

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0102646
(43) 공개일자 2010년09월24일

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7015232

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년12월11일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년07월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/086388

(87) 국제공개번호 WO 2009/076512
국제공개일자 2009년06월18일

(30) 우선권주장
61/012,819 2007년12월11일 미국(US)
61/036,675 2008년03월14일 미국(US)

(71) 출원인
가부시키가이샤 사이토파스파인더
일본국 도쿄 고토쿠 기바 6-4-2 기바 KI빌딩 4층

(72) 발명자
벤-지브, 에프라트
이스라엘 라마트 간 하예트지라 스트리트 3
첸, 동글리
미국 02135 매사추세츠주 브라이턴 커먼웰스 애비뉴 2031 #14
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김성완, 이석재, 장수길

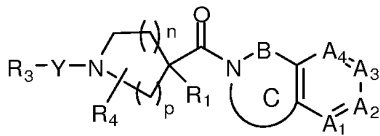
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 카르복스아미드 화합물 및 케모카인 수용체 길항제로서의 이의 용도

(57) 요약

케모카인 CCR2 수용체의 길항제로서 작용하는 케모카인 수용체 길항제, 특히, 화학식 I-A의 화합물 (제약 조성물 포함) 및 단핵구 축적, 림프구 축적 또는 백혈구 축적과 연관된 질환의 치료 또는 예방을 위한 이의 용도가 본원에 기재된다:

[화학식 I-A]



(72) 발명자

피치만, 메라브

이스라엘 71700 모디인 아드모니트 스트리트 8

고쉬, 쇼미어

미국 02446 매사추세츠주 브록클린 시월 애비뉴 134

콰르너, 슈데피

미국 02155 매사추세츠주 메드포드 알링턴 스트리트 231

린, 지안

미국 01730 매사추세츠주 월폴 루이스 드라이브 6

마란츠, 야엘

이스라엘 99788 크라프 쉬무엘 포브 263

멜렌데즈, 로사

미국 01801 매사추세츠주 우번 킴볼 코트 1 아파트먼트 306

모한티, 프라디움나

미국 01801 매사추세츠주 우번 밀 스트리트 50 아파트먼트 #4

샤참, 샤론

미국 02467 매사추세츠주 체스트넛 힐 하이 록 테라스 16

장, 자오다

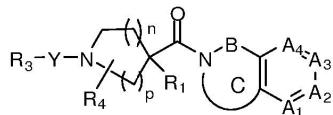
미국 01810 매사추세츠주 앤도버 인우드 레인 4

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I-A의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염:

[화학식 I-A]

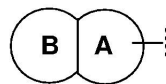


상기 식에서,

R₁은 수소; 알킬, 알콕시알킬, 알콕시페닐, 알킬티오알킬, 알킬아미노, -SO₂(알킬), C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬이고, 이의 각각은 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기로 임의로 치환되거나; 또는 R₁은 임의로 치환된 (C₁-C₆알킬렌)-R_{1a}이고, 여기서 R_{1a}는 C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이의 각각은 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기로 임의로 치환되고;

Y는 직접 결합이거나 또는 CO, SO₂, -N(H)CO, -N(H)SO₂, C(=NH), C₁₋₄ 알킬렌, C₂₋₄ 알케닐렌, C₂₋₄ 알키닐렌, C₃₋₆ 시클로알킬렌, 아릴렌, 헤테로시클로알킬렌, 헤테로아릴렌, -C(O)알킬렌, -N(H)C(O)알킬렌 또는 -O-알킬렌이고, 이의 각각은 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

R₃은 수소; 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 -N(R₆)(R₇)이고, 이의



각각은 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기로 임의로 치환되거나; 또는 R₃은 이고, 이는 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 융합된 방향족 또는 부분 방향족 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리이고;

R₄는 수소; 할로; C₁₋₈ 알킬, 알케닐 또는 알키닐 (산소 또는 황이 임의로 개재됨); 시클로알킬; 알콕시; 아릴알콕시; 또는 헤테로아릴알콕시이고;

R₅는, 존재하는 경우, 각 경우 독립적으로 수소, 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 알콕시, -CO₂H, -CO₂C₁₋₃알킬, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 옥소, -CF₃, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CH₂F, -O-아릴, -N(H)알킬, -N(H)SO₂-알킬, -N(H)C(O)알킬, -SO₂N(H)알킬, -SO₂N(알킬)C(O)알킬 또는 -C(O)N(H)SO₂알킬을 나타내고;

R₆은 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R₇은 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

p는 1 또는 2이고;

A₁, A₂, A₃ 및 A₄는 독립적으로 N 또는 C-R₅이되, 단, A₁, A₂, A₃ 및 A₄ 중 적어도 둘은 C-R₅이고;



은 0, S, SO, SO₂, N-H, N-알킬 및 N-CO-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 5, 6 또는 7-원 모노 또는 바이시클릭 고리이고, 여기서 B는 C₁-C₂알킬렌 또는 C₂-C₄알케닐렌이고, 고리는 1 또는 2개의 할로, 메틸 또는 에틸 기로 임의로 치환되거나, 또는 같은 자리 치환되어 시클로프로필 고리를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 이 수소; 알킬, 알콕시알킬, 알콕시- CHF_2 , 알콕시- CH_2F , 알콕시- CF_3 , C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬렌})\text{-R}_{1a}$ 이고; 여기서 R_{1a} 가 C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이의 각각은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R_5 치환기로 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 3



제1항에 있어서, R_1 이 $(\text{C}_3\text{알킬})_z$ 이고, 여기서

z 는 1, 2 또는 3이고;

y 는 1, 2, 3 또는 4이고;

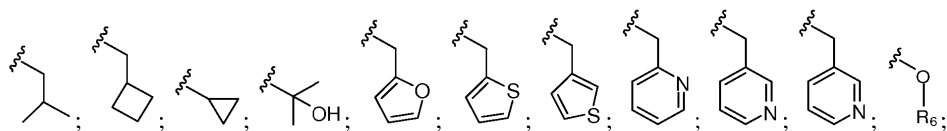
x 는 0, NH, CH_2 , CF_2 또는 $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{알킬})$ 인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R_1 이 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{CH}_2\text{-O-CF}_3$, $\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH-(CH}_3)_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{-CN}$ 인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R_1 이 메틸; ;



또는 이고; 여기서 R_7 및 R_8 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 취하여져 임의로 치환된 3, 4, 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있고, 이중 어느 것은 탄소 상에서 1, 2 또는 3개의 R_5 로 임의로 치환될 수 있거나, 또는

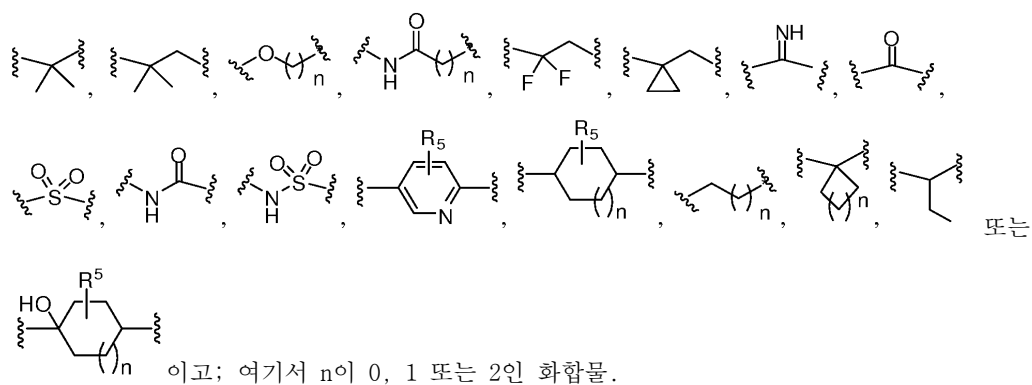
R_6 이 각 경우 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고;

R_7 이 각 경우 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬을 나타내고;

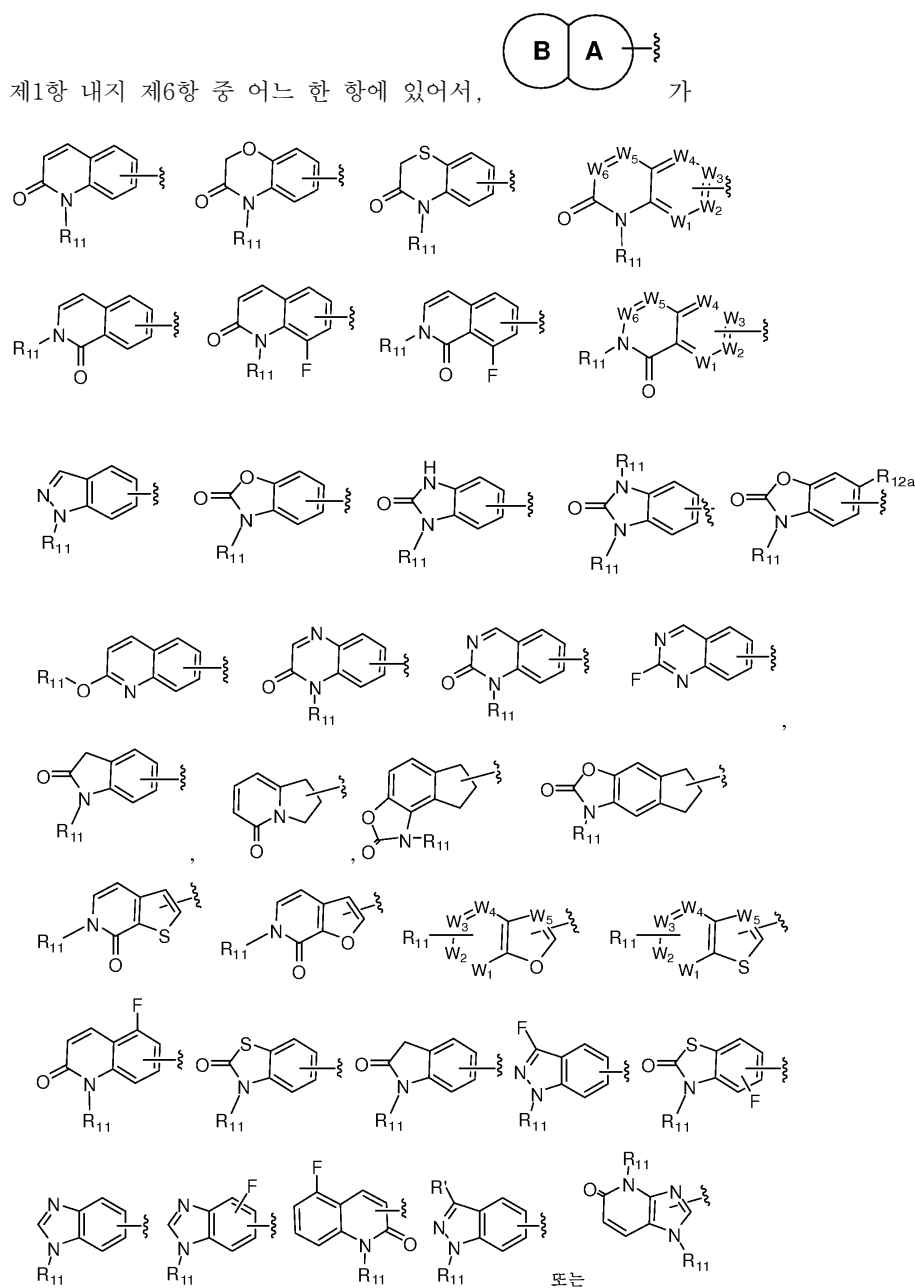
R_8 이 알킬, 지환족, 방향족, 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 기인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Y 가 CH_2 , , ,



청구항 7



여기서 W_1, W_2, W_3, W_4 또는 W_5 는 독립적으로 C, N, C=O, C-OH, C-OR₁₀ 또는 C-R₁₀이고;

R₁₀은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₅ 알킬티오, C₁₋₅ 알콕시, 할로젠, 히드록실, 시아노, 할로젠-치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 할

로젠-치환된 C₁₋₅ 알콕시이고;

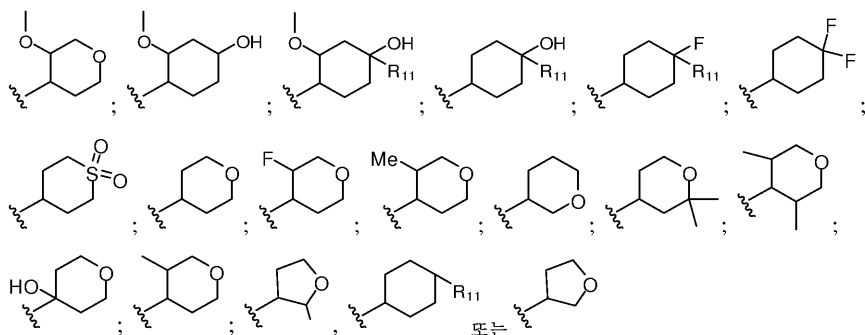
R₁₁은 각 경우 독립적으로 수소이거나 또는 C₁₋₆ 알킬, (C₁₋₆알킬렌)시클로알킬, 아랄킬, 헤테로아랄킬이고, 이중 어느 것은 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C₁₋₃알콕시, -CO₂H, -CO₂C₁₋₃알킬, 시아노, 아틸, 헤테로아틸, -CF₃, -O-CF₃, -O-CH₂F 또는 -O-CHF₂로 임의로 치환될 수 있고;

R_{12a}는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

R'는 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R₃이



이고; 여기서, R₁₁은 수소이거나 또는 C₁₋₆ 알킬, 시클로알킬, 헤테로아틸, (C₁₋₆알킬렌)시클로알킬, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬이고, 이중 어느 것은 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C₁₋₃알콕시, -CO₂H, -CO₂C₁₋₃알킬, 시아노, 아틸, 헤테로아틸, -CF₃, -O-CF₃, -O-CH₂F 또는 -O-CHF₂로 임의로 치환될 수 있는 화합물.

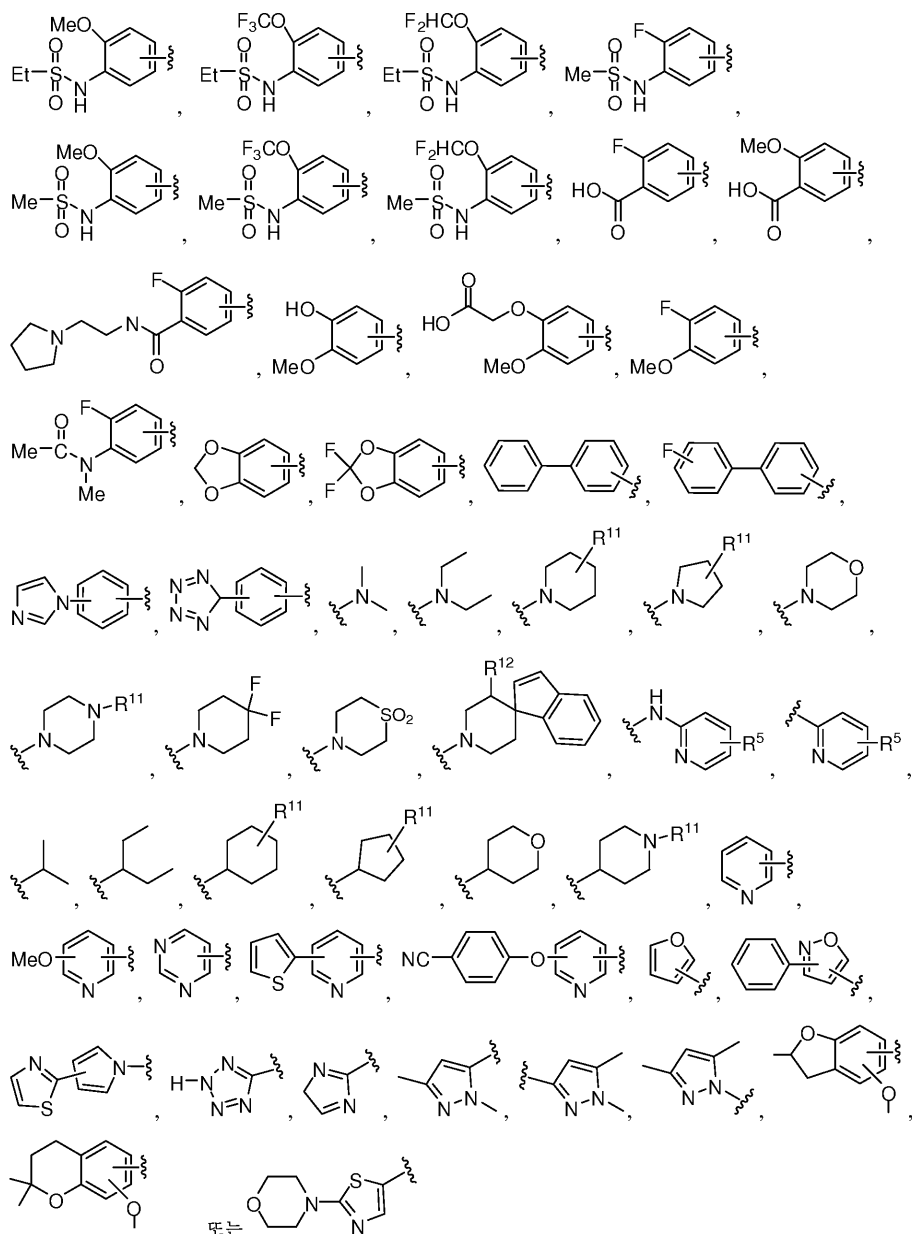
청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R₃이 $m \left(R'' \right) - \text{C}_6\text{H}_4$ 이고, 여기서 m은 1, 2 또는 3이고; R''는 각 경우 독립적으로 히드록실, 할로, 알콕시, 할로알콕시, C₁₋₃ 알킬-S(O)₂-NH-, -CO₂H, C₁₋₃ 알킬-C(O)-NH-, 알킬-SO₂NHCO-, 아틸, 할로-치환된 아틸 또는 헤테로아틸을 나타내거나; 또는 인접한 탄소에 부착된 2개의 R''가 함

께 취하여져 를 형성하는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R₃이 ,

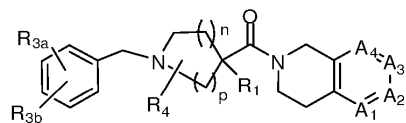


이고, 여기서 R_{11} 은 수소
 이거나 또는 C_{1-6} 알킬, (C_1 - C_6 알킬렌)시클로알킬, 아랄킬, 헤테로아랄킬이고, 이중 어느 것은 할로, 히드록시,
 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-3}$ 알킬, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2F$
 또는 $-O-CHF_2$ 로 임의로 치환될 수 있고; R^{12} 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬인 화합물.

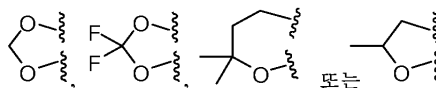
청구항 15

제1항에 있어서, 하기 화학식 I-A4의 화합물인 화합물:

[화학식 I-A4]



상기 식에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 시클로알킬, C₁₋₃

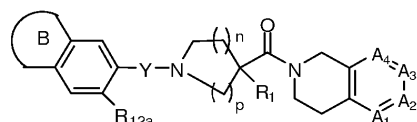


알콕시, 시아노 또는 -CF₃이거나; 또는 R_{3a} 및 R_{3b}가 함께 취하여져
를 형성한다.

청구항 16

제1항에 있어서, 하기 화학식 I-A5의 화합물인 화합물:

[화학식 I-A5]

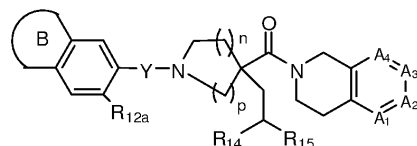


상기 식에서, 는 방향족 또는 부분 방향족 고리이고, 이는 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C₁₋₃알콕시, -CO₂H, -CO₂C₁₋₃알킬, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, -CF₃, -O-CF₃, -O-CH₂F, -O-CHF₂, -N(H)알킬, -N(H)SO₂-알킬, -N(H)C(O)알킬 및 -SO₂N(H)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의로 치환될 수 있고; R_{12a}는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 17

제1항에 있어서, 하기 화학식 I-A6의 화합물인 화합물:

[화학식 I-A6]

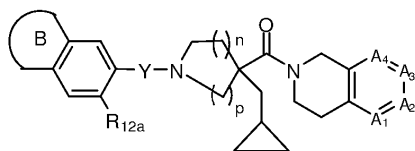


상기 식에서, R₁₄ 및 R₁₅는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬이거나, 또는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 취하여져, O, S, NH 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3, 4, 5 또는 6-원 고리를 형성하고, 상기 고리는 할로, 알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고; R_{12a}는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 18

제1항에 있어서, 하기 화학식 I-A7의 화합물인 화합물:

[화학식 I-A7]

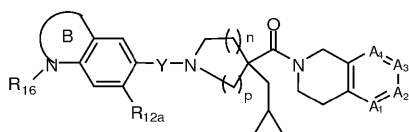


상기 식에서, R_{12a} 는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 19

제1항에 있어서, 하기 화학식 I-A8의 화합물인 화합물:

[화학식 I-A8]

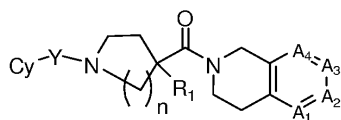


상기 식에서, R_{16} 은 H이거나, 또는 알킬, 시클로알킬, (C_1 - C_6 알킬렌)시클로알킬, 아랄킬, 헤테로아랄킬이고, 이 중 어느 것은 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-3}$ 알킬, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2F$ 또는 $-O-CHF_2$ 로 임의로 치환될 수 있고; R_{12a} 는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 20

제1항에 있어서, 하기 화학식 I-B1의 화합물인 화합물:

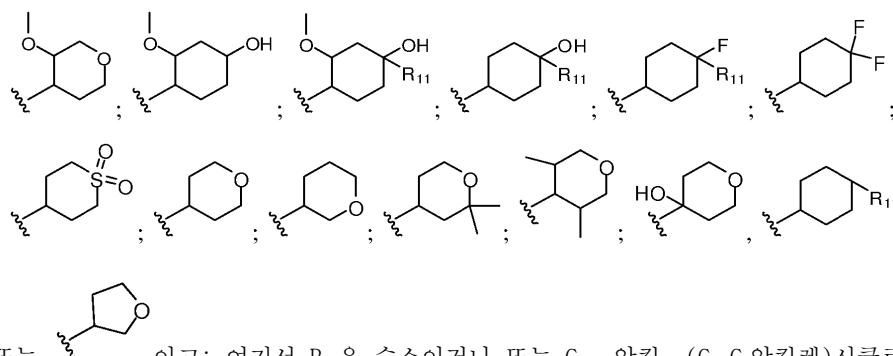
[화학식 I-B1]



상기 식에서, Cy는 부분 방향족성을 임의로 갖고 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 갖는 비치환된 시클릭 또는 바이시클릭 고리이거나; 또는 이의 제약상 허용되는 염이고; Y는 직접 결합 또는 알킬로부터 선택된다.

청구항 21

제20항에 있어서, Cy가

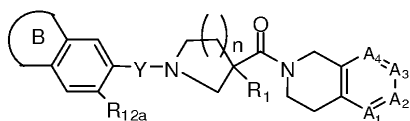


또는  이고; 여기서 R_{11} 은 수소이거나 또는 C_{1-6} 알킬, (C_1 - C_6 알킬렌)시클로알킬, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬이고, 이 중 어느 것은 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-3}$ 알킬, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2F$ 또는 $-O-CHF_2$ 로 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, 하기 화학식 I-B2의 화합물인 화합물:

[화학식 I-B2]



상기 식에서, 는 불포화 헤테로시클릭 고리이고, 할로, 알킬 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고; Y는 C₁-C₃ 알킬렌이고; R₁은 알콕시알킬이고; R_{12a}는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, A₁이 N 또는 C-R₅이고; A₂, A₃ 및 A₄가 C-R₅인 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서, 하기의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염:

(1-(4-히드록시-3-메톡시벤질)-4-이소부틸피페리딘-4-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올; 7-((4-이소부틸-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; (3-(시클로프로필메틸)-1-(4-히드록시-3-메톡시벤질)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올; 7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; (S)-7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; (R)-7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; (3-(시클로프로필메틸)-1-(3-플루오로-4-히드록시벤질)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올; (3-(시클로프로필메틸)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올.

청구항 25

제1항에 있어서, 하기의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염:

(3-(시클로프로필메틸)-1-((2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올; (3-(시클로프로필메틸)-1-((5-메톡시-2-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올; 5-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]티아졸-2(3H)-온; 5-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)벤조[d]티아졸-2(3H)-온; 3-(시클로프로필메틸)-1-(4-히드록시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올; (3-(시클로프로필메틸)-1-(2,2-디메틸크로모아-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올; 7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)퀴놀린-2(1H)-온; 5-(1-(3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온; (1-((1H-인다졸-5-일)메틸)-3-(시클로프로필메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올; (3-(시클로프로필메틸)-1-(4-히드록시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올; 6-((3-(시클로부틸메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 6-((3-이소펜틸-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티

리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 6-((3-벤질-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 6-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 5-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-이소부틸-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; (S)-7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; (R)-7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]티아졸-2(3H)-온; 5-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온; (1-(4-히드록시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-4-메틸-2H-벤조[b]1,4]옥사진-3(4H)-온; 6-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-4-메틸-2H-벤조[b]1,4]옥사진-3(4H)-온; 5-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; (1-(4-시클로프로필-4-히드록시시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 6-클로로-7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; (R)-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 및 (S)-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 3-에틸-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-브로모-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3,5-디메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-이소프로필-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 2-(1-((3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-3-일)아세토니트릴; 5-((3-(히드록시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; (3-(메톡시메틸)-1-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (1-(4-히드록시-4-(피리미딘-5-일)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (3-(메톡시메틸)-1-(4-(피리미딘-5-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (1-(4-(4-플루오로페닐)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 6-((4-이소부틸-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]티아졸-2(3H)-온; 6-((4-이소부틸-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 2-(3-(메톡시메틸)-1-((3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카르보닐)-7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-카르보니트릴; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 6-(3-(메톡시메틸)-1-((3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피

롤리딘-3-카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-카르보닐트릴; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-(2-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)시클로프로필)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 6-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-4-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온; 7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀살린-2(1H)-온; 7-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-1-메틸퀴놀살린-2(1H)-온; 5-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)-3-메틸-3,5,6,7-테트라히드로-2H-인데노[5,6-d]옥사졸-2-온; 6-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)-1-메틸-7,8-디히드로-1H-인데노[4,5-d]옥사졸-2(6H)-온; 6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸인돌린-2-온; 6-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-1-메틸인돌린-2-온; (1-(4-(5-플루오로피리딘-2-일)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (1-(4-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (3-(메톡시메틸)-1-(4-(피리미딘-2-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 27

기관 이식거부, 류마티스성 관절염, 만성 접촉성 피부염, 염증성 장 질환, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 아테롬성 동맥경화증, 건선, 사르코이드증, 특발성 폐 섬유증, 피부근염, 피부 유사천포창 및 관련 질환, 사구체신염, 맥관염, 간염, 동종이식편 거부, 이식편-대-숙주 질환, 동맥경화, 대사성 증후군, 당뇨병 또는 비만의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 28

동통의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 동통의 치료 방법.

청구항 29

기관 이식거부, 류마티스성 관절염, 만성 접촉성 피부염, 염증성 장 질환, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 아테롬성 동맥경화증, 건선, 사르코이드증, 특발성 폐 섬유증, 피부근염, 피부 유사천포창 및 관련 질환, 사구체신염, 맥관염, 간염, 동종이식편 거부, 이식편-대-숙주 질환, 동맥경화, 대사성 증후군, 당뇨병, 동통 또는 비만의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

명세서

기술분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본원은 미국 가특허 출원 제61/012,819호 (2007년 12월 11일 출원) 및 미국 가특허 출원 제61/036,675호 (2008년 3월 14일 출원)(그 각각의 내용이 본원에 참고로 포함됨)에 대하여 우선권의 이점을 주장한다.

[0003]

기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 케모카인 수용체 길항제, 특히, 케모카인 CCR2 수용체의 길항제로서 작용하는 화합물 (제약 조성물 포함); 및, 예를 들어, 단핵구 축적, 림프구 축적 또는 백혈구 축적과 연관된 질환의 치료 또는 예방을 위한 이의 용도 분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 혈관으로부터 질환 조직으로의 백혈구 이동 및 수송은 통상의 질병 공격 염증성 반응의 개시에 있어서 핵심 요소인 것으로 보인다. 이러한 프로세스(백혈구 모집)는 또한 생명을 위협하는 염증성 및 쇠약성 자가면역성 질환의 발병 및 진행과 관계가 있다.

[0006] 이러한 질환의 결과적 병상은 정상 조직에 대한 신체 면역계 방어의 공격으로부터 유래된다. 따라서, 염증성 및 자가면역성 질환에서 표적 조직으로의 백혈구 모집을 방지 및 차단하는 것은 치료학적 개입에 대한 매우 효과적인 접근일 수 있다.

[0007] 세포 면역성 반응에 관련되는 백혈구 세포의 여러 유형에는 단핵구, 림프구, 호중구, 호산구 및 호염기구가 포함된다. 대부분의 경우, 림프구는 만성 염증성 반응을 개시하고, 조정하고, 유지시키는 백혈구 유형이므로, 일반적으로 염증성 부위의 유입 차단에 있어서 림프구가 가장 중요한 세포 유형이다. 림프구는, 림프구와 함께, 염증성 질환에서 발생하는 실제 조직 손상의 대부분을 책임지는 단핵구를 조직 부위로 유인한다. 림프구 및/또는 단핵구 침윤은 광범위 만성, 자가면역성 질환 및 또한 기관 이식거부를 야기하는 것으로 공지되어 있다. 이들 질환에는 류마티스성 관절염, 만성 접촉성 피부염, 염증성 장 질환, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 아테롬성 동맥경화증, 건선, 사르코이드증, 특발성 폐 섬유증, 피부근염, 피부 유사천포창 및 관련 질환 (예를 들어, 보통천포창, 낙엽천포창, 홍반천포창), 사구체신염, 맥관염, 간염, 당뇨병, 동종이식편 거부 및 이식편-대-숙주 질환이 포함된다.

[0008] 백혈구가 혈류를 떠나 염증성 부위에서 축적되어 질환이 시작되는 프로세스는 (1) 롤링(rolling), (2) 활성화/강한 유착 및 (3) 내피세포통과(transendothelial) 이동으로서 기술되는, 적어도 3단계를 갖는다. 두번째 단계는 화학유인물질 수용체에 의해 분자 수준에서 매개된다. 이후, 백혈구 표면 상의 화학유인물질 수용체가 손상 또는 감염 부위에서 세포에 의해 분비된 화학유인물질 사이토킨과 결합한다.

[0009] 수용체 결합은 백혈구를 활성화시키고, 내피세포통과 이동을 매개하는 유착 분자의 유착을 증가시키고, 화학유인물질 사이토킨의 공급원으로서 세포의 지향 이동을 촉진한다.

