

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07D 295/12

(11) 공개번호 특2002 - 0012583
(43) 공개일자 2002년02월16일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7015027
(22) 출원일자 2001년11월24일
 번역문 제출일자 2001년11월24일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2000/01943
(86) 국제출원출원일자 2000년05월22일

(87) 국제공개번호 WO 2000/71529
(87) 국제공개일자 2000년11월30일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카연방, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨, 안티구아바부다, 알제리,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨, 시에라리온, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쑤,

(30) 우선권주장 9901875 - 6 1999년05월25일 스웨덴(SE)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
다비드 에 질레스
스웨덴 151 85 쇠더탈제

(72) 발명자	필베르,마크
	영국레세스터셔엘이115알에이치로우프보러프베이크웰로드
	루커,티모시,존
	영국레세스터셔엘이115알에이치로우프보러프베이크웰로드
	모티모어,미카엘,파울
	영국옥스포드셔오엑스144알와이아빙돈밀톤파크88베르텍스파마큐티칼스(유럽)엘티디
	토르네,필립
	영국레세스터셔엘이115알에이치로우프보러프베이크웰로드
(74) 대리인	주성민
	김영

심사청구 : 없음

(54) 면역 억제 활성을 갖는 치환된 페닐 화합물 및 제약학적 조성물

요약

본 발명은 R¹, T, U 및 Ar이 명세서에 정의된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물, 그 제조 방법, 이들을 포함한 제약학적 조성물, 제약학적 조성물을 제조하는 방법 및 이들의 치료적 용도를 제공한다.

색인어

면역억제, 치환된 페닐 화합물.

명세서

기술분야

본 발명은 치환된 페닐 화합물, 그 제조 방법, 이를 포함한 제약학적 조성물, 제약학적 조성물을 제조하는 방법 및 치료적 용도에 관한 것이다.

배경기술

P2X₇ 수용체 (종전에는 P2Z 수용체로 알려졌음)은 리간드에 의해 개폐되는 (ligand - gated) 이온 채널로 다양한 종류의 세포, 대부분은 염증/면역 반응에 관여하는 것으로 알려진 세포들, 특히 대식세포, 비만 세포 및 림프구(T 및 B) 상에 존재한다. 세포외 뉴클레오타이드, 특히 아데노신 트리포스페이트에 의한 P2X₇ 수용체의 활성화는 인터루킨 - 1β (IL - 1β)의 방출 및 거대 세포 형성(대식 세포/마이크로글리아 세포), 과립감소(비만 세포) 및 증식(T 세포), 아포토시스(apoptosis) 및 L - 선택틴 박리(림프구)에 이른다. 또한 P2X₇ 수용체는 항원 제공 세포(APC), 케라티노사이트, 침샘 선포 세포(이하 세포), 간세포 및 혈관사이세포 상에 위치한다.

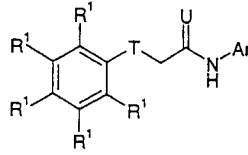
항알레르기 활성을 가진 치환된 특정 아세트아미드 화합물이 EP - A - 382 216에 공개되어 있다.

병인론에서 P2X₇ 수용체가 역할할 수 있는 염증성, 면역성 또는 심혈관 질환의 치료에서 사용하기 위한 P2X₇ 수용체 길항제로서 같이 효과적인 화합물을 만드는 것이 바람직하다.

발명의 상세한 설명

따라서 본 발명에 따라, 다음 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

화학식 I



식에서, 각각의 R¹은 독립적으로 수소 또는 할로젠(예를 들어, 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드) 원자, 또는 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, C₁ - C₆ 알킬 또는 C₁ - C₆ 알콕시기를 나타내고;

T는 산소 원자 또는 바람직하게는 NH기를 나타내고;

U는 산소 또는 황 원자 또는 NH기를 나타내고, 바람직하게는 산소 또는 황 원자를 나타내고;

Ar은 를 나타내고;

X는 결합, 산소 원자 또는 CO, CH₂, CH₂O, O(CH₂)ₘ, CH₂OCH₂, NR⁵, CH₂NR⁵, NR⁵CH₂, CH₂NR⁵CH₂, CONR⁵, S(O)ₙ 또는 SO₂NR⁵를 나타내고;

m은 1, 2 또는 3이고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R² 및 R³ 중 하나는 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노, 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 하나 이상의 C₃ - C₆ 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 C₁ - C₆ 알킬, C₃ - C₈ 시클로알킬, 하나 이상의 C₃ - C₆ 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 C₁ - C₆ 알킬옥시, C₃ - C₈ 시클로알킬옥시, S(O)ₚC₁ - C₆ 알킬 또는 S(O)ₑC₃ - C₈ 시클로알킬로부터 선택된 기(이들 각각의 기는 하나 이상의 플루오르 원자에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고; R² 및 R³ 중 다른 하나는 수소 또는 할로젠 원자 또는 메틸기를 나타내고;

p는 0, 1 또는 2이고;

q는 0, 1 또는 2이고;

R⁴는 디(C₁ - ₂ 알킬)N(CH₂)ₜ(식에서, t는 0, 1 또는 2 임) 또는 이미다졸릴을 나타내거나, 또는 R⁴는 한 개 또는 두 개의 질소 원자를 함유한 3 내지 9원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템(이 헤테로시클릭 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록실, C₁ - C₆ 알킬, 아세틸, 히드록시C₁ - C₆ 알킬, -NR⁶R⁷, -(CH₂)ᵣNR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷ 및 피리미디닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내거나, 또는 R⁴는 NR⁶R⁷, -(CH₂)ᵣNR⁶R⁷ 및 -CONR⁶R⁷로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 3 내지 8원의 포화 카르보시클릭 환 시스템(이 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록실 및 C₁ - C₆ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 추가로 치환됨)을 나타내고;

r은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R⁵는 수소 원자 또는 C₁ - C₆ 알킬 또는 C₃ - C₈ 시클로알킬기를 나타내고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 $C_1 - C_6$ 알킬 또는 $C_3 - C_8$ 시클로알킬기를 나타내거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3 내지 8원의 포화 헤테로시클릭 환을 형성하고, 단, R^3 가 시아노기를 나타내면, X는 결합은 아니다.

본 발명의 문맥 내에서, 달리 언급되지 않았다면, 알킬 치환기나 또는 치환기 중의 알킬 잔기는 직쇄상 또는 분지쇄상일 수 있다. R^2 및 R^3 중 하나가 하나 이상의 $C_3 - C_6$ 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 $C_1 - C_6$ 알킬/ $C_1 - C_6$ 알킬옥시를 나타낼 때, 알킬 및 시클로알킬 잔기 중 하나 또는 양쪽 모두가 플루오르 원자에 의해 임의로 치환될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 한 개 또는 두 개의 질소 원자를 함유한 3 내지 9원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템은 모노시클릭 또는 비시클릭 환 시스템일 수 있다. 유사하게, 3 내지 8원의 포화 카르보시클릭 환 시스템은 모노시클릭 또는 비시클릭 환 시스템일 수 있다. 히드록시알킬 치환기 중의 히드록실 잔기는 알킬기 중의 어떠한 적합한 위치여라도 위치할 수 있다. 일반적으로, 히드록실 잔기는 직쇄상 알킬기의 말단 탄소 원자 상에 위치할 것이다. 디알킬아미노 잔기 중의 알킬기는 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

바람직하게는, 하나 이상의 R^1 기가 수소 원자 이외의 것이며, 특히 플루오르 또는 염소 원자와 같은 할로겐 원자이다.

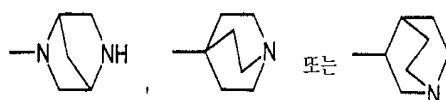
바람직하게는, X는 결합, 산소 원자 또는 CONH, CH_2 또는 $O(CH_2)_m$ 기를 나타낸다.

R^2 및 R^3 중 하나는 할로겐 (예를 들어, 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드), 시아노, 니트로, 아미노, 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 하나 이상 (예를 들어 1, 2 또는 3개)의 $C_3 - C_6$ 시클로알킬 (즉, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실)에 의해 임의로 치환된 $C_1 - C_6$ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실), $C_3 - C_8$ 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실), 하나 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의)의 $C_3 - C_6$ 시클로알킬 (즉, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실)에 의해 임의로 치환된 $C_1 - C_6$ 알킬옥시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시 또는 tert-부톡시), $C_3 - C_8$ 시클로알킬옥시 (예를 들어, 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시 또는 시클로헥실옥시), $S(O)_p C_1 - C_6$ 알킬 (예를 들어, $S(O)_p$ 메틸, -에틸, -프로필, -부틸, -펜틸 또는 -헥실) 또는 $S(O)_q C_3 - C_8$ 시클로알킬 (예를 들어, $S(O)_q$ 시클로프로필, -시클로부틸, -시클로펜틸 또는 -시클로헥실)로부터 선택된 기 (이들 기 각각은 하나 이상 (예를 들어 1, 2, 3 또는 4개)의 플루오르 원자에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고, R^2 및 R^3 중 다른 하나는 수소 또는 할로겐 (예를 들어 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드) 원자 또는 메틸기를 나타낸다.

바람직하게는, R^2 및 R^3 중 하나는 할로겐 (특히 염소) 원자 또는 $C_1 - C_6$ 알킬 (특히 메틸)기를 나타내고, R^2 및 R^3 중 다른 하나는 수소 원자를 나타낸다.

일면으로, R^4 는 한 개 또는 두 개의 질소 원자를 함유한 3 내지 9원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템 (이 헤테로시클릭 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록시, $C_1 - C_6$ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실), 아세틸, 히드록시 $C_1 - C_6$ 알킬 (예를 들어, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸, 히드록시펜틸 또는 히드록시헥실), $-NR^6 R^7$, $-(CH_2)_r NR^6 R^7$, $-CONR^6 R^7$ 및 피리미디닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타낼 수 있다.

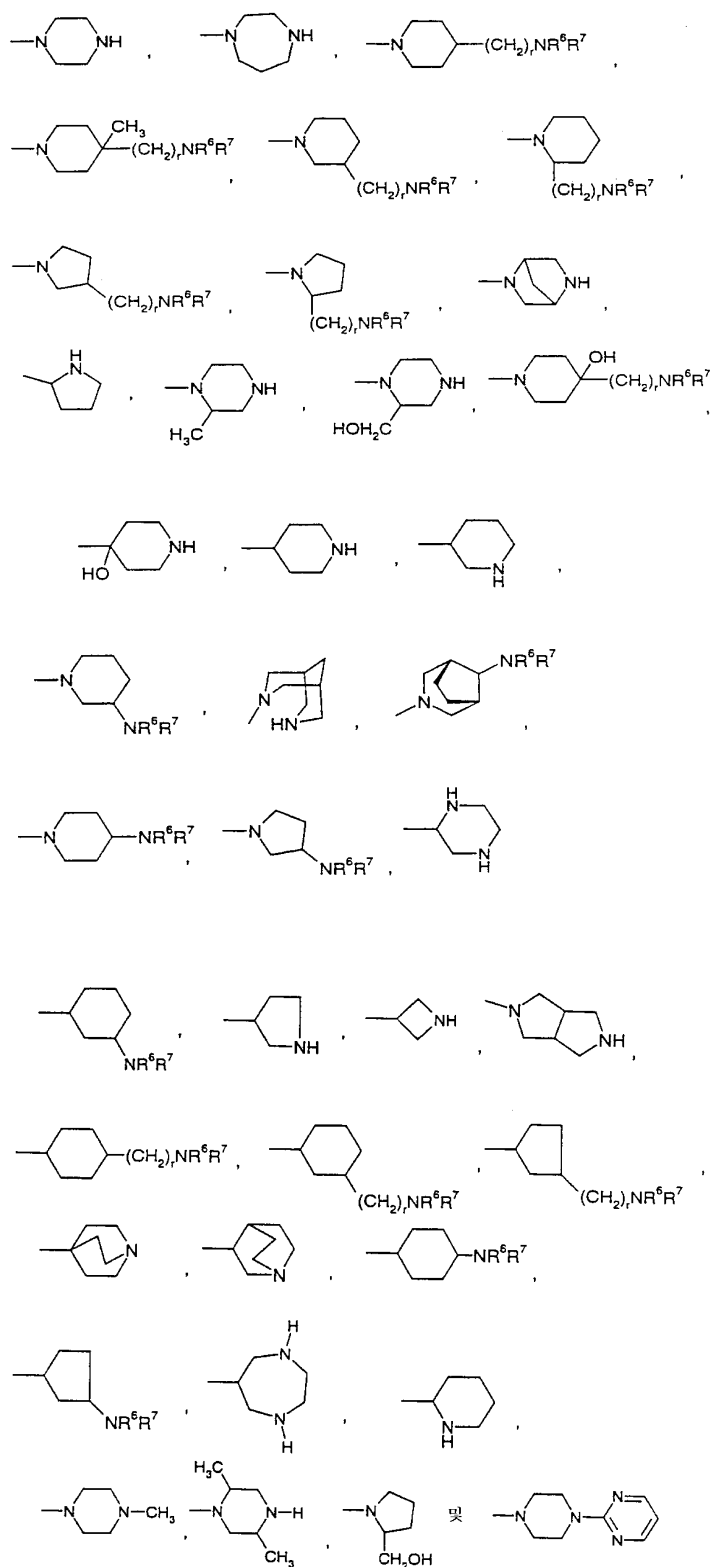
R^4 기 중의 3 내지 9원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템은 피롤리디닐 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 또는 3-피롤리디닐), 피페리디닐 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 또는 4-피페리디닐), 피페라지닐 (예를 들어 1-피페라지닐) 또는 호모피페라지닐 환과 같은 모노시클릭 환 시스템, 또는 하기 식과 같은 비시클릭 환 시스템일 수 있다.



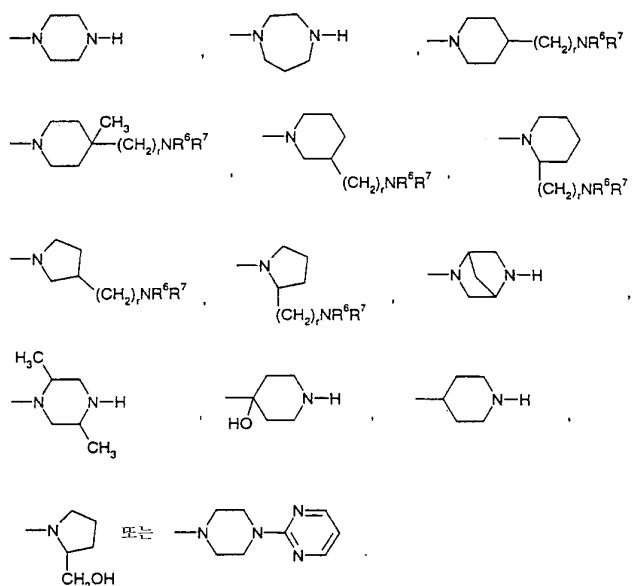
다른 일면에서, R^4 는 NR^6R^7 , $-(CH_2)_rNR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어 1, 2 또는 3개)의 치환기에 의해 치환된 3 내지 8원의 포화 카르보시클릭 환 시스템(이 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록실 및 $C_1 - C_6$ 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어 1, 2, 3 또는 4개)의 치환기에 의해 임의로 추가로 치환됨)을 나타낼 수 있다.

