(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0084423
(43) 공개일자 2022년06월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/70 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 209/70 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7019424(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년07월22일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2021-7024737
원출원일자(국제) 2009년07월22일
심사청구일자 2021년09월03일
(85) 번역문제출일자 2022년06월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/004265
(87) 국제공개번호 WO 2010/011316
국제공개일자 2010년01월28일
(30) 우선권주장
61/135,672 2008년07월23일 미국(US)
61/209,374 2009년03월06일 미국(US)

(71) 출원인
아레나 파마슈티칼스, 인크.
미국 92121 캘리포니아주 산 디에고 낸시 릿지 드라이브 6154
(72) 발명자
존스, 로버트 엠.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 코르테 루즈 델 솔 10937
버자드, 다니엘 제이.
미국 92129 캘리포니아주 샌디에고 자날 웨이 14494
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **자가면역성 및 염증성의 장애의 치료에 유용한 치환된 1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 유도체**

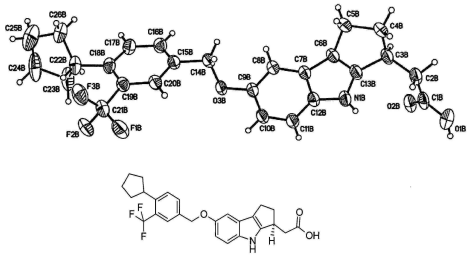
(57) 요 약

본 발명은, 예를 들어 S1P1 수용체의 효능제로서의 유용한 약리학적 특성을 보이는, 특정 화학식 Ia의 치환된

(뒷면에 계속)

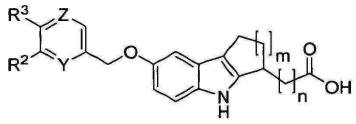
대 표 도

실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제1 거울상이성질체의 분자 도식



1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 유도체 및 이의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

<화학식 Ia>



또한, 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 본 발명의 화합물 및 조성물을 S1P1 수용체-연관 장애, 예를 들어 건선, 류마티스성 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 제I형 당뇨병, 여드름, 미생물성 감염 또는 질환 및 바이러스성 감염 또는 질환의 치료에 사용하는 방법이 본 발명에 의해 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/433 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 417/12 (2013.01)

(72) 발명자

한, 상돈

미국 92127 캘리포니아주 샌디에고 필드쏜 스트리트 9953

김, 순희

미국 92126 캘리포니아주 샌디에고 레벨스톡 웨이 8936

레만, 위르크

미국 92129 캘리포니아주 샌디에고 라 토르톨라 코트 9840

울만, 브렛

미국 92105 캘리포니아주 샌디에고 포티쓰 스트리트 3046

무디, 잔느 브이.

미국 92122 캘리포니아주 샌디에고 블록 스트리트 5264

주, 슈원

미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 블랙 콜트 레인 11367

스티른, 스코트

미국 92128 캘리포니아주 샌디에고 카멜 릿지 로드 14710

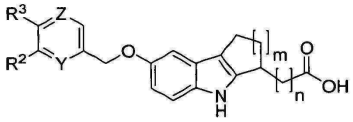
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 Ia의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택되는 화합물의, S1P1 수용체-연관 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 용도.

<화학식 Ia>



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 예를 들어 S1P1 수용체의 효능제로서의 유용한 약리학적 특성을 보이는, 특정 화학식 Ia의 치환된 1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 유도체 및 이의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 본 발명의 화합물 및 조성물을 S1P1 연관된 장애, 예를 들어 건선, 류마티스성 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 제I형 당뇨병, 여드름, 미생물성 감염 또는 질환 및 바이러스성 감염 또는 질환의 치료에 사용하는 방법이 본 발명에 의해 제공된다.

배 경 기 술

[0002] 본 발명은, 예를 들어 백혈구 수송의 조절, 2차 림프 조직 내 림프구의 격리, 및/또는 혈관 완전성의 향상에 의해 적어도 면역억제성, 항염증성 및/또는 지혈 활성을 갖는 S1P1 수용체 효능제인 화합물에 관한 것이다.

[0003] 본 출원은 적어도 자가면역성 질환 및 장애, 염증성 질환 및 장애 (예를 들어, 급성 및 만성 염증성 상태), 이식 거부반응, 암, 및/또는 혈관 완전성에서 잠재적 결함을 갖거나 또는 전신성 감염에 대한 면역 반응의 손상과 같은 부작용을 적게 갖으며 병리학적일 수 있는 (예를 들어, 염증, 종양 발생 및 아테롬성 동맥경화증에서 일어날 수 있는) 혈관 신생과 연관되는 상태에 대해 치료 효능을 갖는, 경구적으로 이용가능할 수 있는 면역억제제에 대한 미충족 필요를 제기하는 것에 부분적으로 초점을 맞춘다.

[0004] 스핑고신-1-포스페이트 (S1P) 수용체 1 내지 5는 7개의 막횡단 도메인을 갖는 G 단백질-커플링된 수용체의 족을 구성한다. S1P1 내지 S1P5 (문헌 [Chun et al., Pharmacological Reviews, 54:265-269, 2002]에서 각각 내피세포 분화 유전자 (EDG) 수용체-1, -5, -3, -6 및 -8로 이전에 명명됨)로서 언급되는 상기 수용체는 스핑고신 키나아제-촉매화된 스핑고신의 인산화에 의해 생성된 스핑고신-1-포스페이트에 의한 결합을 통해 활성화된다. S1P1, S1P4 및 S1P5 수용체가 Gi는 활성화시키지만 Gq는 활성화시키지 않는 반면에, S1P2 및 S1P3 수용체는 Gi 및 Gq 둘 모두를 활성화시킨다. S1P3 수용체는 세포내 칼슘의 증가로 효능제에 반응하지만, S1P1 수용체는 그렇지 않다.

[0005] S1P1 수용체에 대해 효능제 활성을 갖는 S1P 수용체 효능제는 신속히 그리고 가역적으로 림프구 감소증 (말초 림프구 저하(PLL)로서 또한 언급됨; 문헌 [Hale et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14:3351-3355, 2004])을 유도하는 것으로 나타났다. 이는 T- 및 B-세포를 2차 림프 조직 (림프절 및 파이어판(Peyer's patches) 내에서 격리시켜 염증 및 장기 이식편 부위로부터 멀어지게 하는 것에 의해 임상적으로 유용한 면역억제를 수반한다 (문헌 [Rosen et al., Immunol. Rev., 195:160-177, 2003]; [Schwab et al., Nature Immunol., 8:1295-1301, 2007]). 상기 림프구 격리는, 예를 들어 림프절 내에서, T-세포에 대한 S1P1 수용체의 동시발생적인 효능제-추진된 기능성 길항 작용 (이에 의해 T-세포를 림프절 밖으로 이동시키는 S1P의 능력이 감소함) 및 림프절 내피에 대한 S1P1 수용체의 지속적인 효능 작용 (그 결과 림프구의 침투에 대립하는 장벽 기능이 증가함)의 결과인 것으로 생각된다 (문헌 [Matloubian et al., Nature, 427:355-360, 2004]; [Baumruker et al., Expert Opin.

Investig. Drugs, 16:283-289, 2007]). S1P1 수용체의 효능 작용이 단독으로 충분히 림프구 격리를 달성할 수 있음 (문헌 [Sanna et al., J Biol Chem., 279:13839-13848, 2004])과, 이는 전신성 감염에 대한 면역 반응의 손상 없이 발생함 (문헌 [Brinkmann et al., Transplantation, 72:764-769, 2001]; [Brinkmann et al., Transplant Proc., 33:530-531, 2001])이 보고되었다.

[0006] 내피 S1P1 수용체의 효능 작용이 혈관 완전성을 촉진함에 있어 광범위한 역할을 한다는 것은, S1P1 수용체를 마우스 피부 및 폐 내의 모세 혈관 완전성에 관련시키는 작용에 의해서 지지된다 (문헌 [Sanna et al., Nat Chem Biol., 2:434-441, 2006]). 혈관 완전성은, 예를 들어 급성 폐 손상 또는 호흡 곤란 증후군을 유도하도록 패혈증, 중증 외상 및 수술로부터 유래될 수 있는 바와 같은 염증성 과정에 의해 손상될 수 있다 (문헌 [Johan Groeneveld, Vascul. Pharmacol., 39:247-256, 2003]).

[0007] S1P1 수용체에 대해 효능제 활성을 갖는 예시적인 S1P 수용체 효능제로는 현재 임상 시험을 하고 있는 현재 면역억제제인 FTY720 (핑골리모드(fingolimod))이 있다 (문헌 [Martini et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 16:505-518, 2007]). FTY720은 생체내에서 인산화되는 전구약물로서 작용하고; 인산화된 유도체는 S1P1, S1P3, S1P4 및 S1P5 수용체에 대한 효능제이다 (S1P2 수용체에는 아님) (문헌 [Chiba, Pharmacology & Therapeutics, 108:308-319, 2005). FTY720은 신속히 그리고 가역적으로 림프구 감소증 (말초 림프구 저하 (PLL)로서 또한 언급됨; 문헌[Hale et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14:3351-3355, 2004])을 유도하는 것으로 나타났다. 이는 T- 및 B-세포를 2차 림프 조직 (림프절 및 파이어판) 내에서 격리시켜 염증 및 장기 이식편 부위로부터 멀어지게 하는 것에 의해 임상적으로 유용한 면역억제를 수반한다 (문헌 [Rosen et al., Immunol. Rev., 195:160-177, 2003]; [Schwab et al., Nature Immunol., 8:1295-1301, 2007]).

[0008] 임상 시험에서, FTY720은 S1P3 수용체의 효능 작용에 기인하여 부작용 (예를 들어, 일시적인 무증상 서맥)을 도출하였다 (문헌 [Budde *et al., J. Am. Soc. Nephrol.*, 13:1073-1083, 2002]; [Sanna *et al., J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004]; [Ogawa *et al., BBRC*, 361:621-628, 2007]).

[0009] FTY720은 적어도 자가면역성 심근염에 대한 래트 모델 및 급성 바이러스성 심근염에 대한 마우스 모델 (문헌 [Kiyabayashi et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 35:410-416, 2000]; [Miyamoto et al., J. Am. Coll. Cardiol., 37:1713-1718, 2001]); 대장염을 포함한 염증성 장 질환에 대한 마우스 모델 (문헌 [Mizushima et al., Inflamm. Bowel Dis., 10:182-192, 2004]; [Deguchi et al., Oncology Reports, 16:699-703, 2006]; [Fujii et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 291:G267-G274, 2006]; [Daniel et al., J. Immunol., 178:2458-2468, 2007]); 진행형 사구체간질증식 사구체신염에 대한 래트 모델 (문헌 [Martini et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol., 292:F1761-F1770, 2007]); S1P1 수용체를 통해 S1P1 수용체 효능제 SEW2871을 이용한 작용에 주로 기초하는 것으로 제안되는, 천식에 대한 마우스 모델 (문헌 [Idzko et al, J. Clin. Invest., 116:2935-2944, 2006]); 기도 염증 및 기관지 과민성의 유도에 대한 마우스 모델 (문헌 [Sawicka et al., J. Immunol., 171;6206-6214, 2003]); 아토피성 피부염에 대한 마우스 모델 (문헌 [Kohno et al., Biol. Pharm. Bull., 27:1392-1396, 2004]); 허혈-재관류 손상에 대한 마우스 모델 (문헌 [Kaudel et al., Transplant. Proc, 39:499-502, 2007]); 전신 홍반성 루푸스 (SLE)에 대한 마우스 모델 (문헌 [Okazaki et al., J. Rheumatol., 29:707-716, 2002]; [Herzinger et al, Am. J. Clin. Dermatol., 8:329-336, 2007]); 류마티스성 관절염에 대한 래트 모델 (문헌 [Matsuura et al., Int. J. Immunopharmacol., 22:323-331, 2000]; [Matsuura et al., Inflamm. Res., 49:404-410, 2000]); 자가면역성 포도막염에 대한 래트 모델 (문헌 [Kurose et al., Exp. Eye Res., 70:7-15, 2000]); 제I형 당뇨병에 대한 마우스 모델 (문헌 [Fu et al, Transplantation, 73:1425-1430, 2002]; [Maki et al., Transplantation, 74:1684-1686, 2002]; [Yang et al., Clinical Immunology, 107:30-35, 2003]; [Maki et al., Transplantation, 79:1051-1055, 2005]); 아테롬성 동맥경화증에 대한 마우스 모델 (문헌 [Nofer et al., Circulation, 115:501-508, 2007]; [Keul et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27:607-613, 2007]); 외상성 뇌 손상 (TBI)에 따른 뇌 염증성 반응에 대한 래트 모델 (문헌 [Zhang et al., J. Cell. Mol. Med., 11:307-314, 2007]); 및 이식편 관상 동맥 질환 및 이식편-대-숙주 질환 (GVHD)에 대한 마우스 모델 (문헌 [Hwang et al., Circulation, 100:1322-1329, 1999]; [Taylor et al., Blood, 110:3480-3488, 2007])에서 치료 효능을 갖는 것으로 보고되었다. 시험관내 결과는 FTY720이 알츠하이머병을 포함한 β-아밀로이드-관계된 염증성 질환에 대해 치료 효능을 가질 수 있음을 제안한다 (문헌 [Kaneider et al., FASEB J., 18:309-311, 2004]). S1P1 수용체에 대해 효능제 활성을 갖는 S1P 수용체 효능제인 KRP-203은 자가면역성 심근염에 대한 래트 모델에서 치료 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Ogawa et al., BBRC, 361:621-628, 2007]). S1P1 수용체 효능제인 SEW2871을 이용함으로써, 내피 S1P1 수용체의 효능 작용이 제I형 당뇨병성 혈관 내피에서 전-염증성 단핵구/내피 상호작용을 예방 (문헌 [Whetzel et

al., Circ. Res., 99:731-739, 2006])하고, TNFα-매개된 단핵구/내피 상호작용에 대해 혈관 구조를 보호 (문헌 [Bolick et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25:976-981, 2005])하는 것으로 나타났다.

[0010] 추가적으로, FTY720은 인간 다발성 경화증에 대한 모델인 래트 및 마우스에서 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)에 대해 치료 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Brinkmann et al., J. Biol. Chem., 277:21453-21457, 2002]; [Fujino et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 305:70-77, 2003]; [Webb et al., J. Neuroimmunol., 153:108-121, 2004]; [Rausch et al., J. Magn. Reson. Imaging, 20:16-24, 2004]; [Kataoka et al., Cellular & Molecular Immunology, 2:439-448, 2005]; [Brinkmann et al., Pharmacology & Therapeutics, 115:84-105, 2007]; [Baumruker et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 16:283-289, 2007]; [Balatoni et al., Brain Research Bulletin, 74:307-316, 2007]). 또한, FTY720은 임상 시험에서 다발성 경화증에 대해 치료 효능을 갖는 것으로 밝혀졌다. 재발-완화성 다발성 경화증에 대한 제II상 임상 시험에서, FTY720은 자기 공명 영상법 (MRI)에 의해 감지된 병변의 수와 다발성 경화증을 가진 환자에서의 임상 질환 활성을 감소시키는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Kappos et al., N. Engl. J. Med., 355:1124-1140, 2006]; [Martini et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 16:505-518, 2007]; [Zhang et al., Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 7:845-850, 2007]; [Brinkmann, Pharmacology & Therapeutics, 115:84-105, 2007]). FTY720은 현재 재발-완화성 다발성 경화증의 제III상 연구 중에 있다 (문헌 [Brinkmann, Pharmacology & Therapeutics, 115:84-105, 2007]; [Baumruker et al., Expert. Opin. Investig. Drugs, 16:283-289, 2007]; [Dev et al., Pharmacology and Therapeutics, 117:77-93, 2008]).

[0011] 최근에, FTY720은 항-바이러스성 활성을 갖는 것으로 보고되었다. 구체적인 데이타가 림프구성 맥락수막염 바이러스 (LCMV) 마우스 모델에서 제시되었고, 여기서 마우스는 LCMV의 암스트롱(Armstrong) 균주 또는 클론 13 균주 중 어느 하나로 감염되었다 (문헌 [Premenko-Lanier et al., Nature, 454, 894, 2008]).

[0012] FTY720은 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*)로 감염된 덴드리머형 세포의 종격동 림프절로의 이동을 손상시키고, 이에 따라 종격동 림프절의 박테리아성 콜로니형성을 감소시키는 것으로 보고되었다. 프란시셀라 툴라렌시스는 야토병, 궤양선성 감염, 호흡기 감염 및 장티푸스성 질환과 연관된다 (문헌 [E. Bar-Haim et al, PLoS Pathogens, 4(11): e1000211. doi:10.1371/journal.ppat.1000211, 2008]).

[0013] 단기 고용량의 FTY720이 실험적 자가면역 포도막 망막염에서 눈의 침윤물을 신속히 감소시키는 것이 또한 최근에 보고되었다. 눈 염증의 초기 단계에서 투여받은 경우, FTY720은 망막 손상을 신속히 예방하였다. 이는 표적 장기의 침윤을 예방하는 것뿐만 아니라 존재하는 침윤을 감소시키는 것으로도 보고되었다 (문헌 [Raveney et al., Arch. Ophthalmol. 126(10), 1390, 2008]).

[0014] FTY720을 이용한 치료가 골 표면에 부착된 성숙 파골 세포의 수를 감소시킴으로써 마우스에서 난소 절제술-유도성 골다공증을 경감시킨다는 것이 보고되었다. 데이타는 S1P가 파골 세포 전구체의 이동성 거동을 제어하여, 골내 무기질 항상성을 역동적으로 조절한다는 증거를 제공하였다 (문헌 [Ishii et al., Nature, advance online publication, 8 February 2009, doi:10.1038/nature07713]).

[0015] S1P1 수용체의 효능 작용은 희소돌기아교세포 전구 세포의 생존의 향상과 관련되어 있다. 희소돌기아교세포 전구 세포의 생존은 재수초화 과정의 필요한 구성요소이다. 다발성 경화증 병변의 재수초화는 임상적 재발로부터 회복을 촉진하는 것으로 간주된다 (문헌 [Miron et al., Ann. Neurol., 63:61-71, 2008]; [Coelho et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 323:626-635, 2007]; [Dev et al., Pharmacology and Therapeutics, 117:77-93, 2008]). S1P1 수용체가 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF)-유도성 희소돌기아교세포 전구 세포 유사분열생식에서 역할을 하는 것으로 또한 나타났다 (문헌 [Jung et al., Glia, 55:1656-1667, 2007]).

[0016] S1P1 수용체의 효능 작용은 또한, 예를 들어 척수 손상의 래트 모델에서 중추 신경계 (CNS)의 손상된 영역으로의 신경 줄기 세포의 이동을 매개하는 것으로 보고되었다 (문헌 [Kimura et al., Stem Cells, 25:115-124, 2007]).

[0017] S1P1 수용체의 효능 작용은 각질형성세포 증식의 억제와 관련되고 (문헌 [Sauer et al., J. Biol. Chem., 279:38471-38479, 2004]), 이는 S1P가 각질형성세포 증식을 억제한다는 보고와 일관된다 (문헌 [Kim et al., Cell Signal, 16:89-95, 2004]). 모낭 입구에서의 각질형성세포의 과다증식 (이는 이후에 차단될 수 있음) 및 연관된 염증은 여드름의 유의한 병원성 인자이다 (문헌 [Koreck et al., Dermatology, 206:96-105, 2003]; [Webster, Cutis, 76:4-7, 2005]).

[0018] FTY720은, 예컨대 종양 발생에서 일어날 수 있는 바와 같은 병리학적 혈관 신생을 억제함에 있어 치료 효능을

갖는 것으로 보고되었다. FTY720에 의한 혈관 신생의 억제는 S1P1 수용체의 효능 작용을 수반하는 것으로 생각된다 (문헌 [Oo et al., J. Biol. Chem., 282;9082-9089, 2007]; [Schmid et al., J. Cell Biochem., 101:259-270, 2007]). FTY720은 흑색종의 마우스 모델에서 원발성 및 전이성 종양 성장을 억제하는 데 치료 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [LaMontagne et al., Cancer Res., 66:221-231, 2006]). FTY720은 전이성 간세포 암종에 대한 마우스 모델에서 치료 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Lee et al., Clin. Cancer Res., 11:84588466, 2005]).

[0019] 마우스에 대한 FTY720의 경구 투여가 혈관 신생, 염증 및 병리학적 상태, 예컨대 패혈증, 저산소증 및 고형 종양 성장과 연관된 중요한 과정인 VEGF-유도성 혈관 투과성을 강력하게 차단한다는 것이 보고되었다 (문헌 [T Sanchez et al, J. Biol. Chem., 278(47), 47281-47290, 2003]).

[0020] 시클로스포린 A 및 FK506 (칼시뉴린 억제제)은 이식된 장기의 거부반응을 예방하는 데 사용되는 약물이다. 이들은 이식 거부반응의 지연 또는 억제에 있어 효과적이지만, 종래의 면역억제제, 예컨대 시클로스포린 A 및 FK506은 신독성, 신경독성, β-세포 독성 및 위장의 불쾌감을 포함한 몇몇의 바람직하지 않은 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다. 단독요법으로서 또는, 예를 들어 동종항원-반응성 T-세포의 이식된 조직으로의 이동을 억제하여 이식편 생존을 연장하기 위한 종래의 면역억제제와의 조합으로 효과적인, 상기 부작용이 없는 면역억제제에 대한 미충족 필요가 장기 이식 중에 존재한다.

[0021] FTY720은 단독요법으로서 그리고 시클로스포린 A, FK506 및 RAD (mTOR 억제제)를 포함한 종래의 면역억제제와의 상승적 조합 둘 모두로서 이식 거부반응에서 치료 효능을 갖는 것으로 나타났다. 종래의 면역억제제인 시클로스포린 A, FK506 및 RAD와는 달리, FTY720은 일반적인 면역억제를 유도하지 않고 이식편 생존을 연장하는 데 효능을 갖는 것으로 나타났고, 약물 작용에서의 상기 상이함은 조합에 대해 관찰된 상승작용과 관계된 것으로 여겨진다 (문헌 [Brinkmann et al., Transplant Proc., 33:530-531, 2001]; [Brinkmann et al., Transplantation, 72:764-769, 2001]).

[0022] S1P1 수용체의 효능 작용은 마우스 및 래트 피부 동종이식편 모델에서 동종이식편 생존을 연장하는 데 치료 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Lima et al., Transplant Proc., 36:1015-1017, 2004]; [Yan et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 16:3679-3683, 2006]). FTY720은 래트 심장 동종이식편 모델에서 동종이식편 생존을 연장하는 데 치료 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Suzuki et al., Transpl. Immunol., 4:252-255, 1996]). FTY720은 시클로스포린 A와 상승적으로 작용하여 래트 피부 동종이식편 생존을 연장하고 (문헌 [Yanagawa et al., J. Immunol., 160:5493-5499, 1998]), 시클로스포린 A 및 FK506과 상승적으로 작용하여 래트 심장 동종이식편 생존을 연장하며, 시클로스포린 A와 상승적으로 작용하여 개과 신장 동종이식편 생존 및 원숭이 신장 동종이식편 생존을 연장하는 (문헌 [Chiba et al., Cell Mol. Biol., 3:11-19, 2006]) 것으로 보고되었다. S1P 수수용체 효능제인 KRP-203은 래트 피부 동종이식편 모델에서 동종이식편 생존을 연장하는 데 치료 효능을 갖고, 래트 심장 동종이식편 모델에서 단독요법으로서 그리고 시클로스포린 A와 상승적 조합 둘 모두로서 치료 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Shimizu et al., Circulation, 111:222-229, 2005]). KRP-203은 또한 마이코페놀레이트 모페틸 (MMF; 이에 대한 활성 대사 산물이 퓨린 생합성의 억제제인 마이코페놀산인 전구약물)과 조합으로, 래트 신장 동종이식편 모델 및 래트 심장 동종이식편 모델 둘 모두에서 동종이식편 생종을 연장하는 데 치료 효능을 갖는 것으로 보고되었다 (문헌 [Suzuki et al., J. Heart Lung Transplant, 25:302-209, 2006]; [Fujishiro et al., J. Heart Lung Transplant, 25:825-833, 2006]). S1P1 수용체의 효능제인 AUY954가 치료용량 이하 용량의 RAD001 (서티칸(Certican)/에버롤리무스(Everolimus), mTOR 억제제임)과 조합으로 래트 심장 동종이식편 생존을 연장할 수 있다고 보고되었다 (문헌 [Pan et al., Chemistry & Biology, 13:1227-1234, 2006]). 래트 소장 동종이식편 모델에서, FTY720은 시클로스포린 A와 상승적으로 작용하여 소장 동종이식편 생존을 연장하는 것으로 보고되었다 (문헌 [Sakagawa et al., Transpl. Immunol., 13:161-168, 2004]). FTY720이 마우스의 소도 동종이식편 모델 (문헌 [Fu et al., Transplantation, 73:1425-1430, 2002]; [Liu et al., Microsurgery, 27:300-304, 2007]) 및 인간의 소도 세포를 이용한 연구에서 치료 효능을 가져 인간의 소도 기능에 대해 해로운 영향을 주지 않는다는 것을 증명하였다 (문헌 [Truong et al., American Journal of Transplantation, 7:2031-2038, 2007]).

[0023] FTY720은 프로스타글란딘 합성에 의존적이지 않은, 신경병증성 통증에 대한 여분의 신경 손상 모델에서 침해수용성 거동을 감소시키는 것으로 보고되었다 (문헌 [O. Costu et al, Journal of Cellular and Molecular Medicine 12(3), 995-1004, 2008]).

[0024] FTY720은 쥣과 접촉 과민반응 (CHS)의 개시를 손상시키는 것으로 보고되었다. 감작기 동안 FTY720으로 처리된

쥐로부터 면역화된 림프절 세포의 입양 전이(adoptive transfer)는 사실상 수용체에서 CHS 반응을 유도할 수 없었다 (문헌 [D. Nakashima et al., J. Investigative Dermatology 128(12), 2833-2841, 2008]).

[0025] FTY720의 예방적 경구 투여 (1 mg/kg씩 일주일에 3회)가 C57BL/6 마우스에서 실험적 자가면역 중증 근무력증 (EAMG)의 발생을 완전히 예방하였다는 것이 보고되었다 (문헌 [T. Kohono et al, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 28(4), 736-739, 2005]).

[0026] 한 실시양태에서, 본 발명은 S1P3 수용체에 대해 선택성을 갖는 S1P1 수용체의 효능제인 화합물을 포함한다. S1P3 수용체는 서맥과 직접 관련되지만, S1P1 수용체는 그렇지 않다 (문헌 [Sanna et al., J. Biol. Chem., 279:13839-13848, 2004]). 적어도 S1P3 수용체에 대해 선택적인 S1P1 수용체 효능제는 향상된 치료역에 의해 현재 요법에 대해 이점을 갖고, 보다 높은 용량으로 보다 양호한 내약성을 허용하며, 따라서 요법으로서의 효능을 개선한다. 본 발명은 S1P1 수용체의 효능제이고 서맥에 대해 활성도를 보이지 않거나 또는 실질적으로 활성도를 보이지 않는 화합물을 포함한다.

[0027] S1P1 수용체 효능제는 면역계의 억제 또는 S1P1 수용체의 효능 작용이 순서대로 일어나는 상태, 예컨대 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 이식 거부반응, 자가면역성 질환 및 장애, 염증성 질환 및 장애, 및 혈관 완전성에서 잠재적 결함을 갖거나 병리학적일 수 있는 혈관 신생과 관계된 상태를 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

[0028] 한 실시양태에서, 본 발명은 양호한 전체의 물리적 특성 및 생물학적 활성을 갖고 실질적으로 S1P1 수용체에서 활성을 가진 선행 화합물의 효과성 이상을 가진 S1P1 수용체의 효능제인 화합물을 포함한다.

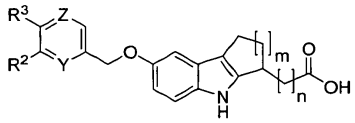
[0029] 본 출원 전체에 걸친 임의의 참조문헌의 인용은, 이러한 참조문헌이 본 출원에 대한 선행기술임을 용인하는 것으로서 해석되어서는 안된다.

발명의 내용

[0030] **본 발명의 요약**

[0031] 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0032] <화학식 Ia>

[0033] 

[0034] 식 중,

[0035] m은 1 또는 2이고;

[0036] n은 1 또는 2이고;

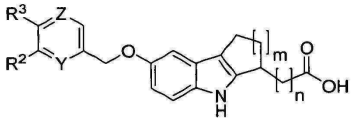
[0037] Y는 N 또는 CR^1이고;

[0038] Z는 N 또는 CR^4이고;

[0039] R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 C_3-C_7 시클로알킬 및 할로겐으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된다.

[0040] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0041] <화학식 Ia>



[0042]

[0043] 식 중,

[0044] m은 1 또는 2이고;

[0045] n은 1 또는 2이고;

[0046] Y는 N 또는 CR^1이고;

[0047] Z는 N 또는 CR^4이고;

[0048] R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 1개의 C_3-C_7 시클로알킬기로 치환된다.

[0049] 본 발명은, 예를 들어 백혈구 수송의 조절, 2차 림프 조직 내 림프구의 격리, 및/또는 혈관 완전성의 향상에 의해 적어도 면역억제성, 항염증성 및/또는 지혈 활성을 갖는 S1P1 수용체 효능제인 화합물을 포함한다.

[0050] S1P1 수용체 효능제는 면역계의 억제 또는 S1P1 수용체의 효능 작용이 순서대로 일어나는 상태, 예컨대 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 이식 거부반응, 자가면역성 질환 및 장애, 염증성 질환 및 장애 (예를 들어, 급성 및 만성 염증성 상태), 암, 및 혈관 완전성에서 잠재적 결함을 갖거나 또는 병리학적일 수 있는 (예를 들어, 염증, 종양 발생 및 혈관 신생에서 일어날 수 있는) 혈관 신생과 연관된 상태를 치료 또는 예방하는 데 유용하다. 면역계의 억제 또는 S1P1 수용체의 효능 작용이 순서대로 일어나는 이러한 상태는 림프구에 의해 매개되는 질환 및 장애, 혈관 완전성에서 구조적 결함을 갖는 상태, 자가면역성 질환 및 장애, 염증성 질환 및 장애 (예를 들어, 급성 및 만성 염증성 상태), 세포, 조직 또는 고형 장기 이식편의 급성 또는 만성 거부반응, 건선성 관절염 및 류마티스성 관절염을 포함한 관절염, 제I형 당뇨병을 포함한 당뇨병, 다발성 경화증을 포함한 탈수초 질환, 신장 및 심장 허혈-재관류 손상을 포함한 허혈-재관류 손상, 건선, 아토피성 피부염 및 여드름을 포함한 염증성 피부 질환, 여드름을 포함한 이상증식성 피부 질환, 크론병 및 궤양성 대장염을 포함한 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 천식, 포도막염, 심근염, 알레르기, 아테롬성 동맥경화증, 알츠하이머병 및 외상성 뇌 손상에 따른 뇌 염증성 반응을 포함한 뇌 염증, 척수 손상 또는 뇌경색을 포함한 중추 신경계 질환, 원발성 및 전이성 종양 성장에서 일어날 수 있는 바와 같은 질환을 포함한 병리학적 혈관 신생, 류마티스성 관절염, 당뇨병성 망막증 및 아테롬성 동맥경화증, 암, 만성 폐 질환, 급성 폐 손상, 급성 호흡기 질환 증후군, 패혈증 등을 포함한다.

[0051] 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0052] 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물, 염, 수화물 또는 용매화물 또는 결정질 형태 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0053] 본 발명의 한 측면은 S1P1 수용체와 연관된 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 S1P1 수용체와 연관된 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0054] 본 발명의 한 측면은 S1P1 수용체-연관 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 S1P1 수용체-연관 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0055] 본 발명의 한 측면은 S1P1 수용체와 연관된 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물, 결정질 형태, 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 S1P1

수용체와 연관된 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0056] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 자가면역성 질환 또는 장애, 염증성 질환 또는 장애, 암, 건선, 류마티스성 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체와 연관된 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 S1P1 수용체와 연관된 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0057] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 자가면역성 질환 또는 장애, 염증성 질환 또는 장애, 암, 건선, 류마티스성 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체와 연관된 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물, 결정질 형태, 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 S1P1 수용체와 연관된 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0058] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0059] 본 발명의 한 측면은 자가면역성 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자가면역성 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0060] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 염증성 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0061] 본 발명의 한 측면은 암의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0062] 본 발명의 한 측면은 건선, 류마티스성 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 상기 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0063] 본 발명의 한 측면은 건선의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 건선을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0064] 본 발명의 한 측면은 류마티스성 관절염의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 류마티스성 관절염을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0065] 본 발명의 한 측면은 크론병의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 크론병의 치료 방법에 관한 것이다.

[0066] 본 발명의 한 측면은 이식 거부반응의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 이식 거부반응을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0067] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 다발성 경화증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0068] 본 발명의 한 측면은 전신 홍반성 루푸스의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전신 홍반성 루푸스를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0069] 본 발명의 한 측면은 궤양성 대장염의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 궤양성 대장염을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0070] 본 발명의 한 측면은 제I형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 제I형 당뇨병을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0071] 본 발명의 한 측면은 여드름의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 여드름을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0072] 본 발명의 한 측면은 미생물성 감염이나 질환 또는 바이러스성 감염이나 질환인 S1P1과 연관된 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 상기 S1P1 수용체와 연관된 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0073] 본 발명의 한 측면은 미생물성 감염이나 질환 또는 바이러스성 감염이나 질환인 S1P1과 연관된 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물, 결정질 형태, 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 S1P1과 연관된 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0074] 본 발명의 한 측면은 위염의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 위염을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0075] 본 발명의 한 측면은 다발성 근염의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 다발성 근염을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0076] 본 발명의 한 측면은 갑상선염의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 갑상선염을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0077] 본 발명의 한 측면은 백반증의 치료를 필요로 하는 개체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 백반증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0078] 본 발명의 한 측면은 간염의 치료를 필요로 하는 개체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 간염을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0079] 본 발명의 한 측면은 담즙성 간경변의 치료를 필요로 하는 개체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 담즙성 간경변을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0080] 본 발명의 한 측면은 S1P1 수용체-연관 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0081] 본 발명의 한 측면은 S1P1 수용체-연관 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물 또는 용매화물, 결정질 형태, 또는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0082] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 자가면역성 질환 또는 장애, 염증성 질환 또는 장애, 암, 건선, 류마티스성 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체-연관 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0083] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 자가면역성 질환 또는 장애, 염증성 질환 또는 장애, 암, 건선, 류마티스성 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체-연관 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물 또는 용매화물, 결정질 형태, 또는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0084] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0085] 본 발명의 한 측면은 자가면역성 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0086] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0087] 본 발명의 한 측면은 암의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0088] 본 발명의 한 측면은 건선, 류마티스성 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체-연관 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0089] 본 발명의 한 측면은 건선의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0090] 본 발명의 한 측면은 류마티스성 관절염의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0091] 본 발명의 한 측면은 크론병의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0092] 본 발명의 한 측면은 이식 거부반응의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0093] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0094] 본 발명의 한 측면은 전신 홍반성 루푸스의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0095] 본 발명의 한 측면은 궤양성 대장염의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0096] 본 발명의 한 측면은 제I형 당뇨병의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0097] 본 발명의 한 측면은 여드름의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0098] 본 발명의 한 측면은 미생물성 감염이나 질환 또는 바이러스성 감염이나 질환인 S1P1 수용체-연관 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0099] 본 발명의 한 측면은 미생물성 감염이나 질환 또는 바이러스성 감염이나 질환인 S1P1 수용체-연관 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물 또는 용매화물, 결정질 형태, 또는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0100] 본 발명의 한 측면은 위염의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0101] 본 발명의 한 측면은 다발성 근염의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0102] 본 발명의 한 측면은 갑상선염의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0103] 본 발명의 한 측면은 백반증의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0104] 본 발명의 한 측면은 간염의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0105] 본 발명의 한 측면은 담즙성 간경변의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0106] 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 방법의 화합물에 관한 것이다.