[0010] 화학주성 사이토킨 (백혈구 화학유인물질/활성 인자, 또한 케모카인, 인터킨 및 SIS 사이토킨이라고도 공지됨)은 염증성 부위에서 다양한 세포, 예컨대 대식세포, 단핵구, 호산구, 호중구, 섬유모세포, 혈관 내피 세포, 평활근 세포 및 비만 세포에 의해 방출되는 6-15kDa 염증성/면역조절 폴리펩티드 인자의 군이다.

[0011] 케모카인은 화학주성이라고 공지된 프로세스인 지향성 세포 이동을 자극하는 능력을 갖는다. 각각의 케모카인은 네개의 시스테인 잔기 (C) 및 두개의 내부 디설파이드 결합을 함유한다. 케모카인은 두개의 아미노 말단 시스테인 잔기가 가까이 인접해있는지 ("CC") 또는 하나의 아미노산에 의해 분리되어 있는지 ("CXC")의 여부에 기초하여 두 개의 서브패밀리로 분류될 수 있다. 이러한 차이점은 두개의 서브패밀리를 별도의 유전자 클러스터로 조직화하는 것과 관련이 있다. 각각의 유전자 클러스터 내에서, 케모카인은 전형적으로 25 내지 60%의 서열 유사성을 보인다. CXC 케모카인, 예컨대 인터류킨-8 (IL-8), 호중구-활성 단백질-2 (NAP-2) 및 흑색종 성장 자극성 활성 단백질 (MGSA)은 근본적으로 호중구 및 T 림프구에 대하여 화학주성을 갖는다. CC 케모카인, 예컨대 RANTES, MIP-1a, MIP-1p, 단핵구 화학주성 단백질 (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 및 MCP-5) 및 에오타신 (-1 및 -2)은 다른 세포 유형 중에서 대식세포, T 림프구, 호산구, 가지 세포 및 호염기구에 대하여 화학주성을 갖는다. 어느 쪽의 주요 케모카인 서브패밀리에도 속하지 못한 케모카인에는 림포타틴-1, 림포타틴-2 (둘 다 C 케모카인) 및 프랙탈카인 (CXXXC 케모카인)이 포함된다.

[0012] MCP-1 (또한 MCAF (대식세포 화학주성 및 활성 인자) 또는 JE라고도 공지됨)은 단핵구/대식세포, 평활근 세포, 섬유아세포 및 혈관 내피 세포에 의해 생성되는 CC 케모카인이다. 이는 세포 이동, 및 단핵구, 기억 T 림프구, T 림프구 및 천연 살해 세포의 세포 유착을 야기할 뿐만 아니라 호염기구에 의한 히스타민 방출을 매개한다. 단핵구/대식세포 및/또는 T 세포의 축적이 질환의 개시 또는 진행에서 중요하게 여겨지는 질환, 예컨대 아테롬성 동맥경화증, 류마티스성 관절염, 신장염, 신병증, 폐 섬유증, 폐 사르코이드증, 천식, 다발성 경화증, 건선, 염증성 장 질환, 심근염, 자궁내막증, 복막내 유착, 울혈성 심부전증, 만성 간 질환, 바이러스성 수막염, 가와사키 질환 및 패혈증에서 MCP-1의 높은 발현이 보고되었다.

- [0013] 더욱이, 항-MCP-1 항체는 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 신장염, 천식, 아테롬성 동맥경화증, 지연형 과민증, 폐 고혈압증 및 복막내 유착의 동물 모델에서 억제 효과 또는 치료 효과를 보이는 것으로 보고되었다. MCP-1, MCP-1 (9-76)의 펩티드 길항제는 또한 마우스 모델에서 관절염을 억제한다고 보고되었을 뿐만 아니라 MCP-1-결핍 마우스에서의 연구는 MCP-1이 생체내 단핵구 모집에서 필수적이라는 것을 보여주었다.
- [0014] 공개된 문헌은 MCP-1 및 MIP-1a와 같은 케모카인이 단핵구 및 림프구를 질환 부위로 유인하고 이의 활성화를 매개하여 단핵구 및 림프구와 깊게 관계된 질환, 예컨대 아테롬성 동맥경화증, 재협착, 류마티스성 관절염, 건선, 천식, 궤양성 대장염, 신장염 (신병증), 다발성 경화증, 폐 섬유증, 심근염, 간염, 췌장염, 사르코이드증, 크론 질환, 자궁내막증, 울혈성 심부전증, 바이러스성 수막염, 뇌경색, 신경병증, 가와사키 질환 및 패혈증의 개시, 진행 및 유지와 친밀하게 관계되는 것으로 보여진다고 지적하고 있다. 케모카인은 G 단백질-결합 7-트랜스메μβ레인-도메인 단백질 ("케모카인 수용체"라 칭함)의 패밀리에 속하는 특이적 세포-표면 수용체에 결합한다. 케모카인 수용체는, 이의 동족(cognate) 리간드와 결합 시, 회합된 삼형체 G 단백질을 통해 세포내 신호를 변환시키고, 다른 반응보다, 세포내 칼슘 농도의 신속한 증가, 세포 형상의 변화, 세포 유착 분자의 발현 증가, 탈과립 및 세포 이동의 촉진을 일으킨다.
- [0015] 특정 케모카인의 수용체를 인코딩하는 유전자가 클로닝되었고, 이제 이들 수용체는 다양한 백혈구 모집단에 존재하는 G 단백질-결합 7-트랜스메μβ레인 수용체인 것이 알려졌다. 지금까지, 적어도 다섯 개의 CXC 케모카인 수용체 (CXCR1-CXCR5) 및 여덟 개의 CC 케모카인 수용체 (CCR1-CCR8)를 동정했다. 예를 들어, IL-8은 CXCR1 및 CXCR2에 대한 리간드이고; MIP-1a는 CCR1 및 CCR5에 대한 리간드이고, MCP-1은 CCR2A 및 CCR2B에 대한 리간드이다. CCR1-결핍 마우스에서 폐 염증 및 그라누로마(granuloma) 형성이 억제되고, CCR2-결핍 마우스에서 대식세포의 모집 및 죽상경화성 병변의 형성이 감소된다고 보고되었다. 예를 들어, 문헌 [Murdoch et al., "Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases", Blood 95(10):3032-3043(2000)] (이는 본원에 참고로 포함됨)를 참조할 수 있다.
- [0016] CCR2 (또한 CKR-2, MCP-1RA 또는 MC1RB라고도 칭함)는 단핵구 및 대식세포에 대하여 현저하게 발현되며, 대식세포-의존적 염증에 필요하다 (Brühl et al. 1970). CCR2는 케모카인의 MCP 패밀리의 다수의 멤버 (CCL2, CCL7, CCL8 등)에 대해 고친화도 (1nM의 Kd)로 결합하며 수용체-포함 세포의 지향 이동을 이끌어내는 화학주성 신호를 유도하는 G 단백질-결합 수용체 (GPCR)이다 (Dunzendorfer et al. 2001).
- [0017] CCR2는 류마티스성 관절염, 다발성 경화증 및 아테롬성 동맥경화증과 같은 여러 염증성 질환의 병인과 관련이 있다 (Rodriguez-Frade et al. 2005). 단핵구 조직 유입의 조절체로서의 CCL2-CCR2 경로의 결정적 역할이 정상 형질의 수용체, CCR2, 또는 리간드, CCL2가 결핍된 정상 표현형의 마우스에서 증명되었지만, 염증 부위로의 대식세포의 이동에서 선택적 결함이 보인다 (Boring et al. 1997; Lu et al. 1998).
- [0018] 또한 최근에는 류마티스성 관절염에 대한 모델인 래트 보강제-유도 관절염 (AIA)에서 CCR2의 mRNA 수준이 피크 염증과 함께 증가함이 제시되었다 (Shahrara et al. 2003). 게다가, 마우스 CCR2 수용체에 대해 고친화도를 갖는 소 분자 CCR2 길항제가 실험적 자가면역성 뇌척수염에 걸리게 한 마우스 (다발성 경화증 모델) 뿐만 아니라 염증성 관절염의 래트 모델에서 질환을 감퇴시키는 것으로 나타났다 (Brodmerkel et al. 2005). 문헌 [deBoer, "Perspectives for Cytokine Antagonist therapy in COPD", Drug Discov. Today, 10(2):93-106 (2005)](이는 본원에 참고로 포함됨)도 참조할 수 있다. 종합하여 볼때, 상기 결과들은 CCR2의 화학적 길항제로 만성 염증성 질환을 치료할 수 있음을 지지한다.

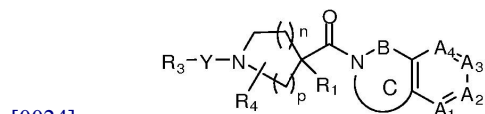
발명의 내용

- [0019] 발명의 개요
- [0020] 케모카인의 이의 수용체에 대한 결합을 억제하는 화합물, 예를 들어, 케모카인 수용체 길항제는 케모카인의 이의 표적 세포에 대한 작용을 억제하는 제약 제제로서 유용한 것으로 여겨지고 있다. CCR2의 기능을 조절하는 화합물의 동정은 CCR2 활성화와 연관된 염증성 병태 및 질환, 예컨대 류마티스성 관절염, 루푸스 및 다른 염증성 질환의 치료를 위한 약리학적 제제의 개발에 있어서 탁월한 약물 디자인 접근안을 나타낸다.
- [0021] 본 발명은 케모카인 수용체 조절제, 예를 들어, 길항제, 및 약용 제제로서의 이의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 신규 화합물 및 염증, 및 다른 장애, 특히 림프구 또는 단핵구 축적과 연관된 것, 예컨대 아테롬성 동맥경화증, 류마티스성 관절염, 루푸스, 이식편-대-숙주 질환 및/또는 이식거부를 치료하는 의학적 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 신규 화합물 및 대사성 증후군, 동통, 예컨대 골관절염 또는 류마티스성 관절염과 연관된 것, 비-인슐린 의존성 제II형 당뇨병 (NIDDM) 및 비만 뿐만 아니라 본원에 개시되는 다른 질환 또는 병태를 치료하

는 의학적 방법을 제공한다.

[0022] 보다 특히, 본 발명은 하기 화학식 I-A의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0023] [화학식 I-A]



[0025] 상기 식에서,

[0026] R₁은 수소; 알킬, 알콕시알킬, 알콕시페닐, 알킬티오알킬, 알킬아미노, -SO₂(알킬), C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 헤테로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬이거나 (이의 각각은 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기로 임의로 치환됨); 또는 R₁은 임의로 치환된 (C₁-C₆알킬렌)-R_{1a}이고, 여기서 R_{1a}는 C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고 (이의 각각은 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기로 임의로 치환됨);

[0027] Y는 직접 결합이거나 또는 CO, SO₂, -N(H)CO, -N(H)SO₂, C(=NH), C₁₋₄ 알킬렌, C₂₋₄ 알케닐렌, C₂₋₄ 알키닐렌, C₃₋₆ 시클로알킬렌, 아릴렌, 헤테로시클로알킬렌, 헤테로아릴렌, -C(O)알킬렌, -N(H)C(O)알킬렌 또는 -O-알킬렌이고 (이의 각각은 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기로 임의로 치환될 수 있음);

[0028] R₃은 수소; 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 -N(R₆)(R₇)이거나 (이

의 각각은 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기로 임의로 치환될 수 있음); 또는 R₃은 이고, 이는 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 융합된 방향족 또는 부분 방향족 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리 이고;

[0029] R₄는 수소; 할로; C₁₋₈ 알킬, 알케닐 또는 알키닐 (산소 또는 황이 임의로 개재됨); 시클로알킬; 알콕시; 아릴알콕시; 또는 헤테로아릴알콕시이고;

[0030] R₅는, 존재하는 경우, 각 경우 독립적으로 수소, 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 알콕시, -CO₂H, -CO₂C₁₋₃알킬, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 옥소, -CF₃, -O-CF₃, -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-아릴, -N(H)알킬, -N(H)SO₂-알킬, -N(H)C(O)알킬, -SO₂N(H)알킬, -SO₂N(알킬)C(O)알킬 또는 -C(O)N(H)SO₂알킬을 나타내고;

[0031] R₆은 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0032] R₇은 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0033] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0034] p는 1 또는 2이고;

[0035] A₁, A₂, A₃ 및 A₄는 독립적으로 N 또는 C-R₅이되, 단, A₁, A₂, A₃ 및 A₄ 중 적어도 둘은 C-R₅이고;

[0036] 은 0, S, SO, SO₂, N-H, N-알킬 및 N-CO-알킬로부터 선택되는 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 5, 6 또는 7-원 모노 또는 바이시클릭 고리이고, 여기서 B는 C₁-C₂알킬렌 또는 C₂-C₄알케닐렌이고, 고리는 1 또는 2개의 할로, 메틸 또는 에틸 기로 임의로 치환되거나, 또는 같은 자리(geminal) 치환되어 시클로프로필 고리를 형성한다.

[0037] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화학식 I-A, 화학식 I-A1, 화학식 I-A2, 화학식 I-A3, 화학식 I-A4, 화학식 I-A5, 화학식 I-A6, 화학식 I-A7, 화학식 I-A8, 화학식 I-B1 및 화학식 I-B2의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 CCR2 케모카인 수용체가 관련된 질환의 예방 및 치료에서의 상기 화합물 및 조성물의 용도

를 제공한다.

- [0038] 본 발명은 또한 염증, 동통, 류마티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 아테롬성 동맥경화증, 재협착, 면역성 장애 및 이식거부의 치료를 필요로 하는 포유동물에게, 화학식 I에 따른 화합물을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와의 혼합물로 함유하는 제약 조성물을 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 염증, 동통, 류마티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 아테롬성 동맥경화증, 재협착, 면역성 장애 및 이식거부의 치료 방법을 제공한다.
- [0039] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0040] 본 발명은 또한 상기 케모카인 수용체를 본 발명의 화합물에 노출시키는 것을 포함하는 케모카인 수용체의 활성 조절 방법을 제공한다.
- [0041] 본 발명은 또한 환자에게 본 발명의 화합물을 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 케모카인 수용체의 발현 또는 활성과 연관된 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0042] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0043] 본 발명은 또한 케모카인 수용체의 발현 또는 활성과 연관된 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0044] 본 발명은 또한 염증 관련 장애, 예컨대 기관 이식거부, 류마티스성 관절염, 만성 접촉성 피부염, 염증성 장 질환, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 아테롬성 동맥경화증, 건선, 사르코이드증, 특발성 폐 섬유증, 피부근염, 피부 유사천포창 및 관련 질환, 사구체신염, 맥관염, 간염, 동종이식편 거부, 이식편-대-숙주 질환, 동맥경화, 대사성 증후군, 당뇨병, 동통 또는 비만의 예방 또는 치료를 위한 의약을 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0045] 또한 본원에서는 동통, 예를 들면, 염증과 연관된 동통, 예를 들어, 상기 장애 중 하나와 연관된 동통 또는 만성 동통을 포함하는 임의의 내장, 신체 또는 신경병 동통을 위한 개시 화합물의 용도가 고려된다.
- [0046] 보다 구체적으로는, 본 발명은 CCR2 수용체의 길항작용을 통해 작용하여 MCP-I 억제제를 일으키는 신규 항염증성 및 면역조절 화합물 및 이의 제약 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 조성물에 사용하기 위한 신규 화합물, 이의 제조 방법, 이의 제조에 유용한 중간체 및 상기 화합물을 치료제로서 사용하는 방법을 제공한다.
- [0047] 본 발명의 케모카인 수용체 조절제/길항제는, 혈액 백혈구, 예컨대 단핵구 및 림프구의 조직 침윤이 질환의 개시, 진행 또는 유지에서 중요한 역할을 수행하는 질환, 예컨대 아테롬성 동맥경화증, 천식, 폐 섬유증, 심근염, 궤양성 대장염, 건선, 천식, 궤양성 대장염, 신장염 (신병증), 다발성 경화증, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 간염, 췌장염, 사르코이드증, 기관 이식, 크론 질환, 자궁내막증, 울혈성 심부전증, 바이러스성 수막염, 뇌경색, 신경병증, 가와사키 질환 및 패혈증의 치료제 및/또는 예방제로서 효과적일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0048] 본 발명의 특징 및 다른 세부사항을 이제 더 상세히 기술할 것이다. 본원에 기재된 특정 실시양태는 본 발명을 한정하는 것으로서가 아니고 예시를 위하여 제공되는 것임이 이해될 것이다. 본 발명의 주요 특징은 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않고 다양한 실시양태로 이용될 수 있다. 모든 부 및 백분율은 달리 명시된 바가 없는 한 중량 기준이다. 변수의 정의가 함께 기록되지 않은 경우, 상기 변수의 이전의 정의가 적용된다.
- [0049] 정의
- [0050] 편의를 위하여, 명세서, 실시예 및 첨부된 청구항에 사용된 특정 용어를 이곳에 종합했다.
- [0051] "CCR2 수용체 조절제" 또는 "CCR2 조절제"에는 CCR2 수용체에서 효과를 갖는 화합물, 예컨대 일차적으로 CCR2에서 조절 효과를 갖는 화합물이 포함된다.
- [0052] "치료"에는 병태, 질환, 장애 등을 개선시키는 임의의 효과, 예를 들어, 경감, 저하, 조절 또는 제거가 포함된다.
- [0053] 기호 ""는 부착점을 나타낸다.
- [0054] "알킬"에는 포화 지방족 기, 예를 들어, 직쇄 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐 및 데실; 분지쇄 알킬 기 (예를 들어, 이소프로필, tert-부틸 및 이소부틸); 시클로알킬 (지환족)

기, 예컨대 (시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸); 저급 알킬-치환된 시클로알킬 기; 및 시클로알킬-치환된 알킬 기가 포함된다. 한 실시양태에서, 치환족 고리는 가교된 고리들을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, 알킬 기는 치환된다.

[0055] "알킬" 기는 또한 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있어서, 즉, 산소, 질소, 황 또는 인 원자가 1개 이상의 탄화수소 주쇄 탄소 원자를 대체할 수 있고, 특히 여기서 상기 치환은 생성된 화합물의 효능에 악영향을 주지 않는다.

[0056] 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기는 그의 주쇄에 6개 이하의 탄소 원자 (예를 들어, 직쇄에서 C_1-C_6 , 분지쇄에서 C_3-C_6), 보다 바람직하게는 4개 이하의 탄소 원자를 가질 수 있다. 바람직한 시클로알킬 기는 그의 고리 구조에 3 내지 8개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 고리 구조에 5 또는 6개의 탄소를 갖는다. " C_1-C_6 "에는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 기가 포함된다.

[0057] "치환된 알킬"은 탄화수소 주쇄의 1개 이상의 탄소 상에 수소를 대체한 치환기를 갖는 알킬 잔기를 지칭한다. 상기 치환기에는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포나토, 포스포나토, 시아노, 아미노, 아실아미노, 아미디노, 이미노, 술피드릴, 알킬티오, 티오카르복실레이트, 술피이트, 알킬술피닐, 술포나토, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도 또는 헤테로시클릴이 포함될 수 있다.

[0058] "알킬렌"은, 달리 명시된 바가 없는 한, 표기된 탄소 원자수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄, 포화 지방족, 2가 라디칼을 의미한다 (예를 들어, (C_{1-6}) 알킬렌에는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 트리메틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 등이 포함됨). 알킬렌은, 알킬에 대하여 제공된 바와 같이 또는 그 외에서 명시된 바와 같이, 임의로 치환될 수 있다.

[0059] "알케닐렌"은, 달리 명시된 바가 없는 한, 이중 결합을 함유하며 표기된 탄소 원자 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 2가 라디칼, 예를 들어, 에틸렌 및 프로필렌을 의미한다. 알케닐렌은, 알킬에 대하여 제공된 바와 같이 또는 그 외에서 명시된 바와 같이, 임의로 치환될 수 있다.

[0060] "알키닐렌"은, 달리 명시된 바가 없는 한, 삼중 결합을 함유하며 표기된 탄소 원자 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄, 불포화 2가 라디칼을 의미한다; 예를 들어, 에틸닐렌 및 프로피닐렌. 알키닐렌은, 알킬에 대하여 제공된 바와 같이 또는 그 외에서 명시된 바와 같이, 임의로 치환될 수 있다.

[0061] "아릴"에는 방향족성을 갖는 기, 예컨대 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 5- 및 6-원 비공액 (즉, 단일-고리) 방향족 기 뿐만 아니라 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는 공액 (즉, 멀티시클릭) 시스템이 포함된다. 아릴 기의 예에는 벤젠, 페닐, 톨릴 등이 포함된다. 멀티시클릭 아릴 기에는 트리시클릭 및 바이시클릭 시스템, 예를 들어, 나프탈렌, 벤즈옥사졸, 벤조디옥사졸, 벤조디아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 메틸렌디옥시페닐, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프티리딘, 인돌, 벤조푸란, 퓨린, 벤조푸란, 데아자퓨린, 인돌리진, 테트라린 및 메틸렌디옥시페닐이 포함된다.

[0062] 고리 구조에 헤테로원자를 갖는 아릴 기는 또한 "아릴 헤테로사이클", "헤테로사이클", "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"으로서 지칭될 수 있다; 예를 들어, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘. 방향족 고리는 하나 이상의 고리 위치에서, 예를 들어, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아랄킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포나토, 포스포나토, 시아노, 아미노, 아실아미노, 아미디노, 이미노, 술피드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술피이트, 알킬술피닐, 술포나토, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기로 치환될 수 있다.

[0063] "아릴렌"은, 달리 명시된 바가 없는 한, 방향족, 2가 라디칼을 의미한다. 방향족 기에는 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 5- 및 6-원 비공액 (즉, 단일-고리) 방향족 잔기 뿐만 아니라 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는 공액 (즉, 멀티시클릭) 시스템이 포함된다. 아릴렌은, 아릴에서 기재된 바와 같이 또는 그 외에서 명

시된 바와 같이, 임의로 치환될 수 있다.

- [0064] "헥테로아릴렌", 달리 명시된 바가 없는 한, 헥테로방향족, 2가 라디칼을 의미한다. 헥테로아릴렌은, 아릴에서 기재된 바와 같이 또는 그 외에서 명시된 바와 같이, 임의로 치환될 수 있다.
- [0065] "알킬아릴" 또는 "아랄킬" 잔기는 아릴 기로 치환된 알킬이다 (예를 들어, 페닐메틸 (벤질)).
- [0066] "알케닐아릴" 또는 "아르알케닐" 잔기는 아릴 기로 치환된 알케닐 기이다.
- [0067] "알킬헥테로아릴" 또는 "헥테로아랄킬" 잔기는 헥테로아릴 기로 치환된 알킬이다 (예를 들어, 페닐메틸 (벤질)).
- [0068] "알케닐헥테로아릴" 또는 "헥테로아르알케닐" 잔기는 헥테로아릴 기로 치환된 알케닐 기이다.
- [0069] "알케닐"에는, 앞서 기재된 알킬에 대해서 가능한 치환 및 길이에서 유사하지만 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 불포화 지방족 기가 포함된다. 예를 들어, 용어 "알케닐"에는 직쇄 알케닐 기 (예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐 및 데세닐), 분지쇄 알케닐 기, 시클로알케닐 기, 예컨대 시클로프로페닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐; 알킬 또는 알케닐-치환된 시클로알케닐 기 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐-치환된 알케닐 기가 포함된다.
- [0070] "알케닐" 기는 또한 헥테로원자를 임의로 포함할 수 있어서, 즉, 산소, 질소, 황 또는 인 원자가 1개 이상의 탄화수소 주쇄 탄소 원자를 대체할 수 있고, 특히 여기서 상기 치환은 생성된 화합물의 효능에 악영향을 주지 않는다.
- [0071] 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 기는 그의 주쇄에 6개 이하의 탄소 원자 (예를 들어, 직쇄에서 C₂-C₆, 분지쇄에서 C₃-C₆)를 가질 수 있다. 바람직한 시클로알케닐 기는 그의 고리 구조에 3 내지 8개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 고리 구조에 5 또는 6개의 탄소를 갖는다. 용어 "C₂-C₆"에는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기가 포함된다.
- [0072] "치환된 알케닐"은 1개 이상의 탄화수소 주쇄 탄소 원자 상에 수소를 대체한 치환기를 갖는 알케닐 잔기를 지칭한다. 상기 치환기에는 알킬 기, 알키닐 기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포나토, 포스피나토, 시아노, 아미노, 아실아미노, 아미디노, 이미노, 술피드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술피이트, 알킬술피닐, 술포나토, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도 또는 헥테로시클릴이 포함될 수 있다.
- [0073] "알키닐"에는 앞서 기재된 알킬에 대해서 가능한 치환 및 길이에서 유사하지만 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 불포화 지방족 기가 포함된다. 예를 들어, "알키닐"에는 직쇄 알키닐 기 (예를 들어, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐), 분지쇄 알키닐 기 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알키닐 기가 포함된다.
- [0074] "알키닐" 기는 또한 헥테로원자를 임의로 포함할 수 있어서, 즉, 산소, 질소, 황 또는 인 원자가 1개 이상의 탄화수소 주쇄 탄소 원자를 대체할 수 있고, 특히 여기서 상기 치환은 생성된 화합물의 효능에 악영향을 주지 않는다.
- [0075] 직쇄 또는 분지쇄 알키닐 기는 그의 주쇄에 6개 이하의 탄소 원자 (예를 들어, 직쇄에서 C₂-C₆, 분지쇄에서 C₃-C₆)를 가질 수 있다. 용어 "C₂-C₆"에는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기가 포함된다.
- [0076] "치환된 알키닐"은 1개 이상의 탄화수소 주쇄 탄소 원자 상에 수소를 대체한 치환기를 갖는 알키닐 잔기를 지칭한다. 상기 치환기에는 알킬 기, 알키닐 기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포나토, 포스피나토, 시아노, 아미노 (예컨대 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노), 아실아미노 (예컨대 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도), 아미디노, 이미노, 술피드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술피이트, 알킬술피닐, 술포나토, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도 또는 헥테로시클릴이 포함될 수 있다.

- [0077] 탄소의 수가 달리 명시되지 않는 한, "저급 알킬"에는 앞서 정의된 바와 같은, 그러나 그의 주쇄 구조 내에 1 내지 10개, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기가 포함된다. "저급 알케닐" 및 "저급 알키닐"은 상응하는 쇠 길이, 예를 들어, 2-5개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0078] "아실"에는 아실 라디칼 ($\text{CH}_3\text{CO}-$) 또는 카르보닐 기를 함유하는 화합물 및 잔기가 포함된다. "치환된 아실"에는 수소 원자 중 1개 이상이, 예를 들어, 알킬 기, 알키닐 기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포나토, 포스포나토, 시아노, 아미노 (예컨대 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노), 아실아미노 (예컨대 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도), 아미디노, 이미노, 술피드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술피이트, 알킬술피닐, 술포나토, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기로 대체된 아실기가 포함된다.
- [0079] "아실아미노"에는 아실 잔기가 아미노 기에 결합된 잔기가 포함된다. 예를 들어, 상기 용어에는 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 기가 포함된다. "알킬아미노"에는 알킬 잔기가 아미노 기에 결합된 잔기가 포함된다; "디알킬아미노", "아릴아미노", "디아릴아미노" 및 "알킬아릴아미노"가 유사하게 명명된다. 몇몇 실시양태에서, "아미노"에는 아실아미노 및/또는 알킬아미노 기가 포함될 수 있다.
- [0080] "알콕시알킬"에는 알콕시 기가 알킬 기에 결합된 잔기가 포함된다; "알콕시아릴", "티오알콕시알킬", "알킬아미노알킬" 및 "알킬티오알킬"이 유사하게 명명된다.
- [0081] "알콕시" 또는 "알콕실"에는 산소 원자에 공유 연결된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기가 포함된다. 알콕시 또는 알콕실 기의 예에는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로폭시, 부톡시 및 펜톡시 기가 포함된다. 한 실시양태에서는, 알콕시 또는 알콕실 기가 치환된다. 치환된 알콕시 또는 치환된 알콕실 기의 예에는 할로겐화된 알콕시 기가 포함된다. 치환된 알콕시 기에는 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포나토, 포스포나토, 시아노, 아미노, 아실아미노, 아미디노, 이미노, 술피드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술피이트, 알킬술피닐, 술포나토, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도 또는 헤테로시클릴 치환기가 포함될 수 있다. 할로젠-치환된 알콕시 기의 예에는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시 및 트리클로로메톡시가 포함된다.
- [0082] 용어 "헤테로시클로알킬", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 기"에는 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 닫힌 고리 구조, 예를 들어, 3- 내지 10-, 또는 4- 내지 7-원 고리가 포함된다. 헤테로시클릭 기는 포화 또는 불포화일 수 있고, 피롤리딘, 옥솔란, 티올란, 피페리딘, 피페리진, 모르폴린, 락톤, 락탐, 예컨대 아제티딘 및 피롤리디논, 술포, 술포 등을 포함한다. 헤테로시클릭 기는 방향족 특질, 예컨대 피롤 및 푸란을 가질 수 있다. 헤테로시클릭 기에는 융합된 고리 구조, 예컨대 퀴놀린 및 이소퀴놀린이 포함된다. 헤테로시클릭 기의 다른 예에는 피리딘 및 퓨린이 포함된다. 헤테로시클릭 기는 또한 1개 이상의 구성원 원자에서, 예를 들어, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 저급 알킬아미노, 저급 알킬카르복실, 니트로, 히드록실, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ 등으로 치환될 수 있다. 헤테로시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릭 기에는 스피로시클릭 기가 포함된다.
- [0083] 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 위치에서 앞서 기재된 바와 같은 치환기, 예를 들어, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포나토, 포스포나토, 시아노, 아미노, 아실아미노, 아미디노, 이미노, 술피드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술피이트, 술포나토, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릭 고리는 가교된 고리들을 포함하지 않는다.
- [0084] 용어 "헤테로시클로알킬렌"은, 달리 명시된 바가 없는 한, 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 닫힌 고리 구조, 예를 들어, 3- 내지 10-, 또는 4- 내지 7-원 고리의 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로시클로알킬렌은 헤테로시클릴에 대하여 앞서 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

- [0085] 용어 "티오키아르보닐" 또는 "티오키아르복시"에는 이중 결합으로 황 원자에 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 잔기가 포함된다.
- [0086] 용어 "에테르"에는 2개의 상이한 탄소 원자 또는 헤테로원자에 결합된 산소를 함유하는 화합물 및 잔기가 포함된다. 예를 들어, 상기 용어에는, 다른 알킬 기에 공유 결합되어 있는 산소 원자에 공유 결합된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 지칭하는 "알콕시알킬"이 포함된다.
- [0087] 용어 "에스테르"는, 카르보닐 기의 탄소에 결합되어 있는 산소 원자에 결합된 탄소 또는 헤테로원자를 함유하는 화합물 및 잔기가 포함된다. 용어 "에스테르"에는 알콕시카르복시 기, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐 등이 포함된다. 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 앞서 정의된 바와 같다.
- [0088] 용어 "티오에테르"에는 2개의 상이한 탄소 또는 헤테로원자에 결합된 황 원자를 함유하는 화합물 및 잔기가 포함된다. 티오에테르의 예에는, 이들로 한정되지는 않지만, 알크티오알킬, 알크티오알케닐 및 알크티오알키닐이 포함된다. 용어 "알크티오알킬"에는, 알킬 기에 결합되어 있는 황 원자에 결합된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 갖는 화합물이 포함된다. 유사하게, 용어 "알크티오알케닐" 및 "알크티오알키닐"은, 알키닐 기에 공유 결합되어 있는 황 원자에 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기가 결합되어 있는 화합물 또는 잔기를 지칭한다.
- [0089] 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"에는 -OH 또는 -O⁻를 갖는 기가 포함된다.
- [0090] 용어 "할로젠"에는 불소, 브롬, 염소, 요오드 등이 포함된다. 용어 "퍼할로젠화된"이란 일반적으로 모든 수소가 할로젠 원자로 대체된 잔기를 지칭한다.
- [0091] "헤테로원자"에는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자가 포함된다. 헤테로원자의 예에는 질소, 산소, 황 및 인이 포함된다.
- [0092] "적어도 부분적 방향족 바이시클릭 고리 시스템"이란 바이사이클을 형성하는 고리 중 어느 하나 또는 둘 다 방향족인 바이시클릭 고리 시스템을 의미한다.
- [0093] 본 발명의 일부 화합물의 구조에는 비대칭 탄소 원자가 포함된다는 것이 주목될 것이다. 따라서, 달리 명시된 바가 없는 한, 이러한 비대칭으로부터 발생하는 이성질체 (예를 들어, 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체)가 본 발명의 범주에 포함된다는 것이 이해되어야 한다. 상기 이성질체는 고전적 분리 기술에 의해 및 입체화학적 제어 합성에 의해 실질적으로 순수한 형태로 수득될 수 있다. 또한, 본원에서 논의되는 구조 및 다른 화합물 및 잔기에는 이의 모든 호변이성질체가 포함된다. 알켄에는, 필요시에, E- 또는 Z-기하구조가 포함될 수 있다.
- [0094] "접촉시키는"이란 표기된 잔기를 시험관내 또는 생체내 시스템에서 한데 모으는 것을 의미한다. 예를 들어, 케모카인 수용체를 본 발명의 화합물과 "접촉시키는" 것에는 케모카인 수용체를 갖는 개체 또는 환자, 예컨대 인간에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것 뿐만 아니라, 예를 들어, 케모카인 수용체를 함유하는 세포 또는 정제 제제를 함유하는 시료에 본 발명의 화합물을 도입시키는 것이 포함된다.
- [0095] "선택적인"이란 더 높은 친화성 또는 잠재능으로 각각 케모카인 수용체에 결합하거나 또는 이를 억제하는 화합물 (적어도 하나의 다른 케모카인 수용체와 비교시 또는 바람직하게는 동일한 유형의 모든 다른 케모카인 수용체 (예를 들어, 모든 CC-유형 수용체)와 비교시)을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 임의의 다른 케모카인 수용체보다 CCR2에 대한 결합 또는 억제 선택성을 갖는다. 선택성은 약 10-배 이상, 약 20-배 이상, 약 50-배 이상, 약 100-배 이상, 약 200-배 이상, 약 500-배 이상 또는 약 1000-배 이상일 수 있다. 결합 친화성 및 억제제 잠재능은 당업계의 일상적 방법에 따라 측정될 수 있다.
- [0096] 본원에서 사용되는 바 "음이온성 기"란 생리학상 pH에서 음으로 하전되는 기를 지칭한다. 바람직한 음이온성 기에는 카르복실레이트, 술페이트, 술포네이트, 술피네이트, 술폰메이트, 테트라졸릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트 또는 포스포로티오에이트 또는 이의 관능적 등가물이 포함된다. 음이온성 기의 "관능적 등가물"은 생물학적 동족체(bioisostere), 예를 들어, 카르복실레이트 기의 생물학적 동족체를 포함하는 것으로 의도된다. 생물학적 동족체는 고전적 생물학적 동족의 등가물 및 비-고전적 생물학적 동족의 등가물의 둘 다를 포함한다. 고전적 및 비-고전적 생물학적 동족체는 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, pp.19-23] 참조).

