



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년08월30일
(11) 등록번호 10-1299426
(24) 등록일자 2013년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7002786(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년11월30일
심사청구일자 2012년09월28일
(85) 번역문제출일자 2010년02월08일
(65) 공개번호 10-2010-0031767
(43) 공개일자 2010년03월24일
(62) 원출원 특허 10-2009-7013822
원출원일자(국제) 2007년11월30일
심사청구일자 2010년02월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/024690
(87) 국제공개번호 WO 2008/069997
국제공개일자 2008년06월12일
(30) 우선권주장
60/872,393 2006년12월01일 미국(US)
60/959,742 2007년07월16일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20060258672 A1
전체 청구항 수 : 총 5 항

(73) 특허권자
머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
버그만 제프리 엠.
미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
브레슬린 마이클 제이.
미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

심사관 : 김용

(54) 발명의 명칭 오렉신 수용체 길항제로서의 치환된 디아제판 화합물

(57) 요약

본 발명은 오렉신 수용체의 길항제인 치환된 디아제판 화합물에 관한 것이며, 상기 화합물은 오렉신 수용체가 관련된 신경학적 및 정신의학적 장애 및 질환의 치료 또는 예방에 유용하다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 오렉신 수용체가 관련된 이러한 질환을 예방 또는 치료하는 데 있어서 이들 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

콜먼 폴 제이.

미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

콕스 크리스토퍼 디.

미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

머서 스와티 피.

미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

로이커 앤서니 제이.

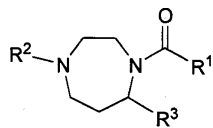
미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 1



위의 화학식 1에서,

R¹은 치환되지 않거나, 트리아졸릴, 메틸, 카복실 또는 하이드록시메틸 중 하나 이상으로 치환된 페닐이고,

R²는,

(1) 피리미디닐(여기서, 상기 피리미디닐은 피라졸릴, 피리딘-2(1H)-온, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 푸라닐, 티오펜릴, 페닐 또는 디하이드로피라닐과 융합될 수 있다),

(2) 피라지닐(여기서, 상기 피라지닐은 페닐과 융합될 수 있다),

(3) 피리디닐, 및

(4) 치환되지 않거나, 할로겐, 메틸, 하이드록시메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 알릴 또는 알릴옥시로 치환된 벤즈옥사졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

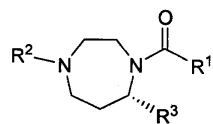
R³은 메틸이고,

단, 5-클로로-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-1,3-벤즈옥사졸 화합물은 제외된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 1a의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 1a



청구항 3

제1항에 있어서, R¹이 치환되지 않거나 하나 이상의 메틸 또는 트리아졸릴에 의해 치환된 페닐인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R²가,

(1) 1,3-벤즈옥사졸-2-일,

(2) 2-(푸로[2,3]피리미딘)-일,

(3) 2-피리디닐,

(4) 2-피리미디닐,

- (5) 2-(피라졸로[3,4]피리미딘)-일,
 (6) 2-(6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘)-일,
 (7) 2-(티에노[2,3-d]피리미딘)-일 및
 (8) 2-(티에노[2,3]피리미딘-4-아민)-일로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
 상기 그룹이 메틸, 클로로 또는 플루오로로 치환되는 화합물.

청구항 5

- 6-플루오로-2-((5R)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)퀴나졸린;
 메틸 3-(((7R)-4-(5-클로로-1,3-벤즈옥사졸-2-일)-7-메틸-1,4-디아제판-1-일)카보닐)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트;
 3-(((7R)-4-(5-클로로-1,3-벤즈옥사졸-2-일)-7-메틸-1,4-디아제판-1-일)카보닐)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산;
 [3-(((7R)-4-(5-클로로-1,3-벤즈옥사졸-2-일)-7-메틸-1,4-디아제판-1-일)카보닐)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]메탄올;
 6,7-디플루오로-2-((5R)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)퀴놀살린;
 5-메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘;
 2-((5R)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린;
 2-((5R)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘;
 2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-7,8-디하이드로퀴놀린-5(6H)-온;
 6-클로로-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온;
 5-메틸-2-(4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)티에노[2,3]피리미딘-4-아민;
 5-메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)푸로[2,3]피리미딘;
 2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘;
 (5R)-5-메틸-1-(5-메틸-4-프로필피리미딘-2-일)-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판;
 (5R)-1-[4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판;
 (5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1,4-디아제판;
 (5R)-1-[4-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판;
 2-메틸-6-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)메탄올;
 4-메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-1,3-벤즈옥사졸;
 5-메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘;
 2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린;

2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일}-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘;

5,6-디메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일}푸로[2,3-d]피리미딘;

4-에톡시-5,6-디메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일}푸로[2,3-d]피리미딘;

1,3-디메틸-6-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;

5-브로모-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일}-1,3-벤즈옥사졸;

(5R)-5-메틸-1-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-피리미딘-2-일]-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판; 및

(5R)-1-[4-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 오렉신 수용체의 길항제이며 오렉신 수용체가 연관된 신경의학적 및 정신의학적 장애 및 질환의 치료 및 예방에 유용한 디아제판 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 오렉신 수용체가 연관된 상기 질환의 예방 및 치료에서의 이들 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 오렉신(하이포크레틴)은 시상하부에서 생성되는 2개의 뉴로펩티드인 오렉신 A(OX-A)(33개 아미노산 펩티드) 및 오렉신 B(OX-B)(28개 아미노산 펩티드)를 포함한다(Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). 오렉신은 래트에서 음식 소비를 자극하는 것으로 밝혀졌으며, 섭식 거동을 조절하는 중추 피드백 메카니즘에서의 매개체로서 이들 펩티드에 대한 생리학적 역할을 시사한다[참조: Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585]. 오렉신은 수면 및 각성 상태를 조절하여, 기면증 또는 불면증 환자에 대한 잠재적으로 신규한 치료적 접근법을 개척한다[참조: Chemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451]. 오렉신은 또한 각성, 보상, 학습 및 기억에서 중요한 역할을 하는 것으로 지적되어 왔다[참조: Harris, et al., Trends Neurosci., 2006, 29(10), 571-577]. 2개의 오렉신 수용체는 포유 동물에서 클로닝되어 특성화되어 있다. 이들은 G-단백질 커플링된 수용체의 상위 계열(super family)에 속하는데[참조: Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585], 오렉신-1 수용체(OX 또는 OX1R)는 OX-A에 대해 선택적이며, 오렉신-2 수용체(OX2 또는 OX2R)는 OX-A 뿐만 아니라 OX-B와도 결합할 수 있다. 오렉신이 관여하는 것으로 추정되는 생리학적 작용은, 오렉신 수용체의 2가지 아형태로서 OX 1 수용체와 OX 2 수용체 중의 하나 또는 둘 다를 통해 발현하는 것으로 사료된다.

[0003] 오렉신 수용체는 포유류 뇌에서 발견되며, 우울증; 불안; 중독; 강박장애; 정동 신경증; 우울 신경증; 불안 신경증; 기분저하 장애; 거동 장애; 기분 장애; 성기능 장애; 정신적 성기능 장애; 성 장애; 정신분열병; 조울증; 섭망; 치매; 중증의 정신 지체 및 운동이상증, 예를 들면, 헌팅톤병 및 투렛증후군; 섭식 장애, 예를 들면, 식욕부진, 대식증, 악액질 및 비만; 중독성 섭식 거동; 폭식/구토(binge/purge) 섭식 거동; 심혈관 질환; 당뇨; 식욕/미각 장애; 구토, 구역질, 욕지기; 천식; 암; 파킨슨병; 쿠싱증후군/병; 호염기성 선종; 프로락티노마; 고프롤라틴혈증; 뇌하수체 종양/선종; 시상하부 질환; 염증성 대장 질환; 위 운동장애; 위궤양; 프롤리히 증후군; 부신뇌하수체 질환; 뇌하수체 질환; 부신뇌하수체 기능저하; 부신뇌하수체 기능항진; 시상하부 성선기능저하증; 칼만 증후군(무후각증, 후각감퇴); 기능성 또는 정신성 무월경; 뇌하수체저하증; 시상하부 갑상선기능저하증; 시상하부 부신기능장애; 특발성 고프롤라틴혈증; 성장 호르몬 결핍의 시상하부 장애; 특발성 성장 호르몬 결핍; 왜소발육증; 거인증; 말단비대증; 교란된 생물학적 및 하루 주기 리듬; 신경계 장애, 신경병적 통증 및 하지불안 증후군과 같은 질환과 관련된 수면 장애; 심장 및 폐 질환; 급성 및 울혈성 심부전; 저혈압; 고혈압; 요폐; 골다공증; 협심증; 심근경색; 허혈성 또는 출혈성 졸중; 지주막하 출혈; 궤양; 알레르기; 양성 전립선 비대; 만성 신부전; 신장 질환; 손상된 내당력(耐糖力); 편두통; 통각과민; 통증; 통증에 대한 강화된 또는 과대민감성, 예를 들면, 통각과민, 작열통 및 이질통; 급성 통증; 화상 통증; 비정형 안면 통증; 신경병적 통증; 등통; 복합 국소 통증 증후군 I 및 II; 관절염 통증; 스포츠 상해 통증; 감염 관련 통증, 예를 들면, HIV, 화학요법후 통증; 졸중 후 통증; 수술후 통증; 신경통; 구토, 욕지기 및 구역질; 과민성 대장 증후군 및 협심증과 같이 내장 통증과 관련된 병태; 편두통; 방광 요실금(urinary bladder incontinence), 예를 들면, 절박성 요실금; 나르코틱스(narcotics) 내성 또는 나르코틱스 금단; 수면 장애; 수면 무호흡; 기면증; 불면증; 사건수면; 시차 증후군; 탈억제-치매-파킨슨 증후군-근위축 복합증과 같은 질병분류학적 실체를 포함하는 신경퇴행성 장애; 창백핵-교뇌-흑색질 변성(pallido-ponto-nigral degeneration); 간질; 발작 장애; 및 일반적인 오렉신 시스템 기능부전과 관련된 기타 질환과 같은 병리와 무수히 연관될 수 있다.

[0004] 특정한 오렉신 수용체 길항제가 국제 공개공보 제WO 99/09024호, 제WO 99/58533호, 제WO 00/47576호, 제WO 00/47577호, 제WO 00/47580호, 제WO 01/68609호, 제WO 01/85693호, 제WO 01/96302호, 제WO 2002/044172호, 제WO 2002/051232호, 제WO 2002/051838호, 제WO 2002/089800호, 제WO 2002/090355, 제WO 2003/002559호, 제WO 2003/002561호, 제WO 2003/032991호, 제WO 2003/037847호, 제WO 2003/041711호, 제WO 2003/051368호, 제WO 2003/051872호, 제WO 2003/051873호, 제WO 2004/004733호, 제WO 2004/026866호, 제WO 2004/033418호, 제WO 2004/041807호, 제WO 2004/041816호, 제WO 2004/052876호, 제WO 2004/083218호, 제WO 2004/085403호, 제WO 2004/096780호, 제WO 2005/060959호, 제WO 2005/075458호, 제WO 2005/118548호, 제WO 2006/067224호, 제WO 2006/110626호, 제WO 2006/127550호, 제WO 2007/019234호, 제WO 2007/025069에 기재되어 있다.

발명의 내용

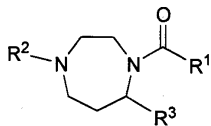
해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 오렉신 수용체의 길항제이며 오렉신 수용체가 연관된 신경의학적 및 정신의학적 장애 및 질환의 치료 및 예방에 유용한 디아제판 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 오렉신 수용체가 연관된 상기 질환의 예방 및 치료에서의 이들 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 1



[0007]

[0008] 위의 화학식 1에서,

[0009] R^1 은 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 로 치환된 페닐이고,

[0010] R^2 는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 로 치환된 헤테로아릴이고,

[0011] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 는,

[0012] (1) 수소,

[0013] (2) 할로젠,

[0014] (3) 하이드록실,

[0015] (4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 알킬(여기서, m 은 0 또는 1이고, n 은 0 또는 1이고, m 이 0이거나 n 이 0인 경우, 하나의 결합이 존재하고; 인접한 R^{2a} 와 R^{2b} 또는 R^{2b} 와 R^{2c} 는 함께 결합하여 사이클로알킬 또는 사이클로알콕시 환을 형성하고, 상기 알킬은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),

[0016] (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),

[0017] (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 알케닐(여기서, 상기 알케닐은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),

[0018] (7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 알키닐(여기서, 상기 알키닐은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),

[0019] (8) $-(C=O)_m-O_n$ -페닐 또는 $-(C=O)_m-O_n$ -나프틸(여기서, 상기 페닐 또는 나프틸은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),

[0020] (9) $-(C=O)_m-O_n$ -헤테로사이클(여기서, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),

[0021] (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$ (여기서, R^{10} 및 R^{11} 은 (a) 수소, (b) 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, (c) 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{3-6} 알케닐, (d) 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 사이클로알킬, (e) 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐 및 (f) 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다),

[0022] (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,

- [0023] (12) $-S(O)_q-R^{12}$ (여기서, q 는 0, 1 또는 2이고, R^{12} 는 R^{10} 및 R^{11} 의 정의로부터 선택된다),
- [0024] (13) $-CO_2H$,
- [0025] (14) $-CN$,
- [0026] (15) $-NO_2$,
- [0027] (16) $=O$ 및
- [0028] (17) $-B(OH)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0029] 단, R^{2a} , R^{2b} 또는 R^{2c} 중의 하나 이상은 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 인접한 R^{2a} 와 R^{2b} 또는 R^{2b} 와 R^{2c} 는 함께 결합하여 사이클로알킬 또는 사이클로알콕시 환을 형성하고, 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알콕시는 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고,
- [0030] R^3 은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이고,
- [0031] R^{13} 은,
- [0032] (1) 할로젠,
- [0033] (2) 하이드록실,
- [0034] (3) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 알킬(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 R^{14} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),
- [0035] (4) $-O_n-(C_{1-3})$ 퍼플루오로알킬,
- [0036] (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R^{14} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),
- [0037] (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 알케닐(여기서, 상기 알케닐은 치환되지 않거나 R^{14} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),
- [0038] (7) $-(C=O)_m-O_n$ -페닐 또는 $-(C=O)_m-O_n$ -나프틸(여기서, 상기 페닐 또는 나프틸은 치환되지 않거나 R^{14} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),
- [0039] (8) $-(C=O)_m-O_n$ -헤테로사이클(여기서, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 R^{14} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),
- [0040] (9) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,
- [0041] (10) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- [0042] (11) $-S(O)_q-R^{12}$,
- [0043] (12) $-CO_2H$,
- [0044] (13) $-CN$,
- [0045] (14) $=O$ 및
- [0046] (15) $-NO_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0047] R^{14} 는,

[0048] (1) 하이드록실,

[0049] (2) 할로젠,

[0050] (3) C_{1-6} 알킬,

[0051] (4) $-C_{3-6}$ 사이클로알킬,

[0052] (5) $-O-C_{1-6}$ 알킬,

[0053] (6) $-O(C=O)-C_{1-6}$ 알킬,

[0054] (7) $-NH-C_{1-6}$ 알킬,

[0055] (8) 페닐,

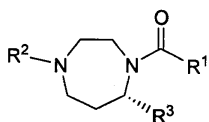
[0056] (9) 헤테로사이클,

[0057] (10) $-CO_2H$ 및

[0058] (11) $-CN$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0059] 본 발명의 한 양태는 화학식 1a의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0060] [화학식 1a]



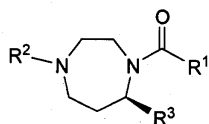
[0061]

[0062] 위의 화학식 1a에서,

[0063] R^1 , R^2 및 R^3 은 위에서 정의한 바와 같다.

[0064] 본 발명의 한 양태는 화학식 1b의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0065] [화학식 1b]



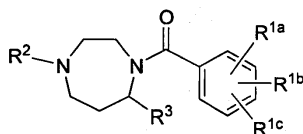
[0066]

[0067] 위의 화학식 1b에서,

[0068] R^1 , R^2 및 R^3 은 위에서 정의한 바와 같다.

[0069] 본 발명의 한 양태는 화학식 1c의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0070] [화학식 1c]



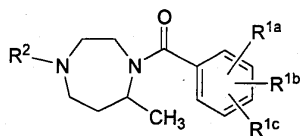
[0071]

[0072] 위의 화학식 1c에서,

[0073] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 및 R^3 은 위에서 정의한 바와 같다.

[0074] 본 발명의 한 양태는 화학식 1d의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0075] [화학식 1d]



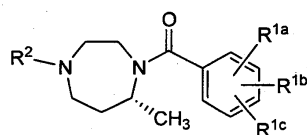
[0076]

[0077] 위의 화학식 1d에서,

[0078] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^2 는 위에서 정의한 바와 같다.

[0079] 본 발명의 한 양태는 화학식 1e의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0080] [화학식 1e]



[0081]

[0082] 위의 화학식 1e에서,

[0083] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^2 는 위에서 정의한 바와 같다.

[0084] 본 발명의 한 양태는, R^1 이 치환되지 않거나 하기 (1) 내지 (11) 중의 하나 이상에 의해 치환된 페닐인 화합물을 포함한다.

[0085] (1) 할로젠,

[0086] (2) 하이드록실,

[0087] (3) $-O_n-C_{1-6}$ 알킬(여기서, n은 0 또는 1이고, n이 0인 경우, 하나의 결합이 존재하고; 상기 알킬은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),

[0088] (4) $-O_n$ -페닐(여기서, 상기 페닐은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),

[0089] (5) -헤테로사이클(여기서, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),

[0090] (6) $-NR^{10}R^{11}$ (여기서, R^{10} 및 R^{11} 은 (a) 수소 및 (b) 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다),

[0091] (7) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,

[0092] (8) $-CO_2H$,

[0093] (9) $-CN$,

[0094] (10) $-NO_2$ 및

[0095] (11) $-B(OH)_2$.

[0096] 본 발명의 한 양태는 R^1 이 치환되지 않거나 하나 이상의 메틸, $-CF_3$, 할로, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-N(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NO_2$, $-B(OH)_2$, 트리아졸릴 또는 페닐에 의해 치환된 페닐인 화합물을 포함한다.