[0107] 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 염, 수화물 또는 용매화물, 결정질 형태에 관한 것이다.

[0108] 본 발명의 한 측면은 S1P1 수용체-연관 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0109] 본 발명의 한 측면은 S1P1 수용체-연관 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 염, 수화물 또는 용매화물, 결정질 형태에 관한 것이다.

[0110] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 자가면역성 질환 또는 장애, 염증성 질환 또는 장애, 암, 건선, 류마티스성 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체-연관 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0111] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 자가면역성 질환 또는 장애, 염증성 질환 또는 장애, 암, 건선, 류마티스성 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체-연관 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 염, 수화물 또는 용매화물, 결정질 형태에 관한 것이다.

[0112] 본 발명의 한 측면은 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0113] 본 발명의 한 측면은 자가면역성 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0114] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0115] 본 발명의 한 측면은 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0116] 본 발명의 한 측면은 건선, 류마티스성 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 제I형 당뇨병 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 S1P1 수용체-연관 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0117] 본 발명의 한 측면은 건선을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0118] 본 발명의 한 측면은 류마티스성 관절염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0119] 본 발명의 한 측면은 크론병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0120] 본 발명의 한 측면은 이식 거부반응을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0121] 본 발명의 한 측면은 다발성 경화증을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0122] 본 발명의 한 측면은 전신 홍반성 루푸스를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0123] 본 발명의 한 측면은 궤양성 대장염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0124] 본 발명의 한 측면은 제I형 당뇨병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0125] 본 발명의 한 측면은 여드름을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0126] 본 발명의 한 측면은 미생물성 감염이나 질환 또는 바이러스성 감염이나 질환인 S1P1 수용체-연관 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0127] 본 발명의 한 측면은 미생물성 감염이나 질환 또는 바이러스성 감염이나 질환인 S1P1 수용체-연관 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 염, 수화물 또는 용매화물, 결정질 형태에 관한 것이다.

[0128] 본 발명의 한 측면은 위염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0129] 본 발명의 한 측면은 다발성 근염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0130] 본 발명의 한 측면은 갑상선염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0131] 본 발명의 한 측면은 백반증을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0132] 본 발명의 한 측면은 간염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0133] 본 발명의 한 측면은 담즙성 간경변을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0134] 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0135] 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물, 염, 수화물 또는 용매화물, 결정질 형태 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0136] 본원에 개시된 본 발명의 상기 측면 및 다른 측면들은 특허 개시가 진행됨에 따라 보다 자세히 제시될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0137] **도면의 간단한 설명**

도 1은 비히클과 비교하여 마우스에서 말초 림프구의 절대수를 저하시키는 화합물 7의 능력을 측정한 실험의 결과를 나타낸다.

도 2는 비히클과 비교하여 마우스에서 말초 림프구의 절대수를 저하시키는 화합물 5의 능력을 측정한 실험의 결과를 나타낸다.

도 3은 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트와의 아릴 메틸 할라이드 또는 알코올의 커플링을 통한, 1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 유도체의 제조에 대한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 그 후의 에스테르 관능성의 가수분해는 "m" 및 "n"이 1인 화학식 Ia의 화합물

을 제공한다.

도 4는 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트와의 아릴 메틸 할라이드의 커플링을 통한, 할로겐화된 1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 중간체의 제조에 대한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 그 후의 방향족 할로겐에서의 관능화 및 에스테르 관능성의 가수분해는 "m" 및 "n"이 1인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.

도 5는 화학식 Ia의 화합물의 제조에서 사용되는 알코올 중간체의 제조에 대한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 합성 반응식은 금속-촉매화된 커플링에 이어 히드록시기의 트리플레이트 잔기로의 전환에 의한 방향족 할로겐에서의 관능화를 나타낸다. 그 후의 금속-촉매화된 커플링 반응에 의한 트리플레이트의 다양한 관능기로의 대체 및 에스테르 잔기의 환원은 알코올 중간체를 제공하였다.

도 6은 화학식 Ia의 화합물의 제조에서 사용되는 브로마이드 중간체의 제조에 대한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 합성 반응식은 금속-촉매화된 커플링 또는 친핵성 대체에 의한 방향족 할로겐에서의 관능화를 나타낸다. 그 후의 메틸기의 브롬화는 브로마이드 중간체를 제공한다.

도 7은 비히클과 비교하여 마우스에서 말초 림프구의 절대수를 저하시키는 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)의 능력을 측정한 실험의 결과를 나타낸다.

도 8은 비히클과 비교하여 래트에서 말초 림프구의 절대수를 저하시키는 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)의 능력을 측정한 실험의 결과를 나타낸다.

도 9는 비히클과 비교하여 래트에서 평균 발목 직경을 감소시키는, 3개의 상이한 용량의 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)의 능력을 측정한 실험의 결과를 나타낸다.

도 10은 비히클과 비교하여 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)에서 효능을 갖는, 3개의 상이한 용량의 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)의 능력을 측정한 실험의 결과를 나타낸다.

도 11은 비히클과 비교하여 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)를 이용한 래트의 치료에 반응하여 심박수의 감소를 보이지 않거나 또는 실질적으로 감소를 보이지 않는 실험의 결과를 나타낸다.

도 12는 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)의 결정질 형태에 대한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 묘사한다.

도 13은 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)에 대한 시차 주사 열량법 (DSC) 온도 기록도 및 열중량 분석법 (TGA) 온도 기록도를 묘사한다.

도 14는 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)에 대한 흡습 분석법을 묘사한다.

도 15는 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 칼슘 염 (실시예 1.32에서 기재된 바와 같음)의 결정질 형태에 대한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 묘사한다.

도 16은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 칼슘 염 (실시예 1.32에서 기재된 바와 같음)에 대한 시차 주사 열량법 (DSC) 온도 기록도를 묘사한다.

도 17은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 칼슘 염 (실시예 1.32에서 기재된 바와 같음)에 대한 열중량 분석법 (TGA) 온도 기록도를 묘사한다.

도 18은 화합물 12의 제1 거울상이성질체의 D-라이신 염 (실시예 1.34에서 기재된 바와 같음)의 결정질 형태에 대한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 묘사한다.

도 19는 화합물 12의 제1 거울상이성질체의 D-라이신 염 (실시예 1.34에서 기재된 바와 같음)에 대한 시차 주사 열량법 (DSC) 온도 기록도를 묘사한다.

도 20은 화합물 12의 제1 거울상이성질체의 D-라이신 염 (실시예 1.34에서 기재된 바와 같음)에 대한 열중량 분석법 (TGA) 온도 기록도를 묘사한다.

도 21은 화합물 12의 제1 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 9.1분의 체류시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)인 것으로 보이는 분자의 도식을 묘사한다.

도 22는 피셔 인돌 합성을 통한, 1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 유도체의 제조에 대한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 그 후의 가수분해 및 탈카르복실화는 "m" 및 "n"이 1인 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.

도 23은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 L-아르기닌 염 (실시예 1.33에서 기재된 바와 같음)의 결정질 형태에 대한 분말 X-선 회절 (PXRD) 패턴을 묘사한다.

도 24는 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 L-아르기닌 염 (실시예 1.33에서 기재된 바와 같음)에 대한 시차 주사 열량법 (DSC) 온도 기록도를 묘사한다.

도 25는 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 L-아르기닌 염(실시예 1.33에서 기재된 바와 같음)에 대한 열중량 측정법 (TGA) 온도 기록도를 묘사한다.

도 26은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 L-아르기닌 염 (실시예 1.33에서 기재된 바와 같음)에 대한 흡습 분석법을 묘사한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0138] **본 발명의 상세한 설명**

[0139] **정의**

[0140] 명확성 및 일관성을 위해, 하기 정의를 본원 전체에 걸쳐 사용할 것이다.

[0141] 용어 "효능제"는 G-단백질-커플링된 수용체, 예컨대 S1P1 수용체와 상호작용하며 활성화시키고, 이에 의해 상기 수용체의 생리학적 또는 약리학적 반응 특성을 개시할 수 있는 잔기를 의미하려고 한다. 예를 들어, 효능제는 수용체에 결합시 세포내 반응을 활성화시키거나 또는 막에 대한 GTP 결합을 강화시킨다. 임의의 실시양태에서, 본 발명의 효능제는 지속적인 S1P1 수용체 내재화를 촉진할 수 있는 S1P1 수용체 효능제이다 (예를 들어, 문헌 [Matloubian et al., Nature, 427, 355, 2004]를 참조함).

[0142] 용어 "길항제"는 효능제와 동일한 부위 (예를 들어, 내인성 리간드)에서 수용체에 경쟁적으로 결합하되, 수용체의 활성 형태에 의해 개시되는 세포내 반응을 활성화시키지 않으며, 이에 의해 효능제 또는 부분 효능제에 의한 세포내 반응을 억제할 수 있는 잔기를 의미하려고 한다. 길항제는 효능제 또는 부분 효능제의 부재시 기준 세포내 반응을 감소시키지 않는다.

[0143] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "수화물"은 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 의미하고, 더 나아가 비-공유 분자간 힘에 의해 결합한 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 포함한다.

[0144] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 의미하고, 더 나아가 비-공유 분자간 힘에 의해 결합한 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 포함한다. 바람직한 용매는 휘발성, 비-독성이고/이거나 미량으로 인간에 대한 투여가 허용된다.

[0145] 용어 "치료가 필요한" 및 치료를 의미하는 경우 용어 "그가 필요한"은 상호교환적으로 사용되어 개체 또는 동물이 치료가 필요하거나 또는 치료로부터 유익할 것이라는 간병인 (예를 들어, 인간의 경우 의사, 간호사, 전문 간호사 등; 비-인간 포유동물을 포함한 동물의 경우 수의사)에 의해 이루어진 판단을 의미한다. 이러한 판단은 간병인의 전문적 기술의 범주 내에 있되, 본 발명의 화합물에 의해 치료가능한 질환, 상태 또는 장애의 결과로서 개체 또는 동물이 아프거나 또는 아프게 될 것이라는 지식을 포함하는 다양한 인자를 기초로 이루어진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 보호 또는 예방 방식에서 사용할 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물은 질환, 상태 또는 장애의 완화, 억제 또는 개선에 사용할 수 있다.

[0146] 용어 "개체"는 포유동물을 포함한 임의의 동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 래빗, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미하려고 한다.

[0147] 용어 "역효능제"는 수용체의 내인성 형태 또는 수용체의 구성적으로 활성화된 형태에 결합하며, 효능제 또는 부

분 효능제의 부재에서 관찰되는 활성의 정상 기저 수준 미만의 수용체의 활성 형태에 의해 개시되는 기준 세포내 반응을 억제하거나, 또는 막으로의 GTP 결합을 감소시키는 잔기를 의미하려고 한다. 일부 실시양태에서, 기준 세포내 반응은 역효능제의 존재 하에 30% 이상 억제된다. 일부 실시양태에서, 기준 세포내 반응은 역효능제의 존재 하에 50% 이상 억제된다. 일부 실시양태에서, 기준 세포내 반응은 역효능제의 부재 하의 기준 반응과 비교하여 역효능제의 존재 하에 75% 이상 억제된다.

[0148] 용어 "조절하다 또는 조절"은 특정 활성, 기능 또는 분자의 양, 질, 반응 또는 효과의 증가 또는 감소를 의미하려고 한다.

[0149] 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는 1종 이상의 활성 성분을 포함한 조성물을 의미하려고 하며, 이에 의해 상기 조성물은 포유동물 (예를 들어, 제한 없이 인간)에서의 명시된 유효한 결과에 대한 연구에 적합하다. 당업자들은 활성 성분이 당업자들의 필요를 기초로 바람직한 유효한 결과를 갖는지의 여부를 측정하기 위한 적절한 기술을 이해하고 알 것이다.

[0150] 용어 "치료 유효량"은 연구자, 수의사, 의학 박사 또는 다른 임상의, 간병인 또는 개체에 의해 발견되는 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 제제의 양을 의미하려고 하며, 이에는 하기 중 1개 이상이 포함된다:

[0151] (1) 질환의 예방, 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애에 걸리기 쉬우나, 아직 질환의 병리상태 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내지 않은 개체에서 질환, 상태 또는 장애의 예방;

[0152] (2) 질환의 억제, 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애의 병리상태 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 상태 또는 장애의 억제 (즉, 병리상태 및/또는 증상의 추가 발생의 억제); 및

[0153] (3) 질환의 개선, 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애의 병리상태 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 상태 또는 장애의 개선 (즉, 병리상태 및/또는 증상의 역전).

[0154] **화학기, 잔기 또는 라디칼**

[0155] 용어 "C_1-C_6 알콕시"는 본원에서 정의된 바와 같이, 산소 원자에 직접 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하려고 한다. 일부 실시양태는 1개 내지 5개 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 4개 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 내지 3개 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 2개 탄소이다. 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 등이 있다.

[0156] 용어 "C_1-C_6 알킬"은 1개 내지 6개 탄소를 함유하는 직선 또는 분지 탄소 라디칼을 의미하려고 한다. 일부 실시양태는 1개 내지 5개 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 4개 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 내지 3개 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 2개 탄소이다. 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, neo-펜틸, 1-메틸부틸 [즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-메틸부틸 [즉, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], n-헥실 등이 있지만 이들로 한정되지는 않는다.

[0157] 용어 "C_1-C_6 알킬아미노"는 -NH-라디칼에 부착된 1개의 알킬 라디칼을 의미하려고 하고, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 몇몇 예로는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노, n-부틸아미노, sec-부틸아미노, 이소부틸아미노, tert-부틸아미노 등이 있지만 이들로 한정되지는 않는다.

[0158] 용어 "C_1-C_6 알킬술포닐"은 화학식 $-S(O)_2-$를 갖는 술폰 라디칼의 황에 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예로는 메틸술포닐, 에틸술포닐, n-프로필술포닐, 이소-프로필술포닐, n-부틸술포닐, sec-부틸술포닐, 이소-부틸술포닐, tert-부틸술포닐 등이 있지만 이들로 한정되지는 않는다.

[0159] 용어 "카르복스아미드"는 $-CONH_2$기를 의미하려고 한다.

[0160] 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은 $-CO_2H$기를 의미하려고 하며, 또한 카르복실산기로도 불린다.

[0161] 용어 "시아노"는 -CN기를 의미하려고 한다.

[0162] 용어 "C_3-C_7 시클로알콕시"는 산소 원자에 직접 결합한 3개 내지 7개 탄소를 함유하는 포화 고리 라디칼을 의미

하려고 한다. 몇몇 예로는 시클로프로필-O-, 시클로부틸-O-, 시클로펜틸-O-, 시클로헥실-O- 등이 있다.

[0163] 용어 "C_3-C_7 시클로알킬"은 3개 내지 7개 탄소를 함유하는 포화 고리 라디칼을 의미하려고 한다. 일부 실시양태는 3개 내지 6개 탄소를 함유한다. 일부 실시양태는 3개 내지 5개 탄소를 함유한다. 일부 실시양태는 5개 내지 7개 탄소를 함유한다. 일부 실시양태는 3개 내지 4개 탄소를 함유한다. 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등이 있다.

[0164] 용어 "C_1-C_6 할로알콕시"는 본원에서 정의된 바와 같이, 산소 원자에 직접 부착된 C_1-C_6 할로알킬을 의미하려고 한다. 예로는 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시 등이 있지만 이들로 한정되지는 않는다.

[0165] 용어 "C_1-C_6 할로알킬"은 본원에서 정의된 C_1-C_6 알킬기를 의미하려고 하며, 여기서 알킬은 1개의 할로겐 내지 할로겐으로 완전히 치환되고, 완전히 치환된 C_1-C_6 할로알킬은 화학식 C_nL_{2n+1}로 나타낼 수 있으며, 여기서 L은 할로겐이고, "n"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 1개 초과의 할로겐이 존재하는 경우, 할로겐은 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 플루오로이다. 일부 실시양태는 1개 내지 5개 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 4개 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 내지 3개 탄소이고 일부 실시양태는 1개 내지 2개 탄소이다. 할로알킬기의 예로는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸 등이 있지만 이들로 한정되지는 않는다.

[0166] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도기를 의미하려고 한다.

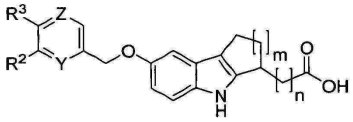
[0167] 용어 "헤테로아릴"은 단일 고리, 2개의 융합된 고리 또는 3개의 융합된 고리일 수 있는 5개 내지 14개의 방향족 고리 원자를 함유한 방향족 고리계를 의미하려고 하고, 여기서 하나 이상의 방향족 고리 원자는, 예를 들어 O, S 및 N으로 이루어진 군 (이에 한정되지는 않음)으로부터 선택되는 헤테로원자이며, 여기서 N은 H, C_1-C_4 아실 또는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태는 5개 내지 6개의 고리 원자, 예를 들어 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 트리아지닐 등을 함유한다. 일부 실시양태는 8개 내지 14개의 고리 원자, 예를 들어 퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 트리아지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐 및 이소벤조푸란 등을 함유한다.

[0168] 용어 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 3개 내지 8개의 고리 원자를 함유하는 비-방향족 고리를 의미하려고 하며, 여기서 1개, 2개 또는 3개의 고리 원자는, 예를 들어 O, S, S(=O), $S(=O)_2$ 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로원자이며, 여기서 N은 본원에서 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 질소는 임의로 C_1-C_4 아실 또는 C_1-C_4 알킬로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 탄소 원자는 임의로 옥소로 치환되어 카르보닐기를 형성한다. 일부 실시양태에서, 고리 황 원자는 임의로 옥소 원자로 치환되어 티오카르보닐기를 형성한다. 헤테로시클릭기는 임의의 가능한 고리 원자, 예를 들어 고리 탄소, 고리 질소 등에 부착/결합될 수 있다. 일부 실시양태에서 헤테로시클릭기는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리이다. 헤테로시클릭기의 예로는 아지리딘-1-일, 아지리딘-2-일, 아제티딘-1-일, 아제티딘-2-일, 아제티딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-2-일, 모르폴린-3-일, 모르폴린-4-일, 피페르진-1-일, 피페르진-2-일, 피페르진-3-일, 피레르진-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, [1,3]-디옥솔란-2-일, 티오모르폴린-4-일, [1,4]옥사제판-4-일, 1,1-디옥소티오모르폴린-4-일, 아제판-1-일, 아제판-2-일, 아제판-3-일, 아제판-4-일, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일 등이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

[0169] **본 발명의 화합물**

[0170] 본 발명의 한 측면은 특정 화학식 Ia의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0171] <화학식 Ia>

[0172] 

[0173] 식 중,

[0174] m, n, R^2, R^3, Y 및 Z는 본원의 상기 및 하기에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

[0175] 본 발명은 화합물, 화합물의 용매화물 및/또는 수화물, 화합물의 제약상 허용되는 염, 및 화합물의 제약상 허용되는 염의 용매화물 및/또는 수화물을 포함하는 것으로 이해되며, 여기서 화합물은 본원에서 기재된 것이다.

[0176] 명확성을 위하여 별도의 실시양태의 부분에서 기재되는 본 발명의 특정 특징을 또한 단일 실시양태로 조합하여 제공할 수 있다는 것이 알려져있다. 반대로, 간결성을 위하여 단일 실시양태의 부분에서 기재되는 본 발명의 다양한 특징을 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공할 수 있다. 본원에서 기재된 일반 화학식, 예를 들어 화학식 Ia, Ic, Ie, Ig, Ii, Ik, Im에 함유되는 변수 (예를 들어, m, n, R^1, R^2, R^3, Y 및 Z)에 의해 나타낸 화학기에 관한 실시양태의 모든 조합은 각각의 조합과 모든 조합이 개별적으로 명백히 기술되어 있는 것처럼, 이러한 조합이 안정한 화합물 (즉, 생물학적 활성에 대해 단리되고, 특징화되고 시험될 수 있는 화합물)을 포함하는 정도로 본 발명에 의해 구체적으로 포함된다. 또한, 상기 변수를 기재하는 실시양태에서 열거된 화학기의 모든 하위조합, 뿐만 아니라 본원에서 기재된 용도 및 의학적 징후의 모든 하위조합 또한, 화학기 각각의 하위조합과 모든 하위조합 및 용도와 의학적 징후의 하위조합이 개별적으로 그리고 명백히 본원에서 기술되는 것처럼, 본 발명에 의해 구체적으로 포함된다.

[0177] 본원에서 사용되는 바와 같은, "치환된"은 화학기의 하나 이상의 수소 원자가 비-수소 치환체 또는 기에 의해 대체되는 것을 나타낸다. 비-수소 치환체 또는 기는 1가 또는 2가일 수 있다. 치환체 또는 기가 2가인 경우, 상기 기는 또다른 치환체 또는 기로 추가적으로 치환될 수 있다고 이해된다. 본원의 화학기가 "치환되는" 경우, 이는 완전 치환 원자가 이하를 가질 수 있으며, 예를 들어, 메틸기는 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있고, 메틸렌기는 1개 또는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 페닐기는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체에 의해 치환될 수 있고, 나프틸기는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 치환체 등에 의해 치환될 수 있다. 유사하게, "하나 이상의 치환체로 치환된"은 1개 치환체 내지 기에 의해 물리적으로 허용되는 치환체의 총 개수 이하를 갖는 기의 치환을 의미한다. 추가적으로, 기가 1개 초과의 치환체로 치환되는 경우, 상기 치환체는 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0178] 본 발명의 화합물에는 또한 호변이성질체 형태, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체 등이 포함된다. 호변이성질체 형태는 평형상태에 있을 수 있거나 또는 적절한 치환에 의해 한 형태로 입체적으로 고정될 수 있다. 다양한 호변이성질체 형태가 본 발명의 화합물의 범주 내에 있다고 이해된다.

[0179] 본 발명의 화합물에는 또한 중간체 및/또는 최종 화합물에서 존재하는 원자의 모든 동위원소가 포함된다. 동위원소에는 동일한 원자 번호를 갖되 상이한 질량수를 갖는 원자가 포함된다. 예를 들어, 수소의 동위원소에는 중수소 및 삼중수소가 포함된다.

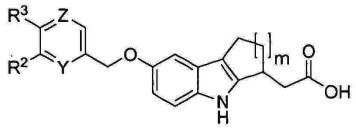
[0180] 화학식 Ia의 화합물 및 이와 관계된 화학식들은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 이에 따라 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다는 것이 이해되며 알 것이다. 본 발명은 모든 상기 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미체를 포함하지만 한정되지는 않는 이들의 혼합물로 확장하며 포함하는 것으로 이해된다. 달리 명시하거나 또는 나타내지 않는다면, 본 개시 전체에 걸쳐 사용된 화학식 Ia 및 화학식들은 모든 개별적인 거울상이성질체 및 이의 혼합물을 나타내려고 하는 것으로 이해된다.

[0181] **변수 "n"**

[0182] 일부 실시양태에서, n은 1이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기에 삽입된 바와 같은 화학식 Ic에 의해 나타낸다.

[0184] <화학식 Ic>



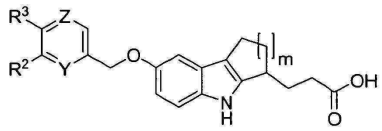
[0185]

[0186] 여기서, 화학식 Ic에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0187] 일부 실시양태에서, n은 2이다.

[0188] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기에 삽입된 바와 같은 화학식 Ie에 의해 나타낸다.

[0189] <화학식 Ie>



[0190]

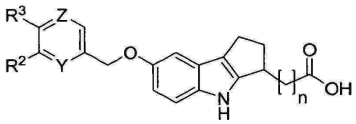
[0191] 여기서, 화학식 Ie에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0192] **변수 "m"**

[0193] 일부 실시양태에서, m은 1이다.

[0194] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기에 삽입된 바와 같은 화학식 Ig에 의해 나타낸다.

[0195] <화학식 Ig>



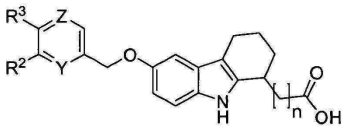
[0196]

[0197] 여기서, 화학식 Ig에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0198] 일부 실시양태에서, m은 2이다.

[0199] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기에 삽입된 바와 같은 화학식 Ii에 의해 나타낸다.

[0200] <화학식 Ii>



[0201]

[0202] 여기서, 화학식 Ii에서의 각각의 변수는 본원의 상기 및 하기에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0203] **변수 Y 및 Z**

[0204] 일부 실시양태에서, Y는 N 또는 CR^1이고 Z는 N 또는 CR^4이다.

[0205] 일부 실시양태에서, Y는 N이고 Z는 N이다.

[0206] 일부 실시양태에서, Y는 N이고 Z는 CR^4이다.

[0207] 일부 실시양태에서, Y는 CR^1이고 Z는 N이다.

[0208] 일부 실시양태에서, Y는 CR^1이고 Z는 CR^4이다.

[0209] 일부 실시양태에서, Y는 N이다.

[0210] 일부 실시양태에서, Y는 CR^1이다.

[0211] 일부 실시양태에서, Z는 N이다.

[0212] 일부 실시양태에서, Z는 CR^4이다.

[0213] 기 R^1

[0214] 일부 실시양태에서, R^1은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 C_3-C_7 시클로알킬 및 할로겐으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된다.

[0215] 일부 실시양태에서, R^1은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 1개의 C_3-C_7 시클로알킬기로 치환된다.

[0216] 일부 실시양태에서, R^1은 H 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0217] 일부 실시양태에서, R^1은 H이다.

[0218] 일부 실시양태에서, R^1은 트리플루오로메틸이다.

[0219] 기 R^2

[0220] 일부 실시양태에서, R^2는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 C_3-C_7 시클로알킬 및 할로겐으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된다.

[0221] 일부 실시양태에서, R^2는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 1개의 C_3-C_7 시클로알킬기로 치환된다.

[0222] 일부 실시양태에서, R^2는 H, 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0223] 일부 실시양태에서, R^2는 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0224] 일부 실시양태에서, R^2는 H이다.

[0225] 일부 실시양태에서, R^2는 시아노이다.

[0226] 일부 실시양태에서, R^2는 트리플루오로메톡시이다.

[0227] 일부 실시양태에서, R^2는 트리플루오로메틸이다.

[0228] 기 R^3

[0229] 일부 실시양태에서, R^3은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 C_3-C_7 시클로알킬 및 할로겐으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된다.

[0230] 일부 실시양태에서, R^3은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 C_3-C_7 시클로알킬 및 할로겐으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0231] 일부 실시양태에서, R^3은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 1개의 C_3-C_7 시클로알킬기로 치환된다.

[0232] 일부 실시양태에서, R^3은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0233] 일부 실시양태에서, R^3은 H, 카르복스아미드, 클로로, 시아노, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로펜틸옥시, 시클로프로필, 시클로프로필메톡시, 시클로헥실메틸, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일, 에틸아미노, 이소부틸, 이소프로폭시, 메틸술포닐, 네오펜틸, 프로필, 피롤리딘-1-일, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0234] 일부 실시양태에서, R^3은 H, 클로로, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일, 이소부틸, 이소프로폭시, 네오펜틸, 프로필, 피롤리딘-1-일, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0235] 일부 실시양태에서, R^3은 H이다.

[0236] 일부 실시양태에서, R^3은 클로로이다.

[0237] 일부 실시양태에서, R^3은 시클로부틸이다.

[0238] 일부 실시양태에서, R^3은 시클로헥실이다.

[0239] 일부 실시양태에서, R^3은 시클로펜틸이다.

[0240] 일부 실시양태에서, R^3은 시클로프로필이다.

[0241] 일부 실시양태에서, R^3은 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일이다.

[0242] 일부 실시양태에서, R^3은 이소부틸이다.

[0243] 일부 실시양태에서, R^3은 이소프로폭시이다.

[0244] 일부 실시양태에서, R^3은 네오펜틸이다.

[0245] 일부 실시양태에서, R^3은 프로필이다.

[0246] 일부 실시양태에서, R^3은 피롤리딘-1-일이다.

[0247] 일부 실시양태에서, R^3은 트리플루오로메톡시이다.

[0248] 일부 실시양태에서, R^3은 트리플루오로메틸이다.

[0249] 일부 실시양태에서, R^3은 카르복스아미드이다.

[0250] 일부 실시양태에서, R^3은 시아노이다.

[0251] 일부 실시양태에서, R^3은 시클로펜틸옥시이다.

[0252] 일부 실시양태에서, R^3은 시클로프로필메톡시이다.

[0253] 일부 실시양태에서, R^3은 시클로헥실메틸이다.

[0254] 일부 실시양태에서, R^3은 에틸아미노이다.

[0255] 일부 실시양태에서, R^3은 메틸술포닐이다.

[0256] 일부 실시양태에서, R^3은 1,2,3-티아디아졸-4-일이다.

[0257] 기 R^4

[0258] 일부 실시양태에서, R^4는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 C_3-C_7 시클로알킬기 및 할로겐으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된다.

[0259] 일부 실시양태에서, R^4는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 1개의 C_3-C_7 시클로알킬기로 치환된다.

[0260] 일부 실시양태에서, R^4는 H, 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0261] 일부 실시양태에서, R^4는 H, 시아노 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0262] 일부 실시양태에서, R^4는 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0263] 일부 실시양태에서, R^4는 H, 시아노 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0264] 일부 실시양태에서, R^4는 H이다.

[0265] 일부 실시양태에서, R^4는 시아노이다.

[0266] 일부 실시양태에서, R^4는 트리플루오로메틸이다.

[0267] 일부 실시양태에서, R^4는 트리플루오로메톡시이다.

[0268] **특정 조합물**

[0269] 본 발명의 일부 실시양태는 화학식 Ia의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0270] 식 중,

[0271] m은 1 또는 2이고;

[0272] n은 1 또는 2이고;

[0273] Y는 N 또는 CR^1이고;

[0274] Z는 N 또는 CR^4이고;

[0275] R^1은 H 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

[0276] R^2는 H, 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0277] R^3은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0278] R^4는 H, 시아노 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0279] 본 발명의 일부 실시양태는 화학식 Ia의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0280] 식 중,

[0281] m은 1 또는 2이고;

[0282] n은 1 또는 2이고;

[0283] Y는 N 또는 CR^1이고;

[0284] Z는 N 또는 CR^4이고;

[0285] R^1은 H 또는 트리플루오로메틸이고;

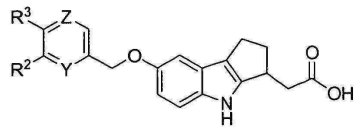
[0286] R^2는 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0287] R^3은 H, 클로로, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일, 이소부틸, 이소프로폭시, 네오펜틸, 프로필, 피롤리딘-1-일, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0288] R^4는 H, 시아노 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0289] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Ik의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0290] <화학식 Ik>

[0291] 

[0292] 식 중,

[0293] Y는 N 또는 CR^1이고;

[0294] Z는 N 또는 CR^4이고;

[0295] R^1은 H 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

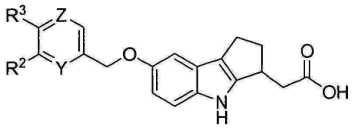
[0296] R^2는 H, 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0297] R^3은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 C_3-C_7 시클로알킬 및 할로겐으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[0298] R^4는 H, 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0299] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Ik의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0300] <화학식 Ik>

[0301] 

[0302] 식 중,

[0303] Y는 N 또는 CR^1이고;

[0304] Z는 N 또는 CR^4이고;

[0305] R^1은 H 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

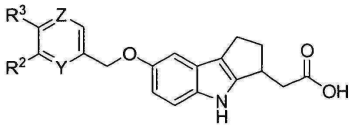
[0306] R^2는 H, 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0307] R^3은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0308] R^4는 H, 시아노 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0309] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Ik의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0310] <화학식 Ik>

[0311] 

[0312] 식 중,

[0313] Y는 N 또는 CR^1이고;

[0314] Z는 N 또는 CR^4이고;

[0315] R^1은 H 또는 트리플루오로메틸이고;

[0316] R^2는 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0317] R^3은 H, 카르복스아미드, 클로로, 시아노, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로펜틸옥시, 시클로프로필,

시클로프로필메톡시, 시클로헥실메틸, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일, 에틸아미노, 이소부틸, 이소프로폭시, 메틸술포닐, 네오펜틸, 프로필, 피롤리딘-1-일, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0318] R^4는 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0319] 본 발명의 일부 실시양태는 화학식 Ik의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0320] 식 중,

[0321] Y는 N 또는 CR^1이고;

[0322] Z는 N 또는 CR^4이고;

[0323] R^1은 H 또는 트리플루오로메틸이고;

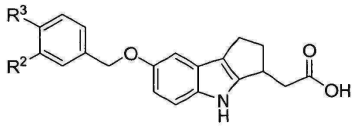
[0324] R^2는 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0325] R^3은 H, 클로로, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일, 이소부틸, 이소프로폭시, 네오펜틸, 프로필, 피롤리딘-1-일, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0326] R^4는 H, 시아노 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0327] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Im의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0328] <화학식 Im>

[0329] 

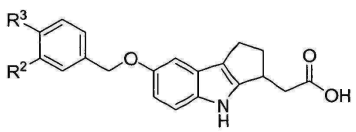
[0330] 식 중,

[0331] R^2는 H, 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0332] R^3은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬술포닐, 카르복스아미드, 시아노, C_3-C_7 시클로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시는 각각 임의로 C_3-C_7 시클로알킬 및 할로겐으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된다.

[0333] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Im의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0334] <화학식 Im>

[0335] 

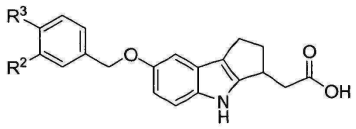
[0336] 식 중,

[0337] R^2는 H, 시아노, C_1-C_6 할로알콕시 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0338] R^3은 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0339] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Im의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0340] <화학식 Im>

[0341] 

[0342] 식 중,

[0343] R^2는 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0344] R^3은 H, 카르복스아미드, 클로로, 시아노, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로펜틸옥시, 시클로프로필, 시클로프로필메톡시, 시클로헥실메틸, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일, 에틸아미노, 이소부틸, 이소프로폭시, 메틸술포닐, 네오펜틸, 프로필, 피롤리딘-1-일, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0345] 본 발명의 일부 실시양태는 화학식 Im의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0346] 식 중,

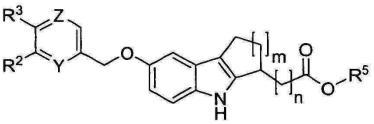
[0347] R^2는 H, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0348] R^3은 H, 클로로, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일, 이소부틸, 이소프로폭시, 네오펜틸, 프로필, 피롤리딘-1-일, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0349] **<u>에스테르 및 전구약물</u>**

[0350] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia의 화합물의 제조에서 유용한 합성 중간체 및/또는 화학식 Ia의 화합물의 전달에 유용한 전구약물로서의 하기 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다.