[0097] **본 발명의 화합물**

[0098] 본 발명의 한 양태는 하기 화학식 I-A의 화합물로 구현되는, 케모카인 수용체 조절제, 예를 들어, 길항제, 및 의학 제제로서의 이의 용도를 제공한다.

[0099] [화학식 I-A]

[0100]

[0101] R₁에 대한 특정 값은 수소이다. R₁에 대한 또다른 특정 값은 알킬이다. R₁에 대한 다른 특정 값에는 알콕시알킬, 알콕시-CHF₂, 알콕시-CH₂F, 알콕시-CF₃, C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 (C₁-C₆알킬렌)-R_{1a}이 포함되고, 여기서 R_{1a}는 C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다 (이의 각각은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기로 임의로 치환될 수 있음). 예시적인 R₁ 잔기는 -CH₂-O-CH₃, CH₂-O-CF₃, CH₂-O-CHF₂, CH₂-O-CH₂F, -CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-O-CH-(CH₃)₂ 또는 -CH₂-CN이다.

[0102]

R₁에 대한 또다른 특정 값은



[0103]

z는 1, 2 또는 3이고;

[0104]

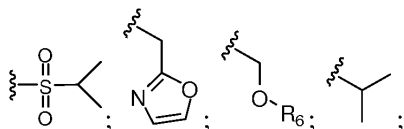
y는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0105]

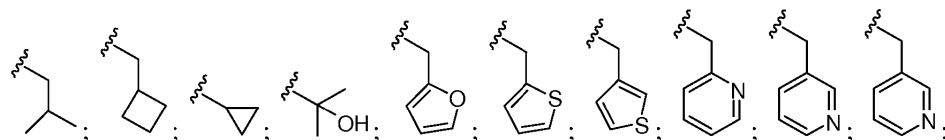
x는 0, NH, CH₂, CF₂ 또는 N(C₁₋₈알킬)이다.

[0106]

R₁에 대한 또다른 특정 값은 메틸;



[0107]

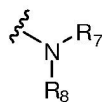


[0108]

또는 R₆이고; 이 중 어느 것은 탄소 상에서 1, 2 또는 3개의 R₅로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 R₆은 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 SO₂R₈이고; R₈은 알킬, 지환족, 아릴, 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 기이다.

[0109]

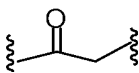
R₁에 대한 또다른 특정 값은

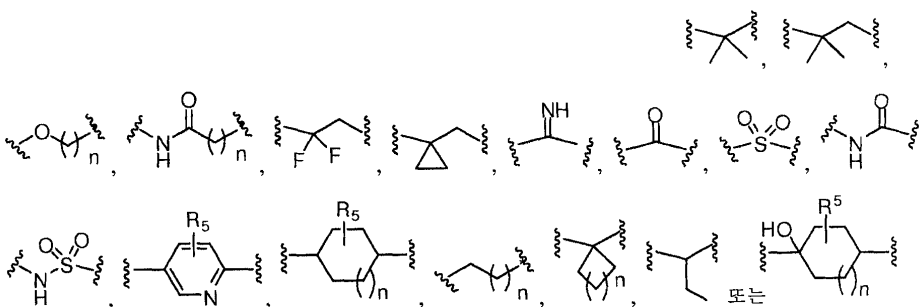
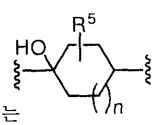


[0110]

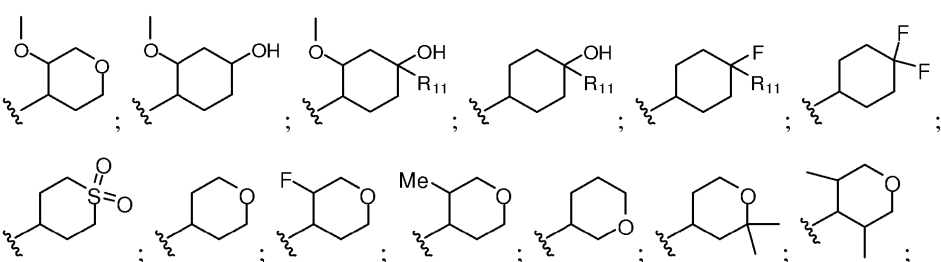
R₇이 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

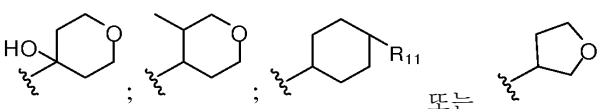
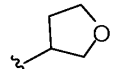
[0111] R_8 이 알킬, 지환족, 아릴, 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 기이다.

[0112] Y에 대한 특정 값은 CH_2 이다. Y에 대한 또다른 특정 값은 이다. Y에 대한 또다른 특정 값은 이다. Y에 대한 다른 특정 값에는

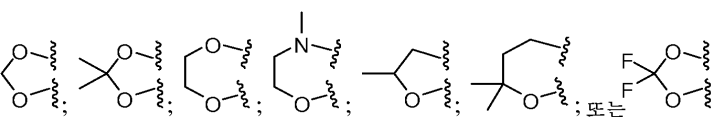
[0113]  또는 가 포함되고; 여기서 n은 0, 1 또는 2이다.

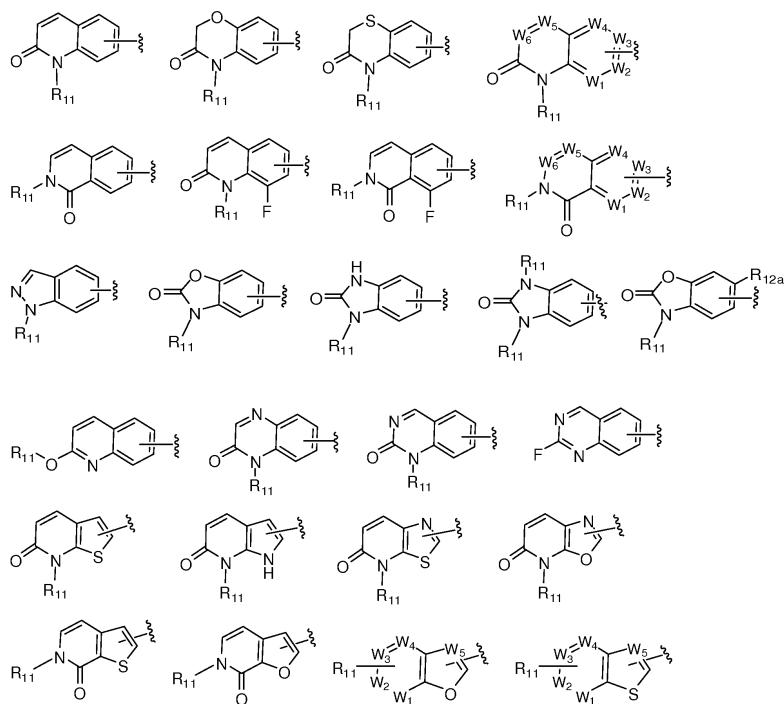
[0114] R_3 에 대한 특정 값에는

[0115] 

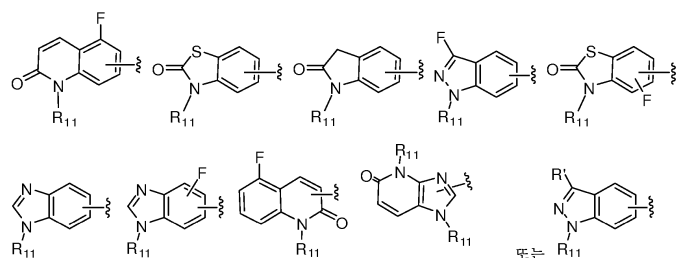
[0116]  또는 가 포함되고; 여기서 R_{11} 은 수소이거나 또는 C_{1-6} 알킬, (C_1-C_6) 알킬렌)시클로알킬, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬이다 (이중 어느 것은 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-3}$ 알킬, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2F$ 또는 $-O-CHF_2$ 로 임의로 치환될 수 있음).

[0117] R_3 에 대한 또다른 특정 값은 $m(R'')\text{-C}_6\text{H}_4$ 이고, 여기서 m은 1, 2 또는 3이고; R'' 는 각 경우 독립적으로 히드록실, 할로, 알콕시, 할로-알콕시, C_{1-3} 알킬-S(O)₂-NH-, $-CO_2H$, C_{1-3} 알킬-C(O)-NH-, 알킬-SO₂NHCO-, 아릴, 할로-치환된 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내거나; 또는 인접한 탄소에 부착된 2개의 R'' 가 함께 취하여져

를 형성한다.



[0122]



[0123]

가 포함되고;

[0124]

여기서 W₁, W₂, W₃, W₄ 또는 W₅는 독립적으로 C, N, C=O, C-OH, C-OR₁₀ 또는 C-R₁₀이고;

[0125]

R₁₀은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₅ 알킬티오, C₁₋₅ 알콕시, 할로젠, 히드록실, 시아노, 할로젠-치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 할로젠-치환된 C₁₋₅ 알콕시이고;

[0126]

R₁₁은 수소이거나 또는 C₁₋₆ 알킬, (C₁-C₆알킬렌)시클로알킬, 아랄킬, 헤테로아랄킬이고 (이중 어느 것은 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C₁₋₃알콕시, -CO₂H, -CO₂C₁₋₃알킬, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, -CF₃, -O-CF₃, -O-CH₂F 또는 -O-CHF₂로 임의로 치환될 수 있음);

[0127]

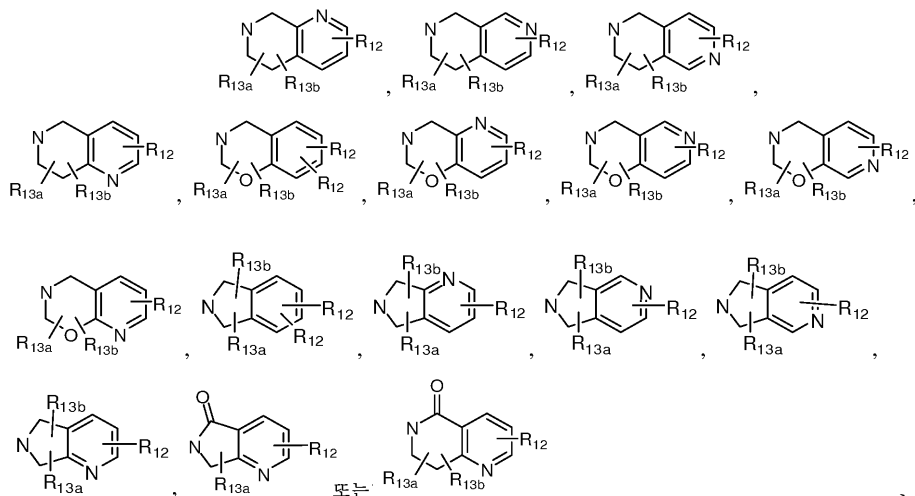
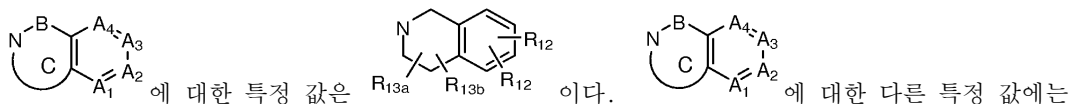
R_{12a}는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0128]

R'는 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이다.

[0129]

R₅에 대한 특정 값은 플루오로이다. R₅에 대한 또다른 특정 값은 클로로이다. R₅에 대한 다른 특정 값에는 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시가 포함된다. 2개의 R₅ 기가 동일 탄소에 부착된 경우, 이들은 함께 취하여져 3, 4, 5 또는 6-원 고리 또는 옥소 (즉, C=O) 기를 형성할 수 있다.



[0132] 가 포함되고, 여기서 R₁₂는 각 경우 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 알콕시 또는 시아노이고;

[0133] R_{13a} 및 R_{13b}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시이거나, 또는 R_{13a} 및 R_{13b}가 동일 탄소에 부착된 경우, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 취하여질 때 C=O를 형성할 수 있다.

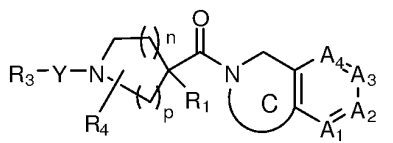
[0134] R₁₂에 대한 특정 값은 수소, 할로, 알킬 또는 할로알킬이다. 보다 구체적으로는, R₁₂는 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이다.

[0135] R_{13a} 및 R_{13b}에 대한 특정 값은 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이다. 보다 구체적으로는, R_{13a} 및 R_{13b}는 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메톡시이다.

[0136] n에 대한 특정 값은 1이다. n에 대한 또다른 특정 값은 2이다. p에 대한 특정 값은 1이다. p에 대한 또다른 특정 값은 2이다. 특정 실시양태에서, p는 1이고, n은 1 또는 2이다. 특정 실시양태에서, p는 2이고, n은 1이다.

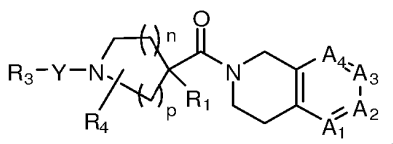
[0137] 본 발명의 화합물의 특정 군은 하기 화학식 I-A1의 화합물이다:

[0138] [화학식 I-A1]



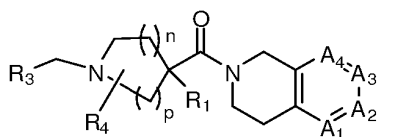
[0140] 본 발명의 화합물의 또다른 특정 군은 하기 화학식 I-A2의 화합물이다:

[0141] [화학식 I-A2]



[0143] 본 발명의 화합물의 또다른 특정 군은 하기 화학식 I-A3의 화합물이다:

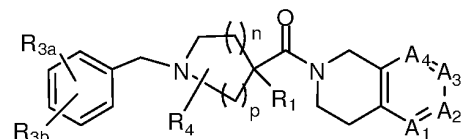
[0144] [화학식 I-A3]



[0145]

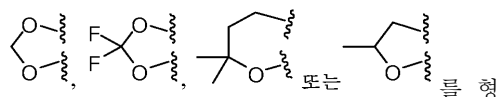
[0146] 본 발명의 화합물의 또다른 특정 군은 하기 화학식 I-A4의 화합물이다:

[0147] [화학식 I-A4]



[0148]

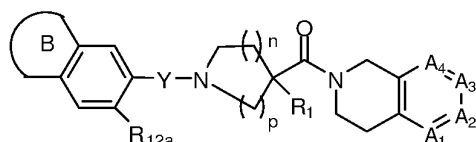
[0149] 상기 식에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 시클로알킬, C₁₋₃



알콕시, 시아노 또는 CF_3 이거나; 또는 R_{3a} 및 R_{3b} 가 함께 취하여져
성한다.

[0150] 본 발명의 화합물의 또다른 특정 군은 하기 화학식 I-A5의 화합물이다:

[0151] [화학식 I-A5]



[0152]

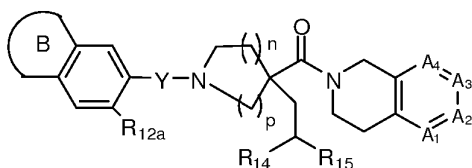


[0153]

상기 식에서, 는 방향족 또는 불포화 고리이고 (이는 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C₁₋₃알콕시, -CO₂H, -CO₂C₁₋₃알킬, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, -CF₃, -O-CF₃, -O-CH₂F, -O-CHF₂, -N(H)알킬, -N(H)SO₂-알킬, -N(H)C(O)알킬 및 -SO₂N(H)알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의로 치환될 수 있음); R_{12a}는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0154] 본 발명의 화합물의 또다른 특정 군은 하기 화학식 I-A6의 화합물이다:

[0155] [화학식 I-A6]

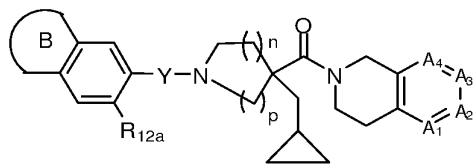


[0156]

[0157] 상기 식에서, R₁₄ 및 R₁₅는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬이거나, 또는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 취하여져, 0, S, NH 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3, 4, 5 또는 6-원 고리를 형성하고 (상기 고리는 할로, 알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환됨); R_{12a}는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0158] 본 발명의 화합물의 또다른 특정 군은 하기 화학식 I-A7의 화합물이다:

[0159] [화학식 I-A7]

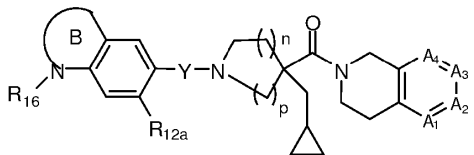


[0160]

[0161] 상기 식에서, R_{12a}는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0162] 본 발명의 화합물의 또다른 특정 군은 하기 화학식 I-A8의 화합물이다:

[0163] [화학식 I-A8]



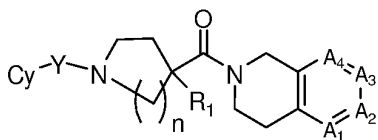
[0164]

[0165] 상기 식에서, R₁₆은 H이거나, 또는 알킬, 시클로알킬, (C₁-C₆알킬렌)시클로알킬, 아랄킬, 헤테로아랄킬이고 (이 중 어느 것은 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C₁₋₃알콕시, -CO₂H, -CO₂C₁₋₃알킬, 시아노, 아틸, 헤테로아틸, -CF₃, -O-CF₃, -O-CH₂F 또는 -O-CHF₂로 임의로 치환될 수 있음); R_{12a}는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0166] 특정 실시양태에서, 본 발명은 p가 1인 상기 화합물 중 하나를 제공한다. 다른 특정 실시양태에서, p는 2이다. 다른 특정 실시양태에서, p는 2이고, n은 1이다.

[0167] 본 발명의 화합물의 또다른 특정 군은 하기 화학식 I-B1의 화합물이다:

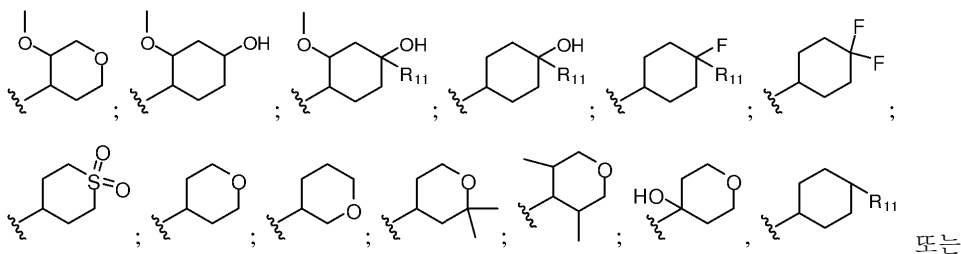
[0168] [화학식 I-B1]



[0169]

[0170] 상기 식에서, Cy는 부분 방향족성을 임의로 갖고 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 갖는 비치환된 시클릭 또는 바이시클릭 고리이거나; 또는 이의 제약상 허용되는 염이고; Y는 직접 결합 또는 알킬일 수 있다. Cy에 대한 특정 값에는

[0171]

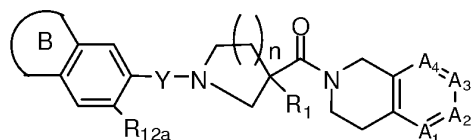


[0172]

가 포함되고; 여기서 R₁₁은 수소이거나 또는 C₁₋₆ 알킬, (C₁-C₆알킬렌)시클로알킬, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬이다 (이 중 어느 것은 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C₁₋₃알콕시, -CO₂H, -CO₂C₁₋₃알킬, 시아노, 아틸, 헤테로아틸, -CF₃, -O-CF₃, -O-CH₂F 또는 -O-CHF₂로 임의로 치환될 수 있음).

[0173] 본 발명의 화합물의 또다른 특정 군은 하기 화학식 I-B2의 화합물이다:

[0174] [화학식 I-B2]

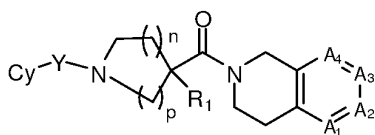


[0175]

[0176] 상기 식에서, 는 불포화 헤테로시클릭 고리이고 (할로, 알킬 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의로 치환됨); Y는 C₁-C₃ 알킬렌이고; R₁은 알콕시알킬 또는 알킬이고; R_{12a}는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

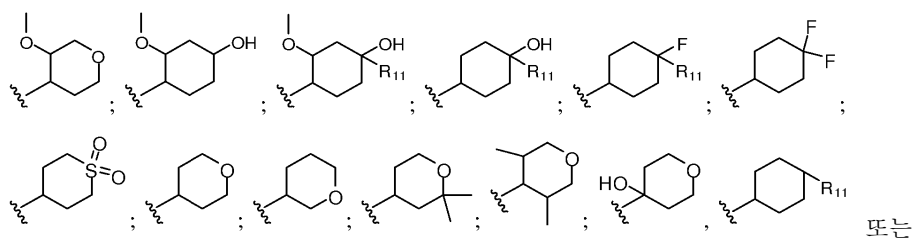
[0177] 본 발명의 화합물의 또다른 특정 군은 하기 화학식 I-B3의 화합물이다:

[0178] [화학식 I-B3]

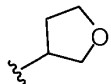


[0179]

[0180] 상기 식에서, Cy는 부분 방향족성을 임의로 갖고 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 갖는 비치환된 시클릭 또는 바이시클릭 고리이거나; 또는 이의 제약상 허용되는 염이고; Y는 직접 결합 또는 알킬일 수 있다. Cy에 대한 특정 값에는

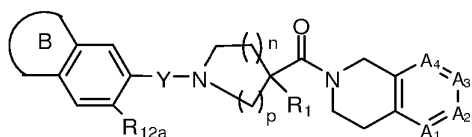


[0181]

[0182] 가 포함되고; 여기서 R₁₁은 수소이거나 또는 C₁₋₆ 알킬, (C₁-C₆알킬렌)시클로알킬, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬이다 (이중 어느 것은 할로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, C₁₋₃알콕시, -CO₂H, -CO₂C₁₋₃알킬, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, -CF₃, -O-CF₃, -O-CH₂F 또는 -O-CHF₂로 임의로 치환될 수 있음).

[0183] 본 발명의 화합물의 또다른 특정 군은 하기 화학식 I-B4의 화합물이다:

[0184] [화학식 I-B4]



[0185]

[0186] 상기 식에서, 는 불포화 헤테로시클릭 고리이고 (할로, 알킬 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의로 치환됨); Y는 C₁-C₃ 알킬렌이고; R₁은 알콕시알킬 또는 알킬이고; R_{12a}는 H, 할로, 알킬 또는 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0187] 특정 실시양태에서, 본 발명은 p가 1인 상기 화합물 중 하나를 제공한다. 다른 특정 실시양태에서, p는 2이다. 다른 특정 실시양태에서, n은 1 또는 2이다. 다른 특정 실시양태에서, p는 2이고, n은 1이다.

[0188] 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 (1-(4-히드록시-3-메톡시벤질)-4-이소부틸피페리딘-4-일)(3-(트리플루오로메

틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 7-((4-이소부틸-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; (3-(시클로프로필메틸)-1-(4-히드록시-3-메톡시벤질)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; (S)-7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; (R)-7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 3-(시클로프로필메틸)-1-(3-플루오로-4-히드록시벤질)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (3-(시클로프로필메틸)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 또는 이의 제약상 허용되는 염이다.

[0189]

다른	특정	실시양태에서,	상기	화합물은
(3-(시클로프로필메틸)-1-((2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (3-(시클로프로필메틸)-1-((5-메톡시-2-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 5-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]티아졸-2(3H)-온; 5-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)벤조[d]티아졸-2(3H)-온; 3-(시클로프로필메틸)-1-(4-히드록시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (3-(시클로프로필메틸)-1-(2,2-디메틸크로모아-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)퀴놀린-2(1H)-온; 5-(1-(3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온; (1-((1H-인다졸-5-일)메틸)-3-(시클로프로필메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (3-(시클로프로필메틸)-1-(4-히드록시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 6-((3-(시클로부틸메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 6-((3-이소펜틸-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 6-((3-벤질-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 6-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 5-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-이소부틸-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; (S)-7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; (R)-7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]티아졸-2(3H)-온; 5-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온; (1-(4-히드록시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-4-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온; 6-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-4-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온; 5-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; (1-(4-시클로프로필-4-히드록시시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 6-클로로-7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르				

보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; (R)-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 및 (S)-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 3-에틸-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-브로모-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3,5-디메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-이소프로필-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 2-(1-((3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-3-일)아세트나이트릴; 5-((3-(히드록시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; (3-(메톡시메틸)-1-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (1-(4-히드록시-4-(피리미딘-5-일)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (3-(메톡시메틸)-1-(4-(피리미딘-5-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (1-(4-(4-플루오로페닐)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 6-((4-이소부틸-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]티아졸-2(3H)-온; 6-((4-이소부틸-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 2-(3-(메톡시메틸)-1-((3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카르보닐)-7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-카르보니트릴; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 6-(3-(메톡시메틸)-1-((3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-카르보니트릴; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-(2-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 5-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)시클로프로필)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 6-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-4-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온; 7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴녹살린-2(1H)-온; 7-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-1-메틸퀴녹살린-2(1H)-온; 5-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)-3-메틸-3,5,6,7-테트라히드로-2H-인데노[5,6-d]옥사졸-2-온; 6-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)-1-메틸-7,8-디히드로-1H-인데노[4,5-d]옥사졸-2(6H)-온; 6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸인돌린-2-온; 6-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-1-메틸인돌린-2-온; (1-(4-(5-플루오로피리딘-2-일)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (1-(4-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; (3-(메톡시메틸)-1-(4-(피리미딘-2-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논; 또는 이의 제약상 허용되는 염이다.

