



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년03월17일

(11) 등록번호 10-1374458

(24) 등록일자 2014년03월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 405/12 (2006.01) C07D 235/26 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7007797

(22) 출원일자(국제) 2006년09월27일

심사청구일자 2011년09월15일

(85) 번역문제출일자 2008년03월31일

(65) 공개번호 10-2008-0049090

(43) 공개일자 2008년06월03일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2006/003590

(87) 국제공개번호 WO 2007/036715

국제공개일자 2007년04월05일

(30) 우선권주장

0519950.0 2005년09월30일 영국(GB)

0602040.8 2006년02월01일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

W01996013262 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

글락소 그룹 리미티드

영국 티더블유8 9지에스 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980

(72) 발명자

부드직, 브라이언

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 피.오. 박스 5089 사우스칼리지빌 로드 1250 글락소스미스클라인

쿠퍼, 데이비드, 그웬

영국 씨엠19 5에이더블유 할로우 에섹스 써드 애비뉴 뉴프론티어즈 사이언스 파크 사우스 글락소스미스클라인

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 7 항

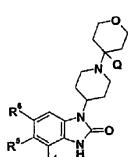
심사관 : 나영민

(54) 발명의 명칭 M1 수용체에서 활성을 갖는 화합물 및 그의 의약적 용도

(57) 요약

본 발명은 M₁ 수용체에서 활성을 갖는 화합물 및 그의 의약적 용도를 제공하며, 화학식 I의 화합물, 및 그의 염 및 용매화물을 제공한다. 상기 화합물은 치료법, 예를 들어 정신병적 장애 및 인지 장애의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

<화학식 I>



식 중, R⁴는 플루오로이고, R⁵는 수소, 할로겐, 시아노, C₁₋₆알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C₁₋₆알콕시로부터 선택되고; R⁶은 할로겐, 시아노, C₁₋₆알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C₃₋₆시클로알킬, C₁₋₆알콕시, 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C₁₋₆알콕시로부터 선택되고; Q는 수소 또는 C₁₋₆알킬이다.

(72) 발명자

포베스, 이안, 톰슨

영국 씨엠19 5에이더블유 할로우 에섹스 써드 애비뉴 뉴프론티어즈 사이언스 파크 사우스 글락소스미스클라인

가르지아, 빈센조

영국 씨엠19 5에이더블유 할로우 에섹스 써드 애비뉴 뉴프론티어즈 사이언스 파크 사우스 글락소스미스클라인

진, 지안

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 피.오. 박스 5089 사우스칼리지빌 로드 1250 글락소스미스클라인

시, 동추안

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 피.오. 박스 5089 사우스칼리지빌 로드 1250 글락소스미스클라인

스미스, 폴, 월리암

영국 씨엠19 5에이더블유 할로우 에섹스 써드 애비뉴 뉴프론티어즈 사이언스 파크 사우스 글락소스미스클라인

워커, 그라함

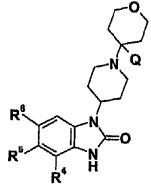
영국 씨엠19 5에이더블유 할로우 에섹스 써드 애비뉴 뉴프론티어즈 사이언스 파크 사우스 글락소스미스클라인

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물.

<화학식 I>



식 중,

R^4 는 플루오로이고;

R^5 는 수소, 할로겐, 시아노, C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;

R^6 은 할로겐, 시아노, C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;

Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^5 가 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, C_{1-4} 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^6 이 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필, 메톡시, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, Q가 수소 및 메틸로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온,

6-클로로-4-플루오로-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온,

4-플루오로-6-메톡시-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온,

4,5-디플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온,

6-시클로프로필-4-플루오로-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온,

4,5-디플루오로-6-메틸-1-[1-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온, 및

이들의 염 및 용매화물

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

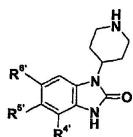
청구항 6

제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 정신병적 장애 또는 인지 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 7

- 하기 화학식 II의 화합물을 환원성 알킬화 조건하에 하기 화학식 III의 화합물과 커플링시키는 단계를 포함하는 방법 (A1);

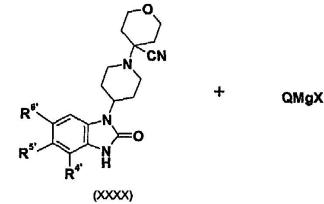
<화학식 II>



<화학식 III>

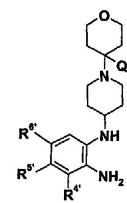


- 화학식 II의 화합물을 시아니드 공급원의 존재하에 화학식 III의 화합물과 반응시켜, 그리니르 (Grignard) 반응 조건하에 알킬 그리니르 시약 QMgX와 반응하여 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있는 하기 시아노 중간체 (XXXX)를 형성하는 단계를 포함하는 방법 (A2);



- 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 커플링시키는 단계를 포함하는 방법 (B);

<화학식 IV>

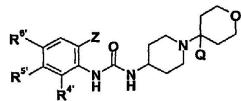


<화학식 V>



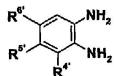
- 하기 화학식 VI의 화합물을 팔라듐 또는 구리 촉매 (VII)로 처리하여 분자내 고리화를 수행하는 단계를 포함하는 방법 (C);

<화학식 VI>

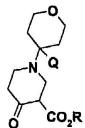


- 하기 화학식 VIII의 화합물을 불활성 용매 중에서 가열하여 하기 화학식 IX의 화합물과 커플링시킨 후에, 피페리딘 이중 결합을 환원시키는 단계를 포함하는 방법 (D);

<화학식 VIII>

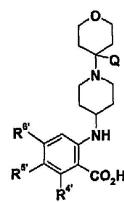


<화학식 IX>



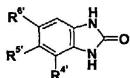
- 하기 화학식 X의 화합물을 시약/시약들의 조합물과 반응시켜 화학식 X의 화합물의 커티우스 전위 (Curtius rearrangement)를 수행한 후에, 분자내 고리화를 수행하는 단계를 포함하는 방법 (E); 및

<화학식 X>

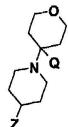


- 하기 화학식 XI의 화합물을 알킬화 또는 미츠노부 (Mitsunobu) 반응 조건하에 하기 화학식 XII의 화합물과 커플링시키는 단계를 포함하는 방법 (F)

<화학식 XI>



<화학식 XII>



(상기 식들 중, $R^{4'}$ 는 제1항에 정의된 R^4 기이고; $R^{5'}$ 는 제1항에 정의된 R^5 기이고; $R^{6'}$ 은 제1항에 정의된 R^6 기이고; Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고; X 및 Y는 모두 이탈기를 나타내고; Z는 화학식 VI에서는 이탈기이고, 화학식 XII에서는 히드록시 또는 이탈기이고; R은 C_{1-5} 알킬기임)

로부터 선택되는, 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물의 제조 방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 신규 화합물, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 특히 항정신병제로서 그의 치료적 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

무스카린성 아세틸콜린 수용체는 중추 및 말초 신경계 모두에서 신경전달물질 아세틸콜린의 작용을 매개하는 G 단백질 커플링된 수용체 거대군의 구성원이다. M_1 에서 M_5 까지의 5가지 무스카린성 수용체 아형이 클로닝되었다. 무스카린성 M_1 수용체는 주변부, 예를 들어 외분비선에서도 발현되기는 하지만, 주로 대뇌 피질 및 해마에서 발현된다.

[0003]

중추 신경계에서의 무스카린성 수용체, 특히 M_1 은 보다 높은 인지 처리과정을 매개하는데 중요한 역할을 한다. 인지 장애와 관련된 질환, 예컨대 알츠하이머 질환 (Alzheimer's disease)은 전뇌 기저부에서의 콜린성 뉴런의 손실을 수반한다. 또한, 동물 모델에서, 중추 콜린성 경로의 차단 또는 병변은 심한 인지 결핍을 초래한다.

[0004]

콜린성 대체 요법은 내재적 아세틸콜린의 분해를 막기 위해 주로 아세틸콜린에스테라제 억제제의 사용에 기반하여 왔다. 이들 화합물은 임상에서 중후성 인지 저하에 대한 효능이 밝혀졌으나, 신경증적 (disturbed) 위장관 운동 및 구토를 비롯한 말초 무스카린성 수용체의 자극으로부터 유발되는 부작용을 일으킨다.

[0005]

정신분열증의 도파민 가설은 과도한 도파민성 자극이 질환의 양성 징후를 유발하고, 따라서 도파민 수용체 길항제가 정신병적 징후를 감소시키는데 유용하다는 것을 시사한다. 그러나, 통상적인 도파민 수용체 길항제는 떨림 및 지연 운동이상증을 비롯한 환자에서의 추체외로 (extrapyramidal) 부작용 (EPS)을 유발할 수 있다.

[0006]

M_1 수용체 효능제는 인지 저하의 중후성 치료에 대해 추구하여 왔다. 보다 최근에는, 수많은 그룹들이 무스카린성 수용체 효능제가 다양한 임상전 패러다임에서 비전형적 항정신병적-유사 프로파일을 나타낸다는 것을 밝혀냈다. 무스카린성 효능제, 크사노멜린은 래트에서의 암페타민 유도 이동, 마우스에서의 아포모르핀 유도 등반, 한쪽 6-OH-DA 손상된 래트에서의 도파민 효능제 유도 회전, 및 원숭이에서의 암페타민-유도 운동 불안 (EPS 책임 없이)을 비롯한 수많은 도파민 유도 행동을 역전시킨다. 이는 또한 A10을 억제하지만, A9, 도파민 세포 고정 및 조건화 회피를 억제하지 못한다는 것이 밝혀졌고, 전전두엽 피질 및 측위 신경핵 (nucleus accumbens)에

서 c-포스 (c-fos) 발현을 유도하지만, 래트에서의 줄무늬체에서는 유도하지 못한다. 이들 데이터는 모두 비전형적 항정신병적-유사 프로파일을 시사한다.

[0007] 크사노멜린은 또한 정신병적 징후, 예컨대 알츠하이머 환자에서의 의심, 환각 및 망상을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 화합물의 상대적으로 비-선택적인 성질이 용량-제한 말초 콜린성 부작용을 일으킨다.

[0008] 선택적 M_1 수용체 효능제는 정신병적 장애, 예컨대 정신분열증, 분열 정동형 (schizo-affective) 장애, 정신분열형 질환, 정신병적 우울증, 조증, 급성 조증, 편집증 및 망상 장애, 및 기억 장애, 예컨대 알츠하이머 질환를 비롯한 인지 장애의 양성 및 인지 징후를, 주로 M_2 및 M_3 수용체를 통해 매개되는 말초 콜린성 부작용 없이 완화시키는 잠재적 유용성을 갖는다.

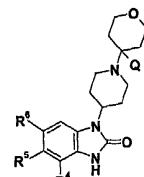
[0009] M_1 수용체 효능제는 또한 여타 전형적 및 비전형적 항정신병제, 및 여타 활성제, 예컨대 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제와의 조합에 적합하며, 정신병적 장애의 개선된 치료를 제공할 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0010] 본 발명자들은 정신병적 장애의 치료에 유용한 일군의 신규 화합물을 본원에서 발견하였다.

[0011] 이에 따라, 제1 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다.

화학식 I



[0012]

[0013] 식 중,

[0014] R^4 는 플루오로이고;

[0015] R^5 는 수소, 할로겐, 시아노, C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;

[0016] R^6 은 할로겐, 시아노, C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;

[0017] Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0018] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 명시된 수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 쇄를 나타낸다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬은 1개 이상 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬을 의미한다. C_{1-3} 알킬은 1개 이상 3개 이하의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬을 의미한다. 본원에 사용된 "알킬"의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, 이소부틸, 이소프로필, t-부틸 및 1,1-디메틸프로필이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0019] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 명시된 수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 알콕시기를 나타낸다. 예를 들어, C_{1-6} 알콕시는 1개 이상 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 알콕시기를 의미한다. 본원에 사용된 "알콕시"의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로포시, 프로프-2-옥시, 부톡시, 부트-2-옥시, 2-메틸프로프-1-옥시, 2-메틸프로프-2-옥시, 펜톡시 또는 헥실옥시가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0020] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 명시된 수의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 탄화수소 고리를 나타낸다. 예를 들어, C_{3-6} 시클로알킬은 3개 이상 6개 이하의 고리 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 고리를 의미한다. 본

원에 사용된 "시클로알킬"의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0021] 본원에 사용된 용어 "할로겐" (또는 약어 형태 "할로")은 원소 불소 ("플루오로"로 약칭될 수 있음), 염소 ("클로로"로 약칭될 수 있음), 브롬 ("브로모"로 약칭될 수 있음) 및 요오드 ("요오도"로 약칭될 수 있음)를 나타낸다. 할로겐의 예로는 불소, 염소 및 브롬이 있다.

[0022] 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 용질 (본 발명에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염) 및 용매에 의해 형성된 가변성 화학량론적 복합체를 나타낸다. 본 발명의 목적을 위한 상기 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 적합한 용매의 예로는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산이 있다. 사용된 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물로 지칭될 수 있다.

[0023] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 달리 나타내지 않는다면 허용되는 치환의 다중도로, 명명된 치환체 또는 치환체들로의 치환을 나타낸다. 예를 들어, 기재된 치환된 기 상에 1, 2, 3 또는 4개의 치환체들이 존재할 수 있다. 예를 들어, R^6 이 C_{1-6} 알킬기인 경우, 이는 1, 2, 3 또는 4개의 플루오로 기로 치환될 수 있고; R^6 이 C_{1-6} 알콕시기인 경우, 이는 1, 2, 3 또는 4개의 플루오로 기로 치환될 수 있다. 예를 들어, R^6 은 3개의 플루오로 기로 치환된 C_{1-6} 알킬기일 수 있고; R^6 은 3개의 플루오로 기로 치환된 C_{1-6} 알콕시기일 수 있다.

[0024] 한 실시양태에서, R^5 는 수소, 할로겐, 시아노, C_{1-6} 알킬, 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.

[0025] 한 실시양태에서, R^5 는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, C_{1-4} 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된다.

[0026] 한 실시양태에서, R^5 는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, C_{1-4} 알킬, 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 치환된 C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된다.

[0027] 한 실시양태에서, R^5 는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0028] 한 실시양태에서, R^5 는 수소 또는 플루오로이다.

[0029] 한 실시양태에서, R^6 은 할로겐, 시아노, C_{1-6} 알킬, 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.

[0030] 본 발명의 한 실시양태에서, R^6 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.

[0031] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^6 은 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고, 예를 들어 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸이다.

[0032] 본 발명의 추가의 실시양태에서, R^6 은 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된다.

[0033] 한 실시양태에서, R^6 은 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필, 메톡시, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0034] 다른 실시양태에서, R^6 은 클로로, 플루오로, 메틸, 시클로프로필, 메톡시, 트리플루오로메톡시 또는 트리플루오

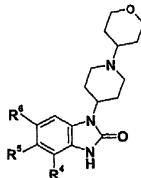
로메틸이다.

[0035] 한 실시양태에서, R^6 은 메틸, 플루오로, 클로로, 메톡시 및 시클로프로필로부터 선택된다.

[0036] 본 발명의 한 실시양태에서, Q는 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다. 추가의 실시양태에서, Q는 수소, 메틸, 에틸 및 프로필로부터 선택된다. 한 실시양태에서, Q는 수소 또는 메틸이다. 한 실시양태에서, Q는 수소이다.

[0037] 본 발명의 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

화학식 Ia



[0038]

식 중,

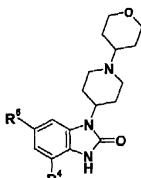
[0040] R^4 는 플루오로이고;

[0041] R^5 는 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;

[0042] R^6 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.

[0043] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

화학식 Ib



[0044]

식 중,

[0046] R^4 는 플루오로이고;

[0047] R^5 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.

[0048]

화학식 I에 대한 모든 특징 및 실시양태는 준용하여 화학식 Ia 및 Ib의 화합물에 적용된다. 이하, 화학식 I의 화합물에 대한 모든 언급은 화학식 Ia 및 Ib의 화합물을 포함한다.

[0049]

의약에 사용되기 위해 화학식 I의 염은 제약상 허용되어야만 한다는 것을 알 것이다. 적합한 염은 당업자에게 명백할 것이며, 예를 들어 산 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 테트라알킬암모늄 염 등; 또는 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 또는 술팜 인산, 및 유기산, 예를 들어 숙신산, 말레산, 말산, 만델산, 아세트산, 이세티온산, 푸마르산, 글루탐산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 벤조산, 락토비온산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산 또는 나프탈렌술폰산과 형성된 1- 또는 2-염기성 염이 있다. 추가의 염의 예로는 트리플루오로아세테이트 염 및 포르메이트 염이 있다. 여타 제약상 허용되지 않는 염, 예를 들어 옥살레이트는, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 단리에 사용될 수 있고, 본 발명의 범주내에 포함된다.

- [0050] 본 발명의 몇몇 화합물들은 용매, 예컨대 수성 및 유기 용매로부터 결정화 또는 재결정화될 수 있다. 상기 경우에서, 용매화물이 형성될 수 있다. 본 발명은, 수화물, 및 예컨대 동결건조와 같은 방법에 의해 제조될 수 있는 가변량의 물을 함유하는 화합물을 비롯한 화학량론적인 용매화물을 본 발명의 범주내에 포함한다.
- [0051] 화학식 I의 특정 화합물은 1 당량 미만 (예를 들어, 0.5 당량의 2염기 산) 또는 1 당량 이상의 산과의 산 부가 염을 형성할 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 그의 화학량론적인 및 비-화학량론적인 형태를 본 발명의 범주내에 포함한다.
- [0052] 화학식 I의 특정 화합물은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다 (예를 들어, 이들은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있음). 개별 입체이성질체 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주내에 포함된다. 본 발명은 또한 화학식 I로 나타낸 화합물의 개별 이성질체를 하나 이상의 키랄 중심이 반전된 그의 이성질체들과의 혼합물로서 포함한다. 마찬가지로, 화학식 I의 화합물은 식에 나타낸 것 이외의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 이들 또한 본 발명의 범주내에 포함된다는 것을 이해해야 한다.
- [0053] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 제약상 허용되는 유도체를 본 발명의 범주내에 포함한다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 유도체"는, 투여시에 수용자에게 화학식 I의 화합물, 또는 그의 활성 대사물질 또는 잔류물을 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 화학식 I의 화합물의 임의의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물, 예를 들어 에스테르를 의미한다. 상기 유도체는 과도한 실험 없이 당업자가 이해할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 문헌 [Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice]의 교시 내용을 참조하고, 상기 유도체를 교시하는 내용에 대해 이 문헌을 본원에 참고 문헌으로 포함한다.
- [0054] 최종 탈보호 단계 전에 제조될 수 있는 화학식 I의 화합물의 특정 보호된 유도체는 그 자체로 약리학적 활성을 가지지 못할 수 있으나, 특정 경우에, 경구 또는 비경구로 투여되고, 이어서 체내에서 대사되어 약리학상 활성인 본 발명의 화합물을 형성할 수 있다는 것을 당업자는 알 것이다. 이에 따라, 상기 유도체는 "전구약물"로 기재될 수 있다. 추가로, 본 발명의 특정 화합물은 본 발명의 여타 화합물의 전구약물로서 작용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 보호된 유도체 및 전구약물은 본 발명의 범주내에 포함된다. 본 발명의 화합물에 대한 적합한 보호기의 예는 문헌 [Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499-538; Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306-316; and "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1] (이 문헌의 개시 내용은 본원에 참고 문헌으로 포함됨)에 기재되어 있다. 추가로, 예를 들어 문헌 [H. Bundgaard, "Design of Prodrugs"] (이 문헌의 개시 내용은 본원에 참고 문헌으로 포함됨)에 기재된 바와 같이 "전구-잔기"로서 당업자에게 공지된 특정 잔기들은, 관능기들이 본 발명의 화합물 내에 존재하는 경우 적절한 관능기 상에 위치할 수 있다는 것을 당업자는 알 것이다. 본 발명의 화합물에 대한 적합한 전구약물로는 에스테르, 카르보네이트 에스테르, 헤미-에스테르, 포스페이트 에스테르, 니트로 에스테르, 술페이트 에스테르, 술폭시드, 아미드, 카르바메이트, 아조-화합물, 포스파미드, 글리코시드, 에테르, 아세탈 및 케탈이 있다.
- [0055] 본 발명에 따른 특정 화합물로는 실시예 섹션에 구체적으로 예시된 것들, 및 하기에 명명된 것들 (이에 제한되지 않음), 즉
- [0056] 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- [0057] 6-클로로-4-플루오로-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- [0058] 4-플루오로-6-메톡시-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- [0059] 4,5-디플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- [0060] 6-시클로프로필-4-플루오로-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- [0061] 4,5-디플루오로-6-메틸-1-[1-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온; 및
- [0062] 이들의 염 및 용매화물, 예를 들어 임의의 상기 화합물의 히드로클로라이드 염, 트리플루오로아세테이트 염 또는 포르메이트 염이 있다.
- [0063] 본 발명의 염의 특정 예로는
- [0064] 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드

로클로라이드;

- [0065] 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 모노시트레이트;

[0066] 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 메탄술포네이트;

[0067] 6-클로로-4-플루오로-1-[1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드;

[0068] 4-플루오로-6-메톡시-1-[1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드;

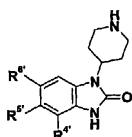
[0069] 4,5-디플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드;

[0070] 6-시클로프로필-4-플루오로-1-[1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드; 및

[0071] 4,5-디플루오로-6-메틸-1-[1-(4-메틸테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드가 있다.

