

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 405/06

(11) 공개번호 10-2004-0011447
(43) 공개일자 2004년02월05일

(21) 출원번호	10-2003-7008345		
(22) 출원일자	2003년06월20일		
번역문 제출일자	2003년06월20일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2001/049301	(87) 국제공개번호	WO 2002/51809
(86) 국제출원출원일자	2001년12월17일	(87) 국제공개일자	2002년07월04일

(30) 우선권주장 60/257,873 2000년12월22일 미국(US)

(71) 출원인 웨링 코포레이션
미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로드 2000

(72) 발명자 맥키트릭브라이언에이.
미합중국뉴저지07976뉴버논밀브룩로드

슈징
미합중국뉴저지07076스카치플레이스그레이밀드라이브1398

클레이더존더블유.
미합중국뉴저지07016크랜포드노쓰유니온애브뉴428

리췁지안
미합중국뉴저지08502벨르미드허드넛레인3

규오규후아
미합중국뉴저지08536플레이스보로도그우드드라이브44

(74) 대리인 박병석
서장찬
최재철

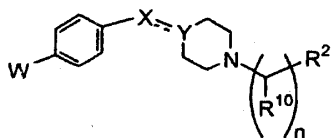
심사청구 : 있음

(54) 피페리딘 MCH 길항제 및 비만 치료에 있어서의 이의 용도

요약

본원에는 다음 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 용매화물, 및 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 이상 식욕 장애 및 당뇨병을 치료하는데 상기 화합물을 사용하는 방법이 기재되어 있다 :

화학식 I



상기식에서,

W는 $R^1 - CR^3 R^{12} NR^4 C(O) -$ 또는 $R^{11} C(O)NR^4 -$ 이고;

점선은 임의의 이중 결합이며;

X는 $-CHR^8 -$, $-C(O) -$ 또는 $-C(=NOR^9) -$ 이고;

Y는 $-\overset{|}{CH}-$, $-\overset{|}{C}(OH)-$ 또는 $-\overset{|}{C}(C_1-C_4 \text{알콕시})-$ 이며;

R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬-알킬이고;

R^2 는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며;

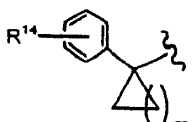
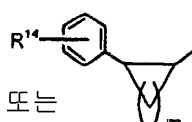
R^3 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

R^4 및 R^{12} 는 H 또는 알킬이고;

R^8 은 H, 알킬 또는 알콕시알킬이며;

R^9 는 H, 알킬 또는 아릴알킬이고;

R^{10} 은 H, 알킬 또는 아릴이며;

R^{11} 은  또는  이거나, 또는 R^2 가 R^6 -헤테로아릴이거나 R^{10} 이 H가 아닌 경우에는, R^{11} 이 R^5 -페닐알킬일 수도 있고;

n은 1 내지 3이며;

m은 1 내지 5이며;

R^{14} 는 H, 알킬, 할로겐, $-OH$, 알콕시 및 CF_3 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체이다.

색인어

피페리딘 MCH 길항제, 비만 및 당뇨병 치료제

명세서

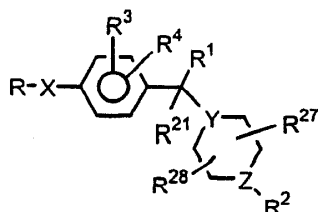
기술분야

본 발명은 멜라닌-농축성 호르몬(MCH)에 대한 1,4-이치환된 피페리딘 길항제의 아미드 유도체, 및 비만 및 당뇨병 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

사이클릭 펩티드인 MCH는 십여년 전에 경골 어류(teleost fish)에서 처음으로 동정되었는데, 여기서 이는 색상 변화를 조절하는 것으로 여겨진다. 보다 최근에, MCH는 포유류에서 이상 식욕 행위(eating behavior)의 조절인자로서의 역할이 예상되어 이에 대한 연구 대상이 되었다. 문헌[참조: Shimada et al., Nature, Vol. 396 (17 Dec. 1998), pp. 670-673]에 보고된 바와 같이, MCH-결핍 마우스는 소식증(hypophagia)(음식물 섭취 저하)으로 인해 체중이 감소되고 마른다. 이러한 발견에 근거하여, 상기 저자는 MCH 작용의 길항제가 비만을 치료하는데 유효할 수 있다고 제안하였다. 미국 특허 제5,908,830호에는 대사율 증가제와 음식물 섭취 행위 변형제(이의 한 예가 MCH 길항제이다)를 투여하는 것을 포함하여, 당뇨병 또는 비만을 치료하기 위한 조합 치료법이 기재되어 있다.

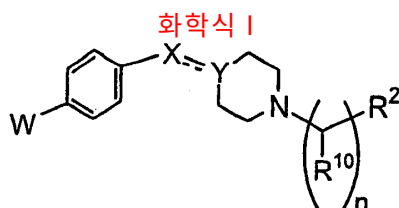
알츠하이머병(Alzheimer's disease)과 같은 인식력 장애를 치료하는데 유용한 피페리딘-유도체 무스카린성 길항제가 미국 특허 제6,037,352호에 기재되어 있다. 특히, 미국 특허 제6,037,352호에는 다음 식의 화합물이 기재되어 있다:



상기식에서, Y는 CH이고; Z는 N이며; X는 -NHCO-이고; R은 치환된 벤질 또는 사이클로알킬알킬이며; R¹, R²¹, R³, R⁴, R²⁷ 및 R²⁸은 각각 수소이고; R²는 임의로 치환된 사이클로알킬 또는 아릴알킬이다. 미국 특허 제6,037,352호에는 비만 또는 당뇨병을 치료하기 위한 상기 화합물의 용도가 기재되어 있지 않다.

발명의 요약

본 발명은 다음 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 용매화물에 관한 것이다:



상기식에서,

W는 R¹ - CR³ R¹² NR⁴ C(O)- 또는 R¹¹ C(O)NR⁴ -이고;

점선은 임의의 이중 결합이며;

X는 -CHR⁸ -, -C(O)-, -C(=NOR⁹)-이거나, 또는 이중 결합이 존재하는 경우에는 -CR⁸ =이고;

Y는 $\text{—}\overset{|}{\text{CH}}\text{—}$, $\text{—}\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})\text{—}$, $\text{—}\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 알콕시})\text{—}$ 이거나, 또는 이중 결합이 존재하는 경우에는 $\text{—}\overset{||}{\text{C}}\text{—}$ 이며;

R¹은 R⁵ - (C₃ - C₈)사이클로알킬, R⁵ - (C₃ - C₈)사이클로알킬(C₁ - C₆)알킬, R⁵ - 아릴, R⁵ - 아릴 - (C₁ - C₆)알킬, R⁵ - 헤테로아릴, R⁵ - 헤테로아릴(C₁ - C₆)알킬, R⁵ - 헤테로사이클로알킬 또는 R⁵ - 헤테로사이클로알킬(C₁ - C₆)알킬이고;

R²는 R⁶ - 아릴 또는 R⁶ - 헤테로아릴이며;

n은 1, 2 또는 3이고;

R³ 은 C₁ -C₆ 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

R⁴ 는 H 또는 C₁ -C₆ 알킬이고;

R⁵ 는 H, C₁ -C₆ 알킬, 할로겐, -OH, C₁ -C₆ 알콕시, -CF₃, (C₁ -C₆)-알콕시카보닐, -SO₂ NHR⁴, -C(O)NHR⁴, -NR⁴ C(O)NHR⁴, -NR⁴ C(O)R⁴, -NR⁴ SO₂ R⁴, R¹³ -페닐 및 나프틸로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체이며;

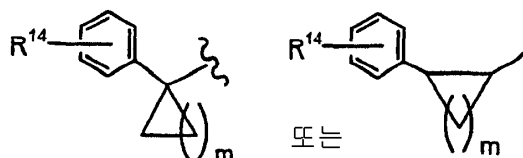
R⁶ 은 H, C₁ -C₆ 알킬, 할로겐, -OH, -SH, -S(C₁ -C₆ 알킬), -CN, C₁ -C₆ 알콕시, C₁ -C₆ 알킬카복시, -CF₃, -NO₂, -NH₂, (C₁ -C₆)알킬아미노, 페닐, (C₁ -C₆)-알콕시카보닐 및 R⁷ -페녹시로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체이거나, 또는 인접한 환 탄소 원자는 그룹 -O(CH₂)₁₋₂ O-, -O(CH₂)₂₋₃ - 또는 -O(CF₂)O-와 함께 환을 형성하며;

R⁷ 은 H, C₁ -C₆ 알킬, 할로겐, -OH, C₁ -C₆ 알콕시 및 CF₃ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고;

R⁸ 은 H, C₁ -C₆ 알킬 또는 (C₁ -C₄)알콕시-(C₁ -C₄)알킬이며;

R⁹ 는 H, C₁ -C₆ 알킬 또는 아릴-(C₁ -C₄)알킬이고;

R¹⁰ 은 H, C₁ -C₆ 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;



R¹¹ 은 이거나, 또는 R² 가 R⁶ -헤테로아릴이거나 R¹⁰ 이 H가 아닌 경우에는, R¹¹ 이 R⁵ -페닐(C₀ -C₂)알킬일 수도 있고;

m은 1, 2, 3, 4 또는 5이며;

R¹² 는 H 또는 C₁ -C₆ 알킬이고;

R¹³ 은 H, C₁ -C₆ 알킬, 할로겐, -OH, C₁ -C₆ 알콕시, -CF₃, -OCF₃, -NO₂ 및 -C(O)CH₃ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이며;

R¹⁴ 는 H, C₁ -C₆ 알킬, 할로겐, -OH, C₁ -C₆ 알콕시 및 CF₃ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이다.

본 발명은 또한, 치료를 필요로 하는 포유류에게 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하여, 비만 및 다식증(hyperphagia)과 같은 이상 식욕 장애와 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는, 이상 식욕 장애와 당뇨병을 치료하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

상기 화학식 I을 참조하면, 바람직한 화합물의 한 그룹은 W가 R¹ -CR³ R¹² NR⁴ C(O)-인 화합물이다.

R¹ 이 바람직하게는 R⁵ -페닐이다. R⁵ 가 바람직하게는 H, 할로겐, C₁ -C₆ 알킬 또는 페닐, 보다 바람직하게는 할로겐 또는 페닐이다.

바람직한 화합물의 또 다른 그룹은 R² 가, 특히 n이 1인 경우의 R⁶ -아릴이다. 보다 바람직한 것은 R⁶ -아릴(여기서, '아릴'은 페닐이고 R⁶ 은 1-2 치환체이다)이다.

X가 바람직하게는 -CHR⁸ 인데, 여기서 R⁸ 은 H이고 Y는 CH이거나 또는 X 및 Y는 이중 결합을 형성한다.

R³ 이 바람직하게는 에틸 또는 메틸이고, R⁴ 및 R¹² 가 각각 바람직하게는 H이다.

R¹⁰ 이 바람직하게는 H 또는 -CH₃ 이고; n이 2 내지 5인 경우, 바람직하게는 단지 1개의 R¹⁰ 만이 알킬이고 나머지가 수소이다.

다리 언급되지 않는 한, 다음 정의가 본 명세서 및 청구의 범위 전반에 걸쳐 적용된다. 이들 정의는 해당 용어가 그 자체로서 사용되었는지 아니면 다른 용어와 연계해서 사용되었는지에 상관없이 적용된다. 따라서, '알킬'의 정의는 '알킬' 뿐만 아니라 '알콕시' 등의 '알킬' 부분에도 적용된다.

'알킬'은 지정된 탄소 원자 수를 갖는 직쇄 또는 측쇄의 포화 탄화수소를 나타낸다. 탄소 원자의 수가 구체화되어 있지 않은 경우에는, 쇠 길이가 1 내지 6개 탄소인 것으로 고려된다.

'사이클로알킬'은 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 포화 카보사이클릭 화을 나타낸다.

