



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0015492
(43) 공개일자 2019년02월13일

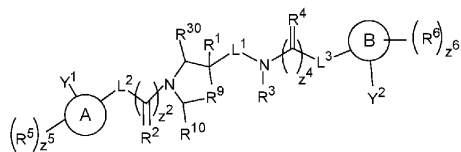
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/09 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 207/26 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 207/09 (2013.01)
A61K 31/4025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7000188
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월07일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년01월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2017/053370
- (87) 국제공개번호 WO 2017/212423
국제공개일자 2017년12월14일
- (30) 우선권주장
201611019696 2016년06월08일 인도(IN)
- (71) 출원인
글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로
프먼트 리미티드
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드
980 (우: 티더블유8 9지에스)
- (72) 발명자
악스텐, 제프리
미국 19406 펜실베이니아주 킹 오브 프러시아 스
웨델란드 로드 709
충, 무이
미국 19406 펜실베이니아주 킹 오브 프러시아 스
웨델란드 로드 709
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **화학적 화합물**

(57) 요약

본 발명은 치환된 피롤리딘 유도체에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 화학식 III에 따른 화합물 및 그의 염에 관한 것이며, 여기서 A, B, L¹, L², L³, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R³⁰, Y¹, Y², z², z⁴, z⁵, 및 z⁶은 본원에 정의된 바와 같다. 본 발명의 화합물은 ATF4 경로의 억제제이고, 암, 전암성 증후군 및 활성화된 언폴딩된 단백질 반응 경로와 연관된 질환, 예컨대 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펔트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 진행성 핵상 마비, 근위축성 측삭 경화증, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 신경변성, 치매, 인지 장애, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 부정맥의 치료에서, 기관 이식에서 및 이식을 위한 기관의 수술에서 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 사용하여 ATF4 경로를 억제하는 방법 및 그와 연관된 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.



(III)

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07D 207/26 (2013.01)
C07D 401/06 (2013.01)
C07D 405/06 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 487/04 (2013.01)
C07D 487/10 (2013.01)

(72) 발명자

딘, 안토니 더블유.

영국 하트퍼셔 스테버니지 거닐스 우드 로드

데마르티노, 마이클 피.

미국 19406 펜실베이니아주 킹 오브 프리시아 스웨
델란드 로드 709

에이담, 힐러리 쉐크

미국 19406 펜실베이니아주 킹 오브 프리시아 스웨
델란드 로드 709

케티리, 라그하바 레디

인도 카리쉬마 힐즈 수브라마냐푸라 방갈로르 쉬리
닐라야 에이치. 넘버 227

칼리타, 비스와짓

인도 방갈로르 예찬스퍼 세컨드 스테이지 인터스트
리얼 서버브 96

크리스탐, 라젠드라

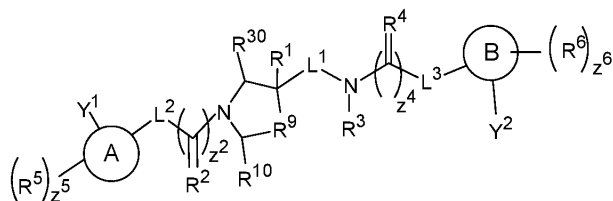
인도 카르나타카 방갈로르

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 III에 따른 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한 그의 염.



(III)

여기서:

A 및 B는 독립적으로 페닐 또는 피리딜이고;

L² 및 L³은 독립적으로 결합, -NH-, -N(CH₃)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆알킬렌 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆헤테로알킬렌이고;

L¹은 결합, -NH-, -C(R⁷)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆알킬렌 및 치환 또는 비치환된 C₁₋₆헤테로알킬렌으로부터 선택되고;

Y¹은 수소이거나 또는 C₁₋₄알킬이고, L²와 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C₁₋₆알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₄알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C₁₋₄알콕시, 옥소, 및 -NH₂로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

Y²는 수소이거나 또는 C₁₋₄알킬이고, L³과 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C₁₋₆알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₄알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C₁₋₄알콕시, 옥소, 및 -NH₂로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

R¹은 수소, 플루오로, 클로로, -OH, C₁₋₆알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, R¹은 R³ 및 R³에 부착되어 있는 질소, 및 임의로 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자와 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C₁₋₆알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₄알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C₁₋₄알콕시, 옥소, 및 -NH₂로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고,

R¹은 L¹과 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C₁₋₆알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₄알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C₁₋₄알콕시, 옥소, 및 -NH₂로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는;

R³, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, -OCH₃, -OCH₂Ph, -C(O)Ph, -CH₃, -CF₃, -CN, -S(O)CH₃, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -C(O)CH₃, -CH(CH₃)₂, -CCH, -CH₂CCH, -SO₃H, -SO₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆알킬렌, 치환 또는 비치환된 헥테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헥테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환

또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^2 및 R^4 는 독립적으로 NR^8 , O, CH_2 , 또는 S이고;

R^7 은 $=NR^8$, $=O$, $=CH_2$ 및 $=S$ 로부터 선택되고;

R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^9 는 $-CH-$, $-C(CH_3)-$ 으로부터 선택되고, R^9 는 R^3 및 R^3 에 부착되어 있는 질소, 및 임의로 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자와 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-4} 알콕시, 옥소, 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고,

R^9 는 L^1 과 함께 C_{3-7} 시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-3} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 3회 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 3회 치환된 C_{1-3} 알콕시, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^{10} 은 수소, C_{1-3} 알킬, 옥소, 히드록실 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고;

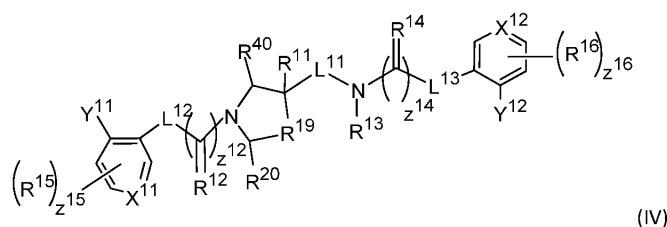
R^{30} 은 수소, C_{1-3} 알킬, 옥소, 히드록실 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고;

z^2 및 z^4 는 독립적으로 0 또는 1이고;

z^5 및 z^6 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 (IV)에 의해 나타내어지는 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한 그의 염.



여기서:

X^{11} 및 X^{12} 는 독립적으로 $-CH-$ 또는 $-N-$ 이고;

L^{12} 및 L^{13} 은 독립적으로 $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$ 또는 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 이고;

L^{11} 은 결합, $-O-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, 및 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 로부터 선택되고;

Y^{11} 은 수소이거나 또는 C_{1-2} 알킬이고, L^{12} 와 함께 피페리디닐, 테트라히드로푸라닐 또는 테트라히드로피라닐을 형성하고;

Y^{12} 은 수소이거나 또는 C_{1-2} 알킬이고, L^{13} 과 함께 테트라히드로푸라닐 또는 테트라히드로피라닐을 형성하고;

R^{11} 은 수소, 메틸, 플루오로, $-OH$ 로부터 선택되고, R^{11} 은 R^{13} 과 함께 피롤리디닐을 형성하고, R^{11} 은 L^{11} 과 함께 시

클로헥실을 형성하고;

R^{13} 은, R^{11} 또는 R^{19} 를 갖는 고리의 일부가 아닌 경우에, 수소이고;

R^{19} 는 $-CH-$, $-C(CH_3)-$ 으로부터 선택되고, R^{19} 는 R^{13} 및 R^{13} 에 부착되어 있는 질소와 함께 피롤리디닐을 형성하고,

R^{19} 는 L^{11} 과 함께 시클로프로필을 형성하고;

R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, $-CH_3-$, $-OCH_3-$, $-CF_3-$, 플루오로 또는 클로로이고;

R^{12} 및 R^{14} 는 0이고;

R^{20} 은 수소, $-CH_3-$, 및 옥소로부터 선택되고;

R^{40} 은 수소, $-CH_3-$, 및 옥소로부터 선택되고;

z^{12} 및 z^{14} 는 독립적으로 0 또는 1이고;

z^{15} 및 z^{16} 은 독립적으로 0 내지 2의 정수이다.

청구항 3

제1항에 있어서,

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-옥소피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((4-클로로페닐)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

1,1'-(테트라히드로피롤로[3,4-c]피롤-2,5(1H,3H)-디일)비스(2-(4-클로로페녹시)에탄올);

2-(4-클로로페녹시)-N-(1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)아세트아미드;

N-((1-(6-클로로크로만-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;

N-((1-(5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((5-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (거울상이 성질체 1);

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (거울상이 성질체 2);

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로파노일)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

4-클로로페네틸 3-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트;

2-(4-클로로페녹시)-N-(2-(1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)에틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

5-클로로-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)-2,3-디히드로벤조푸란-2-카르복스아미드;

N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)-2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-1-(3-(((2-(4-클로로페녹시)에틸)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에탄논;
 6-클로로-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)크로만-2-카르복사미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-(2-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트아미드;
 N-((1-(6-클로로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((4-클로로페닐)아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 1,1'-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2,7-디일)비스(2-(4-클로로페녹시)에탄논);
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;
 (S)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 ((R)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1S,5R)-3-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-아자비시클로[3.2.0]헵탄-6-일)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)옥시)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페닐)시클로프로판-1-카르보닐)피롤리딘-3-일)옥시)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로파노일)피롤리딘-3-일)옥시)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(2-(4-클로로페닐)시클로프로판-1-카르보닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(4-(4-클로로페닐)부타노일)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페닐)시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드;
 N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트아미드;
 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(3-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
 N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-((6-클로로피리딘-3-일)옥

시)아세트아미드;

N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;

N-((1-(3-(4-클로로-3-메톡시페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;

2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)아세트아미드;

N-((1-(3-(4-클로로-3-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((3R)-1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(3,4-디클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-(3-(4-클로로-2-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-(3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(2,4-디클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-(3-(4-클로로-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;

N-((1-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

(S)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세트아미드;

2-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

(R)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-2-옥소피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)-2-히드록시프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)-2-히드록시프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)-2-플루오로프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;

N-(4-클로로벤질)-3-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-4-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-5-옥소피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드; 및

4-(4-클로로페녹시)-2-((1R,5S)-6-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)부탄산
으로부터 선택되는 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한 그의 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

암, 전암성 증후군, 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펔트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 진행성 핵상 마비, 근위축성 측삭 경화증, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 신경변성, 치매, 인지 장애, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 기관 이식에서 및 부정맥으로부터 선택되는 질환을 상기 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 치료하는 방법이며, 이러한 포유동물에게 치료 유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 7

암, 전암성 증후군, 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펔트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 진행성 핵상 마비, 근위축성 측삭 경화증, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 신경변성, 치매, 인지 장애, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 기관 이식에서 및 부정맥으로부터 선택되는 질환을 상기 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 치료하는 방법이며, 이러한 포유동물에게 치료 유효량의 제3항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 9

제5항에 있어서, 상기 암이 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군, 코우텐병, 레르미트-두크로스병, 유방암, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 선암종, 관 선암종, 선편평상피 암종, 선방 세포 암종, 글루카곤종, 인슐린종, 전립선암, 육종 및 갑상선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 암이 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군, 코우텐병, 레르미트-두크로스병, 유방암, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 선암종, 관 선암종, 선편평상피 암종, 선방 세포 암종, 글루카곤종, 인슐린종, 전립선암, 육종 및 갑상선암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 11

암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 12

ATF4 경로의 억제를 필요로 하는 포유동물에서 ATF4 경로를 억제하는 방법이며, 이러한 포유동물에게 치료 유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것

을 포함하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 14

암의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 암을 치료하는 방법이며, 이러한 포유동물에게 치료 유효량의

- a) 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- b) 적어도 1종의 항신생물제

를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 적어도 1종의 항신생물제가 항미세관제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제, 토포이소머라제 II 억제제, 항대사물, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사제, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 키나제 혈관신생 억제제, 면역요법제, 아폴토시스촉진제, 세포 주기 신호전달 억제제, 프로테아솜 억제제, 및 암 대사의 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 16

- a) 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- b) 적어도 1종의 항신생물제

를 포함하는 제약 조합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 암의 치료에 사용하기 위한 제약 조합물.

청구항 18

제5항에 있어서, 상기 암이 유방암, 염증성 유방암, 관 암종, 소엽성 암종, 결장암, 췌장암, 인슐린종, 선암종, 관 선암종, 선편평상피 암종, 선방 세포 암종, 글루카곤종, 피부암, 흑색종, 전이성 흑색종, 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 편평 세포 암종, 선암종, 대세포 암종, 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군, 코우덴병, 레르미트-두크로스병, 윌름스 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 두경부암, 신장암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 선암종, 관 선암종, 선편평상피 암종, 선방 세포 암종, 글루카곤종, 인슐린종, 전립선암, 육종, 골육종, 골의 거대 세포 종양, 갑상선암,

림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종, 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거핵구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병,

악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종,

신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포성암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장 기질 종양), 신경내분비암 및 고환암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 20

제약상 허용되는 부형제 및 유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제

약상 허용되는 염을 함유하는 제약 조성물을 제조하는 방법이며, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 부형제와 회합시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 21

제5항에 있어서, 상기 전암성 증후군이 자궁경부 상피내 신생물, 의미 불명의 모노클로날 감마글로불린병증(MGUS), 골수이형성 증후군, 재생불량성 빈혈, 자궁경부 병변, 피부 모반(전흑색종), 전립선 상피내(관내) 신생물(PIN), 관 상피내 암종(DCIS), 결장 폴립 및 중증 간염 또는 간경변증으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 22

제14항에 있어서, 적어도 1종의 항신생물제가 파조과립인 방법.

청구항 23

안구 질환의 치료를 필요로 하는 인간에서 안구 질환을 치료하는 방법이며, 이러한 인간에게 치료 유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 안구 질환이 홍채 피부홍조; 신생혈관 녹내장; 익상편; 혈관화 녹내장 여과포; 결막 유두증; 연령-관련 황반 변성(AMD), 근시, 선행 포도막염, 외상, 또는 특발성과 연관된 맥락막 신생혈관화; 황반 부종; 당뇨병으로 인한 망막 신생혈관화; 연령-관련 황반 변성(AMD); 황반 변성(AMD); 경동맥 질환으로부터의 안구 허혈성 증후군; 안부 또는 망막 동맥 폐쇄; 검상 적혈구 망막병증; 미숙아 망막병증; 일스병; 및 폰히켈-린다우 증후군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 안구 질환이 연령-관련 황반 변성(AMD) 및 황반 변성으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 26

신경변성의 치료를 필요로 하는 인간에서 신경변성을 치료하는 방법이며, 이러한 인간에게 치료 유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 27

이식을 위한 기관의 수술 동안 기관 손상을 예방하는 방법이며, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 수술 동안 기관을 수용하는 용액에 첨가하는 것을 포함하는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

암, 전암성 증후군, 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펠트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 진행성 핵상 마비, 근위축성 측삭 경화증, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증(CTE), 신경변성, 치매, 인지 장애, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 기관 이식에서 및 부정맥으로부터 선택되는 질환 상태를 치료하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 30

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 암, 전암성 증후군, 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펠트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 진행성 핵상 마비,

근위축성 측삭 경화증, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 신경변성, 치매, 인지 장애, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 기관 이식에서 및 부정맥으로부터 선택되는 질환 상태를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 통합 스트레스 반응 연관 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

통합 스트레스 반응 연관 질환을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키는 데 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 34

eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 35

0.5 내지 1,000 mg의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 0.5 내지 1,000 mg의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 ATF4 경로의 억제제인 치환된 피롤리딘 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 활성화된 언폴딩된 단백질 반응 경로와 연관된 질환/손상, 예컨대 암, 전암성 증후군, 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펔트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 진행성 핵상 마비, 근위축성 측삭 경화증, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 신경변성, 치매, 인지 장애, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 부정맥의 치료에서, 기관 이식에서 및 이식을 위한 기관의 수송에서 이러한 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

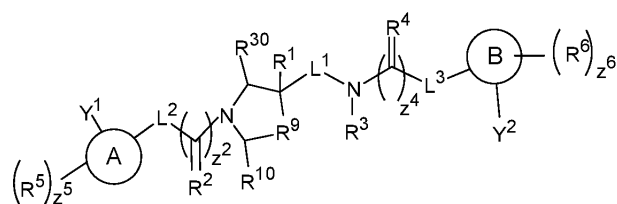
[0002] 후생동물에서, 다양한 스트레스 신호는 공통 이펙터인 번역 개시 인자 eIF2 α 의 세린 51에서의 단일 인산화 사건에서 수렴한다. 이 단계는 포유동물 세포에서 4종의 eIF2 α 키나제에 의해 수행된다: 내형질 세망 (ER)에서 언폴딩된 단백질의 축적에 반응하는 PERK, 아미노산 고갈 및 UV 광에 반응하는 GCN2, 바이러스 감염에 반응하는 PKR, 및 헵 결핍에 반응하는 HRI. 이러한 신호전달 경로의 콜렉션은 그들이 동일한 분자 사건 상에 수렴하기 때문에 "통합 스트레스 반응" (ISR)으로 지칭되었다. eIF2 α 인산화는 세포가 다양한 스트레스에 대처하도록 하는 결과와 함께 번역을 감쇠시켰다 (1).

[0003] eIF2 (이는 3종의 서브유닛, α , β 및 γ 로 구성됨)는 GTP 및 개시자 Met-tRNA에 결합하여 3원 복합체 (eIF2-GTP-Met-tRNA_i)를 형성하며, 이는 이어서, 개시 AUG 코돈을 선택하기 위해 mRNA의 5'UTR을 스캐닝하는 40S 리보솜 서브유닛과 회합한다. 그의 α -서브유닛의 인산화 시에, eIF2는 그의 GTP-교환 인자 (GEF)인 eIF2B의 경쟁적 억제제가 된다 (2). eIF2B에 대한 인산화된 eIF2의 단단하고 비생산적인 결합은 eIF2 복합체의 GTP와의 로딩을 막음으로써 3원 복합체 형성을 차단하고 번역 개시를 감소시킨다 (3). eIF2B가 eIF2보다 덜 풍부하기 때문에, 전체 eIF2 중 단지 작은 분획의 인산화가 세포 내 eIF2B 활성화에 극적인 영향을 미친다.

- [0004] 역설적으로, 감소된 단백질 합성의 조건 하에, 그의 5'UTR에서 상류 오픈 리딩 프레임 (uORF)을 함유하는 mRNA의 작은 그룹이 번역상 상향조절된다 (4,5). 이들은 포유동물 ATF4 (cAMP 요소 결합 (CREB) 전사 인자) 및 CHOP (아포토시스촉진 전사 인자)를 포함한다 (6-8). ATF4는 대사 및 영양소 섭취에 수반되는 많은 유전자 및 추가의 전사 인자, 예컨대 CHOP의 발현을 조절하고, 이는 번역 및 전사 제어 둘 다 하에 있다 (9). 따라서 eIF2 α 의 인산화는 주요 조절 분자의 우선적인 번역으로 이어지고, 세포 스트레스 시 세포의 트랜스크립트의 다양한 변화를 지시한다.
- [0005] eIF2 α 키나제 중 1종인 PERK는 ISR, 및 ER에서의 단백질 폴딩 속도의 항상성을 유지하는 언폴딩된 단백질 반응 (UPR)의 교차점에 위치한다 (10). UPR은 ER 내강에서 축적되는 언폴딩된 또는 미스폴딩된 단백질에 의해 활성화되는데, 이는 "ER 스트레스"로 알려져 있는 조건인, 단백질 폴딩 부하와 단백질 폴딩 용량 사이의 불균형 때문이다. 포유동물에서, UPR은 ER-국제화된 막형단 센서에 의해 매개되는 3종의 신호전달 분지, PERK, IRE1, 및 ATF6으로 구성된다. 이들 센서 단백질은 ER에서의 언폴딩된 단백질의 축적을 검출하고 ER 막을 가로질러 정보를 전송하여, 광범위한 전사 반응의 활성화에서 수렴하는 고유한 신호전달 경로를 개시하며, 이는 궁극적으로 ER 확장을 발생시킨다 (11). PERK 및 IRE1의 내강 스트레스-감지 도메인은 상동이며 언폴딩된 펩티드에 대한 직접적인 결합에 의해 유사한 방식으로 활성화될 가능성이 있다 (12). 이러한 결합 사건은 그의 시토솔 키나제 도메인의 올리고머화 및 트랜스-자가인산화로 이어지고, PERK의 경우, 그의 유일한 알려진 기질인 eIF2 α 의 인산화로 이어진다. 이러한 방식으로, PERK 활성화는 ER-내강 내로 전위되는 새로 합성된 단백질의 부하를 신속하게 감소시킨다 (13).
- [0006] ER 스트레스 시에, IRE1에 의해 개시되는 비-통상적 mRNA 스플라이싱 반응의 결과로서 생산되는 전사 인자 XBP1, 및 단백질분해 및 ER 막으로부터의 방출에 의해 생산되는 전사 인자 ATF6 둘 다는 ATF4와 협력하여 방대한 UPR 전사 반응을 유도한다. UPR의 전사 표적은 ER 단백질 폴딩 기구, ER-연관 분해 기구, 및 분비 경로에서 기능하는 많은 다른 성분을 포함한다 (14). UPR이 처음에 ER 스트레스를 완화시키고 그에 따라 세포보호를 부여할지라도, 지속적이고 심각한 ER 스트레스는 손상된 세포를 제거하는 아포토시스의 활성화로 이어진다 (15,16).
- [0007] UPR 및/또는 통합 스트레스 반응을 억제하는 소분자 치료제가 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합하여 암에서 (17,18,19), 장기 기억의 증진을 위해 (24,25), 신경변성 및 프리온 연관 질환에서 (20), 백질 질환 (VWM)에서 (23) 및 증가된 단백질 번역으로부터 이익을 얻을 생명공학 용도에서 사용될 수 있다.
- [0008] 본 발명의 목적은 ATF4의 번역을 막거나 또는 ATF4 경로의 억제제인 신규 화합물을 제공하는 것이다.
- [0009] 또한 본 발명의 목적은 제약상 허용되는 부형제 및 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것이다.
- [0010] 또한 본 발명의 목적은 신경변성 질환, 암, 및 활성화된 언폴딩된 단백질 반응 경로와 연관된 다른 질환/손상 예컨대: 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펔트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 신경변성, 치매, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 부정맥, 기관 이식에서 및 이식을 위한 기관의 수송에서 치료하는 방법을 제공하는 것이며, 방법은 ATF4 경로의 신규 억제제를 투여하는 것을 포함한다.

발명의 내용

- [0011] 본 발명은 치환된 피롤리딘 유도체에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 화학식 III에 따른 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한 그의 염에 관한 것이다.



(III)

- [0012]

- [0013] 여기서 A, B, L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{30} , Y^1 , Y^2 , z^2 , z^4 , z^5 , 및 z^6 은 하기 정의된 바와 같다.
- [0014] 본 발명은 또한 화학식 (III)의 화합물이 ATF4 경로의 억제제로서 활성이라는 발견에 관한 것이다.
- [0015] 본 발명은 또한 화학식 (III)의 화합물이 ATF4의 번역을 막는다는 발견에 관한 것이다.
- [0016] 본 발명은 또한 알츠하이머병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0017] 본 발명은 또한 파킨슨병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0018] 본 발명은 또한 근위축성 측삭 경화증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 근위축성 측삭 경화증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0019] 본 발명은 또한 헌팅틴병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 헌팅틴병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0020] 본 발명은 또한 크로이즈펠트-야콥병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 크로이즈펠트-야콥병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0021] 본 발명은 또한 진행성 핵상 마비 (PSP)를 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 진행성 핵상 마비 (PSP)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0022] 본 발명은 또한 치매를 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 치매의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0023] 본 발명은 또한 척수 손상을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 척수 손상의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0024] 본 발명은 또한 외상성 뇌 손상을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 외상성 뇌 손상의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0025] 본 발명은 또한 허혈성 졸중을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 허혈성 졸중의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0026] 본 발명은 또한 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 당뇨병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0027] 본 발명은 또한 심근경색, 심혈관 질환, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환 및 부정맥으로부터 선택되는 질환 상태를 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 심근경색, 심혈관 질환, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환 및 부정맥으로부터 선택되는 질환 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0028] 본 발명은 또한 통합 스트레스 반응-연관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 통합 스트레스 반응-연관 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0029] 본 발명은 또한 eIF2a의 인산화와 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 eIF2a의 인산화와 연관된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0030] 본 발명은 또한 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 질환은 암, 신경변성 질환, 소멸 백질 질환, CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조, 및 지적 장애 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

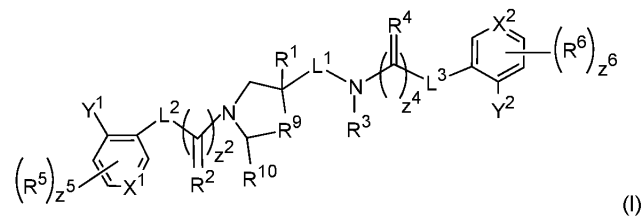
- [0031] 본 발명은 또한 환자에서 장기 기억을 개선시키는 방법에 관한 것이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0032] 본 발명은 또한 세포 또는 시험관내 발현 시스템의 단백질 발현을 증가시키는 방법에 관한 것이며, 방법은 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 세포 또는 발현 시스템에 투여하는 것을 포함한다.
- [0033] 본 발명은 또한 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 염증성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0034] 본 발명은 또한 기관 이식에서 및 이식을 위한 기관의 수술에서 화학식 (III)의 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0035] 또한 본 발명의 화합물을 추가의 활성 성분과 공-투여하는 방법이 본 발명에 포함된다.
- [0036] 신경변성 질환, 암, 및 활성화된 언폴딩된 단백질 반응 경로와 연관된 다른 질환/손상 예컨대: 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펔트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 신경변성, 치매, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 부정맥, 기관 이식에서 및 이식을 위한 기관의 수술에서 치료하는 방법이 본 발명에 포함되며, 방법은 화학식 (III)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0037] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0038] 본 발명은 또한 알츠하이머병의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0039] 본 발명은 또한 파킨슨병 증후군의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0040] 본 발명은 또한 근위축성 측삭 경화증의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0041] 본 발명은 또한 헌팅턴병의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0042] 본 발명은 또한 크로이츠펔트-야콥병의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0043] 본 발명은 또한 진행성 핵상 마비 (PSP)의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0044] 본 발명은 또한 치매의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0045] 본 발명은 또한 척수 손상의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0046] 본 발명은 또한 외상성 뇌 손상의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0047] 본 발명은 또한 허혈성 졸중의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0048] 본 발명은 또한 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0049] 본 발명은 또한 심근경색, 심혈관 질환, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환 및 부정맥으로부터 선택되는 질환 상태의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0050] 본 발명은 또한 통합 스트레스 반응-연관 질환의 치료를 위한 의학의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는

그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

- [0051] 본 발명은 또한 eIF2a의 인산화와 연관된 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0052] 본 발명은 또한 암, 신경변성 질환, 소멸 백질 질환, CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조, 및 지적 장애 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0053] 본 발명은 또한 장기 기억을 개선시키기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0054] 본 발명은 또한 세포 또는 시험관내 발현 시스템의 단백질 발현을 증가시키기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0055] 본 발명은 또한 염증성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0056] 본 발명은 또한 기관 이식에서의 및 이식을 위한 기관의 수술에서의 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0057] 본 발명은 또한 신경변성 질환, 암, 및 활성화된 언폴딩된 단백질 반응 경로와 연관된 다른 질환/손상 예컨대: 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펔트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 신경 변성, 치매, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 부정맥으로부터 선택되는 질환 상태의 치료를 위한, 기관 이식에서의 및 이식을 위한 기관의 수술에서의 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0058] 제약 부형제 및 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 본 발명에 포함된다.
- [0059] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0060] 본 발명은 또한 치료 유효량의 (i) 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (ii) 추가의 활성 성분을 포함하는, 요법에 사용하기 위한 조합물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0061] 화학식 (III)의 화합물 및 그의 염이 본 발명의 화합물에 포함되고 본 발명의 방법에 사용된다.



- [0067] Y^1 은 수소이거나 또는 C_{1-4} 알킬이고, L_2 와 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-4} 알콕시, 옥소, 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0068] Y^2 은 수소이거나 또는 C_{1-4} 알킬이고, L^3 과 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-4} 알콕시, 옥소, 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0069] R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, R^1 은 R^3 및 R^3 에 부착되어 있는 질소, 및 임의로 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자와 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-4} 알콕시, 옥소, 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고,
- [0070] R^1 은 L^1 과 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-4} 알콕시, 옥소, 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는;
- [0071] R^3 , R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, $-OCH_3$, $-OCH_2Ph$, $-C(O)Ph$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CCH$, $-CH_2CCH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0072] R^2 및 R^4 는 독립적으로 NR^8 , O , CH_2 , 또는 S 이고;
- [0073] R^7 은 $=NR^8$, $=O$, $=CH_2$ 및 $=S$ 로부터 선택되고;
- [0074] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0075] R^9 는 $-CH-$ 로부터 선택되고, R^9 는 R^3 및 R^3 에 부착되어 있는 질소, 및 임의로 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자와 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-4} 알콕시, 옥소, 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고,
- [0076] R^9 는 L^1 과 함께 C_{3-7} 시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-3} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 3회 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 3회 치환된 C_{1-3} 알콕시, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0077] R^{10} 은 수소, C_{1-3} 알킬, 옥소, 히드록실 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고;
- [0078] z^2 및 z^4 는 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0079] z^5 및 z^6 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이다.
- [0080] 본 발명은 또한 화학식 (III)의 화합물의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

- [0101] A 및 B는 독립적으로 페닐 또는 피리딜이고;
- [0102] L^2 및 L^3 은 독립적으로 결합, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 헤테로알킬렌이고;
- [0103] L^1 은 결합, $-NH-$, $-C(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 헤테로알킬렌으로부터 선택되고;
- [0104] Y^1 은 수소이거나 또는 C_{1-4} 알킬이고, L^2 와 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-4} 알콕시, 옥소, 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0105] Y^2 은 수소이거나 또는 C_{1-4} 알킬이고, L^3 과 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-4} 알콕시, 옥소, 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0106] R^1 은 수소, 플루오로, 클로로, $-OH$, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, R^1 은 R^3 및 R^3 에 부착되어 있는 질소, 및 임의로 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자와 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-4} 알콕시, 옥소, 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고,
- [0107] R^1 은 L^1 과 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-4} 알콕시, 옥소, 및 $-NH_2$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환기 독립적으로 임의로 치환되거나, 또는;
- [0108] R^3 , R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, $-OCH_3$, $-OCH_2Ph$, $-C(O)Ph$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CCH$, $-CH_2CCH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0109] R^2 및 R^4 은 독립적으로 NR^8 , O , CH_2 , 또는 S 이고;
- [0110] R^7 은 $=NR^8$, $=O$, $=CH_2$ 및 $=S$ 로부터 선택되고;
- [0111] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0112] R^9 은 $-CH-$, $-C(CH_3)-$ 으로부터 선택되고, R^9 은 R^3 및 R^3 에 부착되어 있는 질소, 및 임의로 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자와 함께 헤테로시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-6} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 6회 치환된 C_{1-4} 알콕시, 옥소, 및 $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고,
- [0113] R^9 은 L^1 과 함께 C_{3-7} 시클로알킬을 형성하며, 이는 플루오로, 클로로, C_{1-3} 알킬, 플루오로에 의해 1 내지 3회 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 플루오로에 의해 1 내지 3회 치환된 C_{1-3} 알콕시, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0114] R^{10} 은 수소, C_{1-3} 알킬, 옥소, 히드록실 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고;

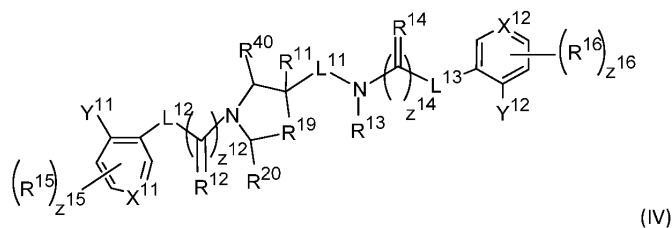
[0115] R^{30} 은 수소, C_{1-3} 알킬, 옥소, 히드록실 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고;

[0116] z^2 및 z^4 는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0117] z^5 및 z^6 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이다.