- [0097] 본 발명의 한 양태는 R^1 이 치환되지 않거나 하나 이상의 메틸, $-CF_3$, 클로로, 플루오로, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-B(OH)_2$, 트리아졸릴 또는 페닐에 의해 치환된 페닐인 화합물을 포함한다.
- [0098] 본 발명의 한 양태는 R^1 이 치환되지 않거나 하나 이상의 메틸, $-CF_3$, 플루오로, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-B(OH)_2$, 트리아졸릴 또는 페닐에 의해 치환된 페닐인 화합물을 포함한다.
- [0099] 본 발명의 한 양태는 R^1 이 하기 (1) 내지 (12)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물을 포함한다.
- [0100] (1) 페닐,
- [0101] (2) 바이페닐,
- [0102] (3) 2,6-디메톡시페닐,
- [0103] (4) 2,4-디클로로페닐,
- [0104] (5) 2,6-디클로로페닐,
- [0105] (6) 2,3-디플루오로페닐,
- [0106] (7) 2,4-디플루오로페닐,
- [0107] (8) 2,6-디플루오로페닐,
- [0108] (9) 2-메톡시-4-메틸-페닐,
- [0109] (10) 3-메톡시-바이페닐,
- [0110] (11) 3-메틸-바이페닐 및
- [0111] (12) 5-메틸-2-트리아졸릴-페닐.
- [0112] 본 발명의 한 양태는 R^1 이 치환되지 않거나 하나 이상의 메틸 또는 트리아졸릴에 의해 치환된 페닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 한 양태는 R^1 이 페닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 한 양태는 R^1 이 트리아졸릴 페닐 또는 트리아졸릴(메틸)페닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 한 양태는 R^1 이 5-메틸-2-트리아졸릴-페닐인 화합물을 포함한다.
- [0113] 본 발명의 한 양태는 R^2 가 치환되지 않거나 하기 (1) 내지 (10) 중의 하나 이상에 의해 치환된 헤테로아릴인 화합물을 포함한다.
- [0114] (1) 할로젠,
- [0115] (2) 하이드록실,
- [0116] (3) $-O_n-C_{1-6}$ 알킬(여기서, n 은 0 또는 1이고, n 이 0인 경우, 하나의 결합이 존재하고; 상기 알킬은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),
- [0117] (4) $-O_n$ -페닐(여기서, 상기 페닐은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),
- [0118] (5) -헤테로사이클(여기서, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다),
- [0119] (6) $-NR^{10}R^{11}$ (여기서, R^{10} 및 R^{11} 은 (a) 수소 및 (b) 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다),
- [0120] (7) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- [0121] (8) $-CO_2H$,

- [0122] (9) -CN 및
- [0123] (10) -NO₂
- [0124] (단, 상기 치환기들 중의 하나 이상은 할로젠 또는 C₁₋₆알킬이거나, 2개의 인접한 치환기가 함께 결합하여 사이클로알킬 환을 형성한다).
- [0125] 본 발명의 한 양태는 R²가 할로젠 또는 C₁₋₆알킬로 치환되고 임의로 하이드록실, -O-C₁₋₆알킬 또는 페닐로 치환된 헤테로아릴인 화합물을 포함한다.
- [0126] 본 발명의 한 양태는 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c} 중의 하나가 할로젠 또는 C₁₋₆알킬이고, R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c} 중의 나머지가 수소인 화합물을 포함한다. 이러한 양태 내에서, 본 발명은 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c} 중의 하나가 클로로, 플루오로 또는 메틸이고, R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c} 중의 나머지가 수소인 화합물을 포함한다. 본 발명의 한 양태는 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c} 중의 2개가 함께 결합하여 C₁₋₆알킬 환을 형성하고, R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c} 중의 나머지가 수소인 화합물을 포함한다. 이러한 양태 내에서, 본 발명은 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c} 중의 2개가 함께 결합하여 =O로 치환된 C₁₋₆알킬 환을 형성하고, R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c} 중의 나머지가 수소인 화합물을 포함한다.
- [0127] 본 발명의 한 양태는 R²가 하기 (1) 내지 (17)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물을 포함한다.
- [0128] (1) 벤즈이미다졸릴,
- [0129] (2) 벤조티아졸릴,
- [0130] (3) 벤즈옥사졸릴,
- [0131] (4) 사이클로펜틸피리미디닐,
- [0132] (5) 디하이드로사이클로펜타피리미디닐,
- [0133] (6) 디하이드로퀴놀리닐,
- [0134] (7) 푸로피리미디닐,
- [0135] (8) 피라졸로피리미디닐,
- [0136] (9) 피리디닐,
- [0137] (10) 피리도피리미디닐,
- [0138] (11) 피리미디닐,
- [0139] (12) 퀴나졸리닐,
- [0140] (13) 퀴놀리닐,
- [0141] (14) 퀴녹살리닐,
- [0142] (15) 테트라하이드로퀴나졸리닐,
- [0143] (16) 티아디아졸릴, 및
- [0144] (17) 티에노피리미디닐
- [0145] (상기 그룹은 할로젠 또는 C₁₋₆알킬에 의해 치환되고 임의로 하이드록실, -O-C₁₋₆알킬, 케토, -NH₂ 또는 페닐에 의해 치환된다).
- [0146] 본 발명의 한 양태는 R²가 하기 (1) 내지 (13)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물을 포함한다.
- [0147] (1) 1,3-벤즈옥사졸-2-일,

- [0148] (2) 2-(6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘)-일,
- [0149] (3) 2-(7,8-디하이드로퀴놀린-5(6H)-온)-일,
- [0150] (4) 2-(푸로[2,3]피리미딘)-일,
- [0151] (5) 2-(피라졸로[3,4]피리미딘)-일,
- [0152] (6) 2-피리디닐,
- [0153] (7) 2-(피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온)-일,
- [0154] (8) 2-피리미디닐,
- [0155] (9) 2-퀴나졸리닐,
- [0156] (10) 2-퀴녹살리닐,
- [0157] (11) 2-(5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린)-일,
- [0158] (12) 2-(티에노[2,3-d]피리미딘)-일 및
- [0159] (13) 2-(티에노[2,3]피리미딘-4-아민)-일
- [0160] (상기 그룹은 메틸, 클로로 또는 플루오로로 치환된다).
- [0161] 본 발명의 한 양태는 R^2 가 하기 (1) 내지 (5)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물을 포함한다.
- [0162] (1) 1,3-벤즈옥사졸-2-일,
- [0163] (2) 2-피리미디닐,
- [0164] (3) 2-퀴나졸리닐,
- [0165] (4) 2-퀴녹살리닐 및
- [0166] (5) 2-(티에노[2,3]피리미딘-4-아민)-일
- [0167] (상기 그룹은 메틸, 클로로 또는 플루오로로 치환된다)
- [0168] 본 발명의 한 양태는 R^2 가 메틸, 클로로 또는 플루오로에 의해 치환된 벤즈옥사졸릴인 화합물을 포함한다.
- [0169] 본 발명의 한 양태는 R^2 가 메틸, 클로로 또는 플루오로에 의해 치환된 피리미디닐인 화합물을 포함한다.
- [0170] 본 발명의 한 양태는 R^2 가 메틸, 클로로 또는 플루오로에 의해 치환된 퀴나졸리닐인 화합물을 포함한다.
- [0171] 본 발명의 한 양태는 R^2 가 메틸, 클로로 또는 플루오로에 의해 치환된 퀴녹살리닐인 화합물을 포함한다.
- [0172] 본 발명의 한 양태는 R^2 가 메틸, 클로로 또는 플루오로에 의해 치환된 (티에노[2,3]피리미딘-4-아민)-일인 화합물을 포함한다.
- [0173] 본 발명의 한 양태는 R^2 가 6-클로로-벤조티아졸릴이 아닌 화합물을 포함한다.
- [0174] 본 발명의 한 양태는 R^3 이 치환되지 않거나 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물을 포함한다.
- [0175] 본 발명의 한 양태는, R^3 이 치환되지 않거나 하기 (1) 내지 (7)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬인 화합물을 포함한다.
- [0176] (1) 할로젠,
- [0177] (2) 하이드록실,
- [0178] (3) $-C_{1-6}$ 알킬,

[0179] (4) $-(C_{1-3})$ 퍼플루오로알킬,

[0180] (5) $-O-(C_{1-3})$ 퍼플루오로알킬,

[0181] (6) $-C_{3-6}$ 사이클로알킬 및

[0182] (7) $-C_{2-4}$ 알케닐.

[0183] 본 발명의 한 양태는 R^3 이 $-C_{1-6}$ 알킬인 화합물을 포함한다. 이러한 양태 내에서, 본 발명은 R^3 이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸 및 헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물을 포함한다. 이러한 양태 내에서, 본 발명은 R^3 이 메틸인 화합물을 포함한다.

[0184] 본 발명의 특정 양태는 본원의 실시예의 표제 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물을 포함한다.

[0185] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 라세메이트 및 라세믹 혼합물, 단일 에난티오머, 부분입체이성체 혼합물 및 개별 부분입체이성체로서 나타날 수 있다. 추가의 비대칭 중심은 분자상의 다양한 치환기의 성질에 따라 존재할 수 있다. 각각의 이러한 비대칭 중심은 독립적으로 2개의 광학 이성체를 생성할 것이며, 이는, 혼합물 중에서 및 순수하거나 부분적으로 정제된 화합물들로서 모든 가능한 광학 이성체 및 부분입체이성체가 본 발명의 범위 내에 포함됨을 의도한다. 본 발명은 이들 화합물의 모든 이성체 형태를 포함한다. 화학식 1은 입체화학을 특정하지 않고 화합물 부류의 구조를 보여준다.

[0186] 이들 부분입체이성체의 독립적인 합성 또는 이들의 크로마토그래피 분리는 본원에 기술된 방법의 적합한 변형에 의해 당업계에 공지된 바와 같이 달성될 수 있다. 이들의 절대 입체화학은, 필요한 경우, 공지된 절대 배위의 비대칭 중심을 함유하는 시약으로 유도체화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학에 의해 측정될 수 있다. 필요한 경우, 상기 화합물들의 라세믹 혼합물이 분리되어 개별 에난티오머들이 분리될 수 있다. 상기 분리는 당업계에 익히 공지된 방법, 예컨대, 화합물들의 라세믹 혼합물을 에난티오머적으로 순수한 화합물에 커플링하는 방법으로 수행하여 부분입체이성체 혼합물을 형성한 다음, 분획 결정화 또는 크로마토그래피와 같은 표준 방법에 의해 개별 부분입체이성체들로 분리하였다. 상기 커플링 반응은 에난티오머적으로 순수한 산 또는 염기를 사용하여 염을 종종 형성한다. 이어서, 상기 부분입체이성체 유도체는 첨가된 키랄성 잔기의 분해에 의해 순수한 에난티오머로 전환될 수 있다. 상기 화합물들의 라세믹 혼합물은 또한 키랄성 정지상을 사용하는 크로마토그래피 방법에 의해 직접 분리될 수도 있으며, 이러한 방법은 당업계에 익히 공지되어 있다. 또는, 화합물의 임의의 에난티오머는, 당업계에 익히 공지된 방법에 의해, 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 공지된 배위의 시약을 입체선택적으로 합성함으로써 획득할 수 있다.

[0187] 당업계의 숙련가에게 인지되는 바와 같이, 본원에서 사용되는 할로젠 또는 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 포함한다. 유사하게는, C_{1-6} 알킬에서 C_{1-6} 은 직쇄 또는 분지쇄 배열에서 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소들을 갖는 그룹으로 정의되며, C_{1-8} 알킬은 구체적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다. 독립적으로 치환기로 치환되는 것으로 지정된 그룹은, 독립적으로 상기 치환기들로 다수 회 치환될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클"은 불포화 헤테로사이클릭 잔기와 포화 헤테로사이클릭 잔기를 둘 다 포함하며, 여기서 불포화 헤테로사이클릭 잔기(즉, "헤테로아릴")는 벤조이미다졸릴, 벤조이미다졸로닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜릴, 벤즈옥사제핀, 벤즈옥사졸릴, 카바졸릴, 카볼리닐, 신놀리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프트피리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이속사졸린, 옥세타닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도피리디닐, 피리다지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 테트라졸릴, 테트라졸로피리디닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴 및 이들의 N-옥사이드를 포함하며, 포화 헤테로사이클릭 잔기는 아제티디닐, 1,4-디옥사닐, 헥사하이드로아제피닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리딘-2-오닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로티에닐, 및 이들의 N-옥사이드를 포함한다.

[0188] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 또는 유기 염기와 무기 또는 유기 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 염기 또는 산으로부터 제조되는 염을 지칭한다. 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄염, 암모늄염, 칼슘염, 구리염, 제2철염, 제1철염, 리튬염, 마그네슘염, 망간염, 아망간염, 칼륨염, 나트륨염 및 아

염염 등을 포함한다. 특정 양태는 암모늄염, 칼슘염, 마그네슘염, 칼륨염 및 나트륨염을 포함한다. 고체 형태의 염은 하나 이상의 결정 구조로 존재할 수 있으며, 수화물 형태일 수도 있다. 약제학적으로 허용되는 유기 무독성 염기로부터 유도된 염은 1급 아민, 2급 아민, 3급 아민, 천연 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염을 포함한다.

[0189] 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기 및 유기 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산은 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 질산, 과모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 특정 양태는 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 푸마르산 및 타르타르산을 포함한다. 본원에서 사용되는 화학식 1의 화합물에 대한 언급은 이의 약제학적으로 허용되는 염도 포함하는 것을 의미함을 이해할 것이다.

[0190] 본 발명을 예시하기 위해 실시예와 본원에 기재된 화합물을 사용한다. 본 발명 내의 특정한 화합물은 하기 실시예에 기재된 화합물들 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들 각각의 에난티오머 또는 부분입체이성체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물을 포함한다.

[0191] 본 발명의 화합물은, 오렉신 수용체 활성의 억제를 요하는 포유동물과 같은 환자에게 유효량의 상기 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자의 오렉신 수용체 활성을 길항시키는 방법에 유용하다. 본 발명은 본원에 기재된 화합물의 오렉신 수용체 활성의 길항제로서의 용도에 관한 것이다. 영장류, 특히 사람 이외에도, 다양한 다른 포유동물이 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다. 본 발명은 약제에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 사람 또는 동물에서 오렉신 수용체 활성을 길항시키거나 본원에 언급된 장애 및 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0192] 본 발명의 방법으로 치료되는 개체는 일반적으로 암컷 및 수컷 포유동물, 예를 들면, 사람이다. 용어 "치료학적 유효량"은, 연구원, 의사, 의사 또는 기타 임상가에 의해 추구되는, 조직, 시스템, 동물 또는 사람의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도할 화합물의 양을 의미한다. 당업자는, 유효량의 본 발명의 화합물을 사용하여 신경의학적 및 정신의학적 장애를 앓는 환자를 치료하거나 상기 장애를 앓는 환자를 예방 치료함으로써, 신경의학적 및 정신의학적 장애에 영향을 끼칠 수 있는 것으로 인지된다. 본원에서 사용되는 용어 "치료"는, 본원에 기술된 신경의학적 및 정신의학적 장애의 진행을 늦추거나 방해하거나 저지하거나 억제하거나 중지시킬 수 있는 모든 과정을 지칭하나 반드시 모든 장애 증상을 완전히 제거하는 것을 나타내지는 않으며, 특히, 상기 질환 또는 장애에 걸리기 쉬운 환자에서 상술한 병태의 예방 치료도 지칭한다. 용어 "화합물의 투여"는 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 프로드러를 이를 필요로 하는 개인에게 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0193] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 특정 성분들을 특정량으로 포함하는 생성물, 및 특정량의 특정 성분들의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함한다. 약제학적 조성물과 관련된 이러한 용어는 활성 성분(들) 및 담체를 구성하는 불활성 성분(들)을 포함하는 생성물을 포함할 뿐만 아니라, 임의의 2개 이상의 성분들의 조합, 복합 또는 응집으로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 분리로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 다른 형태의 반응 또는 상호작용으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함한다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 제조한 임의의 조성물을 포함한다. "약제학적으로 허용되는"이란, 담체, 희석제 또는 부형제가 제형물의 다른 성분들과 용화성이면서 이의 수용자에게 무해해야 함을 의미한다.

[0194] 본 발명에 따르는 화합물들의 오렉신 수용체 OX1R 및/또는 OX2R 길항제로서의 유용성은 "FLIPR Ca^{2+} 플럭스 검정"을 포함하는 당업계에 익히 공지된 방법에 의해 과도한 실험 없이 용이하게 측정될 수 있다[참조: Okumura et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 280:976-981, 2001]. 전형적인 실험에서, 본 발명의 화합물의 OX1 및 OX2 수용체 길항 활성은 하기 실험 방법에 따라 측정된다. 세포간 칼슘 측정을 위해, 래트 오렉신-1 수용체 또는 사람 오렉신-2 수용체를 발현하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포가 2mM L-글루타민, 0.5g/ml G418, 1% 하이포크산틴-티미딘 보충제, 100U/ml 페니실린, 100 μ g/ml 스트렙토마이신 및 10% 열-불활성화 태아 소 혈청(FCS)을

함유하는 Iscove 사의 개질된 DMEM에서 성장시킨다. 상기 세포들은 20,000세포/웰로 폴리-D-라이신으로 피복된 Becton-Dickinson 블랙 384-웰 투명 바닥 멸균 플레이트로 시딩된다. 모든 시약은 GIBCO-Invitrogen Corp.으로부터 입수한다. 상기 시딩된 플레이트를 37℃ 및 5% CO₂에서 밤새 항온처리한다. 작용제로서의 Ala-6,12 사람 오렉신-A는 1% 소 혈청 알부민(BSA) 중의 1mM 스톱 용액으로서 제조하고, 70pM의 최종 농도에서 검정용으로 사용하기 위한 검정 완충제(20mM HEPES, 0.1% BSA 및 2.5mM 프로베네시드)를 함유하는 HBSS, pH7.4)에서 희석한다. 시험 화합물은 DMSO 중에서 10mM 스톱 용액으로서 제조한 다음, 384-웰 플레이트에서 우선 DMSO에 희석시킨 다음, 검정 완충제에 희석시킨다. 검정 당일, 세포를 100 μ l 검정 완충제로 3회 세척한 다음, 1 μ M Fluo-4AM 에스테르, 0.02% 플루론산 및 1% BSA를 함유하는 60 μ l 검정 완충제 중에서 60분 동안(37℃, 5% CO₂) 항온처리한다. 이어서, 상기 염료 부하 용액을 흡인시키고, 세포를 100 μ l 검정 완충제로 3회 세척한다. 상기 동일한 완충제 30 μ l를 각각의 웰에 남겨 둔다. 형광 이미징 플레이트 판독기(FLIPR, 분자상 디바이스) 내에서, 시험 화합물을 25 μ l의 용적으로 상기 플레이트에 첨가하고, 5분 동안 배양한 다음, 최종적으로 25 μ l의 작용제를 첨가한다. 형광성을 5분 동안 1초 간격으로 각각의 웰에서 측정하고, 각각의 형광 피크의 높이를, 길항제 대신 완충제를 사용하여 70pM Ala-6,12 오렉신-A에 의해 유도된 형광 피크의 높이와 비교한다. 각각의 길항제의 경우, IC₅₀ 값(작용제 반응의 50%를 억제하는 데 필요한 화합물의 농도)을 측정한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 화합물의 고유 오렉신 수용체 길항제 활성을 이들 검정에서 측정할 수 있다.

[0195] 특히, 하기 실시예의 화합물들은 상술한 검정에서 래트 오렉신-1 수용체 및/또는 사람 오렉신-2 수용체를 일반적으로 약 50 μ M 미만의 IC₅₀으로 길항시키는 활성을 갖는다. 본 발명에 속하는 다수의 화합물은 상술한 검정에서 래트 오렉신-1 수용체 및/또는 사람 오렉신-2 수용체를 일반적으로 약 100nM 미만의 IC₅₀으로 길항시키는 활성을 갖는다. 이러한 결과는 오렉신-1 수용체 및/또는 오렉신-2 수용체의 길항제로서의 용도에서의 상기 화합물들의 고유 활성을 지시한다. 본 발명은 또한 오렉신-1 수용체 및/또는 오렉신-2 수용체의 작용제로서의 활성을 갖는 본 발명의 범위에 속하는 화합물들을 포함한다. 기타 디아제판 화합물에 대해, 본 발명의 화합물은 증가된 경구 생체이용율, 대사 안정성, 시간 의존성 억제 및/또는 기타 수용체에 대한 선택성과 같은 이례적인 특성들을 나타낸다.