[0351] <화학식 IIa>

[0352] 

[0353] m, n, R^2, R^3, Y, Z 및 W는 본원의 상기 및 하기에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖고, R^6은 C_1-C_6 알킬이다.

[0354] 본 발명의 한 측면은 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다.

[0355] 일부 실시양태에서, R^5는 에틸이다.

[0356] 일부 실시양태에서, R^5는 tert-부틸이다.

[0357] 간결성을 위해, 화학식 Ia 및 화학식 IIa의 화합물 사이에 공유된 공통 변수, 즉 m, n, R^2, R^3, Y, Z 및 W와 관계된, 본원의 상기 및 하기에서 기재된 모든 실시양태가 이들이 각각 개별적으로 본원에서 화학식 IIa에 대한 구체적인 참조로 개시되는 것처럼 화학식 IIa의 화합물을 적용한다는 것을 알 것이다.

[0358] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia의 화합물의 제조에서 유용한 합성 중간체로서의 화학식 IIa의 화합물에 관한 것

이다.

[0359] 본 발명의 한 측면은 본원에서 기재하고 나타낸 에스테르 화합물, 예컨대 표 A의 화합물로서의 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이고, 여기서 R_5는 에틸이다.

[0360] 본 발명의 한 측면은 본원에서 기재하고 나타낸 에스테르 화합물, 예컨대 표 A의 화합물로서의 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이고, 여기서 R_5는 tert-부틸이다.

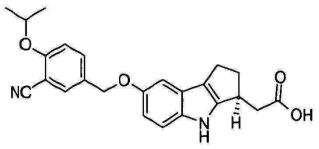
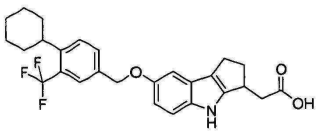
[0361] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia의 화합물의 전달에 유용한 전구약물로서의 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다.

[0362] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia의 화합물의 전구약물로서 유용한 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다.

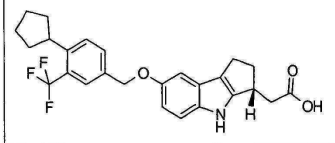
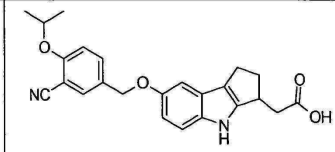
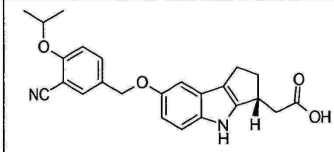
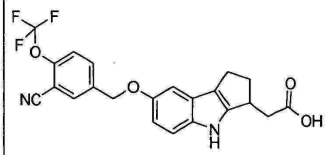
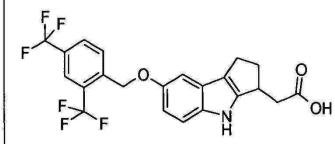
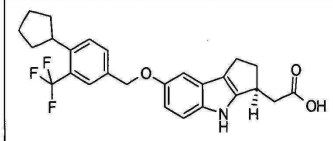
[0363] 본 발명의 일부 실시양태는 표 A에 나타낸 하기 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다.

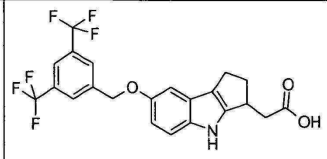
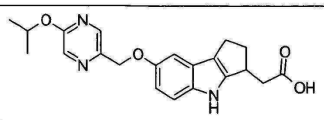
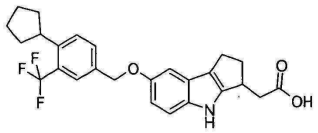
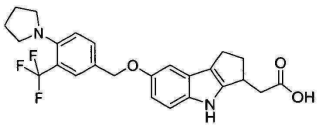
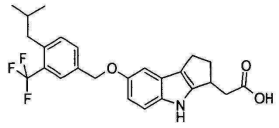
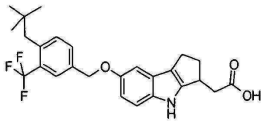
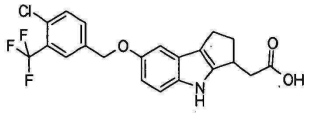
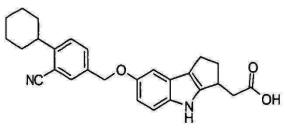
[0364] <표 A>

[0365]

화합물 번호	화학 구조식	화학 명칭
1		(S)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
2		2-(7-(4-시클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산

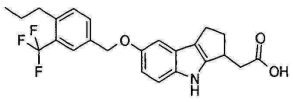
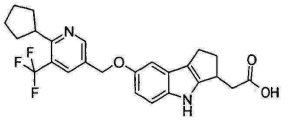
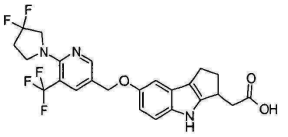
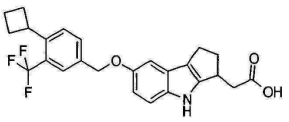
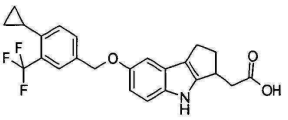
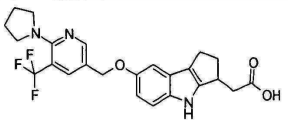
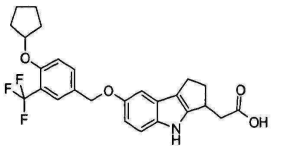
[0366]

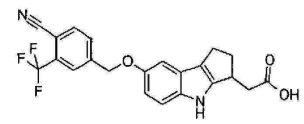
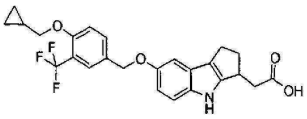
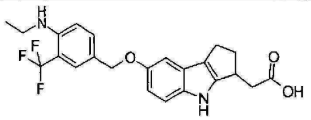
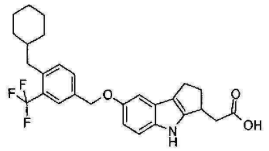
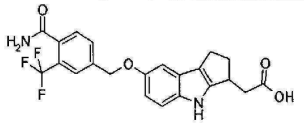
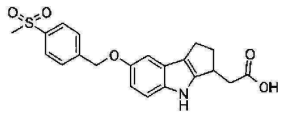
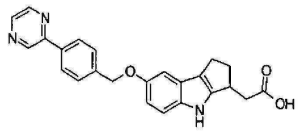
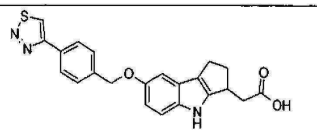
화합물 번호	화학 구조식	화학 명칭
3		(R)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
4		2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
5		2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
6		(R)-2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
7		2-(7-(3-시아노-4-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
8		2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
9		(S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산

화합물 번호	화학 구조식	화학 명칭
10		2-(7-(3,5- 비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)- 1,2,3,4- 테트라히드로시클로펜타[b]인돌- 3-일)아세트산
11		2-(7-((5-이소프로폭시피라진- 2-일)메톡시)-1,2,3,4- 테트라히드로시클로펜타[b]인돌- 3-일)아세트산
12		2-(7-(4-시클로펜틸-3- (트리플루오로메틸)벤질옥시)- 1,2,3,4- 테트라히드로시클로펜타[b]인돌- 3-일)아세트산
13		2-(7-(4-(피롤리딘-1-일)-3- (트리플루오로메틸)벤질옥시)- 1,2,3,4- 테트라히드로시클로펜타[b]인돌- 3-일)아세트산
14		2-(7-(4-이소부틸-3- (트리플루오로메틸)벤질옥시)- 1,2,3,4- 테트라히드로시클로펜타[b]인돌- 3-일)아세트산
15		2-(7-(4-네오펜틸-3- (트리플루오로메틸)벤질옥시)- 1,2,3,4- 테트라히드로시클로펜타[b]인돌- 3-일)아세트산
16		2-(7-(4-클로로-3- (트리플루오로메틸)벤질옥시)- 1,2,3,4- 테트라히드로시클로펜타[b]인돌- 3-일)아세트산
17		2-(7-(3-시아노-4- 시클로헥실벤질옥시)-1,2,3,4- 테트라히드로시클로펜타[b]인돌- 3-일)아세트산

[0367]

[0368]

화합물 번호	화학 구조식	화학 명칭
18		2-(7-(4-프로펄-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
19		2-(7-((6-시클로펜틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
20		2-(7-((6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
21		2-(7-(4-시클로부틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
22		2-(7-(4-시클로프로펄-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
23		2-(7-((6-(피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
24		2-(7-(4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산

화합물 번호	화학 구조식	화학 명칭
25		2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
26		2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
27		2-(7-(4-(에틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
28		2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
29		2-(7-(4-카르바모일-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
30		2-(7-(4-(메틸술포닐)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
31		2-(7-(4-(피라진-2-일)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산
32		2-(7-(4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산

[0369]

[0370] 추가적으로, 본 발명의 개별 화합물 및 화학 종, 예를 들어 이의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체를 포함한 표 A에서 보여지는 화합물은 이의 모든 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0371] 본 발명은 각각 개별적으로 각 키랄 탄소에 대한 구체적인 입체화학 표시로 개시되는 것처럼, 본원에 개시된 각 화합물 및 일반 화학식의 각각의 부분입체이성질체, 각각의 거울상이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다. 개별 이성질체의 분리 (예컨대, 키랄 HPLC, 부분입체이성질체 혼합물의 재결정질화 등에 의해) 또는 개별 이성질체의 선택적 합성 (예컨대, 거울상이성질체 선택적 합성 등에 의해)을 당업계 실시자들에게 잘 공지되어 있는 다양한 방법의 적용에 의해 달성한다.

[0372] 본 발명의 화학식 Ia의 화합물은 당업자에 의해 사용되는 관련 출판 문헌의 절차에 따라 제조될 수 있다. 이들 반응에 대한 예시적인 시약 및 절차는 이후 작업 실시예에 나온다. 보호 및 탈보호는 당업계에 일반적으로 공지된 절차에 의해 수행할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley]]을 참조하며, 이의 전문은 본원에 참고로 포함됨).

[0373] 본 발명의 실시양태는 (R)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 칼슘 염; 및 (R)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 L-아르기닌 염으로부터 선택되는 하나 이상의 염, 및 이의 제약상 허용되는 용매화물 및 수화물의 모든 조합을 포함한다.

[0374] **제약 조성물**

[0375] 본 발명의 추가 측면은 본원에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태는 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0376] 본 발명의 일부 실시양태는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합한 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.

[0377] 제제는 임의의 적합한 방법에 의해, 전형적으로 활성 화합물(들)을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 필요한 비율로 균일하게 혼합하고, 이어서 생성된 혼합물을 필요에 따라 원하는 형태로 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0378] 통상의 부형제, 예컨대 결합제, 충전제, 허용가능한 습윤제, 정제화 활제 및 붕해제는 경구 투여용 정제 및 캡슐제로 사용될 수 있다. 경구 투여용 액상 제제는 용액제, 유액제, 수성 또는 오일성 현탁액제, 및 시럽제의 형태일 수 있다. 별법으로, 경구 제제는 사용 전에 물 또는 또다른 적합한 액상 비히클과 재구성될 수 있는 건식 분말의 형태일 수 있다. 추가의 첨가제, 예컨대 현탁화제 또는 유화제, 비-수성 비히클 (식용 오일 포함), 보존제, 및 향미제 및 착색제는 액상 제제에 첨가될 수 있다. 비경구 투여 형태는, 본 발명의 화합물을 적합한 액상 비히클 중에 용해시키고 상기 용액을 여과 멸균시킨 후에 적절한 바이알 또는 앰플을 채우고 밀봉함으로써 제조될 수 있다. 투여 형태를 제조하기 위해 당업계에 공지된 많은 적절한 방법의 몇몇 예만이 존재한다.

[0379] 본 발명의 화합물은 당업자들에게 공지된 기술을 이용하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 제약상 허용되는 담체가 당업계에 공지되어 있고; 예를 들어, 문헌 [Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.)]를 참조한다.

[0380] 예방 또는 치료에서의 용도를 위해, 본 발명의 화합물이 별법의 용도에서 원료 화학물질 또는 순수한 화학물질로서 투여될 수 있는 것이 가능하지만, 본 발명의 화합물 또는 활성 성분이 제약상 허용되는 담체를 더 포함하는 제약 제제 또는 조성물로서 존재하는 것이 바람직하다.

[0381] 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 하나 이상의 이의 제약상 허용되는 담체 및/또는 예방 성분과 함께 포함하는 제약 제제를 제공한다. 담체(들)는, 제제의 다른 성분과 융화성이고 이의 수용자에게 과도하게 유해하지 않아야 한다는 관점에서 "허용가능"해야만 한다.

[0382] 제약 제제는 경구, 직장, 비내, 국소 (구강 및 설하 포함), 질 또는 비경구 (근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적합하거나, 또는 흡입, 취입에 의한 또는 경피 패치에 의한 투여에 적합한 형태로 포함한다. 경피 패치는 약물을 최소 분해시켜 효과적인 방식으로 흡수되는 약물을 제시함으로써 약물을 제어된 속도로 분배한다. 전형적으로, 경피 패치는 불침투성 후면층, 단일 압력 민감성 점착제, 및 방출 라이너를 갖는 제거가능한 보호층을 포함한다. 당업계의 일반적인 기술자는 당업자의 필요에 따라 목적하는 효율적인 경피 패치를 제조하기 위한 적합한 기술을 이해하고 인정할 것이다.

[0383] 따라서, 본 발명의 화합물은 종래의 보조제, 담체 또는 희석제와 함께 제약 제제 및 이의 단위 투여 형태로 놓일 수 있고, 이러한 형태에서 고체, 예컨대 정제 또는 충전 캡슐제, 또는 액체, 예컨대 용액제, 현탁액제, 유액제, 엘릭시르, 겔제 또는 이를 충전시킨 캡슐제로서, 경구 사용을 위한 모든 형태, 직장 투여를 위한 좌약제의 형태, 또는 비경구 (피하 포함) 사용을 위한 멸균 주사가능한 용액의 형태로 사용될 수 있다. 상기 제약 조성물 및 이의 단위 투여 형태는 추가의 활성 화합물 또는 성분을 함유한 또는 함유하지 않은 통상의 비율의 통상의 성분을 포함할 수 있고, 이러한 단위 투여 형태는 사용되는 의도된 일일 투여량 범위에 해당하는 임의의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0384] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐제, 현탁액제 또는 액제의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 제약 조성물은 특정량의 활성 성분을 함유한 투여 단위의 형태로 제조된다. 상기 투여 단위의 예로는, 통상의 첨가제, 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제, 예컨대 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스; 및 활제, 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트를 함유한 캡슐제, 정제, 산제, 과립제 또는 현탁액제가 있다. 활성 성분은 또한 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있고, 여기서, 예를 들어 염수, 덱스트

로스 또는 물이 적합한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다.

[0385] 본 발명의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 수화물 또는 생리학적 기능성 유도체는 제약 조성물 중의 활성 성분으로서, 특히 S1P1 수용체 조절제로서 사용될 수 있다. 용어 "활성 성분"은 "제약 조성물" 부분에서 정의되고, 일반적으로 제약상 이점을 제공하지 않는 것으로 인지되는 "불활성 성분"과 반대로 주로 약리학적 효과를 제공하는 제약 조성물의 성분을 의미하는 것으로 의도된다.

[0386] 본 발명의 화합물을 사용하는 경우의 용량은 광범위한 한계 내에서 다양할 수 있고 통상적이고 의사에게 공지되어 있으며, 상기 용량은 각각의 개별적인 경우에 개별 상태에 대해 적합해지도록 한다. 이것은, 예를 들어, 치료하고자 하는 질병의 본질 및 경중도에 따라, 환자의 상태에 따라, 사용되는 화합물에 따라, 또는 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 또는 예방이 수행되는지에 따라, 또는 본 발명의 화합물 이외에도 추가의 활성 화합물이 투여되는지에 따라 좌우된다. 본 발명의 대표적인 용량에는, 이들로 한정되지는 않지만, 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 2500 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 0.001 mg 내지 약 500 mg, 0.001 mg 내지 약 250 mg, 약 0.001 mg 내지 100 mg, 약 0.001 mg 내지 약 50 mg 및 약 0.001 mg 내지 약 25 mg이 포함된다. 다중 용량, 예를 들어 2, 3 또는 4회 용량은, 특히 상대적으로 대량이 필요할 것으로 여겨지는 경우, 하루 동안 투여될 수 있다. 개체에 따라, 및 환자의 주치의 또는 간병인에 의해 적절한 것으로 여겨지는 바와 같이, 본원에서 기재된 용량의 이상 또는 이하로 다양하게 할 필요가 있을 수 있다.

[0387] 치료에 사용하기 위해 필요한 활성 성분의 양 또는 이의 활성 염, 용매화물 또는 수화물 유도체의 양은 선택된 특정 염 뿐만 아니라 투여 경로, 치료되는 상태의 본질, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 다양할 것이고, 궁극적으로 수행 의사 또는 임상학자의 판단에 따를 것이다. 일반적으로, 당업자는, 어떻게 모델 시스템, 전형적으로 동물 모델에서 얻어진 생체내 데이타를 인간과 같은 또다른 모델에서의 데이타로 추정하는지를 이해한다. 일부 환경에서, 이러한 추정은 단지 포유동물, 바람직하게는 인간과 같은 또다른 모델에 필적하는 동물 모델의 체중을 기준으로 할 수 있지만, 보다 빈번하게는, 이러한 추정은 단순히 체중만을 기준으로 하지 않으며, 다양한 인자를 포함한다. 대표적인 인자에는, 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식이상태 및 의료 상태, 질환의 경중도, 투여 경로, 약리학적 고려사항, 예컨대 사용된 특정 화합물의 활성, 효능, 약동학 및 독성학 프로파일, 약물 전달 시스템이 활용되는지, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지, 또는 예방이 수행되는지, 또는 본 발명의 화합물 이외에 및 약물 조합물의 부분으로서 추가의 활성 화합물이 투여되는지가 포함된다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위한 투여량 섭생은 상기 언급된 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 따라서, 사용된 실제 투여량 섭생은 매우 다양할 수 있고, 이에 따라 바람직한 투여량 섭생으로부터 벗어날 수 있고, 당업자는, 이러한 전형적인 범위를 벗어나는 투여량 또는 투여량 섭생이 시험될 수 있고, 적절한 경우 본 발명의 방법에 사용될 수 있음을 인지할 것이다.

[0388] 바람직한 용량은 통상적으로 단일 용량으로, 또는 적절한 간격으로, 예를 들어, 하루 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 하위-용량으로 투여되는 분할 용량으로서 제시될 수 있다. 하위-용량 자체는 추가로, 예를 들어 다수의 불연속적인 느슨하게 구분되는 투여로 더 분할될 수 있다. 일일 용량은, 특히 상대적으로 대량을 투여하는 경우, 적절하다면 수회, 예를 들어 2, 3 또는 4회 부분 투여로 분할될 수 있다. 적절하다면, 개체의 거동에 따라, 표시된 일일 용량의 이상 또는 이하를 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0389] 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위해, 적합한 제약상 허용되는 담체는 고체, 액체, 또는 둘다의 혼합물일 수 있다. 고체 형태 제제에는, 산제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌약제 및 분산성 과립제가 포함된다. 고체 담체는 하나 이상의 성분일 수 있고, 이것은 또한 희석제, 향미제, 가용화제, 활제, 현탁화제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있다.

[0390] 산제에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물 중에 있는 미분된 고체이다.

[0391] 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합능을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 목적하는 외형 및 크기로 압축된다.

[0392] 산제 및 정제는 다양한 비율의 활성 화합물의 양을 함유할 수 있다. 산제 또는 정제 중의 대표량은 활성 화합물의 0.5 내지 약 90%일 수 있다. 그러나, 당업자는 이들 범위 이외의 양이 필요한 경우도 인지할 것이다. 산제 및 정제를 위한 적합한 담체는 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 용어 "제제"는 캡슐제를 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 담체를 함유한 또는 함유하지 않은 활성 성분은 담체에 의해 둘러싸여 있고, 따라서 담체와 연

합되어 있다. 유사하게, 카세제 및 로젠지제가 포함된다. 정제, 산제, 캡슐제, 환제, 카세제 및 로젠지제는 경구 투여에 적합한 고체 형태로서 사용될 수 있다.

[0393] 좌약제를 제조하기 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터와의 혼합물을 먼저 용융시키고, 활성 성분을 그 안에서 (예를 들어, 교반함에 의해) 균질하게 분산시킨다. 그 다음, 용융된 균질 혼합물을 통상의 크기 주형에 붓고 냉각시킴으로서 고체화시킨다.

[0394] 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분 이외에도 당업계에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유한 페서리, 탐폰, 크림제, 겔제, 페이스트, 발포제 또는 분무제로서 존재할 수 있다.

[0395] 액체 형태 제제에는 용액제, 현탁액제 및 유액제, 예를 들어, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액이 포함된다. 예를 들어, 비경구 주사 액상 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액제로서 제제화될 수 있다. 주사가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 현탁액제 수성 또는 유성 현탁액제는 적합한 분산화제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 무독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예를 들어, 용액로서의 1,3-부탄디올 중 멸균 주사가능한 용액제 또는 현탁액제일 수 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 비자극성(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산은 주사가능한 제제에서의 용도가 밝혀져 있다.

[0396] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 (예를 들어, 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있고, 앰플, 미리 채워진 시린지, 소부피 주입에서의 단위 용량 형태, 또는 첨가된 보존제를 함유한 다중-용량 용기로 존재할 수 있다. 제약 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액제, 용액제 또는 유액제와 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제와 같은 형태화제를 함유할 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 멸균 고체의 무균 단리 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 얻어진 산제 형태일 수 있고, 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열물질-무함유수로 구성한다.

[0397] 경구 사용에 적합한 수성 제제는 물 중에 활성 성분을 용해시키거나 현탁시키고 필요에 따라 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다.

[0398] 경구 사용에 적합한 수성 현탁액제는 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 레진, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 또는 기타 공지되어 있는 현탁화제와 함께 물 중에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0399] 또한, 사용 직전에 경구 투여를 위한 액제 형태 제제로 전환되는 것으로 의도되는 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태에는, 용액제, 현탁액제 및 유액제가 포함된다. 이러한 제제는 활성 성분 이외에도 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산화제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0400] 표피로의 국소 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 연고제, 크림제 또는 로션제로서, 또는 경피 패치로서 제제화될 수 있다.

[0401] 연고제 및 크림제는, 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 겔화제가 첨가된 수성 또는 유성 기재와 함께 제제화될 수 있다. 로션제는 수성 또는 유성 기재와 함께 제제화될 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산화제, 현탁화제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다.

[0402] 입에서의 국소 투여에 적합한 제제에는 향미 기재, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 중에 활성 성분을 포함하는 로젠지제; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 기재 중에 활성 성분을 포함하는 향정; 및 적합한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함한 구강세정제가 포함된다.

[0403] 용액제 또는 현탁액제는 통상의 수단, 예를 들어 점적기, 피펫 또는 분무기를 사용하여 비강에 직접 도포된다. 제제는 단일 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 다중 투여 형태에서, 이것은 적절한 용액제 또는 현탁액제의 미리 결정질된 부피를 환자에게 투여함으로써 달성될 수 있다. 분무기의 경우에, 이것은 예를 들어 계량 원자화 분무 펌프에 의해 달성될 수 있다.

[0404] 호흡기로의 투여는 또한 에어로졸 제제에 의해 달성될 수 있고, 여기서 활성 성분은 적합한 추진체를 함유한 가압 팩으로 제공된다. 이들을 포함한 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물이 에어로졸 (예를 들어, 흡입에 의한 비내 에어로졸)로서 투여되는 경우, 이것은 분무기, 네뷸라이저, 펌프 네뷸라이저, 흡입기, 계량 흡입기 또는 건분말 흡입기를 이용하여 수행될 수 있다. 에어로졸로서의 본 발명의 화합물의 투여를 위한 제약 형태는 당업

자에게 공지된 과정에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 유도체의 용액제 또는 분산액제는, 예를 들어 통상의 첨가제 (예를 들어 벤질 알콜 또는 기타 적합한 보존제), 생체이용률을 증가시키기 위한 흡수 증진제, 가용화제, 분산화제 등을 이용하여 물, 물/알콜 혼합물 또는 적합한 염수 용액에서 사용될 수 있고, 적절한 경우, 통상의 추진체 (예를 들어, 이산화탄소, CFC, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄 등)를 이용하여 사용될 수 있다. 에어로졸은 편리하게는 계면활성제, 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 벨브의 공급에 의해 제어될 수 있다.

[0405] 비내 제제를 포함한, 호흡기로의 투여를 위해 의도된 제제에서, 화합물은 일반적으로 작은 입도, 예를 들어 10 ㎛ 이하를 가질 것이다. 이러한 입도는 당업계에 공지된 수단, 예를 들어 미세화에 의해 얻어질 수 있다. 목적하는 경우, 활성 성분의 지속 방출을 제공하기 위해 적용되는 제제가 사용될 수 있다.

[0406] 별법으로, 활성 성분은 건분말 (예를 들어, 적합한 분말 기재, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP))의 형태로 제공될 수 있다. 편리하게는 분말 담체는 비강에서 겔을 형성할 것이다. 분말 조성물은 흡입기에 의해 분말이 투여될 수 있는 젤라틴 또는 블리스터 팩에 대해서 단위 투여 형태 (예를 들어, 캡슐 또는 카트리지)로 존재할 수 있다.

[0407] 제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유한 단위 용량으로 하위분할된다. 단위 투여 형태는 패키징된 제제일 수 있고, 상기 패키지는 분할된 양의 제제, 예컨대 패킹된 정제, 캡슐제, 및 바이알 또는 앰플 중의 산제를 함유한다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐제, 정제, 카세제 또는 로젠지제 자체일 수 있거나, 또는 이것은 적절한 수의 임의의 패키징된 형태일 수 있다.

[0408] 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐제이다.

[0409] 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내 투여를 위한 액체이다.

[0410] 본 발명에 따른 화합물은 임의로는 무기산 및 유기산을 포함한 제약상 허용되는 비독성 산으로부터 제조된 제약상 허용되는 산 부가염을 포함한 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 대표적인 산에는, 이들로 한정되는 않지만, 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 무크산, 질산, 옥살산, 팜산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 술피르산, 타르타르산, 옥살산, p-톨루엔술폰산 등, 예컨대 문헌 [Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977)] (전문이 본원에 참고로 포함됨)에 열거된 이러한 제약상 허용되는 염에 대한 것들이 포함된다.

[0411] 산 부가염은 화합물 합성의 직접적인 생성물로서 수득될 수 있다. 별법으로, 유리 염기는 용매를 증발시키거나 또는 별법으로 염 및 용매를 분리함으로써 단리되는 염과 적절한 산을 함유한 적합한 용매 중에 용해될 수 있다. 본 발명의 화합물은 당업자들에게 공지된 방법을 이용하여 표준 저분자량 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다.

[0412] 본 발명의 화합물은 "전구약물"로 전환될 수 있다. 용어 "전구약물"은 당업계에 공지된 특정 화학기를 갖도록 개질된 화합물을 말하며, 개체에 투여되는 경우 생체변환을 경험하여 모 화합물을 제공한다. 따라서, 전구약물은 일시적인 방식으로 사용되는 하나 이상의 특수화된 비독성 보호기를 함유하여 화합물의 성질을 변경시키거나 제거하는 본 발명의 화합물로서 여겨질 수 있다. 하나의 일반적인 측면에서, "전구약물" 접근법은 경구 흡수를 용이하게 하기 위해 활용된다. 철저한 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drug as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series]; 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되고, 상기 두 문헌 모두 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0413] 본 발명의 일부 실시양태는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물을 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 공지된 제제 및 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 것을 포함하는 "조합-요법"을 위한 제약 조성물을 생성하는 방법을 포함한다.

[0414] S1P1 수용체 효능제를 제약 조성물 중 활성 성분으로서 활용하는 경우, 인간에서 뿐만 아니라 인간이 아닌 기타 포유동물에서의 사용을 의도함을 주의한다. 사실, 동물 보건 영역에서의 최근 진보는 애완동물 (예를 들어, 고양이, 개 등) 및 가축 (예를 들어, 소, 닭, 어류 등)에서의 S1P1 수용체-연관 질환 또는 장애의 치료를 위한 활성제, 예컨대 S1P1 수용체 효능제의 사용을 위해 제공된 고려사항을 요구한다. 당업자들은 이러한 세팅에서 상

기 화합물의 용도에 대해 용이하게 이해하는 것으로 여겨진다.

[0415] **수화물 및 용매화물**

[0416] 어구 "제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물"이 본원의 특정 화학식에 대한 참조로 사용되는 경우, 이는 특정 화학식의 화합물의 용매화물 및/또는 수화물, 특정 화학식의 화합물의 제약상 허용되는 염, 뿐만 아니라 특정 화학식 화합물의 제약상 허용되는 염의 용매화물 및/또는 수화물을 포함하도록 의도되는 것으로 이해된다. 또한 수화물이 용매화물의 하위종인 것이 당업자에 의해 이해된다.

[0417] 본 발명의 화합물은 다양한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 하기 투여 형태가 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 또는 이의 용매화물 또는 수화물을 활성 성분으로서 포함할 수 있다는 것이 당업자에게 명백하다. 추가로, 본 발명의 화합물의 다양한 수화물과 용매화물 및 이들의 염은 제약 조성물의 제조에서 중간체로서 사용될 것이다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 수화물 및 용매화물을 제조 및 확인하기 위한 전형적인 절차가 당업자에게 공지되어 있다; 예를 들어, 문헌 [K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999]의 페이지 202-209를 참조하며, 이의 전문은 본원에 참고로 포함된다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 본원에서 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물의 수화물 및 용매화물 및/또는 이의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 이들은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 열중량 분석법 (TGA), TGA-질량 분광법, TGA-적외선 분광법, 분말 X-선 회절 (PXRD), 칼 피셔 적정법, 고분해능 X-선 회절 등에 의해 단리되고 특징화될 수 있다. 용매화물 및 수화물을 확인하기 위한 빠르고 효과적인 서비스를 정기적 체제로 제공하는 여러 통상의 실체가 존재한다. 상기 서비스를 제공하는 회사의 예로는 윌밍턴 파마테크(Wilmington PharmaTech) (델라웨어주 윌밍턴 소재), 아반티움 테크놀로지스 (Avantium Technologies) (암스테르담 소재) 및 앱튜이트 (Aptuit) (코네티컷주 그리니치 소재)가 있다.

[0418] 본 발명의 실시양태는 (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 수화물의 D-라이신 염; 및

[0419] (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 아세토니트릴 용매화물의 (R)-1-페네틸아민 염의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 용매화물 또는 수화물의 모든 조합을 포함한다.

[0420] 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 수화물이다.

[0421] 일부 실시양태에서, (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 수화물의 결정질 형태는 도 12에서 나타낸 바와 같이 실질적으로 X-선 분말 회절 패턴을 갖고, 여기서 "실질적으로"는 보고된 피크가 약 ± 0.2° 2Θ만큼 변화할 수 있음을 의미한다.

[0422] 일부 실시양태에서, (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 수화물의 결정질 형태는 도 13에서 나타낸 바와 같이 실질적으로 시차 주사 열량법 온도 기록도를 갖고, 여기서 "실질적으로"는 보고된 DSC 특징이 약 ± 4℃만큼 변화할 수 있음을 의미한다.

[0423] 일부 실시양태에서, (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 수화물의 결정질 형태는 도 13에서 나타낸 바와 같이 실질적으로 열중량 분석법 온도 기록도를 갖는다.

[0424] 일부 실시양태에서, (S)-2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 수화물의 결정질 형태는 도 14에서 나타낸 바와 같이 실질적으로 흡습 분석법을 갖고, 여기서 "실질적으로"는 보고된 흡습 분석법 특징이 상대 습도 약 ± 5%만큼 변화할 수 있음을 의미한다.

[0425] **기타 유용성**

[0426] 본 발명의 또다른 목적은, 인간을 포함한 조직 샘플에서 S1P1 수용체를 국지화시키고 정량화하기 위해, 및 S1P1 수용체 리간드를 방사능표지된 화합물의 억제 결합에 의해 확인하기 위해, 방사능-이미지화에서 뿐만 아니라 시험관내 및 생체내 분석 둘다에서 유용한 방사능표지된 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 추가로, 본 발명의 목적은 이러한 방사능표지된 화합물을 포함한 신규 S1P1 수용체 분석법을 개발하는 것이다.

[0427] 본 발명은 동위원소-표지된 본 발명의 화합물을 포함한다. 동위원소적으로 또는 방사능표지된 화합물은 본원에

개시된 화합물과 동일한 것이지만, 실제로 하나 이상의 원자는 자연에서 가장 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되거나 치환된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 적합한 방사성핵종에는, 이들로 한정되는 않지만, ^{2}H (또한 중수소에 대해 D로 기재됨), ^{3}H (또한 삼중수소에 대해 T로 기재됨), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I가 포함된다. 즉시 방사능표지된 화합물에 혼입된 방사성핵종은 방사능표지된 화합물의 특정 적용에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 시험관내 S1P1 수용체 표지화 및 경쟁 분석을 위해, ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I 또는 ^{35}S를 혼입한 화합물은 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사능-이미지화 적용을 위해서는, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br 또는 ^{77}Br이 일반적으로 가장 유용할 것이다.

[0428] "방사능표지된" 또는 "표지된 화합물"은 하나 이상의 방사성핵종을 함유한 화학식 Ia, Ic, Ie, Ig, Ii, Ik 또는 Im의 화합물임이 이해된다. 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S 및 ^{82}Br로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0429] 특정 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에서 유용하다. 일부 실시양태에서, 방사성핵종 ^{3}H 및/또는 ^{14}C 동위원소는 이러한 연구에서 유용하다. 추가로, 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^{2}H)로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특정 치료 이점 (예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여 요구량 감소)을 수득할 수 있고, 따라서 일부 환경에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약에 대해 동위원소 표지된 시약을 치환함으로써 도 3 내지 6 및 하기 실시예에 개시된 절차와 유사한 하기 절차에 의해 제조될 수 있다. 유용한 기타 합성 방법은 하기에 논의된다. 추가로, 본 발명의 화합물에서 나타낸 모든 원자가 이러한 원자의 가장 일반적으로 발생하는 동위원소 또는 더 적은 방사성-동위원소 또는 비방사성활성 동위원소일 수 있음을 이해해야 한다.

[0430] 방사성-동위원소를 유기 화합물 내로 혼입하는 합성 방법은 본 발명의 화합물에 적용가능하고 당업계에 공지되어 있다. 특정 합성 방법, 예를 들어, 활성 수준의 삼중 수소를 표적 분자 내로 혼입하는 합성 방법은 하기와 같다:

[0431] A. 삼중수소 기체를 사용한 촉매적 환원: 이 절차는 보통 높은 특이적 활성 생성물을 수득하고, 할로겐화 또는 불포화 전구체를 요구한다.

[0432] B. 나트륨 보로하이드라이드 [^{3}H]를 사용한 환원: 이 절차는 다소 저렴하고, 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유한 전구체를 요구한다.

[0433] C. 리튬 알루미늄 하이드라이드 [^{3}H]를 사용한 환원: 이 절차는 거의 이론상의 특이적 활성으로 생성물을 제공한다. 이것은 또한 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유한 전구체를 요구한다.