용어 '헤테로사이클로알킬'은 -O-, -S- 및 -NR⁷-[여기서, R⁷은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다]로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하고 나머지 한 구성원이 탄소인 4원 내지 7원 포화 환을 지칭한다. 헤테로사이클릭 환이 1개 이상의 헤테로 원자를 포함하는 경우에는, 인접한 산소 원자, 인접한 황 원자 또는 3개의 연속되는 헤테로 원자가 존재하는 환은 형성되지 않는다. 헤테로사이클릭 환의 예는 테트라하이드로푸라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 피페라지닐이다.

할로젠은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 나타낸다.

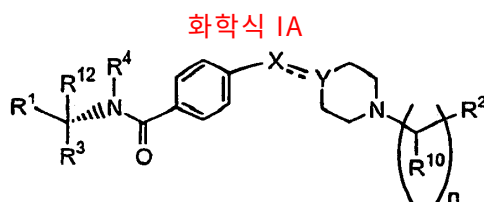
아릴은 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하고 1개 또는 2개의 방향족 환을 갖는 모노방향족 환 또는 바이사이클릭 융합 환 시스템을 나타내는데, 이에는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐 등이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

헤테로아릴은 -O-, -S- 및 -N=으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5원 내지 10원의 단일 또는 벤조-융합된 방향족 환을 의미하는데, 단 이러한 환은 인접한 산소 및/또는 황 원자를 포함하지 못한다. 단일 환 헤테로아릴 그룹의 예는 피리딜, 이소자졸릴, 옥사디아졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 트리아졸릴이다. 벤조 융합된 환의 예는 인돌릴, 벤조푸라닐, 퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 티아나프테닐 및 벤조푸라자닐이다. N-옥사이드가 또한 포함된다. 모든 위치 이성체, 예를 들면, 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜이 고려된다.

특정 변수, 예를 들면, R^5 가 상기 화학식에서 1회 이상 제시되는 경우에는, 1회 이상 제시되는 각 변수는 상기 변수에 대한 정의들 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

N-옥사이드는 R¹ 또는 R² 치환체에 존재하는 3급 질소 상에서 형성될 수 있거나 또는 헤테로아릴 환 치환체 중의 =N- 상에 형성될 수 있고, 이는 화학식 I의 화합물 내에 포함된다.

하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 갖는 본 발명의 화합물의 경우, 부분입체이성체, 에난티오머 및 회전 이성체를 포함하는 모든 이성체가 본 발명의 일부로서 고려된다. 본 발명은 순수한 형태의 d 및 l 이성체와 혼합물 형태(라세믹 혼합물 포함) 모두를 포함한다. 이성체는 광학적으로 순수하거나 광학적으로 풍부한 출발 물질을 반응시키거나 또는 화학식 I의 화합물의 이성체를 분리시킴으로써, 통상적인 기술을 사용하여 제조할 수 있다. W가 R¹-CR³R¹²NR⁴C(O)-인 본 발명의 화합물에 대한 바람직한 입체화학은 다음 화학식 IA에 제시되어 있다:

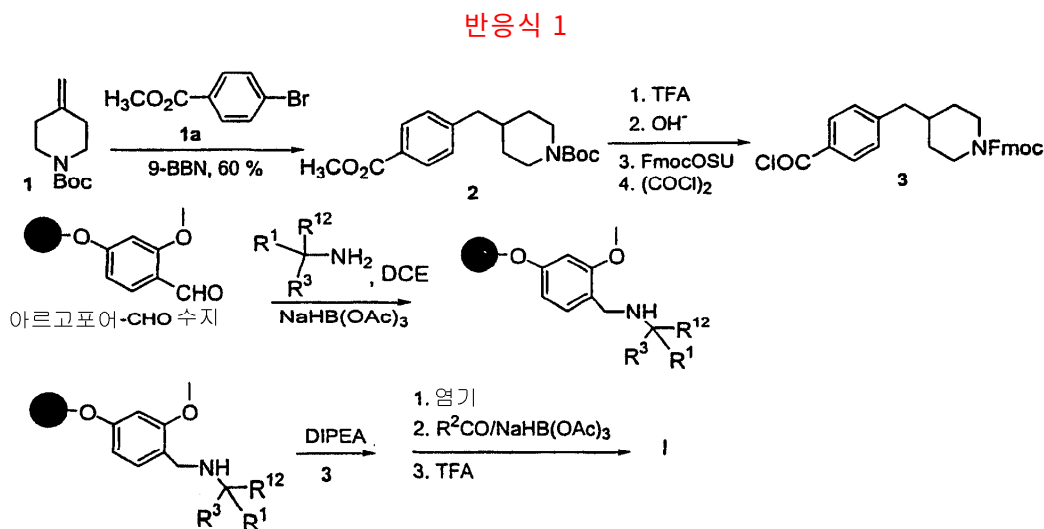


화학식 I의 화합물은 수화 형태를 포함한, 용매화 및 비-용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매와의 용매화 형태는 본 발명의 목적상 비-용매화 형태와 등가물이다.

화학식 I의 화합물은 유기 및 무기 산과 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 염 형성에 적합한 산의 예는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 석신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산, 및 당업자에게 널리 공지된 기타 무기 산 및 카복실산이다. 염은 자유 염기 형태를 통상적인 방식으로 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시켜 염을 생성시킴으로써 제조한다. 자유 염기 형태는, 상기 염을 적합한 묽은 수성 염기 용액, 예를 들면, 묽은 수성 수산화나트륨, 탄산칼륨, 암모니아 또는 중탄산나트륨으로 처리함으로써 재생시킬 수 있다. 자유 염기 형태는 특정한 물리적 성질, 예를 들면, 극성 용매 중에서의 용해도 측면에 있어서 이의 각각의 염 형태와 다소 상이하지만, 상기 염은 본 발명의 목적상 이의 각각의 자유 염기 형태와 등가물이다.

화학식 I의 화합물은 다음 반응식과 다음 제조예 및 실시예에 제시된 바와 같이 용액상 또는 고체상 합성을 이용하여 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

W가 R¹-CR³R¹²NR⁴C(O)-인 화학식 I의 화합물은 다음 반응식 1에 제시된 바와 같이 제조할 수 있다:

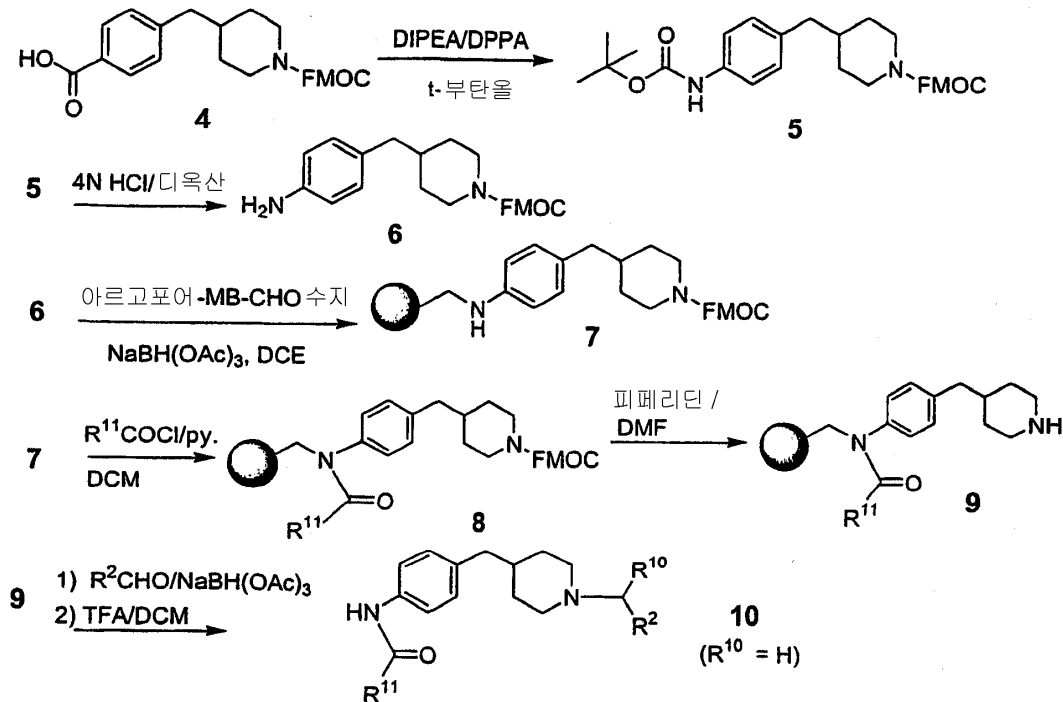


3과 같은 화합물의 합성은, 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난(9-BBN)을 1과 같은 올레핀과 반응시킨 다음, 1a와 같은 아릴 할라이드와 스즈키(Suzuki) 커플링시켜 화합물 2를 수득함으로써 달성할 수 있다. 에스테르 2를 가수분해시킨 다음, 연속해서 N-Boc를 탈보호시켜, 아미노산 중간체를 제공하고, 이를 9-플루오레닐메톡시카보닐 옥시석신이미드(FmocOSU)로 처리함으로써 보호시킨다. 이어서, 상기 생성물은 POCl₃ 또는 옥살릴 클로라이드 등의 시약으로 처리시 산 클로라이드 3으로 전환된다.

아민(R¹CR¹²R³NR⁵H)은, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드로 환원적 알킬화시킴으로써 아르고포어(Argopore)-MB-CHO 수지(Argonaut Corporation, San Carlos, CA)와 반응시킨다. 연속해서, 상기 수지-결합된 아민을 산 클로라이드 3과 같은 활성화 산을 이용하여 아실화시키고, N-Fmoc 그룹을 탈보호시킨 다음, 알데히드 또는 케톤으로 환원적 알킬화시키거나 또는 알데히드와 반응시킨 후, 그리나드(Grignard) 시약으로 처리하거나 또는 적당한 메실레이트 또는 알킬 할라이드와 반응시켜, 수지-결합된 중간체를 제공하고, 이는 트리플루오로아세트산(TFA)으로의 처리시, 화학식 I의 화합물을 생성시킨다.

W가 R¹¹C(O)NR⁴인 화학식 I의 화합물은 다음 반응식 2에 따라서 제조할 수 있다:

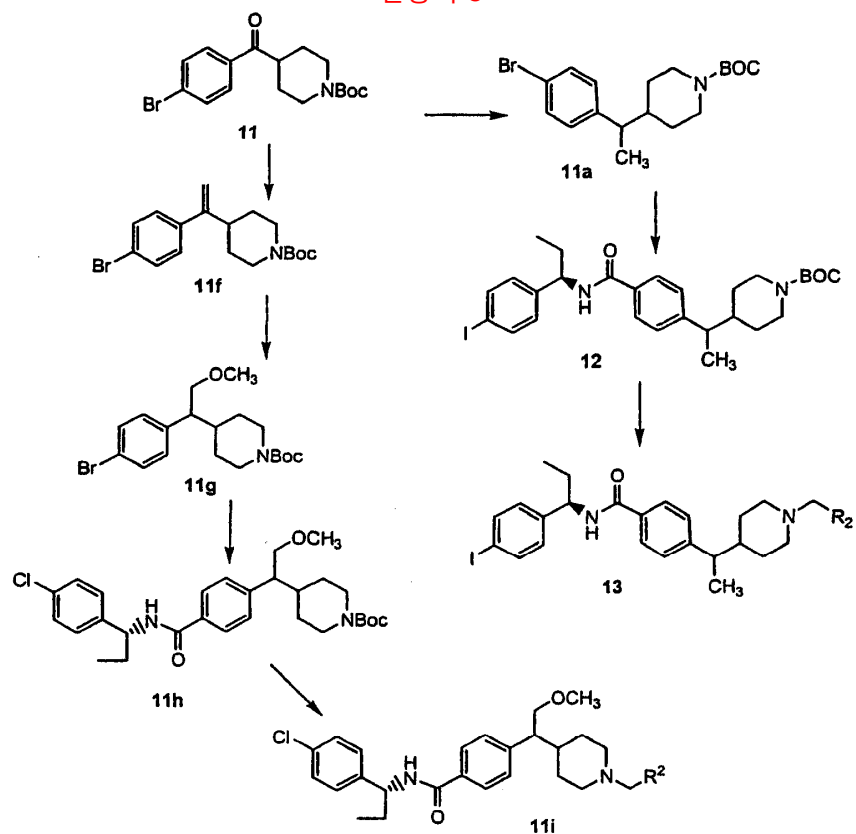
반응식 2



화합물 10은 먼저, 4와 같은 산을 쿠르티우스(Curtius) 반응, 예를 들면, 알코올(예: t-부탄올) 중에서 디페닐포스포릴 아지드로 처리한 다음 가수분해시킴으로써 6과 같은 아민으로 전환시킴으로써, 반응식 2에 제시된 경로에 의해 제조할 수 있다. 연속해서, 환원 조건 하에 아르고포어 MB-CHO 수지와 같은 수지-결합된 알데히드와 반응시켜, 수지-결합된 아민 7을 제공하고, 이를 산 클로라이드와 같은 활성화 카복실산 유도체와 반응시킴으로써 추가로 작용성화할 수 있다. FMOC 그룹을 제거하고, 카보닐-함유 화합물로 환원적 알킬화한 다음, 산으로 처리하여 상기 화합물을 중합체성 수지로부터 제거하여 화합물 10을 제공한다.