[0196] 상기 오렉신 수용체는 광범위한 생물학적 기능과 연관된다. 이는 사람 또는 다른 종에서 다양한 질환 과정에서의 상기 수용체의 잠재적인 역할을 제한한다. 본 발명의 화합물은, 하기 병태 또는 질환 중의 하나 이상을 포함하는, 오렉신 수용체와 연관된 다양한 신경의학적 및 정신의학적 장애의 위험을 치료, 예방, 완화, 조절 또는 경감시키는 데 유용하다: 수면 장애, 수면 곤란, 예를 들면, 수면의 질 증진, 수면 질 개선, 수면 효율 증가, 수면 유지 증가; 수면 시간을 수면 시도 시간으로 나눠 계산된 수치 증가; 수면 개시 개선; 수면 잠복기 또는 개시기(숙면에 걸리는 시간) 감소; 숙면 어려움 감소; 수면 지속성 증가; 수면 동안 깨는 횟수 감소; 수면 동안 간헐적 일어남 감소; 야간 각성(arousal) 감소; 수면의 초기 개시 후 깨어나는데 걸리는 시간 감소; 총 수면 양 증가; 수면 분절 감소; REM 수면 기간의 시기, 빈도 또는 지속기간 변화; 서파(즉, 단계 3 또는 4) 수면 기간의 시기, 빈도 또는 지속기간 변화; 단계 2 수면의 양 및 백분율 증가; 서파 수면 촉진; 수면 중 EEG-델타 활성 증진; 야간 흥분 감소, 특히 이른 아침 깨어나기 감소; 주간 각성(alertness) 증가; 주간 졸음 감소; 과도한 주간 졸음 치료 또는 감소; 수면 집중 만족감 증가; 수면 유지 증가; 특발성 불면증; 수면 문제; 불면증, 과다수면, 특발성 과다수면, 반복성 과다수면, 본태성 과다수면, 기면증, 수면 방해, 수면 무호흡, 각성, 야간 근경련, REM 수면 방해, 시차 증후군, 교대근무 근로자 수면 장애, 수면이상, 야경증; 우울증, 감정/기분 장애, 알츠하이머병 또는 인지 손상과 관련된 불면증 및 몽유병 및 야뇨증, 및 노화를 수반하는 수면 장애; 알츠하이머 일몰 증상; 일주기 리듬성과 관련된 병태, 및 시간대를 넘어가는 여행 및 교대근무 스케줄 로테이션과 관련된 정신 및 물리적 장애, 부작용으로서 REM 수면 감소를 야기하는 약물에 의한 병태; 섬유근통; 비-강장 수면에 의해 나타나는 증상 및 근육 통증 또는 수면 중 호흡 장애와 관련된 수면 무호흡; 수면의 질 감소로부터 유래된 병태; 학습능 증진; 기억력 증진; 기억의 유지도 증가; 과도한 음식 섭취와 관련된 섭식 장애 및 이와 관련된 합병증, 강박성 섭식 장애, 비만(유전적이든 환경적이든 임의의 원인에 기인한), 예를 들면, 과식, 신경성 대식증, 고혈압, 당뇨병, 상승된 혈장 인슐린 농도 및 인슐린 내성을 포함하는 비만 관련 장애, 이상지질혈증, 과지질혈증, 자궁내막암, 유방암, 전립선암, 결장암, 골관절염, 폐색성 수면 무호흡, 담석증, 담석, 심장 질환, 비정상 심장 리듬 및 부정맥, 심근 경색, 울혈성 심부전, 관상 심장 질환, 돌연사, 졸중, 다낭포성 난소 질환, 두개인두증, 프라다-윌리 증후군, 프롤리히 증후군, GH-결핍 개체, 정상적 변형태의 저신장증, 터너 증후군, 및 대사 활성의 감소 또는 휴식 에너지 소비 감소를 전체 지방-유리 질량의 비율로서 나타내는 다른 병리학적인 상태, 예를 들어, 급성 림프아구 백혈병이 있는 어린이; 증후군 X로도 공지된 대사 증후군, 인슐린 내성 증후군, 생식기능 호르몬 이상, 성기능 및 재생성 부전, 예를 들면, 임신 부전, 불임증, 남성의 성선기능 부전 및 여성의 다모증, 모체

비만과 관련된 태아 결함, 위장 운동 장애(예: 비만 관련 위-식도 역류), 호흡기 장애(예: 비만-호흡저하 증후군(픽윅 증후군)), 호흡 곤란, 심혈관 질환, 염증(예: 맥관계의 전신 염증), 동맥경화증, 고콜레스테롤혈증, 과요산혈증, 하부 등 통증, 당뇨병 질환, 통풍, 신장 압, 마취 위험 증가, 비만의 2차 결과 위험 감소(예: 좌심실 비대증 위험 감소); 비정상적인 진동 활동이 뇌에서 일어나는 질환 또는 장애, 예를 들면, 우울증, 편두통, 신경병적 통증, 파킨슨병, 정신병 및 정신분열증, 및 특히 시상(thalamus)을 통해 행동의 이상 커플링이 있는 질환 또는 장애; 인지 기능 증진; 기억 증진; 기억 유지 증가; 면역 반응 증가; 면역 기능 증가; 일과성 열감(hot flash); 야간 발한; 수면 연장; 정신분열증; 심장 리듬과 같은 신경 시스템에 의해 부여되는 흥분/이완 리듬에 의해 조절되는 근 관련 장애 및 심혈관계의 기타 장애; 세포 증식과 관련된 병태, 예를 들면, 혈관확장 또는 혈관축소 및 혈압; 압; 심 부정맥; 고혈압; 울혈성 심부전; 생식기/요도 시스템의 병태; 성기능 및 임신 장애; 신장 기능 적절도; 마취 반응성; 기분 장애, 예를 들면, 우울증 또는 보다 특히 우울 장애, 예를 들면, 1회성 또는 재발성 주요 우울 장애 및 기분저하 장애, 또는 양극성 장애, 예를 들면, 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 및 순환성기분 장애, 일반적인 의학 병태에 의한 기분 장애, 및 물질 유도된 기분 장애; 불안 장애, 예를 들면, 급성 스트레스 장애, 광장공포증, 일반화된 불안 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리 불안 장애, 사회 공포증, 특정 공포증, 물질 유도된 불안 장애 및 일반적인 의학 상태에 의한 불안; 급성 신경학적 및 정신의학적 장애, 예를 들면, 심장 우회술 및 그래프팅에 따른 대뇌 결손, 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중, 대뇌 허혈, 척수 손상, 두부 손상, 출생전후기 저산소증, 심장 마비, 저혈당 신경세포 손상; 헌팅톤 무도증; 근위축성 측삭경화증; 다발성 경화증; 눈 손상; 망막증; 인지 장애; 특발성 및 약물 유도된 파킨슨병; 근연축, 및 떨림증, 간질 및 경련을 포함하는 근육 경직과 관련된 장애; 인지 장애, 예를 들면, 치매(알츠하이머병, 허혈, 외상, 혈관 문제 또는 졸중, HIV 질환, 파킨슨병, 헌팅톤병, 픽병, 크로이츠펔트-야콥병, 출생전후기 저산소증, 기타 일반적인 의학적 병태 또는 물질 남용과 관련됨); 섬망, 기억상실 장애 또는 노화 관련 인지 감소; 정신분열증 또는 정신병, 예를 들면, 정신분열병(편집, 붕괴, 긴장 또는 미분화), 정신분열병 장애, 정신분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 일반적 의학적 병태에 의한 정신병적 장애 및 물질 유도된 정신병적 장애; 물질 관련된 장애 및 중독 거동(물질 유도된 섬망, 지속성 치매, 지속성 건망증 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애; 알코올, 암페타민, 카나비스, 코카인, 환각제, 흡입제, 니코틴, 오피오이드, 펜사이클리딘, 진정제, 최면제 또는 불안완화제를 포함하는 물질 내성, 중독성, 의존성 또는 금단 포함); 운동 장애, 예를 들면, 무운동증 및 무운동 경직 증후군(파킨슨병, 약물 유도된 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 진행성 핵상마비, 다중 시스템 위축증, 피질기저핵 변성, 파킨슨증-ALS 치매 합병증 및 기저핵 석회화 포함), 만성 피로 증후군, 피로, 예를 들면, 파킨슨 피로, 다발성 경화증 피로, 수면 장애 또는 하루주기 리듬 장애에 의해 야기된 피로, 약물 유도된 파킨슨증(예: 신경이완제 유도 파킨슨증, 신경이완제 악성 증후군, 신경이완제 유도 급성 근육긴장이상, 신경이완제 유도 급성 무운동, 신경이완제 유도 지연운동이상증 및 약물 유도된 체위성 진전(震顫)증), 투렛 증후군, 간질 및 운동이상증[진전증(예: 휴식성 진전증, 본태성 진전증, 체위성 진전증 및 기도 진전증(intention tremor)), 무도증(예: 시넨합 무도증, 헌팅톤병, 양성 유전성 무도증, 유극적혈구증가무도병, 증상 무도증, 약물 유도된 무도증 및 반무도증), 간대성근경련증(일반적인 간대성근경련증 및 국소 간대성근경련증 포함), 틱(단순 틱, 복합 틱 및 중삭 틱 포함), 하지 불안 증후군 및 근육긴장이상(일반적인 근육긴장이상, 예를 들면, 특발성 근육긴장이상, 약물 유도된 근육긴장이상, 증상 근육긴장이상 및 발작성 근육긴장이상, 및 국소 근육긴장이상, 예를 들면, 눈꺼풀연축, 경구하악 근육긴장이상, 연축발성장애, 연축사경, 측근육긴장이상, 근육긴장이상 서경(書瘕) 및 편마비 근육긴장이상)을 포함]; 주의력 결핍/과다활동 장애(ADHD); 행동 장애; 편두통(편두통성 두통 포함); 요실금; 물질 내성, 물질 금단(오피에이트, 니코틴, 담배 제품, 알코올, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 최면제 등과 같은 물질 포함); 정신병; 정신분열증; 불안증(일반적인 불안 장애, 공황 장애 및 강박 장애 포함); 기분 장애(우울증, 조증, 양극성 장애 포함); 3차 신경통; 청력 손실; 이명; 눈 손상을 포함하는 신경 세포 손상; 망막병증; 눈의 황반 변성; 구토; 뇌 부종; 통증, 예를 들면, 급성 및 만성 통증 병태, 중증의 통증, 난치성 통증, 염증성 통증, 신경병성 통증, 외상후 통증, 뼈 및 관절 통증(골관절염), 반복 운동 통증, 치아 통증, 암 통증, 근육근막 통증(근 손상, 섬유근통), 수술전후 통증(일반 수술, 부인과), 만성 통증, 신경병 통증, 외상후 통증, 3차 신경통, 편두통 및 편두통성 두통.

[0197] 따라서, 특정 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 치료를 요하는 포유 동물 환자에게 투여함을 포함하여, 포유 동물 환자의 수면의 질을 개선시키고, 수면 유지를 강화시키고, REM 수면을 증가시키고, 제2기 수면을 증가시키고, 수면 패턴의 분절을 감소시키고, 불면증을 치료하고, 인지력을 증강시키고, 기억 유지를 증가시키고, 비만을 치료하거나 억제하고, 우울증을 치료하거나 억제하고, 결신 간질을 포함하는 간질의 위험을 치료, 억제, 완화 또는 감소시키고, 신경병적 통증을 포함하는 통증을 치료 또는 억제하고, 파킨슨병을 치료 또는 억제하고, 정신병을 치료 또는 억제하고, 정신분열증의 위험을 치료, 억제, 완화 또는 감소시키는 방

법을 제공한다.

- [0198] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 질환, 장애 및 병태의 위험도를 예방, 치료, 억제, 완화 또는 경감시키는 방법에서 추가로 유용하다. 본 발명의 조성물에서 활성 성분의 투여량은 변경될 수 있으나, 상기 활성 성분의 양은 적합한 투여 제형이 수득되도록 하는 양일 필요가 있다. 상기 활성 성분은 이를 사용한 치료를 요하는 환자(동물 및 사람)에게 최적의 약제학적 효능을 제공하는 투여량으로 투여될 수 있다. 선택되는 투여량은 목적하는 치료 효과, 투여 경로, 및 치료 기간에 좌우된다. 상기 투여량은 질환의 성질 및 중증도, 환자의 체중, 환자가 준수하는 특수한 식단, 병용하는 약제, 및 당업계의 숙련가가 인지하는 기타 인자들에 따라 환자 마다 가변적일 것이다. 일반적으로, 체중 1kg당 1일 0.0001 내지 10mg의 투여량이 환자, 예를 들면, 사람 및 노인에게 투여되어 오렉신 수용체의 유효 길항작용을 수득한다. 상기 투여량 범위는 일반적으로 환자 1명에 1일 당 약 0.5mg 내지 1.0g이며, 이는 단일 투여 또는 다회 투여로 투여될 수 있다. 한 양태에서, 상기 투여량 범위는 일반적으로 환자 1명에 1일 당 약 0.5 내지 500mg일 것이며, 또 다른 양태에서 환자 1명에 1일 당 약 0.5 내지 200mg이고, 또 다른 양태에서 환자 1명에 1일 당 약 5 내지 50mg이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 약 0.5 내지 500mg의 활성 성분을 포함하거나 약 1 내지 250mg의 활성 성분을 포함하도록 고체 투여 제형으로 제공될 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 약 1mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg 또는 250mg의 활성 성분을 포함하는 고체 투여 제형으로 제공될 수 있다. 경구 투여용으로, 상기 조성물은 치료될 환자에게 투여량을 증상에 맞게 조절하기 위해 1mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 750mg, 800mg, 900mg 및 1000mg과 같은 1.0 내지 1000mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공될 수 있다. 상기 화합물은 1일 1회 또는 2회와 같이, 1일 1 내지 4회의 처방으로 투여될 수 있다.
- [0199] 본 발명의 화합물은, 본 발명의 화합물 또는 기타 약물이 사용되는 질환 또는 병태의 위험도를 치료, 예방, 억제, 완화 또는 경감시키는 데 있어서 약물 병용물로서 함께 사용되는 경우가 상기 약물이 단독으로 사용되는 경우에 비해 보다 안전하거나 보다 효율적이라면, 하나 이상의 기타 약물과 병용될 수 있다. 이러한 기타 약물(들)은 본 발명의 화합물과 동시에 또는 후속적으로, 통상적으로 사용되는 경로와 양으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 기타 약물과 동시에 사용되는 경우, 이러한 기타 약물과 본 발명의 화합물을 함유하는 단위 투여형의 약제학적 조성물이 고려된다. 그러나, 병용 처방은 또한 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 기타 약물이 상이한 중복 스케줄로 투여되는 처방을 포함할 수 있다. 하나 이상의 기타 활성 성분들과 병용되는 경우, 본 발명의 화합물 및 기타 활성 성분은 각각 단독으로 사용되는 경우에 비해 더 낮은 투여량으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 외에도 하나 이상의 기타 활성 성분을 함유하는 것들을 포함한다. 상기 병용물은 본 발명의 화합물과 1종의 기타 활성 화합물과의 병용물 뿐 아니라 2종 이상의 기타 활성 화합물과의 병용물도 포함한다.
- [0200] 마찬가지로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 위험을 예방, 치료, 억제, 완화 또는 경감시키는 데 사용되는 기타 약물과 병용될 수 있다. 이러한 기타 약물들은 본 발명의 화합물과 동시에 또는 후속적으로, 통상적으로 사용되는 경로와 양으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 기타 약물과 동시에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 이외에도 이러한 기타 약물을 함유하는 약제학적 조성물이 고려된다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 외에도 하나 이상의 기타 활성 성분도 함유하는 것들을 포함한다.
- [0201] 본 발명의 화합물 대 제2 활성 성분의 중량 비는 가변적일 수 있으며, 각 성분들의 유효 투여량에 따라 좌우될 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 투여량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들면, 본 발명의 화합물이 또 다른 제제와 배합하는 경우, 본 발명의 화합물 대 다른 제제의 중량 비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 예를 들면, 약 200:1 내지 약 1:200의 비율일 것이다. 본 발명의 화합물과 다른 활성 성분의 병용물은 일반적으로 상술한 범위 내일 것이지만, 각각의 경우, 각 활성 성분의 유효 투여량이 사용되어야 한다. 이러한 병용물에서, 본 발명의 화합물 및 기타 활성 제제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 성분의 투여는 기타 제제(들)의 투여 전에, 동시에 또는 후속적으로 수행될 수 있다.
- [0202] 본 발명의 화합물은 수면 질을 개선시키고 수면 장애 및 수면 곤란을 예방 및 치료하는 데 유용한 것으로 당업계에 공지된 기타 화합물과 병용 투여될 수 있으며, 상기 화합물을, 예를 들면, 진정제, 최면제, 불안해소제, 항정신병제, 항불안제, 항히스타민제, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 사이클로피롤론, GABA 작용제, 5HT-2 길항제(5HT-2A 길항제 및 5HT-2A/2C 길항제 포함), 히스타민 길항제(히스타민 H3 길항제, 히스타민 H3 역 작용제 포함), 이미다조피리딘, 소정온제, 멜라토닌 작용제 및 길항제, 멜라토닌성 제제, 기타 오렉신 길항제, 오렉신 작용제, 프로키네틴 작용제 및 길항제, 피라졸로피리미딘, T-형 칼슘 채널 길항제, 트리아졸로피리딘 등(예: 아디나졸람, 알로바르비탈, 알로니미드, 알프라졸람, 아미트립틸린, 아모바르비탈, 아목사핀, 아르모다피닐,

APD-125, 벤타제팜, 벤조크타민, 브로티줄람, 부프로피온, 부스프리온, 부타바르비탈, 부탈비탈, 카프로모렐린, 카푸라이드, 카르보클로랄, 클로랄 베타인, 클로랄 수화물, 클로르디아제폭사이드, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로페리돈, 클로라제페이트, 클로레테이트, 클로자핀, 코나제팜, 사이프라제팜, 데사이프라민, 텍스클라몰, 디아제팜, 디클로랄페나존, 디발프로엑스, 디펜하이드라민, 독세핀, EMD-281014, 에플리반세린, 에스타줄람, 에스조피클론, 에트클로리놀, 에토미데이트, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 플루복사민, 플루옥세틴, 포사제팜, 가복사돌, 글루테티미드, 할라제팜, 하이드록시진, 이부타모펜, 이미프라민, 인디폴론, 리튬, 로라제팜, 로르메타제팜, LY-156735, 마프로틸린, MDL-100907, 메클로쿠알론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메프로바메이트, 메타쿠알론, 메티프릴론, 미다플루르, 미다줄람, 모다피닐, 네파조돈, NGD-2-73, 니소바메이트, 니트라제팜, 노르트리프틸린, 옥사제팜, 파르알데히드, 파록세틴, 펜도바르비탈, 페를라핀, 페르페나진, 페넨진, 페노바르비탈, 프라제팜, 프로메타진, 프로포폴, 프로트립틸린, 쿠아제팜, 라멜테온, 레클라제팜, 롤레타미드, 세코바르비탈, 세르트랄린, 수프로클론, TAK-375, 테마제팜, 티오리다진, 티아가빈, 트라카졸레이트, 트라닐사이프로마인, 트라조돈, 트리아줄람, 트레피팜, 트리세타미드, 트리클로포스, 트리플루오페라진, 트리메토진, 트리미프라민, 울다제팜, 벤라팍신, 잘레플론, 졸라제팜, 조미클론, 졸피렘, 및 이들의 염 및 이들의 병용물 등)을 포함하거나, 본 발명의 화합물은 광 처방 또는 전기적 자극을 사용하는 것과 같은 물리적 방법을 사용하면서 병용 투여될 수 있다.