[0072] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II를 하기 화학식 III과 커플링시키는 단계를 포함하는, Q가 H인 화학식 I의 화합물의 일반적인 제조 방법 (A1)을 제공한다.

화학식 II



- [0073]

화학식 III



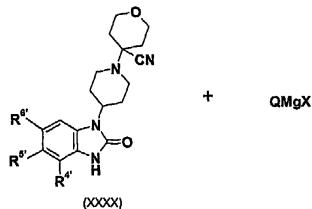
- [0074]

식 중,

- [0076] R^4' 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, R^5' 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, R^6' 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이다.

[0077] 반응은 환원성 알킬화에 적합한 조건하에 수행한다. 환원성 알킬화 반응은 디클로로에탄 중 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 사용하여, 임의로 트리에틸아민의 존재하에, 그리고 임의로 티탄 테트라이소프로포시드의 존재하에 통상적으로 수행한다. 별법으로, 나트륨 시아노보로하이드라이드가 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중에서 환원 시약으로서 사용될 수 있거나, 또는 환원성 알킬화가 팔라듐 촉매를 사용하여 촉매적 수소화 조건하에 수행될 수 있다. 추가의 변화에서, 화합물 II 및 III은 탈수 조건, 예를 들어 분자체 또는 황산마그네슘 하에 축합될 수 있고, 생성된 이민 또는 엔아민은, 예를 들어 나트륨 보로하이드라이드를 사용하거나, 또는 촉매적 수소화에 의해 환원될 수 있다.

[0078] Q가 C_{1-6} 알킬일 경우, 일반적인 방법 (A1)의 변형법이 요구된다. 따라서, 일반적인 방법 (A2)에서, 화학식 II의 화합물은 시아니드의 공급원, 예를 들어 시안화칼륨 또는 아세톤 시아노히드린의 존재하에 화학식 III의 화합물과 반응시켜, 알킬 그리냑 (Grignard) 시약 $QMgX$ 와 반응하여 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있는 하기 시아노 중간체 (XXXX)를 형성할 수 있다.



[0079]

식 중,

[0080]

$R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 는 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, X는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

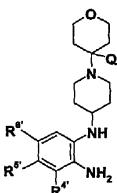
[0082]

반응은 문헌 [Arch Pharm (Weinheim), 1987, 320 (4), 348-361]에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 수행한다. 피페리딘 및 케톤 성분을 pH 3에서 물 중에서 시안화칼륨으로 처리하거나, 또는 승온에서 디메틸아세트아미드 중에서 아세톤 시아노히드린과 반응시켜 부가생성물 (XXXX)을 형성한다. 부가생성물 (XXXX)을 에테르 또는 테트라히드로푸란 중에서 알킬 그리냐르 시약 QMgX와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 얻는다.

[0083]

추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 커플링시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 일반적인 제조 방법 (B)를 제공한다.

화학식 IV



[0084]

화학식 V



[0085]

식 중, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 는 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, X 및 Y는 모두 이탈기를 나타낸다. X 및 Y는 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 예로는 Cl, PhO, EtO, 이미다졸이 있다. X 및 Y가 모두 Cl, 즉 포스젠인 경우, 상기 시약은 동일계에서, 예를 들어 디포스젠 또는 트리포스젠으로부터 생성될 수 있다.

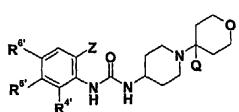
[0087]

상기 반응은, 임의로 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 탄산칼륨의 존재하에, 그리고 임의로 가열하면서, 표준 방법론을 사용하여, 예를 들어 디아민 (IV)을 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄 또는 톨루엔 또는 디메틸포름아미드 중에서 시약 (V)과 반응시켜 수행한다.

[0088]

추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI의 화합물을 팔라듐 또는 구리 촉매 (VII)로 처리하여 분자내 고리화를 수행하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 일반적인 제조 방법 (C)를 제공한다.

화학식 VI



[0089]

식 중, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될

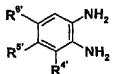
[0090]

수 있는 기이고, $R^{6'}$ 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, Z는 이탈기, 예컨대 브로모, 요오도, 클로로 또는 트리플레이트이다.

[0091] 고리화 반응은 문헌 [JACS, 2003, 125, 6653], 문헌 [Tet. Lett., 2004, 45, 8535] 또는 문헌 [JACS, 2002, 124, 7421]에 기재된 바와 같이 다양한 팔라듐 또는 구리 시약을 사용하여 수행될 수 있다.

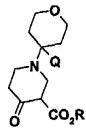
[0092] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VIII의 화합물을 하기 화학식 IX의 화합물과 커플링시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 일반적인 제조 방법 (D)를 제공한다.

화학식 VIII



[0093]

화학식 IX



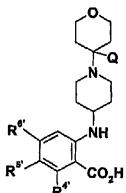
[0094]

식 중, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, R은 C_{1-5} 알킬기이다.

[0096] 상기 축합 및 고리화 반응은 유사 방법에 대한 문헌 (US 3161645)에 기재된 것과 유사한 반응 조건 (예를 들어, 불활성 용매, 예컨대 크실렌 중에서의 가열) 하에 수행되고, 이후에, 예를 들어 팔라듐 또는 라니 니켈을 통한 촉매적 수소화를 사용하여 피페리딘 2중 결합을 환원시킬 수 있다.

[0097] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 X의 화합물을 디페닐포스포릴 아지드 또는 여타 시약/시약들의 조합물과 반응시켜 화합물 X의 커티우스 전위 (Curtius rearrangement)를 수행하고, 이후에 분자내 고리화를 수행하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 일반적인 제조 방법 (E)를 제공한다.

화학식 X



[0098]

[0099] 식 중, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

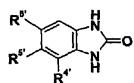
[0100]

커티우스 전위는, 임의로 가열하면서, 불활성 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 두 반응물들을 혼합함으로써 통상적으로 수행한다.

[0101]

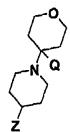
추가의 축면에서, 본 발명은 하기 화학식 XI의 화합물을 하기 화학식 XII의 화합물과 커플링시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 일반적인 제조 방법 (F)를 제공한다.

화학식 XI



[0102]

화학식 XII



[0103]

식 중, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, Z는 히드록시 또는 이탈기, 예컨대 클로로, 브로모 또는 요오도, 또는 알킬/아릴 술포네이트이다.

[0104]

알킬화 반응 ($Z =$ 이탈기)은 전형적 알킬화 또는 미츠노부 (Mitsunobu) 반응 ($Z = OH$) 조건하에 수행될 수 있다. 전형적 알킬화 조건을 사용하여, 벤즈이미다졸론 중간체 (XI)는 불활성 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 중에서 염기, 예컨대 수소화나트륨을 사용하여 탈양성성자화되고, 이후에 임의로 가열하면서, 알킬화 시약 (XII)으로 처리될 수 있다. Z가 OH인 (XII)와의 미츠노부 반응은 표준 조건, 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란 중에 트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카르복실레이트를 사용하여, 실온에서 수행될 수 있다.

[0105]

$R^{6'}$ 에서 R^6 으로의 전환, 또는 R^6 의 상호전환은 하기에 나타낸 바와 같이 수행될 수 있다.

[0106]

예를 들어, $R^{6'}$ 이 할로겐인 경우, 이는 각각 알콜, 또는 메틸 플루오로술포닐(디플루오로)아세테이트를 사용하여, 구리 촉매 반응에 의해 알콕시 또는 트리플루오로메틸기로 전환될 수 있다. 또한, 이는 유기금속 시약, 예를 들어 알킬스탄난을 사용하여 알킬기로 전환될 수 있다.

[0107]

다른 예로서, R^6 이 히드록시인 경우, 이는 알킬 할라이드 또는 술포네이트와의 반응에 의해 알콕시로 전환되거나, 또는 크산탄으로 전환된 후에 플루오라이드 이온의 존재하에 산화되어 트리플루오로메톡시로 전환될 수 있다.

[0108]

추가의 예로서, R^6 이 메틸인 경우, 이는 염소화 또는 브롬화에 이어, 도입된 할로겐이 플루오라이드로 대체되어 트리플루오로메틸로 전환될 수 있다.

[0109]

R^6 에서 R^5 로의 전환, 또는 R^5 의 상호전환은 R^6 에서 R^6 으로의 전환, 또는 R^6 의 상호전환에 대해 나타낸 것과 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

[0110]

R^4 에서 R^4 로의 전환은 다양한 방법, 예를 들어 할라이드기를 플루오라이드로 대체시키거나, 또는 유기금속 유도체를 친전자성 불소의 공급원, 예컨대 N-플루오로벤젠술폰이미드로 플루오르화시키거나, 또는 디아조늄 테트라플루오로보레이트를 분해시킴으로써 수행될 수 있다.

[0111]

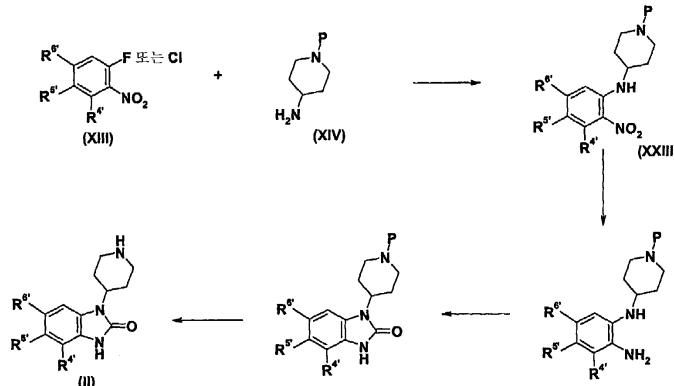
화학식 II의 화합물은 일반적으로 문헌에 공지되어 있거나, 또는 다양한 방법, 예를 들어 하기와 같은 방법들에 의해 제조될 수 있다:

[0112]

(a) 오르토-플루오로 또는 오르토-클로로 니트로벤젠 중간체 (XIII)를 아민 (XIV)으로 대체시켜 (XXIII)를 얻은 후에, 표준 문헌 조건을 사용하여 니트로기를 환원시키고, 포스겐 또는 포스겐 등가물을 사용하여 고리화시키고, 피페리딘 질소를 탈보호시키는 방법 (하기 반응식 1) (하기 식 중, R^4 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, P는 질소 보호기, 예를 들어 Boc, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 에톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐을 나타냄). 화학식 XIII의 화합물은 시판중이거나, 또는 표준 방법론에 의해

제조될 수 있다. P가 Boc인 화학식 XIV의 화합물은 시판중이다.

반응식 1

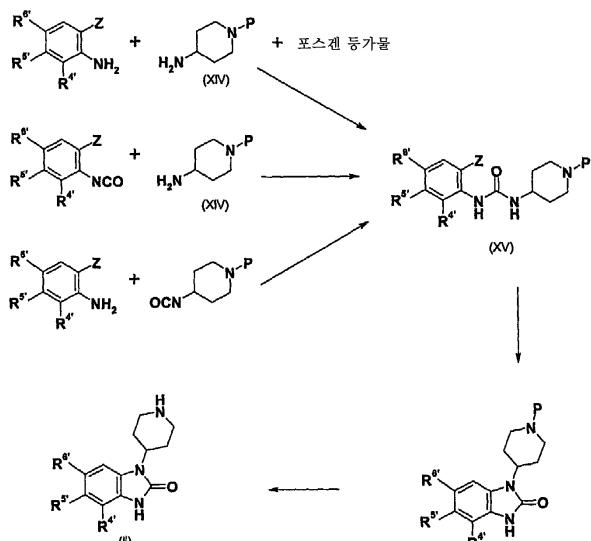


[0114]

[0115]

(b) 중간체 (XV)를 금속 촉매 고리화시킨 후에, 피페리딘 질소를 탈보호시키는 방법. 부흐발트 (Buchwald) 고리화에 대한 반응 조건은 방법 C에 요약되어 있다. 우레아 (XV)는 하기 반응식 2에 도시된 바와 같이 우레아 형성에 대한 임의의 전형적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이 과정에 대한 출발 물질은 시판중이거나, 표준 방법론을 사용하여 제조될 수 있다. (하기 식 중, R^4 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, R^5 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, R^6 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, P는 질소 보호기, 예를 들어 Boc, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질옥시카르보닐을 나타내고, Z는 이탈기, 예컨대 브로모, 요오도, 클로로 또는 트리플레이트를 나타냄)

반응식 2

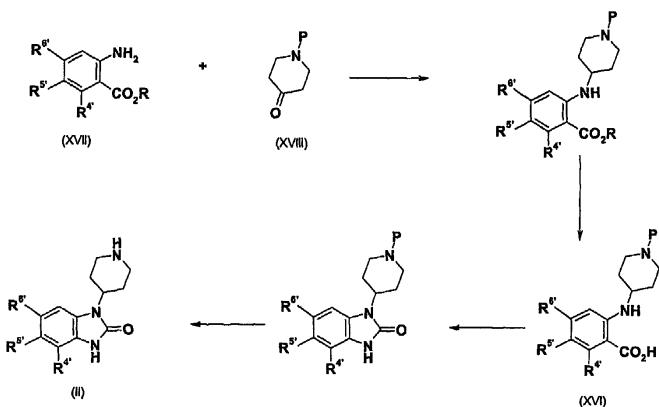


[0116]

[0117]

(c) 중간체 (XVI)를 커티우스 전위시킨 후에, 분자내 고리화시키고, 피페리딘 질소를 탈보호시키는 방법 (하기 반응식 3). 안트라닐산 또는 에스테르 출발 물질 (XVII)은 시판중이거나, 또는 표준 방법론에 의해 제조될 수 있다. 피페리돈 출발 물질 ($R = Boc$ 또는 벤질)은 시판중이다. 커티우스 전위는 방법 E 하에 기재된 조건을 사용하여 수행될 수 있다. (하기 식 중, R^4 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, R^5 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, R^6 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, P는 질소 보호기, 예를 들어 Boc, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질옥시카르보닐을 나타내고, R은 H 또는 C_{1-5} 알킬기, 예를 들어 메틸 또는 에틸을 나타냄)

반응식 3

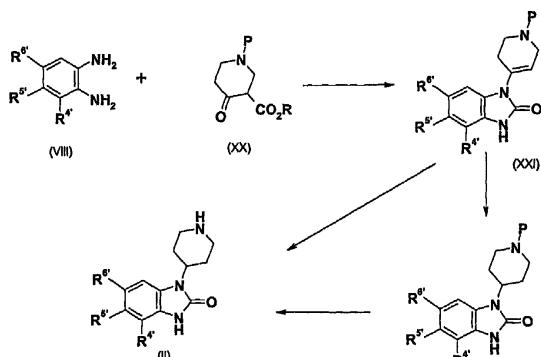


[0118]

[0119]

(d) 오르토페닐렌디아민 (VIII)을 승온에서 불활성 용매 중에서 가열하여 3-알콕시카르보닐-4-피페리돈 (XX)과 축합시켜 테트라하이드로피페리딘 중간체 (XXI)를 얻는 방법 (하기 반응식 4). 이중 결합의 수소화 및 피페리돈 질소의 탈보호는 보호기 P의 정확한 성질에 따라 개별적으로 또는 동시에 수행하여, 원하는 생성물 (II)를 얻을 수 있다. 화학식 VIII의 화합물은 시판중이거나, 또는 표준 방법론에 의해 제조될 수 있다. 화학식 XX의 화합물은 시판중이거나, 또는 표준 방법론에 의해 제조될 수 있다. (하기 식 중, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 는 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, P는 질소 보호기, 예를 들어 Boc, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질 옥시카르보닐이고, R은 C_{1-5} 알킬기임)

반응식 4

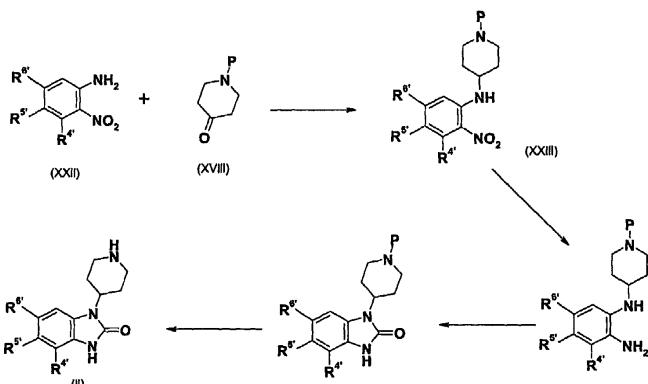


[0120]

[0121]

(e) 오르토 니트로아닐린 (XXII)을, 예를 들어 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 사용하여 N-보호된 4-피페리돈 (XVIII)으로 환원성 알킬화시켜 중간체 (XXIII)를 얻는 방법. 상기 기재된 바와 같이 니트로기를 환원시킨 후에, 고리화 및 탈보호시켜 원하는 생성물 (II)를 얻는다 (하기 반응식 5). 화학식 XXII 및 XVIII의 화합물은 시판중이거나, 또는 표준 방법론에 의해 제조될 수 있다. (하기 식 중, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 는 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, P는 질소 보호기, 예를 들어 Boc, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질 옥시카르보닐을 나타냄)

반응식 5

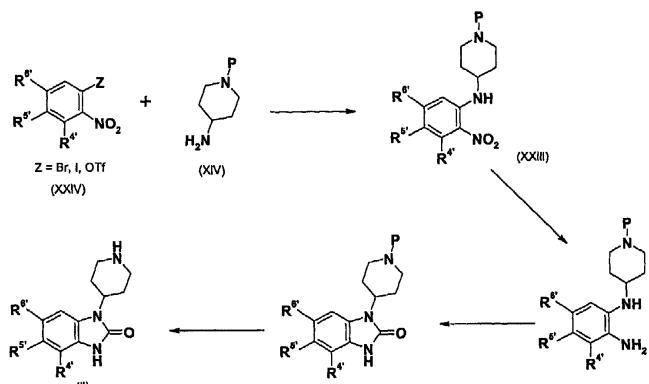


[0122]

[0123]

(f) 아민 (XIV)과 적합하게 치환된 니트로벤젠 화합물 (XXIV) 간에 금속 촉매 반응시키는 방법 (하기 반응식 6) (하기 식 중, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, P는 질소 보호기, 예를 들어 Boc, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질옥시카르보닐을 나타내고, Z는 이탈기, 예컨대 브로모, 요오도, 클로로 또는 트리플레이트를 나타냄). 이 방법은 화학식 XXIII의 중간체를 생성하고, 후속 반응은 반응식 5에 대한 것과 유사하다. 화학식 XXIV의 화합물을 시판중이거나, 또는 공지된 방법론에 의해 제조될 수 있다. P가 Boc인 화학식 XIV의 화합물은 시판중이다.