[0118] 본 발명은 또한 화학식 (III)의 화합물의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0119] 화학식 (IV)의 화합물 및 그의 염이 본 발명의 화합물에 포함되고 본 발명의 방법에 사용된다.



[0120] (IV)

[0121] 여기서:

[0122] X^{11} 및 X^{12} 는 독립적으로 $-CH-$ 또는 $-N-$ 이고;

[0123] L^{12} 및 L^{13} 은 독립적으로 $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$ 또는 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 이고;

[0124] L^{11} 은 결합, $-O-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, 및 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 로부터 선택되고;

[0125] Y^{11} 은 수소가거나 또는 C_{1-2} 알킬이고, L^{12} 와 함께 피페리딘, 테트라히드로푸라닐 또는 테트라히드로피라닐을 형성하고;

[0126] Y^{12} 은 수소가거나 또는 C_{1-2} 알킬이고, L^{13} 과 함께 테트라히드로푸라닐 또는 테트라히드로피라닐을 형성하고;

[0127] R^{11} 은 수소, 메틸, 플루오로, $-OH$ 로부터 선택되고, R^{11} 은 R^{13} 과 함께 피롤리딘을 형성하고, R^{11} 은 L^{11} 과 함께 시클로헥실을 형성하고;

[0128] R^{13} 은, R^{11} 또는 R^{19} 를 갖는 고리의 일부가 아닌 경우에, 수소이고;

[0129] R^{19} 는 $-CH-$, $-C(CH_3)-$ 으로부터 선택되고, R^{19} 는 R^{13} 및 R^{13} 에 부착되어 있는 질소와 함께 피롤리딘을 형성하고, R^{19} 는 L^{11} 과 함께 시클로프로필을 형성하고;

[0130] R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, $-CH_3-$, $-OCH_3-$, $-CF_3-$, 플루오로 또는 클로로이고;

[0131] R^{12} 및 R^{14} 는 0이고;

[0132] R^{20} 은 수소, $-CH_3-$, 및 옥소로부터 선택되고;

[0133] R^{40} 은 수소, $-CH_3-$, 및 옥소로부터 선택되고;

[0134] z^{12} 및 z^{14} 는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0135] z^{15} 및 z^{16} 은 독립적으로 0 내지 2의 정수이다.

- [0136] 본 발명은 또한 화학식 (IV)의 화합물의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0137] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0138] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0139] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-옥소피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0140] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((4-클로로페닐)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0141] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0142] 1,1'-(테트라히드로피롤로[3,4-c]피롤-2,5(1H,3H)-디일)비스(2-(4-클로로페녹시)에탄논);
- [0143] 2-(4-클로로페녹시)-N-(1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)아세트아미드;
- [0144] N-((1-(6-클로로크로만-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;
- [0145] N-((1-(5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;
- [0146] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0147] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (거울상이 성질체 1);
- [0148] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (거울상이 성질체 2);
- [0149] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0150] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로파노일)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0151] 4-클로로페네틸 3-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0152] 2-(4-클로로페녹시)-N-(2-(1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)에틸)아세트아미드;
- [0153] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0154] 5-클로로-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)-2,3-디히드로벤조푸란-2-카르복사미드;
- [0155] N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)-2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세트아미드;
- [0156] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0157] 2-(4-클로로페녹시)-1-(3-(((2-(4-클로로페녹시)에틸)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에탄논;
- [0158] 6-클로로-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)크로만-2-카르복사미드;
- [0159] 2-(4-클로로페녹시)-N-(2-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트아미드;
- [0160] N-((1-(6-클로로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;
- [0161] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((4-클로로페닐)아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0162] 1,1'-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2,7-디일)비스(2-(4-클로로페녹시)에탄논);
- [0163] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0164] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;
- [0165] (S)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0166] ((R)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0167] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;

- [0168] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1S,5R)-3-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-아자비시클로[3.2.0]헵탄-6-일)아세트아미드;
- [0169] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)옥시)아세트아미드;
- [0170] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페닐)시클로프로판-1-카르보닐)피롤리딘-3-일)옥시)아세트아미드;
- [0171] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로파노일)피롤리딘-3-일)옥시)아세트아미드;
- [0172] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0173] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(2-(4-클로로페닐)시클로프로판-1-카르보닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;
- [0174] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(4-(4-클로로페닐)부타노일)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0175] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0176] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페닐)시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0177] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0178] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0179] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0180] N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드;
- [0181] N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트아미드;
- [0182] 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0183] 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0184] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0185] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0186] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(3-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0187] N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세트아미드;
- [0188] N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)아세트아미드;
- [0189] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;
- [0190] N-((1-(3-(4-클로로-3-메톡시페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;
- [0191] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0192] N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)아세트아미드;
- [0193] N-((1-(3-(4-클로로-3-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;
- [0194] 2-(4-클로로페녹시)-N-(((3R)-1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0195] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0196] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0197] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(3,4-디클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0198] N-((1-(3-(4-클로로-2-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;
- [0199] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;

- [0200] N-((1-(3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;
- [0201] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;
- [0202] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(2,4-디클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0203] N-((1-(3-(4-클로로-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;
- [0204] N-((1-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드;
- [0205] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0206] (S)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0207] N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세트아미드;
- [0208] 2-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0209] (R)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0210] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0211] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-2-옥소피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0212] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)-2-히드록시프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;
- [0213] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)-2-히드록시프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0214] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)-2-플루오로프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;
- [0215] N-(4-클로로벤질)-3-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드;
- [0216] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-4-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드;
- [0217] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-5-옥소피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드; 및
- [0218] 4-(4-클로로페녹시)-2-((1R,5S)-6-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)부탄산;
- [0219] 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한 그의 염이 화학식 (III)의 화합물에 포함된다.
- [0220] L^1 은 결합 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬렌 알킬렌일 수 있다. L^1 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬렌일 수 있다. L^1 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬렌일 수 있다. L^1 은 치환 또는 비치환된 메틸렌일 수 있다. L^1 은 결합일 수 있다. L^1 은 비치환된 알킬렌일 수 있다. L^1 은 비치환된 메틸렌일 수 있다. L^1 은 비치환된 에틸렌일 수 있다. L^1 은 비치환된 알킬로 치환된 메틸렌일 수 있다. L^1 은 비치환된 C_1-C_4 알킬로 치환된 메틸렌일 수 있다. L^1 은 비치환된 C_1-C_3 알킬로 치환된 메틸렌일 수 있다.
- [0221] 적합하게는, R^3 은 수소이다. 적합하게는, R^3 은 $-CH_2CCH$ 이다.
- [0222] 적합하게는, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 적합하게는, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 적합하게는, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 적합하게는, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 적합하게는, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 적합하게는, R^3 은 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 적합하게는, R^3 은 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 적합

하계는, R^3 은 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 적합하계는, R^3 은 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 적합하계는, R^3 은 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 적합하계는, R^3 은 치환 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이다. 적합하계는, R^3 은 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이다.

[0223]

실시양태에서, R^5 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, $-OCH_3$, $-OCH_2Ph$, $-C(O)Ph$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CCH$, $-CH_2CCH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHOH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R^5 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, $-OCH_3$, $-OCH_2Ph$, $-CH_3$, $-OH$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)CH_3$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)Ph$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $-CCH$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-F$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-Cl$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-Br$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-I$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R^5 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클로알킬, 비치환된 아릴, 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R^5 는 $-OCH_3$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-OCH_2Ph$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-CH_3$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-OH$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-CF_3$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-CN$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-S(O)CH_3$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-NO_2$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-C(O)CH_3$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-C(O)Ph$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-CH(CH_3)_2$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-CCH$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-CH_2CCH$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-SO_3H$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-SO_2NH_2$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-NHC(O)NH_2$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-NHC(O)H$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-NHOH$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-OCH_3$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-OCF_3$ 이다. 실시양태에서, R^5 는 $-OCHF_2$ 이다.

[0224]

실시양태에서, R^6 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, $-OCH_3$, $-OCH_2Ph$, $-C(O)Ph$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CCH$, $-CH_2CCH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHOH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R^6 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, $-OCH_3$, $-OCH_2Ph$, $-CH_3$, $-OH$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)CH_3$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)Ph$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $-CCH$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-F$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-Cl$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-Br$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-I$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R^6 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클로알킬, 비치환된 아릴, 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R^6 는 $-OCH_3$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-OCH_2Ph$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-CH_3$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-OH$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-CF_3$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-CN$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-S(O)CH_3$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-NO_2$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-C(O)CH_3$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-C(O)Ph$ 이다. 실시양태에서, R^6 는 $-CH(CH_3)_2$ 이다. 실시양태

에서, R^6 은 $-CCH$ 이다. 실시양태에서, R^6 은 $-CH_2CCH$ 이다. 실시양태에서, R^6 은 $-SO_3H$ 이다. 실시양태에서, R^6 은 $-SO_2NH_2$ 이다. 실시양태에서, R^6 은 $-NHC(O)NH_2$ 이다. 실시양태에서, R^6 은 $-NHC(O)H$ 이다. 실시양태에서, R^6 은 $-NHOH$ 이다. 실시양태에서, R^6 은 $-OCH_3$ 이다. 실시양태에서, R^6 은 $-OCF_3$ 이다. 실시양태에서, R^6 은 $-OCHF_2$ 이다.

[0225]

실시양태에서, R^2 는 NR^8 이다. 실시양태에서, R^2 는 NH 이다. 실시양태에서, R^2 는 O 이다. 실시양태에서, R^2 는 S 이다. 실시양태에서, R^4 는 NR^8 이다. 실시양태에서, R^4 는 NH 이다. 실시양태에서, R^4 는 O 이다. 실시양태에서, R^4 는 S 이다. 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 NH 이다. 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 O 이다. 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 S 이다. 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 NR^8 이다.

[0226]

실시양태에서, L^2 는 결합이다. 실시양태에서, L^2 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 실시양태에서, L^2 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 헤테로알킬렌이다. 실시양태에서, L^2 는 $L^{2A}-L^{2B}-L^{2C}$ 이고 L^{2A} 는 치환 또는 비치환된 페닐에 결합되며, 이는 R^5 로 치환될 수 있다. L^{2A} 는 결합, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이다. L^{2B} 는 결합 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. L^{2C} 는 결합, $-O-$, 또는 $-NH-$ 이다. 실시양태에서, L^2 는 결합이다. 실시양태에서, L^{2A} 는 $-O-$ 이다. 실시양태에서, L^{2A} 는 $-S-$ 이다. 실시양태에서, L^{2A} 는 $-NH-$ 이다. 실시양태에서, L^{2A} 는 $-S(O)-$ 이다. 실시양태에서, L^{2A} 는 $-S(O)_2-$ 이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 결합이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 비치환된 C_1-C_5 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 비치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 비치환된 C_1-C_3 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 치환된 C_1-C_5 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 치환된 C_1-C_5 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2B} 는 $-CF_3$ 으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{2C} 는 결합이다. 실시양태에서, L^{2C} 는 $-O-$ 이다. 실시양태에서, L^{2C} 는 $-NH-$ 이다. 실시양태에서, L^{2A} 는 결합이고; L^{2B} 는 비치환된 메틸렌이고; L^{2C} 는 $-O-$ 이다.

[0227]

실시양태에서, L^3 는 결합이다. 실시양태에서, L^3 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 실시양태에서, L^3 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 헤테로알킬렌이다. 실시양태에서, L^3 는 $L^{3A}-L^{3B}-L^{3C}$ 이고 L^{3A} 는 치환 또는 비치환된 페닐에 결합되며, 이는 R^5 로 치환될 수 있다. L^{3A} 는 결합, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이다. L^{3B} 는 결합 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. L^{3C} 는 결합, $-O-$, 또는 $-NH-$ 이다. 실시양태에서, L^3 는 결합이다. 실시양태에서, L^{3A} 는 $-O-$ 이다. 실시양태에서, L^{3A} 는 $-S-$ 이다. 실시양태에서, L^{3A} 는 $-NH-$ 이다. 실시양태에서, L^{3A} 는 $-S(O)-$ 이다. 실시양태에서, L^{3A} 는 $-S(O)_2-$ 이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 결합이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 비치환된 C_1-C_5 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 비치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 비치환된 C_1-C_3 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 치환된 C_1-C_5

알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 치환된 C_1-C_5 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3B} 는 $-CF_3$ 으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 실시양태에서, L^{3C} 는 결합이다. 실시양태에서, L^{3C} 는 $-O-$ 이다. 실시양태에서, L^{3C} 는 $-NH-$ 이다. 실시양태에서, L^{3A} 는 결합이고; L^{3B} 는 비치환된 메틸렌이고; L^{3C} 는 $-O-$ 이다.

[0228] 실시양태에서, 기호 z^2 는 0이다. 실시양태에서, 기호 z^2 는 1이다. 실시양태에서, 기호 z^4 는 0이다. 실시양태에서, 기호 z^4 는 1이다. 실시양태에서, 기호 z^2 및 z^4 는 0이다. 실시양태에서, 기호 z^2 및 z^4 는 1이다. 실시양태에서, 기호 z^5 는 0이다. 실시양태에서, 기호 z^5 는 1이다. 실시양태에서, 기호 z^5 는 2이다. 실시양태에서, 기호 z^5 는 3이다. 실시양태에서, 기호 z^5 는 4이다. 실시양태에서, 기호 z^6 는 0이다. 실시양태에서, 기호 z^6 는 1이다. 실시양태에서, 기호 z^6 는 2이다. 실시양태에서, 기호 z^6 는 3이다. 실시양태에서, 기호 z^6 는 4이다.

[0229] 통상의 기술자는 화학식 (III)에 따른 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한 염이 제조될 수 있음을 인지할 것이다. 사실상, 본 발명의 특정 실시양태에서, 화학식 (III)에 따른 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한 염은 각각의 유리 또는 비염화 화합물에 비해 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로 화학식 (III)에 따른 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한 염에 관한 것이다.

[0230] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조된다.

[0231] 본원에 사용된 바와 같이, 거울상이성질체가 미지의 절대 화학을 갖는 거울상이성질체적으로 풍부한 형태로 단리되는 경우, 그들은 이들 각각의 키랄 HPLC 체류 시간에 기초하여 거울상이성질체 1 또는 거울상이성질체 2로서 할당된다. 일반적으로 실시예 11 및 12에 대한 조건에 따른 크로마토그래피에 의한 정제 조건의 주어진 세트에 대해, 먼저 용리되는 거울상이성질체는 "거울상이성질체 1"로서 할당되고 보다 느리게 용리되는 거울상이성질체는 "거울상이성질체 2"로서 할당된다.

[0232] 전형적으로, 본 발명의 염은 제약상 허용되는 염이다. 용어 "제약상 허용되는 염" 내에 포괄되는 염은 본 발명의 화합물의 비-독성 염을 지칭한다.

[0233] 대표적인 제약상 허용되는 산 부가염은 4-아세트아미도벤조에이트, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 벤조에이트, 비스페이트, 비타르트레이트, 부티레이트, 에데트산칼슘, 캄포레이트, 캄포르술포네이트 (캄실레이트), 카프레이트 (테카노에이트), 카프로에이트 (헥사노에이트), 카프릴레이트 (옥타노에이트), 신나메이트, 시트레이트, 시클라메이트, 디글루코네이트, 2,5-디히드록시벤조에이트, 디숙시네이트, 도데실술포에이트 (에스톨레이트), 에데테이트 (에틸렌디아민테트라아세테이트), 에스톨레이트 (라우릴 술포에이트), 에탄-1,2-디술포네이트 (에디실레이트), 에탄술포네이트 (에실레이트), 포르메이트, 푸마레이트, 갈락타레이트 (뮤케이트), 겐티세이트 (2,5-디히드록시벤조에이트), 글루코헵토네이트 (글루셉테이트), 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스포레이트, 글리콜레이트, 헥실레조르시네이트, 히푸레이트, 히드라바민 (N,N'-디(데히드로아비에틸)-에틸렌디아민), 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 히드록시나프토에이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 메틸술포에이트, 뮤케이트, 나프탈렌-1,5-디술포네이트 (나프디실레이트), 나프탈렌-2-술포네이트 (나프실레이트), 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 팔미테이트, p-아미노벤젠술포네이트, p-아미노살리실레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 펙티네이트, 퍼술포에이트, 페닐아세테이트, 페닐에틸바르비투레이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트), 피로글루타메이트, 피루베이트, 살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술파메이트, 술포에이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트 (8-클로로테오필리네이트), 티오시아네이트, 트리에티오다이드, 운데카노에이트, 운데실레이트 및 발레레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0234] 대표적인 제약상 허용되는 염기 부가염은 알루미늄, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올 (TRIS, 트로메타민), 아르기닌, 베네탄 (N-벤질페네탄아민), 벤자민 (N,N'-디벤질에틸렌디아민), 비스-(2-히드록시에틸)아민, 비스무트, 칼슘, 클로로프로카인, 콜린, 클레미졸 (1-p 클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸벤즈이미다졸), 시클로헥살아민, 디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 디에틸트리아민, 디메틸아민, 디메틸에탄올아민, 도파민, 에탄

올아민, 에틸렌디아민, L-히스티딘, 철, 이소퀴놀린, 레피딘, 리튬, 리신, 마그네슘, 메글루민 (N-메틸글루카민), 피페라진, 피페리딘, 칼륨, 프로카인, 퀴닌, 퀴놀린, 나트륨, 스트론튬, t-부틸아민 및 아연을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0235] 화학식 (III)에 따른 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 (키랄 중심으로도 지칭됨)을 함유할 수 있고, 따라서 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 다른 입체이성질체 형태, 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 키랄 중심, 예컨대 키랄 탄소 원자는 치환기 예컨대 알킬 기에 존재할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물 또는 본원에 예시된 임의의 화학 구조에 존재하는 키랄 중심의 입체화학이 명시되지 않은 경우, 구조는 모든 개별 입체이성질체 및 그의 모든 혼합물을 포괄하는 것으로 의도된다. 따라서, 1개 이상의 키랄 중심을 함유하는 화학식 (III)에 따른 화합물은 라세미 혼합물, 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 풍부한 혼합물로서, 또는 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 개별 입체이성질체로서 사용될 수 있다.

[0236] 화학식 (III)에 따른 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고 화학식 (III) 및 하기에 인용된 것과 동일한 동위원소 표지된 화합물을 함유할 수 있다. 이러한 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 아이오딘, 및 염소의 동위원소, 예컨대 2H , 3H , 11C , 13C , 14C , 15N , 17O , 18O , 31P , 32P , 35S , 18F , 36Cl , 123I 및 125I 를 포함한다.

[0237] 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소 예컨대 3H 또는 14C 가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉 3H , 및 탄소-14, 즉 14C 동위원소는 제조의 용이성 및 검출감도에 있어서 특히 바람직하다. 11C 및 18F 동위원소는 PET (양전자 방출 단층촬영)에 특히 유용하고, 125I 동위원소는 SPECT (단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영)에 특히 유용하며, 둘 다 뇌 영상화에 유용하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소 예컨대 중수소, 즉 2H 로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로부터 생성되는 특성의 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 화합물은, 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 용이하게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다.

[0238] 화학식 (III)에 따른 화합물은 또한 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 화학식 (III), 또는 본원에 예시된 임의의 화학 구조에 존재하는 기하학적 비대칭 중심의 입체화학이 명시되지 않은 경우, 구조는 트랜스 (E) 기하 이성질체, 시스 (Z) 기하 이성질체, 및 그의 모든 혼합물을 포괄하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태는 또한, 이러한 호변이성질체가 동등하게 존재하는지 또는 하나의 형태가 우세하게 존재하는지에 관계없이, 화학식 (III)에 포함된다.

[0239] 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한 염은 고체 또는 액체 형태로 존재할 수 있다. 고체 상태에서, 본 발명의 화합물은 결정질 또는 비결정질 형태, 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 결정질 형태인 본 발명의 화합물에 대해, 통상의 기술자는 결정화 동안 결정질 격자 내로 용매 분자가 혼입된 제약상 허용되는 용매화물이 형성될 수 있음을 인지할 것이다. 물이 결정질 격자 내로 혼입된 용매인 용매화물은 전형적으로 "수화물"로 지칭된다. 수화물은 화학량론적 수화물뿐만 아니라 가변량의 물을 함유하는 조성물을 포함한다.

[0240] 통상의 기술자는 추가로 결정질 형태로 존재하는 화학식 (III)의 특정 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한 염 (그의 다양한 용매화물 포함)이 다형성 (즉, 상이한 결정질 구조로 발생하는 능력)을 나타낼 수 있다는 것을 인지할 것이다. 이들 상이한 결정질 형태는 전형적으로 "다형체"로 알려져 있다. 다형체는 동일한 화학적 조성을 갖지만 패킹, 기하학적 배열, 및 결정질 고체 상태의 다른 서술적 특성에 있어서 상이하다. 따라서, 다형체는 상이한 물리적 특성 예컨대 형상, 밀도, 경도, 변형성, 안정성 및 용해 특성을 가질 수 있다. 다형체는 전형적으로 상이한 용점, IR 스펙트럼 및 X선 분말 회절 패턴을 나타내며, 이는 확인에 사용될 수 있다. 통상의 기술자는, 예를 들어 화합물을 제조하는 데 사용되는 반응 조건 또는 시약을 변화시키거나 조정함으로써 상이한 다형체가 제조될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 예를 들어, 온도, 압력 또는 용매에서의 변화는 다형체를 생성할 수 있다. 또한, 1종의 다형체는 특정 조건 하에 또 다른 다형체로 자발적으로 전환될 수 있다.

[0241] 각각의 변수의 측면은 각각의 변수에 대해 개별적으로 상기에 일반적으로 열거되어 있지만, 본 발명은 화학식 (III)의 여러 또는 각각의 측면이 상기에 열거된 측면 각각으로부터 선택되는 그러한 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 각각의 변수에 대한 측면의 모든 조합을 포함하는 것으로 의도된다.

[0242] 정의

- [0243] "알킬" 및 "알킬렌", 및 그의 파생어는 명시된 개수의 "구성원 원자"를 갖는 탄화수소쇄를 지칭한다. 알킬은 1가이고 알킬렌은 2가이다. 예를 들어, C_1-C_6 알킬은 1 내지 6개의 구성원 원자를 갖는 알킬기를 지칭한다. 알킬기는 포화, 불포화, 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 대표적인 분지형 알킬기는 1, 2 또는 3개의 분지를 갖는다. 알킬 및 알킬렌은 메틸, 에틸, 에틸렌, 프로필 (n-프로필 및 이소프로필), 부텐, 부틸 (n-부틸, 이소부틸, 및 t-부틸), 펜틸, 및 헥실을 포함한다.
- [0244] 한 실시양태에서, "알킬" 및 "알킬렌"은 추가로 탄소쇄 내의 시클로알킬, 예를 들어 $-CH_3$ 시클로프로판-을 포함한다.
- [0245] "알콕시"는 -O-알킬기를 지칭하며, 여기서 "알킬"은 본원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, C_1-C_4 알콕시는 1 내지 4개의 구성원 원자를 갖는 알콕시기를 지칭한다. 대표적인 분지형 알콕시기는 1, 2 또는 3개의 분지를 갖는다. 이러한 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 및 부톡시를 포함한다.
- [0246] "아릴"은 방향족 탄화수소 고리를 지칭한다. 아릴기는 총 5 내지 14개의 고리 구성원 원자를 갖는 모노시클릭, 비시클릭, 및 트리시클릭 고리계이며, 여기서 적어도 1개의 고리계는 방향족이고 여기서 계 내의 각각의 고리는 3 내지 7개의 구성원 원자를 함유하고, 예컨대 페닐, 나프탈렌, 테트라히드로나프탈렌 및 비페닐이다. 적합하게는 아릴은 페닐이다.
- [0247] "시클로알킬"은, 달리 정의되지 않는 한, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화 비방향족 탄화수소 고리를 지칭한다. 시클로알킬기는 모노시클릭 고리계이다. 예를 들어, C_3-C_7 시클로알킬은 3 내지 7개의 구성원 원자를 갖는 시클로알킬기를 지칭한다. 본원에 사용된 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 및 시클로헵틸을 포함한다.
- [0248] "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭한다.
- [0249] "헤테로아릴"은 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 4 내지 8개 구성원 고리를 지칭하며, 단 탄소 원자의 수가 3개인 경우, 방향족 고리는 적어도 2개의 헤테로원자를 함유하거나, 또는 1개 이상의 고리, 예컨대 헤테로아릴 고리, 아릴 고리, 헤테로시클릭 고리, 시클로알킬 고리에 융합된 이러한 방향족 고리를 지칭한다. 1개 초과인 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴기는 상이한 헤테로원자를 함유할 수 있다. 헤테로아릴은 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조피라지닐, 벤조트리아졸릴, 벤조트리아지닐, 벤조[1,4]디옥사닐, 벤조푸라닐, 9H-a-카르볼리닐, 신놀리닐, 푸라닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 옥사졸릴, 옥사티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 프탈라지닐, 피리디닐, 피롤릴, 퓨리닐, 프테리디닐, 페나지닐, 피라졸로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 피롤리지닐, 피리미디닐, 이소티아졸릴, 푸라자닐, 피리미디닐, 테트라지닐, 이속사졸릴, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 티에닐, 티오펜릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸로피리미디닐, 트리아졸로피리디닐, 테트라졸릴, 티아졸릴 및 티아졸리디닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합하게는 헤테로아릴은 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 및 티에닐로부터 선택된다. 적합하게는 헤테로아릴은 피리딘기 또는 이미다졸릴기이다. 적합하게는 헤테로아릴은 피리디닐이다.
- [0250] "헤테로시클로알킬"은 4 내지 12개의 구성원 원자를 함유하는 포화 또는 불포화 비-방향족 고리를 지칭하며, 그중 1 내지 11개는 탄소 원자이고 1 내지 6개는 헤테로원자이다. 1개 초과인 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클로알킬기는 상이한 헤테로원자를 함유할 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 아릴 고리 또는 3 내지 6개의 구성원 원자를 갖는 헤테로아릴 고리에 융합된 모노시클릭 고리 또는 모노시클릭 고리계이다. 헤테로시클로알킬은 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 피라닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티에닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 옥세타닐, 티아졸리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-옥사티올라닐, 1,3-옥사티아닐, 1,3-디티아닐, 1,3-옥사졸리딘-2-온, 헥사히드로-1H-아제핀, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로-피리디닐 및 아제티디닐을 포함한다. 적합하게는, "헤테로시클로알킬"은 피페리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란 및 피롤리딘을 포함한다.
- [0251] "헤테로원자"는 질소, 황 또는 산소 원자를 지칭한다.
- [0252] "헤테로알킬" 및 "헤테로알킬렌"은 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합하여, 달리 언급되지 않는 한, 적어도 1개의 탄소 원자 및 O, N, P, Si, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자 (여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있음)를 포함한, 비-시클릭 안정한

직쇄 또는 분지쇄, 또는 그의 조합을 의미한다. 헤테로알킬은 1가이고 헤테로알킬렌은 2가이다. 헤테로알킬 및 헤테로알킬렌 기는 또 다른 치환기와 함께 헤테로시클로알킬 기를 형성할 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P, S, 및 Si는 헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌 기의 임의의 내부 위치 또는 알킬 기가 분자의 나머지 부분에 부착되어 있는 위치에 위치할 수 있다. 예는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, 및 $-\text{CN}$ 을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예는 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, 및 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 과 같이, 최대 2 또는 3개의 헤테로원자가 연속될 수 있다.

