응식 5>

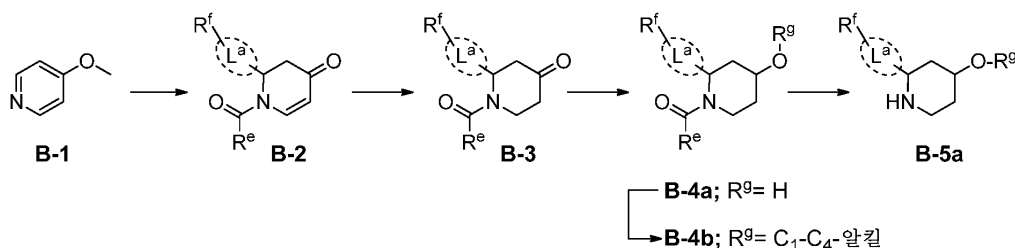


[0455]

[0456] 인돌 A-20a (CAS: 4769-97-5)를 TsCl 및 적절한 염기, 바람직하게는 NaH를 사용하여 보호하여 A-20b를 수득할 수 있다. 바람직하게는 EtOAc/MeOH의 용매 혼합물 중 아연 금속을 사용하여 A-20b의 니트로 관능기를 환원시키고, 이어서 바람직하게는 NBS로 브로민화하여 A-21을 수득할 수 있다. 아닐린 A-21의 Boc 보호에 이어서 포타슘 메틸트리플루오로보레이트를 사용한 스즈키-쿠플링으로 A-22를 수득할 수 있다. A-22의 Boc 기의 산 매개 탈보호에 이어서 NBS 또는 NCS를 사용한 할로겐화로 유형 A-23의 할라이드를 수득할 수 있다. 아닐린 A-23의 알데히드 A-25로의 변환은 반응식 4 (즉, A-17 → A-18)에 따라 달성할 수 있다.

[0457] R^f가 H, F, Cl, Br, SMe, 또는 CN이고; 및 R^g= H 또는 C₁-C₄ 알킬이고; L^a가 -R^f로 임의로 치환된 아릴 기인 B-5a와 같은 화합물은 반응식 6에 개략된 일반적 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0458] <반응식 6>



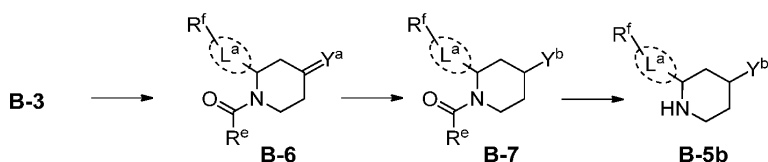
[0459]

[0460] 4-메톡시피리딘 B-1은 클로로포르메이트, 예컨대 벤질 또는 페닐 크로로포르메이트에 의한 계내 N-아실화에 이

어서 아틸마그네슘 할라이드의 첨가, 및 바람직하게는 수성 HCl을 사용한 후속 산 매개 가수분해에 의해 R^e가 알콕시 기 (바람직하게는 -OPh, -OBn 또는 -OtBu)인 화합물 B-2로 변환시킬 수 있다. 대안적으로, R^e = OtBu인 경우에 B-2는 하기 순서: B-1과 페닐 클로로포르메이트의 반응; L^a를 설치하기 위한 아틸 그리냐르 시약에 의한 처리; 페닐 클로로포르메이트를 Boc 보호기로 전환시키기 위한 K⁺tBu에 의한 처리; 이어서 케톤을 드러내기 위한 산 매개 가수분해에 의해 합성할 수 있다. B-2의 이중 결합은 이어서 적합한 시약의 선택, 예컨대 L-셀렉트리드(L-Selectride)®, 또는 환원 금속, 예컨대 아연을 사용한 환원을 거쳐 케톤 B-3을 수득할 수 있다. 환원은 또한 20 bar 이하의 범위의 가압 수소 분위기 하에 Pd/C 상에서의 수소화에 의해 실행할 수 있다. B-3은 이어서 환원 시약, 예컨대 NaBH₄ 또는 LiBH₄를 사용하여 상응하는 알콜 B-4a (R^e=H)로 전환시킬 수 있다. B-4a의 알킬화는 적합한 용매, 예컨대 DMF 중 염기, 예컨대 NaH의 존재 하에 친전자체, 예컨대 MeI 또는 EtI와의 반응에 의해 달성하여 B-4b (R^e= C₁₋₄알킬)를 제공할 수 있다. 마지막으로, 수성 염기성 가수분해 (R^e= OPh), 촉매 수소화 (R^e= OBn), 또는 산 처리 (R^e= OtBu)와 같은 조건을 사용하는 것에 의한 B-4a 및 B-4b의 탈보호는 B-5a를 제공할 수 있다.

[0461] Y^b가 C₁-C₄-알킬, CH₂OH, CH₂CN 또는 NH-Cbz인 B-5b와 같은 화합물은 반응식 7에 개략된 일반적 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0462] <반응식-7>

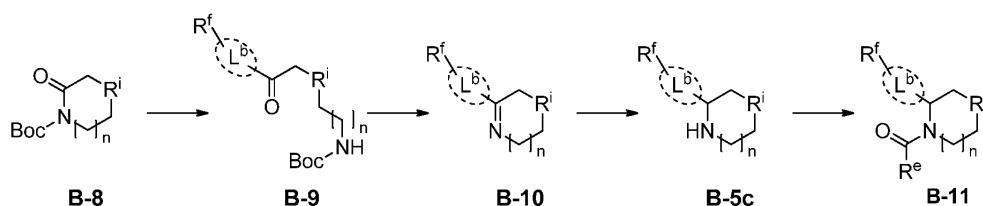


[0463]

[0464] B-3은 알킬포스포늄 할라이드, 예컨대 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (Y^a= CH₂), 에틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (Y^a= CHCH₃)를 사용한 비티히(Wittig)-유형 반응, 또는 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (Y^a= CHCN)를 사용한 호르너-와즈워스-에몬스(Horner-Wadsworth-Emmons) 유형 반응을 거쳐 B-6을 제공할 수 있다. Y^a=CH₂인 경우에 B-6은 9-BBN을 사용한 히드로붕소화에 이어서 과산화수소에 의한 처리를 거쳐 B-7 (Y^b= CH₂OH)을 수득할 수 있다. 또한, Y^a= CHCH₃ 또는 CHCN인 경우에 B-6의 수소화로 부분임체이성질체의 혼합물일 수 있는 B-7 (Y^b= 각각 CH₂CH₃ 또는 CH₂CN)을 수득할 수 있다. 대안적으로, 화합물 B-7 (Y^b= NHCbz인 경우)은 탈수 시약, 예컨대 Ti(OiPr)₄ 또는 Zr(OtBu)₄의 존재 하에 B-3과 tert-부틸 술피닐아미드의 축합에 이어서 술피닐아민의 NaBH₄에 의한 환원에 의해 수득할 수 있다. 생성된 술피닐아미드는 이어서 메탄올 중 적절한 산, 예컨대 HCl로 처리하여 상응하는 1급 아민을 수득할 수 있고, 이는 이어서 Cbz-Cl과 반응시켜 B-7 (Y^b= NHCbz)을 제공할 수 있다. B-7로부터 B-5b로의 변환은 상기 언급된 바와 같은 표준 방법 (예를 들어 B-4에서 B-5a)에 의해 달성할 수 있다.

[0465] 대안적으로, L^b= L^a, 또는 R^f로 임의로 치환된 헤테로사이클이고; Rⁱ= -CH₂-, -CH(OTBDPS)-, -CH(OH)-, 또는 -C(Me)₂-이고; n= 0 또는 1인 B-11 및 B-5c와 같은 화합물은 반응식 8a에 따라 제조할 수 있다.

[0466] <반응식 8a>



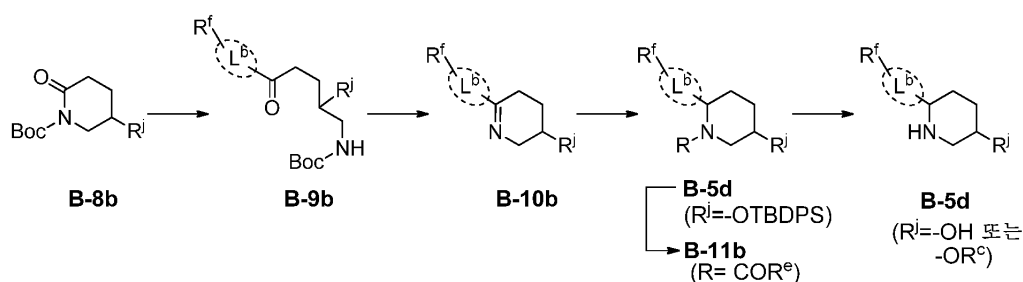
[0467]

[0468] B-8은 적절한 그리냐르 시약, 예컨대 (4-(메틸티오)페닐)마그네슘 브로마이드와 반응시켜 B-9를 제공할 수 있다. B-9의 Boc 기의 탈보호는 적합한 산 및 용매, 예컨대 디옥산 중 HCl에 의한 처리에 의해 달성할 수 있다. 시약, 예컨대 $Ti(OiPr)_4$ 를 사용한 후속 탈수로 상응하는 시클릭 이민 B-10을 수득할 수 있다. 대안적으로, 2,6-루티딘의 존재 하에 B-9의 TMSOTf에 의한 처리에 의해 B-10으로 직접 접근할 수 있다. B-10은 시약, 예컨대 $NaBH_4$ 를 사용하여 환원시켜 B-5c를 수득할 수 있다.

[0469] $R^i = -CH(OTBDPS)-$ 인 경우에 B-5c와 같은 화합물은 이어서 하기와 같이: 적절한 기, 예컨대 Boc 또는 Cbz에 의한 질소의 보호; 바람직하게는 THF 중 TBAF의 사용을 통한 친핵성 플루오라이드 음이온에 의한 처리에 의해 또는 MeOH 중 HCl에 의한 가수분해에 의해 TBDPS 기의 탈보호; 및 이어서 아민을 유리시키기 위한 반응식 6에 기재된 방법 (예를 들어 B-4a에서 B-5a)에 의해 상응하는 알콜 ($R^i = -CH(OH)-$ 인 경우에 B-11)로 변환시킬 수 있다.

[0470] 대안적으로, $R^j = OTBDPS$ 또는 OR^g 인 B-11b 및 B-5d와 같은 화합물은 반응식 8b에 따라 제조할 수 있다.

[0471] <반응식 8b>

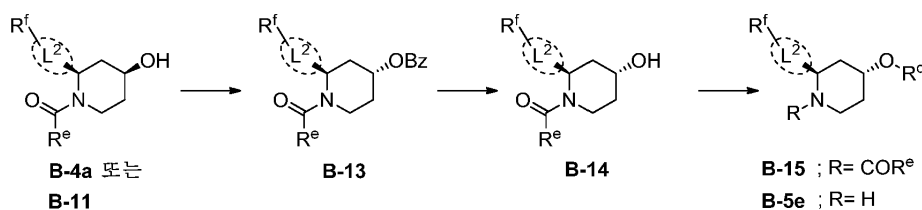


[0472]

[0473] B-8b ($R^j = CH(OTBDPS)$ 인 경우)는 적절한 그리냐르 시약, 예컨대 (4-시아노페닐)마그네슘 브로마이드와 반응시켜 B-9b를 제공할 수 있다. B-9b의 Boc 기의 탈보호에 이어서 이민 형성은 2,6-루티딘의 존재 하에 TMSOTf에 의한 처리에 의해 달성하여 B-5d ($R^j = OTBDPS$)를 수득할 수 있고, 이어서 이를 B-11b로 전환시킬 수 있다. B-11b ($R^j = OTBDPS$ 인 경우)를 이어서 반응식 6에 기재된 표준 방법에 의해 B-5d (여기서 $R^j = OH$, 또는 OR^c)로 변환시킬 수 있다.

[0474] B-4a 또는 B-11과 같은 화합물은 반응식 9에 제시된 바와 같이 상응하는 부분입체이성질체로 변환시킬 수 있다. 반응식 9에 제시된 상대 입체화학은 단지 예시적 목적으로 의도되고, 특정한 절대 배위를 구체화하는 것은 아님을 주목한다. 전형적으로, 반응은 일반적으로 하나의 부분입체이성질체가 다른 것보다 과량으로 존재하는 부분입체이성질체의 혼합물을 제공한다.

[0475] <반응식 9>

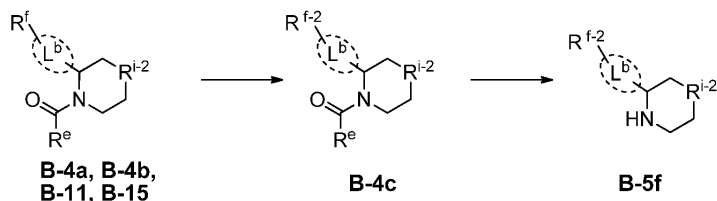


[0476]

[0477] B-4a 또는 B-11의 히드록시의 입체화학적 역전은 적합한 용매, 바람직하게는 THF 중 미즈노부-유형 반응 조건 하에 카르복실산, 예컨대 벤조산과의 반응에 의해 달성하여 B-13을 제공할 수 있다. 메탄올 중 K_2CO_3 과 같은 조건을 사용한 후속 비누화로 B-14를 제공할 수 있다. 이어서 B-14를 B-15로 변환시킬 수 있고, 이어서 반응식 6에 기재된 것과 유사한 방법 (예를 들어 B-4a에서 B-5a)을 사용하여 아민 B-5e로 변환시킬 수 있다.

[0478] R^{f-2} 가 $COO-$ 알킬이고; R^{i-2} 가 $-CH(OR^g)-$ 또는 $-C(Me)_2-$ 인 B-5f와 같은 화합물은 반응식 10에 따라 제조할 수 있다.

[0479] <반응식 10>

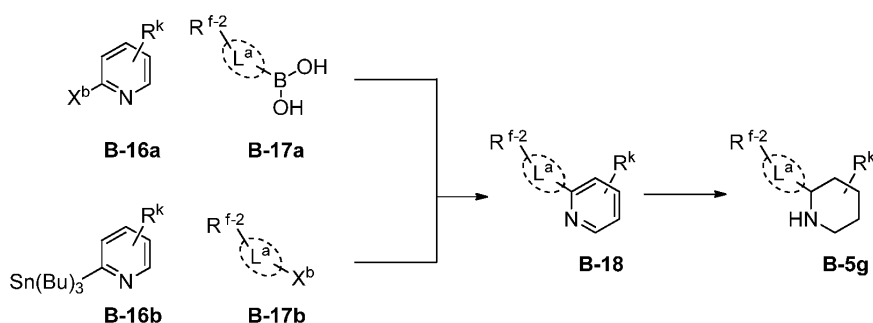


[0480]

[0481] B-4a, B-4b, B-11, 또는 B-15는 R^f = CN인 경우에 적합한 용매, 바람직하게는 iPrOH/H₂O의 혼합물 중에서 히드록시드 공급원, 바람직하게는 수산화바륨을 80℃ 내지 110℃의 온도에서 사용하는 것에 의해 니트릴 기의 가수분해를 거칠 수 있다. 이어서 후속 산은, 톨루엔/메탄올의 용매 혼합물 중에서 시약, 예컨대 트리메틸실릴디아조메탄을 사용하거나 (R^{f-2} = CO₂Me), 또는 산, 예컨대 메탄올성 HCl 함유 무수 알콜성 용매에 의한 처리를 통해 상응하는 알킬 에스테르 B-4c로 변환시킬 수 있다. 대안적으로 B-4b, B-11, 또는 B-15는 R^f = Cl 또는 Br인 경우에 적합한 용매, 예컨대 메탄올 중 염기, 예컨대 트리에틸아민 및 적절한 리간드, 예컨대 (rac-BINAP)PdCl₂와 함께 팔라듐 촉매의 존재 하에 일산화탄소를 사용한 카르보닐화에 의해 각각 B-4c로 변환시킬 수 있다. B-4c의 탈보호는 반응식 6에 기재된 바와 같은 방법을 적용함으로써 달성하여 B-5f를 수득할 수 있다.

[0482] R^k = 알킬인 B-5g와 같은 화합물은 반응식 11에 따라 제조할 수 있다.

[0483] <반응식 11>

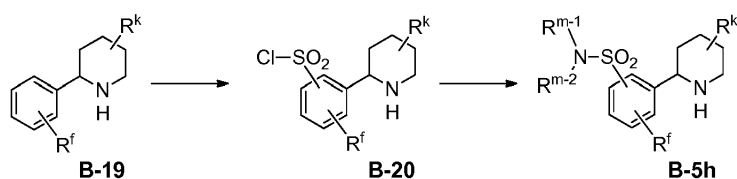


[0484]

[0485] 유형 B-16a의 화합물 (X^b = Cl, Br 또는 I인 경우)은 스즈키-유형 반응 조건을 사용하여 적절하게 치환된 유기보로네이트 (B-17a)와 반응시켜 B-18을 제공할 수 있다. 대안적으로, B-18은 화합물 유형 B-16b 및 B-17b로부터 스틸 유형 커플링 방법을 통해 제조할 수 있다. B-18의 피리딘 고리의 환원은 산, 예컨대 HCl의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 메탄올 중 수소 분위기 하에서의 촉매, 예컨대 PtO₂에 의한 처리에 의해 달성하여 피페리딘 B-5g를 수득할 수 있다.

[0486] R^{m-1} 및 R^{m-2}가 독립적으로 수소 또는 알킬로부터 선택된 것인 B-5h와 같은 화합물은 반응식 12에 도시된 경로에 의해 제조할 수 있다.

[0487] <반응식 12>



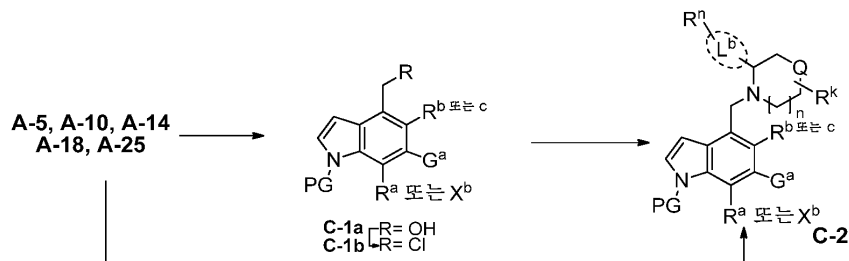
[0488]

[0489] B-19와 같은 화합물의 술폰화는 R^f = H, Br, Cl, 또는 F인 경우에 시약, 예컨대 클로로술폰산을 사용하여 달성하여 B-20을 수득할 수 있고, 후속해서 이를 매우 다양한 1급 (R^{m-1}-NH₂) 및 2급 아민 (R^{m-1}R^{m-2}-NH), 예컨대 암모

니아 또는 메틸아민으로 처리하여 B-5h를 제공할 수 있다.

[0490] $R^n = -R^f$, R^{f-2} , 또는 $-SO_2NR^{m-1}R^{m-2}$; 및 $Q = R^i$, R^{i-2} 또는 O; 및 R^b 및 R^c 가 각각 독립적인 기인 C-2와 같은 화합물은 반응식 13에 개략된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0491] <반응식 13>

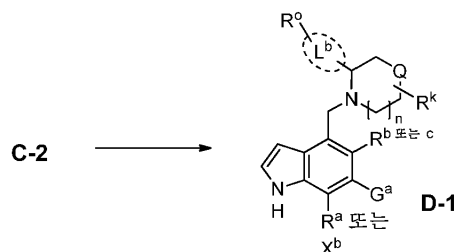


[0492]

[0493] 인돌 알데히드, 예컨대 A-5, A-10, A-14, A-18 또는 A-25는 메탄올/THF의 혼합물 중 적합한 용매, 예컨대 $NaBH_4$ 중에서 히드라이드 공여 시약에 의해 환원시켜 C-1a를 제공할 수 있다. 후속해서, 생성된 히드록시의 클로라이드 C-1b로의 전환은 메탄술폰닐 클로라이드 및 Et_3N 에 의한 처리에 의해, 또는 (클로르메틸렌)디메틸암모늄 클로라이드와 직접 반응시키는 것에 의해 달성할 수 있다. C-1b는 0°C 내지 100°C 범위의 온도에서 용매, 예컨대 DMSO 중 염기, 예컨대 탄산칼륨의 존재 하에 시클릭 아민, 예컨대 B-5a, B-5b, B-5c, B-5d, B-5e, B-5f, B-5g, B-5h, 또는 상업적으로 입수가능한 시클릭 아민, 예컨대 4-(모르폴린-3-일)벤조산 에스테르와 반응시켜 C-2를 수득할 수 있다. 대안적으로, 알데히드 A-5, A-10, A-14, A-18 또는 A-25를 환원성 알킬화 조건, 예를 들어 DCE 중 소듐 트리아세톡시보로히드라이드에 의한 처리를 사용하여 상기 기재된 시클릭 아민과 커플링시켜 C-2를 제공할 수 있다.

[0494] $R^o = R^n$, $CONH_2$, 또는 $COOH$ 인 D-1과 같은 화합물은 반응식 14에 따라 제조할 수 있다.

[0495] <반응식 14>

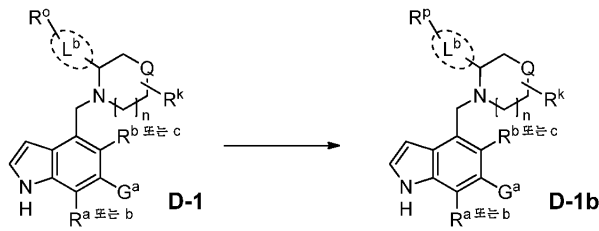


[0496]

[0497] 화합물 C-2에서 PG (PG= Ts 또는 Boc)의 탈보호는 마이크로웨이브 조사 하에 80 내지 120°C 범위의 온도에서 적합한 용매, 예컨대 에탄올 중 염기, 예컨대 KOH에 의한 처리에 의해 달성하여 D-1을 수득할 수 있다. C-2로부터 PG의 탈보호는 $R^o = CN$ 인 경우에 또한 니트릴의 병행 반응을 생성하여 $R^o = -COOH$ 또는 $-CONH_2$ 인 D-1을 제공할 수 있다. 대안적으로, PG= Boc인 경우에 C-2의 D-1로의 변환은 실온 내지 100°C 범위의 온도에서 적합한 용매계, 예컨대 THF/메탄올/ H_2O 의 혼합물 중 히드록시드 공급원, 예컨대 KOH 또는 LiOH에 의한 처리에 의해 달성할 수 있다. 또한, PG= Boc인 경우에 바람직하게는 0°C의 온도에서 용매, 예컨대 CH_2Cl_2 중 적절한 산, 예컨대 TFA에 의한 C-2의 처리는 D-1을 제공할 수 있다.

[0498] $R^p = CH_2OH$, CH_2NH_2 , $CONR^{m-1}R^{m-2}$, 또는 테트라졸인 D-1b와 같은 화합물은 반응식 15에 따라 제조할 수 있다.

[0499] <반응식 15>



[0500]

[0501] D-1은 $R^o = \text{COOR}$, COOH , 또는 CN 인 경우에 0 내지 50°C 의 온도에서 적합한 용매, 예컨대 THF 중 환원 시약, 예컨대 LiAlH_4 를 사용하여 추가로 구현하여 D1-b ($R^p = \text{CH}_2\text{OH}$, CH_2NH_2)를 제공할 수 있다. 대안적으로 D-1은 $R^o = \text{COOH}$ 인 경우에 또한 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있는 것 중 아마이드 결합 형성 조건을 사용하는 것에 의해 매우 다양한 1급 및 2급 아민 ($\text{HNR}^{m-1}\text{R}^{m-2}$), 예컨대 메틸아민, 또는 술폰아미드, 예컨대 메탄술폰아미드와 커플링시켜 유형 D-1b의 아마이드를 제공할 수 있다. 또한, D-1은 $R^o = \text{CN}$ 인 경우에 100°C 내지 150°C 의 승온에서 적합한 용매, 예컨대 클로로벤젠 중 촉매, 예컨대 트리에틸아민 히드로클로라이드의 존재 하에 아지드 함유 시약, 예컨대 아지드화나트륨에 의한 처리에 의해 D-1b ($R^p = \text{테트라졸}$)로 변환시킬 수 있다.

[0502] 본 발명은 추가로 본 발명의 방법의 임의의 변형을 포함하고, 여기서는 그의 임의의 단계에서 수득가능한 중간체 생성물이 출발 물질로서 사용되고 나머지 단계가 수행되거나, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 계내 형성되거나, 또는 반응 성분이 그의 염 또는 광학적으로 순수한 물질 형태로 사용된다.

[0503] 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 통상의 기술자에게 일반적으로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다. 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0504] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 조성물은 적어도 2종의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 본원에 기재된 것들을 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 달리 지정되지 않는 한, 용매화물 및 수화물은 일반적으로 고려되는 조성물이다. 바람직하게는, 제약상 허용되는 담체는 멸균성이다. 제약 조성물은 특정한 투여 경로 예컨대 경구 투여, 비경구 투여, 및 직장 투여 등을 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 고체 형태 (제한 없이 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제 포함), 또는 액체 형태 (제한 없이 용액, 현탁액 또는 에멀전 포함)로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 통상의 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나 통상의 불활성 희석제, 운할제, 또는 완충제, 뿐만 아니라 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.

[0505] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 하기 중 1종 이상과 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다:

[0506] a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;

[0507] b) 운할제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에 또한

[0508] c) 결합제, 예를 들어 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우에

[0509] d) 붕해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 또는 발포성 혼합물; 및

[0510] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제.

[0511] 정제는 관련 기술분야에 공지된 방법에 따르면 또한 필름 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.

[0512] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위해 의도되는 조성물은 제약 조성물의 제작에 대해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제작에 적합한 비독성 제약상

허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키고, 그에 의해 보다 오랜 기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공한다. 예를 들어, 시간 지연 물질 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 것인 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 것인 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0513] 특정의 주사가 가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 유리하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 또한 다른 치료상 유의한 물질을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 통상의 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 각각 제조되고, 약 0.1-75%, 또는 약 1-50%의 활성 성분을 함유한다.

[0514] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 흡수가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어되고 미리 결정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.

[0515] 예를 들어, 피부 및 눈에 대한 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 젤, 또는 예를 들어 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무가능한 제제를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은, 예를 들어 피부암의 치료를 위해, 예를 들어 예방적 사용을 위한 선 크림, 로션, 스프레이 등으로의 피부 적용에 특히 적절할 것이다. 이들은 따라서 관련 기술분야에 널리 공지된 화장품을 비롯한 국소 제제에 사용하기에 특히 적합하다. 이들은 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0516] 본원에 사용된 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용에 관한 것일 수 있다. 이들은 편리하게는 적합한 추진제를 사용하거나 또는 사용하지 않고, 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물, 예를 들어 락토스와 건조 블렌드, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 성분 입자로서), 또는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이 제공물 형태로 전달될 수 있다.

[0517] 국소 투여를 위한 안과용 제제, 안연고, 분말, 용액, 현탁액 등이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0518] 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공하며, 이는 물이 특정 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다.

[0519] 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분, 및 저수분 또는 저습 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 무수 제약 조성물은 그의 무수 특성이 유지되도록 제조되고 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 이들이 적합한 규정 키트에 포함될 수 있도록, 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0520] 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물이 분해되는 속도를 감소시키는 1종 이상의 작용제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공한다. 본원에서 "안정화제"로서 지칭되는 이러한 작용제는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0521] 예방 및 치료 용도

[0522] 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화합식 I의 화합물은 유의한 약리학적 특성, 예를 들어 다음 섹션에 제공되는 바와 같은 시험관내 및 생체내 시험에서 나타난 바와 같이, 예를 들어 인자 B 조절 특성, 보체 경로 조절 특성 및 보체 대체 경로의 조절 특성을 나타내며, 이에 따라 요법에 대해 지시된다.

[0523] 본 발명은 증가된 보체 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합식 I의 화합물을 투여함으로써, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 측면에서, 보체 경

로의 C3 증폭 루프의 증가된 활성화와 연관된 질환의 치료를 위한 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화가 항체-항원 상호작용에 의해, 자가면역 질환의 성분에 의해, 또는 허혈성 손상에 의해 유도되는 것인 보체 매개 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0524] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 연령-관련 황반 변성 (AMD)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화학식 I의 화합물을 투여함으로써 연령-관련 황반 변성 (AMD)을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 현재는 무증상이지만 증후성 황반 변성 관련 장애가 발병할 위험이 있는 환자가 본 발명의 화합물을 투여하기에 적합하다. AMD를 치료 또는 예방하는 방법은 안구 드루젠의 형성, 안구 또는 안구 조직의 염증, 광수용체 세포의 상실, 시각 상실 (시력 또는 시야 상실 포함), 신생혈관화 (CNV 포함), 망막 박리, 광수용체 변성, RPE 변성, 망막 변성, 맥락막막 변성, 주체 변성, 망막 기능장애, 광 노출에 반응한 망막 손상, 브루크 막의 손상 및/또는 RPE 기능의 상실로부터 선택된 AMD의 하나 이상의 증상 또는 측면을 치료 또는 예방하는 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0525] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 특히, AMD의 발병을 예방하고, 초기 AMD에서 신생혈관성 AMD 또는 지도형 위축을 비롯한 진전된 형태의 AMD로의 진행을 예방하고, 지도형 위축의 진행을 둔화 및/또는 예방하고, AMD로부터의 황반 부종 또는 다른 상태 (예컨대, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 또는 수술후 또는 비-수술적 외상)를 치료 또는 예방하고, AMD로부터의 시각 상실을 예방 또는 감소시키고, 이미 존재하는 초기 또는 진전된 AMD로 인한 시각 상실을 개선하는데 사용될 수 있다. 이는 또한 신생혈관성 AMD 환자의 치료 또는 신생혈관성 AMD의 예방을 위한 항-VEGF 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명은 보체 관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물(들)을 투여함으로써 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공하고, 여기서 상기 질환 또는 장애는 포도막염, 성인 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유천포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증 및 망막 정맥 폐쇄로부터 선택된다.

[0526] 일부 실시양태에서, 본 발명은 보체 관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 공지된 보체 관련 질환 또는 장애의 예는: 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸중, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 화상 또는 동상을 비롯한 열 손상, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 조직 재생 및 신경 재생을 포함한다. 또한, 다른 공지된 보체 관련 질환은 폐 질환 및 장애, 예컨대 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 불활성 분진 및 광물 (예를 들어, 규소, 석탄 분진, 베릴륨 및 석면), 폐 섬유증, 유기 분진 질환, 화학적 손상 (자극성 기체 및 화학물질, 예를 들어 염소, 포스겐, 이산화황, 황화수소, 이산화질소, 암모니아 및 염산으로 인한), 연기 손상, 열 손상 (예를 들어, 화상, 동상), 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굵폐스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 포도막염 (베체트병 및 다른 하위 유형의 포도막염 포함), 항인지질 증후군이다.

[0527] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 보체 관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 질환 또는 장애는 천식, 관절염 (예를 들어, 류마티스 관절염), 자가면역 심장 질환, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 허혈-재관류 손상, 바라케-시몬스 증후군, 혈액투석, anca 혈관염, 한랭글로불린혈증, 전신 루푸스, 홍반성 루푸스, 전신, 다발성 경화증, 이식, 중추 신경계 질환, 예컨대 알츠하이머병 및 다른 신경변성 상태, 비정형 용혈성 요독성 증후군 (aHUS), 사구체신염 (막 증식성 사구체신염 포함), 고밀도 침착 질환, 수포성 피부 질환 (수포성 유천포창, 천포창 및 수포성 표피박리증 포함), 안구 반흔성 유천포창 또는 MPGN II이다.

[0528] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 사구체신염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량을 투여함으로써 사구체신염을 치료하는 방법을 제공한다. 사구체신염의 증상은 단백뇨; 감소된 사구체 여과율 (GFR); 고혈압 및 부종을 야기하는 수분 저류로 이어지는, 질소혈증 (요독증, 과도한 혈액 우레아 질소-BUN) 및 염 저류를 비롯한 혈청 전해질 변화; 혈뇨 및 적혈구 원주를 비롯한 비정상적 요 침전물; 저알부민혈증; 고지혈증; 및 지질노를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 실시양태에서, 본 발명은 발작성

야간 혈색소뇨 (PNH)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 보체 C5 억제제 또는 C5 컨버타제 억제제, 예컨대 솔리리스(Soliris)의 병용 투여의 존재 또는 부재 하에 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량을 투여함으로써 발작성 야간 혈색소뇨 (PNH)를 치료하는 방법을 제공한다.

- [0529] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 체외 순환과 연관된 면역계 및/또는 지혈계의 기능장애의 감소를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량을 투여함으로써 상기 기능장애를 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 환자의 혈관으로부터의 환자의 혈액을 보체 활성화, 혈소판 활성화, 백혈구 활성화 또는 혈소판-백혈구 부착 중 적어도 하나를 유발할 수 있는 물질을 포함하는 관강 표면을 갖는 도관을 통해 다시 환자의 혈관으로 순환시키는 것을 수반하는 임의의 절차에 사용될 수 있다. 이러한 절차는 모든 형태의 ECC, 뿐만 아니라 인공 또는 외래 기관, 조직 또는 혈관을 환자의 혈액 회로로 도입하는 것을 수반하는 절차를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 보다 특히, 이러한 절차는 신장, 간, 폐 또는 심장 이식 절차 및 도세포 이식 절차를 비롯한 이식 절차를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0530] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 비만 및 다른 대사 장애를 비롯하여 지방산 대사와 연관된 질환 및 장애의 치료에 사용하기에 적합하다.
- [0531] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 혈액 앰플, 진단 키트, 및 혈액의 수집 및 샘플링에 사용되는 다른 장비에 사용될 수 있다. 이러한 진단 키트에서 본 발명의 화합물의 사용은 혈액 샘플링과 연관된 보체 경로의 생체의 활성화를 억제할 수 있다.
- [0532] 본 발명의 제약 조성물 또는 조합물은 약 50-70 kg의 대상체에 대해 약 1-1000 mg의 활성 성분(들), 또는 약 1-500 mg 또는 약 1-250 mg 또는 약 1-150 mg 또는 약 0.5-100 mg, 또는 약 1-50 mg의 활성 성분의 단위 투여량일 수 있다. 화합물, 그의 제약 조성물 또는 조합물의 치료 유효 투여량은 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료할 장애 또는 질환 또는 그의 중증도에 의존한다. 통상의 기술을 갖는 의사, 임상의 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는데 필요한 각각의 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0533] 상기 언급된 투여량 특성은 유리하게는 포유동물, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 원숭이 또는 그의 단리된 기관, 조직 및 체제를 사용하여 시험관내 및 생체내 시험에서 입증가능하다. 본 발명의 화합물은 용액, 예를 들어 수용액의 형태로 시험관내 적용될 수 있고, 경장으로, 비경구로, 유리하게는 정맥내로, 예를 들어 현탁액으로서 또는 수용액으로 생체내 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-3} 몰 내지 10^{-9} 몰 농도의 범위일 수 있다. 생체내 치료 유효량은 투여 경로에 따라 약 0.1-500 mg/kg 사이, 또는 약 1-100 mg/kg 사이의 범위일 수 있다.
- [0534] 본 발명에 따른 화합물의 활성은 하기 시험관내 & 생체내 방법에 의해 평가될 수 있다.
- [0535] 본 발명의 화합물은 1종 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 개별적으로, 또는 다른 작용제와 동일한 제약 조성물 내에서 함께 투여될 수 있다.
- [0536] 한 실시양태에서, 본 발명은 요법에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 화학식 I의 화합물 및 적어도 1종의 다른 치료제를 포함하는 제품을 제공한다. 한 실시양태에서, 요법은 대체 보체 경로에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료이다. 조합 제제로서 제공되는 제품은, 동일한 제약 조성물 중에 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 함께 포함하는 조성물, 또는 개별 형태로, 예를 들어 키트의 형태로 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0537] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 또 다른 치료제(들)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 임의로, 제약 조성물은 상기 기재된 바와 같은 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다.
- [0538] 한 실시양태에서, 본 발명은 2종 이상의 개별 제약 조성물을 포함하며, 이들 중 적어도 1종은 화학식 I의 화합물을 함유하는 것인 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병, 또는 분할된 호일 팩킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용되는 바와 같은 블리스터 팩이다.
- [0539] 본 발명의 키트는 상이한 투여 형태를, 예를 들어 경구 및 비경구로 투여하기 위해, 개별 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해, 또는 개별 조성물을 서로 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응도를 보조하기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.

- [0540] 본 발명의 조합 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조업체에 의해 제작 및/또는 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 및 다른 치료는: (i) 의사에게 조합 제품으로 배포되기 전에 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해 (또는 의사의 지침 하에); (iii) 예를 들어 본 발명의 화합물 및 다른 치료제의 순차적 투여 동안 환자 자신에서, 조합 요법으로 합해질 수 있다.
- [0541] 따라서, 본 발명은 보체 대체 경로에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 보체 대체 경로에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 화학식 I의 화합물과 함께 투여된다.
- [0542] 본 발명은 또한 보체 대체 경로에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기서 화학식 I의 화합물은 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 보체 대체 경로 및/또는 인자 B에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공하며, 여기서 다른 치료제는 화학식 I의 화합물과 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 보체 대체 경로 및/또는 인자 B에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기서 화학식 I의 화합물은 또 다른 치료제와 함께 투여된다. 본 발명은 또한 보체 대체 경로 및/또는 인자 B에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공하며, 여기서 다른 치료제는 화학식 I의 화합물과 함께 투여된다.
- [0543] 본 발명은 또한 보체 대체 경로 및/또는 인자 B에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 환자는 이전에 (예를 들어, 24시간 내에) 또 다른 치료제로 치료되었다. 본 발명은 또한 보체 대체 경로 및/또는 인자 B에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서 환자는 이전에 (예를 들어, 24시간 내에) 화학식 I의 화합물로 치료되었다.
- [0544] 제약 조성물은 단독으로, 또는 조직 복구 및 재생 및/또는 염증 억제에 가능한 분자를 비롯하여 망막 부착 또는 손상된 망막 조직에 대해 유익한 효과를 갖는 것으로 공지된 다른 분자와 조합되어 투여될 수 있다. 유용한 보조인자의 예는 보체 억제제 (예컨대, 인자 D, C5a 수용체의 억제제, 및 C5, C3, 프로페리딘, 인자 H에 대한 항체 또는 Fab 등), 항-VEGF 작용제 (예컨대, VEGF에 대한 항체 또는 FAB, 예를 들어 루센티스 또는 아바스틴 (Avastin)), 염기성 섬유모세포 성장 인자 (bFGF), 섬유 신경영양 인자 (CNTF), 악소킨 (CNTF의 뮤테인), 백혈병 억제 인자 (LIF), 뉴로트로핀 3 (NT-3), 뉴로트로핀-4 (NT-4), 신경 성장 인자 (NGF), 인슐린-유사 성장 인자 II, 프로스타글란딘 E2, 30 kD 생존 인자, 타우린 및 비타민 A를 포함한다. 다른 유용한 보조인자는 방부제, 항생제, 항바이러스제 및 항진균제 및 진통제 및 마취제를 비롯한 증상-완화 보조인자를 포함한다. 본 발명의 화합물과의 조합 치료에 적합한 작용제는 보체 성분의 활성을 조절할 수 있는 관련 기술분야에 공지된 작용제를 포함한다.
- [0545] 조합 치료 요법은 상가적일 수 있거나 또는 이는 상승작용적 결과 (예를 들어, 보체 경로 활성화에서의 감소가 2종의 작용제의 조합 사용에 대해 예상된 것보다 큼)를 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 AMD 또는 상기 기재된 바와 같은 또 다른 보체 관련 안구 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한, 본 발명의 화합물 및 항혈관신생제, 예컨대 항-VEGF 작용제 (루센티스, 아바스틴, 및 파조파닙, 수텐트, 리니파닙을 비롯한 VEGF-R2 억제제, 및 WO2010/066684에 개시된 VEGF-R2 억제제 포함) 또는 광역학 요법 (예컨대, 베르테포르핀)의 조합 요법을 제공한다.
- [0546] 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 자가면역 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한, 본 발명의 화합물 및 B-세포 또는 T-세포 조절제 (예를 들어, 시클로스포린 또는 그의 유사체, 라파마이신, RAD001 또는 그의 유사체 등)의 조합 요법을 제공한다. 특히, 다발성 경화증 요법은 본 발명의 화합물, 및 팅글리모드, 클라드리빈, 티사브리, 라퀴니모드, 레비프, 아보넥스 등으로부터 선택된 제2 MS 작용제의 조합물을 포함할 수 있다.
- [0547] 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 정의에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 보체 대체 경로의 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 정의에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 인자 B의 활성을 조절함으로써 대상체에서 보체 대체 경로의 활성을 조절하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0548] 한 실시양태에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한, 화학식 I, Ia 또는 그의 임의의 하위화학식의 정의에

따른 화합물을 제공한다.