- [0190] 본 발명은 또한 화학식 I의 군으로부터 선택되는 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 CCR2 케모카인 수용체가 관련된 질환의 예방 또는 치료에서의 상기 화합물 및 조성물의 용도를 제공한다.
- [0191] 본 발명은 또한 염증, 류마티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 아테롬성 동맥경화증, 재협착, 면역성 장애 및 이식거부의 치료를 필요로 하는 포유동물에게, 화학식 I에 따른 화합물을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와의 혼합물로 함유하는 제약 조성물을 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 염증, 류마티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 아테롬성 동맥경화증, 재협착, 면역성 장애 및 이식거부의 치료 방법을 제공한다.
- [0192] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0193] 본 발명은 또한 상기 케모카인 수용체를 본 발명의 화합물에 노출시키는 것을 포함하는 케모카인 수용체의 활성 조절 방법을 제공한다.
- [0194] 본 발명은 또한 환자에게 본 발명의 화합물을 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 케모카인 수용체의 발현 또는 활성과 연관된 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0195] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0196] 본 발명은 또한 케모카인 수용체의 발현 또는 활성과 연관된 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0197] 본 발명의 화합물의 CCR2 기능 길항 능력은 적합한 스크리닝 (예를 들어, 고 처리량 검정)을 이용하여 측정할 수 있다. 예를 들어, 제제를 세포의 산성화 검정, 칼슘 플럭스 검정, 리간드 결합 검정 또는 화학주성 검정에서 시험할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hesselgesser et al., J Biol. Chem. 273(25):15687-15692 (1998)], WO 00/05265 및 WO 98/02151 참조).
- [0198] 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 이의 조성물은 케모카인 수용체 활성, 특히 CCR2의 조절에서 유용하다. 이에 따라, 본 발명의 화합물은 포유류의 CCR2 단백질, 예를 들어, 인간 CCR2 단백질의 기능 또는 특정 중 적어도 하나를 억제한다. 그러한 기능을 억제하는 화합물의 능력은 결합 검정 (예를 들어, 리간드 결합 또는 촉진자 결합), 신호화 검정 (예를 들어, 포유류의 G 단백질의 활성화, 세포질 유리 칼슘 농도의 신속 및 일과성 증가의 유도), 및/또는 세포 반응 기능 (예를 들어, 화학주성의 자극, 세포외유출 또는 백혈구에 의한 염증성 매개체의 방출)에서 입증할 수 있다.
- [0199] "전구약물"에는 생체내에서 변환되어 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 생성하는 화합물이 포함된다. 변환은 다양한 기저에 의해, 예컨대 혈액 중에서의 가수분해를 통해 일어날 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 카르복실산 관능기를 함유하는 경우, 전구약물은 산 기의 수소 원자와 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₁₂)알카노일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알카노일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리드, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-(C₁-C₂)알킬아미노(C₂-C₃)알킬 (예컨대 β-디메틸아미노에틸), 카르바모일-(C₁-C₂)알킬, N,N-디(C₁-C₂)알킬카르바모일-(C₁-C₂)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노(C₂-C₃)알킬과 같은 기의 교체에 의해 형성되는 에스테르를 포함할 수 있다.
- [0200] 유사하게, 화학식 I의 화합물이 알코올 관능기를 함유하는 경우, 전구약물은 알코올 기의 수소 원자와 (C₁-C₆)알카노일옥시메틸, 1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, (C₁-C₆)알콕시카르보닐옥시메틸, N-(C₁-C₆)알콕시카르보닐아미노메틸, 숙시노일, (C₁-C₆)알카노일, α-아미노(C₁-C₄)알카노일, 아릴아실 및 α-아미노아실 또는 α-아미노아실-α-아미노아실 (여기서 각각의 α-아미노아실 기는 천연 발생 L-아미노산, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)알킬)₂ 또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈 형태의 히드록실 기의 제거로부터 생성된 라디칼)로부터 독립적으로 선택됨)과 같은 기의 교체에 의해 형성될 수 있다.
- [0201] 화학식 I의 화합물이 아민 관능기를 포함하는 경우, 전구약물은 아민 기 내 수소 원자와 R-카르보닐, R₀-카르보닐, NRR'-카르보닐 (여기서 R 및 R'는 각각 독립적으로 (C₁-C₁₀)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 벤질이거나, 또는 R-

카르보닐이 천연 α-아미노아실 또는 천연 α-아미노아실-천연 α-아미노아실임), $-C(OH)C(O)OY^1$ (여기서 Y^1 은 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 벤질임), $-C(OY^2)Y^3$ (여기서 Y^2 는 (C_1-C_4) 알킬이고, Y^3 은 (C_1-C_6) 알킬, 카르복시 (C_1-C_6) 알킬, 아미노 (C_1-C_4) 알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N- (C_1-C_6) 알킬아미노알킬임), $-C(Y^4)Y^5$ (여기서 Y^4 는 H 또는 메틸이고, Y^5 는 모노-N- 또는 디-N,N- (C_1-C_6) 알킬아미노임), 모르폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일과 같은 기의 교체에 의해 형성될 수 있다.

[0202] 화학식 I의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성질체 형태 뿐만 아니라 이의 혼합물, 예컨대 라세미체 혼합물이 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명은 모든 기하 및 위치 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태의 둘 다 뿐만 아니라 혼합물이 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0203] 부분입체이성질체 혼합물은 이들의 물리 화학적 차이를 근거로 당업자에게 익히 공지된 방법에 의해, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 이들의 개별 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 거울상이성질체는, 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알코올 또는 모셰르(Mosher)의 산 염화물)과의 반응에 의해 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체들을 분리시키고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)시킴으로써 분리할 수 있다. 거울상이성질체는 또한 키랄 HPLC 컬럼을 이용하여 분리할 수 있다.

[0204] 화학식 I의 화합물은 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태 뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태의 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다.

[0205] 본 발명은 또한 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물을 포함하며, 이는 하나 이상의 원자가, 자연에서 통상 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고는 본원에 언급된 것과 동일하다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 이 각각 포함된다.

[0206] 동위원소로 표지된 특정한 화학식 I의 화합물 (예를 들어, 3H 및 ^{14}C 로 표지된 것)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 삼중수소화 (즉, 3H) 및 탄소-14 (즉, ^{14}C) 동위원소는 제조의 용이성 및 검출성에 있어서 특히 바람직하다. 또한, 중(heavier) 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, 2H)로의 치환은 더 큰 대사 안정성 (예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여 요구량 감소)에 기인하는 특정 치료학적 이점을 제공할 수 있어서, 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소로 표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로, 동위원소로 표지되지 않은 시약을 동위원소로 표지된 시약으로 대체하여, 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 하기 과정에 의해 제조할 수 있다.

[0207] 본 발명의 화합물은 유용한 MCP-1 길항제이고; 그러므로, 본 발명의 또다른 실시양태는 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물이다.

[0208] 본 발명의 또다른 양태는 본 발명의 화합물을 단핵구 및/또는 림프구 축적과 연관된 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 동물에게 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 단핵구 및/또는 림프구 축적과 연관된 질환의 치료 또는 예방 방법이다. CCR2 수용체 길항제는 MCP-1의 그의 수용체에 대한 결합을 억제하는 것으로 나타났다. 그러므로, 본 발명의 화합물은 동물 (바람직하게는 인간)에서 염증성 질환, 특히 단핵구 축적과 연관된 것, 예컨대, 이들로 한정되지는 않지만, 아테롬성 동맥경화증, 재협착, 치은염, 사구체신염, 건선, 대장염, 다발성 경화증, 폐 섬유증, 크론 질환, 뇌척수염, 패혈증, 신장염, 천식, 류마티스성 관절염, 상처 치유 및 조직 이식거부의 치료를 위한 제제로서 유용하다. 따라서, 본 발명의 화합물 (예컨대 본원에서 이용되는 제약 조성물 및 방법)은 본원에 기재된 치료학적 적용 (예를 들어, 단핵구 및/또는 림프구 축적과 연관된 질환/병태의 치료 또는 예방)을 위한 의학의 제조에서 사용될 수 있다.

[0209] 하나 이상의 추가적 제약 제제, 예를 들어, 항바이러스제, 항체, 항염증제, 면역억제제, 화학치료제가, 케모카인 수용체-연관 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 상기 제제는 본 발명의 화합물과 단일 투여 형태로 조합되거나, 또는 상기 제제가 별도의 투여 형태로 동시에 또는 순차

적으로 투여될 수 있다.

- [0210] 본 발명의 화합물과의 조합 용도로 고려되는 적합한 항바이러스제는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 및 다른 항바이러스성 약물을 포함할 수 있다.
- [0211] 적합한 NRTI의 예에는 지도부딘 (AZT); 디다노신; 잘시타빈; 스타부딘; 라미부딘; 아바카비르; 아데포비르 및 로데노신이 포함된다. 적합한 전형적 NNRTI에는 네비라핀; 텔라비라딘; 에파비렌즈; 및 (+)-칼라놀리드 A 및 B가 포함된다. 적합한 프로테아제 억제제에는 리토나비르; 인디나비르; 넬프나비르; 암프레나비르; 및 라시나비르가 포함된다. 다른 항바이러스제에는 히드록시우레아, 리바비린, IL-2, IL-12 및 펜타푸시드가 포함된다.
- [0212] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물과의 조합 용도로 고려되는 항염증제 또는 진통제는, 예를 들어, 오피에이트 효현제, 리폭시게나제 억제제, 예컨대 5-리폭시게나제의 억제제, 시클로옥시게나제 억제제, 예컨대 시클로옥시게나제-2 억제제, 인터류킨 억제제, 예컨대 인터류킨-I 억제제, NNMA 길항제, 질산 옥사이드의 억제제 또는 질산 옥사이드의 합성 억제제, 비-스테로이드성 항염증제, 또는 사이토킨 억제 항염증제, 예를 들어, 아세트아미노펜, 아스피린, 코디엔, 이부프로펜, 인도메타신, 모르핀, 나프록센 등을 포함할 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물은 동통 경감제; 강화제(potentiator), 예컨대 카페인, H2 길항제, 시메티콘, 알루미늄 또는 마그네슘 수산화물; 충혈제거제, 예컨대 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도페드린, 옥시메타졸린, 에피네프린, 나파졸린, 크실로메타졸린, 프로필헥세드린 또는 레보-데속시에페드린; 진해제, 예컨대 코데인, 히드로코돈, 카라미펜, 카르베타펜탄 또는 텍스트라메토르판; 이뇨제; 및 진정성 또는 비-진정성 항히스타민과 함께 투여될 수 있다.
- [0213] "개체" "환자" 또는 "대상체"는 상호교환적으로 사용되고, 포유동물을 비롯한 임의의 동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 포함한다. 본 발명의 화합물은 포유동물, 예컨대 인간에게 투여될 수 있지만, 다른 포유동물, 예컨대 수의학적 치료를 필요로 하는 동물, 예를 들어, 가축 (예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물 (예를 들어, 소, 양, 돼지, 말 등) 및 실험실 동물 (예를 들어, 래트, 마우스, 기니 피그 등)에게 투여될 수도 있다. 본 발명의 방법에서 치료되는 포유동물은 바람직하게는 케모카인 수용체 활성의 조절이 요구되는 포유동물이다. "조절"에는 길항작용 (예를 들어, 억제), 효현작용, 부분 길항작용 및/또는 부분 효현작용이 포함된다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 케모카인 수용체의 길항제 (예를 들어, 억제제)이다.
- [0214] 본 명세서에서, 용어 "치료 유효량"은 연구원, 의사, 또는 다른 임상의로 인해 추구되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의료 반응을 이끌어낼 대상 화합물의 양을 의미한다. 본 발명의 화합물은 치료 유효량으로 투여되어 질환, 예를 들어, 류마티스성 관절염을 치료한다. 화합물의 치료 유효량이란 이상 백혈구 모집 및/또는 활성화와 연관된 질환을 갖는 대상체에서 CCR2와 같은 수용체에 대한 케모카인의 결합에 의해 매개되는 프로세스 중 하나 이상을 억제하는 양이다. 이러한 프로세스의 전형적 예에는 백혈구 이동, 인테그린 활성화, 세포내 유리 칼슘 농도의 일과성 증가 및 전-염증성 매개체의 과립 방출이 포함된다. 대안적으로, 화합물의 치료 유효량은 목적하는 치료학적 및/또는 예방적 효과의 달성에 필요한 양, 예컨대 이상 백혈구 모집 및/또는 활성화와 연관된 질환과 연관된 증상을 예방 또는 감소시키는 양이다.
- [0215] 본 발명의 케모카인 수용체 기능 억제제 또는 조절제로 치료될 수 있는 인간 또는 다른 종의 추가적 질환 또는 병태에는, 이들로 한정되지는 않지만, 염증성 또는 알레르기성 질환 및 병태, 예컨대 호흡성 알레르기성 o 질환, 예컨대 천식, 알레르기성 비염, 과민성 폐 질환, 과민성 폐렴, 호산구성 연조직염 (예를 들어, 웰(Well) 증후군), 호산구성 폐렴 (예를 들어, 뢰플러(Loeffler) 증후군, 만성 호산구성 폐렴), 호산구성 근막염 (예를 들어, 술만(Shulman) 증후군), 지연형 과민증, 간질성 폐 질환 (ILD) (예를 들어, 특발성 폐 섬유증 또는 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 강직성 척추염, 전신성 경화증, 췌그렌 증후군, 다발성근염 또는 피부근염과 연관된 ILD); 전신성 과민증 또는 과민성 반응, 약물 알레르기 (예를 들어, 페니실린, 세팔로스포린에 대하여), 오염된 트립토판의 섭취에 기인한 호산구증다증-근육통 증후군, 곤충 쏘임 알레르기; 자가면역성 질환, 예컨대 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 소아 발병 당뇨병; 사구체신염, 자가면역성 갑상선염, 베체트 질환; 이식편 거부 (예를 들어, 이식 시), 예컨대 동종이식편 거부 또는 이식편-대-숙주 질환; 염증성 장 질환, 예컨대 크론 질환 및 궤양성 대장염; 척추관절염증; 피부 경화증; 건선 (예컨대 T-세포 매개 건선) 및 염증성 피부병, 예컨대 피부염, 습진, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉성 피부염, 두드러기; 혈관염 (예를 들어, 괴사, 피부 및 과민성 혈관염); 호산구성 근육염, 호산구성 근막염; 피부 또는 기관의 백혈구 침윤을 갖는 암이 포함된다. 재관류 손상, 아테롬성 동맥경화증, 재협착, 특

정 혈액암, 사이토킨-유도 독성 (예를 들어, 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크), 다발성근염 및 피부근염을 비제한적으로 포함하는, 원치않는 염증성 반응이 억제되어야 하는 다른 질환 또는 병태가 치료될 수 있다. 바이러스 감염의 예에는 HIV 감염이 포함된다.

[0216] 본 발명의 화합물과 조합 사용될 수 있는 적합한 제약 제제에는 뉴트라수티컬(nutraceutical), 콜레스테롤 흡수 억제제, HMG-CoA 환원효소 억제제, MTP/Apo B 분비 억제제, HMG-CoA 신타제 억제제, HMG-CoA 환원효소 전사 억제제, HMG-CoA 환원효소 해독(translation) 억제제, CETP 억제제, 스쿠알렌 합성효소 억제제, 스쿠알렌 에폭시다제 억제제, 스쿠알렌 시클라제 억제제, 배합된 스쿠알렌 에폭시다제/스쿠알렌 시클라제 억제제, ACAT 억제제, 리파제 억제제 (예컨대 췌장 리파제 억제제 및 위 리파제 억제제) 및 퍼록시좀 증식자-활성화 수용체 (PPAR) 효현제 (바람직하게는 PPAR α 효현제)가 포함된다.

[0217] 혈장 콜레스테롤 수준을 저감시키는 작용을 하는 임의의 자연 발생 화합물이 본 발명의 화합물과 조합 투여될 수 있다. 이러한 자연 발생 화합물을 본원에서는 "뉴트라수티컬"이라 칭하며, 예를 들어, 마늘 추출물 및 니아신이 포함된다.

[0218] 임의의 콜레스테롤 흡수 억제제가 본 발명의 조합 양태에서 제2 화합물로서 사용될 수 있다. 용어 "콜레스테롤 흡수 억제"란 소장 내의 루멘 내에 함유된 콜레스테롤이 소장 세포로 들어가고/가거나 소장 세포 내로부터 혈류로 통과하는 것을 방지하는 화합물의 능력을 지칭한다. 상기 콜레스테롤 흡수 억제 활성은 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다 (예를 들어, 문헌 [J. Lipid Res. 34, 377-395 (1993)] 참조). 적합한 콜레스테롤 흡수 억제제는 당업자에게 익히 공지되어 있으며, WO 94/00480에 기재된 스테로이드성 글리코시드와 같은 화합물이 포함된다.

[0219] 임의의 HMG-CoA 환원효소 억제제가 본 발명의 조합 양태에서 제2 화합물로서 사용될 수 있다. 용어 "HMG-CoA 환원효소 억제제"란 효소 HMG-CoA 환원효소에 의해 촉매되는 히드록시메틸글루타릴-조효소 A의 메발론산으로의 생물학적변환을 억제하는 화합물을 지칭한다. 이러한 억제는 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다 (예를 들어, 문헌 [Meth. Enzymol., 71,455-509 (1981)] 및 그에 인용된 문헌 참조). 적합한 HMG-CoA 환원효소 억제제에는 스타틴, 예를 들어, 로바스타틴; 심바스타틴; 플루바스타틴; 프라바스타틴; 리바스타틴; 아토르바스타틴 및 이의 헤미칼슘 염; 이타보스타틴 (아카 니스바스타틴, 피타바스타틴, NK-104) 및 로수바스타틴이 포함된다.

[0220] 임의의 MTP/Apo B 분비 (미세소체 트리글리세라이드 전이 단백질 및/또는 아포리포단백질 B 분비) 억제제가 본 발명의 조합 양태에서 제2 화합물로서 사용될 수 있다. 용어 "MTP/Apo B 분비 억제제"란 트리글리세라이드, 콜레스테릴 에스테르 및 포스포리피드의 분비를 억제하는 화합물을 지칭한다. 이러한 억제는 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다 (예를 들어, 문헌 [Wetterau, J. R., Science, 258, 999 (1992)]). 다양한 상기 화합물이 당업자에게 공지되어 있다. 적합한 MTP/Apo B 분비 억제제에는, 예를 들어, 미국 특허 5,919,795 및 6,121,283에 기재된 바와 같은 바이페닐-2-카르복실산-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일 아미드 유도체가 포함된다.

[0221] 임의의 HMG-CoA 신타제 억제제가 본 발명의 조합 양태에서 제2 화합물로서 사용될 수 있다. 용어 "HMG-CoA 신타제 억제제"란 효소 HMG-CoA 신타제에 의해 촉매되는 아세틸-조효소 A 및 아세토아세틸-조효소 A로부터의 히드록시메틸글루타릴-조효소 A의 생합성을 억제하는 화합물을 지칭한다. 이러한 억제는 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다 (예를 들어, 문헌 [Meth Enzymol., 35,155-160 (1975)]: [Meth. Enzymol. 110,19-26 (1985)] 및 그에 인용된 문헌). HMG-CoA 신타제 억제제는 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 5,120,729 (베타-락탐 유도체); 5,064,856 (스피로-락톤 유도체); 및 4,847,271 (옥세탄 화합물, 예컨대 11-(3-히드록시메틸-4-옥소-2-옥세타일)-3,5,7-트리메틸-2,4-운데카-디엔 산 유도체)을 들 수 있다.

[0222] HMG-CoA 환원효소 유전자 발현을 감소시키는 임의의 화합물이 본 발명의 조합 양태에서 제2 화합물로서 사용될 수 있다. 상기 제제는 DNA의 전사를 차단 또는 감소시키는 HMG-CoA 환원효소 전사 억제제 또는 HMG-CoA 환원효소를 단백질로 코딩하는 mRNA의 해독을 예방 또는 감소시키는 해독 억제제일 수 있다. 상기 화합물은 전사 또는 해독에 직접 영향을 주거나, 또는 콜레스테롤 생합성 캐스케이드에서 하나 이상의 효소에 의해 상기 활성을 갖는 화합물로 생형질전환되거나, 또는 상기 활성을 갖는 이소프렌 대사산물의 축적을 일으킬 수 있다. 이러한 제어는 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다 (예를 들어, 문헌 [Meth. Enzymol., 110, 9-19 (1985)] 참조). HMG-CoA 환원효소 유전자 발현의 억제제는 당업자에게 익히 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 5,041,432 (15-치환된 라노스테롤 유도체); 및 HMG-CoA 환원효소의 합성을 억제하는 산소화 스테롤 (Prog.Lip. Res., 32, 357-416 (1993))을 들 수 있다.

- [0223] CETP 억제제로서 활성을 갖는 임의의 화합물이 본 발명의 조합 요법 양태에서 제2 화합물로서 기능할 수 있다. 용어 "CETP 억제제"란 HDL로부터 LDL 및 VLDL로의 다양한 콜레스테릴 에스테르 및 트리글리세라이드의 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질 (CETP) 매개 수송을 억제하는 화합물을 지칭한다. 이러한 CETP 억제 활성은 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다 (예를 들어, 미국 특허 6,140,343). 다양한 CETP 억제제가 당업자에게 공지될 것이다; 예를 들어, 미국 특허 6,140,343 (4-아미노 치환된-2-치환된-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린); 5,512,548 (폴리펩티드 유도체) 및 CETP-억제 로세노노락톤 유도체 및 콜레스테릴 에스테르의 포스페이트-함유 유사체 (각각 문헌 [J. Antibiot., 49(8), 815-816 (1996)] 및 [Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 1951-1954 (1996)]).
- [0224] 임의의 스쿠알렌 합성효소 억제제가 본 발명의 제2 화합물로서 사용될 수 있다. 용어 "스쿠알렌 합성효소 억제제"란 효소 스쿠알렌 합성효소에 의해 촉매되는, 스쿠알렌의 형성을 위한 파르네실피로포스페이트의 2 분자의 축합을 억제하는 화합물을 지칭한다. 억제는 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다 (예를 들어, 문헌 [Meth. Enzymol., 15, 393-454 (1969)] 및 [Meth. Enzymol., 110, 359-373 (1985)]). 다양한 상기 화합물이 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들어, 자라고즈(zaragozic) 산을 포함하는 미생물 MF5465 (ATCC 74011)의 발효 생성물을 개시하는 미국 특허 5,026,554를 들 수 있다. 다른 스쿠알렌 합성효소 억제제의 개요가 작성되어 있다 (Curr. Op. Ther. Patents, 3, 861-4 (1993)).
- [0225] 임의의 스쿠알렌 에폭시다제 억제제가 본 발명의 조합 양태에서 제2 화합물로서 사용될 수 있다. "스쿠알렌 에폭시다제 억제제"란 효소 스쿠알렌 에폭시다제에 의해 촉매되는 스쿠알렌 및 분자 산소의 스쿠알렌-2,3-에폭사이드로의 생물학적 변환을 억제하는 화합물을 지칭한다. 이러한 억제는 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다 (예를 들어, 문헌 [Biochim Biophys Acta, 794, 466-471 (1984)]). 다양한 상기 화합물이 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 5,011,859 및 5,064,864 (스쿠알렌의 플루오로 유사체); EP 공개 395,768 A (치환된 알릴아민 유도체); PCT 공보 WO 9312069 (아미노 알코올 유도체); 및 미국 특허 5,051,534 (시클로프로필옥시-스쿠알렌 유도체)를 들 수 있다.
- [0226] 임의의 스쿠알렌 시클라제 억제제가 본 발명의 조합 양태에서 제2 성분으로서 사용될 수 있다. 용어 "스쿠알렌 시클라제 억제제"란 효소 스쿠알렌 시클라제에 의해 촉매되는 스쿠알렌-2,3-에폭사이드의 라노스테롤로의 생물학적 변환을 억제하는 화합물을 지칭한다. 억제는 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다 (예를 들어, 문헌 [FEBS Lett., 244, 347-350 (1989)]). 스쿠알렌 시클라제 억제제는 당업자에게 익히 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 5,580,881 (1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로-5,5,8a-트리메틸-(8a β)-6-이소퀴놀린아민 유도체)을 들 수 있다.
- [0227] 임의의 배합된 스쿠알렌 에폭시다제/스쿠알렌 시클라제 억제제가 본 발명의 조합 양태에서 제2 성분으로서 사용될 수 있다. 용어 "배합된 스쿠알렌 에폭시다제/스쿠알렌 시클라제 억제제"란 스쿠알렌-2,3-에폭사이드 중간체를 통한 스쿠알렌의 라노스테롤로의 생물학적 변환을 억제하는 화합물을 지칭한다. 일부 검정에서는, 스쿠알렌 에폭시다제 억제제 및 스쿠알렌 시클라제 억제제를 구별하는 것이 불가능하다. 그러나, 당업자는 이러한 검정을 인지하고 있다. 따라서, 배합된 스쿠알렌 에폭시다제/스쿠알렌 시클라제 억제제의 억제는 스쿠알렌 시클라제 또는 스쿠알렌 에폭시다제 억제제에 대한 상기 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다. 다양한 스쿠알렌 에폭시다제/스쿠알렌 시클라제 억제제가 당업자에게 익히 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 5,084,461 및 5,278,171 (아자데칼린 유도체); EP 공개 468,434 (피페리딜 에테르 및 티오-에테르 유도체, 예컨대 2-(1-피페리딜)펜틸 이소펜틸 술폰사이드 및 2-(1-피페리딜)에틸 에틸 황화물); PCT 공보 WO 94/01404 (아실-피페리딘, 예컨대 1-(1-옥소펜틸-5-페닐티오)-4-(2-히드록시-1-메틸)-에틸)피페리딘; 및 미국 특허 5,102,915 (시클로프로필옥시-스쿠알렌 유도체)를 들 수 있다.
- [0228] 임의의 ACAT 억제제가 본 발명의 조합 요법 양태에서 제2 화합물로서 기능할 수 있다. 용어 "ACAT 억제제"란 효소 아실 CoA: 콜레스테롤 아실트랜스페라제에 의한 식이성 콜레스테롤의 세포내 에스테르화를 억제하는 화합물을 지칭한다. 이러한 억제는 표준 검정, 예컨대 문헌 [Heider et al., Journal of Lipid Research., 24, 1127 (1983)]에 기재된 방법에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정될 수 있다. 다양한 이들 화합물이 당업자에게 익히 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 5,510,379 (카르복시술폰네이트), WO 96/26948 및 WO 96/10559 (ACAT 억제 활성을 갖는 우레아 유도체); DL-멜린아미드 (영국 특허 1,123,004 및 문헌 [Japan. J. Pharmacol., 42, 517-523 (1986)]); 2,2-디메틸-N-(2,4,6-트리메톡시페닐)도데칸아미드 (미국 특허 4,716,175); 및 N-[2,6-비스(1-메틸에틸)페닐]-N'-[[1-(4-디메틸아미노페닐)시클로펜틸]-메틸]우레아 (미국 특허 5,015,644)를 들 수 있다.

- [0229] 임의의 리파제 억제제가 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 용어 "리파제 억제제"는 유리 지방산 및 모노글리세라이드로의 식이성 트리글리세라이드의 대사성 절단을 억제하는 화합물을 지칭한다. 정상 생리학 상 조건 하에서, 지방분해는 리파제 효소의 활성화된 세린 잔기의 아실화를 수반하는 2-단계 프로세스를 통해 일어난다. 이는 지방산-리파제 헤미아세탈 중간체를 생성시키고, 이는 이후 절단되어 디글리세라이드를 방출한다. 추후의 탈아실화 이후, 리파제-지방산 중간체가 절단되고, 유리 리파제, 모노글리세라이드 및 지방산이 생성된다. 생성된 유리 지방산 및 모노글리세라이드는 담즙 산-포스포리피드 미셀로 혼입되고, 이는 이후 소장의 슬가장자리의 부위에서 흡수된다. 결국 미셀은 암죽미립으로서 말초 순환에 유입된다. 이러한 리파제 억제 활성은 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다.
- [0230] 췌장 리파제는 1- 및 3-탄소 위치에서 트리글리세라이드로부터의 지방산의 대사성 절단을 매개한다. 섭취된 지방 대사에 있어서 주요 부위는 췌장 리파제에 의한 십이지장 및 근위부 공장 내이며, 췌장 리파제는 통상 상부 소장에서 지방의 분해에 필요한 양보다 방대한 과량으로 분비된다. 췌장 리파제는 식이성 트리글리세라이드의 흡수에 필요한 주요 효소이기 때문에, 상기 억제제는 비만 및 다른 관련 병태의 치료에서 효용이 있다. 이러한 췌장 리파제 억제 활성은 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다 (예를 들어, 문헌 [Methods Enzymol, 286, 190-231 (1997)]).
- [0231] 위 리파제는 식이성 지방의 소화의 대략 10 내지 40%를 책임지는 면역학적으로 구별된 리파제이다. 위 리파제는 기계적 자극, 음식물 섭취, 지방성 식사 존재에 대한 반응으로 또는 교감신경계에 의해 분비된다. 섭취된 지방의 위 지방분해는 소장에서 췌장 리파제 활성을 일으키는데 필요한 지방산의 공급시 생리학적으로 중요하고, 또한 췌장 기능저하와 연관된 다양한 생리학적 및 병리학적 병태에서의 지방 흡수에 있어서 중요하다. 위 리파제 억제 활성은 표준 검정에 따라 당업자에 의해 용이하게 측정된다 (예를 들어, 문헌 [Methods Enzymol, 286, 190-231 (1997)]).
- [0232] 다양한 위 및/또는 췌장 리파제 억제제가 당업자에게 익히 공지되어 있고, 예를 들어, 리프스타틴, 테트라히드로리프스타틴 (오를리스타트), 발리락톤, 에스테라스틴, 에벨락톤 A 및 에벨락톤 B; N-3-트리플루오로메틸페닐-N'-3-클로로-4'-트리플루오로메틸페닐우레아 및 이의 유도체 (미국 특허 4,405,644); 에스테라신; 시클로-0,0'-[(1,6-핵산디일)-비스-(이미노카르보닐)]디옥심; 및 비스(이미노카르보닐)디옥심을 들 수 있다.
- [0233] (2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-포름아미도-4-메틸-발레릴옥시]-2-핵실-3-히드록시-헥사데칸 1,3 산 락톤, 및 다양하게 치환된 N-포르밀류신 유도체 및 이의 입체이성질체 (미국 특허 4,598,089) 테트라비드로리프스타틴 (미국 특허 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917; 및 5,643,874); FL-386, 1-[4-(2-메틸프로필)시클로헥실]-2-[(페닐술포닐)옥시]-에탄올 및 이와 관련된 치환된 술포네이트 유도체 (미국 특허 4,452,813); 및 WAY-121898, 4-페녹시페닐-4-메틸피페리딘-1-일-카르복실레이트, 및 카르바메이트 에스테르 및 이의 제약상 허용되는 염 (미국 특허 5,512,565; 5,391,571 및 5,602,151); 발리락톤 (Kitahara, et al.).
- [0234] 아테롬성 동맥경화증의 예방 또는 치료를 돕기 위한, 고콜레스테롤혈증용의 시판 화합물, 예를 들어, 담즙산 제거제(sequesterant), 예컨대 웰콜(Welchol, 등록상표), 콜레스티드(Colestid, 등록상표), 로콜레스트(LoCholest, 등록상표) 및 퀘스트란(Questran, 등록상표); 및 피브르 산 유도체, 예컨대 아트로미드(Atromid, 등록상표), 로피드(Lopid, 등록상표) 및 트리코르(Tricor, 등록상표)를 비롯한 고지혈증용으로 시판되는 기타 화합물이 또한 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 담즙산 제거제의 예는 또한 미국 특허 3,692,895 및 3,803,237 (콜레스티폴); 미국 특허 3,383,281 (콜레스티라민) 및 문헌 [Casdorph R. in Lipid Pharmacology, 1976;2:222-256, Paoletti C., Glueck J., eds. Academic Press, N.Y.]에 기술되어 있다.
- [0235] 임의의 퍼옥시좀 증식자-활성화 수용체 (PPAR) 효현제 (바람직하게는 PPAR α 효현제)가 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 적합한 PPAR 효현제에는 피브레이트 (예를 들어, 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 겐피프로질, 이는 모두 시판됨) 및 글리타존 (예를 들어, 피오글리타존 및 로시글리타존, 이는 모두 시판됨)이 포함된다. 겐피프로질이 미국 특허 3,674,836에 기재되어 있고; 베자피브레이트가 미국 특허 3,781,328에 기재되어 있고; 클로피브레이트가 미국 특허 3,262,850에 기재되어 있고; 페노피브레이트가 미국 특허 4,058,552에 기재되어 있다.
- [0236] 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 다른 화합물에는 NSAID, COX-2 억제제 및 항알레르기제가 포함된다. 적합한 비스테로이드성 항염증성 약물 (NSAIDs)에는 화합물, 예컨대 이부프로펜 (모트린(Motrin)TM, 아드빌(Advil)TM), 나프록센 (나프로신(Naprosyn)TM), 술린달 (클리노리(Clinori)TM), 디클로페낙 (볼테어(Voltare)TM), 퍼록시캄 (펠덴(Feldene)TM), 케토프로펜 (오루디스(Orudis)TM), 디플루니살 (돌로비드(Dolobid)TM), 나부메톤 (렐라펜(Relafen)TM), 에토돌락 (로딘(Lodine)TM), 옥사프로진 (데이프르(Daypr)TM)

및 인도메타신 (인도신(Indocin)TM)이 포함된다. 적합한 COX-2 억제제 (시클로옥시게나제 효소 억제제)에는 화합물, 예컨대 셀레콕시브 (셀레브렉스(Celebrex)TM) 및 로페콕시브 (비옥스(Vioxx)TM)가 포함된다.