- [0253] 본원에 사용된 "치환된"은, 달리 정의되지 않는 한, 대상 화학적 모이어티가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 9개의 치환기, 적합하게는 1 내지 5개의 치환기를 갖는 것을 의미한다:
- [0254] 플루오로,
- [0255] 클로로,
- [0256] 브로모,
- [0257] 아이오도,
- [0258] C_{1-6} 알킬,
- [0259] 플루오로, 옥소, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0260] $-\text{OC}_{1-6}$ 알킬,
- [0261] 플루오로, 옥소, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 $-\text{OC}_{1-6}$ 알킬,
- [0262] 메르캅토,
- [0263] $-\text{SR}^x$,
- [0264] 여기서 R^x 는 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0265] $-\text{S}(\text{O})\text{R}^x$,
- [0266] 여기서 R^x 는 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0267] $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$,
- [0268] $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^x$,
- [0269] 여기서 R^x 는 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0270] 옥소,
- [0271] 히드록시,

- [0272] 아미노,
- [0273] -NHR^x ,
- [0274] 여기서 R^x 는 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, -OH , -COOH , -NH_2 , 및 -CN 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0275] $\text{-NR}^{x1}\text{R}^{x2}$,
- [0276] 여기서 R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, -OH , -COOH , -NH_2 , 및 -CN 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0277] 구아니디노,
- [0278] -C(O)OH ,
- [0279] -C(O)OR^x ,
- [0280] 여기서 R^x 는 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, -OH , -COOH , -NH_2 , 및 -CN 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0281] -C(O)NH_2 ,
- [0282] -C(O)NHR^x ,
- [0283] 여기서 R^x 는 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, -OH , -COOH , -NH_2 , 및 -CN 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0284] $\text{-C(O)NR}^{x1}\text{R}^{x2}$,
- [0285] 여기서 R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, -OH , -COOH , -NH_2 , 및 -CN 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0286] $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$,
- [0287] $\text{-S(O)}_2\text{NHR}^x$,
- [0288] 여기서 R^x 는 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, -OH , -COOH , -NH_2 , 및 -CN 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0289] $\text{-S(O)}_2\text{NR}^{x1}\text{R}^{x2}$,
- [0290] 여기서 R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, -OH , -COOH , -NH_2 , 및 -CN 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0291] $\text{-NHS(O)}_2\text{H}$,
- [0292] $\text{-NHS(O)}_2\text{R}^x$,
- [0293] 여기서 R^x 는 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, -OH , -COOH , -NH_2 , 및 -CN 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,

- [0294] $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$,
- [0295] $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^x$,
- [0296] 여기서 R^x 는 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0297] $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$,
- [0298] $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^x$,
- [0299] 여기서 R^x 는 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0300] $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{x1-x2}$,
- [0301] 여기서 R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 및 플루오로, 옥소, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,
- [0302] 니트로, 및
- [0303] 시아노.
- [0304] 적합하게는 "치환된"은 대상 화학적 모이어티가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환기를 갖는 것을 의미한다:
- [0305] 플루오로,
- [0306] 클로로,
- [0307] 브로모,
- [0308] 아이오도,
- [0309] C_{1-4} 알킬,
- [0310] 플루오로, 옥소, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬,
- [0311] $-\text{OC}_{1-4}$ 알킬,
- [0312] 플루오로, 옥소, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 $-\text{OC}_{1-4}$ 알킬,
- [0313] $-\text{SH}$,
- [0314] $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$,
- [0315] 옥소,
- [0316] 히드록시,
- [0317] 아미노,
- [0318] $-\text{NHR}^x$,
- [0319] 여기서 R^x 는 C_{1-4} 알킬, 및 플루오로에 의해 1 내지 4회 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택됨,

- [0320] $-NR^{x1}R^{x2}$,
- [0321] 여기서 R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각 독립적으로 C₁₋₄알킬, 및 플루오로에 의해 1 내지 4회 치환된 C₁₋₄알킬로부터 선택됨,
- [0322] 구아니디노,
- [0323] $-C(O)OH$,
- [0324] $-C(O)OR^x$,
- [0325] 여기서 R^x 는 C₁₋₄알킬, 및 플루오로에 의해 1 내지 4회 치환된 C₁₋₄알킬로부터 선택됨,
- [0326] $-C(O)NH_2$,
- [0327] $-C(O)NHR^x$,
- [0328] 여기서 R^x 는 C₁₋₄알킬, 및 플루오로에 의해 1 내지 4회 치환된 C₁₋₄알킬로부터 선택됨,
- [0329] $-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,
- [0330] 여기서 R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각 독립적으로 C₁₋₄알킬, 및 플루오로에 의해 1 내지 4회 치환된 C₁₋₄알킬로부터 선택됨,
- [0331] $-S(O)_2NH_2$,
- [0332] $-NHS(O)_2H$,
- [0333] $-NHC(O)H$,
- [0334] $-NHC(O)NH_2$,
- [0335] 니트로, 및
- [0336] 시아노.
- [0337] 본원에 사용된, 이들 과정, 반응식 및 실시예에 사용된 기호 및 규정은 현대 과학 문헌, 예를 들어 문헌 [the Journal of the American Chemical Society 또는 the Journal of Biological Chemistry]에 사용된 것들과 일치한다. 달리 나타내지 않는 한, 표준 단일-문자 또는 3-문자 약어는 일반적으로, L-배위인 것으로 추정되는 아미노산 잔기를 지정하는 데 사용된다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 출발 물질은 상업적 공급업체로부터 입수되고, 추가 정제 없이 사용되었다. 구체적으로, 하기 약어가 실시예에서 및 명세서 전반에 걸쳐 사용될 수 있다:
- [0338] Ac (아세틸);
- [0339] Ac₂O (아세트산 무수물);
- [0340] ACN (아세토니트릴);
- [0341] AIBN (아조비스(이소부티로니트릴));
- [0342] BINAP (2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸);
- [0343] BMS (보란 - 디메틸 술피드 착물);
- [0344] Bn (벤질);
- [0345] Boc (tert-부톡시카르보닐);
- [0346] Boc₂O (디-tert-부틸 디카르보네이트);
- [0347] BOP (벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트);

- [0348] CAN (질산세륨암모늄);
- [0349] Cbz (벤질옥시카르보닐);
- [0350] CSI (클로로술포닐 이소시아네이트);
- [0351] CSF (플루오린화세슘);
- [0352] DABCO (1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄);
- [0353] DAST (디에틸아미노)황 트리플루오라이드);
- [0354] DBU (1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데스-7-엔);
- [0355] DCC (디시클로헥실 카르보디이미드);
- [0356] DCE (1,2-디클로로에탄);
- [0357] DCM (디클로로메탄);
- [0358] DDQ (2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논);
- [0359] ATP (아데노신 트리포스페이트);
- [0360] 비스-피나콜레이토디보론 (4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란);
- [0361] BSA (소 혈청 알부민);
- [0362] C18 (HPLC 고정상에서 규소 상의 18-탄소 알킬 기를 지칭함)
- [0363] CH₃CN (아세토니트릴);
- [0364] Cy (시클로헥실);
- [0365] DCM (디클로로메탄);
- [0366] DIPEA (휘니그 염기, N-에틸-N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민);
- [0367] 디옥산 (1,4-디옥산);
- [0368] DMAP (4-디메틸아미노피리딘);
- [0369] DME (1,2-디메톡시에탄);
- [0370] DMEDA (N,N'-디메틸에틸렌디아민);
- [0371] DMF (N,N-디메틸포름아미드);
- [0372] DMSO (디메틸설폭사이드);
- [0373] DPPA (디페닐 포스포릴 아지드);
- [0374] EDC (N-(3-디메틸아미노프로필)-N'에틸카르보디이미드);
- [0375] EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산);
- [0376] EtOAc (에틸 아세테이트);
- [0377] EtOH (에탄올);
- [0378] Et₂O (디에틸 에테르);
- [0379] HEPES (4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진 에탄 술포산);
- [0380] HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트);
- [0381] HOAt (1-히드록시-7-아자벤조트리아졸);
- [0382] HOBt (1-히드록시벤조트리아졸);

- [0383] HOAc (아세트산);
- [0384] HPLC (고압 액체 크로마토그래피);
- [0385] HMDS (헥사메틸디실라지드);
- [0386] 휘니그 염기 (N,N-디이소프로필에틸아민);
- [0387] IPA (이소프로필 알콜);
- [0388] 인돌린 (2,3-디히드로-1H-인돌);
- [0389] KHMS (포타슘 헥사메틸디실라지드);
- [0390] LAH (수소화알루미늄리튬);
- [0391] LDA (리튬 디이소프로필아미드);
- [0392] LHMS (리튬 헥사메틸디실라지드);
- [0393] MeOH (메탄올);
- [0394] MTBE (메틸 tert-부틸 에테르);
- [0395] mCPBA (m-클로로퍼벤조산);
- [0396] NaHMS (소듐 헥사메틸디실라지드);
- [0397] NBS (N-브로모숙신이미드);
- [0398] PE (석유 에테르);
- [0399] Pd₂(dba)₃ (트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0));
- [0400] Pd(dppf)Cl₂.DCM 착물 ([1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II). 디클로로메탄 착물);
- [0401] PyBOP (벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트);
- [0402] PyBrOP (브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트);
- [0403] RPHPLC (역상 고압 액체 크로마토그래피);
- [0404] RT (실온);
- [0405] Sat. (포화);
- [0406] SFC (초임계 유체 크로마토그래피);
- [0407] SGC (실리카 겔 크로마토그래피);
- [0408] SM (출발 물질);
- [0409] TLC (박층 크로마토그래피);
- [0410] TEA (트리에틸아민);
- [0411] TEMPO (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실, 자유 라디칼);
- [0412] TFA (트리플루오로아세트산); 및
- [0413] THF (테트라히드로푸란).
- [0414] 에테르에 대한 모든 언급은 디에틸 에테르에 대한 것이고, 염수는 NaCl의 포화 수용액을 지칭한다.
- [0415] 사용 방법
- [0416] 화학식 (III)에 따른 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 ATF4 경로의 억제제이다. ATF4 경로의 억제제인 화합물은 하기 ATF4 세포 기반 검정에서 활성을 나타냄으로써 용이하게 확인된다. 이들 화합물은 기저 병리상태가 eIF2알파 경로의 조절에 기인하는 상태, 예를 들어, 신경변성 장애, 암, 심혈관 및 대사 질환 (그러나 이에

제한되지 않음)의 치료에 잠재적으로 유용하다. 따라서, 또 다른 측면에서 본 발명은 이러한 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0417] 통합 스트레스 반응 (ISR)은 번역 개시 인자 eIF2 α 의 인산화에서 수렴하여 세포 내 전체 번역을 감소시키는 세포 스트레스 반응 경로의 콜렉션이다. 포유동물 세포는 동일한 잔기 (세린 51)에서 이 개시 인자를 인산화시키는 4종의 eIF2 α 키나제를 갖는다; PERK는 내형질 세망 (ER)에서의 언폴딩된 단백질의 축적에 의해 활성화되고, GCN2는 아미노산 고갈에 의해 활성화되고, PKR은 바이러스 감염에 의해 및 HRI는 헴 결핍에 의해 활성화된다. 이들 키나제의 활성화는 벌크 단백질 합성을 감소시키지만 그것은 또한 uORF를 함유하는 특정 mRNA의 발현을 증가시킨다. 이들 mRNA의 2가지 예는 전사 인자 ATF4 및 아포토시스촉진 유전자 CHOP이다. 스트레스 시의 eIF2 α 의 인산화 및 수반되는 단백질 번역 감소는 둘 다 세포 상황 및 스트레스의 지속기간 및 중증도에 따라 세포 보호적 및 세포독성 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 통합 스트레스 반응-연관 질환은 통합 스트레스 반응에서의 증가된 활성 (예를 들어, 대조군 예컨대 질환을 갖지 않는 대상체와 비교하여, eIF2 α 키나제에 의한 eIF2 α 의 증가된 인산화)를 특징으로 하는 질환이다. eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환은 대조군 예컨대 질환을 갖지 않는 대상체와 비교하여, eIF2 α 의 인산화에서의 증가를 특징으로 하는 질환이다.

[0418] PERK의 활성화는 ER 스트레스 및 저산소 상태 시에 발생하고, 번역에 대한 그의 활성화 및 효과는 종양 세포에 대해 세포보호적인 것으로 밝혀졌다 [17]. 종양 미세환경에서의 저산소증에 대한 적응은 생존 및 전이 잠재력에 결정적이다. PERK는 또한 산화성 DNA 손상 및 사멸을 제한함으로써 암 증식을 촉진하는 것으로 밝혀졌다 [18,19]. 더욱이, 새로 확인된 PERK 억제제는 인간 체장 종양 이종이식편 모델에서 항종양 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다 [20]. 본원에 개시된 화합물은 ER-스트레스에 적용된 세포의 생존율을 감소시킨다. 따라서, 본원에 개시된 화합물에 의한 PERK 분지의 약리학적 및 급성 억제는 세포 적합도를 감소시킨다. 종양 성장 동안, 스트레스 시에 eIF2 α 인산화의 세포보호적 효과를 차단하는 본원에 개시된 화합물은 강력한 항증식제인 것으로 입증될 수 있다.

[0419] 특정 스트레스 조건 하에 여러 eIF2 α 키나제가 동시에 활성화될 수 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 종양 성장 동안, 영양소의 결여 및 저산소 상태는 둘 다 GCN2 및 PERK를 활성화시키는 것으로 알려져 있다. PERK와 같이, GCN2 및 그의 공통 표적인 ATF4는 세포보호적 역할을 하는 것으로 제안되었다 [21]. 키나제 둘 다에 의해 신호전달을 차단함으로써, 본원에 개시된 화합물은 종양의 성장 동안 직면하는 낮은 영양소 및 산소 수준의 효과로부터 암 세포를 보호하는 ISR의 능력을 우회할 수 있다.

[0420] 지속된 ER 스트레스는 아포토시스촉진 분자인 CHOP의 축적으로 이어진다. 프리온 마우스 모델에서, eIF2 α 의 포스파타제의 과다발현은 프리온-감염된 마우스의 생존을 증가시킨 반면 지속된 eIF2 α 인산화는 생존을 감소시켰다 [22]. 프리온 질환 동안의 단백질 번역 속도의 회복은 시냅스 결손 및 뉴런 손실을 구출하는 것으로 밝혀졌다. 세포를 eIF2 α 인산화에 비감수성하게 하는 본원에 개시된 화합물은 단백질 번역을 지속시킨다. 본원에 개시된 화합물은 지속된 eIF2 α 인산화의 유해 효과를 차단함으로써 프리온 질환에서 뉴런 세포 사멸의 강력한 억제제인 것으로 입증될 수 있었다. 여러 신경변성 질환 (예를 들어 알츠하이머병 (AD) 및 파킨슨병 (PD))에서의 UPR 상의 단백질 미스폴딩 및 활성화의 유병률을 고려할 때, PERK-eIF2 α 분지의 조작은 이들 장애의 스펙트럼에 걸쳐 시냅스 부전 및 뉴런 사멸을 예방할 수 있었다.

[0421] 상승된 eIF2 α 인산화와 연관된 조직-특이적 병리상태의 또 다른 예는 치명적 뇌 장애, 소멸 백질 질환 (VWM) 또는 CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조 (CACH)이다. 이 질환은 번역에서 eIF2 기능을 위해 필요한 GTP 교환 인자인 eIF2B에서의 돌연변이와 연관되어 있다 [23]. eIF2 α 인산화는 eIF2B의 활성을 억제하고, 이러한 교환 인자에서 그의 교환 활성을 감소시키는 돌연변이는 eIF2 α 인산화의 효과를 악화시킨다. CACH 돌연변이의 심각한 결과는, 특히 수초-생산 펩티도세포와 관련되므로, UPR 과다활성화의 위험성을 나타낸다. eIF2 α 인산화를 통해 신호전달을 차단하는 소분자, 예컨대 본원에 개시된 화합물은 VWM에서의 그의 과다활성화의 유해 효과를 감소시킬 수 있다.

[0422] 또 다른 측면에서 환자에서 장기 기억을 개선시키는 방법이 제공되며, 방법은 치료 유효량의 화학식 (III)의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 실시양태에서, 환자는 인간이다. 실시양태에서, 환자는 포유동물이다.

[0423] 실시양태에서, 본원에 제시된 화합물은 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물로서 제공된다. 방법의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제2 작용제 (예를 들어 치료제)와 공-투여된다. 방법의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제2 작용제 (예를 들어 치료제)와 공-투여되며, 이는 치료 유효량으로 투여된다. 실시양태에서, 제2 작용제는 기억을 개선시키기 위한 작용제이다.

- [0424] 장기 기억 (LTM)의 유도는 감소된 eIF2 α 인산화에 의해 용이해지고, 증가된 eIF2 α 인산화에 의해 손상되는 것으로 밝혀졌다. 데이터는 생리학적 조건 하에, eIF2 α 인산화의 감소가 기억 형성에 요구되는 장기 시냅스 변화를 위한 결정적인 단계를 구성한다는 개념을 강하게 지지하고, ATF4는 이들 과정의 중요한 조절자인 것으로 밝혀졌다 [24] [25] [26]. 상이한 eIF2 α 키나제의 학습에의 기여가 무엇인지 또는 각각 뇌의 상이한 부분에서 차별적 역할을 하는지는 알려져 있지 않다. 뇌에서의 eIF2 α 의 인산화를 담당하는 eIF2 α 키나제/들에 관계없이, 번역 및 ATF4 생산을 차단하는 본원에 개시된 화합물은 그들을 기억에 대한 이러한 인산화 사건의 영향을 차단하기에 이상적인 분자로 만든다. 본원에 개시된 화합물을 사용한 약리학적 치료는 공간 기억을 증가시키고, 청각 및 상황별 공포 조건화를 증진시킨다.
- [0425] 번역의 조절제, 예컨대 화학식 (III)의 화합물은 기억 상실과 연관된 인간 장애 예컨대 알츠하이머병에서, 및 뉴런에서 UPR을 활성화함으로써 기억 강화에 부정적 영향을 미칠 수 있는 다른 신경계 장애 예컨대 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증 및 프리온 질환에서 기억을 개선시키는 치료제로서의 역할을 할 수 있었다. 또한, 복합체 완전성을 파괴하는 eIF2 γ 에서의 돌연변이는 지적 장애 (지적 장애 증후군 또는 ID)를 인간에서의 손상된 번역 개시에 연관시켰다 [27]. 따라서, 손상된 eIF2 기능을 갖는 2종의 질환, ID 및 VWM은 별개의 표현형을 나타내지만 둘 다 주로 뇌에 영향을 미치고 학습을 손상시킨다.
- [0426] 화학식 (III)의 화합물은 또한 단백질 생산 산출량을 증가시키는 것이 바람직한 용도, 예컨대 단백질 생산을 위한 시험관내 무세포 시스템에 유용하다. 시험관내 시스템은 번역 산출량을 감소시키는 eIF2 α 인산화의 기저 수준을 갖는다 [28,29]. 유사하게 하이브리도마에 의한 항체의 생산은 또한 본원에 개시된 화합물의 첨가에 의해 개선될 수 있다.
- [0427] 또 다른 측면에서 세포 또는 시험관내 발현 시스템의 단백질 발현을 증가시키는 방법이 제공되며, 방법은 유효량의 화학식 (III)의 화합물을 세포 또는 발현 시스템에 투여하는 것을 포함한다. 실시양태에서, 방법은 세포에 의해 단백질 발현을 증가시키는 방법이고, 유효량의 화학식 (III)의 화합물을 세포에 투여하는 것을 포함한다. 실시양태에서, 방법은 시험관내 단백질 발현 시스템에 의해 단백질 발현을 증가시키는 방법이고, 유효량의 화학식 (III)의 화합물을 시험관내 (예를 들어 무세포) 단백질 발현 시스템에 투여하는 것을 포함한다.
- [0428] 실시양태에서, 본원에 제시된 화합물은 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물로서 제공된다. 방법의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제2 작용제와 공-투여된다. 방법의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제2 작용제와 공-투여되며, 이는 치료 유효량으로 투여된다. 실시양태에서, 제2 작용제는 단백질 발현을 개선시키기 위한 작용제이다.
- [0429] 적합하게는, 본 발명은 염증성 유방암, 관 암종 및 소엽성 암종을 포함하는 유방암을 치료하거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0430] 적합하게는 본 발명은 결장암을 치료하거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0431] 적합하게는 본 발명은 인슐린종, 선암종, 관 선암종, 선편평상피 암종, 선방 세포 암종 및 글루카곤종을 포함하는 췌장암을 치료하거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0432] 적합하게는 본 발명은 전이성 흑색종을 포함하는 흑색종을 포함하는 피부암을 치료하거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0433] 적합하게는 본 발명은 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 편평 세포 암종, 선암종 및 대세포 암종을 포함하는 폐암을 치료하거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0434] 적합하게는 본 발명은 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나얀-조나나 증후군, 코우텐병, 레프미트-두크로스병, 윌름스 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 두경부암, 신장암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 선암종, 관 선암종, 선편평상피 암종, 선방 세포 암종, 글루카곤종, 인슐린종, 전립선암, 육종, 골육종, 골의 거대 세포 종양, 갑상선암, 림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상-세포 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종, 거핵모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거핵구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 적백혈병, 악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 외음부암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포성암, 위암, 비인두암, 협부암, 구강암, GIST (위장 기질 종양), 신경내분비암 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선

택되는 암을 치료하거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.

- [0435] 적합하게는 본 발명은 인간을 포함한 포유동물에서 전암성 증후군을 치료하거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 전암성 증후군은 자궁경부 상피내 신생물, 의미 불명의 모노클로날 감마글로불린병증 (MGUS), 골수이형성 증후군, 재생불량성 빈혈, 자궁경부 병변, 피부 모반 (전흑색종), 전립선 상피내 (관내) 신생물 (PIN), 관 상피내 암종 (DCIS), 결장 폴립 및 중증 간염 또는 간경변증으로부터 선택된다.
- [0436] 적합하게는 본 발명은 신경변성 질환/손상, 예컨대 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펔트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 진행성 핵상 마비, 근위축성 측삭 경화증, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 신경변성, 치매, 인지 장애, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 부정맥, 기관 이식에서 및 이식을 위한 기관의 수술에서 치료하거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0437] 적합하게는 본 발명은 기관 이식 동안 및 그 후에 및 이식을 위한 기관의 수술에서 기관 손상을 예방하는 방법에 관한 것이다. 기관 이식 동안 및 그 후에 기관 손상을 예방하는 방법은 화학식 (III)의 화합물의 생체내 투여를 포함할 것이다. 이식을 위한 기관의 수술 동안 기관 손상을 예방하는 방법은 화학식 (III)의 화합물을 수술 동안 기관을 수용하는 용액에 첨가하는 것을 포함할 것이다.
- [0438] 적합하게는 본 발명은 안구 질환/혈관신생을 치료하거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 안구 질환/혈관신생을 치료하거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 방법은 화학식 (III)의 화합물의 생체내 투여를 포함할 것이다. 본 발명에 따른 방법의 실시양태에서, 혈관 누출을 포함한 안구 질환의 장애는 임의의 폐쇄성 또는 염증성 망막 혈관 질환에 대한 부종 또는 신생혈관화, 예컨대 홍채혈관신생, 신생혈관 녹내장, 익상편, 혈관화 녹내장 여과포, 결막 유두종; 맥락막 신생혈관화, 예컨대 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 (AMD), 근시, 선행 포도막염, 외상, 또는 특발성; 황반 부종, 예컨대 수술후 황반 부종, 망막 및/또는 맥락막 염증을 포함한 포도막염에 속발성인 황반 부종, 당뇨병에 속발성인 황반 부종, 및 망막혈관 폐쇄성 질환 (즉, 분지 및 중심 망막 정맥 폐쇄)에 속발성인 황반 부종; 당뇨병으로 인한 망막 신생혈관화, 예컨대 망막 정맥 폐쇄, 포도막염, 경동맥 질환으로부터의 안구 허혈성 증후군, 안부 또는 망막 동맥 폐쇄, 겸상 적혈구 망막병증, 다른 허혈성 또는 폐쇄성 신생혈관성 망막병증, 미숙아 망막병증, 또는 일스병; 및 유전 장애, 예컨대 폰히펠-린다우 증후군일 수 있다.
- [0439] 일부 실시양태에서, 신생혈관성 연령-관련 황반 변성은 습성 연령-관련 황반 변성이다. 다른 실시양태에서, 신생혈관성 연령-관련 황반 변성은 건성 연령-관련 황반 변성이고, 환자는 습성 연령-관련 황반 변성이 발생할 증가된 위험이 있는 것을 특징으로 한다.
- [0440] 본 발명의 치료 방법은 유효량의 화학식 (III)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0441] 본 발명은 또한 의료 요법에, 및 특히 암, 전암성 증후군, 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펔트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 진행성 핵상 마비, 근위축성 측삭 경화증, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 신경변성, 치매, 인지 장애, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 기관 이식에서 및 부정맥을 위한 요법에 사용하기 위한 화학식 (III)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 또한 이식을 위한 기관의 수술 동안 기관 손상을 예방하는 데 사용하기 위한 화학식 (III)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 UPR의 활성화를 특징으로 하는 장애, 예컨대 암의 치료를 위한 의학의 제조에서의 화학식 (III)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0442] 본 발명의 치료 방법은 안전하고 유효한 양의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 그를 필요로 하는 포유동물, 적합하게는 인간에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0443] 상태와 관련하여 본원에 사용된 "치료하는" 및 그의 파생어는 (1) 상태 또는 상태의 생물학적 징후의 1종 이상을 호전시키거나 예방하는 것, (2) (a) 상태를 야기하거나 그의 원인이 되는 생물학적 캐스케이드에서의 1개 이상의 지점 또는 (b) 상태의 생물학적 징후 중 1종 이상을 방해하는 것, (3) 상태와 연관된 증상 또는 효과 중 1종 이상을 완화시키는 것, 또는 (4) 상태 또는 상태의 생물학적 징후 중 1종 이상의 진행을 늦추는 것을 의미한다.

- [0444] 용어 "치료하는" 및 그의 파생어는 치료 요법을 지칭한다. 치료 요법은 질환 또는 그의 진행의 증상을 완화시키거나 또는 그의 초기 징후를 치료하는 데 적절하다. 예방 요법은 대상체가 예를 들어 신경변성 질환의 강한 가족력을 갖는 경우에 적절하다. 예방 요법은, 대상체가 예를 들어 암의 강한 가족력을 갖는 경우 또는 달리 높은 암 발생 위험이 있는 것으로 간주되는 경우, 또는 대상체가 발암물질에 노출되었던 경우에 적절하다.
- [0445] 통상의 기술자는 "예방"이 절대 용어가 아님을 인지할 것이다. 의학에서, "예방"은 상태 또는 그의 생물학적 징후의 가능성 또는 중증도를 실질적으로 감소시키기 위한, 또는 이러한 상태 또는 그의 생물학적 징후의 발병을 지연시키기 위한 약물의 예방적 투여를 지칭하는 것으로 이해된다.
- [0446] 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 관련하여 본원에 사용된 "안전하고 유효한 양"은 환자의 상태를 치료하기에 충분하지만 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 (합리적인 이익/위험 비에서) 심각한 부작용을 피하기에 충분히 낮은 화합물의 양을 의미한다. 화합물의 안전하고 유효한 양은 선택된 특정한 투여 경로; 치료되는 상태; 치료되는 상태의 중증도; 치료되는 환자의 연령, 크기, 체중 및 신체 상태; 치료될 환자의 의료 병력; 치료 지속기간; 공동 요법의 성질; 목적하는 치료 효과; 및 기타 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 통상의 기술자에 의해 상용적으로 결정될 수 있다.
- [0447] 본원에 사용된 "환자" 및 그의 파생어는 인간 또는 다른 포유동물, 적합하게는 인간을 지칭한다.
- [0448] 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 전신 투여를 포함한 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 전신 투여는 경구 투여 및 비경구 투여를 포함한다. 비경구 투여는 경장, 경피 또는 흡입에 의한 것 이외의 투여 경로를 지칭하며, 전형적으로 주사 또는 주입에 의한다. 비경구 투여는 정맥내, 근육내 및 피하 주사 또는 주입을 포함한다.
- [0449] 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1회, 또는 다수의 용량이 주어진 시간 기간 동안 변화하는 시간 간격으로 투여되는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 1일에 1, 2, 3, 또는 4회 투여될 수 있다. 용량은 목적하는 치료 효과가 달성될 때까지 또는 목적하는 치료 효과를 유지하기 위해 무기한으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물에 적합한 투여 요법은 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있는 그러한 화합물의 약동학적 특성, 예컨대 흡수, 분포 및 반감기에 따라 달라진다. 또한, 이러한 요법이 투여되는 지속 기간을 포함한 본 발명의 화합물에 적합한 투여 요법은 치료되는 상태, 치료되는 상태의 중증도, 치료되는 환자의 연령 및 신체 상태, 치료될 환자의 의료 병력, 공동 요법의 성질, 목적하는 치료 효과, 및 통상의 기술자의 지식 및 경험 내의 기타 인자에 따라 달라진다. 적합한 투여 요법은 투여 요법에 대한 개별 환자의 반응을 고려하여 또는 시간 경과에 따라 개별 환자의 필요가 변하면서 조정을 필요로 할 수 있음이 이러한 통상의 기술자에 의해 추가로 이해될 것이다.
- [0450] 추가적으로, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 전구약물로서 투여될 수 있다. 본원에 사용된 본 발명의 화합물의 "전구약물"은 환자에게 투여 시, 결국 본 발명의 생체내 화합물을 유리시키는 화합물의 기능적 유도체이다. 전구약물로서의 본 발명의 화합물의 투여는 통상의 기술자가 하기 중 1가지 이상을 할 수 있게 할 수 있다: (a) 생체내 화합물의 개시를 변형시키는 것; (b) 생체내 화합물의 작용 지속기간을 변형시키는 것; (c) 생체내 화합물의 수송 또는 분포를 변형시키는 것; (d) 생체내 화합물의 용해도를 변형시키는 것; 및 (e) 화합물이 직면한 부작용 또는 다른 문제를 극복하는 것. -COOH 또는 -OH 기가 존재하는 경우에, 용해도 또는 가수분해 특징을 변형시키기 위해 제약상 허용되는 에스테르, 예를 들어 -COOH에 대해 메틸, 에틸 등, 및 -OH에 대해 아세테이트 말레이트 등, 및 관련 기술분야에 공지된 그러한 에스테르가 사용될 수 있다.
- [0451] 화학식 (III)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 암 또는 전암성 증후군의 치료에 유용한 것으로 알려져 있는 적어도 1종의 다른 활성제와 공-투여될 수 있다.
- [0452] 본원에 사용된 용어 "공-투여"는 본원에 기재된 바와 같은 ATF4 경로 억제 화합물, 및 화학요법 및 방사선 치료를 포함한 암의 치료에 유용한 것으로 알려져 있는 추가의 활성제 또는 활성제들의 동시 투여 또는 임의의 방식의 개별적 순차적 투여를 의미한다. 본원에 사용된 용어 추가의 활성제 또는 활성제들은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되는 경우에 유리한 특성을 입증하는 것으로 알려져 있거나 또는 그러한 특성이 입증된 임의의 화합물 또는 치료제를 포함한다. 바람직하게는, 투여가 동시가 아닌 경우, 화합물은 서로 근접하여 가까운 시간 내에 투여된다. 게다가, 화합물이 동일한 투여 형태로 투여되는지는 중요하지 않으며, 예를 들어 한 화합물은 주사에 의해 투여될 수 있고 또 다른 화합물은 경구로 투여될 수 있다.
- [0453] 전형적으로, 치료되는 감수성 종양에 대해 활성을 갖는 임의의 항신생물제는 본 발명에서 암의 치료에서 공-투여될 수 있다. 이러한 작용제의 예는 문헌 [Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and

S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers]에서 찾아볼 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 어느 작용제의 조합물이 약물 및 수반된 암의 특정한 특징에 기초하여 유용할 것인지 식별할 수 있을 것이다. 본 발명에 유용한 전형적인 항신생물제는 항미세관제 예컨대 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드; 백금 배위 착물; 알킬화제 예컨대 질소 머스타드, 옥사자포스포린, 알킬술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠; 항생제 예컨대 안트라시클린, 악티노마이신 및 블레오마이신; 토포이소머라제 II 억제제 예컨대 에피도도필로톡신; 항대사물 예컨대 퓨린 및 피리미딘 유사체 및 항-폴레이트 화합물; 토포이소머라제 I 억제제 예컨대 캄프토테신; 호르몬 및 호르몬 유사체; 신호 전달 경로 억제제; 비-수용체 티로신 키나제 혈관신생 억제제; 면역요법제; 아폽토시스촉진제; 세포 주기 신호전달 억제제; 프로테아솜 억제제; 및 암 대사의 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0454] 본 발명의 ATF4 경로 억제 화합물과 조합하여 또는 공-투여하여 사용하기 위한 추가의 활성 성분 또는 성분들 (항신생물제)의 예는 화학요법제이다.

[0455] 적합하게는, 본 발명의 제약 활성 화합물은 2001년 12월 19일의 국제 출원일, 국제 공개 번호 W002/059110 및 2002년 8월 1일의 국제 공개일을 갖는 국제 출원 번호 PCT/US01/49367 (그의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함됨)에 개시 및 청구되어 있으며, 실시예 69의 화합물인 VEGFR 억제제, 적합하게는 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술포아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 모노히드로클로라이드 염과 조합하여 사용된다. 5-[[4-[(2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸아미노]-2-피리미디닐]아미노]-2-메틸벤젠술포아미드는 국제 출원 번호 PCT/US01/49367에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0456] 한 실시양태에서, 청구된 본 발명의 암 치료 방법은 화학식 (III)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 항신생물제, 예컨대 항미세관제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제, 토포이소머라제 II 억제제, 항대사물, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 키나제 혈관신생 억제제, 면역요법제, 아폽토시스촉진제, 세포 주기 신호전달 억제제; 프로테아솜 억제제; 및 암 대사의 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것의 공-투여를 포함한다.

[0457] "화학요법제" 또는 "화학요법 작용제"는 그의 단순한 통상의 의미에 따라 사용되고, 항신생물성 특성 또는 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 능력을 갖는 화학적 조성물 또는 화합물을 지칭한다.