반응식 6

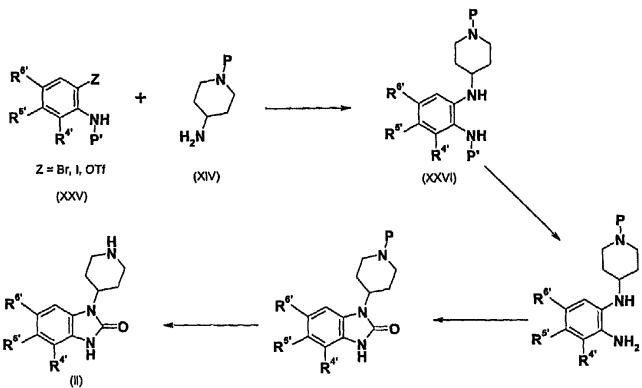


[0124]

[0125]

(g) 아민 (XIV)과 보호된 아닐린 (XXV) 간에 금속 촉매 반응시켜 중간체 (XXVI)를 얻는 방법 (하기 반응식 7) (하기 식 중, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, P는 질소 보호기, 예를 들어 Boc, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질옥시카르보닐을 나타내고, Z는 이탈기, 예컨대 브로모, 요오도, 클로로 또는 트리플레이트를 나타냄). 아닐린을 탈보호시킨 후에, 반응식 6과 동일한 반응 순서로 진행하여 원하는 중간체 (II)를 얻는다. 화학식 XXV의 화합물은 시판중이거나, 또는 공지된 방법론, 예를 들어 아닐린기에 대한 오르토 위치의 할로겐화에 의해 제조될 수 있다. P가 Boc인 화학식 XIV의 화합물은 시판중이다.

반응식 7



[0126]

화학식 III의 화합물은 시판중이다.

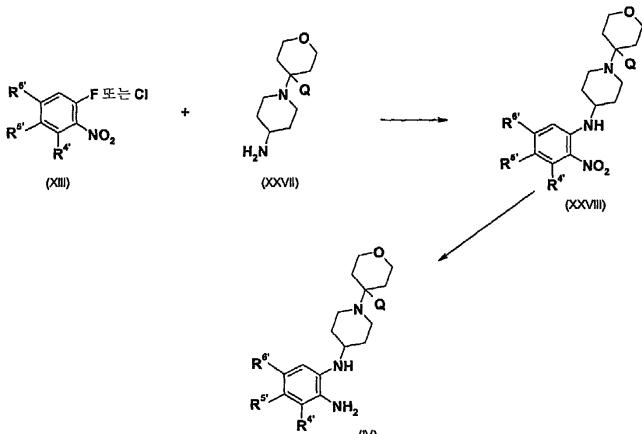
[0127]

화학식 IV의 화합물은 수많은 방법, 예를 들어 하기와 같은 방법들에 의해 제조될 수 있다.

[0128]

(h) 오르토-플루오로 또는 오르토-클로로 니트로벤젠 중간체 (XIII)를 아민 (XXVII)으로 대체시켜 화합물 (XXVIII)을 얻은 후에, 표준 조건, 예를 들어 팔라듐 또는 라니 니켈을 통한 수소화를 사용하여 니트로기를 환원시키는 방법 (하기 반응식 8) (하기 식 중, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬임). 화학식 XIII의 화합물은 시판중이거나, 또는 표준 방법론에 의해 제조될 수 있다.

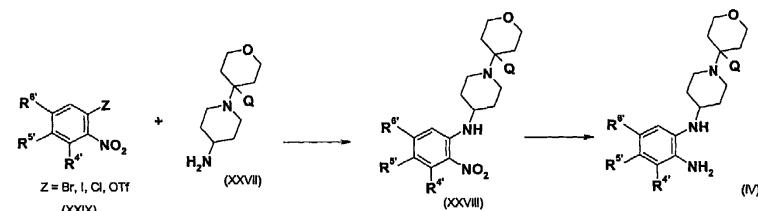
반응식 8



[0130]

(i) 아민 (XXVII)을 오르토 치환된 니트로벤젠 (XXIX)과 금속 촉매 반응시켜 화합물 (XXVIII)을 얻은 후에, 반응식 8에 도시된 바와 동일한 반응이 이어지는 방법 (하기 반응식 9) (하기 식 중, $R^{4'}$ 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{5'}$ 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, $R^{6'}$ 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬임). 화학식 XXIX의 화합물은 시판중이거나, 또는 표준 방법론에 의해 제조될 수 있다.

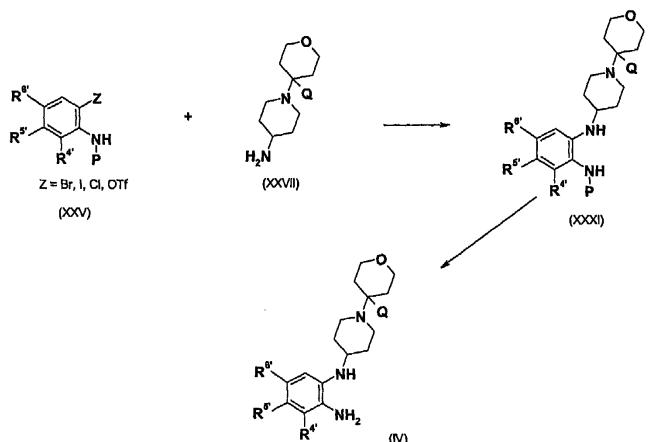
반응식 9



[0132]

[0133] (j) 아민 (XXVII)을 보호된 아닐린 유도체 (XXV)와 금속 촉매 반응시켜 화합물 (XXXI)을 얻은 후에, 아닐린기를 탈보호시키는 방법 (하기 반응식 10) (하기 식 중, R^4 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, R^5 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, R^6 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, P는 질소 보호기, 예컨대 아세틸, 트리플루오로아세틸, Boc, 프탈이미드를 나타냄). 화학식 XXV의 화합물은 시판중이거나, 또는 표준 방법론에 의해 제조될 수 있다.

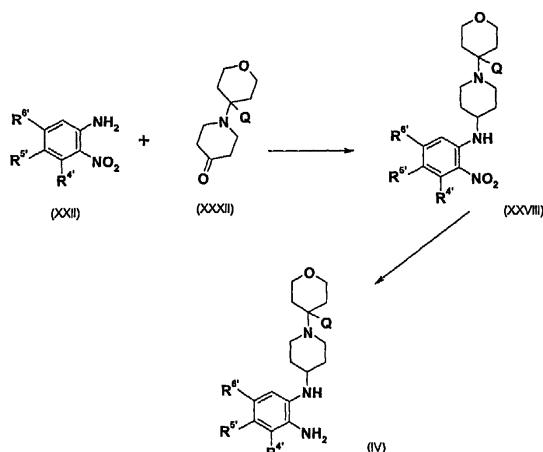
반응식 10



[0134]

[0135] (k) 오르토 니트로아닐린 (XXII)을, 예를 들어 디클로로에탄 중 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 사용하여 피페리돈 (XXXII)으로 환원성 알킬화시켜 중간체 (XXVIII)를 얻는 방법. 예를 들어, 탄소 상 팔라듐 또는 라니 니켈을 사용하여 니트로기를 환원시켜 원하는 중간체 (IV)를 얻는다 (하기 반응식 11) (하기 식 중, R^4 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, R^5 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, R^6 은 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬임).

반응식 11



[0136]

[0137] 화학식 V의 화합물은 시판중이고, 예를 들어 카르보닐 디이미다졸, 포스겐, 톨루엔 중 포스겐 용액, 디포스겐, 트리포스겐, 페닐 클로로포르메이트, 디에틸 카르보네이트가 있다.

[0138]

화학식 VI의 화합물은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있고, 예를 들어 우레아 형성은

[0139]

* 두 아민 (XXXIV) 및 (XXVII)을 표준 조건을 사용하여 포스겐 또는 포스겐 등가물과 합하는 단계 (포스겐 등가물에는 카르보닐 디이미다졸, 디포스겐, 트리포스겐, 페닐 클로로포르메이트가 있음);

[0140]

* 아민 (XXVII)을 이소시아네이트 (XXXV)로 반응시키는 단계;

[0141]

* 아민 (XXXIV)을 이소시아네이트 (XXXVI)와 반응시키는 단계

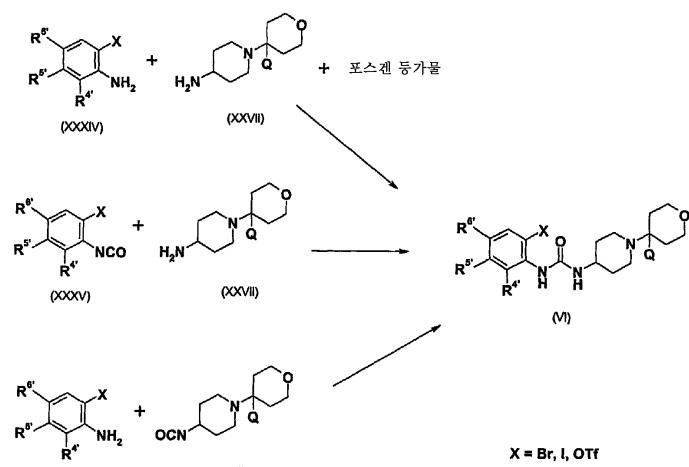
[0142]

에 의해 하기 반응식 12에 나타낸 바와 같이 달성될 수 있다.

[0143]

이소시아네이트 (XXXV) 및 (XXXVI) 모두는 이소시아네이트 형성에 대한 표준 방법론을 사용하여 상응하는 아민으로부터 제조될 수 있다 (하기 식 중, R^4' 는 상기 정의된 R^4 기, 또는 R^4 로 전환될 수 있는 기이고, R^5' 는 상기 정의된 R^5 기, 또는 R^5 로 전환될 수 있는 기이고, R^6' 는 상기 정의된 R^6 기, 또는 R^6 으로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬임).

반응식 12



[0144]

[0145] 팔라듐 및 구리 촉매 (VII)는 시판중이거나, 또는 문헌 (방법 C에서의 참고문헌 참조)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0146]

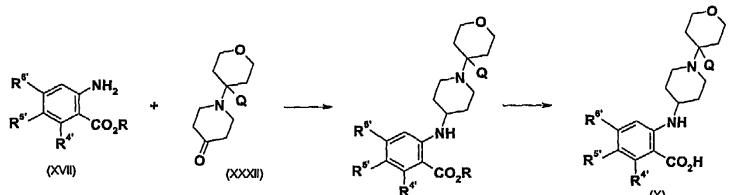
화학식 VIII의 화합물은 시판중이거나, 또는 공지된 문헌 경로, 예를 들어 모노 또는 디니트로벤젠 전구체의 환

원에 의해 제조될 수 있다.

[0147] 화학식 IX의 화합물은 3-알콕시카르보닐-4-피페리돈을 테트라하이드로피란-4-온으로 환원성 알킬화시켜 제조될 수 있다.

[0148] 화학식 X의 화합물은 하기 반응식 13에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. 안트라닐산 또는 에스테르 (XVII)를 케톤 (XXXII)으로 환원성 알킬화시킨 후에, 적절한 경우 에스테르기를 가수분해시킨다 (하기 식 중, R⁴는 상기 정의된 R⁴ 기, 또는 R⁴로 전환될 수 있는 기이고, R⁵는 상기 정의된 R⁵ 기, 또는 R⁵로 전환될 수 있는 기이고, R⁶은 상기 정의된 R⁶ 기, 또는 R⁶으로 전환될 수 있는 기이고, Q는 수소 또는 C₁₋₆알킬임).

반응식 13

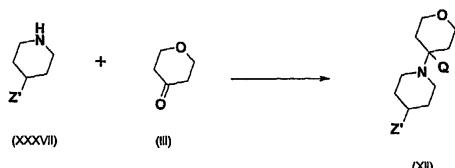


[0149]

[0150] 화학식 XI의 화합물은 시판중이거나, 또는 문헌 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0151] 화학식 XII의 화합물은 (XXXVII)을 케톤 (III)으로 환원성 알킬화시킴으로써, 하기 반응식 14에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. 헤드록시기인 Z'에서 클로로 또는 브로모인 Z로의 전환은 표준 방법론을 사용하여, 예를 들어 티오닐 클로라이드 또는 트리페닐포스핀/탄소 테트라브로마이드로 처리하여 수행될 수 있다. (하기 식 중, Z'는 Z 또는 Z로 전환될 수 있는 기를 나타내고, Q는 H임)

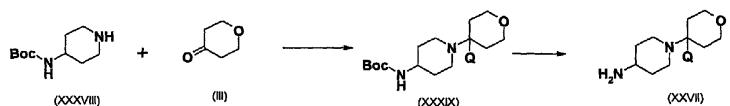
반응식 14



[0152]

[0153] Q가 H인 화학식 XXVII의 화합물은 하기 반응식 15에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. 시판중인 아민 (XXXVIII)을, 예를 들어 디클로로에탄 중 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 사용하여 테트라하이드로피란-4-온 (III)으로 환원성 알킬화시켜 중간체 (XXXIX)를 얻고, 이를 에탄올 또는 트리플루오로아세트산 중 HCl을 사용하여 탈보호시켜 1급 아민 (XXVII)을 얻는다.

반응식 15



[0154]

[0155] 화학식 I의 화합물은 정신병적 장애 또는 인지 장애의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

[0156] 본원에 사용된 증세를 설명하는 용어들은 미국 정신 의학회에서 발간된 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼 4판 (DSM-IV) 및/또는 질환의 국제적 분류 10판 (ICD-10)에 분류되어 있다. 본원에 언급된 장애의 다양한 아형들은 본 발명의 부분으로서 고려된다. 하기 수록된 질환 뒤의 괄호안의 숫자는 DSM-IV의 분류 코드를 나타낸다.

[0157]

본 발명의 문맥 내에서, 용어 정신병적 장애로는 정신분열증 (예컨대, 편집증 유형 (295.30), 봉괴성 유형 (295.10), 긴장성 유형 (295.20), 미분화성 유형 (295.90) 및 잔여 유형 (295.60)의 아형 포함); 정신분열형 장애 (295.40); 분열정동형 장애 (295.70) (예컨대, 양극성 유형 및 우울증 유형의 아형 포함); 망상성 장애 (297.1) (예컨대, 색정증 유형, 과대 유형, 질투 유형, 피해 유형, 신체적 유형, 혼합 유형 및 상세불명 유형의

아형 포함); 단기 정신병적 장애 (298.8); 공유 정신병적 장애 (297.3); 일반적인 의학적 조건에 기인한 정신병적 장애 (예컨대, 망상 및 환각을 수반하는 아형 포함); 물질-유도 정신병적 장애 (예컨대, 망상 (293.81) 및 환각 (293.82)을 수반하는 아형 포함); 및 달리 특정되지 않은 정신병적 장애 (298.9);

[0158] 우울증 및 기분 장애 (예컨대, 주요 우울증 에피소드, 조증 에피소드, 혼합 에피소드 및 경조증 에피소드 포함); 우울증 장애 (예컨대, 주요 우울증 장애, 기분저하 장애 (300.4), 달리 특정되지 않은 우울증 장애 (311) 포함); 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 (경조증 에피소드를 수반한 재발성 주요 우울증 에피소드) (296.89), 순환성 장애 (301.13) 및 달리 특정되지 않은 양극성 장애 (296.80) 포함); 일반적인 의학적 조건에 기인한 기분 장애를 비롯한 여타 기분 장애 (293.83) (예컨대, 우울증 특징, 주요 우울-유사 에피소드, 조증 특징 및 혼합 특징을 수반하는 아형 포함), 물질-유도 기분 장애 (우울증 특징, 조증 특징 및 혼합 특징을 수반하는 아형 포함) 및 달리 특정되지 않은 기분 장애 (296.90);

[0159] 사회적 불안 장애, 공황 발작, 광장공포증, 공황 장애, 공황 장애 병력이 없는 광장공포증 (300.22), 특정 공포증 (300.29) (예컨대, 동물 유형, 자연적 환경 유형, 혈액-주사-손상 유형, 상황성 유형 및 여타 유형의 아형 포함), 사회 공포증 (300.23), 강박 장애 (300.3), 외상 후 스트레스 장애 (309.81), 급성 스트레스 장애 (308.3), 범불안 장애 (300.02), 일반적인 의학적 조건에 기인한 불안 장애 (293.84), 물질-유도 불안 장애 및 달리 특정되지 않은 불안 장애 (300.00)을 비롯한 불안 장애;

[0160] 물질 사용 장애, 예컨대 물질 의존, 물질 갈망 및 물질 남용을 비롯한 물질-관련 장애; 물질-유도 장애, 예컨대 물질 중독, 물질 금단, 물질-유도 섬망, 물질-유도 지속성 치매, 물질-유도 지속성 기억상실 장애, 물질-유도 정신병적 장애, 물질-유도 기분 장애, 물질-유도 불안 장애, 물질-유도 성기능장애, 물질-유도 수면 장애 및 환각제 지속성 지각 장애 (플래시백 (Flashback)); 알콜-관련 장애, 예컨대 알콜 의존 (303.90), 알콜 남용 (305.00), 알콜 중독 (303.00), 알콜 금단 (291.81), 알콜 중독 섬망, 알콜 금단 섬망, 알콜-유도 지속성 치매, 알콜-유도 지속성 기억상실 장애, 알콜-유도 정신병적 장애, 알콜-유도 기분 장애, 알콜-유도 불안 장애, 알콜-유도 성기능장애, 알콜-유도 수면 장애 및 달리 특정되지 않은 알콜-관련 장애 (291.9); 암페타민 (또는 암페타민-유사)-관련 장애, 예컨대 암페타민 의존 (304.40), 암페타민 남용 (305.70), 암페타민 중독 (292.89), 암페타민 금단 (292.0), 암페타민 중독 섬망, 암페타민 유도 정신병적 장애, 암페타민-유도 기분 장애, 암페타민-유도 불안 장애, 암페타민-유도 성기능장애, 암페타민-유도 수면 장애 및 달리 특정되지 않은 암페타민-관련 장애 (292.9); 카페인 관련 장애, 예컨대 카페인 중독 (305.90), 카페인-유도 불안 장애, 카페인-유도 수면 장애 및 달리 특정되지 않은 카페인-관련 장애 (292.9); 대마-관련 장애, 예컨대 대마 의존 (304.30), 대마 남용 (305.20), 대마 중독 (292.89), 대마 중독 섬망, 대마-유도 정신병적 장애, 대마-유도 불안 장애 및 달리 특정되지 않은 대마-관련 장애 (292.9); 코카인-관련 장애, 예컨대 코카인 의존 (304.20), 코카인 남용 (305.60), 코카인 중독 (292.89), 코카인 금단 (292.0), 코카인 중독 섬망, 코카인-유도 정신병적 장애, 코카인-유도 기분 장애, 코카인-유도 불안 장애, 코카인-유도 성기능장애, 코카인-유도 수면 장애 및 달리 특정되지 않은 코카인-관련 장애 (292.9); 환각제-관련 장애, 예컨대 환각제 의존 (304.50), 환각제 남용 (305.30), 환각제 중독 (292.89), 환각제 지속성 지각 장애 (플래시백) (292.89), 환각제 중독 섬망, 환각제-유도 정신병적 장애, 환각제-유도 기분 장애, 환각제-유도 불안 장애 및 달리 특정되지 않은 환각제-관련 장애 (292.9); 흡입제-관련 장애, 예컨대 흡입제 의존 (304.60), 흡입제 남용 (305.90), 흡입제 중독 (292.89), 흡입제 중독 섬망, 흡입제-유도 지속성 치매, 흡입제-유도 정신병적 장애, 흡입제-유도 기분 장애, 흡입제-유도 불안 장애 및 달리 특정되지 않은 흡입제-관련 장애 (292.9); 니코틴-관련 장애, 예컨대 니코틴 의존 (305.1), 니코틴 금단 (292.0) 및 달리 특정되지 않은 니코틴-관련 장애 (292.9); 아편유사제-관련 장애, 예컨대 아편유사제 의존 (304.00), 아편유사제 남용 (305.50), 아편유사제 중독 (292.89), 아편유사제 금단 (292.0), 아편유사제 중독 섬망, 아편유사제-유도 정신병적 장애, 아편유사제-유도 기분 장애, 아편유사제-유도 성기능장애, 아편유사제-유도 수면 장애 및 달리 특정되지 않은 아편유사제-관련 장애 (292.9); 펜시클리딘 (또는 펜시클리딘-유사)-관련 장애, 예컨대 펜시클리딘 의존 (304.60), 펜시클리딘 남용 (305.90), 펜시클리딘 중독 (292.89), 펜시클리딘 중독 섬망, 펜시클리딘-유도 정신병적 장애, 펜시클리딘-유도 기분 장애, 펜시클리딘-유도 불안 장애 및 달리 특정되지 않은 펜시클리딘-관련 장애 (292.9); 진정제-, 수면제- 또는 항불안제-관련 장애, 예컨대 진정제, 수면제 또는 항불안제 의존 (304.10), 진정제, 수면제 또는 항불안제 남용 (305.40), 진정제, 수면제 또는 항불안제 중독 (292.89), 진정제, 수면제 또는 항불안제 금단 (292.0), 진정제, 수면제 또는 항불안제 중독 섬망, 진정제, 수면제 또는 항불안제 금단 섬망, 진정제-, 수면제- 또는 항불안제-지속성 치매, 진정제-, 수면제- 또는 항불안제- 지속성 기억상실 장애, 진정제-, 수면제- 또는 항불안제-유도 정신병적 장애, 진정제-, 수면제- 또는 항불안제-유도 기분 장애, 진정제-, 수면제- 또는 항불안제-유도 불안 장애, 진정제-, 수면제- 또는 항불안제-유도 성기능장애, 진정제-, 수면제- 또는 항불안제-유도 수면 장애 및 달리 특정되지 않은 진정제-, 수면제- 또는 항불안제-관련 장