R^4 기 중의 3 내지 8원의 포화 카르보시클릭 환은 바람직하게는 시클로펜틸 또는 시클로헥실 환과 같은 모노시클릭 환 시스템이다.

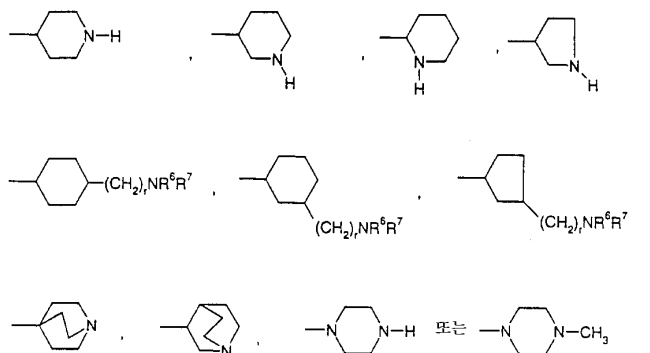
R^4 기의 구체적인 예는 다음을 포함한다:



X가 결합 또는 CO, CH₂ 또는 SO₂ 기를 나타낼 때, R⁴는 바람직하게는 하기 기를 나타낸다:



X가 산소 또는 황 원자 또는 CH₂O, O(CH₂)_m, CH₂OCH₂, NR⁵, CH₂NR⁵, NR⁵CH₂, CH₂NR⁵CH₂, CONR⁵, SO 또는 SO₂NR⁵ 기를 나타낼 때, R⁴는 바람직하게는 하기 기를 나타낸다:



R⁵는 수소 원자 또는 C₁ - C₆ 알킬, 바람직하게는 C₁ - C₄ 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실) 또는 C₃ - C₈ 시클로알킬, 바람직하게는 C₃ - C₆ 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실)기를 나타낸다.

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 C₁ - C₆ 알킬, 바람직하게는 C₁ - C₄ 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실) 또는 C₃ - C₈ 시클로알킬, 바람직하게는 C₃ - C₆ 시클로알킬(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실)기를 나타내거나, 또는 R⁶와 R⁷은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐 환과 같은 3 내지 8원의 포화 헤테로시클릭 환을 형성한다.

본 발명의 바람직한 화합물은 다음 화합물을 포함한다.

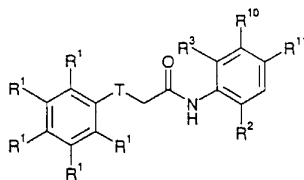
2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - 피페라진 - 1 - 일메틸 - 페닐) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,

- 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - 피페라진 - 1 - 일메틸 - 페닐) - 티오아세트아미드,
- 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 4 - 피페라진 - 1 - 일메틸 - 페닐) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,
- N - (2 - 클로로 - 5 - 피페라진 - 1 - 일 - 페닐) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,
- (S) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 4 - (2 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸) - 페닐] - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,
- 2 - (3 - 클로로 - 4 - 플루오로페닐아미노) - N - {2 - 메틸 - 5 - [3 - (4 - 메틸피페라진 - 1 - 일) - 프로폭실]페닐}아세트아미드,
- (+/-) - 2 - (3 - 클로로 - 4 - 플루오로 - 페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 5 - (피페리딘 - 4 - 일옥시)페닐] - 아세트아미드, 디히드로클로라이드,
- 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 4 - (피페리딘 - 4 - 일옥시) - 페닐] - 아세트아미드, 디히드로클로라이드,
- (±)N - [5 - (3 - 아미노 - 피롤리딘 - 1 - 일) - 2 - 메틸 - 페닐] - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,
- 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - 피페라진 - 1 - 일 - 페닐) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,
- (S) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - (2 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸) - 페닐) - 아세트아미드,
- (S) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - [5 - (2 - 히드록시메틸 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸) - 2 - 메틸 - 페닐] - 아세트아미드,
- 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 5 - (4 - 피리미딘 - 2 - 일 - 피페라진 - 1 - 일메틸) - 페닐] - 아세트아미드,
- 2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 3 - (피페리딘 - 4 - 일옥시)페닐]아세트아미드 트리플루오로아세테이트,
- 3 - [2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노)아세틸아미노] - N - (2 - 디메틸아미노에틸) - 2 - 메틸벤즈아미드,
- N - [3 - (4 - 아세틸 - 피페라진 - 1 - 일메틸) - 2 - 메틸페닐] - 2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노)아세트아미드,
- 2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (3 - 이미다졸 - 1 - 일메틸 - 2 - 메틸페닐)아세트아미드, 및
- 2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (3 - 디메틸아미노메틸 - 2 - 메틸페닐)아세트아미드.

추가로 본 발명은

(i) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH₂기를 나타내고, R⁴가 한 개 또는 두 개의 질소 원자를 함유한 3 내지 8원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템 (이 헤테로시클릭 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록실, C₁ - C₆ 알킬, 히드록시C₁ - C₆ 알킬, -NR⁶R⁷, -(CH₂)_rNR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷ 및 피리미디닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타낼 때는, 염기(예를 들어, 디이소프로필에틸아민) 존재 하에서 하기 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시키거나, 또는

화학식 II



(식에서, R^{10} 및 R^{11} 중 하나는 수소 원자를 나타내고, R^{10} 및 R^{11} 중 다른 하나는 $-\text{CH}_2\text{L}^1$ 기(식에서, L^1 은 이탈기(예를 들어, 할로겐 원자)를 나타냄)를 나타내고, T, R^1 , R^2 및 R^3 는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

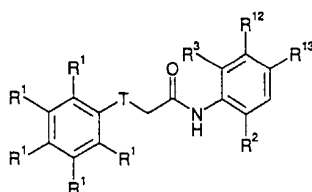
화학식 III

$R^{4'}$ - H

(식에서, $R^{4'}$ 는 한 개 또는 두 개의 질소 원자를 함유한 3 내지 8원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템 (이 헤테로시클릭 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록실, C_1 - C_6 알킬, 히드록시 C_1 - C_6 알킬, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 및 피리미디닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고, R^6 및 R^7 은 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(ii) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 산소 원자 또는 $\text{O}(\text{CH}_2)_m$ 기를 나타낼 때는, 1,1 - (아조디카르보닐)디피페리딘 및 트리부틸포스핀 존재 하에서 (Mitsunobu) 반응 조건하에서 (Tetrahedron Lett. (1993), 34, 1639)) 하기 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물과 반응시키거나, 또는

화학식 IV



(식에서, R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 수소 원자를 나타내고, R^{12} 및 R^{13} 중 다른 하나는 히드록실기를 나타내고, T, R^1 , R^2 및 R^3 는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

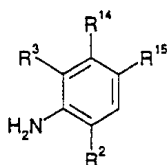
화학식 V

R^4 - Y - OH

(식에서, Y는 결합 또는 $(\text{CH}_2)_m$ 기를 나타내고, m 및 R^4 는 화학식 (I)에서 정의한 것과 같다.)

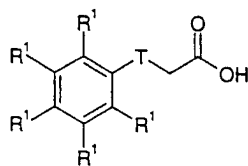
(iii) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 결합, 산소 원자 또는 $\text{O}(\text{CH}_2)_m$, NR^5 , NR^5CH_2 , CO, CONR^5 , SO_2 또는 SO_2NR^5 기를 나타낼 때는, 이소부틸클로로포스페이트 또는 브로모 - 트리소 - 피롤리디노 - 포스포늄 헥사플루오로포스페이트와 같은 커플링제 및 염기(예를 들어, 디이소프로필아민) 존재 하에서 하기 화학식 (VI)의 화합물을 화학식 (VII)의 화합물과 반응시키거나, 또는

화학식 VI



(식에서, R^{14} 및 R^{15} 중 하나는 $-X'-R^k$ 기를 나타내고, R^{14} 및 R^{15} 중 다른 하나는 수소 원자를 나타내고, X' 는 결합, 산소 원자 또는 $O(CH_2)_m$, NR^5 , NR^5CH_2 , CO , $CONR^5$, SO_2 또는 SO_2NR^5 를 나타내고, m , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 화학식 (I)에서 정의한 것과 같다.)

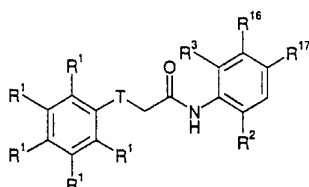
화학식 VII



(식에서, T 및 R^1 은 화학식 (I)에서 정의한 것과 같다.)

(iv) 화학식 (I)에서 U 가 산소 원자를 나타내고, X 가 결합 또는 NR^5 또는 NR^5CH_2 기를 나타낼 때는, 하기 화학식 (V III)의 화합물과 화학식 (IX)의 화합물을, 임의로 팔라듐 촉매 (예를 들어, 팔라듐 아세테이트), 포스핀 리간드 (예를 들어, BINAP) 및 염기 (예를 들어, 세슘 아세테이트) 존재 하에서 반응시키거나, 또는

화학식 VIII



(식에서, R^{16} 및 R^{17} 중 하나는 할로젠 원자와 같은 이탈기 L^2 를 나타내고, R^{16} 및 R^{17} 중 다른 하나는 수소 원자를 나타내고, T , R^1 , R^2 및 R^3 는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

화학식 IX

$R^4 - Z$

(식에서, Z 는 수소 원자 또는 NHR^5 또는 CH_2NHR^5 를 나타내고, R^4 및 R^5 는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(v) 화학식 (I)에서 U 가 산소 원자를 나타내고, X 가 CH_2O 기를 나타낼 때는, 염기 (예를 들어, 수소화나트륨) 존재 하에서 또는 금속염 (예를 들어, 실버 트리플루오로메탄술포네이트) 존재 하에서, (i)에서 정의된 것과 같은 화학식 (II)의 화합물을 (ii)에서 정의된 것과 같은 화학식 (V)의 화합물 (여기서는, Y 가 결합을 나타냄)과 반응시키거나, 또는

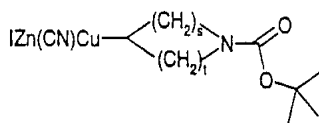
(vi) 화학식 (I)에서 U 가 산소 원자를 나타내고, X 가 CH_2NR^5 기를 나타낼 때는, 상기 (i)에서 정의된 것과 같은 화학식 (II)의 화합물을 상기 (iv)에서 정의된 것과 같은 화학식 (IX)의 화합물 (여기서는, Z 가 NHR^5 기를 나타냄)과 반응시키거나, 또는

(vii) 화학식 (I)에서 U 가 산소 원자를 나타내고, X 가 CH_2OCH_2 기를 나타낼 때는, 염기 (예를 들어, 수소화나트륨) 또는 금속염 (예를 들어, 실버 트리플루오로메탄술포네이트)의 존재 하에서 (i)에서 정의된 것과 같은 화학식 (II)의 화합물을 (ii)에서 정의된 것과 같은 화학식 (V)의 화합물 (여기서는, Y 가 CH_2 기를 나타냄)과 반응시키거나, 또는

(viii) 화학식 (I)에서 U 가 산소 원자를 나타내고, X 가 $CH_2NR^5CH_2$ 기를 나타낼 때는, 상기 (i)에서 정의된 것과 같은 화학식 (II)의 화합물을 상기 (iv)에서 정의된 것과 같은 화학식 (IX)의 화합물 (여기서는, Z 가 CH_2NHR^5 기를 나타냄)과 반응시키거나, 또는

(ix) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH₂기를 나타내고, R⁴가 한 개의 질소 원자를 함유한 비치환된 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템을 나타낼 때는, 상기 (i)에서 정의된 것과 같은 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (X)의 화합물과 반응시키거나, 또는

화학식 X



(식에서, s 및 t는 독립적으로 1 또는 2를 나타낸다.)