[0237] "조합 요법" (또는 "공-요법")에는 본 발명의 5-HT 조절제 및 적어도 하나의 제2 제제의 투여 (이들 치료제의 상호작용(co-action)으로부터 유익한 효과를 제공하고자 하는 특정 치료의 일부로서)가 포함된다. 조합의 유익한 효과에는, 이들로 한정되지는 않지만, 치료제의 조합으로부터 야기되는 약동학 또는 약력학 상호작용이 포함된다. 상기 치료제의 조합 투여는 전형적으로는 한정된 시간 (선택된 조합에 따라 통상 분, 시간, 일 또는 주)에 걸쳐 수행한다. "조합 요법"은 본 발명의 조합을 우연적 및 인위적으로 야기하는, 이들 치료제 중 둘 이상의 투여를 별도의 단일치료 섭생법으로서 포함하는 것으로 의도될 수 있는데, 이는 일반적인 것은 아니다. "조합 요법"은 이들 치료제의 순차적 방식 투여를 포함하는 것으로 의도되므로, 즉, 이들 치료제 또는 치료제 중 적어도 둘이 실질적으로 동시에 투여될 뿐만 아니라 각각의 치료제가 서로 다른 시간에 투여된다. 실질적 동시 투여는, 예를 들어, 대상체에게 각각의 치료제를 고정 비율로 갖는 단일 캡슐을 투여하거나, 또는 치료제 각각에 대한 단일 캡슐들을 복합적으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제의 순차적 또는 실질적 동시 투여는, 이들로 한정되지는 않지만, 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하는 임의의 적절한 경로에 의해 실시될 수 있다. 치료제들은 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 제1 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있고, 반면 조합의 다른 치료제는 경구적으로 투여될 수 있다. 별법으로, 예를 들어, 모든 치료제가 경구적으로 투여되거나 또는 모든 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 치료제가 투여되는 순서는 엄밀하게 중요하지는 않다. "조합 요법"은 또한 앞서 기재된 치료제를 기타 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과의 추가적 조합으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우, 치료제 및 비-약물 치료의 조합의 상호작용으로부터 유익한 효과가 성취되는 한, 비-약물 치료는 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우, 비-약물 치료가 일시적으로, 예를 들어 수 일 또는 심지어 수 주일까지, 치료제의 투여에서 제외되는 경우에도 유익한 효과가 여전히 성취된다.

[0238] 본 발명의 화합물 및 다른 약리학적 활성제는 환자에게 동시에, 순차적으로 또는 조합으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조합을 이용할 경우, 본 발명의 화합물 및 다른 약리학적 활성제가 제약상 허용되는 동일한 담체에 존재하여 동시에 투여될 수 있음이 이해될 것이다. 이들은 별도의 제약 담체에, 예컨대 동시에 섭취되는 통상의 경구 투여 형태로 존재할 수 있다. 용어 "조합"은 또한 화합물이 별도의 투여 형태로 제공되어 순차적으로 투여되는 경우도 지칭한다.

[0239] 본 발명의 화합물은 상기 치료를 필요로 하는 환자 (동물 및 인간)에게 최적의 제약 효능을 제공할 투여량으로 투여될 수 있다. 임의의 특정 적용에 사용하는데 필요한 용량은 선택된 특정 화합물 또는 조성물 뿐만 아니라 투여 경로, 치료할 병태 특성, 환자의 연령 및 조건, 병행 투약 또는 이후 환자에 의해 수행되는 특별한 식이요법 및 당업자가 인식할 기타 요인에 따라 환자별로 다양할 것이며, 적절한 투여량은 결과적으로 주치의의 재량에 있음이 이해될 것이다.

[0240] 본 발명의 화합물은 환자에게 일 당 약 0.01 내지 약 100mg의 투여량 수준으로 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, 용어 "단위 용량" 또는 "단위 투여량"이란 목적하는 치료학적 효과를 제공하도록 계산된 본 발명의 화합물의 소정의 양을 함유하는 물리적으로 구별된 단위를 지칭한다. 투여될 투여량은 환자의 물리적 특징, 환자 증상의 중증도, 및 약물 투여에 사용되는 수단에 따라 다양할 수 있다. 주어진 환자에 대한 특정 용량은 통상 주치의의 판단에 의해 결정된다. 본 발명의 화합물은 서방성 방출, 제어성 방출 및 지효성 방출 제형 (이러한 형태는 또한 당업자에게 익히 공지되어 있음)으로 사용될 수 있음이 또한 주목된다.

[0241] 본 발명의 조성물 및 조합 요법은 본원에 기재된 안정화제, 담체 및/또는 캡슐화 제형을 비롯한 다양한 제약 부형제와 조합되어 적용될 수 있다.

[0242] 본 발명의 수성 조성물은 본 발명의 펩티드의 유효량을 제약상 허용되는 담체 또는 수성 매질 중에 용해 또는 분산 상태로 포함한다.

[0243] "제약상 또는 약리학상 허용되는"은 동물 또는 인간에게 적절하게 투여될 때 불리한, 알레르기성 또는 다른 부적당한 반응을 일으키지 않는 물질(molecular entity) 및 조성물을 포함한다. "제약상 허용되는 담체"에는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 제약 활성 물질을 위한 상기 매질 및 제제의 용도는 당업계에 익히 공지되어 있다. 임의의 통상적 매질 또는 제제가 상기 활성 성분과 비상용성이지만, 치료학적 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 보조 활성 성분이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

- [0244] 인간 투여에 있어서, 제제들은 생물제제 표준에 관하여 FDA 사무국에 의해 요구되는 불임성, 발열원성, 일반적 안정성 및 순도 표준을 충족시켜야 한다.
- [0245] 본 발명의 제약 조성물은 제약 제제의 형태, 예를 들어, 고체, 반고체 또는 액체 형태로 사용될 수 있으며, 이는 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물 중 하나 이상을 외부, 장내 또는 비경구 적용을 위해 적합한 유기 또는 무기 담체 또는 부형제와의 혼합물로 함유한다. 활성 성분은, 예를 들어, 정제, 펠렛, 캡슐, 좌제, 용액, 에멀전, 현탁액, 및 사용에 적합한 임의의 다른 형태를 위한 통상의 비독성, 제약상 허용되는 담체와 컴파운딩될 수 있다. 사용될 수 있는 담체는 물, 글루코스, 락토스, 아카시아 검, 젤라틴, 만니톨, 전분, 페이스트, 마그네슘 트리실리케이트, 활석, 옥수수 전분, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 감자 전분, 우레아, 및 제제를 고체, 반고체 또는 액체 형태로 제조시 사용하기에 적합한 기타 담체이고, 또한 보조제, 안정화제, 증점제 및 착색제 및 향료가 사용될 수 있다. 활성을 갖는 목적 화합물은 질환의 병태 또는 진행에 대해 목적하는 효과를 만들어내기에 충분한 양으로 제약 조성물에 포함된다.
- [0246] 정제와 같은 고체 조성물의 제조를 위해, 주요 활성 성분을 제약 담체, 예를 들어, 통상의 정제화 성분, 예컨대 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트 또는 검, 및 다른 제약 희석제, 예를 들어, 물과 혼합하여, 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 비독성 염의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비제형 조성물을 형성한다. 상기 예비제형 조성물이 균질하다고 언급되는 경우, 이는 활성 성분이 조성물에 두루 균일하게 분산되어 조성물이 동일하게 효과적인 단위 투여 형태, 예컨대 정제, 알약 및 캡슐로 용이하게 다시 나누어질 수 있음을 의미한다. 상기 고체 예비제형 조성물은 이후 본 발명의 활성 성분을 0.1 내지 약 500mg으로 함유하는 앞서 기재된 유형의 단위 투여 형태로 다시 나누어진다. 신규 조성물의 정제 또는 알약은 코팅되거나 또는 지속적 작용의 이점을 나타내는 투여 형태의 제공을 위해 다르게 컴파운딩된다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 조제 성분, 및 상기 내부 조제 성분에 대한 외피 형태인 외부 조제 성분을 포함할 수 있다. 두 성분은, 내부 성분이 위에서 분해되는 것을 방지하고 손상되지 않은 채 십이지장으로 통과하거나 또는 방출이 지연되도록 기능하는 장용층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 상기 장용층 또는 코팅층으로 사용될 수 있고, 이러한 물질에는 다양한 중합체 산, 및 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과 중합체 산과의 혼합물이 포함된다.
- [0247] 본 발명의 조성물이 경구 또는 주사 투여용으로 혼입될 수 있는 액체 형태에는 수용액, 적합하게 향미가 가해진 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 허용되는 오일, 예컨대 면실유, 호마유, 코코넛유 또는 땅콩유와의 에멀전, 또는 정맥내 이용에 적합한 가용화제 또는 유화제와의 에멀전 뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 제약 비히클이 포함된다. 수성 현탁액용으로 적합한 분산제 또는 현탁제에는 합성 및 천연 검, 예컨대 트래거캔스, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴이 포함된다.
- [0248] 흡입 또는 통기용 조성물에는 제약상 허용되는 수성 또는 유기 용매 또는 이의 혼합물 중 용액 및 현탁액, 및 분말이 포함된다. 액체 또는 고체 조성물은 앞서 개시된 바와 같은 제약상 허용되는 적합한 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는 조성물은 국소 또는 전신성 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡성 경로에 의해 투여된다. 바람직하게는 제약상 허용되는 멸균 용매 중의 조성물을 비활성 기체를 사용하여 분무할 수 있다. 분무된 용액이 분무 장치로부터 직접 호흡되거나 또는 분무 장치가 안면 마스크, 텐트 또는 간헐성 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 제형을 적절한 방식으로 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구적으로 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0249] 앞서 기재한 임상적 병태 및 질환을 치료하기 위해, 본 발명의 화합물이 경구적으로, 국소적으로, 비경구적으로, 흡입 분무에 의해 또는 직장으로 통상의 비독성 제약상 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 비경구에는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골 내 주사 또는 주입 기술이 포함된다.
- [0250] 본 발명의 조성물 또는 활성 성분 또는 요소를 함유하는 수성 조성물의 제조는 본 발명으로서 당업자에게 공지될 것이다. 전형적으로는, 상기 조성물이 주사가능하게, 액체 용액 또는 현탁액으로서 제조될 수 있고; 주사에 앞서 액체를 첨가하여 용액 또는 현탁액을 제조하여 사용하기에 적합한 고체 형태로 제조할 수도 있고; 제제가 또한 유화될 수도 있다.
- [0251] 주사 용도에 적합한 제약 형태에는 멸균 수용액 또는 분산액; 호마유, 땅콩유 또는 수성 프로필렌 글리콜을 포함하는 제형; 및 주사가능한 멸균 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말이 포함된다. 모든 경우에 형태는 멸균되어야 하고 용이한 시린지성(syringability)이 존재할 정도의 유체여야 한다. 이는 제조 및 저장

조건 하에서 안정해야 하며, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다.

- [0252] 유리 염기 또는 약리학상 허용되는 염으로서의 활성 화합물의 용액은 계면활성제, 예컨대 히드록시프로필셀룰로스 및 적합하게 혼합된 물 중에 제조할 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물 중에서 및 오일 중에서 제조할 수 있다. 저장 및 사용의 통상적 조건 하에서, 이들 제제는 보존제를 함유하여 미생물의 성장이 방지된다.
- [0253] 제약상 허용되는 염에는 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 붕산, 인산, 황산 또는 인산, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 메실산, 만델산, 숙신산, 벤조산, 아스코르브산, 메탄술폰산, α -케토 글루타르산, α -글리세로인산, 글루코스-1-인산 등으로 형성된 산 부가염이 포함된다. 유리 카르복실 기로 형성된 염은 또한 무기 염기, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 또는 철 수산화물, 및 유기 염기, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유도될 수도 있다. 제약상 허용되는 염의 다른 예에는 화학식 I의 화합물의 4급 유도체, 예컨대 화합물 R_x-T (여기서 R_x 는 C_{1-6} 알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬 또는 C_{5-7} 시클로알킬이고, T는 산의 음이온에 상응하는 라디칼임)에 의해 4급화된 화합물이 포함된다. R_x 의 적합한 예에는 메틸, 에틸 및 n- 및 이소-프로필; 및 벤질 및 페네틸이 포함된다. T의 적합한 예에는 할로겐화물, 예를 들어, 염화물, 브롬화물 또는 요오드화물이 포함된다. 제약상 허용되는 염의 또다른 예에는 또한 내부 염, 예컨대 N-산화물이 포함된다. 본원에 기재된 화합물은 염 형태로 존재할 수 있음이 고려된다.
- [0254] 본 발명의 치료학적 또는 약리학적 조성물은 일반적으로 조합 요법의 성분(들)의 유효량을 제약상 허용되는 매질 중에 용해 또는 분산 형태로 포함할 것이다. 제약상 허용되는 매질 또는 담체에는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 제약 활성 물질을 위한 상기 매질 및 제제의 용도는 당업계에 익히 공지되어 있다. 보조 활성 성분이 또한 본 발명의 치료학적 조성물에 혼입될 수 있다.
- [0255] 제약 또는 약리학적 조성물의 제조는 본 발명으로서 당업자에게 공지될 것이다. 전형적으로는, 상기 조성물이 주사가능하게, 액체 용액 또는 현탁액으로서; 주사에 앞서 액체 중에 가용화 또는 현탁하기에 적합한 고체 형태; 경구 투여용의 정제 또는 기타 고체로서; 시간별 방출 캡슐로서; 또는 크림, 로션, 구강세정제, 흡입제 등을 비롯한 통용되는 임의의 다른 형태로 제조될 수 있다.
- [0256] 주사가능한 멸균 용액은 활성 화합물을 앞서 열거된 다양한 다른 요소와 함께 필요량의 적절한 용매 중에 혼입시킨 후, 필요시, 멸균 여과하여 제조한다. 일반적으로, 분산액은 염기성 분산 매질 및 앞서 열거된 것들로부터의 다른 필요 요소를 함유하는 멸균 비히클 내에 다양한 멸균 활성 성분을 혼입시킴으로써 제조한다. 주사가능한 멸균 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 활성 성분과 임의의 추가적 바람직한 요소의 분말을 이의 미리 멸균-여과된 용액으로부터 수득하는 진공-건조 및 동결 건조 기술이다.
- [0257] 직접 주사를 위해 더욱 또는 매우 농축된 용액을 제조하는 것이 또한 고려되는데, 여기서 용매로서 DMSO가 이용되는 경우, 매우 신속한 침투, 고농도 활성제의 좁은 영역으로의 전달이 이루어질 것이 예상된다.
- [0258] 제형화시, 용액은 투여 제형에 적합한 방식으로 및 치료상 효과적인 양으로 투여될 것이다. 제형은 다양한 투여 형태로, 예컨대 앞서 기재된 주사가능한 용액의 유형으로 용이하게 투여되지만, 약물 방출 캡슐 등도 이용될 수 있다.
- [0259] 수용액 중에서의 비경구 투여를 위해, 예를 들어, 용액이 필요시 적절하게 완충되어야 하며, 우선 충분한 식염수 또는 글루코스로 액체 희석제에 등장성을 부여해야 한다. 이들 특정 수용액은 정맥내, 근육내, 피하 및 복막내 투여에 특히 적합하다. 이와 관련하여, 이용될 수 있는 멸균 수성 매질이 본 발명으로서 당업자에게 공지될 것이다.
- [0260] 비경구 투여, 예컨대 정맥내 또는 근육내 주사를 위해 제형화된 화합물 이외에, 다른 제약상 허용되는 형태에는, 예를 들어, 정제 또는 경구 투여용의 기타 고체; 리포솜 제형; 시간별-방출 캡슐; 및 크림을 비롯한 통용되는 임의의 다른 형태가 포함된다.
- [0261] 외과의, 전문의 또는 건강 관리 종사자가 작업 장소의 특정 영역을 세정하기 위해 멸균 제형, 예컨대 식염수-기계 세정제를 사용하는 것이 또한 특히 유용할 수 있다. 본 발명에 따른 치료학적 제형은 또한 구강세정제의 형태로, 또는 항진균 시약과 공동으로 재구성될 수도 있다. 흡입제 형태가 또한 계획된다. 본 발명의 치료학적 제형은 또한 국소 투여에 적합한 형태, 예컨대 크림 및 로션으로 제조될 수도 있다.

- [0262] 상기 용액에 사용하기에 적합한 보존제에는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살 등이 포함된다. 적합한 완충액에는 붕산, 나트륨 및 칼륨 바이카르보네이트, 나트륨 및 칼륨 보레이트, 나트륨 및 칼륨 카르보네이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 바이포스페이트 등이 pH를 약 pH 6 내지 pH 8, 바람직하게는, 약 pH 7 내지 pH 7.5로 유지하기에 충분한 양으로 포함된다. 적합한 등장화제는 텍스트란 40, 텍스트란 70, 텍스트로스, 글리세린, 칼륨 클로라이드, 프로필렌 글리콜, 염화나트륨 등이며, 안과용 용액의 염화나트륨 당량이 $0.9 \pm 0.2\%$ 의 범위이도록 한다. 적합한 산화방지제 및 안정화제에는 나트륨 바이술팜이트, 나트륨 메타바이술팜이트, 나트륨 티오술팜이트, 티오우레아 등이 포함된다. 적합한 습윤제 및 정화제에는 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 폴록사머 282 및 틸록사폴이 포함된다. 적합한 증점제에는 텍스트란 40, 텍스트란 70, 젤라틴, 글리세린, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시메틸프로필셀룰로스, 라놀린, 메틸셀룰로스, 바셀린, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로스 등이 포함된다.
- [0263] 제형화시, 치료제는 투여 제형에 적합한 방식으로 및 약리학적으로 효과적인 양으로 투여될 것이다. 제형은 다양한 투여 형태로, 예컨대 앞서 기재된 주사가 가능한 용액의 유형으로 용이하게 투여되지만, 약물 방출 캡슐 등도 이용될 수 있다.
- [0264] 이러한 맥락에서, 활성 성분의 양 및 투여될 조성물의 부피는 치료될 숙주 동물에 따라 좌우된다. 투여에 필요한 활성 화합물의 정확한 양은 진료의의 판단에 따라 좌우되며, 각 개체에 있어서 고유하다.
- [0265] 활성 화합물의 분산에 필요한 조성물의 최소 부피가 전형적으로 이용된다. 투여에 적합한 섭생법도 또한 가변적이지만, 처음에 화합물을 투여하고 결과를 모니터링한 후 뒤이은 시간 간격에서 추가적 제어 용량을 제공하는 것으로 전형화될 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여를 위해, 적합하게 완충시키며, 필요시에, 등장성 수용액을 제조하여 정맥내, 근육내, 피하 또는 심지어 복막내 투여에 사용할 수 있다. 1회 투여량을 1mL의 등장성 NaCl 용액 중에 용해시킨 후, 1000mL의 피하주입 유체에 첨가하거나 제안된 주입 부위에 주사할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 15th Edition, pages 1035-1038 및 1570-1580] 참조).
- [0266] 특정 실시양태에서, 활성 화합물은 경구적으로 투여될 수 있다. 소화 효소에 의한 단백질 분해에 대하여 일반적으로 내성이 있거나 또는 내성이 부여된 제제가 계획된다. 상기 화합물은 펩티다제 및 리파제 분해를 피하기 위해 화학적으로 고안 또는 개질된 제제; 우회전성 펩티드; 및 시간별 방출 캡슐 내 펩티드 및 리포솜 제형을 포함하는 것으로 계획된다.
- [0267] 담체는 또한, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이의 적합한 혼합물 및 식물성유를 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적합한 유동성이, 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입도의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용은 다양한 항박테리아 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브 산, 티메로살 등에 의해 예방될 수 있다. 많은 경우, 등장화제, 예를 들어, 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 지속성 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 사용함으로써 야기할 수 있다.
- [0268] 기타 투여 모드에 적합한 추가적 제형에 좌제가 포함된다. 좌제를 위한, 전통적 결합제 및 담체에는, 예를 들어, 폴리알킬렌 글리콜 또는 트리글리세라이드가 포함될 수 있고; 이러한 좌제는 활성 성분을 0.5% 내지 10%, 바람직하게는 1% 내지 2%로 함유하는 혼합물로부터 형성될 수 있다.
- [0269] 경구 제제에는 통상 사용되는 부형제, 예를 들어, 제약 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 마그네슘 카르보네이트 등이 포함된다. 상기 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 알약, 캡슐, 서방성 제형 또는 분말의 형태를 갖는다.
- [0270] 정의된 특정 실시양태에서, 경구 제약 조성물은 비활성 희석제 또는 소화 가능한 식용 담체를 포함하거나, 또는 경질 또는 연질 셀 젤라틴 캡슐에 내포되거나, 또는 정제로 압축되거나, 또는 식이요법의 음식물과 직접 조합될 수 있다. 치료학적 경구 투여를 위해, 활성 화합물은 부형제와 조합될 수 있고 섭취 가능한 정제, 구강정, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 상기 조성물 및 제제는 적어도 0.1%의 활성 화합물을 함유해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율은 물론 다양할 수 있으며, 편리하게는 단위 중량의 약 2 내지 약 75%, 또는 바람직하게는 25 내지 60%일 수 있다. 상기 치료적으로 유용한 조성물 내 활성 화합물의 양은 적합한 투여량이 얻어지도록 하는 양이다.
- [0271] 정제, 트로키, 알약, 캡슐 등은 또한 하기를 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 트래거캔스 겔, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 디칼슘 포스페이트; 봉해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤

활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 사카린이 첨가되거나 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 동록유 또는 체리 향이 첨가될 수 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 이는 상기 유형의 물질 이외에 액체 담체를 함유할 수 있다. 다양한 다른 물질이 코팅으로서 존재하거나 또 다르게는 투여 단위의 물리적 형태의 개질을 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제, 알약 또는 캡슐이 셀락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다. 엘릭시르의 시럽은 감미제로서의 활성 화합물 수크로스, 보존제로서의 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향제, 예컨대 체리 또는 오렌지 향을 함유할 수 있다.

[0272] 유리하게는, 본 발명은 또한 CCR2 길항제에 의해 개선될 수 있는 단핵구, 림프구 또는 백혈구 축적과 연관된 질환 또는 병태를 갖거나 또는 이를 가질 위험이 있는 소비자에게 사용되는 키트를 제공한다. 상기 키트에는 앞서 기재된 것과 같은 적합한 투여 형태, 및 염증의 조정, 저하 또는 예방을 위해 상기 투여 형태를 사용하는 방법을 기재한 사용설명서가 포함된다. 사용설명서는 소비자 또는 의료인이 상기 투여 형태를 당업자에게 공지된 투여 모드에 따라 투여하도록 지시할 것이다. 상기 키트는 유리하게는 단일 또는 다중 키트 단위로 포장 및 판매될 수 있다.

[0273] 본 발명은 별도로 투여될 수 있는 활성 성분들의 조합을 사용하여 본원에 기재된 질환/병태를 치료하는 것에 관한 양태를 갖기 때문에, 본 발명은 또한 별도의 제약 조성물들을 키트 형태 내에 조합하는 것에 관한 것이다. 키트는 본 발명의 화합물 및 앞서 기재된 제2 제약 제제의 두 가지 별도의 제약 조성물을 포함한다. 키트는 용기 (예를 들어, 분리된 병 또는 분리된 포일 묶음)를 포함한다. 전형적으로, 키트는 별도 성분들의 투여를 위한 지침을 포함한다. 별도의 성분들이 바람직하게는 서로 다른 투여 형태 (예를 들어, 경구 및 비경구)로 투여되고 상이한 투여 시간 간격에서 투여되는 경우, 또는 조합 내 개별 성분들의 적정이 처방 전문의에 의해 요구되는 경우 키트 형태가 특히 유리하다.

[0274] 상기 키트의 예는 소위 블리스터 팩(blister pack)이다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 익히 공지되어 있고, 제약 단위 투여 형태 (정제, 캡슐 등)의 포장에서 널리 사용되고 있다. 블리스터 팩은 일반적으로 포일, 바람직하게는 투명 플라스틱 물질의 포일로 피복된 비교적 강성 물질의 시트로 이루어진다. 포장 공정 동안, 플라스틱 포일에 오목부(recess)를 형성한다. 오목부는 포장될 정제 또는 캡슐의 크기 및 형상을 갖는다. 다음으로, 정제 또는 캡슐을 오목부에 두고, 오목부가 형성된 방향의 반대쪽 포일면에서 비교적 강성 물질의 시트로 플라스틱 포일을 밀봉한다. 결과적으로, 정제 또는 캡슐이 플라스틱 포일 및 시트 사이의 오목부에서 밀봉된다. 바람직하게는 시트의 강도는, 손으로 오목부에 압력을 가하는 것에 의해 오목부 위치의 시트에 개구부가 형성되어 정제 또는 캡슐이 블리스터 팩으로부터 빼내어질 수 있도록 하는 강도이다. 정제 또는 캡슐은 이후 상기 개구부를 통해 빼내어질 수 있다.

[0275] 키트 상에 기억 보조장치를, 예를 들어, 정제 또는 캡슐 옆에 상기 지정된 정제 또는 캡슐이 섭취되어야 하는 섭생법의 일자에 해당하는 숫자 형태로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 기억 보조장치의 또다른 예는, 예를 들어, "첫주, 월요일, 화요일, ... 등 ... 둘째주, 월요일, 화요일, ..." 등과 같이 카드 상에 인쇄된 달력이다. 기억 보조장치의 다른 변형예가 쉽게 자명할 것이다. "일일 용량"은 주어진 날에 취해져야 할 단일 정제 또는 캡슐 또는 여러개의 알약 또는 캡슐일 수 있다. 또한, 제1 화합물의 일일 용량은 1개의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있는 한편 제2 화합물의 일일 용량은 여러개의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있고, 반대의 경우도 가능하다. 기억 보조장치는 이를 반드시 반영해야 한다.

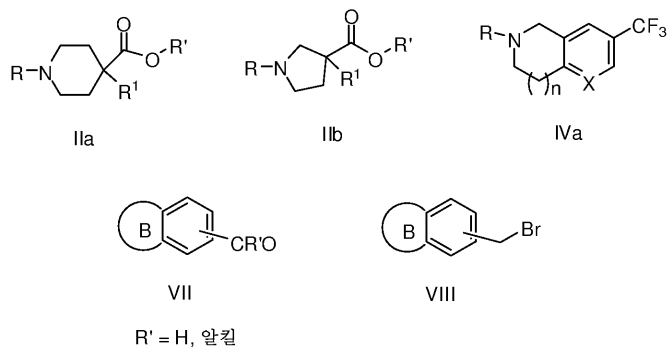
[0276] 화합물의 생물학적 활성

[0277] 본원에 기재된 용도를 위한 본원 기재 화합물의 적합성은 당업계에 공지된 방법 및 검정에 의해 측정할 수 있다. 하기 시험이 특히 유리하다.

[0278] 화학주성을 일으키는 화합물의 능력을 측정하기 위해 두 가지 포맷의 검정을 이용할 수 있다:

[0279] 보이든 챔버를 사용하는 방법: 세포를 RPMI 중에서 0.1% BSA로 2회 세정하고, 2시간 동안 RPMI 0.1% BSA 중에서 37°C에서 5% CO₂ 중에서 굶긴다. 굶긴 후, 세포를 RPMI 0.1% BSA 중에 1×10^6 세포/mL로 재현탁시킨다 (일부 경우, 검정에 사용될 수 있는 최적의 세포 수 조사를 위하여 세포 밀도를 다양화할 수 있음). 약 1×10^5 /100 μ L 세포를 8 μ m의 기공 크기 필터를 갖는 보이든 챔버 장치의 상부 웰에 첨가한다. 화학주성 인자를 제시된 농도로 RPMI 0.1% BSA 중에 희석하고, 200 μ L의 혼합물을 보이든 챔버의 하부 웰에 첨가한다. 37°C에서 5% CO₂ 중에서 2시간 후, 상부 챔버 내 잔존 세포를 제거한다. 필터의 하부 표면에 이주된 세포를 메탄올로 고정시키고, 15% 김자(Giemsa)로 염색시킨다. 세포를 10배 고배율 시야에서 계수한다.