애 (292.9); 복합물질-관련 장애, 예컨대 복합물질 의존 (304.80); 및 여타 (또는 공지되지 않은) 물질-관련 장애 (예컨대, 단백 동화 (Anabolic) 스테로이드, 니트레이트 흡입제 및 아산화질소);

[0161] 1차성 수면 장애, 예컨대 수면이상, 예컨대 1차성 불면증 (307.42), 1차성 수면과다 (307.44), 기면증 (347), 호흡-관련 수면 장애 (780.59), 일주기 리듬 수면 장애 (307.45) 및 달리 특정되지 않은 수면이상 (307.47)을 비롯한 수면 장애; 1차성 수면 장애, 예컨대 사건수면, 예컨대 악몽 장애 (307.47), 수면 악경 장애 (307.46), 동유병 장애 (307.46) 및 달리 특정되지 않은 사건수면 (307.47); 다른 정신 장애와 관련된 수면 장애, 예컨대 다른 정신 장애와 관련된 불면증 (307.42) 및 다른 정신 장애와 관련된 수면과다 (307.44); 일반적인 의학적 조건에 기인한 수면 장애; 및 물질-유도 수면 장애 (예컨대, 불면증 유형, 수면과다 유형, 사건수면 유형 및 혼합 유형의 아형 포함);

[0162] 섭식 장애, 예컨대 신경성 거식증 (307.1) (예컨대, 제한 유형 및 폭식/배출 유형의 아형 포함); 신경성 과식증 (307.51) (예컨대, 배출 유형 및 비배출 유형의 아형 포함); 비만증; 강박성 섭식 장애; 및 달리 특정되지 않은 섭식 장애 (307.50);

[0163] 자폐 장애 (299.00); 주의력-결핍/과다활동 장애 (예컨대, 주의력-결핍/과다활동 장애 복합 유형 (314.01), 주의력-결핍/과다활동 장애 주로 부주의 유형 (314.00), 주의력-결핍/과다활동 장애 과다활동-충동 유형 (314.01) 및 달리 특정되지 않은 주의력-결핍/과다활동 장애 (314.9)의 아형 포함); 운동과다 장애; 과탄 행동 장애, 예컨대 행실 장애 (예컨대, 아동기-발병 유형 (321.81), 청년기-발병 유형 (312.82) 및 상세불명 발병 (312.89)의 아형 포함), 적대적 반항 장애 (313.81) 및 달리 특정되지 않은 과탄 행동 장애; 및 턱 (Tic) 장애, 예컨대 튜렛 (Tourette's) 장애 (307.23);

[0164] 인격 장애 (예컨대, 편집증 인격 장애 (301.0), 분열성 인격 장애 (301.20), 분열형 인격 장애 (301.22), 반사회적 인격 장애 (301.7), 경계 인격 장애 (301.83), 히스테리성 인격 장애 (301.50), 자기애성 인격 장애 (301.81), 회피성 인격 장애 (301.82), 의존성 인격 장애 (301.6), 강박 인격 장애 (301.4) 및 달리 특정되지 않은 인격 장애 (301.9)의 아형 포함); 및

[0165] 성적 욕구 장애, 예컨대 성적 욕구 감소 장애 (302.71), 및 성적 혐오 장애 (302.79)를 비롯한 성기능장애; 성적 흥분 장애, 예컨대 여성 성적 흥분 장애 (302.72) 및 남성 발기 장애 (302.72); 오르가즘 장애, 예컨대 여성 오르가즘 장애 (302.73), 남성 오르가즘 장애 (302.74) 및 조루증 (302.75); 성교 통증 장애, 예컨대 성교통증 (302.76) 및 질경련 (306.51); 달리 특정되지 않은 성기능장애 (302.70); 성도착증, 예컨대 성기노출증 (302.4), 물품음란증 (302.81), 접촉도착증 (302.89), 소아성애증 (302.2), 성적 폐학증 (302.83), 성적 가학증 (302.84), 복장도착증 물품음란증 (302.3), 관음증 (302.82) 및 달리 특정되지 않은 성도착증 (302.9); 성주체성 장애, 예컨대 소아에서의 성 주체성 장애 (302.6) 및 청년 또는 성인에서의 성 주체성 장애 (302.85); 및 달리 특정되지 않은 성적 장애 (302.9)가 있다.

[0166] 화학식 I의 화합물은 또한 인지 장애 그 자체의 치료, 및 여타 질환, 예컨대 정신분열증, 양극성 장애, 우울증, 인지 장애와 관련된 여타 정신병적 장애 및 정신병적 증상에 있어서의 인지 장애의 치료 모두를 포함하는, 인지의 증진에 유용할 것으로 기대된다.

[0167] 본 발명의 문맥 내에서, 용어 인지 장애로는, 예를 들어 주의력, 방향감각, 학습 장애, 기억 (즉, 기억 장애, 기억상실, 기억상실 장애, 일과성 구상 기억상실 증후군 및 연령-관련 기억 장애) 및 언어 기능을 비롯한 인지 기능의 장애; 뇌졸중, 알츠하이머 질환, 헌팅تون 질환 (Huntington's disease), 피크 질환 (Pick disease), 애이즈-관련 치매 또는 여타 치매 상태, 예컨대 다발경색 치매, 알콜성 치매, 갑상선기능저하증-관련 치매, 및 여타 퇴행성 장애와 관련된 치매, 예컨대 소뇌 위축 및 근위축성 측삭 경화증의 결과로서의 인지 장애; 인지 저하, 예컨대 섬망 또는 우울증 (가성치매 상태) 외상, 두부 외상, 연령 관련 인지 저하, 뇌졸중, 신경퇴행, 약물-유도 상태, 신경독성제, 경도 인지 장애, 연령 관련 인지 장애, 자폐증 관련 인지 장애, 다운 증후군 (Down's syndrome), 정신병과 관련된 인지 결핍, 및 전기경련 후 치료 관련 인지 장애를 유발할 수 있는 여타 급성 또는 하위-급성 증상; 및 운동이상 장애, 예컨대 파킨슨 질환 (Parkinson's disease), 신경이완제-유도 파킨슨증, 및 지연 운동이상증이 있다.

[0168] 본 발명의 치료법은 또한 인지 및/또는 기억 결핍 없이 건강한 인간에서의 기억 및/또는 인지 증진제로 사용될 수 있다.

[0169] 이에 따라 추가의 측면에서, 본 발명은 치료법에 사용하기 위한 상기 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다.

- [0170] 다른 측면에서, 본 발명은 무스카린성 M₁ 수용체의 효능 작용이 요구되는 증상의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0171] 다른 측면에서, 본 발명은 정신병적 장애의 치료에 사용하기 위한 상기 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다. 본 발명은 또한 인지 장애의 치료에 사용하기 위한 상기 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0172] 다른 측면에서, 본 발명은 무스카린성 M₁ 수용체의 효능 작용이 요구되는 증상의 치료용 의약의 제조에 있어서, 상기 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0173] 다른 측면에서, 본 발명은 정신병적 장애의 치료용 의약의 제조에 있어서, 상기 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 인지 장애의 치료용 의약의 제조에 있어서, 상기 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0174] 다른 측면에서, 본 발명은 무스카린성 M₁ 수용체의 효능 작용이 요구되는 증상의 치료가 필요한 포유동물에게 유효량의 상기 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 증상의 치료 방법을 제공한다.
- [0175] 다른 측면에서, 본 발명은 정신병적 장애의 치료가 필요한 포유동물에게 유효량의 상기 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 정신병적 장애의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 인지 장애의 치료가 필요한 포유동물에게 유효량의 상기 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 인지 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0176] 화학식 I의 화합물, 및 그의 염 및 용매화물은 또한 여타 활성체, 예컨대 전형적 및 비전형적 항정신병제, 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제와의 조합에 적합하며, 정신병적 장애의 개선된 치료를 제공할 수 있다.
- [0177] 본 발명의 조합 요법은, 예를 들어 보조적으로 투여된다. 보조 투여는 개별 제약 조성물 또는 장치들의 형태로 각 성분들을 인접 또는 중첩 투여하는 것을 의미한다. 둘 이상의 치료제의 치료적 투여의 상기 요법은 일반적으로 당업자 및 본원에서 "보조 치료적 투여"로 지칭하고, 이는 또한 "부가 (add-on) 치료적 투여"로도 알려져 있다. 환자가, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물 및 하나 이상의 항정신병제, 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 또는 인지 증진제를 개별적이나, 인접 또는 중첩적으로 치료적 투여를 받는 임의의 모든 치료 요법은 본 발명의 범주 내이다. 본원에 기재된 보조 치료적 투여의 한 실시양태에서, 환자는 통상적으로 일정 기간 동안 하나 이상의 성분들의 치료적 투여 상에서 안정화된 후에, 다른 성분을 투여 받는다. 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물은 하나 이상의 항정신병제, 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 또는 인지 증진제의 투여를 받고 있는 환자에게 보조 치료적 치료제로서 투여될 수 있으나, 본 발명의 범주는 또한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물의 투여를 받고 있는 환자에게 하나 이상의 항정신병제, 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 또는 인지 증진제의 보조 치료적 투여도 포함한다.
- [0178] 본 발명의 조합 요법은 또한 동시에 투여될 수 있다. 동시 투여는 개별 성분들이, 모든 성분들을 포함하거나 함유하는 단일 제약 조성물 또는 장치의 형태, 또는 하나의 성분들을 각각 포함하고 동시 투여되는 개별 조성물 또는 장치들로 함께 투여되는 치료 요법을 의미한다. 동시 조합을 위한 개별 성분들의 상기 조합물들은 부품 키트 (kit-of-parts)의 형태로 제공될 수 있다.
- [0179] 이에 따라 추가의 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 항정신병제의 치료적 투여를 받고 있는 환자에게 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 보조 치료적 투여함으로써 정신병적 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 추가의 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 항정신병제의 치료적 투여를 받고 있는 환자에 있어서, 정신병적 장애의 치료를 위한 보조 치료적 투여용 의약의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다. 본 발명은 추가로 하나 이상의 항정신병제의 치료적 투여를 받고 있는 환자의 정신병적 장애의 치료를 위해 보조 치료적 투여에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0180] 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물의 치료적 투여를 받고 있는 환자에게 하나 이상의 항정신병제를 보조 치료적 투여함으로써 정신병적 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물의 치료적 투여를 받고 있는 환자에 있어

서, 정신병적 장애의 치료를 위한 보조 치료적 투여용 의약의 제조에 있어서의 하나 이상의 항정신병제의 용도를 제공한다. 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 치료적 투여를 받고 있는 환자에 있어서, 정신병적 장애의 치료를 위해 보조 치료적 투여를 위한 하나 이상의 항정신병제를 제공한다.

[0181] 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 하나 이상의 항정신병제와 함께 동시 치료적 투여함으로써 정신병적 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 추가로 정신병적 장애의 치료에 있어서, 동시 치료적 투여용 의약의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물 및 하나 이상의 항정신병제의 조합물의 용도를 제공한다. 본 발명은 추가로 정신병적 장애의 치료에 있어서, 하나 이상의 항정신병제와의 동시 치료적 투여용 의약의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 용도를 제공한다. 본 발명은 추가로 정신병적 장애의 치료에 있어서, 하나 이상의 항정신병제와의 동시 치료적 투여에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 본 발명은 추가로 정신병적 장애의 치료에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염과의 동시 치료적 투여용 의약의 제조에 있어서의 하나 이상의 항정신병제의 용도를 제공한다.

[0182] 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 포함하는 제1 투여형, 및 동시 치료적 투여를 위한 항정신병제를 각각 포함하는 하나 이상의 추가 투여형을 포함하는, 정신병적 장애의 치료에 사용하기 위한 부품 키트를 제공한다.

[0183] 다른 측면에서, 본 발명은 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 치료적 투여를 받고 있는 환자에게 본 발명의 화합물을 보조 치료적 투여함으로써 정신병적 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0184] 추가의 측면에서, 본 발명은 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 치료적 투여를 받고 있는 환자에 있어서, 정신병적 장애의 치료를 위한 보조 치료적 투여용 의약의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0185] 본 발명은 또한 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 치료적 투여를 받고 있는 환자에 있어서, 정신병적 장애의 치료를 위한 보조 치료적 투여에 있어서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0186] 본 발명은 추가로 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 치료적 투여를 받고 있는 환자에 있어서, 정신병적 장애의 치료를 위한 보조 치료적 투여에 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0187] 추가의 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 치료적 투여를 받고 있는 환자에게 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분을 보조 치료적 투여함으로써 정신병적 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0188] 추가의 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 치료적 투여를 받고 있는 환자에 있어서, 정신병적 장애의 치료를 위한 보조 치료적 투여용 의약의 제조에 있어서의 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 용도를 제공한다.

[0189] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 치료적 투여를 받고 있는 환자에 있어서, 정신병적 장애의 치료를 위해 보조 치료적 투여를 위한 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 용도를 제공한다.

[0190] 추가의 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분과 함께 동시 치료적 투여함으로써 정신병적 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0191] 본 발명은 추가로 정신병적 장애의 치료에 있어서, 동시 치료적 투여용 의약의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물, 및 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 조합물의 용도를 제공한다.

[0192] 본 발명은 추가로 정신병적 장애의 치료에 있어서, 동시 치료적 투여를 위한 본 발명의 화합물, 및 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 조합물의 용도를 제공한다.

- [0193] 본 발명은 추가로 정신병적 장애의 치료에 있어서, 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분과의 동시 치료적 투여용 의약의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0194] 본 발명은 추가로 정신병적 장애의 치료에 있어서, 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분과의 동시 치료적 투여를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0195] 본 발명은 추가로 정신병적 장애의 치료에 있어서, 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분과의 동시 치료적 투여에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0196] 본 발명은 추가로 정신병적 장애의 치료에 있어서, 본 발명의 화합물과의 동시 치료적 투여용 의약의 제조에 있어서의 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 용도를 제공한다.
- [0197] 본 발명은 추가로 정신병적 장애의 치료에 있어서, 본 발명의 화합물과의 동시 치료적 투여를 위한 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 용도를 제공한다.
- [0198] 추가의 측면에서, 본 발명은 동시 치료적 투여를 위한, 본 발명의 화합물을 포함하는 제1 투여형, 및 기분 안정제, 항우울제, 항불안제, 추체외로 부작용에 대한 약물 및 인지 증진제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분을 각각 포함하는 하나 이상의 추가 투여형을 포함하는, 정신병적 장애의 치료에 사용하기 위한 부품 키트를 제공한다.
- [0199] 본 발명에 유용할 수 있는 항정신병적 약물의 예로는 나트륨 채널 차단제; 혼합 5HT/도파민 수용체 길항제; mGluR5 양성 조절제; D3 길항제; 5HT6 길항제; 니코틴성 알파-7 조절제; 글리신 수송체 GlyT1 억제제; D2 부분 효능제/D3 길항제/H3 길항제; AMPA 조절제; NK3 길항제, 예컨대 오사네탄트 및 탈네탄트; 비전형적 항정신병제, 예를 들어 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 케티아핀, 아리피라졸, 지프라지돈 및 아미술프리드; 부티로페논, 예컨대 할로페리돌, 피모지드 및 드로페리돌; 페노티아진, 예컨대 클로르프로마진, 티오리다진, 메조리다진, 트리플루오페라진, 페페나진, 플루페나진, 티플루프로마진, 프로클로르페라진 및 아세토페나진; 티옥산텐, 예컨대 티오틱센 및 클로르프로티센; 티에노벤조디아제핀; 디벤조디아제핀; 벤즈이속사졸; 디벤조티아제핀; 이미다졸리디논; 벤즈이소티아졸릴-피페라진; 트리아진, 예컨대 라모트리진; 디벤족사제핀, 예컨대 록사핀; 디히드로인돌론, 예컨대 몰린돈; 아리피프라졸; 및 항정신병적 활성을 갖는 이들의 유도체가 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0200] 본 발명에 사용하기 적합할 수 있는 선택된 항정신병적 약물의 상표명 및 공급자의 예로는 클로자핀 (상표명 CLOZARIL (등록상표; 밀란, 제니스 골드라인, 유디엘, 노바티스 (Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis))로 시판중임); 올란자핀 (상표명 ZYPREXA (등록상표; 릴리 (Lilly))로 시판중임); 지프라지돈 (상표명 GEODON (등록상표; 화이자 (Pfizer))로 시판중임); 리스페리돈 (상표명 RISPERDAL (등록상표; 얀센 (Janssen))로 시판중임); 케티아핀 푸마레이트 (상표명 SEROQUEL (등록상표; 아스트라제네카 (AstraZeneca))로 시판중임); 세르틴돌 (상표명 SERLECT (등록상표)로 시판중임); 아미술프리드 (상표명 SOLION (등록상표; 사노피-신테래보 (Sanofi-Synthelabo))으로 시판중임); 할로페리돌 (상표명 HALDOL (등록상표; 오르토-맥닐 (Ortho-McNeil))로 시판중임); 할로페리돌 데카노에이트 (상표명 HALDOL 데카노에이트 (등록상표)로 시판중임); 할로페리돌 락테이트 (상표명 HALDOL (등록상표) 및 INTENSOL (등록상표)로 시판중임); 클로르프로마진 (상표명 THORAZINE (등록상표; 스미스클라인 비참 (SmithKline Beecham, GSK))으로 시판중임); 플루페나진 (상표명 PROLIXIN (등록상표; 아포테콘, 코플리, 쉐링, 테바 및 아메리칸 파마슈티컬 파트너스 (Apothecon, Copley, Schering, Teva, American Pharmaceutical Partners; Pasadena))으로 시판중임); 플루페나진 데카노에이트 (상표명 PROLIXIN 데카노에이트 (등록상표)로 시판중임); 플루페나진 에난테이트 (상표명 PROLIXIN (등록상표)으로 시판중임); 플루페나진 히드로클로라이드 (상표명 PROLIXIN (등록상표)으로 시판중임); 티오틱센 (상표명 NAVANE (등록상표; 화이자)으로 시판중임); 티오틱센 히드로클로라이드 (상표명 NAVANE (등록상표)으로 시판중임); 트리플루오페라진 (10-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]-2-(트리플루오로메틸)페노티아진 디히드로클로라이드 (상표명 STELAZINE (등록상표; 스미스클라인 비참)으로 시판중임); 페페나진 (상표명 TRILAFON (등록상표; 쉐링)으로 시판중임); 페페나진 및 아미트리프티린 히드로클로라이드 (상표명 ETRAFON TRILAFON (등록상표)으로 시판중임); 티오리다진 (상표명 MELLARIL (등록상표; 노바티스, 록산, 하이테크, 테바 및 알파마 (Novartis, Roxane, HiTech, Teva, Alpharma)로 시판중임); 몰린돈 (상표명 MOBAN (등록상표; 엔도 (Endo))으로 시판중임); 몰린돈

히드로클로라이드 (상표명 MOBAN (등록상표)으로 시판중임); 록사핀 (상표명 LOXITANE (등록상표; 왓슨 (Watson))으로 시판중임); 록사핀 히드로클로라이드 (상표명 LOXITANE (등록상표)으로 시판중임); 및 록사핀 숙시네이트 (상표명 LOXITANE (등록상표)으로 시판중임)가 있다. 또한, 벤페리돌 (Glianimon (등록상표)), 페라진 (Taxilan (등록상표)) 또는 멜페론 (Eunerpan (등록상표))이 사용될 수 있다.