[0434] D. 삼중수소 기체 노출 표지: 이 절차는 적합한 촉매의 존재하에 삼중수소 기체에 대해 교환가능한 양성자를 함유한 전구체를 노출시키는 것을 포함한다.

[0435] E. 요오드화메틸 [^{3}H]을 사용한 N-메틸화: 이 절차는 보통, 적절한 전구체를 높은 특이적 활성의 요오드화메틸 [^{3}H]로 처리함으로써 O-메틸 또는 N-메틸 [^{3}H] 생성물을 제조하기 위해 사용된다. 이 방법은 일반적으로 더 높은 특이적 활성, 예컨대 예를 들어, 약 70 내지 90 Ci/mmol을 위해 허용된다.

[0436] 활성 수준의 ^{125}I를 표적 분자내로 혼입하기 위한 합성 방법은 하기를 포함한다:

[0437] A. 샌드마이어(Sandmeyer) 및 유사 반응: 이 절차는 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민을 디아조늄 염, 예컨대 디아조늄 테트라플루오로보레이트 염으로 개질한 후, $Na^{125}I$를 사용하여 ^{125}I 표지된 화합물로 개질한다. 대표적인 절차는 문헌 [Zhu, G-D. and co-workers in J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948]에 보고되어 있다.

[0438] B. 페놀의 오르토 ^{125}요오드화: 이 절차는 문헌 [Collier, T. L. and co-workers in J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266]에 보고된 바와 같이 페놀의 오르토 위치에 ^{125}I의 혼입을 위해 허용된다.

[0439] C. ^{125}I를 사용한 아릴 및 헤테로아릴 브로마이드 교환: 이 방법은 일반적으로 2단계 방법이다. 제1 단계는, 트리알킬주석할라이드 또는 헥사알킬이주석 [예를 들어, $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]의 존재하에, 예를 들어, Pd 촉매화 반응 [즉 $Pd(Ph_3P)_4$]에 의해 또는 아릴 또는 헤테로아릴 리튬을 통해 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드를 상응하는 트리-알킬 주석 중간체로 전환시키는 것이다. 대표적인 절차는 문헌 [Le Bas, M.-D. and co-workers, J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282]에 보고된 바 있다.

[0440] 화학식 Ia의 방사능표지된 S1P1 수용체 화합물은 화합물을 확인/평가하기 위한 스크리닝 분석에 사용될 수 있다. 일반적인 용어에서, 새로 합성된 또는 확인된 화합물 (즉, 시험 화합물)은 이의 능력이 "화학식 Ia의 방사능표지된 화합물"의 S1P1 수용체로의 결합을 감소시키는 것으로 평가될 수 있다. 따라서, S1P1 수용체에 결합하는, "화학식 Ia의 방사능표지된 화합물"과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 이의 결합 친화성과 직접 관련된다.

[0441] 본 발명의 표지된 화합물은 S1P1 수용체에 결합한다. 한 실시양태에서, 표지된 화합물의 IC_{50}은 약 500 ㎛ 미만이고, 또다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50}은 약 100 ㎛ 미만이고, 또다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50}은 약 10 ㎛ 미만이고, 또다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50}은 약 1 ㎛ 미만이고 또다른 실시양태에서 표지된 억제제의 IC_{50}은 약 0.1 ㎛ 미만이다.

[0442] 개시된 수용체 및 방법의 기타 용도는 특히 본 개시물의 검토를 기준으로 당업자들에게 명백할 것이다.

[0443] 인지될 것과 같이, 본 발명의 방법의 단계는 임의의 특정 횟수 또는 임의의 특정 순서로 수행될 필요가 없다. 추가의 목적, 이점 및 본 발명의 신규 특징은 하기 실시예의 실험에 따라 당업자들에게 명백할 것이고, 이것은 설명적인 것으로 의도되지만, 제한을 의도하지는 않는다.

[0444] **실시예**

[0445] **실시예 1: 본 발명의 화합물의 합성**

[0446] 본 발명의 화합물에 대한 설명적인 합성은 도 3 내지 도 6에 나타냈고, 여기서 변수는 본 개시물 전체에 사용된 것과 동일한 정의를 가진다.

[0447] 본 발명의 화합물 및 이들의 합성은 추가로 하기 실시예에 의해 설명된다. 하기 실시예는 본 발명을 추가 정의하기 위해 제공되지만, 본 발명은 이들 실시예의 상세사항에 한정되지는 않는다. 본원의 상기 및 하기에 개시된 화합물은 오토놈 버젼(AutoNom version) 2.2, CS 켐드로우 울트라 버젼(ChemDraw Ultra Version) 9.0.7에 따라 명명된다. 특정 예에서는 일반명이 사용되고, 이러한 일반명이 당업자들에 의해 인지될 것으로 이해된다.

[0448] 화학: 양성자 핵 자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼은 QNP (Quad Nucleus Probe) 또는 BBI (Broad Band Inverse) 및 z-구배가 장착된 브루커 아밴스(Bruker Avance)-400 상에서 기록하였다. 양성자 핵 자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼은 또한 BBI (Broad Band Inverse) 및 z-구배가 장착된 브루커 아밴스-500 상에서 기록하였다. 화학 이동은 기준으로서 사용된 잔류 용매 신호를 갖는 백만 당 부 (ppm)로 나타냈다. NMR 약어는 하기와 같이 사용된다: s = 단일선, d = 이중선, dd = 이중선의 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, bs = 넓은 단일선. 마이크로파 조사는 스미쓰 신티사이저(Smith Synthesizer)™ 또는 엠리스 옵티마이저(Emrys Optimizer)™ (바이오타지(Biotage))를 사용하여 수행하였다. 박층 크로마토그래피 (TLC)는 실리카 겔 60 F_{254} (머크(Merck)) 상에서 수행하고, 정제용 박층 크로마토그래피 (정제용 TLC)는 PK6F 실리카 겔 60Å 1 mm 플레이트 (와트만(Whatman)) 상에서 수행하고, 컬럼 크로마토그래피는 규조토 60, 0.063-0.200 mm (머크)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 수행하였다. 증발을 감압하에 부치(Buchi) 회전 증발기 상에서 수행하였다. 셀라이트® 545는 팔라듐 정제 동안 사용하였다.

[0449] LCMS 분광법: HPLC-펌프: LC-10AD VP, 시마즈 인크.(Shimadzu Inc.); HPLC 시스템 제어기: SCL-10A VP, 시마즈 인크.; UV-검출기: SPD-10A VP, 시마즈 인크.; 오토샘플러: CTC HTS, PAL, 립 사이언티픽(Leap Scientific); 질량 분석계: 터보 이온 분무 공급원을 갖는 API 150EX, AB/MDS Sciex; 소프트웨어: 애널리스트(Analyst) 1.2.

[0450] **실시예 1.1: 2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 4)의 제법**

[0451] **단계 A: 에틸 1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트의 제법**

[0452] 아세톤 (1.2 L) 중 에틸 2-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (93.27 g, 597 mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트 (144.64 g, 866 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (165 g, 1194 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 56℃에서 24시간 동안 가열하였다. 고체를 여과하고, 여과 케이크를 아세톤 (3 x 100 mL)으로 세척하였다. 여과액을 농축하고 생성된 액체를 실리카 겔 플러그로 정제하여 표제 화합물을 담황색 액체 (54.7 g)로서 수득하였다.

[0453] LCMS *m/z* = 243.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.06–2.15 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 15.2, 2.09 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 15.2, 2.09 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.14 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.14 Hz, 2H).

[0454] **단계 B: 2-(2-옥소시클로펜틸)아세트산의 제법**

[0455] HOAc (500 mL) 및 6 M HCl (250 mL) 중 에틸 1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (50.0 g, 206 mmol)의 용액을 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (500 mL) 및 H_2O (200 mL)사이에서 분할시켰다. 수성층을 분리하고 EtOAc (2 x 250 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 H_2O (300 mL) 및 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키며, 경사분리하고 농축하여 표제 화합물을 백색 고체 (22 g)로서 수득하였다.

[0456] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.59-1.72 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 10.9, 8.9 Hz, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.40–2.50 (m, 2H), 2.80 (dd, *J* = 15.7, 7.2 Hz, 1H), 11.5 (s, 1H).

[0457] **단계 C: 에틸 2-(2-옥소시클로펜틸)아세테이트의 제법**

[0458] 무수 에탄올 (400 mL) 중 2-(2-옥소시클로펜틸)아세트산 (23.6 g, 166 mmol)의 용액에 H_2SO_4 (16.28 g, 166 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 환류하에 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고 액체 잔류물을 빙수 (200 mL)에 첨가하였다. 수성 혼합물을 DCM (3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 H_2O (300 mL) 및 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키며, 경사분리하고 농축하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 담황색 액체 (27.2 g)로서 수득하였다.

[0459] LCMS *m/z* = 171.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (t, *J* = 7.14 Hz, 3 H), 1.50-1.62 (m, 1 H), 1.65-1.80 (m, 1 H), 1.92-2.02 (m, 1 H), 2.12 (dd, *J* = 16.7, 8.86 Hz, 1 H), 2.19-2.29 (m, 2 H), 2.30-2.44 (m, 2 H), 2.65 (dd, *J* = 15.12, 2.6 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.14 Hz, 2H).

[0460] **단계 D: 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0461] 2-요오도-4-메톡시아닐린 (2.0 g, 8.03 mmol) 및 에틸 2-(2-옥소시클로펜틸)아세테이트 (2.05 g, 12.1 mmol)를 DMF (30 mL) 중에 용해시키고, 테트라에틸 오르토실리케이트 (2.12 g, 10.4 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (PPTS) (0.081 g, 0.321 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 135℃에서 4시간 동안 가열하고 교반하였다. 120℃로 냉각시킨 후, DIEA (3.11 g, 24.09 mmol) 및 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.054 g, 0.241 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합친 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 용액을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 희석시키고 실리카 겔 패드를 통해 여과시켰다. 여과액을 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 잔류 에틸 2-(2-옥소시클로펜틸)아세테이트를 함유한 1.9 g의 에틸 2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트를 수득하였다. 혼합물을 DCM (80 mL) 중에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 삼브롬화붕소 (21.0 mL, 21.0 mmol, DCM 중 1.0 M)를 첨가하고, 반응물을 1.5시간 동안 교반하였다. 빙수를 첨가하고 반응 혼합물을 실온이 되도록 하였다. 수성 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합친 유기물을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 표제 화합물 (650 mg)을 수득하였다.

[0462] LCMS *m/z* = 260.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 16.8, 11.2 Hz, 1H), 2.68-2.86 (m, 4H), 3.48-3.58 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.4 (s, 1H).

[0463] **단계 E: 3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤조일 클로라이드의 제법**

[0464] 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2.0 M, 0.636 mL, 1.272 mmol)를 순수한 3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤조산 (98 mg, 0.424 mmol)을 첨가하고, 한 방울의 DMF를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 감압하에 농축하였다.

[0465] **단계 F: 3-(히드록시메틸)-5-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴의 제법**

[0466] 3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤조일 클로라이드 (844 mg, 3.38 mmol)를 THF (10 mL) 중에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 (320 mg, 8.45 mmol)에 이어 메탄올 (2 mL)을 첨가하고, 실온으로 가온시키기 전, 반응물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 1.0 M HCl을 이용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합친 추출물을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 표제 화합물 (440 mg)을 수득하였다. LCMS m/z = 218.3 $[M+H]^+$.

[0467] **단계 G: 2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0468] 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (100 mg, 0.386 mmol) 및 3-(히드록시메틸)-5-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴 (84 mg, 0.386 mmol)을 THF (3.0 mL) 중에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 트리페닐포스핀 (202 mg, 0.771 mmol) 및 디이소프로필아조디카르복실레이트 (DIAD) (0.15 mL, 0.771 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 추가의 DIAD (0.15 mL, 0.771 mmol) 및 트리페닐포스핀 (202 mg, 0.771 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기물을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물이 섞인 에틸 2-(7-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 50.8 mg을 수득하였다. 물질을 디옥산 (1.3 mL) 중에 용해시키고 1.0 M 수성 LiOH (0.33 mL, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응이 완결되었다고 판단될 때까지 HPLC에 의해 반응을 모니터링한 다음, 1.0 M HCl를 이용하여 pH 2로 산성화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기물을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 이어 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (1.1 mg)을 수득하였다.

[0469] LCMS *m/z* = 431.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.11-2.20 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 15.8, 8.0 Hz, 1H), 2.66-2.84 (m, 4H), 3.51-3.60 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.84 (s, 1H).

[0470] **실시예 1.2: 2-(7-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 10)의 제법**

[0471] **단계 A: 에틸 2-(7-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0472] 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (61 mg, 0.235 mmol)를 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 탄산세슘 (77 mg, 0.235 mmol) 및 1-(브로모메틸)-3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠 (72 mg, 0.235 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기물을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (28.6 mg)을 수득하였다. LCMS m/z = 486.4 $[M+H]^+$.

[0473] **단계 B: 2-(7-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의**

제법

[0474] 에틸 2-(7-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (28.6 mg, 0.059 mmol)를 디옥산 (1.0 mL) 중에 용해시키고, 1.0 M 수성 LiOH (0.166 mL, 0.166 mmol)를 첨가하였다. 용액을 1.0 M HCl을 이용하여 pH 3으로 산성화시키기 전, 실온에서 3시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합친 추출물을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 감압하에 농축하여 표제 화합물 (23 mg)을 수득하였다.

[0475] LCMS m/z = 458.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.12-2.24 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 17.0, 10.7 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 4H), 3.53-3.63 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.0 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 8.33 (s, 1H).

[0476] **실시예 1.3: 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 5)의 제법**

[0477] **단계 A: 5-(히드록시메틸)-2-이소프로폭시벤조니트릴의 제법**

[0478] 3-시아노-4-이소프로폭시벤조산으로부터, 실시예 1.1, 단계 E 및 F에서 기재된 것과 유사한 방식으로 표제 화합물을 수득하였다.

[0479] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.6-4.69 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

[0480] **단계 B: 5-(클로로메틸)-2-이소프로폭시벤조니트릴의 제법**

[0481] 5-(히드록시메틸)-2-이소프로폭시벤조니트릴 (5.96 g, 31.2 mmol)를 톨루엔 (90 mL) 중에 용해시키고, 티오닐 클로라이드 (13.65 mL, 187 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃로 가온시키고 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 헥산으로 희석시키고 물 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 헥산 용액을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 감압하에 농축하여 표제 화합물 (5.6 g)을 수득하였다.

[0482] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 4.52 (s, 2H), 4.66 (septet, J = 6.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

[0483] **단계 C: 에틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0484] 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (1.237 g, 4.77 mmol)를 DMF (12 mL) 중에 용해시키고, 탄산세슘 (1.554 g, 4.77 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 5-(클로로메틸)-2-이소프로폭시벤조니트릴 (1.0 g, 4.77 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키기 전, 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 불균질 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.32 g)을 수득하였다.

[0485] LCMS m/z = 433.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 16.7, 11.1 Hz, 1H), 2.69-2.88 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.65 (septet, J = 6.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H).

[0486] **단계 D: 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0487] 에틸 2-(7-(3-시아노-4-이소프로폭시벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (1.32 g, 3.05 mmol)를 디옥산 (34 mL) 중에 용해시키고, 1.0 M 수성 LiOH (9.16 mL, 9.16 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 35℃로 가온시키고 추가 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 1.0 M HCl을 이용하여 pH 3으로 산성화시키고 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할시켰다. 유기

물을 제거하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합친 추출물을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 농축하여 표제 화합물 (1.23 g)을 수득하였다.

[0488] LCMS m/z = 405.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 2.58-2.77 (m, 4H), 3.41-3.51 (m, 1H), 4.79 (septet, J = 5.9 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 10.45 (s, 1H), 12.1 (bs, 1H).

[0489] **키랄 HPLC를 통한 분할**

[0490] 컬럼: 정상 정제용 키랄셀 OD, 50 X 500mm ID, 20 ㎛ 입도

[0491] 용리액: 0.05% 트리플루오로아세트산과, 75% 헥산/25% 이소프로판올

[0492] 구배: 등용매

[0493] 유속: 60 mL/분

[0494] 검출기: 254 nm

[0495] 체류시간: 제1 거울상이성질체: 33 분; 제2 거울상이성질체: 40 분.

[0496] **실시예 1.4: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 12)의 제법**

[0497] **단계 A: 메틸 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제법**

[0498] 메탄올 (100 mL) 중 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤조산 (10.37 g, 46.2 mmol)의 용액에, 농축된 황산 (0.51 mL, 9.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축하여 고체를 형성하였다. 고체를 여과하고 물로 세척하였다. 그 다음, 고체를 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 교반하여 임의의 잔류 황산을 제거하고, 여과하고 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (10.18 g)로서 수득하였다.

[0499] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.96 (s, 3H), 7.60 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.34, 2.02 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.02 Hz, 1H).

[0500] **단계 B: 메틸 4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제법**

[0501] 염화아연(II) (테트라히드로푸란 중 0.5 M 용액, 88.0 mL, 44.0 mmol)에 시클로펜틸마그네슘 클로라이드(에테르 중 2 M 용액, 20.5 mL, 41.1 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 현탁액에 메틸 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (7.00 g, 29.3 mmol) 및 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐 (1.35 g, 2.64 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 켄칭시키고 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일 (7.64 g)로서 수득하였다.

[0502] LCMS m/z = 273.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.57-1.66 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.04-2.21 (m, 2H), 3.33-3.49 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 7.54 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.34, 1.77 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H).

[0503] **단계 C: (4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올의 제법**

[0504] 1,4-디옥산 (200 mL) 중 메틸 4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (8.16 g, 30.0 mmol)의 용액에 수소붕소화리튬 용액 (테트라히드로푸란 중 2 M, 30.0 mL, 59.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 2.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 N 수성 HCl 용액을 이용하여 pH 5로 주의하여 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (1.21 g)로서 수득하였다.

[0505] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56-1.63 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 3.37 (quintet, *J* = 8.00 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 4.29 Hz, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.14 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H).

[0506] **단계 D: 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0507] (4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (1.21 g, 4.95 mmol)에 티오닐 클로라이드 (5.5 mL, 74.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키기 전, 50℃에서 2시간 동안 가열하고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하기 전, 얼음에 붓고 5분 동안 교반하였다. 유기 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축하여 표제 화합물을 오일 (1.16 g)로서 수득하였다.

[0508] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.55-1.63 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 3.37 (quintet, *J* = 8.59 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

[0509] **단계 E: 에틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0510] DMF (3 mL) 중 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (50.0 mg, 0.193 mmol) 및 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (152.0 mg, 0.578 mmol)의 용액에 탄산세슘 (75.0 mg, 0.231 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 셀라이트®를 통해 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 연분홍색 오일 (38.7 mg)로서 수득하였다. LCMS m/z = 486.5 $[M+H]^+$.

[0511] **단계 F: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0512] 메탄올 (1.5 mL), 테트라히드로푸란 (0.5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합된 용액 중 에틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (38.7 mg, 0.080 mmol)의 용액에 LiOH 수화물 (11.7 mg, 0.279 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 N 수성 HCl 용액을 이용하여 pH 4로 산성화시키기 전, 실온에서 밤새 교반하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하며 진공하에 건조시켰다. 발포체를 물로 배수하여 고체를 수득하였다. 고체를 여과하여 표제 화합물을 연분홍색 고체 (25.7 mg)로서 수득하였다.

[0513] LCMS *m/z* = 458.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.56-1.70 (m, 4H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 3H), 2.34 (dd, *J* = 16.04, 8.97 Hz, 1H), 2.59-2.74 (m, 4H), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.70 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 12.18 (bs, 1H).

[0514] **키랄 HPLC를 통한 분할**

[0515] 컬럼: 정상 정제용 키랄셀 OD, 50 X 500mm ID, 20 ㎛ 입도

[0516] 용리액: 0.05% TFA를 함유한 IPA/0.05% TFA를 함유한 헥산 (8/92)

[0517] 구배: 등용매

[0518] 유속: 60 mL/분

[0519] 검출기: 220 nm

[0520] 체류시간: 제1 거울상이성질체: 38.9 분; 제2 거울상이성질체: 48.4 분.

[0521] **실시예 1.5: 2-(7-((5-이소프로폭시피라진-2-일)메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 11)의 제법**

[0522] **단계 A: 2-이소프로폭시-5-메틸피라진의 제법**

[0523] 2-프로판올 (14 mL) 중 2-브로모-5-메틸피라진 (3 g, 17.34 mmol)의 용액에 나트륨 프로판-2-올레이트 (3.56 g, 43.3 mmol)를 첨가하고, 115℃에서 1.1시간 동안 극초단파 방사하에 가열하였다. 잔류물에 물을 첨가하기 전, 유기 용매를 증발시켰다. 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 75 mL)으로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일 (1.0 g)로서 수득하였다.

[0524] LCMS m/z = 153.4 $[M+H]^+$;
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (d, J = 6.19 Hz, 6H), 2.39 (s, 3H), 5.10-5.20 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.99(s, 1H).

[0525] **단계 B: 2-이소프로폭시-5-메틸피라진의 제법**

[0526] 톨루엔 (5mL) 중 2-이소프로폭시-5-메틸피라진 (0.250 g, 1.65 mmol), NBS (0.293 g, 1.65 mmol) 및 AIBN (0.270 g, 1.65 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 환류시킨 후, 1.0 당량의 NBS를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키기 전, 환류하에 20분 동안 가열하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여과액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일 (35 mg)로서 수득하였다.

[0527] **단계 C: 2-(7-((5-이소프로폭시피라진-2-일)메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0528] 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (0.035 g, 0.135 mmol) 및 탄산세슘 (0.048 g, 0.148 mmol)를 DMF (0.5 mL) 중에 용해시키고 실온에서 5분 동안 교반하였다. 0℃에서 상기 혼합물에 DMF (0.20 mL) 중 2-(브로모메틸)-5-이소프로폭시피라진 (0.034 g, 0.148 mmol)의 용액을 첨가하고 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 HPLC에 의해 정제하여 에틸 2-(7-((5-이소프로폭시피라진-2-일)메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (11 mg)를 수득하였다. 디옥산 (288 ㎕) 중에 용해시킨 에스터에 수성 LiOH (1 N, 72 ㎕)를 첨가하였다. 추가의 수성 LiOH (1 N, 200 ㎕)를 첨가하기 전, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 1시간 동안 교반을 지속하였다. 반응 혼합물에 물 (1.5 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 1 N HCl을 이용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (7 mg)로서 수득하였다.

[0529] LCMS m/z = 382.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (d, J = 6.31 Hz, 6H), 1.95-2.18 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 2.56-2.79 (m, 4H), 3.36-3.56 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.15-5.33 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).

[0530] **실시예 1.6: 2-(7-(3-시아노-4-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 7)의 제법**

[0531] **단계 A: 3-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤조산의 제법**

[0532] 4-(트리플루오로메톡시)벤조산 (2 g, 9.70 mmol) 및 염화철(III) (1.574 g, 9.70 mmol)를 니트로메탄 (20 mL) 중에 현탁시켰다. 0℃에서 상기 혼합물에 브롬 (0.497 mL, 9.70 mmol)을 첨가하였다. 용액을 110℃에서 2시간 동안 극초단파 방사하에 가열하였다. 반응 혼합물을 냉수 (100 mL)에 첨가하고 에틸아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기상을 나트륨 티오술페이트 오수화물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 농축하고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (1.5 g)로서 수득하였다.

[0533] LCMS m/z = 287.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 13.47 (s, 1H).

[0534] **단계 B: 3-시아노-4-(트리플루오로메톡시)벤조산의 제법**

[0535] 3-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤조산 (1.4 g, 4.91 mmol) 및 시아노구리 (0.572 g, 6.39 mmol)를 N-메틸-2-피롤리디논 (NMP) (14 mL) 중에 혼합하였다. 혼합물을 200℃에서 2시간 동안 극초단파에서 가열하였다. 반응물을 디클로로메탄 (150 mL)으로 희석시켰다. 셀라이트®를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 유기층을 물 (125 mL)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제하

여 표제 화합물을 회백색 고체 (0.979 g)로서 수득하였다. LCMS m/z = 232.3 $[M+H]^+$.

[0536] **단계 C: 5-(히드록시메틸)-2-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴의 제법**

[0537] 3-시아노-4-(트리플루오로메톡시)벤조산으로부터, 실시예 1.3, 단계 A에서 기재된 것과 유사한 방식으로 표제 화합물을 깨끗한 오일로서 수득하였다.

[0538] LCMS *m/z* = 218.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.81 (s, 2H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.78 (s, 1H).

[0539] **단계 D: 5-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴의 제법**

[0540] 5-(히드록시메틸)-2-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴 (0.150 g, 0.691 mmol)을 톨루엔 (2 mL) 중에 녹이고, 티오닐 클로라이드 (0.303 mL, 4.14 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 15분 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 헥산 (2 x 75 mL)으로 추출하였다. 유기물을 수성 $NaHCO_3$로 처리하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키며, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 무색 오일 (120 mg)로서 수득하였다.

[0541] LCMS *m/z* = 236.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.98 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.68 (s, 1H).

[0542] **단계 E: 2-(7-(3-시아노-4-(트리플루오로메톡시)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0543] 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (0.100 g, 0.386 mmol) 및 탄산세슘 (0.138 g, 0.424 mmol)을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 10분 동안 교반하는 것에 이어, DMF (0.300 mL) 중 5-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴 (0.100 g, 0.424 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고 에틸아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고 농축하였다. 수성 1 N LiOH (1.3 mL)를 첨가하기 전, 잔류물을 디옥산 (4 mL) 중에 녹였다. 혼합물을 물로 켄칭시키기 전, 실온에서 2.5시간 동안 교반하고 수성 3 N HCl를 이용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.040 g)을 수득하였다.

[0544] LCMS *m/z* = 431.2 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.00-2.20 (m, 1H), 2.01-2.21 (m, 1H), 2.23-2.43 (m, 1H), 2.55-2.83 (m, 4H), 3.33-3.57 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.73 (dd, *J* = 8.83, 2.52 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.83 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.67, 1.42 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.67, 2.05 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

[0545] **실시예 1.7: 2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 8)의 제법**

[0546] **단계 A: 에틸 2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0547] DMF (1 mL) 중 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (0.130 g, 0.5 mmol) 및 K_2CO_3 (0.069 g, 0.500 mmol)의 혼합물에 1-(브로모메틸)-2,4-비스(트리플루오로메틸)벤젠 (0.154 g, 0.500 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 밤새 가열하고, EtOAc 중에 녹이며, 물 (3회) 및 염수로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 고체 (0.195 g)로서 수득하였다. LCMS m/z = 486.3 $[M+H]^+$.

[0548] **단계 B: 2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0549] 디옥산 (1.312 mL) 및 물 (0.656 mL) 중 에틸 2-(7-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (0.191 g, 0.393 mmol)의 용액에 NaOH (0.826 mL, 0.826 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키며, 물로 희석하였다. DCM으로 세척한 후, 수성층을 1 M HCl로 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다 (3회). 합친 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 자홍색 고체 (19.9 mg)로서 수득하였다.

[0550] LCMS m/z = 458.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03-2.13 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 15.98, 9.03 Hz, 1H), 2.58-2.78 (m, 4H), 3.41-3.52 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.72 (dd, J = 8.78, 2.46 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.99-8.19 (m, 3H), 10.52 (s, 1H), 12.19 (s, 1 H).

[0551] **실시예 1.8: 2-(7-(4-시클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 2)의 제법**

[0552] **단계 A: 1-클로로-4-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0553] (4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (5.1 g, 24.22 mmol)을 티오닐 클로라이드 (20 mL, 275 mmol)에 소량 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하고 환류하에 23시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축하고 고진공하에 건조시켜 표제 화합물을 무색 액체 (5.41 g)로서 수득하였다.

[0554] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.58 (s, 2H), 7.50-7.51(m, 2H), 7.71 (s, 1H).

[0555] **단계 B: 에틸 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0556] DMF (5 mL) 중 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (222 mg, 0.856 mmol), 1-클로로-4-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (240 mg, 1.048 mmol) 및 탄산세슘 (165 mg, 0.856 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3일 후, 추가의 탄산세슘 (165 mg, 0.856 mmol)을 첨가하였다. 추가 2일 동안 교반한 후, 혼합물을 물 및 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (258 mg)로서 수득하였다.

[0557] LCMS m/z = 452.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.47-2.54 (m, 1H), 2.71-2.86 (m, 4H), 3.51-3.57 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.5, 1H), 6.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 0.32 Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H).

[0558] **단계 C: 2-(7-(4-시클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0559] 에틸 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (50 mg, 0.111 mmol), 0.5 M 브롬화 시클로헥실아연(II) (THF 중 0.5 M, 3 mL, 1.5 mmol) 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (3 mg, 5.87 μmol)을 환류하에 18시간 동안 교반하였다. 물 (1 mL), MeOH (1 mL) 및 LiOH 수화물 (70 mg, 1.668 mmol)을 첨가하기 전, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유한 분획물을 1 M $NaHCO_3$로 염기성화하고 부분적으로 농축하였다. 잔류물을 0.5 M 시트르산 및 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 황갈색 점착성 고체 (14.4 mg)로서 수득하였다.

[0560] LCMS m/z = 472.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38-1.50 (m, 4H), 1.76-1.85 (m, 6H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.75-2.93 (m, 5H), 3.56-3.60 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H).

[0561] **실시예 1.9: 2-(7-(4-(피롤리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 13)의 제법**

[0562] **단계 A: 에틸 2-(7-(4-(피롤리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0563] 디옥산 (3 mL) 중 에틸 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (50.9 mg, 0.113 mmol), 피롤리딘 (0.047 mL, 0.563 mmol), 디아세톡시팔라듐 (1.264 mg, 5.63 μmol), 비페닐-2-일-디-tert-부틸포스핀 (3.36 mg, 11.0 μmol) 및 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (27.1

mg, 0.282 mmol)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 극초단파 방사하에 가열하였다. 혼합물을 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유한 분획물을 1 M $NaHCO_3$로 염기성화하고 농축하였다. 잔류물을 0.5 M 시트르산 및 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 백색 고체 (17.8 mg)로서 수득하였다. LCMS m/z = 487.4 $[M+H]^+$.

[0564] **단계 B: 2-(7-(4-(피롤리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0565] 5 mL (THF/물/MeOH 3:1:1) 중 에틸 2-(7-(4-(피롤리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (17.8 mg, 0.037 mmol)의 용액에, LiOH 수화물 (7.68 mg, 0.183 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 부분적으로 농축하고, 잔류물을 0.5 M 시트르산 및 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 갈색 점착성 고체 (16.3 mg)로서 수득하였다.

[0566] LCMS *m/z* = 459.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.83-1.95 (m, 4H), 2.09-2.16 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.73-2.90 (m, 4H), 3.27-3.35 (m, 4H), 3.53-3.59 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H).

[0567] **실시예 1.10: 2-(7-(4-이소부틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 14)의 제법**

[0568] 에틸 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (200 mg, 0.443 mmol)를 THF (7 mL) 중에 용해시키고, 브롬화 이소부틸아연(II) (2.66 mL, 1.328 mmol) 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.011 g, 0.022 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 50℃로 가온시켰다. 24시간 동안 교반한 후, 브롬화 이소부틸아연(II) (4 mL)을 첨가하고 혼합물을 90℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1.0 M LiOH (5 mL) 및 디옥산 (5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 1 M HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 수성 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 추출물을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (33 mg)을 제공하였다.

[0569] LCMS *m/z* = 446.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.35 (dd, *J* = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 2.60-2.76 (m, 6H), 3.42-3.50 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 10.47 (bs, 1H).

[0570] **실시예 1.11: 2-(7-(4-네오펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 15)의 제법**

[0571] 에틸 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (200 mg, 0.443 mmol)를 THF (7.0 mL) 중에 용해시키고, 요오드화 네오펜틸아연(II) (THF 중 0.5 M 용액의 2.66 mL) 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0) (0.011 g, 0.022 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 50℃로 가온시켰다. 24시간 동안 교반한 후, 요오드화 네오펜틸아연(II) (THF 중 0.5 M 용액의 5.0 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃로 가열하였다. 1.0 M LiOH (5 mL) 및 디옥산 (5.0 mL)을 첨가하기 전, 반응 용기를 실온으로 냉각시켰다. 24시간 동안 교반한 후, 반응물을 1.0 M HCl을 이용하여 pH 3으로 산성화시키고 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 추출물을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 HPLC에의해 정제하였다. 정제한 분획물을 중탄산나트륨으로 중화시킨 다음, 1.0 M 시트르산을 이용하여 pH 5로 산성화시켰다. 수성 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 물로 2회 세척하였다. EtOAc 층을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 감압하에 농축하여 표제 화합물 (12.3 mg)을 제공하였다.

LCMS

[0572] *m/z* = 460.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 (s, 9H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.61 (dd, *J* = 17.0, 10.9 Hz, 1H), 2.73-2.90 (m, 6H), 3.54-3.63 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.0 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.29 (bs, 1H).

[0573] **실시예 1.12: 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 16)의 제법**

[0574] 표제 화합물을 실시예 1.11로부터 부산물로서 단리시켰다.

LCMS *m/z* = 424.2

[0575] $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.09-2.19 (m, 1H), 2.61 (dd, *J* = 17.3, 11.0 Hz, 1H), 2.72-2.89 (m, 4H), 3.53-3.63 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.83 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (bs, 1H).

[0576] **실시예 1.13: 2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 17)의 제법**

[0577] **단계 A: 메틸 3-시아노-4-히드록시벤조에이트의 제법**

[0578] 메틸 3-브로모-4-히드록시벤조에이트 (1.78 g, 7.70 mmol) 및 시안화구리(I) (0.897 g, 10.02 mmol)의 혼합물에 NMP (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 극초단파 방사하에 2시간 동안 200℃로 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1 N 수성 HCl 용액으로 켄칭시켰다. 염수의 첨가 후, 유기층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하며, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합친 분획물을 감압하에 농축하고 냉수로 배수하여 표제 화합물을 회백색 고체(0.63 g)로서 제공하였다.

LCMS

[0579] *m/z* = 178.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.92 (s, 3H), 6.55 (bs, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.72, 2.15 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.89 Hz, 1H).

[0580] **단계 B: 메틸 3-시아노-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)벤조에이트의 제법**

[0581] 디클로로메탄 (35 mL) 중 메틸 3-시아노-4-히드록시벤조에이트 (1.24 g, 7.0 mmol)의 현탁액에 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (1.8 mL, 10.7 mmol), 디이소프로필에틸아민 (1.8 mL, 10.3 mmol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘 (0.21 g, 1.75 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1 N 수성 HCl 용액으로 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일 (1.44 g)로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400

[0582] MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.99 (s, 3H), 7.59 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.84, 2.15 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H).

[0583] **단계 C: 메틸 3-시아노-4-시클로헥실벤조에이트의 제법**

[0584] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 메틸 3-시아노-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)벤조에이트 (0.7 g, 2.26 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란 (13.6 mL, 6.8 mmol) 중 0.5 M 브롬화 시클로헥실아연(II) 용액 및 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐 (0.058 g, 0.113 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 켄칭시키며, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일 (0.24 g)로서 수득하였다.

[0585] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24-1.33 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 4H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 4H), 2.99-3.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.15, 1.71 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

[0586] **단계 D: 2-시클로헥실-5-(히드록시메틸)벤조니트릴의 제법**

[0587] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 메틸 3-시아노-4-시클로헥실벤조에이트 (299.0 mg, 1.229 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란 (1.23 mL, 2.46 mmol) 중 2 M 리튬 보로하이드라이드 용액을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 2.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1 N 수성 HCl 용액을 사용하여 pH 5로 서서히 켄칭시켰다. 염수 용액의 첨가 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (190.5 mg)로서 수득하였다.