(x) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 황 원자를 나타낼 때는, 상기 (iv)에서 정의된 것과 같은 화학식 (VIII)의 화합물을 n-부틸리튬과 반응시킨 (예를 들어 -70°C에서) 후, 하기 화학식 (XI)의 화합물과 반응시키거나, 또는

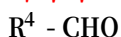
화학식 XI



(식에서, R⁴는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(xi) U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH₂기를 나타내는 경우, 상기 (iv)에서 정의된 것과 같은 화학식 (VIII)의 화합물을 n-부틸리튬과 반응시킨 (예를 들어 -70°C에서) 후, 하기 화학식 (XII)의 화합물과 반응시키고, 이어서 예를 들어 트리에틸실란 및 트리플루오로아세트산으로 환원 반응시키거나, 또는 아조비스이소부틸니트릴 존재 하에서 메틸옥살릴클로라이드 및 트리에틸아민으로 처리한 후 트리부틸틴 하이드라이드로 처리하거나, 또는

화학식 XII



(식에서, R⁴는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(xii) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 결합을 나타낼 때는, 상기 (iv)에서 정의된 것과 같은 화학식 (VIII)의 화합물을 n-부틸리튬과 반응시킨 (예를 들어 -70°C) 후, 하기 화학식 (XIII)의 화합물과 반응시키고, 이어서 예를 들어 트리에틸실란 및 트리플루오로아세트산으로 환원 반응시키거나, 또는 아조비스이소부틸니트릴 존재 하에서 메틸옥살릴클로라이드 및 트리에틸아민으로 처리한 후 트리부틸틴 하이드라이드로 처리하거나, 또는

화학식 XIII



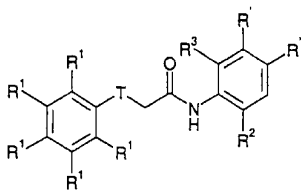
(식에서, R⁴는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(xiii) 화학식 (I)에서 U가 황 원자를 나타낼 때는, 화학식 (I)의 대응 화합물 (여기서는, U가 산소 원자를 나타냄)을 실온, 예를 들어 0°C 내지 100°C의 범위에서 티올화제(예를 들어, 러웨슨제 (Lawessons's reagent))와 반응시키거나, 또는

(xiv) 화학식 (I)에서 U가 NH기를 나타낼 때는, 화학식 (I)의 대응 화합물 (여기서는, U가 황 원자를 나타냄)을 적절한 알킬화제 (예를 들어, 요오드화 메틸)와 반응시킨 후, 암모늄 클로라이드 또는 암모니아와 반응시키거나, 또는

(xv) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CONR⁵를 나타낼 때는, 하기 화학식 (XIIIA)의 화합물을 화학식 (XIIIB)의 화합물과 반응시키거나, 또는

화학식 XIII A



(식에서, R' 및 R'' 중 하나는 수소 원자를 나타내고, R' 및 R'' 중 다른 하나는 카르복실기를 나타내고, T, R¹, R² 및 R³는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

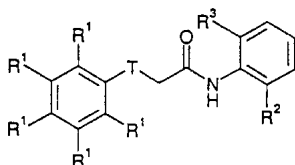
화학식 XIII B

R⁴ - NHR⁵

(식에서, R⁴ 및 R⁵는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(xvi) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH₂를 나타내고, R⁴가 질소 원자에 의해 X에 결합될 때는, 하기 화학식 (XIII C)의 화합물을 메탄 술폰일 클로라이드와 반응시킨 후, 하기 화학식 (XIII D)의 화합물과 반응시키고,

화학식 XIII C



(식에서, T, R¹, R² 및 R³는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

화학식 XIII D

R⁴'' - H

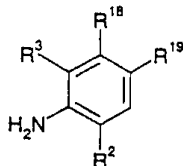
(식에서, R⁴''는 상기 화학식 (I)에서 R⁴에 대해 정의된 것들 중 디(C₁-₂ 알킬)N(CH₂)ₜ(식에서, t는 1 또는 2 임) 및 NR⁶R⁷, -(CH₂)ᵣNR⁶R⁷ 및 -CONR⁶R⁷로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 3 내지 8원의 포화 카르보시클릭 환 시스템 (이 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록실 및 C₁ - C₆ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 추가 치환됨)을 제외한 것임)

임의로, 상기 (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv) 또는 (xvi) 이후에, 화학식 (I)의 화합물을 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환시키고 (또는) 화학식 (I)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 형성하는 것을 포함하는 상기에서 정의된 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

본 발명의 방법은 편리하게 용매, 예를 들어 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디옥산, 크실렌 또는 디메틸포름아미드와 같은 유기 용매 중에서, 적당한 온도, 예를 들어 -78°C 내지 200°C, 바람직하게는 0 내지 150°C의 범위에서 수행될 수 있다.

I¹이 예를 들어 염소 원자를 나타내는 화학식 (II)의 화합물은 이소부틸클로로포름레이트 또는 브로모 - 트리소 - 피롤리디노 - 포스포늄 헥사플루오로포스페이트와 같은 커플링제 및 염기(예를 들어, 디이소프로필아민) 존재 하에서, 하기 화학식 (XIV)의 화합물을 상기에서 정의된 것과 같은 화학식 (VII)의 화합물과 반응시키고, 이후 탈보호화시키고, 디이소프로필아민과 같은 염기 존재 하에서 메탄술폰일 클로라이드와 반응시켜 제조할 수 있다.

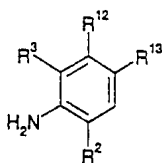
화학식 XIV



(식에서, R^{18} 및 R^{19} 중 하나는 수소 원자를 나타내고, R^{18} 및 R^{19} 중 다른 하나는 보호된 벤질알킬기(사용된 보호기는 예를 들어 tert - 부틸디메틸실릴일 수 있음)를 나타내고, R^2 및 R^3 는 화학식 (II)에서 정의된 것과 같다.)

화학식 (IV)의 화합물은 이소부틸클로로포르메이트 또는 브로모 - 트리스 - 피롤리디노 - 포스포늄 헥사플루오로포스페이트와 같은 커플링제 및 염기(예를 들어, 디이소프로필아민) 존재 하에서 하기 화학식 (XV)의 화합물을 상기에서 정의된 것과 같은 화학식 (VII)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

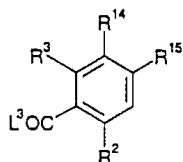
화학식 XV



(식에서, R^2 , R^3 , R^{12} 및 R^{13} 은 화학식 (IV)에서 정의된 것과 같다.)

화학식 (VI)의 화합물은 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하에서 하기 화학식 (XVI)의 화합물을 디페닐포스포릴 아지드와 반응시켜 제조할 수 있다.

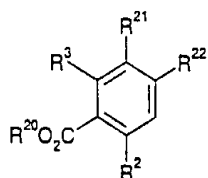
화학식 XVI



(식에서, L^3 는 이탈기 (예를 들어, 히드록실기)를 나타내고, R^2 , R^3 , R^{14} 및 R^{15} 는 화학식 (VI)에서 정의된 것과 같다.)

X가 결합, 산소 원자 또는 $O(CH_2)_m$, NR^5 또는 NR^5CH_2 기를 나타내는 화학식 XVI의 화합물은 팔라듐 촉매 존재 하에서 하기 화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (XVIII)의 화합물과 반응시키고 (참조: 1996, J. Am. Chem. Soc. 7215 - 6; 1997 J. Am. Chem. Soc., 3395), 이후 가수분해 반응시켜 (예를 들어, 수산화나트륨에 의해) 제조할 수 있다.

화학식 XVII



(식에서, R^{20} 은 수소 원자 또는 $C_1 - C_6$ 알킬기를 나타내고, R^{21} 및 R^{22} 중 하나는 할로젠 원자(예를 들어, 브롬 또는 요오드)와 같은 이탈기 L^4 또는 트리플루오로메탄술포네이트기를 나타내고, R^{21} 및 R^{22} 중 다른 하나는 수소 원자를 나타내고, R^2 및 R^3 은 화학식 (XVI)에서 정의된 것과 같다.)

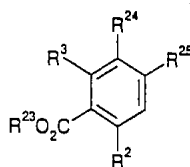
화학식 XVIII

$H - X' - R$

(식에서, X' 는 결합, 산소 원자 또는 $O(CH_2)_m$, NR^5 또는 NR^5CH_2 기를 나타내고, R^4 는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

X 가 CO , $CONR^5$, SO_2 또는 SO_2NR^5 를 나타내는 화학식 (XVI)의 화합물은 디이소프로필에틸아민과 같은 염기 및 촉매적 N,N -디메틸아미노피리딘 존재 하에서, 하기 화학식 (XIX)의 화합물을, Z 가 수소 원자 또는 NHR^5 기를 나타내는 화학식 (IX)의 화합물과 반응시킨 후, 가수분해 반응시켜(예를 들어, 수산화나트륨을 사용) 제조할 수 있다.

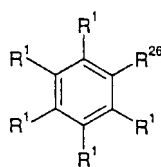
화학식 XIX



(식에서, R^{23} 은 수소 원자 또는 $C_1 - C_6$ 알킬기를 나타내고, R^{24} 및 R^{25} 중 하나는 COL^5 또는 SO_2L^5 기를 나타내고, R^{24} 및 R^{25} 중 다른 하나는 수소 원자를 나타내고, L^5 는 이탈기(예를 들어, 할로젠 원자)를 나타내고, R^2 및 R^3 는 화학식 (XVI)에서 정의된 것과 같다.)

화학식 (VII)의 화합물은 하기 화학식 (XX)의 화합물과 알킬화제(예를 들어, 메틸 브로모아세테이트)를 반응시킨 후, 비누화 반응시켜 제조할 수 있다.

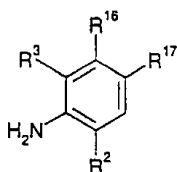
화학식 XX



(식에서, R^{26} 은 히드록실기 또는 보호된 질소 원자(예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐기)를 나타내고, R^1 은 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

화학식 (VIII)의 화합물은 화학식 (XV)의 중간체 화합물 대신, 하기 화학식 (XXI)의 중간체 화합물을 사용하여 화학식 (IV)의 화합물과 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

화학식 XXI



(식에서, R^2 , R^3 , R^{16} 및 R^{17} 은 화학식 (VIII)에서 정의된 것과 같다.)

화학식 (X)의 화합물은 문헌 [Syn. Lett.(1998) 379 - 380]에 기술된 대로 제조할 수 있다.

화학식 (XIIIA) 및 (XIIIC)의 화합물은 이미 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

화학식 (III), (V), (IX), (XI), (XII), (XIII), (XIIIB), (XIIID), (XIV), (XV), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX) 및 (XXI)의 화합물은 문헌 중에 잘 알려져 있으며, 상업적으로 구입할 수 있거나 또는 공지된 기술을 사용하여 용이하게 제조할 수 있다.

화학식 (I)의 화합물을 표준 방법을 사용하여 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, R^2 및 R^3 중 하나가 니트로기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물을 환류 조건하에서 에탄올/물 중의 철 분말 또는 암모늄 클로라이드를 사용한 환원에 의해 R^2 및 R^3 중 하나가 아미노기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 또한 후자의 화합물을 디아조화 반응(예를 들어 아질산 나트륨에 의해) 및 염화구리와 반응에 의해 R^2 및 R^3 중 하나가 할로젠 원자(예를 들어, 염소)를 나타내는 화학식 (I)의 화합물로 전환시킬 수 있다. R^6 또는 R^7 이 수소 원자를 나타내는 화학식 (I)의 화합물을 표준 화학 방법에 의해 R^6 또는 R^7 이 $C_1 - C_6$ 알킬, $C_3 - C_8$ 시클로알킬 또는 3 내지 8원의 포화 헤테로 시클릭 환을 나타내는 화학식 (I)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

본 발명의 방법에서 출발 시약 또는 중간체 화합물에서 히드록실 또는 아미노기와 같은 특정 관능기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수도 있다는 것을 당업계에서 숙련된 기술을 가진 자들은 인식할 것이다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물의 제조는 하나 이상의 보호기를 제거하는 특정 단계를 포함할 수 있다.

관능기의 보호 및 탈보호는 문헌['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F.McOmie, Plenum Press (1973) 및 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, Wiley - Interscience(1991)]에 기술되어 있다.

상기 화학식 (I)의 화합물을 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로 전환시킬 수 있으며, 바람직하게는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트와 같은 산 첨가염 또는 나트륨 또는 칼륨염과 같은 알칼리 금속염으로 전환시킬 수 있다.

화학식 (I)의 일부 화합물은 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명이 화학식 (I)의 화합물의 모든 기하학적 및 광학적 이성질체 및 라세키체를 포함하여 이들의 혼합물을 포괄한다는 것이 이해될 것이다. 토오토머 및 이들의 혼합물 또한 본 발명의 일면을 형성한다.

본 발명의 화합물은 이들이 약리학적 활성을 가진다는 점에서 유익하다. 따라서 이들은 류마티스성 관절염, 골관절염, 건선, 알레르기성 피부염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 기도의 과민증, 폐혈성 쇼크, 사구체신염, 과민성 대장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 죽상경화증, 악성세포의 성장 및 전이, 근모세포 백혈병, 당뇨병, 알츠하이머 질환, 뇌막염, 골다공증, 화상 부상, 허혈성 심질환, 발작 및 하지정맥류의 치료 용도를 위한 약제로 바람직하다.

따라서, 본 발명은 치료 용도의 본원에서 앞서 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다.

다른 일면으로, 본 발명은 본원에서 앞서 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 및 용매화물의 치료용 의약 제조에서의 용도를 제공한다.

본원 명세서의 맥락에서, "치료"라는 용어는 또한 그에 반하는 특별한 지시가 없는 한 "예방"도 포함한다. "치료적" 및 "치료적으로"라는 용어도 그에 따라서 해석되어야 한다.

아울러, 본 발명은 본원에서 앞서 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 (예를 들어, 류마티스성 관절염, 과민성 대장 질환, 죽상경화증 또는 건선에서) 면역억제를 달성하는 방법을 제공한다.

또한 본 발명은 본원에서 앞서 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 폐색성 기도 질환(예를 들어, 천식 또는 COPD)의 치료 방법을 제공한다.

상기에서 언급된 치료 용도에 있어서, 투여량은 당연히 사용된 화합물, 투여 방법, 요구되는 치료 및 나타난 질환에 따라 달라진다. 화학식 (I)의 화합물/염/용매화물(활성 성분)의 일일 투여량은 0.001mg/kg 내지 30mg/kg의 범위일 수 있다.

화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염 및 용매화물은 그 자체로 사용될 수 있으나, 일반적으로 화학식 (I)의 화합물/염/용매화물(활성 성분)이 제약학적으로 허용되는 보강제, 희석제 또는 담체와 함께 결합된 제약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 투여 방법에 따라, 제약학적 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99 중량%, 보다 바람직하게는 0.10 내지 70 중량%의 활성 성분, 및 1 내지 99.95 중량%, 보다 바람직하게는 30 내지 99.90 중량%의 제약학적으로 허용되는 보강제, 희석제 또는 담체를 포함하며, 모든 중량%는 전체 조성물에 기초한다.

따라서, 또한 본 발명은 제약학적으로 허용되는 보강제, 희석제 또는 담체와 결합된 상기 본원에서 정의된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

아울러, 본 발명은 상기 본원에서 정의된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 제약학적으로 허용되는 보강제, 희석제 또는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 본 발명의 제약학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.

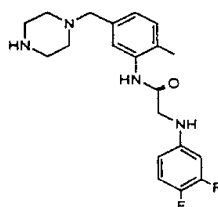
본 발명의 제약학적 조성물은 용액, 현탁액, 헵타플루오로알칸에어로졸 및 건조 분말 제제의 형태로 국부적으로(예를 들어 폐 및(또는) 기도 또는 피부로); 또는 전신성으로, 예를 들어, 정제, 캡슐, 시럽, 분말 또는 과립 형태로 경구 투여에 의해 또는 용액 또는 현탁액 형태로 비경구 투여에 의해 또는 피하 투여 또는 좌제 형태로 직장 투여에 의해 또는 경피적으로 투여할 수 있다.

실시예

본 발명은 하기 실시예를 참조하여 추가 설명될 것이다.