- [0549] 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료를 위한, 화학식 I, Ia 또는 그의 임의의 하위화학식의 정의에 따른 화합물의 용도를 제공한다. 특히, 본 발명은 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료를 위한, 화학식 I, Ia 또는 그의 임의의 하위화학식의 정의에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- [0550] 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 보체계의 활성화를 특징으로 하는 장애 또는 질환을 치료하기 위한 의약의 제작에서의 화학식 I, Ia 또는 그의 하위화학식의 정의에 따른 화합물의 용도를 제공한다. 보다 특히, 대상체에서 보체 대체 경로의 과도한 활성화를 특징으로 하는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제작에서.
- [0551] 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 보체계의 활성화를 특징으로 하는 장애 또는 질환의 치료를 위한, 화학식 I, Ia 또는 그의 하위화학식의 정의에 따른 화합물의 용도를 제공한다. 보다 특히, 본 발명은 보체 대체 경로의 과도한 활성화 또는 대체 경로의 C3 증폭 루프를 특징으로 하는 질환 또는 장애의 치료에서의 본원에 제공된 화합물의 용도를 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 용도는 망막 질환 (예컨대 연령-관련 황반 변성)으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료에 있다.
- [0552] 본 발명은 증가된 보체 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화학식 I의 화합물을 투여함으로써, 상기 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 특정 측면에서, 보체 경로의 C3 증폭 루프의 증가된 활성화와 연관된 질환의 치료를 위한 용도가 제공된다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화가 항체-항원 상호작용에 의해, 자가면역 질환의 성분에 의해, 또는 허혈성 손상에 의해 유도된 것인 보체 매개 질환을 치료 또는 예방하는 용도가 제공된다.
- [0553] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 연령-관련 황반 변성 (AMD)을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 특정 실시양태에서, 현재는 무증상이지만 증후성 황반 변성 관련 장애가 발생할 위험이 있는 환자가 본 발명의 화합물을 투여하기에 적합하다. AMD의 치료 또는 예방에서의 용도는 안구 드루젠의 형성, 안구 또는 안구 조직의 염증, 광수용체 세포의 상실, 시각 상실 (시력 또는 시야 상실 포함), 신생혈관화 (CNV 포함), 망막 박리, 광수용체 변성, RPE 변성, 망막 변성, 맥락망막 변성, 추체 변성, 망막 기능장애, 광 노출에 반응한 망막 손상, 브루크 막의 손상 및/또는 RPE 기능의 상실로부터 선택된 AMD의 하나 이상의 증상 또는 측면의 치료 또는 예방에서의 용도를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0554] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 특히, AMD의 발병을 예방하고, 초기 AMD에서 신생혈관성 AMD 또는 지도형 위축을 비롯한 진전된 형태의 AMD로의 진행을 예방하고, 지도형 위축의 진행을 둔화 및/또는 예방하고, AMD로부터의 황반 부종 또는 다른 상태 (예컨대, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 또는 수술후 또는 비-수술적 외상)를 치료 또는 예방하고, AMD로부터의 시각 상실을 예방 또는 감소시키고, 이미 존재하는 초기 또는 진전된 AMD로 인한 시각 상실을 개선하는데 사용될 수 있다. 이는 또한 신생혈관성 AMD 환자의 치료 또는 신생혈관성 AMD의 예방을 위한 항-VEGF 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명은 보체 관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물(들)을 투여함으로써 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공하고, 여기서 상기 질환 또는 장애는 포도막염, 성인 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유착포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증 및 망막 정맥 폐쇄로부터 선택된다.
- [0555] 일부 실시양태에서, 본 발명은 보체 관련 질환 또는 장애를 치료하기 위한 용도를 제공한다. 공지된 보체 관련 질환 또는 장애의 예는: 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸증, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 화상 또는 동상을 비롯한 열 손상, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 개전술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 조직 재생 및 신경 재생을 포함한다. 또한, 다른 공지된 보체 관련 질환은 폐 질환 및 장애, 예컨대 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 불활성 분진 및 광물 (예를 들어, 규소, 석탄 분진, 베릴륨 및 석면), 폐 섬유증, 유기 분진 질환, 화학적 손상 (자극성 기체 및 화학물질, 예를 들어 염소, 포스겐, 이산화황, 황화수소, 이산화질소, 암모니아 및 염산으로 인한), 연기 손상, 열 손상 (예를 들어

어, 화상, 동상), 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 포도막염 (베체트병 및 다른 하위유형의 포도막염 포함), 항인지질 증후군이다.

[0556] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 보체 관련 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 상기 질환 또는 장애는 천식, 관절염 (예를 들어, 류마티스 관절염), 자가면역 심장 질환, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 허혈-재관류 손상, 바라게-시몬스 증후군, 혈액투석, 전신 루푸스, 홍반성 루푸스, 건선, 다발성 경화증, 이식, 중추 신경계 질환, 예컨대 알츠하이머병 및 다른 신경변성 상태, 비정형 용혈성 요독성 증후군 (aHUS), 사구체신염 (막 증식성 사구체신염 포함), 수포성 피부 질환 (수포성 유천포창, 천포창 및 수포성 표피박리증 포함), 안구 반흔성 유천포창 또는 MPGN II이다.

[0557] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 사구체신염을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 사구체신염의 증상은 단백뇨; 감소된 사구체 여과율 (GFR); 고혈압 및 부종을 야기하는 수분 저류로 이어지는, 질소혈증 (요독증, 과도한 혈액 우레아 질소-BUN) 및 염 저류를 비롯한 혈청 전해질 변화; 혈뇨 및 적혈구 원주를 비롯한 비정상적 요 침전물; 저알부민혈증; 고지혈증; 및 지질노를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 실시양태에서, 본 발명은 발작성 야간 혈색소뇨 (PNH)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 보체 C5 억제제 또는 C5 컨버타제 억제제, 예컨대 솔리리스의 병용 투여의 존재 또는 부재 하에 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량을 투여함으로써 발작성 야간 혈색소뇨 (PNH)를 치료하는 방법을 제공한다.

[0558] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 체외 순환과 연관된 면역계 및/또는 지혈계의 기능장애를 감소시키기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명의 화합물은 환자의 혈관으로부터의 환자의 혈액을 보체 활성화, 혈소판 활성화, 백혈구 활성화 또는 혈소판-백혈구 부착 중 적어도 하나를 유발할 수 있는 물질을 포함하는 관강 표면을 갖는 도관을 통해 다시 환자의 혈관으로 순환시키는 것을 수반하는 임의의 절차에 사용될 수 있다. 이러한 절차는 모든 형태의 ECC, 뿐만 아니라 인공 또는 외래 기관, 조직 또는 혈관을 환자의 혈액 회로로 도입하는 것을 수반하는 절차를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 보다 특히, 이러한 절차는 신장, 간, 폐 또는 심장 이식 절차 및 도세포 이식 절차를 비롯한 이식 절차를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0559] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 (-)-(S)-4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산이 존재한다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유천포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸중, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근 경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 조직 재생, 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기증, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 항인지질 증후군, 사구체신염 및 비만으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염 또는 황반 부종으로부터 선택된다.

[0560] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 (-)-4-((2S,4S)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-프로폭시피페리딘-2-일)벤조산이 존재한다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유천포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸중, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상

태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근無力증, 조직 재생, 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 항인지질 증후군, 사구체신염 및 비만으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염 또는 황반 부종으로부터 선택된다.

[0561] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 (+)-4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산이 존재한다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유천포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸중, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근無力증, 조직 재생, 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 항인지질 증후군, 사구체신염 및 비만으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염 또는 황반 부종으로부터 선택된다.

[0562] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 (-)-4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산이 존재한다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유천포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸중, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근無力증, 조직 재생, 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 항인지질 증후군, 사구체신염 및 비만으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염 또는 황반 부종으로부터 선택된다.

[0563] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 (-)-5-(rel-(2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피콜린산이 존재한다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유천포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸중, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-

2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 조직 재생, 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 항인지질 증후군, 사구체신염 및 비만으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염 또는 황반 부종으로부터 선택된다.

[0564] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 (-)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4,4-디메틸피페리딘-2-일)벤조산이 존재한다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유착포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸중, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 조직 재생, 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 항인지질 증후군, 사구체신염 및 비만으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염 또는 황반 부종으로부터 선택된다.

[0565] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 4-((2S,4S)-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 ((+)-TFA 염으로서)이 존재한다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유착포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸중, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 조직 재생, 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 항인지질 증후군, 사구체신염 및 비만으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염 또는 황반 부종으로부터 선택된다.

[0566] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 (-)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산이 존재한다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유착포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 신경계

장애, 다발성 경화증, 졸증, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 조직 재생, 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 항인지질 증후군, 사구체신염 및 비만으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염 또는 황반 부종으로부터 선택된다.

[0567] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산 ((+)-TFA 염으로서)이 존재한다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유착포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸증, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 조직 재생, 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 항인지질 증후군, 사구체신염 및 비만으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염 또는 황반 부종으로부터 선택된다.

[0568] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 (-)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산이 존재한다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유착포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸증, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 조직 재생, 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굿패스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 항인지질 증후군, 사구체신염 및 비만으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염 또는 황반 부종으로부터 선택된다.

[0569] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체에서 보체 활성화에 의해 매개되는, 특히 보체 대체 경로의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 (+)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산이

존재한다. 특정 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다초점성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄 망막맥락막염, 교감신경성 안염, 안구 반흔성 유착포창, 안구 천포창, 비동맥성 허혈성 시신경병증, 수술후 염증, 망막 정맥 폐쇄, 신경계 장애, 다발성 경화증, 졸증, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절하거나 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식편 거부, 이종이식편 거부, 인터류킨-2 요법 동안의 IL-2 유발 독성, 염증성 장애, 자가면역 질환의 염증, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근염, 허혈후 재관류 상태, 심근경색, 풍선 혈관성형술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 아테롬성동맥경화증, 혈액투석, 신허혈, 대동맥 재건술 후의 장간막 동맥 재관류, 감염성 질환 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 조직 재생, 신경 재생, 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 폐 색전증 및 경색, 폐렴, 섬유화 분진 질환, 폐 섬유증, 천식, 알레르기, 기관지수축, 과민성 폐장염, 기생충성 질환, 굼팜스처 증후군, 폐 혈관염, 소수-면역 혈관염, 면역 복합체-연관 염증, 항인지질 증후군, 사구체신염 및 비만으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 보체 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 연령-관련 황반 변성, 지도형 위축, 당뇨병성 망막병증, 포도막염, 색소성 망막염 또는 황반 부종으로부터 선택된다.

[0570] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 의도되고, 이에 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다. 온도는 섭씨 온도 (°C)로 주어진다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 증발은 감압, 전형적으로 약 15 mm Hg 내지 100 mm Hg (= 20-133 mbar) 하에 수행한다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석 및 분광학적 특성, 예를 들어 MS, IR, NMR에 의해 확인한다. 사용된 약어는 관련 기술분야에 통상적인 것이다.

[0571] 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매, 및 촉매는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조할 수 있다 (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). 추가로, 본 발명의 화합물은 하기 실시예에 제시된 바와 같이 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0572] 특히, 하기 시험관내 시험을 사용할 수 있다.

[0573] 본 발명의 바람직한 실시양태를 나타내는 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 본 발명을 예시하는 역할을 한다.

[0574] 약어

[0575] 9-BBN 9-보라비시클로[3.3.1]노난

[0576] Ac 아세틸

[0577] AcOH 아세트산

[0578] APCI 대기압 화학적 이온화

[0579] app 명백한

[0580] aq. 수성

[0581] atm 기압

[0582] BINAP 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸

[0583] Boc 3급 부틸옥시 카르복시

[0584] br. 넓은

[0585] Bu 부틸

[0586] BuOH 부탄올

[0587] Bz 벤조일

[0588] calcd. 계산치

[0589]	Cbz	카르복시벤질
[0590]	d	이중선
[0591]	dd	이중선의 이중선
[0592]	DCE	1,2-디클로로에탄
[0593]	DEA	디에틸아민
[0594]	DEAD	디에틸 아조디카르복실레이트
[0595]	DIBAL-H	디이소부틸알루미늄 히드라이드
[0596]	DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
[0597]	DMAP	4,4-디메틸아미노피리딘
[0598]	DME	1,2-디메톡시에탄
[0599]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0600]	DMSO	디메틸설폭시드
[0601]	dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
[0602]	dppp	1,3-비스(디페닐포스피노)프로판
[0603]	EDC-HCl	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드
[0604]	ESI	전기분무 이온화
[0605]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0606]	Et	에틸
[0607]	EtOH	에탄올
[0608]	g	그램
[0609]	h, hr	시간
[0610]	HATU	2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄
[0611]	HC	HPLC 조건
[0612]	HFIP	1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올
[0613]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0614]	IPA, iPrOH	2-프로판올
[0615]	IR	적외선 분광분석법
[0616]	L	리터
[0617]	M	몰
[0618]	MHz	메가 헤르츠
[0619]	m	다중선
[0620]	Me	메틸
[0621]	MeI	아이오도메탄
[0622]	MeOH	메탄올
[0623]	mg	밀리그램
[0624]	min	분

[0625]	mL 밀리리터
[0626]	mmol 밀리몰
[0627]	MS 질량 분광측정법
[0628]	Ms 메탄술폰닐
[0629]	m/z 질량 대 전하 비
[0630]	N 노르말
[0631]	NMR 핵 자기 공명
[0632]	PBS 포스페이트 완충 염수
[0633]	Pd/C 탄소상 팔라듐
[0634]	Ph 페닐
[0635]	ppm 백만분율
[0636]	rac 라세미
[0637]	rel 상대적 입체화학적 정보 (예를 들어, 트랜스 또는 시스), 및 동반 입체화학적 정보의 절대 입체화학은 나타내지 않음
[0638]	r.t. 실온
[0639]	RP- 역상
[0640]	s 단일선
[0641]	satd. 포화
[0642]	SFC 초임계 유체 크로마토그래피
[0643]	SO ₃ .Py, SO ₃ -Py 삼산화황 피리딘 복합체
[0644]	t 삼중선
[0645]	TBAF 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드
[0646]	TBDPS tert-부틸디페닐실릴
[0647]	TBDPSCl, TBDPS-Cl tert-부틸디페닐실릴 클로라이드
[0648]	TEA, Et ₃ N 트리에틸아민
[0649]	tert- 3급
[0650]	TFA 트리플루오로아세트산
[0651]	TFE 2,2,2-트리플루오로에탄올
[0652]	THF 테트라히드로푸란
[0653]	TMS 트리메틸실릴
[0654]	TMSOTf 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술폰네이트
[0655]	TMSP 나트륨 3-트리메틸실릴프로피오네이트-2,2,3,3-d ₄
[0656]	t _r 체류 시간
[0657]	트리스 트리스(히드록시메틸)아미노메탄
[0658]	Ts p-톨루엔술폰닐

- [0659] TsOH p-톨루엔술포산
- [0660] v/v 부피당 부피
- [0661] w/v 부피당 중량
- [0662] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 의도되고, 이에 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다. 달리 언급되지 않는 한, 이후에 기재된 실시예의 화합물의 하나 이상의 호변이성질체 형태는 계내 제조할 수 있고/거나 단리할 수 있다. 이후에 기재된 실시예의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 개시된 것으로 간주되어야 한다. 온도는 섭씨 온도로 주어진다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 증발은 감압, 바람직하게는 약 15 mm Hg 내지 100 mm Hg (= 20-133 mbar) 하에 수행한다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석 및 분광학적 특성, 예를 들어 MS, IR, NMR에 의해 확인한다. 사용된 약어는 관련 기술분야에 통상적인 것이다.
- [0663] 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매, 및 촉매는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조할 수 있다 (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). 추가로, 본 발명의 화합물은 하기 실시예에 제시된 바와 같이 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0664] 달린 언급되지 않는 한, 모든 반응은 질소 또는 아르곤 하에 수행한다. 광회전은 나트륨 램프의 D 선을 사용하여, MeOH 중에서 측정하였다.
- [0665] 양성자 NMR (^1H NMR)은 중수소화 용매 중에서 수행한다. 본원에 개시된 특정 화합물에서, 1개 이상의 ^1H 이동은 잔류 단백질 용매 신호와 중첩되고; 이들 신호는 이하에 제공된 실험에서 보고하지 않았다.
- [0666] 본 발명의 화합물이 1개 이상의 브로민 원자를 함유하는 경우에 질량 분광분석법 데이터에 다수의 모 이온 질량을 보고한다. 브로민은 대략 1:1 몰비의 ^{79}Br : ^{81}Br 로서 존재한다. 따라서, 단일 브로민 원자를 갖는 화합물은 2 amu의 차이를 갖는 2개의 모 질량 이온을 나타낼 것이다.
- [0667] 하기 제조 방법을 RP-HPLC에 사용하였다.
- [0668] HC-A:
- [0669] - 고정상: 워터스 선파이어(Waters SunFire)TM 정제용 C18 OBDTM 5 μm , 30x100 mm
- [0670] - 이동상: 구배, 0.1% TFA 함유 물 / 아세트니트릴
- [0671] HC-B
- [0672] - 고정상: 제미니(Gemini)[®] NX 5 μ C18 110A 100x30 mm
- [0673] - 이동상: 구배, 0.1% (28% 수산화암모늄) 함유 물 / 아세트니트릴
- [0674] 적용가능한 경우에 본 발명의 실시양태에 대해 절대 입체화학 및/또는 광회전을 제공한다. 본 발명은 본원에 제공된 화합물의 모든 입체화학적 형태를 고려한다. 절대 입체화학이 제공된 경우에 평가는 X선 회절 및/또는 화학적 상관관계를 통해 이루어졌고/거나, 적어도 1개의 키랄 중심은 구입한 상업적 거울상이성질체적으로 순수한 (>15:1 er) 출발 물질로부터 유래되었다. 일부 경우에, 화합물은 2개 이상의 키랄 중심을 함유한다. 이들 화합물의 상대 입체화학은 NMR 연구 및/또는 X선 회절을 통해 평가하였다. 이들 경우에, 화합물은 겹두어 "rel"에 이은 R/S 명명법으로 식별된다. "rel"이 사용된 경우에 R/S는 단지 상대적 입체화학적 정보 (예를 들어, 트랜스 또는 시스) 만을 제공하고, 절대 입체화학은 나타내지 않음을 주목한다. 일부 경우에 부분입체이성질체 쌍의 상대 입체화학은 결정되지 않았고, 따라서 단지 1개의 이성질체가 단리되고/거나 이용한 경우에 개별 부분입체이성질체는 서술된 HPLC 조건 하의 체류 시간 및 별칭 "부분입체이성질체-1" 또는 "부분입체이성질체-2" 또는 "단일 부분입체이성질체"에 의해 식별된다.
- [0675] 중간체를 포함하는 라세미 샘플의 경우에 거울상이성질체는 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피에 의해 분리되고, 키랄 고정상을 사용한 HPLC 체류 시간 및 별칭 "거울상이성질체-1" 또는 "거울상이성질체-2"에 의해, 및/또는 데이터가 이용가능한 경우에 편광의 회전에 관한 특정 "+" 또는 "-" 부호에 의해 식별/구별된다.
- [0676] 라세미인 개별 부분입체이성질체가 식별되지만 상대 입체화학이 결정되지 않는 경우에, 화합물은 단지 1개의 이성질체가 단리되고/거나 이용가능한 경우에 별칭 "부분입체이성질체-1" 또는 "부분입체이성질체-2" 또는 "단일

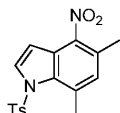
부분입체이성질체"와 함께 기호 (±)로 지정된다.

[0677] 정성적 비선광도가 이용가능하지만 상대 입체화학이 결정되지 않는 경우에, 개별 부분입체이성질체는 단지 1개의 이성질체가 단리되고/거나 이용가능한 경우에 명칭 "부분입체이성질체-1" 또는 "부분입체이성질체-2" 또는 "단일 부분입체이성질체"와 함께 "+" 또는 "-"로서 식별된다.

[0678] 일부 경우에, 최종 정제 절차 동안 샘플이 표제 화합물의 칼럼 및/또는 리튬 염과 함께 유리 산의 미결정 혼합물을 함유할 수 있기 때문에, 실시예는 산성 관능기를 보유한다. 존재하는 염의 양에서의 작은 변화는 ^1H NMR 스펙트럼의 일부 피크에 대해 관찰되는 화학적 이동 또는 강도를 변화시킬 수 있다.

[0679] 중간체 1-1:

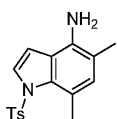
[0680] 중간체 1-1-A; 5,7-디메틸-4-니트로-1-토실-1H-인돌



[0681]

[0682] DMF (200 mL) 중 5,7-디메틸-4-니트로-1H-인돌 (CAS; 1190314-35-2, 10 g, 52.6 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH (3.2 g, 광유 중 60%, 79 mmol)을 조금씩 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 적색 현탁액에 0°C에서 TsCl (15.0 g, 79 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 이 때, 반응물을 반포화 수성 KHSO_4 로 켄칭하였다. 혼합물을 H_2O 로 희석한 다음, 전체 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 수득된 갈색 고체를 H_2O , MeOH, 및 헵탄으로 연속적으로 세척하였다. 고체를 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 345.1 (M+H).

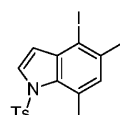
[0683] 중간체 1-1-B; 5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-아민



[0684]

[0685] MeOH (50 mL)/EtOAc (300 mL) 중 5,7-디메틸-4-니트로-1-토실-1H-인돌, 중간체 1-1-A (17 g, 49.4 mmol)의 용액에 Zn (16.1 g, 247 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 0°C로 냉각시켰다. 현탁액에 AcOH (30 mL)를 30분에 걸쳐 적가한 다음, 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 플라스크를 빙조에서 꺼내고, 혼합물을 실온에서 18.5시간 동안 교반상태로 정치시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트®/5% 수성 NaHCO_3 /EtOAc의 혼합물에 부은 다음, 염기성 혼합물을 0.5시간 동안 격렬히 교반하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 5% 수성 NaHCO_3 , H_2O , 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 사용하였다. MS (ESI+) m/z 315.1 (M+H).

[0686] 중간체 1-1-C; 4-아이오도-5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌



[0687]

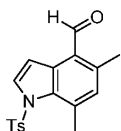
[0688] H_2O (80 mL)/EtOAc (150 mL) 중 5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-아민, 중간체 1-1-B (7.70 g, 24.5 mmol)의 현탁액에 0°C에서 진한 수성 HCl (4.3 mL, 49.0 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 0°C에서 교반하였다. 현탁액에 H_2O (20 mL) 중 NaNO_2 (2.0 g, 29.4 mmol)의 용액을 온도를 5°C 미만으로 유지시키면서 15분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결되면, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O (20 mL) 중 KI (12.2 g, 73.5 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 적가한 다음, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 반포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 으로 켄칭한 다음, 전체 혼합물을 실온에서 약 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 층을 분할

하였다. 유기 층을 H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [헵탄/(CH₂Cl₂ 중 30% EtOAc) = 91/9에서 85/15]에 의해 정제하였다. 생성된 잔류물을 Et₂O로 연화처리한 다음, 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J*=0.50, 8.60 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

[0689]

[0690] 중간체 1-1; 5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-카르보알데히드



[0691]

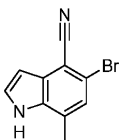
[0692] 시클로펜틸 메틸 에테르 (22 mL) 중 4-아이오도-5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌, 중간체 1-1-C (950 mg, 2.1 mmol) 및 DMF (0.33 mL, 4.2 mmol)의 용액에 -78°C에서 헥산 중 *n*-부틸리튬 (2.2 M, 1.3 mL, 2.8 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 헥산 중 추가의 *n*-부틸리튬 (2.2 M, 0.19 mL, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 반응물을 MeOH (2 mL) 및 1M 수성 NaHSO₄ (4.5 mL)로 킨칭하고, EtOAc 및 염수로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [(10% CH₂Cl₂/헵탄)/(20% EtOAc/ CH₂Cl₂) = 100/0에서 50/50]에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) *m/z* 328.2 (M+H).

[0693]

중간체 1-2:

[0694]

중간체-1-2-A; 5-브로모-7-메틸-1H-인돌-4-카르보니트릴

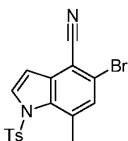


[0695]

[0696] THF 중 1 M 비닐마그네슘 브로마이드의 현탁액 (249 mL, 249 mmol)에 반응 온도를 -20°C 미만으로 유지시키면서 THF (100 mL) 중 2-브로모-4-메틸-5-니트로-벤조니트릴 (15 g, 62.2 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 실온에 두고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -20°C 미만으로 냉각시키고, 내부 반응 온도를 0°C 미만으로 유지시키면서 MeOH로 킨칭하였다. 혼합물에 셀라이트®, 및 5% 수성 NaHCO₃ (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, SiO₂ 패드를 통해 여과하였으며, 이를 CH₂Cl₂/EtOAc의 혼합물 (약 1/1)로 행구었다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI-) *m/z* 233.1, 235.1. (M-H).

[0697]

중간체 1-2-B; 5-브로모-7-메틸-1-토실-1H-인돌-4-카르보니트릴

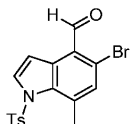


[0698]

[0699] CH₂Cl₂ (300 mL) 중 5-브로모-7-메틸-1H-인돌-4-카르보니트릴, 중간체 1-2-A (11.99 g, 51 mmol), TsCl (14.58 g, 77 mmol), 및 트리에틸벤질암모늄 클로라이드 (1.162 g, 5.10 mmol)의 현탁액에 NaOH (3.06 g, 77 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 킨칭하고, 혼합물을 1시간 동

안 격렬히 교반하였다. 혼합물을 추가로 CH_2Cl_2 로 희석하고, 혼합물을 H_2O 및 염수로 연속적으로 세척한 다음, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH 로 연화처리하고, 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI-) m/z 387.2, 389.2. (M-H).

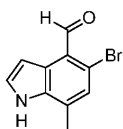
[0700] 중간체 1-2-C; 5-브로모-7-메틸-1-토실-1H-인돌-4-카르브알데히드



[0701]

[0702] -78°C 에서 톨루엔 (500 mL) 중 5-브로모-7-메틸-1-토실-1H-인돌-4-카르보닐트릴, 중간체 1-2-B (10 g, 25.7 mmol)의 용액에 톨루엔 중 1 M DIBAL-H (38.5 mL, 38.5 mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 -78°C 에서 약 75분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 -78°C 에서 MeOH 로 킨칭하였다. 이어서, 혼합물에 5 N 수성 HCl (100 mL)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온에 2시간 동안 두었고, 이 시점에 과량의 고체 Na^+/K^+ 타르테이트 (로셀(Rochelle) 염)를 첨가하고 이어서 H_2O (100 mL)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 약 3시간 동안 격렬히 교반한 다음, EtOAc 로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 여과물을 분할하였다. 유기 상을 5% 수성 NaHCO_3 , H_2O , 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 추가로 정제할 필요 없이 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 392.0; 394.0 (M+H).

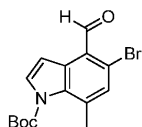
[0703] 중간체 1-2-D; 5-브로모-7-메틸-1H-인돌-4-카르브알데히드



[0704]

[0705] 1,4-디옥산 (50 mL)/ H_2O (5 mL) 중 5-브로모-7-메틸-1-토실-1H-인돌-4-카르브알데히드, 중간체 1-2-C (6.5 g, 16.57 mmol)의 용액에 KOH (2 g, 35.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C 에서 약 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 혼합물을 H_2O 및 염수로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 추가로 정제할 필요 없이 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI-) m/z 235.9, 238.0 (M-H).

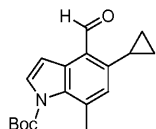
[0706] 중간체 1-2-E; tert-부틸 5-브로모-4-포르밀-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트



[0707]

[0708] CH_3CN 중 5-브로모-7-메틸-1H-인돌-4-카르브알데히드, 중간체 1-2-D (3.6 g, 15.12 mmol)의 용액에 Boc_2O (7.02 mL, 30.2 mmol)에 이어서 DMAP (0.185 g, 1.512 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 H_2O 로 킨칭하였다. 전체 혼합물을 0.5시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 H_2O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [헵탄/ CH_2Cl_2 중 30% EtOAc =85/15]에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 338.0, 340.0 (M+H)⁺.

[0709] 중간체 1-2; tert-부틸 5-시클로프로필-4-포르밀-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트

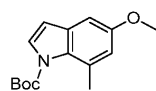


[0710]

[0711] 실온에서 톨루엔 (50 mL)/H₂O (20 mL) 중 tert-부틸 5-브로모-4-포르밀-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-2-E (9.5 g, 14.05 mmol)의 현탁액에 Cs₂CO₃ (27.5 g, 84 mmol), 포타슘 시클로프로필테트라플루오로보레이트 (4.16 g, 28.1 mmol), 및 Ru-Phos (CAS: 787618-22-8) (2.62 g, 5.62 mmol)에 이어서 Pd(OAc)₂ (0.631 g, 2.81 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 전체 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, CH₂Cl₂로 희석하였다. 유기 층을 H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [헵탄/(CH₂Cl₂ 중 30% EtOAc) =82/18]에 의해 정제하였다. 생성된 고체를 헵탄으로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 300.3 (M+H)⁺.

[0712] 중간체 1-3:

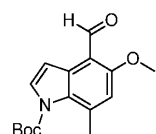
[0713] 중간체 1-3-A; tert-부틸 5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트



[0714]

[0715] 실온에서 CH₂Cl₂ (200 mL) 중 5-메톡시-7-메틸-1H-인돌 (CAS: 61019-05-4, 9.69 g, 60.1 mmol)의 용액에 Boc₂O (19.54 mL, 84 mmol), DMAP (0.734 g, 6.01 mmol), 및 Et₃N (10.05 mL, 72.1 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂ 및 포화 NH₄Cl로 희석하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 262.2 (M+H).

[0716] 중간체 1-3; tert-부틸 4-포르밀-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트

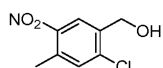


[0717]

[0718] 실온에서 CH₂Cl₂ (68 mL) 중 N-메틸포름아미드 (10.49 mL, 85 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (7.44 mL, 85 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 -14℃에서 CH₂Cl₂ (70 mL) 중 tert-부틸 5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-3-A (16.99 g, 65 mmol)의 용액에 45분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -14℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수로 쿨링한 다음, CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 이어서, 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 290.1 (M+H).

[0719] 중간체 1-4:

[0720] 중간체 1-4-A; (2-클로로-4-메틸-5-니트로페닐)메탄올



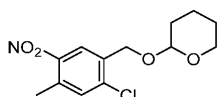
[0721]

[0722] THF (200 mL) 중 2-클로로-4-메틸-5-니트로벤조산 (CAS: 101580-96-5, 15 g, 69.6 mmol) 및 트리에틸아민

(11.1 mL, 80 mmol)의 용액에 0℃에서 1,1,1-트리클로로-2-메틸프로판-2-일 카르보노클로리데이트 (19.2 g, 80 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 백색 고체를 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 이를 THF (20 mL)로 행구었다. 여과물에 0℃에서 NaBH₄ (3.2 g, 83 mmol)에 이어서 H₂O (50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 1.25시간 동안 교반하였다. 반응물을 반포화 수성 KHSO₄에 의해 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, SiO₂의 플러그를 통해 여과하고, 이를 EtOAc로 행구었다. 잔류물을 농축시킨 다음, 헵탄으로 연화처리하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

중간체 1-4-B; 2-((2-클로로-4-메틸-5-니트로벤질)옥시)테트라히드로-2H-피란

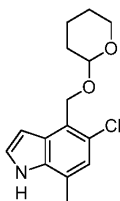


CH₂Cl₂ (500 mL) 중 (2-클로로-4-메틸-5-니트로페닐)메탄올, 중간체 1-4-A (23 g, 114 mmol) 및 3,4-디히드로-2H-피란 (20.9 mL, 228 mmol)의 용액에 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (5.7 g, 22.8 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 11시간 동안 교반하였다. 반응물을 5% 수성 NaHCO₃으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 96/4)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.10 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.81 (d, J=13.64 Hz, 1H), 4.72 - 4.78 (m, 1H), 4.59 (d, J=13.64 Hz, 1H), 3.77 - 3.92 (m, 1H), 3.34 - 3.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68 - 1.91 (m, 2H), 1.43 - 1.68 (m, 4H).

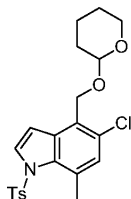
중간체 1-4-C; 5-클로로-7-메틸-4-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-인돌



비닐마그네슘 브로마이드의 현탁액 (THF 중 1M, 200 mL, 200 mmol)에 -20℃ 미만에서 THF (40 mL) 중 2-((2-클로로-4-메틸-5-니트로벤질)옥시)테트라히드로-2H-피란, 중간체 1-4-B (14 g, 49.0 mmol)를 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 플라스크를 빙조에서 꺼내었다. 이어서, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 -20℃ 미만으로 냉각시켰다. 온도를 0℃ 미만으로 유지시키면서 반응물을 MeOH로 켄칭하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂ 및 H₂O로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 이를 CH₂Cl₂로 행구었다. 층을 분리하고, 유기 상을 H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에 임의의 추가 정제 없이 사용하였다. 특성화 목적으로, 생성물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [헵탄/(CH₂Cl₂ 중 30% EtOAc)] = 69/31에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9.43 (br. s., 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 1H), 5.05 (d, J=11.12 Hz, 1H), 4.84 (d, J=11.10 Hz, 1H), 4.67 - 4.77 (m, 1H), 3.89 - 4.03 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.59 - 1.75 (m, 2H), 1.43 - 1.59 (m, 4H).

[0732] 중간체 1-4-D; 5-클로로-7-메틸-4-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1-토실-1H-인돌



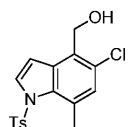
[0733]

[0734] 0℃에서 CH₂Cl₂ (150 mL) 중 5-클로로-7-메틸-4-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-인돌, 중간체 1-4-C (8.95 g, 32 mmol)의 용액에 NaOH (2.56 g, 64.0 mmol)에 이어서 트리에틸벤질암모늄 클로라이드 (0.729 g, 3.20 mmol) 및 TsCl (12.20 g, 64.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 17시간 후, 추가의 NaOH (1.28 g, 32.0 mmol), 및 TsCl (6.10 g, 32.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 희석하고, 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 유기 층을 H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [헵탄/(CH₂Cl₂ 중 30% EtOAc) = 82/18에 이어서 79/21]에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.84 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.20 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.20 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.50 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, J=3.79 Hz, 1H), 4.97 (d, J=11.37 Hz, 1H), 4.76 (d, J=11.37 Hz, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.58 - 1.75 (m, 2H), 1.38 - 1.58 (m, 4H).

[0735]

[0736] 중간체 1-4-E; (5-클로로-7-메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메탄올



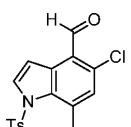
[0737]

[0738] EtOH (50 mL) 중 5-클로로-7-메틸-4-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1-토실-1H-인돌, 중간체 1-4-D (4.1 g, 9.5 mmol) 및 TsOH H₂O (359 mg, 1.9 mmol)의 용액을 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하였다. 유기 상을 5% 수성 NaHCO₃, H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜, 추가로 정제할 필요 없이 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.84 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J=3.79 Hz, 1H), 4.84 (d, J=5.81 Hz, 2H), 3.14 (t, J=5.81 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

[0739]

[0740] 중간체 1-4; 5-클로로-7-메틸-1-토실-1H-인돌-4-카르브알데히드



[0741]

[0742] CH₂Cl₂ (20 mL)/DMSO (1 mL) 중 (5-클로로-7-메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메탄올, 중간체 1-4-E (3.3 g, 9.5 mmol) 및 N-에틸-다이소프로필아민 (8.3 mL, 47.3 mmol)의 용액에 0℃에서 SO₃.Py (4.5 g, 28.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 부분적으로 농축시켰다. 혼합물을 H₂O로 희석한

다음, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 생성된 잔류물을 MeOH로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.56 (s, 1H), 8.00 (d, $J=3.80$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=3.80$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.60$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.60$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

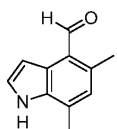
[0743]

중간체 1-5:

[0744]

중간체 1-5-A; 5,7-디메틸-1H-인돌-4-카르브알데히드

[0745]



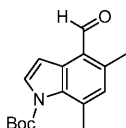
[0746]

THF (6 mL) 중 5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-카르브알데히드, 중간체 1-1 (2 g, 6.11 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF (12 mL, 12 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 H_2O (2회), 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다 MS (ESI+) m/z 174.3 (M+H).

[0747]

중간체 1-5; tert-부틸 4-포르밀-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트

[0748]



[0749]

표제 화합물을 5,7-디메틸-1H-인돌-4-카르브알데히드, 중간체 1-5-A로부터 중간체 1-2-E의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 274.4 (M+H).