- [0280] 신경침을 사용하는 방법: 세포를 RPMI 중에서 0.1% BSA로 2회 세정하고, 2시간 동안 RPMI 0.1% BSA 중에서 37℃에서 5% CO₂ 중에서 굽긴다. 굽긴 후, 세포를 RPMI 0.1% BSA 중에 1×10^6 세포/mL로 재현탁시키고, 30분 동안 37℃에서 5% CO₂ 중에서 1 µg/mL 칼세인 AM으로 염색시킨다. 염색된 세포를 PBS로 2회 세정하고, RPMI 0.1% BSA 중에 1×10^6 세포/mL로 재현탁시킨다. 약 25 µL의 세포를 8 µm의 기공 크기 필터를 갖는 96-웰 신경침 플레이트의 상부 챔버에 첨가한다. 화학주성 인자를 제시된 농도로 RPMI 0.1% BSA 중에 희석하고, 30 µL의 혼합물을 96-웰 신경침 플레이트의 하부 웰에 첨가한다. 37℃에서 5% CO₂ 중에서 2시간 후, 상부 챔버 내 잔존 세포를 제거하고, PBS로 1회 행구어낸다. 하부 챔버 및 필터의 하부 표면에 이주된 세포를 λ 450-530(시토플루오르(Cytofluor))에서 측정되는 형광값으로서 측정한다.
- [0281] CCR2에 결합하고 MCP-1 결합을 차단하는 화합물의 능력을 측정하는데 있어서 하기 검정이 유용하다. 신뢰성 및 재현성의 최대화를 위해, CCR2를 과도발현하는 인간 재조합 CHO-K1 세포를 상기 검정에 사용한다. 1% DMSO, 25mM HEPES pH:7.4, 1mM CaCl₂, 0.5% BSA, 5mM MgCl₂, 0.1% 나트륨 아지드의 존재 하에 길항제의 농도를 증가시키면서 세포와 인큐베이션한다. 화합물의 잠재능을 수용체에 결합하는 ¹²⁵I-표지된 MCP-1 (1nM) 능력의 감소량의 함수로서 계산한다. 얻어진 결과의 타당성 확보를 위해 각 검정의 필수적 부분으로서 비교 표준을 실행시킨다. 제시되는 IC₅₀ 값은 데이터 분석 툴박스(Data Analysis Toolbox)(엡디엘 인포메이션 시스템스(MDL Information Systems, 미국 캘리포니아주 산 레안드로 소재)를 사용하여 비-선형, 최소 제곱 회귀 분석에 의해 측정한다. 억제 상수 K_i가 제시되는 경우, K_i 값은 시험 화합물의 관찰된 IC₅₀, 검정에 사용된 방사리간드의 농도, 및 리간드의 K_D에 대한 취득값(엡디에스 파마 서비스즈(MDS Pharma Services)에서 실험적으로 수득됨)를 이용하여 쉹 (Cheng) 및 프루소프(Prusoff)의 식 (Cheng, Y., Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108, 1973)을 사용하여 계산한다. 제시되는 경우, 경쟁적 결합 곡선의 기울기를 정의하는 힐 계수 (n_H)는 데이터 분석 툴박스를 사용하여 계산한다. 1.0과 크게 다른 힐 계수는 결합 전위(binding displacement)가 단일 결합 부위를 갖는 질량 작용의 법칙을 따르지 않음을 시사하는 것일 수 있다. IC₅₀, K_i 및/또는 n_H 데이터가 평균의 표준 오차 (SEM)없이 제시되는 경우, 상기 데이터는 정량화되기에 불충분하며, 제시된 값 (K_i, IC₅₀, n_H)이 이에 따라 해석되어야 한다.
- [0282] 본 발명의 화합물의 효능은, 주어진 길항제의 잠재능이 방사성 표지된 GTP의 세포 막 또는 전세포로의 결합에서 관찰되는 억제에 의해 평가되는 (GTP γ S) 검정을 이용하여 추가로 측정할 수 있다. 화합물을 여러 농도에서 이별식으로 (n=2) 시험하여 용량-반응 곡선 및 추정되는 IC₅₀ 값을 얻는다. 검정 완충제는 20mM HEPES pH 7.4; 100mM NaCl, 10 µg/mL 사포닌, 1mM MgCl₂이다. 얼음 상에서 해동된 막 상에서 검정을 수행하고, 검정 완충제로 희석하여 250 µg/mL (5 µg/20 µL)를 얻고, 얼음 상에서 유지한다. 20 µL의 5 µM GDP (1 µM 최종). 증가되는 농도의 길항제 10 µL를 계속적으로 20 µL의 막 (5 µg)과 함께 옵티플레이트(Optiplat) (퍼킨 엘머(Perkin Elmer))의 웰에 첨가하고, 15분 동안 실온에서 예비인큐베이션시킨다. 여기에, 10 µL의 검정 완충제 또는 참조 효연제 (MCP-1 R&D Systems, 279-MC)(EC₈₀ (10×)으로), 20 µL의 GTPγ³⁵S (0.1nM 최종), 20 µL의 PVT-WGA 비드 (아머삼(Amersham), RPNQ001). 검정 완충제 중에 희석된 대조군 길항제 RS 102895 (토크리스(Tocris), 2089)를 각각의 검정에서 참조로 사용한다. 플레이트를 탑실(topseal)로 덮고, 2분 동안 궤도 진탕기에 두고, 30분 동안 실온에서 인큐베이션하고, 10분 동안 2000rpm에서 원심분리시키고, 2시간 동안 실온에서 인큐베이션하고, 탑카운트(TopCount)(팩커드(Packard))에서 1분 동안 계수한다.
- [0283] 하기 반응식, 실시예 및 생물학적 데이터는 본 발명의 예시를 위해 제공된 것으로서, 본 발명의 범주 또는 취지를 제한하지 않는다.
- [0284] **화합물의 제조**
- [0285] 본 발명의 화합물을 하기 반응식에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 출발 물질은 시중에서 구입하거나, 또는 보고된 문헌에 공지된 과정에 의하거나 또는 예시되는 바와 같이 제조한다. 본 발명은 하기 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 VII 및 화학식 VIII의 조립 중간체의 서로 다른 배열을 포함하는, 앞서 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 과정을 제공한다:



[0286]

[0287]

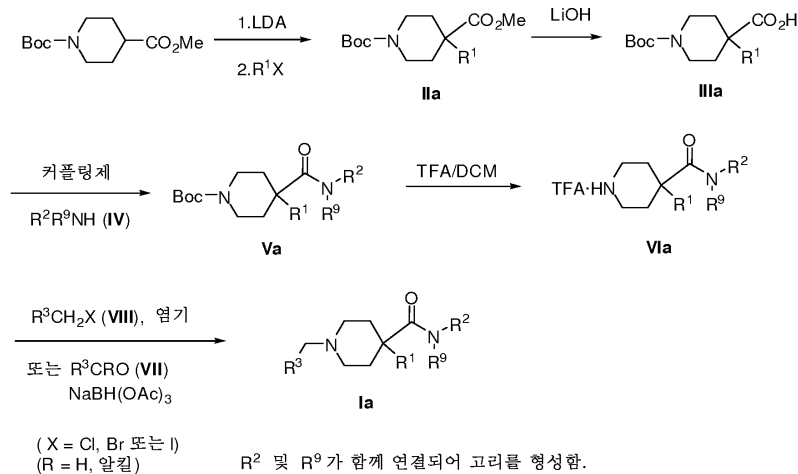
상기 식에서, B 및 R¹은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X 및 Y는 C 또는 NR'일 수 있고, R'는 H 또는 알킬이고, R은 수소 또는 보호기를 나타낸다.

[0288]

중간체 II, III, IV, V, VI, VII 및 VIII를 사용하여 표적 분자 Ia 및 Ib를 제조하는 일반적 과정이 반응식 1 및 반응식 2에 요약되어 있다. 촉매 DMAP의 존재 또는 부재 하에 활성 시약, 예컨대 HOBt/EDCI, PyBrop/EDCI를 사용하는 표준 아미드 결합 형성 하의 산 III 및 아민 IV의 커플링은 중간체 Va 및 Vb를 제공한다. Boc 보호기의 제거는 아민 VI를 생성시킨다. 환원제, 예컨대 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재 하 알데히드 또는 케톤 VII과의 환원성 아민화는 최종적으로 화합물 I를 제공한다. 상승된 온도 하에서 유기 염기, 예컨대 DIEA 또는 TEA와 배합된 염기, 예컨대 K₂CO₃ 또는 Cs₂CO₃의 존재 하의 아민 VI와 알킬 할로겐화물 또는 아릴 할로겐화물 VIII의 알킬화도 또한 화학식 I의 화합물을 생성시킨다. 상기 방법으로부터 생성된 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 시스/트랜스 이성질체의 혼합물을, 분리 특성에 따라, 정상상, 역상 또는 키랄 컬럼을 사용하는 키랄 염 기술, 크로마토그래피에 의해 이들의 단일 성분들로 분리시킬 수 있다.

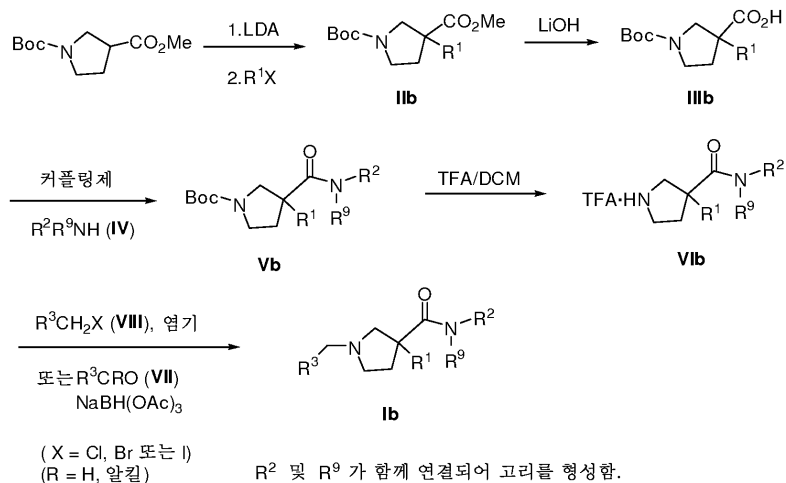
[0289]

[반응식 1]



[0290]

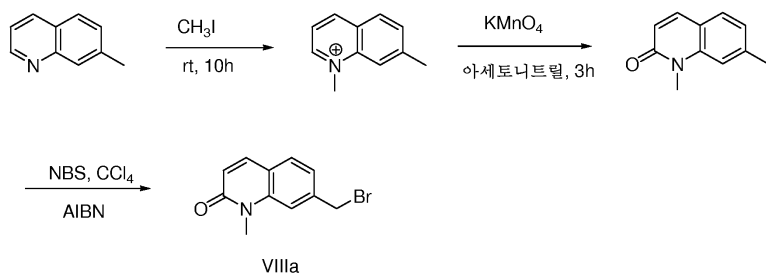
[0291] [반응식 2]



[0292]

[0293] 중간체 VIIa, VIIb의 제조 과정이 반응식 3에 예시된다. 중간체 VIIa, 7-(브로모메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온은 문헌 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 17(4), 874-878; 2007)의 과정에 따라 제조된다.

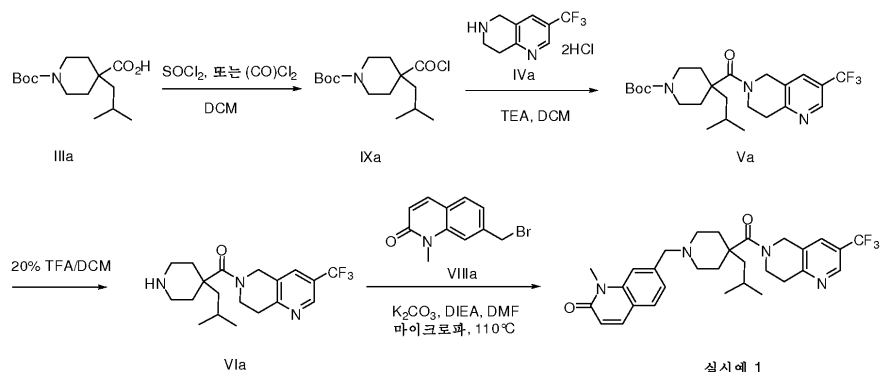
[0294] [반응식 3]



[0295]

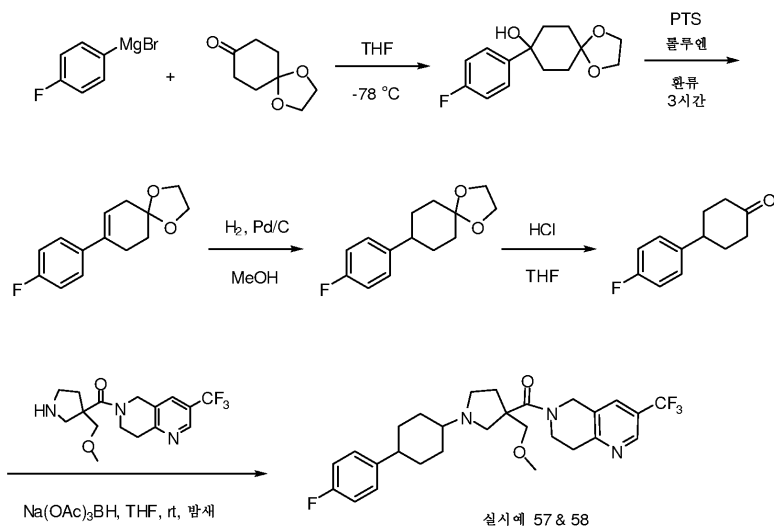
[0296] 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘 IVa의 합성은 문헌 (WO 2005/105092)에 보고되어 있다. 표적 분자 실시예 1 및 3의 제조 과정은 반응식 4 및 5에 예시된다. 활성 시약, 예컨대 HOBt/EDCI를 사용하는 표준 아미드 결합 형성 하의 산 III 및 아민 IV의 커플링은 목적하는 중간체 Va 및 Vb를 생성하지 못했다. 대안적 방법은 티오닐 클로라이드를 사용하여 산 III을 산 클로라이드 IX로 전환시킨 후, 트리에틸아민의 존재 하에 아민 IV와 커플링 반응을 수행하는 것이다. DCM 중 20% TFA를 이용하는 Boc 보호기의 제거는 아민 VI를 제공한다. K₂CO₃ 및 DIEA의 존재 하의 아민 VI와 중간체 VIII의 알킬화를 마이크로파 기기 내 110°C에서 수행하여, 실시예 1 및 3을 수득한다.

[0297] [반응식 4]



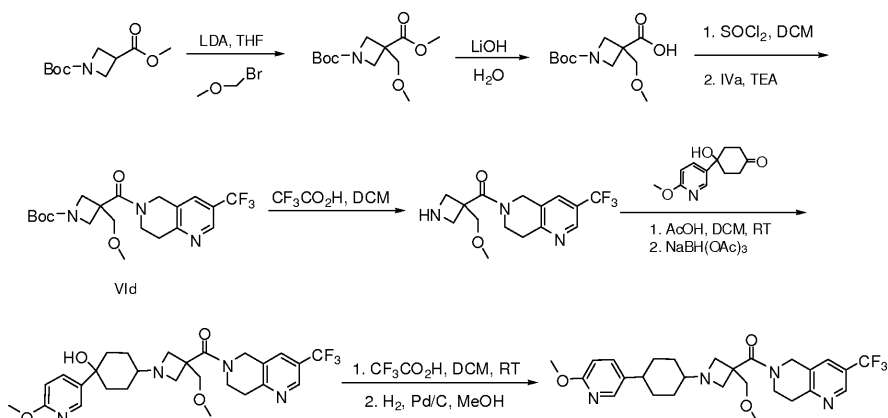
[0298]

[0307] [반응식 9]



[0308]

[0309] [반응식 10]

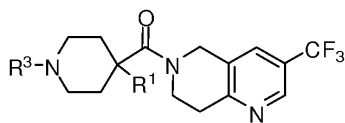


[0310]

[0311] 실험부

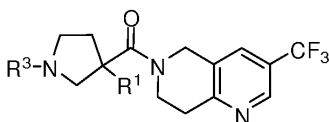
[0312] 하기 화학식 Ia 및 화학식 Ib에 포함되는 화합물을 제조하기 위한 대표적인 과정이 이하 제시된다:

[0313] [화학식 Ia]



[0314]

[0315] [화학식 Ib]



[0316]

[0317] A: 에스테르의 알킬화의 일반적 과정 (반응식 1 또는 반응식 2의 단계 1)

[0318] 테트라히드로푸란 (THF) 중 -78°C에서 냉각된 Boc-보호된 피페리딘-4-카르복실레이트 또는 피롤리딘-3-카르복실레이트 (1당량)의 용액에 새로이 제조된 리튬 디소프로필아미드 (LDA) (1당량)의 용액을 첨가했다. 용액을 -78°C에서 15분 동안 및 0°C에서 45분 동안 교반했다. 적절한 알킬 할로겐화물을 첨가하고, 계속해서 밤새 교반했다. 조 생성물을 ISCO 시스템 상에서 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5 - 10% EtOAc/헥산), 화학

식 IIa 또는 IIb의 화합물을 50 - 75% 수율로 수거했다.

[0319] **B: 비누화의 일반적 과정 (반응식 1 또는 반응식 2의 단계 2)**

[0320] 에스테르 IIa 또는 IIb (1당량)를 MeOH/H₂O/THF (2.5/2.5/1.0)의 혼합물 중에서 90℃에서 2 - 16시간 동안 LiOH 또는 KOH (10당량)와 함께 가열했다. 용매를 진공 하에 제거했다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 세정하여 미반응 에스테르를 제거했다. 분리된 수성층을 1M HCl을 이용해 pH 4로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출했다 (×3). 화학식 IIIa 또는 IIIb의 생성물을 용매 제거 및/또는 5% MeOH/DCM에서의 실리카 크로마토그래피에 의한 정제 이후 수거했다.

[0321] **C: 아미드 형성을 위한 일반적 과정 (반응식 4 및 5에서의 단계 1 및 2)**

[0322] 디클로로메탄 (DCM) 중 산 IIa 또는 IIb (1당량)에 DCM 용액 (3당량) 중 2M 옥살릴 클로라이드 또는 SOCl₂ 및 몇 방울의 디메틸포름아미드 (DMF)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 DCM 및 트리에틸 아민 (2.6당량) 중 IVa (1당량)의 용액에 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, DCM으로 희석하고, 중탄산나트륨 용액 및 물로 세정했다. 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 수거했다.

[0323] **D: Boc 기의 제거를 위한 일반적 과정 (반응식 1 또는 반응식 2의 단계 4)**

[0324] Boc-보호된 아민 Va 또는 Vb (1당량)를 DCM 중에서 0℃에서 교반하고, 트리플루오로아세트산 (TFA)을 서서히 첨가했다. 트리플루오로아세트산 (TFA)의 첨가 직후 얼음조를 제거했다. 생성된 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 소량의 이소프로필 알코올을 첨가했다. 감압 하에서 용액을 농축시켜, 보호되지 않은 아민 VIa 또는 VIb를 트리플루오로아세트산 염으로서 수득했으며, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. 화합물 VIa 또는 VIb를 표준 염기성 후처리 (중탄산나트륨 용액)를 통해 유리 염기로 전환시킬 수 있었다.

[0325] **E: 환원성 아민화를 위한 일반적 과정 (반응식 1 또는 반응식 2의 단계 5)**

[0326] DCM/MeOH (1:2) 중 알데히드 또는 케톤 VII (1당량), 아세트산 (1.5당량) 및 아민 VI (1.2 - 1.5당량)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (2 - 3당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에 농축시킨 후, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시킨 다음, 물과 염수로 세정하였다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 ISCO 시스템 상에서 실리카 크로마토그래피에 의해 또는 역상 제조용 HPLC에 의해 정제하여 목적하는 최종 생성물 I를 95% 초과로 순도로 수득했다.

[0327] **F: 알킬 또는 벤질 할로젠화물과의 알킬화의 일반적 과정 (반응식 1 또는 반응식 2의 단계 5)**

[0328] DMF 중 피페리딘 또는 피롤리딘 중간체 VI (1당량), 알킬/벤질 할로젠화물 VIII (1.2당량), 디이소프로필에틸아민 (1.5당량) 및 탄산칼륨 (2.5당량)의 혼합물을 마이크로파 기기 내에서 110℃에서 ~20-30분 동안 조사했다 (퍼스널 케미스트리 엠리스TM 옵티마이저 (Personal Chemistry EmrysTM Optimizer) 마이크로파 반응기). 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석했다. 합한 유기층을 염수로 세정하고 (×3), 이후 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 ISCO 시스템 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 (유리 염기로서의 최종 생성물) 또는 역상 제조용 HPLC에 의해 정제하여 목적하는 최종 생성물 I를 트리플루오로아세트산 염으로서 95% 초과로 순도로 수득했다.

[0329] **G: 벤질 브롬화의 일반적 과정 (반응식 3)**

[0330] 20mL의 CCl₄ 중 1,7-디메틸퀴놀린-2(1H)-온 (5당량)의 용액에 아조비스(이소부티로니트릴) (AIBN) (1당량) 및 N-브로모숙신아미드 (1당량)를 첨가했다. 용액을 80℃에서 6시간 동안 교반했다. 생성물을 DCM으로 추출하고, 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 생성물을 증발에 의해 건조시키고, 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득했다.

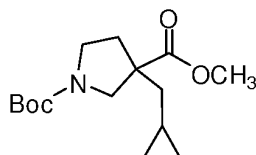
[0331] **H: 환원성 아민화를 위한 일반적 과정 (반응식 6의 단계 4)**

[0332] THF 중 VIc (1당량), 적절한 케톤 (1당량) 및 Ti(OiPr)₄ (1.25당량)에 마이크로파 기기 내에서 100℃에서 30분 동안 조사했다 (퍼스널 케미스트리 엠리스TM 옵티마이저 마이크로파 반응기). 반응 혼합물을 냉각시키고, NaBH(OAc)₃ (3당량)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에 제거했다. 잔류물을

에틸 아세테이트 중에 용해시키고 포화 중탄산나트륨으로 세정했다. 유기층을 염수로 세정한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 제조용 HPLC로 정제하여 목적하는 최종 생성물을 트리플루오로아세트산 염으로서 95% 초과로 순도로 수득했다.

중간체 IIb

1-t-부틸 3-메틸 3-(시클로프로필메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트

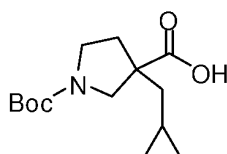


표제 화합물을 반응식 2와 관련하여 기재된 일반적 과정 A에 따라 제조했다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.93-3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45-3.22 (m, 3H), 2.45-2.32 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.67-0.57 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 2H), 0.06-0.01 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 에 대한 계산치: 283.2; 측정치: 306 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

중간체 IIIb

1-(t-부톡시카르보닐)-3-(시클로프로필메틸)피롤리딘-3-카르복실산

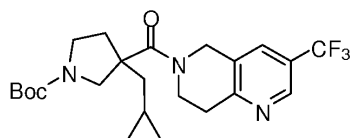


표제 화합물을 반응식 2와 관련하여 기재된 일반적 과정 B에 따라 제조했다. 1-t-부틸 3-메틸 3-(시클로프로필메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (1.00g, 3.5mmol)를 2mL의 MeOH 중에 용해시키고, 2mL의 H_2O 중 KOH (0.59g, 10.6mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물에 130°C 에서 30분 동안 마이크로파를 조사했다. 메탄올을 증발시키고, 10mL의 10% KHSO_4 용액을 잔류물에 첨가했다. 산을 EtOAc로 추출했다 ($2 \times 20\text{mL}$). 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다; 용매를 증발시켜 0.98g의 목적 생성물을 오렌지색 오일로서 수득했고, 이는 정치 시 결정화되었다 (정량적 수율).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.81-3.93 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 2H), 2.28 (d, 1H), 2.33-2.46 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.62-0.75 (m, 1H), 0.42-0.50 (m, 2H), 0.05-0.12 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ 에 대한 계산치: 269.2; 측정치: 292 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

중간체 Vb

tert-부틸 3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트



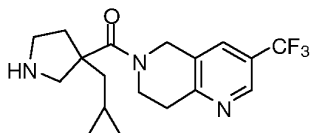
표제 화합물을 반응식 5와 관련하여 기재된 일반적 과정 C에 따라 제조했다. 16mL의 CH_2Cl_2 중 1-(t-부톡시카르보닐)-3-(시클로프로필메틸)피롤리딘-3-카르복실산 IIIb (300mg, 1.11mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (0.24mL, 3.34mmol) 및 두 방울의 DMF를 첨가했다. 혼합물을 ~1-2시간 동안 실온에서 교반했다. 용매의 제거 후, 잔류물을 CH_2Cl_2 (13mL) 중에 재용해시킨 후, 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘

히드로클로라이드 (IVa) (320mg, 1.16mmol) 및 트리에틸 아민 (0.78mL, 5.5mmol)을 첨가했다. LC-MS 분석의 결과 실온에서의 1시간 동안의 교반 후 반응이 완결되었음이 나타났다. 혼합물을 물 (×2) 및 염수 (×3)로 세정하였다. 용매의 농축 후, 조 잔류물을 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 300mg (60% 수율)의 목적하는 생성물을 수득했다.

MS (ESI) m/z : $C_{23}H_{30}F_3N_3O_3$ 에 대한 계산치: 453.2; 측정치: 453.7 (M+Na)⁺.

[0348] 중간체 VIb

[0349] (3-(시클로프로필메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄논

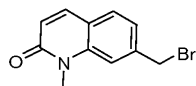


[0351] 표제 화합물을 반응식 5와 관련하여 기재된 일반적 과정 D에 따라 제조했다. tert-부틸 3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-카복실레이트를 8mL의 CH_2Cl_2 중에 용해시킨 후, 2mL의 TFA를 상기 용액에 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고 용매를 증발시켰다. 목적 생성물을 TFA 염으로서 수득했고, 이를 다음 단계에서 더 이상 사용하지 않았다.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.78 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 6.86 (br s, 1H), 4.88 (dd, 2H), 3.98 (m, 3H), 3.42 (d, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.22 (br s, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.01-1.73 (m, 3H), 0.68 (s, 1H), 0.53 (br s, 2H), 0.066 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $C_{18}H_{22}F_3N_3O$ 에 대한 계산치: 353.2; 측정치: 354.1 (M+H)⁺.

[0353] 중간체 VIIIa

[0354] 7-(브로모메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온



[0356] 표제 화합물을 반응식 3과 관련하여 기재된 일반적 과정 G에 따라 제조했다. 7-메틸퀴놀린 (3g, 20.95mmol)을 20mL 메틸요다이드 중에 용해시키고, 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 30mL의 아세트니트릴 중에 용해시키고, $KMnO_4$ (6.62g, 41.90mmol)를 분할 첨가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반했고, 그 동안 보라색이 갈색으로 변했다. 나트륨메타바이술파이트 용액의 포화 용액을 조심스럽게 첨가했다. 이후, 10% HCl을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 용매를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 회전 증발기에 의해 증발시켰다. 조 생성물을 ISCO 플래쉬 크로마토그래피 (1-4% CH_2Cl_2/CH_3OH)에 의해 정제하여 2.75g (76%)의 순수한 생성물을 수득했다.

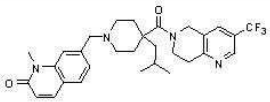
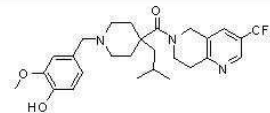
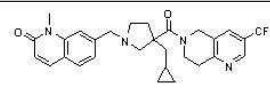
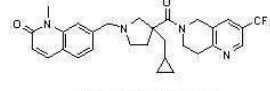
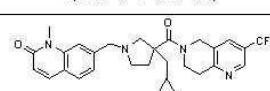
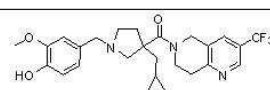
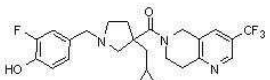
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); MS (ESI) m/z : $C_{11}H_{11}NO$ 에 대한 계산치: 173.21; 측정치: 173.2 (M)⁺.

[0358] 20mL의 CCl_4 중 1,7-디메틸퀴놀린-2(1H)-온 (1.2g, 6.92mmol)의 용액에 AIBN (0.227g, 1.38mmol) 및 N-브로모숙신아미드 (1.23g, 6.92mmol)를 첨가했다. 용액을 80°C에서 6시간 동안 교반했다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출하고, 물로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 생성물을 증발에 의해 건조시키고, ISCO 시스템 (1-4% CH_2Cl_2/CH_3OH)에 의해 정제하여 1.25g (72%)을 수득했다.

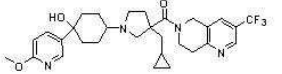
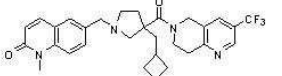
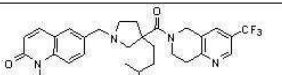
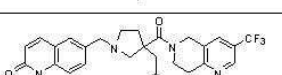
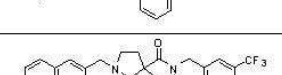
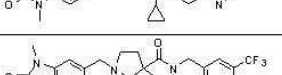
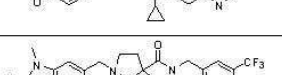
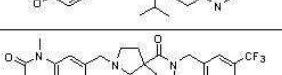
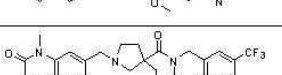
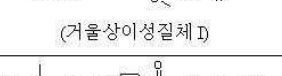
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.60(s, 2H), 3.73 (s, 3H); MS (ESI) m/z : $C_{11}H_{10}BrNO$ 에 대한 계산치: 252.11; 측정치: 252.1 (M)⁺.

[0360] 일련의 화합물을 앞서 기재된 과정에 기초하여 합성했다. 화합물의 구조 및 MS-특성 (이용가능한 경우)을 표 1에 요약했다.