[0203] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지되어 있는 다른 화합물과 병용될 수 있으며, 이들은 별도로 투여되거나 하나의 동일한 약제학적 조성물로 투여되며, 하기 화합물들을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 인슐린 감작제, 예를 들면, (i) 글리타존(예: 시글리타존; 다르글리타존; 엔글리타존; 이사글리타존(MCC-555); 피오글리타존; 로시글리타존; 트로글리타존; 툴라릭; BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD), GW-0207, LG-100641 및 LY-300512 등)과 같은 PPAR γ 길항제; (iii) 메트포르민 및 펜포르민과 같은 비구아나이드; (b) 인슐린 또는 인슐린 모식제(mimetics), 예를 들면, 비오타, LP-100, 노바라피드, 인슐린 데테미르, 인슐린 리스프로, 인슐린 글라르긴, 인슐린 아연 현탁액(렌테 및 울트라렌테); Lys-Pro 인슐린, GLP-1(73-7)(인슐린트로핀); 및 GLP-1(7-36)-NH₂); (c) 설폰닐우레아, 예를 들면, 아세토헥사미드; 클로르프로파미드; 디아비네즈; 글리벤클라미드; 글리피자이드; 글리부라이드; 글리메피라이드; 글리클라자이드; 글리펜타이드; 글리퀴돈; 글리솔아미드; 툴라자미드; 및 툴부타미드; (d) α -글루코시다제 억제제, 예를 들면, 아카보즈, 아디포신; 카미글리보즈; 에미글리테이트; 미글리톨; 보글리보즈; 프라디마이신-Q; 살보스타틴; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; 및 MOR 14 등; (e) 콜레스테롤 저하제, 예를 들면, (i) HMG-CoA 리덕타제 억제제(아토르바스타틴, 이타바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 및 기타 스타틴), (ii) 담즙산 흡수제/격리제, 예를 들면, 콜레스티라민, 콜레스티폴, 가교결합된 텍스트란의 디알킬아미노알킬 유도체; Colestid®; LoCholest® 등, (iii) 니코티닐 알콜, 니코틴산 또는 이의 염, (iii) 증식제-활성제 수용체 α 작용제, 예를 들면, 페노피브르산 유도체(젠티브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트), (iv) 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들면, 스타놀 에스테르, 베타-시토스테롤, 스테롤 글리코사이드(예: 티쿠에사이드); 및 아제티딘, 예를 들면, 에제티마이브 등, 및 (아실 CoA: 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제(ACAT)) 억제제, 예를 들면, 아바시마이브, 및 멜리나마이드, (v) 산화방지제, 예를 들면, 프로부콜, (vi) 비타민 E 및 (vii) 티로미메틱; (f) PPAR α 작용제, 예를 들면, 베클로피브레이트, 벤즈아피브레이트, 시프로피브레이트, 클로피브레이트, 에토피브레이트, 페노피브레이트, 및 젠티브로질; 및 기타 피브르산 유도체, 예를 들면, Atromid®, Lopid® 및 Tricor® 등, 및 글락소(Glaxo)에 의해 국제 공개공보 제WO 97/36579호에 기재된 PPAR α 작용제; (g) PPAR δ 작용제; (h) PPAR α/δ 작용제, 예를 들면, 무라글리타자르, 및 미국 특허 제6,414,002호에 기재된 화합물; 및 (i) 항비만제, 예를 들면, (1) 성장 호르몬 분비 촉진물, 성장 호르몬 분비 촉진물 수용체 작용제/길항제, 예를 들면, NN703, 헥사렐린, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429, 및 L-163,255; (2) 단백질 티로신 포스파타제-1B(PTP-1B) 억제제; (3) 칸나비노이드 수용체 리간드, 예를 들면, 칸나비노이드 CB₁ 수용체 길항제 또는 역 작용제, 예를 들면, 리모나반트(제조원: Sanofi Synthelabo), AMT-251, 및 SR-14778 및 SR 141716A(제조원: Sanofi Synthelabo), SLV-319(제조원: Solvay), BAY 65-2520(제조원: Bayer); (4) 항비만 세로토닌성 제제, 예를 들면, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 펜테르민, 및 시부트라민; (5) β 3-아드레노수용체 작용제, 예를 들면, AD9677/TAK677(제조원: Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, 트레카르린, 제네카 D7114, SR 59119A; (6) 체장 리파제 억제제, 예를 들면, 오르리스타트(Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, 립스타틴, 테트라하이드로립스타틴, 테아사포닌, 디에틸 움벨리페릴 포스페이트; (7) 뉴로펩티드 Y1 길항제, 예를 들면, BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (8) 뉴로펩티드 Y5 길항제, 예를 들면, GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-

160170, SR-120562A, SR-120819A 및 JCF-104; (9) 멜라닌-농축 호르몬(MCH) 수용체 길항제; (10) 멜라닌-농축 호르몬 1 수용체(MCH1R) 길항제, 예를 들면, T-226296(제조원: Takeda); (11) 멜라닌-농축 호르몬 2 수용체(MCH2R) 작용제/길항제; (12) 오렉신 수용체 길항제, 예를 들면, SB-334867-A, 본원에 언급된 특허 공보에 기재된 것들; (13) 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들면, 플루옥세틴, 파록세틴 및 세르트랄린; (14) 멜라노코르틴 작용제, 예를 들면, 멜라노탄 II; (15) 기타 Mc4r(멜라노코르틴 4 수용체) 작용제, 예를 들면, CHIR86036(제조원: Chiron), ME-10142 및 ME-10145(제조원: Melacure), CHIR86036(제조원: Chiron); PT-141, 및 PT-14(제조원: Palatin); (16) 5HT-2 작용제; (17) 5HT2C(세로토닌 수용체 2C) 작용제, 예를 들면, BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065; (18) 갈라닌 길항제; (19) CCK 작용제; (20) CCK-A(콜레시스토키닌-A) 작용제, 예를 들면, AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 및 SR14613; (22) 코르티코트로핀-방출 호르몬 작용제; (23) 히스타민 수용체-3(H3) 조절제; (24) 히스타민 수용체-3(H3) 길항제/억제 작용제, 예를 들면, 히오페라미드, 3-(1H-이미다졸-4-일)프로필 N-(4-펜테닐)카바메이트, 클로벤프로피트, 요오도펜프로피트, 이모프록시판, GT2394(제조원: Gliatech) 및 O-[3-(1H-이미다졸-4-일)프로판올]-카바메이트; (25) β -하이드록시 스테로이드 탈수소효소-1 억제제(β -HSD-1); (26) PDE(포스포디에스테라제) 억제제, 예를 들면, 테오필린, 펜톡시필린, 자프리카스트, 실테나필, 암리논, 밀리논, 실로스타미드, 롤리프람 및 실로밀라스트; (27) 포스포디에스테라제-3B(PDE3B) 억제제; (28) NE(노르에피네프린) 이송 억제제, 예를 들면, GW 320659, 데스피라민, 탈수프람 및 노미펜신; (29) 그렐린 수용체 길항제; (30) 랩틴, 예를 들면, 재조합 사람 랩틴(PEG-OB, 제조원: Hoffman La Roche) 및 재조합 메티오닐 사람 랩틴(제조원: Amgen); (31) 랩틴 유도제; (32) BRS3(봄베신 수용체 아형 3) 작용제, 예를 들면, [D-Phe6, 베타-Ala11, Phe13, Nle14]Bn(6-14) 및 [D-Phe6, Phe13]Bn(6-13)프로필아미드, 및 문헌[Pept. Sci. 2002 Aug; 8(8): 461-75]에 기재된 화합물들; (33) CNTF(섬모 신경영양성 인자), 예를 들면, GI-181771(제조원: Glaxo-SmithKline), SR146131(제조원: Sanofi Synthelabo), 부타빈디데, PD 170,292 및 PD 149164(제조원: Pfizer); (34) CNTF 유도제, 예를 들면, 악소킨(제조원: Regeneron); (35) 모노아민 재흡수 억제제, 예를 들면, 시부트라민; (36) UCP-1(비커플링 단백질-1), 2, 또는 3 활성제, 예를 들면, 피탄산, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-테트라하이드로-5,5,8,8-테트라메틸-2-나프탈레닐)-1-프로페닐]벤조산(TTNPB), 레티노산; (37) 티로이드 호르몬 β 작용제, 예를 들면, KB-2611(제조원: KaroBioBMS); (38) FAS(지방산 신타제) 억제제, 예를 들면, 세룰레닌 및 C75; (39) DGAT1(디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 1) 억제제; (40) DGAT2(디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 2) 억제제; (41) ACC2(아세틸-CoA 카복실라제-2) 억제제; (42) 글루코코르티코이드 길항제; (43) 아실-에스트로젠, 예를 들면, 문헌[del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9(2001)]에 기재된 올레오일-에스트론; (44) 디펩티딜 펩티다제 IV(DP-IV) 억제제, 예를 들면, 이소류신티아졸리디데, 발린 피롤리디데, NVP-DPP728, LAF237, MK-431, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; (46) 디카복실레이트 이송 억제제; (47) 글루코즈 이송 억제제; (48) 포스페이트 이송 억제제; (49) 메트포르민(Glucophage®); (50) 토피라메이트(Topimax®); 및 (50) 펩티드 YY, PYY 3-36, 펩티드 YY 동족체, 유도제, 및 분획, 예를 들면, BIM-43073D, BIM-43004C(Olitvak, D.A. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3):643-48(1999)); (51) 뉴로펩티드 Y2(NPY2) 수용체 작용제, 예를 들면, NPY3-36, N 아세틸 [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V, 및 사이클로-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) 뉴로펩티드 Y4(NPY4) 작용제, 예를 들면, 체장 펩티드(PP), 및 기타 Y4 작용제, 예를 들면, 1229U91; (54) 사이클로옥시게나제-2 억제제, 예를 들면, 에토리콕시브, 셀레콕시브, 발데콕시브, 파레콕시브, 루미라콕시브, BMS347070, 티라콕시브 또는 JTE522, ABT963, CS502 및 GW406381, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염; (55) 뉴로펩티드 Y1(NPY1) 길항제, 예를 들면, BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (56) 오피오이드 길항제, 예를 들면, 날메펜(Revex®), 3-메톡시 날트렉손, 날록손, 날트렉손; (57) 11 β HSD-I(11-베타 하이드록시 스테로이드 탈수소효소 형태 1) 억제제, 예를 들면, BVT 3498, BVT 2733; (58) 아미노렉스; (59) 암페클로랄; (60) 암페타민; (61) 벤즈페타민; (62) 클로르펜테르민; (63) 클로벤조렉스; (64) 클로포렉스; (65) 클로미노렉스; (66) 클로르테민; (67) 사이클렉세드린; (68) 텍스트로암페타민; (69) 디페메톡시딘, (70) N-에틸암페타민; (71) 펜부트라제이트; (72) 페니소렉스; (73) 펜프로포렉스; (74) 플루도렉스; (75) 플루미노렉스; (76) 푸르푸릴메틸암페타아민; (77) 레밤페타민; (78) 레보파세토펜; (79) 메페노렉스; (80) 메탐페프라몬; (81) 메탐페타민; (82) 노르슈도에페드린; (83) 펜토렉스; (84) 펜디메트라진; (85) 펜메트라진; (86) 피실로렉스; (87) 피토팜 57; 및 (88) 조니사미드.

[0204] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 노르에피네프린 재흡수 억제제(3급 아민 트리사이클릭 및 2급 아민 트리사이클릭 포함), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 모노아민 옥시다제의 가역성 억제제(RIMA), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI), 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 길항제, α -아드레노수용체 길항제, 뉴로키닌-1 수용체 길항제, 부정형 항우울제, 벤조디아제핀, 5-HT_{1A} 작용제 또는

길항제, 특히 5-HT_{1A} 부분 작용제, 및 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 길항제를 포함하는 항우울제 또는 항불안제와 병용될 수 있다. 특정한 제제는 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민 및 트리미프라민; 아목사핀, 데사이프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 및 프로트립틸린; 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 세르트랄린; 이소카복사지드, 페넨진, 트래닐시프로민 및 셀레길린; 모클로베마이드; 벤라팍신; 아프레피탄트; 부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 및 빌록사진; 알프라졸람, 클로르디아제폭사이드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 및 프라제팜; 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 이프사피론, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0205] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 항알츠하이머제; 베타-세크레타제 억제제; 감마-세크레타제 억제제; 성장 호르몬 분비촉진물; 재조합 성장 호르몬; HMG-CoA 리덕타제 억제제; NSAID, 예를 들면, 이부프로펜; 비타민 E; 항아밀로이드 항체; CB-1 수용체 길항제 또는 CB-1 수용체 역 작용제; 독시사이클라인 및 리팜핀과 같은 항생제; N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제, 예를 들면, 메만틴; 콜린에스테라제 억제제, 예를 들면, 갈란타민, 리바스티그민, 도네페질, 및 타크린; 성장 호르몬 분비촉진물, 예를 들면, 이부타모렌, 이부타모렌 메실레이트, 및 카프로모렐린; 히스타민 H3 길항제; AMPA 작용제; PDE IV 억제제; GABA_A 역 작용제; 또는 신경성 니코틴 작용제와 병용될 수 있다.

[0206] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 진정제, 최면제, 불안해소제, 항정신병제, 항불안제, 사이클로피롤론, 이미다조페리딘, 피라조롤피리미딘, 소정온제, 멜라토닌 작용제 및 길항제, 멜라토닌성 제제, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 5HT-2 길항제 등(예: 아디나졸람, 알로바르비탈, 알로니미드, 알프라졸람, 아미트립틸린, 아모바르비탈, 아목사핀, 벤타제팜, 벤조크타민, 브로티졸람, 부프로피온, 부스피론, 부타바르비탈, 부탈비탈, 카푸라이드, 카르보콜로랄, 클로랄 베타인, 클로랄 수화물, 클로르디아제폭사이드, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로페리돈, 클로라제페이트, 클로레테이트, 클로자핀, 사이프라제팜, 데사이프라민, 텍스클라몰, 디아제팜, 디클로랄페나존, 디발프로엑스, 디펜하이드라민, 독세핀, 에스타졸람, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 플루복사민, 플루옥세틴, 포사제팜, 글루테티미드, 할라제팜, 하이드록시진, 이미프라민, 리튬, 로라제팜, 로르메타제팜, 마프로틸린, 메클로쿠알론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메프로바메이트, 메타쿠알론, 미다플루르, 미다졸람, 네파조돈, 니소바메이트, 니트라제팜, 노르트립틸린, 옥사제팜, 파르알데히드, 파록세틴, 펜토바르비탈, 페를라핀, 페르페나진, 페넨진, 페노바르비탈, 프라제팜, 프로메타진, 프로포폴, 프로트립틸린, 쿠아제팜, 레클라제팜, 롤레타미드, 세코바르비탈, 세르트랄린, 수프로클론, 테마제팜, 티오리다진, 트라카졸레이트, 트라닐사이프로마인, 트라조돈, 트리아졸람, 트레피팜, 트리세타미드, 트리클로포스, 트리플루오페라진, 트리메토진, 트리미프라민, 울다제팜, 벤라팍신, 잘레플론, 졸라제팜, 졸피렘, 및 이들의 염, 및 이들의 병용물 등)과 병용될 수 있거나, 본 발명의 화합물은 광 처방 또는 전기적 자극을 사용하는 것과 같은 물리적 방법을 사용하면서 병용 투여될 수 있다.

[0207] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 레보도파(카르비도파 또는 벤세라자이드와 같은 선택적 뇌외 데카복실라제 억제제의 존재 또는 부재하); 항콜린제, 예를 들면, 비페리덴(임의로 이의 하이드로클로라이드 또는 락테이트 염으로서) 및 트리헥시페니딜(벤즈헥솔) 하이드로클로라이드; COMT 억제제, 예를 들면, 엔타카폰; MOA-B 억제제, 산화방지제, A2a 아데노신 수용체 길항제, 콜린성 작용제, NMDA 수용체 길항제, 세로토닌 수용체 길항제; 및 도파민 수용체 작용제, 예를 들면, 알렌테몰, 브로모크립틴, 페놀도팜, 리수라이드, 낙사골라이드, 페르골라이드 및 프라미펙솔과 병용될 수 있다. 상기 도파민 작용제는 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 알렌테몰 하이드로브로마이드, 브로모크립틴 메실레이트, 페놀도팜 메실레이트, 낙사골라이드 하이드로클로라이드 및 페르골라이드 메실레이트의 형태일 수 있음을 이해할 것이다. 리수라이드 및 프라미펙솔은 통상 염이 아닌 형태로 사용된다.

[0208] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 아세토펜아진, 알렌테몰, 벤즈헥솔, 브로모크립틴, 비페리덴, 클로르프로마진, 클로르프로텍센, 클로자핀, 디아제팜, 페놀도팜, 플루페나진, 할로페리돌, 레보도파, 벤세라지드와 레보도파, 카르비도파와 레보도파, 리수라이드, 록사핀, 메소리다진, 몰린돌론, 낙사골라이드, 올란자핀, 페르골라이드, 페르페나진, 피모자이드, 프라미펙솔, 리스페리돈, 설피라이드, 테트라베나진, 트리헥시페니딜, 티오리다진, 티오틱센 또는 트리플루오페라진과 병용될 수 있다.

[0209] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 신경이완제의 페노티아진, 티오크산텐, 헤테로사이클릭 디벤즈아제핀, 부티로페논, 디페닐부틸피페리딘 및 인돌론 부류로부터의 화합물과 병용될 수 있다. 페노티아진의 적합한 예는 클로르프로마진, 메소리다진, 티오리다진, 아세토펜아진, 플루페나진, 페르페나진 및 트리플루오페라진을 포함한다. 티오크산텐의 적합한 예는 클로르프로텍센 및 티오틱센을 포함한다. 디벤즈아제핀의 예는

클로자핀이다. 부티로페논의 예는 할로페리돌이다. 디페닐부틸피페리딘의 예는 피모자이드이다. 인돌론의 예는 몰인돌론이다. 기타 신경이완제는 록사핀, 설피라이드 및 리스페리돈을 포함한다. 상기 신경이완제는 본 발명의 화합물과 병용되는 경우 약제학적으로 허용되는 염의 형태, 예를 들면, 클로르프로마진 하이드로클로라이드, 메소리다진 베실레이트, 티오리다진 하이드로클로라이드, 아세토페나진 말레에이트, 플루페나진 하이드로클로라이드, 플루르페나진 에나테이트, 플루페나진 데카노에이트, 트리플루오페라진 하이드로클로라이드, 티오티센 하이드로클로라이드, 할로페리돌 데카노에이트, 록사핀 석시네이트 및 몰린돈 하이드로클로라이드일 수 있음이 이해될 것이다. 페르페나진, 클로르프로티센, 클로자핀, 할로페리돌, 피모자이드 및 리스페리돈이 통상 염이 아닌 형태로 사용된다.

[0210] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 식욕감퇴제, 예를 들면, 아미노렉스, 암페클로랄, 암페타민, 벤즈페타민, 클로르펜테르민, 클로벤조렉스, 클로포렉스, 클로미노렉스, 클로르테르민, 사이클렉세드린, 텍스펜 플루라민, 텍스트로암페타민, 디에틸프로피올, 디페메톡시딘, N-에틸암페타민, 펜부트라제이트, 펜플루라민, 페니소렉스, 펜프로포렉스, 플루도렉스, 플루미노렉스, 푸르푸릴메틸암페타민, 레밤페타민, 레보파세토페란, 마진돌, 메페노렉스, 메탐페프라몬, 메탐페타민, 노르슈도에페드린, 펜토렉스, 펜디메트라진, 펜메트라진, 펜테르민, 페닐프로판올아민, 피실로렉스 및 시부트라민; 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI); 할로겐화 암페타민 유도체, 예를 들면, 클로르펜테르민, 클로포렉스, 클로르테르민, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 피실로렉스 및 시부트라민; 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염과 병용될 수 있다.

[0211] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 오피에이트 작용제, 리폭시게나제 억제제(예: 5-리폭시게나제의 억제제), 사이클로옥시게나제 억제제(예: 사이클로옥시게나제-2 억제제), 인터류킨 억제제(예: 인터류킨-1 억제제), NMDA 길항제, 산화질소의 억제제 또는 산화질소 합성의 억제제, 비스테로이드 소염제, 또는 시토킨-억제 소염제, 예를 들면, 아세트아미노펜, 아스프린, 코디엔, 펜타닐, 이부프로펜, 인도메타신, 케토롤락, 모르핀, 나프록센, 페나세틴, 피록시캅, 스테로이드성 진통제, 수펜타닐, 순린단, 테니답 등과 같은 화합물과 병용될 수 있다. 유사하게는, 본 발명의 화합물은 통증 경감제; 증강제, 예를 들면, 카페인, H₂-길항제, 시메티곤, 수산화알루미늄 또는 수산화마그네슘; 충혈완화제, 예를 들면, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도페드린, 옥시메타졸린, 에피네프린, 나파졸린, 크실로메타졸린, 프로필헥세드린, 또는 레보-데속시-에페드린; 항기침제, 예를 들면, 코데인, 하이드로코돈, 카라미펜, 카르베타펜탄, 또는 텍스트라메토르판; 이뇨제; 및 진정 또는 비진정 항히스타민제와 함께 투여될 수 있다.