[0458] 추가적으로, 본원에 기재된 화합물은 면역자극제 (예를 들어, 바실루스 칼메트-게랭 (BCG), 레바미솔, 인터류킨-2, 알파-인터페론 등), 모노클로날 항체 (예를 들어, 항-CD20, 항-HER2, 항-CD52, 항-HLA-DR, 및 항-VEGF 모노클로날 항체), 면역독소 (예를 들어, 항-CD33 모노클로날 항체-칼리케아미신 접합체, 항-CD22 모노클로날 항체-슈도모나스 외독소 접합체 등), 및 방사선면역요법 (예를 들어, ¹¹¹In, ⁹⁰Y, 또는 ¹³¹I에 접합된 항-CD20 모노클로날 항체 등)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적인 면역요법제와 공-투여될 수 있다.

[0459] 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 임의로 종양 항원에 대해 지시된 항체에 접합된 방사성핵종 예컨대 ⁴⁷Sc, ⁶⁴C, ⁶⁷C, ⁸⁹Sr, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, 및 ²¹²Bi를 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적인 방사선요법제와 공-투여될 수 있다.

[0460] 본 발명의 ATF4 경로 억제 화합물과 조합하여 또는 공-투여하여 사용하기 위한 추가의 활성 성분 또는 성분들 (항신생물제)의 추가의 예는 항-PD-L1 작용제이다.

[0461] 항-PD-L1 항체 및 그의 제조 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0462] PD-L1에 대한 이러한 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날, 및/또는 재조합, 및/또는 인간화 항체일 수 있다.

[0463] 예시적인 PD-L1 항체가 하기에 개시된다:

[0464] 미국 특허 번호 8,217,149; 12/633,339;

[0465] 미국 특허 번호 8,383,796; 13/091,936;

[0466] 미국 특허 번호 8,552,154; 13/120,406;

[0467] 미국 특허 공개 번호 20110280877; 13/068337;

[0468] 미국 특허 공개 번호 20130309250; 13/892671;

- [0469] W02013019906;
- [0470] W02013079174;
- [0471] 국제 출원 번호 PCT/US10/58007 (2010년에 출원됨)의 미국 국내 단계에 있는 미국 출원 번호 13/511,538 (2012년 8월 7일에 출원됨);
- [0472] 및
- [0473] 미국 출원 번호 13/478,511 (2012년 5월 23일에 출원됨).
- [0474] PD-L1 (CD274 또는 B7-H1로도 지칭됨)에 대한 추가의 예시적인 항체 및 사용 방법은 미국 특허 번호 7,943,743; US20130034559, W02014055897, 미국 특허 번호 8,168,179; 및 미국 특허 번호 7,595,048에 개시된다. PD-L1 항체는 암의 치료를 위한 면역-조절제로서 개발 중에 있다.
- [0475] 한 실시양태에서, PD-L1에 대한 항체는 미국 특허 번호 8,217,149에 개시된 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 미국 특허 번호 8,217,149에 개시된 항체의 CDR을 포함한다.
- [0476] 또 다른 실시양태에서, PD-L1에 대한 항체는 미국 출원 번호 13/511,538에 개시된 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 미국 출원 번호 13/511,538에 개시된 항체의 CDR을 포함한다.
- [0477] 또 다른 실시양태에서, PD-L1에 대한 항체는 출원 번호 13/478,511에 개시된 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 미국 출원 번호 13/478,511에 개시된 항체의 CDR을 포함한다.
- [0478] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (MDX-1105)이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MPDL3280A (RG7446)이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736이다.
- [0479] 본 발명의 ATF4 경로 억제 화합물과 조합하여 또는 공-투여하여 사용하기 위한 추가의 활성 성분 또는 성분들 (항신생물제)의 추가의 예는 PD-1 길항제이다.
- [0480] "PD-1 길항제"는 암 세포 상에 발현되는 PD-L1이 면역 세포 (T 세포, B 세포 또는 NKT 세포) 상에 발현되는 PD-1에 결합하는 것을 차단하고, 바람직하게는 또한 암 세포 상에 발현되는 PD-L2가 면역-세포 발현된 PD-1에 결합하는 것을 차단하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미한다. PD-1 및 그의 리간드에 대한 대체 명칭 또는 동의어는 하기를 포함한다: PD-1에 대해 PDCD1, PD1, CD279 및 SLEB2; PD-L1에 대해 PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 및 B7-H; 및 PD-L2에 대해 PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc 및 CD273. 인간 개체를 치료하고자 하는 본 발명의 측면 또는 실시양태 중 임의의 실시양태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-L1이 인간 PD-1에 결합하는 것을 차단하고, 바람직하게는 인간 PD-L1 및 PD-L2 둘 다가 인간 PD-1에 결합하는 것을 차단한다. 인간 PD-1 아미노산 서열은 NCBI 로커스 번호 NP_005009에서 찾아볼 수 있다. 인간 PD-L1 및 PD-L2 아미노산 서열은 각각 NCBI 로커스 번호 NP_054862 및 NP_079515에서 찾아볼 수 있다.
- [0481] 본 발명의 측면 중 임의의 것에 유용한 PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 (mAb) 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. mAb는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직한 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0482] 본 발명의 다양한 측면 및 실시양태에 유용한, 인간 PD-1에 결합하는 mAb의 예는 US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, W02004/004771, W02004/072286, W02004/056875, 및 US2011/0271358에 기재된다.
- [0483] 본 발명의 측면 및 실시양태 중 임의의 것에서 PD-1 길항제로서 유용한 특정 항-인간 PD-1 mAb는 하기를 포함한다: 문헌 [WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)]에 기재된 구조를 가지며 도 6에 제시된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간화 IgG4 mAb인 MK-3475; 문헌 [WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)]에 기재된 구조를 가지며 도 7에 제시된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 IgG4 mAb인 니볼루맙; W02008/156712에 기재된 인간화 항체 h409A11, h409A16 및 h409A17, 및 메드이문(Medimmune)에 의해 개발되고 있는 AMP-514.
- [0484] 본 발명의 측면 및 실시양태 중 임의의 것에 유용한 다른 PD-1 길항제는 PD-1에 특이적으로 결합하고, 바람직하

게는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 이뮤노어드헤신, 예를 들어, 불변 영역 예컨대 이뮤노글로불린 분자의 Fc 영역에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 함유하는 융합 단백질을 포함한다. PD-1에 특이적으로 결합하는 면역부착 분자의 예는 W02010/027827 및 W02011/066342에 기재된다. 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특정 융합 단백질은, PD-L2-FC 융합 단백질이고 인간 PD-1에 결합하는 AMP-224 (B7-DCIg로도 알려짐)를 포함한다.

[0485] 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에 유용한, 인간 PD-L1에 결합하는 mAb의 다른 예는 W02013/019906, W02010/077634 A1 및 US8383796에 기재된다. 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특정 항-인간 PD-L1 mAb는 MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C를 포함한다.

[0486] 키트루다/펙브롤리주맙은 머크(Merck)에 의해 폐암의 치료를 위해 시판되는 항-PD-1 항체이다. 펙브롤리주맙의 아미노산 서열 및 사용 방법은 미국 특허 번호 8,168,757에 개시된다.

[0487] 옵디보/니볼루맙은 면역강화 활성을 갖는 음성 면역조절 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램화된 사멸-1 또는 프로그램화된 세포 사멸-1/PCD-1)에 대해 지시되는, 브리스톨 마이어스 스쿼프(Bristol Myers Squibb)에 의해 시판되는 완전 인간 모노클로날 항체이다. 니볼루맙은 PD-1, Ig 슈퍼패밀리 막형단 단백질에 결합하고, 그의 리간드 PD-L1 및 PD-L2에 의한 활성화를 차단하여, T-세포의 활성화 및 종양 세포 또는 병원체에 대한 세포-매개 면역 반응을 발생시킨다. 활성화된 PD-1은 PI3k/Akt 경로 활성화의 억제를 통해 T-세포 활성화 및 이펙터 기능을 음성적으로 조절한다. 니볼루맙에 대한 다른 명칭은 BMS-936558, MDX-1106 및 ONO-4538을 포함한다. 니볼루맙에 대한 아미노산 서열 및 사용 및 제조 방법은 미국 특허 번호 US 8,008,449에 개시된다.

[0488] 본 발명의 ATF4 경로 억제 화합물과 조합하여 또는 공-투여하여 사용하기 위한 추가의 활성 성분 또는 성분들 (항신생물제)의 추가의 예는 면역-조절제이다.

[0489] 본원에 사용된 "면역-조절제"는 면역계에 영향을 미치는 모노클로날 항체를 포함한 임의의 물질을 지칭한다. 본 발명의 ICOS 결합 단백질은 면역-조절제로 간주될 수 있다. 면역-조절제는 암의 치료를 위한 항신생물제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 면역-조절제는 항-CTLA-4 항체 예컨대 이필리무맙 (예르보이) 및 항-PD-1 항체 (옵디보/니볼루맙 및 키트루다/펙브롤리주맙)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 면역-조절제는 OX-40 항체, PD-L1 항체, LAG3 항체, TIM-3 항체, 41BB 항체 및 GITR 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0490] 예르보이 (이필리무맙)는 브리스톨 마이어스 스쿼프에 의해 시판되는 완전 인간 CTLA-4 항체이다. 이필리무맙의 단백질 구조 및 사용 방법은 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에 기재된다.

[0491] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 단백질 키나제 R (PKR)-유사 ER 키나제인 PERK의 활성화의 억제제와 조합된다.

[0492] 적합하게는, 화학식 (III)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 신경변성 질환/손상의 치료에 유용한 것으로 알려져 있는 적어도 1종의 다른 활성제와 공-투여될 수 있다.

[0493] 적합하게는, 화학식 (III)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 당뇨병의 치료에 유용한 것으로 알려져 있는 적어도 1종의 다른 활성제와 공-투여될 수 있다.

[0494] 적합하게는, 화학식 (III)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 심혈관 질환의 치료에 유용한 것으로 알려져 있는 적어도 1종의 다른 활성제와 공-투여될 수 있다.

[0495] 적합하게는, 화학식 (III)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 안구 질환의 치료에 유용한 것으로 알려져 있는 적어도 1종의 다른 활성제와 공-투여될 수 있다.

[0496] 본원에 기재된 화합물은 암 (예를 들어 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 또는 분비 세포의 암), 신경변성 질환, 소멸 백질 질환, CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조, 및/또는 지적 장애 증후군 (예를 들어 eIF2 또는 eIF2를 포함한 신호 전달 경로에서의 성분의 손상된 기능과 연관됨)을 치료하는 데 유용한 것으로 알려져 있는 다른 활성제와, 또는 단독으로는 효과적이지 않을 수 있으나 활성제의 효능에 기여할 수 있는 보조제와 서로 조합하여 사용될 수 있다.

[0497] 실시양태에서, 본원에 제시된 화합물은 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물로서 제공된다. 방법의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제2 작용제 (예를 들어 치료제)와 공-투여된다. 방법의 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제2 작용제 (예를 들어 치료제)와 공-투여되며, 이는 치료 유효량으로 투여된다. 방법의 실시양태에서, 제2 작용제는 암 (예를 들어 췌장암, 유방암, 다발성 골수종, 또는 분비 세포의 암), 신경변성 질환, 소멸 백질 질환, CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운

동실조, 및/또는 지적 장애 증후군 (예를 들어 eIF2 또는 eIF2를 포함한 신호 전달 경로에서의 성분의 손상된 기능과 연관됨), 또는 염증성 질환 (예를 들어 POCD 또는 TBI)을 치료하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 항암제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 화학요법제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 기억을 개선시키기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 신경변성 질환을 치료하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 소멸 백질 질환을 치료하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조를 치료하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 지적 장애 증후군을 치료하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 체장암을 치료하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 유방암을 치료하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 다발성 골수종을 치료하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 골수종을 치료하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 분비 세포의 암을 치료하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 eIF2 α 인산화를 감소시키기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 eIF2 α 인산화에 의해 활성화되는 경로를 억제하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 통합 스트레스 반응을 억제하기 위한 작용제이다. 실시양태에서, 제2 작용제는 항염증제이다.

- [0498] 용어 "eIF2알파" 또는 "eIF2 α "는 단백질 "진핵 번역 개시 인자 2A"를 지칭한다. 실시양태에서, "eIF2알파" 또는 "eIF2 α "는 인간 단백질을 지칭한다. 단백질의 야생형 및 돌연변이체 형태는 용어 "eIF2알파" 또는 "eIF2 α "에 포함된다. 실시양태에서, "eIF2알파" 또는 "eIF2 α "는 엔트레즈 유전자 83939, OMIM 609234, 유니프룻 Q9BY44, 및/또는 RefSeq (단백질) NP 114414와 연관된 단백질을 지칭한다.
- [0499] 적합하게는, 본 발명은 통합 스트레스 반응 연관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 통합 스트레스 반응 연관 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0500] 적합하게는, 통합 스트레스 반응-연관 질환은 암이다. 적합하게는, 통합 스트레스 반응-연관 질환은 신경변성 질환이다. 적합하게는, 통합 스트레스 반응-연관 질환은 소멸 백질 질환이다. 적합하게는, 통합 스트레스 반응-연관 질환은 CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조이다. 적합하게는, 통합 스트레스 반응-연관 질환은 지적 장애 증후군이다.
- [0501] 적합하게는, 본 발명은 eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0502] 적합하게는, eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환은 암이다. 적합하게는, eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환은 신경변성 질환이다. 적합하게는, eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환은 소멸 백질 질환이다. 적합하게는, eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환은 CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조이다. 적합하게는, eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환은 지적 장애 증후군이다.
- [0503] 적합하게는, 본 발명은 암, 신경변성 질환, 소멸 백질 질환, CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조, 및 지적 장애 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0504] 적합하게는, 본 발명은 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 염증성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0505] 적합하게는, 염증성 질환은 신경계 염증과 연관된다. 적합하게는, 염증성 질환은 수술후 인지 기능장애이다. 적합하게는, 염증성 질환은 외상성 뇌 손상 또는 만성 외상성 뇌병증 (CTE)이다.
- [0506] 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 암, 신경변성 질환, 소멸 백질 질환, CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조, 및 지적 장애 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 암이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 신경변성 질환이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 소멸 백질 질환이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 지적 장애 증후군이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 eIF2 α 의 인산화와 연관된다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 eIF2 α 신호전달 경로와 연관된다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 분비 세포 유형의 암이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 체장암이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 유방암이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 다발성 골수종이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 림프종이다. 질환의 치

료 방법의 실시양태에서, 질환은 백혈병이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 조혈 세포 암이다.

[0507] 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 알츠하이머병이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 근위 축성 측삭 경화증이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 크로이츠펠트-야콥병이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 전두측두엽 치매이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 게르스트만-스트라우슬러-샤잉커 증후군이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 헌팅팅병이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 HIV-연관 치매이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 쿠루병이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 루이 소체 치매이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 다발성 경화증이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 파킨슨병이다. 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 프리온 질환이다.

[0508] 질환의 치료 방법의 실시양태에서, 질환은 염증성 질환이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 수술후 인지 기능장애이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 외상성 뇌 손상이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 관절염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 류마티스 관절염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 건선성 관절염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 소아 특발성 관절염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 다발성 경화증이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 전신 홍반성 루푸스 (SLE)이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 중증 근무력증이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 소아 발병 당뇨병이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 제1형 당뇨병이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 길랑-바레 증후군이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 하시모토 뇌염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 하시모토 갑상선염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 강직성 척추염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 건선이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 쇼그렌 증후군이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 혈관염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 사구체신염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 자가면역 갑상선염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 베체트병이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 크론병이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 궤양성 결장염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 수포성 유전포창이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 사르코이드증이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 어린선이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 그레이브스 안병증이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 염증성 장 질환이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 애디슨병이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 백반증이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 천식이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 알레르기성 천식이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 심상성 여드름이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 복강 질환이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 만성 전립선염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 염증성 장 질환이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 골반 염증성 질환이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 재관류 손상이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 사르코이드증이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 이식 거부이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 간질성 방광염이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 아테롬성동맥경화증이다. 실시양태에서, 염증성 질환은 아토피성 피부염이다.

[0509] 실시양태에서, 치료 방법은 예방 방법이다. 예를 들어, 수술후 인지 기능장애의 치료 방법은 수술 전에 본원에 기재된 화합물을 투여함으로써 수술후 인지 기능장애 또는 수술후 인지 기능장애의 증상을 예방하거나 또는 수술후 인지 기능장애의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다.

[0510] 한 실시양태에서, 본 발명은 암, 신경변성 질환, 소멸 백질 질환, CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조, 및 지적 장애 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0511] 한 실시양태에서, 본 발명은 통합 스트레스 반응 연관 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0512] 한 실시양태에서, 본 발명은 eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0513] 한 실시양태에서, 본 발명은 암, 신경변성 질환, 소멸 백질 질환, CNS 저수초형성증을 동반한 소아기 운동실조, 및 지적 장애 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0514] 한 실시양태에서, 본 발명은 통합 스트레스 반응 연관 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0515] 한 실시양태에서, 본 발명은 eIF2 α 의 인산화와 연관된 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

- [0516] 조성물
- [0517] 본 발명의 범주 내의 제약 활성 화합물은 그를 필요로 하는 포유동물, 특히 인간에서 ATF4 경로 억제제로서 유용하다.
- [0518] 본 발명은 따라서 암, 신경변성 및 ATF4 경로 억제를 필요로 하는 다른 상태를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 화학식 (III)의 화합물은 또한 ATF4 경로 억제제로서 작용하는 그의 입증된 능력으로 인해 상기 제시된 질환 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 약물은 그를 필요로 하는 환자에게 정맥내, 근육내, 경구, 국소, 피하, 피내, 안내 및 비경구를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 통상적인 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합하게는, ATF4 경로 억제제는 척수강내 또는 뇌실내 경로에 의해 직접 뇌에 전달되거나, 또는 연속적으로 ATF4 경로 억제 약물을 방출하는 장치 또는 펌프 내에 적절한 해부학적 위치에서 이식될 수 있다.
- [0519] 본 발명의 제약 활성 화합물은 편리한 투여 형태 예컨대 캡슐, 정제 또는 주사가능한 제제 내로 혼입된다. 고체 또는 액체 제약 담체가 사용된다. 고체 담체는 전분, 락토스, 황산칼슘 2수화물, 테라 알바, 수크로스, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산마그네슘 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 염수 및 물을 포함한다. 유사하게, 담체 또는 희석제는 임의의 지속 방출 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께 포함할 수 있다. 고체 담체의 양은 크게 가변적이거나, 바람직하게는 투여 단위당 약 25 mg 내지 약 1 g일 것이다. 액체 담체가 사용되는 경우에, 제제는 시럽, 엘릭시르, 에멀전, 연질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사액 예컨대 앰플, 또는 수성 또는 비수성 액체 현탁액의 형태일 것이다.
- [0520] 제약 조성물은 성분을 적절하게 혼합, 과립화, 및 정제 형태의 경우 필요에 따라 압축, 또는 혼합, 충전 및 용해시키는 것을 수반하는 제약 화학자의 하기 통상적인 기술에 따라 제조되어 목적하는 경구 또는 비경구 생성물을 제공한다.
- [0521] 본 발명의 제약 활성 화합물의 상기 기재된 바와 같은 제약 투여 단위에서의 용량은 바람직하게는 활성 화합물 0.001 - 100 mg/kg, 바람직하게는 0.001 - 50 mg/kg 범위로부터 선택되는 효과적이고 비독성인 양일 것이다. ATF4 경로 억제제를 필요로 하는 인간 환자를 치료하는 경우에, 선택된 용량은 바람직하게는 매일 1-6회 경구 또는 비경구로 투여된다. 비경구 투여의 바람직한 형태는 주사 및 연속 주입에 의한 국소, 직장, 경피 투여를 포함한다. 인간 투여를 위한 경구 투여 단위는 바람직하게는 활성 화합물 0.05 내지 3500 mg을 함유한다. 보다 낮은 투여량을 사용하는 경구 투여가 바람직하다. 그러나, 환자에게 안전하고 편리한 경우에는 높은 투여량의 비경구 투여가 또한 사용될 수 있다.
- [0522] 투여될 최적 투여량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 사용되는 특정한 ATF4 경로 억제제, 제제의 강도, 투여 방식, 및 질환 상태의 진전에 따라 달라질 것이다. 환자 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 포함한, 치료되는 특정한 환자에 따른 추가의 인자는 투여량 조정이 필요할 것이다.
- [0523] 이식을 위한 기관의 수술에서 기관 손상을 예방하기 위해 투여되는 경우에, 화학식 (III)의 화합물은 수술 동안 기관을 수용하는 용액에, 적합하게는 완충 용액 중에서 첨가된다.
- [0524] 인간을 포함한 포유동물에서 ATF4 경로 억제 활성을 유도하는 본 발명의 방법은 이러한 활성을 필요로 하는 대상체에게 ATF4 경로 억제 유효량의 본 발명의 제약 활성 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0525] 본 발명은 또한 ATF4 경로 억제제로서 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0526] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0527] 본 발명은 또한 암, 전암성 증후군, 알츠하이머병, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 졸중, 졸중, 당뇨병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 크로이츠펔트-야콥병, 및 관련 프리온 질환, 진행성 핵상 마비, 근위축성 측삭 경화증, 심근경색, 심혈관 질환, 염증, 섬유증, 간의 만성 및 급성 질환, 폐의 만성 및 급성 질환, 신장의 만성 및 급성 질환, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 신경변성, 치매, 인지 장애, 아테롬성동맥경화증, 안구 질환, 부정맥을 치료하는 데, 기관 이식에서 및 이식을 위한 기관의 수술에서 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0528] 본 발명은 또한 이식을 위한 기관의 수술 동안 기관 손상을 예방하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학

식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0529] 본 발명은 또한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, ATF4 경로 억제제로서 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0530] 본 발명은 또한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0531] 또한, 본 발명의 제약 활성 화합물은 추가의 활성 성분, 예컨대 암을 치료하는 것으로 알려져 있는 다른 화합물, 또는 ATF4 경로 억제제와 조합하여 사용되는 경우에 유용성을 갖는 것으로 알려져 있는 화합물과 공-투여될 수 있다.

[0532] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하는 데 유용한 신규 방법 및 신규 중간체를 제공한다.

[0533] 본 발명은 또한 0.5 내지 1,000 mg의 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 0.5 내지 1,000 mg의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0534] 추가의 노력 없이도, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 기재를 사용하여 본 발명을 그의 최대 범위로 이용할 수 있을 것으로 여겨진다. 따라서, 하기 실시예는 단지 예시적인 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

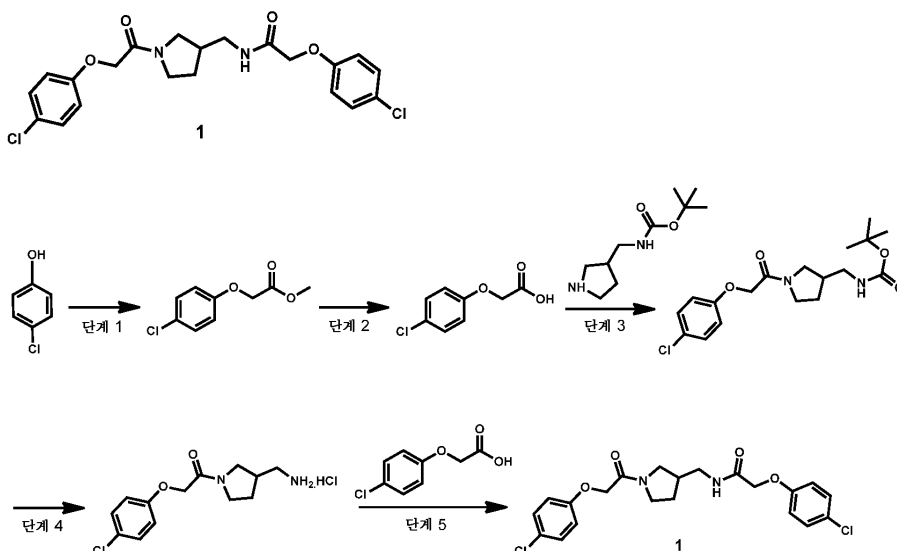
[0535] 실시예

[0536] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 이들 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 통상의 기술자에게 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 제조 및 사용하는 것에 대한 지침을 제공한다. 본 발명의 특정한 실시양태가 기재되어 있지만, 통상의 기술자는 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.

[0537] 실시예 1

[0538] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드

[0539]



[0540]

[0541] 단계 1: 실온에서 DMF (100 mL) 중 4-클로로페놀 (15 g, 116.67 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 탄산칼륨 (24.15 g, 175.01 mmol, 1.5 당량)을 조금씩 첨가하였다. 2분 동안 교반한 후, 메틸-2-브로모아세트레이트 (13.3 mL, 140.01 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. 출발 물질 (TLC, hexan 중 5% EtOAc)의 소모 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (콤비플래쉬 (Combiflash))에 의해 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 생성물을 hexan 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 메틸 2-(4-클로로페녹시)아세트레이트 (22.5 g, 96.5% 수율)를 연황색 액체로서 수득하였다.

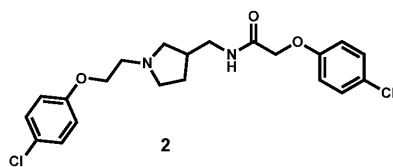
- [0542] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.67 (s, 3 H), 4.78 (s, 2 H), 6.91 - 6.95 (m, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H).
- [0543] 단계 2: 0°C에서 에탄올 (100 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페녹시)아세테이트 (22.5 g, 112.15 mmol)의 용액에 물 (10 mL) 중 수산화나트륨 (5.38 g, 134.58 mmol)의 용액을 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음, 출발 물질이 완전히 소모될 동안 2.5시간 동안 환류시켰다. 가열을 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 에탄올을 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 이어서 Et_2O (50 mL)로 추출하였다. 수성 층을 1 N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, 침전된 생성물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 빙냉수 (10 mL)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (20 g, 95.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0544] LCMS (ES) m/z = 186.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0545] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.65 (s, 2 H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 12.98 (bs, 1 H).
- [0546] 단계 3: 0°C에서 DCM (20 mL) 중 tert-부틸 (피롤리딘-3-일메틸)카르바메이트 (1 g, 5 mmol, 1 당량)의 용액에 트리에틸아민 (2 mL, 15 mmol, 3 당량) 및 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (1.3 g, 7.5 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반한 후, T_3P (에틸 아세테이트 중 50 wt%) (4.4 mL, 15 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 생성물을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 tert-부틸 ((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트 (1.2 g, 65.21% 수율)를 점착성 고체로서 수득하였다.
- [0547] LCMS (ES) m/z = 369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0548] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.35 (s, 9 H), 1.54 - 1.57 (m, 1 H), 1.59 - 1.62 (m, 0.5 H), 1.64 - 1.79 (m, 0.5 H), 1.83 - 1.96 (m, 0.5 H), 2.17 - 2.20 (m, 0.5 H), 2.91 - 2.93 (m, 3 H), 3.27 - 3.39 (m, 2 H), 3.40 - 3.41 (m, 1 H), 4.67 - 4.69 (m, 2 H), 6.89 - 6.95 (m, 3 H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).
- [0549] 단계 4: 0°C에서 DCM (15 mL) 중 tert-부틸 ((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트 (1.2 g, 3.25 mmol, 1 당량)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (8 mL)을 적가 방식으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반되도록 하였다. 출발 물질의 소모 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 수득된 고체를 Et_2O (10 mL)로 연화처리하였다. 에테르 층을 가만히 따르고, 고체를 고진공 하에 건조시켜 1-(3-(아미노메틸)피롤리딘-1-일)-2-(4-클로로페녹시)에타논 히드로클로라이드 (0.950 g, 95.6% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0550] LCMS (ES) m/z = 269.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0551] 단계 5: 0°C에서 DCM (25 mL) 중 1-(3-(아미노메틸)피롤리딘-1-일)-2-(4-클로로페녹시)에타논 히드로클로라이드 (0.125 g, 0.4 mmol, 1 당량)에 트리에틸아민 (0.14 mL, 1.0 mmol, 2.5 당량) 및 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (0.091 g, 0.49 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반한 후, T_3P (에틸 아세테이트 중 50 wt%) (0.60 mL, 1.0 mmol, 2.5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (100 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 수성 NaHCO_3 용액 (2 x 50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 헥산 중 EtOAc를 사용하여 정제하였다. 생성물을 헥산 중 50% EtOAc로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (0.04 g, 23% 수율)를 회백색 점착성 고체로서 수득하였다.

[0552] LCMS (ES) m/z = 437.1, 439.1 $[M+H]^+$.

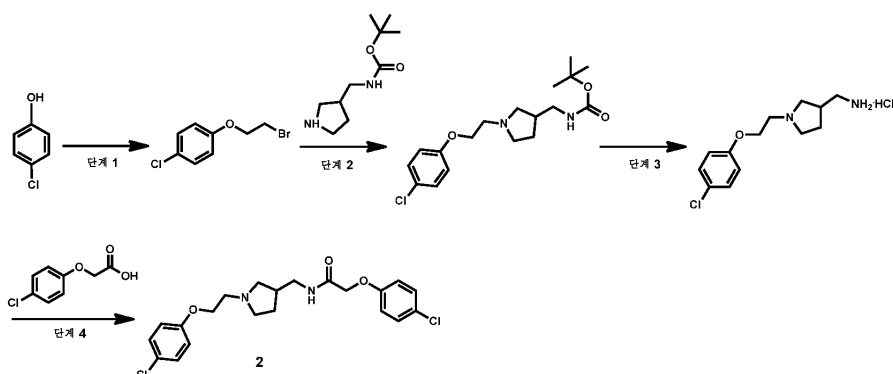
[0553] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.46 - 1.59 (m, 0.5 H), 1.62 - 1.66 (m, 0.5 H), 1.78 - 1.86 (m, 0.5 H), 1.88 - 1.96 (m, 0.5 H), 2.25 - 2.30 (m, 0.5 H), 2.38 - 2.47 (m, 0.5 H), 2.97 - 3.27 (m, 3 H), 3.39 - 3.55 (m, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 4.67 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 6.89 - 6.97 (m, 4 H), 7.27 - 7.32 (m, 4 H), 8.22 (d, J = 6.0 Hz, 1 H).

[0554] 실시예 2

[0555] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드



[0556]



[0557]

[0558] 단계 1: 0°C에서 에탄올 (30 mL) 중 4-클로로페놀 (5 g, 38.89 mmol, 1 당량)의 용액에 테트라-부틸 브로민화암모늄 (1.25 g, 3.88 mmol, 0.1 당량) 및 NaOH (1.55 g, 38.89 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 1,2-디브로모에탄 (10.05 mL, 116.67 mmol, 3 당량)을 반응 혼합물에 첨가하고, 환류 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 소모 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 에탄올을 감압 하에 증발시켰다. 조 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 DCM 중 MeOH를 사용하여 정제하였다. 생성물을 용리액으로서 DCM 중 5% MeOH로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로벤젠 (3 g, 32.96% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0559] LCMS (ES) m/z = 234 $[M+H]^+$, 236 $[M+2]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.26 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.22 - 7.25 (m, 2 H).