실시예 1

2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - 피페라진 - 1일메틸 - 페닐) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드



a) [tert - 부톡시카르보닐 - (3,4 - 디플루오로페닐) - 아미노] - 아세트산 메틸 에스테르

0°C에서 120ml의 테트라히드로푸란 중의 15.1g의 (3,4 - 디플루오로페닐) - 카르복산 tert - 부틸 에스테르(Tetrahedron, (1992), 48(35), 7373) 용액에 포타슘 tert - 부톡사이드(테트라히드로푸란 중의 1.0M 용액 94ml)을 적가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 9.1ml의 메틸 브로모아세테이트를 적가하고 얼음 조를 제거하고 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜서 18.0g의 갈색 오일의 부표제 화합물을 남겼다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.43-7.12 (3H, m), 4.33 (2H, s), 3.67 (3H, s), 1.37 (9H, s).

b) [tert - 부톡시카르보닐 - (3,4 - 디플루오로페닐) - 아미노] - 아세트산

100ml의 테트라히드로푸란 중의 14.7g의 [tert - 부톡시카르보닐 - (3,4 - 디플루오로페닐) - 아미노] - 아세트산 메틸 에스테르 용액에 100ml의 물 및 6.2g의 리튬 히드록사이드 모노하이드레이트를 첨가하고 감압하에서 테트라히드로푸란을 제거하기 전에 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 잔류물을 10% KHSO₄ 수용액 첨가에 의해 pH4로 산화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜서 12.3g의 고무질의 부표제 화합물을 남겼다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.82 (1H, s), 7.37 (2H, m), 7.14 (1H, m), 4.22 (2H, s), 1.38 (9H, s).

c) 4 - (4 - 메틸 - 3 - 니트로 - 벤질) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르

10ml의 DMF 중의 2g의 4 - 클로로메틸 - 1 - 메틸 - 2 - 니트로 - 벤젠 및 3ml의 트리에틸아민 용액에 2.01g의 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르를 첨가하고 교반된 반응물을 15시간 동안 78°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 에틸 아세테이트/물 중으로 붓고 유기층을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물, KHSO₄, K₂CO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜서, 3.5g의 갈색 오일의 부표제 화합물을 남겼다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.89 (1H, d), 7.56 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 3.55 (2H, s), 3.30 (7H, m), 2.33 (4H, m), 1.39 (9H, s).

d) 4 - (3 - 아미노 - 4 - 메틸 - 벤질) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르

60ml의 EtOH/물(1:1) 중의 3.5g의 조 4 - (4 - 메틸 - 3 - 니트로 - 벤질) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르에 4g의 철 분말 및 4g의 NH₄Cl 고형물을 첨가하고 혼합물을 환류에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 셀리트(Celite)를 통해 여과시키고 여과 케이크를 EtOH로 추가 세척하였다. 에틸 아세테이트 및 K₂CO₃ 수용액을 첨가하기 전에 용매의 대부분을 진공에서 제거하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜서 오일을 남겼으며, 이소헥산으로 연마하여서 3g의 옅은 갈색 고형물을 생성하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.83 (1H, d), 6.55 (1H, d), 6.38 (1H, dd), 4.75 (2H, s), 3.28 (4H, m), 2.26 (4H, t), 2.01 (3H, s), 1.38 (9H, s).

e) 4 - (3 - {2 - [tert - 부톡시카르보닐 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐) - 아미노] - 아세틸아미노 - 4 - 메틸 - 벤질) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르

2ml의 테트라히드로푸란 중의 0.200g의 [tert - 부톡시카르보닐 - (3,4 - 디플루오로페닐) - 아미노] - 아세트산 용액에 0°C에서 110 μ l의 트리에틸아민을 첨가하고 이어서 100 μ l의 이소부틸클로로포르메이트를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 150 μ l의 트리에틸아민을 첨가한 후, 2ml의 테트라히드로푸란 중의 0.234g의 4 - (3 - 아미노 - 4 - 메틸 - 벤질) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온한 후 58°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀리트를 통해 여과시키고, 여과물을 수집하고, 진공에서 용매를 제거하였다. N PHPLC (CH₂ Cl₂ 중의 0 - 5% MeOH)로 정제하여 0.300g의 옅은 황색 오일의 부표제 화합물을 생성하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.43 (1H, brs), 7.42 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.21 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.38 (2H, s), 3.42 (2H, s), 3.29 (4H, m), 2.29 (4H, m), 2.15 (3H, s), 1.39 (9H, s), 1.38 (9H, s).

f) 2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - 피페라진 - 1 - 일메틸 - 페닐)아세트아미드 트리히드로클로라이드

3ml의 MeOH 중의 0.100g의 4 - (3 - {2 - [tert - 부톡시카르보닐 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐) - 아미노] - 아세틸아미노} - 4 - 메틸 - 벤질) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르 용액에 디옥산 중의 2ml의 4M HCl을 첨가하였다. 수 시간 동안 방치한 후, 고형물을 여과해내고, 아세톤으로 세척하고 진공에서 건조시켰다. 고형물을 아세톤 중에 재현탁시키고, 5분 동안 초음파처리하고 건조시켜서 51%, 0.043g의 표제 화합물을 생성하였다.

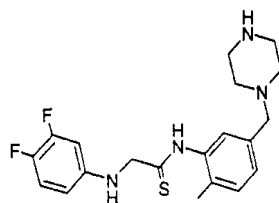
끓는 점: 232 - 248(dec)°C

유리 염기의 MS(ESI) 375(M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.54 (3H, brs), 7.68 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 6.61 (1H, ddd), 6.41 (1H, m), 4.33 (2H, brs), 3.92 (2H, s), 3.43-3.11 (10H, m), 2.17 (3H, s).

실시예 2

2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - 피페라진 - 1 - 일메틸 - 페닐) - 티오아세트아미드



4ml의 톨루엔 중의 160mg의 4 - (3 - {2 - [tert - 부톡시카르보닐 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐) - 아미노] - 아세틸아미노} - 4 - 메틸 - 벤질) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르 용액 중에 100mg의 라웨슨(Lawesson) 시약을 첨가하고 반응물을 100°C에서 2.5 시간 동안 가열하였다. NPHPLC(CH₂ Cl₂ 중의 0 - 5% MeOH)로 정제하여 120mg의 4 - (3 - {2 - [tert - 부톡시카르보닐 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐) - 아미노] - 티오아세틸아미노} - 4 - 메틸 - 벤질) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르를 생성하였다. 이를 1ml의 CH₂ Cl₂ 중에 흡수시키고 0.63ml의 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 K₂ CO₃ 수용액 중에 붓고, 유기층을 분리하고, K₂ CO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜서 황색 결정을 남겼다. 이를 역상 HPLC로 추가 정제하여서 14mg의 표제 화합물을 생성하였다.

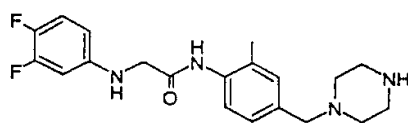
끓는 점: 72 - 82(dec)°C

유리 염기의 MS(ESI) 391(M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.25 (2H, m), 7.18 (2H, m), 6.63 (2H, m), 6.45 (1H, d), 4.26 (2H, d), 3.57 (4H, m), 2.75 (4H, t), 2.35 (4H, brs), 2.06 (3H, s), (티오아미드 양성자는 관찰되지 않음).

실시예 3

2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 4 - 피페라진 - 1 - 일메틸 - 페닐) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드



a) 4 - (tert - 부틸 - 디메틸 - 실라닐옥시메틸) - 2 - 메틸 - 페닐아민

5ml의 N,N - 디메틸포름아미드 중의 1.22g의 (3 - 메틸 - 4 - 니트로 - 페닐) - 메탄올 및 0.99g의 이미다졸 용액에 0.99g의 tert - 부틸디메틸실릴 클로라이드를 첨가하고, 에틸/아세테이트 중으로 붓기 전에 5시간 동안 교반하고, 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (이소 - 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용리시킴)에 의해 잔류물을 정제하여 1.5g의 옅은 갈색 오일을 생성하였다. 이를 8ml의 에탄올 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 0.5ml의 2M CuSO₄ 수용액을 첨가하였다. 1.32g의 소듐 보로하이드라이드를 소량씩 첨가하고 반응물을 실온으로 가온하였다. 환원이 완결될 때까지 추가로 0.5ml의 CuSO₄ 수용액 분량을 매시간마다 첨가하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 세척하고 농축시켜서 1.3g의 부표제 화합물을 남겼다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.81 (2H, m), 6.54 (1H, d), 4.73 (2H, brs), 4.48 (2H, s), 2.03 (3H, s), 0.97 (9H, s), 0.04 (6H, s).

b) (3,4 - 디플루오로 - 페닐) - [(- 4 - 히드록시메틸 - 2 - 메틸 - 페닐카르바모일) - 메틸] - 카르복산 tert - 부틸 에스테르

40ml의 테트라히드로푸란 중의 5.74g의 [tert - 부톡시카르보닐 - (3,4 - 디플루오로페닐) - 아미노] - 아세트산 용액에 0°C에서 3.2ml의 트리에틸아민을 첨가한 후, 2.9ml의 이소부틸클로로포르메이트를 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 3.2ml의 트리에틸아민을 첨가한 후, 3ml의 테트라히드로푸란 중의 5.0g의 4 - (tert - 부틸 - 디메틸 - 실라닐옥시메틸) - 3 - 메틸 - 페닐아민을 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온한 후, 58°C에서 밤새 가열하였다. 0°C로 냉각시킨 후, 테트라히드로푸란 중의 7.6ml의 1M 테트라부틸암모늄 플로라이드를 적가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 3시간 후, 용액을 에틸 아세테이트/물 중으로 붓고, 유기층을 분리하고, KHSO₄ (물 중 10% 용액), 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 3% 메탄올로 용리시킴)로 정제하여 오렌지색 고형물을 생성하였다. 2 - 프로판올/이소헥산으로부터의 재결정화가 2.8g의 백색 결정의 부표제 화합물을 생성하였다.

끓는 점: 134 - 136(dec)°C

MS(ESI) 307(M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.41 (1H, s), 7.49 - 7.39 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.12 (2H, m), 5.11 (1H, t), 4.43 (2H, d), 4.37 (2H, s), 2.16 (3H, s), 1.39 (9H, s).

c) 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 4 - 피페라진 - 1 - 일메틸 - 페닐) - 아세트아미드 트리히드로클로라이드

1ml의 건조 테트라히드로푸란 중의 0.100g의 (3,4 - 디플루오로 - 페닐) - [(4 - 히드록시메틸 - 2 - 메틸 - 페닐카르바모일) - 메틸] - 카르복산 tert - 부틸 에스테르 용액 중에 0.17ml의 N,N - 디이소프로필에틸아민을 첨가한 후 0.04ml의 메탄술폰일 클로라이드를 한 번에 첨가하였다. 2시간 후, 0.137g의 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르를 첨가하고, 반응물을 70°C에서 10 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 에틸 아세테이트/물 중으로 부었다. 유기층을 분리하고, 물, KHSO₄ 수용액 및 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. NPHPLC(디클로로메탄 중의 0 - 25% 메탄올로 용리함)으로 정제하였다. 이를 3ml의 메탄올 중에 흡수시키고, 디옥산 중의 1ml의 4M HCl 용액을 첨가하였다. 24시간 후, 생성된 결정물을 여과해내고, 아세톤으로 세척하고 진공에서 건조시켜서 0.060g의 백색 분말의 표제 화합물을 생성하였다.

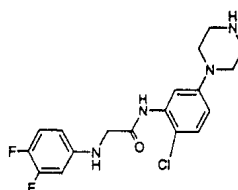
끓는 점:278(dec)°C

유리 염기의 MS(ESI) 375(M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.50 (3H, s), 7.58 (1H, d), 7.46 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.16 (1H, q), 6.61 (1H, ddd), 6.40 (1H, d), 4.44 (3H, s), 4.31 (2H, s), 3.57 (6H, s), 3.19 (2H, s), 2.16 (3H, s).

실시예 4

N - (2 - 클로로 - 5 - 피페라진 - 1 - 일 - 페닐) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드



a) 4 - (4 - 클로로 - 3 - 에톡시카르보닐 - 페닐) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르

106mg의 피페라진 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르, 125mg의 3 - 브로모 - 6 - 클로로벤조산 에틸 에스테르, 220mg의 세슘 카르보네이트, 5mg의 팔란듐 아세테이트 및 22mg의 R - BINAP을 2ml의 톨루엔 중에서 합하고, 밀봉된 용기 중에서 48시간 동안 100°C에서 가열하였다. 냉각된 반응물을 실리칼 칼럼에 로딩하고 이소 - 헥산/에틸 아세테이트 (4:1)로 용리하여서 170mg의 표제 화합물을 생성하였다.

MS (APCI+ve) 269 /271 (M+H-(tert-부틸옥시카르보닐))⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.28-7.31 (2H, m), 6.94 (1H, dd), 4.39 (2H, q), 3.58 (4H, t), 3.13 (4H, t), 1.48 (9H, s), 1.40 (3H, t).

b) 5 - (4 - tert - 부톡시카르보닐 - 피페라진 - 1 - 일) - 2 - 클로로 - 벤조산, 리튬염

10ml의 테트라히드로푸란 및 5ml의 물 중의 2.2g의 4 - (4 - 클로로 - 3 - 에톡시카르보닐 - 페닐) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르 용액 중에 370mg의 리튬 히드록사이드 모노하이드레이트를 첨가하였다. 감압하에서 농축하기 전에 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하여서 2.1g의 표제 화합물을 생성하였다.

유리산의 MS(APCI+ve) 34/342 (M+H) ⁺

¹H NMR (D₂O) δ 7.40 (1H, d), 7.06-7.11 (2H, m), 3.65 (4H, t), 3.17 (4H, t), 1.50 (1H, s).

c) 4 - (3 - 아미노 - 4 - 클로로 - 페닐) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르

50ml의 N,N - 디메틸포름아미드 중의 2.1g의 5 - (4 - tert - 부톡시카르보닐 - 피페라진 - 1 - 일) - 2 - 클로로 - 벤조산 리튬염 용액 중에 1.4ml의 디페닐 포스포릴아지드를 첨가하고 반응 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 30 ml의 물을 첨가하고 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 에틸 아세테이트/물 중으로 붓고, 유기층을 분리하고, 물, NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/이소 - 헥산(1:3에서 1:1)로 용리함)로 정제하여 1.5g의 부표제 화합물을 생성하였다.

MS (APCI+ve) 312 / 314 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.98 (1H, d), 6.35 (1H, d), 6.19 (1H, dd), 5.12 (2H, s), 3.44 (4H, t), 2.98 (4H, t), 1.41 (9H, s).

d) 4 - [4 - 클로로 - 3 - (2 - 클로로 - 아세틸아미노) - 페닐] - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르

0°C로 냉각된 20ml의 테트라히드로푸란 중의 500mg의 4 - (3 - 아미노 - 4 - 클로로 - 페닐) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르 및 0.8ml의 N,N - 디이소프로필에틸아민 용액 중에 0.2ml의 2 - 클로로아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트/물 중으로 부었다. 유기층을 분리하고, 물, NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/이소 - 헥산(1:3에서 1:2)로 용리함)로 정제하여 0.5g의 부표제 화합물을 생성하였다.