[0201] 여타 적합한 항정신병적 약물로는 프로마진 (상표명 SPARINE (등록상표)으로 시판중임), 트리플루르프로마진 (상표명 VESPRIN (등록상표)으로 시판중임), 클로르프로토센 (상표명 TARACTAN (등록상표)으로 시판중임), 드로페리돌 (상표명 INAPSINE (등록상표)으로 시판중임), 아세토페나진 (상표명 TINDAL (등록상표)로 시판중임), 프로클로르페라진 (상표명 COMPAZINE (등록상표)으로 시판중임), 메토트리메프라진 (상표명 NOZINAN (등록상표)으로 시판중임), 피포티아진 (상표명 PIPOTRIL (등록상표)로 시판중임), 일로페리돈, 피모지드 및 플루펜턱솔이 있다.

[0202] 상표명에 의해 상기 수록된 항정신병적 약물은 또한 상이한 상표명 하에 여타 공급원으로부터도 구입할 수 있다.

[0203] 본 발명의 한 추가의 측면에서, 적합한 항정신병제로는 올란자핀, 리스페리돈, 케티아핀, 아리피프라졸, 할로페리돌, 클로자핀, 지프라지돈, 탈네탄트 및 오사네탄트가 있다.

[0204] 본 발명의 치료법에 사용될 수 있는 기분 안정제로는 리튬, 나트륨 발프로에이트/발프로산/디발프로엑스, 카르바마제핀, 라모트리진, 가바펜틴, 토피라메이트, 옥스카르바제핀 및 티아가빈이 있다.

[0205] 본 발명의 치료법에 사용될 수 있는 항우울성 약물로는 세로토닌 길항제, CRF-1 길항제, Cox-2 억제제/SSRI 이중 길항제; 도파민/노르아드레날린/세로토닌 삼중 재흡수 억제제; NK1 길항제; NK1 및 NK2 이중 길항제; NK1/SSRI 이중 길항제; NK2 길항제; 세로토닌 효능제 (예컨대, 라우볼신 (rauwolscine), 요힘빈 및 메토클로프라미드); 세로토닌 재흡수 억제제 (예컨대, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 페목세틴, 인달핀, 지멜린, 파록세틴 및 세르트랄린); 이중 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 억제제 (예컨대, 벤라핀신, 레복세틴, 둘록세틴 및 밀나시프란); 노르아드레날린 재흡수 억제제 (예컨대, 레복세틴); 트리시클릭 항우울제 (예컨대, 아미트리프틸린, 클로미프라민, 이미프라민, 마프로틸린, 노르트리프틸린 및 트리미프라민); 모노아민 산화효소 억제제 (예컨대, 이소카르복사지드, 모클로베미드, 페넬진 및 트라닐시프로민); 5HT3 길항제 (예컨대, 온단세트론 및 그라니세트론); 및 여타 제제들 (예컨대, 부프로피온, 아미네프틴, 라다핀신, 미안세린, 미르타자핀, 네파조돈 및 트라조돈)이 있다.

[0206] 본 발명의 치료법에 사용될 수 있는 항불안제로는 V1b 길항제, 5HT7 길항제 및 벤조디아제핀, 예컨대 알프라졸람 및 로라제팜이 있다.

[0207] 본 발명의 치료법에 사용될 수 있는 추체외로 부작용에 대한 약물로는 항콜린성제제 (예컨대, 벤즈트로핀, 비페리텐, 프로시클리딘 및 트리헥시페니딜), 항히스타민제 (예컨대, 디펜히드라민) 및 도파민 유사제 (예컨대, 아만타딘)가 있다.

[0208] 본 발명의 치료법에 사용될 수 있는 인지 증진제로는 콜린에스테라제 억제제 (예컨대, 타크린, 도네페질, 리바스티그민 및 갈란타민), H3 길항제 및 무스카린성 M1 효능제 (예컨대, 세비멜린)가 있다.

[0209] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 함께 사용하기 위한 활성 성분은 비전형적 항정신병제, 예를 들어 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 케티아핀, 아리피프라졸, 지프라지돈 또는 아미술프리드이다.

[0210] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 함께 사용하기 위한 활성 성분은 전형적 항정신병제, 예를 들어 클로르프로마진, 티오리다진, 메조리다진, 플루페나진, 페페나진, 프로클로르페라진, 트리플루오페라진, 티오틱신, 할로페리돌, 티플루르프로마진, 피모지드, 드로페리돌, 클로르프로토센, 몰린돈 또는 록사핀이다.

[0211] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 함께 사용하기 위한 활성 물질은 기분 안정제, 예를 들어 리튬, 나트륨 발프로에이트/발프로산/디발프로엑스, 카르바마제핀, 라모트리진, 가바펜틴, 토피라메이트, 옥스카르바제핀 또는 티아가빈이다.

[0212] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 함께 사용하기 위한 활성 물질은 항우울제, 예를 들어 세로토닌 효능제 (예컨대, 라우볼신, 요힘빈 또는 메토클로프라미드); 세로토닌 재흡수 억제제 (예컨대, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 페목세틴, 인달핀, 지멜린, 파록세틴 또는 세르트랄린); 이중 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 억제제 (예컨대, 벤라핀신, 레복세틴, 둘록세틴 또는 밀나시프란); 노르아드레날린 재흡수 억제제 (예컨대, 레복세틴); 트리시클릭 항우울제 (예컨대, 아미트리프틸린, 클로미프라민, 이미프라민, 마프로틸

린, 노르트리프틸린 또는 트리미프라민); 모노아민 산화효소 억제제 (예컨대, 이소카르복사지드, 모클로베미드, 폐넬진 또는 트라닐시프로민); 또는 여타 제제들 (예컨대, 부프로피온, 아미네프틴, 라다파신, 미안세린, 미르타자핀, 네파조돈 또는 트라조돈)이다.

- [0213] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 함께 사용하기 위한 활성 성분은 항불안제, 예를 들어 벤조디아제핀, 예컨대 알프라졸람 또는 로라제팜이다.
- [0214] 의약에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물은 일반적으로 표준 제약 조성물로 투여된다. 이에 따라 추가의 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 상기 기재된 임의의 증상의 치료에 사용될 수 있다.
- [0215] 화학식 I의 화합물은 임의의 편리한 방법, 예를 들어 경구, 비경구 (예를 들어, 정맥내), 구강내, 설하, 비내, 직장내 또는 경피 투여로 투여될 수 있고, 제약 조성물은 그에 따라 개작될 수 있다.
- [0216] 경구로 기재된 경우 활성인 상기 기재된 화학식 I의 화합물, 및 그의 염 또는 용매화물은 액체 또는 고체, 예를 들어 시럽, 혼탁액 또는 에멀션, 정제, 캡슐제 및 로젠지제로 제제화될 수 있다.
- [0217] 액체 제제는 일반적으로 적합한 액체 담체(들), 예를 들어 수성 용매, 예컨대 물, 에탄올 또는 글리세린, 또는 비-수성 용매, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 또는 오일 중 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물의 혼탁액 또는 용액으로 이루어질 것이다. 상기 제제는 또한 혼탁화제, 보존제, 착향제 또는 색색제를 함유할 수 있다.
- [0218] 정제 형태의 조성물은 고체 제제의 제조를 위해 통상적으로 사용되는 임의의 적합한 제약 담체(들)을 사용하여 제조될 수 있다. 상기 담체의 예로는 스테아르산마그네슘, 전분, 락토스, 수크로스 및 셀룰로스가 있다.
- [0219] 캡슐제 형태의 조성물은 통상의 캡슐화 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분을 함유하는 펠렛은 표준 담체를 사용하여 제조된 후에, 경질 젤라틴 캡슐에 충전될 수 있고, 별법으로, 분산액 또는 혼탁액은 임의의 적합한 제약 담체(들), 예를 들어 수성 겸, 셀룰로스, 실리케이트 또는 오일을 사용하여 제조된 후에, 분산액 또는 혼탁액은 연질 젤라틴 캡슐에 충전될 수 있다.
- [0220] 전형적 비경구 조성물은 멸균 수성 담체 또는 비경구적으로 허용된 오일, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 레시틴, 땅콩 오일 또는 참깨 오일 중 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물의 용액 또는 혼탁액으로 이루어진다. 별법으로, 상기 용액은 동결건조된 후에, 투여 직전에 적합한 용매로 녹여질 수 있다.
- [0221] 비내 투여를 위한 조성물은 에어로졸, 적제, 젤 및 산제로 편리하게 제제화될 수 있다. 에어로졸 제제는 통상적으로 제약상 허용되는 수성 또는 비-수성 용매 중 활성 물질의 용액 또는 미세 혼탁액을 포함하고, 일반적으로 아토마이저 장치와 함께 사용하기 위한 카트리지 또는 리필의 형태를 취할 수 있는 밀봉된 용기 중에서 멸균 형태의 단일 또는 다중용량의 양으로 존재한다. 별법으로, 밀봉된 용기는 용기의 내용물이 한번에 소진되는 1회용으로 의도된 단위 분주 장치, 예컨대 단일 용량 비내 흡입기 또는 계량 밸브가 장착된 에어로졸 분주기일 수 있다. 투여형이 에어로졸 분주기를 포함하는 경우, 이는 압축 기체, 예컨대 압축 공기 또는 유기 분사제, 예컨대 플루오로클로로탄화수소일 수 있는 분사제를 함유할 것이다. 에어로졸 투여형은 또한 펌프-아토마이저의 형태를 취할 수 있다.
- [0222] 구강내 또는 설하 투여에 적합한 조성물로는 정제, 로젠지제 및 파스틸이 있고, 여기서 활성 성분은 담체, 예컨대 당 및 아카시아, 트라가칸트, 또는 젤라틴 및 글리세린과 함께 제제화된다.
- [0223] 직장내 투여에 대한 조성물은 편리하게 통상적인 좌약 베이스, 예컨대 코코아 버터를 함유하는 좌약 형태이다.
- [0224] 경피 투여에 적합한 조성물로는 연고, 젤 및 패치가 있다.
- [0225] 조성물은 단위 투여형, 예컨대 정제, 캡슐제 또는 앰플일 수 있다.
- [0226] 경구 투여에 대한 각 투여 단위는, 예를 들어 유리 염기로서 계산된 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 1 내지 250 mg을 함유한다 (그리고, 비경구 투여에 대해서는, 예를 들어, 0.1 내지 25 mg을 함유함).
- [0227] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 1 mg 내지 500 mg, 예컨대 10 mg 내지 400 mg, 예를 들어 10 내지 250 mg의 경구 용량; 또는 0.1 mg 내지 100 mg, 예컨대 0.1 mg 내지 50 mg, 예를 들어 1 내지 25 mg의 정맥내, 피하 또는 근육내 용량의, 유리 염기로서 계산된 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 일일 투여 요법 (성인 환자에 대해)으로 일반적으로 투여될 것이고, 화합물은 1일 1 내지 4회 투여된다. 화합물은 연속 치료법 기간, 예를 들어 1주일 또는 그 이상 동안 투여되는 것이 적합할 것이다.

- [0228] 본 발명의 보조 치료법에 사용된 항정신병제 성분 또는 성분들은 또한 필요에 따라 그의 염기성 또는 산성 형태, 또는 적절한 경우 염 또는 여타 유도체의 형태로 투여될 수 있다. 본원에 기재된 항정신병제 또는 항정신병제들, 또는 그들의 염 또는 유도체의 모든 용매화물 및 모든 또다른 물리적 형태 (또다른 결정질 형태, 무정형 형태 및 다형체를 포함하나, 이에 제한되지 않음)도 또한 본 발명의 범주 내이다. 항정신병제 또는 항정신병제들의 경우에서, 상기 형태 및 유도체들은, 예를 들어 상기 언급된 것들을 비롯한 단일요법으로서 치료적 투여에 대해 승인된 것들이 있으나, 본원의 항정신병제에 대한 모든 언급은 그들의 모든 염 또는 여타 유도체, 및 그들의 모든 용매화물 및 또다른 물리적 형태를 포함한다.
- [0229] 본 발명에 따른 보조 치료적 투여를 위해, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물, 및 항정신병제 또는 항정신병제들, 또는 그들의 염, 유도체 또는 용매화물은 순수한 형태로 각각 투여될 수 있으나, 각 성분들은, 예를 들어 체내에서 유효 수준의 각 성분을 제공하는 임의의 적합한 제약상 허용되고 유효한 조성물로 제제화될 것이다. 각 성분들에 대한 가장 적절한 제약 조성물의 선택은 당업계의 기술 내이고, 각 성분들에 대해 동일한 형태 또는 상이한 형태일 수 있다. 적합한 제제로는 정제, 캡슐제, 산제, 과립제, 로젠지제, 좌약, 재구성가능한 산제, 또는 액체 제제, 예컨대 경구 또는 멸균 비경구 용액제 또는 혼탁액제가 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0230] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물과 항정신병제 또는 항정신병제들의 조합된 조성물로서의 동시 투여를 위해, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물, 및 항정신병제 또는 항정신병제들 및 그들의 염, 유도체 또는 용매화물은 순수한 형태로 함께 투여될 수 있으나, 조합된 성분들은, 예를 들어 체내에서 유효 수준의 각 성분들을 제공하는 임의의 적합한 제약상 허용되고 유효한 조성물로 제제화 될 것이다. 조합된 성분들에 대한 가장 적절한 제약 조성물의 선택은 당업계의 기술 내이다. 적합한 제제로는 정제, 설하용 정제, 구강내용 조성물, 캡슐제, 산제, 과립제, 로젠지제, 좌약, 재구성가능한 산제, 또는 액체 제제, 예컨대 경구 또는 멸균 비경구 용액제 또는 혼탁액제가 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0231] 보조 투여의 일관성을 얻기 위해, 각 성분들의 조성물, 또는 성분들의 조합물의 조성물은, 예를 들어 단위 용량의 형태이다.
- [0232] 용어 "치료"는 해당 증상(들)에 대해 적절한 경우 예방을 포함한다.
- [0233] 생물학적 시험 방법
- [0234] 효능제/길항제 효능을 측정하기 위한 M₁ 수용체 상의 FLIPR 실험
- [0235] 본 발명의 화합물을 FLIPR (형광광도법 영상 플레이트 판독기) 기술을 사용하여 인간 무스카린성 수용체의 안정한 발현을 수반하는 CHO 세포 내에서 세포내 칼슘 경로를 활성화시키는 능력을 측정하기 위한 기능 분석으로 특성 분석하였다. 요약하면, CHO-M1 세포를 플레이팅하고 (20,000/웰), 37°C에서 밤새 성장시켰다. 배지를 제거하고, FLIPR 칼슘 3 염료를 함유하는 로딩 완충액 (몰레큘러 디바이시스 코. (Molecular Devices Co.; Sunnyvale, CA)) 30 μl를 사용 설명서에 따라 첨가하였다. 37°C에서 45 내지 60분 동안 인큐베이션한 후에, 시험 화합물을 함유하는 분석 완충액 10 μl을 FLIPR 기기 상에서 각 웰에 첨가하였다. 칼슘 반응을 효능 작용을 측정하기 위해 모니터링하였다. 이후에, 플레이트를 추가 10 내지 15분 동안 인큐베이션한 후에, 아세틸콜린을 함유하는 분석 완충액 10 μl을 효능제 투여로서 첨가하였다. 이후에, 칼슘 반응을 아세틸콜린에 대한 화합물의 길항 작용을 측정하기 위해 다시 모니터링하였다. M1 수용체 상의 효능 작용 및 길항 작용 모두의 농도-반응 곡선을 각 화합물에 대해 구하였다. 비선형 곡선 피팅에 의해 곡선이 분석되는 경우 결과치를 액티비티베이스 데이터 분석 수트 (ActivityBase data analysis suite) (아이디 비지니스 솔루션 인크. (ID Business Solution Inc.; Parsippany, NJ))에 적용시키고, 결과로서 나온 pEC50/pIC50을 계산하였다.
- [0236] 효능제 고유 활성을 측정하기 위한 M₁ 수용체 상의 FLIPR 실험
- [0237] M1 효능제 화합물의 고유 활성을 측정하기 위해, 본 발명의 화합물을 인간 무스카린성 M1 수용체의 일시적 발현을 수반하는 U2OS 세포 상에서 FLIPR 실험으로 특성 분석하였다. 요약하면, U2OS 세포를 2×10^5 /mL 세포 혼탁액 중에서 0.1% 바이러스/세포 비율 (v/v)로 M1 박테리아 (BacMam) 바이러스 (문현 [Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z and Romanos, M A. (2004) Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery. Receptors and Channels 10 (3-4): 99-109])로 형질도입시켰다. 바이러스 대 세포 비율을 부분 효능제의 고유 활성을 측정하는데 가장 적절한 기능적 적정에 의해 개별 실험에서 측정하였다. 혼탁액 중에서 바이러스와 혼합한 후에,

세포를 플레이팅하고 (10,000/웰), 37°C에서 밤새 성장시켰다. 이어서, 다음날 CHO-M1 세포에 대해 상기 기재된 바와 동일한 프로토콜을 사용하여 FLIPR 실험을 수행하였다. 비선형 곡선 피팅에 의해 곡선이 분석되는 경우, 결과치를 액티비티베이스 데이터 분석 수트에 적용시키고, 결과로서 나온 pEC50 값을 계산하였다. 효능제화합물의 고유 활성을 아세틸콜린 (동일한 화합물 플레이트 상에 대조군으로서 첨가됨)에 의해 유도된 최대 FLIPR 반응의 백분율로 계산하였고, 0과 1 사이의 분율로 전환시켰다.

[0238] 예시된 화합물은 무스카린성 M₁ 수용체에서 6.0이 넘는 pEC₅₀ 값을 갖고, 0.5가 넘는 고유 활성을 갖는다.

[0239] 수용체 아형 선택성을 측정하기 위한 M₂₋₅ 수용체 상의 FLIPR 실험

[0240] 여타 무스카린성 수용체 아형들에 대한 본 발명의 화합물의 선택성을 측정하기 위해, 화합물을 인간 무스카린성 수용체, M₂, M₃, M₄ 또는 M₅의 안정한 발현을 수반하는 CHO 세포 내에서 FLIPR 실험으로 특성 분석하였다. M₂ 및 M₄ 수용체의 경우에, 수용체를 커플링시키기 위해 키메라 G-단백질 G_{qi5}를 칼슘 신호전달 경로에도 또한 공동-발현시켰다. 요약하면, 세포를 플레이팅하고 (20,000/웰), 37°C에서 밤새 성장시켰다. 이어서, 다음날 CHO-M1 세포에 대해 상기 기재된 바와 동일한 프로토콜을 사용하여 FLIPR 실험을 수행하였다. 비선형 곡선 피팅에 의해 곡선이 분석되는 경우, 결과치를 액티비티베이스 데이터 분석 수트에 적용시키고, 결과로서 나온 pEC50/pIC50 값을 계산하였다.

[0241] 예시된 화합물은 M₂, M₃, M₄ 및 M₅ 수용체에 비해 10배 이상의 (특정 경우에 100배 이상의) 전형적 선택성 (pEC50의 비율)을 가지면서 M₁ 수용체에 대해 선택적이다.

실시예

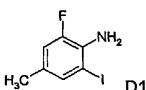
[0242] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예들에 의해 추가로 예시된다.

[0243] MDAP는 아세토니트릴/물/0.1% 포름산으로 용리된 C₁₈ 고정상 상의 역상 크로마토그래피를 사용한 질량-지정 자동화 정제를 나타낸다.

[0244] SCX는 배리안 (Varian)에 의해 공급된 숀폰산 이온 교환 수지를 나타낸다.

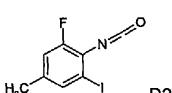
[0245] 모든 반응은 달리 나타내지 않는다면 아르곤 하에 수행되거나, 아르곤 하에 수행될 수 있다 (예를 들어, 수소화 반응).

[0246] 설명 1. 2-플루오로-6-요오도-4-메틸아닐린 (D1)



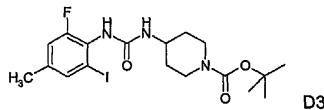
[0247] [0248] 빙초산 (10 ml) 중 2-플루오로-4-메틸아닐린 (1.0 g, 8 mmol) (아보카도 (Avocado), 랜캐스터 (Lancaster) 또는 알드리치 (Aldrich)로부터 구입함)의 용액을 아세트산나트륨 3수화물 (2.2 g, 16 mmol)로 처리한 후에, 요오드 모노클로라이드 (1.3 g)로 처리하였다. 실온에서 30분 후에, 수성 중탄산나트륨/아황산나트륨 및 디에틸 에테르를 첨가하고, 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시키고, 헥산 중 0에서 30%로의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 370 mg을 얻었다.