[0588] LCMS m/z = 216.5

$[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23-1.33 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 4H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 4H), 2.90-3.05 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.27, 1.71 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.39 Hz, 1H).

[0589] **단계 E: 5-(클로로메틸)-2-시클로헥실벤조니트릴의 제법**

[0590] 2-시클로헥실-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 (190.5 mg, 0.885 mmol)에 티오닐 클로라이드 (5.0 mL, 68.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 얼음에 붓고 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체 (184.9 mg)로서 제공하였다.

[0591] LCMS m/z = 234.1

$[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23-1.31 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 4H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 4H), 2.93-3.03 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.02, 1.83 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.64 Hz, 1H).

[0592] **단계 F: 에틸 2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0593] N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (166.0 mg, 0.641 mmol) 및 5-(클로로메틸)-2-시클로헥실벤조니트릴 (147.0 mg, 0.629 mmol)의 용액에 탄산세슘 (246.0 mg, 0.755 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 41시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트®를 통해 여과하며, 감압하에 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체 (185.3 mg)로서 수득하였다.

[0594] LCMS

m/z = 457.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18-1.28 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 1.41-1.52 (m, 4H), 1.79 (dd, J = 12.82, 1.33 Hz, 1H), 1.85-1.93 (m, 4H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 16.80, 11.24 Hz, 1H), 2.68-2.86 (m, 4H), 2.94-3.04 (m, 1H), 3.49-3.61 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 8.78, 2.46 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.15, 1.71 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.47 (bs, 1H).

[0595] **단계 G: 2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0596] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 중 에틸 2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (185.3 mg, 0.406 mmol)의 용액에 1 M 수성 LiOH 용액 (1.22 mL, 1.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시킨 다음, 1 N 수성 HCl 산 용액을 이용하여 pH 4로 산성화시켰다. 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며, 감압하에 농축하였다. 농축액을 디클로로메탄으로 배수하여 표제 화합물을 분홍색 고체 (98.9 mg)로서 제공하였다.

[0597] LCMS m/z = 429.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21-1.31 (m, 1H), 1.33-1.54 (m, 4H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 4H), 2.08 (dd, J = 4.93, 3.54 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 16.04, 8.97 Hz, 1H), 2.61-2.76 (m, 4H), 2.81-2.89 (m, 1H), 3.45 (bs, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 8.78, 2.46 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.15, 1.71 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.18 (bs, 1H).

[0598] **실시예 1.14: 2-(7-(4-프로필-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 18)의 제법**

[0599] **단계 A: 2-(7-(4-프로필-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0600] 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 에틸 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (213.8 mg, 0.473 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란 (4.7 mL, 2.4 mmol) 중 0.5 M 브롬화 프로필아연 용액 및 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐 (24.7 mg, 0.047 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 64시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 켄칭시키고 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체 (69.1 mg)로서 수득하였다. LCMS m/z = 460.5 $[M+H]^+$.

[0601] **단계 B: 2-(7-(3-시아노-4-시클로헥실벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0602] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 에틸 2-(7-(4-프로필-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (75.8 mg, 0.165 mmol)의 용액에 1 M 수성 LiOH 용액 (0.495 mL, 0.495 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 1 N 수성 HCl 용액을 이용하여 pH 5로 켄칭시켰다. 염수 용액의 첨가 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며, 감압하에 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 표제 화합물을 보라색 발포체 (9.7 mg)로서 제공하였다.

[0603] LCMS m/z = 432.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 0.98 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.57-1.71 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 1H), 2.60 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 2.66-2.83 (m, 5H), 3.46-3.57 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.76 (dd, J = 8.78, 2.46 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.86 (bs, 1H).

[0604] **실시예 1.15: 2-(7-(4-시클로부틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 21)의 제법**

[0605] 테트라히드로푸란 (1 mL) 중 에틸 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (202.8 mg, 0.449 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란 (8.98 mL, 4.49 mmol) 중 0.5 M 브롬화 시클로부틸아연(II) 용액 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (46.8 mg, 0.090 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 63시간 동안 가열하였다. 그 다음, 혼합물을 1 N 수성 HCl 용액으로 켄칭시키고 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하여 과다 HCl을 제거하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제하였다. 합친 분획물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 이용하여 염기성 용액으로 배수하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 pH 4로 산성화시켰다. 수성층이 중성이 될 때까지 유기층을 물로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축하여 표제 화합물을 분홍색 고체 (32.3 mg)로서 제공하였다.

[0606] LCMS m/z = 444.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.78-1.87 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 4H), 2.34 (dd, J = 15.98, 9.03 Hz, 1H), 2.60-2.75 (m, 4H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 8.78, 2.46 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.66-7.78 (m, 3H), 10.46 (s, 1H), 12.20 (bs, 1H).

[0607] **실시예 1.16: 2-(7-(4-시클로프로필-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 22)의 제법**

[0608] 테트라히드로푸란 (1 mL) 중 에틸 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (200.5 mg, 0.444 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란 (8.87 mL, 4.44 mmol) 중 0.5 M 브롬화 시클로프로필아연(II) 용액 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (46.3 mg, 0.089 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 63시간 동안 가열하였다. 그 다음, 혼합물을 1 N 수성 HCl 용액으로 켄칭시키고 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하여 과다 HCl을 제거하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제하였다. 합친 분획물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 이용하여 염기성 용액으로 배수하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 pH 4로 산성화시켰다. 수성층이 중성이 될 때까지 유기층을 물로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축하여 표제 화합물을 담갈색 고체 (36.6 mg)로서 제공하였다.

[0609] LCMS m/z = 430.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.88 (m, 2H), 0.98-1.07 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 15.98, 9.03 Hz, 1H), 2.59-2.76 (m, 4H), 3.39-3.52 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 8.72, 2.53 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.10-7.26 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.14 Hz, 1H), 10.45 (s, 1H), 12.20 (bs, 1H).

[0610] **실시예 1.17: 2-(7-((6-시클로펜틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 19)의 제법**

[0611] **단계 A: 2-클로로-5-(클로로메틸)-3-(트리플루오로메틸)피리딘의 제법**

[0612] DMF (0.6 mL) 중 5-(클로로메틸)-2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)피리딘 (0.3 g, 1.33 mmol)의 냉장 용액에 $POCl_3$ (1.02 g, 6.65 mmol)를 적가하였다. 반응물을 밀봉된 튜브 내에서 100℃로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 냉수 (10 mL)에 부었다. 반응물을 DCM으로 추출하고 (3회), 합친 유기층을 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키며 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.20 g)을 제공하였다.

[0613] LCMS m/z = 230.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.62 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

[0614] **단계 B: 에틸 2-[7-{(6-클로로-5-트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일]아세테이트의 제법**

[0615] 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 및 2-클로로-5-(클로로메틸)-3-(트리플루오로메틸)피리딘으로부터, 실시예 1.4, 단계 E에서 기재된 것과 유사한 방식으로 표제 화합물을 수득하였다.

[0616] LCMS m/z = 453.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 16.9, 11.2 Hz, 1H), 2.71-2.86 (m, 4H), 3.50-3.58 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.81 (dd, J = 8.7 and 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (bs, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

[0617] **단계 C: 에틸 2-[7-{(6-시클로펜틸-5-트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일]아세테이트의 제법**

[0618] 에틸 2-[7-{(6-클로로-5-트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일]아세테이트 및 브롬화 시클로펜틸아연(II)으로부터, 실시예 1.8, 단계 C에서 기재된 것과 유사한 방식으로 표제 화합물을 수득하였다. LCMS m/z = 487.4 $[M+H]^+$.

[0619] **단계 D: 2-[7-{(6-시클로펜틸-5-트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일]아세트산의 제법**

[0620] 에틸 2-[7-{(6-시클로펜틸-5-트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-

3-일] 아세테이트로부터, 실시예 1.4, 단계 F에서 기재된 것과 유사한 방식으로 표제 화합물을 수득하였다.

[0621] LCMS *m/z* = 459.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.68-1.75 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 4H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.62 (dd, *J* = 17.1 and 10.8 Hz, 1H), 2.72-2.88 (m, 4H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.83 (dd, *J* = 8.8 and 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H).

[0622] **실시예 1.18: 2-(7-((6-(피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 23)의 제법**

[0623] **단계 A: 에틸 2-[7-{(6-피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일]아세테이트의 제법**

[0624] 두꺼운 벽의 튜브 내에서 에틸 2-[7-{(6-클로로-5-트리플루오로메틸) 피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일] 아세테이트 (60 mg, 0.132 mmol), 피롤리딘 (47 mg, 0.66 mmol), Et_3N (67 mg, 0.66 mmol) 및 IPA (0.7 mL)를 180℃에서 2시간 동안 극초단파 방사하에 가열하였다. 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg)을 제공하였다. LCMS m/z = 488.5 $[M+H]^+$.

[0625] **단계 B: 2-[7-{(6-피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일]아세트산의 제법**

[0626] 에틸 2-[7-{(6-피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일] 아세테이트로부터, 실시예 1.4, 단계 F에서 기재된 것과 유사한 방식으로 표제 화합물을 수득하였다.

[0627] LCMS *m/z* = 460.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.92-1.96 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H), 2.74-2.87 (m, 4H), 3.55-3.62 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (bs, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H).

[0628] **실시예 1.19: 2-(7-((6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 20)의 제법**

[0629] **단계 A: 에틸 2-(7-((6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0630] 에틸 2-[7-{(6-클로로-5-트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일] 아세테이트 및 3,3-디플루오로피롤리딘 히드로클로라이드로부터, 실시예 1.18, 단계 A에서 기재된 것와 유사한 방식으로 표제 화합물을 수득하였다. LCMS m/z = 524.4 $[M+H]^+$.

[0631] **단계 B: 2-[7-{(6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일]아세트산의 제법**

[0632] 실시예 1.4, 단계 F에서 기재된 것과 유사한 방식으로, 에틸 2-[7-{(6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일}메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일] 아세테이트를 1 N LiOH와 가수분해시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[0633] LCMS *m/z* = 496.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm2.09-2.18 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.60 (dd, *J* = 17.1, 10.8 Hz, 1H), 2.74-2.88 (m, 4H), 3.54-3.61 (m, 1H), 3.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H).

[0634] **실시예 1.20: 2-(7-(4-(메틸술포닐)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 30)의 제법**

[0635] **단계 A: 에틸 2-(7-(4-(메틸술포닐)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0636] DMF (1.5 mL) 중 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (50 mg, 0.19

mmol) 및 탄산세슘 (94 mg, 0.29 mmol)의 교반 혼합물에 1-(브로모메틸)-4-(메틸술포닐)벤젠 (72 mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 고체를 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0637] LCMS m/z = 428.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 16.7 and 11.2 Hz, 1H), 2.70-2.86 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.52-3.58 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.84 (dd, J = 8.8 and 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H).

[0638] **단계 B: 2-(7-(4-(메틸술포닐)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0639] 디옥산 중 에틸 2-(7-(4-(메틸술포닐)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (40 mg, 0.094 mmol)의 교반 용액에 1M LiOH 수용액 (0.47 mL, 0.47 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 부분적으로 제거하고, 물로 희석하며, HCl 용액으로 산성화시켰다. 분홍색 고체를 회수하고 건조시켜 표제 화합물 (26 mg)을 수득하였다.

[0640] LCMS m/z = 400.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.04-2.08 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 16.0 and 9.0 Hz, 1H), 2.63-2.75 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.45-3.50 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.73 (dd, J = 8.7 and 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 10.47 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).

[0641] **실시예 1.21: 2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 28)의 제법**

[0642] **단계 A: 메틸 4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제법**

[0643] THF (2 mL) 중 메틸 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (238 mg, 1.0 mmol) 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (0) (51 mg, 0.10 mmol)의 교반 용액에 브롬화 (시클로헥실메틸)아연(II) (6 mL, 3.00 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고 농축하며, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (280 mg)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0644] LCMS m/z = 301.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96-1.06 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 6H), 2.71 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.0 and 1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H).

[0645] **단계 B: (4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올의 제법**

[0646] 디옥산 (8 mL) 중 메틸 4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (280 mg, 0.93 mmol)의 교반 용액에 THF 용액 (0.93 mL, 1.86 mmol) 중 2 M 수소화붕소리튬을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하고, 냉각시키며, 물에 붓고, HCl 용액을 이용하여 pH 4로 냉각시키며, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물을 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 물로 세척, 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (190 mg)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0647] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96-1.06 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 6H), 2.67 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.0 and 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

[0648] **단계 C: 4-(브로모메틸)-1-(시클로헥실메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0649] 건조 DCM (1 mL) 중 (4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (80 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에 트리브로모포스핀 (11 ㎕, 0.12 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고 1시간 동안 교반하며, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합친 유기물을 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척, 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (80 mg)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0650] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96-1.06 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 3H), 1.55-1.72 (m, 6H), 2.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0 and 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

[0651] **단계 D: 에틸 2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0652] DMF (1 mL) 중 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (40 mg, 0.15 mmol) 및 탄산세슘 (75 mg, 0.23 mmol)의 교반 반응 혼합물에 4-(브로모메틸)-1-(시클로헥실메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (78 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합친 여과액을 농축하고, 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 오일로서 수득하였다.

[0653] LCMS *m/z* = 514.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96-1.06 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.55-1.72 (m, 6H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 16.7 and 11.2 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.70-2.86 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.85 (dd, *J* = 8.8 and 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz and 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H).

[0654] **단계 E: 2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0655] 디옥산 중 에틸 2-(7-(4-(시클로헥실메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (40 mg, 0.078 mmol)의 교반 용액에 1 M LiOH 수용액 (0.39 mL, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 부분적으로 제거한 다음, 물로 희석시키고, HCl 용액으로 산성화시켰다. 분홍색 고체를 회수하고 건조시켜 표제 화합물 (19.5 mg)을 수득하였다.

[0656] LCMS *m/z* = 486.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96-1.06 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 3H), 1.55-1.70 (m, 6H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.40 (dd, *J* = 16.0 and 9.0 Hz, 1H), 2.62-2.75 (m, 6H), 3.42-3.50 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.72 (dd, *J* = 8.7 and 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 12.20 (br, 1H).

[0657] **실시예 1.22: 2-(7-(4-(에틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 27)의 제법**

[0658] 디옥산 중 에틸 2-(7-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (50 mg, 0.11 mmol)의 혼합물에 2-디시클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐 (4.4 mg, 0.011 mmol), Pd_2dba_3 (5 mg, 5.5 μmol), THF (0.28 mL, 0.55 mmol) 중 2 M 에탄아민 및 나트륨 tert-부톡시드 (21 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 극초단파 방사하에 가열하고, 포화 NH_4Cl 용액에 의해 켄칭시키며 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 정제용 TLC에 이어 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (7 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0659] LCMS *m/z* = 433.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.62 (dd, *J* = 17.0 and 10.9 Hz, 1H), 2.75-2.86 (m, 4H), 3.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.54-3.62 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.8 and 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.5 and 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H).

[0660] **실시예 1.23: 2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 26)의 제법**

[0661] **단계 A: 시클로프로필메틸 4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제법**

[0662] DMF (10 mL) 중 4-히드록시-3-(트리플루오로메틸)벤조산 (0.483 g, 2.343 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (2.29 g, 7.03 mmol)에 이어 (브로모메틸)시클로프로판 (0.568 mL, 5.86 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축하고 EtOAc 중에 녹였다. 유기 용액을 물로 세척하고 (3회), $MgSO_4$ 상에서 건조시키며 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일 (0.643 g)로서 수득하였다.

[0663] LCMS *m/z* = 315.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.33-0.44 (m, 4H), 0.59-0.69 (m, 4H), 1.21-1.34 (m, 2H), 4.01 (d, *J*=6.57 Hz, 2H), 4.15 (d, *J*=7.20 Hz, 2H), 6.99 (d, *J*=8.84 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J*=8.72, 2.15 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=2.02 Hz, 1H).

[0664] **단계 B: 4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤조산의 제법**

[0665] THF:MeOH (1:1, 10 mL) 중 시클로프로필메틸 4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (0.642 g, 2.043 mmol)의 용액에 LiOH (1M, 수용액) (12.26 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, HCl (1M, 수용액)로 켄칭시키며 EtOAc로 추출하였다 (2회). 합친 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.502 g)로서 수득하였다.

[0666] LCMS *m/z* = 261.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.39-0.46 (m, 2H), 0.62-0.71 (m, 2H), 1.23-1.38 (m, 1H), 4.03 (d, *J*=6.57 Hz, 2H), 7.02 (d, *J*=8.72 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J*=8.72, 2.15 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=2.02 Hz, 1H).

[0667] **단계 C: (4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올의 제법**

[0668] THF (7 mL) 중 4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤조산의 용액에 BH_3DMS (THF 중 2.0 M) (1.592 mL, 3.18 mmol)를 0℃에서 서서히 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온이 되게 하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 $NaHCO_3$의 포화 용액에 서서히 첨가하고 EtOAc로 추출하였다 (3회). 합친 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체 (0.358 g)로서 수득하였다.

[0669] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.34-0.43 (m, 2H), 0.57-0.67 (m, 2H), 1.22-1.32 (m, 1H), 3.94 (d, *J*=6.57 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.96 (d, *J*=8.46 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=8.46, 2.02 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H).

[0670] **단계 D: 4-(클로로메틸)-1-(시클로프로필메톡시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0671] 톨루엔 (4 mL) 중 (4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (0.258 g, 1.454 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (0.637 mL, 8.72 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 75℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수에 붓고 헥산으로 추출하였다 (2회). 합친 추출물을 $NaHCO_3$로 세척하고 (3회), $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.275 g)로서 수득하였다.

[0672] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.36-0.43 (m, 2H), 0.59-0.67 (m, 2H), 1.21-1.34 (m, 1H), 3.95 (d, *J*=6.44 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.95 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.53, 2.34 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=2.15 Hz, 1H).

[0673] **단계 E: 에틸 2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0674] DMF (1 mL) 중 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (0.069 g, 0.264 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (0.086 g, 0.264 mmol)에 이어 4-(클로로메틸)-1-(시클로프로필메톡시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.070 g, 0.264 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일 (0.023 g)로서 수득하였다.

[0675] LCMS *m/z* = 488.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.35-0.44 (m, 2H), 0.58-0.67 (m, 2H), 1.24-1.34 (m, 4H), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.51 (dd, *J*=16.74, 11.05 Hz, 1H), 2.68-2.90 (m, 4H), 3.49-3.61 (m, 1H), 3.94 (d, *J*=6.44 Hz, 2H), 4.15-4.27 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.82 (dd, *J*=8.72, 2.40 Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.20 (d, *J*=8.84 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.53, 1.96 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=1.89 Hz, 1H), 8.45 (bs, 1H).

[0676] **단계 F: 2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0677] 디옥산 중 에틸 2-(7-(4-(시클로프로필메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (22.9 mg, 0.047 mmol)의 용액에 1M LiOH (0.188 mL, 0.188 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, EtOAc 중에 녹이며, 1 M HCl로 세척하였다. EtOAc 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC/MS에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

[0678] LCMS *m/z* = 460.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.30-0.38 (m, 2H), 0.52-0.59 (m, 2H), 1.17-1.27 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.35 (dd, *J*=15.98, 8.91 Hz, 1H), 2.59-2.76 (m, 4H), 3.99 (d, *J*=6.69 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.69 (dd, *J*=8.84, 2.40 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=2.53 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.72 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.46 Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 10.45 (s, 1H).

[0679] **실시예 1.24: 2-(7-(4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 24)의 제법**

[0680] **단계 A: 시클로펜틸 4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제법**

[0681] 브로모시클로프로판으로부터, 실시예 1.23, 단계 A에서 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하여 오일을 수득하였다.

[0682] LCMS *m/z* = 343.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58-1.72 (m, 4H), 1.75-1.88 (m, 6H), 1.88-2.02 (m, 6H), 4.87-4.99 (m, 1H), 5.32-5.45 (m, 1H), 7.00 (d, *J*=8.72 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J*=8.72, 2.02 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=1.89 Hz, 1H).

[0683] **단계 B: 4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤조산의 제법**

[0684] 시클로펜틸 4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트로부터, 실시예 1.23, 단계 B에서 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 수득하였다. LCMS m/z = 275.4 $[M+H]^+$.

[0685] **단계 C: (4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올의 제법**

[0686] 4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤조산으로부터, 실시예 1.23, 단계 C에서 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하여 오일을 수득하였다.

[0687] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.61-1.68 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 4.84-4.91 (m, 1H), 6.98 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=8.59, 2.15 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=1.89 Hz, 1H).

[0688] **단계 D: 4-(클로로메틸)-1-(시클로펜틸옥시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0689] (4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올로부터, 실시예 1.23, 단계 D에서 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하여 오일을 수득하였다.

[0690] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58-1.70 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.84-4.90 (m, 1H), 6.96 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.53, 2.34 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=2.15 Hz, 1H).

[0691] **단계 E: 에틸 2-(7-(4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인**

돌-3-일)아세테이트의 제법

[0692] 4-(클로로메틸)-1-(시클로펜틸옥시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠으로부터, 실시예 1.23, 단계 E에서 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하여 오일을 수득하였다.

[0693] LCMS m/z = 502.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (t, J=7.14 Hz, 3H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.76-1.97 (m, 6H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.51 (dd, J=16.74, 11.18 Hz, 1H), 2.68-2.89 (m, 4H), 3.49-3.61 (m, 1H), 4.14-4.28 (m, 2H), 4.84-4.91 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.83 (dd, J=8.78, 2.46 Hz, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.02 Hz, 1H), 8.45 (bs, 1H).

[0694] **단계 F: 2-(7-(4-(시클로펜틸옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0695] 실시예 1.23, 단계 F에서 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하여 고체를 수득하였다.

[0696] LCMS m/z = 474.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.53-1.79 (m, 6H), 1.82-1.97 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.35 (dd, J=15.92, 8.97 Hz, 1H), 2.58-2.79 (m, 4H), 3.41-3.51 (m, 1H), 4.94-5.08 (m, 3H), 6.69 (dd, J=8.78, 2.46 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.40 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.22 Hz, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 10.45 (s, 1H), 12.18 (bs, 1 H)

[0697] **실시예 1.25: 2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 25)의 제법**

[0698] **단계 A: 4-(히드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴의 제법**

[0699] DMA 중 (4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (0.300 g, 1.425 mmol)의 용액에 디시아노아연 (0.335 g, 2.85 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (0.165 g, 0.142 mmol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 탈기하고 질소로 충전한 다음, 150℃에서 6시간 동안 극초단파 방사하에 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.105 g)로서 수득하였다.

[0700] LCMS m/z = 202.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.98 (bs, 1H), 4.87 (s, 2H), 7.69 (d, J=0.88 Hz, 1H), 7.77-7.88 (m, 2 H)

[0701] **단계 B: 4-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴의 제법**

[0702] 4-(히드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴로부터, 실시예 1.23, 단계 D에서 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하여 오일을 수득하였다.

[0703] LCMS m/z = 220.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.65 (s, 2H), 7.73 (d, J=1.39 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.71 Hz, 2 H).

[0704] **단계 C: 에틸 2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0705] 4-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴로부터, 실시예 1.23, 단계 E에서 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하여 오일을 수득하였다.

[0706] LCMS m/z = 443.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (t, J=7.14 Hz, 3H), 2.03-2.18 (m, 1H), 2.50 (dd, J=16.80, 11.24 Hz, 1H), 2.68-2.91 (m, 4H), 3.48-3.63 (m, 1H), 4.13-4.28 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.83 (dd, J=8.72, 2.53 Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.40 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.52 (bs, 1H).

[0707] **단계 D: 2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0708] 실시예 1.23, 단계 F에서 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하여 고체를 수득하였다.

[0709] LCMS *m/z* = 415.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.01-2.14 (m, 1H), 2.35 (dd, *J*=15.98, 9.03 Hz, 1H), 2.57-2.78 (m, 4H), 3.38-3.53 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.75 (dd, *J*=8.78, 2.46 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=2.53 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.72 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=7.96 Hz, 1H), 10.50 (s, 1H), 12.18 (bs, 1 H)

[0710] **실시예 1.26: 2-(7-(4-카르바모일-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 29)의 제법**

[0711] 디옥산 (1 mL) 중 2-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (9.0 mg, 0.022 mmol)의 용액에 1M LiOH (수용액) (3.0 mL)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 48시간 동안 교반하였다. 1M HCl (수용액)을 첨가하여 pH를 3으로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 잔류물을 정제용 HPLC/MS로 정제하여 표제 화합물을 고체 (2.1 mg)로서 수득하였다.

[0712] LCMS *m/z* = 433.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.01-2.14 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.57-2.78 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.72 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=2.40 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.72 Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.76 (d, *J*=7.58 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 12.17 (bs, 1H).

[0713] **실시예 1.27: 2-(7-(4-(피라진-2-일) 벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 31)의 제법**

[0714] **단계 A: (4-(피라진-2-일)페닐)메탄올의 제법**

[0715] 디옥산 (10 mL) 중 2-클로로피라진 (0.230 ml, 2.62 mmol), 4-(히드록시메틸)페닐보론산 (517 mg, 3.41 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (303 mg, 0.262 mmol) 및 2 M 인산칼륨 수용액 (2.62 ml, 5.24 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 질소하에 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (350 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0716] LCMS *m/z* = 187.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.79 (s, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 2.4 and 1.6 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

[0717] **단계 B: 4-(피라진-2-일)벤질 메탄술포네이트의 제법**

[0718] DCM (1 mL) 중 (4-(피라진-2-일)페닐)메탄올 (40 mg, 0.22 mmol) 및 DIEA (56 μℓ, 0.32 mmol)의 교반 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (29.5 mg, 0.258 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반하고, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고 농축하여 표제 화합물 (50 mg)을 추가 정제 없이 수득하였다. LCMS m/z = 265.1 $[M+H]^+$.

[0719] **단계 C: 에틸 2-(7-(4-(피라진-2-일)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0720] DMF (1 mL) 중 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (20 mg, 0.077 mmol) 및 탄산세슘 (38 mg, 0.12 mmol)의 혼합물에 4-(피라진-2-일)벤질 메탄술포네이트 (41 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (15 mg)을 수득하였다.

[0721] LCMS *m/z* = 428.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 16.7 and 11.2 Hz, 1H), 2.70-2.87 (m, 4H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.87 (dd, *J* = 8.8 and 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 2.3 and 1.6 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H).

[0722] **단계 D: 2-(7-(4-(피라진-2-일)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0723] 디옥산 (1 mL) 중 에틸 2-(7-(4-(피라진-2-일)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (15 mg, 0.035 mmol)의 교반 용액에 1 M 수산화리튬 용액 (0.175 mL, 0.175 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고 HCl 용액으로 산성화시켰다. 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여표제 화합물 (8 mg)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[0724] LCMS m/z = 400.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.04-2.12 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 16.0 and 9.0 Hz, 1H), 2.62-2.75 (m, 4H), 3.44-3.50 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.74 (dd, J = 8.7 and 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 2.3 and 1.6 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.47 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).

[0725] **실시예 1.28: 2-(7-(4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 32)의 제법**

[0726] **단계 A: 에틸 2-(7-(4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0727] 4 mL 바이알에 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (64.8 mg, 0.250 mmol), 탄산세슘 (81 mg, 0.250 mmol) 및 4-(4-(브로모메틸)페닐)-1,2,3-티아디아졸 (63.8 mg, 0.250 mmol)을 두었다. DMA (1 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 EtOAc로 세정하였다. 여과액을 감압하에 농축하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (42.7 mg)을 수득하였다. LCMS m/z = 434.2 $[M+H]^+$.

[0728] **단계 B: 2-(7-(4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0729] 디옥산 중 에틸 2-(7-(4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (42.7 mg, 0.030 mmol)의 용액에 1M LiOH (0.394 mL, 0.394 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 중에 녹이고 1 M HCl로 세척하였다. EtOAc 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

[0730] LCMS m/z = 406.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03-2.12 (m, 1H), 2.36 (dd, J=16.04, 8.97 Hz, 1H), 2.58-2.79 (m, 4H), 3.41-3.51 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.74 (dd, J=8.78, 2.46 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.40 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.21 Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.21 Hz, 2H), 9.61 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.19 (bs, 1H).

[0731] **실시예 1.29: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 12)의 제법**

[0732] **단계 A: 메틸 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제법**

[0733] MeOH (600 mL, 14.8 mol) 중 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤조산 (200 g, 891 mmol)의 용액에 황산 (27 mL, 445 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 6시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고 용매를 감압하에 증발시켰다. 생성된 액체 잔류물 (~250 mL)을 냉수에 붓고, 이에 따라 백색 현탁액이 형성되었다. 고체를 여과하고 0.05 N NaOH (3 x 200 mL)에 이어 H_2O (3 x 200 mL)로 세척하였다. 고체를 진공하에 16시간 동안 건조시키는 것에 이어 40℃에서 4시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (197.0 g)로서 수득하였다.

[0734] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 3.98 (s, 3H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0735] **단계 B: 메틸 4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제법**

[0736] THF (100 mL) 중 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (196.7 g, 824 mmol)의 용액에 브롬화 시클로펜틸아연(II) (1979 mL, 989 mmol)을 7.8℃에서 적가하였다. 첨가의 종료시점에서 온도가 22℃로 상승하였다. 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (21.07 g, 41.2 mmol)을 동일 온도에서 암갈색 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을

70℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$ (100 mL)에 첨가하고, 동일 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 22℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 진공하에 농축하였다. 고체를 EtOAc (3 x 300 mL)로 세척하고, 여과액을 이전 농축액과 합하며, 합친 유기물을 H_2O (2 x 600 mL) 및 염수 (2 x 500 mL)로 세척하고, 건조시키며 (Na_2SO_4상에서), 경사분리하고 감압하에 농축하여 표제 화합물을 추가 정제 없이 오렌지색 오일 (227 g)로서 추가 정제 없이 수득하였다.

[0737] LCMS *m/z* = 273.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.71-1.60 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 3.46 (quintet, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

[0738] **단계 C: (4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올의 제법**

[0739] 1,4-디옥산 (600 mL) 중 4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (224 g, 823 mmol)의 용액에 $LiBH_4$ (THF 중 494 mL, 987 mmol, 2 M 용액)를 22℃에서 적가하였다. 생성된 현탁액을 85.5℃에서 5.5시간 동안 교반하였다. 암갈색 용액을 0℃로 냉각시키고, 6 N HCl (130 mL)을 서서히 첨가함으로써 pH를 5로 조절하였다. 층을 분리하고, 수성상에 H_2O (250 mL) 및 NaCl (20 g)을 첨가하였다. 합친 수용액을 EtOAc (2 x 250 mL)로 추출하였다. EtOAc 층을 이전에 분리한 유기상에 첨가하고, 합친 유기물을 감압하에 농축하였다. 생성된 현탁액을 셀라이트/Na_2SO_4 패드를 통해 여과하고, 고체를 EtOAc (3 x 400 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 회전 증발시키고, 암갈색 오일성 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피에 적용하여 표제 화합물을 무색 액체 (110 g)로서 수득하였다.

[0740] LCMS *m/z* = 243.3 $[M - H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67-1.55 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 2H), 3.39 (quintet, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.62 (s, 1H).

[0741] **단계 D: 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0742] (4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (110 g , 113 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (329 mL, 4.50 mol)를 내부 온도를 10 내지 25℃ (냉수로 냉각됨)로 유지하기 위한 속도로 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3.5시간 동안 교반하는 것에 이어 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고, 생성된 오일성 잔류물을 격렬한 교반하에 냉수 (450 mL)에 부었다. 층을 분리하고, 수성상을 CH_2Cl_2 (3 x 400 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 $NaHCO_3$ (400 mL) 및 염수 (2 x 400 mL)로 세척하고, 건조시키며 (Na_2SO_4 상에서), 새로운 Na_2SO_4 상에서 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물을 미황색 오일 (113.3 g)로서 수득하였다.

[0743] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67-1.57 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 3.39 (quintet, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

[0744] **단계 E: 에틸 2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0745] 무수 DMF (100 mL) 중 2-요오도-4-메톡시아닐린 (20.0 g, 80 mmol), 에틸-2-(2-옥소시클로펜틸)아세테이트 (20.5 g, 120 mmol, 1.5 eq) 및 테트라에틸 오르토실리케이트 (21.7 g, 104 mmol, 1.3 eq)의 용액에 피리딘 p-톨루엔술포네이트 (0.807 g, 3.21 mmol, 0.04 eq)를 첨가하였다. 암갈색 용액을 135℃에서 5시간 동안 N_2 분위기하에 교반하고, 100℃로 냉각시킨 다음, DIPEA (31.1 g, 241 mmol, 3 eq)에 이어 $Pd(OAc)_2$ (0.541 g, 2.41 mmol, 0.03 eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 22시간 동안 N_2 분위기하에 교반하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 DCM 중에 녹이고, 실리카 플러그를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS m/z = 274.4 $[M+H]^+$.

[0746] **단계 F: 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0747] DCM (305 mL)을 1 L 삼구 환저 바닥 플라스크로 옮기고 -11℃ (내부) (얼음 아세톤 수조)로 냉각시켰다. BBr_3 (72.0 mL, 761 mmol)를 교반하며 DCM에 첨가하였다. 내부 온도를 -5 내지 0℃로 유지하며, DCM (145 mL) 중 에틸 2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (41.62 g, 152 mmol)의 용액을 적가

하였다. 첨가 후, 반응물을 0℃ 미만에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 (400 mL) 및 포화 K_2CO_3 (400 mL)의 혼합물에 서서히 붓고 잘 교반하였다 (pH는 9 내지 7로 유지됨). 유기층을 분리하고, 염수 (1 x 100 mL)로 세척하며, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축하였다. 잔류 갈색 오일을 실리카 겔 패드에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.03 g)을 수득하였다. LCMS m/z = 260.2.

[0748] **단계 G: 에틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0749] 질소 분위기하의 2L 삼구 환저 바닥 플라스크에 DMA (670 mL) 중 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (55.85 g, 215 mmol), 탄산세슘 (84.2 g, 258 mmol), 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (68 g, 259 mmol)을 두었다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 50℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 헥산 (400 mL)에 첨가하고 40℃로 가열하여 암색 용액을 수득하였다. 용액을 주말 동안 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 진공하에 농축하고 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (129.7 g)을 수득하였다. LCMS m/z = 486.2.

[0750] **단계 H: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0751] 3 L, 3구 삼저 환구 바닥 플라스크에 디옥산 (1.8L) 중 에틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (139.4 g, 287 mmol)를 두었다. 혼합물을 2N 수산화리튬 (0.431 L, 861 mmol)에 첨가하고 3시간 동안 45 내지 55℃로 가열하였다. 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 MTBE/물에 첨가하고, 얼음 수조로 온도를 20℃ 이하로 유지하면서 농축된 HCl로 (pH 3이 될 때까지) 산성화시켰다. 수성층을 분리하고 MTBE로 추출하였다. 합친 유기층을 세척의 종료시점에서 pH 3이 될 때까지 수회 세척하였다. 아세토니트릴 및 물을 MTBE 용액에 첨가하고, 혼합물을 진공하에 농축하여 표제 화합물 (130 g)을 추가 정제 없이 수득하였다. LCMS m/z = 458.4.