[0212] 본 발명의 화합물은 경구, 비경구(근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 뇌조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 임플란트), 흡입 분무, 경비, 질내, 직장, 설하 투여되거나 국소 경로로 투여될 수 있으며, 단독으로 또는 함께, 각각의 투여 경로에 적합한 통상적인 약제학적으로 허용되는 무독성 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위로 제형화될 수 있다. 마우스, 래트, 말, 소, 양, 개, 고양이, 원숭이 등과 같은 온혈 동물의 치료 이외에도, 본 발명의 화합물은 사람에게 사용하기에 효과적이다.

[0213] 본 발명의 화합물을 투여하기 위한 약제학적 조성물은 투여 단위형으로 편리하게 제공될 수 있으며, 약제분야에 익히 공지된 방법 중의 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분들로 구성된 담체와 합치는 단계를 포함한다. 일반적으로 상기 약제학적 조성물은 활성 성분을 액체 담체, 미분된 고체 담체 또는 이들 둘 다와 균질하고 밀접하게 합쳐서 제조한 다음, 필요한 경우, 생성물을 목적하는 제형물로 성형함으로써 제조된다. 상기 약제학적 조성물에서, 활성 개체 화합물은 질환의 과정 또는 병태에 바람직한 효과를 생성시키기에 충분한 양으로 포함된다. 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분들을 포함하는 생성물 뿐만 아니라 특정량의 특정 성분들의 배합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물도 포함한다.

[0214] 경구용으로 의도된 약제학적 조성물은 약제학적 조성물을 제조하기 위한 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 약제학적으로 보기 좋고 먹기 좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 약제학적으로 허용되는 무독성 부형제와의 혼합물로 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들면, 불활성 희석제(예: 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토즈, 인산칼슘 또는 인산나트륨), 과립화제 및 봉해제(예: 옥수수 전분 또는 알긴산), 결합제(예: 전분, 젤라틴 또는 아카시아) 및 윤활제(예: 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석)일 수 있다. 상기 정제는 피복되지 않거나, 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시키는 공지된 기술에 의해 피복되어 보다 장기간 동안 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 경구용 조성물은 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐로서 제공되거나, 활성 성분이 물 또는 오일 매체, 예를 들면, 땅콩유, 액상 파라핀 또는 올리브유와 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐

로서 제공될 수 있다. 수성 현탁제는 수성 현탁제를 제조하기에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 오일상 현탁제는 적합한 오일 중에 활성 성분을 현탁시켜 제형화할 수 있다. 수중유 유제가 사용될 수도 있다. 물 첨가에 의해 수성 현탁제를 제조하기에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 방부제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 본 발명의 화합물의 약제학적 조성물은 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁제의 형태일 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 직장 투여용 좌제 형태로 투여될 수 있다. 국소용으로, 본 발명의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액제 또는 현탁제 등이 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 흡입에 의한 투여용으로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 당업계에 공지된 방법에 의해 경피 패치에 의해 투여될 수 있다.

[0215] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 몇 가지 방법들은 하기 반응식 및 실시예에 설명되어 있다. 출발 물질은 당업계에 공지된 과정에 따라 제조되거나 본원에 설명된 바와 같이 제조된다. 다음 약어들이 본원에서 사용된다: Me: 메틸; Et: 에틸; t-Bu: 3급-부틸; Ar: 아릴; Ph: 페닐; Bn: 벤질; Ac: 아세틸; THF: 테트라하이드로퓨란; DEAD: 디에틸아조디카복실레이트; DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민; DMSO: 디메틸설폭사이드; EDC: N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드; HOBT: 하이드록시벤조트리아졸 수화물; Boc: 3급-부틸옥시 카보닐; Et₃N: 트리에틸아민; DCM: 디클로로메탄; DCE: 디클로로에탄; BSA: 소 혈청 알부민; TFA: 트리플루오르아세트산; DMF: N,N-디메틸포름아미드; MTBE: 메틸 3급-부틸 에테르; SOCl₂: 티오닐 클로라이드; CDI: 카보닐 디이미다졸; rt: 실온; HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피. 본 발명의 화합물은 다양한 방식으로 제조될 수 있다.

[0216] 일부 경우, 최종 생성물은, 예를 들면, 치환기의 조작에 의해 추가로 개질될 수 있다. 이들 조작은 당업계의 숙련가에게 흔히 공지된 환원, 산화, 알킬화, 아실화 및 가수분해 반응을 포함하지만 이로 제한되지는 않는다. 일부 경우, 전술한 반응식을 수행하는 순서는 반응을 촉진시키거나 원치 않는 반응 생성물을 피하기 위해 변경될 수 있다. 하기 실시예가 본 발명을 보다 완전하게 이해할 수 있도록 제공되었다. 이들 실시예는 단지 예시용이고, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

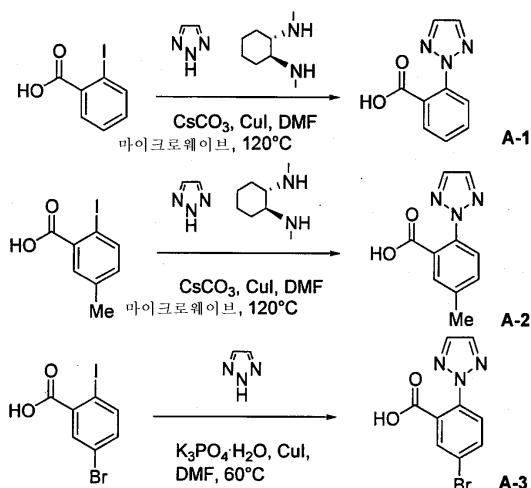
발명의 효과

[0217] 본 발명의 화합물은, 오렉신 수용체 활성의 억제를 요하는 포유동물과 같은 환자에게 유효량의 상기 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자의 오렉신 수용체 활성을 길항시키는 방법에 유용하다.

[0218] 본 발명의 오렉신 수용체는 광범위한 생물학적 기능과 연관된다. 이는 사람 또는 다른 종에서 다양한 질환 과정에서 상기 수용체의 잠재적인 역할을 제안한다. 본 발명의 화합물은 오렉신 수용체와 연관된 다양한 신경 의학적 및 정신의학적 장애의 위험을 치료, 예방, 완화, 조절 또는 경감시키는 데 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0219] [반응식 A]



[0220]

[0221] 2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (A-1)

[0222] DMF 중의 2-요오도벤조산(3.0g, 12.09mmol)의 용액을 1.5g(21.7mmol)의 1,2,3-트리아졸, 7.08g(21.7mmol)의

CsCO₃, 114mg(0.60mmol)의 CuI 및 310mg(2.17mmol)의 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민으로 처리하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 10분 동안 가열하였다. 상기 반응을 실온으로 냉각시키고 EtOAc로 희석시키며 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 잔사를 SiO₂ 상에서 구배 용출(0.1% AcOH를 사용하여 DCM 중의 MeOH)에 의해 정제하여 보다 빨리 용출되는 목적하는 2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일 산 A-1을 수득하였다. A-1에 대한 데이터: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.05(br s, 1H), 8.12(s, 2H), 7.81-7.52(m, 4H) ppm. 목적하지 않는 2-(1H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산은 2번째로 용출하였다.

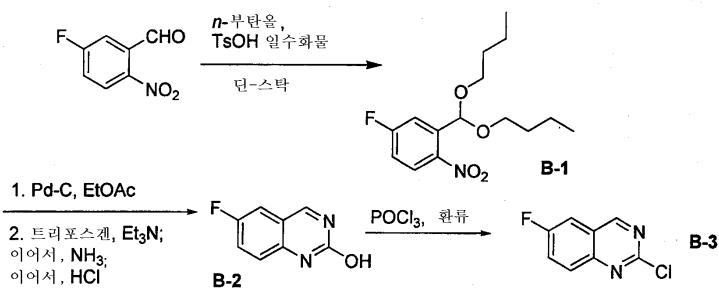
[0223] 2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-메틸벤조산 (A-2)

[0224] DMF(10ml) 중의 2-요오도-5-메틸벤조산(4.0g, 15.3mmol)의 용액을 1,2,3-트리아졸(2.1g, 30.5mmol), CsCO₃(9.95g, 30.5mmol), CuI(0.145g, 0.76mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(0.43g, 3.05mmol)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 10분 동안 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 세척하였다. 상기 수성 상을 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 유기층을 Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 상기 잔사를 SiO₂ 상에서 구배 용출(0.1% AcOH를 사용하여 DCM 중의 MeOH)에 의해 정제하여 보다 빨리 용출되는 2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-메틸벤조산 A-2를 수득한 다음, 목적하지 않는 레지오이성체 2-(1H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-메틸벤조산을 수득하였다. A-2에 대한 데이터: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(br s, 1H), 8.04(s, 2H), 7.72-7.45(m, 3H), 2.41(s, 3H) ppm.

[0225] 5-브로모-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (A-3)

[0226] DMF 중의 5-브로모-2-요오도벤조산(10.0g, 30.6mmol)의 용액을 2.11g(30.6mmol)의 1,2,3-트리아졸, 14.09g(61.2mmol)의 K₃PO₄·H₂O 및 583mg(3.06mmol)의 CuI로 처리하였다. 상기 혼합물을 N₂로 교반하면서 60℃에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키며, 1N HCl로 산성화시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 3회 분배시켰다. 상기 유기층을 합하고 염수로 세정한 후, MgSO₄에서 건조시키고 여과한 다음, 농축시켰다. 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 EtOAc, 1% AcOH 완충제)에 의해 정제하여 보다 빨리 용출되는 목적하는 5-브로모-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산, A-3을 수득하였다. A-3에 대한 데이터: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.4(br s, 1H), 8.12(m, 2H), 7.94-7.88(m, 2H), 7.78-7.73(m, 1H) ppm. 목적하지 않는 5-브로모-2-(1H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산은 2번째로 용출하였다.

[0227] [반응식 B]



[0228]

[0229] 2-(디부톡시메틸)-4-플루오로-1-니트로벤젠 (B-1)

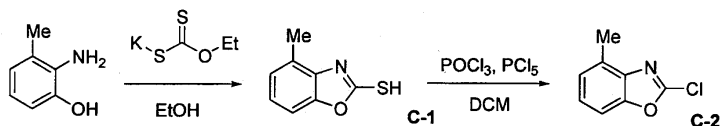
[0230] 5-플루오로-2-니트로벤즈알데히드(75g, 443mmol), 파라-톨루엔설폰산 1수화물(8.4g, 44.3mmol) 및 n-부탄올(122ml, 1.33mol)의 용액을 딘-스탁(Dean-Stark) 장치를 사용하여 15시간 동안 톨루엔(630ml) 중에서 환류시켰다. 상기 반응물을 냉각시키고, 농축시킨 다음, 물(1ℓ)과 EtOAc(1ℓ) 사이에서 분배시켰다. 상기 유기층을 물(1ℓ) 및 염수(1ℓ)로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 조 반응물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 EtOAc, 1% 트리에틸아민 완충제)에 의해 정제하여 표제 화합물(B-1)을 오일로서 수득하였다. B-1에 대한 데이터: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.92(dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 7.54(dd, J=9.0, 3.0Hz, 1H), 7.15-

7.11(m, 1H), 6.05(s, 1H), 3.67-3.52(m, 4H), 1.63-1.57(m, 4H), 1.43-1.35(m, 4H), 0.94-0.91(m, 6H) ppm; LRMS (M+H) m/z = 169.8 실측치; 300.3 요구치(아세트알 손실 참조).

[0231] 2-클로로-6-플루오로퀴나졸린 (B-3)

[0232] 25℃에서 질소 대기하에 EtOAc(350ml) 중의 B-1(26.1g, 87mmol)의 용액에 Pd-C(10중량%, 2.3g)를 첨가하고, 상기 반응물을 수소 대기(1atm)하에 두었다. 상기 반응물을 12시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과한 다음, 농축시켰다. 상기 잔사를 THF(350ml)에 재용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 상기 용액에 THF(60ml) 중의 트리에틸아민(45.0ml, 323mmol) 및 트리포스겐(8.6g, 29.1mmol)을 적가하였다. 상기 반응물을 10분 동안 교반하고, 메탄올 중의 암모니아(46.1ml, 323mmol, 7M 용액)를 첨가하였다. 상기 반응물을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 신속하게 주변 온도로 가온하였다. 실온에서 15분 후, 상기 반응물을 디옥산(120ml) 중의 4M HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시켰다. 상기 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 바로 농축시켰다. 상기 잔사를 톨루엔 및 메탄올과 공비혼합시켜 화합물(B-2)를 황색 케이크로서 수득하였다. B-2에 대한 데이터: LRMS m/z (M+H) = 164.9 실측치; 165.1 요구치. 상기 황색 케이크를 무용매 옥시염화인(130ml)에 용해시키고 1시간 동안 환류시켰다(120℃). 상기 반응물을 냉각시키고, 과량의 용매를 진공하에 제거하였다. 상기 조 반응 혼합물을 EtOAc(600ml)에 용해시키고, 물(500ml)를 사용하여 0℃로 서서히 켄칭시켰다. 상기 수성 상을 EtOAc(2×200ml)로 추출하고, 합한 유기 상을 MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 조 반응물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/디클로로메탄)에 의해 정제하여 B-3을 회백색 고체로서 수득하였다. B-3에 대한 데이터: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 9.29(s, 1H), 8.04(dd, J=9.0, 5.0Hz, 1H), 7.77-7.72(m, 1H), 7.59(dd, J=7.5, 2.5Hz, 1H) ppm; LRMS m/z (M+H) = 183.2 실측치; 183.0 요구치.

[0233] [반응식 C]



[0234]

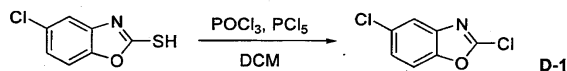
[0235] 4-메틸-1,3-벤즈옥사졸-2-티올 (C-1)

[0236] 30ml의 EtOH 중의 2-아미노-m-크레졸(4.0g, 32.5mmol) 및 칼륨 에틸 크산테이트(10.4g, 65.0mmol)의 용액을 3시간 동안 환류시켰다. 상기 용매를 회전식 증발법에 의해 제거하고, 상기 잔사를 약 50ml의 물에 용해시키고, 아세트산을 첨가하여 pH 약 5로 조절하였다. 이와 같이 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜 C-1을 백색 고체로서 수득하였다. C-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.67분; m/z (M+H) = 166.0 실측치; 166.0 요구치.

[0237] 2-클로로-4-메틸-1,3-벤즈옥사졸 (C-2)

[0238] POCl₃(4.5ml, 48.4mmol) 중의 C-1(1.6g, 9.7mmol)의 현탁액에 PCl₅(2.2g, 10.6mmol) 및 CH₂Cl₂(약 10ml)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 상기 용매를 회전식 증발법에 의해 제거하고, 상기 잔사를 CH₂Cl₂와 5% 수성 Na₂CO₃ 사이에 분배시켰다. 상기 층들을 분리시키고, 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물(C-2)를 백색 고체로서 수득하였다. C-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.28분; m/z (M+H) = 168.0 실측치; 168.0 요구치.

[0239] [반응식 D]

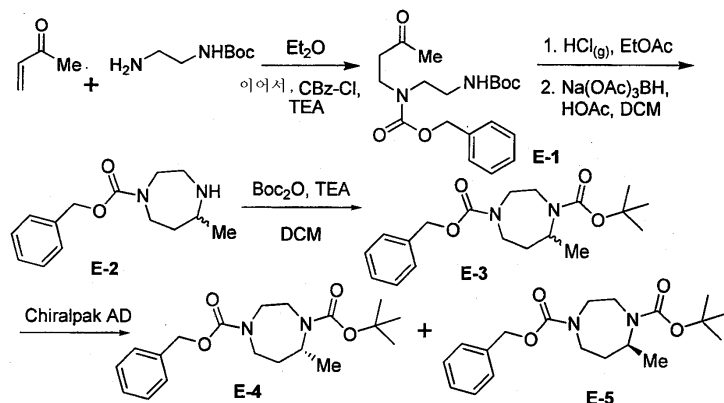


[0240]

[0241] 2,5-디클로로-1,3-벤즈옥사졸 (D-1)

[0242] POCl_3 (12.6ml, 135mmol) 중의 5-클로로-2-머캅토벤즈옥사졸(5.0g, 26.9mmol)의 현탁액에 PCl_5 (6.2g, 129.6mmol) 및 CH_2Cl_2 (약 20ml)를 첨가하였다. 5일 동안 교반한 후, 상기 용매를 회전식 증발법에 의해 제거하고, 상기 잔사를 EtOAc 와 포화 수성 NaHCO_3 사이에 분배시켰다. 상기 층들을 분리하고, 상기 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔사를 최소량의 CHCl_3 에 용해시키고, 헥산을 첨가한 다음, 소량의 고체를 여과 제거하였다. 상기 여과물을 농축시켜 화합물(D-1)을 백색 고체로서 수득하였다. D-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.38분; m/z (M+H) = 188.0 실측치; 188.0 요구치.

[0243] [반응식 E]



[0244]

[0245] 메틸 케톤 (E-1)

[0246] 250ml의 Et_2O 중의 Boc-에틸렌디아민(20.0g, 125mmol)의 용액을 10.2ml(125mmol)의 메틸 비닐 케톤으로 적가 처리하고, 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 0°C 로 냉각시키고, 22.6ml(162mmol)의 트리에틸아민을 첨가한 다음, 19.6ml(137mmol)의 벤질 클로로포름에이트를 첨가하였다. 상기 반응물을 밤새 교반하면서 실온으로 서서히 가온하였다. 상기 반응물을 EtOAc 로 희석하고, 수성 10% 시트르산 용액으로 세척한 다음, 포화 NaHCO_3 로 세척한 다음 염수로 세척하였다. 상기 유기 상을 Na_2SO_4 에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켜, 화합물(E-1)을 담황색 오일로서 수득하였다. E-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.22분, m/z (M+H) = 265.2 실측치; 365.2 요구치(Boc 그룹 손실 참조).

[0247] 벤질 5-메틸-1,4-디아제판-1-카복실레이트 (E-2)

[0248] EtOAc (300ml) 중의 39.0g(107mmol)의 화합물(E-1)의 용액을 HCl(g) 로 포화시키고, 상기 플라스크를 캠핑한 다음, 2시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 회전식 증발법에 의해 제거하고, 상기 잔사를 1M HCl 에 용해시키고, Et_2O 로 세척하고, NaOH 로 염기성화하고, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}(2:1)$ 로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 농축시키며, CH_2Cl_2 에 용해시키고 여과시켜 19.2g의 갈색 오일을 수득하였다. 상기 물질을 200ml의 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 여기에 5ml의 HOAc 를 첨가하였다. 2시간 동안 교반시킨 후, 23.1g(109mmol)의 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 용매의 일부를 회전식 증발법에 의해 제거하고, 상기 잔사를 NaHCO_3 포화용액 및 $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}(2:1)$ 를 함유하는 분리 깔대기 내에 부었다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 층을 $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}(2:1)$ 로 2회 이상 추출하였다. 합한 유기층을 최소량의 염수로 세척하고, 농축한 다음, CH_2Cl_2 에 용해시키고, 여과한 다음, 농축시켜 화합물(E-2)을 갈색 오일로서 수득하였다. E-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.12분; m/z (M+H) = 249.1 실측치; 249.2 요구치.