MS (APCI+ve) 388 / 390 / 392 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.81 (1H, brs), 8.05 (1H, d), 7.24 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 4.22 (2H, s), 3.56 (4H, t), 3.14 (4H, t), 1.48 (9H, s).

e) 4 - {4 - 클로로 - 3 - [2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - 아세틸아미노] - 페닐} - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르

10mg의 요오드화 칼륨, 0.4ml의 3,4 - 디플루오로아닐린, 0.9ml의 N,N - 디이소프로필 에틸아민 및 500mg의 4 - [4 - 클로로 - 3 - (2 - 클로로 - 아세틸아미노) - 페닐] - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르를 10ml의 N,N - 디메틸포름아미드 중에서 합하고, 90°C에서 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 에틸 아세테이트/물 중으로 부었다. 유기층을 분리하고, 물(×3) 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/이소 - 헥산(1:2에서 1:1)로 용리함)로 정제하여 360mg의 표제 화합물을 생성하였다.

MS (APCI+ve) 481 / 483 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.01 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.00 (1H, q), 6.59 (1H, dd), 6.54 (1H, ddd), 6.38 (1H, brd), 4.38 (1H, t), 3.91 (2H, d), 3.57 (4H, t), 3.15 (4H, t), 1.48 (9H, s).

f) 4N - (2 - 클로로 - 5 - 피페라진 - 1 - 일 - 페닐) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - 아세트아미드

디옥산 중의 3ml의 4M 염산을 에테르 중의 4 - {4 - 클로로 - 3 - [2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - 아세틸아미노] - 페닐} - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르 20ml 용액 중에 첨가하였다. 24시간 후, 침전된 고형물을 여과하여 수집하고, 디클로로메탄, 아세트니트릴, 에틸 아세테이트로 차례로 세척하고, 이후 에탄올로부터 재결정화하여서 60mg의 디히드로클로라이드로 표제 화합물을 생성하였다.

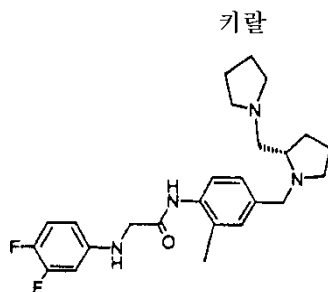
끓는 점 : 240°C (dec).

MS (APCI+ve) 381 / 383 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.44 (1H, s), 9.21 (2H, brs), 7.59 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.15 (1H, q), 6.82 (1H, dd), 6.63 (1H, ddd), 6.60 (2H, brs), 6.40 (1H, t), 3.91 (2H, s), 3.34 (4H, t), 3.20 (4H, t).

실시예 5

(S) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 4 - (2 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸) - 페닐] - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드



실시예 3b)로부터의 0.200g의 (3,4 - 디플루오로 - 페닐) - [(4 - 히드록시메틸 - 2 - 메틸 - 페닐카르바모일) - 메틸] - 카르복산 tert - 부틸 에스테르 2 ml 용액에 0.52ml의 N,N - 디이소프로필에틸아민을 첨가한 후, 0.16ml의 메탄술폰닐 클로라이드를 한번에 첨가하였다. 3시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트/물 중으로 부었다. 유기층을 분리하고 KHSO₄ 수용액, NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 얻은 적색 오일로 농축시키고, 이것을 8ml의 1 - 메틸 - 2 - 피롤리딘에 용해시키고, 0.52ml의 N,N - 디이소프로필에틸아민 및 0.41ml의 (S) - (+) - 1 - (2 - 피롤리딘메틸) - 피롤리딘을 첨가하고, 반응 혼합물을 95°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 에틸 아세테이트/물 중으로 부었다. 유기층을 분리하고 KHSO₄ 수용액, K₂ CO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, Na₂ S O₄ 상에서 건조시키고 얻은 적색 오일로 농축시켰다. NPHPLC(디클로로메탄 중의 0 - 25% 메탄올로 용리함)로 정제하여서 백색 고형물을 제공하였으며, 이를 2ml의 메탄올 중에 용해시키고 디옥산 중의 1ml의 4M HCl 용액을 첨가하였다. 2시간 후, 용매를 제거하고 잔류물을 이소프로판올/아세트니트릴로부터 재결정화하여서 0.071g의 백색 분말로 표제 화합물을 생성하였다.

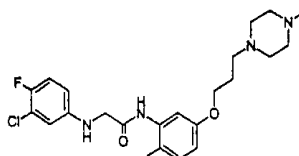
끓는 점: 178(dec) °C

유리 염기의 MS(ESI+ve) 443(M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.49 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.16 (1H, q), 6.10 (1H, ddd), 6.40 (1H, d), 4.68 (1H, d), 4.13 (1H, dd), 3.92 (4H, m), 3.58 (3H, m), 3.20 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.98 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.00 (8H, m), NH'는 관찰되지 않음.

실시예 6

2 - (3 - 클로로 - 4 - 플루오로페닐아미노) - N - {2 - 메틸 - 5 - [3 - (4 - 메틸피페라진 - 1 - 일) - 프로폭실]페닐}아세트아미드



a) 2 - 클로로 - N - (5 - 메톡시 - 2 - 메틸페닐) - 아세트아미드

50ml의 테트라히드로푸란 중의 4.7g의 2 - 메틸 - 5 - 메톡시아닐린 용액 중에, 질소 하에서, 12.6ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가한 후, 2.7ml의 클로로아세트 클로라이드를 적가하고, 혼합물을 27 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 용액을 150ml의 2M 염산 수용액 중으로 붓고, 디에틸 에테르(3×150ml)로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜서 갈색 오일의 5.15g의 부표제 화합물을 생성하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (1H, s), 7.64 - 7.63 (1H, d), 7.11 - 7.08 (1H, d), 6.70 - 6.66 (1H, dd), 4.23 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.24 (3H, s).

b) 2 - (3 - 클로로 - 4 - 플루오로페닐아미노) - N - (5 - 메톡시 - 2 - 메틸페닐) - 아세트아미드

3g의 2 - 클로로 - N - (5 - 메톡시 - 2 - 메틸페닐) - 아세트아미드, 7.56g의 3 - 클로로 - 4 - 플루오로아닐린, 13.8ml의 디이소프로필에틸아민, 0.005g의 요오드화 칼륨 및 20ml의 무수 테트라히드로푸란을 함께 105°C에서 밀봉된 튜브에서 19시간 동안 가열하였다. 이후 혼합물을 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1:1 이소 - 헥산 /에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 3.93g의 부표제 화합물을 생성하였다.

MS (APCI +ve) 323 (M+H)⁺
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.42 (1H, s), 7.71 - 7.70 (1H, d), 7.04 - 6.89 (2H, m), 6.76 - 6.47 (3H, m), 4.38 (1H, t), 3.92 - 3.90 (2H, d), 3.80 (3H, s), 2.00 (3H, s).

c) 2 - (3 - 클로로 - 4 - 플루오로페닐아미노) - N - (5 - 히드록시 - 2 - 메틸페닐) - 아세트아미드

-78°C에서 질소 하에서 교반된 450ml의 무수 디클로로메탄 중의 3.93g의 2-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-N-(5-메톡시-2-메틸페닐)-아세트아미드 용액 중으로 디클로로메탄 중의 95ml의 보론 트리브로미드 용액을 적가하였다. 이후 혼합물을 실온으로 가온하고 1l의 얼음/물 중으로 붓기 전에 20시간 동안 질소 하에서 교반하고, 1시간 동안 격렬하게 교반하고 에틸 아세테이트(3 × 500ml) 중으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 3% 메탄올로 용리함)로 정제하여 2.65g의 부표제 화합물을 생성하였다.

MS (APCI +ve) 309 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.18 (1H, s), 9.14 (1H, s), 7.18 - 7.12 (1H, t), 7.01 (1H, s), 6.96 - 6.94 (1H, d), 6.73 - 6.70 (1H, m), 6.61 - 6.57 (1H, m), 6.49 - 6.46 (1H, d), 6.35 - 6.31 (1H, t), 3.88 - 3.86 (2H, d), 2.00 (3H, s).

d) 2-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-N-{2-메틸-5-[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로폭실]페닐}아세트아미드

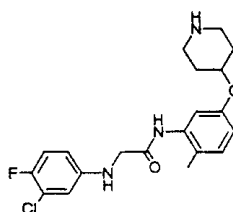
20ml의 테트라히드로푸란 중의 0.400g의 2-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-N-(5-히드록시-2-메틸-페닐)-아세트아미드 및 0.270g의 4-메틸-1-피페라진프로판올 용액 중으로 질소 분위기 하에서 0.64ml의 트리부틸포스핀 및 0.656g의 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘을 첨가하고 혼합물을 주변 온도하에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸에테르 중으로 붓고 셀리트를 통해 여과시켰다. 농축 후, 잔류물을 NPHPLC(디클로로메탄 중의 75% 에탄올로 용리함)로 정제하여 0.334g의 표제 화합물을 제공하였다.

MS (APCI+ve) 449 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.24 (1H, s), 7.18 - 7.05 (3H, m), 6.74 - 6.56 (3H, m), 6.35 - 6.31 (1H, t), 3.94 - 3.87 (4H, q), 2.49 - 2.26 (10H, m), 2.18 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.87 - 1.78 (2H, 오중선).

실시예 7

(+/-)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-N-[2-메틸-5-(피페리딘-4-일옥시)-페닐]-아세트아미드, 디히드로클로라이드



3ml의 테트라히드로푸란 중의 0.10g의 2-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-N-(5-히드록시-2-메틸-페닐)-아세트아미드 및 0.163g의 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(Synlett, 1998, 4, 379)의 용액 중에 0.20ml의 트리부틸포스핀 및 0.204g의 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이후 0.163g의 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 0.20ml의 트리부틸포스핀 및 0.204g의 1,1'-(아조디카르보닐)피페리딘을 추가 첨가하고 가열을 계속하였다. 3시간 후, 반응물을 냉각시키고, 디에틸 에테르 중으로 붓고, 셀리트를 통해 여과시켰다. 농축 후, 잔류물을 NPHPLC(디클로로메탄 중의

0 - 5% 에탄올로 용리함)로 정제하여서 백색 고형물을 제공하고 3ml의 메탄올 중에 용해시키고, 디옥산 중의 2ml의 4 M HCl을 첨가하였다. 24 시간 후, 결정을 여과해내고, 디클로로메탄으로 세척하고, 진공에서 건조시켜서 0.080g의 백색 분말의 표제 화합물을 생성하였다.

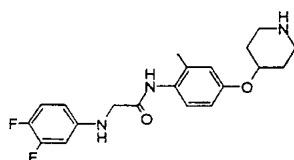
끓는 점: 179(dec) °C

유리 염기의 MS(APCI+ve) 392/394(M+H) ⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.33 (1H, s), 8.90 (1H, brs), 8.85 (1H, brs), 7.18-7.09 (3H, m), 6.74 (2H, m), 6.60 (1H, m), 5.53 (2H, brs), 4.55 (1H, m), 3.90 (2H, s), 3.17 (2H, m), 3.05 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.06 (2H, m), 1.80 (2H, m).

실시예 8

2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 4 - (피페리딘 - 4 - 일옥시) - 페닐] - 아세트아미드, 디히드로클로라이드



a) 4 - (tert - 부틸 - 디메틸 - 실란일옥시) - 3 - 메틸 - 페닐아민

10ml의 테트라히드로푸란 중의 1g의 4 - 아미노 - 2 - 메틸 - 페놀 및 1.66g의 이미다졸 용액에 1.1g의 tert - 부틸디메틸실릴 클로라이드를 첨가하고, 에틸 아세테이트/물 중으로 붓기 전에 용액을 15 시간 동안 교반하고, 유기층을 분리하고, 물, K₂CO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 적색 오일로 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(이소헥산 중의 50% 에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여서 1.5g의 옅은 적색 오일을 생성하고 추가 정제없이 사용하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.39-6.28 (3H, m), 4.27 (2H, s), 1.89 (3H, s), 0.82 (9H, s), 0.00 (6H, s).

b) (3,4 - 디플루오로 - 페닐) - [(4 - 히드록시 - 2 - 메틸 - 페닐카르바모일) - 메틸] - 카르복산 tert - 부틸 에스테르

1.82g의 [tert - 부톡시카르보닐 - (3,4 - 디플루오로페닐) - 아미노] - 아세트산(실시예 1b로부터) 및 1.5g의 4 - (tert - 부틸 - 디메틸 - 실란일옥시) - 3 - 메틸 - 페닐아민을 사용하여 실시예 3b에 따라 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(이소헥산 중의 30% 에틸 아세테이트로 용리함)로 정제한 후 디에틸 에테르로 연마하여 1.47g의 백색 분말의 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.25 (1H, s), 9.22 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.03 (1H, d), 6.56 (2H, m), 4.32 (2H, s), 2.08 (3H, s), 1.39 (9H, s).

c) 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 4 - (피페리딘 - 4 - 일옥시) - 페닐] - 아세트아미드, 디히드로클로라이드

100mg의 (3,4 - 디플루오로 - 페닐) - [(4 - 히드록시 - 2 - 메틸 - 페닐카르바모일) - 메틸] - 카르복산 tert - 부틸 에스테르를 사용하여 실시예 7에 따라 제조하여 0.033g의 백색 분말의 표제 화합물을 남겼다.

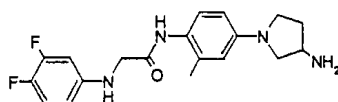
끓는 점 :210 (dec)°C

유리 염기의 NS (APCI + ve)376(M+H⁺)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.33 (1H, s), 8.68 (2H, brs), 7.23 (1H, m), 7.15 (1H, q), 6.81 (2H, m), 6.59 (1H, ddd), 6.41 (1H, m), 6.10 (2H, brs), 4.58 (1H, m), 3.85 (2H, s), 3.20 (2H, m), 3.05 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.06 (2H, m), 1.82 (2H, m).