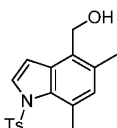
[0750]

중간체 1-6:

[0751]

중간체 1-6-A; (5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메탄올

[0752]



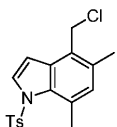
[0753]

실온에서 THF (50 mL)/MeOH (50 mL) 중 5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-카르브알데히드, 중간체 1-1 (3 g, 9.16 mmol)의 용액에 NaBH_4 (1 g, 26.4 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 반포화 수성 KHSO_4 로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc/TFE (약 9/1)로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 H_2O , 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 농축시켜, 추가로 정제할 필요 없이 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI-) m/z 328.2 (M-H), (ESI+) m/z 312.3 (M-OH).

[0754]

중간체 1-6; 4-(클로로메틸)-5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌

[0755]



[0756]

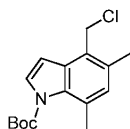
실온에서 CH_2Cl_2 (80 mL) 중 (5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메탄올, 중간체 1-6-A (3 g, 9.11 mmol)의 용액에 N-(클로로메틸렌)-N-메틸메탄아미늄 클로라이드 (CAS: 3724-43-4, 2 g, 15.62 mmol)를 첨가하였다.

[0757]

이어서, 혼합물을 실온에서 0.75시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 반응물을 0℃에서 5% 수성 NaHCO₃으로 퀀칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc/CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 층을 0.2M 수성 LiCl, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 Et₂O로 연화처리한 다음, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 312.4 (M-Cl)⁺.

[0758] 중간체 1-7:

[0759] tert-부틸 4-(클로로메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트



[0760]

[0761] 표제 화합물을 tert-부틸 4-포르밀-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-5로부터 중간체 1-6의 제조와 유사하게 합성하였다.

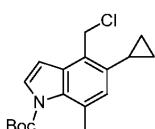
¹H NMR (400

MHz, CD₂Cl₂) δ 7.50 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (d, J=3.79 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

[0762]

[0763] 중간체 1-8:

[0764] tert-부틸 4-(클로로메틸)-5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트



[0765]

[0766] 표제 화합물을 tert-부틸 5-시클로프로필-4-포르밀-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-2로부터 중간체 1-6의 제조와 유사하게 합성하였다.

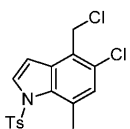
¹H

NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.63 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, J=3.80 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.53 (d, J=0.76 Hz, 3H), 2.11 - 2.16 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 0.93 - 1.03 (m, 2H), 0.67 - 0.74 (m, 2H).

[0767]

[0768] 중간체 1-9:

[0769] 5-클로로-4-(클로로메틸)-7-메틸-1-토실-1H-인돌



[0770]

[0771] 표제 화합물을 (5-클로로-7-메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메탄올, 중간체 1-4-E로부터 중간체 1-6의 제조와 유사하게 합성하였다.

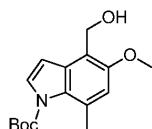
¹H NMR (400 MHz,

CD₃CN) δ 7.92 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.60 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.60 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, J=3.79 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[0772]

[0773] 중간체 1-10

[0774] tert-부틸 4-(히드록시메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트



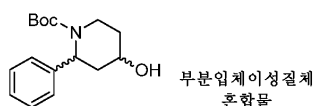
[0775]

[0776] 0℃에서 MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-포르밀-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-3 (1 g, 3.46 mmol)의 용액에 NaBH₄ (0.3 g, 7.93 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 Et₂O로 2회 추출하였다. 유기 층을 H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다.

[0777] ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.57 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (d, J=3.79 Hz, 1H), 4.72 - 4.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

[0778] 중간체 2-1:

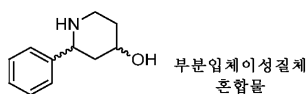
[0779] 중간체 2-1-A; (±)-tert-부틸 4-히드록시-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물)



[0780]

[0781] -78℃에서 THF (10 mL) 중 tert-부틸 4-옥소-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (CAS: 849928-30-9, 500 mg, 1.816 mmol)의 용액에 L-선택트리드® (2.2 mL, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 -78℃에서 약 1.75시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 -78℃에서 MeOH 중 7N NH₃으로 켄칭한 다음, -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 포화 수성 NH₄Cl을 첨가한 다음, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [헵탄/(CH₂Cl₂ 중 30% EtOAc) = 82/18]에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 278.4 (M+H).

[0782] 중간체 2-1; (±)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체 혼합물)

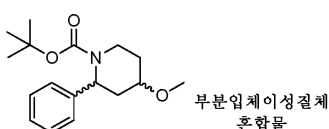


[0783]

[0784] 디옥산 중 4M HCl (2 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-히드록시-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물), 중간체 2-1-A (200 mg, 0.721 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물의 HCl 염을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI-) m/z 211.1 (M-H).

[0785] 중간체 2-2:

[0786] 중간체 2-2-A; (±)-tert-부틸 4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물)

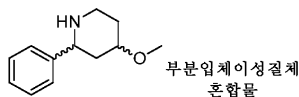


[0787]

[0788] 0℃에서 DMF (3 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-히드록시-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체

혼합물), 중간체 2-1-A (220 mg, 0.793 mmol) 및 MeI (100 μ L, 1.6 mmol)의 용액에 NaH (70 mg, 1.750 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 KHSO₄로 킨칭하였다. 이어서, 혼합물을 동일한 온도에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 Et₂O로 추출하였다. 유기 층을 H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 292.4 (M+H).

[0789] 중간체 2-2; (±)-4-메톡시-2-페닐피페리딘 (부분입체이성질체 혼합물)

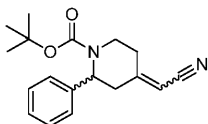


[0790]

[0791] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물), 중간체 2-2-A로부터 중간체 2-1의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 192.3 (M+H).

[0792] 중간체 2-3:

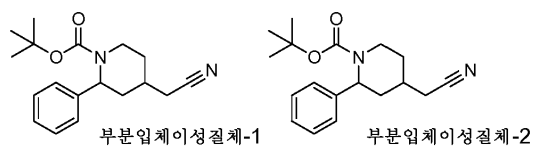
[0793] 중간체 2-3-A; (±)-tert-부틸 4-(시아노메틸렌)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트



[0794]

[0795] 0℃에서 THF (10 mL) 중 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (1.2 g, 6.77 mmol)의 용액에 NaH (오일 중 60%, 0.27 g, 6.75 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 THF (25 mL)로 희석하였다. 현탁액에 0℃에서 THF (10 mL) 중 tert-부틸 4-옥소-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (CAS: 849928-30-9, 1.2 g, 4.36 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 수성 KHSO₄로 킨칭하였다. 이어서, 혼합물을 Et₂O로 추출하였다. 유기 층을 H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 SiO₂ 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 78/22)에 의해 정제하여 표제 화합물을 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. MS (ESI+) m/z 299.7 (M+H).

[0796] 중간체 2-3-B; (±)-tert-부틸 4-(시아노메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1) 및 (±)-tert-부틸 4-(시아노메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2)



[0797]

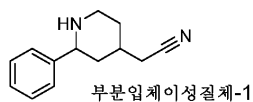
[0798] MeOH (20 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-(시아노메틸렌)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-3-A (1 g, 3.35 mmol) 및 Pd/C (5%) (300 mg, 3.35 mmol)의 현탁액을 H₂ 분위기 하에 실온에서 15.5시간 동안 교반하였다. H₂ 기체를 N₂로 대체하였다. 촉매를 셀라이트®의 플러그를 통한 여과에 의해 제거하고, 이를 MeOH로 행구었다. 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 80/20)에 의해 정제하여, 각각 하기 용리 순서로 (±)-tert-부틸 4-(시아노메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1) 및 (±)-tert-부틸 4-(시아노메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2)를 수득하였다.

(부분입체이성질체-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 3H), 5.48 (br. s., 1H), 4.08 (d, $J=13.39$ Hz, 1H), 2.74 (br. dd, $J=12.10, 12.60$ Hz, 1H), 2.40 - 2.48 (m, 1H), 2.36 (d, $J=6.10$ Hz, 2H), 1.56 - 1.82 (m, 3H), 1.43 (br. s., 9H), 1.18 - 1.26 (m, 1H).

(부분입체이성질체-2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 3H), 4.85 (dd, $J=5.94, 9.73$ Hz, 1H), 3.90 - 3.97 (m, 1H), 3.25 - 3.34 (m, 1H), 2.23 - 2.35 (m, 2H), 1.96 - 2.10 (m, 2H), 1.66 - 1.77 (m, 1H), 1.34 - 1.43 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.78 - 0.91 (m, 1H).

[0799]

[0800] 중간체 2-3; (±)-2-(2-페닐피페리딘-4-일)아세토니트릴 (부분입체이성질체-1)



[0801]

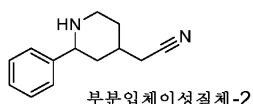
[0802] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4-(시아노메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1), 중간체 2-3-B로부터 중간체 2-1의 제조와 유사하게 제조하였다. MS (ESI+) m/z 201.3 (M+H).

[0803]

중간체 2-4:

[0804]

(±)-(2-(2-페닐피페리딘-4-일)아세토니트릴 (부분입체이성질체-2)



[0805]

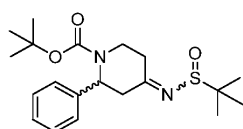
[0806] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4-(시아노메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2), 중간체 2-3-B로부터 중간체 2-1의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 201.2 (M+H).

[0807]

중간체 2-5:

[0808]

중간체 2-5-A; (±)-tert-부틸 4-((tert-부틸설피닐)이미노)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트

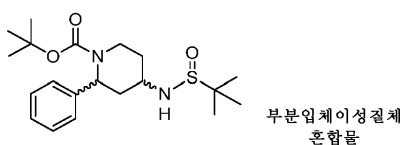


[0809]

[0810] 툴루엔 중 $\text{Zr}(\text{O}-t\text{Bu})_4$ (15 mL, 7.50 mmol) 중 (±)-tert-부틸 4-옥소-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (CAS: 849928-30-9, 1 g, 3.63 mmol) 및 (±)-2-메틸프로판-2-설피나마이드 (0.6 g, 4.95 mmol)의 혼합물을 100°C에서 1.75시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, CH_2Cl_2 로 희석하였다. 이어서, 혼합물에 셀라이트®에 이어서 5% 수성 NaHCO_3 을 첨가하였다. 혼합물을 0.25시간 동안 교반한 다음, 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하였다. 이어서, 여과물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 5% 수성 NaHCO_3 , H_2O , 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 379.4 (M+H).

[0811]

중간체 2-5-B; (±)-tert-부틸 4-(1,1-디메틸에틸설피나마이드)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트

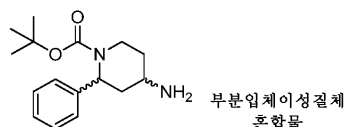


[0812]

[0813] 0°C에서 MeOH (15 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-((tert-부틸설피닐)이미노)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-5-A (600 mg, 1.585 mmol)의 용액에 NaBH_4 (600 mg, 15.86 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 교반한 다음, H_2O 로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 5% 수

성 NaHCO_3 , H_2O , 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 381.4 (M+H).

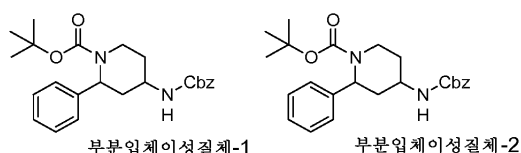
[0814] 중간체 2-5-C; (±)-tert-부틸 4-아미노-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트



[0815]

[0816] MeOH 중 0.5M HCl (20 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-(1,1-디메틸에틸술폰아미도)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-5-B (60 mg, 1.579 mmol)의 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 5% 수성 NaHCO_3 으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출한 다음, 5% 수성 NaHCO_3 , H_2O , 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 277.4 (M+H).

[0817] 중간체 2-5-D; (±)-tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1) 및 (±)-tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2)



[0818]

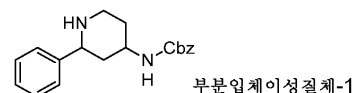
[0819] CH_2Cl_2 (10 mL)/5% 수성 NaHCO_3 (10 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-아미노-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-5-C (434 mg, 1.57 mmol)의 현탁액에 Cbz-Cl (500 μL , 3.50 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸에틸렌디아민 (0.25 mL)으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 H_2O , 1M HCl수성, H_2O , 5% 수성 NaHCO_3 , 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [헵탄/(EtOAc 중 10% MeOH) = 74/26]에 의해 정제하여, 각각 하기 용리 순서로 (±)-tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1) 및 (±)-tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2)를 수득하였다.

(부분입체이성질체-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.17 - 7.41 (m, 10H), 5.61 (br. d, $J=6.10$ Hz, 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.02 (s, 2H), 4.06 (br. d, $J=13.40$ Hz, 1H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 2.75 (br. dd, $J=12.90$, 13.10 Hz, 1H), 2.60 (br. d, $J=13.10$ Hz, 1H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 - 1.40 (m, 1H).

(부분입체이성질체-2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.10 - 7.46 (m, 10H), 5.01 - 5.17 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 3.72 - 3.82 (m, 1H), 3.21 - 3.32 (m, 1H), 2.19 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 2.01 (m, 1H), 1.50 - 1.59 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

[0820]

[0821] 중간체 2-5; (±)-벤질 (2-페닐피페리딘-4-일)카르바메이트 (부분입체이성질체-1)

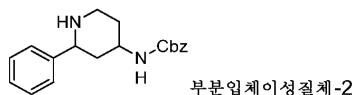


[0822]

[0823] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1), 중간체 2-5-D로부터 중간체 2-1의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 311.4 (M+H).

[0824] 중간체 2-6:

[0825] (±)-벤질 (2-페닐피페리딘-4-일)카르바메이트 (부분입체이성질체-2)

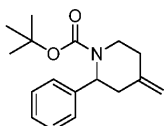


[0826]

[0827] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2), 중간체 2-5-D로부터 중간체 2-1의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 311.4 (M+H).

[0828] 중간체 2-7:

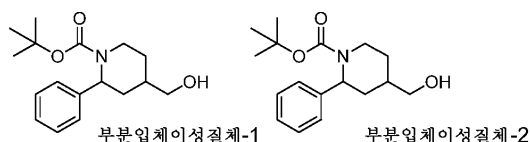
[0829] 중간체 2-7-A; (±)-tert-부틸 4-메틸렌-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트



[0830]

[0831] -78℃에서 THF (30 mL) 중 메틸 트리페닐포스포늄 브로마이드 (5 g, 14 mmol)의 용액에 n-BuLi (2.5 M, 5.5 mL, 13.75 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 -78℃에서 5분 동안 교반한 다음, 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. -78℃에서 혼합물에 THF (10 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-옥소-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 7.26 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음, 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH (10 mL)로 켄칭한 다음, Et₂O로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 이를 Et₂O로 행구었다. 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 81/19)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 274.4 (M+H).

[0832] 중간체 2-7-B; (±)-tert-부틸 4-(히드록시메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1) 및 (±)-tert-부틸 4-(히드록시메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2)



[0833]

[0834] (±)-tert-부틸 4-메틸렌-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-7-A (580 mg, 2.122 mmol) 및 THF 중 9-BBN (12 mL, 6 mmol)의 혼합물을 실온에서 2.75시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 혼합물에 H₂O₂ (1 mL, 32.6 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O, 수성 Na₂S₂O₃, H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 68/32)에 의해 정제하여, 각각 하기 용리 순서로 (±)-tert-부틸 4-(히드록시메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1) 및 (±)-tert-부틸 4-(히드록시메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2)를 수득하였다.

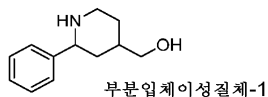
(부분입체이성질체-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 3H), 5.44 (br. s., 1H), 4.24 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (br. d, J=12.60 Hz, 1H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 2.67 - 2.80 (m, 1H), 2.38 (br. d, J=10.90 Hz, 1H), 1.47 - 1.85 (m, 18H), 1.41 (br. s, 12H), 1.02 - 1.15 (m, 1H).

(부분입체이성질체-2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 4.78 (dd, J=6.06, 10.36 Hz, 1H), 3.88 - 3.98 (m, 1H), 3.28 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 2.58 (t, J=5.43 Hz, 1H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 1.69 - 1.89 (m, 2H), 1.49 - 1.61 (m, 1H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.26 (s,

[0835]

9H).

[0836] 중간체 2-7; (±)-(2-페닐피페리딘-4-일)메탄올 (부분입체이성질체-1)

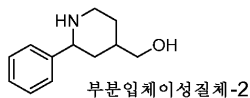


[0837]

[0838] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4-(히드록시메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1), 중간체 2-7-B로부터 중간체 2-1의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 192.3 (M+H).

[0839] 중간체 2-8:

[0840] (±)-(2-페닐피페리딘-4-일)메탄올 (부분입체이성질체-2)

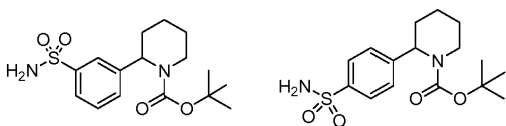


[0841]

[0842] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4-(히드록시메틸)-2-페닐피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2), 중간체 2-7-B로부터 중간체 2-1의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 192.3 (M+H).

[0843] 중간체 2-9:

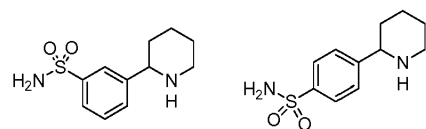
[0844] 중간체 2-9-A; (±)-tert-부틸 2-(3-술파모일페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 및 (±)-tert-부틸 2-(4-술파모일페닐)피페리딘-1-카르복실레이트



[0845]

[0846] 0℃에서, 클로로술폰산 (0.536 mL, 8.00 mmol)을 (±)-2-페닐피페리딘 (0.322 g, 2 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 혼합물에 7N MeOH 중 NH₃ (30 mL)을 0℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 CH₃CN (20 mL) 중에 현탁시켰다. 혼합물에 Boc₂O (1.393 mL, 6.00 mmol) 및 DMAP (200 mg, 1.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 H₂O 중에 용해시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 2/8)에 의해 정제하여 표제 화합물을 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI-) m/z 339.4 (M-H).

[0847] 중간체 2-9; (±)-3-(피페리딘-2-일)벤젠술폰아미드 및 (±)-4-(피페리딘-2-일)벤젠술폰아미드

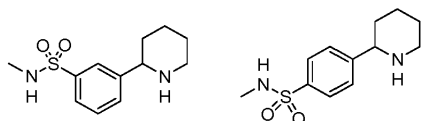


[0848]

[0849] 표제 화합물 (위치이성질체의 혼합물)을 (±)-tert-부틸 2-(3-술파모일페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 및 (±)-tert-부틸 2-(4-술파모일페닐)피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-9-A의 혼합물로부터 중간체 2-1의 제조와 유사하게 제조하였다. MS (ESI+) m/z 241.3 (M+H).

[0850] 중간체 2-10:

[0851] (±)-N-메틸-3-(피페리딘-2-일)벤젠술폰아미드 및 (±)-N-메틸-4-(피페리딘-2-일)벤젠술폰아미드

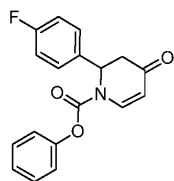


[0852]

[0853] 표제 화합물 (위치이성질체의 혼합물로서)을 중간체 2-9의 제조와 유사하게 MeOH 중 7N 암모니아 대신 EtOH 중 33% MeNH₂를 사용하여 합성하였다. MS (ESI+) m/z 255.3 (M+H).

[0854] 중간체 2-11:

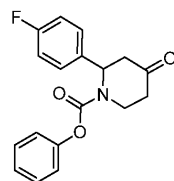
[0855] 중간체 2-11-A; (±)-페닐 2-(4-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0856]

[0857] -40℃에서 THF (20 mL) 중 4-메톡시피리딘 (1.1 g, 10 mmol)의 용액에 THF 중 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드 (1M, 11 mL, 11 mmol)에 이어서 THF (10 mL) 중 페닐 클로로포르메이트 (1.566 g, 10.00 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 동일한 온도에서 0.25시간 동안 교반한 다음 실온에서 약 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 10% HCl (30 mL)로 켄칭하고, 전체 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 염수 및 EtOAc로 희석한 다음, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 1/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 277.4 (M+H).

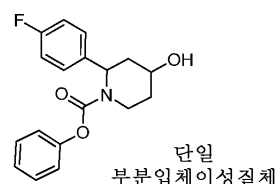
[0858] 중간체 2-11-B; (±)-페닐 2-(4-플루오로페닐)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트



[0859]

[0860] MeOH (150 mL) 중 (±)-페닐 2-(4-플루오로페닐)-4-옥소-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트, 중간체 2-11-A (1.090 g, 3.5 mmol)의 용액을 H-큐브(H-cube)® 내에서 10 bar에서 10% Pd/C 카트리지를 상에서 수소화하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 314.3 (M+H).

[0861] 중간체 2-11-C; (±)-페닐 2-(4-플루오로페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트

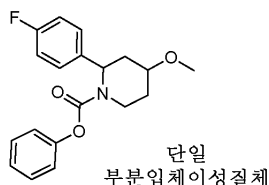


[0862]

[0863] 실온에서 MeOH (20 mL) 중 (±)-페닐 2-(4-플루오로페닐)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-11-B (1.1 g, 3.51 mmol)의 용액에 NaBH₄ (0.266 g, 7.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭하였다. 혼합물을 부분적으로 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 염수로 희석한 다음, EtOAc로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc =

1/0에서 4/6)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 316.4 (M+H).

[0864] 중간체 2-11-D; (±)-페닐 2-(4-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트



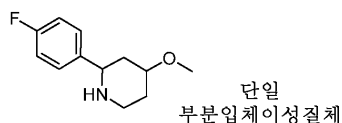
[0865]

[0866] DMF (20 mL) 중 (±)-페닐 2-(4-플루오로페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-11-C (1.37 g, 4.34 mmol)의 용액에 NaH (0.261 g, 6.52 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 0.25시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 메틸 아이오다이드 (0.407 mL, 6.52 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH_4Cl 로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 6/4)에 의해 정제하여 표제 화합물을 단일 부분입체이성질체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 4H), 5.33 - 5.38 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 3.44 (ddd, $J=4.04, 12.22, 13.42$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.39 - 2.46 (m, 1H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 1.81 - 1.98 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 330.4 (M+H).

[0867]

[0868] 중간체 2-11; (±)-2-(4-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘



[0869]

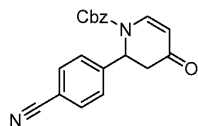
[0870] iPrOH (4 mL) 중 페닐 2-(4-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-11-D (290 mg, 0.88 mmol)의 용액에 KOH (400 mg)를 첨가하였다. 반응물을 100℃로 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 H_2O 로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc로 4회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 210.3 (M+H).

[0871]

중간체 2-12:

[0872]

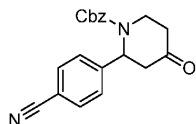
중간체 2-12-A; (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-옥소-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0873]

[0874] 실온에서 THF (50 mL) 중 4-브로모벤조니트릴 (17 g, 93 mmol)의 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 염화리튬 착물 용액 (THF 중 1.3M, 70 mL, 91 mmol)을 0.25시간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (300 mL)로 희석한 다음, -5℃로 냉각시켰다. 이어서, 혼합물에 내부 온도를 0℃ 미만으로 유지시키면서 4-메톡시피리딘 (8.37 mL, 82 mmol)에 이어서 Cbz-Cl (12 mL, 84 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 5M 수성 HCl 로 킨칭하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 H_2O 2회, 5% 수성 NaHCO_3 , 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 이어서, 추출물을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 이를 EtOAc로 행구었다. 여과물을 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 Et_2O (약 100 mL)로 연화처리하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 333.3 (M+H).

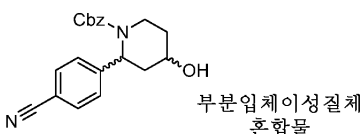
[0875] 중간체 2-12-B; (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트



[0876]

[0877] AcOH (50 mL) 중 (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-옥소-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트, 중간체 2-12-A (13 g, 39.1 mmol) 및 아연 (5 g, 76 mmol)의 현탁액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 셀라이트®의 플리그를 통해 여과하고, 이를 Et₂O로 행구었다. 여과물을 Et₂O로 희석하였다. 이어서, Et₂O 층을 H₂O, 5% 수성 NaHCO₃ (2회), H₂O (2회), 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 추가로 정제할 필요 없이 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 335.3 (M+H).

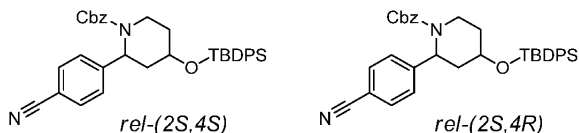
[0878] 중간체 2-12-C; (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물)



[0879]

[0880] 실온에서 THF (100 mL) 중 (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-12-B (8 g, 23.93 mmol)의 용액에 THF 중 LiBH₄ (20 mL, 40.0 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 반포화 수성 KHSO₄로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 337.3 (M+H).

[0881] 중간체 2-12-D; (±)-rel-(2S,4S)-벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 및 (±)-rel-(2S,4R)-벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트



[0882]

[0883] 실온에서 DMF (40 mL) 중 (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물), 중간체 2-12-C (8.04 g, 23.9 mmol)의 용액에 이미다졸 (5 g, 73.4 mmol) 및 TBDPS-Cl (8.5 mL, 33.1 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 20.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 MeOH로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O, 5% 수성 NaHCO₃, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 86/14)에 의해 정제하여, 각각 하기 용리 순서로 (±)-rel-(2S,4S)-벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 및 (±)-rel-(2S,4R)-벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[0884] (±)-rel-(2S,4S)-벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트;

¹H

NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.27 - 7.53 (m, 13H), 6.79 - 6.83 (m, 2H), 5.43 (br. d, J=4.50 Hz, 1H), 5.06 - 5.15 (m, 2H), 4.04 - 4.12 (m, 1H), 3.54 - 3.63 (m, 1H), 2.60 (dt, J=3.03, 13.64 Hz, 1H), 2.23 - 2.30 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 2H), 1.59 (ddt, J=5.05, 10.48, 12.82 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H).

[0885]

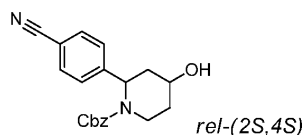
[0886] (±)-rel-(2S,4R)-벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트;

¹H

NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.22 - 7.47 (m, 17H), 5.37 (br. d, J=6.60 Hz, 1H), 5.02 - 5.12 (m, 2H), 4.16 - 4.21 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 3.49 (dt, J=3.03, 13.14 Hz, 1H), 2.34 - 2.41 (m, 1H), 2.01 - 2.08 (m, 1H), 1.47 - 1.56 (m, 1H), 1.35 - 1.41 (m, 1H), 0.73 (s, 9H).

[0887]

[0888] 중간체 2-12-E; (±)-rel-(2S,4S)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트



[0889]

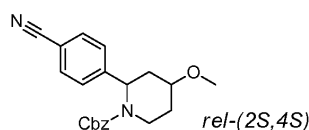
[0890] THF 중 TBAF의 용액 (1M, 20 mL, 20 mmol)에 (±)-rel-(2S,4S)-벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-12-D (3.5 g, 6.09 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, Et₂O로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.64 - 7.73 (m, 2H),

7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 5H), 5.57 (br. d, J=5.00 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.12 - 4.19 (m, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.89 (d, J=4.52 Hz, 1H), 2.82 (dt, J=3.06, 13.51 Hz, 1H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 1.71 - 1.84 (m, 2H), 1.31 - 1.44 (m, 1H).

[0891]

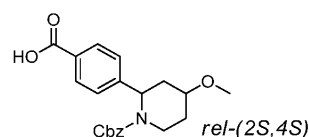
[0892] 중간체 2-12-F; (±)-rel-(2S,4S)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트



[0893]

[0894] 표제 화합물을 (±)-rel-(2S,4S)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-12-E로부터 중간체 2-2-A의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 351.4 (M+H).

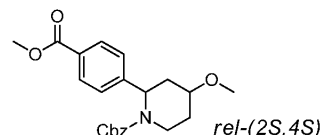
[0895] 중간체 2-12-G; (±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산



[0896]

[0897] iPrOH/H₂O (15 mL/50 mL) 중 (±)-rel-(2S,4S)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-12-F (9 g, 14.38 mmol) 및 Ba(OH)₂ 수화물 (16 g, 57.3 mmol)의 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반한 다음, 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하였다. 이어서, 여과물을 5M 수성 HCl에 의해 산성화시켰다 (pH 약 3까지). 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 H₂O 2회, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 370.3 (M+H).

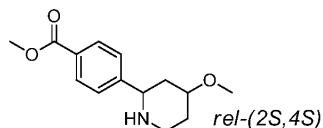
[0898] 중간체 2-12-H; (±)-rel-(2S,4S)-벤질 4-메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트



[0899]

[0900] MeOH (15 mL) 중 (±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산, 중간체 2-12-G (10 g, 15.16 mmol)의 용액에, SOCl₂ (6 mL, 82 mmol)를 MeOH (15 mL)에 첨가하여 제조한 MeOH 중 HCl을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 40℃에서 1.75시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 5% 수성 NaHCO₃ (2회), H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 68/32)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 384.3 (M+H).

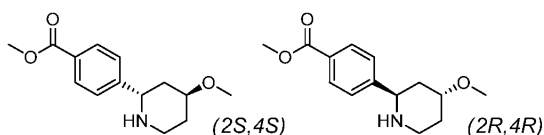
[0901] 중간체 2-12; (±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트



[0902]

[0903] MeOH (30 mL) 중 rel-(2S,4S)-벤질 메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-12-H (6 g, 15.65 mmol) 및 Pd/C (5%) (1g, 15.65 mmol)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. H₂ 기체를 N₂로 대체하였다. 이어서, 촉매를 셀라이트®의 플러그를 통해 여과에 의해 제거하고, 이를 MeOH로 행구었다. 이어서, 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 250.3 (M+H).

[0904] 중간체 2-12b; (+)-메틸 4-(((2S,4S)-4-메톡시피페리딘-2-일))벤조에이트 및 (-)-메틸 4-(((2R,4R)-4-메톡시피페리딘-2-일))벤조에이트

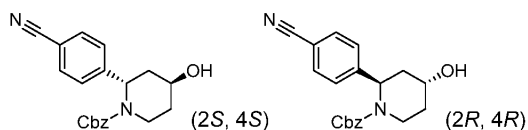


[0905]

[0906] (±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 2-12의 거울상이성질체의 분해를 CO₂ 중 5% (5mM NH₄OH 함유 MeOH)와 함께 키랄팩® AS-H 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, (+)-메틸 4-(((2S,4S)-4-메톡시피페리딘-2-일))벤조에이트 (피크 1, t_r = 2.8분) 및 (-)-메틸 4-(((2R,4R)-4-메톡시피페리딘-2-일))벤조에이트 (피크 2, t_r = 4.1분)를 수득하였다. (+)-메틸 4-(((2S,4S)-4-메톡시피페리딘-2-일))벤조에이트의 절대 입체화합은 X선 단결정 회절에 의해 확인하였다.

[0907] 중간체 2-13:

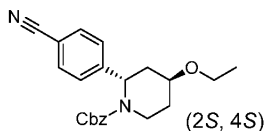
[0908] 중간체 2-13-A; (-)-(2S,4S)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트



[0909]

[0910] (±)-rel-(2S,4S)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-12-E의 거울상이성질체의 분해를 CO₂ 중 25% (5mM NH₄OH 함유 MeOH)와 함께 키랄팩® AD-H 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, (+)-(2R,4R)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (피크-1, t_r = 2.8분) 및 (-)-(2S,4S)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (피크-2, t_r = 4.5분)를 수득하였다.

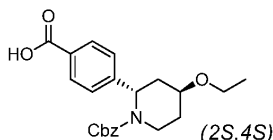
[0911] 중간체 2-13-B; (2S,4S)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트



[0912]

[0913] 0℃에서 DMF (20 mL) 중 (-)-(2S,4S)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-13-A (2 g, 5.95 mmol)의 용액에 EtI (1 mL, 12.37 mmol)에 이어서 NaH (오일 중 60%, 400 mg, 10 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 15℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 0.25시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 반포화 수성 KHSO₄로 희석한 다음, EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O, 0.5M 수성 LiCl, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 추가 정제 없이 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 365.3 (M+H).

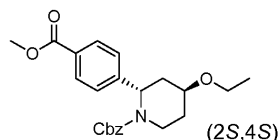
[0914] 중간체 2-13-C; 4-((2S,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산



[0915]

[0916] iPrOH/H₂O (15 mL/40 mL) 중 (2S,4S)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-에톡시피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-13-B (2.17 g, 5.95 mmol) 및 Ba(OH)₂ 6수화물 (6 g, 21.5 mmol)의 현탁액을 100℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 반포화 수성 KHSO₄로 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 H₂O 2회, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 추가 정제 없이 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 384.3 (M+H).

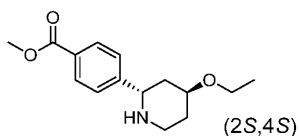
[0917] 중간체 2-13-D; (2S,4S)-벤질 4-에톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트



[0918]

[0919] 톨루엔 (10 mL)/MeOH (3 mL) 중 4-((2S,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산, 중간체 2-13-C (1.0 g, 2.68 mmol)의 용액에 Et₂O 중 TMSCHN₂ (3 mL, 6 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 AcOH로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 5% 수성 NaHCO₃ 2회, H₂O, 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 66/34)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 398.3 (M+H).

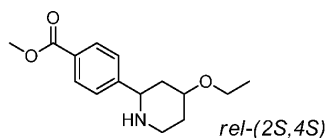
[0920] 중간체 2-13a; 메틸 4-((2S,4S)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트:



[0921]

[0922] MeOH (20 mL) 중 (2S,4S)-벤질 4-에톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-13-D (1.8 g, 4.53 mmol) 및 Pd/C (5%) (200 mg, 4.53 mmol)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. H₂ 기체를 N₂로 대체하였다. 이어서, 촉매를 셀라이트®의 플러그를 통한 여과에 의해 제거하고, 이를 MeOH로 행구었다. 이어서, 여과물을 농축시켜, 추가 정제 없이 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 264.3 (M+H).

[0923] 중간체 2-13b; (±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트

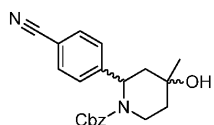


[0924]

[0925] 표제 화합물을 (±)-rel-(2S,4S)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-12-E로부터 중간체 2-13-B, 중간체 2-13-C, 및 이어서 중간체 2-13-D의 합성에 기재된 방법 순서에 따라 합성하였다. 분석 데이터; 중간체 2-13과 동일함.

[0926] 중간체 2-14:

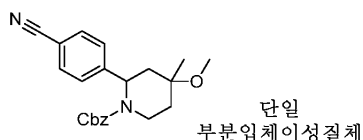
[0927] 중간체 2-14-A; (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물)



[0928]

[0929] 0℃에서 CeCl_3 (516 mg, 2.093 mmol) 및 THF (10 mL)의 혼합물에 MeMgBr (Et_2O 중 3 M) (0.698 ml, 2.093 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 0℃에서 혼합물에 THF (6 mL) 중 (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-12-B (500 mg, 1.495 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 약 16시간 동안 교반한 다음, 10% 시트르산 함유 포화 수성 NH_4Cl 로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc 로 2회 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2O_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/ EtOAc = 1/0에서 0/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 단일 부분입체이성질체로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 351.0 (M+H).

[0930] 중간체 2-14-B; (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (단일 부분입체이성질체)



[0931]

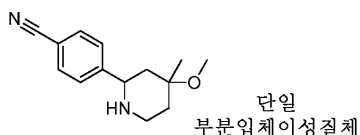
[0932] 표제 화합물을 (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (단일 부분입체이성질체), 중간체 2-14-A (70mg, 0.200 mmol)로부터 중간체 2-2-A의 제조와 유사하게 합성하였다. 생성물은 하기와 같이 특성화되었다;

^1H

NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 5.38 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 2H), 4.10 (app. ddd, $J=2.5, 5.0, 13.4$ Hz, 1H), 3.33 (app. dt, $J=3.1, 13.2$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.41 (app. td, $J=2.3, 14.6$ Hz, 1H), 1.54 (app. dt, $J=5.0, 13.4$ Hz, 1H), 1.32 - 1.30 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.93 - 0.89 (m, 1H).

[0933]

[0934] 중간체 2-14; (±)-4-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-2-일)벤조니트릴 (단일 부분입체이성질체)

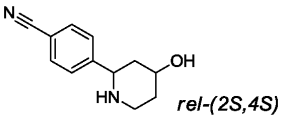
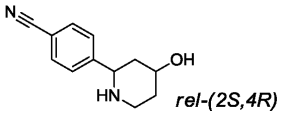
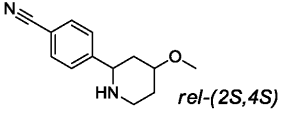
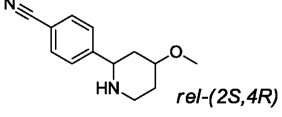
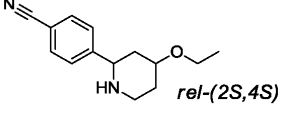
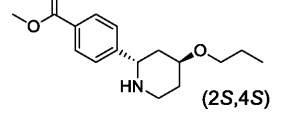
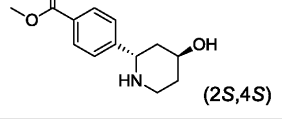


[0935]

[0936] 표제 화합물을 (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (단일

부분입체이성질체), 중간체 2-14-B로부터 중간체 2-12의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 231.0 (M+H).