[0752] **키랄 HPLC를 통한 분할 (키랄 테크놀로지 인크에 의해 수행됨)**

[0753] 컬럼: 정상 정제용 키랄셀® OJH®

[0754] 용리액: CO_2 / MeOH (75-25%)

[0755] 구배: 등용매

[0756] 유속: 400 mL/분

[0757] 검출기: 254 nm

[0758] 체류시간: 제1 거울상이성질체: 9.1 분 (실시예 1.4에서 기재된 키랄 HPLC 상태하에 정제된 제2 거울상이성질체에 상응하는 것으로 보임); 제2 거울상이성질체: 13.9 분 (실시예 1.4에서 기재된 키랄 HPLC 조건하에 정제된 제1 거울상이성질체에 상응하는 것으로 보임).

[0759] 키랄 분할 후, 각각의 정제된 분획물을 농축하여 건조시켰다.

[0760] 실시예 1.29에서 기재된 바와 같은, 아세토니트릴 및 에탄올 중 화합물 12의 제1 거울상이성질체 용액에 (S)-1-페네틸아민 (1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 짧게 가열하고, 서서히 증발시켜 농축하였다. 침전물이 형성되고, 이를 여과하고 건조시켰다. 화합물 12 (실시예 1.29에서 기재된 바와 같음)의 제1 거울상이성질체의 단일 결정을 수득하고 X-선 결정질학 분석법에 적용하였다. 이들은 도 21에 묘사된 바와 같이 관찰되었다.

[0761] **실시예 1.30: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (화합물 12)의 제법**

[0762] **단계 A: 1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로펜탄올의 제법**

[0763] 무수 THF (10 mL) 중 1-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.5 g, 2.222 mmol)의 용액을 아르곤 분위기하에 -78℃ (드라이 아이스 IPA 수조)로 냉각시켰다. BuLi (헥산 중 2.5 M, 1.068 mL, 2.67 mmol)를 효과적으로 교반하며 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 40분 동안 교반하였다. 무수 THF (1.5 mL) 중 시클로펜타논

(0.243 g, 2.89 mmol)의 용액을 -78℃에서 서서히 (한 방울씩) 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 점차적으로 실온이 되게 하며, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 수조에 의해 냉각시키고, 물로 켄칭시키며, 농축된 HCl의 첨가에 의해 pH 4 내지 5로 산성화시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 염화메틸렌 중에 용해시키고, 물로 세척하며 (2회), Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일 (250 mg)로서 수득하였다. LCMS m/z = 213.1 $[M-H_2O+H]^+$.

[0764] **단계 B: 1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0765] 에탄올 (32 mL) 중 1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로펜탄올 (5.1 g, 22.15 mmol)의 용액에 10% Pd-C (500 mg; 데구사(Degussa); 습윤)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 수소 기구로 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 냉수 (100 mL)에 붓고 CH_2Cl_2 (2 X 70 mL)로 추출하였다. 합친 CH_2Cl_2 층을 물 (1 x 75 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키며, 여과하고 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물 (4.3 g)을 수득하였다.

[0766] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58-1.67 (m, 4H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.58 (d, J=8 Hz, 1H).

[0767] **단계 C: 4-브로모-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0768] 아세트산 (2.5 mL) 중 1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.5 g, 2.334 mmol)의 용액에 브롬 (1.202 mL, 23.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 잘 교반하고, 농축된 H_2SO_4 (2.5 mL)를 첨가하고, 40℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수에 붓고 CH_2Cl_2로 추출하였다. CH_2Cl_2 층을 물에 이어 나트륨 티오술페이트의 용액으로 세척한 다음, 물로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (250 mg)을 수득하였다.

[0769] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.52-1.75 (m, 4H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4 Hz, 2 Hz, 1H).

[0770] **단계 D: 4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드의 제법**

[0771] 15 mL 환저 플라스크에 4-브로모-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.186 g, 0.635 mmol) 및 무수 THF (1.86 mL)를 아르곤 분위기하에 두었다. 용액을 잘 교반하고 -78℃ (드라이 아이스 IPA 수조)로 냉각시켰다. BuLi (헥산 중 2.5 M, 0.281 mL, 0.703 mmol)를 (서서히) 적가하고, 반응 혼합물을 저온에서 25분 동안 교반하였다. 무수 DMF (0.1 mL, 0.766 mmol)를 -78℃에서 (서서히) 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반한 다음, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 2M HCl로 산성화시키며, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하여 표제 화합물을 오일 (60 mg)로서 수득하였다.

[0772] LCMS m/z = 243.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55-1.7 (m, 4H), 1.79-1.94 (m, 2H), 1.95-2.09 (m, 2H), 3.29-3.37 (m, 1H), 7.86 (d, J=8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.2 Hz, 1H), 10.46 (s, 1H).

[0773] **단계 E: (4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올의 제법**

[0774] 에탄올 (2.5 mL) 중 4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (0.25 g, 1.032 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (0.047 g, 1.238 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭시키고, 6N HCl로 산성화시키며, 추가의 물로 희석시키고 CH_2Cl_2로 추출하였다. CH_2Cl_2 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키며, 여과하고 진공하에 농축하여 표제 화합물 (0.22 g)을 수득하였다.

[0775] LCMS m/z = 227.5 [M-H_2O+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54-1.72 (m, 4H), -1.77-1.89 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 1H), 4.52 (d, J=6 Hz, 2H), 5.28 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.52-7.6 (m, 3H).

[0776] **단계 F: 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0777] (4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (110 g, 113 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (329 mL, 4.50 mol, 10 eq)를 내부 온도를 10 내지 25℃ (냉수로 냉각됨)로 유지하기 위한 속도로 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3.5시간 동안 교반하는 것에 이어 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고, 생성된 오일성 잔류물을 격렬한 교반 하에 냉수 (450 mL)에 부었다. 층을 분리하고 수성상을 CH_2Cl_2 (3 x 400 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 $NaHCO_3$ (400 mL) 및 염수 (2 x 400 mL)로 세척하고, 건조시키며 (Na_2SO_4 상에서), 새로운 Na_2SO_4에서 여과하고, 진공하에 농축하여 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠을 미황색 오일 (113.3 g, 96%)로서 제공하였다.

[0778] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 3.39 (quintet, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

[0779] **단계 G: 에틸 3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[β]인돌-3-카르복실레이트의 제법**

[0780] EtOH (2.0 L) 중 (4-메톡시페닐)히드라진 히드로클로라이드 (379.5 g, 2.17 mol) 및 에틸 1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (526 g, 2.17 mol)의 현탁액에 AcOH (131 g, 124 mL, 2.17 mol)를 첨가하고, 혼합물을 75℃에서 18시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 미세한 암갈색 현탁액을 냉각시키고 포화 수성 $NaHCO_3$로 중화시켰다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 갈색 오일성 잔류물을 EtOAc (2 L) 중에 녹이고 여과하며, 유기물을 물 (3 x 500 mL) 및 염수 (2 x 500 mL)로 세척하였다. 합친 수성층을 EtOAc로 재추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$ 상에서) 용매를 감압하에 증발시켜 표제 화합물 (703.4 g)을 두꺼운 암갈색 오일로서 수득하였다.

[0781] LCMS *m/z* = 346.2 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.12-4.00 (m, 4H), 6.67 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 10.57 (s, 1H).

[0782] **단계 H: 3-(카르복시메틸)-7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[β]인돌-3-카르복실산의 제법**

[0783] NaOH (346 g, 4.32 mol, 4 당량)의 50 중량% 수용액을 EtOH (2.0 L) 중 에틸 3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[β]인돌-3-카르복실레이트 (373 g, 1.08 mol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 갈색 현탁액을 0℃에서 6 N HCl로 중화시키고, 용매를 증발시켰다. 갈색 잔류물을 H_2O (2 L) 및 EtOAc (1 L) 사이에서 분할시키고, 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc (3 x 500 mL)로 추가적으로 세척하고, 수성상의 pH를 6 N HCl을 이용하여 3 내지 4로 조절하였다. 침전물을 회수하고 대기 온도에서 밤새 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (191.4 g)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0784] LCMS *m/z* = 290.4 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43-2.36 (m, 1H), 2.68 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.82-2.69 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.66 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 10.55 (s, 1H), 12.30 (s, 2H).

[0785] **단계 I: 2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[β]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0786] AcOH (1.0 L) 중 3-(카르복시메틸)-7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[β]인돌-3-카르복실산 (191 g, 0.66 mol)의 용액을 60℃에서 4.5시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 암갈색 용액을 농축하였다. 침전물을

수집하고, H_2O (3 x 500 mL)로 세척하고 40℃에서 밤새 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (126.4 g)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0787] LCMS *m/z* = 246.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.12-2.04 (m, 1H), 2.35 (dd, *J* = 16.0, 9.1 Hz, 1H), 2.77-2.60 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.62 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 10.42 (s, 1H), 12.16 (s, 1H).

[0788] **단계 J: 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[β]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0789] 반응 온도를 -5℃ 내지 0℃로 유지하면서, CH_2Cl_2 (70 mL) 중 BBr_3 (115 g, 43.3 mL, 458 mmol, 3 당량)의 용액에 CH_2Cl_2 (300 mL) 중 2-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산 (37.44 g, 153 mmol)의 현탁액을 서서히 첨가하였다. 생성된 암갈색 현탁액을 추가 1시간 동안 -5 내지 0℃에서 교반하였다. 반응 온도를 0 내지 10℃로 유지하면서, EtOH (187 mL)를 반응 혼합물에 적가하였다. 생성된 용액을 40℃에서 30분 동안 냉각시켰다. 용액을 냉각시키고, 온도를 0 내지 3℃로 유지하면서 10 N NaOH (142.9 mL, 1.43 mol)를 서서히 첨가하여 pH를 8로 조절하였다. 약 200 mL의 농축액이 남아 있을 때까지 용매를 감압하에 제거하였다. 농축된 HCl을 이용하여 pH를 약 7로 조절하고, 현탁액을 여과하며, 고체를 H_2O (3 x 200 mL)로 세척하고 대기 온도에서 밤새 진공하에 건조시켰다. 담갈색 물질을 EtOAc (200 mL) 중에 용해시키고, EtOAc로 고체를 세척하며 여과하였다. 합친 유기물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (2 x 200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4) 용매를 회전 증발시켜 표제 화합물 (35.2 g)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[0790] LCMS *m/z* = 260.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.42 (dd, *J* = 15.7, 8.9 Hz, 1H), 2.71-2.55 (m, 3H), 2.76 (dd, *J* = 15.7, 5.5 Hz, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.49 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.25 (s, 1H).

[0791] **단계 K: 에틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트의 제법**

[0792] DMF (400 mL) 중 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (46.2 g, 176 mmol, 1.2 eq)의 용액에 에틸 2-(7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[β]인돌-3-일)아세테이트 (38.0 g, 147 mmol)를 일부분으로 첨가하는 것에 이어 Cs_2CO_3 (71.6 g, 220 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 발열이 처음 15분 동안 관찰된 후 (온도가 72.8℃로 상승함), 혼합물을 50℃에서 13.5시간 동안 N_2 분위기하에 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 고체를 세척하면서 흡입하에 여과하고, 여과액을 감압하에 증발시켰다. 암갈색 오일성 잔류물을 EtOAc 중에 녹이고, H_2O (3 x 300 mL)로 세척하며, 수성상을 EtOAc로 재추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$ 상에서), 여과하고 회전 증발하여 표제 화합물 (77 g)을 다음 단계에서 이용되는 두꺼운 암갈색 오일로서 추가 정제 없이 수득하였다.

[0793] LCMS *m/z* = 486.4 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.73 – 1.54 (m, 4H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 2.12 – 1.94 (m, 3H), 2.44 (dd, *J* = 17.2, 8.4 Hz, 1H), 2.81 – 2.60 (m, 4H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.72 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 10.47 (s, 1H),

[0794] **단계 L: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0795] 1,4-디옥산 (400 mL) 중 에틸 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세테이트 (71.2 g, 147 mmol)의 용액에 LiOH.H_2O (220 mL, 2 M, 3 eq)의 수용액을 첨가하였다. 생성된 2상 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 6 N HCl을 이용하여 pH를 3 내지 4로 조절하였다. 용매를 회전 증발시키고, 2상 수성/생성물 혼합물에 CH_2Cl_2를 첨

가하였다. 층을 분리하고, 유기물을 H_2O (2 x 300 mL)로 세척하였다. 합친 수성상을 CH_2Cl_2로 재추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$ 상에서), 여과하고 회전 증발시켰다. 암갈색 오일성 잔류물을 MeOH 중에 녹이고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 암갈색 잔류물을 최소량의 MeOH 중에 다시 녹이고 16시간 동안 냉장고에 두었다. 침전물을 흡입하에 회수하고, 고체를 헥산으로 세척하고, 고진공하에 건조시켜 생성물 (34.5 g, 51 %)을 회백색 고체로서 제공하였다. 생성물을 함유한 여과액을 농축하고 건조시켜, 추가 별도로 처리되는 암갈색의 가벼운 고체 (33.6 g)를 수득하였다.

LCMS m/z = 458.2 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 – 1.57 (m, 4H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 2.16 – 1.97 (m, 3H), 2.38 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 2.80 – 2.62 (m, 4H), 3.32 – 3.23 (m, 1 H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 10.48 (s, 1H),12.20 (s, 1H).

[0796]

[0797] **실시예 1.31: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0798] **단계 A: 1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0799] 기계적 교반기, 온도 프로브, 건조 질소 주입구, 응축기 및 첨가 깔때기로 설비된 5 L 3구 환저 플라스크에 무수 THF (750 mL) 및 마그네슘 (40.5 g, 1667 mmol)을 N_2 분위기하에 두었다. 슬러리를 얼음 수조에서 10℃로 냉각시켰다. 무수 THF (80 mL) 중 $FeCl_3$ (18.02 g, 111 mmol) 용액 (주의: THF 중 $FeCl_3$의 용해는 발열성임)을 시린지를 통해 마그네슘 슬러리에 적가하였다. N1,N1,N2,N2-테트라메틸에탄-1,2-디아민 (201 mL, 1333 mmol)을 15℃에서 500 mL 첨가 깔때기를 통해 반응 혼합물에 첨가하였고, 이는 22.5℃로의 온도 상승을 유발하였다. 반응 혼합물을 18℃로 냉각시키고 1시간 45분 동안 상기 온도에서 교반하였다. 그 다음, 이를 44 내지 45℃로 가열하고, 1시간 동안 교반하며, 5 내지 10℃로 냉각시키고, 내부 온도를 30℃ 이하로 유지하면서 (온도를 22 내지 30℃로 유지함) 1-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (150 mL, 1111 mmol) 및 브로모시클로펜탄 (143 mL, 1333 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 17 내지 18℃로 냉각시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 주요 반응 혼합물 을 10℃로 냉각시키고, 마그네슘 (15 g)을 첨가하였다. 그동안, 상기 기재된 것과 같이, N2 분위기하의 별도 1 L 환저 플라스크에서 THF (300 mL) 중 Mg (20 g, 0.5 eq)에 무수 THF (30 mL) 중 $FeCl_3$ (9 g, 0.5 eq)의 용액을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 45℃에서 1시간 동안 가열하며, 실온으로 냉각시키고, 내부 온도를 30℃ 이하로 유지하면서 첨가 깔때기를 통해 (남아 있는 마그네슘을 스파출라에 의해 옮김) 주요 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 실온에 1시간 동안 두고, 5℃로 냉각시키고 (얼음 수조), 포화 NH_4Cl 용액 (150 mL)으로 서서히 켄칭시켰다 (켄칭은 발열성이고, 포화 NH_4Cl을 효과적으로 교반하면서 서서히 첨가함). 반응물을 켄칭시킨 후, 셀라이트를 첨가하고 잘 교반하였다. 혼합물을 3 L 소결 깔때기를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 THF로 세척하였다. 여과액을 37℃ (수조 온도)/155 Torr에서 감압하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 오일을 얼음 수조에 의해 냉각시키고, 효과적으로 서서히 교반하면서 6N HCl (500 mL)을 이에 부었다 (HCl의 첨가는 초기에 발열성이었고, 그 다음 발열이 진정되었음). 혼합물을 헥산 (2 x 400 mL)으로 추출하였다. 헥산층을 분리하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액 (헥산층)을 물 (3 X 300 mL)로 세척하고, 건조시키며 (Na_2SO_4 상에서) 실리카 (550g)를 첨가하고, 슬러리화하였다. 슬러리를 여과하고, 여과액 (밝은 황색)을 감압하에 농축하여 (회전 농축기; 수조 온도는 185 내지 188 Torr에서 37℃임), 표제 화합물을 밝은 오렌지색 오일 (190 g, 214 nm에서 LC에 의한 순도 91.4%)로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.56-1.71 (m, 4H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.16-7.65 (m, 2H).

[0800]

[0801] **단계 B: 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0802] 기계적 교반기, 온도 프로브, 첨가 깔때기 및 건조 질소 주입구를 설비한 1 L 삼구 반응 플라스크에 1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (50 g, 233 mmol)을 두었다. 물질을 교반하고 -12℃ (드라이 아이스/IPA 수조)로 냉각시켰다. 농축된 황산 (100 mL, 1877 mmol)을 적가하여 온도를 -12℃ 내지 -10℃로 유지하였다. 혼합물을

-15℃로 냉각시키고, 온도를 -15℃ 내지 -10℃로 유지하면서 s-트리옥산 (27.3 g, 303 mmol)을 3회분으로 (각 회분의 양은 9.1g임) 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 교반하고, 그 직후 온도를 -10℃ 내지 -5℃로 유지하며 염화황산 (28.1 mL, 420 mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 -5℃에서 20분 동안 교반하고, -2 내지 -3℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 (효과적으로 교반하며) 냉수 (1 L)에 서서히 부었다. MTBE (700 mL)를 첨가하고, 혼합물을 잘 교반하였다. 셀라이트 (300 g)를 첨가하고 잘 교반하였다. 셀라이트 슬러리를 여과하고, 셀라이트 베드를 MTBE로 세척하였다. 여과액의 수성층을 분리하고 MTBE (1 X 700 mL)로 추출하였다. 합친 MTBE 층을 물 (1 X 500 mL)에 이어 포화 $NaHCO_3$ (2 X 350 mL)로 세척하였다. 그 다음, MTBE 층을 물 (2 X 500 mL)로 세척하고, 건조시키며 (Na_2SO_4 상에서) 여과하였다. 여과액을 (수조 온도 38℃; 200 Torr에서) 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 오일을 헥산 (500 mL) 중에 녹이고 실리카 베드를 통해 여과하고; 그 다음, 실리카 베드를 헥산으로 세척하였다. 여과액을 (수조 온도 38℃; 200 Torr에서) 감압하에 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일 (36.2 g; 214 nm에서 LC에 의한 순도 89%)로서 수득하였다.

[0803] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.55-1.72 (m, 4H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.62-7.72 (m, 3H).

[0804] **단계 C: 1-시클로펜틸-4-((4-니트로페녹시)메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제법**

[0805] 교반기, 열전대, 응축기 및 질소 주입구를 구비한 1 L 플라스크에, DMA (150 mL) 중 니트로페놀 (28 g, 201 mmol) 및 탄산칼륨 분말 (28.7 g, 207 mmol)을 두었다. 4-(클로로메틸)-1-시클로펜틸-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (45.4 g, 173 mmol)을 첨가하고, DMA (120 mL)로 세척하였다. 반응물을 80℃ (수조, 내부 온도 77℃)에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 냉수(1 L)에 부었다. 형성된 고체를 4시간 동안 교반하며 침전시키고 여과에 의해 회수하였다. 회수한 고체를 중탄산나트륨 용액 (300 mL) 중에 교반, 여과하며, 물로 세척하고, 대기 건조시켰다. 미황색 잔류물을 헥산 (250 mL)으로 세척하고, 고체를 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (41.4 g, LC에 의한 순도 ~85%)을 수득하였다. LCMS m/z = 366.2 $[M+H]^+$.

[0806] **단계 D: 4-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)아닐린 히드로클로라이드의 제법**

[0807] 교반기 및 열전대를 구비한 2 L 플라스크에, ACN (520 mL) 중 1-시클로펜틸-4-((4-니트로페녹시)메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (40 g, 109 mmol)을 두었다. 염화암모늄 (3M, 520 mL)을 첨가하고, 혼합물을 교반하고 2.5℃로 냉각시켰다. 5℃ 미만으로 온도를 유지하면서 아연 (35.8 g, 547 mmol)을 부분적으로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 (50 g)의 베드를 통해 여과하고, 여과 베드를 ACN (150 mL)으로 세척하였다. 여과액의 수성층을 분리하고 이소프로필 아세테이트 (200 mL)로 다시 추출하였다. 합친 유기층을 황산나트륨 (50 g) 상에서 건조, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 에탄올 (120 mL) 중에 용해시키고, HCl (EtOH 중 1.25 M, 140 mL)에 첨가하고 2.5시간 동안 대기에서 교반하였다. 용매의 제거 후, 잔류 고체를 ACN (120 mL)으로 배수, 여과하고, ACN (2 X 50 mL)으로 세척하며, 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (29.8 g)을 수득하였다.

[0808] **단계 E: (4-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)히드라진 히드로클로라이드의 제법**

[0809] 4-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)아닐린 히드로클로라이드 (30 g, 81 mmol)를 물 (285 mL) 중에 현탁시키고, 농축된 HCl (18 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 효과적으로 교반하고 얼음/IPA 수조에서 -0℃로 냉각시켰다. 물 (12 mL) 중 아질산나트륨 (5.57 g, 81 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 2℃에서 40분 동안 교반하였다. 여분의 일부 고체를 ACN (10 mL)으로 세척하였다. 혼합물을 -1℃로 냉각시키고, 농축된 HCl (30 mL) 중에 용해된 염화주석(II) (45.9 g, 242 mmol)를 서서히 첨가하였다. 두꺼운 침전물이 형성되고, 30분 동안 교반을 지속하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, HCl (0.1 M)로 세척하고 고체를 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (40.6 g)을 수득하였다.

[0810] **단계 F: 에틸 7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-카르복실레이트의 제법**

[0811] 1 L 플라스크에 EtOH (500 mL)를 두었다. 황산 (2.4 g, 23.98 mmol)을 40℃에서 첨가하는 것에 이어 에틸 1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (15.2g, 62.7 mmol)를 첨가하였다. (4-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)히드라진 히드로클로라이드 (24.0 g, 62.0 mmol)를 첨가하고, 용액은 밝은 황색 및 균질 용액이 되었다. 반응 혼합물을 부착된 딘-스타크(dean-starks) 응축기로 밤새 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL) 중에 추출하였다. 유기물을 물 (200 mL), 중탄산나트륨 용액

(2 x 70 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키며 농축하였다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (80:20, 300 mL) 중에 용해시키고, 실리카 겔 (30 g)을 첨가하며 35분 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 동일한 용리 용매 (100 mL)로 세척하고 여과액을 농축하여 표제 화합물 (26.7 g)을 수득하였다. LCMS m/z = 558.5 $[M+H]^+$.

[0812] **단계 G: 나트륨 3-(카르복실아토메틸)-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-카르복실레이트의 제법**

[0813] 500 mL 플라스크에 이소프로판올 (275 mL) 중 에틸 7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-카르복실레이트 (24.1 g, 43.2 mmol)를 두었다. 수산화나트륨 용액 (20%, 129.5 mL, 130 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃ (수조)에서 2.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 여과하며, 이소프로판올로 세척하고, 40℃에서 진공하에 밤새 건조시켜 표제 화합물 (17.5 g)을 수득하였다. LCMS m/z = 502.6 $[M-2Na+3H]^+$.

[0814] **단계 H: 2-(7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산의 제법**

[0815] 40℃에서 물 중 나트륨 3-(카르복실아토메틸)-7-(4-시클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-3-카르복실레이트 (16.5 g, 30.2 mmol)의 교반 용액에 염화암모늄 용액 (9.71%, 100 mL)을 첨가하였다. 반응물을 92℃ (수조)에서 4.4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 밤새 냉장하고, 경사분리하며 냉장된 6N HCl (100 mL)로 배수하였다. 고체를 여과에 의해 회수하고, 희석된 HCl (100 mL)로 세척하며, 진공 오븐에서 40℃로 밤새 건조시켜 표제 화합물 (8.5 g)을 수득하였다. LCMS m/z = 458.3 $[M+H]^+$.

[0816] **실시예 1.32: 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 칼슘 염의 제법**

[0817] 사용에 우선하여, 실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체를 밤새 아세토니트릴 중에 슬러리화하고, 여과하고 건조시켜 결정질 형태를 생성하였다. 결정질 형태 (40 mg)에 아세토니트릴 (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 60℃로 가온시켰다. 20 ㎕의 칼슘 아세테이트 용액 (2 M)을 첨가한 다음, 20 ㎕의 물을 결정질 염으로 시딩(seeding)함으로써 반대 이온을 첨가하고 실온으로 서서히 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과하고 건조시켜 백색 고체를 수득하였다.

[0818] **실시예 1.33: 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 L-아르기닌 염의 제법**

[0819] 실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (174.7 mg, 0.381 mmol)를 IPA (1.57 mL) 중에 용해시키고, L-아르기닌 (66.4 mg, 0.381 mmol)을 물 (263 ㎕) 중에 용액으로서 첨가하였다. 균질 용액을 40℃로 가온시켰다. 상기 온도에서 15분 후, 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 70℃로 가온시키고 이는 침전물의 용해를 유발하였다. 가열 수조를 중지시켰다. 침전물이 40℃에서 형성되기 시작했고, 여과에 의해 고체를 회수하기 전 반응물을 28℃로 냉각시켰다. 고체를 IPA 중 14%의 물로 세척하여 표제 화합물의 L-아르기니 염 (130 mg)을 수득하였다.

[0820] **실시예 1.34: 화합물 12의 제1 거울상이성질체의 D-라이신 염의 제법**

[0821] 3% 물을 함유한 아세토니트릴 중, 실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제1 거울상이성질체에 D-라이신 (1 M 수용액)을 첨가하였다. 대기 온도에서 밤새 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고 건조시켰다.

[0822] **실시예 1.35: 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 (R)-1-페네틸아민 염 아세토니트릴 용매화물의 제법**

[0823] 아세토니트릴 중, 실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 용액에 (R)-1-페네틸아민 (1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 짧게 가열하고 냉각시켰다. 침전물이 형성되고, 이를 여과하고 건조시켰다. 화합물 12 (실시예 1.29에서 기재된 바와 같음)의 제2 거울상이성질체의 (R)-1-페닐에탄아민 염의 단일 결정을 아세토니트릴 및 아세톤으로부터 서서히 증발시켜 재결정화시키고, X-선 결정질학 분석법에 적용하였다. 아세토니트릴 용매화물이 1개 아세토니트릴 분자에 대해 4개 염 잔기의 비로 관찰되었다.

[0824] **실시예 2: 직접 cAMP 측정을 위한 동시 시간차 형광 (HTRF®) 분석**

[0825] 직접 cAMP 측정 (문헌 [Gabriel et al., Assay and Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003])을 위한 HTRF® 분석을 이용하여 화합물을 S1P1 수용체 (예를 들어, 인간 S1P1 수용체)의 효능제에 대해

스크리닝하고, 재조합 CHO-K1 세포를 S1P1 수용체로 안정하게 형질감염시켰다. CHO-K1 세포를 ATCC® (버지니아주 머내서스 소재; 카탈로그 번호 CCL-61)로부터 수득하였다. S1P1 수용체의 효능제가 직접 cAMP 측정을 위한 HTRF® 분석에서 cAMP 농도를 감소시키는 화합물로서 검출되었다. HTRF® 분석은 또한 S1P1 수용체 효능제에 대한 EC_{50} 값을 측정하는 데 사용되었다.

[0826] 분석의 원리: HTRF® 분석 키트를 시스비오-유에스, 인크.(Cisbio-US, Inc.) (매사추세츠주 베드포드 소재; 카탈로그 번호 62AM4PEC)로부터 구매하였다. 키트에 의해 지지되는 HTRF® 분석은 CHO-K1 세포에 의해 생성되는 내인성 cAMP와 염료 d2로 표지된 추적자 cAMP 사이의 경쟁적 면역분석법이다. 추적자 결합은 크립테이트로 표지된 단일 클론의 항-cAMP 항체에 의해 시각화된다. 특정 신호 (즉, 형광 공명 에너지 전이, FRET)는 표준 또는 샘플에서 비표지된 cAMP의 농도에 반비례한다.

[0827] 표준 곡선: 분석에 포함된 표준 (0.17 내지 712 nM cAMP)의 형광 비 (665 nm/620 nm)를 계산하고, 키트 제조사의 지시에 따라 cAMP 표준 곡선을 생성시키는 데 이를 사용하였다. 샘플 (시험 화합물 또는 화합물 완충액)의 형광 비를 계산하고, cAMP 표준 곡선에 대한 참조에 의해 각각의 cAMP 농도를 추론하는 데 이를 사용하였다.

[0828] 분석의 설정: 본질적으로 키트 제조사의 지시에 따라 두 단계 프로토콜을 이용하여, HTRF® 분석을 384-웰 플레이트 형식 (프록시플레이트(ProxiPlates); 퍼킨엘머(PerkinElmer), 캘리포니아주 프리몬트 소재; 카탈로그 번호 6008280)으로 각 웰 당 총 20 ㎕ 부피로 수행하였다. 각각의 실험적 웰에 IBMX (250 ㎛) 및 롤리프람 (20 ㎛) (포스포디에스테라아제 억제제; 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 미조리주 세인트 루이스 소재; 각각 카탈로그 번호 I5879 및 카탈로그 번호 R6520)으로 보충된 염화칼슘 및 염화마그네슘 ("PBS+"; 인비트로젠(Invitrogen), 캘리포니아주 칼스배드 소재; 카탈로그 번호 14040)를 함유한 5 ㎕ 인산염 완충 식염수 중 1500개 재조합 CHO-K1 세포를 옮기는 것에 이어, 5 ㎕ 화합물 완충액 (10 ㎕ NKH477 (수용성 포스콜린 유도체; 시그나젠 래보러토리즈(SignaGen Laboratories), 메릴랜드주 게이더스버그 소재; 카탈로그 번호 PKI-NKH477-010)로 보충된 PBS+) 중 시험 화합물 또는 5 ㎕ 화합물 완충액을 옮겼다. 그 다음, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 키트 제조사의 지시에 따라 각각의 웰에 용해 완충액 중 5 ㎕ cAMP-d2 접합체 및 용해 완충액 중 5 ㎕ 크립테이트를 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 추가적으로 인큐베이션한 후, 분석 플레이트를 판독하였다.

[0829] 분석 판독: 페라스타(PHERAstar) (비엠지 랩테크 인트(BMG LABTECH Inc.), 노스 캐롤라이나주 더럼 소재) 또는 앤비젼(EnVision)™ (퍼킨엘머, 캘리포니아주 프리몬트 소재) 마이크로플레이트 판독기를 이용하여 HTRF® 판독을 수행하였다.

[0830] 본 발명의 특정 화합물 및 이에 상응하는 활성값을 표 B에 나타냈다.

[0831] <표 B>

[0832]

화합물 번호	EC_{50} S1P1 (HTRF)
4	16 nM
8	9 nM
10	26 nM

[0833] 본 발명의 특정 다른 화합물은 상기 분석에서 약 35 pm 내지 약 362 nM 범위의 활성값을 가졌다.

[0834] 실시예 3: S1P3 수용체에 대한 효능제 활성을 위한 세포적/기능적 Ca^{2+} 분석

[0835] 본 발명의 화합물은 mRNA 분석 (문헌 [Villullas et al., J. Neurosci. Res., 73:215-226, 2003])에 기초하여, 내인성적으로 S1P3 (주로), S1P2 및 S1P5 수용체를 발현시키되, S1P1 또는 S1P4 수용체는 발현시키지 않는 인간 신경아세포종 세포 주를 분석에 이용함으로써 S1P3 수용체에 대해 효능제 활성을 갖지 않거나 또는 실질적으로 갖지 않는 것으로 나타날 수 있다. 이들 중, S1P3 및 S1P2 수용체는 세포내 칼슘 증가와 함께 효능제, 예컨대 S1P에 반응한다. 시험 화합물에 반응하여 증가하지 않거나 또는 실질적으로 증가하지 않는 세포내 칼슘은 S1P3 수용체에 대해 효능제 활성을 보이지 않거나 또는 실질적으로 보이지 않는 시험 화합물을 나타낸다. 상기 분석은 통상적으로, 예를 들어 캘리퍼 라이프사이언스 (Caliper LifeSciences) (메사추세츠주 홉킨턴 소재)에 의해 수행될 수 있다.

[0836] 분석: 인간 신경아세포종 세포를 세척하고 생리학적 완충액 중에 재현탁시켰다. 그 다음, 세포에 세포내 칼슘

을 측정하는 염료를 로딩한다. S1P는 대조 효능제로서 이용된다. S1P 또는 시험 화합물의 첨가 후, 형광이 60초 이상 동안 매 2초마다 485 nm 여기 / 525 nm 방출에서 측정된다. 그 다음, 칼슘 이온운반체 A23187을 내부 양성 대조군으로서 첨가하였다.

[0837] **실시예 4: 말초 림프구 저하 (PLL) 분석에서 화합물의 효과**

[0838] 본 발명의 화합물은 말초 림프구 저하 (PLL)를 유도하는 것으로 나타날 수 있다.

[0839] A. 마우스 PLL 분석

[0840] 동물: 수컷 BALB/c 마우스 (찰스 리버 래보러토리즈(Charles River Laboratories), 메사추세츠주 윌밍턴 소재)를 케이지 당 4마리씩 하우징하고, 자유롭게 음식 (할란 테크래드(Harlan Teklad), 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 접근하도록 하며, 12시간:12시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)로 습도-제어된 (40 내지 60%) 및 온도-제어된 (68 내지 72°F) 시설에서 유지하였다. 마우스를 시험 전 1주 동안 동물 시설에서 사육하였다.

[0841] PLL 분석: 마우스에 화합물 5, 화합물 7 또는 투여 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스)을 총 부피 10 mL/kg으로 경구 투여하였다. 말초 혈액 샘플을 투여 후 5시간에 회수하였다. 마우스를 이소플루란으로 마취시키고, 혈액을 심장 천자를 통해 회수하였다. 림프구 수를 포함한 전혈구 수 (CBC)를 셀-다인(CELL-DYN)® 3700 (애보트 래보러토리즈 (Abbott Laboratories), 일리노이주 애보트 파크 소재) 기기를 이용하여 수득하였다. 결과를 도 1 및 2에 나타냈고, 여기서 말초 혈액 림프구 (PBL) 수는 5시간 군으로 나타낸다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 PBL 수의 감소는 활성을 보이거나 말초 림프구 저하를 유도하는 시험 화합물을 나타낸다. 도 1 및 2의 검사로부터 화합물 5 및 화합물 7이 마우스에서 PBL 저하 (림프구 감소증) 유도에 대해 활성을 보임이 명백하다.

[0842] PLL 분석: 마우스에 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨) 또는 투여 비히클 (멸균수 중 0.5% 메틸셀룰로스)의 1.00 mg/kg을 총 부피 10 mL/kg으로 경구 투여하였다. 말초 혈액 샘프을 투여 후 5시간에 회수하였다. 마우스를 이소플루란으로 마취시키고, 혈액을 심장 천자를 통해 회수하였다. 림프구 수를 포함한 전혈구 수 (CBC)를 셀-다인® 3700 (애보트 래보러토리즈, 일리노이주 애보트 파크 소재) 기기를 이용하여 수득하였다. 결과를 도 7에 나타냈고, 여기서 말초 혈액 림프구 (PBL) 수는 5시간 군으로 나타낸다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 PBL 수의 감소는 활성을 보이거나 말초 림프구 저하를 유도하는 시험 화합물을 나타낸다. 도 7의 검사로부터 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)가 마우스에서 PBL 저하 (림프구 감소증) 유도에 대해 활성을 보임이 명백하다.