[0249] 1-벤질 4-3급-부틸 5-메틸-1,4-디아제판-1,4-디카복실레이트 (E-3)

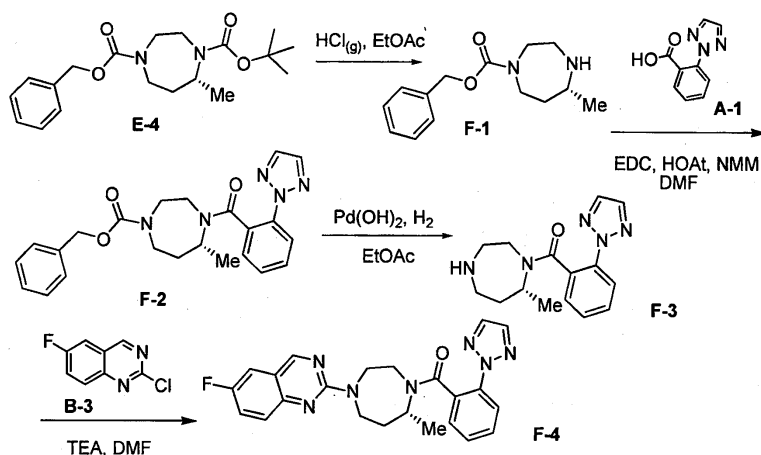
[0250] 200ml의 CH_2Cl_2 중의 23.8g(96mmol)의 화합물(E-2)의 용액에 26.7ml(192mmol)의 트리에틸아민 및 25.1g(115mmol)의 디-3급-부틸 디카보네이트를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 상기 반응물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 분리 깔대기에 부은 후, NaHCO_3 포화용액으로 세척하고, Na_2SO_4 에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기

잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물(E-3)을 무색 오일로서 제공하였다. E-3에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.64분; m/z (M+H) = 249.2 실측치; 349.4 요구치(Boc 그룹 손실 참조).

[0251] 1-벤질 4-3급-부틸 (5R)-5-메틸-1,4-디아제판-1,4-디카복실레이트 (E-4) 및 1-벤질 4-3급-부틸 (5S)-5-메틸-1,4-디아제판-1,4-디카복실레이트 (E-5)

[0252] 화합물(E-3)의 에난티오머를 175ml/min의 유속에서 60% EtOH 및 40% 헥산(0.1% 디에틸아민 함유)으로 등용매 용출시킴으로써 10cm×50cm Chiralpak AD 컬럼 상에서 분취식으로 분리하였다. 약 6g의 화합물(E-3)을 이들 조건 하에 1회 시행으로 분리할 수 있었다. 1ml/min의 유속에서 60% EtOH 및 40% 헥산(0.1% 디에틸아민 함유)을 사용하여 0.46cm×25cm Chiralpak AD 컬럼 상에서 분석적 분석을 수행하였다. 용출되는 제1 에난티오머(E-4)는 (R)-에난티오머로 사료되며 목적하는 이성체이고, 체류 시간이 4.12분이다. 이는 > 98% ee의 무색 검이다. 용출되는 제2 에난티오머(E-5)는 (S)-에난티오머로 사료되며 목적하지 않은 이성체이고, 체류 시간이 4.82분이다. 이는 약 90% ee의 무색 검이다.

[0253] [반응식 F]



[0254]

[0255] 벤질 (5R)-5-메틸-1,4-디아제판-1-카복실레이트 (F-1)

[0256] EtOAc(350ml) 중의 15.0g(43.0mmol)의 화합물(E-4)의 용액을 HCl(g)로 포화시키고, 상기 플라스크를 캡핑한 다음, 15분 동안 교반하였다. 상기 용매를 다시 HCl(g)로 포화시키고, 상기 플라스크를 캡핑한 다음, 30분 동안 교반한 다음, 휘발물을 회전식 증발법에 의해 제거하여 13.0g의 화합물(F-1)의 하이드로클로라이드 염을 무색 검으로서 수득하였다. F-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.10분; m/z (M+H) = 249.2 실측치; 249.3 요구치.

[0257] 벤질 (5R)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-카복실레이트 (F-2)

[0258] 200ml의 DMF 중의 12.0g(42.3mmol)의 화합물(F-1)의 하이드로클로라이드 염, 8.8g(46.6mmol)의 화합물(A-1), 6.92g(50.8mmol)의 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸, 및 18.6ml(169mmol)의 N-메틸모르폴린의 용액에 12.2g(63.5mmol)의 EDC를 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc와 10% 수성 KHSO₄ 사이에 분배하고, 물, 포화 수성 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키고, 회전식 증발법에 의해 농축시켰다. 상기 산성 층 및 염기성 층을 다시 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조시키고 농축시켜 상기 유기 잔사와 합쳤다. 잔사의 총량을 실리카 겔(EtOAc/헥산) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물(F-2)를 무색 오일로서 수득하였다. F-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.25분; m/z (M+H) = 420.3 실측치; 420.5 요구치.

[0259] (7R)-7-메틸-1-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판 (F-3)

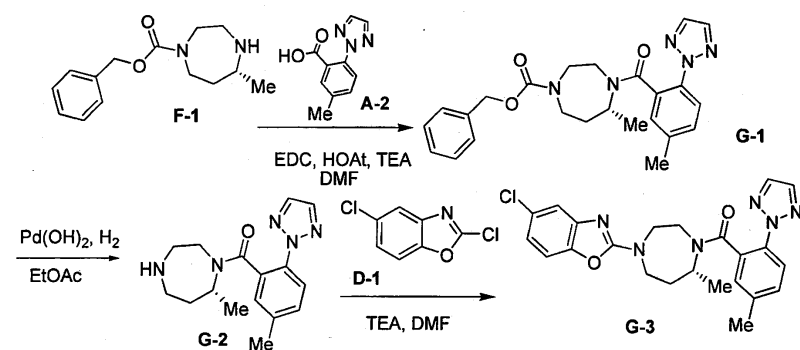
[0260] 250ml의 EtOAc 중의 12.2g(29.0mmol)의 화합물(F-2)의 용액을 함유하는 환저 플라스크를 감압하에 배기시키고, N₂ 대기로 3회 퍼징하였다. 이어서, 상기 플라스크에 20.4g의 탄소상 20% Pd(OH)₂를 첨가하였다. 상기 플라스크를 다시 감압하에 배기하고 N₂ 대기로 3회 퍼징한 다음, H₂로 3회 퍼징하였다. 상기 반응물을 H₂ 대기하에 밤

새 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세정한 다음, MeOH로 세정하였다. 상기 여과물을 농축시켜 화합물(F-3)을 백색 고체로서 수득하였다. F-3에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 0.81 및 1.01분(이들 조건하에 2개의 형태이성질체(conformer) 참조); m/z (M+H) = 286.2 실측치; 286.3 요구치.

[0261] 6-플루오로-2-((5R)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)퀴나졸린 (F-4)

[0262] 50ml의 DMF 중의 3.0g(10.5mmol)의 화합물(F-3)에 4.40ml(31.5mmol)의 트리에틸아민 및 1.92g(10.5mmol)의 화합물(B-3)을 첨가하고, 상기 혼합물을 75℃에서 4시간 동안 오일 욕 속에서 가열하고, 상기 욕의 온도는 50℃로 감소시키고, 상기 반응물을 상기 온도에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, MgSO₄에서 건조시킨다. 회전식 증발법에 의해 농축시킨 후, 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 화합물(F-4)을 황색 고체로서 수득하였다. F-4에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.88 및 1.95분(이들 조건하에 2개의 형태이성질체 참조); m/z (M+H) = 432.2 실측치; 432.2 요구치; HRMS(APCI) m/z (M+H) 432.1949 실측치; 432.1943 요구치.

[0263] [반응식 G]



[0264]

[0265] 벤질 (5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-카복실레이트 (G-1)

[0266] 300ml의 DMF 중의 22.3g(78mmol)의 화합물(F-1)의 하이드로클로라이드 염, 15.9g(78mmol)의 화합물(A-2), 12.8g(94mmol)의 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 및 43.1ml(392mmol)의 N-메틸모르폴린의 용액에 22.5g(118mmol)의 EDC를 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키며, 회전식 증발법에 의해 농축시켰다. 상기 잔사를 실리카 겔(EtOAc/헥산) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물(G-1)을 무색 검으로부터 수득하였다. G-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.22분; m/z (M+H) = 434.2 실측치; 434.2 요구치.

[0267] (7R)-7-메틸-1-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판 (G-2)

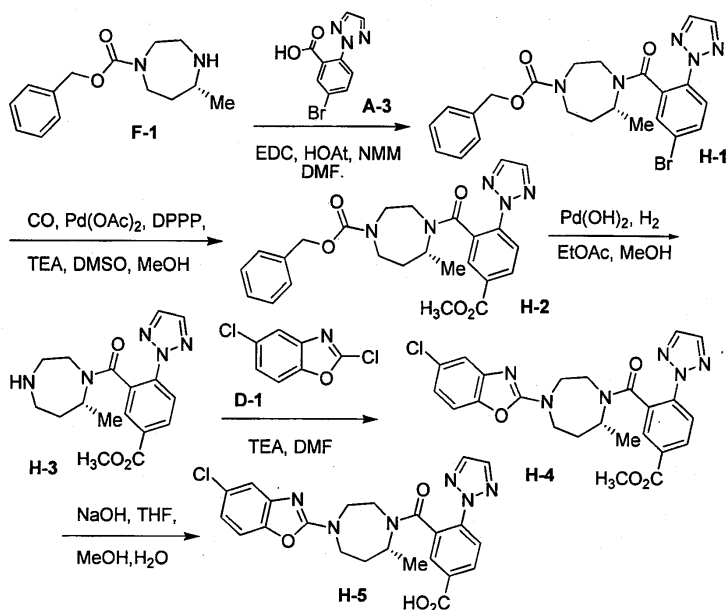
[0268] 300ml의 EtOAc 및 200ml의 MeOH 중의 29.6g(68.3mmol)의 화합물(G-1)의 용액을 함유하는 환저 플라스크를 감압 하에 배기하고, N₂의 대기로 3회 퍼징하였다. 이어서, 상기 플라스크에 2.4g의 탄소상 20% Pd(OH)₂를 첨가하였다. 상기 플라스크를 다시 감압하에 배기하고, N₂의 대기로 3회 퍼징한 다음, H₂로 3회 퍼징하였다. 상기 반응물을 H₂ 대기하에 3일 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세정한 다음, MeOH로 세정하였다. 상기 여과물을 농축시켜 화합물(G-2)를 백색 발포체로 수득하였다. G-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 0.96 및 1.13분(이들 조건하에 2개의 형태이성질체 참조); m/z (M+H) = 300.0 실측치; 300.2 요구치.

[0269] 5-클로로-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-1,3-벤즈옥사졸 (G-3)

[0270] 250ml의 DMF 중의 21.0g(70.1mmol)의 화합물(G-2)에 29.3ml(210mmol)의 트리에틸아민 및 13.2g(70.1mmol)의 화합물(D-1)을 첨가하고, 상기 혼합물을 오일 욕 속에서 75℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄에서 건조시켰다. 회전식 증발법에 의해 농축시킨 후, 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 검을 수득한다. 상기 검을 150ml의 EtOAc 및 300 ml의 헥산과의 혼합물 중에서 밤새 교반시켰다. 여과하여 화합물(G-

3)을 백색 고체로서 수득하였다. G-3에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.29분; m/z (M+H) = 451.1 실측치; 451.2 요구치; HRMS(APCI) m/z (M+H) 451.1631 실측치; 451.1644 요구치.

[0271] [반응식 H]



[0272]

[0273] 벤질 (5R)-4-[5-브로모-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-5-메틸-1,4-디아제판-1-카복실레이트 (H-1)

[0274] 35ml의 DMF 중의 2.5g(8.8mmol)의 화합물(F-1)의 하이드로클로라이드 염, 2.35g(8.8mmol)의 화합물(A-3), 1.43g(10.5mmol)의 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸, 및 4.83ml(43.9mmol)의 N-메틸모르폴린의 용액에 2.52g(13.2mmol) EDC를 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키고, 회전식 증발법에 의해 농축시켰다. 상기 잔사를 실리카 겔(EtOAc/헥산) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물(H-1)을 백색 고체로서 수득하였다. H-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.28 및 2.34분(이들 조건하에 2개의 형태이성질체 참조); m/z (M+H) = 498.1 실측치; 498.1 요구치.

[0275] 벤질 (5R)-4-[5-(메톡시카보닐)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-5-메틸-1,4-디아제판-1-카복실레이트 (H-2)

[0276] 일산화탄소를 20ml의 메탄올 및 10ml의 DMSO 중의 2.63g(5.3mmol)의 화합물(H-1), 118mg(0.53mmol)의 팔라듐(II) 아세테이트, 218mg(0.53mmol)의 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판 및 2.21ml(15.8mmol)의 트리에틸아민의 용액을 통해 80℃에서 10분 동안 버블링하였다. 이어서, 상기 반응물을 일산화탄소 벌룬하에 놓고 80℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키고, 회전식 증발법에 의해 농축시켰다. 상기 잔사를 실리카 겔(EtOAc/헥산) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물(H-2)를 무색 검으로서 수득하였다. H-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.10 및 2.16분(이들 조건하에 2개의 형태이성질체 참조); m/z (M+H) = 478.1 실측치; 478.2 요구치.

[0277] 메틸 3-[(7R)-7-메틸-1,4-디아제판-1-일]카보닐}-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트 (H-3)

[0278] 100ml의 EtOAc 및 20ml의 MeOH 중의 750mg(1.57mmol)의 화합물(H-2)의 용액을 함유하는 환저 플라스크를 감압하에 배기시키고, N₂의 대기로 3회 퍼징하였다. 이어서, 상기 플라스크에 1.1g의 탄소상 20% Pd(OH)₂를 첨가하였다. 상기 플라스크를 감압하에 다시 배기시키고, N₂의 대기로 3회 퍼징한 다음, H₂로 3회 퍼징하였다. 상기 반응물을 H₂ 대기에서 24시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세정하고 MeOH로 세정하였다. 상기 여과물을 농축시켜 화합물(H-3)을 무색 검으로서 수득하였다. H-3에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.01 및 1.13분(이들 조건하에 2개의 형태이성질체 참조); m/z (M+H) = 344.1 실측치; 344.2

요구치.

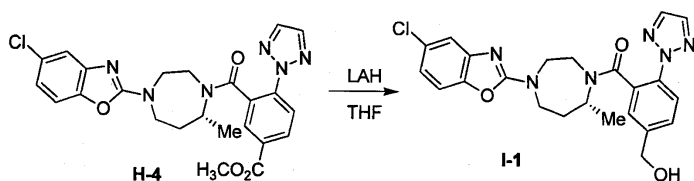
[0279] 메틸 3-[(7R)-4-(5-클로로-1,3-벤즈옥사졸-2-일)-7-메틸-1,4-디아제판-1-일]카보닐}-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트 (H-4)

[0280] 10mℓ의 DMF 중의 540mg(1.57mmol)의 화합물(H-3)에 0.22mℓ(1.57mmol)의 트리에틸아민 및 310mg(1.65mmol)의 화합물(D-1)을 첨가하고, 상기 혼합물을 50℃에서 밤새 알루미늄 블록에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄에서 건조시켰다. 회전식 증발법에 의해 농축시킨 다음, 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 화합물(H-4)을 백색 고체로서 수득하였다. H-4에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.24분; m/z (M+H) = 495.1 실측치; 495.2 요구치. HRMS(APCI) m/z (M+H) 495.1561 실측치; 495.1542 요구치.

[0281] 3-[(7R)-4-(5-클로로-1,3-벤즈옥사졸-2-일)-7-메틸-1,4-디아제판-1-일]카보닐}-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (H-5)

[0282] 각각 20mℓ의 MeOH/THF/H₂O 중의 120mg(0.24mmol)의 화합물(H-4)에 1.94mℓ(1.94mmol)의 1M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 농축시켜 유기 용매를 제거한 다음, EtOAc로 희석시키고, 1M NaOH로 3회 세척하였다. 수성 층을 1M HCl로 산성화시키고, EtOAc로 3회 세척하고, 유기물을 합한 다음, 물, 염수로 세척하고, MgSO₄에서 건조시켰다. 회전식 증발법에 의해 농축시킨 후, 상기 잔사를 Et₂O/헥산에 현탁시키고 농축시켜 화합물(H-5)을 백색 고체로서 수득하였다. H-5에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.94분; m/z (M+H) = 481.1 실측치; 481.1 요구치. HRMS(APCI) m/z (M+H) 481.1409 실측치; 481.1386 요구치.

[0283] [반응식 I]

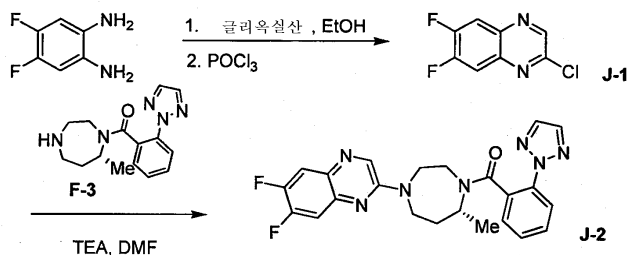


[0284]

[0285] 3-[(7R)-4-(5-클로로-1,3-벤즈옥사졸-2-일)-7-메틸-1,4-디아제판-1-일]카보닐}-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]메탄올 (I-1)

[0286] 10mℓ의 THF 중의 400mg(0.81mmol)의 화합물(H-4)에 THF 중의 0.70mℓ(1.62mmol)의 2.3M 수소화리튬알루미늄 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물로 키텅한 다음, EtOAc로 희석시키고, 1M HCl, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄에서 건조시켰다. 회전식 증발법에 의해 농축시킨 후, 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc)에 의해 정제시키고, 농축시키고, Et₂O/헥산에 현탁시키고 다시 농축시켜 화합물(I-1)을 백색 고체로서 수득하였다. I-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.86분; m/z (M+H) = 467.1 실측치; 467.2 요구치. HRMS(APCI) m/z (M+H) 467.1623 실측치; 467.1593 요구치.

[0287] [반응식 J]



[0288]

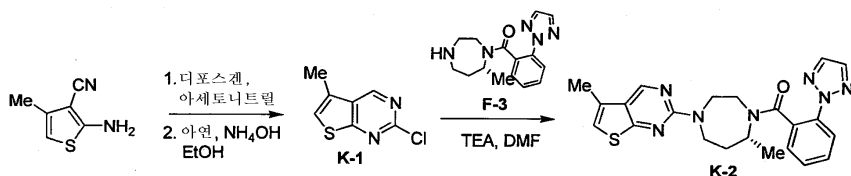
[0289] 2-클로로-6,7-디플루오로퀴놀살린 (J-1)

[0290] EtOH(100ml) 중의 4,5-디플루오로-1,2-페닐렌디아민(3g, 20.82mmol)의 용액을 글리옥살산(2.34ml, 21.02mmol, 수증 50중량%)으로 처리하고, 3시간 동안 환류 가열하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 상기 고체를 여과에 의해 수집하였다. 상기 물질을 POC_l₃(29.1ml, 312mmol)으로 희석하고, 1시간 동안 환류 교반하였다. 상기 환류 응축기를 제거하고, N₂ 기체 스트림을 상기 혼합물 상에 취입시켜 이를 농축시켰다. 상기 잔사를 DCM으로 희석하고, 0℃로 냉각시키고, 5% 수성 Na₂CO₃을 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 분리용 깔대기 속에 붓고, 상기 층들을 분리하였다. 상기 유기 상을 5% 수성 Na₂CO₃으로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과하여 농축시켰다. 상기 조 물질을 CHCl₃에 용해시키고, 12g의 실리카 겔로 처리하고 미세 분말로 농축시켰다. 이를 실리카 겔 상에 부하하고 등용매 용출(DCM 중의 10% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물(J-1)을 회백색 고체로서 수득하였다. J-1에 대한 데이터: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.8(s, 1H), 7.9(m, 1H), 7.8(m, 1H) ppm.

[0291] 6,7-디플루오로-2-((5R)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일}퀴놀살린 (J-2)

[0292] 10ml의 DMF 중의 711mg(2.5mmol)의 화합물(F-3)에 1.04ml(7.5mmol)의 트리에틸아민 및 500mg(2.5mmol)의 화합물(J-1)을 첨가하고, 상기 혼합물을 75℃에서 5시간 동안 알루미늄 블록 내에서 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄에서 건조시켰다. 회전식 증발법에 의해 농축시킨 후, 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc)로 정제시키고, 농축시키며, Et₂O/헥산 중에 현탁시키며, 다시 농축시켜 화합물(J-2)를 황색 고체로서 수득하였다. J-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.20분; m/z (M+H) = 450.0 실측치; 450.2 요구치. HRMS(APCI) m/z (M+H) 450.1862 실측치; 450.1848 요구치.