[0560] 단계 2: DMF (20 mL) 중 tert-부틸 (피롤리딘-3-일메틸)카르바메이트 (0.5 g, 2.4 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산세슘 (2.0 g, 6.0 mmol, 2.5 당량) 및 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로벤젠 (0.7 g, 2.9 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙냉수 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 냉수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 헥산 중 EtOAc를 사용하여 정제하였으며, 생성물을 헥산 중 50% EtOAc로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 tert-부틸 ((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트 (0.25 g, 29.37% 수율)를 연갈색 시럽으로서 수득하였다.

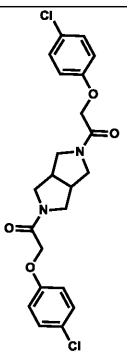
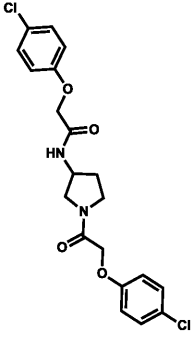
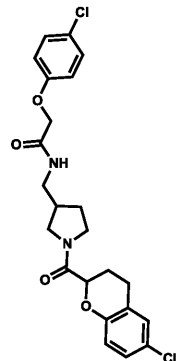
[0561] LCMS (ES) m/z = 355.2 $[M+H]^+$.

- [0562] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (s, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.72 - 1.77 (m, 1 H), 2.13 - 2.25 (m, 2 H), 2.47 - 2.56 (m, 2 H), 2.70 - 2.72 (m, 2 H), 2.83 - 2.86 (m, 2 H), 3.99 - 4.01 (m, 2 H), 6.83 (bs, 1 H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 2 H).
- [0563] 단계 3: 0℃에서 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 ((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트 (0.25 g, 0.7 mmol, 1 당량)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 출발 물질의 소모 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 수득된 고체를 Et₂O (2 x 10 mL)로 연화처리하였다. 에테르 층을 가만히 따르고, 고체를 고진공 하에 건조시켜 (1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민 히드로클로라이드 (0.150 g, 73.5% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0564] LCMS (ES) m/z = 255.1 [M+H]⁺.
- [0565] 단계 4: 0℃에서 DCM (45 mL) 중에 녹인 (1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민 히드로클로라이드 (0.15 g, 0.5 mmol, 1 당량)에 트리에틸아민 (0.178 mL, 1.27 mmol, 2.5 당량), 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (0.115 g, 0.61 mmol, 1.2 당량) 및 T₃P의 용액 (에틸 아세테이트 중 50 wt%) (0.76 mL, 1.27 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하고, DCM (100 mL)으로 희석하고, 물 (50 mL)에 이어서 10% 수성 NaHCO₃ 용액 (2 x 50 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 구배 이동상 (물 중 0.1% 암모니아 : CH₃CN)을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (0.06 g, 27.90% 수율)를 연황색 점성 액체로서 수득하였다.
- [0566] LCMS (ES) m/z = 423.1 [M+H]⁺.
- [0567] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 - 1.38 (m, 1 H), 1.72 - 1.80 (m, 1 H), 2.25 - 2.32 (m, 2 H), 2.42 - 2.53 (m, 3 H), 2.70 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.91 - 6.95 (m, 4 H), 7.29 (d, J = 9.4 Hz, 4 H), 8.10 (bs, 1 H).
- [0568] 실시예 3 내지 28
- [0569] 실시예 3 내지 28의 화합물을 일반적으로 실시예 1 및 2에 대해 상기 기재된 절차에 따라 제조하였다.

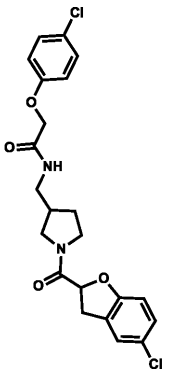
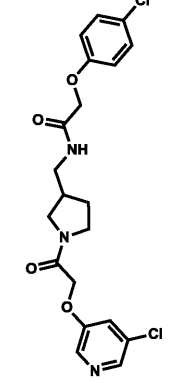
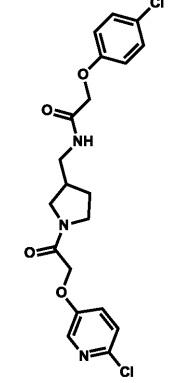
[0570] 표 1

| Cmpd# | 구조 | 명칭 | LCMS m/z [M+H] + | $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) |
|-------|----|--|-----------------------------|---|
| 3 | | 2-(4-클로로페녹시)- <i>N</i> - ((1-(2-(4- 클로로페녹시)에틸)-5- 옥소피롤리딘-3- 일)메틸)아세트아미드 | 437.1 | 1.97 - 2.02 (m, 1H), 2.25 - 2.31 (m, 1H), 3.08 - 3.91 (m, 4H), 3.42 - 3.51 (m, 3H), 4.01 - 4.02 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.93 - 6.95 (m, 4H), 7.30 (t, J = 9.6 Hz, 4H), 8.19 - 8.28 (m, 1H). |
| 4 | | 2-(4-클로로페녹시)- <i>N</i> - ((1-(2-((4- 클로로페닐)아미노)-2- 옥소에틸)피롤리딘-3- 일)메틸)아세트아미드 | 436.1 | 1.40 - 1.42 (m, 1H), 1.82 - 1.83 (m, 1H), 2.32 - 2.33 (m, 2H), 2.55 - 2.64 (m, 3H), 3.10 - 3.15 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (bs, 1H), 9.75 (s, 1H). |
| 5 | | 2-(4-클로로-3- 플루오로페녹시)- <i>N</i> - ((1-(2-(4- 클로로페녹시)아세틸) 피롤리딘-3- 일)메틸)아세트아미드 | 455.2 | 1.49 - 1.56 (m, 0.5H), 1.59 - 1.64 (m, 0.5H), 1.81 - 1.86 (m, 0.5H), 1.91 - 1.96 (m, 0.5H), 2.27 - 2.30 (m, 0.5H), 2.39 - 2.42 (m, 0.5H), 2.98 - 3.20 (m, 3.4H), 3.42 - 3.51 (m, 2.6H), 4.48 - 4.53 (m, 2H), 4.60 - 4.69 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.03 - 7.06 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 - |

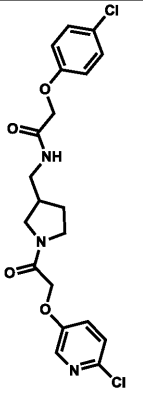
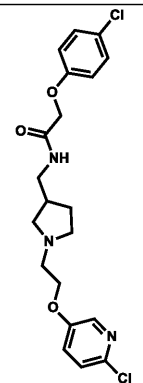
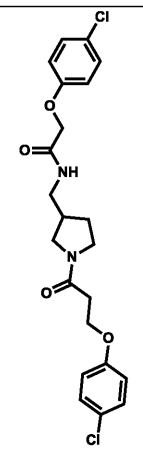
[0571]

| | | | | |
|---|---|--|-------|--|
| | | | | 8.24 (m, 1H). |
| 6 |  | 1,1'-(테트라히드로피롤로[3,4-c]피롤-2,5(1H,3H)-디일)비스(2-(4-클로로페녹시)에타논) | 449.3 | 2.80 (bs, 0.5H), 2.92 (bs, 1H), 3.02 (bs, 0.5H), 3.20 - 3.22 (m, 2H), 3.38 - 3.40 (m, 2H), 3.53 - 3.58 (m, 2H), 3.65 - 3.75 (m, 2H), 4.72 (s, 4H), 6.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H). |
| 7 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-(1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)아세트아미드 | 423.1 | 1.77 - 1.82 (m, 0.5H), 1.87 - 1.92 (m, 0.5H), 1.95 - 2.02 (m, 0.5H), 2.08 - 2.13 (m, 0.5H), 3.21 - 3.24 (m, 0.5H), 3.46 - 3.48 (m, 1.5H), 3.50 - 3.55 (m, 1.5H), 3.68 - 3.73 (m, 0.5H), 4.25 - 4.29 (m, 0.5H), 4.34 - 4.39 (m, 0.5H), 4.42 - 4.48 (m, 2H), 4.67 - 4.71 (m, 2H), 6.91 - 6.96 (m, 4H), 7.28 - 7.33 (m, 4H), 8.26 - 8.31 (m, 1H). |
| 8 |  | N-((1-(6-클로로크로만-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 | 463.3 | 1.51 - 1.58 (m, 0.5H), 1.61 - 1.65 (m, 0.5H), 1.82 - 1.86 (m, 0.5H), 1.91 - 1.99 (m, 2.5H), 2.30 - 2.37 (m, 0.5H), 2.40 - 2.48 (m, 0.5H), 2.73 (s, 2H), 2.99 - 3.09 (m, 0.5H), 3.13 - 3.23 (m, 2.5H), 3.39 - 3.48 (m, 2H), 3.51 - 3.67 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.79 - 4.85 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.94 - 6.97 (m, 2H), 7.06 - 7.11 (m, 2H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 8.22 - 8.23 (m, 1H). |

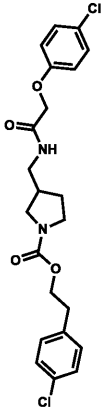
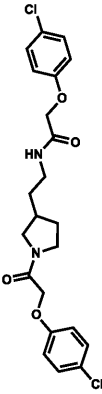
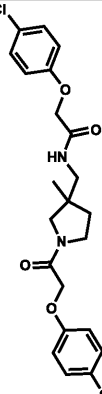
[0572]

| | | | | |
|----|--|---|-------|--|
| 9 |  | <p><i>N</i>-((1-(5-클로로-2,3- 디히드로벤조푸란-2- 카르보닐)피롤리딘-3- 일)메틸)-2-(4- 클로로페녹시)아세트 아미드</p> | 449.2 | <p>1.51 - 1.54 (m, 0.5 H), 1.64 - 1.66(m, 0.5H), 1.85 (s, 0.5H), 1.94 (s, 0.5 H), 2.30 - 2.48 (m, 1H), 3.01 - 3.10 (m, 0.5H), 3.20 - 3.27 (m, 2.5H), 3.33 - 3.49 (m, 3H), 3.51 - 3.68 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.37 - 5.49 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.97 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.22 - 8.23 (m, 1H).</p> |
| 10 |  | <p>2-(4-클로로페녹시)-<i>N</i>- ((1-(2-((5- 클로로피리딘-3- 일)옥시)아세트)피롤리 딘-3- 일)메틸)아세트아미드</p> | 438.1 | <p>1.49 - 1.54 (m, 0.5H), 1.62 - 1.65 (m, 0.5H), 1.82 - 1.84 (m, 0.5H), 1.87 - 1.93 (m, 0.5H), 2.29 (s, 0.5H), 2.41 - 2.47 (m, 0.5H), 2.98 - 3.02 (m, 0.5H), 3.13 - 3.22 (m, 2.5H), 3.41 - 3.49 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.75 - 4.89 (m, 2H), 6.94 - 6.96 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.18 - 8.23 (m, 3H).</p> |
| 11 |  <p>거울상이성질체 - 1</p> | <p>2-(4-클로로페녹시)-<i>N</i>- ((1-(2-((6- 클로로피리딘-3- 일)옥시)아세트)피롤리 딘-3- 일)메틸)아세트아미드</p> | 438.1 | <p>1.56 - 1.59 (m, 0.5H), 1.62 - 1.66 (m, 0.5H), 1.82 - 1.87 (m, 0.5H), 1.92 - 1.94 (m, 0.5H), 2.29 - 2.32 (m, 0.5H), 2.42 - 2.47 (m, 0.5H), 2.97 - 3.00 (m, 0.5H), 3.12 - 3.18 (m, 2H), 3.20 - 3.22 (m, 0.5H), 3.42 - 3.50 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.72 - 4.86 (m, 2H), 6.94 - 6.97 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.21 - 8.23 (m, 1H).</p> |

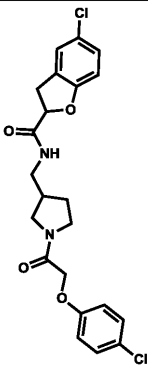
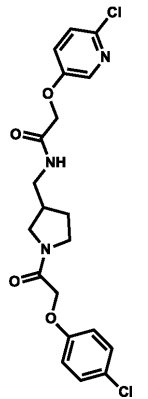
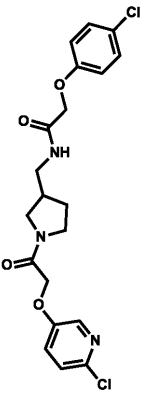
[0573]

| | | | | |
|----|--|--|-------|---|
| 12 |  <p>거울상이성질체 - 2</p> | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)에틸)아세트아미드 | 438.1 | 1.49 - 1.54 (m, 0.5H), 1.62 - 1.66 (m, 0.5H), 1.80 - 1.85 (m, 0.5H), 1.91 - 1.94 (m, 0.5H), 2.29 - 2.30 (m, 0.5H), 2.41 - 2.42 (m, 0.5H), 2.97 - 3.00 (m, 0.5H), 3.12 - 3.18 (m, 2H), 3.20 - 3.22 (m, 0.5H), 3.39 - 3.50 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.72 - 4.86 (m, 2H), 6.95 - 6.97 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.21 - 8.23 (m, 1H). |
| 13 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)에틸)피롤리딘-3-일)에틸)아세트아미드 | 424.2 | 1.32 - 1.38 (m, 1H), 1.75 - 1.79 (m, 1H), 2.27 (s, 2H), 2.48 - 2.56 (m, 3H), 2.74 (s, 2H), 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.92 - 6.96 (m, 2H), 7.29 - 7.32 (m, 2H), 7.38 - 7.40 (m, 1H), 7.45 - 7.47 (m, 1H), 8.09 - 8.12 (m, 2H). |
| 14 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로판노일)피롤리딘-3-일)에틸)아세트아미드 | 451.1 | 1.48 - 1.55 (m, 0.5H), 1.57 - 1.64 (m, 0.5H), 1.81 - 1.86 (m, 0.5H), 1.90 - 1.91 (m, 0.5H), 2.27 - 2.35 (m, 0.5H), 2.38 - 2.40 (m, 0.5H), 2.63 - 2.69 (m, 2H), 2.95 - 3.00 (m, 0.5H), 3.11 - 3.27 (m, 2.5H), 3.37 - 3.50 (m, 3H), 4.14 - 4.17 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.91 - 6.97 (m, 4H), 7.27 - 7.33 (m, 4H), 8.21 (s, 1H). |

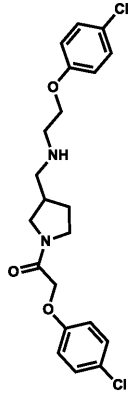
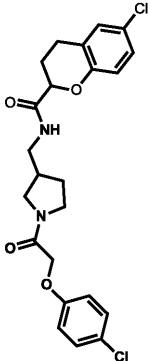
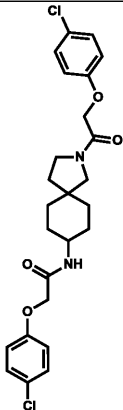
[0574]

| | | | | |
|----|---|--|-------|---|
| 15 |  | 4-클로로페네틸 3-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 | 451.0 | 1.49 – 1.51 (m, 1H), 1.81 (bs, 1H), 2.28 – 2.29 (m, 1H), 2.82 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.94 (m, 1H), 3.11 – 3.27 (m, 5H), 4.10 – 4.13 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 – 7.25 (m, 2H), 7.31 (s, 4H), 8.18 (s, 1H). |
| 16 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-(2-(1-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)피롤리딘-3-일)에틸)아세트아미드 | 451.1 | 1.35 – 1.37 (m, 0.5H), 1.42 – 1.50 (m, 2.5H), 1.95 – 2.00 (m, 1.5H), 2.09 – 2.11 (m, 0.5H), 2.64 – 2.79 (m, 0.5H), 2.98 – 3.02 (m, 0.5H), 3.13 – 3.16 (m, 2.5H), 3.35 – 3.41 (m, 0.5H), 3.44 – 3.46 (m, 0.5H), 3.54 – 3.56 (m, 1H), 3.61 – 3.63 (m, 0.5H), 4.45 (s, 2H), 4.63 – 4.73 (m, 2H), 6.89 – 6.97 (m, 4H), 7.27 – 7.33 (m, 4H), 8.09 (s, 1H). |
| 17 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)-3-메틸피롤리딘-3-일)에틸)아세트아미드 | 451.0 | 0.93 - 0.95 (m, 3H), 1.44 - 1.56 (m, 1H), 1.65 - 1.75 (m, 0.5H), 1.76 - 1.81 (m, 0.5H), 3.00 - 3.11 (m, 2H), 3.13 - 3.18 (m, 2H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 4.53 - 4.58 (m, 2H), 4.61 - 4.73 (m, 2H), 6.89 - 6.96 (m, 4H), 7.26 - 7.32 (m, 4H), 8.15 - 8.18 (m, 1H). |

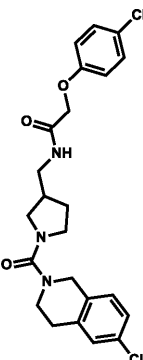
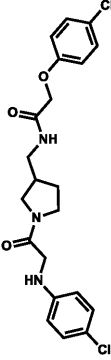
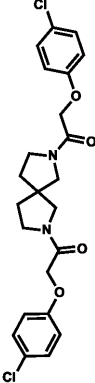
[0575]

| | | | | |
|----|---|---|-------|---|
| 18 |  | 5-클로로-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)-2,3-디히드로벤조푸란-2-카르복사미드 | 449.2 | 1.48 - 1.55 (m, 0.5 H), 1.58 - 1.65 (m, 0.5H), 1.79 - 1.84 (m, 0.5H), 1.91 - 1.93 (m, 0.5 H), 2.27 - 2.32 (m, 0.5H), 2.41 - 2.48 (m, 0.5H), 2.97 - 3.27 (m, 4H), 3.38 - 3.49 (m, 4H), 4.61 - 4.68 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 3H), 8.31 (s, 1H). |
| 19 |  | N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)-2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세트아미드 | 438.3 | 1.52 - 1.62 (m, 0.5H), 1.64 - 1.82 (m, 0.5H), 1.84 - 1.87 (m, 0.5H), 1.93 - 1.97 (m, 0.5H), 2.25 - 2.32 (m, 0.5H), 2.40 - 2.42 (m, 0.5H), 2.98 - 3.18 (m, 3H), 3.32 - 3.42 (m, 2H), 3.47 - 3.53 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.59 - 4.65 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 8.11 - 8.12 (m, 1H), 8.26 - 8.28 (m, 1H). |
| 20 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 438.3 | 1.47 - 1.52 (m, 0.5H), 1.54 - 1.67 (m, 0.5H), 1.79 - 1.82 (m, 0.5H), 1.87 - 1.98 (m, 0.5H), 2.26 - 2.29 (m, 0.5H), 2.33 - 2.43 (m, 0.5H), 2.98 - 3.03 (m, 0.5H), 3.08 - 3.22 (m, 2.5H), 3.27 - 3.37 (m, 0.5H), 3.41 - 3.54 (m, 2.5H), 4.76 (s, 2H), 4.78 - 4.82 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.94 - 6.97 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.39 - 7.42 (m, 2H), 8.07 (br. s, 1H), 8.22 - 8.23 (m, 1H). |

[0576]

| | | | | |
|----|---|---|-------|--|
| 21 |  | 2-(4-클로로페녹시)-1-(3-(((2-(4-클로로페녹시)에틸)아미노)에틸)피롤리딘-1-일)에타논 | 423.1 | 1.49 - 1.60 (m, 0.5H), 1.65 - 1.88 (m, 0.5H), 1.99 - 2.0 (m, 1H), 2.17 - 2.20 (m, 1H), 2.21 - 2.30 (m, 1H), 2.35 - 3.37 (m, 1H), 2.55 - 2.58 (m, 1H), 2.84 (br. s, 2H), 2.98 - 3.03 (m, 0.5H), 3.12 - 3.16 (m, 0.5H), 3.47 - 3.58 (m, 2.5H), 3.60 - 3.62 (m, 0.5H), 3.98 (s, 2H), 4.63 - 4.72 (m, 2H), 6.89 - 6.95 (m, 4H), 7.27 - 7.29 (m, 4H). |
| 22 |  | 6-클로로-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)크로만-2-카르복사아미드 | 463.1 | 1.58 - 1.63 (m, 1H), 1.81 - 1.88 (m, 2H), 2.10 (br. s, 1H), 2.28 - 2.48 (m, 1H), 2.63 - 2.75 (m, 1H), 2.77 - 2.97 (m, 1H), 3.0 - 3.02 (m, 0.5H), 3.13 - 3.16 (m, 2H), 3.18 - 3.20 (m, 0.5H), 3.39 - 3.49 (m, 3H), 4.54 - 4.55 (m, 1H), 4.64 - 4.67 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 6.85 - 6.87 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.11 - 7.12 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.14 - 8.15 (m, 1H). |
| 23 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-(2-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-2-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트아미드 | 491.1 | 1.39 - 1.42 (m, 4H), 1.45 - 1.60 (m, 4H), 1.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 4.43 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 4H), 7.86 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H) |

[0577]

| | | | | |
|----|---|--|-------|---|
| 24 |  | <i>N</i> -((1-(6-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 | 462.1 | 1.21 – 1.30 (m, 1H), 1.45 – 1.50 (m, 1H), 1.78 – 1.96 (m, 1H), 2.24 – 2.30 (m, 1H), 2.77 – 2.83 (m, 2H), 3.01 – 3.14 (m, 1H), 3.16 – 3.19 (m, 2H), 3.21 – 3.33 (m, 3H), 3.40 – 3.43 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H) |
| 25 |  | 2-(4-클로로페녹시)- <i>N</i> -((1-(2-((4-클로로페닐)아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 436.1 | 1.53 – 1.57 (m, 0.5H), 1.62 – 1.64 (m, 0.5H), 1.82 – 1.84 (m, 0.5H), 1.92 – 1.94 (m, 0.5 H), 2.30 – 2.40 (m, 0.5H), 2.98 – 3.03 (m, 0.5H), 3.14 (br. s., 3H), 3.42 – 3.51 (m, 3H), 3.74 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 8.22 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H). |
| 26 |  | 1,1'-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2,7-디일)비스(2-(4-클로로페녹시)에타논) | 463.0 | 1.78 – 1.81 (m, 2H), 1.90 – 1.92 (m, 2H), 3.22 – 3.35 (m, 2H), 3.38 – 3.46 (m, 4H), 3.56 – 3.58 (m, 2H), 4.68 – 4.77 (m, 4H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4H). |

[0578]

| | | | | |
|----|--|---|--------|---|
| 27 | | 2-(4-클로로페녹시)- N-((1-(3-(4- 클로로페녹시)프로 필)피롤리딘-3- 일)메틸)아세트아미 드 | 437.3 | 1.33 – 1.34 (m, 1H), 1.78 – 1.83 (m, 3H), 2.21 – 2.41 (m, 7H), 3.06 – 3.07 (m, 2H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.93 (t, $J = 9.6$ Hz, 4H), 7.27 – 7.33 (m, 4H), 8.10 (bs, 1H). |
| 28 | | 2-(4-클로로페녹시)- N-((1R,5S,6S)-3-(3-(4- 클로로페녹시)프로 필)-3- 아자비시클로[3.1.0] 헥산-6- 일)아세트아미드 | 435.34 | 1.51 (s, 2H), 1.78 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 3.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.90 – 6.94 (m, 4H), 7.26 – 7.32 (m, 4H), 8.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H). |

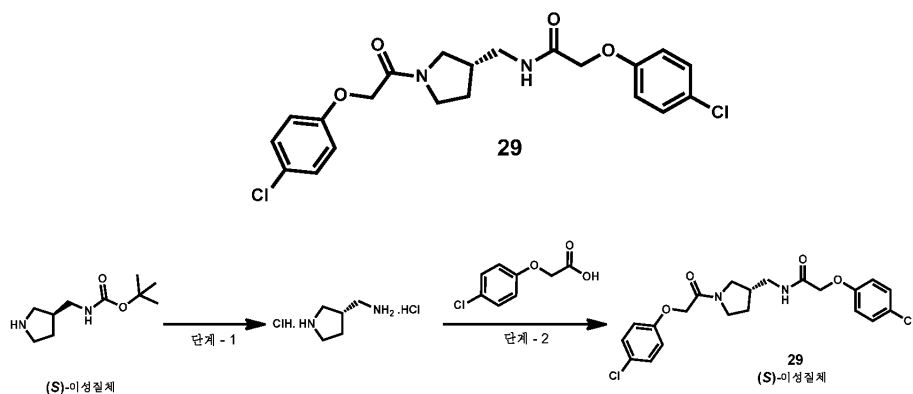
[0579]

[0580]

실시예 29

[0581]

(S)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드



[0582]

[0583]

단계 1: 0℃에서 디클로로 메탄 (10 mL) 중 화합물 tert-부틸 (피롤리딘-3-일메틸)카르바메이트 (0.2 g, 0.99 mmol, 1 equiv)의 교반 용액에 디옥산 중 4M HCl (10 mL)을 적가 방식으로 첨가하였다. 0℃에서 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 반응 혼합물로부터 증발시키고; 수득된 고체를 디 에틸 에테르 (10 mL)로 세척하였다. 고체를 여과하고, 건조시켜 (R)-N-클로로-1-(피롤리딘-3-일)메탄아민 화합물과 디히드로겐 (1:2) 히드로클로라이드 (0.17 g, 조 물질)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 사용하였다.

[0584]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.63 – 1.72 (m, 1 H), 2.01 – 2.10 (m, 1 H), 2.48 – 2.58 (m, 1 H), 2.86 – 2.95 (m, 3 H), 3.09 – 3.12 (m, 1 H), 3.19 (bs, 1 H), 3.27 – 3.29 (m, 1 H), 8.21 (bs, 3 H), 9.39 – 9.46 (m, 2 H).

[0585]

단계 2: 0℃에서 DCM (15 mL) 중 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (0.46 g, 2.5 mmol, 2.5 당량)에 트리에틸아민 (0.72 mL, 5 mmol, 5 당량)을 첨가하고, 0℃에서 5분 동안 교반하고, T₃P (에틸 아세테이트 중 50 wt%) (3 mL,

5 mmol, 5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 그 후, (R)-N-클로로-1-(피롤리딘-3-일)메탄아민 화합물과 디히드로젠 (1:2) 히드로클로라이드 (0.17 g, 1 mmol, 1 당량)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하고, 수득된 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM 중 MeOH를 사용하여 정제하였다. 생성물을 용리액으로서 디클로로 메탄 중 5% MeOH로 분리하여 표제 화합물 (S)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (0.08 g, 18.34% 수율)를 점착성 고체로서 수득하였다.

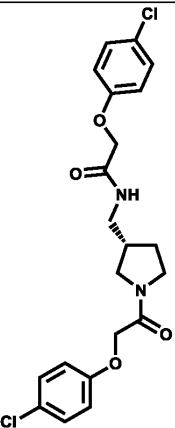
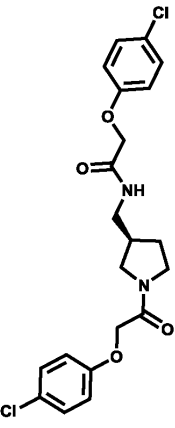
[0586] LCMS (ES) m/z = 437.1 $[M+H]^+$,

[0587] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.48 - 1.53 (m, 0.5 H), 1.59 - 1.64 (m, 0.5 H), 1.80 - 1.84 (m, 0.5 H), 1.90 - 1.93 (m, 0.5 H), 2.27 - 2.30 (m, 0.5 H), 2.38 - 2.42 (m, 0.5 H), 2.98 - 3.02 (m, 0.5 H), 3.18 - 3.25 (m, 3 H), 3.40 - 3.51 (m, 2.5 H), 4.48 (s, 2 H), 4.60 - 4.69 (m, 2 H), 6.89 - 6.97 (m, 4 H), 7.27 - 7.33 (m, 4 H), 8.21 - 8.23 (m, 1 H).

[0588] 화합물 30을 일반적으로 실시예 29에 대해 상기 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0589]

표 2

| Cmpd # | 구조 | 명칭 | LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) |
|--------|--|---|--|---|
| 29 |  | (S)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 437.1 | 1.48 - 1.53 (m, 0.5 H) , 1.59 - 1.64 (m, 0.5 H), 1.80 - 1.84 (m, 0.5 H), 1.90 - 1.93 (m, 0.5 H), 2.27 - 2.30 (m, 0.5 H), 2.38 - 2.42 (m, 0.5 H), 2.98 - 3.02 (m, 0.5 H), 3.18 - 3.25 (m, 3 H), 3.40 - 3.51 (m, 2.5 H), 4.48 (s, 2 H), 4.60 - 4.69 (m, 2 H), 6.89 - 6.97 (m, 4 H), 7.27 - 7.33 (m, 4 H), 8.21 - 8.23 (m, 1 H). |
| 30 |  | ((R)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 437.1 | 1.48 - 1.53 (m, 0.5H), 1.59 - 1.64 (m, 0.5 H), 1.80 - 1.85 (m, 0.5 H), 1.90 - 1.95 (m, 0.5H), 2.25 - 2.30 (m, 0.5 H), 2.38 - 2.42 (m, 0.5 H), 3.01 - 3.09 (m, 0.5 H), 3.12 - 3.20 (m, 3 H), 3.40 - 3.55 (m, 2.5 H), 4.48 (s, 2 H), 4.60 - 4.69 (m, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 6.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 7.27 - 7.33 (m, 4 H), 8.21 - 8.23 (m, 1 H). |

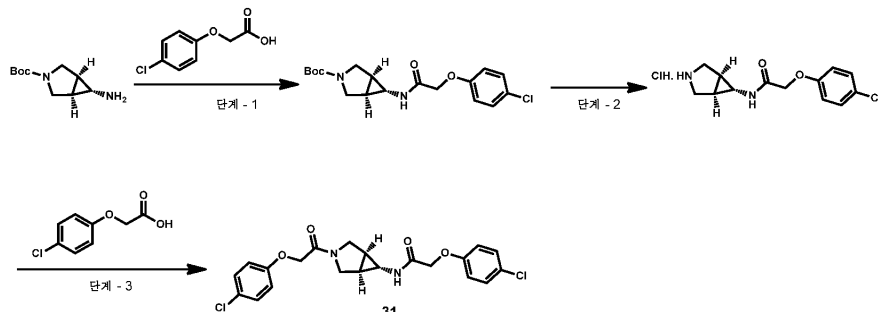
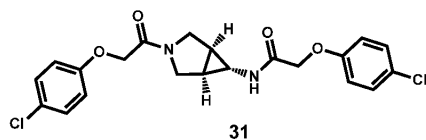
[0590]

실시예 31

[0591]

[0592]

2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드



[0593]

[0594]

단계 1: DCM (50 mL) 중 (1R,5S,6s)-tert-부틸 6-아미노-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (0.25 g, 1.26 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 트리에틸 아민 (0.89 mL, 6.30 mmol, 5.0 당량)을 0℃에서 적가하였다. 2분 동안 교반한 후, 화합물 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (0.28 g, 1.51 mmol, 1.2 당량) 및 T₃P (에틸 아세테이트 중 50wt%) (1.89 mL, 3.15 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질 (TLC, DCM 중 5% MeOH)의 소모 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, (2 x 70 mL) DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액 (2 x 20 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 중 2 - 4% 메탄올을 사용하여 정제하여 (1R,5S,6s)-tert-부틸 6-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (0.38 g, 82.2% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0595]

LCMS (ES) m/z = 366.8 [M+H]⁺ (t-부틸 기는 질량이 절단됨)

[0596]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H), 1.68 (s, 2 H), 2.31 (s, 1 H), 3.28 (s, 2 H), 3.45 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.22 (d, J = 4.0 Hz, 1 H).