실시예 9

(±)N - [5 - (3 - 아미노 - 피롤리딘 - 1 - 일) - 2 - 메틸 - 페닐] - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드



a) (±) - [1 - (3 - 메틸 - 4 - 니트로페닐) - 피롤리딘 - 3 - 일] - 카르복산 tert - 부틸 에스테르

1g의 4 - 플루오로 - 2 - 메틸 - 1 - 니트로벤젠, 1.2g의 피롤리딘 - 3 - 일카르복산 tert - 부틸 에스테르, 1.79g의 탄산 칼륨 및 10ml의 디메틸 술폭사이드를 함께 80°C에서 질소 하에서 15 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 200 ml의 에틸 아세테이트로 희석하고, 200ml의 2M 염산 수용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(이소헥산 중의 20% 에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 1.744g의 황색 고형물로 부표제 화합물을 생성하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.03 - 8.00 (1H, d), 7.28 - 7.21 (1H, br d), 6.51 - 6.47 (2H, m), 4.20 - 4.12 (1H, br m), 3.61 - 3.16 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.20 - 2.08 (1H, m), 1.98 - 1.85 (1H, m), 1.39 (9H, s).

b) (±) - [1 - (4 - 아미노 - 3 - 메틸페닐) - 피롤리딘 - 3 - 일] - 카르복산 tert - 부틸 에스테르

1.744g의 [1 - (3 - 메틸 - 4 - 니트로페닐) - 피롤리딘 - 3 - 일] - 카르복산 tert - 부틸 에스테르, 1.52g의 철 분말, 1.45g의 암모늄 클로라이드, 50ml의 에탄올 및 50ml의 물을 환류 온도로 질소 하에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 철을 여과해 냈다. 200ml의 물을 잔류물에 첨가하고 생성물을 에틸 아세테이트 (3 × 200ml) 중으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜서 1.56g의 부표제 화합물을 생성하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.65 (1H, br s), 6.38 (2H, br m), 4.80 (1H, m), 4.33 (2H, br m), 3.60 - 2.80 (5H, m), 2.31 - 2.17 (4H, m), 1.92 - 1.82 (1H, m), 1.45 (9H, br s).

c) (±) - N - [5 - (3 - 아미노 - 피롤리딘 - 1 - 일) - 2 - 메틸 - 페닐] - 2 - (3,4 - 디플루오로 -

페닐아미노) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드

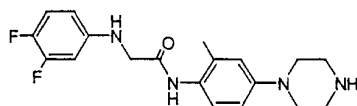
실시예 4d), 4e) & 4f)의 방법에 따라, 중간체를 특정하지 않고 제조하였으며, 750mg의 [1 - (3 - 아미노 - 4 - 메틸 - 페닐) - 피롤리딘 - 3 - 일] - 카르복산 tert - 부틸 에스테르가 트리히드로클로라이드로 200mg의 표제 화합물을 생성하였다.

유리 염기의 MS (APCI+ve) 361 (M+H⁺)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.22 (1H, s), 8.33 (2H, brs), 7.10-7.20 (2H, m), 6.60 (1H, ddd), 6.37-6.40 (3H, m), 5.70 (2H, brs), 3.91 (1H, brs), 3.82 (2H, s), 3.40-3.51 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 2.24-2.36 (2H, m), 2.07 (3H, s).

실시예 10

2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - 피페라진 - 1 - 일 - 페닐) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드



a) 4 - (3 - 메틸 - 4 - 니트로페닐) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르

2g의 4 - 플루오로 - 2 - 메틸 - 1 - 니트로벤젠, 4.8g의 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르, 3.57g의 탄산 칼륨 및 20ml의 디메틸 술폭사이드를 함께 80°C에서 질소 하에서 15시간 동안 가열하였다. 이후 혼합물을 냉각시키고, 200ml의 에틸 아세테이트로 희석하고, 200ml의 2M 염산 수용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜서 4.05g의 부표제 화합물을 생성하였다.

MS (APCI+ve) 321 (M)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.02 - 7.98 (1H, d), 6.89 - 6.86 (2H, m), 3.45 (8H, s), 2.55 (3H, s), 1.42 (9H, s).

b) 4 - (4 - 아미노 - 3 - 메틸페닐) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르

2g의 4 - (3 - 메틸 - 4 - 니트로페닐) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르, 1.74g의 철 분말, 1.67g의 암모늄 클로라이드, 50ml의 에탄올 및 50ml의 물을 함께 질소 하에서 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 철을 여과해 냈다. 200ml의 물을 잔류물에 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (3×200ml) 중으로 추출해내고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜서 1.20g의 부표제 화합물을 생성하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.62 - 6.52 (3H, m), 4.38 (2H, s), 3.41 (4H, br s), 2.83 (4H, br s), 2.02 (3H, s), 1.41 (9H, s).

c) 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - 피페라진 - 1 - 일 - 페닐) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드

실시예 4d), 4e) & 4f)의 방법에 따라, 중간체를 특정하지 않고서 제조하였으며, 490mg의 4 - (3 - 아미노 - 4 - 메틸 - 페닐) - 피페라진 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르는 트리히드로클로라이드로 200mg의 표제 화합물을 생성하였다.

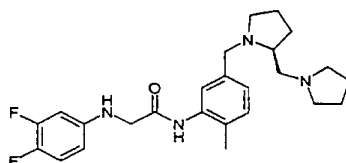
끓는 점: > 230 °C

유리 염기의 MS(APCI+ve) 361(M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.32 (1H, s), 9.22 (2H, brs), 7.22 (1H, d), 7.14 (1H, q), 6.85 (1H, d), 6.80 (1H, dd), 6.62 (1H, ddd), 6.41 (1H, brd), 6.03 (2H, brs), 3.91 (2H, brs), 3.35 (4H, brs), 3.20 (4H, brs), 2.08 (3H, s).

실시예 11

(S) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - (2 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸) - 페닐) - 아세트아미드



a) 5 - (tert - 부틸 - 디메틸 - 실란일옥시메틸) - 2 - 메틸 - 페닐아민

실시예 3a)의 방법에 따라, 1.61g의 (3 - 아미노 - 4 - 메틸 - 페닐) - 메탄올을 사용하여 제조하였으며, 2.13g의 옅은 갈색 오일로 부표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.85 (1H, d), 6.55 (1H, s), 6.39 (1H, d), 4.77 (2H, s), 4.52 (2H, s), 2.01 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.06 (6H, s).

b) (3,4 - 디플루오로 - 페닐) - [(5 - 히드록시메틸 - 2 - 메틸 - 페닐카르바모일) - 메틸] - 카르복산 tert - 부틸 에스테르

실시예 3b)의 방법에 따라, 2.0g의 5 - (tert - 부틸 - 디메틸실란일옥시메틸) - 2 - 메틸 - 페닐아민 및 2.30g의 [tert - 부톡시카르보닐 - (3,4 - 디플루오로페닐) - 아미노] - 아세트산으로부터 제조하여 백색 고형물의 1.9g의 부표제 화합물을 생성하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.42 (1H, s), 7.49-7.32 (3H, m), 7.24 (1H, m), 7.15 (1H, d), 7.03 (1H, d), 5.13 (1H, t), 4.43 (1H, d), 4.38 (1H, s), 2.15 (3H, s), 1.39 (9H, s).

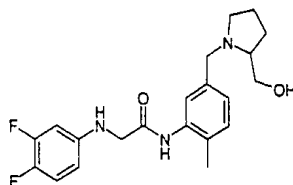
c) (S) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - (2 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸) - 페닐) - 아세트아미드

2ml의 건조 1-메틸-2-피롤리디논 중의 0.203g의 (3,4-디플루오로-페닐)-[(5-히드록시메틸-2-메틸)-페닐카르바모일]-메틸]-카르복산 tert-부틸 에스테르 용액 중에 0.52ml의 N,N-다이소프로필에틸아민을 첨가한 후, 0.14ml의 메탄술포닐 클로라이드를 한 번에 첨가하였다. 3시간 후, 반응물을 디에틸에테르/물 증으로 부었다. 유기층을 분리하고 물, KHSO₄ 수용액 및 NaHCO₃ 수용액 순서로 세척하였다. 이후, 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 5ml의 1-메틸-2-피롤리디논 중에 용해시키고 0.17ml의 N,N-다이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 50ml의 분취량을 덜어내고, (S)-(+)-1-(2-피롤리딘메틸)-피롤리딘 (1-메틸-2-피롤리디논 중의 0.4 M N,N-다이소프로필에틸아민 중의 125ml의 0.2M 용액) 중에 첨가하고 반응물을 95°C에서 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 휘발성분을 진공에서 제거하였다. 100ml의 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 용해한 후, HCl(디옥산 중의 150ml의 4M 용액)을 첨가하고, 반응물을 추가로 16 시간 동안 교반하였다. 휘발성분을 제거하고, 500ml의 디메틸 술포시드를 첨가하여서 표제 화합물을 10mM 용액으로 생성하였다. 이 용액의 30ml 분취량을 디메틸 술포시드/물(1:1 혼합물 220ml)로 희석하고, 20mm × 3.9mm 워터스 시메트리(Waters Symmetry) C8 칼럼(30% - 95% 아세토니트릴/암모늄 아세테이트로 용리함) 상의 HPLC로 분석하였다.

MS (APCI+ve) 443 (M+H)⁺

실시예 12

(S)-2-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-N-[5-(2-히드록시메틸-피롤리딘-1-일메틸)-2-메틸-페닐]-아세트아미드



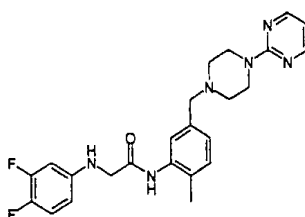
실시예 11c)의 방법에 따라(3,4-디플루오로-페닐)-[(5-히드록시메틸-2-메틸-

페닐카르바모일)-메틸]-카르복산 tert-부틸 에스테르 및 (S)-(+)-2-피롤리딘메탄올을 사용하여 디메틸 술포시드 중의 10mM 용액으로 표제 화합물을 생성하였다. 이 용액의 30mL 분취량을 디메틸 술포시드/물(1:1 혼합물 220mL)로 희석하고, 30% - 95% 아세토니트릴/암모늄 아세테이트로 용리하는 20mm × 3.9mm 워터스 시메트리 C8 칼럼 상에서 분석하였다.

MS (APCI+ve) 390 (M+H)⁺

실시예 13

2-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-N-[2-메틸-5-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아세트아미드



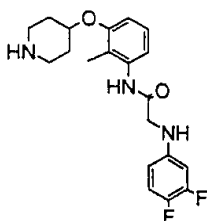
실시예 11c)의 방법에 따라(3,4 - 디플루오로 - 페닐) - [(5 - 히드록시메틸 - 2 - 메틸 -

페닐카르바모일) - 메틸] - 카르복산 tert - 부틸 에스테르 및 1 - (2 - 피리미디닐)피페라진 디히드로클로라이드를 사용하여 디메틸 술폭시드 중의 10mM 용액으로 표제 화합물을 생성하였다. 이 용액의 30mL 분취량을 디메틸 술폭시드/물(1:1 혼합물 220mL)로 희석하고, 30% - 95% 아세토니트릴/암모늄 아세테이트로 용리하는 20mm × 3.9mm 워터스 시메트리 C8 칼럼 상에서 분석하였다.

MS (APCI+ve) 453 (M+H)⁺

실시예 14

2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 3 - (피페리딘 - 4 - 일옥시)페닐]아세트아미드 트리플루오로아세테이트



a) 3 - (tert - 부틸 - 디메틸 - 실란일옥시) - 2 - 메틸 - 페닐아민

부표제 화합물을 실시예 8의 단계 (a) 방법에 의해 1.83g의 3 - 아미노 - o - 크레졸로부터 제조하였다.

MS (APCI) 238 (M+H)

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.86 (1H,t), 6.33 (1H,d), 6.28 (1H,d), 3.59 (2H, brs), 2.04 (3H,s), 1.01 (9H,s), 0.20 (6H,s).

b)N - [3 - (tert - 부틸 - 디메틸 - 실란일옥시) - 2 - 메틸 - 페닐] - 2 - 클로로아세트아미드

부표제 화합물을 실시예 4의 단계 (d) 방법에 의해 3.25g의 단계 (a) 생성물로부터 제조하였다.

MS (APCI) 405 (M-H)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.22 (1H, brs), 7.49 (1H,d), 7.09 (1H,t), 6.69 (1H,d), 4.23 (2H,s), 2.16 (3H,s), 1.02 (9H,s), 0.22 (6H,s).

c)N - [3 - (tert - 부틸 - 디메틸 - 실란일옥시) - 2 - 메틸 - 페닐] - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - 아세트아미드

부표제 화합물을 실시예 4의 단계 (e) 방법에 의해 4.2g의 단계 (b) 생성물로부터 제조하였다.

MS (APCI) 405 (M-H)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.38 (1H,s), 7.55 (1H,d), 7.10-6.99 (2H,m), 6.63 (1H,d), 6.54 (1H,m), 6.40 (1H, br d), 4.39 (1H,br t), 3.91 (2H,d), 1.94 (3H,s), 0.99 (9H,s), 0.19 (6H,s).

d) 2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (3 - 히드록시 - 2 - 메틸페닐)아세트아미드

4.6ml의 1M THF 중의 테트라부틸암모늄 플로라이드 용액을 20ml의 THF 중의 단계 (c)로부터의 생성물 용액 중에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 증발시켜서 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (CH_2Cl_2) 중의 3% 에탄올 (EtOH)로 용리하는 플래시 (flash) 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고형물로 생성하였다. 수득량 0.82g.

끓는 점 : 216°C (dec)

MS (APCI) 291 (M-H)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.34 (1H,s), 9.27 (1H,s), 7.15 (1H,q), 6.94 (1H,m), 6.87 (1H,d), 6.64 (1H,d), 6.58 (1H,m), 6.39 (1H,br d), 6.30 (1H,t), 3.85 (2H,d), 1.92 (3H,s).

e) 2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 3 - (피페리딘 - 4 - 일옥시)페닐]아세트아미드 트리플루오로아세트이트

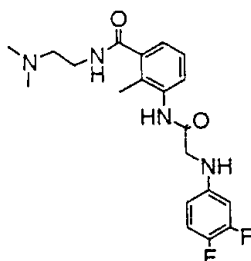
0.55ml의 트리부틸포스핀을 0.44g의 4 - 히드록시피페리딘 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르 및 10ml의 테트라히드로푸란 중의 단계 (d)로부터의 0.25g의 생성물 및 0.55g의 1,1' - (아조디카르보닐)디피페리딘 혼합물 중에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 질소(N_2) 하에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 0.55ml 트리부틸포스핀, 0.44g의 4 - 히드록시피페리딘 - 1 - 카르복실산 tert - 부틸 에스테르 및 0.55g의 1,1' - (아조디카르보닐)디피페리딘을 추가로 첨가하고 가열을 3시간 동안 계속하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에테르로 희석시키고 여과시켰다. 여과물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 CH_2Cl_2 중의 1% EtOH로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 10ml의 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10ml의 트리플루오로아세트산으로 처리하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 연마하여서 생성물의 트리플루오로아세트산 염을 백색 고형물로 생성하였다. 수득량 130mg.