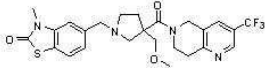
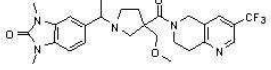
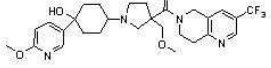
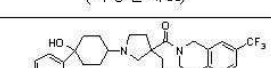
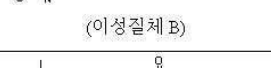
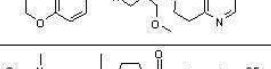
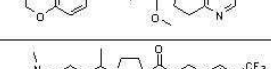
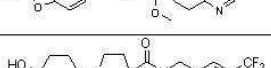
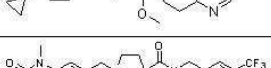
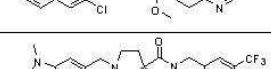
표 1

실시예 번호	구조	m/z	계산된 MW	합성 방법
1		541.2	540.3	반응식 4
2		506.1	505.3	반응식 4
3		525.2	524.2	반응식 5
4,5	 (거울상이성질체 I)	525.2	524.2	반응식 5
4,5	 (거울상이성질체 II)	525.2	524.2	반응식 5
6		490.1	489.2	반응식 5
7		478.1	477.2	반응식 5

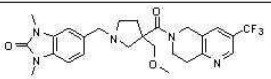
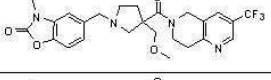
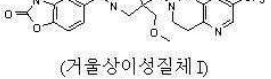
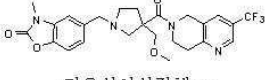
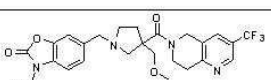
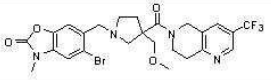
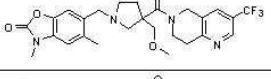
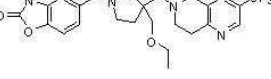
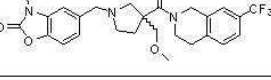
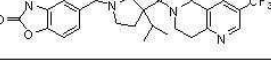
[0361]

실시예 번호	구조	m/z	계산된 MW	합성 방법
18		559	558.3	반응식 8
19		539.4	538.3	반응식 5
20		541.4	540.3	반응식 5
21		561.3	560.2	반응식 5
22		525.1	524.2	반응식 5
23		515.1	514.2	반응식 5
24		517.2	516.2	반응식 5
25		515	514.2	반응식 5
26, 27	 (거울상이성질체 I)	515	514.2	반응식 5
26, 27		515	514.2	반응식 5

[0363]

실시예 번호	구조	m/z	계산된 MW	합성 방법
	(거울상이성질체 II)			
28		521.1	520.2	반응식 5
29		532.0	531.3	반응식 6
30, 31	 (이성질체 A)	549.2	548.3	반응식 8
30, 31	 (이성질체 B)	549.2	548.3	반응식 8
32		519.3	518.2	반응식 5
33		533.2	532.2	반응식 6
34		519.2	518.2	반응식 6
35		482.2	481.3	반응식 8
36		549	548.2	반응식 5
37		539	538.2	반응식 5

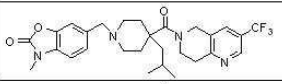
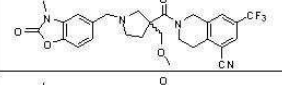
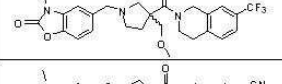
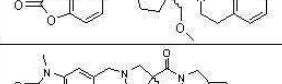
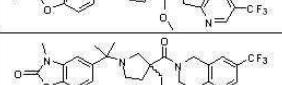
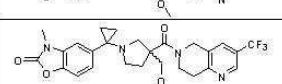
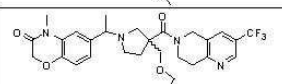
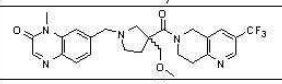
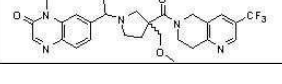
[0364]

실시예 번호	구조	m/z	계산된 MW	합성 방법
38		518	517.2	반응식 5
39		505.1	504.2	반응식 5
40,41	 (거울상이성질체 I)	505.1	504.2	반응식 5
40,41	 (거울상이성질체 II)	505.1	504.2	반응식 5
42		519.2	518.2	반응식 5
43		583.2	582.11	반응식 5
44		519.2	518.2	반응식 5
45		519.2	518.53	반응식 5
46		504.2	503.51	반응식 5
47		503.1	502.53	반응식 5

[0365]

실시예 번호	구조	<i>m/z</i>	계산된 MW	합성 방법
48		500.3	499.48	반응식 5
49		491.2	490.47	반응식 5
50, 51 (이성질체 I)		533.2	532.60	반응식 8
50, 51 (이성질체 II)		533.2	532.60	반응식 8
52, 53 (이성질체 I)		520.2	519.26	반응식 8
52, 53 (이성질체 II)		520.2	519.26	반응식 8
54, 55 (이성질체 I)		504.3	503.55	반응식 8
54, 55 (이성질체 II)		504.3	503.55	반응식 8
56, 57 (이성질체 I)		520.2	519.57	반응식 9
56, 57 (이성질체 II)		520.2	519.57	반응식 9
58		547.0	546.65	반응식 4

[0366]

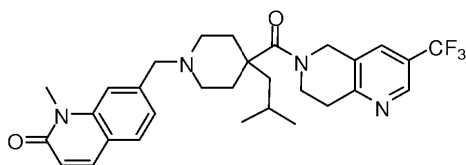
실시예 번호	구조	<i>m/z</i>	계산된 MW	합성 방법
59		531.2	530.58	반응식 4
..		..	..	반응식 5
..		..	..	반응식 5
..		..	..	반응식 5
..		..	..	반응식 5
..		..	..	반응식 5
..		..	..	반응식 6
..		..	..	반응식 6
..		..	..	반응식 5
..		..	..	반응식 6

[0367]

실시예 번호	구조	<i>m/z</i>	계산된 MW	합성 방법
--		--	--	반응식 5
--		--	--	반응식 5
--		--	--	반응식 5
--		--	--	반응식 6
--		--	--	반응식 8
--		--	--	반응식 8
--		--	--	반응식 8
--		--	--	반응식 8
--		--	--	반응식 10
--		--	--	반응식 10
--		--	--	반응식 10
--		--	--	반응식 10

실시예 1

7-((4-이소부틸-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온



표제 화합물을 반응식 4에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다: DMF (2mL) 중 (4-이소부틸피페리딘-4-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올 VIa (56mg, 0.094mmol), 중간체 VIIa (25mg, 0.098mmol), 디이소프로필에틸아민 (70 μ L, 0.39mmol) 및 탄산칼륨 (33mg, 0.235mmol)의 혼합물을 마이크로파 기기 내에서 110°C에서 30분 동안 조사했다 (퍼스널 케미스트리 엠리스TM 옵티마이저 마이크로파 반응기). 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 염수로 세정하고 ($\times 3$), 이후 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 제조용 HPLC로 정제하여 목적하는 최종 생성물을 트리플루오로아세트산 염으로서 95% 초과 순도로 수득했다 (36.2mg, 71% 수율):

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (d, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.69-2.65 (m, 2H), 1.70 (m, 5H), 0.81 (m, 6H); MS (ESI) *m/z*: $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 540.3; 측정치: 541.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

실시예 2

[0375] (1-(4-히드록시-3-메톡시벤질)-4-이소부틸피페리딘-4-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올

[0376]

[0377] 표제 화합물을 반응식 4에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (2.0mg, 4% 수율):

[0378]

[0379] 실시예 3

[0380] 7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온

[0381]

[0382] 표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (9.1mg, 39% 수율):

[0383]

[0384] 실시예 4 및 5

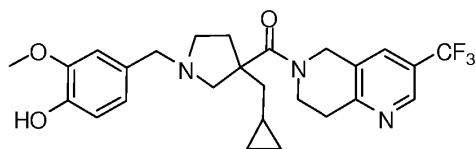
[0385] (S)-7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온 및 (R)-7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온

[0386]

[0387] 라세미 혼합물 (약 1:1 비율)을 키랄 컬럼을 사용하는 정상상 제조용 HPLC에 의해 두 가지 거울상이성질체로 분리하여 거울상이성질체 I (>95%ee; 4.79분에서 용리됨) 및 거울상이성질체 II (>95%ee; 8.03분에서 용리됨)를 수득했다.

[0388]

[0389] (1-(4-히드록시-3-메톡시벤질)-3-(시클로프로필메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올



[0390]

[0391]

표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (5.6mg, 7% 수율):

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.71 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.80 (dd, 2H), 0.53 (d, 1H), 0.433 (d, 2H), 0.02 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: C₂₆H₃₀F₃N₃O₃ 에 대한 계산치: 489.2; 측정치: 490.1(M+H)⁺.

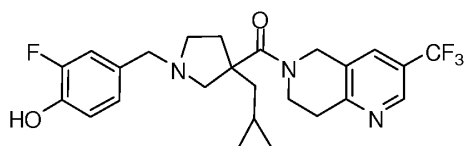
[0392]

[0393]

실시예 7

[0394]

(3-(시클로프로필메틸)-1-(3-플루오로-4-히드록시벤질)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올



[0395]

[0396]

표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (4.0mg, 5% 수율):

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.08 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.53-0.44 (m, 3H), 0.05 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: C₂₅H₂₇F₄N₃O₂ 에 대한 계산치: 477.2; 측정치: 478.1(M+H)⁺.

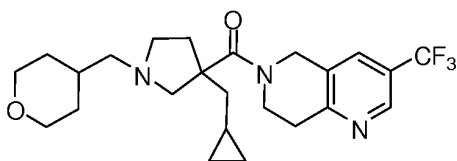
[0397]

[0398]

실시예 8

[0399]

(3-(시클로프로필메틸)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올



[0400]

[0401]

표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (5.6mg, 4% 수율):

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.72 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.71(d, 1H), 3.98-3.94 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.12 (m, 6H), 2.48 (s, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.86-1.80 (dd, 2H), 1.68 (d, 2H), 1.49-1.29 (m, 3H), 0.58-0.47(m, 3H), 0.05 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: C₂₄H₃₂F₃N₃O₂ 에 대한 계산치: 451.2; 측정치: 452.2(M+H)⁺.

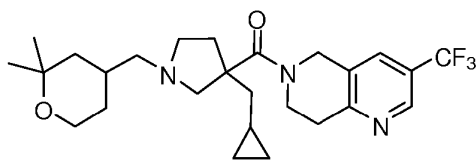
[0402]

[0403]

실시예 9

[0404]

(3-(시클로프로필메틸)-1-((2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올



[0405]

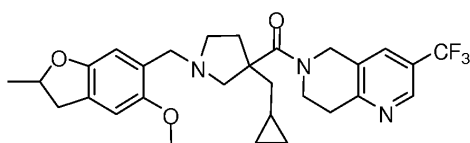
[0406] 표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (36.5mg, 29.6% 수율).

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 9.04 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.04 (d, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.24 (m, 10H), 0.55 (m, 3H), 0.10 (d, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 479.3; 측정치: 480.2 (M+H) $^+$.

[0407]

[0408] 실시예 10

[0409] (3-(시클로프로필메틸)-1-((5-메톡시-2-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올



[0410]

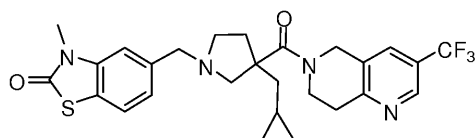
[0411] 표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (30.5mg, 22.5% 수율).

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.71 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.32 (bs, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.19 (d, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 0.44 (m, 3H), 0.10 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 529.3; 측정치: 530.2 (M+H) $^+$.

[0412]

[0413] 실시예 11

[0414] 5-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]티아졸-2(3H)-온



[0415]

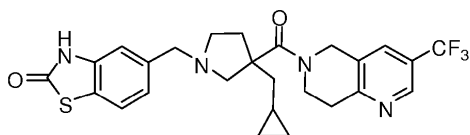
[0416] 표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (42.0mg, 35.5% 수율).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.47 (m, 3H), 3.27 (d, 1H), 3.13 (q, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 0.59 (m, 2H), 0.41 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치: 530.2; 측정치: 531.1 (M+H) $^+$.

[0417]

[0418] 실시예 12

[0419] 5-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)벤조[d]티아졸-2(3H)-온



[0420]

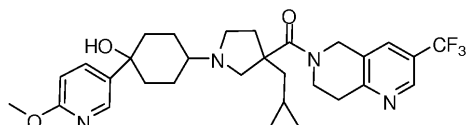
[0421] 표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (73.9mg, 56.4% 수율).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62 (q, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.11 (q, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.59 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), -0.07 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치: 516.2; 측정치: 517.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0422]

[0423] 실시예 13

[0424] 3-(시클로프로필메틸)-1-(4-히드록시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄론



[0425]

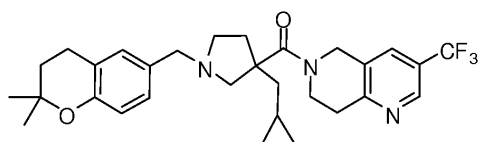
[0426] 표제 화합물을 실시예 30에 기재된 바와 동일한 과정에 따라 제조했다 (70.0mg, 73.7% 수율).

^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): δ 8.72 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.96 (m, 7H), 3.72 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.13 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.0.7 (bs, 1H), 1.95-1.82 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 0.60 (bs, 1H), 0.46 (bs, 2H), 0.02 (bs, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 558.3; 측정치: 559.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0427]

[0428] 실시예 14

[0429] (3-(시클로프로필메틸)-1-(2,2-디메틸크로모아-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄론



[0430]

[0431] 표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (35mg, 16% 수율).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.60-3.90 (m, 6H), 3.62-3.01 (m, 4H), 2.90-2.20 (m, 8H), 1.80 (d, 2H), 1.36 (s, 6H), 0.61-0.02 (m, 5H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 527.3; 측정치: 528.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

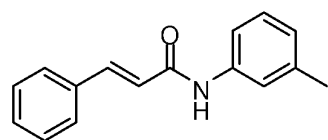
[0432]

[0433] 실시예 15

[0434] 7-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)퀴놀린-2(1H)-온

[0435] 표제 화합물을 아래에 기재된 과정을 이용하여 하기 중간체를 통해 제조했다.

[0436] N-m-톨릴신남아미드

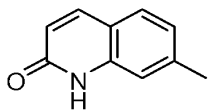


[0437]

[0438] m-톨루이딘 (5g, 46.64mmol) 및 피리딘 (3.77mL, 46.64mmol)을 건조 디클로로메탄 (25mL) 중에 용해시켰다.

반응 혼합물에, 신나모일 클로라이드 (7.72g, 46.64mmol)를 첨가하고, 3시간 동안 0℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 물 및 2N HCl로 세정했다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

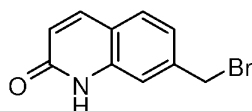
[0439] 7-메틸퀴놀린-2(1H)-온



[0440]

[0441] N-m-톨릴신남아미드 (2g, 0.834mmol) 및 AlCl₃ (1.12g, 0.834mmol)을 1시간 동안 100℃에서 가열했다. 물을 첨가하고, 고체를 여과하여 1.2g의 조 생성물을 수득했다.

[0442] 7-(브로모메틸)퀴놀린-2(1H)-온

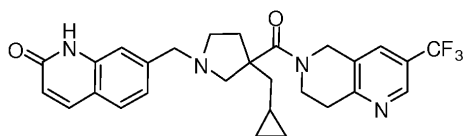


[0443]

[0444] 표제 화합물을 반응식 3에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (90mg, 24% 수율).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.60 (s, 2H); MS (ESI) *m/z*: C₁₀H₈BrNO 에 대한 계산치: 236.9; 측정치: 238.1 (M+H)⁺.

[0445]



[0446]

[0447] 표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (20mg, 27% 수율).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.70-4.40 (m, 6H), 4.00-3.01 (m, 4H), 2.60-2.55(m, 2H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.80 (d, 2H), 0.60-0.02 (m, 5H); MS (ESI) *m/z*: C₂₈H₂₉F₃N₄O₂ 에 대한 계산치: 510.2; 측정치: 511.2 (M+H)⁺.

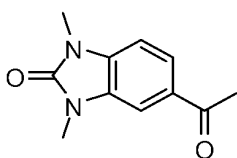
[0448]

[0449] 실시예 16

[0450] 5-(1-(3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온

[0451] 표제 화합물을 아래에 기재된 과정을 이용하여 하기 제시된 중간체를 통해 제조했다.

[0452] 5-아세틸-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온



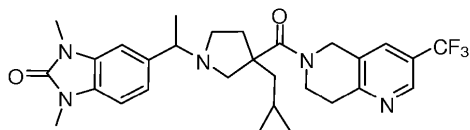
[0453]

[0454] 5-아세틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온 (1g, 5.67mmol), 메틸 요오다이드 (3.22g, 22.71mmol) 및 탄산세슘 (4.62g, 14.19mmol)을 DMF (2mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물에 30분 동안 100℃에서 마이크로파를 조사했다. 용매를 제거하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 실리카 크로마토그래피 (ISCO)에 의해 정제하여, 5-아세틸-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온을 생성했다 (0.95g, 82%).

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.50 (s, 6H), 2.62 (s, 3H); MS (ESI)

m/z: C₁₁H₁₂N₂O₂ 에 대한 계산치: 204.1; 측정치: 205.2 (M+H)⁺.



표제 화합물을 1당량의 Ti(OiPr)₄를 사용하여 반응식 6에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (14mg, 4% 수율).

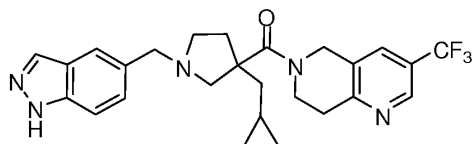
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ

8.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40-6.90 (m, 3H), 4.90-4.65 (m, 4H), 4.20-3.80 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.95-2.36 (m, 4H), 2.01-1.82 (m, 2H), 1.80 (d, 3H), 0.60-

0.02 (m, 5H); MS (ESI) *m/z*: C₂₉H₃₄F₃N₅O₂ 에 대한 계산치: 541.3; 측정치: 542.4 (M+H)⁺.

실시예 17

(1-((1H-인다졸-5-일)메틸)-3-(시클로프로필메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올



표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (38mg, 16% 수율).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.28 (bs, 2H), 9.94 (bs, 1H),

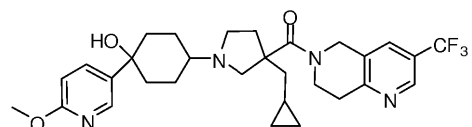
9.77 (bs, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.85-1.78

(m, 16H), 0.49-0.32 (m, 3H), -0.01 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: C₂₆H₂₈F₃N₅O 에 대한 계산치: 483.2;

측정치: 484 (M+H)⁺.

실시예 18

(3-(시클로프로필메틸)-1-(4-히드록시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올



표제 화합물을 실시예 30에 기재된 과정에 따라 제조했다 (15mg, 8% 수율).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H),

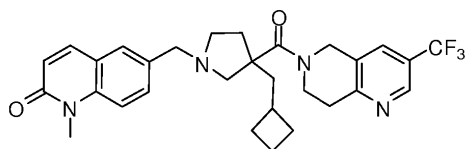
7.65 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.88-3.60 (m, 6H), 3.24-3.04 (m, 6H), 2.42-1.56 (m,

12H), 0.59-0.37 (m, 3H), -0.04-0.23 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: C₃₀H₃₇F₃N₄O₃ 에 대한 계산치:

558.3, 측정치: 559 (M+H)⁺.

실시예 19

6-((3-(시클로부틸메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온



[0471]

[0472]

표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (7.1mg TFA-염, 4% 수율):

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.71 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 4.56 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62-3.35 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.82-1.5 (m, 5H), 1.3-0.7 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 538.3; 측정치: 539.4 (M+H) $^+$.

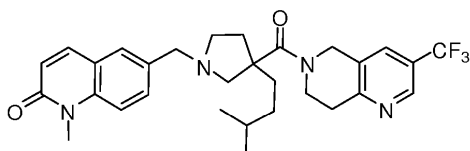
[0473]

[0474]

실시예 20

[0475]

6-((3-이소펜틸-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온



[0476]

[0477]

표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (9.0mg TFA-염, 2.4% 수율):

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.71 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.75 (dd, 2H), 4.55 (m, 4H), 3.98-3.39 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.63-1.20 (m, 3H), 1.10-0.50 (m, 9H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 540.3; 측정치: 541.4 (M+H) $^+$.

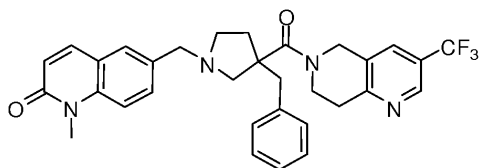
[0478]

[0479]

실시예 21

[0480]

6-((3-벤질-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온



[0481]

[0482]

표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (17.0mg TFA-염, 3% 수율):

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.81 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.10 (m, 5H), 6.69 (d, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.91 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.12 (m, 6H), 2.97 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.3 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 560.2; 측정치: 561.3 (M+H) $^+$.

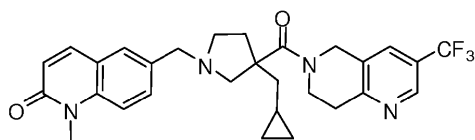
[0483]

[0484]

실시예 22

[0485]

6-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온



[0486]

[0487]

표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (21.0mg TFA-염, 15% 수율):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.82 (s, 1H), 8.20

(m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.80 (m, 2H),

4.48 (s, 2H), 4.35-3.77 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.51-3.27 (m, 5H), 3.03 (m, 2H), 1.85 (m, 2H),

0.58-0.00 (m, 5H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 524.2; 측정치: 525.1 (M+H) $^+$.

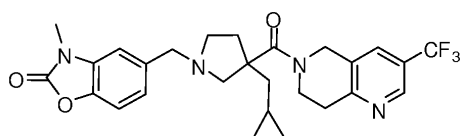
[0488]

[0489]

실시예 23

[0490]

5-((3-(시클로프로필메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0491]

[0492]

표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (5.2mg TFA-염, 1% 수율):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.71 (s, 1H), 8.04 (s,

1H), 7.33 (m, 3H), 4.80 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.15-3.50 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.45-3.32 (m,

1H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.32-1.88 (m, 1H), 1.84 (m,

2H), 0.6-(-0.16) (m, 5H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 514.2; 측정치: 515.1

(M+H) $^+$.

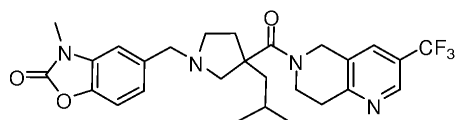
[0493]

[0494]

실시예 24

[0495]

5-((3-(이소부틸-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0496]

[0497]

표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (21mg TFA-염, 19% 수율):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.71 (s, 1H),

8.11-8.00 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 3H), 4.85 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 4H), 4.15-3.90 (m, 4H),

3.60-3.47 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.48-1.36 (m, 2H), 0.89-0.60 (m, 7H); MS

(ESI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 516.2; 측정치: 517.2 (M+H) $^+$.

[0498]

[0499]

실시예 25

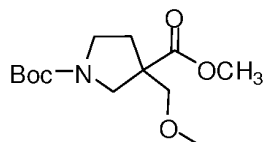
[0500]

7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온

[0501]

표제 화합물을 아래에 기재된 과정을 이용하여 하기 제시된 중간체를 통해 제조했다.

[0502] 1-tert-부틸 3-메틸 3-(메톡시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트

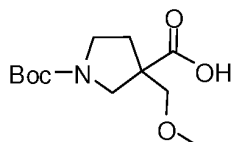


[0503]

[0504] 표제 화합물을 반응식 2와 관련하여 기재된 일반적 과정 A에 따라 제조했다. 1-tert-부틸 3-메틸 피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (7.27g, 31.7mmol)를 80mL의 THF 중에 아르곤 하에 용해시켰다. 헵탄/THF/에틸벤젠 (19mL, 38mmol) 중 2M LDA를 30분 내에 -78℃ 내지 -68℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반했다. 순수 브로모(메톡시)메탄 (5.25g, 41.2mmol)을 11분에 걸쳐 -78℃에서 첨가했다. 반응물을 서서히 실온으로 가온하고, 20시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, 50mL의 10% NH₄Cl로 키텝시켰다. 수성층을 50mL의 EtOAc로 추출했다. 유기층을 50mL의 염수로 세정한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 얻어진 잔류물을, 헥산/EtOAc 10:1 내지 2:1 및 1/3을 사용해 실리카 겔 상의 2회 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4.5g (52% 수율)의 목적하는 생성물을 수득했다.

[0505] MS (ESI) *m/z*: C₁₃H₂₃NO₅에 대한 계산치: 273.2; 측정치: 295 (M+Na)⁺.

[0506] 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-카르복실산, IIIc



[0507]

[0508] 표제 화합물을 반응식 2와 관련하여 기재된 일반적 과정 B에 따라 제조했다. 1-tert-부틸 3-메틸 3-(메톡시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (4.5g, 16.5mmol)를 30mL의 MeOH 중에 용해시키고, 20mL 중 LiOH (0.79g, 33mmol) 용액을 첨가했다. 5개의 바이얼 중의 반응 혼합물에 130℃에서 25분 동안 마이크로파를 조사했다. 메탄올을 증발시키고, 고체 KHSO₄를 사용해 잔류물을 pH 1-2로 산성화시켰다. 산을 EtOAc로 추출했다 (3×50mL). 합한 유기 분획을 1N KHSO₄ 및 염수로 세정한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 7.09g의 목적하는 산을 수득했다 (91% 조 수율).

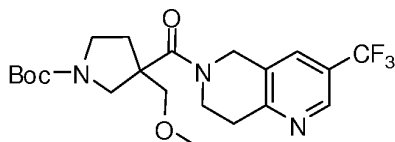
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 10.70 (bs, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.62-3.41 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.98-1.93

(m, 1H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: C₁₂H₂₁NO₅에 대한 계산치: 259.1; 측정치: 260 (M+1)⁺.

[0509]

[0510] tert-부틸 3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 Vc



[0511]

[0512] 표제 화합물을 반응식 2와 관련하여 기재된 일반적 과정 C에 따라 제조했다. 디클로로메탄 (30mL) 중 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-(메톡시메틸) 피롤리딘-3-카르복실산 (3g, 11.6mmol)에 2M 옥살릴 클로라이드 디클로로메탄 용액 (17mL, 34mmole) 및 몇 방울의 DMF를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 감압 하에 농축 건조시켰다. 30 디클로로메탄 및 트리에틸 아민 (3.1g, 30mmole) 중 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘 디클로라이드 (3.19g, 11.6mmole)를 상기 잔류물에 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 디클로로메탄 (100mL)으로 희석하고, 중탄산나트륨 용액 (2×50mL) 및 물 (3×100mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, CH₂Cl₂ 중 2.5% MeOH를 용리액으로서 사용해 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 수득했다 (1.7g, 33% 수율).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.70 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.10-2.95 (m, 13H), 2.40-2.15 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: C₂₁H₂₈F₃N₃O₄에 대한 계산치: 443.2; 측정치: 466 (M+Na)⁺.

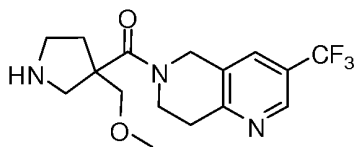
[0513]

[0514]

(3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트 Vic

[0515]

표제 화합물을 아래에 기재된 과정을 이용하여 하기 중간체를 통해 제조했다.



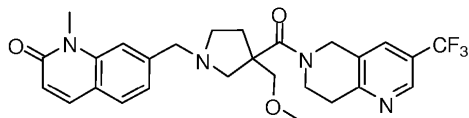
[0516]

[0517]

표제 화합물을 반응식 2와 관련하여 기재된 일반적 과정 D에 따라 제조했다. tert-부틸 3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.7g, 3.84mmole)를 50mL의 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 16mL의 TFA를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 17시간 동안 교반하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 유기층을 50mL의 포화 NaHCO₃으로 2회 세정한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 목적 생성물의 생성물 (1.3g, 정량적 수율)을 수득했다.

[0518]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.13-3.89 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.12-2.97 (m, 5H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: C₁₆H₂₀F₃N₃O₂ (유리 염기)에 대한 계산치: 343.2; 측정치: 344 (M+H)⁺.



[0519]

[0520]

표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다. DMF (3mL) 중 (3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (128.5mg, 0.505mmole), 7-(브로모메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온 (289mg, 0.505mmole), K₂CO₃ (139mg, 1mmole) 및 DIEA (130mg, 1mmole)의 혼합물에 100℃에서 30분 동안 마이크로파를 조사하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 역상 제조용 HPLC로 정제하여 목적하는 최종 생성물을 98% 초과 순도로 수득했다 (32mg TFA-염, 8.5% 수율).

[0521]

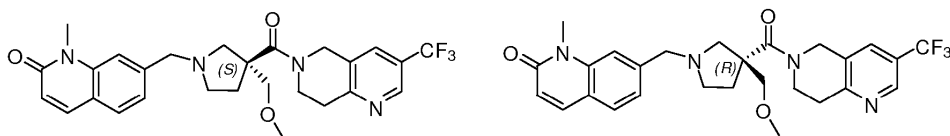
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.11 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.8-4.28(m, 4H), , 3.87-2.21 (m, 18H); MS (ESI) *m/z*: C₂₇H₂₉F₃N₄O₃에 대한 계산치: 514.2; 측정치: 515 (M+H)⁺.

[0522]

실시예 26 및 27

[0523]

(S)-7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온 및 (R)-7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온



[0524]

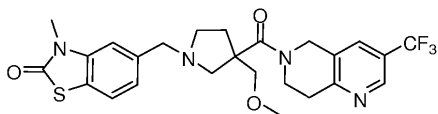
[0525]

라세미 혼합물 (약 1:1 비율)을 키랄 컬럼을 사용하는 정상상 제조용 HPLC에 의해 두 가지 거울상이성질체로 분리하여 거울상이성질체 I (>95%ee; 6.38분에서 용리됨) 및 거울상이성질체 II (>95%ee; 9.01분에서 용리됨)를

수득했다.

실시예 28

5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]티아졸-2(3H)-온

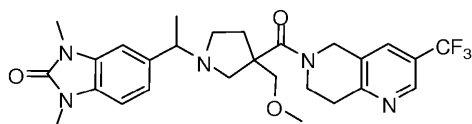


표제 화합물을 VIc를 사용하여 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (44.6mg, 58.7% 수율).

^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl_3): δ 8.74 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.31 (dd, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.45 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.46 (s, 1H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 계산치: 520.2; 측정치: 521.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

실시예 29

5-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온

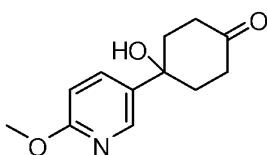


표제 화합물을 반응식 6에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다: THF (2.5mL) 중 (3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올 VIc (50mg, 0.146mmol), 5-아세틸-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온 (30mg, 0.146mmol) 및 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (51mg, 0.182mmol)의 혼합물을 마이크로파 기기 내에서 100℃에서 30분 동안 조사했다 (퍼스널 케미스트리 엠리스TM 옵티마이저 마이크로파 반응기). 반응 혼합물을 냉각시키고, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (93mg, 0.438mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에 제거했다. 잔류물을 30mL의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 으로 세정했다. 유기층을 염수로 세정하고 ($\times 3$), 이후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 제조용 HPLC로 정제하여 목적하는 최종 생성물을 트리플루오로아세트산 염으로서 95% 초과 순도로 수득했다 (18.0mg, 23.2% 수율):

^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): δ 8.71 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.10-3.86 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.32-3.24 (m, 6H), 3.12 (m, 3H), 2.91 (bs, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.81 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 531.3; 측정치: 532.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

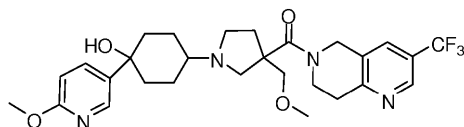
실시예 30 및 31

4-히드록시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥사논



표제 화합물을 국제 특허 출원 공개 WO 2004/050024 (이는 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 과정에 기초하여 제조했다.

[0540] (1-(4-히드록시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논



[0541]

[0542] 표제 화합물을 반응식 2에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다: 디클로로에탄 (3mL) 중 4-히드록시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥산논 (71mg, 0.32mmol), (3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논 VIc (100mg, 0.29mmol) 및 아세트산 (20 μ L, 0.34mmol)의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반했다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (123mg, 0.576mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에 농축시킨 후, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시킨 다음, NaHCO₃, 물 및 염수로 세정했다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 이성질체의 혼합물로서 수득했고, 이를 역상 제조용 HPLC에 의해 추가 분리하여 이성질체 A (10.092분에서 용리됨) 및 이성질체 B (11.269분에서 용리됨)를 수득했다.

[0543]

이성질체 I (10.2 mg): ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ 8.71 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.87 (m, 2H), 3.94 (m, 5H), 3.90 (s, 1H) 3.66 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.10 (bs, 2H), 2.65 (s, 7H), 2.36-2.33 (m, 5H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: C₂₈H₃₅F₃N₄O₄에 대한 계산치: 548.3; 측정치: 549.2 (M+H)⁺.

[0544]

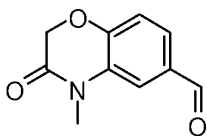
이성질체 II (4.4 mg): ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ 8.72 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.87 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.70-3.65 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.65 (s, 7H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 1.94 (m, 4H); MS (ESI) *m/z*: C₂₈H₃₅F₃N₄O₄에 대한 계산치: 548.3; 측정치: 549.2 (M+H)⁺.

[0545] 실시예 32

[0546] 6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-4-메틸-2H-벤조[b]1,4]옥사진-3(4H)-온

[0547] 표제 화합물을 아래에 기재된 과정을 이용하여 하기 제시된 중간체를 통해 제조했다.

[0548] 4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르브알데히드

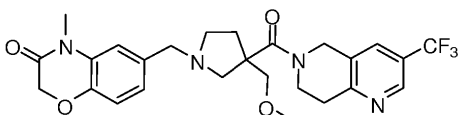


[0549]

[0550] 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르브알데히드 (0.5g, 2.82mmol), 메틸 요오다이드 (0.6g, 4.23mmol) 및 탄산세슘 (1.37g, 4.23mmol)을 건조 디메틸포름아미드 (2mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물에 마이크로파로 100℃에서 30분 동안 조사했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물로 세정하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 실리카 크로마토그래피 (ISCO)에 의해 정제하여, 4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르브알데히드를 수득했다 (0.46g, 85%).