[0937] 하기 중간체를 적절한 출발 물질로부터 상기 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

중간체	구조	화학 명칭	MS (ESI+) (m/z)
		출발 물질	
2-15-1		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-4-히드록시피페리딘-2-일) 벤조니트릴	203.3 (M+H)
		중간체 2-12-E	
2-15-2		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>))-4-히드록시피페리딘-2-일) 벤조니트릴	203.3 (M+H)
		중간체 2-12-D에서 (±)- <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-이성질체	
2-15-3		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-4-메톡시피페리딘-2-일) 벤조니트릴	217.3 (M+H)
		중간체 2-12-F	
2-15-4		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>))-4-메톡시피페리딘-2-일) 벤조니트릴	217.3 (M+H)
		중간체 2-12-D에서 (±)- <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-이성질체	
2-15-5		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-4-에톡시피페리딘-2-일) 벤조니트릴	231.4 (M+H)
		중간체 2-12-E	
2-15-6		메틸 4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-4-프로폭시피페리딘-2-일)벤조에이트	278.4 (M+H)
		중간체 2-13-A에서 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-이성질체	
2-15-7		메틸 4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-4-히드록시피페리딘-2-일) 벤조에이트	236.3 (M+H)
		중간체 2-13-A에서 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-이성질체	

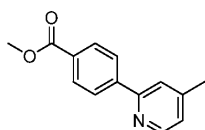
[0938]

중간체 2-16:

[0939]

중간체 2-16-A; 메틸 4-(4-메틸피리딘-2-일)벤조에이트

[0940]



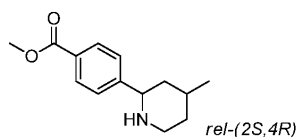
[0941]

톨루엔 (50 mL) 중 2-클로로-4-메틸피리딘 (5 g, 39.2 mmol) 및 (4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산 (8 g, 44.5 mmol)의 현탁액에 2M 수성 Na_2CO_3 (30 mL)에 이어서 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (4 g, 4.90 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 전체 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 Et_2O 로 희석한 다음, 분리하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/ EtOAc = 76/24)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득

[0942]

하였다. MS (ESI+) m/z 228.1 (M+H).

[0943] 중간체 2-16; (±)-메틸 4-(rel-(2S,4R)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조에이트



[0944]

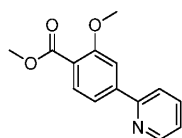
[0945] MeOH (50 mL)/MeOH 중 1M HCl (2 mL) 중 메틸 4-(4-메틸피리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 2-16-A (3 g, 13.20 mmol) 및 PtO₂ (500 mg, 13.20 mmol)의 혼합물을 H₂ 분위기 (50 psi) 하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. H₂ 기체를 N₂로 대체하였다. 촉매를 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 이를 MeOH로 행구고, 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시킨 다음, 5% 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0.5% Et₃N/MeOH = 1/0에서 95/5)에 의해 정제하여 단리된 표제 화합물을 단일 부분임체이성질체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (d, J =8.30 Hz, 2H), 7.47 (d, J =8.30 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.14 - 3.21 (m, 1H), 2.74 - 2.83 (m, 1H), 1.80 - 1.87 (m, 1H), 1.64 - 1.76 (m, 2H), 1.12 - 1.27 (m, 2H), 0.98 (d, J =6.36 Hz, 3H), MS (ESI+) m/z 234.3 (M+H).

[0946]

[0947] 중간체 2-17:

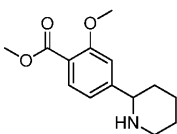
[0948] 중간체 2-17-A; 메틸 2-메톡시-4-(피리딘-2-일)벤조에이트



[0949]

[0950] DMF (8 mL) 중 메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트 (1 g, 4.07 mmol), 2-(트리부틸스탄닐)피리딘 (1.84 g, 5.01 mmol), CuI (155 mg, 0.81 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (235 mg, 0.203 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 8/2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (APCI+) m/z 244.1 (M+H).

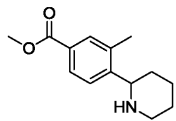
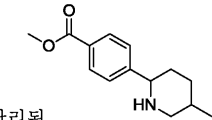
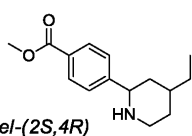
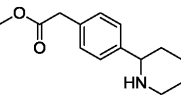
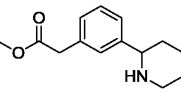
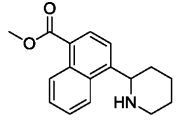
[0951] 중간체 2-17; (±)-메틸 2-메톡시-4-(피페리딘-2-일)벤조에이트



[0952]

[0953] 표제 화합물을 메틸 2-메톡시-4-(피리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 2-17-A로부터 중간체 2-16의 제조와 유사하게 합성하였다. (APCI+) 250.2 (M+H).

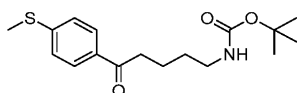
[0954] 하기 중간체를 적절한 출발 물질로부터 상기 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

중간체	구조	화학 명칭	MS (m/z)
		출발 물질	
2-18-1		(±)-메틸 3-메틸-4-(피페리딘-2-일)벤조에이트	(APCI+) 234.0 (M+H)
		메틸 4-브로모-3-메틸벤조에이트 및 2-(트리부틸스탄닐)피리딘	
2-18-2	 단리된 단일 이성질체	(±)-메틸 4-(5-메틸피페리딘-2-일)벤조에이트 (단일 부분입체이성질체)	(APCI+) 234.0 (M+H)
		(4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산 및 2-브로모-5-메틸피리딘	
2-18-3	 <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)	(±)-메틸 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-에틸피페리딘-2-일)벤조에이트	(ESI+) 248.2 (M+H)
		2-브로모-4-에틸피리딘 및 (4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산	
2-18-4		(±)-메틸 2-(4-(피페리딘-2-일)페닐)아세테이트	(APCI+) 234.1 (M+H)
		2-브로모피리딘 및 메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트	
2-18-5		(±)-메틸 2-(3-(피페리딘-2-일)페닐)아세테이트	(APCI+) 234.0 (M+H)
		2-브로모피리딘 및 메틸 2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트	
2-18-6		(±)-메틸 4-(피페리딘-2-일)-1-나프토에이트	(APCI+) 270.1 (M+H)
		2-브로모피리딘 및 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토에이트	

[0955]

[0956] 중간체 2-19:

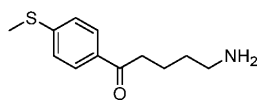
[0957] 중간체 2-19-A; tert-부틸 (5-(4-(메틸티오)페닐)-5-옥소헵틸)카르바메이트



[0958]

[0959] 질소 하에 -78℃에서 THF (75 mL) 중 tert-부틸 2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (CAS: 85908-96-9, 4.98 g, 25 mmol)의 용액에 THF 중 0.5N (4-(메틸티오)페닐)마그네슘 브로마이드 (50 mL, 25 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 반응물을 MeOH 및 반포화 수성 KHSO₄로 킨칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 6/4)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI-) m/z 322.3 (M-H).

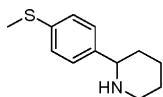
[0960] 중간체 2-19-B; 5-아미노-1-(4-(메틸티오)페닐)펜탄-1-온



[0961]

[0962] 표제 화합물을 tert-부틸 (5-(4-(메틸티오)페닐)-5-옥소펜틸)카르바메이트, 중간체 2-19-A로부터 중간체 2-1의 제조와 유사하게 제조하였다. MS (ESI+) m/z 224.2 (M+H).

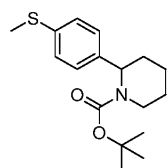
[0963] 중간체 2-19-C; (±)-2-(4-(메틸티오)페닐)피페리딘



[0964]

[0965] 톨루엔 (50 mL) 중 5-아미노-1-(4-(메틸티오)페닐)펜탄-1-온, 중간체 2-19-B (3.9 g, 15 mmol)의 현탁액에 $Ti(O-iPr)_4$ (12.79 mL, 45.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 85℃에서 2.5시간 동안 가열하고, 이어서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 혼합물에 MeOH (50 mL) 중 $NaBH_4$ (2.27 g, 60 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물에 H_2O , CH_2Cl_2 , 및 셀라이트®를 연속적으로 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 이를 CH_2Cl_2 로 행구었다. 이어서, 유기 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 CH_2Cl_2 로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 추가로 정제할 필요 없이 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 208.3 (M+H).

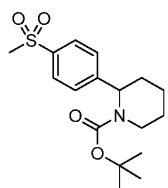
[0966] 중간체 2-19-D; (±)-tert-부틸 2-(4-(메틸티오)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트



[0967]

[0968] 아세트니트릴 (30 mL) 중 (±)-2-(4-(메틸티오)페닐)피페리딘, 중간체 2-19-C (3 g, 14.47 mmol)의 용액에 Boc_2O (4.03 mL, 17.36 mmol) 및 DMAP (0.088 g, 0.723 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 4/6)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 308.4 (M+H).

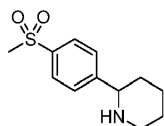
[0969] 중간체 2-19-E; (±)-tert-부틸 2-(4-(메틸술폰닐)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트



[0970]

[0971] 0℃에서 EtOH (5 mL) 중 (±)-tert-부틸 2-(4-(메틸티오)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-19-D (307 mg, 1 mmol)의 용액에 폴리브데넘산암모늄 4수화물 (371 mg, 0.300 mmol) 및 H_2O 중 50% H_2O_2 (1.4 mL)의 혼합물을 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 약 72시간 초과 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H_2O 및 CH_2Cl_2 로 희석한 다음, $Na_2S_2O_3$ 으로 켄칭하였다. 혼합물을 분할하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 0/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 340.4 (M+H).

[0972] 중간체 2-19; (±)-2-(4-(메틸술포닐)페닐)피페리딘

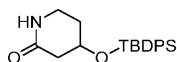


[0973]

[0974] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 2-(4-(메틸술포닐)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-19-E로부터 중간체 2-1의 제조와 유사하게 제조하였다. MS (ESI+) m/z 240.3 (M+H).

[0975] 중간체 2-20:

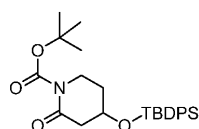
[0976] 중간체 2-20-A; (±)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피페리딘-2-온



[0977]

[0978] 실온에서 DMF (60 mL) 중 (±)-4-히드록시피페리딘-2-온 (7.5 g, 65.1 mmol)의 용액에 이미다졸 (6 g, 88 mmol) 및 TBDPS-Cl (22 mL, 86 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1.25시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 354.3 (M+H).

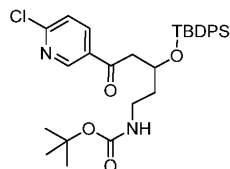
[0979] 중간체 2-20-B; (±)-tert-부틸 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트



[0980]

[0981] 실온에서 CH₂Cl₂ (30 mL) 중 (±)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피페리딘-2-온, 중간체 2-20-A (23 g, 65 mmol)의 용액에 Boc₂O (21.28 mL, 92 mmol) 및 Et₃N (13 mL, 94 mmol)에 이어서 DMAP (0.2 g, 1.637 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 H₂O로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 77/23)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 454.4 (M+H).

[0982] 중간체 2-20-C; (±)-tert-부틸 (3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-5-(6-클로로피리딘-3-일)-5-옥소펜틸)카르바메이트

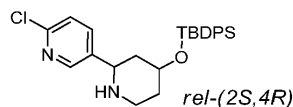


[0983]

[0984] 0℃에서 THF (50 mL) 중 2-클로로-5-아이오도피리딘 (14 g, 58.5 mmol)의 용액에 THF 중 이소프로필마그네슘 클로라이드 염화리튬 착물 (1.3 M, 45 mL, 58.5 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. -78℃에서 THF (100 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-20-B (20 g, 44.1 mmol)의 용액에 상기 혼합물을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 가온한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH에 이어서 반포화 수성 KHSO₄로 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 5% 수성 NaHCO₃ 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS

(ESI+) m/z 567.2, 569.19 (M+H).

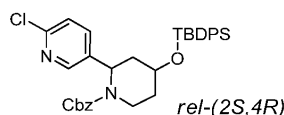
[0985] 중간체 2-20-D; (±)-5-(rel-(2S,4R)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피페리딘-2-일)-2-클로로피리딘



[0986]

[0987] 0℃에서 CH₂Cl₂ (200 mL) 중 (±)-tert-부틸 (3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-5-(6-클로로피리딘-3-일)-5-옥소펜틸)카르바메이트, 중간체 2-20-C (25 g, 44.1 mmol)의 용액에 2,6-루티딘 (10 mL, 86 mmol)에 이어서 TMSOTf (15 mL, 83 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 추가량의 2,6-루티딘 (6 mL, 51.5 mmol)에 이어서 TMSOTf (6 mL, 33.2 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 0℃에서 반응을 MeOH (50 mL)로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 동일한 온도에서 0.25시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 NaBH₄ (3g, 79 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 H₂O로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 단일 부분임체이성질체로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 451.1, 453.1 (M+H).

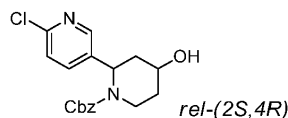
[0988] 중간체 2-20-E; (±)-rel-(2S,4R)-벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(6-클로로피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0989]

[0990] 0℃에서 CH₂Cl₂ (100 mL) 중 (±)-5-(rel-(2S,4R)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피페리딘-2-일)-2-클로로피리딘, 중간체 2-20-D (19.85 g, 44 mmol)의 용액에 Et₃N (10 mL, 72.1 mmol)에 이어서 Cbz-Cl (10 mL, 70.0 mmol)을 0.25시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 1M NH₄OH로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, CH₂Cl₂로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 595.3, 587.2 (M+H).

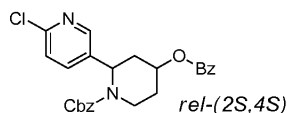
[0991] 중간체 2-20-F; (±)-rel-(2S,4R)-벤질 2-(6-클로로피리딘-3-일)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트



[0992]

[0993] MeOH (100 mL) 중 (±)-rel-(2S,4R)-벤질 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(6-클로로피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-20-E (25.7 g, 44 mmol)의 용액에, SOCl₂ (6.5 mL, 89 mmol) 및 MeOH (100 mL)에 의해 제조된 MeOH 중 HCl의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 5% 수성 NaHCO₃, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc = 61/39에서 25/75)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 347.2, 349.0 (M+H).

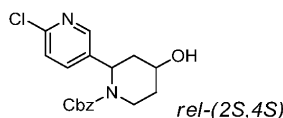
[0994] 중간체 2-20-G; (±)-rel-(2S,4S)-벤질 4-(벤조일옥시)-2-(6-클로로피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0995]

[0996] 0℃에서 THF (200 mL) 중 (±)-rel-(2S,4R)-벤질 2-(6-클로로피리딘-3-일)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-20-F (7 g, 20.18 mmol), 벤조산 (4.2 g, 34.4 mmol), 및 PPh₃ (8 g, 30.5 mmol)의 용액에 DEAD (4.2 mL, 26.5 mmol)를 0.25시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 킨칭하였다. 이어서, 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 이를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [헵탄/(CH₂Cl₂ 중 30% EtOAc) = 1/0에서 3/7]에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 451.1, 453.0 (M+H).

[0997] 중간체 2-20-H; (±)-rel-(2S,4S)-벤질 2-(6-클로로피리딘-3-일)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트



[0998]

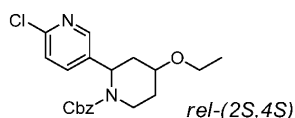
[0999] MeOH (100 mL) 중 (±)-rel-(2S,4S)-벤질 4-(벤조일옥시)-2-(6-클로로피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-20-G (9.02 g, 20 mmol) 및 K₂CO₃ (5 g, 36.2 mmol)의 현탁액을 60℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH = 93/7)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400

MHz, CD₃CN) δ 8.23 - 8.26 (m, 1H), 7.59 (ddd, J=0.92, 2.66, 8.41 Hz, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 6H), 5.57 (br. d, J=4.90 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 2.91 (d, J=4.65 Hz, 1H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 2.43 - 2.50 (m, 1H), 1.69 - 1.85 (m, 2H), 1.31 - 1.43 (m, 1H).

[1000]

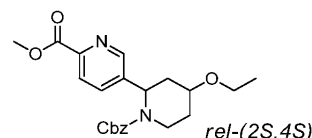
[1001] 중간체 2-20-I; (±)-rel-(2S,4S)-벤질 2-(6-클로로피리딘-3-일)-4-에톡시피페리딘-1-카르복실레이트



[1002]

[1003] 표제 화합물을 (±)-rel-(2S,4S)-벤질 2-(6-클로로피리딘-3-일)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-20-H로부터 중간체 2-2-A의 제조와 유사하게 MeI 대신 EtI를 사용하여 합성하였다. MS (ESI+) m/z 375.1, 377.4 (M+H).

[1004] 중간체 2-20-J; (±)-메틸 5-(rel-(2S,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-에톡시피페리딘-2-일)피콜리네이트

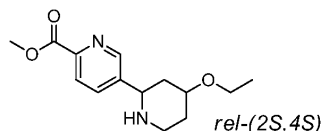


[1005]

[1006] MeOH (4 mL) 중 (±)-rel-(2S,4S)-벤질 2-(6-클로로피리딘-3-일)-4-에톡시피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-20-I (1.8 g, 4.80 mmol) 및 Et₃N (1.2 mL, 8.66 mmol)의 용액을 바이알 내에서 5분 동안 CO 기체로 폭기하였다. (rac)-BINAP (400 mg, 0.642 mmol) 및 PdCl₂ (100 mg, 0.564 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 바이알을 CO 분위기 하에 마개를 막았다. 이어서, 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다.

혼합물에 추가량의 (rac)-BINAP (400 mg, 0.642 mmol)에 이어서 PdCl₂ (100 mg, 0.564 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 CO 기체로 채웠다. 이어서, 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 55/45)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 399.2 (M+H).

[1007] 중간체 2-20; (±)-메틸 5-(rel-(2S,4S)-4-에톡시피페리딘-2-일)피콜리네이트

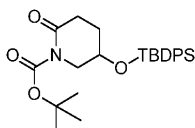


[1008]

[1009] 표제 화합물을 (±)-메틸 5-(rel-(2S,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-에톡시피페리딘-2-일)피콜리네이트, 중간체 2-20-J로부터 중간체 2-12의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 265.1 (M+H).

[1010] 중간체 2-21:

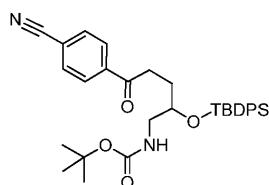
[1011] 중간체 2-21-A; (±)-tert-부틸 5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트



[1012]

[1013] 표제 화합물을 (±)-5-히드록시피페리딘-2-온 (CAS: 19365-07-2)으로부터 중간체 2-20-A에 이어서 중간체 2-20-B의 합성에 기재된 절차에 따라 합성하였다. MS (ESI+) m/z 454.3 (M+H).

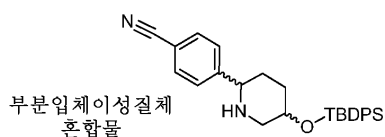
[1014] 중간체 2-21-B; (±)-tert-부틸 (2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-5-(4-시아노페닐)-5-옥소펜틸)카르바메이트



[1015]

[1016] -78℃에서 THF (15 mL) 중 THF 중 iPrMgCl-LiCl 착물 용액 (15 mL, 19.50 mmol)의 용액에 THF (10 mL) 중 4-브로모벤조니트릴 (4 g, 21.98 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. -78℃에서 THF (25 mL) 중 (±)-tert-부틸 5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-21-A (6 g, 13.23 mmol)의 용액에 상기 반응 혼합물을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반한 다음, 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 MeOH에 이어서 반포화 수성 KHSO₄로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 5% 수성 NaHCO₃ 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 557.4 (M+H).

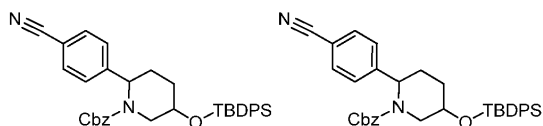
[1017] 중간체 2-21-C; (±)-4-(5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피페리딘-2-일)벤조니트릴 (부분입체이성질체 혼합물)



[1018]

[1019] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 (2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-5-(4-시아노페닐)-5-옥소펜틸)카르바메이트, 중간체 2-21-B로부터 중간체 2-20-D의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 441.1 (M+H).

- [1020] 중간체 2-21-D; (±)-벤질 5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1); 및 (±)-벤질 5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2).



부분입체이성질체-1

부분입체이성질체-2

[1021]

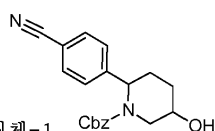
- [1022] 0℃에서 CH₂Cl₂ (100 mL) 중 (±)-4-(5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피페리딘-2-일)벤조니트릴 (부분입체이성질체 혼합물), 중간체 2-21-C (5.77 g, 13 mmol)의 용액에 Et₃N (5 mL, 36.1 mmol)에 이어서 Cbz-Cl (5 mL, 35.0 mmol)을 0.25시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 28% NH₄OH로 켄칭하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 87/13)에 의해 정제하여, 각각 하기 용리 순서로 (±)-벤질 5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1); 및 (±)-벤질 5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2)를 수득하였다.

(부분입체이성질체-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 - 7.70 (m, 6H), 7.20 - 7.45 (m, 13H), 5.58 (br. d, J=2.00 Hz, 1H), 5.18 (d, J=11.98 Hz, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 1H), 4.04 (br. d, J=13.90 Hz, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 2.75 (dd, J=1.47, 14.06 Hz, 1H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 1.36 - 1.47 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

(부분입체이성질체-2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (d, J=8.31 Hz, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 4H), 7.27 - 7.46 (m, 11H), 7.23 (br. s., 2H), 5.31 (br. d, J=2.70 Hz, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 4.14 (br. d, J=10.80 Hz, 1H), 3.66 - 3.76 (m, 1H), 2.61 (dd, J=10.64, 12.84 Hz, 1H), 2.33 (d, J=14.31 Hz, 1H), 1.70 - 1.83 (m, 2H), 1.30 - 1.43 (m, 1H), 1.00 (s, 9H).

[1023]

- [1024] 중간체 2-21-E; (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-5-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1)



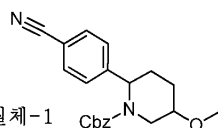
부분입체이성질체-1

[1025]

- [1026] 표제 화합물을 (±)-벤질 5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1), 중간체 2-21-D로부터 중간체 2-12-E의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 337.1 (M+H).

[1027]

- 중간체 2-21-F; (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1)

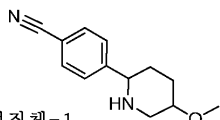


부분입체이성질체-1

[1028]

- [1029] 표제 화합물을 (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-5-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1), 중간체 2-21-E로부터 중간체 2-2-A와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 351.2 (M+H).

[1030] 중간체 2-21; (±)-4-(5-메톡시피페리딘-2-일)벤조니트릴 (부분입체이성질체-1)

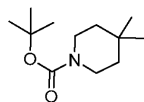


[1031] 부분입체이성질체-1

[1032] 표제 화합물을 (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1), 중간체 2-21-F로부터 중간체 2-12의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 217.1 (M+H).

[1033] 중간체 2-22:

[1034] 중간체 2-22-A; tert-부틸 4,4-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트

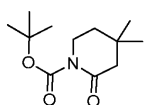


[1035]

[1036] CH_2Cl_2 (100 mL) 중 4,4-디메틸피페리딘 히드로클로라이드 (6 g, 40.1 mmol) 및 Boc_2O (12.77 mL, 55.0 mmol)의 용액에 Et_3N (12 mL, 87 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 13시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 로 킨칭하였다. 이어서, 혼합물을 Et_2O 로 추출하였다. 이어서, 혼합물을 1M 수성 HCl, 5% 수성 NaHCO_3 , 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다.

[1037] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.33 - 3.40 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.26 - 1.33 (m, 4H), 0.94 (s, 6H).

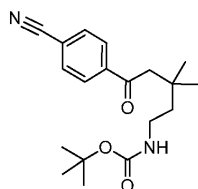
[1038] 중간체 2-22-B; (±)-tert-부틸 4,4-디메틸-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트



[1039]

[1040] EtOAc (50 mL)/ H_2O (100 mL) 중 tert-부틸 4,4-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-22-A (8.5 g, 40.0 mmol) 및 NaIO_4 (13 g, 60.8 mmol)의 현탁액에 RuCl_3 (1 g, 4.82 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 추가량의 NaIO_4 (8 g, 37.4 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 이를 EtOAc 로 행구었다. 이어서, 유기 상을 H_2O , 1% 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에 흡수시켰다. 실리카 겔을 Et_2O 로 행구었다. 이어서, 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 228.2 (M+H).

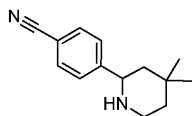
[1041] 중간체 2-22-C; (±)-tert-부틸 (5-(4-시아노페닐)-3,3-디메틸-5-옥소펜틸)카르바메이트



[1042]

[1043] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4,4-디메틸-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-22-B로부터 중간체 2-21-B의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 331.2 (M+H).

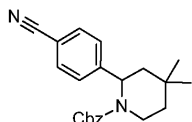
[1044] 중간체 2-22-D; (±)-4-(4,4-디메틸피페리딘-2-일)벤조니트릴



[1045]

[1046] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 (5-(4-시아노페닐)-3,3-디메틸-5-옥소펜틸)카르바메이트, 중간체 2-22-C로부터 중간체 2-19-B에 이어서 중간체 2-19-C의 합성에 기재된 방법에 따라 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 215.3 (M+H).

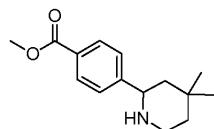
[1047] 중간체 2-22-E; (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4,4-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트



[1048]

[1049] 표제 화합물을 (±)-4-(4,4-디메틸피페리딘-2-일)벤조니트릴, 중간체 2-22-D로부터 중간체 2-20-E의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 349.1 (M+H).

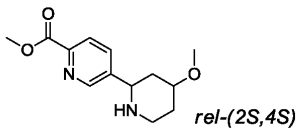
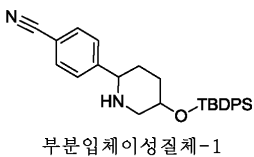
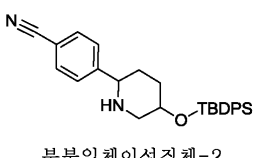
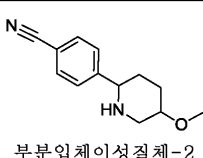
[1050] 중간체 2-22; (±)-메틸 4-(4,4-디메틸피페리딘-2-일)벤조에이트



[1051]

[1052] 표제 화합물을 (±)-벤질 2-(4-시아노페닐)-4,4-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-22-E로부터 중간체 2-13-C, 중간체 2-13-D, 및 이어서 중간체 2-13의 합성에 기재된 절차에 따라 합성하였다. MS (ESI+) m/z 248.1 (M+H).

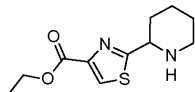
[1053] 하기 중간체를 적절한 출발 물질로부터 상기 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

중간체	구조	화학 명칭	MS (m/z)
		출발 물질	
2-23-1		(±)-메틸 5-(<i>rel</i> -(2S,4S)-4-메톡시피페리딘-2-일) 피롤리네이트	(ESI+) 251.1 (M+H)
		중간체 2-20-H	
2-23-2		(±)-4-(5-((<i>tert</i> -부틸디페닐실릴)옥시) 피페리딘-2-일)벤조니트릴 (부분입체이성질체-1)	(ESI+) 441.0 (M+H)
		중간체 2-21-D로서 기재된 부분입체이성질체-1	
2-23-3		(±)-4-(5-((<i>tert</i> -부틸디페닐실릴)옥시) 피페리딘-2-일)벤조니트릴 (부분입체이성질체-2)	(ESI+) 441.0 (M+H)
		중간체 2-21-D로서 기재된 부분입체이성질체-2	
2-23-4		(±)-4-(5-메톡시피페리딘-2-일)벤조니트릴 (부분입체이성질체-2)	(ESI+) 217.1 (M+H)
		중간체 2-21-D로서 기재된 부분입체이성질체-2	

[1054]

[1055] 중간체 2-24:

[1056] (±)-에틸 2-(피페리딘-2-일)티아졸-4-카르복실레이트

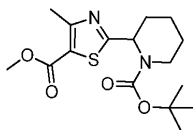


[1057]

[1058] EtOH (3 mL) 중 (±)-tert-부틸 2-카르바모티오일피페리딘-1-카르복실레이트 (CAS: 569348-09-0, 99 mg, 0.405 mmol) 및 브로모에틸피루베이트 (79 mg, 0.405 mmol)의 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 수득하였다. MS (ESI+) m/z 241.3 (M+H).

[1059] 중간체 2-25:

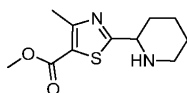
[1060] 중간체 2-25-A; (±)-메틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-2-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실레이트



[1061]

[1062] 50°C에서 EtOH (5 mL) 중 (±)-tert-부틸 2-카르바모티오일피페리딘-1-카르복실레이트 (187 mg, 0.765 mmol)의 용액에 메틸-2-클로로아세트아세테이트 (138 mg, 0.918 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, EtOAc 층을 포화 수성 NaHCO₃, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 340.9 (M+H).

[1063] 중간체 2-25; (±)-메틸 4-메틸-2-(피페리딘-2-일)티아졸-5-카르복실레이트

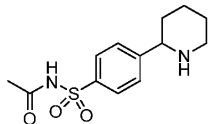


[1064]

[1065] CH₂Cl₂ (2 mL) 중 (±)-메틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-2-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실레이트, 중간체 2-25-A (115mg, 0.338 mmol)의 용액에 TFA를 첨가하였다. 이어서, 전체 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 수성 NaHCO₃, 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 추가 정제 없이 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 240.9 (M+H).

[1066] 중간체 2-26:

[1067] (±)-N-((4-(피페리딘-2-일)페닐)술포닐)아세트아미드



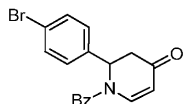
[1068]

[1069] 실온에서 CH₂Cl₂ (3 mL) 중 (±)-tert-부틸 2-(3-술포모일페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 및 (±)-tert-부틸 2-(4-술포모일페닐)피페리딘-1-카르복실레이트, 중간체 2-9-A (0.11 g, 0.25 mmol)의 혼합물의 용액에 Et₃N (0.14 mL, 0.97 mmol)에 이어서 Ac₂O (0.09 mL, 0.97 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ 및 포화 수성 NaHCO₃으로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 다음 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[1070] 실온에서 CH_2Cl_2 중 잔류물의 용액 (3 mL)에 TFA (0.25 mL, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 283.1 (M+H).

[1071] 중간체 2-27:

[1072] 중간체 2-27-A; (±)-1-벤조일-2-(4-브로모페닐)-2,3-디히드로피리딘-4(1H)-온

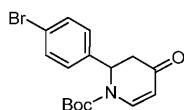


[1073]

[1074] 실온에서 THF (50 mL) 중 Mg (1.2 g, 50 mmol)의 현탁액에 아이오딘 (50 mg)을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 1,4-비브로모벤젠 (11.8 g, 50 mmol)을 조금씩 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜 THF 중 4-브로모페닐마그네슘 브로마이드를 수득하였다.

[1075] 실온에서 THF (40 mL) 중 4-메톡시피리딘 (1.52 g, 13.9 mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드 (1.6 mL, 13.9 mmol)에 이어서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (3.06 g, 13.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, -78°C로 냉각시켰다. 이어서 -78°C에서 혼합물에 THF 중 4-브로모페닐마그네슘 브로마이드를 첨가한 다음, 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 2M HCl (50 mL)로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 4/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 357.8 (M+H).

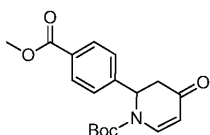
[1076] 중간체 2-27-B; (±)-tert-부틸 2-(4-브로모페닐)-4-옥소-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1077]

[1078] 중간체 2-27-A (700 mg, 1.97 mmol) 및 MeOH 중 25% NaOMe (5 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, H_2O 로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음 농축시켰다. THF 중 생성된 잔류물 (8 mL)에 Boc_2O (955 mg, 4.38 mmol) 및 Et_3N (0.5 mL, 3.28 mmol)에 이어서 DMAP (130 mg, 1.06 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 7/3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 294.9 (M-tBu)⁺.

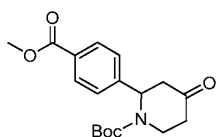
[1079] 중간체 2-27-C; (±)-tert-부틸 2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4-옥소-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1080]

[1081] DMSO/MeOH (60 mL/60 mL) 중 중간체 2-27-B (7.8 g, 22.2 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (10 mL, 57.4 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.2 g, mmol, 5.34 mmol), 및 dppp (4.2 g, 10.2 mmol)의 혼합물을 CO 기체 분위기 (100 psi) 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 농축시켰다. THF (50 mL) 중 생성된 잔류물 및 Et_3N (10 mL, 71 mmol)에 THF (10 mL) 중 Boc_2O (8 g, 36.7 mmol)에 이어서 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 4/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI-) m/z 331.0 (M-H), (ESI+) m/z 231.95 (M-Boc)⁺.

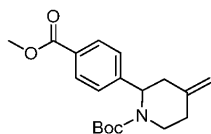
[1082] 중간체 2-27-D; (±)-tert-부틸 2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트



[1083]

[1084] MeOH (25 mL) 중 중간체 2-27-C (4.5 g, 13.6 mmol) 및 Pd/C (10%, 800 mg)의 혼합물을 H₂ 분위기 (40psi) 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. H₂ 기체를 N₂로 대체한 다음, 촉매를 셀라이트®의 플러그를 통한 여과에 의해 제거하고, 이를 MeOH로 행구었다. 이어서, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 3/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI-) m/z 333.1 (M-H).

[1085] 중간체 2-27-E; (±)-tert-부틸 2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트



[1086]

[1087] 0℃에서 THF (5 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (480 mg, 1.34 mmol)의 현탁액에 KOtBu (153 mg, 1.36 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 동일한 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 THF (5 mL) 중 중간체 2-27-D (300 mg, 0.90 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, H₂O로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 9/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

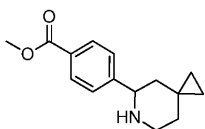
¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.53 (brd, J=3.8 Hz, 1H), 4.83

(br. s, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.61-2.87 (m, 3H), 2.16-2.38 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1088]

[1089] 중간체 2-27; (±)-메틸 4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)벤조에이트



[1090]

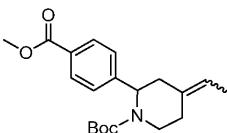
[1091] -40℃에서 CH₂Cl₂ (30 mL) 중 디에틸아연 (헥산 중 1M, 14 mmol)의 용액에 다이이오도메탄 (1.1 mL, 13.8 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 동일한 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 CH₂Cl₂ (20 mL) 중 중간체 2-27-E (1.52 g, 4.6 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O/염수로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 1/4)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 246.0 (M+H).

[1092]

중간체 2-28:

[1093]

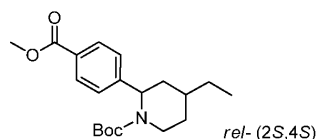
중간체 2-28-A; (±)-tert-부틸 4-에틸리덴-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트



[1094]

[1095] 표제 화합물을 중간체 2-27-D (220mg, 0.66 mmol) 및 에틸 트리페닐포스포늄 브로마이드 (344mg, 0.92 mmol)로부터 중간체 2-27-E의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 246.0 (M-tBu).

[1096] 중간체 2-28-B; (±)-rel-(2S,4S)-tert-부틸 4-에틸-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-카복실레이트



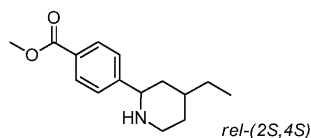
[1097]

[1098] MeOH (2 mL) 중 중간체 2-28-A (110 mg, 0.3 mmol) 및 Pd/C (10%, 30 mg)의 혼합물을 H₂ 분위기 (50 psi) 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. H₂ 기체를 N₂로 대체한 다음, 촉매를 셀라이트®의 플러그를 통한 여과에 의해 제거하고, 이를 MeOH로 행구었다. 이어서, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 3/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.49 (brs, 1H), 4.03-4.22 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.68-2.83 (m, 1H), 2.34 (br, d, J=14 Hz, 1H), 1.52-1.69 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.0-1.34 (m, 3H), 0.88 (t, J=7.1Hz, 3H).

[1099]

[1100] 중간체 2-28; (±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-4-에틸피페리딘-2-일)벤조에이트



[1101]

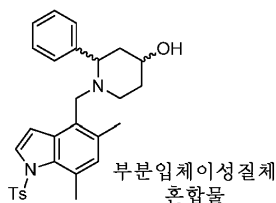
[1102] 0°C에서 CH₂Cl₂/MeOH (1 mL/1 mL) 중 중간체 2-28-B (40 mg, 0.115 mmol)의 용액에 디옥산 중 4M HCl (2 mL)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 부분적으로 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 H₂O로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 NaHCO₃ (pH~8)에 의해 염기성이 되게 하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

¹HNMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.94 (dd, J'=3 Hz, J''=7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.84-2.97 (m, 2H), 1.50-1.89 (m, 7H), 0.96 (t, J=8.0 Hz, 3H).

[1103]

[1104] 중간체 3-1:

[1105] (±)-1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체 혼합물)

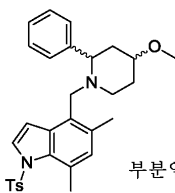
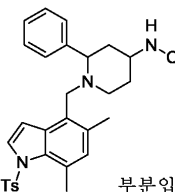
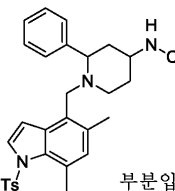
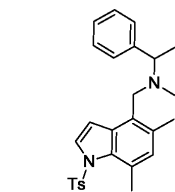
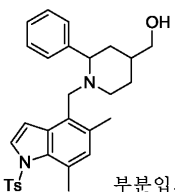


[1106]

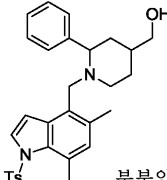
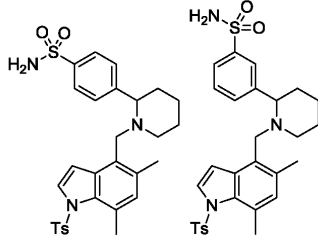
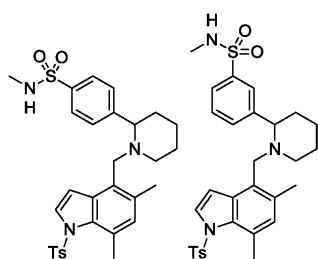
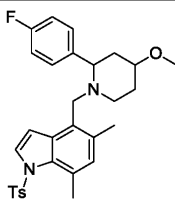
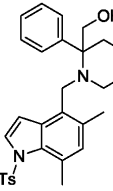
[1107] DMSO (2 mL) 중 (±)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체 혼합물), 중간체 2-1 (154 mg, 0.72 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (350 mg, 2.53 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 4-(클로로메틸)-5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌, 중간체 1-6 (170 mg, 0.489 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, H₂O에 부었다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 H₂O (2회) 및 염수로 연속적으로 세척하고, K₂CO₃ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc =75/25)에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에

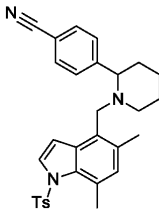
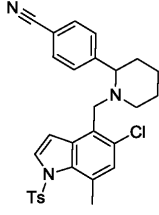
사용하였다. MS (ESI+) m/z 489.4 (M+H).