MS (APCI) 376 (M+H)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.40 (1H,s), 8.55 (1H,br s), 8.44 (1H, br s), 7.20-7.09 (2H,m), 7.03 (1H,d), 6.88 (1H,d), 6.63-6.55 (1H,m), 6.40 (1H,d), 4.63 (1H,m), 3.87 (2H,s), 3.21 (2H,d), 3.11 (2H, br s), 2.05 (2H,m), 1.98 (3H,s), 1.83 (2H,m).

실시예 15

3 - [2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노)아세틸아미노] - N - (2 - 디메틸아미노에틸) - 2 - 메틸벤즈아미드



a) 3 - 아미노 - 2 - 메틸벤조산, 메틸 에스테르

5ml의 트리메틸실릴 클로라이드를 100ml의 메탄올 중의 3g의 3 - 아미노 - 2 - 메틸벤조산 용액 중에 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하고 진공에서 농축시켜서 염산염을 생성하였다. 수득량 4.0g.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.60 (1H,d), 7.54 (1H,d), 7.35 (1H,t), 3.84 (3H,s), 2.42 (2H,s).

b) 3 - (2 - 클로로 - 아세틸아미노) - 2 - 메틸벤조산, 메틸 에스테르

부표제 화합물을 실시예 4의 단계 (d) 방법에 의해 4.0g의 단계 (a)의 생성물로부터 제조하였다. 수득량 4.8g.

MS (APCI) 240 (M-1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.31 (1H,br s), 7.99 (1H,d), 7.71 (1H,d), 7.30 (1H,t), 4.26 (2H,s), 3.91 (3H,s), 2.51 (3H,s).

c) 3 - [2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - 아세틸아미노] - 2 - 메틸벤조산, 메틸 에스테르

표제 화합물을 실시예 4의 단계 (e) 방법에 의해 6.68g의 단계 (b)의 생성물로부터 제조하였다. 수득량 1.42g.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.59 (1H,s), 7.56 (1H,d), 7.53 (1H,d), 7.16 (1H,q), 6.60 (1H,m), 6.40 (1H,br d), 6.32 (1H,t), 3.90 (2H,d), 3.82 (3H,s), 2.26 (3H,s).

d) 3 - [2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - 아세트아미노] - 2 - 메틸벤조산

120ml의 메탄올 및 25ml의 물 중의 단계 (c)로부터의 1.33g의 생성물 및 0.84g의 리튬 히드록시드 모노히드레이트의 혼합물을 2시간 동안 환류 하에서 가열하고, 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물 수용액을 빙초산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 물 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 증발시켜서 크림색 고형물을 생성하였다. 수득량 1.27g.

끓는 점 :198°C (dec)

MS (APCI) 319 (M-H)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.92 (1H,br s), 9.55 (1H,s), 7.57 (1H,d), 7.49 (1H,d), 7.28 (1H,m), 7.16 (1H,q), 6.60 (1H,m), 6.40 (1H,br d), 6.32 (1H,t), 3.90 (2H,d), 2.28 (3H,s).

e) 3 - [2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노)아세틸아미노] - N - (2 - 디메틸아미노에틸) - 2 - 메틸벤즈아미드

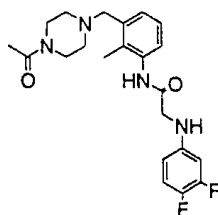
5ml의 디메틸포름아미드 중의 0.2g의 3 - [2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노)아세틸아미노] - 2 - 메틸벤조산, 0.08ml의 N,N - 디메틸에틸렌디아민, 0.34g의 브로모트리플로리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBroP (F)), 0.07g의 디메틸아미노피리딘 및 0.31ml의 N,N - 디이소프로필에틸아민의 혼합물을 실온에서 N_2 하에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배시키고, 유기상을 물 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 디에틸 에테르로 연마하였다. 생성된 고형물을 에틸 아세테이트로 연마하고 여과시켰다. 수득량 70mg.

MS (APCI) 391 (M+H)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.44 (1H,s), 8.15 (1H,t), 7.42 (1H,d), 7.22-7.07 (3H,m), 6.63-6.56 (1H,m), 6.40 (1H,d), 6.31 (1H,t), 3.89 (2H,d), 3.28 (2H,m), 2.37 (2H,t), 2.17 (6H,s), 2.10 (3H,s).

실시예 16

N - [3 - (4 - 아세틸 - 피페라진 - 1 - 일메틸) - 2 - 메틸페닐] - 2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노)아세트아미드



a) 3 - (tert - 부틸 - 디메틸실란일옥시메틸) - 2 - 메틸페닐아민

부표제 화합물을 실시예 8의 단계 (a)의 방법에 의해 2.0g의 3 - 아미노 - 2 - 메틸벤질 알콜로부터 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.01 (1H,t), 6.85 (1H,d), 6.64 (1H,d), 4.69 (2H,s), 3.59 (2H,brs), 2.08 (3H,s), 0.93 (9H,s), 0.10 (6H,s).

b) N - [3 - (tert - 부틸 - 디메틸 - 실란일옥시메틸) - 2 - 메틸페닐] - 2 - 클로로아세트아미드

부표제 화합물을 실시예 4의 단계 (d) 방법에 의해 단계 (a)의 1.0g의 생성물로부터 제조하였다. 수득량 1.3g.

MS (APCI) 292 (M-Cl)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.22 (1H,brs), 7.66 (1H,d), 7.32-7.21 (2H, m), 4.71 (2H,s), 2.20 (3H,s), 0.94 (9H,s), 0.01 (6H,s).

c) N - [3 - (tert - 부틸 - 디메틸 - 실란일옥시메틸) - 2 - 메틸페닐] - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노)아세트아미드

부표제 화합물을 실시예 4의 단계 (e) 방법에 의해 단계 (b)의 1.3g의 생성물로부터 제조하였다. 수득량 1.3g.

MS (APCI) 419 (M-H)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.37 (1H,s), 7.71 (1H,d), 7.26-7.19 (2H,m), 7.01 (1H,q), 6.56-6.51 (1H,m), 6.40 (1H,m), 4.66 (2H,s), 3.92 (2H,d), 1.99 (3H,s), 0.91 (9H,s), 0.07 (6H,s).

d) 2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (3 - 히드록시메틸 - 2 - 메틸페닐)아세트아미드

부표제 화합물을 실시예 14의 단계 (d) 방법에 의해 단계 (c)의 생성물로부터 제조하였다.

끓는 점 :155°C (dec)

MS (APCI) 307 (M+H)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.40 (1H,s), 7.24-7.12 (4H,m), 6.63-6.56 (1H,m), 6.42-6.39 (1H,m), 6.31 (1H,t), 5.08 (1H,t), 4.48 (2H,d), 3.87 (2H,d), 2.02 (3H,s).

e) N - [3 - (4 - 아세틸 - 피페라진 - 1 - 일메틸) - 2 - 메틸페닐] - 2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노)아세트아미드

0.06ml의 메탄 술폰일 클로라이드를 3ml의 테트라히드로푸란 중의 단계 (d)로부터의 0.12g 생성물 및 0.28ml의 N, N - 디이소프로필에틸아민 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 1ml의 테트라히드로푸란 중의 0.15g의 1 - 아세틸피페라진 용액을 첨가하고 혼합물을 환류하에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 유기상을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 증발시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트/이소헥산으로 연마하여서 얻은 황색 고형물로 생성물을 생성하였다.

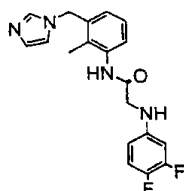
수득량 0.1g.

MS (APCI) 417 (M+H)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.39 (1H,s), 7.28 (1H,d), 7.20-7.06 (3H,m), 6.60 (1H,m), 6.40 (1H,br d), 6.32 (1H,t), 3.88 (2H,d), 3.43 (2H,s), 3.37 (4H,m), 2.34 (2H,m), 2.29 (2H,m), 2.12 (3H,s), 1.97 (3H,s).

실시예 17

2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (3 - 이미다졸 - 1 - 일메틸 - 2 - 메틸페닐)아세트아미드



표제 화합물을 실시예 16의 방법에 의해 이미다졸로부터 제조하였다.

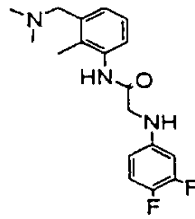
끓는 점:160°C(dec)

MS (APCI) 357 (M+H)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.47 (1H,s), 7.66 (1H,s), 7.30 (1H,d), 7.19-7.12 (2H,m), 7.07 (1H,s), 6.91 (1H,s), 6.78 (1H,d), 6.62-6.56 (1H,m), 6.35 (1H,d), 6.29 (1H,t), 5.23 (2H,s), 3.87 (2H,d), 2.05 (3H,s).

실시예 18

2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (3 - 디메틸아미노메틸 - 2 - 메틸페닐)아세트아미드



표제 화합물을 실시예 16의 방법에 의해 테트라히드로푸란 중의 2M 디메틸아민 용액을 사용하여 제조하였다.

끓는 점 : 144°C (dec)

MS (APCI) 334 (M+H)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.07 (1H, br s), 9.60 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.27 (1H, m), 7.16 (1H, q), 6.64-6.59 (1H, m), 6.42 (1H, d), 4.33 (2H, d), 3.91 (2H, s), 2.73 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.18 (3H, s).

약리학적 분석

벤조일벤조일 아데노신 트리포스페이트(bbATP)와 같은 특정 화합물은 P2X₇ 수용체의 효현제로 알려져 있으며, 원형 질막의 구멍 형성에 영향을 준다(Drug Development Research (1996), 37(3), p126). 따라서, 수용체가 에티뎀 브로마이드(형광 DNA 탐침) 존재 하에서 bbATP를 사용하여 활성화되었을 때, 세포내 DNA - 결합 에티뎀 브로마이드의 형광 증가가 관측된다. 형광 증가는 P2X₇ 수용체 활성화의 척도로 사용될 수 있으며, 따라서 P2X₇ 수용체에 대한 화합물의 영향을 정량화할 수 있다.

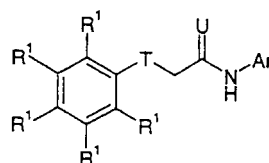
이 같은 방식으로, 실시예 1 내지 18의 각각의 표제 화합물을 P2X₇ 수용체의 길항제 활성을 측정하였다. 따라서, 시험은 96 - 웰 평평 바닥 마이크로타이트 플레이트 중에서 수행되었으며, 웰은 10⁻⁴ M의 에티뎀 브로마이드를 함유한 20 μl의 THP - 1 세포 현탁액(2.5 × 10⁶ 세포/ml), 10⁻⁵ M bbATP를 함유한 고농도 인산 완충용액 25 μl, 및 3 × 10⁻⁵ M 시험 화합물을 함유한 고농도 인산 완충용액 25 μl로 채워졌다. 이후 플레이트를 퍼킨 - 엘머 (Perkin - Elmer) 형광 플레이트 해독기로, 여기 520nm, 방출 595nm, 슬릿 폭: Ex 15nm, Em 20 nm에서 해독하였다. 비교를 위해, bbATP (P2X₇ 수용체 효현제) 및 피리독살 5 - 포스페이트(P2X₇ 수용체 길항제)를 각각 시험에서 대조구로 사용하였다. 얻은 해독 결과로부터, 각각의 시험 화합물에 대해 pIC₅₀ 수치를 계산하고, 이 수치는 bbATP 효현제 활성을 50% 감소시키는 데 필요한 시험 화합물 농도의 (-) 로그값이다. 실시예 1 내지 18의 각각의 화합물은 pIC₅₀ 수치가 > 4.50으로, 길항제 활성을 나타내었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매물화물.

< 화학식 I >



(식에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 또는 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, $C_1 - C_6$ 알킬 또는 $C_1 - C_6$ 알콕시기를 나타내고;

T는 산소 원자 또는 NH기를 나타내고;

U는 산소 또는 황 원자 또는 NH기를 나타내고;

Ar은  를 나타내고;

X는 결합, 산소 원자 또는 CO, CH_2 , CH_2O , $O(CH_2)_m$, CH_2OCH_2 , NR^5 , CH_2NR^5 , NR^5CH_2 , $CH_2NR^5CH_2$, $CONR^5$, $S(O)_n$ 또는 SO_2NR^5 를 나타내고;

m은 1,2 또는 3이고;

n은 0,1 또는 2이고;

R^2 및 R^3 중 하나는 할로겐, 시아노, 니트로, 아미노, 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 하나 이상의 $C_3 - C_6$ 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 $C_1 - C_6$ 알킬, $C_3 - C_8$ 시클로알킬, 하나 이상의 $C_3 - C_6$ 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 $C_1 - C_6$ 알킬옥시, $C_3 - C_8$ 시클로알킬옥시, $S(O)_pC_1 - C_6$ 알킬 또는 $S(O)_qC_3 - C_8$ 시클로알킬로부터 선택된 기 (이들 각각의 기는 하나 이상의 플루오르 원자에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고, R^2 및 R^3 중 다른 하나는 수소 또는 할로겐 원자 또는 메틸기를 나타내고;

p는 0, 1 또는 2이고;

q는 0, 1 또는 2이고;

R^4 는 디($C_1 - 2$ 알킬) $N(CH_2)_t$ (식에서, t는 0,1 또는 2 임) 또는 이미다졸릴을 나타내거나, 또는 R^4 는 한 개 또는 두 개의 질소 원자를 함유한 3 내지 9원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템 (이 헤테로시클릭 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록실, $C_1 - C_6$ 알킬, 아세틸, 히드록시 $C_1 - C_6$ 알킬, $-NR^6R^7$, $-(CH_2)_rNR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ 및 피리미디닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내거나, 또는 R^4 는 NR^6R^7 , $-(CH_2)_rNR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 3 내지 8원의 포화 카르보시클릭 환 시스템 (이 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록실 및 $C_1 - C_6$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 추가로 치환됨)을 나타내고;

r은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R^5 는 수소 원자 또는 $C_1 - C_6$ 알킬 또는 $C_3 - C_8$ 시클로알킬기를 나타내고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 $C_1 - C_6$ 알킬 또는 $C_3 - C_8$ 시클로알킬기를 나타내거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3 내지 8원의 포화 헤테로시클릭 환을 형성하고, 단, R^3 가 시아노기를 나타내면, X는 결합은 아니다.)