[0551]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.95(s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.80(s, 2H), 3.34(s, 3H); MS (ESI) *m/z*: C₁₀H₉NO₃에 대한 계산치: 191.1; 측정치: 192.1 (M+H)⁺.



[0552]

[0553] 표제 화합물을 VIc를 사용하여 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (20mg, 22% 수율):

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.80(s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.50-3.01 (m, 10H), 3.52(s, 3H), 3.31 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: C₂₆H₂₉F₃N₄O₄ 에 대한 계산치: 518.2; 측정치: 519.3 (M+H)⁺.

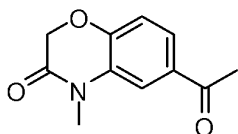
[0554]

[0555] 실시예 33

[0556] 6-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-4-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온

[0557] 표제 화합물을 아래에 기재된 과정을 이용하여 하기 제시된 중간체를 통해 제조했다.

[0558] 6-아세틸-4-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온

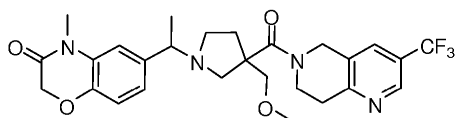


[0559]

[0560] 6-아세틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (1g, 5.23mmol), 메틸 요오다이드 (1.13g, 7.84mmol) 및 탄산세슘 (2.55g, 7.84mmol)을 DMF (2mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물에 마이크로파를 30분 동안 100℃에서 조사했다. 용매를 제거하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 실리카 크로마토그래피 (ISCO)에 의해 정제하여, 6-아세틸-4-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온을 수득했다 (0.9g, 84%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.70(s, 2H), 3.42(s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: C₁₁H₁₁NO₃ 에 대한 계산치: 205.1; 측정치: 206.1 (M+H)⁺.

[0561]



[0562]

[0563] 표제 화합물을 1당량의 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 를 사용하여 반응식 6에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (5mg, 4% 수율):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48-7.22 (m, 1H), 7.12-6.98 (m, 2H), 5.01-4.50 (m, 5H), 4.22-3.70 (m, 6H), 3.40-3.22 (m, 8H), 2.61-2.30 (m, 4H), 1.80 (d, 3H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 532.2; 측정치: 533.2 (M+H) $^+$.

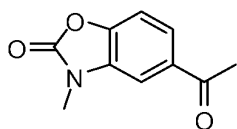
[0564]

[0565] 실시예 34

[0566] 5-(1-(3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)에틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

[0567] 표제 화합물을 아래에 기재된 과정을 이용하여 하기 제시된 중간체를 통해 제조했다.

[0568] 5-아세틸-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0569]

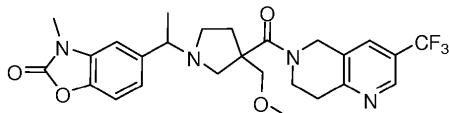
[0570] 5-아세틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 (0.5g, 2.82mmol), 메틸 요오다이드 (0.6g, 4.23mmol) 및 탄산세슘 (1.37g, 4.23mmol)을 DMF (2mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물에 마이크로파를 30분 동안 100℃에서 조사했다. 용매를 제

거하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 실리카 크로마토그래피 (ISCO)에 의해 정제하여, 5-아세틸-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온을 수득했다 (0.4g, 74%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89

(d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$ 에 대한

계산치: 191.1; 측정치: 192.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



표제 화합물을 1당량의 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 를 사용하여 반응식 6에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (9mg, 7% 수율):

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ

8.70 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.20-4.03 (m,

2H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.40 (s, 6H), 3.31-3.05 (m, 6H), 2.60-2.48 (m, 2H) 1.80 (d, 3H); MS

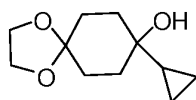
(ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 518.2; 측정치: 519.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

실시예 35

(1-(4-시클로프로필-4-히드록시시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올

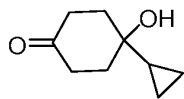
표제 화합물을 아래에 기재된 과정을 이용하여 하기 제시된 중간체를 통해 제조했다.

8-시클로프로필-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올



1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올 (2g, 12.80mmol)을 건조 테트라히드로푸란 (20mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 -78°C 로 냉각시켰다. 시클로프로필마그네슘 브롬화물 (51.2mL, 25.61mmol)을 10분에 걸쳐 적가했다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl 로 키텅시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 용매를 증발시키고 조 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

4-시클로프로필-4-히드록시시클로헥사논

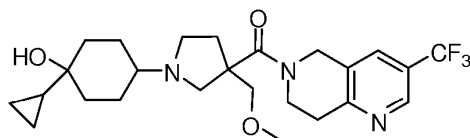


8-시클로프로필-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올 (1.8g)을 아세톤 (30mL) 중에 용해시켰다. 물 (15mL) 및 농축 HCl 의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 로 세정했다. 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-시클로프로필-4-히드록시시클로헥사논을 생성했다 (0.5g, 27%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.80-2.69 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.99-1.78 (m, 4H),

1.01-0.99 (m, 1H), 0.50-0.47 (m, 4H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 154.1; 측정치:

155.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



[0586] 표제 화합물을 반응식 8에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (12mg, 6% 수율):

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 11.50 (br s, 1H), 8.80(s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.90-4.68 (m, 4H), 3.99-3.03 (m, 8H), 3.35 (s, 3H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.60-1.50 (m, 10H), 0.05-0.01(m, 5H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 481.3; 측정치: 482.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

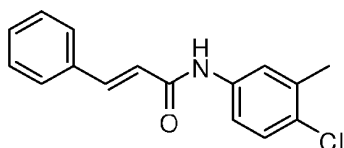
[0587]

[0588] 실시예 36

[0589] 6-클로로-7-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온

[0590] 표제 화합물을 아래에 기재된 과정을 이용하여 하기 제시된 중간체를 통해 제조했다.

[0591] N-(4-클로로-3-메틸페닐)신남아미드



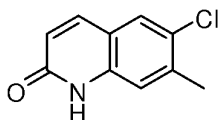
[0592]

[0593] 디클로로메탄 (100mL) 및 피리딘 (20mL) 중 4-클로로-3-메틸아닐린 (3.33g, 19.98mmole)에 신나모일 클로라이드 (2.83g, 19.98mmole)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 용매 및 피리딘을 회전 증발기에 의해 감압 하에 제거했다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N HCl (2×100mL), 물 (2×100mL), 중탄산나트륨 용액 (2×100mL)으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 백색 고체를 회수했다 (5.38g, 99% 수율). 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.76-7.24 (m, 10H), 6.58(d, 1H), 2.55 (s, 3H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ 에 대한 계산치: 271.1; 측정치: 272 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0594]

[0595] 6-클로로-7-메틸퀴놀린-2(1H)-온



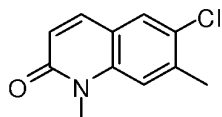
[0596]

[0597] N-(4-클로로-3-메틸페닐)신남아미드 (2.75g, 10.15mmole) 및 알루미늄 클로라이드 (1.35g, 10.15mmole)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열했다. 열을 반응 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 4% 메탄올로 용리시킴)에 의해 정제하여, 6-클로로-7-메틸퀴놀린-2(1H)-온 및 6-클로로-5-메틸퀴놀린-2(1H)-온의 이성질체 (1:1) 혼합물을 수득했다 (600mg). 혼합물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

MS (ESI) m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}$ 에 대한 계산치: 193.0; 측정치: 194 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0598]

[0599] 6-클로로-1,7-디메틸퀴놀린-2(1H)-온

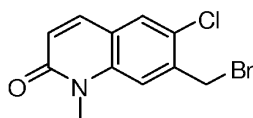


[0600]

[0601] DMF 중 6-클로로-7-메틸퀴놀린-2(1H)-온, 6-클로로-5-메틸퀴놀린-2(1H)-온, Cs_2CO_3 및 요오도메탄의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 100℃에서 30분 동안 가열했다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 조 생성물 (600mg)을 다음 단계에서 정제없이 사용했다.

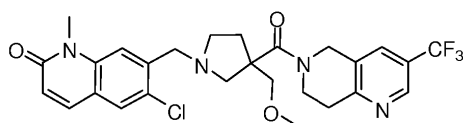
MS (ESI) m/z : $C_{11}H_{10}ClNO$ 에 대한 계산치: 207.1; 측정치: 208 (M+H)⁺.

7-(브로모메틸)-6-클로로-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온



조 6-클로로-1,7-디메틸퀴놀린-2(1H)-온 (600mg)을 사염화탄소 (30mL) 중에 용해시키고, NBS (515.9mg, 2.9mmole) 및 AIBN (23.8mg, 0.145mmole)을 첨가했다. 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 중탄산나트륨 용액 및 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 실리카 크로마토그래피 (디클로로메탄으로 용리시킴)에 의해 정제하여, 두 가지 이성질체의 혼합물을 수득했다 (550mg). 이 혼합물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용했다.

MS (ESI) m/z : $C_{11}H_9BrClNO$ 에 대한 계산치: 285; 측정치: 286 (M+H)⁺.

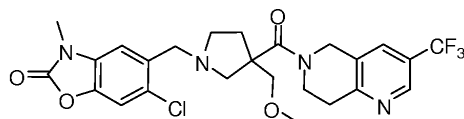


표제 화합물을 VIc를 사용하여 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (5mg, 1% 수율).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.12 (bs, 1H), 10.05 (bs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.80-2.21 (m, 20H); MS (ESI) m/z : $C_{27}H_{28}ClF_3N_4O_3$ 에 대한 계산치: 548.2; 측정치: 549 (M+H)⁺.

실시예 37

6-클로로-5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

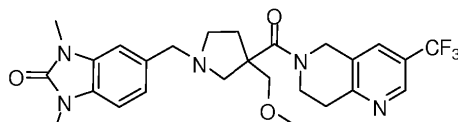


표제 화합물을 VIc를 사용하여 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (10mg, 6% 수율).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.61 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.88-2.47 (m, 18H), 2.49-2.47 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $C_{25}H_{26}ClF_3N_4O_4$ 에 대한 계산치: 538.2; 측정치: 539 (M+H)⁺.

실시예 38

5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-1,3-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온

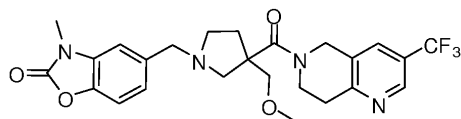


표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (15mg, 8% 수율).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.61 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 3.86-2.24 (m, 23H); MS (ESI) m/z : $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3$ 에 대한 계산치: 517.2, 측정치: 518 (M+H)⁺.

[0620] 실시예 39

[0621] 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0622]

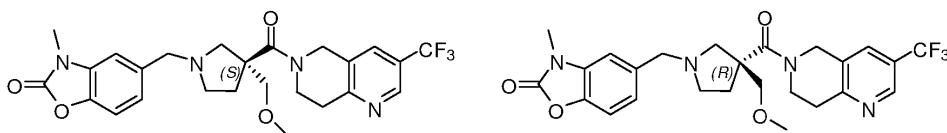
[0623] 표제 화합물을 VIc를 사용하여 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (15.3mg TFA-염, 17% 수율):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.70 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 4.84 (m, 2H), 4.45 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 3.78-3.52 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.40-3.20 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.65 (s, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 504.2; 측정치: 505.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0624]

[0625] 실시예 40 및 41

[0626] (R)-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 및 (S)-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0627]

[0628] 라세미 혼합물 (약 1:1 비율)을 키랄 컬럼을 사용하는 정상상 제조용 HPLC에 의해 두 가지 거울상이성질체로 분리하여 거울상이성질체 I (6.98분에서 용리됨) 및 거울상이성질체 II (14.47분에서 용리됨)를 수득했다.

거울상이성질체 I >99% ee; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.98-3.62 (m, 4H), 3.23 (m, 3H), 3.08-2.96 (m, 3H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.63 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 504.54; 측정치: 505.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

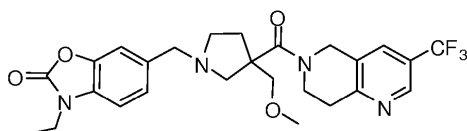
[0629]

거울상이성질체 II >98.6% ee; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.06-3.74 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.23 (m, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.62 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 504.54; 측정치: 505.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0630]

[0631] 실시예 42

[0632] 3-에틸-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0633]

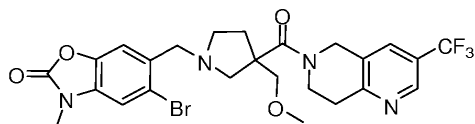
[0634] 표제 화합물을 VIc를 사용하여 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (9.0mg TFA-염, 3% 수율):

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.61 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 4.75 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.28 (t, 3H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.79 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.85 (m, 5H), 3.75-3.35 (m, 4H), 3.34-2.92 (m, 7H), 2.30-2.05 (m, 1H), 1.28 (t, 3H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 518.2; 측정치: 519.2(M+H) $^+$.

[0635]

[0636] 실시예 43

[0637] 5-브로모-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0638]

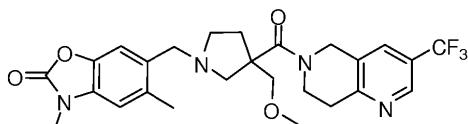
[0639] 표제 화합물을 VIc를 사용하여 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (45.0mg TFA-염, 3% 수율):

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4): δ 8.61 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (m, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.54 (m, 2H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.81 (m, 2H), 4.70-4.30 (m, 3H), 3.88 (m, 3H), 3.80-3.50 (m, 4H), 3.34 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.60-2.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 582.1; 측정치: 583.2 (M+H) $^+$.

[0640]

[0641] 실시예 44

[0642] 6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3,5-디메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0643]

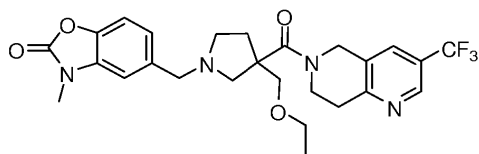
[0644] 5-브로모-6-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 (30mg, 0.04mmol)을 마이크로파관 내에서 질소 하에 THF 중에 용해시켰다. 메틸아연 클로라이드 (0.06mL의 2M 용액, 0.12mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$ (1mg, 0.002mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 5분 동안 질소로 퍼징하고, 이어서 100℃에서 30분 동안 마이크로파 조사 (퍼스널 케미스트리 엘리츠TM 오프티마이저) 하에 가열했다. 반응 완료 시, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N HCl 수용액, 염수로 세정하고, 셀라이트를 통해 여과했다. 여과물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 제조용 HPLC로 정제하여 순수한 생성물을 수득했다 (1mg TFA-염, 19% 수율):

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.52 (m, 4H), 3.97 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.53-3.50 (m, 5H), 3.20-3.10 (m, 3H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.51 (s, 3H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 518.2; 측정치: 519.2 (M+H) $^+$.

[0645]

[0646] 실시예 45

[0647] 5-((3-(메톡시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0648]

[0649]

표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (110.0mg):

[0650]

[0651]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.13-6.94 (m, 3H), 4.60-4.03 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 5H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 3H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 518.53; 측정치: 519.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

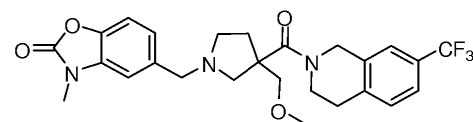
[0652]

실시예 46

5-((3-(메톡시메틸)-3-(7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온의 히드로클로라이드 염

[0653]

[0654]



표제 화합물을 VIc를 사용하여 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (100.0mg):

[0655]

[0656]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.69-7.61 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 4.80-4.63 (m, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20-3.01 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 503.51; 측정치: 504.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

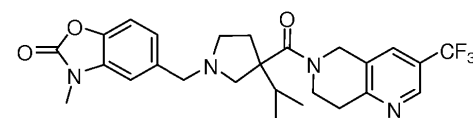
[0657]

실시예 47

5-((3-이소프로필-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온의 히드로클로라이드 염

[0658]

[0659]



표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (48.5mg):

[0660]

[0661]

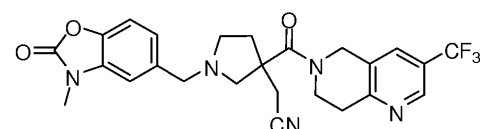
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.76 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.47-7.32 (m, 3H), 4.82-4.79 (m, 2H), 4.45-4.19 (m, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.22-2.03 (m, 1H), 0.98 (d, 6H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 502.53; 측정치: 503.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0662]

실시예 48

2-(1-((3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-3-일)아세트니트릴의 히드로클로라이드 염:

[0663]



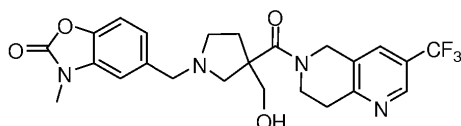
[0664] 표제 화합물을 반응식 5에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (480.0mg):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61-7.61-7.30 (m, 3H), 4.81-4.79 (m, 2H), 4.50-4.39 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 3H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 499.48; 측정치: 500.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0665]

[0666] 실시예 49

[0667] 5-((3-(히드록시메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피롤리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온:



[0668]

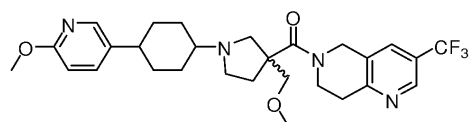
[0669] 14mL의 DCM 중 실시예 39의 화합물 (770mg, 1.52mmol)의 교반 용액에 -78°C 에서 DCM 중 BBr_3 (4.58mmol)의 용액을 첨가했다. 1시간 후, 반응 혼합물을 -25°C 로 가온하고, 반응을 TLC에 의해 모니터링했다. 완료 후, 혼합물을 포화 NaHCO_3 으로 캔칭시켰다. 유기층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트로 추출했다 ($3 \times 100\text{mL}$). 합한 유기층을 염수로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 수득했고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 172mg의 표제 화합물을 수득했다 (0.351mmol, 23%):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.63 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 4.83-4.79 (m, 2H), 4.15-3.85 (m, 2H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.00 (m, 3H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 490.47; 측정치: 491.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0670]

[0671] 실시예 50 및 51

[0672] (3-(메톡시메틸)-1-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논



[0673]

[0674] 표제 화합물을 실시예 52 및 53의 화합물을 사용하여 반응식 8 (단계 2)에 기재된 과정에 따라 제조했다: 조 생성물을 이성질체의 혼합물로서 수득했고, 이를 역상 제조용 HPLC에 의해 추가로 분리하여 이성질체 I 및 이성질체 II를 수득했다.

이성질체 I (1.3mg): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.89 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.75 (m, 3H), 2.258 (m, 8H), 1.50 (m, 6H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 532.60; 측정치: 533.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

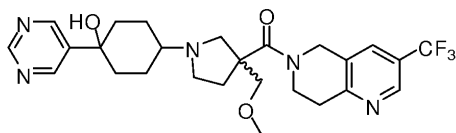
[0675]

이성질체 II (16.1mg): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.89 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.75 (m, 3H), 2.258 (m, 8H), 1.50 (m, 6H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 532.60; 측정치: 533.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0676]

[0677] 실시예 52 및 53

[0678] (1-(4-히드록시-4-(피리미딘-5-일)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메타논



[0679]

[0680]

표제 화합물을 실시예 30 및 31에서의 과정 (반응식 8)에 따라 제조했다. 조 생성물을 이성질체의 혼합물로서 수득했고, 이를 역상 제조용 HPLC에 의해 추가로 분리하여 이성질체 I 및 이성질체 II를 수득했다.

[0681]

이성질체 I: MS (ESI) m/z : $C_{26}H_{32}F_3N_5O_3$ 에 대한 계산치: 519.56; 측정치: 520 (M+H)⁺.

[0682]

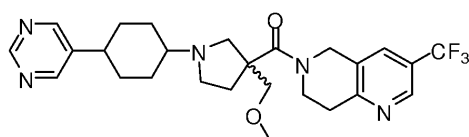
이성질체 II: MS (ESI) m/z : $C_{26}H_{32}F_3N_5O_3$ 에 대한 계산치: 519.56; 측정치: 520 (M+H)⁺.

[0683]

실시예 54 및 55

[0684]

(3-(메톡시메틸)-1-(4-(피리미딘-5-일)시클로헥실)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메탄올



[0685]

[0686]

표제 화합물을 실시예 52 및 53의 화합물을 사용하여 반응식 8 (단계 2)에 기재된 과정에 따라 제조했다. 조 생성물을 이성질체의 혼합물로서 수득했고, 이를 역상 제조용 HPLC에 의해 추가로 분리하여 이성질체 I 및 이성질체 II를 수득했다.

이성질체 I (33.8 mg): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.74-8.70 (m, 2H), 8.69(s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.00-2.70 (m, 4H), 2.55-2.12(m, 3H), 2.10-1.90 (m, 5H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $C_{26}H_{32}F_3N_5O_2$ 에 대한 계산치: 503.55; 측정치: 504 (M+H)⁺.

이성질체 II: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.99 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.30-1.35 (m, 23H); MS (ESI) m/z : $C_{26}H_{32}F_3N_5O_2$ 에 대한 계산치: 503.56; 측정치: 504 (M+H)⁺.

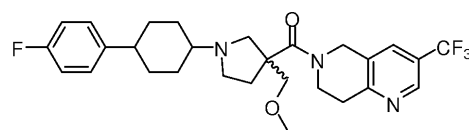
[0687]

[0688]

실시예 56 및 57

[0689]

(1-(4-(4-플루오로페닐)시클로헥실)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)(3-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일) 메탄올



[0690]

[0691]

표제 화합물을 반응식 8에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다. 조 생성물을 이성질체의 혼합물로서 수득했고, 이를 역상 제조용 HPLC에 의해 추가로 분리하여 이성질체 I 및 이성질체 II를 수득했다.

이성질체 I (60 mg): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.95 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.05 (m, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.45-1.70 (m, 17H); MS (ESI) m/z : $C_{28}H_{33}F_4N_5O_2$ 에 대한 계산치: 519.57; 측정치: 520 (M+H)⁺.

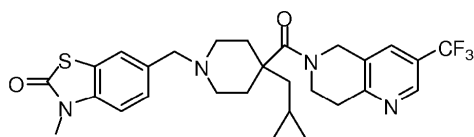
이성질체 II: (30 mg): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.45-1.60 (m, 17H); MS (ESI) m/z : $C_{28}H_{33}F_4N_5O_2$ 에 대한 계산치: 519.57; 측정치: 520 (M+H)⁺.

[0692]

[0693]

실시예 58

[0694] 6-((4-이소부틸-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]티아졸-2(3H)-온 디-TFA 염



[0695]

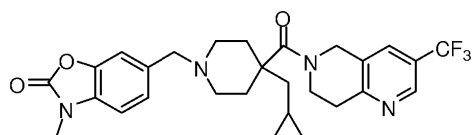
[0696] 표제 화합물을 반응식 4에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (15mg, 4.5% 수율):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.56(bs, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.00-4.84 (m, 2H), 4.31-4.30 (m, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.34-2.80 (m, 6H), 2.20-1.31 (m, 7H), 0.90-0.80 (m, 6H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치: 546.65; 측정치: 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0697]

[0698] 실시예 59

[0699] 6-((4-이소부틸-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0700]

[0701] 표제 화합물을 반응식 4에 기재된 일반적 과정에 따라 제조했다 (48mg):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.24-7.13 (m, 3H), 4.80 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.32 (m, 5H), 3.10 (m, 4H), 2.56 (d, 2H), 1.59 (m, 4H), 0.713 (m, 6H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 530.58 ; 측정치: 531.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0702]

[0703] 실시예 60

[0704] 본원에 기재된 화합물의 생물학적 활성을 당업계에 공지된 검정, 예컨대 에퀴스크린(AequoScreen) $^{\text{TM}}$ 검정을 이용하여 평가할 수 있었다.

[0705]

에퀴스크린 $^{\text{TM}}$ 검정을 위한 일반적 과정:

[0706]

항생제가 없는 배양배지 내에서 중반-로그 상(mid-log phase)까지 자란 에퀴스크린 $^{\text{TM}}$ CCR2b (FAST-060A) 세포를 PBS-EDTA와 분리시키고, 원심분리하고, 검정 완충제 (DMEM/HAM의 F12와 HEPES, 페놀 레드 비함유 + 0.1% BSA, 프로테아제 비함유) 중에 1×10^6 세포/mL의 농도로 재현탁시켰다. 세포를 실온에서 적어도 4시간 동안 코엘렌테라진(coelenterazine) h와 함께 인큐베이션시켰다. 시험 전에 용량 반응 곡선을 완성했다. 참조 효현제는 MCP-1이었다.

[0707]

효현제 시험을 위해, 50 μL 의 세포 현탁액을 96-웰 플레이트 중에서 50 μL 의 시험 화합물과 혼합했다. 생성된 광 방출을 하마마추 기능성 약물 스크리닝 시스템(Hamamatsu Functional Drug Screening System) 6000 (FDSS 6000)을 사용하여 기록했다.

[0708]

첫번째 주사 후 15분의 인큐베이션 후, 시험 화합물을 함유하는 100 μL 의 생성된 세포 현탁액을 100 μL 의 참조 효현제와 96 웰 시험 플레이트 내에서 혼합했다. 생성된 광 방출을 효현제 시험에서와 동일한 발광측정기를 사용하여 기록했다.

[0709]

플레이트 및 서로 다른 실험에 걸쳐 기록된 광 방출의 표준화 ("100% 신호"의 결정)를 위해 웰 중 일부는 100 μM 의 디기토닌, 포화 농도의 ATP (20 μM) 및 시험 검중 동안 얻어진 EC_{50} 과 등가 농도의 참조 효현제를 함유했다.

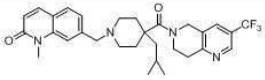
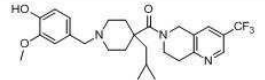
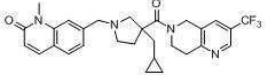
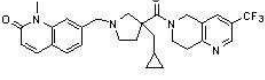
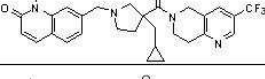
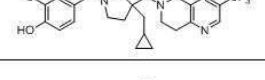
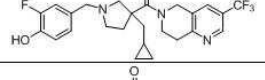
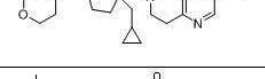
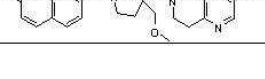
[0710]

시험 화합물의 효현제 활성을 이의 EC_{100} 농도에서 참조 효현제 활성의 백분율로서 표시할 수 있다. 시험 화합물의 길항제 활성을 이의 EC_{80} 농도에서 참조 효현제 활성의 억제 백분율로서 표시할 수 있다.

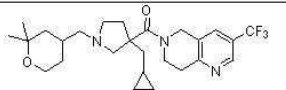
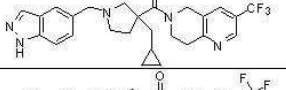
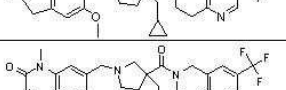
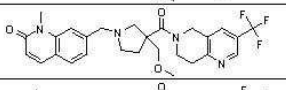
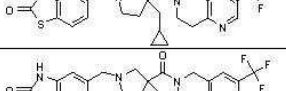
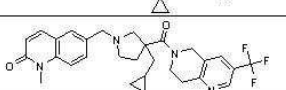
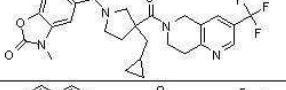
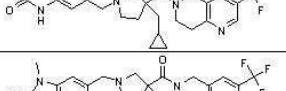
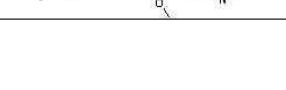
[0711] 결과:

[0712] 상기 방법을 사용하여 수집한 여러 화합물의 생물학적 활성 데이터를 표 2에 제공했다.

표 2

실시예 번호	구조	IC ₅₀ (μM) Ca ²⁺ 플럭스
1		++
2		+
3		+++
4,5 (거울상이성질체 I)		+++
4,5 (거울상이성질체 II)		+++
6		++
7		+
8		++
25		+++

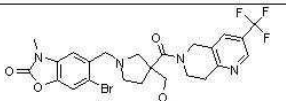
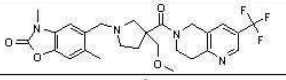
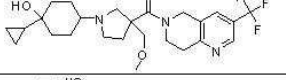
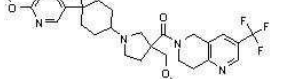
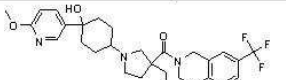
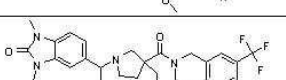
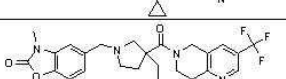
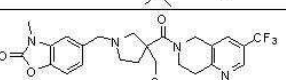
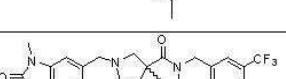
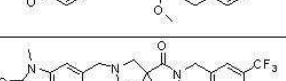
[0713]

실시예 번호	구조	IC ₅₀ (μM) Ca ²⁺ 플럭스
9		++
17		+
10		+
26, 27 (거울상이성질체 II)		+
26, 27 (거울상이성질체 I)		+++
11		+++
12		++
22		+
23		+++
15		+
28		+++

[0714]

실시예 번호	구조	IC ₅₀ (μM) Ca ²⁺ 플럭스
39		+++
32		+++
42		+++
29		+++
33		+++
36		++
34		+++
40, 41 (거울상이성질체 I)		+++
40, 41 (거울상이성질체 II)		++
37		+++
38		+

[0715]

실시예 번호	구조	IC ₅₀ (μM) Ca ⁺⁺ 플럭스
43		+++
44		+++
35		++
30, 31 (이성질체 I)		+++
30, 31 (이성질체 II)		+
16		+
24		+++
45		+++
46		+++
47		+++

[0716]

실시예 번호	구조	IC ₅₀ (μM) Ca ⁺⁺ 플럭스
48		++
49		+
50, 51 (이성질체 I)		+++
50, 51 (이성질체 II)		+++
52, 53 (이성질체 II)		++
52, 53 (이성질체 II)		+
54, 55 (이성질체 II)		++
54, 55 (이성질체 II)		++
56, 57 (이성질체 I)		+++
56, 57 (이성질체 I)		+++
58		+

[0717]

[0718]

a. IC₅₀>1000nM인 경우, "+"로 표시했고; 1000nM>IC₅₀>200nM인 경우, "++"로 표시했고; IC₅₀<200nM인 경우, "+++"로 표시했다.

[0719]

동등물

[0720]

당업자는 일상적 실험만으로도 본원에 기재된 특정 과정에 대한 수많은 동등물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 동등물은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주된다. 본 발명에 대하여 다양한 치환, 변경 및 변형이 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 기타 양태, 이점 및 변형이 본 발명의 범주 내에 있다. 본원 전체에서 인용된 모든 참고문헌, 발행된 특허 및 공개 특허 출원의 내용이 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다. 이들 특허, 출원 및 다른 문서의 적절한 성분, 공정 및 방법이 본 발명 및 이의 실시양태를 위해 선택될 수 있다.