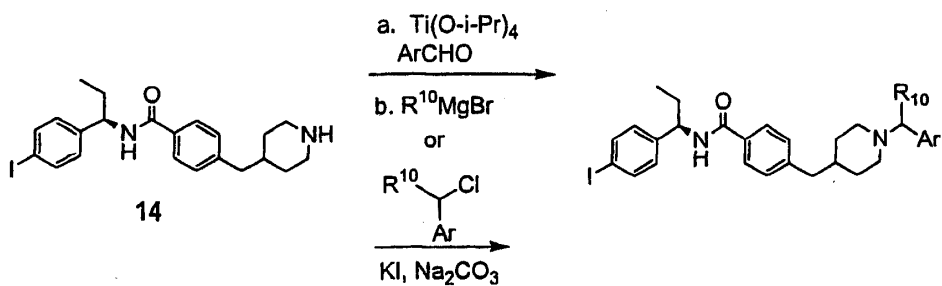
또 다른 한편, 화학식 I의 화합물은 반응식 3에 제시된 바와 같이, 11a와 같은 아릴 브로마이드를 알킬 리튬 시약과 반응시킨 다음, 아릴 이소시아네이트를 부가함으로써 제조한다. 연속해서, BOC 그룹을 산으로 처리함으로써 화합물 12로부터 제거한 다음, 일킬화 또는 환원적 알킬화함으로써 R² 그룹을 도입하여 13과 같은 화합물을 제공한다. 더 우기, 11을 반응식 3에 제시된 바와 같이 마무리 하여 11i와 같은 화합물을 수득할 수 있다:

반응식 3



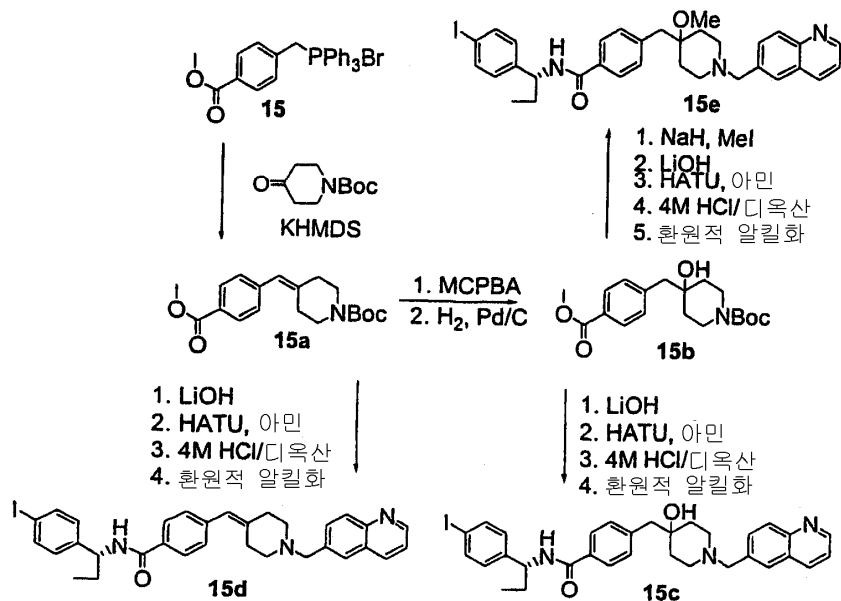
R¹⁰ 이 알킬인 화합물은 다음 과정에 의해 제조할 수 있다:

반응식 4



부가의 화학식 1의 화합물은 반응식 5에 제시된 경로에 따라서 제조한다(구체적인 화합물이 제시되긴 하지만, 과정은 화학식 1의 범위 내에서 기타 화합물을 만들도록 변형시킬 수 있다):

반응식 5



W가 R¹-CR³R¹²NR⁴C(O)-이고 R¹이 비페닐(biphenyl)인 화학식 I의 화합물은 스즈키 커플링 반응에 의해 제조할 수 있다:



아르고포어-MB-CHO 수지 상의 요오도페닐 동족체는 페닐보론산, K_2CO_3 , Pd(dppf)Cl_2 및 1-메틸-2-피롤리딘온으로 처리한다. 상기 수지를 세척한 다음, 10% TFA/ CH_2Cl_2 를 사용하여 절단한다.

출발 물질은 공지된 방법 및/또는 제조예에 기재된 방법에 의해 제조한다.

화학식 I의 화합물은 이상 식욕 장애, 예를 들면, 비만 및 다식증, 및 당뇨병을 치료하기 위한 약제학적 활성과 상관이 있어 온 MCH 수용체 길항 활성을 나타낸다.

화학식 I의 화합물은 MCH 수용체 길항제 활성을 입증하기 위해 고안된 시험 과정에서 약리학적 활성을 나타낸다. 당해 화합물은 약제학적 치료 용량에서 비독성이다. 이러한 시험 과정이 다음에 기재되어 있다.

MCH 수용체 결합 검증

세포를 4°C에서 15분 동안 5mM HEPES와 함께 용해시킴으로써, MCH 수용체를 발현하는 CHO 세포로부터의 막을 제조한다. 세포 용해물을 원심분리시키고(12,500 xg, 15분)하고, 펠릿을 5mM HEPES에 재현탁시킨다. 각 96-웰 판(Microlite, Dynex Technologies)에 대해, 세포막 1mg을 결합용 완충액(25mM HEPES, 10mM MgCl_2 , 10mM NaCl, 5mM MnCl_2 , 0.1% BSA) 10ml의 용적에서 4°C 하에 5분 동안 밀 배아 아글루티닌 SPA 비드(Amersham) 10mg과 함께 항온 배양한다. 상기 막/비드 혼합물을 원심분리시키고(1500 xg, 3.5분), 상등액을 흡인시킨 다음, 펠릿을 10ml 결합용 완충액에 재현탁시킨다. 이어서, 원심분리, 흡인 및 재현탁을 반복한다. 이어서, 막/비드 혼합물(100 μl)을, 50 μl 의 500pM [^{125}I]-MCH(NEN) 및 50ml의 적당한 농도의 화합물(4X 목적하는 최종 농도)를 함유하는 96-웰 판에 가한다. 1M MCH를 상기 결합 반응물에 포함시킴으로써 비특이적 결합을 결정한다. 이러한 결합 반응물을 실온에서 2시간 동안 항온 배양한다. 이어서, 판을 톱카운트(TOPCOUNT) 미세판 신틸레이션 계수기(Packard)에서 분석한다. 데이터를 분석하고, 그래프패드 프림(GraphPad Prim)을 사용하여 K_i 값을 결정한다.

본 발명의 화합물의 경우, 약 3nM 내지 약 1500nM 범위의 MCH 수용체 결합 활성(K_i 값)이 관찰되었다. 본 발명의 화합물은 결합 활성이 바람직하게는 약 3nM 내지 약 500nM, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 약 200nM, 가장 바람직하게는 약 3 내지 약 80nM의 범위이다.

본 발명에 기재된 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위해서는, 불활성의 약제학적으로 허용되는 담체가 고체 또는 액체일 수 있다. 고체형 제제로는 산제, 정제, 분산성 과립제, 캡셀제, 카세제 및 좌제가 있다. 산제 및 정제는 활성 성분을 약 5 내지 약 95% 포함할 수 있다. 적합한 고체 담체는 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당 또는 락토즈이다. 정제, 산제, 카세제 및 캡셀제는 경구 투여용으로 적합한 고형의 투여 형태로서 사용할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예 및 각종 조성물의 제조 방법이 문헌[참조: A. Gennaro(ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania]에 기재되어 있다.

액체형 제제로는 용제, 현탁제 및 유제가 있다. 한 예로서, 비경구 주사용수 또는 물-프로필렌 글리콜 용액, 또는 경구 용 용제, 현탁제 및 유제를 위한 감미제 및 유백화제의 부가물이 언급될 수 있다. 액체형 제제에는 또한 비내 투여용 용제가 포함될 수 있다.

흡입용으로 적합한 에어로졸 제제로는 불활성 압착 기체(예: 질소)와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 조합될 수 있는, 분말 형태의 고형물 및 용제가 포함될 수 있다.

또한, 사용 직전에 경구 또는 비경구 투여용 액체형 제제로 전환되도록 의도된 고체형 제제가 포함된다. 이러한 액체 형으로는 용제, 현탁제 및 유제가 있다.

본 발명의 화합물은 또한 경피적으로 전달될 수 있다. 이러한 경피용 조성물은 크림, 로션, 에어로졸 및/또는 유제의 형태를 취할 수 있으며 이러한 목적을 위해 당해 분야에 통상적인 바와 같은 매트릭스 또는 저장기 유형의 경피용 패치에 포함될 수 있다.

바람직하게는, 당해 화합물을 경구 투여한다.

바람직하게는, 당해 약제학적 제제가 단위 투여형으로 존재한다. 이러한 형태에서는, 상기 제제가 적당한 양의 활성 성분, 예를 들면, 목적하는 바를 달성하기에 유효한 양을 함유하는, 적합한 크기의 단위 용량으로 작게 나누어진다.

단위 용량 제제 내의 활성 화합물의 양은 특정 적용 분야에 따라서, 약 1mg 내지 약 100mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 약 50mg, 보다 바람직하게는 약 1mg 내지 약 25mg으로 다양하거나 조정할 수 있다.

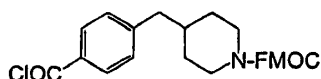
이용된 실제적인 투여량은 환자의 요구 사항 및 치료하고자 하는 질환의 중증도에 따라서 결정될 수 있다. 특정한 상황에 대한 적절한 투여량 섭생의 결정은 당해 분야의 기술 내이다. 편의상, 총 1일 투여량을 수회분으로 나누어, 필요한 일 수 동안 여러번 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량 및 투여 횟수는 환자의 연령, 상태 및 크기 뿐만 아니라 치료받고자 하는 증상의 중증도와 같은 요인을 고려하여 담당의의 판단에 따라서 조절될 것이다. 경구 투여의 경우에 전형적으로 권장되는 1일 투여량 섭생은 약 1mg/일 내지 약 300mg/일, 바람직하게는 1mg/일 내지 50mg/일을 2회 내지 4회분으로 나누어 투여하는 것이다.

본원에 기재된 본 발명은 다음 제조에 및 실시예에 의해 예시되지만, 이로써 본 발명의 범위가 제한되지 않는다. 또 다른 기전 경로 및 유사한 구조물이 당업자에게는 명백할 수 있다. 다음 약어가 사용된다: 실온(rt), 에틸 아세테이트(EtOAc), 테트라하이드로푸란(THF), 디메틸포름아미드(DMF), 디이소프로필에틸아민(DIPEA) 및 디클로로에탄(EDC).