[0597]

단계 2: DCM (10 mL) 중 (1R,5S,6s)-tert-부틸 6-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (0.38 g, 1.03 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 디옥산 중 4M HCl (3.8 mL)을 0℃에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질 (TLC, DCM 중 10% MeOH)의 소모 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 수득된 고체를 디에틸 에테르 (2 x 10 mL) 및 n-펜탄 (2 x 10 mL)으로 세척하고, 고진공으로 건조시켜 N-((1R,5S,6s)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 히드로클로라이드 (0.28 g, 조 물질)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0598]

LCMS (ES) m/z = 267.0 [M+H]⁺ (유리 아민 질량).

[0599]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.89 (s, 2 H), 2.83 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.31 - 3.37 (m, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.32 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H).

[0600]

단계 3: DCM (25 mL) 중 N-((1R,5S,6s)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 히드로클로라이드 (0.1 g, 0.32 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 트리에틸 아민 (0.23 mL, 1.64 mmol, 5.0 당량)을 0℃에서 적가하였다. 2분 동안 교반한 후, 화합물 2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세트산 (0.074 g, 0.39 mmol, 1.2 당량) 및 T₃P (에틸 아세테이트 중 50wt%) (0.49 mL, 0.82 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질 (TLC, DCM 중 5% MeOH)의 소모 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, (2 x 50 mL) DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액 (2 x 10 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 플

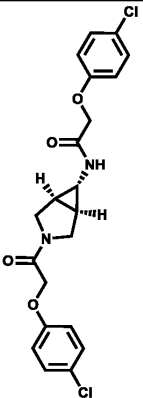
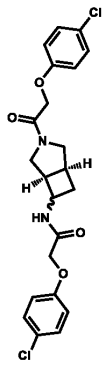
래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 중 2 - 4% 메탄올을 사용하여 정제하여 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드 (0.08 g, 55.9% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0601] LCMS (ES) m/z = 435.0 $[M+H]^+$.

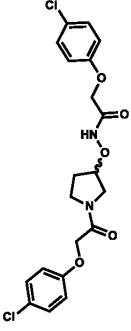
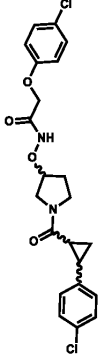
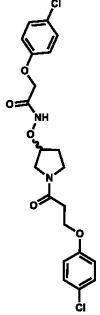
[0602] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.72 (s, 1 H), 1.84 (s, 1 H), 2.41 (s, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 1 H), 3.56 - 3.58 (m, 1 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.62 (d, J = 15.6 Hz, 1 H) 4.72 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 6.89 - 6.96 (m, 4 H), 7.26 - 7.33 (m, 4 H), 8.24 (d, J = 3.6 Hz, 1 H).

[0603] 화합물 32 내지 40을 일반적으로 실시예 31에 대해 상기 기재된 절차에 따라 제조하였다.

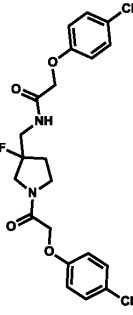
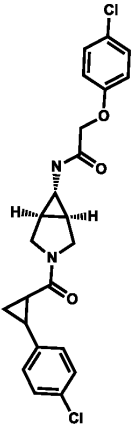
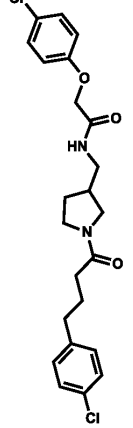
[0604] 표 3

| Cmpd # | 구조 | 명칭 | LCMS m/z $[M+H]^+$ | ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) |
|--------|---|---|----------------------------|---|
| 31 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드 | 435.0 | 1.72 (s, 1 H), 1.84 (s, 1 H), 2.41 (s, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 1 H), 3.56 - 3.58 (m, 1 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.62 (d, J = 15.6 Hz, 1 H) 4.72 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 6.89 - 6.96 (m, 4 H), 7.26 - 7.33 (m, 4 H), 8.24 (d, J = 3.6 Hz, 1 H). |
| 32 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1S,5R)-3-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-아자비시클로[3.2.0]헵탄-6-일)아세트아미드 | 449.1 | 1.89 - 1.91 (m, 2H), 2.07 (bs, 1 H), 2.48 - 2.53 (m, 2 H), 2.65 (bs, 1 H), 2.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 4.04 - 4.07 (m, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 6.94 - 6.97 (m, 4 H), 7.28 - 7.33 (m, 4 H), 8.29 - 8.30 (m, 1 H). |

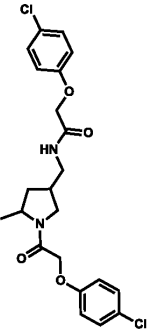
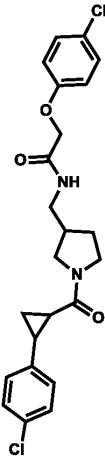
[0605]

| | | | | |
|----|---|--|-------|--|
| 33 |  | <p>2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)옥시)아세트아미드</p> | 439.1 | <p>1.86 - 2.13 (m, 2 H), 3.31 - 3.41 (m, 1 H), 3.45 - 3.56 (m, 2 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 4.51 - 4.59 (m, 3 H), 4.68 - 4.78 (m, 2 H), 6.91 - 6.97 (m, 4 H), 7.27 - 7.33 (m, 4 H), 11.39 (s, 1 H).</p> |
| 34 |  | <p>2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페닐)시클로프로판-1-카르보닐)피롤리딘-3-일)옥시)아세트아미드</p> | 449.0 | <p>1.20 - 1.25 (m, 1 H), 1.37 - 1.38 (m, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 0.5 H), 2.01 - 2.04 (m, 1.3 H), 2.06 - 2.09 (m, 1.2 H), 2.30 (bs, 1 H), 3.32 - 3.37 (m, 0.5 H), 3.49 - 3.68 (m, 3 H), 3.79 - 3.82 (m, 0.5 H), 4.50 - 4.57 (m, 3 H), 6.90 - 6.97 (m, 2 H), 7.18 - 7.21 (m, 2 H), 7.28 - 7.33 (m, 4 H), 11.36 - 11.41 (m, 1 H).</p> |
| 35 |  | <p>2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로파노일)피롤리딘-3-일)옥시)아세트아미드</p> | 453.0 | <p>1.90 - 2.10 (m, 2 H), 2.65 - 2.77 (m, 2 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 3.48 - 3.67 (m, 3 H), 4.17 (s, 2 H), 4.50 - 4.74 (m, 3 H), 6.92 - 6.97 (m, 4 H), 7.28 - 7.34 (m, 4 H), 11.40 (s, 1 H).</p> |

[0606]

| | | | | |
|----|---|--|-------|---|
| 36 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)-3-플루오로프로릴)-3-일)메틸)아세트아미드 | 455.1 | 1.93 - 2.16 (m, 2 H), 3.32 - 3.72 (m, 6 H), 4.55 (s, 2 H), 4.59 - 4.76 (m, 2 H), 6.91 - 6.97 (m, 4 H), 7.31 (t, $J = 9.2$ Hz, 4 H), 8.39 (bs, 1 H). |
| 37 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-(((1R,5S,6s)-3-(2-(4-클로로페닐)카르보닐)-1-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드 | 445.1 | 1.13 - 1.22 (m, 1 H), 1.31 - 1.39 (m, 1 H), 1.73 - 1.79 (m, 2 H), 2.00 - 2.06 (m, 1 H), 2.23 - 2.31 (m, 1 H), 2.36 (bs, 1 H), 3.31 - 3.35 (m, 1 H), 3.58 - 3.91 (m, 3 H), 4.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 6.92 - 6.96 (m, 2 H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.28 - 7.33 (m, 4 H), 8.22 - 8.25 (m, 1 H). |
| 38 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(4-(4-클로로페닐)부타노일)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 449.2 | 1.45 - 1.61 (m, 1 H), 1.72 - 1.87 (m, 3 H), 2.05 - 2.23 (m, 2 H), 2.25 - 2.39 (m, 1 H), 2.48 - 2.56 (m, 2 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 3.05 - 3.21 (m, 2.5 H), 3.30 - 3.42 (m, 2.5 H), 4.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 2 H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.29 - 7.33 (m, 4 H), 8.19 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H). |

[0607]

| | | | | |
|----|--|--|-------|--|
| 39 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 451.4 | 1.05 - 1.07 (m, 1.5 H), 1.12 - 1.14 (m, 1.5 H), 1.21 (bs, 0.5 H), 1.49 - 1.52 (m, 0.5 H), 1.65 - 1.68 (m, 1 H), 2.08 - 2.13 (m, 0.5 H), 2.25 (bs, 0.5 H), 3.02 - 3.04 (m, 0.5 H), 3.10 - 3.17 (m, 2.5 H), 3.47 - 3.50 (m, 0.5 H), 3.58 - 3.62 (m, 0.5 H), 3.84 - 3.86 (m, 0.4 H), 3.88 - 4.01 (m, 0.4 H), 4.15 - 4.22 (m, 0.2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.57 - 4.82 (m, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.27 - 7.33 (m, 4 H), 8.18 - 8.21 (m, 1H). |
| 40 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페닐)시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 447.1 | 1.18 - 1.21 (m, 1 H), 1.35 - 1.38 (m, 1 H), 1.43 - 1.50 (m, 0.5 H), 1.51 - 1.59 (m, 0.5 H), 1.81 - 1.82 (m, 0.5 H), 1.90 - 1.94 (m, 1 H), 2.03 (s, 0.5 H), 2.30 - 2.38 (m, 1.5 H), 2.40 - 2.48 (m, 0.5 H), 2.96 - 3.03 (m, 0.5 H), 3.10 - 3.14 (m, 2 H), 3.19 - 3.27 (m, 0.5 H), 3.39 - 3.44 (m, 1.5 H), 3.53 - 3.57 (m, 1 H), 3.62 - 3.67 (m, 0.5 H), 4.45 (d, $J = 10.0$ Hz, 2 H), 6.91 - 6.95 (m, 2 H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 4 H), 8.18 (s, 1 H). |

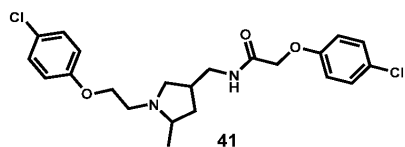
[0608]

[0609]

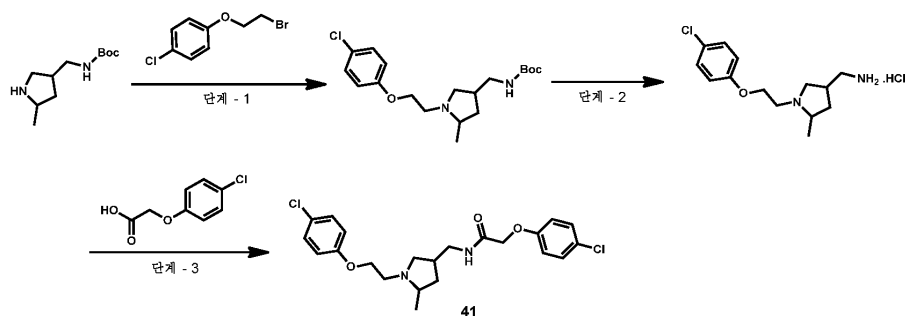
실시예 41

[0610]

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드



[0611]



[0612]

[0613]

단계 1: ACN (10.0 mL) 중 tert-부틸 ((5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트 (0.2 g, 0.93 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 탄산칼륨 (0.193 g, 1.39 mmol, 1.5 당량), 아이오딘화나트륨 (0.028 g, 0.18 mmol, 0.2 당량)을 첨가한 다음, 1-(2-브로모에톡시)-4-클로로벤젠 (0.26 g, 1.12 mmol, 1.2 당량)을 적가하였다. 이어서, 반응을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질 (TLC, 헥산 중 50% EtOAc)의 소모 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔류물에 DCM (100 mL)을 첨가하고, 물 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (0.3 g, 조 물질)을 연황색 액체로서 수득하였다.

[0614]

LCMS (ES) $m/z = 369.2 [M+H]^+$.

[0615]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm - 조 물질.

[0616]

단계 2: DCM (8.0 mL) 중 tert-부틸 ((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트 (0.3 g, 0.81 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 디옥산 중 4M HCl (3.0 mL)을 0℃에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질 (TLC, DCM 중 5% MeOH)의 소모 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-메틸피롤리딘-3-일)메탄아민 히드로클로라이드 (0.27 g, 조 물질)를 점착성 고체로서 수득하였다.

[0617]

LCMS (ES) $m/z = 269.1 [M+H]^+$ (유리 아민 질량).

[0618]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm - 조 물질.

[0619]

단계 3: DCM (20.0 mL) 중 (1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-메틸피롤리딘-3-일)메탄아민 히드로클로라이드 (0.27 g, 0.88 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 트리에틸 아민 (0.37 mL, 2.64 mmol, 3.0 당량) 및 화합물 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (0.19 g, 1.06 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고, T₃P (에틸 아세테이트 중 50wt%) (1.32 mL, 2.20 mmol, 2.5 당량)를 0℃에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액 (2 x 20 mL) 및 물 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 중 2 - 3% 메탄올을 사용하여 정제하여 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (0.24 g, 62.2% 수율)를 점착성 액체로서 수득하였다.

[0620]

LCMS (ES) $m/z = 437.3 [M+H]^+$.

[0621]

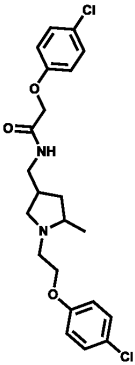
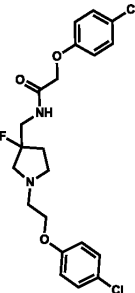
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.00 - 0.96 (m, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 0.6H), 1.52 - 1.58 (m, 0.6 H), 1.86 - 1.91 (m, 0.6 H), 1.94 - 1.99 (m, 0.4 H), 2.21 - 2.25 (m, 2 H), 2.30- 2.41 (m, 1.3 H), 2.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.5 H), 2.99 - 3.12 (m, 4 H), 3.98 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 4.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 6.89 - 6.95 (m, 4 H), 7.29 (t, $J = 9.2$ Hz, 4 H), 8.04 - 8.14 (m, 1 H).

[0622]

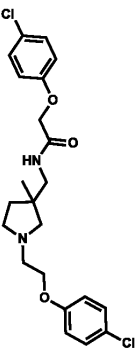
화합물 42 및 43을 일반적으로 실시예 41에 대해 상기 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0623]

표 4

| Cmpd # | 구조 | 명칭 | LCMS m/z [M+H] ⁺ | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) |
|--------|--|--|----------------------------------|--|
| 41 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 437.3 | 1.00 – 0.96 (m, 3H), 1.37 – 1.29 (m, 0.6H), 1.52 – 1.58 (m, 0.6 H), 1.86 – 1.91 (m, 0.6 H), 1.94 – 1.99 (m, 0.4 H), 2.21 – 2.25 (m, 2 H), 2.30– 2.41 (m, 1.3 H), 2.86 (d, J = 8.0 Hz, 0.5 H), 2.99 – 3.12 (m, 4 H), 3.98 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.89 – 6.95 (m, 4 H), 7.29 (t, J = 9.2 Hz, 4 H), 8.04 – 8.14 (m, 1 H). |
| 42 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 441.0 | 1.81 - 2.01 (m, 2 H), 2.48 - 2.78 (m, 6 H), 3.42 - 3.49 (m, 2 H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 6.94 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 4 H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 4 H), 8.27 (bs, 1 H). |

[0624]

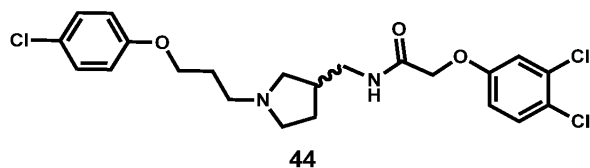
| | | | | |
|----|---|--|-------|---|
| 43 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 437.0 | 0.95 (s, 3 H), 1.33 (s, 1 H), 1.59 (s, 1 H), 2.10 - 2.12 (m, 1 H), 2.48 - 2.65 (m, 5 H), 3.06 - 3.07 (m, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 6.90 - 6.94 (m, 4 H), 7.27 - 7.30 (m, 4 H), 8.08 (s, 1 H). |
|----|---|--|-------|---|

[0625]

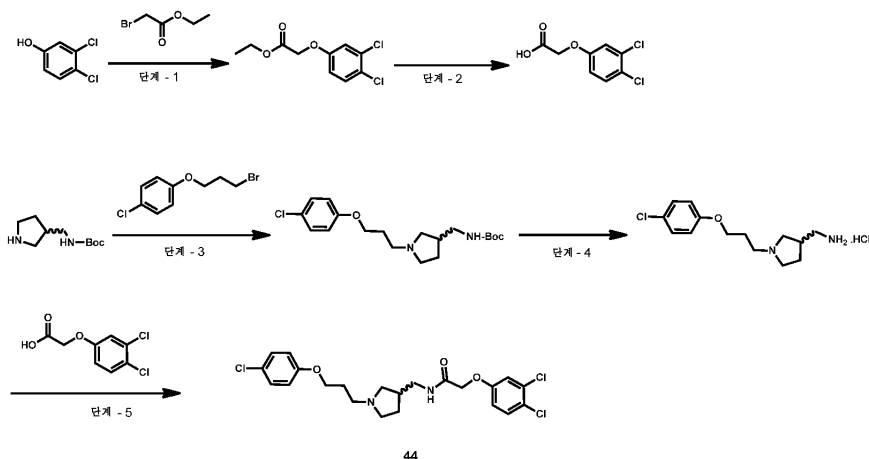
실시예 44

[0626]

[0627] N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드



[0628]



[0629]

[0630] 단계 1: 실온에서 DMF (15 mL) 중 3,4-디클로로페놀 (1.0 g, 6.13 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 탄산칼륨 (1.26 g, 9.2 mmol, 1.5 당량)을 조금씩 첨가하였다. 2분 동안 교반한 후, 에틸 브로모 아세테이트 (0.81 mL, 7.35 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 출발 물질 (TLC, 헥산 중 5% EtOAc)의 소모 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (콤비플래쉬)에 의해 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 생성물을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 에틸 2-(3,4-디클로로페녹시)아세테이트 (1.5 g, 65% 수율)를 연황색 액체로서 수득하였다.

[0631] LCMS (ES) m/z = 248.0 $[M+H]^+$.

[0632] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.28 - 1.31 (m, 3 H), 4.24 - 4.29 (m, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 6.75 - 6.78 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H).

[0633] 단계 2: 0℃에서 THF (15 mL), 물 (5 mL) 중 에틸 2-(3,4-디클로로페녹시) 아세테이트 (1.5g, 6.04mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH.H₂O (0.62 g, 15.1mmol, 2.5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질 (TLC, DCM 중 5% 메탄올)의 소모 후, THF를 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 이어서 Et₂O (20 mL)로 추출하였다. 수성 층을 1 N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, 침전된 생성물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 빙냉수 (10 mL)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (1 g, 75% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0634] LCMS (ES) m/z = 220.0 $[M+H]^+$.

[0635] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.72 (s, 2 H), 6.92 - 6.95 (m, 1 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 13.05 (bs, 1 H).

[0636] 단계 1: 실온에서 DMF (25 mL) 중 tert-부틸 (피롤리딘-3-일메틸)카르바메이트 (3.0 g, 14.9 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 무수 탄산칼륨 (4.41 g, 29.8 mmol, 2 당량), 아이오딘화칼륨 (0.24 g, 1.49 mmol, 0.1 당량) 및 1-(3-브로모프로폭시)-4-클로로벤젠 (5.54 g, 22.3 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 출발 물질 (TLC, 헥산 중 50% EtOAc)의 소모 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 생성물 (1.5 g, 65% 수율)을 얻

황색 액체로서 수득하였다.

[0637] LCMS (ES) m/z = 369.0 $[M+H]^+$.

[0638] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): (1.35 (m, 9 H), 1.84 - 1.87 (m, 3 H), 2.22 (bs, 1 H), 2.30 - 2.35 (m, 1 H), 2.48 - 2.60 (m, 3 H), 2.86 - 2.89 (m, 2 H), 3.96 - 3.99 (m, 2 H), 6.85 (bs, 1 H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

[0639] 단계 2: 용액 tert-부틸 ((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트 (2.5 g, 6.77 mmol, 1 당량)에 1-4 디옥산 (15 mL)을 첨가하고, 이어서 4.0 M 디옥산.HCl (10 mL)을 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질 (TLC, DCM 중 5% 메탄올)의 소모 후, 1,4-디옥산을 감압 하에 증발시켰다. 수득된 고체를 n-펜탄 (50 mL)으로 연화처리하고, 고진공 하에 건조시켜 (1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메탄아민 히드로클로라이드 (2.01 g, 97% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0640] LCMS (ES) m/z = 269.1 $[M+H]^+$.

[0641] 단계 3: 0°C에서 DCM (10 mL)에 녹인 (1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메탄아민 히드로클로라이드 (0.20 g, 0.65 mmol, 1 당량)에 트리에틸아민 (0.36 mL, 2.68 mmol, 4 당량) 및 2-(3,4-디클로로페녹시)아세트산 (0.17 g, 0.78 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반한 후, T₃P (에틸 아세테이트 중 50 wt%) (0.58 mL, 0.97 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질 (TLC, DCM 중 5% 메탄올)의 소모 후, 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고, DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액 (8 mL) 및 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하였으며, 생성물을 DCM 중 4 - 5% 메탄올로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시켜 N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 (0.057 g, 18% 수율)를 갈색빛 점착성 고체로서 수득하였다.

[0642] LCMS (ES) m/z = 473.1 $[M+H]^+$.

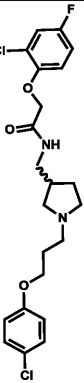
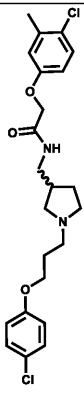
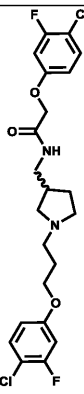
[0643] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (bs, 1 H), 1.79 - 1.83 (m, 3 H), 2.22 - 2.30 (m, 2 H), 2.48 (m, 5 H), 3.05 - 3.08 (m, 2 H), 3.95 - 3.98 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 6.90 - 6.93 (m, 1 H), 6.94 - 6.96 (m, 1 H), 7.20 - 7.21 (m, 1 H), 7.27 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 8.13 (bs, 1 H).

[0644] 실시예 45 내지 74의 화합물을 일반적으로 실시예 44에 대해 상기 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0645] 표 5

| Cmpd # | 구조 | 명칭 | LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) |
|--------|----|---|--|---|
| 44 | | N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(3,4-디클로로페녹시)아세트아미드 | 473.1 | 1.34 (bs, 1 H), 1.79 - 1.83 (m, 3 H), 2.22 - 2.30 (m, 2 H), 2.48 (m, 5 H), 3.05 - 3.08 (m, 2 H), 3.95 - 3.98 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 6.90 - 6.93 (m, 1 H), 6.94 - 6.96 (m, 1 H), 7.20 - 7.21 (m, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2 H), 7.51 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1 H), 8.13 (bs, 1 H). |
| 45 | | N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트아미드 | 471.1 | 1.34 (m, 1 H), 1.79 - 1.82 (m, 3 H), 2.22 - 2.30 (m, 2 H), 2.48 (m, 5 H), 3.06 - 3.07 (m, 2 H), 3.95 - 3.98 (m, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 8.16 (bs, 1 H). |

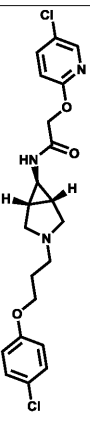
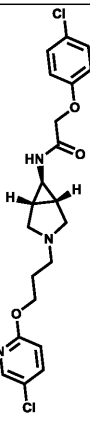
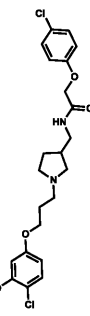
[0646]

| | | | | |
|----|---|--|-------|---|
| 46 |  | 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 455.1 | 1.32 - 1.34 (m, 1 H), 1.79 - 1.82 (m, 3 H), 2.30 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.05 - 3.08 (m, 2 H), 3.94 - 3.98 (m, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.09 (bs, 1 H). |
| 47 |  | 2-(4-클로로-3-메틸페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 452.1 | 1.31 - 1.35 (m, 1 H), 1.74 - 1.84 (m, 3 H), 2.30 (bs, 5 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.05 - 3.08 (m, 2 H), 3.95 - 3.98 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 6.76 - 6.79 (m, 1 H), 6.90 - 6.93 (m, 3 H), 7.27 (d, $J = 12.0$ Hz, 3 H), 8.09 (bs, 1 H). |
| 48 |  | 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 473.0 | 1.35 (bs, 1 H), 1.80 - 1.81 (m, 3 H), 2.23 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.07 (bs, 2 H), 3.98 - 4.01 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 6.78 - 6.82 (m, 2 H), 6.99 - 7.03 (m, 2 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 8.13 (bs, 1 H). |

[0647]

| | | | | |
|----|--|---|-------|--|
| 49 | | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 421.1 | 1.35 (bs, 1 H), 1.80 - 1.81 (m, 3 H), 2.25 - 2.30 (m, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.07 (bs, 2 H), 3.93 - 3.96 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.88 - 6.95 (m, 4 H), 7.05 - 7.09 (m, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 8.11 (bs, 1 H). |
| 50 | | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(3-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 439.1 | 1.32 - 1.34 (m, 1 H), 1.80 - 1.89 (m, 3 H), 2.24 - 2.30 (m, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.07 (bs, 2 H), 3.98 - 4.01 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.95 - 6.97 (m, 4 H), 7.24 - 7.28 (m, 2 H), 7.30 - 7.32 (m, 2 H), 8.11 (bs, 1 H). |
| 51 | | N-((1R,5S,6S)-3-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세트아미드 | 436.1 | 1.50 (s, 2 H), 1.78 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.38 - 2.48 (m, 2 H), 2.83 (s, 1 H), 3.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.93 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.42 (s, 2 H), 8.09 (s, 2 H). |

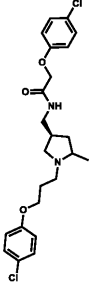
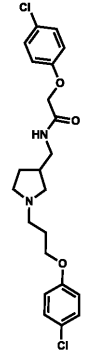
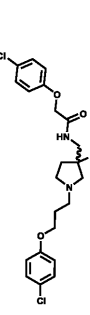
[0648]

| | | | | |
|----|---|--|-------|---|
| 52 |  | N-((1R,5S,6S)-3-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)아세트아미드 | 436.1 | 1.46 - 1.59 (m, 2 H), 1.76 - 1.81 (m, 2 H), 2.23 - 2.30 (m, 2 H), 2.43 - 2.48 (m, 2 H), 2.79 - 2.90 (m, 1 H), 2.97 - 2.99 (m, 2 H), 3.91 - 3.94 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 6.90 - 6.93 (m, 3 H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.79 - 7.82 (m, 1 H), 7.96 - 7.97 (m, 1 H), 8.14 - 8.15 (m, 1 H). |
| 53 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-(((1R,5S,6S)-3-(3-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드 | 436.0 | 1.51 - 1.52 (m, 2 H), 1.77 - 1.80 (m, 2 H), 2.23 - 2.30 (m, 2 H), 2.43 - 2.48 (m, 2 H), 2.82 - 2.86 (m, 1 H), 2.98 - 3.01 (m, 2 H), 4.19 - 4.22 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 6.83 (d, $J = 8.8$, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.73 - 7.76 (m, 1 H), 8.02 - 8.03 (m, 1 H), 8.16 - 8.17 (m, 1 H). |
| 54 |  | N-((1-(3-(4-클로로-3-메톡시페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 | 467.1 | 1.37 - 1.48 (m, 1 H), 1.49 - 1.69 (m, 3 H), 1.70 - 1.84 (m, 3 H), 2.18 - 2.30 (m, 2 H), 2.47 - 2.48 (m, 4 H), 2.60 - 2.65 (m, 1 H), 3.08 - 3.23 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.99 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.48 - 6.51 (m, 1 H), 6.55 - 6.64 (m, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.12 (bs, 1 H). |

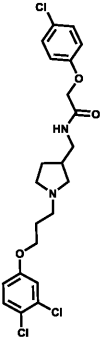
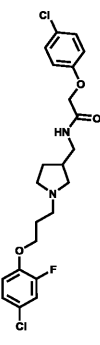
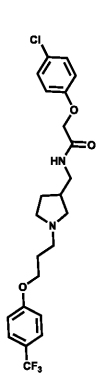
[0649]

| | | | | |
|----|--|---|-------|--|
| 55 | | 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 455.1 | 1.32 - 1.35 (m, 1 H), 1.79 - 1.82 (m, 3 H), 2.23 - 2.20 (m, 2 H), 2.34 - 2.46 (m, 5 H), 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.96 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.02 (dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.46 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.12 (bs, 1 H). |
| 56 | | N-((1-(3-(4-클로로피리딘-2-일)메틸)-2-(5-클로로피리딘-2-일)옥시)아세트아미드 | 438.1 | 1.31 (bs, 1 H), 1.81 - 1.88 (m, 3 H), 2.21 - 2.30 (m, 2 H), 2.40 - 2.47 (m, 5 H), 3.04 (bs, 2 H), 3.97 (t, $J = 12.4$ Hz, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 6.91 - 6.94 (m, 3 H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1 H), 8.01 (bs, 1 H), 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H). |
| 57 | | N-((1-(3-(4-클로로-3-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 | 451.1 | 1.31 - 1.34 (m, 1 H), 1.80 - 1.82 (m, 3 H), 2.22 - 2.25 (m, 5 H), 2.30 - 2.36 (m, 5 H), 3.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.75 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 3 H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.10 (bs, 1 H). |

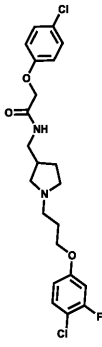
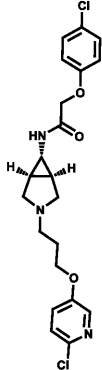
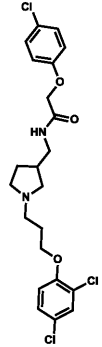
[0650]

| | | | | |
|----|---|--|-------|---|
| 58 |  <p>이성질체 쌍 2</p> | 2-(4-클로로페녹시)-N-(((3R)-1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-5-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 451.2 | 0.95 (s, 3 H), 1.79 (bs, 2 H), 1.91 – 2.10 (m, 3 H), 2.19 (bs, 3 H), 2.80 – 2.90 (m, 2 H), 3.04 – 3.08 (m, 2 H), 3.94 – 4.00 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 6.89 – 6.95 (m, 4 H), 7.26 – 7.32 (m, 4 H), 8.12 (bs, 1 H). |
| 59 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-(((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 437.3 | 1.33 - 1.34 (m, 1 H), 1.78 - 1.83 (m, 3 H), 2.21 - 2.41 (m, 7 H), 3.06 - 3.07 (m, 2 H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.93 (t, $J = 9.6$ Hz, 4 H), 7.27 - 7.33 (m, 4 H), 8.10 (bs, 1 H). |
| 60 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-(((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 455.1 | 1.78 - 2.00 (m, 5 H), 2.30 - 2.37 (m, 1 H), 2.48 - 2.69 (m, 4 H), 3.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 6.93 (t, $J = 9.6$ Hz, 4 H), 7.30 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 13.2$ Hz, 4 H), 8.25 (bs, 1 H). |