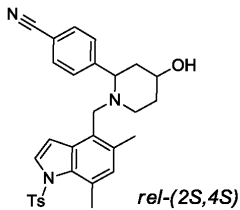
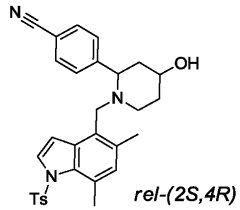
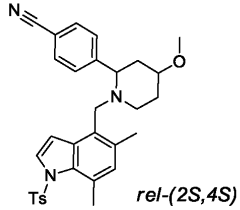
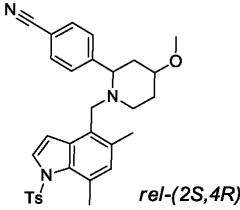
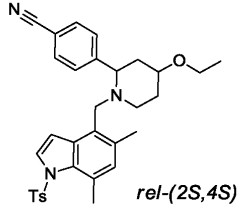
[1108] 하기 중간체를 적절한 출발 물질로부터 상기 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

중간체	구조	화학 명칭	MS (m/z)
		출발 물질	
<u>3-2-1</u>	 부분입체이성질체 혼합물	(±)-4-((4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌 (부분입체이성질체 혼합물)	(ESI+) 503.5 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-2	
<u>3-2-2</u>	 부분입체이성질체-1	(±)-벤질 (1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)카르바메이트 (부분입체이성질체-1)	(ESI+) 622.6 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-5	
<u>3-2-3</u>	 부분입체이성질체-2	(±)-벤질 (1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)카르바메이트 (부분입체이성질체-2)	(ESI+) 622.6 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-6	
<u>3-2-4</u>		(±)-5,7-디메틸-4-((2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-1-토실-1H-인돌	(ESI+) 473.2 (M+H)
		중간체 1-6 및 2-페닐피페리딘	
<u>3-2-5</u>	 부분입체이성질체-1	(±)-(1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)메탄올 (부분입체이성질체-1)	(ESI+) 503.5 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-7	

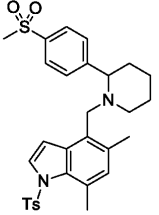
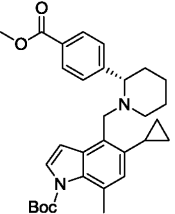
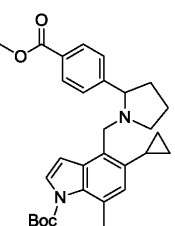
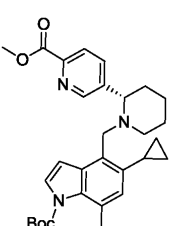
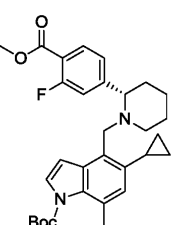
[1109]

3-2-6	 부분입체이성질체-2	(±)-(1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)메탄올 (부분입체이성질체-2)	(ESI+) 503.5 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-8	
3-2-7	 (위치이성질체의 혼합물)	(±)-4-(1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤젠술포나미드 및 (±)-3-(1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤젠술포나미드 (위치이성질체의 혼합물)	(ESI+) 552.4 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-9	
3-2-8	 (위치이성질체의 혼합물)	(±)-4-(1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)- <i>N</i> -메틸벤젠술포나미드 및 (±)-3-(1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)- <i>N</i> -메틸벤젠술포나미드	(ESI+) 566.6 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-10	
3-2-9		(±)-4-((2-(4-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌	(ESI+) 521.5 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-11	
3-2-10		(±)-(1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-2-일)메탄올	(ESI+) 503.3 (M+H)
		중간체 1-6 및 (2-페닐피페리딘-2-일)메탄올 (CAS: 161499-35-0)	

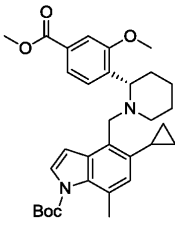
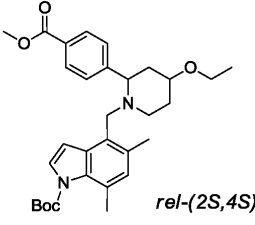
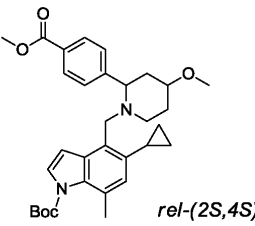
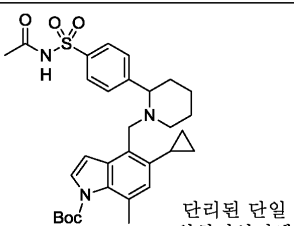
3-2-11		(±)-4-(1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조니트릴	(ESI+) 498.5 (M+H)
		중간체 1-6 및 4-(피페리딘-2-일)벤조니트릴 HCl (CAS: 1203685-85-1)	
3-2-12		(±)-4-(1-((5-클로로-7-메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조니트릴	(ESI+) 518.4, 520.4 (M+H)
		중간체 1-9 및 4-(피페리딘-2-일)벤조니트릴 HCl	

3-2-13		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-2-일)벤조니트릴	(ESI+) 514.5 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-15-1	
3-2-14		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>))-1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-2-일)벤조니트릴	(ESI+) 514.5 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-15-2	
3-2-15		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조니트릴	(ESI+) 528.5 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-15-3	
3-2-16		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>))-1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조니트릴	(ESI+) 528.5 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-15-4	
3-2-17		(±)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-1-((5,7-디메틸-1-토실-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조니트릴	(ESI+) 542.5 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-15-5	

[1112]

3-2-18		(±)-5,7-디메틸-4-((2-(4-(메틸술포닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-1-토실-1H-인돌	(ESI+) 551.5 (M+H)
		중간체 1-6 및 중간체 2-19	
3-2-19		(S)-tert-부틸 5-시클로프로필-4-((4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 503.5 (M+H)
		중간체 1-8 및 (S)-메틸 4-((피페리딘-2-일)벤조에이트 HCl (CAS: 1391547-09-3)	
3-2-20		(±)-tert-부틸 5-시클로프로필-4-((2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피롤리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 489.5 (M+H)
		중간체 1-8 및 메틸 4-((피롤리딘-2-일)벤조에이트 (CAS: 908334-13-4)	
3-2-21		(S)-tert-부틸 5-시클로프로필-4-((2-(6-(메톡시카르보닐)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 504.5 (M+H)
		중간체 1-8 및 (S)-메틸 5-(2-((피페리딘-2-일)벤조에이트 (CAS: 1213606-12-2)	
3-2-22		(S)-tert-부틸 5-시클로프로필-4-((2-(3-플루오로-4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 521.5 (M+H)
		중간체 1-8 및 (S)-메틸 2-((1S)-1-(tert-butyl)-5-(4-methoxycarbonyl-3-fluorophenyl)-1H-pyrrolidin-2-yl)pyrrolidin-2-yl)benzoate (CAS: 1336571-41-5)	

[1113]

3-2-23		(S)-tert-부틸 5-시클로프로필-4-((2-(2-메톡시-4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 533.5 (M+H)
		중간체 1-8 및 (S)-메틸 6-(-2-피페리딜)피리딘-3-카르복실레이트 (CAS: 1269996-93-1)	
3-2-24		(±)-tert-부틸 4-(rel-(2S,4S)-4-(4-메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 521.6 (M+H)
		중간체 1-7 및 중간체 2-13b	
3-2-25		(±)-tert-부틸 5-시클로프로필-4-(rel-(2S,4S)-4-(4-메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 533.6 (M+H)
		중간체 1-8 및 중간체 2-12	
3-2-26		(±)-tert-부틸 4-((2-(4-(N-아세틸술폰아미도)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 566.3 (M+H)
		중간체 1-8 및 중간체 2-26	

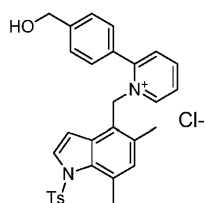
[1114]

[1115]

중간체 3-3:

[1116]

중간체 3-3-A; 1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)-2-(4-(히드록시메틸)페닐)피리딘-1-움 클로라이드

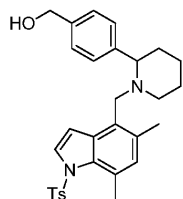


[1117]

[1118]

CH₃CN (0.5 mL) 중 (4-(피리딘-2-일)페닐)메탄올 (CAS: 98061-39-3, 70 mg, 0.378 mmol)의 용액에 4-(클로로메틸)-5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌, 중간체 1-6 (100 mg, 0.287 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 70℃에서 23시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 497.5 (M)⁺.

[1119] 중간체 3-3; (±)-(4-(1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올

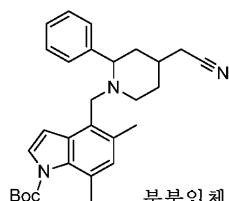


[1120]

[1121] MeOH (2 mL) 중 1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)-2-(4-(히드록시메틸)페닐)-피리딘-1-옴 클로라이드, 중간체 3-3-A, 및 PtO₂ (20 mg, 0.088 mmol)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에 약 4시간 동안 실온에서 교반하였다. H₂ 기체를 N₂로 대체하였다. 이어서, 촉매를 셀라이트®의 플러그를 통한 여과에 의해 제거하고, 이를 MeOH로 행구었다. 이어서, 여과물을 농축시키고, 이를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 4/1에서 1/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 503.5 (M+H).

[1122] 중간체 4-1:

[1123] (±)-tert-부틸 4-((4-(시아노메틸)-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1)

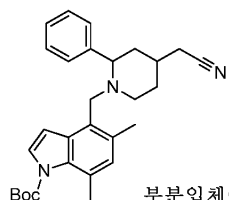


[1124]

[1125] (±)-2-(2-페닐피페리딘-4-일)아세트니트릴 (부분입체이성질체-1), 중간체 2-3 (46.7 mg, 0.233 mmol) 및 Ti(OiPr)₄ (1 mL, 3.38 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 4-포르밀-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-5 (55 mg, 0.201 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, CH₂Cl₂ (약 2 mL)로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 MeOH (20 mL) 중 NaBH₄ (500 mg, 13.22 mmol)의 현탁액에 부었다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 셀라이트® 및 H₂O를 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 이를 CH₂Cl₂로 행구었다. 유기 상을 H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 어떠한 정제도 없이 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 458.5 (M+H).

[1126] 중간체 4-2:

[1127] (±)-tert-부틸 4-((4-(시아노메틸)-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2)



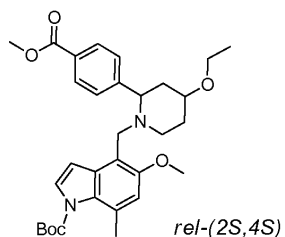
[1128]

[1129] 표제 화합물을 (±)-2-(2-페닐피페리딘-4-일)아세트니트릴 (부분입체이성질체-2), 중간체 2-4, 및 tert-부틸 4-포르밀-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-5로부터 중간체 4-2의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 458.5 (M+H).

[1130] 중간체 4-3:

[1131] (±)-tert-부틸 4-(rel-(2S,4S)-(4-에톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-

1H-인돌-1-카르복실레이트



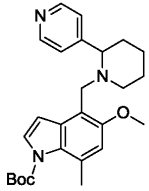
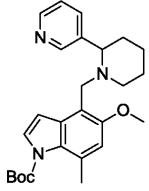
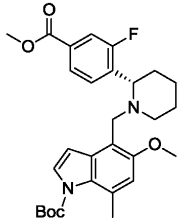
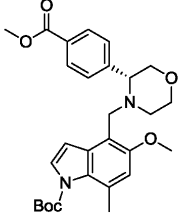
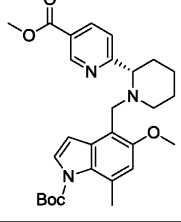
[1132]

[1133]

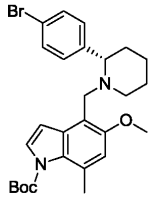
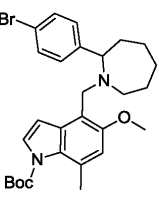
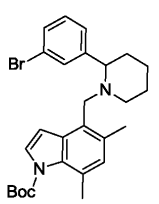
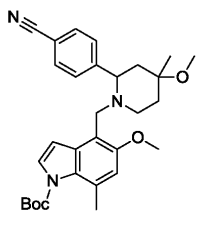
DCE (20 mL) 중 tert-부틸 4-포르밀-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-3 (1.5 g, 5.18 mmol) 및 (±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 2-13b (1.185 g, 4.5 mmol)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 g, 14.15 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 5% 수성 NaHCO_3 , H_2O , 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제할 필요 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 537.4 (M+1).

[1134]

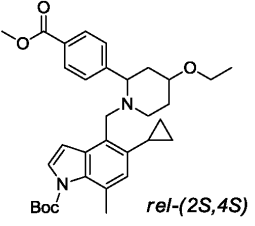
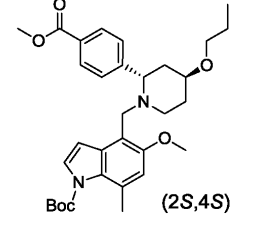
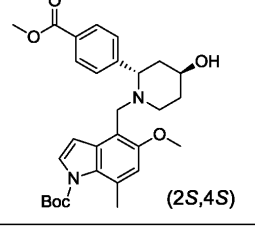
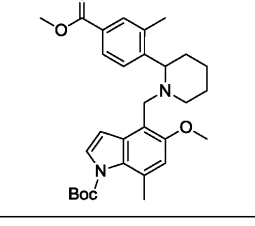
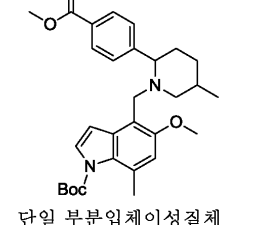
하기 중간체를 적절한 출발 물질로부터 상기 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

중간체	구조	화학 명칭	MS (<i>m/z</i>)
		출발 물질	
4-4-1		(±)- <i>tert</i> -부틸 5-메톡시-7-메틸-4-((2-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(APCI) 436.1 (M+H)
		중간체 1-3 및 (±)-2-(4-피리디닐)피페리딘 (CAS: 143924-51-0)	
4-4-2		(±)- <i>tert</i> -부틸 5-메톡시-7-메틸-4-((2-(피리딘-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(APCI) 436.1 (M+H)
		중간체 1-3 및 (±)-2-(3-피리디닐)피페리딘 (CAS: 13078-04-1)	
4-4-3		(<i>S</i>)- <i>tert</i> -부틸 4-((2-(2-플루오로-4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(APCI) 511.2 (M+H)
		중간체 1-3 및 (<i>S</i>)-메틸 4-((2-피페리딜))-3-플루오로벤조에이트 (CAS: 1213320-08-1)	
4-4-4		(<i>R</i>)- <i>tert</i> -부틸 5-메톡시-4-((3-(4-(메톡시카르보닐)페닐)모르폴리노)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 495.2 (M+H)
		중간체 1-3 및 (<i>R</i>)-메틸 4-(모르폴린-3-일)벤조에이트 (CAS: 1213450-66-8)	
4-4-5		(<i>S</i>)- <i>tert</i> -부틸 5-메톡시-4-((2-(5-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 495.2 (M+H)
		중간체 1-3 및 (<i>S</i>)-메틸 6-(2-피페리딜)피리딘-3-카르복실레이트 (CAS: 1269996-93-1)	

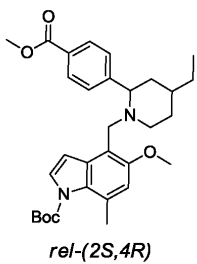
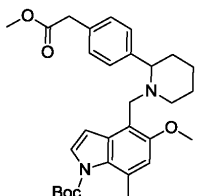
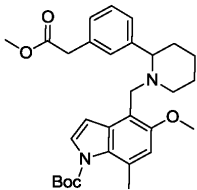
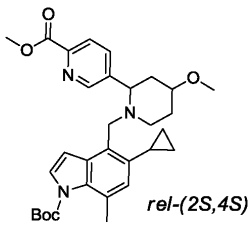
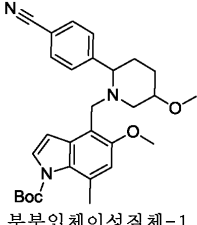
[1135]

4-4-6		(<i>S</i>)- <i>tert</i> -부틸 4-((2-(4-브로모페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(APCI+) 513.2, 515.1 (M+H)
		중간체 1-3 및 (<i>S</i>)-2-(4-브로모페닐)피페리딘	
4-4-7		(±)- <i>tert</i> -부틸 4-((2-(4-브로모페닐)아제판-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(APCI+) 527.2 (M+H)
		중간체 1-3 및 2-(4-브로모페닐)아제판 (CAS: 383129-24-6)	
4-4-8		(±)- <i>tert</i> -부틸 4-((2-(3-브로모페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(APCI+) 497.0 (M+H)
		중간체 1-3 및 2-(3-브로모페닐)피페리딘 (CAS: 383128-74-3)	
4-4-9	 부분입체이성질체-1	(±)- <i>tert</i> -부틸 4-((2-(4-시아노페닐)-4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트 (단일 부분입체이성질체)	MS (ESI+) <i>m/z</i> 504.2 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-14	

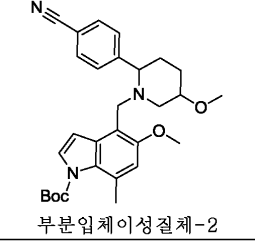
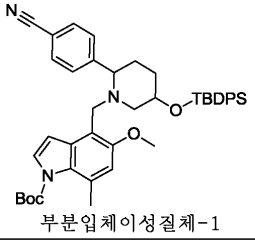
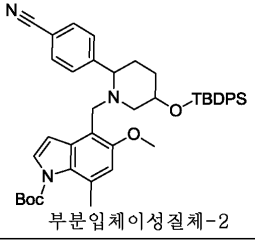
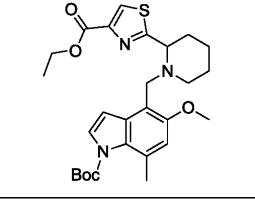
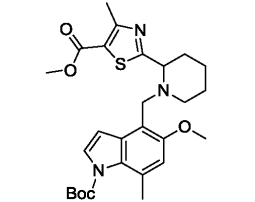
[1136]

4-4-10	 <i>rel</i> -(2S,4S)	(±)- <i>tert</i> -부틸 5-시클로프로필-4-(<i>rel</i> -(2S,4S)-(4-메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 547.3 (M+H)
		중간체 1-2 및 중간체 2-13b	
4-4-11	 (2S,4S)	<i>tert</i> -부틸 5-메톡시-4-((2S,4S)-(2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4-프로폭시피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 551.4 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-15-6	
4-4-12	 (2S,4S)	<i>tert</i> -부틸 4-((2S,4S)-(4-히드록시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 509.4 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-15-7	
4-4-13	 Boc	(±)- <i>tert</i> -부틸 5-메톡시-4-((2-(4-(메톡시카르보닐)-2-메틸페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(APCI+) 507.2 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-18-1	
4-4-14	 단일 부분입체이성질체	(±)- <i>tert</i> -부틸 5-메톡시-4-((2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트 (단일 부분입체이성질체)	(APCI+) 507.4 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-18-2	

[1137]

4-4-15	 <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)	(±)- <i>tert</i> -부틸 4-((<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-에틸-2-(4-메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 521.4 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-18-3	
4-4-16	 <i>Boc</i>	(±)- <i>tert</i> -부틸 5-메톡시-4-((2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(APCI+) 507.3 (M+1)
		중간체 1-3 및 중간체 2-18-4	
4-4-17	 <i>Boc</i>	(±)- <i>tert</i> -부틸 5-메톡시-4-((2-(3-(2-메톡시-2-옥소에틸)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(APCI+) 507.2 (M+1)
		중간체 1-3 및 중간체 2-18-5	
4-4-18	 <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)	(±)- <i>tert</i> -부틸 5-시클로프로필-4-((<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-메톡시-2-(6-(메톡시카르보닐)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 534.3 (M+1)
		중간체 1-2 및 중간체 2-23-1	
4-4-19	 부분입체이성질체-1	(±)- <i>tert</i> -부틸 4-((2-(4-시아노페닐)-5-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1)	(ESI+) 490.4 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-21	

[1138]

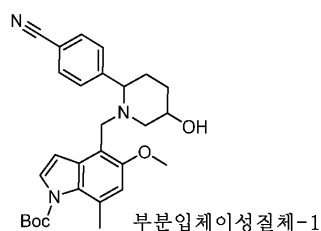
4-4-20	 부분입체이성질체-2	(±)- <i>tert</i> -부틸 4-((2-(4-시아노페닐)-5-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2)	(ESI+) 490.0 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-23-4	
4-4-21	 부분입체이성질체-1	(±)- <i>tert</i> -부틸 4-((5-((<i>tert</i> -부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1)	(ESI+) 714.4 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-23-2	
4-4-22	 부분입체이성질체-2	(±)- <i>tert</i> -부틸 4-((5-((<i>tert</i> -부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2)	(ESI+) 714.4 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-23-3	
4-4-23		(±)-에틸 2-(1-((1-(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)티아졸-4-카르복실레이트	(ESI+) 514.1 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-24	
4-4-24		(±)-메틸 2-(1-((1-(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실레이트	(ESI+) 514.1 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-25	

[1139]

4-4-25		(S)-tert-부틸 5-메톡시-4-((2-(4- (메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7- 메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 493.5 (M+H)
		중간체 1-3 및 (S)-메틸 4-(피페리딘-2-일)벤조에이트 (CAS: 1213455-84-5)	
4-4-26		(±)-tert-부틸 5-메톡시-4-((2-(3-메톡시-4- (메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7- 메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(ESI+) 523.3 (M+1)
		중간체 1-3 및 중간체 2-17	
4-4-27		(±)-tert-부틸 5-메톡시-4-((5-(4- (메톡시카르보닐)페닐)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6- 일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(APCI+) 519.1 (M+1)
		중간체 1-3 및 중간체 2-27	
4-4-28		(±)-tert-부틸 4-((rel-(2S,4S)-4-에틸-2-(4- (메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5- 메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트	(APCI+) 521.1 (M+1)
		중간체 1-3 및 중간체 2-28	

중간체 4-5:

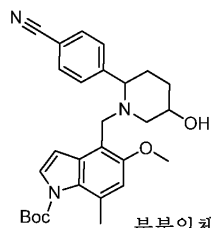
(±)-tert-부틸 4-((2-(4-시아노페닐)-5-히드록시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1)



표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4-((5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1), 중간체 4-4-21 (부분입체이성질체-1)로부터 중간체 2-12-E의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 476.4 (M+H).

중간체 4-6:

(±)-tert-부틸 4-((2-(4-시아노페닐)-5-히드록시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2)



부분입체이성질체-2

[1147]

[1148]

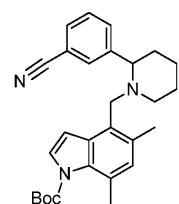
표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4-((5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(4-시아노페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2), 중간체 4-4-22 (부분입체이성질체-2)로부터 중간체 2-12-E의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 476.3 (M+H).

[1149]

중간체 4-7:

[1150]

(±)-tert-부틸 4-((2-(3-시아노페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1151]

[1152]

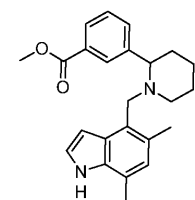
DMF (1.5 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-((2-(3-브로모페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 4-4-8 (200 mg, 0.402 mmol) 및 시안화아연 (10.16 mg, 0.087 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0.043 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O (2회), 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (APCI+) m/z 444.1 (M+H).

[1153]

중간체 4-8:

[1154]

(±)-메틸 3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트



[1155]

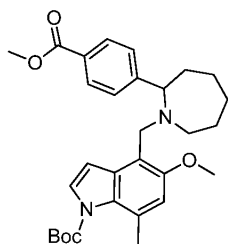
[1156]

DMSO (18 mL)/MeOH (18 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-((2-(3-브로모페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 4-4-8 (580 mg, 1.166 mmol), Et₃N (1 mL, 7.21 mmol), 및 Pd(OAc)₂ (52.4 mg, 0.233 mmol)의 용액에 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (192 mg, 0.466 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 이산화탄소 분위기 (100 psi) 하에 약 16시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O (2회) 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (APCI+) m/z 377.1 (M+H).

[1157]

중간체 4-9:

[1158] (±)-tert-부틸 5-메톡시-4-((2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)아제판-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트

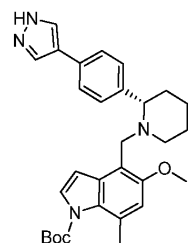


[1159]

[1160] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4-((2-(4-브로모페닐)아제판-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 4-4-7로부터 중간체 4-8의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (APCI+) m/z 507.2 (M+1)

[1161] 중간체 4-10:

[1162] (S)-tert-부틸 4-((2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트

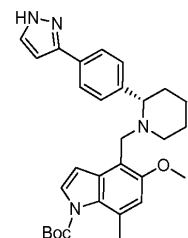


[1163]

[1164] 디옥산 (8 mL)/H₂O (2 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-((2-(4-브로모페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 4-4-6 (153 mg, 0.298 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (89 mg, 0.46 mmol), 및 K₂CO₃ (124 mg, 0.9 mmol)의 현탁액에 Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 90℃에서 약 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 5% 수성 NaHCO₃, H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 1/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 501.3 (M+H).

[1165] 중간체 4-11:

[1166] (S)-tert-부틸 4-((2-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트

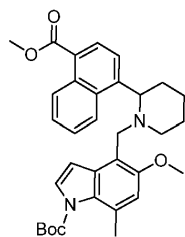


[1167]

[1168] 표제 화합물을 (S)-tert-부틸 4-((2-(4-브로모페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 4-4-6, 및 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로부터 중간체 4-10의 제조와 유사하게 합성하였다. MS (ESI+) m/z 501.3 (M+H).

[1169] 중간체 4-12:

[1170] (±)-tert-부틸 5-메톡시-4-((2-(4-(메톡시카르보닐)나프탈렌-1-일)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1171]

[1172]

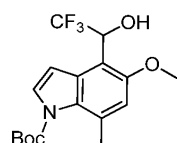
실온에서 DMSO (1 mL) 중 tert-부틸 4-(히드록시메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-10 (50 mg, 0.172 mmol)의 용액에 시아누르산 클로라이드 (63 mg, 0.344 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, H₂O로 키텅하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DMF (3 mL) 중에 용해시켰다. DMF 용액에 (±)-메틸 4-(피페리딘-2-일)-1-나프토에이트 HCl 염, 중간체 2-18-6 (79mg, 0.26 mmol) 및 iPr₂NEt (0.13 mL, 0.777 mmol)에 이어서 아이오딘화칼륨 (21.6 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 8/2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (APCI+) m/z 543.2 (M+H).

[1173]

중간체 4-13 및 중간체 4-14:

[1174]

중간체 4-13-A; (±)-tert-부틸 5-메톡시-7-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1175]

[1176]

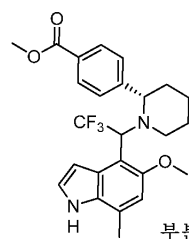
THF (10 mL) 중 tert-부틸 4-포르밀-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-3 (1.34 g, 4.6 mmol) 및 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (900 mg, 4.88 mmol)의 용액에 -20℃에서 TBAF (THF 중 1M, 92 uL, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1/0에서 8/2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1177]

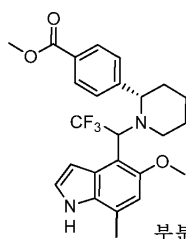
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.30 - 5.46 (m, 1H), 4.63 (br. d, J=5.4 Hz, 1H), 3.93 (br. s., 3H), 2.63 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

[1178]

중간체 4-13; 메틸 4-(2S)-(1-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)에틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 (부분입체이성질체-1): 및 중간체 4-14; 메틸 4-(2S)-(1-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)에틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 (부분입체이성질체-2):



부분입체이성질체-1



부분입체이성질체-2

[1179]

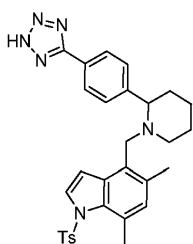
[1180]

0℃에서 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 (±)-tert-부틸 5-메톡시-7-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 4-13-A (350 mg, 0.974 mmol)의 용액에 Et₃N (162 uL, 1.169 mmol)에 이어서 MsCl (91 uL, 1.169 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을

CH₂Cl₂로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 5% 수성 NaHCO₃, H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. CH₃CN 중 생성된 잔류물의 용액 (5 mL)에 Et₃N (1 mL, 7.21 mmol)에 이어서 메틸 (S)-4-(피페리딘-2-일)벤조에이트 (125 mg, 0.487 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (고정상; 엑스브리지(Xbridge)TMC-18: 이동상; H₂O/CH₃CN 중 0.05% TFA: 구배; 40분 내에 5%에서 90% B)에 의해 정제하여, 각각 하기 용리 순서로 중간체 4-13으로서 tert-부틸 5-메톡시-7-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-((S)-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)에틸)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1, t_r = 23.8 분), MS (APCI-) m/z 459.16 (M-H); 및 중간체 4-14로서 tert-부틸 5-메톡시-7-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-((S)-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)에틸)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2, t_r = 26.1분), MS (APCI-) m/z 459.15 (M-H)를 수득하였다.

[1181] 중간체 4-15:

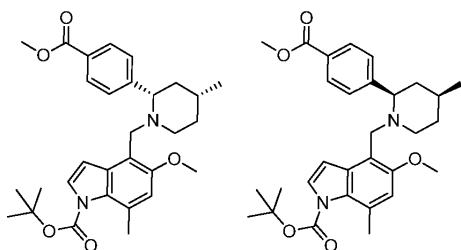
[1182] (±)-4-((2-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌



[1183]

[1184] 클로로벤젠 (2 mL) 중 (±)-4-(1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조니트릴, 중간체 3-2-11 (80 mg, 0.161 mmol), 아지드화나트륨 (15.68 mg, 0.241 mmol), 및 트리에틸아민 히드로클로라이드 (33.2 mg, 0.241 mmol)의 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 130℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 실온에서 추가량의 아지드화나트륨 (29 mg) 및 트리에틸아민 히드로클로라이드 (63 mg)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 혼합물을 H₂O로 희석한 다음, AcOH 1 mL로 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [헵탄/(EtOAc 중 5% MeOH) = 1/0에서 0/1]에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 541.5 (M+H).

[1185] 중간체 5-1:



[1186]

[1187] 중간체 5-1a; (±)-tert-부틸 5-메톡시-4-((rel-(2S,4R)-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트

[1188] DCE (15 mL) 중 tert-부틸 4-포르밀-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-3 (1.8 g, 6.22 mmol) 및 (±)-메틸 4-(rel-(2S,4R)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 2-16 (1.2 g, 5.14 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃ (3 g, 14.15 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 5% 수성 NaHCO₃, H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄

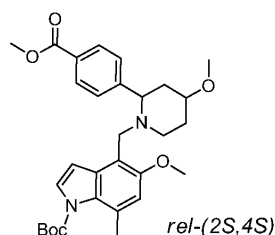
/EtOAc = 91/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (ESI+) m/z 507.1 (M+H).

[1189] 중간체 5-1b; tert-부틸 5-메톡시-4-(((2S,4R)-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 5-메톡시-4-(((2R,4S)-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트:

[1190] 중간체 5-1a의 거울상이성질체의 분해를 CO₂ 중 20% iPrOH와 함께 키랄팩® IA 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, tert-부틸 5-메톡시-4-(((2S,4R)-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (피크-1, t_r = 4.1분) 및 tert-부틸 5-메톡시-4-(((2R,4S)-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (피크-2, t_r = 5.8분)를 수득하였다.

[1191] 중간체 5-2:

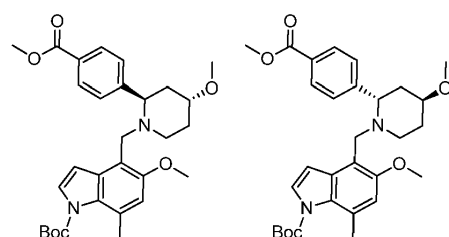
[1192] 중간체 5-2a; (±)-tert-부틸 5-메톡시-4-(rel-(2S,4S)-(4-메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1193]

[1194] DCE (2 mL) 중 tert-부틸 4-포르밀-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-3 (120 mg, 0.415 mmol) 및 (±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 2-12 (100 mg, 0.401 mmol)의 용액에 NaB(OAc)₃H (400 mg, 1.887 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 5% 수성 NaHCO₃, H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 아미노프로필-관능화 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 94/6)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 523.4 (M+H).

[1195] 중간체 5-2b; tert-부틸 5-메톡시-4-((2R,4R)-(4-메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트: 및 tert-부틸 5-메톡시-4-((2S,4S)-(4-메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트:

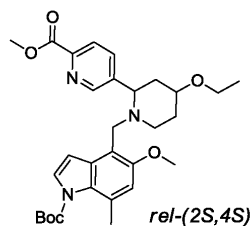
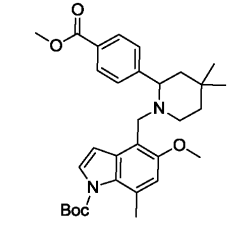
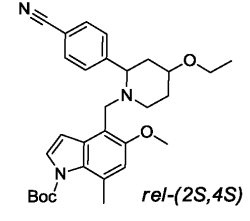


[1196]

[1197] 중간체 5-2a의 거울상이성질체의 분해를 CO₂ 중 15% (MeOH 중 5mM NH₄OH)와 함께 키랄팩® AD-H 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, tert-부틸 5-메톡시-4-((2R,4R)-(4-메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (피크-1, t_r = 2.8분) 및 tert-부틸 5-메톡시-4-((2S,4S)-(4-메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (피크-2, t_r = 5.5분)를 수득하였다.

[1198]

하기 화합물을 적절한 출발 물질로부터 상기 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다:

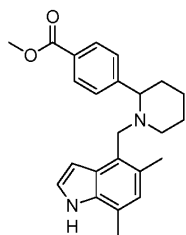
중간체	구조	화학 명칭	MS (m/z)
		출발 물질	
	거울상이성질체 분리를 위한 조건		
<u>5-3-1a</u>		(±)- <i>tert</i> -부틸 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-에톡시-2-(6-(메톡시카르보닐)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	ESI+ 538.0 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-20	
<u>5-3-1b</u>	중간체 5-3-1a 의 거울상이성질체의 분해는 CO ₂ 중 40% MeOH와 함께 (R,R) 웰크-O [®] 1 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, <i>tert</i> -부틸 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-에톡시-2-(6-(메톡시카르보닐)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트 (거울상이성질체-1) (피크-1, t _r = 4.9 분) 및 <i>tert</i> -부틸 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-에톡시-2-(6-(메톡시카르보닐)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트 (거울상이성질체-2) (피크-2, t _r = 6.0 분)를 수득하였다.		
<u>5-3-2a</u>		(±)- <i>tert</i> -부틸 5-메톡시-4-((2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4,4-디메틸피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	ESI+ 521.3 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-22	
<u>5-3-2b</u>	중간체 5-3-2a 의 거울상이성질체의 분해는 CO ₂ 중 20% (MeOH 중 5mM NH ₄ OH)와 함께 키랄팩 [®] AD 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, <i>tert</i> -부틸 5-메톡시-4-((2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4,4-디메틸피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트 (거울상이성질체-1) (피크-1, t _r = 2.4 분) 및 <i>tert</i> -부틸 5-메톡시-4-((2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4,4-디메틸피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트 (거울상이성질체-2) (피크-2, t _r = 4.4 분)를 수득하였다.		
<u>5-3-3a</u>		(±)- <i>tert</i> -부틸 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(2-(4-시아노페닐)-4-에톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트	ESI+ 504.5 (M+H)
		중간체 1-3 및 중간체 2-13b	

[1199]

5-3-3b	중간체 5-3-3a의 거울상이성질체의 분해는 CO ₂ 중 20% (MeOH 중 10mM NH ₄ OH)와 함께 키랄팩 [®] AD-H 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, <i>tert</i> -부틸 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(2-(4-시아노페닐)-4-에톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트(거울상이성질체-1) (피크-1, t _r = 1.7 분) 및 <i>tert</i> -부틸 4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(2-(4-시아노페닐)-4-에톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-1-카르복실레이트 (거울상이성질체-2) (피크-2, t _r = 3.4 분)를 수득하였다.		
---------------	---	--	--

[1200]

[1201] 중간체 6-1:



[1202]

[1203] 중간체 6-1a; (±)-메틸 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트

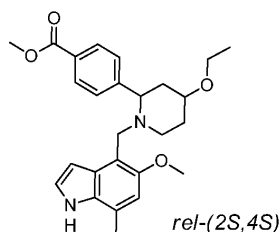
[1204] EtOH (8 mL) 중 (±)-4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조니트릴, 중간체 3-2-11 (550 mg, 1.105 mmol) 및 KOH (500 mg, 8.91 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 130℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 시트르산에 의해 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂/TFE (약 9/1)로 2회 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 톨루엔/MeOH (50mL/15 mL) 중에 용해시켰다. 0℃에서 혼합물에 트리메틸실릴디아조메탄 Et₂O (2M, 5 mL, 10 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 아세트산으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 회석하였다. 이어서, 혼합물을 5% 수성 NaHCO₃ 2회, H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 76/24)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 377.5 (M+H).

[1205] 중간체 6-1b;

[1206] (±)-메틸 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 6-1a의 거울상이성질체의 분해를 CO₂ 중 30% (MeOH 중 0.2% DEA)와 함께 키랄셀 ® OJ-H 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, 메틸 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-1) (피크-1, t_r = 2.6분) 및 메틸 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-2) (피크-2, t_r = 4.1분)를 수득하였다.

[1207] 중간체 6-2:

[1208] 중간체 6-2a; (±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트



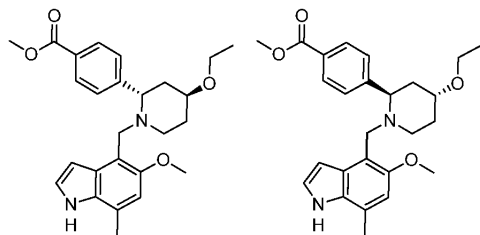
[1209]

[1210] MeOH (15 mL) 및 K₂CO₃ (639 mg, 4.62 mmol) 중 (±)-tert-부틸 4-((rel-(2S,4S)-4-에톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 4-3 (310 mg, 0.578 mmol)의 혼합물을 환류 조건 하에 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 포화 수성 시트르산으로 회석하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 톨루엔 (15 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 생성된 잔류물에 트리메틸실릴디아조메탄 (Et₂O 중 2M, 2 mL, 2 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 0.25시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0℃에서 AcOH로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 5% 수성 NaHCO₃으로 회석하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄

/EtOAc = 1/0에서 1/7)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 437.5 (M+H).