실시예

제 조 예 1

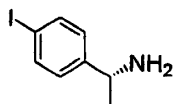


[상기 반응식 1 참조]

출발 물질 1(1g)을 9-BBN(0.5M THF 용액 10.2ml)과 혼합하고, N₂ 대기 하에 놓아둔 다음, 1시간 동안 환류 가열한다. 냉각시킨 용액에 메틸 4-브로모벤조에이트(1.09g), K₂CO₃ (0.84g), PdCl₂(dppf)(0.21g), Ph₃As(0.15g), DMF(7ml) 및 물(1.1ml)을 가하고, 65°C에서 3시간 동안 가열한다. 이 반응 혼합물을 찬물에 따라 붓고, EtOAc

로 추출하며, 유기 층을 섬광 크로마토그래피(Hex:EtOAc(90:10))함으로써 정제하여 화합물 2(1.1g)를 수득한다. 화합물 2(1.1g)를 CH_3OH (20ml)에 용해시키고, LiOH (0.2g) 및 물(7.5ml)을 가한다. 1시간 동안 환류 가열한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공 하에 CH_3OH 를 제거하며, HCl 을 사용하여 상기 혼합물을 산성화시킨다. 고체를 여과시켜 수집하고, 진공 하에 건조시키며, 이를 디옥산 중의 4M HCl (35ml)에 용해시킨 다음, 1.5시간 동안 교반시킨다. 에테르를 가하고 고체(0.67g)를 여과시켜 수집한다. 고체(0.66g)를 물(120ml) 및 디옥산(40ml) 중의 Na_2CO_3 (0.6g)의 용액에 가한 다음, 0°C 에서 Fmoc-OSuc (0.87g) 및 디옥산(10ml)으로부터 제조된 용액에 적가한다. 실온에서 2시간 후, 진공 하에 디옥산을 제거하고, HCl 을 사용하여 상기 혼합물을 산성화시킨다. 고체를 여과시켜 수집하고 진공 하에 건조시킨다(0.93g, LCMS 442.1 $[\text{M}+\text{H}]$). 이 잔사를 CH_2Cl_2 중의 옥살릴 클로라이드로 처리하여 표제 화합물을 수득한다.

제조예 2



단계 1

(R)- α -메틸벤질아민(7.0g, 57.8mmol, 1 당량)/10ml EDC의 용액에 EDC(10ml) 중의 트리플루오로아세트산 무수물(10ml, 1.22당량)을 30°C 이하에서 가한다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반시킨 다음, 0°C 로 냉각시킨다. 요오드(7.0g, 0.48당량)를 가한 다음, 비스(트리플루오로아세톡시)요오도벤젠(12.6g, 0.5당량)을 가한다. 혼합물을 밤새 교반시키고, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (130ml)에 의해 급냉시킨다. 130ml CH_2Cl_2 을 가하고, 유기 층을 포화 NaHCO_3 로 세척한다. Na_2CO_3 상으로 건조시키고 CH_2Cl_2 를 제거한 후, 고체를 가열에 의해 에테르(50ml)에 용해시킨 다음, 헥산(150ml)을 가한다. 백색 고체가 침전되고, 혼합물을 2시간 더 교반시킨다. 여과시켜 백색 결정을 수득하고, 이를 헥산으로 세척하고(30ml x 2) 공기 건조시킨다. 목적 생성물 9.2g을 46% 수율로 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.6 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 5.08 (m, 1 H), 6.40 (br s, 1 H), 7.05 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.70 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

단계 2

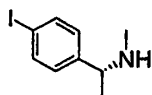
단계 1의 생성물(1g, 2.91mmol, 1당량)을 CH_3OH (35ml), 물(10ml) 및 2N NaOH (6ml)에 용해시킨다. 이 용액을 밤새 교반시키고, TLC는 완전한 전환을 나타내었다. 용매를 제거하고 CH_2Cl_2 로 수회 추출하여, 목적 생성물을 무색 오일(0.69g, 96% 수율)로서 제공한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (d, 3 H, $J = 6.5$ Hz), 1.40 (s, 2 H), 3.98 (q, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 7.00 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 27.12, 51.98, 93.09, 128.92, 138.36, 148.38.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{IN}$ ($\text{M} + 1$)에 대한 HRMS 계산치 : 247.9936; 실험치 : 247.9936.

제조예 3



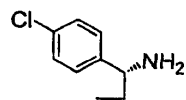
N_2 하 0°C 에서 제조예 2, 단계 1의 생성물(1g, 2.92mmol, 1당량)/10ml THF의 용액에 KHMDs (톨루엔 중의 5M, 7ml, 1.2당량)을 적가한다. 20분 후, CH_3I (0.36ml, 2당량)을 가하고 혼합물을 밤새 교반시킨다. 후처리 및 섬광 크로마토그래피(EtOAc:헥산, 1:10)한 후, 목적 생성물 1g을 수득한다. 2:1 로타머가 관찰되었는데, 주 이성체가 다음으로 보고되었다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.58 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz), 2.80 (s, 3 H), 5.90 (q, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 7.00 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.75 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

상기 생성물을 NaOH/CH₃OH에서 가수분해시켜 아민을 85% 수율로 수득한다:

¹HNMR (CDCl₃): δ 1.30 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 1.40 (br s, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 3.60 (q, 1 H, J = 6.6 Hz), 7.05 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.61 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

제조예 4



문헌[참조: J. Org. Chem. (1993), 58, 2880-2888]에 따라서, 4'-클로로프로피오펜올을 환원시켜 (S)-4-클로로-α-에틸벤질 알코올을 수득한다[상응하는 모셔(Mosher) 에스테르의 NMR에 의한 >95% ee]:

¹HNMR (CDCl₃): δ 0.98 (t, 3 H, J = 7.4 Hz), 1.60-1.78 (m, 2 H), 1.80-2.00 (br s, 1 H), 4.58 (t, 1 H, J = 6.7 Hz), 7.22 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.30 (d, 2 H, J = 8.4 Hz).

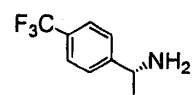
이어서, 상기 (S)-4-클로로-α-에틸벤질 알코올을 문헌[참조: J. Org. Chem. (1993), 58, 2880-2888]에 따라서 상응하는 (R)-아지드로 전환시킨다:

¹HNMR (CDCl₃): δ 0.98 (t, 3 H, J = 7.4 Hz), 1.70-1.85 (m, 2 H), 4.35 (t, 1 H, J = 6.7 Hz), 7.22 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.38 (d, 2 H, J = 8.4 Hz).

상기 아지드를 문헌[참조: J. Med. Chem. (1997), 2755-61]의 과정에 의해 트리페닐포스핀에 의해 환원시켜 아민을 수득한다:

¹HNMR (CDCl₃): δ 0.98 (t, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.60 (m, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 7.20 (m, 4 H).
¹³CNMR (CDCl₃): δ 12.08, 33.64, 58.35, 128.83, 129.43, 132.97, 133.33.

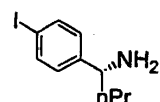
제조예 5



상기 과정과 유사한 방법에 의해, (R)-α-에틸-4-트리플루오로메틸벤질아민을 제조한다:

¹HNMR (CDCl₃): δ 0.90 (t, 3 H, J = 7.4 Hz), 1.60-1.78 (m, 2 H), 2.00-2.18 (br s), 3.90 (t, 1 H, J = 6.9 Hz), 7.41 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.60 (d, 2 H, J = 8.2 Hz).

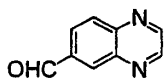
제조예 6



상기 과정과 유사한 방법에 의해, 표제 화합물을 제조한다:

¹HNMR (CDCl₃): δ 0.99 (t, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.20-1.40 (m, 2 H), 1.50-1.70 (m, 4 H), 3.92 (t, 1 H, J = 6.9 Hz), 7.10 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.60 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

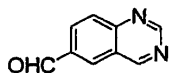
제조예 7



문헌[참조: Chem. Abstr. (1945), 39, 4077-4078]에 따라서, 6-메틸퀴놀살린을 SeO_2 에 의해 산화시켜 6-포밀 퀴놀사올린을 >80% 수율로 수득한다:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 8.20 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H).

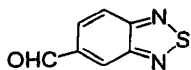
제조예 8



문헌[참조: J. Am. Chem. Soc. (1962), 561]에 따라서, 6-메틸퀴나졸린(4-하이드록시-6-메틸퀴나졸린으로부터 제조됨)을 SeO_2 에 의해 산화시켜 6-포밀퀴나졸린을 10% 수율로 수득한다:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 8.20 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 8.40 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 8.45 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H).

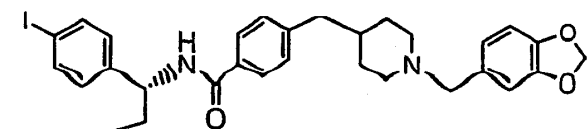
제조예 9



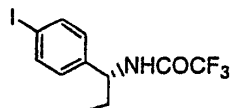
문헌[참조: Eur. J. Med. Chem. (1993), 28, 141]의 과정에 따라서, 5-메틸-2,1,3-벤조티아디아졸을 상응하는 알데히드로 전환시킨다:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (s, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H).

실시예 1

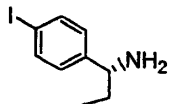


단계 1



0°C 에서 EDC(30ml) 중의 (R)- α -에틸벤질아민(19.8g, 146.7mmol)에 트리플루오로아세트산 무수물(25.3ml, 1.22당량)을 적가한다. 병용을 꺼내고, 혼합물을 1.5시간 동안 교반시킨다. 이어서, 조 물질을 0°C 로 냉각시킨 다음, I_2 (17.9g, 0.48당량) 및 비스(트리플루오로아세트산)요오도벤젠(32.1g, 0.51당량)을 가한다. 암자색 혼합물이 약간의 황색을 띠 때까지 이를 18시간 동안 교반시킨다. 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (330ml) 및 CH_2Cl_2 (330ml)을 가하고, 0°C 에서 0.5시간 동안 교반시킨다. 분리시킨 후, 수성 층의 pH가 9로 될 때까지 유기 층을 포화 NaHCO_3 로 세척한다. CH_2Cl_2 로 추가로 추출한 후, 유기 층을 합하고, Na_2CO_3 상으로 건조시킨다. 용매를 제거하여 백색 고체를 제공하고, 이를 CH_2Cl_2 (300ml)에 재용해시킨다. 이 용액을 헥산 1리터로 처리하면, 백색 고체가 침전된다. 여과시키고 헥산 및 에테르로 세척한 후, 목적 생성물 26.5g을 백색 고체로서 50% 수율로 수득한다.

단계 2



단계 1의 생성물(25g)을 CH_3OH (200ml)에 용해시키고, 3N NaOH(100ml)로 0°C에서 처리하고, 점차적으로 실온으로 밤새 가온시킨다. 용매를 제거하고, 용액을 CH_2Cl_2 로 추출한 다음, Na_2CO_3 로 건조시킨다. 용매를 제거한 후, 목적 생성물 14g을 77% 수율로 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.82 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.46 (s, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 3.78 (t, 1 H, $J = 6.7$ Hz), 7.05 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.60 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 12.14, 33.60, 58.46, 93.10, 129.56, 138.35, 146.99.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$ ($M + 1$)에 대한 HRMS 계산치 : 262.0093; 실측치 : 262.0092.

원소 분석 : C, H, N. N: 계산치 : 5.36; 실측치 : 4.60.

단계 3

EDC(40ml) 중의 아르고포어 알데히드 수지(Argonaut Corporation, San Carlos, CA)(10g, 0.76mmol/g)를 단계 2의 생성물(7.93g, 4당량)과 함께 15분 동안 교반시킨 다음, $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (6g, 4당량)을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 N_2 하에 20시간 동안 교반시킨 후, CH_3OH 로 급냉시킨다. CH_3OH 를 제거하고, 조 물질을 2N $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 로 0.5시간 동안 처리한다. 수지를 CH_3OH , CH_2Cl_2 (각 3회)로 세척하고, 진공하 40°C에서 밤새 건조시킨다.

단계 4

단계 3으로부터의 수지를 실온에서 밤새 CH_2Cl_2 중의 DIPEA 10당량 및 제조예 1의 생성물 2당량으로 처리한다. 이어서, 수지를 CH_2Cl_2 로 수회 세척한다.