[0249] 설명 2. 1-플루오로-3-요오도-2-이소시아네이토-5-메틸벤젠 (D2)



[0250] [0251] 2-플루오로-6-요오도-4-메틸아닐린 (D1) (370 mg, 1.5 mmol), 트리포스겐 (150 mg, 0.05 mmol) 및 디옥산 (3 ml)의 혼합물을 1시간 15분 동안 환류 온도에서 가열한 후에, 냉각시키고, 증발시켜 조절의 표제 화합물을 얻었다.

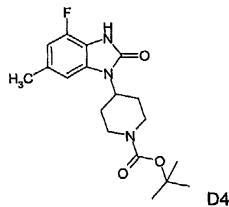
[0252] 설명 3. 1,1-디메틸에틸 4-([(2-플루오로-6-요오도-4-메틸페닐)아미노]-카르보닐}아미노)-1-피페리딘카르복실레이트 (D3)



[0253]

[0254] 화합물 D2로부터의 조절의 1-플루오로-3-요오도-2-이소시아네이토-5-메틸벤젠, 4-아미노-1-N-Boc 피페리딘 (200 mg, 1 mmol) 및 디클로로메탄 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 디클로로메탄 중 0에서 10 %로의 메탄올로 용리시키는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 바로 정제하였다. MDAP (질량 지정 자동화 정제)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 300 mg을 얻었다.

[0255] 설명 4. 1,1-디메틸에틸 4-(4-플루오로-6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-페페리딘카르복실레이트 (D4)

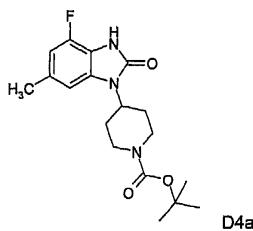


[0256]

[0257] 아르곤 대기 하에, 1,4-디옥산 (3 ml), 팔라듐 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로라이드 (10% mol, 0.0623 mmol, 약 x50 mg), Na^tBuO (2 당량, 1.26 mmol, 121 mg)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 초음파 처리하고, 1,1-디메틸에틸 4-({[(2-플루오로-6-요오도-4-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-피페리딘-카르복실레이트 (D3) (1 당량, 0.623 mmol, 300 mg)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 하루 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NH_4Cl (포화 용액)에 놓고, 얻어진 수용액을 에틸 아세테이트로 반복적으로 추출하고, 유기상을 합하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켜 조질의 화합물 (250 mg)을 얻었고, 이를 MDAP로 정제하여 표제 화합물 30 mg (11%)을 수득하였다.

[0258]

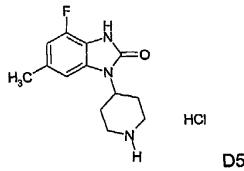
[0259] 설명 4a. 스케일-업 절차 1,1-디메틸에틸 4-(4-플루오로-6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-페페리딘카르복실레이트 (D4a)



[0260]

[0261] 아르곤 대기 하에, 비스 (3,5,3',5'-디메톡시-디벤질리덴아세톤) 팔라듐 (0) (6% mol, 1.1 mmol, 0.9 g), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (6% mol, 0.61 g), Na^+BuO (2 당량, 36 mmol, 약 3.5 g)를 1,4-디옥산 (40 mL) 중에 모두 용해시키고, 상기 계를 아르곤으로 페징하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 1,1-디메틸에틸 4-({[(2-브로모-6-플루오로-4-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-피페리딘카르복실레이트 (D32) (7.7 g, 17.9 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 80°C로 가열한 후에, 추가의 2시간 동안 100°C로 가열하였고, 이후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 얻어진 유기상을 물 및 염수로 세척하였다. 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켜 조질의 생성물을 얻었고, 이를 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-n-헥산)로 정제하여 연한-회색 고체로서의 표제 화합물 4.3 g (70%)을 얻었다. $M^+ - H = 348$.

[0262] 설명 5. 4-플루오로-6-메틸-1-(4-피페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (D5).

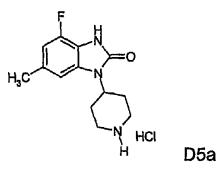


[0263]

[0264] 1,1-디메틸에틸 4-(4-플루오로-6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리딘카르복실레이트 D4 (0.072 mmol, 25 mg)를 디클로로메탄 (5 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 HCl (1,4-디옥산 중 4 M 용액 3 ml)로 처리하였고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 모노 히드로클로라이드 염으로서의 표제 화합물을 얻었다. $M^+ + H = 250$.

[0265]

설명 5a. 스케일-업 절차. 4-플루오로-6-메틸-1-(4-피페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (D5a)

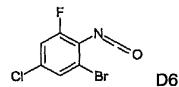


[0266]

[0267] 1,1-디메틸에틸 4-(4-플루오로-6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리딘카르복실레이트 (약 12.3 mmol, 4.3 g) (D4a)를 디클로로메탄/메탄을 (50 ml/20 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 HCl (10 당량, 0.123 mol, 1,4-디옥산 중 4 M 용액 약 30 ml)로 처리하였고, 혼합물을 실온에서 하루 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 고체를 디에틸 에테르로 분쇄하여 모노 히드로클로라이드 염으로서의 표제 화합물 (3.5 g, 약 12.3 mmol, 갈색 고체)을 얻었다. $M^+ + H = 250$.

[0268]

설명 6. 1-브로모-5-클로로-3-플루오로-2-이소시아네이토벤젠 (D6).

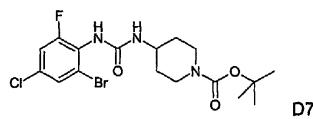


[0269]

[0270] 2-브로모-4-클로로-6-플루오로아닐린 (5 mmol, 1.125 g), 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트 (1.7 mmol, 0.50 g) 및 1,4-디옥산 (10 ml)을 함께 혼합하고, 혼합물을 15분 동안 100°C로 가열하였고, 이후에 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이를 여과시켰다. 여액을 농축시켜 표제 화합물을 함유하는 생성물들의 혼합물 (2.2 g)을 얻었다. $M^+ + MeO = 283$ (메탄을 중 LC-MS 수행).

[0271]

설명 7. 1,1-디메틸에틸 4-([(2-브로모-4-클로로-6-플루오로페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-피페리딘카르복실레이트 (D7).



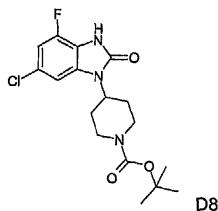
[0272]

[0273] 1-브로모-5-클로로-3-플루오로-2-이소시아네이토벤젠 (D6) (4.4 mmol, 1.1 g) 및 1,1-디메틸에틸 4-아미노-1-피페리딘카르복실레이트 (1 당량, 4.4 mmol, 0.88 g)를 함께 혼합하였다. 디클로로메탄 (5 ml)을 실온에서 1시간 동안 혼합물에 첨가하였다. THF (5 μl)를 실온에서 1시간 동안 첨가하였다. 후속적으로, 용매를 증발시키고, 얻어진 조절의 생성물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.6 g (30%)을 얻었다.

1H NMR δ (DMSO, 400 MHz) 1.26 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.77 (2H, dd), 2.86 (2H, s, 넓은 피크), 3.60 (1H, m), 4.03 (2H, d), 6.48 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.65 (1H, t), 7.78 (1H, s).

[0274]

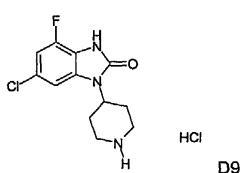
설명 8. 1,1-디메틸에틸 4-(6-클로로-4-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리딘카르복실레이트 (D8).



[0276]

[0277] 아르곤 대기 하에, 1,1-디메틸에틸 4-((2-브로모-4-클로로-6-플루오로페닐)아미노)카르보닐)아미노)-1-페리딘카르복실레이트 (D7) (1.09 mmol, 0.493 g), 1,4-디옥산 (4.4 mL), $\text{Pd}_{2}\text{dba}_3$ (0.05 당량, 0.054 mmol, 50 mg), BINAP (0.055 당량, 0.059 mmol, 37 mg), Na^tBuO (1.5 당량, 1.63 mmol, 157 mg)를 함께 혼합하고, 아르곤 하에 4일 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 얻어진 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 조질의 생성물을 MDAP로 정제하였다. 분획물들을 수집하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물 15 mg (3%)을 수득하였다. $\text{M}^+ - \text{H} = 368$.

[0278]

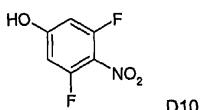


[0279]

[0280] 1,1-디메틸에틸 4-(6-클로로-4-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-페페리딘카르복실레이트 (D8) (0.203 mmol, 75 mg) 및 HCl (1,4-디옥산 중 4 M 용액 233 μ l)을 함께 혼합하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 모노 히드로클로라이드 염으로서의 표제 화합물을 얻었다 (완전한 전환). $M^+ + H = 270$.

[0281]

설명 10. 4-니트로-3,5-디플루오로페놀 (D10).



[0282]

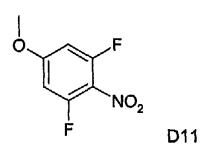
[0283] 디클로로메탄 (50 ml) 중 3,5-디플루오로페놀 (1.3 g, 10 mmol)의 용액을 0°C에서 질산 (70%, 0.7 ml, 10 mmol)으로 처리하였다. 냉각조를 제거하고, 실온에서 30분 후에, 용액을 물로 세척한 후에, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 생성물을 헥산 중 20에서 50%로의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 440 mg을 수득하였다.

[0284]

¹H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 6.7 (2H, d), 및 11.8 (1H, bs).

[0285]

설명 11. 4-니트로-3,5-디플루오로아니솔 (D11).



[0286]

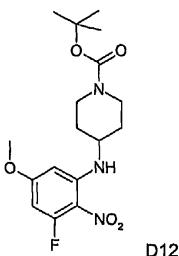
[0287] 4-니트로-3,5-디플루오로페놀 (D10) (440 mg, 2.5 mmol), 탄산칼륨 (600 mg, 4.6 mmol), 요오도메탄 (1 mL) 및 디메틸포름아미드 (5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고, 용액을 물로 세척한 후에, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 연한 갈색 오일로서의 표제 화합물 370 mg을 수득하였다.

[0288]

¹H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 3.9 (3H, s) 및 7.1 (2H, d).

[0289]

설명 12. 1,1-디메틸에틸 4-[(2-니트로-3-플루오로-5-메톡시페닐)아미노]-피페리딘카르복실레이트 (D12).



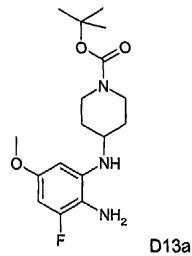
[0290]

[0291]

4-니트로-3,5-디플루오로아니솔 (D11) (370 mg, 2 mmol)을 무수 디메틸포름아미드 (3 ml) 및 디이소프로필에틸아민 (0.4 ml) 중에 용해시키고, 1,1-디메틸에틸 4-아미노-1-피페리딘카르복실레이트 (400 mg, 2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에, 실온으로 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 380 mg을 얻었다. $M^- - H = 368$.

[0292]

설명 13a. 1,1-디메틸에틸 4-[(2-아미노-3-플루오로-5-메톡시페닐)아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 (D13a).



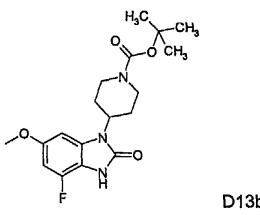
[0293]

[0294]

1,1-디메틸에틸 4-[(2-니트로-3-플루오로-5-메톡시페닐)아미노]-피페리딘-카르복실레이트 (D12) (380 mg, 1 mmol)를 에탄올 (10 ml) 중에 용해시키고, 라니 니켈 (50% 수성 혼탁액, 1 ml)을 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 40°C로 가열하고, 히드라진 1수화물 (0.5 ml)을 첨가하였다. 추가 30분 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 용매를 증발시켰다. 생성물을 헥산 중 20에서 50%로의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 250 mg을 얻었다. $M^+ - H = 340$.

[0295]

설명 13b. 1,1-디메틸에틸 4-(4-플루오로-6-메톡시)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리딘카르복실레이트 (D13b)

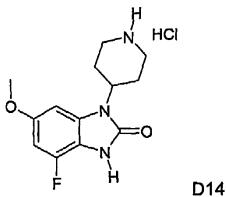


[0296]

[0297]

1,1-디메틸에틸 4-[(2-아미노-3-플루오로-5-메톡시페닐)아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 (D13a) (230 mg, 0.7 mmol), 카르보닐 디이미다졸 (150 mg, 1.0 mmol) 및 테트라히드로푸란 (6 ml)의 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열한 후에, 디클로로메탄과 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 0.2 M 암모니아를 함유하는 디클로로메탄 중 0에서 10%로의 메탄올로 용리시키는 실리카 젤 상의 크로마토그래피로 정제하여 백색 결정으로서의 표제 화합물 120 mg (47%)을 얻었다. $M^- - H = 364$.

[0298] 설명 14. 4-플루오로-6-메톡시-1-(4-페페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (D14).

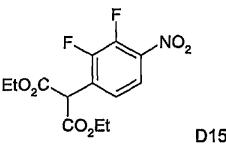


[0299]

[0300] 1,1-디메틸에틸 4-(4-플루오로-6-메톡시)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-페페리딘카르복실레이트 (D13b) (120 mg, 0.33 mmol)를 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 디클로로메탄 (1 mL)을 실온에서 HCl (1,4-디옥산 중 4 M, 1 mL)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에, 증발시켜 표제 화합물 100 mg을 얻었다. $M^+ - H = 266$.

[0301]

설명 15. 디에틸 2-(2,3-디플루오로-4-나트로페닐)말로네이트 (D15).



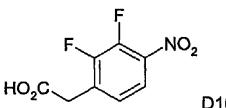
[0302]

[0303] 0°C에서 N-메틸페롤리돈 (50 mL) 중 디에틸 말로네이트 (5.1 g, 32 mmol)에 수소화나트륨 (1.6 g × 오일 중 60%)을 첨가한 후에, 20°C에서 추가의 N-메틸페롤리돈 (10 mL) 중 2,3,4-트리플루오로나트로벤젠 (5.4 g, 31 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 후에, 반응물을 수성 염화암모늄에 끊고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 생성물의 10% 샘플을 크로마토그래피 (실리카 (헥산 중 0에서 25%로의 에틸 아세테이트) 20 g)로 정제하여 표제 화합물 및 디에틸 2-(2,3-디플루오로-6-나트로페닐)말로네이트의 1:1 혼합물 0.5 g을 얻었고, 이를 D16에 바로 사용하였다.

[0304] 1H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 1.2 (6H, m), 4.2 (4H, m), 5.45 및 5.6 (1H, 2 s), 7.5 및 7.8 (1H, 2 m), 8.1 (1H, m).

[0305]

설명 16. 2,3-디플루오로-4-나트로페닐아세트산 (D16).

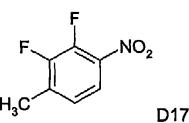


[0306]

[0307] D15로부터의 디에틸 2-(2,3-디플루오로-4-나트로페닐)말로네이트 및 디에틸 2-(2,3-디플루오로-6-나트로페닐)말로네이트의 혼합물 (0.5 g)을 11 M 염산 (5 mL)과 함께 환류 온도에서 밤새 가열한 후에, 증발시켜 2,3-디플루오로-6-나트로페닐아세트산과의 1:1 혼합물로서의 표제 화합물 (연한 황색 고체) 320 mg을 얻었다. $M^- - CO_2H = 172$.

[0308]

설명 17. 2,3-디플루오로-4-나트로톨루엔 (D17)

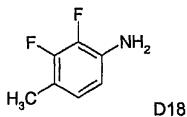


[0309]

[0310] D16으로부터의 2,3-디플루오로-4-나트로페닐아세트산 및 2,3-디플루오로-6-나트로페닐아세트산의 혼합물 (13.5 g)을 디메틸포름아미드 (100 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (8.5 g)을 첨가하였다. 50°C에서 30분 동안 교반한 후에, 냉각된 용액을 수성 염산과 헥산 사이에 분배시켰다. 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 크로마토그래피 (헥산 중 0에서 5%로의 에틸 아세테이트, 70 g 실리카 컬럼)로 정제하여 표제 화합물 및 2,3-디플루오로-6-나트로톨루엔의 3:1 혼합물 3.2 g을 얻었다.

[0311] ^1H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 2.4 및 2.5 (3H, m), 7.3 및 7.6 (1H, 2 m), 7.9 (1H, m).

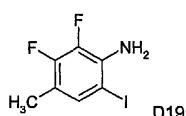
[0312] 설명 18. 2,3-디플루오로-4-메틸아닐린 (D18).



[0313] D17로부터의 2,3-디플루오로-4-아미노톨루엔 및 2,3-디플루오로-6-니트로톨루엔의 혼합물 (3.2 g, 18 mmol)을 에탄올 (50 mL) 중에 용해시키고, 라니 니켈 (5 mL \times 50% 수성 혼탁액)을 첨가하였다. 혼합물을 40°C로 가열하고, 히드라진 수화물 (3.7 mL, 74 mmol)을 30분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 40°C에서 추가 1시간 후에, 혼합물을 냉각시키고, 여과시키고, 증발시키고, 잔류물을 pH 9에서 디클로로메탄과 물 사이에 분배시켰다. 건조시키고 (MgSO_4), 증발시키고, 크로마토그래피 (헥산 중 0에서 25%로의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 240 mg을 얻었다.

[0315] ^1H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 2.5 (3H, m), 5.2 (2H, bs), 6.4 (1H, m), 6.7 (1H, m).

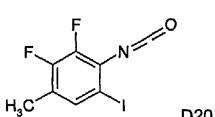
[0316] 설명 19. 2,3-디플루오로-6-요오도-4-메틸아닐린 (D19).



[0317] [0318] 빙초산 (2 mL) 중 2,3-디플루오로-4-메틸아닐린 (D19) (240 mg, 1.7 mmol)의 용액을 아세트산나트륨 3수화물 (440 mg, 3.2 mmol)로 처리한 후에, 요오드 모노클로라이드 (300 mg, 1.8 mmol)로 처리하였다. 실온에서 30분 후에, 수성 중탄산나트륨/아황산나트륨 및 디에틸 에테르를 첨가하고, 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켜 어두운 적색 겸으로서의 표제 화합물 330 mg (72%)을 얻었다.

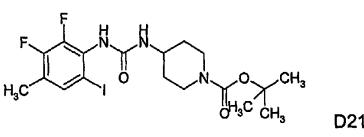
[0319] ^1H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 2.1 (3H, s), 5.2 (2H, bs), 7.3 (1H, d).

[0320] 설명 20. 2,3-디플루오로-6-요오도-4-메틸페닐 이소시아네이트 (D20).



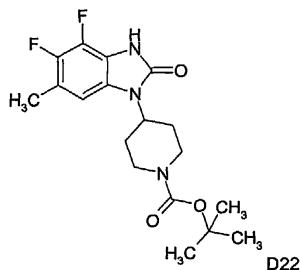
[0321] [0322] 2,3-디플루오로-6-요오도-4-메틸아닐린 D19 (330 mg, 1.2 mmol), 트리포스겐 (150 mg, 0.5 mmol) 및 디옥산 (5 mL)의 혼합물을 100°C에서 15분 동안 가열한 후에, 냉각시켜 조질의 표제 화합물을 얻었고, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0323] 설명 21. 1,1-디메틸에틸 4-([(2,3-디플루오로-6-요오도-4-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-피페리딘카르복실레이트 (D21).



[0324] [0325] D20으로부터의 조질의 2,3-디플루오로-6-요오도-4-메틸페닐 이소시아네이트, 4-아미노-1-N-Boc 피페리딘 (480 mg) 및 디클로로메탄 (5 mL)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에, 증발시키고, 헥산 중 10에서 50%로의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 20 g 상의 크로마토그래피로 바로 정제하여 표제 화합물 300 mg을 얻었다. $M^- - H = 494$.

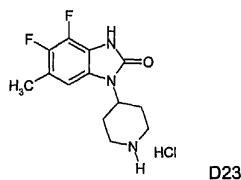
[0326] 설명 22. 1,1-디메틸에틸 4-(4,5-디플루오로-6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리딘카르복실레이트 (D22).