청구항 2.

제1항에 있어서, T가 NH기를 나타내는 것인 화합물.

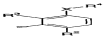
청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, U가 산소 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1 이 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 를 나타내는 것인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 중 하나가 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노, 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 하나 이상의 $C_5 - C_6$ 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 $C_1 - C_4$ 알킬, $C_5 - C_6$ 시클로알킬, 하나 이상의 $C_5 - C_6$ 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 $C_1 - C_4$ 알킬옥시, $C_5 - C_6$ 시클로알킬옥시, $S(O)_p C_1 - C_4$ 알킬 또는 $S(O)_q C_5 - C_6$ 시클로알킬로부터 선택된 기 (이들 기는 각각 1 내지 4개의 플루오르 원자에 의해 임의로 치환됨)를 나타내거나 또는 R^2 및 R^3 중 다른 하나가 수소 또는 할로젠 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 한 개 또는 두 개의 질소 원자를 함유하는 3 내지 9원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템 (이 헤테로시클릭 환 시스템은 플루오로 원자, 히드록시, $C_1 - C_6$ 알킬, 히드록시 $C_1 - C_6$ 알킬, $-NR^6$, R^7 , $-(CH_2)_r NR^6 R^7$, $-CONR^6 R^7$ 및 피리미디닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내는 것인 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화:.

2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - 피페라진 - 1 - 일메틸 - 페닐) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,

2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - 피페라진 - 1 - 일메틸 - 페닐) - 티오아세트아미드,

2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 4 - 피페라진 - 1 - 일메틸 - 페닐) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,

N - (2 - 클로로 - 5 - 피페라진 - 1 - 일 - 페닐) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,

(S) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 4 - (2 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸) - 페닐] - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,

2 - (3 - 클로로 - 4 - 플루오로페닐아미노) - N - {2 - 메틸 - 5 - [3 - (4 - 메틸피페라진 - 1 - 일) - 프로폭실]페닐}아세트아미드,

(+/-) - 2 - (3 - 클로로 - 4 - 플루오로 - 페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 5 - (피페리딘 - 4 - 일옥시)페닐] - 아세트아미드, 디히드로클로라이드,

2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 4 - (피페리딘 - 4 - 일옥시) - 페닐] - 아세트아미드, 디히드로클로라이드,

(±)N - [5 - (3 - 아미노 - 피롤리딘 - 1 - 일) - 2 - 메틸 - 페닐] - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,

2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - 피페라진 - 1 - 일 - 페닐) - 아세트아미드, 트리히드로클로라이드,

(S) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - (2 - 메틸 - 5 - (2 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸) - 페닐) - 아세트아미드,

(S) - 2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - [5 - (2 - 히드록시메틸 - 피롤리딘 - 1 - 일메틸) - 2 - 메틸 - 페닐] - 아세트아미드,

2 - (3,4 - 디플루오로 - 페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 5 - (4 - 피리미딘 - 2 - 일 - 피페라진 - 1 - 일메틸) - 페닐] - 아세트아미드,

2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - [2 - 메틸 - 3 - (피페리딘 - 4 - 일옥시)페닐]아세트아미드 트리플루오로아세테이트,

3 - [2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노)아세틸아미노] - N - (2 - 디메틸아미노에틸) - 2 - 메틸벤즈아미드,

N - [3 - (4 - 아세틸 - 피페라진 - 1 - 일메틸) - 2 - 메틸페닐] - 2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노)아세트아미드,

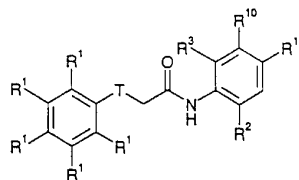
2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (3 - 이미다졸 - 1 - 일메틸 - 2 - 메틸페닐)아세트아미드, 또는

2 - (3,4 - 디플루오로페닐아미노) - N - (3 - 디메틸아미노메틸 - 2 - 메틸페닐)아세트아미드.

청구항 9.

(i) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH₂기를 나타내고, R⁴가 한 개 또는 두 개의 질소 원자를 함유한 3 내지 8원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템 (이 헤테로시클릭 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록실, C₁ - C₆ 알킬, 히드록시C₁ - C₆ 알킬, -NR⁶R⁷, -(CH₂)_rNR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷ 및 피리미디닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타낼 때는, 염기 존재 하에서 하기 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시키거나, 또는

< 화학식 II>



(식에서, R¹⁰ 및 R¹¹ 중 하나는 수소 원자를 나타내고, R¹⁰ 및 R¹¹ 중 다른 하나는 -CH₂L¹기(식에서, L¹은 이탈기를 나타냄)를 나타내고, T, R¹, R² 및 R³는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

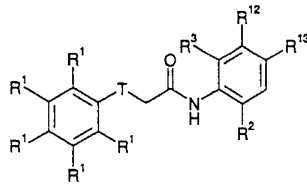
< 화학식 III>

$R^{4'} - H$

(식에서, $R^{4'}$ 는 한 개 또는 두 개의 질소 원자를 함유한 3 내지 8원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템 (이 헤테로시클릭 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록실, $C_1 - C_6$ 알킬, 히드록시 $C_1 - C_6$ 알킬, $-NR^6R^7$, $-(CH_2)_rNR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ 및 피리미디닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고, R^6 및 R^7 은 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(ii) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 산소 원자 또는 $O(CH_2)_m$ 기를 나타낼 때는, 1,1 - (아조디카르보닐)디피페리딘 및 트리부틸포스핀 존재 하에서 하기 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물과 반응시키거나, 또는

< 화학식 IV >



(식에서, R^{12} 및 R^{13} 중 하나는 수소 원자를 나타내고, R^{12} 및 R^{13} 중 다른 하나는 히드록실기를 나타내고, T, R^1 , R^2 및 R^3 는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

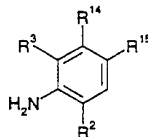
< 화학식 V >

$R^4 - Y - OH$

(식에서, Y는 결합 또는 $(CH_2)_m$ 기를 나타내고, m 및 R^4 는 화학식 (I)에서 정의한 것과 같다.)

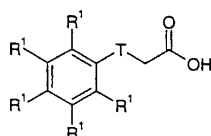
(iii) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 결합, 산소 원자 또는 $O(CH_2)_m$, NR^5 , NR^5CH_2 , CO, $CONR^5$, SO_2 또는 SO_2NR^5 기를 나타낼 때는, 커플링제 및 염기 존재 하에서 하기 화학식 (VI)의 화합물을 화학식 (VII)의 화합물과 반응시키거나, 또는

< 화학식 VI >



(식에서, R^{14} 및 R^{15} 중 하나는 $-X' - R^4$ 기를 나타내고, R^{14} 및 R^{15} 중 다른 하나는 수소 원자를 나타내고, X'는 결합, 산소 원자 또는 $O(CH_2)_m$, NR^5 , NR^5CH_2 , CO, $CONR^5$, SO_2 또는 SO_2NR^5 를 나타내고, m, R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 화학식 (I)에서 정의한 것과 같다.)

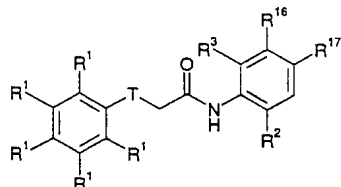
< 화학식 VII >



(식에서, T 및 R¹은 화학식 (I)에서 정의한 것과 같다.)

(iv) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 결합 또는 NR⁵ 또는 NR⁵CH₂ 기를 나타낼 때는, 하기 화학식 (V III)의 화합물과 화학식 (IX)의 화합물을 임의로 팔라듐 촉매, 포스핀 리간드 및 염기 존재 하에서 반응시키거나, 또는

< 화학식 VIII>



(식에서, R¹⁶ 및 R¹⁷ 중 하나는 이탈기 L²를 나타내고, R¹⁶ 및 R¹⁷ 중 다른 하나는 수소 원자를 나타내고, T, R¹, R² 및 R³는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

< 화학식 IX>

R⁴ - Z

(식에서, Z는 수소 원자 또는 NHR⁵ 또는 CH₂NHR⁵를 나타내고, R⁴ 및 R⁵는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(v) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH₂O기를 나타낼 때는, 염기 존재 하에서 또는 금속염 존재 하에서 상기 (i)에서 정의된 것과 같은 화학식 (II)의 화합물을 상기 (ii)에서 정의된 것과 같은 화학식 (V)의 화합물 (여기서는, Y가 결합을 나타냄)과 반응시키거나, 또는

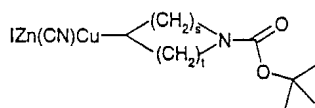
(vi) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH₂NR⁵ 기를 나타낼 때는, 상기 (i)에서 정의된 것과 같은 화학식 (II)의 화합물을 상기 (iv)에서 정의된 것과 같은 화학식 (IX)의 화합물 (여기서는, Z가 NHR⁵ 기를 나타냄)과 반응시키거나, 또는

(vii) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH₂OCH₂ 기를 나타낼 때는, 염기 또는 금속염의 존재하에서 상기 (i)에서 정의된 것과 같은 화학식 (II)의 화합물을 상기 (ii)에서 정의된 것과 같은 화학식 (V)의 화합물 (여기서는, Y가 CH₂ 기를 나타냄)과 반응시키거나, 또는

(viii) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH₂NR⁵CH₂ 기를 나타낼 때는, 상기 (i)에서 정의된 것과 같은 화학식 (II)의 화합물을 상기 (iv)에서 정의된 것과 같은 화학식 (IX)의 화합물 (여기서는, Z가 CH₂NHR⁵ 기를 나타냄)과 반응시키거나, 또는

(ix) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH₂ 기를 나타내고, R⁴가 한 개의 질소 원자를 함유한 비치환된 4 내지 6원의 포화 헤테로시클릭 환 시스템을 나타낼 때는, 상기 (i)에서 정의된 것과 같은 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (X)의 화합물과 반응시키거나, 또는

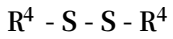
< 화학식 X>



(식에서, s 및 t는 독립적으로 1 또는 2를 나타낸다.)

(x) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 황 원자를 나타낼 때는, 상기 (iv)에서 정의된 것과 같은 화학식 (VIII)의 화합물을 n-부틸리튬과 반응시킨 후, 하기 화학식 (XI)의 화합물과 반응시키거나, 또는

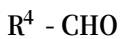
< 화학식 XI >



(식에서, R^4 는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(xi) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH_2 기를 나타내는 경우에는, 상기 (iv)에서 정의된 것과 같은 화학식 (VIII)의 화합물을 n-부틸리튬과 반응시킨 후, 하기 화학식 (XII)의 화합물과 반응시킨 후, 환원 반응시키거나, 또는

< 화학식 XII >



(식에서, R^4 는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(xii) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 결합을 나타낼 때는, 상기 (iv)에서 정의된 것과 같은 화학식 (VIII)의 화합물을 n-부틸리튬과 반응시킨 후, 하기 화학식 (XIII)의 화합물과 반응시키고, 이어서 환원 반응시키거나, 또는

< 화학식 XIII >



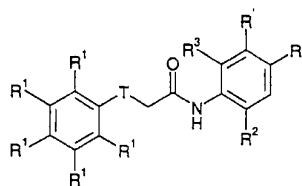
(식에서, R^4 는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(xiii) 화학식 (I)에서 U가 황 원자를 나타낼 때는, 화학식 (I)의 대응 화합물 (여기서는, U가 산소 원자를 나타냄)을 티올화제와 반응시키거나, 또는

(xiv) 화학식 (I)에서 U가 NH기를 나타낼 때, 화학식 (I)의 대응 화합물 (여기서는, U가 황 원자를 나타냄)을 적절한 알킬화제와 반응시킨 후, 암모늄 클로라이드 또는 암모니아와 반응시키거나, 또는

(xv) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 $CONR^5$ 를 나타낼 때는, 하기 화학식 (XIIIA)의 화합물을 화학식 (XIIIB)의 화합물과 반응시키거나, 또는

< 화학식 XIIIA >



(식에서, R' 및 R'' 중 하나는 수소 원자를 나타내고, R' 및 R'' 중 다른 하나는 카르복실기를 나타내고, T, R¹, R² 및 R³는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

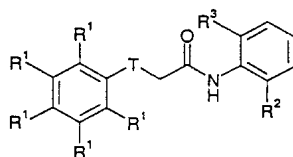
< 화학식 XIII B >

R⁴ - NHR⁵

(식에서, R⁴ 및 R⁵는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

(xvi) 화학식 (I)에서 U가 산소 원자를 나타내고, X가 CH₂를 나타내고, R⁴가 질소 원자에 의해 X에 결합될 때는, 하기 화학식 (XIII C)의 화합물을 메탄 술폰일 클로라이드와 반응시킨 후, 화학식 (XIII D)의 화합물과 반응시키고,

< 화학식 XIII C >



(식에서, T, R¹, R² 및 R³는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.)

< 화학식 XIII D >

R⁴'' - H

(식에서, R⁴''는 화학식 (I)에서 R⁴에 대해 정의된 것들 중 디(C₁₋₂ 알킬)N(CH₂)_t (식에서, t는 1 또는 2 임), 및 N R⁶ R⁷, - (CH₂)_rNR⁶ R⁷ 및 - CONR⁶ R⁷로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 3 내지 8원의 포화 카르보시클릭 환 시스템 (이 환 시스템은 플루오르 원자, 히드록실 및 C₁ - C₆ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 추가 치환됨)을 제외한 것임)

임의로, 상기 (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv) 또는 (xvi) 이후에, 화학식 (I)의 화합물을 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환시키고 (또는) 화학식 (I)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 형성하는 것을 포함하는, 제1항에서 정의된 것 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법.

청구항 10.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제약학적으로 허용되는 보강제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 11.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 제약학적으로 허용되는 보강제, 희석제 또는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 제10항의 제약학적 조성물의 제조 방법.

청구항 12.

치료적 용도의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 13.

류마티스성 관절염 치료용의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 14.

만성 폐색성 폐질환 치료용의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 15.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료용 의약 제조 용도.

청구항 16.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 류마티스성 관절염 치료용 의약 제조 용도.

청구항 17.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 폐색성 기도 질환 치료용 의약 제조 용도.

청구항 18.

제17항에 있어서, 폐색성 기도 질환이 천식 또는 만성 폐색성 폐질환인 용도.

청구항 19.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 면역 억제 달성 방법.

청구항 20.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 폐색성 질환을 앓고 있거나 그 질환에 걸릴 위험이 있는 환자의 만성 폐색성 질환을 치료하거나 또는 그 질환에 걸릴 위험을 감소시키는 방법.