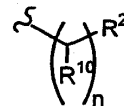
단계 5

단계 4의 수지를 20% 피페리딘/DMF로 1시간 동안 처리한다(2회). CH_2Cl_2 로 세척한 다음 EDC로 세척한 후, 상기 수지를 N_2 하에 24 내지 48시간 동안 EDC, 피페로날(10당량) 및 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (10당량)으로 처리한다. 수지를 CH_3OH , 2N $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, CH_3OH , CH_2Cl_2 (각 3회)로 세척하고 진공 하에 건조시킨다. 10% TFA/ CH_2Cl_2 로 최종 절단을 수행한다(1시간). 조 물질(TFA 염)을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다($R_f = 0.45$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH} = 97/3/1$):

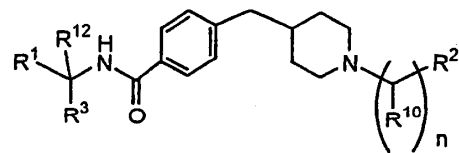
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.99 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.22-1.37 (m, 2 H), 1.45-1.60 (m, 3 H), 1.80-1.99 (m, 4 H), 2.58 (d, 2 H, $J = 6.6$ Hz), 2.82 (d, 2 H, $J = 7.4$ Hz), 3.40 (s, 2 H), 5.00 (q, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 5.90 (s, 2 H), 6.25 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.70 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 7.10 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz).

$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS : 597 ($M+1$)⁺

Tr = 6.7분(구배 A(CH_3CN)/B (0.1% TFA와 함께 물): 5% A/B 내지 95% A/B, 10분).

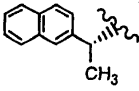
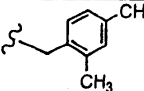
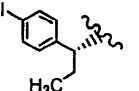
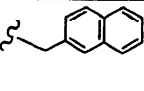
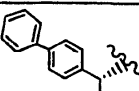
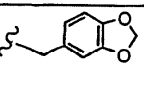
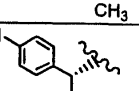
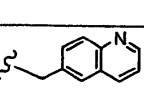
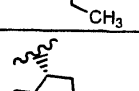
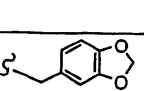
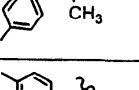
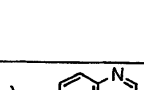
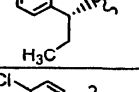
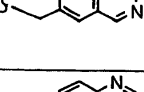
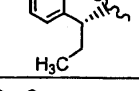
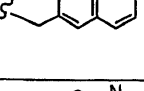
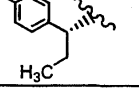
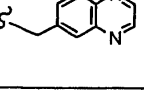
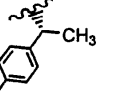
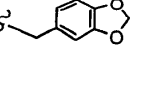
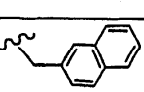


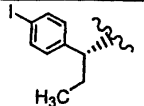
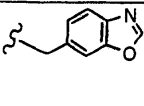
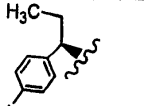
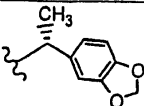
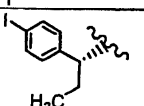
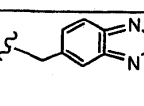
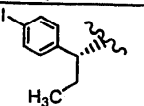
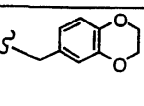
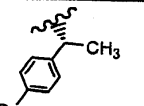
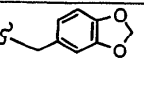
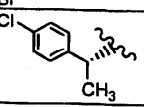
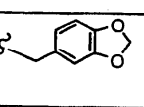
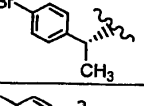
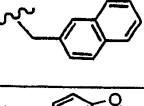
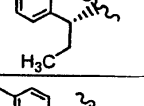
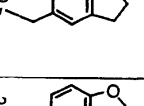
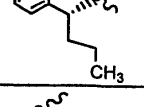
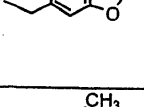
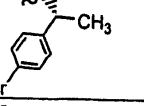
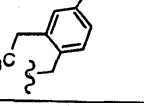
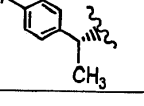
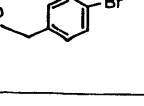
적당한 아민 및 알데히드를 이용하여 유사한 과정을 수행하여, $\text{R}^1 - \text{CR}^{12} - \text{R}^3$ - 및 정의된 바와 같은 다음 화학식 I의 화합물을 제조한다:

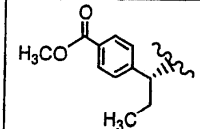
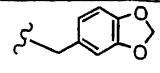
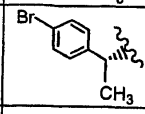
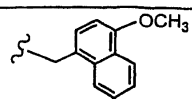
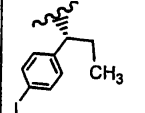
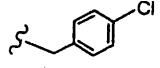
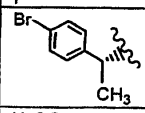
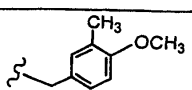
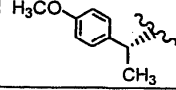
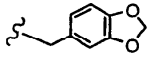
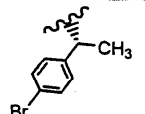
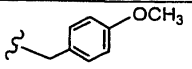
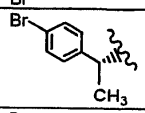
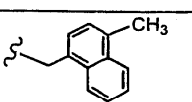
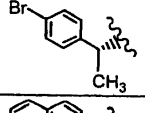
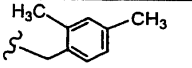
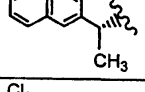
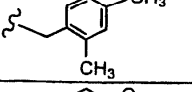
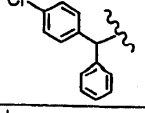
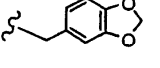
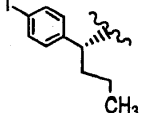
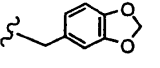


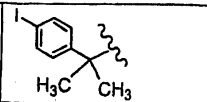
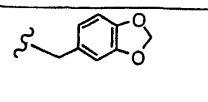
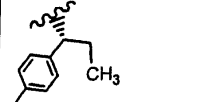
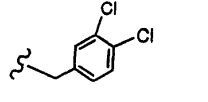
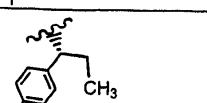
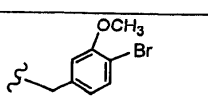
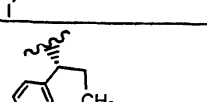
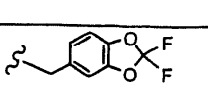
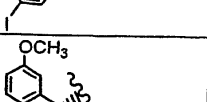
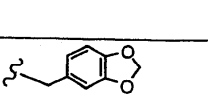
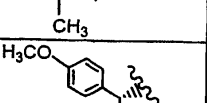
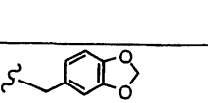
실시예	$R^1-CR^{12}R^3-$	$\left(\begin{array}{c} R^2 \\ R^{10} \end{array} \right)_n$	R_t (분)	관찰된 질량
1-1			6.06	441.1
1-2			5.96	441.1
1-3			5.96	481.1

1-4			6.21	455.1
1-5			7.06	573.1
1-6			5.86	447.1
1-7			4.91	420.1
1-8			5.01	414.1
1-9			4.26	414.1
1-10			4.36	414.1
1-11			6.41	455.1
1-12			5.96	493.1
1-13			6.16	481.1
1-14			6.01	481.1
1-15			4.66	537
1-16			6.71	537
1-17			4.51	583

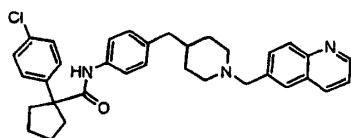
1-18			7.31	491
1-19			8.46	603
1-20			4.86	533
1-21			5.06	604.1
1-22			5.36	597.1
1-23			4.91	605.1
1-24			7.16	512.1
1-25			5.21	605.1
1-26			4.51	583.1
1-27			8.46	603.1
1-28			7.46	546

1-29			5.16	594
1-30			5.01	611
1-31			5.31	611.1
1-32			8.61	611.1
1-33			6.66	535.1
1-34			4.91	491
1-35			4.71	541
1-36			4.31	595
1-37			5.36	611
1-38			7.21	519
1-39			4.51	571

1-40			7.26	529
1-41			4.71	571
1-42			8.26	587
1-43			4.66	535.1
1-44			4.61	487
1-45			6.81	521.1
1-46			4.86	555
1-47			4.65	519
1-48			7.31	491
1-49			5.31	553
1-50			5.36	611

1-51			5.21	597
1-52			8.51	621
1-53			8.11	663
1-54			8.41	633
1-55			4.85	487
1-56			4.82	487

실시예 2



단계 1

산 4(4.42g, 0.01mol)을 증류된 t-부탄올(30ml)에 현탁시키고, DIPEA(1.66ml, 0.0095mol) 및 디페닐포스포릴 아지드(2.16ml, 0.01mol)을 N₂ 하에 가하며, 혼합물을 밤새 환류시킨다. 상기 t-부탄올을 회전증발시켜 제거하고, 농축된 잔사를 섬광 크로마토그래피(10% CH₂Cl₂ 과 함께 EtOAc/헥산(1:3)으로 용출시킴)하여 화합물 5(1.65g)을 수득한다.

단계 2

화합물 5(2.85g)을 디옥산 중의 4N HCl에 용해시키고, 밤새 교반시킨 다음, 농축시킨다. 잔사를 1N HCl에 용해시키고, 에테르로 추출하며, HCl 층을 포화 NaHCO₃ 용액을 이용하여 pH 9로 염기성화시키고, CH₂Cl₂ 로 2회 추출한다. 합한 CH₂Cl₂ 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상으로 건조시켜 6(1.67g)을 수득한다.

단계 3

아르고포어-MB-CHO 수지(5.0g, 0.76mmol/g)을 EDC(40ml)에 현탁시키고, 아민 6(1.67g, 4.05mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (4.24g, 20.25mmol)을 가한 다음, 70시간 동안 진탕시킨다. CH₃OH을 가하고, 반응물을 30분 동안 교반시킨 다음, 수지를 2N NH₃/CH₃OH(2x), CH₃OH(2x), THF(2x) 및 CH₂Cl₂ (2x)로 세척하고 진공 하에 건조시켜 수지 7을 수득한다.

단계 4

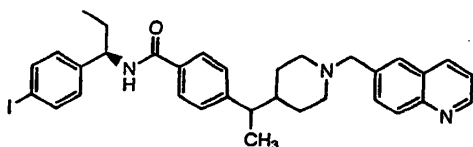
수지 7(70mg, 0.76mmol/g)을 무수 CH₂Cl₂ 에 현탁시킨 다음, 무수 피리딘(0.045ml, 0.532mmol)을 가하고 혼합한 다음, 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로펜탄카보닐 클로라이드(65mg, 0.266mmol)를 가한다. 이 혼합물을 밤새 진탕시킨 다음, CH₃OH(2x), THF(2x), CH₂Cl₂ (2x)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 수지 결합된 아마이드를 수득한다. 이 수지를 DMF 중의 20% 피페리딘(3회, 각 20분)으로 처리한 다음, THF(2x), CH₃OH(2x), CH₂Cl₂ (2x)으로 세척한 다음 건조시킨다. 이로써 생성된 수지를 EDC에 현탁시키고, 6-퀴놀린 카복스알데히드(167mg, 1.06mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (112.8mg, 0.532mmol)을 가한 다음, 혼합물을 70시간 동안 진탕시킨다. 수지를 THF(2x), CH

$3 \text{ OH}(2x)$, CH_2Cl_2 ($2x$)로 세척하고 40% TFA/ CH_2Cl_2 로 30분 동안 처리한다. 이 혼합물을 여과시키고, 휘발성 물질을 증발시켜 표제 화합물을 수득한다. LCMS Rt 7.69분, 관찰된 질량 538.1 (M+H).