[1211]

중간체 6-2b; 메틸 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 및 메틸 4-((2R,4R)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트



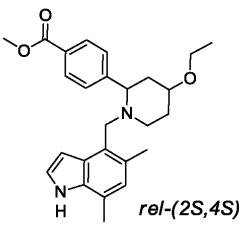
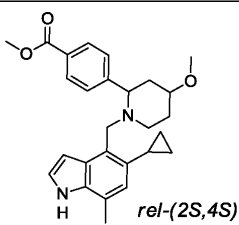
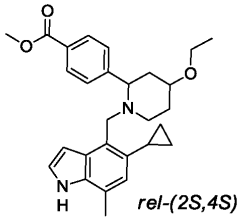
[1212]

[1213]

(±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 6-2a의 거울상이성질체의 분해를 CO₂ 중 35% (iPrOH 중 5mM NH₄OH)와 함께 키랄팩® AD-H 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, 메틸 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 (피크-1, t_r = 1.9분) 및 메틸 4-((2R,4R)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 (피크-2, t_r = 3.4분)를 수득하였다.

[1214]

하기 화합물을 적절한 중간체로부터 상기 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다:

중간체	구조	화학 명칭	MS (m/z)
		출발 물질	
	거울상이성질체 분리를 위한 조건		
6-2-2a	 rel-(2S,4S)	(±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트	ESI+ 421.8 (M+H)
		중간체 3-2-24	
6-2-2b	(±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트의 거울상이성질체의 분해는 CO ₂ 중 40% (iPrOH 중 5mM NH ₄ OH)와 함께 키랄팩® AD-H 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, 메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-1) (피크-1, t _r = 1.7 분) 및 메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-2) (피크-2, t _r = 4.4 분)를 수득하였다.		
6-2-3a	 rel-(2S,4S)	(±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트	ESI+ 433.4 (M+H)
		중간체 3-2-25	
6-2-3b	(±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트의 거울상이성질체의 분해는 CO ₂ 중 30% (MeOH 중 5mM NH ₄ OH)와 함께 키랄셀® OJ-H 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, 메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-1) (피크-1, t _r = 2.0 분) 및 메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-2) (피크-2, t _r = 4.3 분)를 수득하였다.		
6-2-4a	 rel-(2S,4S)	(±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트	ESI+ 447.5 (M+H)
		중간체 4-4-10	

[1215]

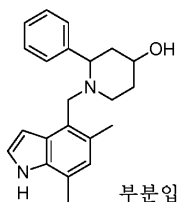
6-2-4b	(±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트의 거울상이성질체의 분해는 CO ₂ 중 40% (iPrOH 중 5mM NH ₄ OH)와 함께 키랄팩® AD-H 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, 메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-1) (피크-1, t _r = 1.3 분) 및 메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-2) (피크-2, t _r = 2.9 분)를 수득하였다.
---------------	---

[1216]

[1217]

실시예-1:

[1218] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체-1)



[1219] 부분입체이성질체-1

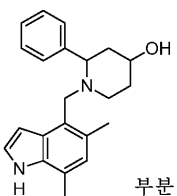
[1220] EtOH (5 mL) 중 (±)-1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체 혼합물), 중간체 3-1 (200 mg, 0.409 mmol), KOH (100 mg, 1.782 mmol), 및 이소아밀아민 (200 μ L, 1.721 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하였다. 혼합물을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 의 혼합물 (약 6/1)로 행구었다. 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 93/7에서 85/15)에 의해 정제하여, 각각 하기 용리 순서로 실시예-1로서 (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체-1) 및 부분입체이성질체-2를 수득하였다.

^1H NMR

(400 MHz, CD_3CN) δ 9.12 (br. s., 1H), 7.53 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J=7.33$, 7.80 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=2.80$, 3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (dd, $J=2.02$, 3.03 Hz, 1H), 3.63 (d, $J=12.13$ Hz, 1H), 3.53 - 3.60 (m, 1H), 3.14 - 3.19 (m, 1H), 3.12 (d, $J=12.13$ Hz, 1H), 2.80 (br. s., 1H), 2.59 - 2.65 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 1.87 - 1.91 (m, 1H), 1.68 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 1H), 1.21 - 1.34 (m, 1H); HRMS 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 335.2123, 실측치 335.2119.

[1221]

[1222] 실시예-2:



[1223] 부분입체이성질체-2

[1224] 실시예-2a; (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체-2)

[1225] 표제 화합물을 실시예-1의 제조에서 부분입체이성질체-2로서 분리하였다.

^1H

NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, $J=7.30$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J=7.30$, 7.80 Hz, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.55 - 6.63 (m, 1H), 3.91 - 4.00 (m, 1H), 3.66 (d, $J=12.13$ Hz, 1H), 3.53 (br. d, $J=8.80$ Hz, 1H), 3.23 (br. d, $J=10.90$ Hz, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.31 - 2.48 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 1.68 - 1.78 (m, 1H), 1.43 - 1.66 (m, 2H); HRMS 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 335.2123, 실측치 335.2123.

[1226]

[1227] 실시예-2b; (+) 및 (-)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체-2).

[1228] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체-2), 실시예-2a의 거울상이성질체의 분해를 CO_2 중 30% (MeOH 중 10mM NH_4OH)와 함께 키랄팩® AD-H 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, 각각 하기 순서로 (+)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체-2) (피크-1, t_r = 1.6분) 및 (-)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체-2) (피크-2, t_r = 3.0분)을 수득하였다.

[1229] 실시예-3:

[1230] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-올 (부분입체이성질체-1)

[1231]

[1232] 표제 화합물을 (±)-4-((4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌 (부분입체이성질체 혼합물), 중간체 3-2-1로부터 실시예-1의 제조와 유사한 방식에 의해 합성하였다. 부분입체이성질체의 분리를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [헵탄/(EtOAc 중 10% MeOH) = 77/23]에 의해 달성하여, 각각 하기 용리 순서로 실시예-3 (부분입체이성질체-1) 및 부분입체이성질체-2를 수득하였다.

[1233]

[1234] 실시예-4:

[1235]

[1236] 실시예-4a; (±)-4-((4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌 (부분입체이성질체-2)

[1237] 표제 화합물을 실시예-3의 제조에서 부분입체이성질체-2로서 분리하였다.

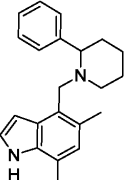
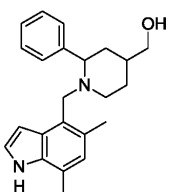
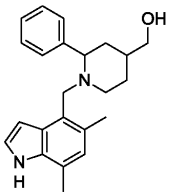
[1238]

[1239] 실시예-4b; (+) 및 (-)-4-((4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌 (부분입체이성질체-2)

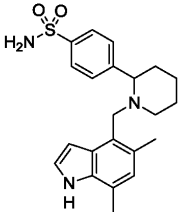
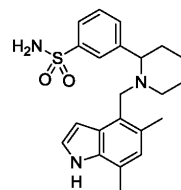
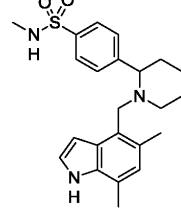
[1240] (±)-4-((4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌 (부분입체이성질체-2), 실시예-4a의 거울상 이성질체의 분해를 CO₂ 중 30% (iPrOH 중 10mM NH₄OH)와 함께 키랄팩® IB 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, 각각 하기 용리 순서로 (+)-4-((4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌 (부분입체이성질체-2) (피크-1, t_r = 3.1분) 및 (-)-4-((4-메톡시-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌 (부분입체이성질체-2) (피크-2, t_r = 4.3분)을 수득하였다.

[1241]

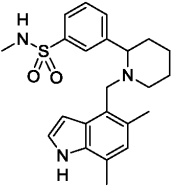
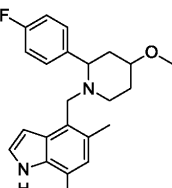
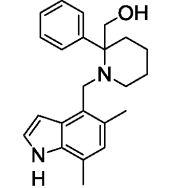
하기 실시예를 적절한 출발 물질로부터 상기 실시예에 기재된 유사한 방법을 적용하여 합성하였다:

실시 예	화학 명칭	
	화학 구조	출발 물질
		NMR; HRMS
5-1	(±)-5,7-디메틸-4-((2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌	
		중간체 3-2-4 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8.04 (br. s., 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 2 H), 7.36 (app.t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2 H), 7.26 (app.t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 H), 7.16 (br. s., 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 3.72 (d, <i>J</i> =12.4 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> =12.4 Hz, 1 H), 3.00 - 3.10 (m, 1 H), 2.72 (d, <i>J</i> =10.9 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.94 (t, <i>J</i> =11.4 Hz, 1 H), 1.65 - 1.79 (m, 3 H), 1.26 - 1.47 (m, 3 H); HRMS 계산치 C ₂₂ H ₂₇ N ₂ (M+H) ⁺ 318.2096, 실측치 318.2105.
5-2	(±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐-피페리딘-4-일)메탄올 (부분입체이성질체-1)	
	 부분입체이성질체-1	중간체 3-2-5 ¹ H NMR (TFA 염, 400 MHz, D ₂ O) δ 7.47-7.67 (m, 5H), 7.25 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.40 (br. dd, <i>J</i> =2.90, 12.30 Hz, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> =13.60 Hz, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> =13.60 Hz, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> =6.32 Hz, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 4H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₃ H ₂₉ N ₂ O (M+H) ⁺ 349.2280, 실측치 349.2265.
5-3	(±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐-피페리딘-4-일)메탄올 (부분입체이성질체-2)	
	 부분입체이성질체-2	중간체 3-2-6 ¹ H NMR (TFA 염, 400 MHz, D ₂ O) δ 7.49-7.63 (m, 5H), 7.26 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> =2.65, 13.26 Hz, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> =13.40 Hz, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> =13.40 Hz, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 2H), 3.15-3.29 (m, 2H), 2.26-2.40 (m, 4H), 1.95-2.14 (m, 5H), 1.70-1.90 (m, 2H); HRMS 계산치 C ₂₃ H ₂₉ N ₂ O (M+H) ⁺ 349.2280, 실측치 349.2270.

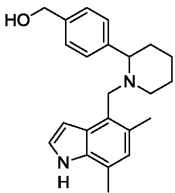
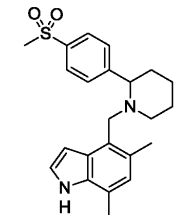
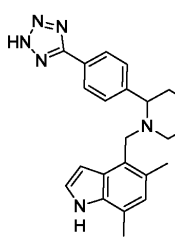
[1242]

5-4		(±)-4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤젠술폰아미드 중간체 3-2-7
		(단일 위치이성질체로서 분리됨) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 8.11 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.75 (br. d, J=8.10 Hz, 2H), 7.22 (dd, J=2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66-6.74 (m, 1H), 4.84 (br. s., 2H), 3.71 (d, J=12.25 Hz, 1H), 3.26 (d, J=12.38 Hz, 1H), 3.22 (dd, J=2.91, 10.74 Hz, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.64-1.85 (m, 3H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.37 (d, J=4.55 Hz, 1H); HRMS 계산치 C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₂ S (M+H) ⁺ 398.1902, 실측치 398.1893.
5-5		(±)-3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤젠술폰아미드 중간체 3-2-7
		(단일 위치이성질체로서 분리됨) ¹ H NMR (TFA 염, 400 MHz, CD ₃ OD) δ 10.79 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (td, J=1.47, 7.80 Hz, 1H), 7.87 (br. d, J=7.80 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, J=3.03 Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.26-4.35 (m, 2H), 3.54 (br. d, J=11.40 Hz, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10-2.22 (m, 5H), 1.76-2.02 (m, 4H); HRMS 계산치 C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₂ S (M+H) ⁺ 398.1902, 실측치 398.1884.
5-6		(±)-4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤젠술폰아미드 중간체 3-2-8
		(단일 위치이성질체로서 분리됨) ¹ H NMR (TFA 염, 400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.32 (d, J=3.16 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, J=3.03 Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.34 (d, J=13.40 Hz, 1H), 4.27 (d, J=13.40 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.21 (m, 5H), 1.73-2.04 (m, 4H); HRMS 계산치 C ₂₃ H ₃₀ N ₃ O ₂ S (M+H) ⁺ 412.2059, 실측치 412.2048.

[1243]

5-7		(±)-3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤젠술폰아미드 중간체 3-2-8
		(단일 위치이성질체로서 분리됨) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 10.80 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 7.90 (br. d, J=7.70 Hz, 1H), 7.83 (app. t, J=7.70 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.34 (d, J=13.30 Hz, 1H), 4.28 (d, J=13.30 Hz, 1H), 3.54 (br. d, J=12.80 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 5H), 1.75-2.02 (m, 4H); HRMS 계산치 C ₂₃ H ₃₀ N ₃ O ₂ S (M+H) ⁺ 412.2059, 실측치 412.2048.
5-8		(±)-4-((2-(4-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌 중간체 3-2-9
		¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 8.08 (br. s., 1 H), 7.44 - 7.57 (m, 2 H), 7.17 (t, J=2.8 Hz, 1 H), 7.07 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.62 (dd, J=3.2, 2.1 Hz, 1 H), 3.68 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.19 - 3.26 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 2 H), 2.74 (dt, J=11.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.04 - 2.15 (m, 1 H), 1.98 (td, J=12.3, 2.3 Hz, 1 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 1.50 - 1.64 (m, 2 H), 1.23 - 1.39 (m, 1 H); HRMS 계산치 C ₂₃ H ₂₈ FN ₂ O (M+H) ⁺ 367.2186, 실측치 367.2174.
5-9		(±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-2-일)메탄올 중간체 3-2-10
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.78 (br. s., 1 H), 7.71 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.31 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 6.66 - 6.71 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.62 (t, J=4.7 Hz, 1 H), 3.90 - 4.07 (m, 3 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.98 - 2.13 (m, 1 H), 1.71 - 1.85 (m, 1 H), 1.52 - 1.67 (m, 2 H), 1.41 - 1.51 (m, 1 H), 1.26 - 1.36 (m, 1 H), 1.05 - 1.20 (m, 1 H)

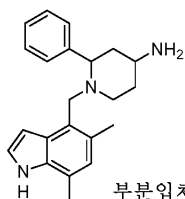
[1244]

5-10	(±)-4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올	
		중간체 3-3 ¹H NMR (TFA 염, 400 MHz, CD₃CN) δ 9.45 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 7.71 - 7.89 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.29 (app. t, J=2.91 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.37 - 6.46 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 4.24 (d, J=13.50 Hz, 1H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 3.34 (d, J=12.38 Hz, 1H), 3.03 - 3.17 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 - 2.39 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.66 (td, J=3.74, 13.23 Hz, 1H); HRMS 계산치 C₂₃H₂₉N₂O (M+H)⁺ 349.2280, 실측치 349.2278.
5-11	(±)-5,7-디메틸-4-((2-(4-(메틸술포닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌	
		중간체 3-2-18 ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.12 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.22 (dd, J=2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (dd, J=2.27, 3.03 Hz, 1H), 3.70 (d, J=12.38 Hz, 1H), 3.27 (d, J=12.38 Hz, 1H), 3.20 - 3.24 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.74 - 2.82 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 1.75 - 1.85 (m, 2H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.38 - 1.53 (m, 3H); HRMS 계산치 C₂₃H₂₉N₂O₂S (M+H)⁺ 397.1950, 실측치 397.1936.
5-12	(±)-4-((2-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌	
		중간체 4-15 ¹H NMR (TFA 염, 400 MHz, CD₃OD) δ 10.80 (br. s., 1H), 8.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.32 (dd, J=2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.35 - 6.40 (m, 1H), 4.57 - 4.63 (m, 1H), 4.31 - 4.40 (m, 2H), 3.55 (br. d, J=12.50 Hz, 1H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 - 2.25 (m, 5H), 1.77 - 2.04 (m, 4H); HRMS 계산치 C₂₃H₂₇N₆ (M+H)⁺ 387.2297, 실측치 387.2281.

[1245]

[1246] 실시예-6:

[1247] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-아민 (부분입체이성질체-1)



부분입체이성질체-1

[1248]

[1249] EtOH (5 mL)/H₂O (0.7 mL) 중 (±)-벤질 (1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)카르바메이트 (부분입체이성질체-1), 중간체 3-2-2 (100 mg, 0.161 mmol) 및 KOH (100 mg, 1.782 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 130℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하였다. 혼합물을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 이를 CH₂Cl₂/MeOH의 혼합물 (약 6/1)로 행구었다. 합한 유기 층을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-A)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (br. d, $J=7.30$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J=7.30$, 7.60 Hz, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 7.15 (d, $J=3.03$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.55 (d, $J=3.03$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=12.38$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=2.91$, 11.49 Hz, 1H), 3.30 (d, $J=12.38$ Hz, 1H), 3.17 - 3.22 (m, 1H), 2.64 (td, $J=3.92$, 12.38 Hz, 1H), 2.46 (dt, $J=2.78$, 12.51 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 1.48 - 1.56 (m, 1H); HRMS 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 334.2283, 실측치 334.2272.

[1250]

[1251] 실시예-7:

[1252] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-아민 (부분입체이성질체-2)



부분입체이성질체-2

[1253]

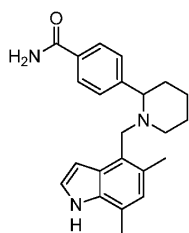
[1254] 표제 화합물을 (±)-벤질 (1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)카르바메이트 (부분입체이성질체-2), 중간체 3-2-3으로부터 실시예-6의 제조와 유사하게 합성하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (br. d, $J=7.10$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J=7.10$, 8.10 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, $J=3.15$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.50 (d, $J=3.15$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J=12.10$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J=2.65$, 11.49 Hz, 1H), 3.13 (d, $J=12.10$ Hz, 1H), 2.75 - 2.87 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (dt, $J=2.53$, 12.25 Hz, 1H), 1.88 - 1.95 (m, 1H), 1.68 - 1.76 (m, 1H), 1.57 - 1.68 (m, 1H), 1.29 - 1.41 (m, 1H); HRMS 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 334.2283, 실측치 334.2271.

[1255]

[1256] 실시예-8:

[1257] (±)-4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드



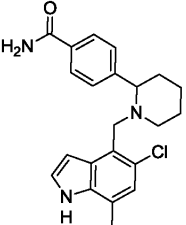
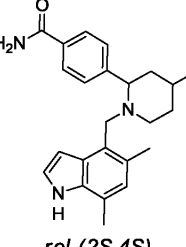
[1258]

[1259] EtOH (2 mL) 중 (±)-4-(1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조니트릴, 중간체 3-2-11 (100 mg, 0.201 mmol) 및 KOH (100 mg, 1.782 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 AcOH에 의해 pH= 약 6까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 직접 RP-HPLC (HC-A)에 의해 정제하여 실시예-8로서 (±)-4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드, 및 상응하는 카르복실산을 수득하였다.

^1H NMR (TFA 염, 400 MHz, D_2O) δ 7.81 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.60 (br. d, $J=7.80$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=3.03$ Hz, 1H), 6.68 - 6.73 (m, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, $J=13.60$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=13.60$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=12.13$ Hz, 1H), 3.08 - 3.17 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 - 2.03 (m, 5H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.45 - 1.62 (m, 2H); HRMS 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 362.2232, 실측치 362.2221.

[1260]

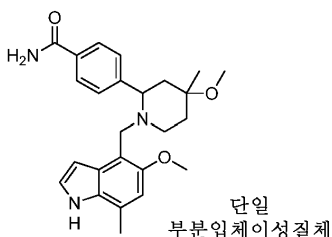
[1261] 하기 실시예를 적절한 출발 물질로부터 상기 실시예에 기재된 유사한 방법을 적용하여 합성하였다:

실시 예	화학 명칭	
	화학 구조	출발 물질
		NMR 및 HRMS
9-1	(±)-4-(1-((5-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드	
		중간체 3-2-12
		¹ H NMR (TFA 염, 400 MHz, CD ₃ OD) δ 11.20 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=8.40 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 4.58 (dd, J=4.55, 10.86 Hz, 1H), 4.37 - 4.46 (m, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.07 - 2.24 (m, 2H), 1.72 - 2.03 (m, 4H); HRMS 계산치 C ₂₂ H ₂₅ N ₃ OCl (M+H) ⁺ 382.1686, 실측치 382.1679.
9-2	(±)-4-(<i>rel</i> -(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤즈아미드	
	 <i>rel</i> -(2S,4S)	중간체 3-2-15
		¹ H NMR (TFA 염, 400 MHz, CD ₃ CN) δ 10.82 (br. s., 1H), 8.10 (br. d, J=8.10 Hz, 2H), 7.76 (br. d, J=8.30 Hz, 2H), 7.32 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.40 (d, J=13.30 Hz, 1H), 4.27 (d, J=13.30 Hz, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.35 (m, 2H), 2.08 - 2.20 (m, 4H), 1.88 - 1.99 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₄ H ₃₀ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ 392.2338, 실측치 392.2328.

[1262]

[1263] 실시예-10:

[1264] (±)-4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤즈아미드 (단일 부분입체 이성질체)



[1265]

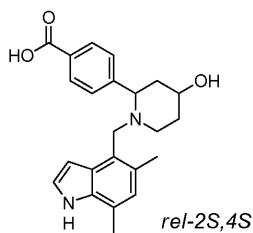
[1266] iPrOH/H₂O (2 mL/2 mL) 중 Ba(OH)₂ (97 mg, 0.347 mmol) 및 (±)-tert-부틸 4-((2-(4-시아노페닐)-4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (단일 부분입체 이성질체), 중간체 4-4-9 (35 mg, 0.069 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 AcOH에 의해 pH 약 7까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.93 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.43 (d, J=2.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 3H), 2.95 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (br. s., 1H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 3H); HRMS 계산치 C₂₅H₃₁N₃O₃ (M+H)⁺ 422.2444, 실측치 422.2459.

[1267]

[1268] 실시예-11

[1269] (±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-2-일)벤조산



[1270]

[1271] EtOH (2 mL) 중 (±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-2-일)벤조니트릴, 중간체 3-2-13 (144 mg, 0.28 mmol), KOH (100 mg, 1.782 mmol), 및 이소아밀아민 (100 μ L, 0.860 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 130°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 AcOH에 의해 pH 약 6까지 산성화시켰다. 혼합물을 RP HPLC (HC-A)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

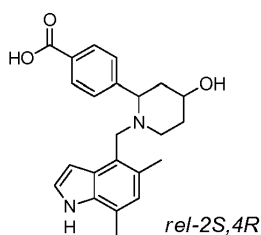
^1H NMR (TFA 염, 400

MHz, D_2O) δ 8.02 (br. d, $J=8.60$ Hz, 2H), 7.65 (br. d, $J=7.80$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=3.03$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.72 - 4.79 (m, 1H), 4.15 - 4.21 (m, 3H), 3.46 - 3.57 (m, 1H), 3.15 - 3.26 (m, 1H), 2.27 - 2.39 (m, 4H), 2.05 - 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.71 - 1.94 (m, 2H); HRMS 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 379.2022, 실측치 379.2012.

[1272]

[1273] 실시예-12:

[1274] (±)-4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-2-일)벤조산



[1275]

[1276] 표제 화합물을 (±)-4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-2-일)벤조니트릴, 중간체 3-2-14로부터 실시예-11의 제조와 유사하게 합성하였다.

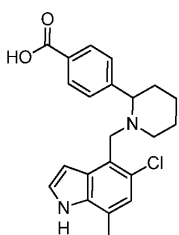
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.07 (d, $J=8.60$ Hz, 2H), 7.65 (br. d, $J=7.60$

Hz, 2H), 7.23 (d, $J=3.03$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 4.53 (dd, $J=2.65, 12.76$ Hz, 1H), 3.95 - 4.12 (m, 3H), 3.32 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 3.32 (m, 1H), 2.25 - 2.33 (m, 4H), 1.98 - 2.12 (m, 2H), 1.94 (br. s, 3H), 1.51 - 1.69 (m, 1H); HRMS 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 379.2022, 실측치 379.2014.

[1277]

[1278] 실시예-13:

[1279] (±)-4-(1-((5-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산



[1280]

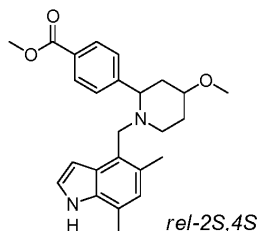
[1281] 표제 화합물을 (±)-4-(1-((5-클로로-7-메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조니트릴, 중간체 3-2-12로부터 실시예-11의 제조와 유사하게 합성하였다.

^1H NMR (TFA 염, 400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=3.03$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (d, $J=3.03$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=4.80, 10.36$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 - 2.22 (m, 2H), 1.69 - 2.02 (m, 4H); HRMS 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 383.1526, 실측치 383.1525.

[1282]

[1283]

실시예-14:



[1284]

[1285]

실시예-14a; (±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트

[1286]

EtOH (5 mL) 중 (±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조니트릴, 중간체 3-2-15 (320 mg, 0.606 mmol), KOH (400 mg, 7.13 mmol), 및 이소아밀아민 (0.5 mL, 4.30 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 130°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 반포화 수성 시트르산에 의해 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TfE}$ (약 9/1)로 3회 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 톨루엔 (4 mL)/MeOH (1 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 혼합물에 Et_2O 중 트리메틸실릴디아조메탄 (1 mL, 2 mmol)을 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 AcOH로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 5% 수성 NaHCO_3 2회, H_2O , 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 67/33)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

 ^1H NMR (400

MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.99 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.65 (br. d, $J=8.10$ Hz, 2H), 7.17 (app. t, $J=2.78$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, $J=2.02, 3.03$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (d, $J=12.10$ Hz, 1H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.21 - 3.29 (m, 4H), 2.34 - 2.40 (m, 4H), 2.23 - 2.33 (m, 4H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.85 (m, 1H), 1.70 - 1.78 (m, 1H), 1.45 - 1.56 (m, 1H); HRMS 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 407.2335, 실측치 407.2326.

[1287]

[1288]

실시예-14b; (+) 및 (-)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트

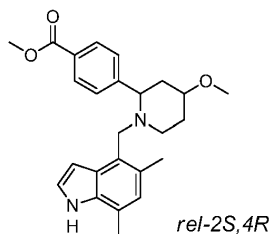
[1289]

(±)-메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트의 거울상이성질체의 분해를 CO_2 중 30% (MeOH 중 10mM NH_4OH)와 함께 키랄셀 ® OJ-H 칼럼을 사용한 키랄 SFC에 의해 달성하여, 메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-1) (피크-1, t_r = 2.4분) 및 메틸 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-2) (피크-2, t_r = 3.4분)를 수득하였다.

[1290]

실시예-15:

[1291] (±)-메틸 4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조에이트



[1292]

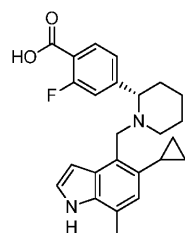
[1293] 표제 화합물을 (±)-4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조니트릴, 중간체 3-2-16로부터 실시예-14의 제조와 유사하게 합성하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9.03 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.57 (br. d, J=8.08 Hz, 2H), 7.09 (app. t, J=2.78 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.46 (dd, J=2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (d, J=12.25 Hz, 1H), 3.12-3.22 (m, 5H), 3.09 (d, J=12.25 Hz, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.89-2.03 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.06-1.20 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₅H₃₁N₂O₃ (M+H)⁺ 407.2335, 실측치 407.2334.

[1294]

[1295] 실시예-16:

[1296] (-)-(S)-4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-2-플루오로벤조산



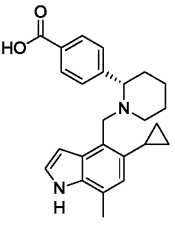
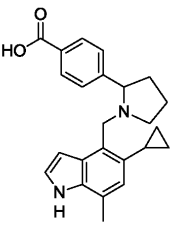
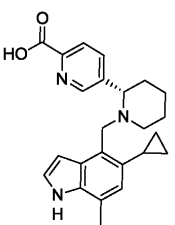
[1297]

[1298] THF (1 mL)/MeOH (1 mL) 중 (S)-tert-부틸 5-시클로프로필-4-((2-(3-플루오로-4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 3-2-22 (370 mg, 0.711 mmol) 및 H₂O 중 LiOH (2 mL, 2 mmol)의 혼합물을 70°C에서 6.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 혼합물을 AcOH로 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 부분적으로 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

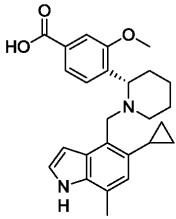
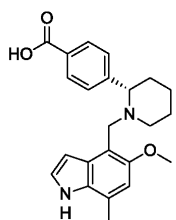
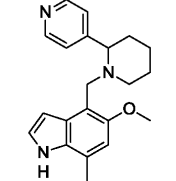
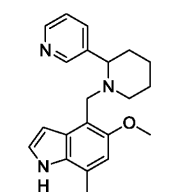
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.77 (app. t, J=7.83 Hz, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (d, J=3.28 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.50 (br. d, J=12.60 Hz, 1H), 4.09 - 4.37 (m, 2H), 3.41 (br. d, J=11.90 Hz, 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (br. s, 2H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.62 - 1.79 (m, 3H), 0.91 (br. s., 1H), 0.76 (br. s., 1H), 0.49 (br. s., 1H), 0.21 (br. s., 1H); HRMS 계산치 C₂₅H₂₈N₂O₂F (M+H)⁺ 407.2135, 실측치 407.2124.

[1299]

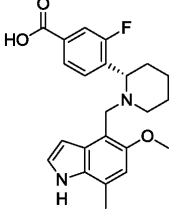
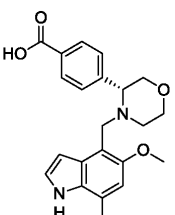
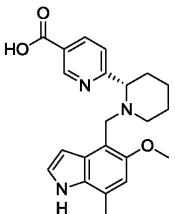
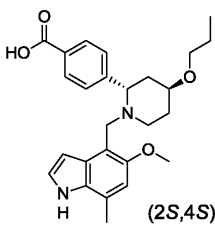
[1300] 하기 실시예를 적절한 출발 물질로부터 상기 실시예에 기재된 유사한 방법을 적용하여 합성하였다:

실시 예	화학 명칭	
	화학 구조	출발 물질 NMR 및 MS
<u>17-1</u>	(-)-(S)-4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산	
		중간체 3-2-19 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7.78 (br. d, J=8.00 Hz, 2H), 7.48 (br. d, J=8.00 Hz, 2H), 7.18 (d, J=2.90 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (br. d, J=2.90 Hz, 1H), 3.99 - 4.19 (m, 1H), 3.55 - 3.85 (m, 2H), 3.07 (br. d, J=11.10 Hz, 1H), 2.66 (br. s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.79 (br. s., 2H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.47 - 1.63 (m, 2H), 1.32 - 1.46 (m, 2H), 0.59 - 0.72 (m, 1H), 0.45 - 0.59 (m, 1H), 0.07 - 0.21 (m, 1H), 0.22 - 0.03 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₅ H ₂₉ N ₂ O ₂ (M+H) ⁺ 389.2229, 실측치 389.2216.
<u>17-2</u>	(±)-4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피롤리딘-2-일)벤조산	
		중간체 3-2-20 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7.88 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.37 (d, J=3.28 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.54 (d, J=13.39 Hz, 1H), 4.41 (d, J=7.07 Hz, 2H), 3.50 (d, J=7.58 Hz, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 2.47 - 2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 - 2.32 (m, 3H), 1.54 (br. s., 1H), 0.75 - 0.88 (m, 1H), 0.61 - 0.74 (m, 1H), 0.46 (br. s., 1H), 0.12 - 0.33 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₂ (M+H) ⁺ 375.2073, 실측치 375.2071.
<u>17-3</u>	(-)-(S)-5-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피콜린산	
		중간체 3-2-21 ¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.81 - 8.07 (m, 2H), 7.16 (d, J=3.12 Hz, 1H), 6.56 (d, J=3.10 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.89 (d, J=12.29 Hz, 1H), 3.41 (d, J=12.30 Hz, 1H), 3.22 - 3.27 (m, 1H), 2.92 (d, J=11.28 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 - 2.22 (m, 2H), 1.66 - 1.89 (m, 3H), 1.51 - 1.65 (m, 2H), 1.36 - 1.50 (m, 1H), 0.77 - 0.89 (m, 1H), 0.64 - 0.74 (m, 1H), 0.49 - 0.59 (m, 1H), 0.11 - 0.19 (m, 1H). HRMS 계산치 C ₂₄ H ₂₈ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ 390.2182, 실측치 390.2168.

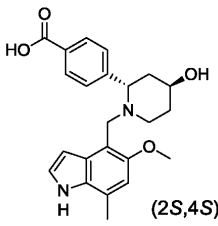
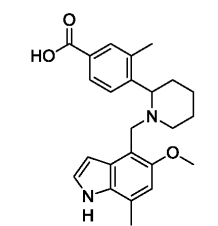
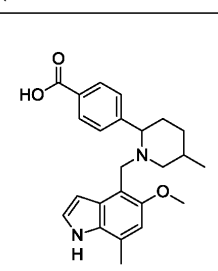
[1301]

17-4	(-)-(S)-4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-3-메톡시벤조산 	중간체 3-2-23 ¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, CD₃COCD₃) δ 9.99 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=1.30, 8.00 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.34 Hz, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 1H), 6.76 (dd, J=2.02, 3.12 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.95 - 4.03 (m, 4H), 3.85 (dd, J=3.18, 10.51 Hz, 1H), 3.45 (d, J=12.23 Hz, 1H), 2.90 (d, J=11.74 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 1.62 - 1.82 (m, 3H), 1.35 - 1.60 (m, 3H), 0.80 - 0.92 (m, 1H), 0.62 - 0.79 (m, 2H), 0.19 - 0.29 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₆H₃₁N₂O₃ (M+H)⁺ 419.2335, 실측치 419.2318.
17-5	(-)-(S)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 	중간체 4-4-25 ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.81 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.15 (d, J=3.03 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.06 (d, J=3.03 Hz, 1H), 3.70 - 3.92 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.41 (d, J=12.63 Hz, 1H), 3.02 (br. d, J=11.90 Hz, 1H), 2.49 - 2.74 (m, J=11.00, 11.00 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.62 - 1.85 (m, 3H), 1.25 - 1.62 (m, 3H); HRMS 계산치 C₂₃H₂₇N₂O₃ (M+H)⁺ 379.2022, 실측치 379.2021.
17-6	(±)-5-메톡시-7-메틸-4-((2-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌 	중간체 4-4-1 ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.55 (d, J=4.55 Hz, 2H), 8.10 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 2H), 7.21 (dd, J=2.50, 2.80 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.55 - 6.66 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, J=11.90 Hz, 1H), 3.25 (d, J=12.13 Hz, 1H), 3.11 (d, J=10.36 Hz, 1H), 2.87 (d, J=10.86 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.90 - 2.13 (m, 1H), 1.68 - 1.82 (m, 2H), 1.50 - 1.68 (m, 2H), 1.30 - 1.50 (m, 2H); HRMS 계산치 C₂₁H₂₆N₃O (M+H)⁺ 336.2076, 실측치 336.2067.
17-7	(±)-5-메톡시-7-메틸-4-((2-(피리딘-3-일)피페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌 	중간체 4-4-2 ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.69 (s, 1H), 8.48 (dd, J=1.30, 4.60 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=7.58 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=4.60, 7.58 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.50, 3.03 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (dd, J=2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, J=12.13 Hz, 1H), 3.23 (d, J=12.13 Hz, 1H), 3.14 (dd, J=2.53, 11.12 Hz, 1H), 2.89 (d, J=11.87 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.94 - 2.12 (m, 1H), 1.70 - 1.84 (m, 2H), 1.49 - 1.69 (m, 2H), 1.25 - 1.48 (m, 2H); HRMS 계산치 C₂₃H₃₀N₃O₂ (M+H)⁺ 412.2059, 실측치 412.2072.

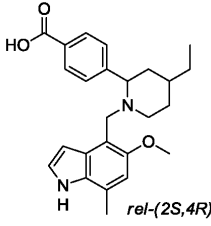
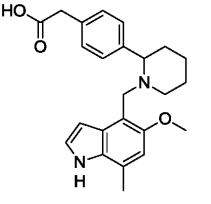
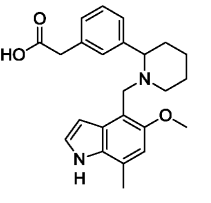
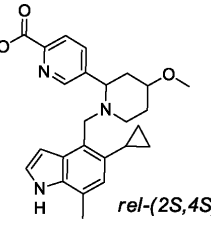
[1302]

17-8	(+)-(S)-3-플루오로-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 	중간체 4-4-3 ¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, D₂O) δ 7.82 (br. d, J=7.60 Hz, 1H), 7.72 (br. d, J=11.10 Hz, 1H), 7.61 (br. dd, J=7.10, 7.30 Hz, 1H), 7.29 (d, J=3.03 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.18 (d, J=3.03 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.88 (br. d, J=12.90 Hz, 1H), 3.78 (br. d, J=12.90 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (br. d, J=11.80 Hz, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (br. s., 2H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 1.83 (br. d, J=9.10 Hz, 1H), 1.55 - 1.75 (m, 2H); HRMS 계산치 C₂₃H₂₆N₂O₃F (M+H)⁺ 397.1927, 실측치 397.1916.
17-9	(-)-(R)-4-(4-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)모르폴린-3-일)벤조산 	중간체 4-4-4 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.59 (br. d, J=7.30 Hz, 2H), 7.18 (d, J=3.16 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (d, J=3.16 Hz, 1H), 3.76 - 3.84 (m, 5H), 3.74 (s, 1H), 3.65 - 3.70 (m, 1H), 3.45 - 3.52 (m, 1H), 3.39 - 3.45 (m, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 - 2.42 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₂H₂₅N₂O₄ (M+H)⁺ 381.1809, 실측치 381.1797.
17-10	(-)-(S)-6-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)니코틴산 	중간체 4-4-5 ¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, D₂O) δ 8.91 (d, J=2.02 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=2.10, 8.08 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.08 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.03 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.35 (br. d, J=9.30 Hz, 1H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39 (br. d, J=10.60 Hz, 1H), 3.00 - 3.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (d, J=12.88 Hz, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 3H), 1.56 - 1.75 (m, 2H); HRMS 계산치 C₂₂H₂₆N₃O₃ (M+H)⁺ 380.1974, 실측치 380.1960.
17-11	(-)-4-((2S,4S)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-프로폭시피페리딘-2-일)벤조산  (2S,4S)	중간체 4-4-11 ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.06 (d, J=8.07 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.07 Hz, 2H), 7.32 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.18 (br. s., 1H), 4.54 (br. d, J=9.20 Hz, 1H), 3.84 - 3.95 (m, 2H), 3.74 (d, J=12.96 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (t, J=6.66 Hz, 2H), 3.27 - 3.38 (m, 1H), 3.21 (br. d, J=10.90 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.15 - 2.32 (m, 2H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.27 Hz, 3H); HRMS 계산치 C₂₆H₃₃N₂O₄ (M+H)⁺ 437.2240, 실측치 437.2436.