[0327]

[0328] 1,1-디메틸에틸 4-({[(2,3-디플루오로-6-요오도-4-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-피페리딘-카르복실레이트 D21을 디옥산 1 mL 중에 용해시켰다. 아르곤 대기 하에, 1,4-디옥산 (3 mL), $\text{Pd}_{2}\text{dba}_3$ (35 mg, 0.4 mmol), Na^tBuO (120 mg, 1.20 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (21 mg, 0.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후에, 1,1-디메틸에틸 4-({[(2,3-디플루오로-6-요오도-4-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-피페리딘-카르복실레이트 D21 (300 mg)을 첨가하고, 혼합물을 80°C 에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NH_4Cl (포화 용액)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시키고, 디에틸 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 150 mg을 얻었다. $M^- - H = 366$.

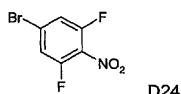
[0329] 설명 23. 4,5-디플루오로-6-메틸-1-(4-페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (D23).



[0330]

[0331] 1,1-디메틸에틸 4-(4,5-디플루오로-6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-페리딘카르복실레이트 D22 (150 mg, 0.4 mmol)를 디클로로메탄 (5 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 4시간 동안 1,4-디옥сан 중 HCl (1 mL × 4 M)로 처리하였다. 이후에, 용매를 증발시켜 표제 화합물 120 mg을 얻었다. $M^+ + H = 268$.

[0332] 설명 24. 5-브로모-1,3-디플루오로-2-니트로벤젠 (D24)

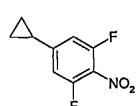


[0333]

[0334] 65°C에서 교반 아세트산 10 ml 중 과붕산나트륨 4수화물 (1.78 mmol, 0.27 g)의 혼탁액에, 아세트산 5 ml 중 (4-브로모-2,6-디플루오로페닐)아민 (1.78 mmol, 0.42 g, 1 당량)의 용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 65°C에서 3일에 걸쳐 가열하였다. 과붕산나트륨 4수화물 (2 당량, 3.56 mmol, 0.54 g)을 다시 첨가하였다. 3시간 후에, 과붕산나트륨 4수화물 (1 당량, 1.78 mmol, 0.27 g)을 다시 첨가하였다. 추가의 과붕산나트륨 4수화물 (3 당량, 5.34 mmol, 0.81 g)을 다시 첨가하였다. 이후에, 반응물을 환류 하에 아르곤 하에 70°C에서 밤새 놓아두었다. 이후에, 용액을 실온으로 냉각시키고, 얼음에 봇고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기물을 MgSO_4 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 유기 용매를 감압하에 제거하여 조질의 생성물을 얻었고, 이를 실리카 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 4% n-헥산 96%)로 정제하여 표제 화합물 0.29 g (68%)을 얻었다.

[0335] ^1H NMR δ (d⁶DMSO, 400MHz): 7.964 (2H, d).

[0336] 설명 25 5-시클로프로필-1,3-디플루오로-2-니트로베제 (D25)

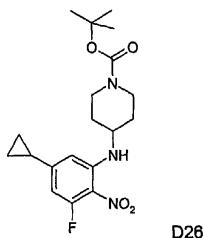


[0337]

[0338] 5-브로모-1,3-디플루오로-2-니트로벤젠 (D24, 560 mg, 2.35 mmol), 시클로프로필보론산 (1 당량, 2.35 mmol, 0.2 g), K₃PO₄ (3 당량, 7.1 mmol, 1.50 g), NaBr (1 당량, 2.35 mmol, 0.24 g) 및 Pd(PPh₃)₄ (280 mg)를 무수 톨루엔 3 ml에 첨가하고, 혼합물을 마이크로파에 의해 160°C에서 40분 동안 가열하였다. 이후에, 혼합물을 물 (10 ml)에 끓고, 에틸 아세테이트 (3×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켜 갈색 조질의 생성물 660 mg을 얻었고, 이를 실리카 젤 크로마토그래피 (5에서 20%로의 디에틸 에테르-40-60° 석유 에테르)로 정제하여 황색 오일로서의 표제 화합물 300 mg (64%)을 얻었다.

[0339] ¹H NMR δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1.37 (2H, m), 1.60 (2H, m), 2.55 (1H, m), 7.71 (2H, d).

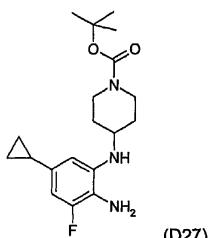
[0340] 설명 26. 1,1-디메틸에틸 4-[(5-시클로프로필-3-플루오로-2-니트로페닐)아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 (D26)



[0341]

[0342] 무수 디메틸포름아미드 (10 ml) 중 1,1-디메틸에틸 4-아미노-1-피페리딘카르복실레이트 (1 당량, 1.51 mmol, 302 mg)의 용액에, 디이소프로필에틸아민 (1 당량, 1.51 mmol, 0.26 ml) 및 5-시클로프로필-1,3-디플루오로-2-니트로벤젠 (D25, 1 당량, 1.51 mmol, 300 mg)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 120°C에서 밤새 교반하였다. 이후에, 조질의 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 ml)에 부었다. 수용액을 에틸 아세테이트 (3×100 ml)로 추출하고, 유기물을 합하고, 물 및 염수로 교대로 세척하고 (5×100 ml), Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켜 조질의 화합물을 얻었고, 이를 크로마토그래피 (30% 에틸 아세테이트-n-헥산 60%)로 정제하여 표제 화합물 300 g, 0.79 mmol (52%)을 수득하였다. M⁺ - H = 378.

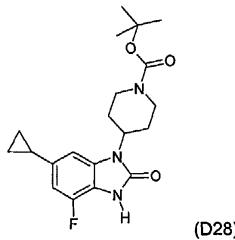
[0343] 설명 27. 1,1-디메틸에틸 4-[(2-아미노-5-시클로프로필-3-플루오로페닐)아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 (D27)



[0344]

[0345] 1,1-디메틸에틸 4-[(5-시클로프로필-3-플루오로-2-니트로페닐)아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 (D26, 0.8 mmol, 300 mg)를 MeOH (15 ml) 중에 용해시키고, 이를 팔라듐 카트리지를 사용하여 탈리스 H-큐브 (THALIS H-CUBE) 장치 (에이신트 (Aisynt)로부터 구입함)에 의해 환원시켰다. 상기 과정으로 표제 화합물 280 mg을 수득하였다 (완전한 전환). M⁺ - COOC(CH₃)₃ = 250.

[0346] 설명 28. 1,1-디메틸에틸 4-(6-시클로프로필-4-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리딘카르복실레이트 (D28)

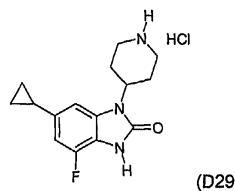


[0347]

[0348] 1,1-디메틸에틸 4-[(2-아미노-5-시클로프로필-3-플루오로페닐)아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 (D27, 0.80 mmol, 280 mg)를 실온에서 테트라히드로푸란 4 ml 및 CDI (1,1'-(옥소메탄디일)비스-1H-이미다졸) (2.5 당량, 2.0 mmol, 0.33 g) 중에 용해시키고, 혼합물을 아르곤 하에 50°C에서 하루 밤새 교반하였다. 추가의 CDI (1 당량, 0.13 g, 0.80 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시켜 조질의 화합물을 얻었고, 이를 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 (50)-n-헥산 (50))로 정제하여 표제 화합물 102 mg (36%)을 얻었다. $M^- - H = 374$.

[0349]

설명 29. 6-시클로프로필-4-플루오로-1-(4-피페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (D29)

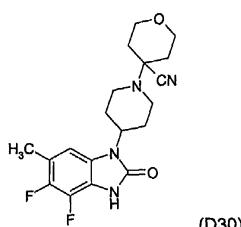


[0350]

[0351] 1,1-디메틸에틸 4-(6-시클로프로필-4-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리딘카르복실레이트 (D28, 0.28 mmol, 107 mg)를 디클로로메탄 1 ml 중에 용해시키고, 실온에서 HCl (1,4-디옥산 중 4 M 용액 1 ml)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물 100 mg (0.32 mmol)을 얻었다 (완전한 전환). $M^+ + H = 276$.

[0352]

설명 30. 4,5-디플루오로-6-메틸-1-[1-(4-시아노테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 (D30)



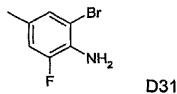
[0353]

[0354] 4,5-디플루오로-6-메틸-1-(4-피페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (D23, 90 mg, 0.3 mmol)를 SCX를 사용하여 그의 유리 염기로 전환시킨 후에, 이를 테트라히드로-4H-피란-4-온 (100 mg, 1.2 mmol), 아세톤 시아노히드린 (100 mg, 1.2 mmol), 황산마그네슘 (0.33 g) 및 디메틸아세트아미드 (1 ml)와 혼합하였다. 혼합물을 서류의 아르곤 하에 60°C에서 밤새 교반한 후에, 물과 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 건조 및 증발시켜 디에틸 에테르로부터 결정질인 표제 화합물 70 mg을 얻었다.

¹H NMR δ (DMSO, 400MHz): 1.6-1.8 (4H, m), 2.1 – 2.4 (8H, m), 2.3 (3H, d), 3.2-3.5 (4H, m), 3.9 (1H, d), 4.2 (1H, m), 7.0 (1H, m).

[0355]

설명 31. 2-브로모-6-플루오로-4-메틸아닐린 (D31)



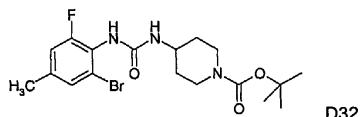
[0357]

[0358] 아르곤 하에 15°C에서 아세트산 (120 ml) 중 4-메틸-2-플루오로아닐린 (15 g, 0.12 mol)의 교반 용액을 고체 N-

브로모숙신이미드 (24 g, 0.135 mol)로 20분에 걸쳐 나누어 처리한 후에, 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (500 ml)로 처리하고, 에틸 아세테이트 (2×300 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (2×500 ml)로 세척한 후에, 과량의 10% Na_2CO_3 용액 (400 ml)으로 세척하였다. 에틸 아세테이트 용액을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공하에 농축시켜 어두운 적색 오일로서의 표제 화합물 (24.0 g, 98%)을 얻었다.

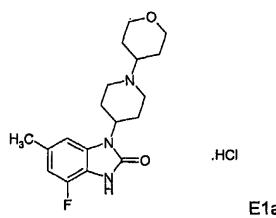
¹H NMR δ (CDCl₃, 400MHz): 2.22 (3H, s), 3.95 (2H, br s), 6.78 (1H, d), 7.02 (1H, s).

설명 32. 1,1-디메틸에틸 4-({[(2-브로모-6-플루오로-4-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)-1-페리딘카르복실레이트 (D32)



2-브로모-6-플루오로-4-메틸아닐린 (5.2 g, 25.5 mmol) (D31)을 1,4-디옥산 (40 mL) 중에 용해시키고, 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트 (9.3 mmol, 약 2.7 g)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 60°C로 가열한 후에, 추가 15분 동안 100°C까지 되게 하였다. 이후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 용매를 완전히 증발시켰고, 조절의 생성물을 디클로로메탄 (40 mL) 중에 재용해시키고, 1,1-디메틸에틸 4-아미노-1-피페리딘카르복실레이트 (2 당량, 51 mmol, 약 10.2 g)를 실온에서 매우 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에, 용매를 완전히 증발시키고, 이후에 조절의 물질을 진공하에 10분 동안 놓아두었고, 디클로로메탄을 다시 첨가하고, 얻어진 혼합물을 여과시켜 원하는 생성물의 제1 배치 (5.2 g)인 고체를 얻었고, 용매를 유기 여액으로부터 증발시키고, 얻어진 혼합물을 디클로로메탄에 재용해시키고, 다시 여과시켜 원하는 생성물의 제2 배치 (1 g)를 얻었고, 용매를 유기 여액으로부터 증발시키고, 얻어진 혼합물을 디에틸 에테르에 재용해시키고, 다시 여과시키고, 메탄올로 세척한 후에, 디에틸 에테르로 세척하여 원하는 생성물의 제3 배치 (1.5 g)를 얻었다. 상기 세 개의 배치를 합하여 표제 화합물 7.7 g (70%)을 얻었다. $M^+ + H = 432$.

실시 예 1a. 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드록스로레이트 (E1a).

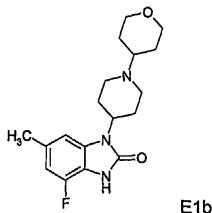


4-플루오로-6-메틸-1-(4-페페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (D5) (0.072 mmol, 21 mg)를 디클로로메탄 (2 ml) 및 트리에틸아민 (3 당량, 0.216 mmol, 30 μ l) 중에 용해시키고, 테트라히드로-4H-페란-4-온 (7 당량, 0.5 mmol, 47 μ l)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (7 당량, 0.5 mmol, 106 mg)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하루 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 (포화 용액)으로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 희석시켰고, 두 상들을 분리시키고, 유기 용매를 증발시켜 조질의 생성물을 얻었다. 얻어진 조질의 생성물을 1,2-디클로로에탄 (3 ml) 및 트리에틸아민 (3 당량, 0.216 mmol, 30 μ l) 중에 용해시키고, 테트라히드로-4H-페란-4-온 (7 당량, 0.5 mmol, 47 μ l)을 다시 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였고, 후속적으로 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (7 당량, 0.5 mmol, 106 mg)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 (포화 용액)으로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 희석시켰고, 두 상들을 분리시키고, 유기 용매를 증발시켜 조질의 생성물을 얻었고, 이를 크로마토그래피 (메탄올-NH₃-디클로로메탄)로 정제하여 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라히드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 10 mg (42%)을 얻었고 ($M^+ + H = 334$), 이를 디에틸 에테르 중 1 M HCl을 사용하여 HCl 염으로 전환시켰다.

¹H NMR δ (DMSO, 400 MHz, HCl 염) 1.74 (2H, m), 1.91 (2H, d), 2.03 (2H, d), 2.34 (3H, s), 2.80 (2H, q), 3.17 (3H, m), 3.34 (2H, m), 4.00 (2H, dd), 4.56 (1H, m), 6.75 (1H, d), 7.31 (1H, s), 10.5 (1H, s(넓은 파크), 11.35 (1H, s(넓은 파크); 나머지 ¹H 신호는 스펙트럼에서 인식할 수 없음

[0366]

실시예 1b. 별법을 사용한 스케일-업 절차. 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 유리 염기 (E1b)



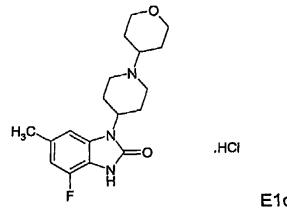
[0368]

4-플루오로-6-메틸-1-(4-피페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 (12.5 mmol, 3.6 g) (D5a)을 디클로로메탄 (50 mL) 중에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민 (3 당량, 37.6 mmol, 약 6.4 mL) 및 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (4 당량, 50 mmol, 약 5 g)을 실온에서 순서대로 첨가하였고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (3 당량, 37.6 mmol, 약 8 g)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하루 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석시키고, NaHCO₃ (포화 수용액)으로 켄칭하였고, 메탄올을 첨가하여 유기층에서 생성된 고체를 용해시켰고, 두 상들을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄 (2×)으로 추출하였고, 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켜 3.8 g (92%)을 얻었다. 상기 물질을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과시켜 표제 화합물 3.6 g을 얻었다. 이를 MeOH/DCM 중에 용해시키고, 2 당량의 HCl (Et₂O 중 1 M)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 용매를 증발시키고, 고체를 Et₂O로 분쇄하여 연한 회색 고체로서의 또다른 배치 3.9 g을 얻었다.

¹H NMR δ(DMSO, 600 MHz, 유리 염기) 1.45 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.25 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.48 (1H, m), 3.01 (2H, m), 3.33 (2H, t), 3.88 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.65 (1H, d), 6.88 (1H, s), 및 11.3 (1H, bs).

[0370]

실시예 1c. 스케일-업 절차. 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (E1c)



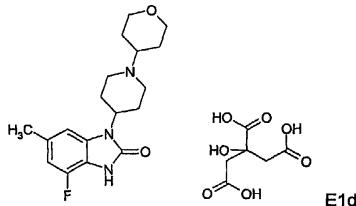
[0372]

4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 유리 염기 (102.73 mmol, 34.25 g, 1 중량)를 메탄올 (10 부피, 342 mL) 중에 혼탁시켰다. 디에틸 에테르 중 1 M HCl (154 mL, 1.5 당량)을 20분 내에 적가하였다. 슬러리를 주변 온도에서 3시간 동안 자기적으로 교반하였다. 용매를 증발시키고, 고체를 디에틸 에테르 (14.5 부피, 500 mL) 중에 20분 동안 분쇄하였다. 디에틸 에테르를 경사 분리시키고, 백색 고체를 고진공하에 40°C에서 밤새 건조시켰다. 잔류 MeOH (NMR에 의해 7% w/w)가 발견되었다. 고체를 고진공하에 40°C에서 밤새 건조시켰다. 고체를 디에틸 에테르 (14.5 부피, 500 mL) 중에서 분쇄하고, 여과시키고, 40°C/고진공에서 4시간 동안, 이후에 60°C에서 밤새, 이후에 80°C에서 2시간 동안 오븐에서 다시 건조시켰다. 36.1 g, 95%.

¹H NMR δ (DMSO, 600 MHz, 히드로클로라이드) 1.69 (2H, m), 1.89 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.67 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.57 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.52 (1H, m), 6.75 (1H, d), 7.15 (1H, bs), 9.95 (1H, m), 및 11.36 (1H, s).

[0374]

실시예 1d. 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 모노시트레이트 (E1d).



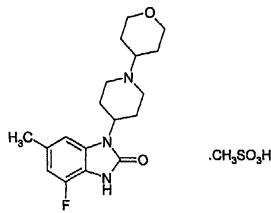
[0376]

4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 유리 염기 (1.499 mmol, 500 mg, 1 중량)를 칭량하여 250 ml 등근 바닥 플라스크에 넣고, 시트르산 (1 당량, 1.499 mmol, 288 mg)을 첨가하였다. 아세토니트릴 (95 부피, 47.5 ml)을 첨가하였고, 백색 슬러리가 얻어졌다 (고온의 에어 건 (air gun)을 사용하여 가열하여도 용해가 달성되지 않음). 슬러리를 질소 하에 35°C에서 4일 동안 자기적으로 교반하였다. 고체를 냉각시키고, 진공 여과에 의해 단리시키고, 아세토니트릴 (10 부피, 5 ml)로 세척하였다. 고체 (1.0 g, 건조되지 않음)를 모액 + 아세토니트릴 (29 부피, 14.5 ml)과 다시 합하고, n-프로판올 (22 부피 11 ml)을 첨가하였다. 슬러리를 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 단리시키고, 아세토니트릴 (10 부피, 5 ml)로 세척하였다. 백색 고체를 진공하에 60°C에서 25시간 동안 건조시켰다. 506 mg, 64%.

¹H NMR δ (DMSO, 400 MHz, 시트레이트) 1.60 (2H, m), 1.86 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.56 (2H, d), 2.64 (2H, d), 2.79 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.32 (4H, m), 3.98 (2H, dd), 4.33 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.93 (1H, m), 11.27 (3H, m), 및 11.29 (1H, s).

[0378]

실시 예 1e. 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 메탄술포네이트 (E1e).



[0380]

4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 유리 염기 (1.499 mmol, 500 mg, 1 중량)를 칭량하여 250 ml 등근 바닥 플라스크에 넣고, 아세토니트릴 (95 부피, 47.5 ml) 및 n-프로판올 (80 부피, 40 ml)을 첨가하여 백색 슬러리를 얻었다. 메탄술포산 (1 당량, 1.499 mmol, 97 μl)을 플라스크에 피펫팅하였다. 플라스크의 내용물을 고온의 에어 건을 사용하여 가열하였더니, 슬러리가 용해되었고, 백색 침전물이 형성되었다. 침전물을 질소 하에 35°C에서 4일 동안 자기적으로 교반하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 고체를 진공 여과에 의해 단리시키고, 아세토니트릴 (10 부피, 5 ml)로 세척하였다. 백색 고체를 고진공하에 60°C에서 25시간 동안 건조시켰다. 561 mg, 87%, 백색 고체.