적당한 산 클로라이드 및 알데히드를 사용하여 동일한 과정을 수행하여, 표 2의 다음 화합물을 수득한다:

실시예	R ¹¹	R ²	R _t (분)	관찰된 질량
2-1			6.54	480.1
2-2			7.21	504.1
2-3			8.76	531.1
2-4			6.89	470.1
2-5			7.21	484.1
2-6			7.51	504.1
2-7			9.09	537.1
2-8			7.29	476.1

실시예 3



단계 1

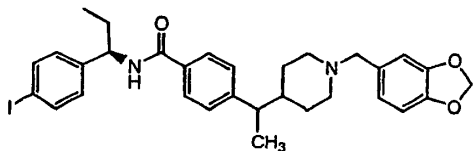
-78°C에서 THF(20ml) 중의 11(4g)의 교반된 용액에 CH_3MgBr (THF 중의 3M 용액 11ml)을 가한다. 30분 후, 실온으로 가온시킨 다음, 반응 혼합물을 환류 온도에서 1시간 동안 가열하고, 포화 NH_4Cl 과 EtOAc로 분별시킨다. 유기 층을 1N HCl 및 H_2O 로 세척하고, MgSO_4 상으로 건조시키며, 건조 농축시킨다. 잔사(2.2g)를 CH_2Cl_2 (30 ml)에 용해시키고, 트리에틸실란(15ml) 및 TFA(15ml)를 가한다. 밤새 교반시킨 후, 반응 혼합물을 감압(135°C @2mm Hg) 하에 농축시켜 황색 고체를 제공한다. 이 고체(0.96g)를 CH_2Cl_2 (30ml)에 용해시키고, (BOC) $_2$ O(1.6g) 및 1N NaOH(20ml)를 가한다. 2시간 후, 유기 층을 분리시키고, 1N HCl로 세척하며, MgSO_4 상으로 건조시킨다. 혼합물을 감압(1mm Hg, 100°C) 하에 농축시켜 화합물 11A를 연황색 오일(1.14g)로서 수득한다.

단계 2

-78°C로 냉각된 THF(10ml) 중의 11A(0.37g)의 용액에 n-BuLi(헥산 중의 2.5M 용액 0.6ml)을 교반시키면서 가한다. -78°C에서 30분 후, 1-(4-요오도페닐)-프로 필이소시아네이트[트리포스겐과 양성자 스폰지를 반응시킴으로써, 실시예 1, 단계 2로부터의 R- α -에틸-4-요오도-벤질아민으로부터 제조됨]의 용액을 가한다. 15분 후, NH_4Cl 의 용액을 가하고, CH_2Cl_2 로 분별시킨다. 이러한 CH_2Cl_2 층을 분리시키고, 농축시킨 다음, 잔사를 1:3 EtOAc:Hex를 사용하여 조제적 TLC함으로써 정제하여 무색 오일(0.91g)을 수득한다. 이러한 오일을 CH_2Cl_2 (5ml) 중의

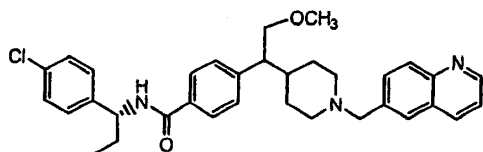
10% TFA로 2시간 동안 처리한 다음, 건조 농축시킨다. 이 물질의 일정 분획(0.026g)을 CH_2Cl_2 에 현탁시키고, 6-퀴놀린-카복스알데히드(0.016g) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.014g)을 가한다. 반응 혼합물을 밤새 교반시킨 다음, EtOAc를 사용하여 조제적 TLC함으로써 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득한다. LCMS Rt 5.26분, 관찰된 질량 618.1 (M+H).

6-퀴놀린-카복스알데히드 대신 피페로날을 사용하는 것을 제외하고는, 상기와 동일한 과정을 사용하여, 실시예 3a를 제공한다:



LCMS Rt 5.51분, 관찰된 질량 611.1(M+H)

실시예 4



단계 1

-78°C에서 THF(65ml) 중의 $\text{CH}_3\text{Ph}_3\text{Br}$ (13.58g, 38mmol, 2당량)에 n-BuLi(헥산 중의 2.5M, 15.2ml, 2당량)를 적가한다. 이 혼합물을 0°C로 가온시킨 다음, 다시 -78°C로 냉각시킨 후, 케톤 11(7g, 1당량)/30ml THF 용액을 상기 음이온 용액에 옮긴다. 15분 후, 상기 용액을 실온으로 가온시킨다. 1시간 후, 반응물을 물로써 급냉시킨다. 에테르로 추출하고, 섬광 크로마토그래피(EtOAc:헥산, 1:6)하여 올레핀 11f를 청정한 오일(6.7g, 97%)로서 수득한다:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.30 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 1.60 (m, 1 H), 1.80 (m, 2 H), 2.50 (m, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 4.20 (, 2 H), 5.01 (s, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 7.20 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.41 (d, 2 H, J = 8.3 Hz)

단계 2

9-BBN을 사용하여 11f를 수소화붕소 첨가 반응시켜 알코올을 97% 수율로 수득한다:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.00 (m, 1 H), 1.10-1.38 (m, 4 H), 1.40 (s, 9 H), 1.60-1.80 (m, 3 H), 2.40-2.60 (m, 2 H), 2.60-2.70 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 3.90-4.20 (m, 2 H), 7.00 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.40 (d, 2 H, J = 8.1 Hz).

상기 알코올(0.63g, 1.64mmol, 1당량)을 THF(5ml) 중의 NaH(60%, 0.13g, 2당량), n-Bu₄NBr(0.2g)과 함께 40분 동안 교반시킨 후, CH_3I (1ml)를 가한다. 이 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반시킨다. EtOAc로 추출한 후, 섬광 크로마토그래피(EtOAc:헥산, 1:3)하여 메틸 에테르 11g(0.45g, 69%)를 수득한다:

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 0.99 (m, 1 H), 1.10-1.38 (m, 4 H), 1.40 (s, 9 H), 1.60-1.80 (m, 3 H), 2.40-2.60 (m, 2 H), 2.60-2.70 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 3.60 (m, 2 H), 3.90-4.20 (m, 2 H), 7.00 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.40 (d, 2 H, J = 8.1 Hz).

단계 3

11g(0.45g, 1.13mmol, 1당량)을 THF(6ml)에 용해시키고, N₂ 하에 -78°C로 냉각시킨다. N-BuLi(헥산 중의 2.5M, 0.54ml, 1.2당량)를 적가하고, 5분 동안 교반시킨 다음, (R)- α -에틸-4-클로로벤질아민(0.26g, 1.2당량) [10ml CH_2Cl_2 중에서 디포스겐(0.85ml, 1.2당량) 및 양성자 스폰지(2.53g, 2당량)로 처리함으로써 아민(1g, 5.90mmol, 1당량)으로부터 제조됨]을 가한다. 30분 후, 조 물질을 1M HCl 및 1M NaOH로 세척한다. 섬광 크로마토그

래피(EtOAc:헥산, 1:5)하여 무색 액체 0.9g을 수득하고, 이를 즉시 사용한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.00 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.80 (m, 2 H), 4.5 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 7.20 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz)].

상기 조 물질을 -78°C 에서 1시간 동안 교반시키고, 1시간 더 실온으로 가온시킨다. 물로 급냉시키고 추출한 후, 섬광 크로마토그래피(EtOAc:헥산, 1:3)하여 11h(0.40g, 69%)를 제공한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.00 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.10-1.25 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H), 1.60-1.90 (m, 4 H), 2.40-2.65 (m, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 3.40 (m, 2 H), 3.80-4.20 (m, 2 H), 5.00 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 6.60 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz), 7.20 (d, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 7.25 (s, 4 H), 7.70 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 12.12, 29.64, 30.28, 31.34, 31.59, 39.53, 52.43, 55.91, 60.15, 75.11, 80.44, 128.01, 129.06, 129.62, 129.69, 133.66, 133.88, 141.90, 147.50, 155.63, 167.68.

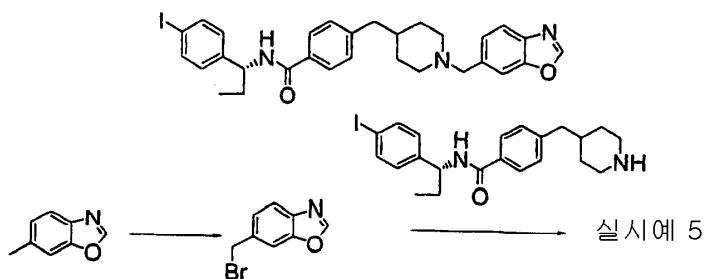
$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ($M + 1$)에 대한 HRMS 계산치: 262.0093; 실측치: 262.0092.

단계 4

11h(87mg, 0.169mmol, 1당량)를 CH_2Cl_2 (0.5ml)에 용해시키고, 4M HCl/디옥산(3ml)로 24시간 동안 처리한다. 용매를 제거하고, 조 물질을 포화 NaHCO_3 로 염기성화한다. EtOAc로 추출하여 조 물질 80mg을 수득하고, 이를 CH_2Cl_2 (5ml) 중의 6-포밀퀴놀린(80mg, 3당량) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (107mg, 3당량)으로 24시간 동안 처리한다. 조 물질을 포화 Na_2CO_3 로 세척한 다음, CH_2Cl_2 로 추출한다. 섬광 크로마토그래피(CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH , 98:2:1)하여 목적 생성물 11i를 60mg 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.99 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.20 (m, 2 H), 1.40 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.90 (m, 4 H), 2.02 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.80 (d, 1 H, $J = 12.1$ Hz), 2.99 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz), 3.20 (s, 3 H), 3.60 (m, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 5.00 (q, 1 H, $J = 7.5$ Hz), 6.58 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (m, 3 H), 7.38 (m, 1 H), 7.70 (m, 4 H), 8.00 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 8.10 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 8.90 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz)

실시예 5



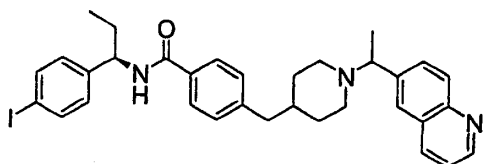
6-메틸벤족사졸을 90°C 에서 12시간 동안 CCl_4 중의 촉매 량의 벤조일 퍼옥사이드 및 NBS(1당량)과 반응시켜 6-브로모메틸벤족사졸을 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피(EtOAc:헥산=1:5)함으로써 정제한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.60 (s, 2 H), 7.42 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 7.64 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 8.12 (s, 1 H).

상기 생성물(42mg, 1.5당량)을 N_2 하 80°C 에서 CH_3CN (3ml) 중의 K_2CO_3 와 함께 피페리딘 유도체(62mg, 1당량)와 즉시 밤새 반응시킨다. 직접 크로마토그래피(CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH , 98:2:1)하여 목적 생성물(8.4mg)을 수득한다:

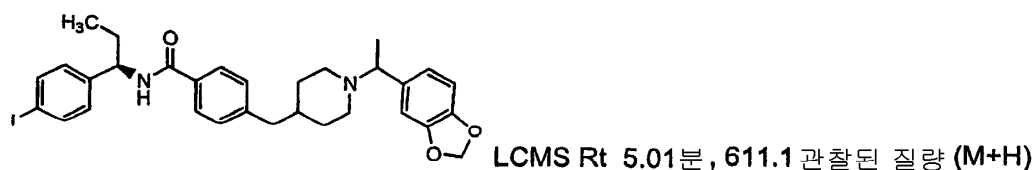
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.00 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.20-1.40 (m, 2 H), 1.50-1.70 (m, 3 H), 1.80-2.00 (m, 4 H), 2.60 (d, 2 H, $J = 6.6$ Hz), 2.90 (d, 2 H, $J = 10.5$ Hz), 3.60 (s, 2 H), 5.00 (q, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 6.38 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 7.05 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.19 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 7.60 (s, 1 H), 7.62-7.70 (dm, 5 H).
 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{IN}_3\text{O}_2$ ($M + 1$) 에 대한 HRMS 계산치: 594.1618; 실측치: 594.1612.