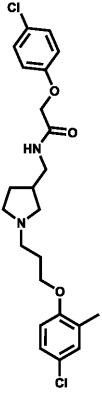
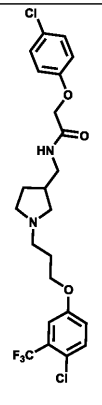
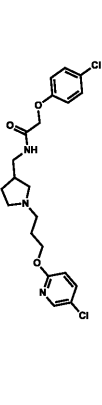
[0651]

| | | | | |
|----|---|---|-------|--|
| 61 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-디클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 471.0 | 1.32 - 1.35 (m, 1 H), 1.80 - 1.83 (m, 3 H), 2.24 (s, 2 H), 2.45 (bs, 5 H), 3.07 (bs, 2 H), 4.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.92 - 6.95 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.11 (bs, 1 H). |
| 62 |  | N-((1-(3-(4-클로로-2-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 | 455.0 | 1.32 - 1.34 (m, 1 H), 1.78 - 1.85 (m, 3 H), 2.24 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.07 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.06 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.17 (s, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 8.10 (bs, 1 H). |
| 63 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 471.0 | 1.32 - 1.36 (m, 1 H), 1.79 (bs, 1 H), 1.86 (bs, 2 H), 2.26 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.08 (bs, 2 H), 4.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.12 (bs, 1 H). |

[0652]

| | | | | |
|----|---|--|-------|--|
| 64 |  | N-((1-(3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 | 455.1 | 1.32 - 1.35 (m, 1 H), 1.78 - 1.83 (m, 3 H), 2.23 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.79 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.02 (dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.42 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.11 (bs, 1 H). |
| 65 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-(((1R,5S,6S)-3-(3-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드 | 436.1 | 1.51 (s, 2 H), 1.79 - 1.82 (m, 2 H), 2.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.48 (bs, 2 H), 2.83 (bs, 1 H), 3.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 4.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.37 - 7.46 (m, 2 H), 8.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H). |
| 66 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-(((1-(3-(2,4-디클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 471.0 | 1.32 - 1.35 (m, 1 H), 1.77 - 1.88 (m, 3 H), 2.26 (bs, 2 H), 2.30 (bs, 3 H), 2.48 (bs, 2 H), 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.34 (m, 3 H), 7.52 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.11 (bs, 1 H). |

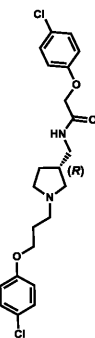
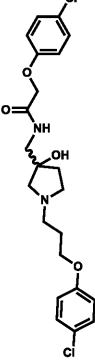
[0653]

| | | | | |
|----|---|---|-------|--|
| 67 |  | N-((1-(3-(4-클로로-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 | 451.1 | 1.37 (bs, 1 H), 1.85 (bs, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.28 - 2.31 (m, 2 H), 2.40 - 2.65 (m, 5 H), 3.08 (bs, 2 H), 3.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.13 (bs, 1 H). |
| 68 |  | N-((1-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 | 505.1 | 1.37 (bs, 1 H), 1.84 (bs, 3 H), 2.26 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.08 (bs, 2 H), 4.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.32 (m, 3 H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.11 (bs, 1 H). |
| 69 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(5-클로로피롤리딘-2-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 438.1 | 1.40 (bs, 1 H), 1.86 (bs, 3 H), 2.31 (bs, 2 H), 2.40 (bs, 3 H), 2.60 (bs, 2 H), 3.10 (bs, 2 H), 4.25 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.77 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 8.16 (bs, 2 H). |

[0654]

| | | | | |
|----|--|--|-------|--|
| 70 | | (S)-2-(4-클로로페녹시)-N-(((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 437.1 | 1.31 - 1.36 (m, 1 H), 1.74 - 1.84 (m, 3 H), 2.20 - 2.25 (m, 2 H), 2.31 - 2.48 (m, 5 H), 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.93 (t, $J = 10.0$ Hz, 4 H), 7.30 (dd, $J = 8.8, 14.4$ Hz, 4 H), 8.10 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H). |
| 71 | | N-(((1R,5S,6S)-3-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세트아미드 히드로클로라이드 | 436.1 | 1.94 - 2.08 (m, 4 H), 2.81 - 2.86 (m, 0.5 H), 3.11 - 3.36 (m, 5 H), 3.68 - 3.72 (m, 1.5 H), 4.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.41 - 7.46 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.32 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.8 H), 8.37 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.24 H), 10.07 (bs, 0.8 H), 10.62 (bs, 0.23 H). |
| 72 | | 2-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-N-(((1-(3-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 505.0 | 1.33 - 1.34 (m, 1 H), 1.79 - 1.82 (m, 3 H), 2.24 (s, 2 H), 2.30 - 2.48 (m, 5 H), 3.07 (s, 2 H), 3.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.23 - 7.28 (m, 3 H), 7.36 (s, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H). |

[0655]

| | | | | |
|----|---|---|--------|--|
| 73 |  | (R)-2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 437.1 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.28 - 1.33 (m, 1 H), 2.00 (bs, 3 H), 2.49 - 2.80 (m, 7 H), 3.33 - 3.41 (m, 2 H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.20 - 7.34 (m, 5 H). |
| 74 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 454.31 | 1.65 - 1.97 (m, 4 H), 2.38 - 2.4 (m, 2 H), 2.6 - 2.65 (m, 3 H), 2.91 - 2.96 (m, 2 H), 3.43 - 3.59 (m, 2 H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 6.8 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.04 (bs, 1 H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2 H). |

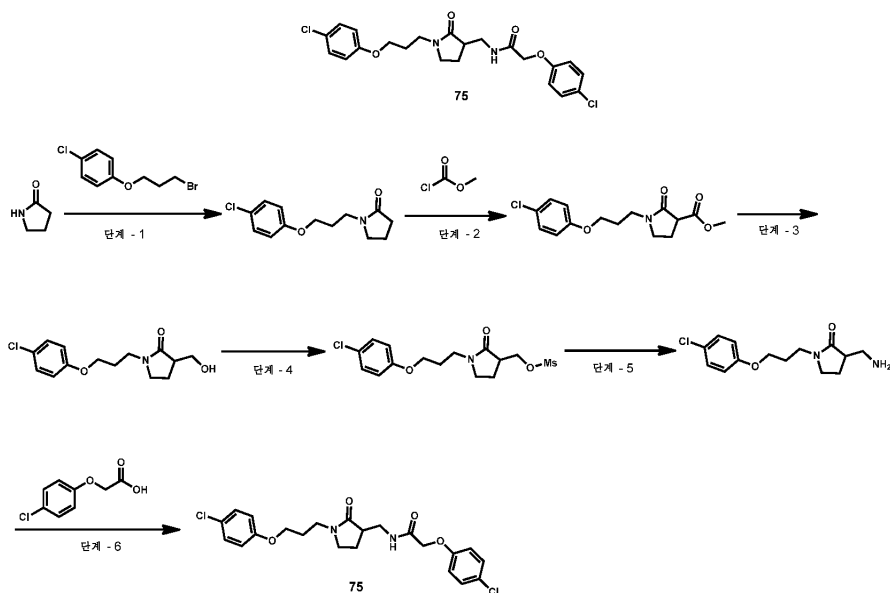
[0656]

[0657]

실시예 75

[0658]

2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-2-옥소피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드



[0659]

[0660]

단계 1: DMF (5 mL) 중 피롤리딘-2-온 (1.0 g, 11.76 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 미네랄 오일 중 수소화 나트륨 60% 분산액 (0.51 g, 12.93 mmol, 1.1 당량)을 조금씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 그 후, 1-(3-브로모프로폭시)-4-클로로벤젠 (3.22 g, 12.93 mmol, 1.1 당량)과 DMF (2 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 최종적으로, 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였으며, 이 때 출발 물질이 완전히 소모되었다. 반응 혼합물을 빙냉수 (5 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (4 x 10 mL), 염수 (5.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼을 사

용하여 정제하고, 생성물을 디클로로메탄 중 2.5% 메탄올로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-2-온 (1.0 g, 33.67% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0661] LCMS (ES) m/z = 254.0 $[M+H]^+$.

[0662] 단계 2: THF (10 mL) 중 1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-2-온 (0.7 g, 2.76 mmol, 1 당량)의 용액에 -78℃에서 LiHMDS 1.0 M THF (6.07 mL, 6.07 mmol, 2.2 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 5분 동안 교반하고, 그 후, 메틸 카르보노클로리데이트 (0.26 g, 2.76 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. -78℃에서 10분 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 (2 mL)으로 킨칭한 다음, 생성물을 EtOAc (15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 생성물을 디클로로메탄 중 2.5% 메탄올로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 메틸 1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트 (0.15 g, 17.44% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0663] LCMS (ES) m/z = 312.1 $[M+H]^+$.

[0664] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 2.24 - 2.28 (m, 1 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 3.36 - 3.57 (m, 5 H), 3.75 (s, 3 H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 2 H).

[0665] 단계 3: 메탄올 (5.0 mL) 중 메틸 1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트 (0.15 g, 0.48 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 수소화붕소나트륨 (0.11 g, 2.89 mmol, 6.0 당량)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였으며, 이 때 출발 물질이 완전히 소모되었다. 그 후, 휘발성 부분을 진공 하에 증발시키고, 수득된 조 물질을 물 (3 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-2-온 (0.14 g, 100% 수율)을 수득하였다.

[0666] LCMS (ES) m/z = 284.2 $[M+H]^+$.

[0667] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.85 - 1.92 (m, 3 H), 1.96 - 2.04 (m, 1 H), 2.30 - 2.38 (m, 2 H), 3.28 - 3.31 (m, 2 H), 3.52 (bs, 2H), 3.91 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.60 (s, 1 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).

[0668] 단계 4: DCM (7.0 mL) 중 1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-2-온 (0.14 g, 0.49 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (0.07 g, 0.73 mmol, 1.5 당량) 및 메실 클로라이드 (0.07 g, 0.58 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하였으며, 이 때 출발 물질이 완전히 소모되었다. 그 후, 휘발성 부분을 진공 하에 증발시키고, 수득된 조 물질을 물 (7 mL)로 희석하고, 생성물을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 10 mL), 염수 (5.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-2-옥소피롤리딘-3-일)메틸 메탄술포네이트 (0.18 g, 100% 수율)를 수득하였다.

[0669] LCMS (ES) m/z = 362.1 $[M+H]^+$.

[0670] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.03 - 2.09 (m, 2 H), 2.23 - 2.30 (m, 1 H), 2.77 - 2.82 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 3.38 - 3.56 (m, 5 H), 3.94 - 3.95 (m, 2 H), 4.40 - 4.47 (m, 2 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 2 H).

[0671] 단계 5: 메탄올 (5.0 mL) 중 1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-2-옥소피롤리딘-3-일)메틸 메탄술포네이트 (0.18 g, 0.49 mmol, 1 당량)의 용액에 메탄올 중 암모니아의 포화 용액 (10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 9시간 동안 교반하였으며, 이 때 출발 물질이 완전히 소모되었다. 그 후, 휘발성 부분을 진공 하에 증발시켜 3-(아미노메틸)-1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-2-온 (0.11 g, 조 생성물)을 수득하였다. 이 조 생성물을 후속 단계에 어떠한 추가 정제도 없이 사용하였다.

[0672] LCMS (ES) $m/z = 283.1 [M+H]^+$.

[0673] 단계 6: 0°C에서 DCM (7.0 mL) 중 2-(시클로헥실옥시)아세트산 (0.05 g, 0.28 mmol, 0.8 당량)의 용액에 트리 에틸아민 (0.1 g, 1.05 mmol, 3 당량) 및 에틸 아세테이트 중 T₃P 50 wt% (0.16 g, 0.52 mmol, 1.5 당량)를 첨 가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반한 후, 3-(아미노메틸)-1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-2-온 (0.1 g, 0.35 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였으며, 이 때 출발 물질이 완전 히 소모되었다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고, DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 수성 NaHCO₃의 포화 용액 (6.0 mL), 물 (5.0 mL), 염수 (5.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰 다. 유기 층을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그 래피에 의해 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 생성물을 디클로로메탄 중 3% 메탄올로 용리시켰다. 생성물 을 함유하는 분획을 농축시켜 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-2-옥소피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (15 mg, 12.5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0674] LCMS (ES) $m/z = 451.1 [M+H]^+$.

[0675] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 - 1.67 (m, 1 H), 1.85 - 1.88 (m, 2 H), 2.00 (bs, 1 H), 2.50 - 2.60 (m, 1 H), 3.16 - 3.26 (m, 2 H), 3.29 - 3.38 (m, 4 H), 3.90 - 3.93 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 6.90 - 6.95 (m, 4 H), 7.27 - 7.33 (m, 4 H), 8.09 (bs, 1 H).

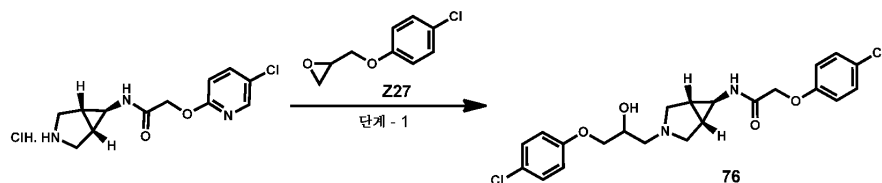
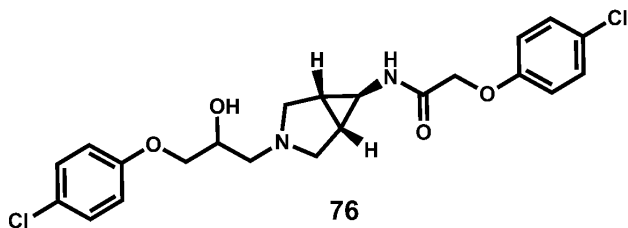
[0676] 표 6

| Cmpd # | 구조 | 명칭 | LCMS m/z [M+H] ⁺ | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) |
|--------|----|---|-------------------------------------|---|
| 75 | | 2-(4- 클로로페녹시)-N- ((1-(3-(4- 클로로페녹시)프로 필)-2- 옥소피롤리딘-3- 일)메틸)아세트아미 드 | 451.1 | 1.65 - 1.67 (m, 1 H), 1.85 - 1.88 (m, 2 H), 2.00 (bs, 1 H), 2.50 - 2.60 (m, 1 H), 3.16 - 3.26 (m, 2 H), 3.29 - 3.38 (m, 4 H), 3.90 - 3.93 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 6.90 - 6.95 (m, 4 H), 7.27 - 7.33 (m, 4 H), 8.09 (bs, 1 H). |

[0677]

[0678] 실시예 76

[0679] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)-2-히드록시프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드



[0680]

[0681]

단계 1: 에탄올 (20 mL) 중 N-((1R,5S,6s)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 히드로클로라이드 (0.5 g, 1.65 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 냉각 조건 하에 (0.7 mL, 4.95 mmol, 3 당량), 2-((4-클로로페녹시)메틸)옥시란 (0.36 g, 1.98 mmol, 1.2 당량)을 적가하고, 이를 실온에서 16시간 동안 교반 하고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL), 물 (5 mL)로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감 압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카-겔 칼럼을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 에 의해 디클로로메탄 중 메탄올을 사용하여 정제하였다. 생성물을 디클로로메탄 중 2 - 3% 메탄올로 단리하여 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)-2-히드록시프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드 (0.18 g, 24.59%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0682]

LCMS (ES) $m/z = 451.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0683]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.49 (s, 2 H), 2.31 - 2.40 (m, 3 H), 2.48 - 2.52 (m, 1 H), 2.80 - 2.84 (m, 1 H), 3.01 - 3.05 (m, 2 H), 3.77 - 3.80 (m, 2 H), 3.88 - 3.91 (m, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.81 - 4.82 (m, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 4 H), 7.32 (t, $J = 9.2$ Hz, 4 H), 8.02 - 8.03 (m, 1 H).

[0684]

화합물 77을 일반적으로 실시예 76에 대해 상기 기재된 절차에 따라 제조하였다.

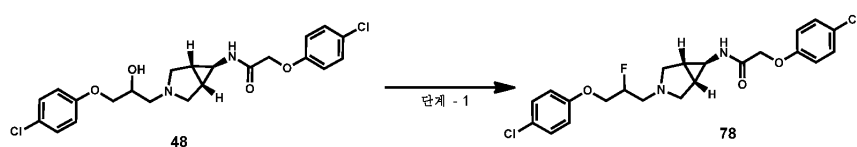
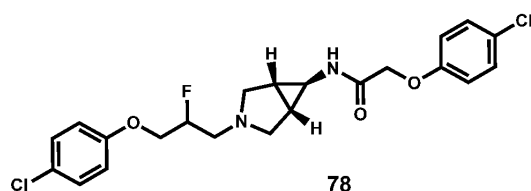
[0685] 표 7

| Cmpd # | 구조 | 명칭 | LCMS m/z [M+H] ⁺ | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) |
|--------|----|--|----------------------------------|---|
| 76 | | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)-2-히드록시프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드 | 451.1 | 1.49 (s, 2 H), 2.31 - 2.40 (m, 3 H), 2.48 - 2.52 (m, 1 H), 2.80 - 2.84 (m, 1 H), 3.01 - 3.05 (m, 2 H), 3.77 - 3.80 (m, 2 H), 3.88 - 3.91 (m, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.81 - 4.82 (m, 1 H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 4 H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 4 H), 8.02 - 8.03 (m, 1 H). |
| 77 | | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)-2-히드록시프로필)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 453.1 | 1.29 - 1.37 (m, 1 H), 1.77 - 1.89 (m, 1 H), 2.20 - 2.30 (m, 2 H), 2.50 - 2.65 (m, 5 H), 3.08 - 3.20 (m, 2 H), 3.83 - 3.85 (m, 2 H), 3.93 - 3.95 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.90 - 4.70 (m, 1 H), 6.92 - 6.95 (m, 4 H), 7.27 - 7.32 (m, 4 H), 8.11 - 8.2 (m, 1 H). |

[0686]

[0687] 실시예 78

[0688] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)-2-플루오로프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드



[0689]

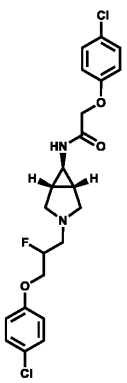
[0690] 단계 1: DCM 중 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)-2-히드록시프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드 (0.12 g, 0.26 mmol, 1 당량)의 교반 용액에, 0℃에서 DAST (0.07 mL, 0.53

mmol, 2 당량)를 첨가하고 이어서 에탄올 0.1 mL를 첨가하고 교반하고 반응 혼합물 rt(29℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 DCM 5 mL로 켄칭하고, 물 50 mL로 희석하고, DCM 50 mL X 2로 추출하고, 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 용리액으로서 30% 에틸 아세테이트:헥산을 사용함으로써 정제하여 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)-2-플루오로프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드 0.007 g (5.8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0691] LCMS (ES) m/z = 453.1 [M+H]⁺.

[0692] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.52 (s, 2 H), 2.39 - 2.48 (m, 2 H), 2.69 - 2.70 (m, 1 H), 2.74 - 2.76 (m, 1 H), 2.80 - 2.82 (m, 1 H), 3.03 - 3.06 (m, 2 H), 4.03 - 4.19 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.80 - 4.81 (m, 0.5 H), 4.92 - 4.93 (m, 0.5 H), 6.92 - 6.97 (m, 4 H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 4 H), 8.04 - 8.05 (m, 1 H).

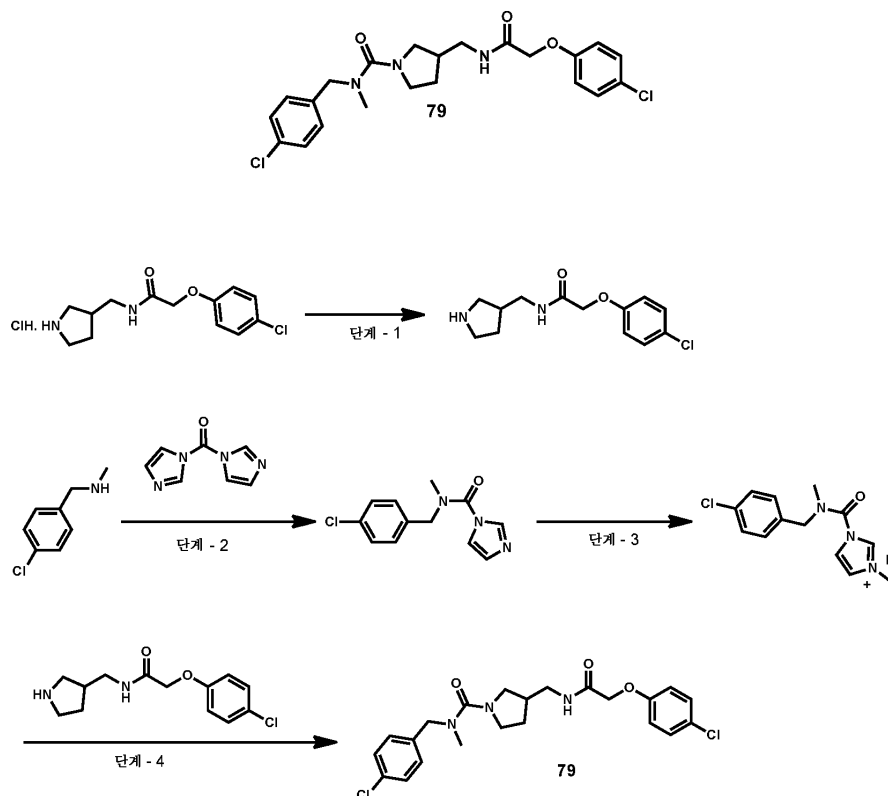
[0693] 표 8

| Cmpd # | 구조 | 명칭 | LCMS m/z [M+H] ⁺ | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) |
|--------|--|--|-----------------------------------|--|
| 78 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-클로로페녹시)-2-플루오로프로필)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드 | 453.1 | 1.52 (s, 2 H), 2.39 - 2.48 (m, 2 H), 2.69 - 2.70 (m, 1 H), 2.74 - 2.76 (m, 1 H), 2.80 - 2.82 (m, 1 H), 3.03 - 3.06 (m, 2 H), 4.03 - 4.19 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.80 - 4.81 (m, 0.5 H), 4.92 - 4.93 (m, 0.5 H), 6.92 - 6.97 (m, 4 H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 4 H), 8.04 - 8.05 (m, 1 H). |

[0694]

[0695] 실시예 79

[0696] N-(4-클로로벤질)-3-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드



[0697]

[0698] 단계 1: DCM (50 mL) 중 2-(4-클로로페녹시)-N-(피롤리딘-3-일메틸)아세트아미드 히드록로라이드 (1 g, 3.28 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 수성 NaHCO_3 용액 (15 mL)을 첨가하고, 이를 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 후 반응물을 DCM 중 5% MeOH (2 X 150 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(4-클로로페녹시)-N-(피롤리딘-3-일메틸)아세트아미드 (0.7 g, 조 물질)를 연갈색 점착성 고체로서 수득하였다.

[0699] LCMS (ES) $m/z = 250.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0700] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm - 조 물질.

[0701] 단계 2: THF 중 1-(4-클로로페닐)-N-메틸메탄아민 (0.5 g, 3.2 mmol, 1 당량)의 용액에 실온에서 1,1'-카르보닐 다이이미다졸 (0.573 g, 3.5 mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 18시간 동안 유지하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-(4-클로로벤질)-N-메틸-1H-이미다졸-1-카르복스아미드 (0.75 g, 조 물질, 94.93% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다.

[0702] LCMS (ES) $m/z = 250.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0703] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm - 조 물질.

[0704] 단계 3: 아세트니트릴 (10 mL) 중 N-(4-클로로벤질)-N-메틸-1H-이미다졸-1-카르복스아미드 (0.75 g, 3.0 mmol, 1 당량)의 용액에 0°C에서 아이오도메탄 (0.747 mL, 12 mmol, 4 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 유지하고, 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 펜탄 (2 x 50 mL)으로 세척하고, 건조시켜 N-(4-클로로벤질)-N-메틸-1H-이미다졸-1-카르복스아미드 (1.1 g, 조 물질, 94.01% 수율)를 황색 점성 액체로서 수득하였다.

[0705] LCMS (ES) $m/z = 264.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. (유리 아민 질량이 관찰됨).

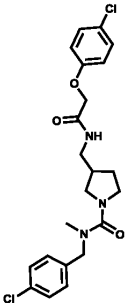
[0706] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm - 조 물질.

[0707] 단계 4: DCM (30.0 mL) 중 2-(4-클로로페녹시)-N-(피롤리딘-3-일메틸)아세트아미드 (0.1 g, 3.7 mmol, 1 당량)의 용액에 0°C에서 트리에틸아민 (0.103 mL, 0.74 mmol, 2 당량), N-(4-클로로벤질)-N-메틸-1H-이미다졸-1-카르복스아미드 (0.291 g, 0.74 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 36시간 동안 교반하고, 출발 물질이 완료된 후, 반응 혼합물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 냉수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 0.5%에서 5% 메탄올을 사용하여 정제하여 N-(4-클로로벤질)-3-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드 (0.05 g, 29.94% 수율)를 희백색 점착성 고체로서 수득하였다.

[0708] LCMS (ES) m/z = 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0709] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.45 - 1.50 (m, 1 H), 1.77 - 1.82 (m, 1 H), 2.22 - 2.29 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.23 - 3.25 (m, 1 H), 3.27 - 3.31 (m, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.17 (bs, 1 H).

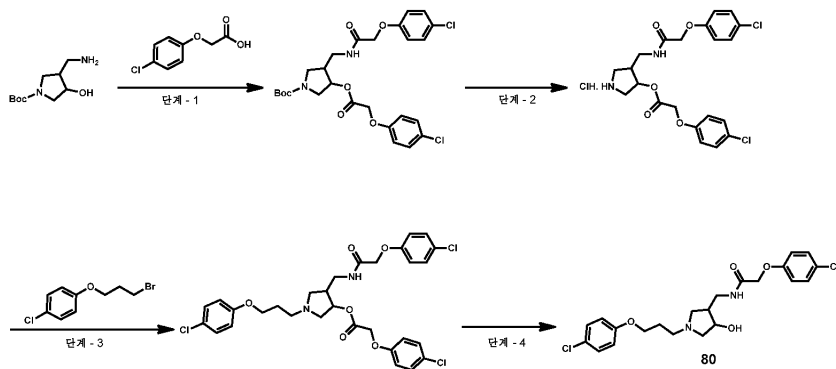
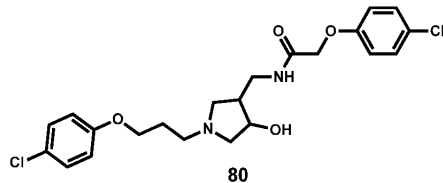
[0710] 표 9

| Cmpd # | 구조 | 명칭 | LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ | ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) |
|--------|---|---|--|---|
| 79 |  | N-(4-클로로벤질)- 3-((2-(4- 클로로페녹시)아 세트아미도)메틸)- N-메틸피롤리딘- 1-카르복스아미드 | 450.1 | 1.45 - 1.50 (m, 1 H), 1.77 - 1.82 (m, 1 H), 2.22 - 2.29 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.23 - 3.25 (m, 1 H), 3.27 - 3.31 (m, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.17 (bs, 1 H). |

[0711]

[0712] 실시예 80

[0713] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-4-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드



[0714]

[0715] 단계 1: DCM (50.0 mL) 중 tert-부틸 3-(아미노메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.25 g, 1.1 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 디이소프로필 에틸아민 (0.76 mL, 4.4 mmol, 4 당량), 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (0.474 g, 2.5 mmol, 2.2 당량), EDC.HCl (0.479 g, 2.5 mmol, 2.2 당량) 및 HOBt (0.33 g, 2.5 mmol, 2.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 출발 물질이 완료된 후, 반응 혼합물을 DCM (150 mL)으로 희석하고, 냉수 (50 mL), 10% 수성 NaHCO₃ 용액 (2 x 50 mL), 물 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 여과하고, 회전 증발기에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 5%에서 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 tert-부틸 3-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)-4-(2-(4-클로로페녹시)아세톡시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.34 g, 53.20% 수율)를 점성 액체로서 수득하였다.

[0716]

LCMS (ES) m/z = 497.1 [M+H]⁺. (t-부틸 질량의 상실).

[0717]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 2.30 - 2.48 (m, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 3 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 3.57 - 3.60 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 5.03 (bs, 1 H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 4 H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 4 H), 8.30 (bs, 1 H).

[0718]

단계 2: DCM (7.0 mL) 중 tert-부틸 3-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)-4-(2-(4-클로로페녹시)아세톡시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.35 g, 0.63 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 1,4-디옥산 중 4M HCl (3.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축시켜 4-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)피롤리딘-3-일 2-(4-클로로페녹시)아세테이트 히드로클로라이드 (0.25 g, 조 물질, 80.90% 수율)를 점착성 고체로서 수득하였다.

[0719]

LCMS (ES) m/z = 453.1 [M+H]⁺ (유리 아민 질량이 관찰됨).

[0720]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 조 물질.

[0721]

단계 3: DMF (4.4 mL) 중 4-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)피롤리딘-3-일 2-(4-클로로페녹시)아세테이트 히드로클로라이드 (0.22 g, 0.44 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 트리에틸 아민 (2.20 mL)을 첨가하고, 동일한 온도에서 30분 동안 유지하였다. 그 후, 1-(3-브로모프로폭시)-4-클로로벤젠 (0.134 g, 0.53 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 유지하였다. 출발 물질이 완료된 후, 반응 혼합물을 분쇄 얼음으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 냉수 (25 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 여과하고, 회전증발기에서 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 플래

쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 5%에서 70% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 4-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)-1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일 2-(4-클로로페녹시)아세테이트 (0.10 g, 39.52% 수율)를 회백색 점착성 고체로서 수득하였다.

[0722] LCMS (ES) m/z = 621.1 $[M+H]^+$.

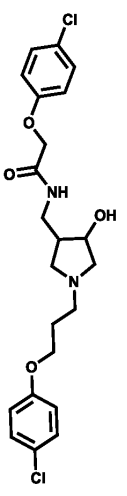
[0723] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.86 - 0.99 (m, 4 H), 1.40 - 1.44 (m, 1 H), 2.31 - 2.95 (m, 4 H), 3.45 - 3.59 (m, 2 H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.06 (bs, 1 H), 6.79 - 6.81 (m, 4 H), 6.82 - 6.86 (m, 2 H), 7.21 - 7.25 (m, 6 H), 7.51 - 7.53 (m, 0.5 H), 7.69 - 7.71 (m, 0.5 H).

[0724] 단계 4: 메탄올 (5 mL) 중 4-((2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)메틸)-1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-3-일 2-(4-클로로페녹시)아세테이트 (0.10 g, 0.16 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 2N 수성 수산화나트륨 용액 (0.5 mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, DCM (2 x 50 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 냉수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 여과하고, 회전증발기에서 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 1%에서 5% 메탄올을 사용하여 정제하여 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-4-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (0.06 g, 83.33% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0725] LCMS (ES) m/z = 453.1 $[M+H]^+$.