[0843] **B. 래트 PLL 분석**

[0844] 동물: 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트 (연구 시작시, 7주령) (찰스 리버 래보러토리즈)를 케이지 당 2마리씩 하우징하고, 자유롭게 음식 (할란 테크래드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 접근하도록 하며, 12시간:12시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)로 습도-제어된 (40 내지 60%) 및 온도-제어된 (68 내지 72°F) 시설에서 유지하였다. 마우스를 시험 전 1주 동안 동물 시설에서 사육하였다.

[0845] PLL 분석: 래트에 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨) 또는 투여 비히클 (멸균수 중 0.5% 메틸셀룰로스)의 1.00 mg/kg을 총 부피 1.00 mL/kg으로 경구 투여하였다. 말초 혈액 샘플을 투여 후 5시간에 회수하였다. 혈액을 유치 도뇨관을 통해 회수하였다. 림프구 수를 포함한 전혈구 수 (CBC)를 셀-다인® 3700 (애보트 래보러토리즈, 일리노이주 애보트 파크 소재) 기기를 이용하여 수득하였다. 결과를 도 8에 나타냈고, 여기서 말초 혈액 림프구 (PBL) 수는 5시간 군으로 나타낸다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 PBL 수의 감소는 활성을 보이거나 말초 림프구 저하를 유도하는 시험 화합물을 나타낸다. 도 8의 검사로부터 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)가 래트에서 PBL 저하 (림프구 감소증) 유도에 대해 활성을 보임이 명백하다.

[0846] **실시예 5: 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)에 대한 화합물의 효과**

[0847] 본 발명의 화합물은 다발성 경화증에 대한 동물 모델이 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)에서 치료 효능을 갖는 것을 나타냄으로써, 다발성 경화증에서 치료 효능을 갖는 것으로 나타날 수 있다. 특정의 예시적인 확립 모델에서, 수초 희소돌기아교세포 당단백질 (MOG) 펩티드의 주사에 의해, 수초 기본 단백질 (MBP)의 주사에 의해,

또는 단백지질 단백질 (PLP) 펩티드의 주사에 의해 EAE가 설치류에서 유도된다.

[0848] **A. 마우스 내 MOG-유도성 EAE**

[0849] 동물: 암컷 C57BL/6 마우스 (연구 시작시, 8 내지 10주령) (잭슨 래보러토리(Jackson Laboratory), 메인주 바 하버 소재)를 케이지 당 4마리씩 하우징하고, 자유롭게 음식 (할란 테크래드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 접근하도록 하며, 12시간:12시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)로 습도-제어된 (40 내지 60%) 및 온도-제어된 (68 내지 72°F) 시설에서 유지하였다. 마우스를 시험 전 1주 동안 동물 시설에서 사육하였다.

[0850] EAE의 유도: 마우스를 4 mg/mL의 열처리된 결핵균을 함유한 완전 프로인트 항원보강제로 1:1로 유화한 100 ㎍ MOG_{35-55} 펩티드의 총량으로, 후겸 당 50 ㎕로 피하 면역화시켰다. 마우스는 또한 면역화 당일 및 48시간 후에 200 ng의 백일해 독소를 복강내에 투여받았다.

[0851] 임상 점수화: 질환 증상의 경중도를 하기와 같이 (경중도가 증가하는 순서로) 점수화하였다: 0 = 정상; 1 = 늘어진 꼬리 또는 후방 하지 약함; 2 = 늘어진 꼬리 및 하지 약함 / 2개 이상의 하지 약함; 3 = 중증의 하지 약함 또는 단일 하지 마비; 4 = 2개 이상의 하지 마비; 5 = 사망.

[0852] 약물 처리: 마우스에 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)의 비히클을, 3일부터 21일까지 하루 1회 경구 투여하였다. 투여량 부피는 5 mL/kg이었다. 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)를 0.3 mg/kg, 1 mg/kg 및 3 mg/kg으로 투여하였다. 매일 마우스를 칭량하였다. 7일째부터 매일 질환 증상에 대해 마우스를 모니터링하였다. 21일에 마지막 투여 후, 질환 진행을 추가 2주 동안 매일 모니터링하였다. 비히클과 비교하여 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)에 의한 질환 증상 경중도의 감소는 EAE에서 치료 효능을 보이는 시험 화합물을 나타낸다. 도 10의 검사로부터 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)가 마우스 EAE 분석에서 활성을 보임이 명백하다.

[0853] **B. 마우스 내 PLP-유도성 EAE**

[0854] 동물: 암컷 SJL/J 마우스 (연구 시작시, 8 내지 10주령) (잭슨 래보러토리, 메인주 바 하버 소재)를 케이지 당 4마리씩 하우징하고, 자유롭게 음식 (할란 테크래드 웨스턴 리서치., 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 접근하도록 하며, 12시간:12시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)로 습도-제어된 (40 내지 60%) 및 온도-제어된 (68 내지 72°F) 시설에서 유지하였다. 마우스를 시험 전 1주 동안 동물 시설에서 사육하였다.

[0855] EAE의 유도: 마우스를 4 mg/mL의 열처리된 결핵균을 함유한 완전 프로인트 항원보강제로 1:1로 유화한 100 ㎍ $PLP_{139-151}$ 펩티드로 피하 면역화시켰다. 마우스는 또한 면역화 당일 200 ng의 백일해 독소를 복강내에 투여받았다.

[0856] 임상 점수화: 질환 증상의 경중도를 하기와 같이 (경중도가 증가하는 순서로) 점수화하였다: 0 = 정상; 1 = 늘어진 꼬리 또는 후방 하지 약함; 2 = 늘어진 꼬리 및 하지 약함 / 2개 이상의 하지 약함; 3 = 중증의 하지 약함 또는 단일 하지 마비; 4 = 2개 이상의 하지 마비; 5 = 사망.

[0857] 약물 처리: 마우스에 비히클 또는 시험 화합물을, 3일부터 21일까지 하루 1회 경구 투여하였다. 투여량 부피는 5 mL/kg이었다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다. 매일 마우스를 칭량하였다. 7일째부터 매일 질환 증상에 대해 마우스를 모니터링하였다. 21일에 마지막 투여 후, 질환 진행을 추가 2주 동안 매일 모니터링하였다.

[0858] **C. 래트 내 MBP-유도성 EAE**

[0859] 동물: 수컷 루이스 래트 (연구 시작 시 325-375 g) (할란(Harlan), 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 케이지 당 2마리씩 하우징하고, 자유롭게 음식 (할란 테크래드 웨스턴 리서치., 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 접근하도록 하며, 12시간:12시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)로 습도-제어된 (30 내지 70%) 및 온도-제어된 (20 내지 22℃) 시설에서 유지하였다. 래트를 시험 전 1주 동안 동물 시설에서 사육하였다. 연구 동안, 임상 점수화에 우선하여 매일 오전 11시에 래트를 칭량하였다.

[0860] EAE의 유도: 수초 기본 단백질 (MBP; 기니피그)을 1 mg/ml의 농도로 멸균 식염수 중에 용해시킨 다음, 완전 프

로인트 항원보강제 (1 mg/ml)로 1:1로 유화하였다. 상기 유화액의 50 ㎕를 래트 당 100 ㎕의 총 주사 부피 및 래트 당 MBP 50 ㎍의 총 투여량으로, 각각의 래트의 양쪽 후족부로 발바닥내 (ipl) 주사에 의해 투여하였다.

[0861] 임상 점수화: 질환 증상의 경중도가 몸체 칭량 후 및 약물 투여 전 매일 점수화되었다. 질환 증상의 경중도를 하기와 같이 (경중도가 증가하는 순서로) 점수화하였다: 0 = 정상; 1 = 꼬리 또는 하지 약함; 2 = 꼬리 및 하지 약함; 3 = 중증의 후방 하지 약함 또는 단일 하지 마비; 4 = 꼬리 색조의 손실 및 2개 이상의 하지 마비; 5 = 사망.

[0862] 약물 처리: 연구 지속 기간 동안, 임상 점수화 후 0일 및 그 후 매일 MBP 주사 1시간 전 비히클 또는 시험 화합물을 래트에 경구 투여하였다. 투여량 부피는 5 mL/kg이다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 질환 증상 경중도의 감소는 EAE에서 치료 효능을 보이는 시험 화합물을 나타낸다.

[0863] **실시예 6: 제I형 당뇨병에 대한 화합물의 효과**

[0864] 본 발명의 화합물은 제I형 당뇨병에 대한 동물 모델, 예컨대 마우스에서 시클로포스파미드-유도성 제I형 당뇨병을 이용하여 제I형 당뇨병에서 치료 효능을 갖는 것으로 나타날 수 있다.

[0865] 동물: 실험 개시에 우선하여, 기초선 혈액 글루코스를 9 내지 10주 된 암컷 NOD/Ltj 마우스 (잭슨 래보러토리, 메인 주 바 하버 소재)로부터 측정하여 이들이 정상 혈당성 (혈액 글루코스가 80-120 mg/dL임)임을 보장하였다. 혈액 글루코스를 원터치® 울트라® 미터 및 시험 용지 (라이프스캔(LifeScan), 캘리포니아주 밀피타스 소재)를 이용하여 꼬리 출혈로부터 측정하였다.

[0866] 제I형 당뇨병의 시클로포스파미드 유도: 0일 및 14일에, 정상 혈당성 NOD 마우스를 0.9% 식염수 중에 용해된 4 mg 시클로포스파미드 일수화물 (200 mg/kg)로 복강내에 주사하였다. 마우스가 당뇨병 (혈액 글루코스가 250 mg/dL를 초과함)이라면, 14일에 추가 용량의 시클로포스파미드를 투여하지 않는다.

[0867] 약물 처리: 마우스에 비히클 또는 시험 화합물을, 0일부터 25일까지 하루 1회 경구 투여하였다. 화합물을 초음파 발생장치를 이용하여 0.5% 메틸 셀룰로스 비히클 중에 재현탁시켜 일정한 현탁액을 보장하였다. 매주 2회 마우스를 칭량하고, 체중에 따라 투여하였다. 투여량 부피는 5 mL/kg이다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg로 투여하였다. 혈액 글루코스를 매주 2회 측정하였다. 25일에 투여가 완결된 후, 마우스를 계속 모니터링하고, 3주 동안 매주 1회 혈액 글루코스를 측정하였다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 정상혈당의 촉진은 제I형 당뇨병에서 치료 효능을 보이는 시험 화합물을 나타낸다.

[0868] **실시예 7: 동종이식편 생존**

[0869] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 동물 모델에서 피부 동종이식편의 생존을 연장하는데 있어 치료 효능을 갖는 것을 나타냄으로써 동종이식편 생존의 연장에 있어 치료 효능을 갖는 것으로 나타날 수 있다.

[0870] 동물: 암컷 Balbc/J 마우스 (연구 시작시, 6 내지 7주령) (잭슨 래보러토리, 메인주 바 하버 소재)를 케이지 당 4마리씩 하우징하고, 자유롭게 음식 (할란 테크래드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 접근하도록 하며, 12시간:12시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)로 습도-제어된 (40 내지 60%) 및 온도-제어된 (68 내지 72°F) 시설에서 유지하였다. 암컷 C57BL/6 마우스 (연구 시작시, 8 내지 10주령) (잭슨 래보러토리, 메인주 바 하버 소재)를 유사하게 하우징하고 유지하였다. 마우스를 시험 전 1주 동안 동물 시설에서 사육하였다.

[0871] 피부 동종이식편: Balbc/J 및 C57BL/6 마우스를 피부 동종이식편 이식 모델에서, 각각 공여체 및 수용체로서 이용하였다. 공여체 Balbc/J 마우스를 마취시키고, 0.5 cm - 직경의 복부 피부 전체 두께 영역을 수술로 제거하였다. Balbc/J 마우스로부터 얻은 피부 이식편을 마취된 수용체 C57BL/6 마우스의 등 부위로 봉합하였다. 봉합된 동종이식편을 7일 동안 바셀린 거즈 및 지지 드레싱으로 덮어두었다. 동종이식된 마우스를 각각 8마리 마우스의 8개 군으로 분할하였다.

[0872] 임상 점수화: 피부 동종이식편을 검사하고, 거부 반응 때까지 디지털 이미지를 매일 기록하였으며, 상기 거부 반응은 이식편의 80% 이상이 괴사한 제1일로서 정의된다. 거부된 이식편의 조직학적 분석을 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)-염색된 부분에서 수행하였다. 임의의 관련 연구에서, 이식 후 5일에 말초 림프절 및 비장으로부터 단리된 림프구를 유세포 분석법에 의해 계수하고 활성화 마커 (예를 들어, T-세포 활성화 마커)에 대해 특성분석한다. 또한 5일에, 이식편을 이식된 수용체로부터 제거하고, 소조각으로 절단하며, 콜라게나아제로 분해시키

고 피콜-파크(Ficoll-Paque) (파마시아 바이오테크(Pharmacia Biotech), 스웨덴 웁살라 소재) 상에서 침전시켜 이식편-침윤성 림프구를 단리시키며, 이를 유세포 분석법에 의해 계수하고 활성화 마커 (예를 들어, T-세포 활성화 마커)에 대해 특성분석한다. 5일째 이식편의 조직학적 분석을 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)-염색된 부분에서 수행할 수 있다.

[0873] 약물 처리: 마우스에 비히클 또는 시험 화합물을, 이식일로부터 연구의 종료 시점까지, 예를 들어 14일, 21일 또는 28일까지 하루 1회 경구 투여하였다. 투여량 부피는 5 mL/kg이었다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 피부 동종이식편 거부반응의 시간 지연은 피부 동종이식편 생존의 연장에서 치료 효능을 보이는 시험 화합물을 나타낸다.

[0874] **실시예 8: 대장염에 대한 화합물의 효과**

[0875] 본 발명의 화합물은 대장염에 대한 동물 모델을 이용하여 대장염에서 치료 효능을 갖는 것으로 나타날 수 있다. 적합한 동물 모델은 당업계에 공지되어 있다 (문헌 [Boismenu et al., J. Leukoc. Biol., 67:267-278, 2000]). 대장염에 대한 제1의 예시적 동물 모델은 트리니트로벤젠술폰산 (TNBS)-유도성 대장염이고, 이는 크론병에서의 결과와 비슷한 임상적 및 조직병리학적 결과를 나타낸다 (문헌 [Neurath et al., J. Exp. Med., 182:1281-1290, 1995]; [Boismenu et al., J. Leukoc. Biol., 67:267-278, 2000]). 대장염에 대한 제2의 예시적 동물 모델은 덱스트란 술페이트 나트륨 (DSS)-유도성 대장염이고, 이는 궤양성 대장염에서의 결과와 비슷한 임상적 및 조직병리학적 결과를 나타낸다 (문헌 [Okayasu et al., Gastroenterology, 98:694-702, 1990]; [Boismenu et al., J. Leukoc. Biol., 67:267-278, 2000]). 화합물은, 예를 들어 잭슨 래보러토리 (메인주 바 하버 소재)에 의해 적어도 DSS-유도성 대장염 및 TNBS-유도성 대장염에서의 효능에 대해 통상적으로 시험될 수 있다.

[0876] **A. 대장염에 대한 마우스 모델**

[0877] 동물: 수컷 BALB/c 마우스 (연구 시작시, 6주령) (잭슨 래보러토리, 메인주 바 하버 소재)를 케이지 당 4마리씩 하우징하고, 자유롭게 음식 (할란 테크래드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 접근하도록 하며, 12시간:12시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)로 습도-제어된 (40 내지 60%) 및 온도-제어된 (68 내지 72°F) 시설에서 유지하였다. 마우스를 시험 전 1주 동안 동물 시설에서 사육하였다.

[0878] 대장염의 TNBS 유도: 마우스를 기초선 체중에 대해 칭량하고, 소등 (0일)에 우선하여 오후 6:15의 시작일 이후 단식시켰다. 다음날 아침 (1일) 대략 오전 7:30에 다시 체중을 측정하였다. 마우스를 대장염의 유도에 우선하여 이소플루란으로 마취시켰다. 꼬리에 의해 수직 위치로 잡힌 마우스의 항문으로 완전히 삽입된 삽관 바늘 (22 g, 1.5 인치)을 이용하여 50% 에탄올 중 약 150 mg/kg TNBS (150 ㎕의 부피)의 대장내 주사에 의해 대장염을 마우스에서 유도하였다. 마우스를 추가 30초 동안 수직으로 잡아 철저한 흡수를 허용하고 누출을 최소화한 후, 마우스를 케이지로 돌려보냈다. 그 다음, 마우스에게 음식를 준 후, 대략 14시간의 단식을 진행시켰다. 그 후 각 아침마다, 마우스를 칭량하였다. 대조군 실험에서, 동일한 프로토콜을 이용하여 마우스에게 50% 에탄올만을 투여하였다.

[0879] 약물 처리: 약물 처리를 2일에 시작하였다. 마우스에 비히클 또는 시험 화합물을, 2일부터 실험의 종료, 예를 들어 7일, 14일 또는 21일까지 하루 1회 경구 투여하였다. 투여량 부피는 5 mL/kg이었다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다.

[0880] 임상 점수화: 실험의 종료시, 결장을 추출하고 측정하였다. 마우스를 CO_2로 안락사시키고, 결장을 항문부터 맹장까지 제거하였다. 절개된 결장을 전체 길이, 항문에서부터 염증성 영역의 종료지점까지의 길이 및 염증성 (환부) 영역의 길이로 측정하였다. 측정 후, 결장의 배설물을 식염수로 씻어내어 제거한 다음, 더 철저히 제거하기 위해 결장을 절단하여 개방하였다. 그 다음, 결장을 칭량하고 중성의 완충 포르말린 (NBF; 10% 포르말린, pH 6.7-7.0)에서 보존하였다. 결장 조직을 파라핀에 내포시키고 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)-염색된 부분으로 처리하였다. 질환 증상의 경중도를 염색된 부분으로부터 하기와 같이 조직학적으로 점수화하였다: 0 = 염증의 증거가 없음; 1 = 10% 미만의 고배율 시야에서 보여지는 침윤을 갖는 저수준의 백혈구 침윤, 및 구조적 변화가 없음; 2 = 10% 내지 25%의 고배율 시야에서 보여지는 침윤을 갖는 중간 수준의 백혈구 침윤, 및 크립트 신장, 및 점막층 너머로 확장하지 않는 장 벽의 비후, 및 궤양이 없음; 3 = 25% 내지 50%의 고배율 시야에서 보여지는 고수준의 백혈구 침윤, 및 크립트 신장, 및 점막층 너머의 침윤, 및 장 벽의 비후, 및 표재성 궤양; 4 = 50% 초과의 고배율 시야에서 보여지는 현저한 정도의 전벽 백혈구 침윤, 및 신장되고 뒤틀린 크립트, 및 장 벽의 비후, 및 광범위한 궤양. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 질환 증상 경중도의 감소는 대장염에서 치료 효능을 보이는 시험 화합물을 나타낸다.

[0881] **B. 대장염에 대한 래트 모델**

[0882] 동물: 수컷 위스타 래트 (연구 시작시, 175-200 g) (찰스 리버 래보러토리즈, 메사추세츠주 윌밍턴 소재)를 케이지 당 2마리씩 하우징하고, 자유롭게 음식 (할란 테크래드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 접근하도록 하며, 12시간:12시간 명/암 주기 (오전 6:30에 점등)로 습도-제어된 (40 내지 60%) 및 온도-제어된 (68 내지 72°F) 시설에서 유지하였다. 마우스를 시험 전 1주 동안 동물 시설에서 사육하였다.

[0883] 대장염의 TNBS 유도: 래트를 기초선 체중에 대해 칭량하고, 소등 (0일)에 우선하여 오후 6:15의 시작일 이후 단식시켰다. 다음날 아침 (1일) 대략 오전 7:30에 다시 체중을 측정하였다. 래트를 대장염의 유도에 우선하여 이소플루란으로 마취시켰다. 꼬리에 의해 수직 위치로 잡힌 마우스의 항문으로 8 cm 삽입된 조립 삽관 바늘 (7.5 Fr 배꼽 도뇨관 및 14g 허브)을 이용하여 50% 에탄올 중 약 60 mg/kg TNBS (500 ㎕의 부피)의 대장내 주사에 의해 래트에서 대장염을 유도하였다. 래트를 추가 30초 동안 수직으로 잡아 철저한 흡수를 허용하고 누출을 최소화한 후, 래트를 케이지로 돌려보냈다. 그 다음, 래트에게 음식를 준 후, 대략 14시간의 단식을 진행시켰다. 그 후 각 아침마다, 래트를 칭량하였다. 대조군 실험에서, 동일한 프로토콜을 이용하여 래트에게 50% 에탄올만을 투여하였다.

[0884] 약물 처리: 약물 처리를 2일에 시작하였다. 래트에 비히클 또는 시험 화합물을, 2일부터 실험의 종료, 예를 들어 7일, 14일 또는 21일까지 하루 1회 경구 투여하였다. 투여량 부피는 5 mL/kg이었다. 시험 화합물을, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 투여하였다.

[0885] 임상 점수화: 실험의 종료시, 결장을 추출하고 측정하였다. 래트를 CO_2로 안락사시키고, 결장을 항문부터 맹장까지 제거하였다. 절개된 결장을 전체 길이, 항문에서부터 염증성 영역의 종료지점까지의 길이 및 염증성 (환부) 영역의 길이로 측정하였다. 측정 후, 결장의 배설물을 식염수로 씻어내어 제거한 다음, 더 철저히 제거하기 위해 결장을 절단하여 개방하였다. 그 다음, 결장을 칭량하고 중성의 완충 포르말린 (NBF; 10% 포르말린, pH 6.7-7.0)에서 보존하였다. 결장 조직을 파라핀에 내포시키고 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)-염색된 부분으로 처리하였다. 질환 증상의 경중도를 염색된 부분으로부터 하기와 같이 조직학적으로 점수화하였다: 0 = 염증의 증거가 없음; 1 = 10% 미만의 고배율 시야에서 보여지는 침윤을 갖는 저수준의 백혈구 침윤, 및 구조적 변화가 없음; 2 = 10% 내지 25%의 고배율 시야에서 보여지는 침윤을 갖는 중간 수준의 백혈구 침윤, 및 크립트 신장, 및 점막층 너머로 확장하지 않는 장 벽의 비후, 및 궤양이 없음; 3 = 25% 내지 50%의 고배율 시야에서 보여지는 고수준의 백혈구 침윤, 및 크립트 신장, 및 점막층 너머의 침윤, 및 장 벽의 비후, 및 표재성 궤양; 4 = 50% 초과의 고배율 시야에서 보여지는 현저한 정도의 전벽 백혈구 침윤, 및 신장되고 뒤틀린 크립트, 및 장 벽의 비후, 및 광범위한 궤양. 비히클과 비교하여 시험 화합물에 의한 질환 증상 경중도의 감소는 대장염에서 치료 효능을 보이는 시험 화합물을 나타낸다.

[0886] **실시예 9: 래트 내 심장 원격측정법에 대한 화합물의 효과**

[0887] 동물: 수컷 스프라그-돌리 래트 (수술 시점에서 250 내지 300 g)를 찰스 리버 래보러토리즈 (메사추세츠주 윌밍턴 소재)에 의해 심장 전달 장치 (데이타 사이언스 피지오텔(Data Sciences PhysioTel) C50-PXT)를 이용하여 복막의 공간으로 이식하고, 압력-감지 도뇨관을 이용하여 하행 대동맥으로 삽입하였다. 래트를 1주 이상 회복시켰다. 래트를 개별 케이지에 하우징하고, 자유롭게 음식 (할란 테크래드, 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 사료 8604) 및 물에 접근하도록 하며, 12시간:12시간 명/암 주기 (오전 7:00에 점등)로 습도-제어된 (30 내지 70%) 및 온도-제어된 (20 내지 22℃) 시설에서 유지하였다. 마우스를 시험 전 1주 동안 동물 시설에서 사육하였다.

[0888] 심혈관 매개 변수의 측정: 이식된 전달 장치는 자유롭게 움직이는 의식있는 동물에서에서 혈압 (수축기, 확장기, 평균 동맥, 맥박), 심박수, 체온 및 운동 활성의 지속적인 측정을 전달하였다. 상기 데이타를, 데이타 사이언스 아트 소프트웨어를 이용하여 고주파를 통해 평균 1분으로 데이타를 넣는 컴퓨터로 전달하였다. 정오에 시작하여 다음날 오전 9:00까지 지속되는 21시간 기간 동안 원격측정법 기록이 일어났다. 최대 8마리 래트를 한번에 시험하고, 동일한 8마리 래트를 피험자내 설계에서 모든 처리 군에 활용하였다.

[0889] 약물 처리: 래트에 비히클 (PEG400) 및 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)를 오후 1:00에 경구 주사하였다. 완전한 연구 (비히클 +3 용량)는 4개의 분리된 시험 세션을 요구하였고, 이는 월요일-목요일 및 목요일-금요일에 일어났다. 각각의 시험 세션 동안, 8마리 래트를 4개의 처리 군으로 분할하였고, 각각의 군은 임의의 주어진 세션에 대해 N = 2를 포함하였다. 래트를 그 후의 시험 세션에서 교차 설계로 재시험하여, 4개의 세션의 종료까지 모든 동

물들을 유사-무작위 순서로 모두 처리하였고, 각각의 그룹은 N = 8을 포함하였다.

[0890] 예시적인 서맥 분석: 래트를 본 발명의 화합물이 서맥에 대해 활성을 갖지 않거나 또는 실질적으로 갖지 않음을 나타내는 데 사용할 수 있다는 것이 명백히 예상되었다. 설명의 방법으로 그리고 제한 없이, 래트에 비히클(PEG 400) 및 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)를 투여한 다음, 심박수를 120분의 기간 동안 측정하였다. 결과를 도 11에 나타냈다. 도 11의 검사로부터 비히클과 비교하여, 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)로 래트를 처리하는 것에 대한 반응으로 심박수가 감소하지 않거나 또는 실질적으로 감소하지 않음이 명백하다. 감소하지 않거나 또는 실질적으로 감소하지 않는 심박수는 서맥에 대해 활성을 보이지 않거나 또는 실질적으로 보이지 않는 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)를 나타낸다.

[0891] **실시예 10: 관절염에 대한 화합물의 효과**

[0892] 암컷 루이스 래트를 이 연구에 사용하였다. 적응된 동물을 이소플루란으로 마취시키고, 제1의 콜라겐 주사를 (0일) 수행하였다. 6일에, 이들을 제2의 콜라겐 주사로 다시 마취시켰다. 0.01 N 아세트산 중에 4 mg/mL 용액을 제조함으로써 콜라겐을 제조하였다. 동등한 부피의 콜라겐 및 불완전 프로인트 항원보강제를 상기 물질의 비드를 물에 넣었을 경우 비드의 형태를 유지할 때까지 수동 혼합에 의해 유화하였다. 각각의 동물에 각각의 횟수 당 300 ㎕의 혼합물을 투여하고, 이는 등 위의 3개 피하 부위 상에 도포되었다.

[0893] 처리 (p.o., q.d., 5 mL/kg의 투여량 부피)를 0일에 시작하고, 24시간의 간격으로 투여된 비히클 또는 화합물로 16일 동안 지속하였다. 0일, 3일, 6일 및 9일 내지 17일 동안 래트를 칭량하고, 9일 내지 17일 동안 캘리퍼스를 이용하여 발목을 측정하였다. 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)를 0.3, 1 및 3 mg/kg으로 투여하였다. 결과를 도 9에 나타냈다. 도 9의 검사로부터 화합물 12의 제2 거울상이성질체 (실시예 1.29에서 보고된 조건 당 13.9분의 체류 시간으로, HPLC에 의한 화합물 12의 분할 후 단리됨)가 래트에서 평균 발목 직경의 감소에 대해 활성을 보임이 명백하다.

[0894] **실시예 11: 분말 X-선 회절 (PXRD)**

[0895] 분말 X-선 회절 (PXRD) 데이타를, 45 kV 및 40 mA로 설정된 구리 공급원, 구리 Kβ 방사를 제거하기 위한 니켈-필터, 및 엑셀러레이터(X'Celerator) 검출기를 가진 엑스퍼트 프로 엠피디(X'Pert PRO MPD) 분말 회절계 (패널리티컬, 인크.(PANalytical, Inc.)) 상에 수집하였다. 기기를 실리콘 분말 표준 NIST # 640c를 이용하여 판매사에 의해 교정하였다. 교정은 NIST #675 저-각도 회절 표준으로 시험했을 경우 보정되는 것으로 밝혀졌다. 부드럽게 분쇄된 수밀리그램의 화합물을 샘플 홀더에 놓고, 평평한 물체로 칭량 종이를 샘플 상에 압착하여 가능한 평평하게 고르게 함으로써 PXRD 주사에 대한 샘플을 제조하였다. 샘플을 급회전-샘플 단계를 이용하여 분석하였다. 주사는 5 내지 40° 2Θ의 범위를 포함한다. 연속 주사 방식은 0.0167° 2Θ의 단계 크기로 이용된다. 회절 데이타를 검토하고 엑스퍼트 데이타 뷰어 소프트웨어, 버젼 1.0a 및 엑스퍼프 하이스코어 소프트웨어, 버젼 1.0b로 분석하였다.

[0896] **실시예 12: 시차 주사 열량법 (DSC)**

[0897] 시차 주사 열량법 (DSC)을 약 25℃ 내지 약 210℃에서 10℃/분으로 TA 인스트러먼트, 인크.(TA instruments, Inc.)의 DSC Q2000 상에서 수행하였다. 기기를 인듐 표준의 융점 및 융해 엔탈피를 이용하여 판매사에 의해 상기 주사 속도로 온도 및 에너지에 대해 교정하였다. 샘플-팬 뚜껑에 압정 또는 다른 날카로운 도구로 구멍을 뚫고, 메틀러 톨데오(Mettler Toldeo) MX5 저울 상에서 샘플-팬 바닥과 함께 상기 뚜껑의 중량을 재어 샘플을 제조하였다. 중량을 잰 샘플 팬의 바닥에 샘플을 두었다. 샘플-팬 뚜껑을 샘플-팬 바닥에 꼭 맞게 끼워넣었다. 샘플 및 팬을 재칭량하여 샘플의 중량을 얻었다. 열적 결과 (개시 온도, 융해 엔탈피 등)를 유니버셜 어낼리시스(Universal Analysis) 2000 소프트웨어, 버젼 4.1D, 빌드 4.1.0.16을 이용하여 계산하였다.

[0898] **실시예 13: 열중량 분석법 (TGA)**

[0899] 열중량 분석법 (TGA)을 TA 인스트러먼트, 인크.의 TGA Q500 상에서 수행하였다. 기기를 강자성 표준의 퀴리점을 이용하여 판매사에 의해 10℃/분으로 온도에 대해 교정하였다. 저울을 표준 중량으로 교정하였다. 샘플 주사를 약 25℃ 내지 약 250℃에서 10℃/분으로 수행하였다. 샘플을 개방된 샘플 팬 위에 두고, 미리 TGA 저울에서 중량을 재었다. 열적 결과, 예컨대 중량-손실을 유니버셜 어낼리시스 2000 소프트웨어, 버젼 4.1D, 빌드

4.1.0.16을 이용하여 계산하였다.

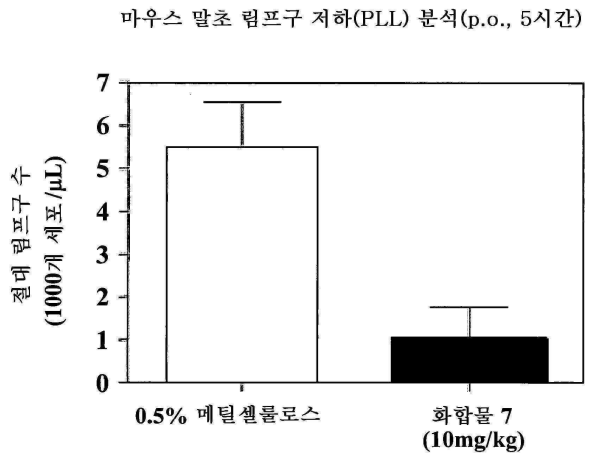
[0900] **실시예 14: 증기 흡착 분석법**

[0901] 동적 흡습 애널리스트인 VTI 코퍼레이션의 SGA-100을 이용하여 흡습성을 측정하였다. 샘플을 VTI 저울 상에서 중량을 잰 샘플 홀더에 있는 그대로 두었다. 건조 단계를 40℃ 및 1% 로듐에서 20분 동안 실행하였다. 등온선 상태는 20% 로듐이 10% 로듐 내지 90% 로듐으로 그리고 다시 10% 로듐으로 되는 단계를 가지며 25℃였다. 5분마다 중량을 점검하였다. 0.01% 미만의 연속적인 % 중량 변화 또는 2시간의 시간은, 어느 것이 먼저 일어나든지 다음 단계로 넘어가기 전에 요구된다.

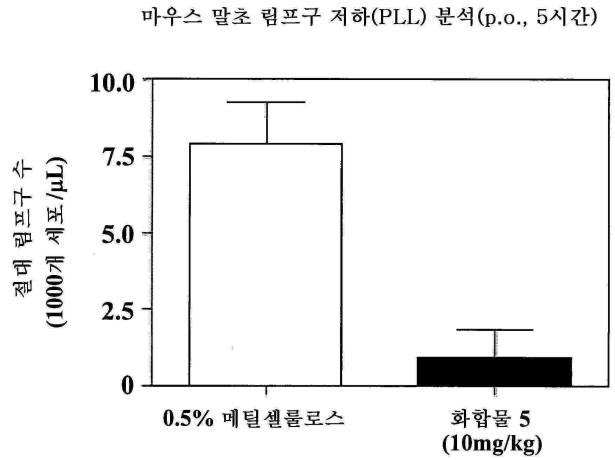
[0902] 당업자들은 본원에 제시된 설명 실시예에 대한 다양한 개질, 첨가, 치환 및 변형이 본원의 취지를 벗어나지 않는 한 만들어질 수 있고, 따라서 이들은 본 발명의 범주내에 있는 것으로 간주됨을 인지할 것이다. 인쇄된 간행물 및 가특허 출원 및 정기 특허 출원을 포함하나 이로 한정되지는 않는, 상기 언급된 모든 문헌은 이들 전문이 참고로 본원에 포함된다.