실시예 6

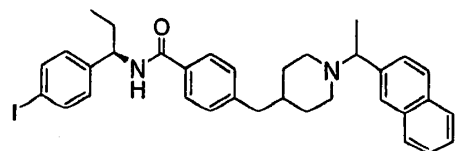


화합물 14(150mg, 0.325mmol)을 N_2 하에 무수 CH_2Cl_2 에 용해시키고, $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0.144ml, 0.487mmol) 및 퀴놀린-6-카복스알데히드(77mg, 0.487mmol)을 가한 다음 밤새 교반시킨다. 이 반응물을 N_2 하에 0°C 로 냉각시키고, CH_3MgBr (3M 용액 0.325ml, 0.975mmol)을 적가하며, THF(1ml)을 가하고, 반응물을 4시간 동안 교반시킨다. 반응물을 물로 급냉시키고, EtOAc 및 1N NaOH를 가한다. 이 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시키고, 유기층을 분리시키며, 포화 NaCl로 세척하며, Na_2SO_4 상으로 건조시키고, CH_3OH 중의 CH_2Cl_2 /2N NH_3 (97/3)로 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물을 수득한다. LCMS Rt 7.06분, 관찰된 질량 618.1 ($M+H$).

퀴놀린-6-카복스알데히드 대신 피페로날을 사용하는 것을 제외하고는, 상기와 동일한 과정을 사용하여, 실시예 6a를 제공한다:

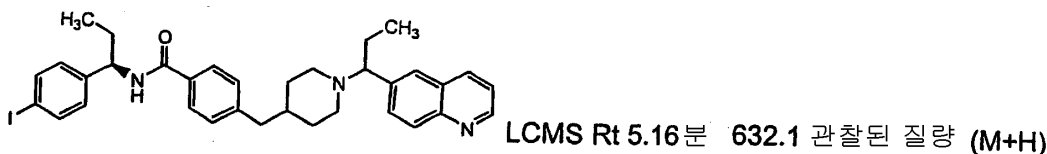


실시예 7

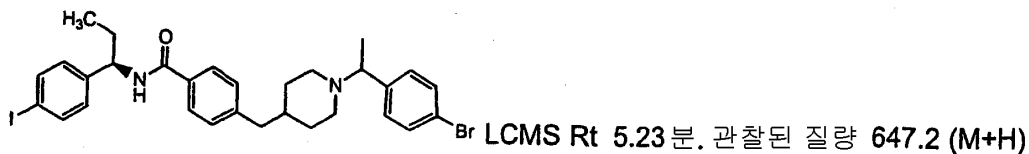


14(100mg, 0.22mmol) 및 1-(2-나프틸)-클로로에탄(63mg, 0.33mmol)을 4-메틸-2-펜탄온(3ml)에 현탁시킨다. Na_2CO_3 (466mg, 4.4mmol) 및 KI(4.0mg, 0.022mmol)을 상기 혼합물에 가한 다음, 밀봉된 튜브를 80°C 에서 밤새 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시킨 다음, CH_2Cl_2 로 세척하고, CH_2Cl_2 용액을 농축시키며, CH_3OH 중의 CH_2Cl_2 /2N NH_3 (97:3)로 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물을 수득한다. LCMS Rt 5.51분, 관찰된 질량 617.1 ($M+H$).

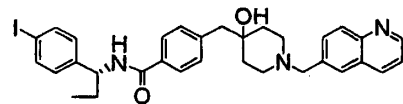
1-(2-나프틸)-클로로에탄 대신 6-(1-[메틸설포닐옥시]프로필)-퀴놀린[에테르 중의 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 및 DIPEA를 반응시킴으로써 상응하는 알코올로부터 제조됨]을 사용하는 것을 제외하고는, 상기와 동일한 과정을 사용하여, 실시예 7a를 제공한다:



1-(2-나프틸)-클로로에탄 대신 1-(4-브로모페닐)-클로로에탄을 사용하는 것을 제외하고는, 상기와 동일한 과정을 사용하여, 실시예 7b를 제공한다:



실시예 8



단계 1

15(10.1g, 20.14mmol, 1당량)/90ml 무수 THF에 KHMDS(0.5M, 44ml, 1.1당량)을 N_2 하 실온에서 가한다. 1시간 동안 교반시킨 후, 케톤(반응식 5 참조)(4.8g, 1.2당량)을 가하고, 혼합물을 24시간 동안 90°C로 가열한다. 반응물을 물로써 급냉시키고, EtOAc로 추출한다. 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 섬광 크로마토그래피(EtOAc:헥산, 1:10)하여 15a를 백색 고체(4.15g, 62% 수율)로서 수득한다:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (s, 9 H), 2.38 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.70 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 6.40 (s, 1 H), 7.20 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 8.00 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

단계 2

중간체 15a(0.9g, 2.72mmol, 1당량)를 실온에서 CH_2Cl_2 (10ml) 및 MCPBA(1.87g, 50%, 2당량)에 24시간 동안 용해시킨다. 10% Na_2SO_3 (10ml)을 가하고, 유기 층을 $NaHCO_3$ 로 추가로 세척한다. $MgSO_4$ 로 건조시킨 후, 용매를 제거하고, 잔사를 CH_3OH 에 재용해시킨다. Pd/C(0.1g)를 가하고, 상기 반응을 실온에서 H_2 발룬 하에 3시간 동안 수행한다. 셀라이트를 통하여 여과시킨 후, 섬광 크로마토그래피(EtOAc:헥산, 1:1)하여 15b를 백색 고체(0.5g, 56% 수율)로서 제공한다:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.30-1.60 (m, 4 H), 1.40 (s, 9 H), 2.78 (s, 2 H), 3.00-3.16 (m, 2 H), 3.70-3.90 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 7.20 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.90 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 29.64, 29.69, 30.28, 37.84, 50.49, 53.23, 70.70, 80.57, 129.52, 130.43, 131.55, 142.83, 155.69, 167.88.

$C_{19}H_{28}NO_5$ (M + 1)에 대한 HRMS 계산치 : 350.1967; 실측치 : 350.1968.

단계 3

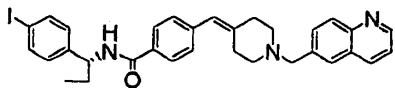
15b(0.56g, 0.968mmol, 1당량)를 40°C에서 20시간 동안 THF(2ml) 중의 LiOH $\cdot$ H_2O (40mg), CH_3OH (2ml) 및 H_2O (2ml)와 함께 교반시킨다. 용매를 제거하고, 용액을 진한 HCl로 처리하여 pH 1을 수득한다. CH_2Cl_2 로 추출하여 산 0.45g을 84% 수율로 수득한다:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40-1.65 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 2.80 (s, 2 H), 3.00-3.20 (m, 2 H), 3.80-3.95 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 8.00 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz).

상기 산(215mg, 0.371mmol, 1당량)을 DMF 1ml 중의 R- α -에틸-4-요오도-벤질아민(97mg, 1당량), HATU(142mg, 1당량), 위니그스 염기(Hunig's base)(0.14ml, 2당량)와 혼합하고, 1.5시간 동안 교반시킨다. 조 물질을 EtOAc로 추출하고, $MgSO_4$ 상으로 건조시킨다. 용매를 제거한 후, 조 물질을 4M HCl/디옥산(2ml)으로 5시간 동안 처리한다. 용매를 제거하고, 포화 Na_2CO_3 로 염기성화한다. CH_2Cl_2 로 수회 추출한 다음 용매를 제거하여 목적 생성물을 제공한다. 이어서, 이를 CH_2Cl_2 (5ml) 중의 6-포밀퀴놀린(65mg, 1.1당량) 및 $NaBH(OAc)_3$ (89mg, 1.1당량)으로 즉시 39시간 동안 처리한다. 조 물질을 포화 Na_2CO_3 로 세척한 다음, CH_2Cl_2 로 추출한다. 섬광 크로마토그래피(CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH , 98:2:1)하여 표제 화합물 39mg을 23% 수율로 수득한다:

¹HNMR (CDCl₃): δ 0.98 (t, 3 H, J = 7.4 Hz), 1.30 (br s, 1 H), 1.50 (d, 2 H, J = 13.2 Hz), 1.70-1.80 (m, 2 H), 1.80-2.00 (m, 2 H), 2.35 (t, 2 H, J = 10.9 Hz), 2.62 (d, 2 H, J = 11.2 Hz), 2.80 (s, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 5.00 (q, 1 H, J = 7.5 Hz), 6.30 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.05 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.24 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.40 (dd, 1 H, J = 4.2, 8.2 Hz), 7.60-7.77 (m, 6 H), 8.02 (d, 1 H, J = 9.1 Hz), 8.10 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 8.90 (d, 1 H, J = 4.1 Hz). C₃₂H₃₅IN₃O₂ (M + 1)에 대한 HRMS 계산치 : 620.1774; 실측치 : 620.1769.

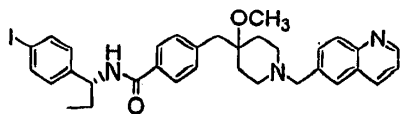
출발 물질로서 15a를 사용하여 단계 3의 과정을 수행하여, 실시예 8A를 수득한다:



¹HNMR (CDCl₃): δ 0.99 (t, 3 H, J = 7.2 Hz), 1.80-1.90 (m, 2 H), 2.40-2.70 (m, 8 H), 3.73 (s, 2 H), 5.00 (q, 1 H, J = 7.2 Hz), 6.29 (s, 1 H), 6.32 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.09 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.20 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.40 (dd, 1 H, J = 4.4, 8.3 Hz), 7.65 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.69 (d, 2 H, J = 8.0 Hz); 7.76 (d, 1 H, J = 7.2 Hz), 8.07 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 8.13 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 8.88 (d, 1 H, J = 4.0 Hz).

C₃₂H₃₃IN₃O (M + 1)에 대한 HRMS 계산치: 602.1668; 실측치: 602.1657.

다음 실시예 8B의 화합물은 무수 THF(5ml)에 용해시키고, NaH(60%, 0.2g, 10당량) 및 CH₃I(1ml)로 처리함으로써 3급 알코올 15b(0.19g, 0.54mmol, 1당량)으로부터 제조한다:



상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 반응물을 CH₃OH로 급냉시킨 후, 용매를 제거하고, CH₂Cl₂로 추출한 다음, 섬광 크로마토그래피(EtOAc:헥산, 1:3)하여 목적하는 메틸 에테르(46mg, 23%)를 제공한다:

¹HNMR (CDCl₃): δ 1.42 (s, 9 H), 1.35-1.50 (m, 2 H), 1.60-1.70 (m, 2 H), 2.80 (s, 2 H), 2.90-3.10 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.70-3.85 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.20 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.99 (d, 2 H, J = 8.1 Hz).

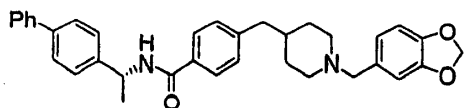
상기 메틸 에테르를 40°C에서 60시간 동안 1M 물/0.5ml THF/0.5ml CH₃OH 중의 LiOH · H₂O(58mg)으로 처리한다. 용매를 제거하고, pH를 1로 조정한다. EtOAc로 추출하고, MgSO₄ 상으로 건조시켜 상응하는 산(45mg)을 수득한다:

¹HNMR (CDCl₃): δ 1.42 (s, 9 H), 1.40-1.50 (m, 2 H), 1.60-1.70 (m, 2 H), 2.80 (s, 2 H), 2.90-3.10 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.70-3.85 (m, 2 H), 7.20 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 8.02 (d, 2 H, J = 8.1 Hz).

상기 산(45mg)을 0.5ml DMF 중의 R-α-에틸-4-요오도-벤질아민(37mg, 1.1당량), HATU(49mg, 1당량) 및 위니그스 염기 2당량으로 24시간 동안 처리한다. 후처리 후, 조 물질 74mg을 수득한다. 이 물질을 4M HCl/디옥산(2ml)에 용해시키고, 밤새 교반시킨다. 용매를 제거한 후, 조 물질을 pH 10이 되도록 염기성화하고, EtOAc로 추출한다. 이로써 수득된 생성물의 대략 절반(30mg, 0.061mmol)을 CH₂Cl₂ (4ml) 중의 6-포밀퀴놀린(76mg, 8당량) 및 NaBH(OAc)₃ (103mg, 8당량)으로 22시간 동안 처리한다. 조 물질을 포화 Na₂CO₃로 세척한 다음, CH₂Cl₂로 추출한다. 섬광 크로마토그래피(CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH, 98:2:1)하여 표제 화합물 32mg을 제공한다:

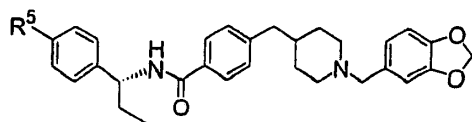
^1H NMR (CDCl_3): δ 0.98 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.50-1.70 (m, 4 H), 1.80-1.90 (m, 2 H), 2.2-2.00-2.40 (m, 2 H), 2.55-2.70 (m, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 4.90 (s, 1 H), 5.00 (q, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 6.40 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (m, 1 H), 7.60-7.80 (m, 5 H), 8.02 (m, 1 H), 8.10 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 8.95 (m, 1 H).