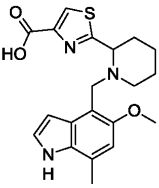
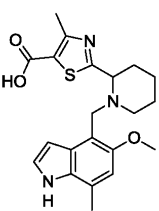
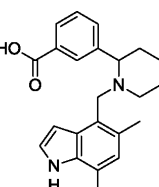
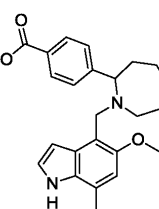
[1303]

17-12	(-)-4-((2S,4S)-4-히드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산  (2S,4S)	중간체 4-4-12 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (d, J=8.31 Hz, 2H), 7.55 (br. d, J=7.70 Hz, 2H), 7.16 (d, J=3.18 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.41 (d, J=3.18 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.81 (d, J=11.86 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (dd, J=2.81, 11.62 Hz, 1H), 3.23 (d, J=11.86 Hz, 1H), 2.76 (d, J=11.37 Hz, 1H), 2.55 - 2.65 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.75 - 1.86 (m, 2H), 1.61 (d, J=14.06 Hz, 1H); HRMS 계산치 C₂₃H₂₇N₂O₄ (M+H)⁺ 395.1971, 실측치 395.1967.
17-13	(±)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-3-메틸벤조산 	중간체 4-4-13 ¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, D₂O) δ 7.94 (d, J=8.13 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.13 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.06 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.09 (d, J=3.06 Hz, 1H), 4.43 - 4.57 (m, 1H), 3.65 (d, J=12.70 Hz, 1H), 3.50 - 3.59 (m, 4H), 3.22 - 3.33 (m, 1H), 3.05 - 3.19 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.74 - 2.02 (m, 4H), 1.65 (br. s., 2H); HRMS 계산치 C₂₄H₂₆N₂O₃ (M+H)⁺ 393.2178, 실측치 393.2172.
17-14	(±)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조산 (단일 부분입체이성질체)  단일 부분입체이성질체	중간체 4-4-14 ¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, D₂O) δ 7.93 (d, J=8.38 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.38 Hz, 2H), 7.32 (d, J=3.10 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (br. d, J=2.80 Hz, 1H), 4.37 (br. d, J=9.70 Hz, 1H), 4.18 (d, J=13.20 Hz, 1H), 4.05 (d, J=13.20 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.31 (dd, J=3.00, 12.65 Hz, 1H), 3.16 (dd, J=2.51, 12.65 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.33 (m, 2H), 1.88 - 2.08 (m, 2H), 1.72 (dd, J=3.00, 13.88 Hz, 1H), 1.06 (d, J=7.21 Hz, 3H); HRMS 계산치 C₂₄H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 393.2178, 실측치 393.2176.

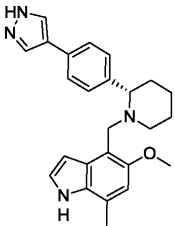
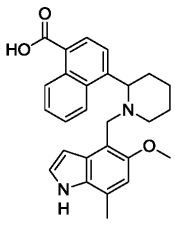
[1304]

17-15	(±)-4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>R</i>))-4-에틸-1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산  <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>R</i>)	중간체 4-4-15 ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 8.02 (br. d, <i>J</i>=8.20 Hz, 2H), 7.62 (br. d, <i>J</i>=7.70 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i>=3.18 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.18 - 6.28 (m, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 4.02 (d, <i>J</i>=12.84 Hz, 1H), 3.59 - 3.78 (m, 4H), 3.29 (br. d, <i>J</i>=12.50 Hz, 1H), 2.89 - 3.03 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03 - 2.14 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.57 - 1.71 (m, 2H), 1.20 - 1.41 (m, 3H), 0.87 (t, <i>J</i>=7.46 Hz, 3H); HRMS 계산치 C₂₅H₃₁N₂O₃ (M+H)⁺ 407.2335, 실측치 407.2358.
17-16	(±)-2-(4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)아세트산  <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>R</i>)	중간체 4-4-16 ¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, CD₃OD) δ 7.46 - 7.59 (m, 4H), 7.31 (d, <i>J</i>=3.18 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.29 (d, <i>J</i>=3.18 Hz, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 2H), 4.10 (d, <i>J</i>=12.72 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.49 - 3.57 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04 - 2.14 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 1H), 1.68 - 1.90 (m, 3H); HRMS 계산치 C₂₄H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 393.2178, 실측치 393.2181.
17-17	(±)-2-(3-(1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)아세트산  <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>R</i>)	중간체 4-4-17 ¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i>=3.06 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.25 (br. s., 1H), 4.24 - 4.45 (m, 2H), 4.10 (d, <i>J</i>=12.72 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 3.17 - 3.25 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.01 - 2.20 (m, 2H), 1.63 - 2.00 (m, 4H); HRMS 계산치 C₂₄H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 393.2178, 실측치 393.2175.
17-18	(±)-5-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>))-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)피콜린산  <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)	중간체 4-4-18 ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.67 (s, 1H), 8.06 (br. d, <i>J</i>=8.10 Hz, 1H), 7.94 (br. d, <i>J</i>=8.10 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i>=2.90 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.48 (d, <i>J</i>=2.81 Hz, 1H), 4.05 (br. d, <i>J</i>=11.60 Hz, 1H), 3.81 - 3.93 (m, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.59 - 3.73 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.86 - 2.98 (m, 1H), 2.70 - 2.84 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.91 - 2.17 (m, 3H), 1.72 - 1.84 (m, 2H), 0.80 - 0.91 (m, 1H), 0.68 - 0.79 (m, 1H), 0.26 - 0.38 (m, 1H), 0.06 - 0.18 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₅H₃₀N₃O₃ (M+H)⁺ 420.2287, 실측치 420.2281.

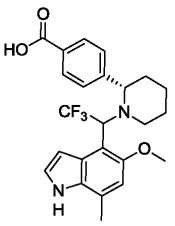
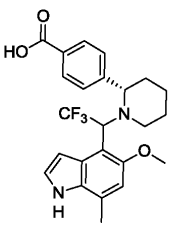
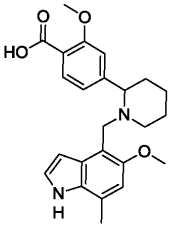
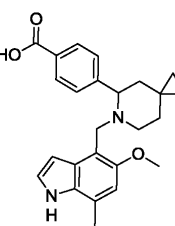
[1305]

17-19	(±)-2-(1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)티아졸-4-카르복실산 	중간체 4-4-23 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i>=3.16 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.53 (d, <i>J</i>=3.16 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i>=12.00 Hz, 1H), 3.70 - 3.79 (m, 4H), 3.45 (d, <i>J</i>=11.87 Hz, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 2.96 - 3.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 1.97 (d, <i>J</i>=11.24 Hz, 1H), 1.75 - 1.84 (m, 2H), 1.40 - 1.62 (m, 2H); HRMS 계산치 C₂₀H₂₄N₃O₃S (M+H)⁺ 386.1533, 실측치 386.1514.
17-20	(±)-2-(1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실산 	중간체 4-4-24 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.84(s, 1 H) 7.27 (t, <i>J</i>=2.75 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.65 (dd, <i>J</i>=2.89, 2.06 Hz, 1 H) 3.75 (d, <i>J</i>=12.10 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.57 - 3.63 (m, 1 H) 3.53 (d, <i>J</i>=12.10 Hz, 1 H) 2.71 - 2.81 (m, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.08 (t, <i>J</i>=10.36 Hz, 1 H) 1.91 (dd, <i>J</i>=9.22, 4.72 Hz, 1 H) 1.59 - 1.71 (m, 2 H) 1.52 (d, <i>J</i>=12.84 Hz, 1 H) 1.25 - 1.42 (m, 2 H); HRMS 계산치 C₂₁H₂₆N₃O₃S (M+H)⁺ 400.1702, 실측치 400.1687.
17-21	(±)-3-(1-((5,7-디메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 	중간체 4-8 ¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, DMSO - <i>d</i>₆) δ 10.82 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.80 (d, <i>J</i>=7.33 Hz, 1H), 7.62 (br. d, <i>J</i>=8.10 Hz, 1H), 7.33 - 7.49 (m, 1H), 7.19 (t, <i>J</i>=2.80 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.42 - 6.55 (m, 1H), 3.54 (d, <i>J</i>=12.13 Hz, 1H), 3.06 - 3.16 (m, 2H), 2.62 (br. d, <i>J</i>=11.40 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.54 - 1.75 (m, 3H), 1.48 (d, <i>J</i>=8.59 Hz, 1H), 1.26 - 1.41 (m, 2H), HRMS 계산치 C₂₃H₂₇N₂O₂ (M+H)⁺ 363.2073, 실측치 363.2075.
17-22	(±)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)아제판-2-일)벤조산 	중간체 4-9 ¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, <i>J</i>=8.40 Hz, 2H), 7.59 (br. d, <i>J</i>=8.30 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i>=3.06 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.06 (d, <i>J</i>=3.18 Hz, 1H), 4.45 - 4.58 (m, 2H), 4.41 (d, <i>J</i>=12.80 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (d, <i>J</i>=6.97 Hz, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.54 (m, 1H), 2.19 - 2.35 (m, 1H), 1.92 - 2.14 (m, 4H), 1.71 - 1.87 (m, 1H), 1.46 - 1.64 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₄H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 393.2178, 실측치 393.2172.

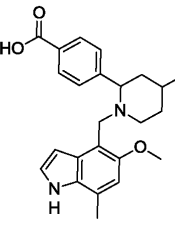
[1306]

17-23		(-)-(S)-4-((2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피롤리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌 중간체 4-10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.88 (br. s., 1H), 10.77 (br. s., 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.60 (d, <i>J</i>=8.31 Hz, 2H), 7.49 (br. d, <i>J</i>=7.70 Hz, 2H), 7.23 (dd, <i>J</i>=2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.49 - 6.53 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (d, <i>J</i>=12.00 Hz, 1H), 3.17 (d, <i>J</i>=11.98 Hz, 1H), 3.05 (br. dd, <i>J</i>=2.00, 10.50 Hz, 1H), 2.76 (br. d, <i>J</i>=10.40 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.87 - 1.96 (m, 1H), 1.64 - 1.74 (m, 2H), 1.53 - 1.62 (m, 1H), 1.43 - 1.53 (m, 1H), 1.29 - 1.39 (m, 2H); HRMS 계산치 C₂₅H₂₈N₄O (M - H) 401.2328, 실측치 401.2343.
		(-)-(S)-4-((2-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)피롤리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌 중간체 4-11 ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 12.08 (br. s., 1H), 9.92 (br. s., 1H), 7.87 (br. d, <i>J</i>=8.30 Hz, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.63 (br. d, <i>J</i>=7.80 Hz, 2H), 7.24 (app.t, <i>J</i>=2.81 Hz, 1H), 6.66 - 6.72 (m, 3H), 3.80 (d, <i>J</i>=12.10 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (d, <i>J</i>=12.10 Hz, 1H), 3.13 (dd, <i>J</i>=2.63, 10.70 Hz, 1H), 2.91 (br. d, <i>J</i>=11.74 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 1.72 - 1.80 (m, 2H), 1.63 - 1.72 (m, 1H), 1.50 - 1.56 (m, 1H), 1.37 - 1.50 (m, 2H); HRMS 계산치 C₂₅H₂₈N₄O (M - H) 401.2328, 실측치 401.2334.
17-25		(±)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피롤리딘-2-일)-1-나프토산 중간체 4-12 ¹H NMR (회전이성질체 존재, 400 MHz, DMSO - <i>d</i>₆) δ 10.77 (br. s., 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.36 (br. m), 7.82 - 8.14 (br. m), 7.51 (br. s., 2H), 7.23 (m, 1H), 6.25 - 6.76 (m), 4.07 (br. s), 3.53 - 3.76 (m), 3.22 (br. s.), 2.86 (br. s., 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03 - 2.21 (m, 1H), 1.73 (br. s., 2H), 1.33 - 1.61 (m, 4H); HRMS 계산치 C₂₇H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 429.2178, 실측치 429.2180.

[1307]

17-26	4-((2S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)에틸)피페리딘-2-일)벤조산 (부분입체이성질체-1)	
	 부분입체이성질체-1	중간체 4-13 ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 10.12 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=8.32 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.32 Hz, 2H), 7.30 (app. t, J=2.90 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 1H), 5.36 (q, J=10.39 Hz, 1H), 4.01 - 4.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 2.50 (d, J=0.73 Hz, 3H), 1.55 - 1.81 (m, 4H), 1.41 - 1.52 (m, 1H), 1.21 - 1.33 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₄H₂₆F₃N₂O₃ (M+H) 447.1896, 실측치 447.1895.
17-27	4-((2S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)에틸)피페리딘-2-일)벤조산 (부분입체이성질체-2)	
	 부분입체이성질체-2	중간체 4-14 ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=8.19 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.19 Hz, 2H), 7.34 (br. s., 1H), 6.86 (s, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 5.07 - 5.25 (m, 1H), 3.64 (br. s., 3H), 3.51 - 3.61 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.94 - 2.03 (m, 1H), 1.45 - 1.74 (m, 5H), 1.02 - 1.18 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₄H₂₆F₃N₂O₃ (M+H) 447.1896, 실측치 447.1921.
17-28	(±)-2-메톡시-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산	
	 부분입체이성질체-1	중간체 4-4-26 ¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, D₂O) δ 7.63 (d, J=7.70 Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.87 Hz, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.18 (d, J=2.87 Hz, 1H), 4.33 (br. dd, J=3.40, 11.60 Hz, 1H), 4.10 (d, J=12.96 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (d, J=12.96 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (d, J=12.35 Hz, 1H), 3.09 - 3.21 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.99 - 2.16 (m, 2H), 1.78 - 1.97 (m, 2H), 1.61 - 1.75 (m, 2H); HRMS 계산치 C₂₄H₂₉N₂O₄ (M+H)⁺ 409.2127, 실측치 409.2116.
17-29	(±)-4-(6-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)벤조산	
	 부분입체이성질체-1	중간체 4-4-27 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.30 (d, J=3.06 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 4.46-4.62 (m, 1H), 4.36 (br. d, J=12.70 Hz, 1H), 4.14 (d, J=12.72 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.58 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.21-2.39 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.02-1.14 (m, 1H), 0.45-0.68 (m, 4H). HRMS 계산치 C₂₅H₂₇N₂O₃ (M-H) 403.2016, 실측치 403.2019.

[1308]

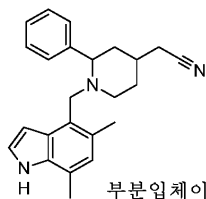
17-30	(±)-4-(rel-(2S,4S)-4-에틸-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산	
	 rel-(2S,4S)	중간체 4-4-28 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, J=8.07 Hz, 2H), 7.62 (br. d, J=7.80 Hz, 2H), 7.31 (d, J=3.06 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.34 (d, J=12.59 Hz, 1H), 4.17 (d, J=12.60 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.23-2.38 (m, 1H), 1.94-2.17 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 3H), 1.02 (t, J=7.34 Hz, 3H). HRMS 계산치 C₂₅H₃₁N₂O₃ (M+H) 407.2329, 실측치 407.2312.

[1309]

[1310]

실시예-18:

[1311] (±)-2-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)아세토니트릴 (부분입체이성질체-1)



[1312] 부분입체이성질체-1

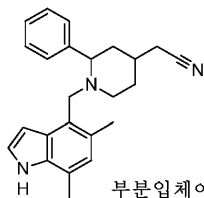
[1313] MeOH (5 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-((4-(시아노메틸)-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1), 중간체 4-1 (95 mg, 0.208 mmol) 및 Cs₂CO₃ (300 mg, 0.921 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [CH₂Cl₂/(EtOAc 중 10% MeOH) = 92/8]에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9.10 (br. s., 1H), 7.52 (d, J=7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, J=7.30, 7.60 Hz, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (app.t, J=2.80 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (br. dd, J=2.30, 2.50 Hz, 1H), 3.73 (d, J=12.13 Hz, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.37 (d, J=12.13 Hz, 1H), 2.61 (d, J=8.08 Hz, 2H), 2.45 - 2.54 (m, 1H), 2.37 - 2.40 (m, 3H), 2.21 - 2.32 (m, 4H), 2.15 - 2.20 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 1.61 - 1.78 (m, 2H), 1.48 - 1.58 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₄H₂₈N₃ (M+H)⁺ 358.2283, 실측치 358.2278.

[1314]

[1315] 실시예-19:

[1316] (±)-2-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)아세토니트릴 (부분입체이성질체-2)



[1317] 부분입체이성질체-2

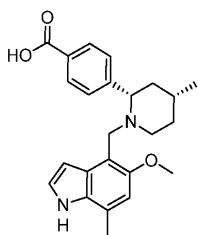
[1318] 표제 화합물을 (±)-tert-부틸 4-((4-(시아노메틸)-2-페닐피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-2), 중간체 4-2로부터 실시예-18의 제조와 유사하게 합성하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, J=7.21 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=7.21, 8.10 Hz, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.17 (dd, J=2.80, 3.15 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, J=2.15, 3.15 Hz, 1H), 3.66 (d, J=12.38 Hz, 1H), 3.16 (d, J=12.38 Hz, 2H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (dd, J=1.64, 6.44 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 2H), 1.61 - 1.69 (m, 1H), 1.45 - 1.56 (m, 1H), 1.12 - 1.24 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 358.3 (M+H).

[1319]

[1320] 실시예-20:

[1321] 실시예-20a; (+)-4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산



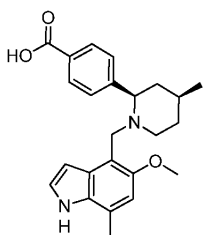
[1322]

[1323] THF (3mL)/MeOH (4 mL) 중 tert-부틸 5-메톡시-4-((2S,4R)-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 5-1b 피크-1 (t_r = 4.1분), (600 mg, 1.184 mmol) 및 H₂O 중 LiOH (4 mL, 4.00 mmol)의 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 H₂O로 희석하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 2회 세척하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산에 의해 pH= 약 6까지 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 NaCl로 포화시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc/TFE (약 9/1)로 3회 추출하였다. 이어서, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, J =8.10 Hz, 2H), 7.59 (d, J =7.83 Hz, 2H), 7.30 (d, J =2.93 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (br. d, J =2.70 Hz, 1H), 4.25 - 4.50 (m, 2H), 3.98 - 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (br. d, J =14.50 Hz, 1H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 1.65 - 1.89 (m, 2H), 1.43 - 1.58 (m, 1H), 1.01 (d, J =6.24 Hz, 3H); HRMS 계산치 C₂₄H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺ 393.2178, 실측치 393.2190.

[1324]

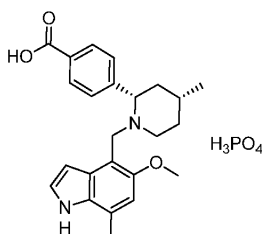
[1325] 실시예-20b; (-)-4-((2R,4S)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산



[1326]

[1327] 표제 화합물을 tert-부틸 5-메톡시-4-((2R,4S)-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 5-1b 피크-2 (t_r = 5.8분)로부터 실시예-20a의 제조와 유사하게 합성하였다. 분석 데이터; 실시예-20a와 동일함.

[1328] 실시예-20c; 4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산 포스페이트 염



[1329]

[1330] 메탄올 및 아세트니트릴의 1:9 혼합물 1.2 mL 중 (+)-4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산 (122 mg, 0.311 mmol)의 현탁액에 메탄올 및 아세트니트릴의 1:9 혼합물 1.2 mL 중 H₃PO₄ (35.8 mg, 0.311 mmol, 85% 수성)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 초음파처리하였다. 이어서, 혼합물을 55℃로 15분에 걸쳐 가열하고, 그 온도에서 30분 동안 유지시켰다. 혼합물을 2시간에 걸쳐 5℃로 냉각시키고, 5℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 55℃로 15분에 걸쳐 가열하고, 과정을 3회 추

가로 반복하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 여과하고, 아세토니트릴:메틸 tert-부틸 에테르의 1:1 혼합물 10 mL로 세척하고, 수집된 고체를 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

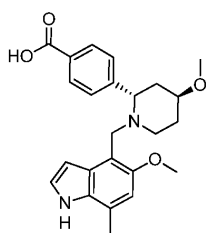
^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.90 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.78 (q, J = 12.9 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

X선 분말 회절:

각도	d 값	강도	강도 %
2-세타 °	옹스트롬	카운트	%
7.7	11.509	1522	27
9.1	9.677	5560	100
10.9	8.111	4718	85
12.4	7.124	1890	34
14.8	5.986	2001	36
15.8	5.598	1165	21
17.0	5.201	1906	34
18.0	4.917	2370	43
19.1	4.641	4525	81
20.8	4.271	4688	84
22.6	3.927	1518	27
23.9	3.718	1924	35
26.2	3.394	3365	61

실시예-21:

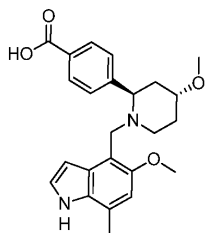
실시예-21a; (-)-4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산



THF (0.5 mL)/MeOH (0.5 mL) 중 tert-부틸 5-메톡시-4-(2S,4S)-(4-메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 5-2b 피크-2 (t_r = 5.5분), (30 mg, 0.057 mmol) 및 H_2O 중 LiOH (500 μL , 0.500 mmol)의 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 혼합물을 AcOH로 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 부분적으로 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 절대 입체화학을 실시예-21c의 거울상이성질체적으로 순수한 합성과 비교하여 결정하였다.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.99 (d, J =8.10 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J =8.10 Hz, 2H), 7.34 (d, J =3.03 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (d, J =3.03 Hz, 1H), 3.79 - 4.02 (m, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.29 - 3.49 (m, 4H), 2.89 (br. d, J =10.90 Hz, 1H), 2.63 - 2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 1.88 - 2.06 (m, 2H), 1.61 - 1.87 (m, 1H); HRMS 계산치 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 409.2127, 실측치 409.2119.

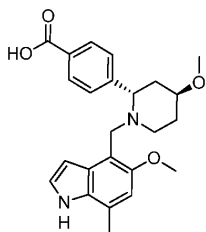
[1339] 실시예-21b; (+)-4-((2R,4R)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산



[1340]

[1341] 표제 화합물을 tert-부틸 5-메톡시-4-(2R,4R)-(4-메톡시-2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 5-2b 피크-1 (t_r = 2.8분)로부터 실시예-21a의 제조와 유사하게 합성하였다. 분석 데이터; 실시예-21a와 동일함.

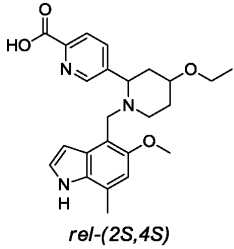
[1342] 실시예-21c; (-)-4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산



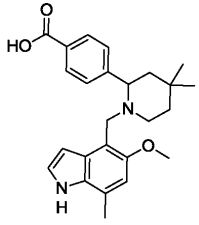
[1343]

[1344] DCE (20 mL) 중 tert-부틸 4-포르밀-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-3 (1.5 g, 5.18 mmol) 및 메틸 ((2S,4S)-4-(4-메톡시피페리딘-2-일))벤조에이트, 중간체 2-12b (1 g, 4.01 mmol)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 g, 14.15 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NaBH_4 (200 mg)에 이어서 MeOH (5 mL)로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 5% 수성 NaHCO_3 , H_2O , 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 H_2O 중 LiOH (15 mL, 15 mmol) 및 THF (10 mL)/MeOH (20 mL)와 혼합하고, 70°C 에서 22시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 H_2O 와 혼합한 다음, 반포화 수성 KHSO_4 및 시트르산으로 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 염화나트륨으로 포화시켰다. 이어서, 혼합물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFE}$ (약 9/1)로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 분석 데이터; 실시예-21a와 동일함.

[1345] 하기 실시예를 거울상이성질체의 상응하는 피크로부터 상기 기재된 방법에 의해 제조하였다.

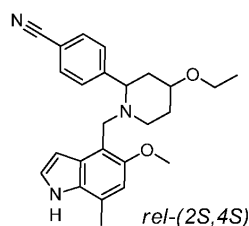
실시 예	화학 명칭	
	구조	NMR 및 HRMS
	거울상이성질체-a를 위한 출발 물질	
	거울상이성질체-b를 위한 출발 물질	
22-1	(+) 및 (-)-5-(<i>rel</i>-(2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피롤린산	
		¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.61 (d, <i>J</i> =0.90 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> =1.80, 8.10 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =8.10 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =3.18 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> =3.06 Hz, 1H), 3.77 - 3.85 (m, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 4H), 3.61 (q, <i>J</i> =7.10 Hz, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> =12.80 Hz, 1H), 2.84 (br. d, <i>J</i> =11.90 Hz, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 1.68 - 1.79 (m, 1H), 1.26 (t, <i>J</i> =7.10 Hz, 3H); HRMS 계산치 C ₂₄ H ₃₀ N ₃ O ₄ (M+H) ⁺ 424.2236, 실측치 424.2226.
	22-1a	(-)-5-(<i>rel</i>-(2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피롤린산은 중간체 5-3-1b 거울상이성질체-1로부터 제조됨 (피크-1, <i>t_r</i> = 4.9 분).
	22-1b	(+)-5-(<i>rel</i>-(2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)피롤린산은 중간체 5-3-1b 거울상이성질체-2로부터 제조됨 (피크-2, <i>t_r</i> = 6.0 분).

[1346]

22-2	(+) 및 (-)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)-4,4-디메틸피페리딘-2-일)벤조산	
		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ COCD ₃) δ 9.94 (br. s., 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2H), 7.73 (br. d, <i>J</i> =7.50 Hz, 2H), 7.23 - 7.23 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> =2.02, 3.12 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d, <i>J</i> =11.98 Hz, 1H), 3.46 (dd, <i>J</i> =3.12, 11.43 Hz, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> =11.98 Hz, 1H), 2.67 - 2.74 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23 - 2.33 (m, 1H), 1.50 - 1.58 (m, 1H), 1.36 - 1.48 (m, 2H), 1.20 - 1.30 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); HRMS 계산치 C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₃ 407.2335, 실측치 407.2344.
	22-2a	(+)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)-4,4-디메틸피페리딘-2-일)벤조산은 중간체 5-3-2b 거울상이성질체-1로부터 제조됨 (피크-1, <i>t_r</i> = 2.4 분).
	22-2b	(-)-4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)-4,4-디메틸피페리딘-2-일)벤조산은 중간체 5-3-2b 거울상이성질체-2로부터 제조됨 (피크-2, <i>t_r</i> = 4.4 분).

[1347]

[1348] 실시예-23:



[1349]

[1350] 실시예-23a; (+)-4-(*rel*-(2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조니트릴

[1351] 0℃에서 CH₂Cl₂ (1 mL) 중 *tert*-부틸 4-(*rel*-(2S,4S)-(2-(4-시아노페닐)-4-에톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1*H*-인돌-1-카르복실레이트 (거울상이성질체-1), 중간체 5-3-3b 피크-1 (*t_r* = 1.7분), (25 mg, 0.050

mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 약 3시간 동안 교반한 다음, 동일한 온도에서 5% 수성 NaHCO₃으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) δ 9.06 (br.

s., 1H), 7.72 (s, 4H), 7.20 (t, J=2.57 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J=2.40, 2.60 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (d, J=12.01 Hz, 1H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 3.53 (dd, J=2.80, 11.60 Hz, 1H), 3.46 (dq, J=1.56, 6.97 Hz, 2H), 3.25 (d, J=12.10 Hz, 1H), 2.52 (td, J=3.56, 11.76 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 - 2.40 (m, 1H), 1.83 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (td, J=2.84, 13.94 Hz, 1H), 1.63 - 1.70 (m, 1H), 1.46 - 1.55 (m, 1H), 1.18 (t, J=6.97 Hz, 3H). HRMS 계산치 C₂₅H₃₀N₃O₂ (M+H)⁺ 404.2338, 실측치 404.2333.

[1352]

실시예-23b; (-)-4-(rel-(2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조니트릴

[1353]

표제 화합물을 tert-부틸 4-(rel-(2S,4S)-(2-(4-시아노페닐)-4-에톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (거울상이성질체-2), 중간체 5-3-3b 피크-2 (t_r = 3.4분)로부터 실시예-23a의 제조와 유사하게 합성하였다. 분석 데이터; 실시예-23a와 동일함.

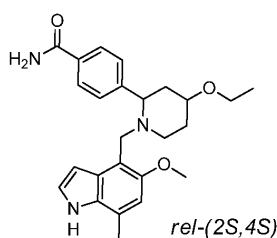
[1354]

실시예-24:

[1355]

(+)-4-(rel-(2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드

[1356]



[1357]

표제 화합물을 tert-부틸 4-(rel-(2S,4S)-(2-(4-시아노페닐)-4-에톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (거울상이성질체-1), 중간체 5-3-3b 피크-1 (t_r = 1.7분)로부터 실시예-8의 제조와 유사하게 합성하였다.

[1358]

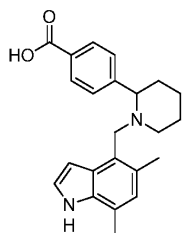
¹H NMR

(400 MHz, CD₃COCD₃) δ 9.83 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=8.44 Hz, 2H), 7.57 (br. d, J=7.80 Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.13 (dd, J=2.60, 2.70 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 - 6.56 (m, 1H), 6.39 (br. s., 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d, J=11.98 Hz, 1H), 3.50 (br. s., 1H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (q, J=6.97 Hz, 2H), 3.22 (d, J=12.00 Hz, 1H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 1.55 - 1.73 (m, 2H), 1.36 - 1.53 (m, 1H), 1.09 (t, J=6.97 Hz, 3H); HRMS 계산치 C₂₅H₃₂N₃O₂ (M+H)⁺ 422.2444, 실측치 422.2435.

[1359]

실시예-25:

[1360]



[1361]

실시예-25a; (+)-4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산

[1362]

THF (1 mL) 중 메틸 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-1), 중간

[1363]

체 6-1b 피크-1 ($t_r = 2.6$ 분), (150 mg, 0.398 mmol) 및 KOH (50 mg, 0.891 mmol)의 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.95 (d, $J=8.59$ Hz, 2H), 7.58 (br. d, $J=7.80$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=3.00$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.13 (d, $J=13.60$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=13.60$ Hz, 1H), 3.27 (br. d, $J=12.40$ Hz, 1H), 3.07 - 3.17 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.92 - 2.03 (m, 5H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.44 - 1.61 (m, 2H); HRMS 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 363.2073, 실측치 363.2064.

[1364]

실시예-25b; (-)-4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산

[1365]

표제 화합물을 상응하는 거울상이성질체, 메틸 4-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-2), 중간체 6-1 피크-2 ($t_r = 4.1$ 분)로부터 실시예-25a의 제조와 유사하게 합성하였다. 분석 데이터; 실시예-25a와 동일함.

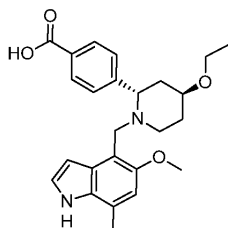
[1366]

실시예-26:

[1367]

실시예-26a: 4-((2S,4S)-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일))벤조산 ((+) TFA 염으로서)

[1368]



[1369]

THF (1 mL)/MeOH (2 mL) 중 메틸 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 6-2b 피크-1 ($t_r = 1.9$ 분), (84 mg, 0.192 mmol) 및 H_2O 중 LiOH (1 mL, 1 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-A)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 절대 입체화학을 실시예-26c의 거울상이성질체적으로 순수한 합성과 비교하여 결정하였다.

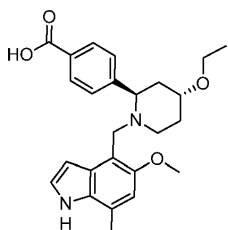
[1370]

^1H NMR (TFA 염, 400 MHz, D_2O) δ 8.12 (d, $J=8.19$ Hz, 2H), 7.66 (br. d, $J=8.20$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=3.06$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.25 (d, $J=3.06$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=4.28$, 11.49 Hz, 1H), 4.04 (d, $J=13.00$ Hz, 1H), 3.87 - 3.98 (m, 2H), 3.53 - 3.69 (m, 5H), 3.38 - 3.50 (m, 1H), 3.20 - 3.35 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 - 2.33 (m, 2H), 2.08 (br. d, $J=15.70$ Hz, 1H), 1.82 - 1.99 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.03$ Hz, 3H); HRMS 계산치 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 423.2284, 실측치 423.2263.

[1371]

실시예-26b: 4-((2R,4R)-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일))벤조산 ((-) TFA 염으로서)

[1372]



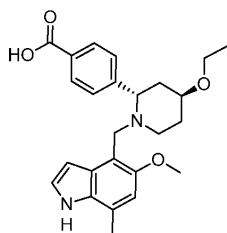
[1373]

4-((2R,4R)-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일))벤조산 ((-) TFA 염으로서)을 메틸 4-((2R,4R)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트 (거울상이성질체-2), 중간체 6-2b 피크-2 ($t_r = 3.4$ 분)로부터 실시예-26a의 제조와 유사하게 합성하였다. 분석 데이터; 실시예-

[1374]

26a와 동일함.

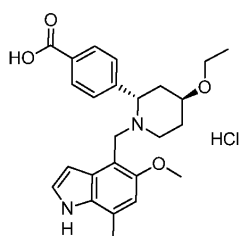
[1375] 실시예-26c; 4-((2S,4S)-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일))벤조산 ((+) TFA 염으로서)



[1376]

[1377] DCE (20 mL) 중 tert-부틸 4-포르밀-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 1-3 (1.5 g, 5.18 mmol) 및 메틸 4-((2S,4S)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 2-13a (1.185 g, 4.5 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃ (3 g, 14.15 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 21.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 추가량의 tert-부틸 4-포르밀-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (500 mg, 4.50 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 추가로 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 5% 수성 NaHCO₃, H₂O, 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 H₂O 중 LiOH (15 mL, 15 mmol) 및 THF (10 mL)/MeOH (20 mL)와 혼합하고, 70℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O로 희석한 다음, 반포화 수성 KHSO₄ 및 시트르산으로 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 염화나트륨으로 포화시켰다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂/TFE (약 9/1)로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 분석 데이터; 실시예-26a와 동일함.

[1378] 실시예-26d; 4-((2S,4S)-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일))벤조산 히드로클로라이드



[1379]

[1380] H₂O/CH₃CN (10/3 mL) 중 4-((2S,4S)-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일))벤조산 (620 mg, 1.467 mmol)의 용액에 5M 수성 HCl (500 μL, 2.500 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켰다. 이어서, 생성된 무정형 화합물을 iPrOH (300 mL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 70℃로 가열하였다. 1.5시간 후에 혼합물이 용액으로 변화하였다. 이어서 용액을 대략 5시간 동안 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 고진공 하에 50℃에서 건조시켜 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, CD₃OD) δ 10.73 (br. s.,

1H), 8.23 (d, J=8.44 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.44 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (dd, J=1.77, 3.12 Hz, 1H), 4.33 (d, J=12.72 Hz, 1H), 4.25 (d, J=12.72 Hz, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.67 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 2H), 1.90-2.15 (m, 2H), 1.31 (t, J=6.97 Hz, 3H).

[1381]

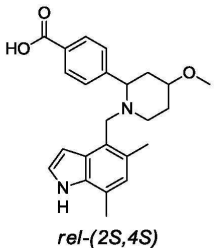
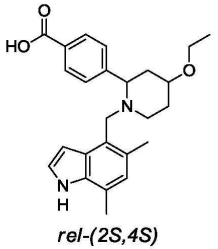
[1382] X선 분말 회절:

각도	d 값	강도	강도 %
2-세타 °	옹스트롬	카운트	%
10.0	8.842	2532	41
11.6	7.631	4461	72
15.3	5.783	6231	100
16.5	5.360	4451	71
17.3	5.131	4119	66
20.1	4.418	4812	77
21.0	4.220	5911	95
22.8	3.900	3170	51
23.3	3.815	4537	73
25.3	3.520	3255	52
26.2	3.393	2968	48
31.0	2.887	1556	25

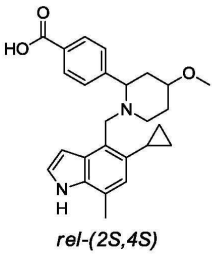
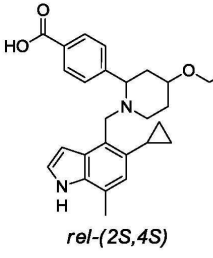
[1383]

[1384]

하기 실시예를 적절한 출발 물질로부터 상기 실시예에 기재된 유사한 방법을 적용하여 합성하였다:

실시예	화학 명칭	
	구조	NMR 및 HRMS
	거울상이성질체- a 를 위한 출발 물질	
	거울상이성질체- b 를 위한 출발 물질	
27-1	 <i>rel</i>-(2S,4S)	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7.81 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> =8.10 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.70 (d, <i>J</i> =12.63 Hz, 1H), 3.59 (br. s., 1H), 3.28 - 3.53 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.74 (br. s., 2H), 2.19 (s, 3H), 1.94 - 2.10 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.70 - 1.84 (m, 1H), 1.40 - 1.69 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₃ (M+H) ⁺ 393.2178, 실측치 393.2179.
27-1a	(+)-4-(<i>rel</i> -(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산은 실시예-14a 거울상이성질체-1로부터 제조됨 (피크-1, <i>t_r</i> = 2.4 분)	
27-1b	(-)-4-(<i>rel</i> -(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산은 실시예-14b 거울상이성질체-2로부터 제조됨 (피크-2, <i>t_r</i> = 3.4 분)	
27-2	 <i>rel</i>-(2S,4S)	¹ H NMR (TFA 염, 600 MHz, D ₂ O) δ 8.04 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 2H), 7.73 (br. d, <i>J</i> =7.40 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.13 (br. s., 1H), 3.97 (br. s., 1H), 3.65 (q, <i>J</i> =6.94 Hz, 2H), 3.40 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (br. s., 2H), 2.15 (br. s., 3H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (br. s., 1H), 1.29 (t, <i>J</i> =7.02 Hz, 3H); HRMS 계산치 C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₃ (M+H) ⁺ 407.2335, 실측치 407.2332.
27-2a	4-(<i>rel</i> -(2S,4S)-1-((5,7-디메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산 ((+)-TFA 염으로서)은 중간체 6-2-2b 거울상이성질체-1로부터 제조됨 (피크-1, <i>t_r</i> = 1.7 분).	