[0293] [반응식 K]



[0294]

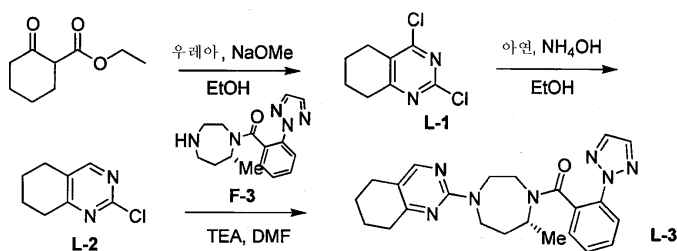
[0295] 2-클로로-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘 (K-1)

[0296] 아세토니트릴(9ml) 중의 1.5g(10.9mmol)의 2-아미노-4-메틸티오벤-3-카보니트릴에 2.0ml(16.3mmol)의 디포스겐을 첨가하고, 상기 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 100℃에서 15시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응물을 물 속에 서서히 붓고, 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기 상을 포화 NH₄Cl로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여 황색 고체를 에탄올(30ml)에 용해시키고, 상기 현탁액에 2.4g(36.1mmol)의 아연 분진 및 3.1ml(22.6mmol)의 수산화암모늄을 첨가하고, 상기 반응물을 78℃로 1시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc와 물 사이에 분배하고, EtOAc(2×100ml)로 추출하였다. 상기 유기 상을 MgSO₄에서 건조시키고, 농축시킨 후, 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물(K-1)을 회백색 고체로서 수득하였다. K-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.03분; m/z (M+H) = 185.1 실측치; 185.0 요구치.

[0297] 5-메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일}티에노[2,3-d]피리미딘 (K-2)

[0298] DMF(1.0ml) 중의 27mg(0.15mmol)의 2-클로로-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘 및 42mg(0.15mmol)의 화합물(F-3)에 0.1ml(0.73mmol)의 트리에틸아민을 첨가하고, 상기 혼합물을 90℃에서 15시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응물을 물에 붓고 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기 상을 포화 NH₄Cl로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물(K-2)을 회백색 발포성 고체로서 수득하였다. K-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.68분; m/z (M+H) = 434.1 실측치; 434.2 요구치; HRMS m/z (M+H) = 434.1769 실측치; 434.1764 요구치.

[0300] [반응식 L]



[0300]

[0301] 2,4-디클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린 (L-1)

[0302] 에탄올(200ml) 중의 10.0g(58.8mmol)의 에틸 2-옥소사이클로헥산카복실레이트에 29.4ml(118mmol)의 나트륨 메톡사이드 및 4.6g(76mmol)의 우레아를 첨가하고, 상기 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 백색 고체를 여과 제거하고 저온 디에틸 에테르로 수회 세척하였다. 고진공하에 건조시킨 후, 상기 백색 고체를 무용매 옥시염화인(77ml)에 용해시키고 1시간 동안 120℃로 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 과량의 옥시염화인을 회전식 증발법을 통해 제거하였다. 상기 잔사를 EtOAc(400ml)와 물(200ml) 사이에 분배하고, 유기 상을 포화 NaHCO₃(200ml)와 염수(200ml)의 순서로 세척하였다. 상기 유기 상을 MgSO₄에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물(L-1)을 담황색 고체로서 수득하였다. L-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.49분; m/z (M+H) = 203.1 실측치; 203.0 요구치.

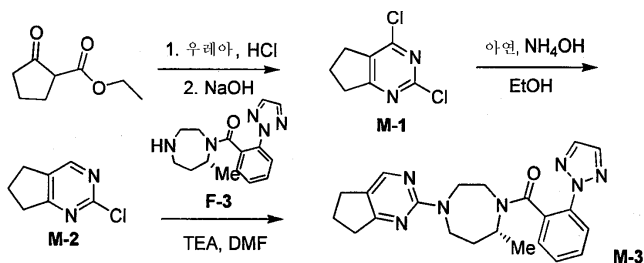
[0303] 2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린 (L-2)

[0304] 4.7g(23.1mmol)의 화합물(L-1)을 화합물(K-1)에 대해 기술된 바와 유사한 방식으로 탈염소화하여 화합물(L-2)을 백색 고체로서 수득하였다. L-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.92분; m/z (M+H) = 169.2 실측치; 169.1 요구치.

[0305] 2-((5R)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린 (L-3)

[0306] 284mg(1.68mmol)의 화합물(L-2) 및 400mg(1.40mmol)의 화합물(F-3)을 화합물(K-2)에 대해 기술된 바와 유사한 방식으로 커플링하여 화합물(L-3)을 백색 고체로서 수득하였다. L-3에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.73분; m/z (M+H) = 418.1 실측치; 418.2 요구치; HRMS m/z (M+H) = 418.2348 실측치; 418.2355 요구치.

[0307] [반응식 M]



[0308]

[0309] 2,4-디클로로-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘 (M-1)

[0310] 에탄올(130ml) 중의 10g(64.0mmol)의 에틸 2-옥소사이클로펜탄카복실레이트에 0.80ml(9.6mmol)의 농축 HCl 및 5.8g(96.0mmol)의 우레아를 첨가하고, 상기 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 여과 제거하고, 저온 디에틸 에테르로 수회 세척하였다. 고진공하에 건조시킨 후, 백색 고체를 1N NaOH(100ml)에 용해시키고, 1시간 동안 110℃로 가열시켰다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 3N HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시키며, 여과에 의해 고체를 수집하였다. 상기 고체를 저온 디에틸 에테르로 세척하고 고진공하에 밤새 건조시켰다(문헌[참조: Eur. J. Med. Chem. 1980, 75, 317-322]으로부터 약간 변형된 과정).

고진공하에 건조시킨 후, 상기 고체를 무용매 옥시염화인(55ml)에 용해시키고 1시간 동안 120℃로 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 과량의 옥시염화인을 회전식 증발법을 통해 제거하였다. 상기 잔사를 EtOAc(400ml)와 물(200ml) 사이에 분배하고, 유기 상을 포화 NaHCO₃(200ml) 및 염수(200ml)로 순차 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물(M-1)을 백색 고체로서 수득하였다. M-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.40분; m/z (M+H) = 189.1 실측치; 189.0 요구치.

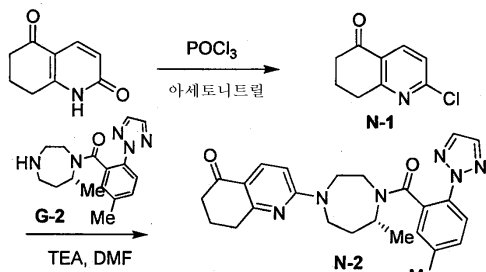
[0311] 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-사이클로헥타[d]피리미딘 (M-2)

[0312] 4.2g(22.2mmol)의 화합물(M-1)을 화합물(K-1)에 대해 기술된 바와 유사한 방식으로 탈염소화하여 화합물(M-2)을 백색 고체로서 수득하였다. M-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.22분; m/z (M+H) = 155.1 실측치; 155.0 요구치.

[0313] 2-((5R)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-6,7-디하이드로-5H-사이클로헥타[d]피리미딘 (M-3)

[0314] 32.5mg(0.21mmol)의 화합물(M-2) 및 30mg(0.105mmol)의 화합물(F-3)을 화합물(K-2)에 대해 기술된 바와 유사한 방식으로 커플링하여 화합물(M-3)을 백색 고체로서 수득하였다. M-3에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.88분; m/z (M+H) = 404.4 실측치; 404.2 요구치; HRMS m/z (M+H) = 404.2204 실측치; 404.2199 요구치.

[0315] [반응식 N]



[0316]

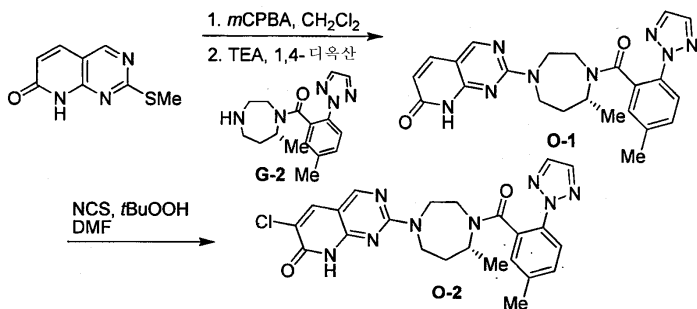
[0317] 2-클로로-7,8-디하이드로퀴놀린-5(6H)-온 (N-1)

[0318] 아세토니트릴(6.1ml) 중의 200mg(1.23mmol)의 7,8-디하이드로퀴놀린-2,5(1H,6H)-디온에 1.14ml(12.3mmol)의 옥시염화인을 첨가하고, 상기 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 과량의 옥시염화인을 회전식 증발법을 통해 제거하였다. 상기 잔사를 EtOAc(400ml)와 물(200ml) 사이에 분배하고, 유기 상을 포화 NaHCO₃(200ml)와 염수(200ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄에서 건조시키고 농축시켜 화합물(N-1)을 베이지색 고체로서 수득하였다. N-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.64분; m/z (M+H) = 182.1 실측치; 182.0 요구치.

[0319] 2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-7,8-디하이드로퀴놀린-5(6H)-온 (N-2)

[0320] 36.4mg(0.21mmol)의 화합물(N-1) 및 50mg(0.105mmol)의 화합물(G-2)을 화합물(K-2)에 대해 기술된 바와 유사한 방식으로 커플링하여 화합물(N-2)을 백색 고체로서 수득하였다. N-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.88분; m/z (M+H) = 445.1 실측치; 445.2 요구치; HRMS m/z (M+H) = 445.2357 실측치; 445.2352 요구치.

[0321] [반응식 O]



[0322]

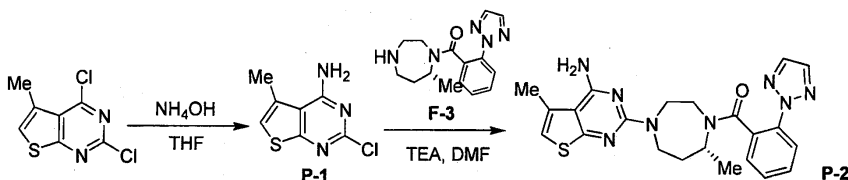
[0323] 2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (O-1)

[0324] CH_2Cl_2 (17ml) 중의 670mg(3.47mmol)의 2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온[문헌(J. Med. Chem. 2000, 43, 4606-4616)에서 발견되는 과정을 통해 합성]에 1.55g(6.93mmol)의 mCPBA에 첨가하고, 상기 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 직접 농축시키고 디옥산(10ml)에 재용해시켰다. 상기 용액에 675mg(2.25mmol)의 화합물(G-2) 및 2.4ml(17.3mmol)의 트리에틸아민을 첨가하였다. 상기 반응물을 6시간 동안 100℃로 가열하였다. 상기 반응물을 주변 온도로 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 로 켄칭시키고 EtOAc (4×20ml)로 추출하였다. 유기 상을 MgSO_4 에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산)에 의해 정제하여 화합물(O-1)을 고체로서 수득하였다. O-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.01분; m/z (M+H) = 445.4 실측치; 445.2 요구치.

[0325] 6-클로로-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (O-2)

[0326] DMF(7.4ml) 중의 660mg(1.49mmol)의 화합물(O-1)에 347mg(2.60mmol)의 N-클로로석신이미드(NCS) 및 108mg(0.45mmol)의 벤조일 퍼옥사이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 주변 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc (75ml)로 희석하고 물(4×30ml)로 세척하였다. 상기 유기 상을 MgSO_4 에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산)에 의해 정제하여 화합물(O-2)을 백색 고체로서 수득하였다. O-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.19분; m/z (M+H) = 479.1 실측치; 479.2 요구치; HRMS m/z (M+H) = 479.1748 실측치; 479.1710 요구치.

[0327] [반응식 P]



[0328]

[0329] 2-클로로-5-메틸티에노[2,3]피리미딘-4-아민 (P-1)

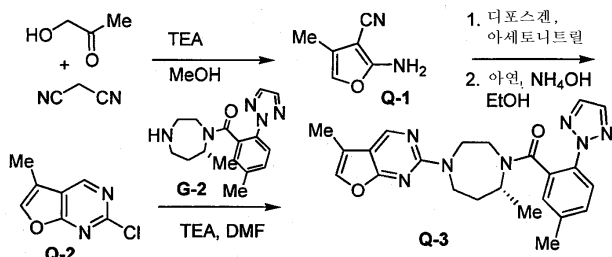
[0330] THF(5ml) 중의 2,4-디클로로-5-메틸티에노[2,3]피리미딘(0.20g, 0.9mmol)의 용액에 수산화암모늄(0.57g, 4.5mmol)을 첨가하고, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 이어서, 상기 시스템을 EtOAc 와 물 사이에 분배하고, MgSO_4 에서 건조시킨 다음, 농축시키고, 정상 크로마토그래피(0→75% EtOAc /헥산)를 사용하여 정제하여 화합물(P-1)을 골 분말로서 수득하였다. P-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.48분; m/z (M+H) = 200.1 실측치; 200.1 요구치.

[0331] 5-메틸-2-(4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일}티에노[2,3]피리미딘-4-아민 (P-2)

[0332] DMF(2ml) 중의 화합물(P-1)(0.09g, 0.49mmol) 및 화합물(F-3)(0.15g, 0.54mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.25g, 2.5mmol)을 첨가하고, 상기 시스템을 185℃에서 40분 동안 마이크로웨이브로 가열시켰다. 이어서, 상기 시스템

을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, MgSO₄에서 건조시키고, 농축시킨 다음, 정상 크로마토그래피(EtOAc/헥산)를 사용하여 정제시켜 화합물(P-2)를 백색 발포체로서 수득하였다. P-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.45분; m/z (M+H) = 449.1 실측치; 449.1 요구치. HRMS m/z (M+H) = 449.1869 실측치; 449.1867 요구치.

[0333] [반응식 Q]



[0334]

[0335] 2-아미노-4-메틸-3-푸로니트릴 (Q-1)

[0336] 45ml의 MeOH 중의 하이드록시아세톤(1.0g, 13.5mmol)의 용액에 TEA(1.36g, 13.5mmol) 및 10ml의 MeOH 중의 말로니트릴(0.9g, 13.5mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 상기 용매를 회전식 증발법에 의해 제거하여 화합물(Q-1)을 갈색 반고체로서 수득하였다. Q-1에 대한 데이터: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 2.01(s, 3H), 4.71(br s, 2H), 6.57(s, 1H).

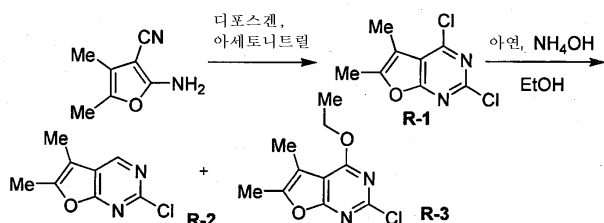
[0337] 2-클로로-5-메틸푸로[2,3]피리미딘 (Q-2)

[0338] 밀봉된 튜브에서 13ml의 ACN 중의 화합물(Q-1)(1.6g, 13.1mmol)의 용액에 디포스겐(3.9g, 19.6mmol)을 첨가하고, 밤새 95℃로 가열하였다. 상기 시스템을 주변 온도로 냉각시키고, 내용물을 EtOAc/DCM과 물 사이에 분배하고, MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 30ml의 EtOH 중의 갈색 오일(1.0g, 4.9mmol)의 용액에 아연 분진(2.6g, 39.4mmol), 수산화암모늄(3.0g, 24.6mmol)을 첨가하고, 0.5시간 동안 78℃로 가열하였다. 이어서, 상기 시스템을 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 이어서, 상기 여과물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, MgSO₄에서 건조시키고, 농축시키며 정상 크로마토그래피(EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 화합물(Q-2)을 황색 결정질 고체로서 수득하였다. Q-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.65분; m/z (M+H) = 169.0 실측치; 169.0 요구치.

[0339] 5-메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)푸로[2,3]피리미딘 (Q-3)

[0340] 2ml의 DMF 중의 화합물(Q-2)(0.02g, 0.14mmol) 및 화합물(G-2)(0.04g, 0.14mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.07g, 0.71mmol)을 첨가하고, 상기 시스템을 120℃에서 25분 동안 마이크로웨이브로 가열시켰다. 상기 반응 내용물을 여과하고 역상 조건(5%→95% 수증 0.1% TFA: ACN 중 0.1% TFA)에 의해 정제하고 포화 탄산나트륨으로 유리 염기화하여 화합물(Q-3)을 골 발포체로서 수득하였다. Q-3에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.55분; m/z (M+H) = 432.3 실측치; 432.4 요구치. HRMS m/z (M+H) = 432.2144 실측치; 432.2143 요구치.

[0341] [반응식 R]

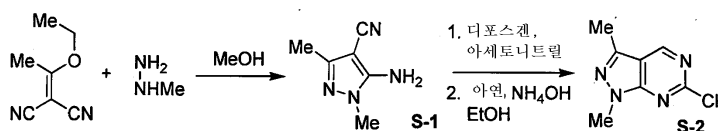


[0342]

[0343] 2-클로로-5,6-디메틸푸로[2,3]피리미딘 (R-2) 및 2-클로로-4-에톡시-5,6-디메틸푸로[2,3]피리미딘 (R-3)

[0344] 밀봉된 튜브에서 7ml의 ACN 중의 2-아미노-4,5-디메틸-3-푸로니트릴(1.0g, 7.3mmol)의 용액에 디포스겐(3.9g, 19.6mmol)에 첨가하고, 밤새 95℃로 가열하였다. 상기 시스템을 주변 온도로 냉각하고 내용물을 EtOAc/DCM과 물 사이에 분배하고, MgSO₄에서 건조시키고, 농축시키며, 정상 크로마토그래피(0→100% EtOAc/헥산)를 사용하여 정제시켜 화합물(R-1)을 핑크색 고체로서 수득하였다. 8ml의 EtOH 중의 상기 고체(0.23g, 1.0mmol)에 아연 분진(0.56g, 8.6mmol), 수산화암모늄(0.67g, 5.4mmol)을 첨가하고, 78℃로 밤새 가열하였다. 이어서, 상기 시스템을 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 이어서, 상기 여과물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켜 화합물(R-2)와 화합물(R-3)의 혼합물을 황갈색 고체로서 수득하고, 이를 그대로 속행하였다. R-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.04분; m/z (M+H) = 183.0 실측치; 183.0 요구치. R-3에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 3.19분; m/z (M+H) = 227.1 실측치; 227.0 요구치.

[0345] [반응식 S]



[0346]

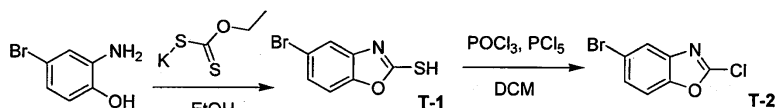
[0347] 5-아미노-1,3-디메틸피라졸-4-카보니트릴 (S-1)

[0348] 75ml의 MeOH 중의 (1-에톡시에틸리덴)말로니트릴(4.0g, 29.4mmol)의 용액에 메틸하이드라진(1.3g, 29.4mmol)을 첨가하고 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 내용물을 1N HCl을 함유하는 플라스크 내에 부었다. 실온에서 밤새 교반한 후, 상기 용매를 회전식 증발법에 의해 제거하여 갈색 반고체를 수득하였다. 상기 물질을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, MgSO₄에서 건조시키고 농축시켜 화합물(S-1)을 황갈색 분말로서 수득하였다. S-1에 대한 데이터: ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 2.21(s, 3H), 3.55(s, 3H), 4.13(br s, 2H).