실시예 9

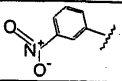
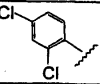
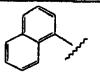
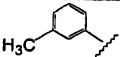
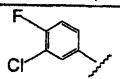
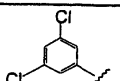
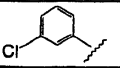
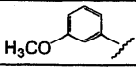
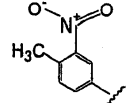


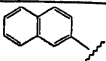
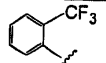
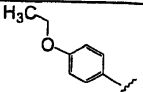
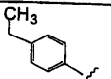
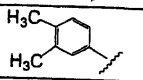
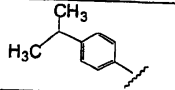
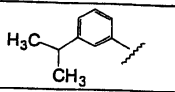
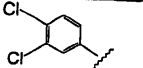
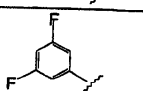
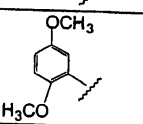
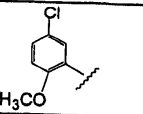
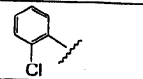
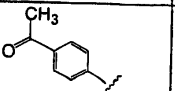
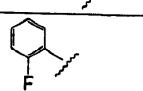
아르고포어-MB-CHO 수지 상의 요오다이드 동족체[일반적인 합성 과정에 기재된 바와 같이 제조됨, 100mg, 0.7mmol/g, 0.07mmol]를 0.5ml DMF 중의 페닐보론산(42mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8mg), K_2CO_3 (100mg)와 혼합한다. 이 혼합물을 Ar 하 40°C 에서 12시간 동안 교반시킨다. 조 물질을 5% KCN/DMF, 물, CH_3OH , CH_2Cl_2 로 세척하고, 최종 생성물을 10% TFA/ CH_2Cl_2 로 절단시키고 TFA 염으로서 건조시킨다. LCMS Rt 4.83분, 관찰된 질량 533 ($\text{M} + \text{H}$).

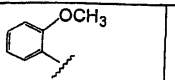
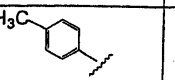
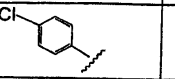
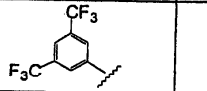
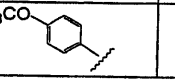
상기 과정을 수행하고 적당한 방향족 할라이드를 사용하여 다음 식의 표 3의 실시예를 제조한다:



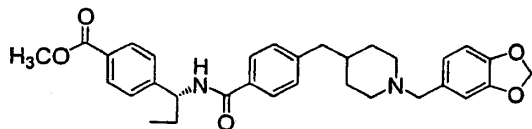
상기식에서, R^5 는 다음 표에 정의된 바와 같다:

실시예	R ⁵	Rt(분)	관찰된 질량 (m+H)
9-1		4.36	589
9-2		4.61	547
9-3		4.56	592
9-4		5.26	615
9-5		5.06	597
9-6		4.86	561
9-7		4.96	599
9-8		5.46	615
9-9		4.86	561
9-10		5.01	615
9-11		4.96	581
9-12		4.61	577
9-13		4.76	606

9-14		5.16	597
9-15		4.86	615
9-16		4.86	591
9-17		5.16	575
9-18		5.16	575
9-19		5.46	589
9-20		5.36	589
9-21		5.31	615
9-22		4.81	583
9-23		4.56	607
9-24		4.96	611
9-25		4.86	581
9-26		4.36	589
9-27		4.71	565

9-28		4.71	577
9-29		4.96	561
9-30		5.06	581
9-31		5.36	683
9-32		4.66	577

실시예 10



아르고포어-MB-CHO 수지 상의 요오다이드 동족체(100mg, 0.7mmol/g, 0.07mmol)를 CH₃OH(10ml) 중의 Pd(OAc)₂ (50mg), Et₃N(0.2ml) 및 Ph₃P(0.1g)와 혼합한다. 이 혼합물을 CO 대기 하에 50°C에서 12시간 동안 교반시킨다. 조 물질을 물, CH₃OH, CH₂Cl₂로 세척하고, 최종 생성물을 10% TFA/CH₂Cl₂로 절단시키고 TFA 염으로서 건조시킨다. 섬광 크로마토그래피(CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH, 98:2:1)하여 목적 생성물(19mg)을 수득한다:

¹HNMR (CDCl₃): δ 1.00 (t, 3 H, J = 7.4 Hz), 1.30 (m, 2 H), 1.50 (m, 3 H), 1.70-2.00 (m, 4 H), 2.58 (d, 2 H, J = 6.8 Hz), 2.90 (d, 2 H, J = 11.5 Hz), 3.40 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 5.10 (q, 1 H, J = 7.6 Hz), 5.99 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.70 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 7.20 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.40 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.66 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 8.00 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

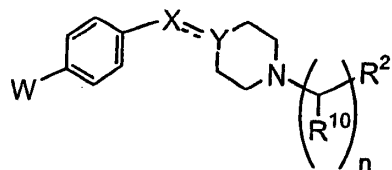
LC-MS Rt 4.36 분, 관찰된 질량 528 (M + H).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 용매화물:

화학식 I



상기식에서,

W는 R¹-CR³R¹²NR⁴C(O)- 또는 R¹¹C(O)NR⁴-이고;

점선은 임의의 이중 결합이며;

X는 -CHR⁸-, -C(O)-, -C(=NOR⁹)-이거나, 또는 이중 결합이 존재하는 경우에는 -CR⁸=이고;

Y는 ---CH--- , ---C(OH)--- , $\text{---C(C}_1\text{---C}_4\text{ 알콕시)---}$ 이거나, 또는 이중 결합이 존재하는 경우에는 ---C= 이며;

R¹은 R⁵-(C₃-C₈)사이클로알킬, R⁵-(C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬, R⁵-아릴, R⁵-아릴-(C₁-C₆)알킬, R⁵-헤테로아릴, R⁵-헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, R⁵-헤테로사이클로알킬 또는 R⁵-헤테로사이클로알킬(C₁-C₆)알킬이고;

R²는 R⁶-아릴 또는 R⁶-헤테로아릴이며;

n은 1, 2 또는 3이고;

R³은 C₁-C₆알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

R⁴는 H 또는 C₁-C₆알킬이고;

R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알콕시, $-CF_3$, (C_1-C_6) -알콕시카보닐, $-SO_2NHR^4$, $-C(O)NHR^4$, $-NR^4C(O)NHR^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4SO_2R^4$, R^{13} -페닐 및 나프틸로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체이며;

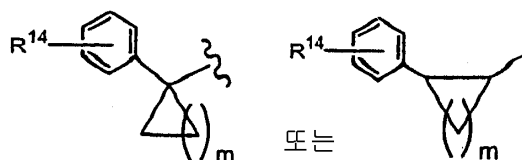
R^6 은 H, C_1-C_6 알킬, 할로겐, -OH, -SH, $-S(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, -CN, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬카복시, CF_3 , $-NO_2$, $-NH_2$, (C_1-C_6) 알킬아미노, 페닐, (C_1-C_6) -알콕시카보닐 및 R^7 -페녹시로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체이거나, 또는 인접한 환 탄소 원자는 그룹 $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-O(CH_2)_{2-3}-$ 또는 $-O(CF_2)O-$ 와 함께 환을 형성하며;

R^7 은 H, C_1-C_6 알킬, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알콕시 및 CF_3 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고;

R^8 은 H, C_1-C_6 알킬 또는 (C_1-C_4) 알콕시- (C_1-C_4) 알킬이며;

R^9 는 H, C_1-C_6 알킬 또는 아릴- (C_1-C_4) 알킬이고;

R^{10} 은 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;



R^{11} 은 이거나, 또는 R^2 가 R^6 -헤테로아릴이거나 R^{10} 이 H가 아닌 경우에는, R^{11} 이 R^5 -페닐(C_0-C_2)알킬일 수도 있고;

m 은 1, 2, 3, 4 또는 5이며;

R^{12} 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{13} 은 H, C_1-C_6 알킬, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$ 및 $-C(O)CH_3$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이며;

R^{14} 는 H, C_1-C_6 알킬, 할로겐, -OH, C_1-C_6 알콕시 및 CF_3 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, W가 $R^1-CR^3R^{12}NR^4C(O)-$ 인 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R^1 이 R^5 -페닐인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, R^2 가 R^6 -아릴인 화합물.

청구항 5.

제5항에 있어서, R^{10} 이 H이고, n 이 1인 화합물.

청구항 6.

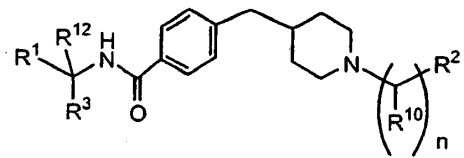
제1항에 있어서, X가 $-CHR^8$ 이고 Y가 CH인 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서, X 및 Y가 이중 결합을 형성하는 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, 다음 식의 화합물

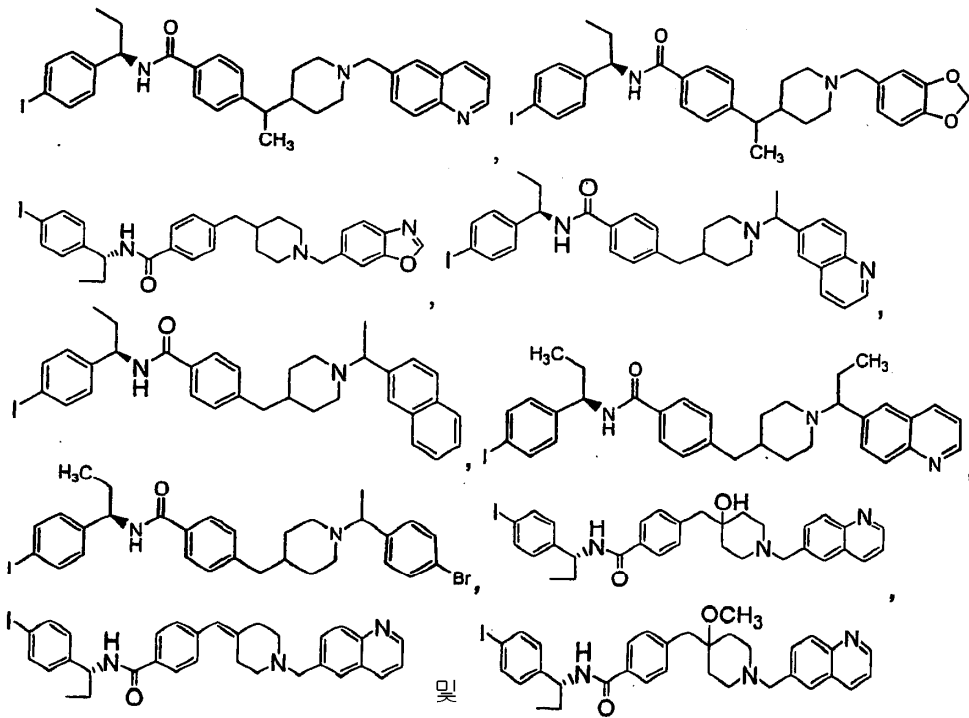


[여기서, 해당 라디칼은 다음과 같다:

$R^1-CR^{12}R^3-$	$\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} \begin{matrix} R^2 \\ (R^{10})_n \end{matrix}$

]

및 다음 식의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



청구항 9.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10.

이상 식욕 장애 또는 당뇨병을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항의 화합물의 용도.