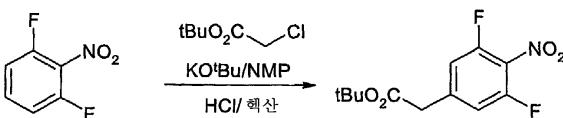
¹H NMR δ (DMSO, 500 MHz, 메탄술포네이트 염) 1.69 (2H, m), 1.96 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.64 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.62 (2H, d), 3.98 (2H, d), 4.52 (1H, m), 6.75 (1H, d), 6.96 (1H, bs), 9.25 (1H, m), 및 11.36 (1H, s).

[0382]

실시 예 1f. 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온에 대한 별법.

[0384]

단계 1 1,1-디메틸에틸 (3,5-디플루오로-4-나트로페닐)아세테이트의 제조



[0385]

NMP (2000 ml) 중 칼륨 tert-부톡시드 (248 g)의 혼합물을 질소 하에 -20°C로 냉각시켰다. NMP (2000 ml) 중 2,6-디플루오로나트로벤젠 (100 g) 및 tert-부틸클로로아세테이트 (160 g)의 혼합물을 -10°C 내지 -20°C에서 1.5시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 30분 후에, 추가 분량의 칼륨 tert-부톡시드 (88 g)를 첨가하였다. 반응

물을 2 M HCl 1600 ml 및 분쇄된 얼음 1 kg으로 켄칭한 후에, 헥산 2000 ml를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 총들을 분리시키고, 수성층을 헥산 (2×1500 ml)으로 추출하였다. 합한 헥산층을 포화된 염수 (2×1000 ml)로 세척한 후에, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 이후에 여과시키고, 헥산 200 ml로 세척하였다. 이후에, 용액을 증발시켜 갈색 액체로서의 표제 화합물 (152 g)을 얻었다.

[0387] 단계 2 (3,5-디플루오로-4-니트로페닐)아세트산의 제조

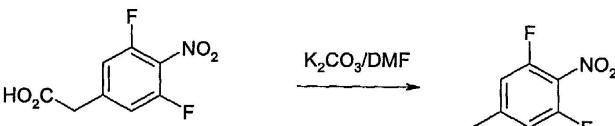


[0388] 1,1-디메틸에틸 (3,5-디플루오로-4-니트로페닐)아세테이트 (150 g) 및 1,4-디옥산 중 4 M HCl (1150 ml)을 약 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 질소를 상기 혼합물에 베블링하여 7시간에 걸쳐 잉여량의 HCl을 제거한 후에, 혼합물을 농축시켰다. 톨루엔 (300 ml)을 증류시킨 후에, 잔류물을 헥산 (300 ml)과 함께 10분 동안 교반하였다. 헥산을 경사 분리시키고, 잔류물을 헥산 (150 ml)과 함께 10분 동안 교반한 후에, 헥산을 경사 분리시켰다. 잔류물을 톨루엔 (450 ml)과 함께 2시간 동안 약 25°C에서 교반하였다. 고체를 여과시키고, 1:1 톨루엔 / 헥산 (300 ml)으로 세척한 후에, 진공 하에 건조시켜 갈색 미세 분말로서의 표제 화합물 (41.5 g)을 얻었다.

[0389] DMSO-d₆ 중 300MHz NMR. 2.5 ppm에서 기준 물질로서의 DMSO-d₅.

[0390] δ (ppm): 3.78 (2H) s; 7.44 (2H) d;

[0391] 단계 3 1,3-디플루오로-5-메틸-2-니트로벤젠의 제조

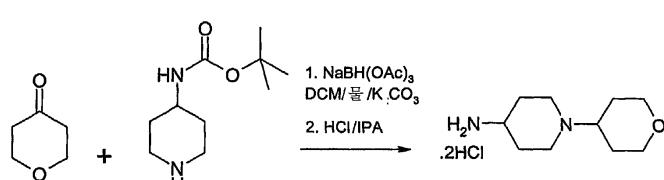


[0392] (3,5-디플루오로-4-니트로페닐)아세트산 (41 g), 탄산칼륨 (24.6 g) 및 DMF (205 ml)의 혼합물을 30분 동안 약 50°C로 서서히 가열하였다. 이후에, 반응물을 약 25°C로 냉각시키고, 2 M HCl (1025 ml) 및 헥산 (400 ml)으로 켄칭하고, 10분 동안 교반하였다. 총들을 분리시키고, 수성층을 헥산 (400 ml)으로 추출하였다. 합한 헥산층을 포화된 염수 (2×200 ml)로 세척한 후에, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용액을 농축시켜 저용점 고체로서의 표제 화합물 (26 g)을 얻었다.

[0393] CDCl₃ 중 300MHz NMR. 0.0 ppm에서 기준 물질로서의 TMS.

δ(ppm): 2.44(3H) s; 6.91 (2H) d;

[0394] 단계 4 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리딘아민, 디히드로클로라이드의 제조

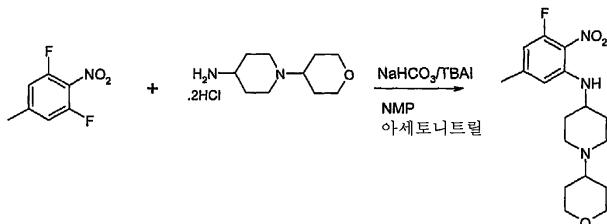


[0395] 1,1-디메틸에틸 4-피페리디닐카르바메이트 (50 g)의 용액에 무수 DCM (1000 ml) 중 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (35.75 g)을 첨가한 후에, 약 25°C에서 10분에 걸쳐 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (141 g)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 약 30시간 동안 교반한 후에, 0°C로 냉각시켰다. 물 (107 ml)을 20분 내에 나누어 첨가한 후에, 포화된 수성 탄산칼륨 (178 ml) 및 포화된 염수 (178 ml 중 178 g)를 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 10분 동안 교반한 후에, 총들을 분리시키고, 유기층을 포화된 염수 (3×214 ml)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후에, 유기층을 농축시키고, 잔류물을 이소프로판을 100 ml로 처리하고, 채농축시켰다. 잔류물을 이소프로판을 중 11% HCl (200 ml)과 함께 2시간 동안 가열 환류시킨 후에, 약 25°C로 냉각시켰다. 고체를 여과시키고, 슬러리를 디에틸 에테르 (100 ml)로 세척한 후에, 고진공하에 건조시켜 표제 화합물 (43 g)을 얻었다.

D_2O 중 300MHz NMR. 4.70 ppm에서 기준 물질로서의 HDO 신호.
 δ (ppm): 1.72(2H) m; 1.88 (2H) m; 1.99 (2H) m; 2.29 (2H) m; 3.08 (2H) m; 3.40 (4H) m; 3.65 (2H) m; 4.02 (2H) m

[0399]

[0400] 단계 5 N-(3-플루오로-5-메틸-2-니트로페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리딘아민의 제조



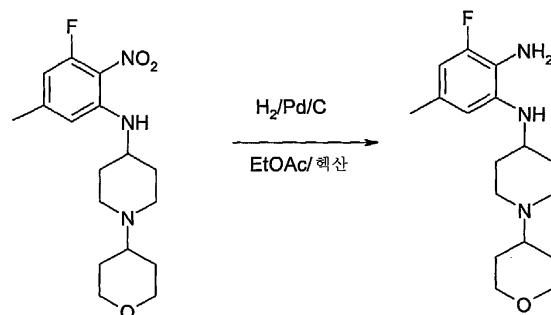
[0401]

NMP (15 mL) 중 1,3-디플루오로-5-메틸-2-니트로벤젠 (1 g), 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리딘아민, 디히드로클로라이드 (1.63 g), 중탄산나트륨 (1.94 g) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (100 mg)의 혼합물을 약 50°C에서 3시간 동안 서서히 가열하였다. 약 25°C로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL) 및 포화된 염수 (15 mL)에 첨가하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하였다. 이후에, 합한 에틸 아세테이트 층을 포화된 염수 (4×4 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 2 g으로 건조시킨 후에, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 (4 mL)과 함께 약 60°C로 가열하여 용액을 얻었고, 이후에 0 내지 5°C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 냉각된 아세토니트릴 (2 mL)로 세척한 후에, 고진공하에 40 내지 45°C에서 건조시켜 오렌지색 고체로서의 표제 화합물 (0.83 g)을 얻었다.

$CDCl_3$ 중 300MHz NMR. 0.0 ppm에서 기준 물질로서의 TMS.
 δ (ppm): 1.62(4H) m; 1.76 (2H) m; 2.05 (2H) m; 2.30 (3H) s; 2.42 (2H) m; 2.51 (1H) m; 2.88 (2H) m; 3.390 (2H) m; 3.49 (1H) m; 4.05 (2H) m; 6.23 (1H) d; 6.36 (1H) s; 7.51 (1H) m;

[0403]

[0404] 단계 6 (2-아미노-3-플루오로-5-메틸페닐)[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]아민의 제조



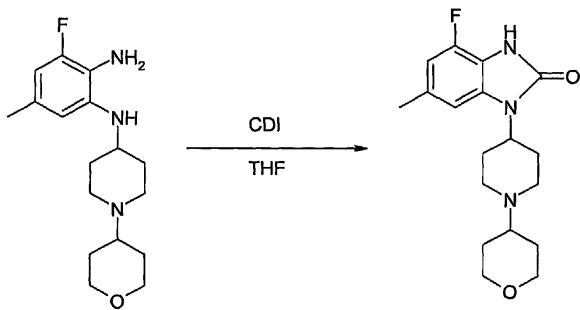
[0405]

N-(3-플루오로-5-메틸-2-니트로페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리딘아민 (10 g), 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 10% Pd/C (1 g)의 혼합물을 수소 압력 하에 약 30°C에서 9시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과시키고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 헥산 (40 mL)과 함께 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 여과시키고, 고체를 50°C에서 건조시켜 고체로서의 표제 화합물 (6.3 g)을 얻었다.

$CDCl_3$ 중 300MHz NMR. 0.0 ppm에서 기준 물질로서의 TMS.
 δ (ppm): 1.50(2H) m; 1.64 (2H) m; 1.76 (2H) m; 2.08 (2H) m; 2.23 (3H) s; 2.34 (2H) m; 2.50 (1H) m; 2.94 (2H) m; 3.07 (2H) br s; 3.27 (1H) m; 3.38 (2H) m; 4.02 (2H) m; 6.23 (1H) s; 6.32 (1H) d;

[0407]

[0408] 단계 7 4-플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-피페리디닐]-1,3-디하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온의 제조



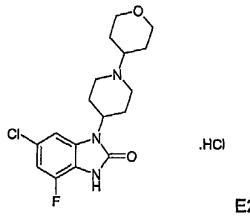
[0409]

[0410] (2-아미노-3-플루오로-5-메틸페닐)[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-페페리디닐]아민 (0.5 g), N,N'-카르보닐디이미다졸 (0.66 g) 및 테트라하이드로푸란 (7 ml)의 혼합물을 가열 환류시켰다. 30분 후에, 테트라하이드로푸란 (3 ml)을 첨가하고, 혼합물을 추가 1시간 30분 동안 환류 온도에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 테트라하이드로푸란 (10 ml)으로 세척한 후에, 고체를 고진공하에 40 내지 45°C에서 건조시켜 표제 화합물 (0.323 g)을 얻었다.

CDCl₃ +TFA+1% Fung B을 DMSO- d_6 중 300MHz NMR .0.0 ppm에서 기준 물질로서의 TMS. 8(ppm): 2.00(2H) m; 2.12 (2H) m; 2.22 (2H) m; 2.37 (3H) s; 2.92 (2H) m; 3.24 (2H) m; 3.60 (3H) m; 3.87 (2H) m; 4.29 (2H) m; 4.63 (1H) m; 6.81 (1H) d; 6.84 (1H) s;

[0411]

[0412] 실시예 2. 6-클로로-4-플루오로-1-[1-(테트라히드로-2H-페란-4-일)-4-페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (E2).



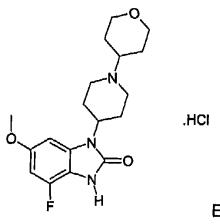
[0413]

[0414] 6-클로로-4-플루오로-1-(4-페페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 D9 (0.36 mmol, 0.1 g)를 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (3 당량, 1.08 mmol, 80 μ L), 테트라히드로-4H-페란-4-온 (4.5 당량, 1.62 mmol, 162 mg), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (4.5 당량, 1.62 mmol, 345 mg)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 테트라히드로-4H-페란-4-온 (2 당량, 0.72 mmol, 72 μ L) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (2 당량, 0.72 mmol, 0.015 g)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 수산화나트륨 (수용액)으로 pH가 약 10이 되게 하였다. 유기상을 수성상으로부터 (소수성 필터에 의해) 분리시키고, 유기 용매를 증발시켜 조질의 생성물을 얻었고, 이를 크로마토그래피 (메탄올-NH₃-디클로로메탄)로 정제하여 6-클로로-4-플루오로-1-[1-(테트라히드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 15 mg (11 %)을 얻었고 ($M^+ + H = 354$ 및 356), 이를 디에틸 에테르 중 1 M HCl을 사용하여 히드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

¹H NMR (유리 염기) δ (DMSO, 400 MHz) 1.45 (2H, m), 1.68 (4H, t), 2.29 (4H, m), 3.00 (2H, d), 3.27 (2H, t), 3.89 (2H, dd), 4.10 (1H, m넓은 피크), 7.08 (1H, d), 7.20 (1H, s), 11.6 (1H, s넓은 피크); 나머지 ¹H 신호는 스펙트럼에서 인식할 수 없음.

[0415]

[0416] 실시예 3. 4-플루오로-6-메톡시-1-[1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (E3).



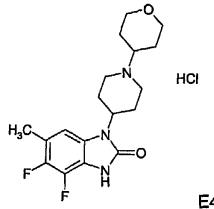
[0417]

[0418] 4-플루오로-6-메톡시-1-(4-페페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 D14 (100 mg, 0.33 mmol), $Ti(iPrO)_4$ (0.3 mL, 1.0 mmol) 및 테트라히드로-4H-페란-4-온 (100 mg, 1.0 mmol, 0.3 mL)을 실온에서 1시간 동안 함께 교반하였고, 무수 메탄올 (2 mL), 이후에 $NaBH_3CN$ (60 mg, 1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이후에, 조질의 혼합물을 메탄올로 켄칭하고, 이를 먼저 SCX 컬럼 크로마토그래피, 이후에 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올-NH₃-디클로로메탄)로 정제하였다. 히드로클로라이드로 전환 시켜 표제 화합물 30 mg을 얻었다. MH^+ = 350,

¹H NMR (HCl 염) (DMSO-d6) δ: 1.75 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.82 (3H, s) 4.01 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.59 (1H, d, *J*=12Hz), 7.61 (1H, s), 10.82 (1H, bs) 및 11.40 (1H, s); 나머지 ¹H 신호는 스펙트럼에서 인식할 수 없음.

[0419]

[0420] 실시예 4. 4,5-디플루오로-6-메틸-1-[1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 헤드로클로라이드 (E4).



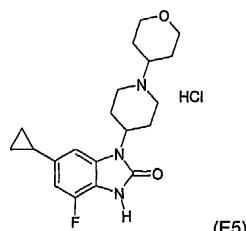
[0421]

[0422] 4,5-디플루오로-6-메틸-1-(4-페페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 D23 (120 mg)을 디클로로메탄 (5 ml) 중에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민 (0.2 ml, 1.2 mmol), 테트라히드로-4H-페란-4-온 (0.2 ml, 2.0 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (250 mg, 1.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 9에서 물/MDC로 분배시켰다. 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로부터 결정화시키고, 디클로로메탄으로 세척하여 표제 화합물 유리 염기를 얻었고, 이를 히드로클로라이드로 전환시켰다. 디에틸 에테르로 분쇄하여 히드로클로라이드 염 35 mg을 얻었다. MH^+ = 352,

¹H NMR (HCl 염) (DMSO) δ: 1.7 (2H, m), 2.0 (4H, m), 2.3 (3H, d, *J* = 2Hz), 2.8 (2H, m), 3.1 (3H, m), 4.0 (2H, *bd*), 4.5 (1H, m), 7.3 (1H, d, *J* = 5Hz), 10.3 (1H, *bs*), 및 11.1 (1H, *bs*); 나머지 ¹H 신호는 스펙트럼에서 인식할 수 없음.

[0423]

[0424] 실시예 5. 6-시클로프로필-4-플루오로-1-[1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (E5)



[0425]

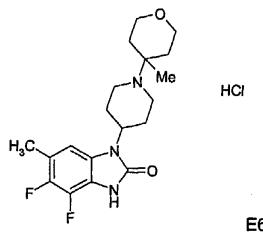
[0426] 6-시클로프로필-4-풀루오로-1-(4-페페리디닐)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (D29, 0.28 mmol, 86 mg)를 1,2-디클로로에탄 (3 ml) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (3 당량, 0.83 mmol, 0.086 g), 테트라하이드로-4H-페란-4-온 (7 당량, 1.99 mmol, 0.2 g) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (3 당량, 0.83

mmol, 0.052 g)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하루 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 (포화 용액)으로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 희석시킨 후에, 두 상들을 소수성 필터에 의해 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄으로 다시 세척하였다. 유기상들을 합하고, 용매를 증발시켜 조절의 생성물을 얻었고, 이를 크로마토그래피 (메탄올-NH₃-디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물의 유기 염기 100 mg (98%)을 얻었다. $\text{M}^+ + \text{H} = 360$. 이 물질을 메탄올 (2 ml) 중에 용해시키고, HCl (3 당량, 디에틸 에테르 중 1 M 용액으로부터 0.046 ml)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 후속적으로, 용매를 증발시켜 표제 화합물 90 mg (82%)을 얻었다.

¹H NMR δ (d⁶DMSO, 400 MHz, 모노히드로클로라이드): 0.75 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.04 (2H, d), 2.84 (2H, q), 3.18 (4H, q), 3.44 (1H, m), 3.59 (2H, d), 3.99 (2H, m), 4.11 (1H, m) (넓은 파크), 4.57 (1H, m), 6.63 (1H, d), 7.19 (1H, s), 10.85 (1H, s) (넓은 파크), 11.30 (1H, s).

[0427]

[0428] 실시예 6. 4,5-디플루오로-6-메틸-1-[1-(4-메틸테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 히드로클로라이드 (E6)



[0429]

[0430] 디에틸 에테르 중 3 M 메틸마그네슘 브로마이드 (0.7 ml, 2.0 mmol)의 교반 용액을 4,5-디플루오로-6-메틸-1-[1-(4-시아노테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-페페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 (D30, 70 mg, 6.2 mmol)의 테트라하이드로푸란 (5 ml) 용액으로 실온에서 2시간 동안 처리한 후에, 로셀 (Rochelle) 염의 포화 수용액에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 증발시키고, 크로마토그래피 (실리카 10 g, 0.2 M 암모니아를 갖는 디클로로메탄 중 0에서 10%로의 메탄올)로 정제하여 표제 화합물 (35 mg)을 얻었고, 디에틸 에테르로부터 히드로클로라이드 염으로 단리시켰다. $\text{MH}^+ = 366$.

¹H NMR (HCl 염) δ (d⁶DMSO): 1.4 (3H, s), 1.9 (4H, m), 2.1 (2H, m), 2.3 (3H, d, $J=2\text{Hz}$), 2.8 (2H, m) 3.2 (2H, m), 3.9 (2H, m), 4.6 (1H, m), 7.5 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 10.3 (1H, bs), 및 11.6 (1H, s); 나머지 양성자는 스펙트럼에서 인식할 수 없음.

[0431]

[0432] 모든 ¹H NMR은 나타낸 구조와 일치한다.

[0433]

본 명세서에 인용된 특허 및 특허 출원 (이에 제한되는 것은 아님)을 비롯한 모든 문헌은 각 개별 문헌이 마치 완전히 설명된 것처럼 구체적이고 개별적으로 본원에 참고문헌으로 포함된다고 명시되는 것과 같이 본원에 참고 문헌으로 포함된다.

[0434]

상기 명세서 및 특허청구범위가 일부를 구성하는 본 출원은 임의의 후속적인 출원에 대한 우선권의 근간으로서 사용될 수 있다. 이러한 후속적인 출원의 특허청구범위는 본원에 기재된 임의의 특징 또는 특징들의 조합에 관한 것일 수 있다. 이들은 생성물, 조성물, 방법 또는 용도 청구 범위의 형태를 취할 수 있으며, 예시로서 및 제한 없이 하나 이상의 하기 특허청구범위를 포함할 수 있다.