[1385]

27-2b	4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-1-((5,7-디메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산 ((-)-TFA 염으로서)은 중간체 6-2-2b 거울상이성질체-2로부터 제조됨 (피크-2, t_r = 4.4 분).	
27-3	 <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)	^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.81 (br. d, J =8.30 Hz, 2H), 7.51 (br. d, J =7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, J =3.28 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.15 - 4.46 (m, 2H), 3.97 (br. s., 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.24 (s, 3H), 2.96 - 3.20 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (br. s., 2H), 1.90 (br. d, J =15.40 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 1H), 0.66 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.14 (br. s., 1H), - 0.11 (br. s., 1H). HRMS 계산치 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 419.2335, 실측치 419.2335.
27-3a	(-)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산은 중간체 6-2-3b 거울상이성질체-1로부터 제조됨 (피크-1, t_r = 2.0 분)	
27-3b	(+) -4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-2-일)벤조산은 중간체 6-2-3b 거울상이성질체-2로부터 제조됨 (피크-2, t_r = 4.3 분)	
27-4	 <i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)	^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 8.03 (d, J =8.25 Hz, 2H), 7.71 (br. d, J =7.80 Hz, 2H), 7.41 (d, J =2.93 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 4.63 - 4.73 (m, 1H), 4.52 (d, J =12.30 Hz, 1H), 4.30 (d, J =12.30 Hz, 1H), 3.98 (br. s., 1H), 3.65 (q, J =7.00 Hz, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 1H), 3.34 (br. d, J =11.00 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.40 (m, 2H), 2.10 (d, J =15.31 Hz, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.29 (t, J =7.00 Hz, 3H), 0.87 (br. s., 1H), 0.76 (br. s., 1H), 0.34 (br. s., 1H), 0.08 (br. s., 1H). HRMS 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 433.2491, 실측치 433.2482.
27-4a	(+) -4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산은 중간체 6-2-4b 거울상이성질체-1로부터 제조되고 TFA 염으로서 분리됨 (피크-1, t_r = 1.3 분)	

[1386]

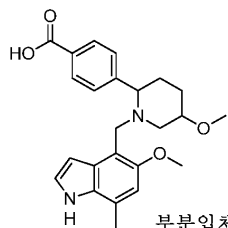
27-4b	(-)-4-(<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>))-1-((5-시클로프로필-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)-4-에톡시피페리딘-2-일)벤조산은 중간체 6-2-4b 거울상이성질체-2로부터 제조되고 TFA 염으로서 분리됨 (피크-2, t_r = 2.9 분)	
--------------	--	--

[1387]

[1388]

실시예-28:

[1389] (±)-4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 (부분입체이성질체-1)



[1390] 부분입체이성질체-1

[1391] iPrOH/H₂O (0.5/2 mL) 중 Ba(OH)₂ (200 mg, 0.716 mmol) 및 (±)-tert-부틸 4-((2-(4-시아노페닐)-5-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체-1), 중간체 4-4-19 (60 mg, 0.154 mmol)의 혼합물을 100℃에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 수성 층을 AcOH로 산성화시켰다. 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 이를 H₂O/MeOH (약 4/1)로 행구었다. 수성 여과물을 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

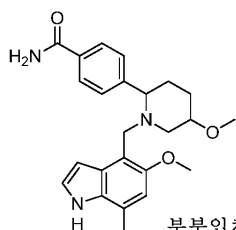
¹H NMR (TFA 염,

400 MHz, D₂O) δ 8.07 (d, J=8.31 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.31 Hz, 2H), 7.36 (d, J=3.06 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.22 (d, J=3.06 Hz, 1H), 4.40 (dd, J=2.81, 12.23 Hz, 1H), 4.12 (d, J=12.80 Hz, 1H), 3.98 (d, J=12.96 Hz, 1H), 3.59-3.71 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.99 (dd, J=11.50, 11.60 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (br. d, J=13.60 Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₄H₂₉N₂O₄ (M+H)⁺ 409.2127, 실측치 409.2117.

[1392]

[1393] 실시예-29:

[1394] (±)-4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드 (부분입체이성질체-1)



[1395] 부분입체이성질체-1

[1396] 표제 화합물을 실시예-28의 합성에서 소량의 생성물로서 분리하였다.

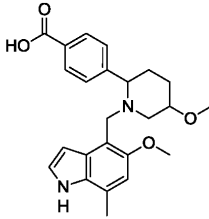
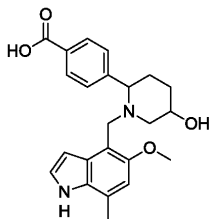
¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.77 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=8.44 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.44 Hz, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.31-6.34 (m, 1H), 4.50 (dd, J=2.87, 12.29 Hz, 1H), 4.38 (d, J=12.59 Hz, 1H), 4.24 (d, J=12.59 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₄H₃₀N₃O₃ (M+H)⁺ 408.2280, 실측치 408.2287.

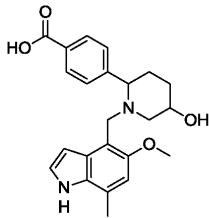
[1397]

[1398]

하기 실시예를 적절한 출발 물질로부터 상기 실시예에 기재된 유사한 방법을 적용하여 합성하였다:

실시 예	화학 명칭	
	화학 구조	출발 물질 NMR 및 HRMS
30-1	(±)-4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 (부분입체이성질체-2)	
	 부분입체이성질체-2	중간체 4-4-20 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7.90-7.99 (m, 2H), 7.60 (br. d, <i>J</i> =7.90 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> =2.93 Hz, 1H), 6.71 (br. d, <i>J</i> =7.30 Hz, 1H), 6.18-6.24 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, <i>J</i> =12.30 Hz, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.21 (br. d, <i>J</i> =1.20 Hz, 3H), 2.29-2.43 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₄ (M+H) ⁺ 409.2127, 실측치 409.2119.
30-2	(±)-4-(5-히드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 (부분입체이성질체-1)	
	 부분입체이성질체-1	중간체 4-5 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7.99 (br. d, <i>J</i> =8.15 Hz, 2H), 7.63 (br. d, <i>J</i> =8.15 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> =3.11 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> =3.11 Hz, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58-3.79 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.44-2.66 (m, 1H), 2.15 (br. d, <i>J</i> =11.50 Hz, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.50-1.64 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₄ (M+H) ⁺ 395.1953, 실측치 395.1971.

[1399]

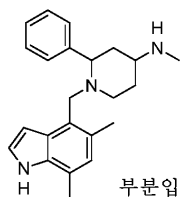
30-3	(±)-4-(5-히드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1<i>H</i>-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산 (부분입체이성질체-2)	
	 부분입체이성질체-2	중간체 4-6 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7.98 (br. d, <i>J</i> =8.30 Hz, 2H), 7.61 (br. d, <i>J</i> =7.90 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> =3.06 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> =3.06 Hz, 1H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (br. d, <i>J</i> =10.30 Hz, 1H), 3.37 (br. d, <i>J</i> =12.30 Hz, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (app. br. t, <i>J</i> =10.90 Hz, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.41-1.54 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₄ (M+H) ⁺ 395.1953, 실측치 395.1965.

[1400]

[1401]

실시예-31:

[1402] (±)-1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-N-메틸-2-페닐피페리딘-4-아민 (부분입체이성질체-1)



부분입체이성질체-1

[1403]

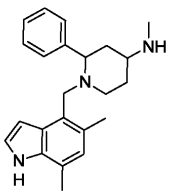
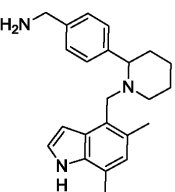
[1404] THF (5 mL) 중 (±)-벤질 (1-((5,7-디메틸-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)-2-페닐피페리딘-4-일)카르바메이트 (부분입체이성질체-1), 중간체 3-2-2 (100 mg, 0.161 mmol)의 용액에 LiAlH_4 (60 mg, 1.581 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 반응물을 H_2O (60 μL), 15% 수성 NaOH (60 μL), 및 H_2O (120 μL)로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 THF로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 이를 THF로 행구었다. 이어서, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-A)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)

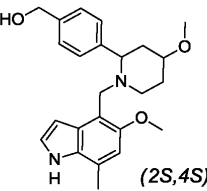
δ 7.53 (d, $J=7.30$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J=7.30, 7.80$ Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=12.13$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J=3.16, 11.49$ Hz, 1H), 3.29 (br. d, $J=12.10$ Hz, 1H), 2.79 - 2.83 (m, 1H), 2.58 - 2.65 (m, 1H), 2.42 - 2.47 (m, 1H), 2.39 (br. s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.96 - 2.06 (m, 1H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 1.68 - 1.77 (m, 2H); HRMS 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 348.2440, 실측치 348.2426.

[1405]

[1406] 하기 실시예를 적절한 출발 물질로부터 상기 실시예에 기재된 유사한 방법을 적용하여 합성하였다:

실시 예	화학 명칭	
	화학 구조	출발 물질
		NMR 및 HRMS
32-1	(±)-1-((5,7-디메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)- <i>N</i> -메틸-2-페닐피페리딘-4-아민 (부분임체이성질체-2)	
	 부분임체이성질체-2	중간체 3-2-3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (br. d, <i>J</i>=7.10 Hz, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i>=7.30, 8.10 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i>=3.15 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i>=3.15 Hz, 1H), 3.71 (d, <i>J</i>=12.13 Hz, 1H), 3.11 - 3.20 (m, 2H), 2.85 (td, <i>J</i>=3.35, 12.00 Hz, 1H), 2.50 - 2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 1H), 1.77 - 1.85 (m, 1H), 1.53 - 1.63 (m, 1H), 1.23 - 1.35 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₃H₃₀N₃ (M+H)⁺ 348.2440, 실측치 348.2430.
32-2	(±)- (4-(1-((5,7-디메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄아민	
		중간체 3-2-11 ¹H NMR (TFA 염, 400 MHz, D₂O) δ 7.64 (br. d, <i>J</i>=7.94 Hz, 2H), 7.55 (br. d, <i>J</i>=7.94 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i>=3.03 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.36 - 4.42 (m, 1H), 4.24 (d, <i>J</i>=13.40 Hz, 1H), 4.12 - 4.18 (m, 3H), 3.34 (br. d, <i>J</i>=12.10 Hz, 1H), 3.14 - 3.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.98 - 2.11 (m, 5H), 1.72 - 1.89 (m, 2H), 1.50 - 1.68 (m, 2H); HRMS 계산치 C₂₃H₃₀N₃ (M+H)⁺ 348.2434, 실측치 348.2434.

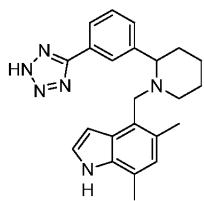
[1407]

32-3	(4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올	
	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)	실시예-21b ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.79 (br. d, <i>J</i>=8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, <i>J</i>=7.90 Hz, 2H), 7.19 (app. t, <i>J</i>=2.81 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i>=2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, <i>J</i>=11.92 Hz, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, <i>J</i>=11.92 Hz, 1H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 2H), 1.45 - 1.55 (m, 1H); HRMS 계산치 C₂₇H₃₆N₃O₄ (M+H)⁺ 466.2706, 실측치 466.2696.

[1408]

[1409] 실시예-33:

[1410] (±)-4-((2-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌



[1411]

[1412] DMF (1.5 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-((2-(3-시아노페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5,7-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 4-7 (130 mg, 0.293 mmol), NaN₃ (58 mg, 0.88 mmol) 및 CdCl₂ (11 mg, 0.06 mmol)의 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O (2회), 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-A)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (HCl 염,

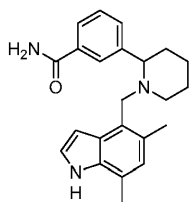
400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 - 8.31 (m, 2H), 7.54 - 7.74 (m, 2H), 7.25 (d, J=2.78 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (br. s., 1H), 4.53 (br. d, J=10.10 Hz, 1H), 4.38 (d, J=13.40 Hz, 1H), 4.30 (d, J=13.40 Hz, 1H), 3.54 (br. d, J=11.90 Hz, 1H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, J=13.40 Hz, 1H), 2.09 (br. s., 3H), 1.96 - 2.04 (m, 1H), 1.72 - 1.96 (m, 3H); HRMS 계산치

C₂₃H₂₇N₆ (M+H)⁺ 385.2141, 실측치 385.2142.

[1413]

[1414] 실시예-34:

[1415] (±)-3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드



[1416]

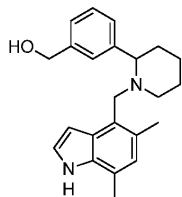
[1417] MeOH (10 mL) 중 (±)-메틸 3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 4-8 (80 mg, 0.212 mmol), CaCl₂ (100 mg, 0.901 mmol), 및 NH₄OH (33%, 10 mL)의 혼합물을 80℃에서 약 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 H₂O (2회), 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (HC-A)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.74 (br. d, J=7.60 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.60, 7.80 Hz, 1H), 7.14 (d, J=3.28 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (d, J=3.20 Hz, 1H), 3.68 (d, J=12.13 Hz, 1H), 3.14 - 3.25 (m, J=11.40 Hz, 2H), 2.87 (d, J=11.62 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.16 - 2.28 (m, 3H), 1.93 - 2.15 (m, 1H), 1.65 - 1.89 (m, 3H), 1.34 - 1.63 (m, 3H); HRMS 계산치 C₂₃H₂₈N₃O (M+H)⁺ 362.2232, 실측치 362.2223.

[1418]

[1419] 실시예-35:

[1420] (±)-(3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)메탄올



[1421]

[1422] THF/MeOH (10 mL/5 mL) 중 (±)-메틸 3-(1-((5,7-디메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트, 중간체 4-8 (230 mg, 0.611 mmol) 및 NaBH₄ (200 mg, 5.29 mmol)의 혼합물을 환류 조건 하에 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 부분적으로 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (HC-A)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

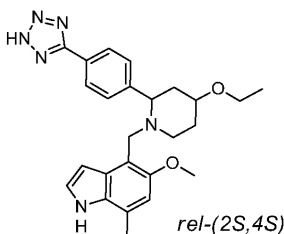
¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 10.82 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.37 (br. d, *J*=7.60 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=7.30, 7.60 Hz, 1H), 7.22 (br. d, *J*=7.60 Hz, 1H), 7.20 (br. dd, *J*=2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (dd, *J*=2.02, 2.80 Hz, 1H), 5.18 (t, *J*=5.81 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 3.59 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 2H), 2.57 - 2.66 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 1.54 - 1.75 (m, 3H), 1.46 (br. d, *J*=8.30 Hz, 1H), 1.26 - 1.41 (m, 2H); HRMS 계산치 C₂₃H₂₉N₂O (M+H)⁺ 349.2280, 실측치 349.2276.

[1423]

[1424] 실시예-36:

[1425] (±)-(4-(rel-(2S,4S)-(2-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-4-에톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌:



[1426]

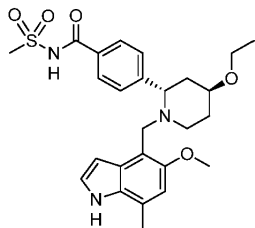
[1427] DMF (1 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-(rel-(2S,4S)-(2-(4-시아노페닐)-4-에톡시피페리딘-1-일)메틸)-5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 5-3-3a (50 mg, 0.099 mmol)의 용액에 NaN₃ (30 mg, 0.461 mmol)에 이어서 포스포몰리브데넘산 수화물 (CAS: 51429-74-4, 30 mg, 0.099 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 110℃에서 3일 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 이를 EtOAc/MeOH (약 4/1)로 행구었다. 이어서, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.11 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.68 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.36 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.15 - 4.26 (m, 1H), 3.91 - 4.01 (m, 2H), 3.60 - 3.71 (m, 5H), 3.14 - 3.41 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.19 - 2.35 (m, 2H), 1.86 - 2.12 (m, 2H), 1.29 (t, *J*=6.82 Hz, 3H); HRMS 계산치 C₂₅H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺ 447.2508, 실측치 447.2489.

[1428]

[1429] 실시예-37:

[1430] (+)-4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-(메틸술폰닐)벤즈아미드



[1431]

[1432] DMF (1 mL) 중 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산, 실시예-26a (98 mg, 0.232 mmol)의 용액에 메탄술폰아미드 (33.1 mg, 0.348 mmol) 및 HATU (97 mg, 0.255 mmol)에 이어서 Et₃N (0.097 mL, 0.696 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물에 추가량의 메탄술폰아미드 (20 mg, 0.21 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH /H₂O (약 1/1)로 켄칭하고, 이를 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1433]

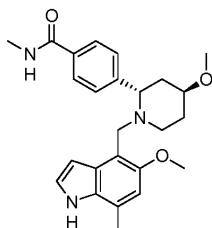
[1434]

[1435]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H); HRMS 계산치 C₂₆H₃₄N₃O₅S (M+H)⁺ 500.2219, 실측치 500.2207.

실시예-38:

4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)-N-메틸벤즈아미드



[1436]

[1437]

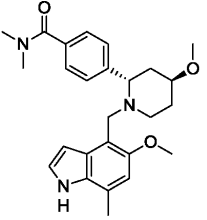
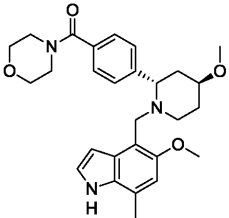
DMF (0.5 mL) 중 4-(4-메톡시-1-((2S,4S)-(5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산, 실시예-21b (30 mg, 0.073 mmol) 및 메틸아민 (THF 중, 100 μL, 0.2 mmol)의 용액에 DMF (0.5 mL) 중 EDC-HCl (20 mg, 0.104 mmol) 및 HOAt (10 mg, 0.073 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 13시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 추가량의 EDC-HCl (20 mg, 0.104 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O로 켄칭하였다. 혼합물을 RP-HPLC (HC-B)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.78 (d, J=8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J=8.10 Hz, 2H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J=2.10, 3.10 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J=11.98 Hz, 1H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J=11.98 Hz, 1H), 2.85 (d, J=4.77 Hz, 3H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.44 - 1.55 (m, 1H) HRMS 계산치 C₂₅H₃₂N₃O₃ (M+H)⁺ 422.2444, 실측치 422.2430.

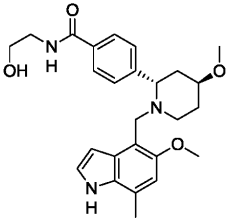
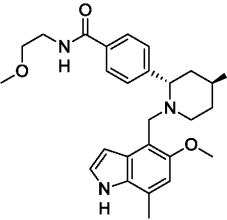
[1438]

[1439]

하기 실시예를 적절한 출발 물질로부터 상기 실시예에 기재된 유사한 방법을 적용하여 합성하였다:

실시예	화학 명칭	
	화학 구조	출발 물질
		NMR; HRMS
39-1	4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)- <i>N,N</i> -디메틸벤즈아미드	
		실시예-21b 및 디메틸아민
		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.60 (br. d, <i>J</i> =7.90 Hz, 2H), 7.39 (br. d, <i>J</i> =8.40 Hz, 2H), 7.19 (dd, <i>J</i> =2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> =2.08, 3.06 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (d, <i>J</i> =12.23 Hz, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.25 (d, <i>J</i> =11.40 Hz, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 6H), 2.48 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 - 2.38 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 3H), 1.46 - 1.56 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₆ H ₃₄ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ 436.2600, 실측치 436.2589.
39-2	(4-((2S,4S)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)(모르폴리노)메탄론	
		실시예-21b 및 모르폴린
		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 9.07 (br. s., 1H), 7.61 (br. d, <i>J</i> =7.80 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> =2.81, 2.93 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.50 - 6.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.31 - 3.70 (m, 11H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (d, <i>J</i> =11.70 Hz, 1H), 2.48 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 2H), 1.45 - 1.56 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₈ H ₃₆ N ₃ O ₄ (M+H) ⁺ 478.2706, 실측치 478.2696.

[1440]

39-3	<i>N</i> -(2-히드록시에틸)-4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤즈아미드	
		실시예-21b 및 2-에탄올아민 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 9.06 (br. s., 1H), 7.82 (br. d, <i>J</i> =8.60 Hz, 2H), 7.64 (br. d, <i>J</i> =8.10 Hz, 2H), 7.20 (app. t, <i>J</i> =2.81 Hz, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> =2.10, 3.20 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 - 3.66 (m, 3H), 3.41 - 3.52 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, <i>J</i> =12.00 Hz, 1H), 3.10 - 3.17 (m, 1H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 1.87 - 1.90 (m, 1H), 1.66 - 1.80 (m, 2H), 1.44 - 1.56 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₆ H ₃₄ N ₃ O ₄ (M+H) ⁺ 452.2549, 실측치 452.2532.
	39-4	4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1 <i>H</i> -인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)- <i>N</i> -(2-메톡시에틸)벤즈아미드 
		실시예-21b 및 2-메톡시에틸아민 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.79 (br. d, <i>J</i> =8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, <i>J</i> =7.90 Hz, 2H), 7.19 (app. t, <i>J</i> =2.81 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> =2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, <i>J</i> =11.92 Hz, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, <i>J</i> =11.92 Hz, 1H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 2H), 1.45 - 1.55 (m, 1H); HRMS 계산치 C ₂₇ H ₃₆ N ₃ O ₄ (M+H) ⁺ 466.2706, 실측치 466.2696.

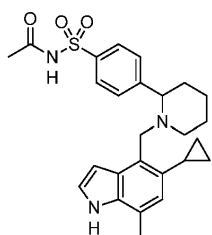
[1441]

[1442]

실시예-40:

[1443]

(±)-*N*-((4-(1-((5-시클로프로필-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)페닐)술포닐)아세트아미드



[1444]

[1445]

표제 화합물을 (±)-*tert*-부틸 4-((2-(4-(*N*-아세틸술포아모일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-5-시클로프로필-7-메틸-1*H*-인돌-1-카르복실레이트, 중간체 3-2-26으로부터 실시예-22의 제조와 유사하게 합성하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 10.55 (br. s., 1H), 9.98 (br. s., 1H), 8.01 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.24 (app. t, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*=2.0, 3.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.84 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.43 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J*=3.0, 10.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 1H), 0.76 - 0.69 (m, 1H), 0.62 - 0.54 (m, 1H), 0.20 - 0.12 (m, 1H). HRMS 계산치 C₂₆H₃₂N₃O₃S (M+H)⁺ 466.2159, 실측치 466.2140.

[1446]

[1447] 실시예-41:

[1448] 에틸 4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조에이트

[1449]

[1450] EtOH의 용액 (200 mL)에 AcCl (2.0 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 용액에 (+)-4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산, 실시예-20a (300 mg, 0.764 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 환류 조건 하에 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 에 의해 염기성이 되게 한 다음, 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 100:0에서 40:60)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1451]

[1452] 실시예-42:

[1453] 에틸 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조에이트

[1454]

[1455] 표제 화합물을 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산, 실시예-26c로부터 출발하여 실시예 41에 기재된 바와 유사하게 합성하였다.

[1456]

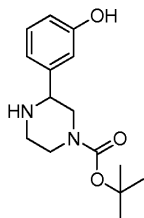
[1457] 생물학적 실시예 1: 인간 보체 인자 B ELISA 검정

[1458] 정제된 코브라 독 인자 (1 μM), 재조합 인간 보체 인자 B (드로소필라 세포에서 발현시키고, 표준 방법을 사용하여 정제함) 및 인간 보체 인자 D (이. 콜라이(E. Coli)에서 발현시키고, 재폴딩시키고, 표준 방법을 사용하여 정제함)로부터 CVF-Bb 복합체를 제조하였다. 3 nM 농도의 CVF-Bb 복합체를 실온에서 1시간 동안 10 mM MgCl_2 및 0.05% (w/v) CHAPS를 함유하는 PBS pH 7.4 중에서 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 혈

장으로부터 정제한 인간 보체 C3 기질을 1 μ M의 최종 농도로 첨가하였다. 실온에서 1시간 인큐베이션 후에, 농축 판-프로테아제 억제제의 카테일을 첨가하여 효소 반응을 중지시켰다. 반응의 생성물, C3a를 효소-연결된-면역흡착제 검정에 의해 정량화하였다. IC₅₀ 값은 시험 화합물 농도의 함수로서 CVF-Bb 활성의 억제 백분율로부터 계산하였다.

[1459] 생물학적 실시예 2: 인간 보체 인자 B TR-FRET 검정

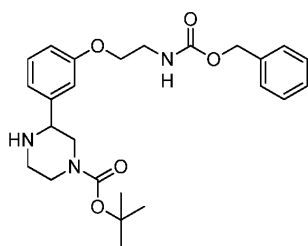
[1460] 생물학적 실시예 2.1. (+) 또는 (-)-tert-부틸 3-(3-히드록시페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[1461]

[1462] (±)-tert-부틸 3-(3-히드록시페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (CAS: 889956-76-7)의 거울상이성질체의 분해를 헵탄/EtOAc/MeOH 90/5/5 + 0.1 디에틸아민과 함께 키랄팩 AD 칼럼을 사용한 키랄 HPLC에 의해 달성하여, (+) 또는 (-)-tert-부틸 3-(3-히드록시페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (t_r = 9.7분) 및 (-) 또는 (+)-tert-부틸 3-(3-히드록시페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (t_r = 15.7분)를 수득하였다.

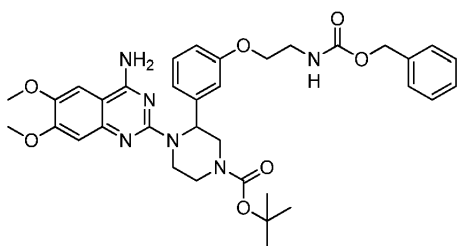
[1463] 생물학적 실시예 2.2. (+) 또는 (-)-tert-부틸 3-(3-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[1464]

[1465] (+) 또는 (-)-tert-부틸 3-(3-히드록시페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (t_r = 9.7분) (생물학적 실시예 2.1) (300 mg, 1.078 mmol) 및 벤질 2-히드록시에틸카르바메이트 (210 mg, 1.078 mmol)를 THF (10 ml) 중에 용해시켰다. 트리부틸포스핀 (0.404 ml, 1.617 mmol)을 첨가하고, 0°C로 냉각시킨 후에, 톨루엔 중 DEAD 40% (0.640 ml, 1.617 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음 실온에서 약 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃으로 회석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 AcOEt로 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (마슈레-나겔 뉴클레오실 (Macherey-Nagel Nucleosil) 100-10 C18, CH₃CN/H₂O (0.1% TFA))에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 455.2 (M+H).

[1466] 생물학적 실시예 2.3. (+) 또는 (-)-tert-부틸 4-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)-3-(3-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트



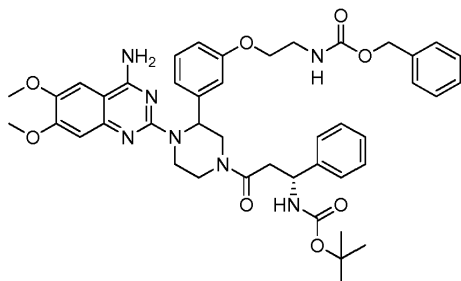
[1467]

[1468] 이소아밀 알콜 (5 ml) 중 2-클로로-6,7-디메톡시퀴나졸린-4-아민 (CAS: 23680-84-4) (105 mg, 0.439 mmol) 및

(+) 또는 (-)-tert-부틸 3-(3-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.220 mmol)의 용액을 135℃에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (마슈레-나겔 뉴클레오실® 100-10 C18, CH₃CN/H₂O (0.1% TFA))에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 659.2 (M+H).

[1469]

생물학적 실시예 2.4. (+) 또는 (-)-tert-부틸 ((1R)-3-(4-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)-3-(3-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에톡시)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소-1-페닐프로필)카르바메이트



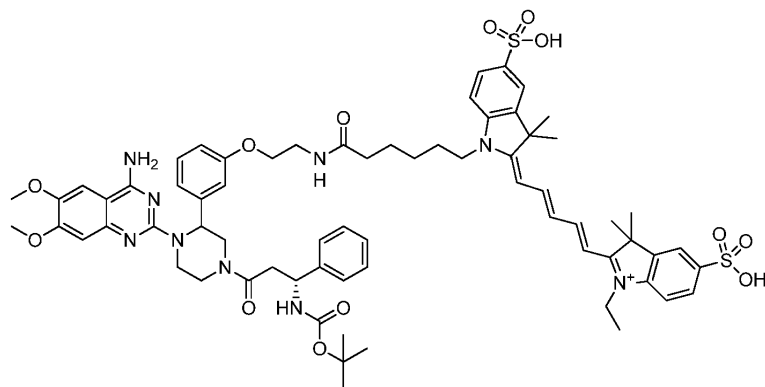
[1470]

[1471]

(+) 또는 (-)-tert-부틸 4-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)-3-(3-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.078 mmol)를 디옥산 중 4N HCl (5 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 생성된 잔류물을 DMF (3 ml) 중에 용해시키고, (R)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로판산 (21.0 mg, 0.079 mmol), DIPEA (0.041 ml, 0.238 mmol) 및 HATU (60.2 mg, 0.158 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선파이어™ 정제용 C18 OBD, CH₃CN/H₂O (0.1% TFA))에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 806.2 (M+H).

[1472]

생물학적 실시예 2.5. (+) 또는 (-)-2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)-4-((R)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로판노일)피페라진-2-일)페녹시)에틸)아미노)-6-옥소헥실)-3,3-디메틸-5-술포인돌린-2-일리덴)펜타-1,3-디엔-1-일)-1-에틸-3,3-디메틸-5-술포-3H-인돌-1-옴



[1473]

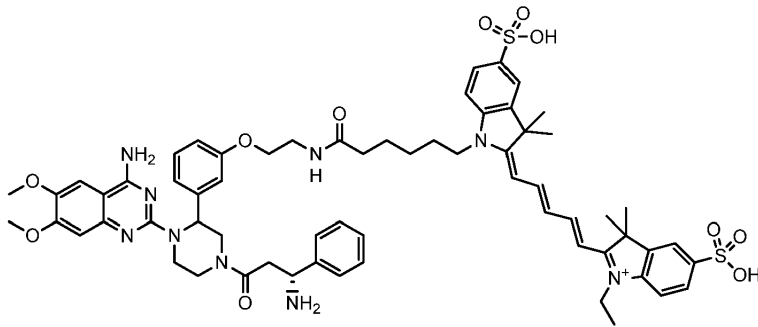
[1474]

(+) 또는 (-)-tert-부틸 ((1R)-3-(4-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)-3-(3-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에톡시)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소-1-페닐프로필)카르바메이트 (17 mg, 0.021 mmol)를 EtOH (5 ml) 중에 용해시키고, Pd/C (2.24 mg, 2.109 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 H₂ 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 DMF (2 ml) 중에 용해시키고, 2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-6-옥소헥실)-3,3-디메틸-5-술포인돌린-2-일리덴)펜타-1,3-디엔-1-일)-1-에틸-3,3-디메틸-3H-인돌-1-옴-5-술포네이트 (Cy-5, CAS: 146368-14-1) (13.32 mg, 0.020 mmol), DIPEA (0.018 ml, 0.101 mmol) 및 HATU (15.40 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시키고, 정제용 HPLC (마슈레-나겔 뉴클레오실® 100-10 C18, CH₃CN/H₂O (0.1% TFA))에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 656.1 (M/2).

[1475]

생물학적 실시예 2.6. (+) 또는 (-)-2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((R)-3-아미노-3-페닐프로판노일)-1-(4-

아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)피페라진-2-일)페녹시)에틸)아미노)-6-옥소헥실)-3,3-디메틸-5-술포인돌린-2-일리텐)펜타-1,3-디엔-1-일)-1-에틸-3,3-디메틸-5-술포-3H-인돌-1-움



[1476]

[1477]

(+) 또는 (-)-2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)-4-((R)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로파노일)피페라진-2-일)페녹시)에틸)아미노)-6-옥소헥실)-3,3-디메틸-5-술포인돌린-2-일리텐)펜타-1,3-디엔-1-일)-1-에틸-3,3-디메틸-5-술포-3H-인돌-1-움 (4 mg, 3.05 μ mol)을 디옥산 중 4N HCl (3 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (워터스 선파이어™ C18 OBD, CH₃CN/H₂O (0.1% TFA))에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 분획을 합하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 최소량의 CH₃CN 중에 용해시키고, 1M 수성 HCl 용액 (3 ml, 3.00 mmol)을 첨가하였다. 이어서 혼합물을 증발시켜 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득하였다.

¹H NMR (HCl 염, 400 MHz, CD₃OD) δ

8.30 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.1, 37 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.37-7.47 (m, 5 H), 7.07-7.28 (m, 4 H), 6.86-6.95 (m, 3 H), 6.68 (t, J = 12.5 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 4.5, 18.4 Hz, 1 H), 6.31 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 5.95 (br. s, 1 H), 4.76-4.84 (m, 1 H), 4.68-4.71 (m, 1 H), 4.46-4.57 (m, 1 H), 4.18-4.31 (m, 3 H), 4.05-4.11 (m, 3 H), 3.80-4.00 (m, 8 H), 3.41-3.60 (m, 3 H), 3.06-3.09 (m, 2 H), 2.84 (dd, J = 3.8, 22.5 Hz, 1 H), 2.12-2.22 (m, 2 H), 1.75-1.86 (m, 2 H), 1.73 (s, 6 H), 1.70 (s, 6 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.29-1.37 (m, 2 H). UPLC-MS (ESI+) m/z 606.1 (M/2);

[1478]

[1479]

기기: 워터스 UPLC 액쿼티; 칼럼: 액쿼티 HSS T3 1.8 μ m 2.1x50mm, 50°C, 용리액 A: 물 + 0.05 % HCOOH + 3.75 mM 아세트산암모늄, B: CH₃CN + 0.04 % HCOOH, 구배: 1.4분 내 5에서 98% B, 유량: 1.0 ml/분; 체류 시간: 0.64분.

[1480]

생물학적 실시예 2.7. 비오틴으로 표지된 재조합 인간 인자 B (드로소필라 세포에서 발현시키고, 표준 방법을 사용하여 정제함) (10 nM), 유로핀-표지된 스트렙타비딘 (5 nM), 및 (+) 또는 (-)-2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((R)-3-아미노-3-페닐프로파노일)-1-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)피페라진-2-일)페녹시)에틸)아미노)-6-옥소헥실)-3,3-디메틸-5-술포인돌린-2-일리텐)펜타-1,3-디엔-1-일)-1-에틸-3,3-디메틸-5-술포-3H-인돌-1-움 (생물학적 실시예 2.6, 생물학적 실시예 1의 검정을 사용하여 시험한 경우에 인자 B에 대해 240 nM 활성) (75 nM)을 실온에서 최대 2시간 동안 20mM 트리스/HCl, pH 7.4, 0.005% (v/v) 트윈(Tween)20 중에서 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다.

[1481]

표지 및 비표지 인자 B 리간드 사이의 경쟁과 관련된 형광 강도에서의 시간-게이팅 감소를 337 nm에서 여기 후 70 μ s에 마이크로플레이트 분광형광계를 사용하여 620 nm 및 665 nm 둘 다에서 기록하였다. IC₅₀ 값은 시험 화합물 농도의 함수로서 보체 인자 B-(+) 또는 (-)-2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((R)-3-아미노-3-페닐프로파노일)-1-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)피페라진-2-일)페녹시)에틸)아미노)-6-옥소헥실)-3,3-디메틸-5-술포인돌린-2-일리텐)펜타-1,3-디엔-1-일)-1-에틸-3,3-디메틸-5-술포-3H-인돌-1-움 (생물학적 실시예 2.6, 생물학적 실시예 1의 검정을 사용하여 시험한 경우에 인자 B에 대해 240 nM 활성) 대체의 역제의 백분율로부터 계산하였다.

[1482]

본 발명의 화합물은 인자 B 억제에 대해 활성이다. 표 1의 데이터는 생물학적 실시예 2의 검정을 사용하여 수집하였다.

[1483] <표 1>

실시예 번호	IC ₅₀ (μM)	실시예 번호	IC ₅₀ (μM)
실시예-1	>100	실시예-17-24	0.035
실시예-2b (+)	>100	실시예-17-25	0.045
실시예-2b (-)	7.9	실시예-17-26	4.6
실시예-3	6	실시예-17-27	>100
실시예-4b (+)	67	실시예-17-28	0.16
실시예-4b (-)	0.72	실시예-18	2.8
실시예-5-1	7.2	실시예-19	>100
실시예-5-2	7.9	실시예-20a	0.009
실시예-5-3	2.6	실시예-20b	0.29
실시예-5-4	0.18	실시예-21a	0.019
실시예-5-5	3.5	실시예-21b	0.65
실시예-5-6	0.66	실시예-22-1a	0.019
실시예-5-7	8.3	실시예-22-1b	1.8
실시예-5-8	24	실시예-22-2a	2.2
실시예-5-9	7.1	실시예-22-2b	0.013
실시예-5-10	1.5	실시예-23a	>100
실시예-5-11	1.3	실시예-23b	1.8
실시예-5-12	0.037	실시예-24	8.7
실시예-6	14	실시예-25a	15
실시예-7	9.4	실시예-25b	0.047
실시예-8	0.71	실시예-26a	0.01
실시예-9-1	2	실시예-26b	1.1
실시예-9-2	0.64	실시예-27-1a	3.7
실시예-10	11	실시예-27-1b	0.022

[1484]

실시예 번호	IC ₅₀ (μM)	실시예 번호	IC ₅₀ (μM)
실시예-11	0.23	실시예-27-2a	0.015
실시예-12	2.3	실시예-27-2b	16
실시예-13	0.14	실시예-27-3a	0.014
실시예-14a	1.7	실시예-27-3b	0.74
실시예-15	8.7	실시예-27-4a	0.009
실시예-16	0.03	실시예-27-4b	1.7
실시예-17-1	0.019	실시예-28	1.5
실시예-17-2	0.12	실시예-29	33
실시예-17-3	0.038	실시예-30-1	3.4
실시예-17-4	0.087	실시예-30-2	8.2
실시예-17-5	0.03	실시예-30-3	1.3
실시예-17-6	6.6	실시예-30-1	3.4
실시예-17-7	4.5	실시예-30-2	8.2
실시예-17-8	0.07	실시예-30-3	1.3
실시예-17-9	5	실시예-31	6.8
실시예-17-10	0.1	실시예-32-1	36
실시예-17-11	0.015	실시예-32-2	36
실시예-17-12	0.45	실시예-32-3	0.34
실시예-17-13	0.063	실시예-33	1.2
실시예-17-14	1.8	실시예-34	2.9
실시예-17-15	0.023	실시예-35	2.7
실시예-17-16	1.9	실시예-36	0.02
실시예-17-17	2.1	실시예-37	0.022
실시예-17-18	0.027	실시예-38	0.13
실시예-17-19	29	실시예-39-1	1.7

[1485]

실시예 번호	IC ₅₀ (μM)	실시예 번호	IC ₅₀ (μM)
실시예-17-20	2.8	실시예-39-2	1.8
실시예-17-21	0.84	실시예-39-3	0.28
실시예-17-22	0.1	실시예-39-4	0.3
실시예-17-23	1.7	실시예-40	0.055
실시예-17-29	0.011	실시예-41	0.165
실시예-17-30	0.013	실시예-42	0.24

[1486]

[1487]

본 페이지의 나머지는 의도적으로 블랭크로 남겨짐