[0349] 6-클로로-1,3-디메틸피라졸로[3,4]피리미딘 (S-2)

[0350] 밀봉된 튜브에서 7ml ACN 중의 화합물(S-1)(1.0g, 7.3mmol)의 용액에 디포스겐(2.1g, 11.0mmol)을 첨가하고 밤새 95℃로 가열하였다. 상기 시스템을 주변 온도로 냉각시키고, 상기 내용물을 EtOAc/DCM과 물 사이에 분배하고, MgSO₄에서 건조시키고, 농축시키며, 정상 크로마토그래피(EtOAc/헥산)를 사용하여 정제시켜 백색 결정질 분말을 수득하였다. 12ml의 EtOH 중의 상기 백색 결정질 분말(0.37g, 1.7mmol)의 용액에 아연 분진(0.9g, 13.9mmol), 수산화암모늄(1.1g, 8.7mmol)을 첨가하고, 0.5시간 동안 78℃로 가열하였다. 이어서, 상기 시스템을 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켜, 화합물(S-2)를 황색 고체로서 수득하였다. S-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.31분; m/z (M+H) = 183.1 실측치; 183.0 요구치.

[0351] [반응식 T]



[0352]

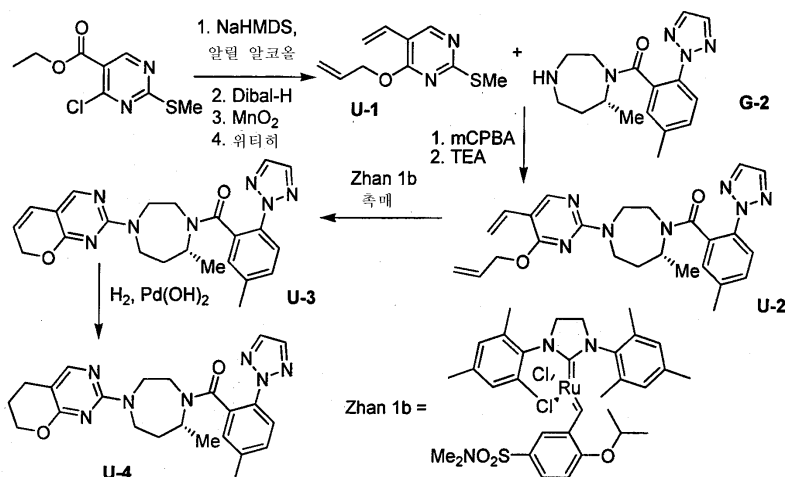
[0353] 5-브로모-1,3-벤즈옥사졸-2-티올 (T-1)

[0354] 45ml의 EtOH 중의 2-아미노-4-브로모페놀(3.0g, 15.9mmol)의 용액에 칼륨 에틸크산테이트(5.1g, 31.9mmol)를 첨가하고, 상기 시스템을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 제거한 다음, 물 속에서 용해시키고, 아세트산으로 산성화시켜 침전물을 형성하였다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고, 화합물(T-1)을 회백색 분말로서 수득하였다. T-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.17분; m/z (M+H) = 230.0 실측치; 230.0 요구치.

[0355] 5-브로모-2-클로로-1,3-벤즈옥사졸 (T-2)

[0356] 6ml DCM 중의 화합물(T-1)(1.8g, 7.8mmol)의 용액에 옥시염화인(6.0g, 39.1mmol)에 이어 오염화인(2.4g, 11.7mmol)을 첨가하고, 상기 시스템을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 반응 내용물을 DCM, 중탄산나트륨 포화용액과 물 사이에 분배시켰다. 상기 유기층을 Na₂SO₄에서 건조시키고, 농축시키며, 정상 크로마토그래피(EtOAc/헥산)을 사용하여 정제시켜 화합물(T-2)을 백색 고체로서 수득하였다. T-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.37분; m/z (MS) = 232.9 실측치; 232.9 요구치.

[0357] [반응식 U]



[0358]

[0359] 4-(알릴옥시)-2-(메틸티오)-5-비닐피리미딘 (U-1)

[0360] THF(65ml) 중의 3.0g(12.9mmol)의 에틸 4-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복실레이트에 1.12g(19.3mmol)의 알릴 알코올 및 6.45ml(12.9mmol, THF 중의 2M)의 NaHMDS를 첨가하였다. 상기 반응물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(4×20ml)로 추출하고, MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 조 반응 혼합물을 THF(50ml)에 재용해시키고, 38.7ml(38.7mmol, THF 중의 1M)의 수소화디소부틸알루미늄을 주변 온도에서 첨가하였다. 상기 반응물을 45분 후 포화 나트륨-칼륨 타르트레이트로 켄칭하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(4×50ml)로 추출하고, MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 오일을 수득하였다. 생성된 오일을 클로로포름(31ml)에 용해시키고, 상기 용액에 4.1g(4.7mmol)의 MnO₂를 첨가하였다. 상기 반응을 주변 온도에서 4시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과한 다음 농축시켜 투명한 오일을 수득하였다. 생성된 오일을 THF(10ml) 중에서, THF(40ml) 중의 8.3ml(16.7mmol, THF 중의 2M)의 NaHMDS 및 6.8g(19.0mmol)의 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드의 현탁액에 첨가하고, 상기 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(50ml)로 켄칭하고, EtOAc(4×50ml)로 추출하였다. 상기 합한 유기 상을 MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 오일을 수득하였다. U-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.87분; m/z (M+H) = 208.9 실측치; 209.1 요구치.

[0361] (5R)-1-[4-(알릴옥시)-5-비닐피리미딘-2-일]-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판 (U-2)

[0362] CH₂Cl₂(12.0ml) 중의 500mg(2.40mmol)의 화합물(U-1)에 1.08g(4.8mmol)의 mCPBA를 첨가하고, 상기 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 바로 농축시키고, 상기 잔사를 DMF(10ml)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물에 1.67ml(12.0mmol)의 트리에틸아민 및 1.44g(4.8mmol)의 화합물(G-2)를 첨가하고, 상기 반응물을 100℃로 가열하였다. 4시간 후, 상기 반응물을 냉각시키고, EtOAc과 물 사이에 분배시켰다. 상기 합한 유기 상을 MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 화합물(U-2)을 발포성 고체로서 수득하였다. U-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.30분; m/z (M+H) = 460.3 실측치; 460.2 요구치.

[0363] 2-[(5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일]-7H-피라노[2,3-d]피리미딘

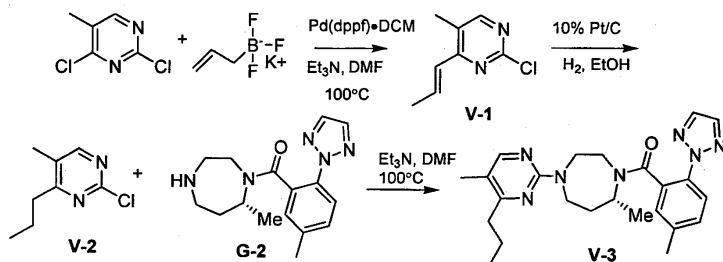
(U-3)

[0364] 탈기된 1,2-디클로로에탄(5.4mℓ) 중의 500mg(1.09mmol)의 화합물(U-2)에 0.12g(4.8mmol)의 Zhan 1b 촉매를 첨가하고, 상기 혼합물을 주변 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc과 물 사이에 분배하고, 상기 합한 유기 상을 MgSO₄에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 화합물(U-3)을 발포성 고체로서 수득하였다. U-3에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.69분; m/z (M+H) = 432.2 실측치; 432.2 요구치; HRMS m/z (M+H) = 432.2155 실측치; 432.2143 요구치.

[0365] 2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘 (U-4)

[0366] 탈기된 에틸 아세테이트(9.7mℓ) 중의 420mg(0.97mmol)의 화합물(U-3)에 68mg의 20중량% 수산화팔라듐을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주변 온도에서 수소 대기하에 두었다. 2시간 후, 상기 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물(U-4)을 발포성 고체로서 수득하였다. U-4에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.63분; m/z (M+H) = 434.2 실측치; 434.1 요구치; HRMS m/z (M+H) = 434.2312 실측치; 434.2299 요구치.

[0367] [반응식 V]



[0368]

[0369] 2-클로로-5-메틸-4-[(1E)-프로프-1-엔-1-일]피리미딘 (V-1)

[0370] DMF(35mℓ) 중의 1.5g(9.2mmol)의 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘에 1.5g(10.1mmol)의 칼륨 알릴트리플루오로보레이트, 150mg(0.18mmol)의 PdCl₂(dppf)·DCM 및 1.54mℓ(11mmol)의 트리에틸아민을 첨가하였다. 상기 반응물을 100°C에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc(60mℓ)로 희석하고, 물, 중탄산나트륨 포화용액 및 염수로 세척하고, 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 오일을 수득하였다. V-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.06분; m/z (M+H) = 169.1 실측치; 169.6 요구치.

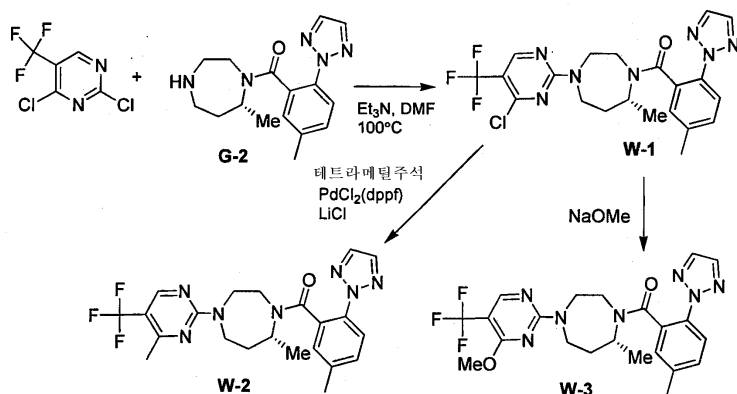
[0371] 2-클로로-5-메틸-4-프로필피리미딘 (V-2)

[0372] 에탄올(10mℓ) 중의 550mg(3.26mmol)의 화합물(V-1)에 100mg의 10% 탄소상 팔라듐을 첨가하고, 상기 혼합물을 15시간 동안 벌룬압 수소 가스하에 주변 온도에서 교반하였다. 상기 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켜 오일을 수득하였다. V-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.04분; m/z (M+H) = 171.1 실측치; 171.6 요구치.

[0373] (5R)-5-메틸-1-(5-메틸-4-프로필피리딘-2-일)-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판 (V-3)

[0374] DMF(5mℓ) 중의 289mg(0.97mmol)의 화합물(G-2), 165mg(0.97mmol)의 화합물(V-2) 및 674μℓ(4.83mmol)의 트리에틸아민의 혼합물을 100°C에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc(60mℓ)로 희석하고, 물, 중탄산나트륨 포화용액 및 염수로 세척하고 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 발포성 고체를 수득하였다. V-3에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.30분; m/z (M+H) = 434.2 실측치; 434.5 요구치; HRMS m/z (M+H) = 434.2667 실측치; 434.2663 요구치.

[0375] [반응식 W]



[0376]

[0377] (5R)-1-[4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판 (W-1)

[0378] DMF(2ml) 중의 100mg(0.33mmol)의 화합물(G-2), 87mg(0.4mmol)의 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 및 233 μl (1.67mmol)의 트리에틸아민의 혼합물을 마이크로웨이브 합성기에서 30분 동안 100°C 에서 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc(60ml)로 희석하고, 물, 중탄산나트륨 포화용액 및 염수로 세척하고 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 발포성 고체를 수득하였다. W-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 2.63분; m/z (M+H) = 480.1 실측치; 480.9 요구치.

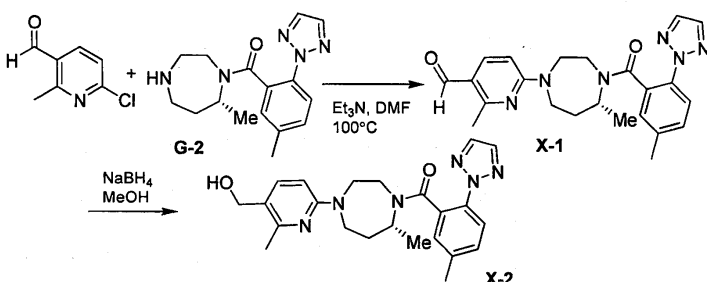
[0379] (5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1,4-디아제판 (W-2)

[0380] DMF(1.5ml) 중의 30mg(0.063mmol)의 화합물(W-1), 22mg(0.125mmol)의 테트라메틸주석, 5mg(0.006mmol)의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 및 26mg(0.625mmol)의 LiCl의 혼합물을 130°C 에서 30분 동안 교반하였다. 추가의 22mg(0.125mmol)의 테트라메틸주석을 첨가하고, 상기 반응물을 1시간을 더 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc(60ml)로 희석하고, 중탄산나트륨 포화용액 및 염수로 세척하고 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 발포성 고체를 수득하였다. W-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 3.48분; m/z (M+H) = 460.0 실측치; 460.5 요구치; HRMS m/z (M+H) = 460.2090 실측치; 460.2067 요구치.

[0381] (5R)-1-[4-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판 (W-3)

[0382] 312mg(0.65mmol)의 화합물(W-1) 및 446 μl (1.95mmol, 메탄올 중 4.37N) 나트륨의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc(60ml)로 희석하고, 물, 중탄산나트륨 포화용액 및 염수로 세척하고 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 발포성 고체를 수득하였다. W-3에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 3.27분; m/z (M+H) = 476.0 실측치; 476.5 요구치; HRMS m/z (M+H) = 476.2022 실측치; 476.2017 요구치.

[0383] [반응식 X]



[0384]

[0385] 2-메틸-6-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)니코틴알데히드 (X-

1)

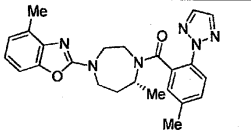
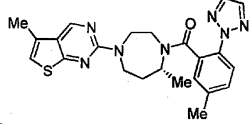
[0386] DMF(3ml) 중의 50mg(0.17mmol)의 화합물(G-2), 34mg(0.22mmol)의 2,6-디클로로피리딘-3-카복스알데히드 및 116 μ l(0.84mmol)의 트리에틸아민의 혼합물을 100℃에서 45분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc(60ml)로 희석하고, 물, 중탄산나트륨 포화용액 및 염수로 세척하고 농축시켰다. 상기 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 발포성 고체를 수득하였다. X-1에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.96분; m/z (M+H) = 419.1 실측치; 419.5 요구치

[0387] 2-메틸-6-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)메탄올(X-2)

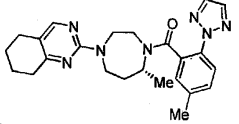
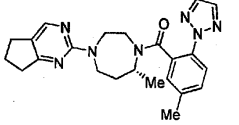
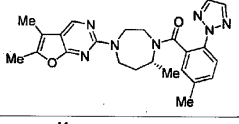
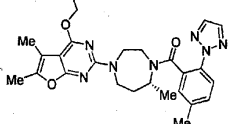
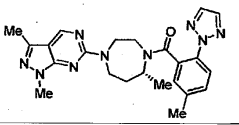
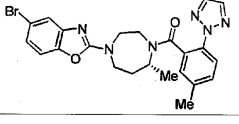
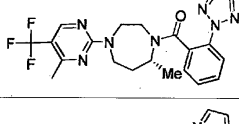
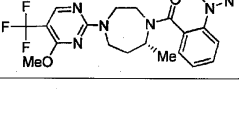
[0388] 메탄올(1ml) 중의 30mg(0.072mmol)의 화합물(X-1) 및 2.7mg(0.072mmol)의 나트륨 보로하이드라이드의 혼합물을 주변 온도에서 10분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc(60ml)로 희석하고, 물, 중탄산나트륨 포화용액 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 고체를 수득하였다. X-2에 대한 데이터: LC/MS: 체류 시간 = 1.25분; m/z (M+H) = 421.2 실측치; 421.5 요구치; HRMS m/z (M+H) = 421.2347 실측치; 421.2347 요구치.

[0389] 하기 화합물들은 전술한 방법을 사용하여 제조하되, 전술한 반응식 및 실시예에 기술된 바와 같이 적합하게 대체된 시약들을 대체하였다. 필수 출발 물질들은 시판 중이거나 문헌에 기술되어 있거나 과도한 실험 없이 유기 합성 분야의 숙련가에 의해 용이하게 합성된다.

표 1

화합물	구조	화합물명	HRMS m/z (M+H)
1-1		4-메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-1,3-벤즈옥사졸	실측치 431.2202 요구치 431.2190
1-2		5-메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘	실측치 448.1920 요구치 448.1914

[0390]

화합물	구조	화합물명	HRMS m/z (M+H)
1-3		2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린	실측치 432.2515 요구치 432.2512
1-4		2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘	실측치 418.2354 요구치 418.2350
1-5		5,6-디메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)푸로[2,3-d]피리미딘	실측치 446.2299 요구치 446.2299
1-6		4-메톡시-5,6-디메틸-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)푸로[2,3-d]피리미딘	실측치 490.2559 요구치 490.2561
1-7		1,3-디메틸-6-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘	실측치 446.2410 요구치 446.2412
1-8		5-브로모-2-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-1,3-벤즈옥사졸	실측치 495.1164 요구치 495.1144
1-9		(5R)-5-메틸-1-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판	실측치 446.1908 요구치 446.1911
1-10		(5R)-1-[4-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판	실측치 460.1856 요구치 460.1860

[0391]

[0392]

하기 화합물들은 전술한 방법을 사용하여 제조하되, 전술한 반응식 및 실시예에 기술된 바와 같이 적합하게 대체된 시약들을 대체한다. 필수 출발 물질들은 시판 중이거나 문헌에 기술되어 있거나 과도한 실험 없이 유기 합성 분야의 숙련가에 의해 용이하게 합성된다.

[0393]

6-플루오로-2-((5S)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)퀴나졸린;

[0394]

5-클로로-2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-1,3-벤즈옥사졸;

[0395]

메틸 3-[[[(7S)-4-(5-클로로-1,3-벤즈옥사졸-2-일)-7-메틸-1,4-디아제판-1-일]카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트;

[0396]

3-[[[(7S)-4-(5-클로로-1,3-벤즈옥사졸-2-일)-7-메틸-1,4-디아제판-1-일]카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산;

[0397]

[3-[[[(7S)-4-(5-클로로-1,3-벤즈옥사졸-2-일)-7-메틸-1,4-디아제판-1-일]카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]메탄올;

[0398]

6,7-디플루오로-2-((5S)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)퀴놀살린;

[0399]

5-메틸-2-((5S)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘;

[0400]

2-((5S)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린;

[0401]

2-((5S)-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘;

- [0402] 2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-7,8-디하이드로퀴놀린-5(6H)-온;
- [0403] 6-클로로-2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온;
- [0404] 5-메틸-2-(4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)티에노[2,3]피리미딘-4-아민;
- [0405] 5-메틸-2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)푸로[2,3]피리미딘;
- [0406] 2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘;
- [0407] (5S)-5-메틸-1-(5-메틸-4-프로필피리미딘-2-일)-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판;
- [0408] (5S)-1-[4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판;
- [0409] (5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1,4-디아제판;
- [0410] (5S)-1-[4-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판;
- [0411] 2-메틸-6-((5R)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)메탄올;
- [0412] 4-메틸-2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-1,3-벤즈옥사졸;
- [0413] 5-메틸-2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘;
- [0414] 2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린;
- [0415] 2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘;
- [0416] 5,6-디메틸-2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)푸로[2,3-d]피리미딘;
- [0417] 4-에톡시-5,6-디메틸-2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)푸로[2,3-d]피리미딘;
- [0418] 1,3-디메틸-6-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;
- [0419] 5-브로모-2-((5S)-5-메틸-4-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판-1-일)-1,3-벤즈옥사졸;
- [0420] (5S)-5-메틸-1-[4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-피리미딘-2-일]-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판;
- [0421] (5S)-1-[4-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-5-메틸-4-[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-1,4-디아제판.
- [0422] 본 발명이 이의 특정 양태를 참조로 하여 기술되고 설명되었지만, 당업계의 숙련가들은 본 발명의 요지 및 범위로 부터 벗어나지 않으면서 과정 및 프로토콜의 다양한 채택, 변화, 수정, 대체, 삭제 또는 추가가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.