[0726] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.75 - 1.81 (m, 2 H), 2.03 - 2.19 (m, 1 H), 2.26 - 2.29 (m, 1 H), 2.30 - 2.37 (m, 1 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 2.48 - 2.56 (m, 2 H), 2.65 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.06 - 3.22 (m, 2 H), 3.77 - 3.79 (m, 1 H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 4 H), 7.26 - 7.32 (m, 4 H), 8.08 (t, J = 5.4 Hz, 1 H).

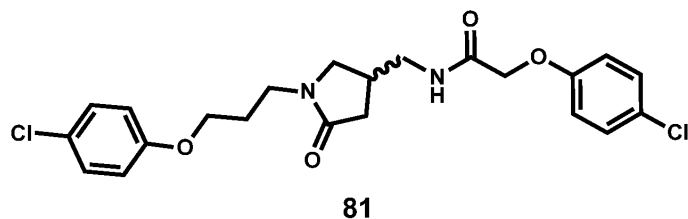
[0727] 표 10

| Cmpd # | 구조 | 명칭 | LCMS m/z $[M+H]^+$ | 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) |
|--------|---|---|----------------------------|--|
| 80 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-4-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 453.1 | 1.75 - 1.81 (m, 2 H), 2.03 - 2.19 (m, 1 H), 2.26 - 2.29 (m, 1 H), 2.30 - 2.37 (m, 1 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 2.48 - 2.56 (m, 2 H), 2.65 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.06 - 3.22 (m, 2 H), 3.77 - 3.79 (m, 1 H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 4 H), 7.26 - 7.32 (m, 4 H), 8.08 (t, J = 5.4 Hz, 1 H). |

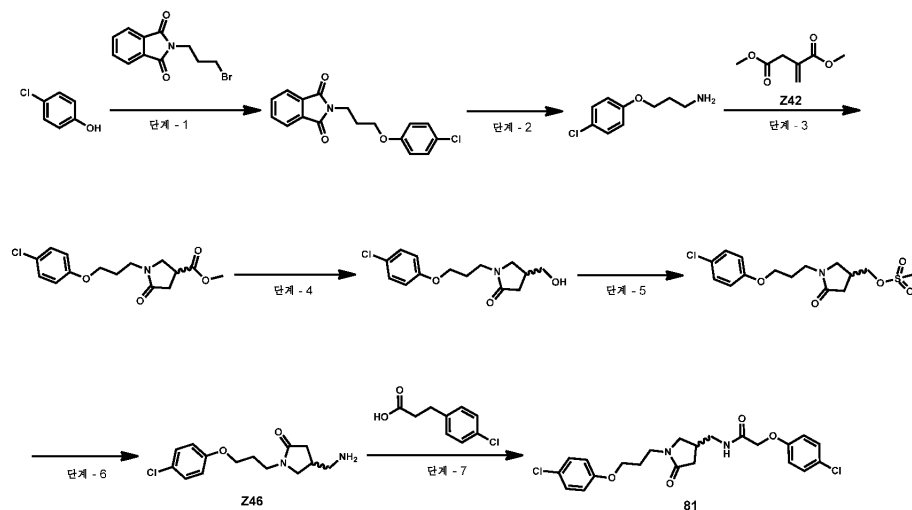
[0728]

[0729] 실시예 81

[0730] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-5-옥소피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드



[0731]



[0732]

[0733] 단계 1: THF (50 mL) 중 4-클로로페놀 (2.0 g, 15.55 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 2-(3-브로모프로필) 이소인돌린-1,3-디온 (4.59 g, 17.112 mmol, 1.1 당량) 및 TBAI (1.15 g, 3.11 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 최종적으로, 탄산세슘 (9.1 g, 28.0 mmol, 1.8 당량)을 rt (29℃)에서 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mLX3)로 추출하고; 합한 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 어떠한 추가 정제도 없이 사용하였다.

[0734] 중량: 4.9 g 조 물질 (회백색 고체).

[0735] LC-MS: 316.1 [M+H]⁺.

[0736] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm-2.0 -2.06 (m, 2 H), 3.74 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.79 -7.85(m, 4 H).

[0737] 단계 2: 에탄올 (20 mL) 중 2-(3-(4-클로로페녹시)프로필)이소인돌린-1,3-디온 (1.0 g, 3.17 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 히드라진 1수화물 (5 mL)을 첨가하고, 반응물을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온 (29℃)으로 냉각시키고, 디에틸 에테르로 희석하고, 10분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 에테르로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고; 조 생성물을 후속 단계에 어떠한 추가 정제도 없이 사용하였다. 중량 = 연황색 액체로서의 0.58 g 조 물질.

[0738] LC-MS: 186.1 [M+H]⁺.

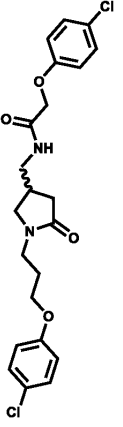
[0739] 단계 3: 메탄올 중 화합물 3-(4-클로로페녹시)프로판-1-아민 (0.38 g, 2.05 mmol)의 교반 용액에, 디메틸 2-메틸렌숙시네이트 (0.43 mL g, 3.08 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 65℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 수득된 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 3% MeOH : DCM을 사용함으로써 정제하였다.

[0740] 수율: 0.65 g (100%).

[0741] LC-MS: 312.1 [M+H]⁺.

- [0742] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm- 1.84 -1.9 (m, 2 H), 2.38 -2.54 (m, 2 H), 3.23 - 3.35 (m, 3 H), 3.46 -3.6 (m, 2H), 3.62 (s, 3 H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H).
- [0743] 단계 4: MeOH 중 메틸 1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-5-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트 (0.65 g, 2.08 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화붕소나트륨 (0.63 g, 16.68 mmol)을 조금씩 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 메탄올로 킨칭하고, 진공 하에 농축시키고, 수득된 조 물질을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2X100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 50 mL의 염수 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다.
- [0744] 조 물질 중량: 0.65 g.
- [0745] LC-MS: 284.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0746] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm -1.83 -1.89 (m, 2 H), 1.95 - 2.01(m, 1 H), 2.24 - 2.4 (m, 2 H), 3.09 - 3.41 (m, 6 H), 3.92 (t, J = 6 Hz, 2 H), 4.72 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 2 H).
- [0747] 단계 5: DCM (20 mL) 중 1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-4-(히드록시메틸)피롤리딘-2-온 (0.61 g, 2.15 mmol)의 교반 용액에, 트리에틸아민 (0.45 mL, 3.23 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.2 mL, 2.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 빙수 30 mL로 희석하고, DCM 50X2 mL로 추출하고, 합한 유기 층을 분리하고, 염수 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 조 생성물을 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 후속 단계에 사용하였다.
- [0748] 조 중량: 0.77 g.
- [0749] LC-MS: 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0750] 단계 6: MeOH 중 (1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-5-옥소피롤리딘-3-일)메틸 메탄술포네이트 (0.7 g, 2.13 mmol)의 용액에 메탄올성 암모니아 (10 mL)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 오토 클레이브에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 조 생성물을 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.
- [0751] 수율: 0.77 g (조 물질).
- [0752] LC-MS: 283.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0753] 단계 7: DCM (10 mL) 중 4-(아미노메틸)-1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)피롤리딘-2-온 (0.3 g, 1.06 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에, 트리에틸 아민 (0.44 mL, 3.18 mmol, 3.0 당량) 및 2-(4-클로로페녹시)아세트산 (0.12 g, 1.06 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 최종적으로, T_3P (에틸 아세테이트 중 50 wt%) (0.95 mL, 1.59 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온 (29℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, DCM (2x50 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 4% MeOH를 사용함으로써 정제하였다.
- [0754] 수율: 점착성 액체로서 0.047 g (9.8%).
- [0755] LC-MS (ES) m/z : 451.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0756] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm- 1.96 - 2.02 (m, 2 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H), 2.48 - 2.55 (m, 1 H), 2.59 - 2.66 (m, 1 H), 3.13 - 3.17 (m, 1 H), 3.28 - 3.35 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 4 H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.65 (bs, 1 H), 6.79 -6.85 (m, 4 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).

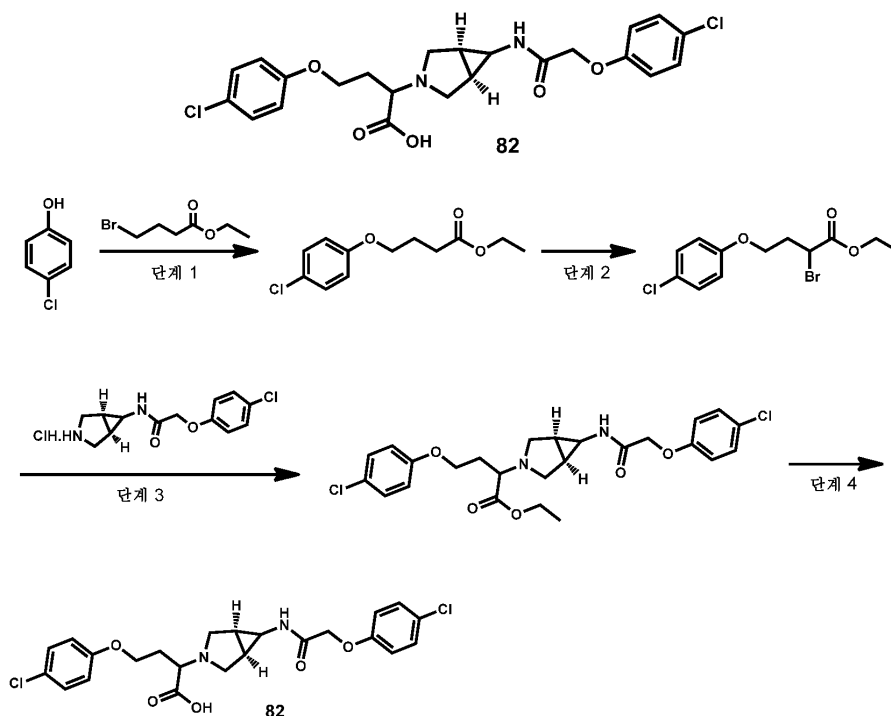
[0757] 표 11

| Cmpd # | 구조 | 명칭 | LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) |
|--------|---|---|--|--|
| 81 |  | 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(3-(4-클로로페녹시)프로필)-5-옥소피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 | 421.1 | 1.96 - 2.02 (m, 2 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H), 2.48 - 2.55 (m, 1 H), 2.59 - 2.66 (m, 1 H), 3.13 - 3.17 (m, 1 H), 3.28 - 3.35 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 4 H), 3.94 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.65 (bs, 1 H), 6.79 - 6.85 (m, 4 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H). |

[0758]

[0759] 실시예 82

[0760] 4-(4-클로로페녹시)-2-((1R,5S)-6-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)부탄산 히드로클로라이드



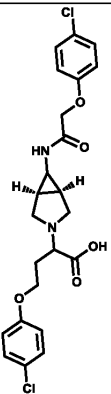
[0761]

[0762] 단계 1: N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 4-클로로페놀 (10 g, 77.784 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 탄산칼륨 (21.5 g, 116.6 mmol, 2 당량) 및 에틸 4-브로모부타노에이트 (16.7 mL, 116.677 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 140℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 27℃로 냉각되도록 하고, 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 (700 mL)로 세척하였다. 여과물을 물 (2 x 200 mL), 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 에틸 4-(4-클로로페녹시)부타노에이트 (17.0 g, 89% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

- [0763] LCMS (ES) m/z = 243.1 $[M+H]^+$.
- [0764] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.06 - 2.12 (m, 2 H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.11 - 4.17 (m, 2 H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).
- [0765] 단계 2: 건조 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 에틸 4-(4-클로로페녹시)부타노에이트 (2.0 g, 8.240 mmol, 1.0 당량)의 용액에 리튬 디소프로필아미드 용액 (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2.0 M) (6.2 mL, 12.36 mmol, 1.5 당량)을 -78°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 또 다른 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 건조 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 사브로민화탄소 (4.0 g, 12.36 mmol, 1.5 당량)의 용액을 -78°C에서 첨가하고, 혼합물을 서서히 27°C로 가온되도록 한 다음, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄의 포화 수용액 (100 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 에틸 2-브로모-4-(4-클로로페녹시)부타노에이트 (0.45 g, 17% 수율)를 무색 액체로서 수득하였다.
- [0766] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.36 - 2.43 (m, 1 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 4.06 - 4.10 (m, 2 H), 4.22 - 4.27 (m, 2 H), 4.52 - 4.55 (m, 1 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).
- [0767] 단계 3: N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 N-((1R,5S)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)-2-(4-클로로페녹시)아세트아미드 히드로클로라이드 (0.2 g, 0.659 mmol, 1 당량)의 용액에 에틸 2-브로모-4-(4-클로로페녹시)부타노에이트 (0.42 g, 1.319 mmol, 2 당량) 및 트리에틸 아민 (0.28 mL, 1.979 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 27°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (30 mL), 염수 용액 (20 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 60% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 에틸 4-(4-클로로페녹시)-2-((1R,5S)-6-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)부타노에이트 (0.16 g, 47% 수율)를 연갈색 고체로서 수득하였다.
- [0768] LCMS (ES) m/z = 507.1 $[M+H]^+$.
- [0769] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 5 H), 2.00 - 2.09 (m, 1 H), 2.13 - 2.20 (m, 1 H), 2.85 - 2.96 (m, 3 H), 3.07 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.56 - 3.59 (m, 1 H), 3.91 - 3.97 (m, 2 H), 3.97 - 4.18 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.44 (bs, 1 H), 6.78 - 6.83 (m, 4 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).
- [0770] 단계 4: 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물 중 에틸 4-(4-클로로페녹시)-2-((1R,5S)-6-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)부타노에이트 (0.13 g, 0.256 mmol, 1 당량)의 용액에 수산화리튬 1수화물 (0.1 g, 2.562 mmol, 10 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 냉수 (10 mL)로 희석하고, 0°C에서 1.5 M 염산을 사용하여 pH ~ 2 내지 3으로 산성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (30 mL), 염수 용액 (30 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄을 사용함으로써 재결정화하여 4-(4-클로로페녹시)-2-((1R,5S)-6-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)부탄산 (0.075 g, 62% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0771] LCMS (ES) m/z = 479.0 $[M+H]^+$.
- [0772] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1.52 - 1.54 (m, 2 H), 1.92 - 1.96 (m, 1 H), 2.00 - 2.05 (m, 1 H), 2.76 (s, 2 H), 2.85 - 2.93 (m, 3 H), 3.38 - 3.42 (m, 1 H), 3.94 - 3.95 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.91 - 6.94 (m, 4 H), 7.27 - 7.32 (m, 4 H), 8.05 (d, J = 3.2 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm

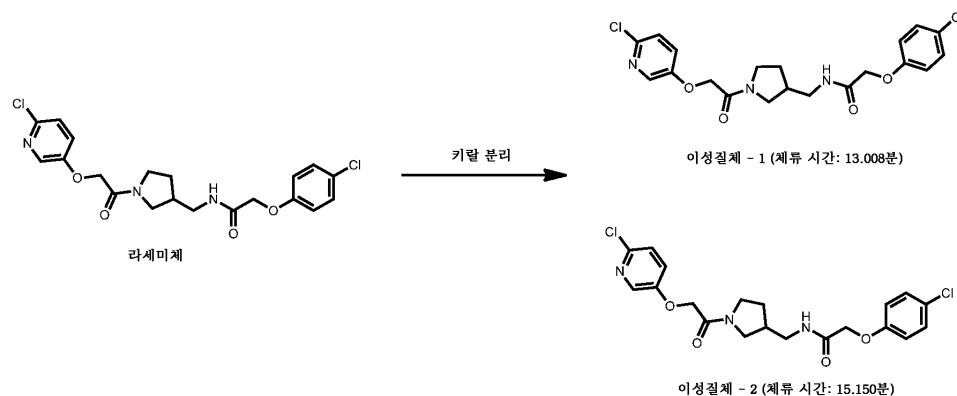
22.88 - 23.05, 29.95, 30.28, 47.61, 52.18, 59.07, 65.46, 67.62, 116.70, 116.95, 124.65, 125.27, 129.63, 129.67, 157.11, 157.82, 168.47, 173.35.

[0773] 표 12

| Cmpd # | 구조 | 명칭 | LCMS m/z [M+H] ⁺ | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) |
|--------|---|--|-------------------------------|--|
| 82 |  | 4-(4-클로로페녹시)-2-((1R,5S)-6-(2-(4-클로로페녹시)아세트아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)부탄산 | 479 | 1.52 - 1.54 (m, 2 H), 1.92 - 1.96 (m, 1 H), 2.00 - 2.05 (m, 1 H), 2.76 (s, 2 H), 2.85 - 2.93 (m, 3 H), 3.38 - 3.42 (m, 1 H), 3.94 - 3.95 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.91 - 6.94 (m, 4 H), 7.27 - 7.32 (m, 4 H), 8.05 (d, J = 3.2 Hz, 1 H). |

[0774]

[0775] 실시예 11 및 12의 거울상이성질체 분리:



[0776]

[0777] 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드의 키랄 분리:

[0778] 라세미체 화합물 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (0.320 g, 0.729 mmol)를 하기 HPLC 조건을 사용하여 키랄 정제용 정제에 의해 2종의 거울상이성질체로 분해하였다.

[0779] 칼럼: 키랄팩(Chiralpak) IA (250mmx4.6mmx5 μm)

[0780] 이동상: MTBE:MeOH, 0.1% DEA 함유 (85:15)

[0781] 유량: 1.0 mL/분.

[0782] 13.008분에서의 피크 용리를 이성질체 - 1로서 할당하고, 15.150분에서의 그러한 용리를 이성질체 - 2로서 할당하였다. 정제된 분획 둘 다를 진공 하에 증발시켜 0.102 g의 이성질체 - 1 (키랄 순도 99.86%) 및 0.112 g의 이성질체 - 2 (키랄 순도 95.59%, ee 91.18%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0783] 주: 이성질체 - 1의 경우, ee는 20.235분에서의 부차 불순물 (0.14%) 때문에 계산되지 않았다. 그러나, 개별 이성질체의 키랄 HPLC로부터 명백한 바와 같이 이성질체 - 1 분획에서 이성질체 - 2의 오염은 존재하지 않았다.

[0784] 실시예 83: ATF4 세포 기반 검증

- [0785] ATF4 리포터 검정은 ATF4 발현에 대한 탐시가르긴 유도된 세포 스트레스의 효과를 측정한다. 이 리포터 검정을 위해, CMV 프로모터의 제어 하에, ATF4의 5'-UTR에 융합된 나노루크(NanoLuc)[®] 루시페라제 유전자를 함유하는 플라스미드로 SH-SY5Y 세포를 형질감염시킴으로써 안정한 세포주를 생성하였다. ATF4 5'-UTR은 리포터 유전자의 세포 스트레스-의존성 번역을 조정하는 2개의 오픈 리딩 프레임에 포함한다. 탐시가르긴에 대한 발광 반응 및 시험 화합물에 의한 이 신호의 억제에 기초하여 리포터 구축물을 안정하게 발현하는 클론을 단리 및 선택하였다. 간략하게, SH-SY5Y-ATF4-나노루크 세포에 탐시가르긴을 14-18시간 동안 챌린지하여 시험 화합물의 존재 또는 부재 하의 스트레스 효과를 결정하였다.
- [0786] 90% DMEM F12 (인비트로젠 # 11320-033), 10% 소 태아 혈청 (깁코 # 10438-026), 5mM 글루타맥스 (깁코 # 35050-061), 5mM HEPES (깁코 # 15630-080), 및 0.5mg/ml 제네티신 (깁코 # 10131-027)으로 이루어진 성장 배지에서 세포를 증식시켰다. 세포로부터 모든 배지를 제거하고, 플레이팅된 세포를 포스페이트 완충 염수로 세척함으로써 검정을 위해 세포를 제조하고, 10% 트리플 익스프레스 용액 (인비트로젠12604-021) 및 90% 효소-무함유 세포 해리 완충제 헥스 베이스 (깁코 13150-016)로 구성된 용액을 첨가함으로써 탈착시켰다. 90% 페놀-레드 무함유 DMEM F12 (인비트로젠, 11039), 10% 소 태아 혈청 (깁코 # 10438-026), 5mM 글루타맥스 (깁코 # 35050-061), 5mM HEPES (깁코 # 15630-080), 및 0.5mg/ml 제네티신 (깁코 # 10131-027)으로 구성된 검정 배지를 첨가함으로써 트립신을 비활성화시켰다. 현탁된 세포를 300g에서 5분 동안 스핀 다운시키고, 상청액을 제거하고, 세포 펠렛을 상기와 같이 구성된 따뜻한 배지 (30-37°C) 중에 (1e6개 세포/ml)로 현탁시켰다.
- [0787] 각 웰에 100% DMSO 중 화합물 원액 250 nL를 첨가하고, 이어서 15-20k개 세포/웰을 전달하기 위해 20 마이크로리터/웰 세포 현탁액을 분배함으로써 검정 플레이트를 제조하였다. 세포를 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 1.5 μM 또는 1 μM의 탐시가르긴 5 μL (최종 농도: 200-300nM)를 세포의 각 웰에 첨가하였다. 세포를 함유하는 검정 플레이트를 37°C에서 14-18시간 동안 인큐베이션하였다.
- [0788] ATF4 구축물에 의해 생산된 루시페라제의 측정을 하기와 같이 측정하였다. 나노-글로(Nano-Glo) 시약 (나노-글로[®] 루시페라제 검정 기질, 프로메가(Promega), N113, 나노-글로[®] 루시페라제 검정 완충제, 프로메가, N112 (나노-글로[®] 루시페라제 검정 시스템의 일부, N1150)의 분취물을 실온이 되게 하고, 기질 및 완충제를 제조업체의 지침에 따라 혼합하였다. 세포 플레이트를 실온으로 평형화하였다. 25마이크로리터/웰의 혼합된 나노-글로 시약을 검정 웰에 분배하고, 펄스 스핀하여 내용물을 침강시키고, 플레이트를 필름으로 밀봉하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 엔비전(Envision) 플레이트 판독기 상에서 발광을 검출하였다.
- [0789] 실시예 84 - 캡슐 조성물
- [0790] 본 발명을 투여하기 위한 경구 투여 형태는 표준 경질 젤라틴 캡슐 2 피스를 하기 표 2에 제시된 비율의 성분으로 충전함으로써 제조하였다.
- [0791] 표 13
- | 성분 | 양 |
|---|-------|
| 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)아세틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (실시예 1의 화합물) | 7 mg |
| 락토스 | 53 mg |
| 활석 | 16 mg |
| 스테아르산마그네슘 | 4 mg |
- [0792]
- [0793] 실시예 85 - 주사가능한 비경구 조성물
- [0794] 본 발명을 투여하기 위한 주사가능한 형태는 물 중 10 부피% 프로필렌 글리콜 중에서 1.7 중량%의 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (실시예 2의 화합물)를 교반함으로써 제조하였다.
- [0795] 실시예 86 정제 조성물

[0796] 수크로스, 황산칼슘 2수화물 및 하기 표 3에 제시된 바와 같은 ATF4 경로 억제 화합물을 10% 젤라틴 용액과 제시된 비율로 혼합하고 과립화하였다. 습윤 과립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 혼합하고, 스크리닝하고, 정제로 압축시켰다.

[0797] 표 14

| <u>성분</u> | <u>양</u> |
|---|----------|
| 2-(4-클로로페녹시)-N-((1-(2-(4-클로로페녹시)에틸)-5-옥소피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드 (실시예 3의 화합물) | 12 mg |
| 황산칼슘 2수화물 | 30 mg |
| 수크로스 | 4 mg |
| 전분 | 2 mg |
| 활석 | 1 mg |
| 스테아르산 | 0.5 mg |

[0798]

[0799] 생물학적 활성

[0800] 본 발명의 화합물은 상기 검정에서 ATF4 번역에 대한 활성에 대해 시험된다.

[0801] 실시예 2, 3, 4, 8, 14, 15, 22, 23, 27, 28, 32, 35, 37, 38, 40, 43, 44, 45, 47, 48, 51, 52, 55, 57, 59, 61, 62, 68, 69, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 및 82의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 < 100 nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC₅₀)을 나타내었다.

[0802] 실시예 1, 9, 16, 18, 21, 24, 25, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 39, 41, 42, 46, 49, 50, 53, 54, 56, 58, 60, 63, 64, 65, 66, 67, 70, 71, 75, 및 81의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 101 내지 1,000 nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC₅₀)을 나타내었다.

[0803] 실시예 6, 7, 10, 11, 12, 13, 17, 19, 20 및 26의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 1,001 내지 10,000nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC₅₀)을 나타내었다.

[0804] 실시예 25의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 480.77nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC₅₀)을 나타내었다.

[0805] 실시예 30의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 252.4nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC₅₀)을 나타내었다.

[0806] 실시예 37의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 69.5nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC₅₀)을 나타내었다.

[0807] 실시예 41의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 772.2nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC₅₀)을 나타내었다.

[0808] 실시예 48의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 17 nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC₅₀)을 나타내었다.

[0809] 실시예 54의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 309.3 nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC₅₀)을 나타내었다.

- [0810] 실시예 59의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 19 nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC_{50})을 나타내었다.
- [0811] 실시예 64의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 127 nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC_{50})을 나타내었다.
- [0812] 실시예 68의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 14.3 nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC_{50})을 나타내었다.
- [0813] 실시예 71의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 136.5 nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC_{50})을 나타내었다.
- [0814] 실시예 77의 화합물은 일반적으로 상기 ATF4 세포 기반 검정에 따라 시험되었고, 일련의 2회 이상의 실험 실행에서 65 nM의 평균 ATF4 경로 억제 활성 (IC_{50})을 나타내었다.
- [0815] 참고문헌.
1. Wek RC, Jiang H-Y, Anthony TG. *Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. Biochem. Soc. Trans.* 2006 Feb;34(Pt 1):7-11.
 2. Hinnebusch AG, Lorsch JR. *The mechanism of eukaryotic translation initiation: new insights and challenges. Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(10).
 3. Krishnamoorthy T, Pavitt GD, Zhang F, Dever TE, Hinnebusch AG. *Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2 (eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation. Mol Cell Biol.* 2001 Aug;21(15):5018-30.
- [0816]

4. Hinnebusch AG. *Translational regulation of GCN4 and the general amino acid control of yeast. Annu. Rev. Microbiol.* 2005;59:407-50.
5. Jackson RJ, Hellen CUT, Pestova TV. *The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010 Feb 1;11(2):113-27.
6. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, et al. *Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. Mol. Cell.* 2000 Nov;6(5):1099-108.
7. Palam LR, Baird TD, Wek RC. *Phosphorylation of eIF2 facilitates ribosomal bypass of an inhibitory upstream ORF to enhance CHOP translation. Journal of Biological Chemistry.* 2011 Apr 1;286(13):10939-49.
8. Vattem KM, Wek RC. *Reinitiation involving upstream ORFs regulates ATF4 mRNA translation in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci USA.* 2004 Aug 3;101(31):11269-74.
9. Ma Y, Brewer JW, Diehl JA, Hendershot LM. *Two distinct stress signaling pathways converge upon the CHOP promoter during the mammalian unfolded protein response. J. Mol. Biol.* 2002 May 17;318(5):1351-65.
10. Pavitt GD, Ron D. *New insights into translational regulation in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Jun;4(6).
11. Ron D, Walter P. *Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Jul;8(7):519—29.
12. Gardner BM, Walter P. *Unfolded proteins are Ire1-activating ligands that directly induce the unfolded protein response. Science.* 2011 Sep 30;333(6051):1891-4.
13. Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, Zeng H, Ron D. *Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. Mol Cell.* 2000 May;5(5):897-904.

[0817]

14. Walter P, Ron D. *The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. Science.* 2011 Nov 25;334(6059):1081-6.
15. Tabas I, Ron D. *Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. Nat Cell Biol.* 2011 Mar 1;13(3):184-90.
16. Shore GCG, Papa FRF, Oakes SAS. *Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response. Current Opinion in Cell Biology.* 2011 Apr 1;23(2):143-9.
17. Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, 174 WO 2014/144952 PC T/US2014/029568 Blais J, Hu N, Harking H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. 2005. *ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. EMBO J.* 24:3470-3481.
18. Bobrovnikova-Marjon E, Pytel D, Vaiteš LP, Singh N, Koretzky GA, Diehl JA. 2010. *PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage. Oncogene* 29: 3881-3895.
19. Avivar-Valderas A, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl A, Nagi C, Debnath J, Aguirre-Guiso JA 2011. *PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment. Mol Cell Biol* 31:3616-3629.
20. Axten JM., Medina J. R., Feng Y., Shu A., Romeril S. P. et al. 2012. *Discovery of 7-methoxy-5-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)acetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-4 amine (GSK2606414), a potent and selective first-in class inhibitor of protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase (PERK). J. Med. Chem.* 55(16):7193-7207
21. Ye J. Kumanova M., Hart L. S., Sloane K., Zhang H. et al. 2010. *The GCN2- ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. EMBO J.* 29: 2082-2096.
22. Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Otori CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. 2012. *Sustained translational repression by eIF2 α -P mediates prion neurodegeneration. Nature* 485:507-511.

[0818]

23. Pavitt GD and Proud CG. 2009. *Protein synthesis and its control in neuronal cells with a focus on vanishing white matter disease. Biochem Soc Trans* 37:1298-201310.
24. Costa-Mattioli M. Gobert D., Harding H., Herdy B. Azzi M., Bruno M. et al, 2005. *Translational control of hippocampal synaptic plasticity and memory by the eIF2 α kinase GCN2. Nature* 436:1166-1173.
25. Costa-Mattioli M., Gobert D., Stern E., Garnache K., Colina RI, Cuello C., Sossin W., Kaufman R., Pelletier J., Rosenblum et al. 2007. *eIF2 α phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short to long term synaptic plasticity and memory. Cell* 129: 195-206.
26. Zhu P. J, Huan W., Kalikulov D., Yoo J. W., Placzek A. N. , Stoica L, Zhou H. , Bell J. C., Frieland M. J., Krnjevic K., Noebels J. L., Costa-Mattioli M. 2011. *Suppression of PKR promotes network excitability and enhanced cognition by interferon- γ -mediated disinhibition. Cell* 147: 1384-1396.
27. Borck G., Shin B.S., Stiller B., et al 2012. *eIF2 γ mutation that disrupts eIF2 complex integrity links intellectual disability to impaired translation 30 initiation. Mol Cell* 48:1-6.
28. Zeenko V. V., Wang C, Majumder M, Komar A. A., Snider M. D., Merrick W. C., Kaufman R. J. and Hatzoglou M. (2008). *An efficient in vitro translation system from mammalian cell lacking translational inhibition caused by eIF2 phosphorylation. RNA* 14: 593-602.
29. Mikami S., Masutani M., Sonenber N., Yokoyama S. And Imataka H. 175 WO 2014/144952 PC T/US2014/029568 2006. *An efficient mammalian cell-free translation system supplemented with translation factors. Protein Expr. Purif.* 46:348-357.

[0819]

[0820]

본 발명의 바람직한 실시양태가 상기에 예시되어 있으나, 본 발명은 본원에 개시된 정밀한 지침에 제한되지 않으며 하기 청구범위의 범주 내에 포함되는 모든 변형에 대한 권리를 보유하는 것으로 이해되어야 한다.