도면

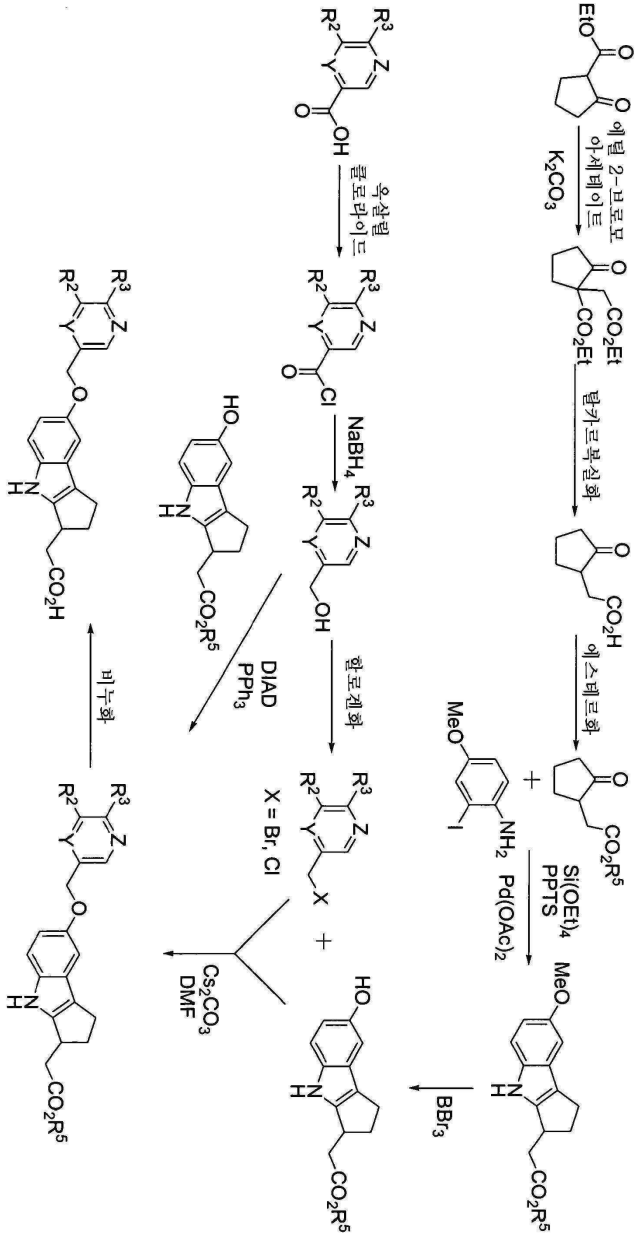
도면1



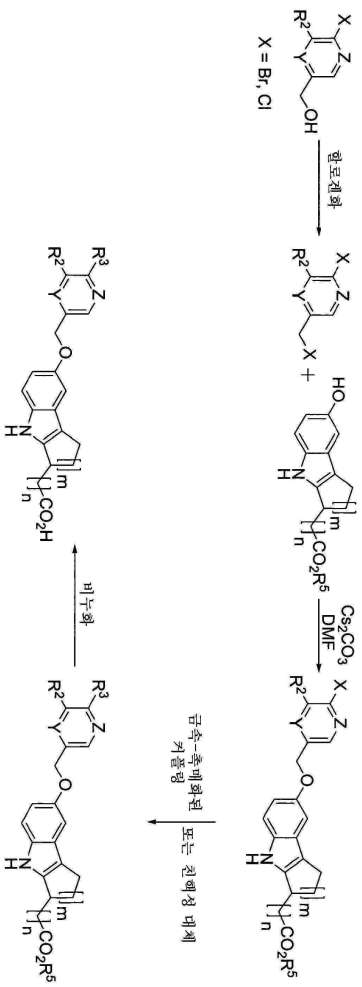
도면2



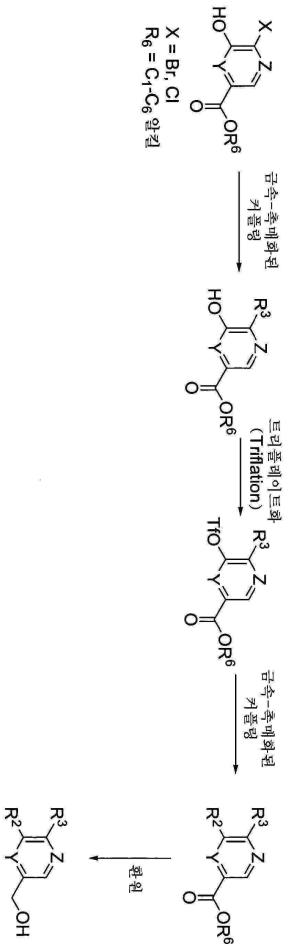
도면3


에틸 2-브로모 아세테이트
K_2CO_3
탈카르복실화
에스테르화
$Si(OEt)_4$
PPTS
$Pd(OAc)_2$
BBr_3
옥살릴 클로라이드
$NaBH_4$
할로겐화
X = Br, Cl
DIAD
PPh_3
Cs_2CO_3
DMF
비누화

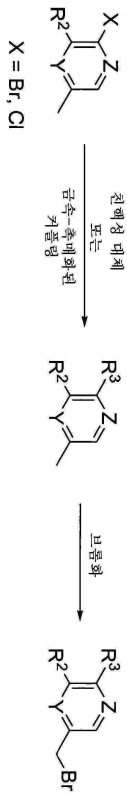
도면4



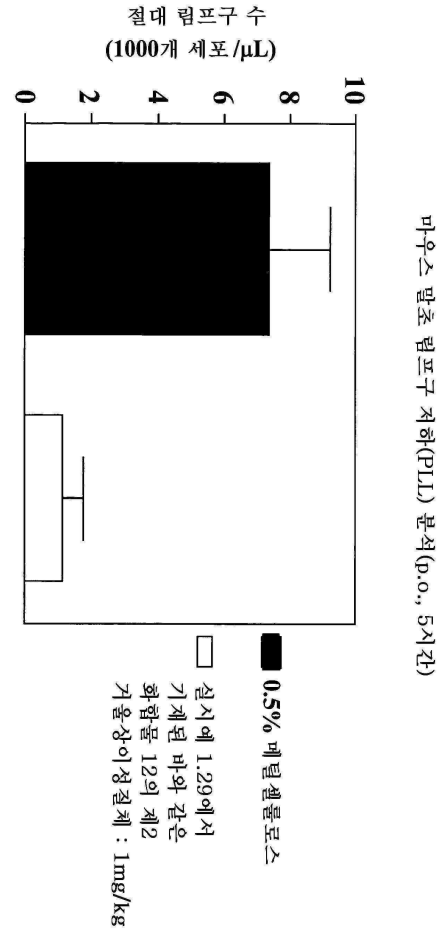
도면5


X = Br, Cl
R6 = C1-C6 알킬
금속-촉매화된 커플링
트리플레이트화 (Triflation)
금속-촉매화된 커플링
환원

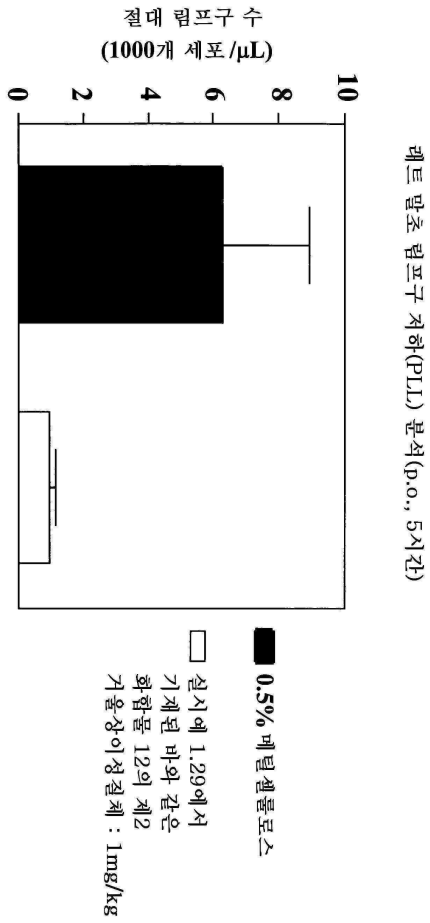
도면6



도면7

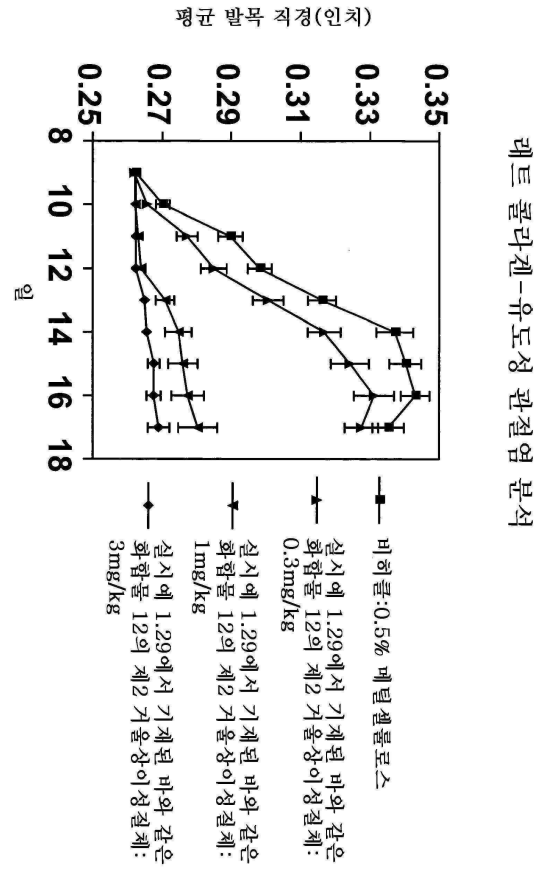

마우스 말초 림프구 저하(PLL) 분석(p.o., 5시간)
절대 림프구 수
(1000개 세포/μL)
0
2
4
6
8
10
0.5% 메틸셀룰로스
실시예 1.29에서
기재된 바와 같은
화합물 12의 제2
거울상이성질체 : 1mg/kg

도면8

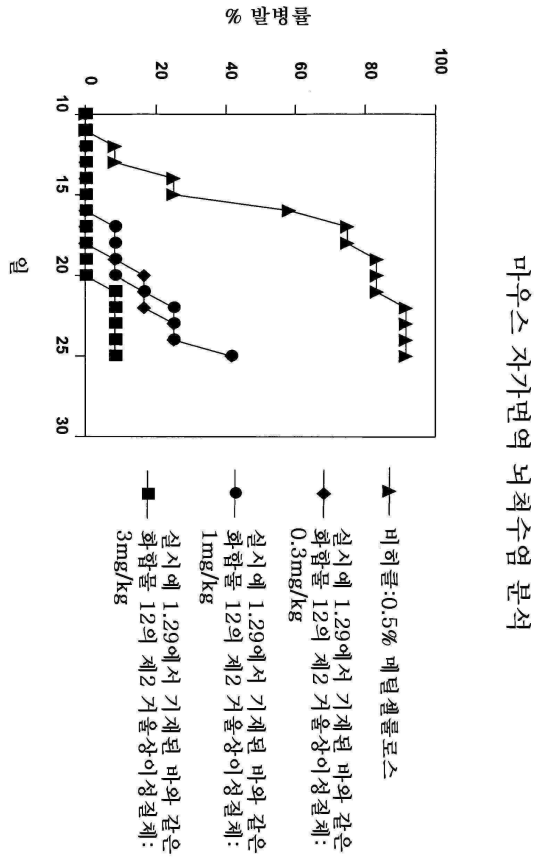


렉트 말초 림프구 저하(PLL) 분석(p.o., 5시간)

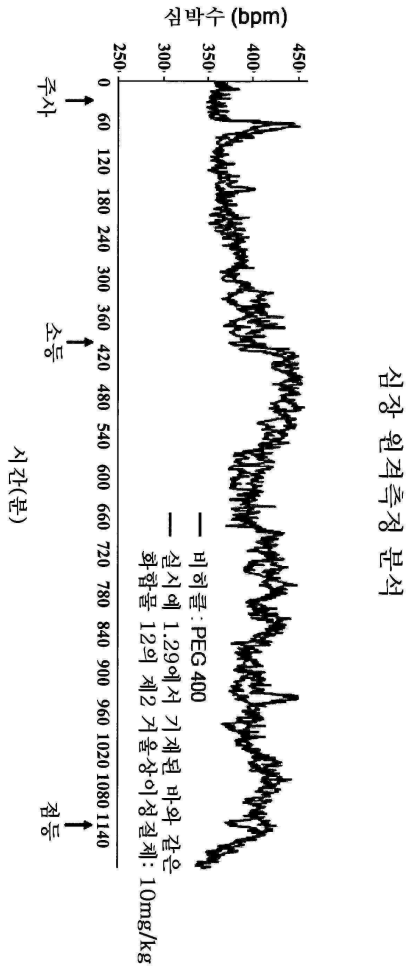
도면9


래트 콜라겐-유도성 관절염 분석
평균 발목 직경(인치)
0.35
0.33
0.31
0.29
0.27
0.25
8
10
12
14
16
18
일
비히클:0.5% 메틸셀룰로스
실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체: 0.3mg/kg
실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체: 1mg/kg
실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체: 3mg/kg

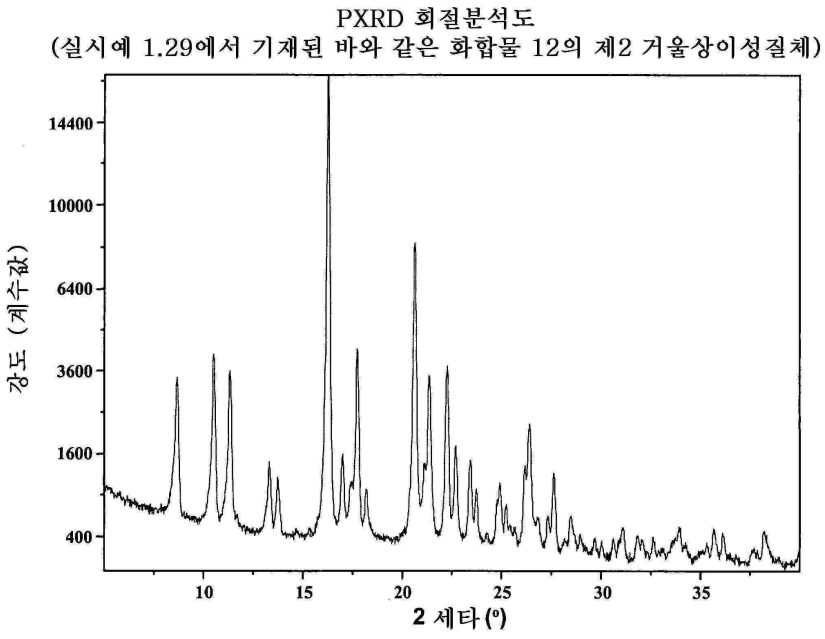
도면10


마우스 자가면역 뇌척수염 분석
% 발병률
100
80
60
40
20
0
10
15
20
25
30
일
비히클:0.5% 메틸셀룰로스
실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체: 0.3mg/kg
실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체: 1mg/kg
실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체: 3mg/kg

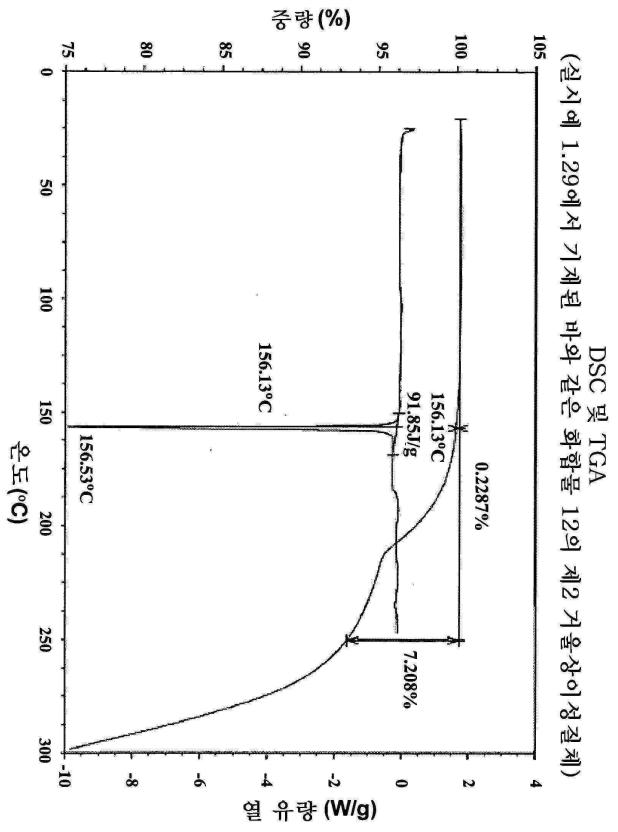
도면11


심박수 (bpm)
250
300
350
400
450
주사
소등
점등
0 60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140
시간(분)
비히클 : PEG 400
실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체: 10mg/kg
심장 원격측정 분석

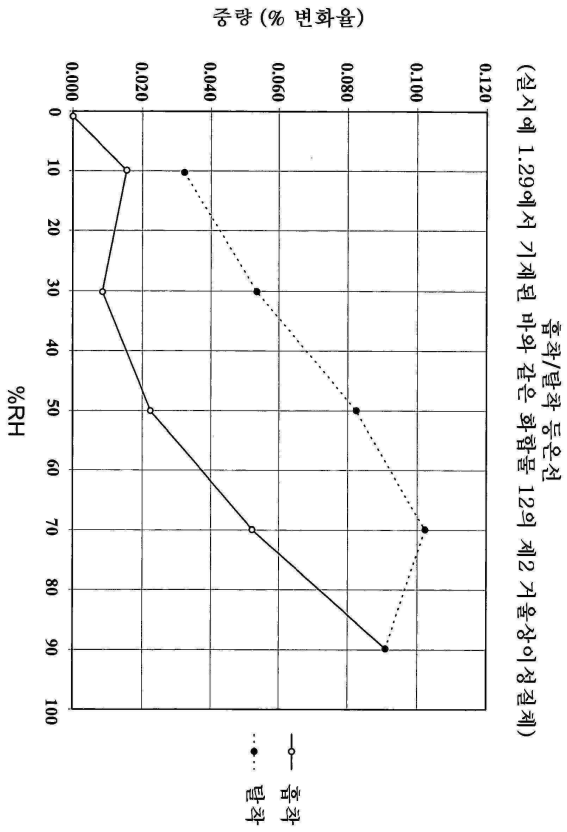
도면12


PXRD 회절분석도
(실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체)
강도 (계수값)
14400
10000
6400
3600
1600
400
10
15
20
25
30
35
2 세타 (°)

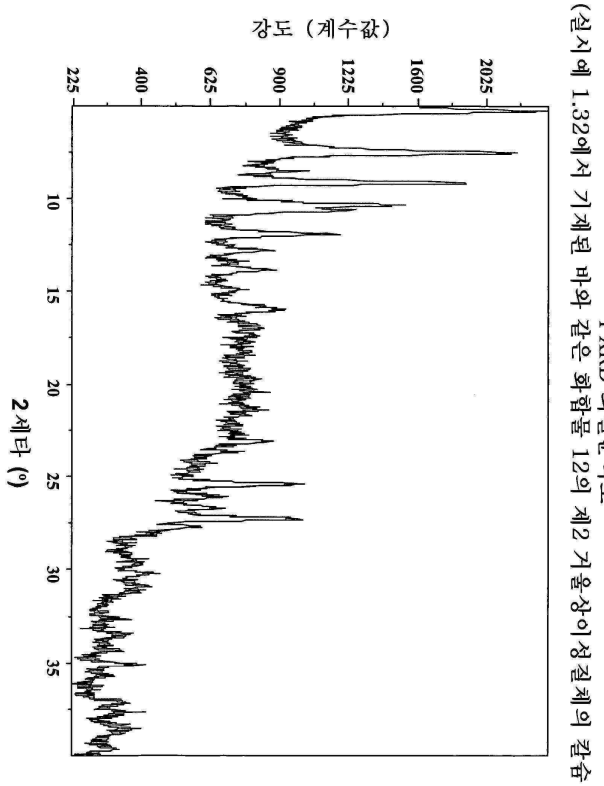
도면13


DSC 및 TGA
(실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체)
중량 (%)
열 유량 (W/g)
온도 (°C)
156.13°C
156.53°C
91.85J/g
156.13°C
0.2287%
7.208%

도면14

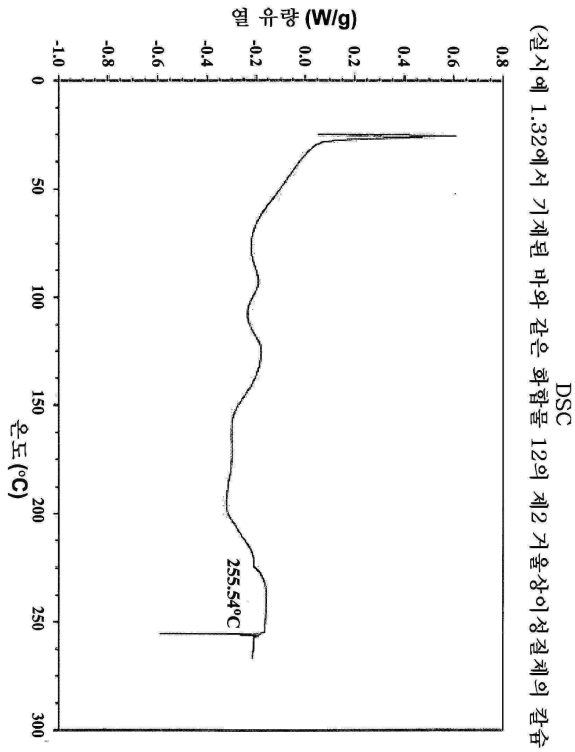

흡착/탈착 등온선
(실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체)
중량 (% 변화율)
0.000
0.020
0.040
0.060
0.080
0.100
0.120
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
%RH
흡착
탈착

도면15



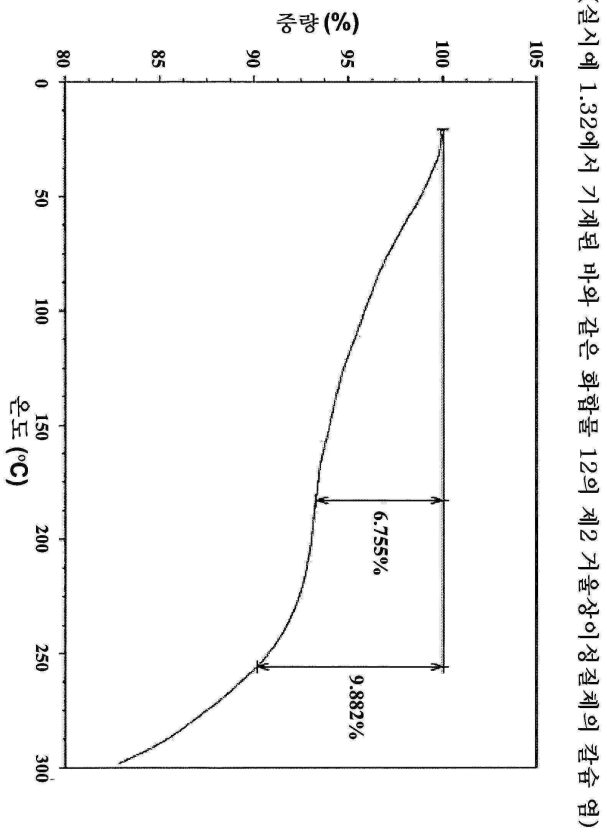
PXRD 회절분석도
(실시예 1.32에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 칼슘 염)

도면16



DSC
(실시예 1.32에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 칼슘 염)

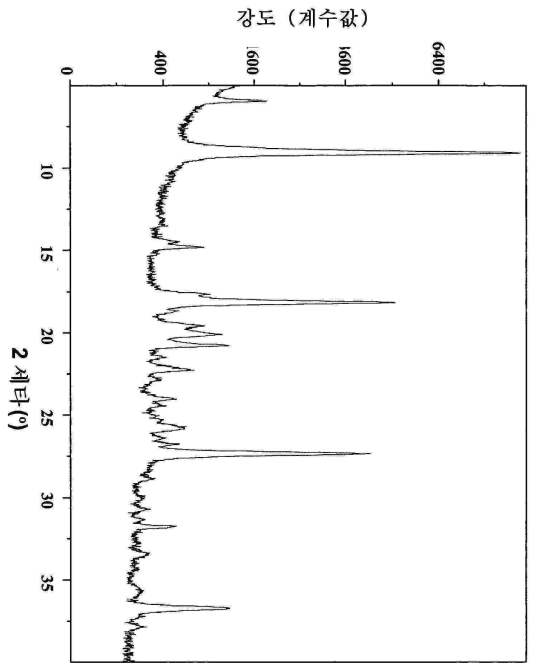
도면17



TGA

(실시예 1.32에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 칼슘 염)

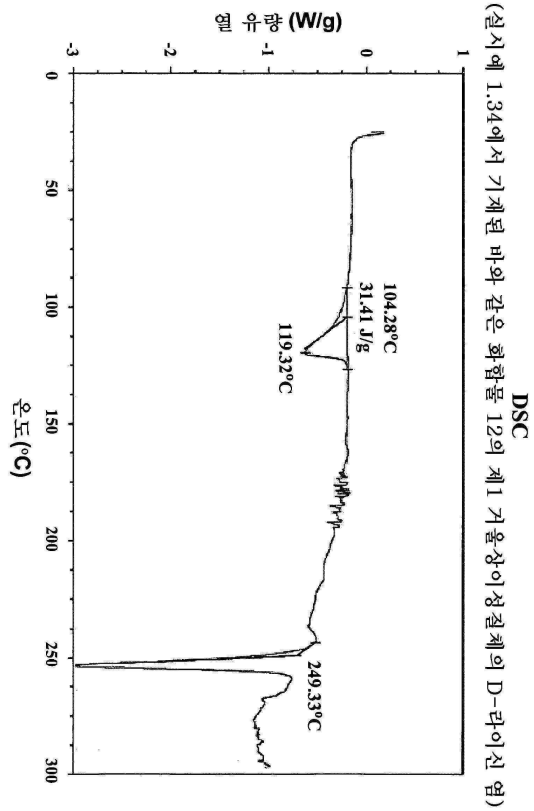
도면18



PXRD 회절분석도

(실시예 1.34에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제1 거울상이성질체의 D-라이신 염)

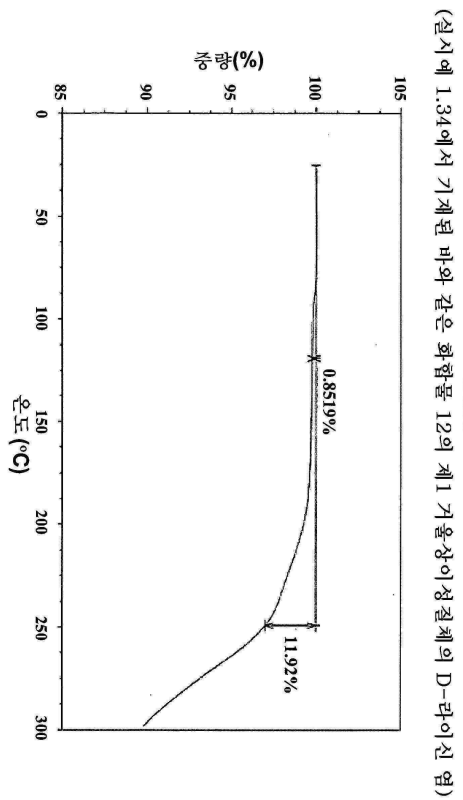
도면19



DSC

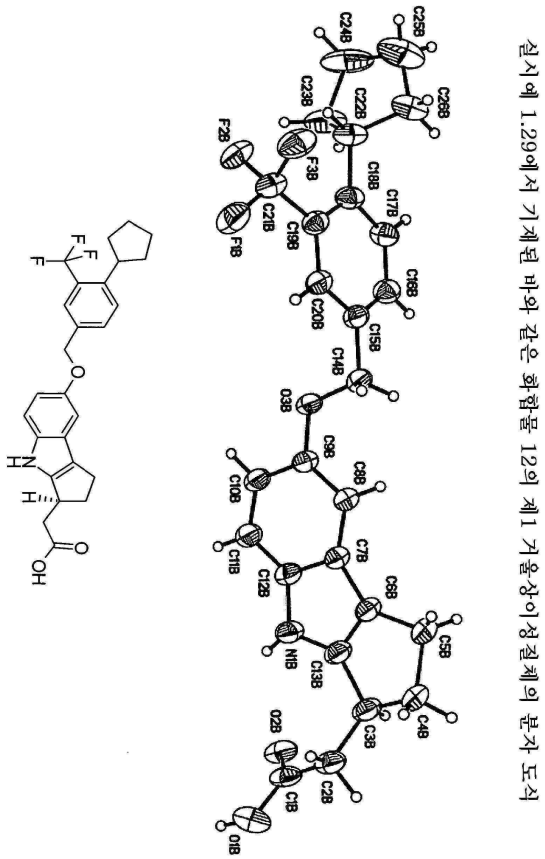
(실시예 1.34에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제1 거울상이성질체의 D-라이신 염)

도면20



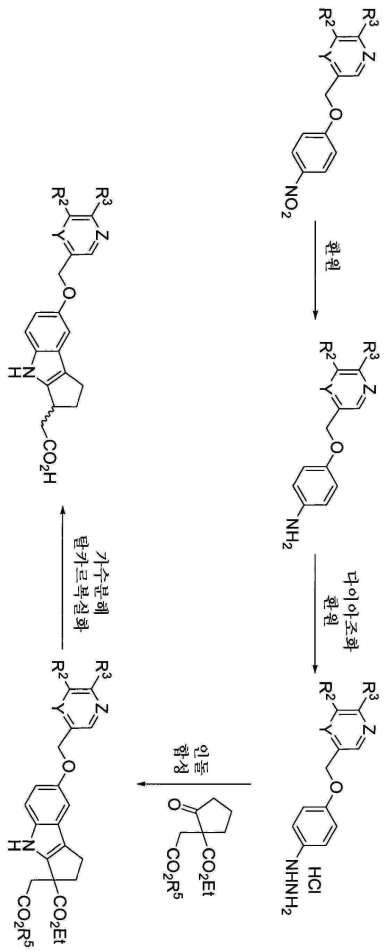
(실시예 1.34에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제1 거울상이성질체의 D-라이신 염)

도면21

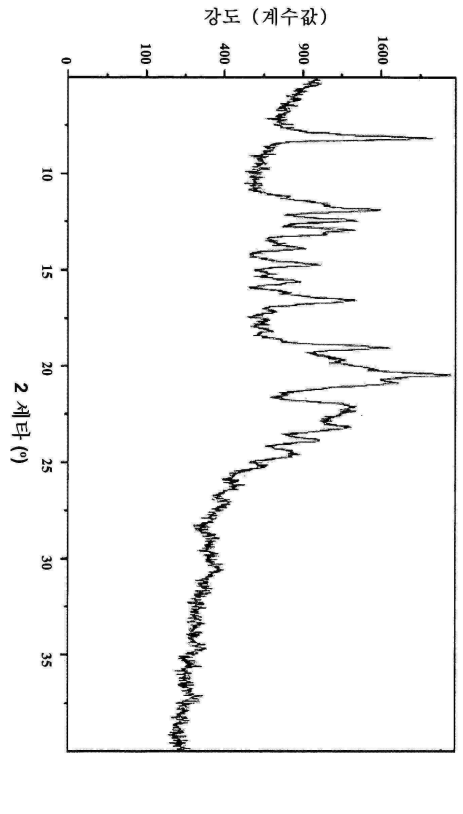


실시예 1.29에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제1 거울상이성질체의 분자 도식

도면22

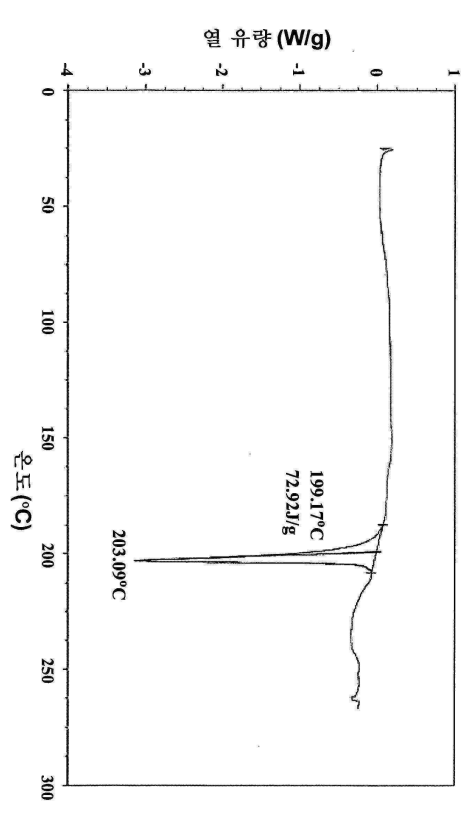


도면23



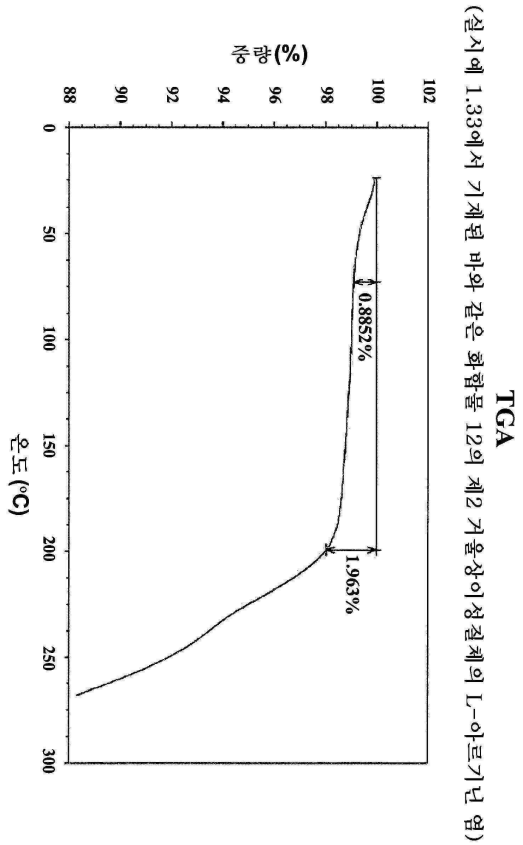
PXRD 회절분석도
(실시예 1.33에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 L-아르기닌 염)

도면24

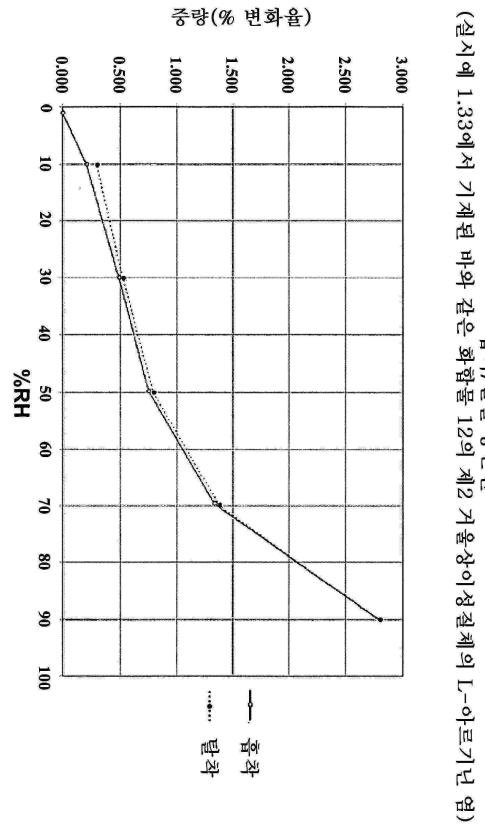


(실시예 1.33에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 L-아르기닌 염)

도면25


TGA
(실시예 1.33에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 L-아르기닌 염)
중량(%)
온도 (°C)
0.8852%
1.963%
102
100
98
96
94
92
90
88
0
50
100
150
200
250
300

도면26



흡착/탈착 등온선

(실시예 1.33에서 기재된 바와 같은 화합물 12의 제2 거울상이성질체의 L-아르기닌 염)